

Том 94, Номер 7

ISSN 0044-460X

Июль 2024



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 7, 2024

Синтез формилфенил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилатов и их (Е)-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-илиминометильных производных <i>Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, Н. А. Жуковская, И. А. Колесник, Е. Н. Маргун, С. С. Ковальская, К. А. Алексеева, Н. А. Логвиненко, Д. И. Меньшикова, М. С. Григорьев, В. И. Поткин</i>	786
Синтез нитронов на основе тритерпеновых C ³ -гидроксиламинов лупанового ряда <i>Н. Г. Комиссарова, А. В. Орлов, Л. В. Спирихин</i>	805
Селективный синтез аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты с помощью N-оксифталимида и N,N'-дициклогексилкарбодиимида <i>А. И. Файрушина, С. Ф. Петрова, Л. А. Балтина</i>	815
Бис(N-алкил-N-дифенилфосфинилметил)амиды дигликолевой кислоты: синтез и данные спектроскопии ЯМР ¹ H, ¹³ C, ³¹ P <i>О. И. Артющин, Е. В. Шарова, К. В. Царькова, А. С. Перегудов, Н. А. Бондаренко</i>	823
Реакция пиримидин-2-сульфенилхлорида с алкилвиниловыми и аллиловыми эфирами <i>Р. С. Ишигеев, С. В. Амосова, В. А. Потапов</i>	836
Синтез тетраоксакаликсаренов на основе этилпентафторбензоата. Влияние полярности растворителя и природы основания <i>Х. Хань, В. Н. Ковтонюк, Ю. В. Гатилов, В. И. Краснов</i>	843
Химическая устойчивость соединений Ln[(UO ₂) ₃ O _{3.5} (OH) ₂]·5H ₂ O (Ln = La, Ce, Pr и Nd) в водных растворах <i>О. В. Нипрук, К. А. Клиньшова, О. Н. Тумаева, Г. Н. Черноруков, Р. В. Абражеев, М. В. Куземко</i>	856
Порошковые промоторы адгезии резин на основе гидролизного лигнина <i>Л. А. Кувишинова, Е. В. Удоратина, Ю. С. Карасева, Е. Н. Черезова, А. А. Лобинский</i>	868

СИНТЕЗ ФОРМИЛФЕНИЛ-1-ОКСО-1,2,3,6,7,7а-ГЕКСАГИДРО-3а,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7-КАРБОКСИЛАТОВ И ИХ (Е)-1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛИМИНОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

© 2024 г. Е. А. Дикусар^{1,*}, Е. А. Акишина¹, Н. А. Жуковская¹, И. А. Колесник¹,
Е. Н. Маргун¹, С. С. Ковальская¹, К. А. Алексеева², Н. А. Логвиненко²,
Д. И. Меньшикова², М. С. Григорьев³, В. И. Поткин¹

¹ Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 220072 Беларусь

² Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

³ Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук,
Москва, 119071 Россия

*email: evgen_58@mail.ru

Поступило в редакцию 17 октября 2024 г.

После доработки 23 октября 2024 г.

Принято к печати 24 октября 2024 г.

Взаимодействием 4-гидрокси-3-метокси-, 4-гидрокси-3-этокси- и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидов с замещенными изоиндолакарбоновыми кислотами {2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой, 2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой, 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2Н,10bН-8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоновой, 2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой} в дихлорметане в присутствии дициклогексилкарбодиимида получены новые производные 3а,6-эпоксиизоиндолкарбоновой кислоты по карбоксильной группе. Конденсацией эпоксиизоиндолкарбоксилатов с 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-оном в метаноле синтезированы соответствующие (Е)-азометины.

Ключевые слова: изоиндол, 4-аминоантипирин, ванилин, ванилаль, изованилин, сложные эфиры, азометины, лекарственные средства

DOI: 10.31857/S0044460X24070016, **EDN:** SMHSLM

ВВЕДЕНИЕ

Многоцелевые препараты в последнее время привлекают большое внимание как многообещающие инструменты для борьбы с большинством сложных заболеваний, патогенез которых зависит от набора биохимических процессов и нескольких биорецепторов, работающих одновременно, и, таким образом, являются новым фокусом исследований во

всем мире [1, 2]. Высокоселективные или специфические терапевтические агенты, направленные на отдельные молекулярные мишени, оказались неэффективными из-за многофакторной природы ряда заболеваний и выработки резистентности у микроорганизмов, поэтому принципы в разработке лекарств пересматриваются. Объединения двух или более биологически активных фрагментов через линкер для формирования нового полифармако-

форного гибридного соединения является эффективной стратегией при разработке перспективных многоцелевых лекарственных препаратов.

Целью этой работы является разработка эффективных подходов к синтезу соединений, объединяющих в своей структуре функционализированный изоиндолный и 4-аминоантипириновый фрагменты. В качестве линкеров, позволяющих объединить эти фрагменты, мы использовали ванилин, этилванилин и изованилин. Такой выбор линкеров определялся их низкой токсичностью и высокой реакционной способностью. При этом различное расположение реакционных центров, гидроксильной и альдегидной групп ванилина и изованилина, позволяет получать молекулы аналогичной функциональности, но различной геометрии, тем самым позволяя рассчитывать на различия в их биологической активности.

Соединения, содержащие фармакофорный изоиндолный фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности: антимикробную [3, 4], цитотоксическую [3–5], ингибирующую активность по отношению к ферментам [4, 6–8], анальгетическую [9]. В свою очередь, производные 4-аминоантипирина обладают антимикробной, антиоксидантной, противовоспалительной активностью [10–14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве носителей изоиндолного фрагмента выбраны легкодоступные производные 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-

карбоновой кислоты **1–5**, синтез и биологический потенциал которых описаны ранее [15–20] (схема 1).

Взаимодействием исходных соединений **1–4** с ванилином или этилванилином в хлористом метиле в присутствии дициклогексилкарбодиимида получены соответствующие карбоксилаты **6–13**, **31**, **32** (схема 2, табл. 1). Изованилин в тех же условиях приводил к образованию производных **22–25**, **33**. Выход целевых альдегидозэфиров составлял 60–74%.

Кипячением альдегидокарбоксилатов **6–13**, **22–25** и **31–33** с 4-аминоантипирином в метаноле получены целевые соединения **14–21**, **26–29** и **34–36** с выходом 59–73% (табл. 1).

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Так, в ИК спектрах карбоксилатов **6–13**, **22–25** и **31–33** присутствуют полосы колебаний трех карбонильных групп: сложноэфирной в области $\sim 1760\text{ см}^{-1}$, альдегидной при $\sim 1700\text{ см}^{-1}$ и лактамной в области $\sim 1680\text{ см}^{-1}$. В ИК спектрах наблюдаются также полосы валентных колебаний двойных связей $\text{C}=\text{C}$ и связей $\text{C}-\text{O}$. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы, характерные для эпоксиизоиндолонного фрагмента H^7 (2.88–3.03 м. д.) и H^{7a} (2.97–3.06 м. д.), а также сигналы ароматических ядер в области 7.05–7.89 м. д. Спектры ^{13}C ЯМР образцов **14–21**, **26–29** и **34–36** также хорошо согласуются с представленными структурами. В частности, в спектрах присутствуют характерные сигналы атомов углерода карбониль-

Схема 1.

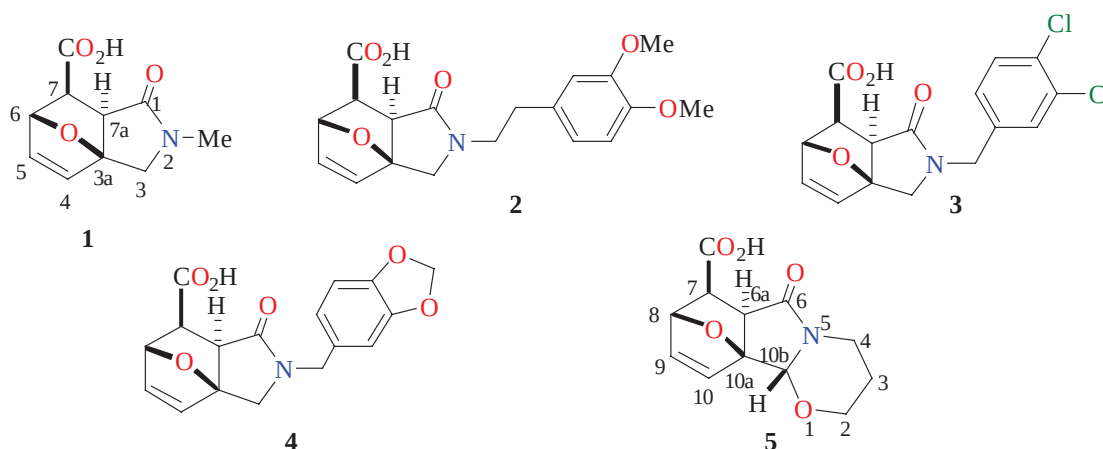
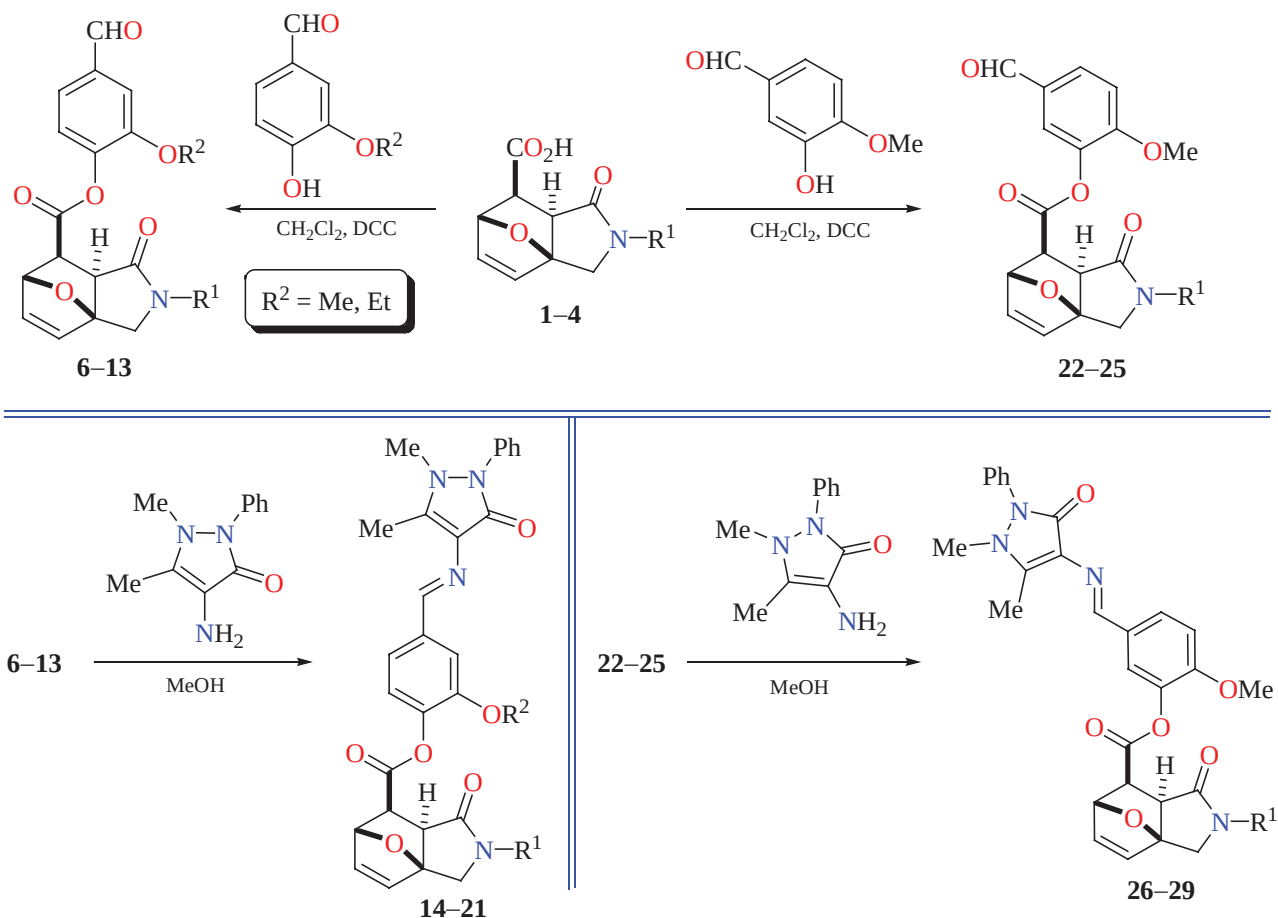


Схема 2.



ных групп C=O_{амид} (168.8–169.8 м. д.), C=O_{эфир} (170.2–170.8 м. д.) и C=O_{альдегид} (191.2–191.4 м. д.).

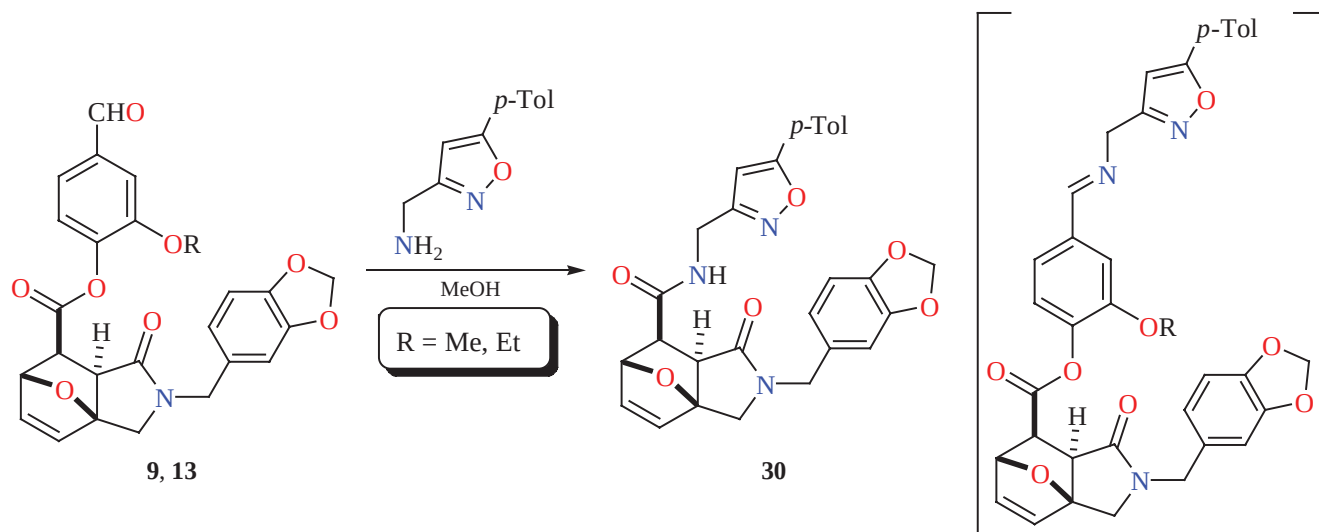
В ИК спектрах пиразольных производных 14–21, 26–29 и 34–36 наблюдаются полосы колебаний

двух карбонильных групп с частотой ~1760 см⁻¹ (сложный эфир) и ~1680 см⁻¹ (лактам), полосы колебаний двойных C=N и C=C связей в области 1620–1660 см⁻¹. Наиболее информативными явля-

Таблица 1. Выходы соединений 6–29.

R ¹	R ²	Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
Me	Me	6	74	14	59	22	72
CH ₂ CH ₂ [3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃]	Me	7	66	15	66	23	64
CH ₂ (2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃)	Me	8	68	16	68	24	65
CH ₂ [3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃]	Me	9	70	17	69	25	66
Me	Et	10	71	18	62	26	64
CH ₂ CH ₂ [3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃]	Et	11	68	19	63	27	71
CH ₂ (2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃)	Et	12	67	20	71	28	73
CH ₂ [3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃]	Et	13	72	21	72	29	66

Схема 3.



ются сигналы в спектрах ЯМР ^1H , в которых присутствует один сигнал протона иминного фрагмента при 9.40–9.70 м. д., что указывает на вероятное образование *E*-изомеров оснований Шиффа **14–21**, **26–29** и **34–36** [21–23].

Следует отметить, что бензо[*d*][1,3]диоксольный фрагмент соединений **9**, **17**, **25** и **29**, входящий в структуру природных ароматических веществ, в частности, сафрола и гелиотропина [24, 25], также может рассматриваться в качестве фармакофорного фрагмента, поскольку установлено его участие в клеточных редокс-процессах при посредничестве цитохрома Р-450 [26].

Попытка синтеза азометинов, аналогичных соединениям **14–21**, **26–29**, при использовании [5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метанамина вместо целевых соединений, привела к получению амида **30** с выходом 66% (схема 3).

6-Оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоновую кислоту **5** (схема 4) подвергали аналогичным превращениям. Этерификация протекала с выходом 60–73%. Выход оснований Шиффа составил 70–73%. Строение карбоксилатов **31–33** и азометинов **34–36** также подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии.

С учетом того, что альдимины типа **14–21**, **26–29** и **34–36** теоретически могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров по расположению заместителей относительно связи $\text{C}=\text{N}$, проведен рентгеноструктурный анализ двух представителей полученной серии оснований Шиффа. Молекулярное строение соединений **26** и **36** представлено на рис. 1. Данные РСА для этих образцов наглядно демонстрируют, что упомянутые выше азометины существуют в виде *E*-изомеров. Принимая во внимание эти сведения и тот факт, что в спектрах ЯМР соединений **14–21**, **26–29** и **34–36** наблюдается лишь один набор сигналов, мы приписываем всем продуктам конденсации альдегидов с аминокантипирином *E*-конфигурацию.

Подробная кристаллографическая информация для соединений **26** и **36** приведена в Дополнительных материалах. Основные кристаллографические параметры молекул отражены в табл. 2. В молекулах **26** и **36** присутствуют внутримолекулярные водородные связи типа $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ (рис. 1, табл. S4 и S8, см. Дополнительные материалы). Объединение молекул в трехмерную структуру осуществляется за счет водородных связей типа $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$. Кристаллической упаковке соединения **26** (рис. 2) трудно приписать какой-либо тип, в то время как кристаллическая упаковка соединения **36** (рис. 3) имеет выраженный слоистый характер.

Схема 4.

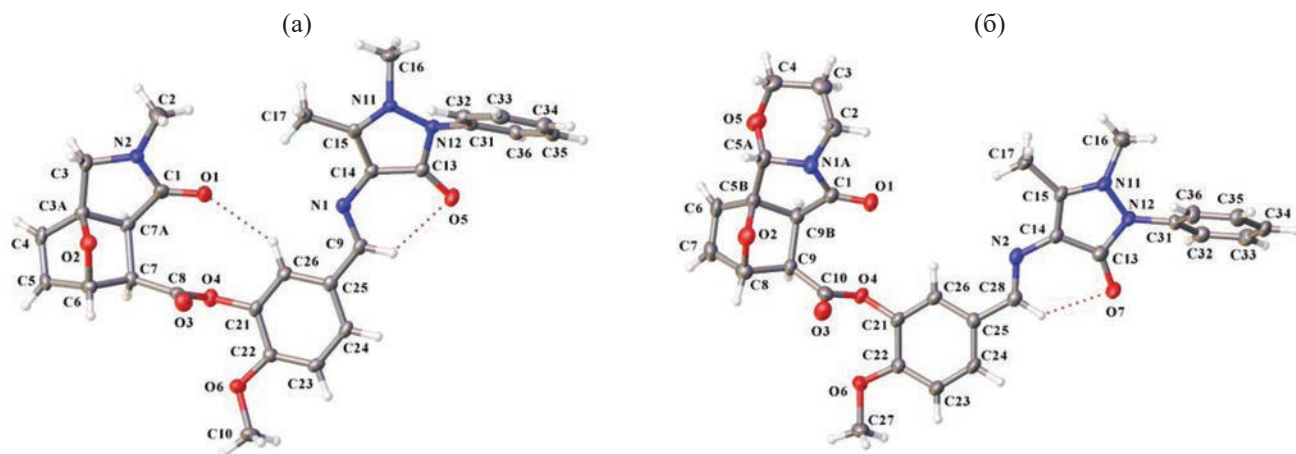
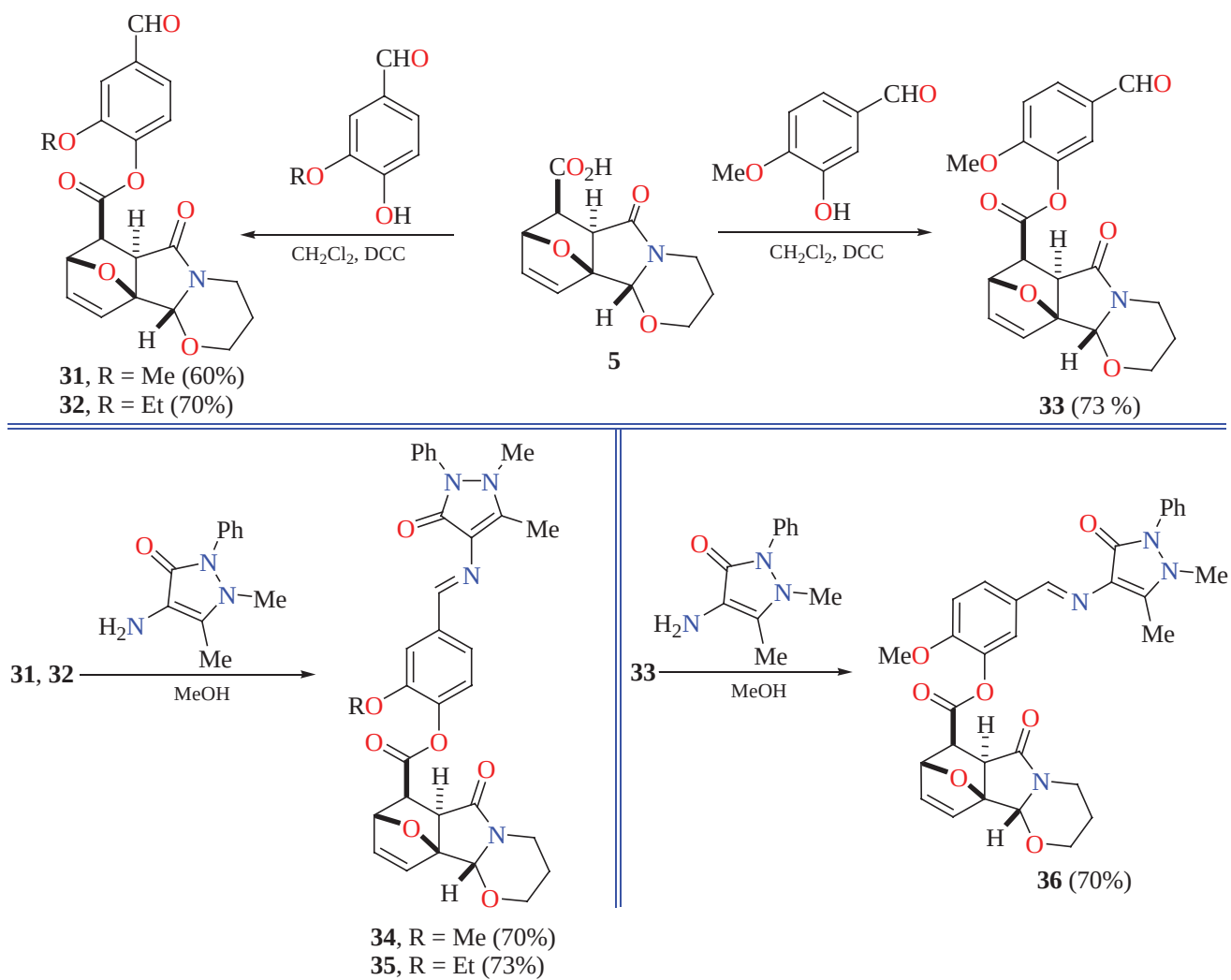


Рис. 1. Общий вид молекул соединений 26 (а) и 36 (б) в кристалле.

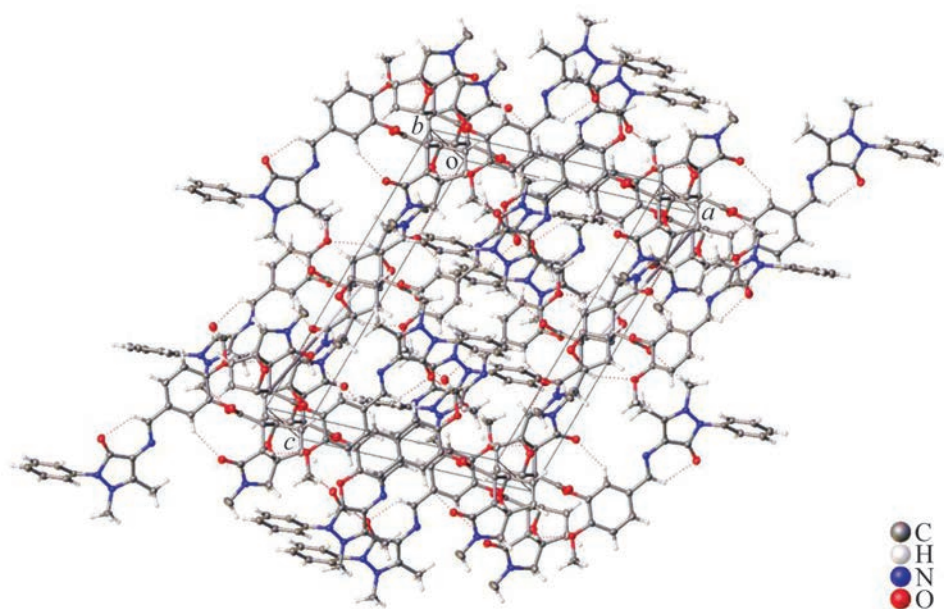


Рис. 2. Упаковка молекул соединения **26** в кристалле.

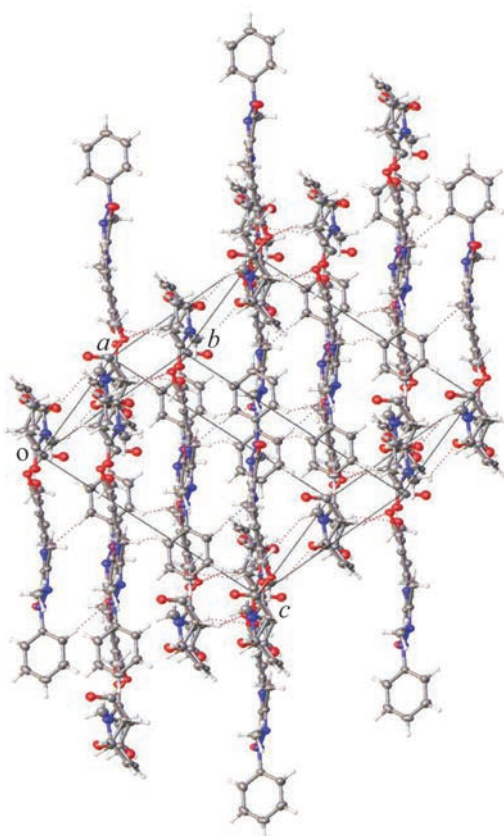


Рис. 3. Упаковка молекул соединения **36** в кристалле.

Таблица 2. Кристаллографические данные для соединений **26** и **36**.

Параметр	26	36
Брутто-формула	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₆	C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₇
CCDC	2387688	2387689
<i>M</i>	528.55	570.59
Температура, К	100(2)	100(2)
Кристаллическая система	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	14.166(2)	10.0780(17)
<i>b</i> , Å	10.0502(13)	10.5112(17)
<i>c</i> , Å	18.741(2)	15.083(2)
α, град	90	74.528(6)
β, град	106.407(4)	77.780(7)
γ, град	90	67.877(6)
<i>V</i> , Å ³	2559.5(6)	1415.4(4)
<i>Z</i>	4	2
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.372	1.339
μ, мм ⁻¹	0.098	0.096
<i>F</i> (000)	1112.0	600.0
Размер кристалла, мм ³	0.32×0.3×0.08	0.26×0.16×0.06
Излучение	MoK _α (λ = 0.71073)	MoK _α (λ = 0.71073)
2Θ, град	7.062–60	7.102–59.998
Диапазон изменения индексов	–19 ≤ <i>h</i> ≤ 19, –14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, –26 ≤ <i>l</i> ≤ 26	–14 ≤ <i>h</i> ≤ 13, –14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, –20 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Всего отражений	32138	24433
Независимых отражений	7369 [<i>R</i> _{int} = 0.1717, <i>R</i> _{sigma} = 0.1622]	8218 [<i>R</i> _{int} = 0.1558, <i>R</i> _{sigma} = 0.2657]
Число уточняемых параметров	356	382
Критерий согласия по <i>F</i> ²	0.973	0.928
Окончательные значения индексов <i>R</i> [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0679, <i>wR</i> ₂ = 0.1310	<i>R</i> ₁ = 0.0817, <i>wR</i> ₂ = 0.1419
Окончательные значения индексов <i>R</i> [все данные]	<i>R</i> ₁ = 0.1737, <i>wR</i> ₂ = 0.1690	<i>R</i> ₁ = 0.2670, <i>wR</i> ₂ = 0.2063
Остаточная электронная плотность ρ _{min} /ρ _{max} , е/Å	0.52/–0.32	0.29/–0.35

Отметим, что полученные на последних стадиях соединения, содержащие в своей структуре конденсированные изоиндолный и тетрагидрооксазиновый циклы, являются аналогами препаратов с противовирусным действием [27, 28].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе исследования разработаны препаративные методы синтеза оригинальных гетероциклических производных, содержащих в своей структуре два или три фармакофорных фрагмента и

представляющих интерес в качестве объектов для биотестирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl₃ или ДМСО-*d*₆ (**30**) относительно остаточных сигналов растворителя. ВЭЖХ-МС исследования выполнены с использованием жидкостного

хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6×50 мм, 1.8 мкм). Мобильная фаза – вода, содержащая 0.05% (по объему) муравьиной кислоты–ацетонитрил (от 40 до 90% за 10 мин). Скорость элюирования – 0.5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄.

Формилфенилоксогидроэпоксиизоиндол-карбоксилаты 6–13, 22–25 и 31–33 (общая методика). Смесь 2 ммоль кислоты, 2 ммоль формилфенола, 0.02 г (0.17 ммоль) 4-диметиламинопиридина растворяли в 20 мл дихлорметана и при охлаждении до 0°C перемешивали 15 мин. К полученному раствору в один прием прибавляли 0.41 г (2 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и перемешивали 1 ч при 0°C, затем еще 24 ч при 23°C. Осадок дициклогексилмочевины отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре. Целевые соединения очищали методом жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 100–160 мкм, элюент – дихлорметан.

2-Метокси-4-формилфенил-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат (6). Выход 74%, бесцветные кристаллы, т. пл. 169–170°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1766, 1698, 1678 (C=O), 1596, 1504 (C=C), 1274, 1125 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.92 с (3H, NCH₃), 2.93 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 2.99 д (1H, H^{7a}, ²J 9.0 Гц), 3.76 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.89 с (3H, OCH₃), 4.01 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 5.32 д (1H, H⁶, ³J 2.0 Гц), 6.51 д. д (1H, H⁵, ³J 6.0, 2.0 Гц), 6.56 д (1H, H⁴, ³J 6.0 Гц), 7.46 с (1H, H³_{Ar}), 7.47 д (1H, H⁶_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 7.60 д (1H, H⁵_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 9.92 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 30.07 (NCH₃), 44.73 (C⁷), 50.74 (C³), 51.46 (C^{7a}), 55.99 (OCH₃), 81.68 (C⁶), 88.73 (C^{3a}), 110.13 (C⁴), 124.33 (C⁵), 125.18 (CH_{Ar}), 134.89 (C_{Ar}), 135.56 (CH_{Ar}), 136.87 (CH_{Ar}), 144.92 (C_{Ar}), 151.83 (C_{Ar}), 169.50 (C=O_{амид}), 170.33 (C=O_{эфир}), 191.32 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 344 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 63.23; H 5.18; N 3.89. C₁₈H₁₇NO₆. Вычислено, %: C 62.97; H 4.99; N 4.08. M 343.34.

2-Метокси-4-формилфенил-2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат (7). Выход 66%, бесцветные кристаллы, т. пл. 140–142°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1760, 1686 (C=O), 1592, 1516, 1504 (C=C), 1266, 1118 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.82 м (2H, NCH₂CH₂), 2.89 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 2.99 д (1H, H^{7a}, ²J 9.0 Гц), 3.50 д. т (1H, NCH₂CH₂, ²J 14.0, ³J 7.0 Гц), 3.59 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.65 д. т (1H, NCH₂CH₂, ²J 14.0, ³J 7.0 Гц), 3.80 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 5.31 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 6.48 д. д (1H, H⁵, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.50 д (1H, H⁴), 6.75 м (3H, H_{Ar}), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.59 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 9.93 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 33.49 (NCH₂CH₂), 44.81 (C⁷), 44.84 (NCH₂CH₂), 49.61 (C³), 51.71 (C^{7a}), 55.77 (OCH₃), 55.80 (OCH₃), 56.00 (OCH₃), 81.68 (C⁶), 88.79 (C^{3a}), 110.15 (C⁴), 111.17 (CH_{Ar}), 112.04 (CH_{Ar}), 120.46 (CH_{Ar}), 124.28 (C⁵), 125.24 (CH_{Ar}), 131.10 (C_{Ar}), 134.93 (C_{Ar}), 135.61 (CH_{Ar}), 136.65 (CH_{Ar}), 144.94 (C_{Ar}), 147.50 (C_{Ar}), 148.82 (C_{Ar}), 151.84 (C_{Ar}), 169.44 (C=O_{амид}), 170.30 (C=O_{эфир}), 191.29 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 494 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 65.94; H 5.79; N 2.67. C₂₇H₂₇NO₈. Вычислено, %: C 65.71; H 5.51; N 2.84. M 493.51.

2-Метокси-4-формилфенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат (8). Выход 68%, бесцветные кристаллы, т. пл. 197–198°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1750, 1694 (C=O), 1602, 1503 (C=C), 1274, 1139 (C–O), 734, 707 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 3.03 д (1H, H⁷, ²J 9.0 Гц), 3.06 д (1H, H^{7a}, ²J 9.0 Гц), 3.76 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 3.97 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 4.63 д (1H, NCH₂, ²J 16.0 Гц), 4.75 д (1H, NCH₂, ²J 16.0 Гц), 5.39 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 6.55 д. д (1H, H⁵, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.75 д (1H, H⁴, ³J 5.5 Гц), 7.09 т (1H, H⁴_{дихлорфенил}, ³J 8.0 Гц), 7.24 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 7.35 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 7.44 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 7.49 с (1H, H³_{Ar}), 7.52 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 9.93 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 44.76 (C⁷), 45.01 (NCH₂), 48.75 (C³), 51.48 (C^{7a}), 56.08 (OCH₃), 81.79 (C⁶), 88.84 (C^{3a}), 110.13 (C⁴), 124.27 (C⁵), 125.32 (CH_{Ar}), 127.00 (CH_{Ar}), 127.80 (CH_{Ar}), 129.62 (CH_{Ar}), 133.25 (C_{Ar}), 135.01 (C_{Ar}), 135.52 (CH_{Ar}), 136.88 (CH_{Ar}), 137.87 (C_{Ar}), 144.86 (C_{Ar}),

151.87 (C_{Ar}), 157.59 (C_{Ar}), 169.31 ($C=O_{амид}$), 170.76 ($C=O_{эфир}$), 191.31 ($C=O_{альдегид}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 489 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 59.14; H 3.94; Cl 14.47; N 2.85. $C_{24}H_{19}Cl_2NO_6$. Вычислено, %: C 59.03; H 3.92; Cl 14.52; N 2.87. M 488.32.

2-Метокси-4-формилфенил-2-(бензо[*d*][1,3]-диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (9). Выход 70%, бесцветные кристаллы, т. пл. 146–147°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1758, 1690 ($C=O$), 1602, 1500 ($C=C$), 1275, 1116 ($C-O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.97 д (1H, H^7 , 2J 9.0 Гц), 3.02 д (1H, H^{7a} , 2J 9.0 Гц), 3.65 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 3.85 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 3.90 с (3H, OCH_3), 4.33 д (1H, NCH_2 , 2J 15.0 Гц), 4.54 д (1H, NCH_2 , 2J 15.0 Гц), 5.33 д (1H, H^6 , 3J 1.5 Гц), 5.89 с (2H, OCH_2O), 6.49 д. д (1H, H^5 , 3J 5.5, 1.5 Гц), 6.52 д (1H, H^4 , 3J 5.5 Гц), 6.71 м (3H, H_{Ar}), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.59 д (1H, H_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 9.92 с (1H, $H_{альдегид}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 44.87 (C^7), 46.40 (NCH_2), 47.98 (C^3), 51.74 (C^{7a}), 56.00 (OCH_3), 81.64 (C^6), 88.65 (C^{3a}), 100.98 (OCH_2O), 108.24 ($2CH_{Ar}$), 110.17 (C^4), 121.20 (CH_{Ar}), 124.23 (CH_{Ar}), 125.20 (C^5), 129.50 (C_{Ar}), 134.90 (C_{Ar}), 135.23 (CH_{Ar}), 136.71 (CH_{Ar}), 144.93 (C_{Ar}), 147.04 (C_{Ar}), 147.97 (C_{Ar}), 151.84 (C_{Ar}), 169.39 ($C=O_{амид}$), 170.31 ($C=O_{эфир}$), 191.30 ($C=O_{альдегид}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 464 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 65.03; H 4.71; N 2.97. $C_{25}H_{21}NO_8$. Вычислено, %: C 64.79; H 4.57; N 3.02. M 463.44.

4-Формил-2-этоксифенил-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (10). Выход 71%, бесцветные кристаллы, т. пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1759, 1698, 1681 ($C=O$), 1595, 1502 ($C=C$), 1271, 1121 ($C-O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.41 т (3H, CH_2CH_3 , 3J 7.0 Гц), 2.89 д (1H, H^7 , 3J 9.0 Гц), 2.90 с (3H, NCH_3), 2.97 д (1H, H^{7a} , 3J 9.0 Гц), 3.75 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 4.00 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 4.10 м (2H, CH_2CH_3), 5.30 д (1H, H^6 , 3J 1.5 Гц), 6.49 д. д (1H, H^5 , 3J 6.0, 1.5 Гц), 6.56 д (1H, H^4 , 3J 6.0 Гц), 7.42 с (1H, H^3_{Ar}), 7.43 д (1H, H^6_{Ar} , 3J 7.5 Гц), 7.54 д (1H, H^5_{Ar} , 3J 7.5 Гц), 9.89 с (1H, $H_{альдегид}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.59 (CH_2CH_3), 30.00 (NCH_3), 44.69 (C^7), 50.68 (C^3), 51.38 (C^{7a}), 64.36 (CH_2CH_3), 81.70 (C^6), 88.68 (C^{3a}), 111.06 (C^4), 124.17 (C^5), 124.83 (CH_{Ar}), 134.82 (C_{Ar}), 135.67 (CH_{Ar}), 136.52 (CH_{Ar}), 145.02 (C_{Ar}),

151.14 (C_{Ar}), 169.30 ($C=O_{амид}$), 170.28 ($C=O_{эфир}$), 191.33 ($C=O_{альдегид}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 358 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 64.02; H 5.58; N 3.89. $C_{19}H_{19}NO_6$. Вычислено, %: C 63.86; H 5.36; N 3.92. M 357.36.

4-Формил-2-этоксифенил-2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (11). Выход 68%, бесцветные кристаллы, т. пл. 147–148°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1746, 1675 ($C=O$), 1597, 1518, 1504 ($C=C$), 1278, 1159 ($C-O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.44 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.0 Гц), 2.82 м (2H, NCH_2CH_2), 2.88 д (1H, H^7 , 3J 9.0 Гц), 2.98 д (1H, H^{7a} , 2J 9.0 Гц), 3.50 д. т (1H, NCH_2CH_2 , 2J 14.0, 3J 7.0 Гц), 3.60 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 3.66 д. т (1H, NCH_2CH_2 , 2J 14.0, 3J 7.0 Гц), 3.81 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.14 м (2H, OCH_2CH_3), 5.31 д (1H, H^6 , 3J 1.5 Гц), 6.50 д. д (1H, H^5 , 3J 6.0, 1.5 Гц), 6.52 д (1H, H^4 , 3J 6.0 Гц), 6.76 м (3H, H_{Ar}), 7.45 м (2H, H_{Ar}), 7.54 д (1H, H_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 9.92 с (1H, $H_{альдегид}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.67 (OCH_2CH_3), 33.54 (NCH_2CH_2), 44.87 (NCH_2CH_2), 44.89 (C^7), 49.54 (C^3), 51.73 (C^{7a}), 55.74 (2C, OCH_3), 64.43 (OCH_2CH_3), 81.69 (C^6), 88.80 (C^{3a}), 111.08 (C^4), 111.10 (CH_{Ar}), 112.06 (CH_{Ar}), 120.46 (CH_{Ar}), 124.18 (C^5), 125.05 (CH_{Ar}), 131.13 (C_{Ar}), 134.95 (C_{Ar}), 135.77 (CH_{Ar}), 136.58 (CH_{Ar}), 145.10 (C_{Ar}), 147.52 (C_{Ar}), 148.83 (C_{Ar}), 151.21 (C_{Ar}), 169.31 ($C=O_{амид}$), 170.31 ($C=O_{эфир}$), 191.36 ($C=O_{альдегид}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 508 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 66.50; H 5.99; N 2.67. $C_{28}H_{29}NO_8$. Вычислено, %: C 66.26; H 5.76; N 2.76. M 507.54.

4-Формил-2-этоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (12). Выход 67%, бесцветные кристаллы, т. пл. 147–148°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1754, 1693 ($C=O$), 1600, 1503 ($C=C$), 1272, 1142 ($C-O$), 733, 707 ($C-Cl$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.45 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.0 Гц), 3.01 д (1H, H^7 , 2J 9.0 Гц), 3.04 д (1H, H^{7a} , 2J 9.0 Гц), 3.76 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 3.96 д (1H, H^3 , 2J 11.5 Гц), 4.14 м (OCH_2CH_3), 4.61 д (1H, NCH_2 , 2J 16.0 Гц), 4.75 д (1H, NCH_2 , 2J 16.0 Гц), 5.37 д (1H, H^6 , 3J 1.5 Гц), 6.54 д. д (1H, H^5 , 3J 6.0, 1.5 Гц), 6.75 д (1H, H^4 , 3J 5.5 Гц), 7.07 т (1H, $H^5_{дихлорфенил}$, 3J 8.0 Гц), 7.24 д (1H, H_{Ar} , 3J 8.0 Гц), 7.34 д (1H, H_{Ar} , 3J 8.0 Гц), 7.41 д (1H, H_{Ar} , 3J 8.0 Гц), 7.45 с (1H, H^3_{Ar}), 7.46 д (1H, H_{Ar} , 3J 8.0 Гц),

9.90 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.65 (OCH₂CH₃), 44.70 (NCH₂), 44.99 (C⁷), 48.73 (C³), 51.39 (C^{7a}), 64.46 (OCH₂), 81.81 (C⁶), 88.80 (C^{3a}), 111.07 (C⁴), 124.12 (C⁵), 125.00 (CH_{Ar}), 127.08 (CH_{Ar}), 127.76 (CH_{Ar}), 129.54 (CH_{Ar}), 131.38 (C_{Ar}), 133.18 (C_{Ar}), 134.95 (C_{Ar}), 135.58 (C_{Ar}), 135.62 (CH_{Ar}), 136.74 (CH_{Ar}), 145.01 (C_{Ar}), 151.18 (C_{Ar}), 169.13 (C=O_{амид}), 170.73 (C=O_{эфир}), 191.33 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 503 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 60.04; Н 4.40; Cl 14.00; N 2.75. C₂₅H₂₁Cl₂NO₆. Вычислено, %: С 59.77; Н 4.21; Cl 14.11; N 2.79. *M* 502.34.

4-Формил-2-этоксифенил-2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (13). Выход 72%, бесцветные кристаллы, т. пл. 74–76°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1759, 1689 (C=O), 1598, 1503 (C=C), 1271, 1141 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.45 т (3H, OCH₂CH₃, ³*J* 7.0 Гц), 2.97 д (1H, H⁷, ²*J* 9.0 Гц) 3.02 д (1H, H^{7a}, ²*J* 9.0 Гц), 3.67 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 3.86 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 4.15 м (2H, OCH₂), 4.34 д. д (1H, NCH₂, ²*J* 15.0 Гц), 4.55 д (1H, NCH₂, ²*J* 15.0 Гц), 5.35 д (1H, H⁶, ³*J* 1.5 Гц), 5.90 с (2H, OCH₂O), 6.50 д. д (1H, H⁵, ³*J* 6.0, 1.5 Гц), 6.54 д (1H, H⁴, ³*J* 6.0 Гц), 6.73 м (3H, H_{Ar}), 7.46 м (2H, H_{Ar}), 7.55 д (1H, H_{Ar}, ³*J* 8.5 Гц), 9.92 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.67 (OCH₂CH₃), 44.94 (C⁷), 46.49 (C³), 48.05 (NCH₂), 51.77 (C^{7a}), 64.48 (OCH₂), 81.77 (C⁶), 88.68 (C^{3a}), 101.03 (OCH₂O), 108.35 (CH_{Ar}), 111.11 (C⁴), 121.28 (CH_{Ar}), 124.17 (CH_{Ar}), 125.09 (C⁵), 129.58 (C_{Ar}), 134.94 (C_{Ar}), 135.71 (CH_{Ar}), 136.70 (CH_{Ar}), 145.14 (C_{Ar}), 147.10 (C_{Ar}), 148.03 (C_{Ar}), 151.24 (C_{Ar}), 169.25 (C=O_{амид}), 170.25 (C=O_{эфир}), 191.40 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 478 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 65.68; Н 5.05; N 2.86. C₂₆H₂₃NO₈. Вычислено, %: С 65.40; Н 4.86; N 2.93. *M* 477.47.

2-Метокси-5-формилфенил-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (22). Выход 72%, бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1762, 1691 (C=O), 1603, 1577, 1504 (C=C), 1277, 1124 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.92 д (1H, H⁷, ²*J* 9.0 Гц), 2.93 с (3H, NCH₃), 3.00 д (1H, H^{7a}, ²*J* 9.0 Гц), 3.77 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 3.91 с (3H, OCH₃), 4.02 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 5.33 д (1H, H⁶, ³*J* 1.5 Гц), 6.51 д. д (1H, H⁵, ³*J* 6.0, 1.5 Гц), 6.58 д (1H, H⁴, ³*J* 6.0 Гц), 7.05 д (1H, H⁴_{Ar}, ³*J* 8.5 Гц), 7.78 д (1H,

H³_{Ar}, ³*J* 8.5 Гц), 7.89 с (1H, H⁶_{Ar}), 9.88 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 30.12 (NCH₃), 44.71 (C⁷), 50.75 (C³), 51.41 (C^{7a}), 56.18 (OCH₃), 81.80 (C⁶), 88.77 (C^{3a}), 110.92 (C⁴), 126.04 (C⁵), 128.16 (CH_{Ar}), 129.94 (C_{Ar}), 135.72 (CH_{Ar}), 136.62 (CH_{Ar}), 139.93 (C_{Ar}), 156.18 (C_{Ar}), 169.75 (C=O_{амид}), 170.27 (C=O_{эфир}), 190.42 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 344 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 63.20; Н 5.12; N 3.99. C₁₈H₁₇NO₆. Вычислено, %: С, 62.97; Н, 4.99; N, 4.08. *M* 343.34.

2-Метокси-5-формилфенил-2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (23). Выход 64%, бесцветные кристаллы, т. пл. 178–180°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1764, 1686 (C=O), 1606, 1516 (C=C), 1277, 1139 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.82 м (2H, NCH₂CH₂), 2.89 д (1H, H⁷, ³*J* 9.0 Гц), 2.99 д (1H, H^{7a}, ²*J* 9.0 Гц), 3.51 д. т (1H, NCH₂CH₂, ²*J* 14.0, ³*J* 7.0 Гц), 3.62 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 3.68 д. т (1H, NCH₂CH₂, ²*J* 14.0, ³*J* 7.0 Гц), 3.82 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 5.32 д (1H, H⁶, ³*J* 1.5 Гц), 6.49 д. д (1H, H⁵, ³*J* 6.0, 1.5 Гц), 6.52 д (1H, H⁴, ³*J* 6.0 Гц), 6.76 м (2H, H_{Ar}), 7.06 д (1H, H_{Ar}, ³*J* 8.5 Гц), 7.36 с (1H, H⁶_{Ar}), 7.79 д. д (1H, H^{6'}_{Ar}, ³*J* 8.5, ⁴*J* 2.0 Гц), 7.87 д (1H, H^{2'}_{Ar}, ⁴*J* 2.0 Гц), 9.88 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 32.98 (NCH₂CH₂), 44.80 (OCH₃), 44.82 (NCH₂CH₂), 49.43 (C³), 51.65 (C⁷), 55.76 (C^{7a}), 55.79 (OCH₃), 56.19 (OCH₃), 81.71 (C⁶), 88.85 (C^{3a}), 111.16 (C⁴), 111.92 (CH_{Ar}), 112.06 (CH_{Ar}), 120.48 (CH_{Ar}), 125.88 (C⁵), 128.30 (CH_{Ar}), 130.02 (C_{Ar}), 131.15 (C_{Ar}), 135.75 (CH_{Ar}), 136.60 (CH_{Ar}), 139.96 (C_{Ar}), 147.50 (C_{Ar}), 148.84 (C_{Ar}), 156.17 (C_{Ar}), 169.68 (C=O_{амид}), 170.22 (C=O_{эфир}), 190.38 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 494 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 65.90; Н 5.81; N 2.78. C₂₇H₂₇NO₈. Вычислено, %: С 65.71; Н 5.51; N 2.84. *M* 493.51.

2-Метокси-5-формилфенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (24). Выход 65%, бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1761, 1697 (C=O), 1606, 1582, 1511 (C=C), 1273, 1144 (C–O), 742, 712 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.01 д (1H, H⁷, ²*J* 9.0 Гц), 3.06 д (1H, H^{7a}, ²*J* 9.0 Гц), 3.76 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 3.93 с (3H, OCH₃), 3.96 д (1H, H³, ²*J* 11.5 Гц), 4.65 д (1H, NCH₂, ²*J* 16.0 Гц), 4.74 д (1H, NCH₂, ²*J* 16.0 Гц),

5.38 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 6.54 д. д (1H, H⁵, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.58 д (1H, H⁴, ³J 5.5 Гц), 7.07 д (1H, H_{Ar}, ³J 9.0 Гц), 7.10 т (1H, H⁴_{дихлорфенил}, ³J 8.0 Гц), 7.27 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 7.35 д (1H, H_{Ar}, ³J 9.0 Гц), 7.79 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 7.82 с (1H, H³_{Ar}), 9.82 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 44.76 (NCH₂), 44.93 (C⁷), 48.72 (C³), 51.36 (C^{7a}), 56.23 (OCH₃), 81.86 (C⁶), 88.85 (C^{3a}), 111.96 (C⁴), 125.85 (C⁵), 127.26 (CH_{Ar}), 127.78 (CH_{Ar}), 128.32 (CH_{Ar}), 129.60 (CH_{Ar}), 129.96 (C_{Ar}), 131.49 (C_{Ar}), 133.20 (C_{Ar}), 135.61 (CH_{Ar}), 135.72 (C_{Ar}), 136.77 (CH_{Ar}), 139.89 (C_{Ar}), 156.16 (C_{Ar}), 169.55 (C=O_{амид}), 170.64 (C=O_{эфир}), 190.33 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 489 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 59.28; H 4.08; Cl 14.41; N 2.83. C₂₄H₁₉Cl₂NO₆. Вычислено, %: C 59.03; H 3.92; Cl 14.52; N 2.87. *M* 488.32.

2-Метокси-5-формилфенил-2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизиндол-7-карбоксилат (25). Выход 66%, бесцветные кристаллы, т. пл. 80–81°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1764, 1690 (C=O), 1606, 1583, 1510 (C=C), 1276, 1116 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.97 д (1H, H⁷, ²J 9.0 Гц) 3.02 д (1H, H^{7a}, ²J 9.0 Гц), 3.67 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.86 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.33 д (1H, NCH₂, ²J 15.0 Гц), 4.57 д (1H, NCH₂, ²J 15.0 Гц), 5.34 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 5.90 с (2H, OCH₂O), 6.54 д. д (1H, H⁵, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.54 д (1H, H⁴, ³J 5.5 Гц), 6.73 м (3H, H_{Ar}), 7.06 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 7.79 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 7.88 д (1H, H_{Ar}, ⁴J 2.0 Гц), 9.87 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 44.86 (C⁷), 46.51 (NCH₂), 48.04 (C³), 51.71 (C^{7a}), 56.20 (OCH₃), 81.78 (C⁶), 88.72 (C^{3a}), 101.00 (OCH₂O), 108.35 (CH_{Ar}), 108.38 (CH_{Ar}), 111.96 (C⁴), 121.31 (CH_{Ar}), 125.97 (C⁵), 128.18 (CH_{Ar}), 129.65 (C_{Ar}), 129.96 (C_{Ar}), 135.69 (CH_{Ar}), 136.68 (CH_{Ar}), 139.94 (C_{Ar}), 147.05 (C_{Ar}), 147.99 (C_{Ar}), 156.19 (C_{Ar}), 169.65 (C=O_{амид}), 170.25 (C=O_{эфир}), 190.40 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 464 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 65.00; H 4.69; N 2.99. C₂₅H₂₁NO₈. Вычислено, %: C 64.79; H 4.57; N 3.02. *M* 463.44.

2-Метокси-4-формилфенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH-8,10а-эпокси[1,3]оксазино-[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (31). Выход 60%, бесцветные кристаллы, т. пл. 190–191°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1759, 1695 (C=O), 1601, 1503 (C=C), 1271, 1147 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.52 уш. д (1H, H³_e, ²J 15.0 Гц), 1.89 м (1H,

H³_a), 2.96 д (1H, H¹¹, ²J 9.0 Гц) 3.04 д (1H, H^{11a}, ²J 9.0 Гц), 3.09 д. т (1H, H⁴_a, ²J = ³J_{a,a} = 13.0, ³J_{a,e} 3.5 Гц), 3.87 д. т (1H, H²_a, ²J = ³J_{a,a} = 12.5, ³J_{a,e} 2.5 Гц), 3.88 с (3H, OCH₃), 4.22 м (2H, H²_e + H⁴_e), 5.15 с (1H, H^{10b}), 5.39 д (1H, H⁸, ³J 1.5 Гц), 6.49 д. д (1H, H⁹, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.74 д (1H, H¹⁰, ³J 6.0 Гц), 7.45 м (3H, 3H_{Ar}), 9.91 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 25.19 (C³), 39.01 (C⁴), 44.36 (C⁷), 50.39 (C^{6a}), 56.00 (OCH₃), 67.66 (C²), 82.76 (C⁸), 85.94 (C^{10b}), 90.02 (C^{10a}), 110.24 (C¹⁰), 124.06 (C⁹), 125.03 (CH_{Ar}), 134.62 (CH_{Ar}), 135.01 (C_{Ar}), 135.56 (CH_{Ar}), 144.78 (C_{Ar}), 151.81 (C_{Ar}), 169.02 (C=O_{амид}), 170.65 (C=O_{эфир}), 191.24 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 386 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 62.54; H 5.04; N 3.56. C₂₀H₁₉NO₇. Вычислено, %: C 62.33; H 4.97; N 3.63. *M* 385.37.

4-Формил-2-этоксифенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH-8,10а-эпокси[1,3]оксазино-[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (32). Выход 70%, бесцветные кристаллы, т. пл. 157–158°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1769, 1699, 1681 (C=O), 1599, 1504 (C=C), 1267, 1114 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.43 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 1.52 уш. д (1H, H³_e, ²J 15.0 Гц), 1.90 м (1H, H³_a), 2.94 д (1H, H¹¹, ²J 9.0 Гц) 3.04 д (1H, H^{11a}, ²J 9.0 Гц), 3.10 д. т (1H, H⁴_a, ²J = ³J_{a,a} = 13.0, ³J_{a,e} 3.5 Гц), 3.88 д. т (1H, H²_a, ²J = ³J_{a,a} = 12.5, ³J_{a,e} 2.5 Гц), 4.11 м (OCH₂CH₃), 4.23 м (2H, H²_e + H⁴_e), 5.16 с (1H, H^{10b}), 5.40 д (1H, H⁸, ³J 1.5 Гц), 6.50 д. д (1H, H⁹, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.76 д (1H, H¹⁰, ³J 6.0 Гц), 7.43 м (3H, H_{Ar}), 9.91 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.61 (OCH₂CH₃), 25.21 (C³), 39.02 (C⁴), 44.43 (C⁷), 50.33 (C^{6a}), 64.47 (OCH₂CH₃), 67.70 (C²), 82.93 (C⁸), 86.00 (C^{10b}), 90.12 (C^{10a}), 111.10 (C¹⁰), 123.98 (C⁹), 124.86 (CH_{Ar}), 134.84 (CH_{Ar}), 135.03 (C_{Ar}), 135.45 (CH_{Ar}), 144.91 (C_{Ar}), 151.21 (C_{Ar}), 168.80 (C=O_{амид}), 170.72 (C=O_{эфир}), 191.31 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 400 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 63.39; H 5.49; N 3.46. C₂₁H₂₁NO₇. Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 3.51. *M* 399.40.

2-Метокси-5-формилфенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH-8,10а-эпокси[1,3]оксазино-[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (33). Выход 73%, бесцветные кристаллы, т. пл. 202–203°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1766, 1749, 1693 (C=O), 1608, 1581, 1511 (C=C), 1278, 1117 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.53 уш. д (1H, H³_e, ²J 15.0 Гц), 1.92 м (1H, H³_a), 2.95 д (1H, H¹¹, ²J 9.0 Гц) 3.05 д

(1H, H^{11a}, ²J 9.0 Гц), 3.10 д. т (1H, H⁴_a, ²J = ³J_{a,a} = 13.0, ³J_{a,e} 3.5 Гц), 3.89 д. т (1H, H²_a, ²J = ³J_{a,a} = 12.5, ³J_{a,e} 2.5 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.25 м (2H, H²_e + H⁴_e), 5.16 с (1H, H^{10b}), 5.40 д (1H, H⁸, ³J 1.5 Гц), 6.50 д. д (1H, H⁹, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.76 д (1H, H¹⁰, ³J 6.0 Гц), 7.05 д (1H, H_{Ar}, ³J 9.0 Гц), 7.78 м (2H, H_{Ar}), 9.86 с (1H, H_{альдегид}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 25.25 (NCH₂CH₂CH₂O), 39.07 (NCH₂), 44.38 (C⁷), 50.34 (C^{7a}), 56.22 (OCH₃), 67.73 (OCH₂), 82.93 (C⁶), 86.00 (C³), 90.13 (C^{3a}), 111.93 (C⁴), 125.41 (C⁵), 128.72 (CH_{Ar}), 129.93 (C_{Ar}), 134.83 (CH_{Ar}), 135.48 (CH_{Ar}), 139.91 (C_{Ar}), 156.18 (C_{Ar}), 169.28 (C=O_{амид}), 170.64 (C=O_{эфир}), 190.26 (C=O_{альдегид}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 386 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 62.44; Н 5.01; N 3.55. C₂₀H₁₉NO₇. Вычислено, %: С 62.33; Н 4.97; N 3.63. *M* 385.37.

(Е)-Азометины 14–21, 26–29, 34–36 (общая методика). Смесь 2 ммоль альдегида и 0.41 г (2 ммоль) 4-аминоантипирина в 20 мл метанола кипятили 2 ч. Выпавший после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали 5 мл охлажденного метанола и сушили на воздухе.

4-{(Е)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метокси-фенил-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (14). Выход 59%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 158–159°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1762, 1678 (C=O), 1661 (C=N), 1592, 1508, 1497 (C=C), 1266, 1109 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.47 с (3H, =C–CH₃), 2.90 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 2.92 с (3H, NCH₃, пирролидон), 2.99 д (1H, H^{7a}, ²J 9.0 Гц), 3.14 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.76 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.99 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 5.33 д (1H, H⁶, ³J 2.0 Гц), 6.50 д. д (1H, H⁵, ³J 6.0, 2.0 Гц), 6.56 д (1H, H⁴, ³J 6.0 Гц), 7.31 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.40 м (4H, H_{Ar}), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.52 с (1H, H³_{Ar}), 9.69 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.14 (=C–CH₃), 30.09 (NCH₃, пирролидон), 35.78 (NCH₃, пиразолон), 44.71 (C⁷), 50.77 (C³), 51.40 (C^{7a}), 55.99 (OCH₃), 81.85 (C⁶), 88.70 (C^{3a}), 109.82 (C⁴), 118.48 (C_{Ar}), 121.66 (CH_{Ar}), 123.66 (C⁵), 124.36 (2C, CH_{Ph}), 126.87 (CH_{Ar}), 129.11 (2C, CH_{Ph}), 134.65 (C_{Ar}), 135.62 (CH_{Ar}), 136.49 (C_{Ar}), 136.69 (CH_{Ar}), 141.46 (C_{Ar}), 151.15 (C_{Ar}), 151.84 (C_{Ar}), 156.56 (CH_{имин}), 160.73 (C=O_{пиразолон}), 169.83 (C=O_{амид}), 170.40 (C=O_{эфир}).

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 529 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 66.23; Н 5.58; N 10.48. C₂₉H₂₈N₄O₆. Вычислено, %: С 65.90; Н 5.34; N 10.60. *M* 528.56.

4-{(Е)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метокси-фенил-2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (15). Выход 66%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 119–120°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1754, 1689 (C=O), 1658 (C=N), 1592, 1515, 1503 (C=C), 1266, 1139 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.46 с (3H, =C–CH₃), 2.80 м (2H, NCH₂CH₂), 2.85 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 2.96 д (1H, H^{7a}, ³J 9.0 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.49 м (1H, NCH₂CH₂), 3.55 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.61 м (1H, NCH₂CH₂), 3.78 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.81 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 5.30 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 6.45 д. д (1H, H⁵, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.47 д (1H, H⁴, ³J 6.0 Гц), 6.75 м (3H, 3H_{Ar}), 7.70 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.38 м (3H, H_{Ar}), 7.44 м (3H, H_{Ar}), 7.52 с (1H, H²_{Ar}), 9.69 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.07 (=C–CH₃), 33.46 (NCH₂CH₂), 35.69 (NCH₃, пиразолон), 44.74 (C⁷), 44.76 (NCH₂CH₂), 49.46 (C³), 51.58 (C^{7a}), 55.68 (OCH₃), 55.73 (OCH₃), 55.77 (OCH₃), 81.67 (C⁶), 88.70 (C^{3a}), 109.76 (CH_{Ar}), 111.11 (C⁴), 112.07 (CH_{Ar}), 118.36 (C_{Ar}), 120.38 (CH_{Ar}), 121.60 (CH_{Ar}), 122.78 (C_{Ar}), 123.54 (C⁵), 124.32 (2C, CH_{Ph}), 126.83 (CH_{Ar}), 129.06 (2C, CH_{Ph}), 131.17 (C_{Ar}), 134.56 (C_{Ar}), 135.60 (CH_{Ar}), 136.55 (CH_{Ar}), 141.39 (C_{Ar}), 147.38 (C_{Ar}), 148.73 (C_{Ar}), 151.10 (C_{Ar}), 151.77 (C_{Ar}), 156.37 (CH_{имин}), 160.64 (C=O_{пиразолон}), 169.76 (C=O_{амид}), 170.32 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 680 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 67.43; Н 5.80; N 8.19. C₃₈H₃₈N₄O₈. Вычислено, %: С 67.24; Н 5.64; N 8.25. *M* 678.74.

4-{(Е)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метокси-фенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (16). Выход 68%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 164–165°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1754, 1696 (C=O), 1662 (C=N), 1593, 1497 (C=C), 1266, 1132 (C–O), 767, 702 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.45 с (3H, =C–CH₃), 2.98 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 3.01 д (1H, H^{7a}, ³J 9.0 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.71 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.92 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 4.56 д (1H, NCH₂,

2J 16.0 Гц), 4.75 д (1H, NCH₂, 2J 16.0 Гц), 5.36 д (1H, H⁶, 3J 1.5 Гц), 6.48 д (1H, H⁵, 3J 5.5, 1.5 Гц), 6.52 д (1H, H⁴, 3J 5.5 Гц), 7.06 т (1H, H⁴_{ph}, 3J 7.5 Гц), 7.23 д (1H, H_{Ar}, 3J 7.5 Гц), 7.32 м (4H, H_{Ar}), 7.38 м (2H, H_{Ar}), 7.45 м (2H, H_{Ar}), 7.52 с (1H, H_{Ar}), 9.68 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 10.05 (=C–CH₃), 35.67 (NCH₃, пиразолон), 44.56 (NCH₂), 44.90 (C⁷), 48.63 (C³), 51.26 (C^{7a}), 55.80 (OCH₃), 81.79 (C⁶), 88.70 (C^{3a}), 109.82 (C⁴), 118.28 (C_{Ar}), 121.45 (CH_{Ar}), 123.51 (C⁵), 124.32 (2C, CH_{ph}), 126.83 (CH_{Ar}), 126.91 (CH_{Ar}), 127.78 (CH_{Ar}), 129.06 (2C, CH_{ph}), 129.40 (CH_{Ar}), 131.19 (C_{Ar}), 132.96 (C_{Ar}), 134.54 (C_{Ar}), 135.46 (CH_{Ar}), 135.57 (C_{Ar}), 136.52 (C_{Ar}), 136.69 (CH_{Ar}), 141.31 (C_{Ar}), 151.09 (C_{Ar}), 151.77 (C_{Ar}), 156.24 (CH_{имин}), 160.60 (C=O_{пиразолон}), 169.60 (C=O_{амид}), 170.74 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 674 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 62.64; Н 4.57; Cl 10.47; N 8.24. C₃₅H₃₀Cl₂N₄O₆. Вычислено, %: С 62.41; Н 4.49; Cl 10.53; N 8.32. M 673.55.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метоксифенил-2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (17). Выход 69%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1760, 1689 (C=O), 1653 (C=N), 1579, 1503 (C=C), 1245, 1128 (C–O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.46 с (3H, =C–CH₃), 2.94 д (1H, H⁷, 3J 9.0 Гц), 3.00 д (1H, H^{7a}, 3J 9.0 Гц), 3.32 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.63 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.86 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.90 с (3H, OCH₃), 4.33 д (1H, NCH₂Ar, 2J 15.0 Гц), 4.51 (1H, NCH₂Ar, 2J 15.0 Гц), 5.32 д (1H, H⁶, 3J 1.5 Гц), 5.87 с (2H, OCH₂O), 6.46 д (1H, H⁵, 3J 5.5, 1.5 Гц), 6.48 д (1H, H⁴, 3J 5.5 Гц), 6.69 с (2H, H_{Ar}), 6.73 с (1H, H_{Ar}), 7.29 т (1H, H⁴_{ph}, 3J 7.5 Гц), 7.38 м (3H, H_{Ar}), 7.44 м (3H, H_{Ar}), 7.53 с (1H, H_{Ar}), 9.70 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 10.05 (=C–CH₃), 35.69 (NCH₃, пиразолон), 44.80 (C⁷), 46.33 (NCH₂Ar), 47.91 (C³), 51.59 (C^{7a}), 55.79 (OCH₃), 81.71 (C⁶), 88.56 (C^{3a}), 100.91 (OCH₂O), 108.18 (CH_{Ar}), 108.29 (CH_{Ar}), 109.75 (C⁴), 118.33 (C_{Ar}), 121.18 (CH_{Ar}), 121.59 (CH_{Ar}), 123.54 (C⁵), 124.25 (2C, CH_{ph}), 126.77 (CH_{Ar}), 129.04 (2C, CH_{ph}), 129.59 (C_{Ar}), 134.58 (C_{Ar}), 135.51 (CH_{Ar}), 136.45 (C_{Ar}), 136.65 (CH_{Ar}), 141.43 (C_{Ar}), 146.94 (C_{Ar}), 147.89 (C_{Ar}), 151.13 (C_{Ar}), 151.82 (C_{Ar}), 156.33 (CH_{имин}), 160.63 (C=O_{пиразолон}), 169.68 (C=O_{амид}), 170.28 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, m/z

($I_{отн}$, %): 649 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 66.94; Н 5.12; N 8.58. C₃₆H₃₂N₄O₈. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.97; N 8.64. M 648.67.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-этоксифенил-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (18). Выход 62%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 107–109°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1761, 1690 (C=O), 1655 (C=N), 1592, 1582, 1505 (C=C), 1265, 1114 (C–O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.43 т (3H, CH₂CH₃, 3J 7.0 Гц), 2.47 с (3H, =C–CH₃), 2.88 д (1H, H⁷, 3J 9.0 Гц), 2.92 с (3H, NCH₃, пиразолон), 2.98 д (1H, H^{7a}, 3J 9.0 Гц), 3.13 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.77 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.99 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 4.13 м (2H, CH₂CH₃, 3J 7.0 Гц), 5.33 д (1H, H⁶, 3J 1.5 Гц), 6.49 д (1H, H⁵, 3J 6.0, 1.5 Гц), 6.56 д (1H, H⁴, 3J 6.0 Гц), 7.31 т (1H, H⁴_{ph}, 3J 7.5 Гц), 7.39 м (4H, H_{Ar}), 7.46 м (2H, H_{Ar}), 7.49 с (1H, H³_{Ar}), 9.68 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 10.14 (=C–CH₃), 14.81 (CH₂CH₃), 30.07 (NCH₃, пиразолон), 35.80 (NCH₃, пиразолон), 44.72 (C⁷), 50.77 (C³), 51.37 (C^{7a}), 64.16 (CH₂CH₃), 81.94 (C⁶), 88.68 (C^{3a}), 110.93 (C⁴), 118.52 (C_{Ar}), 121.43 (CH_{Ar}), 123.55 (C⁵), 124.32 (2C, CH_{ph}), 126.83 (CH_{Ar}), 129.11 (2C, CH_{ph}), 134.68 (C_{Ar}), 135.77 (CH_{Ar}), 136.48 (C_{Ar}), 136.60 (CH_{Ar}), 141.64 (C_{Ar}), 150.53 (C_{Ar}), 151.87 (C_{Ar}), 156.63 (CH_{имин}), 160.75 (C=O_{пиразолон}), 169.62 (C=O_{амид}), 170.37 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 543 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 66.70; Н 5.68; N 10.25. C₃₀H₃₀N₄O₆. Вычислено, %: С 66.41; Н 5.57; N 10.33. M 542.59.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-этоксифенил-2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (19). Выход 63%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 131–133°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1738, 1688 (C=O), 1651 (C=N), 1590, 1515 (C=C), 1264, 1117 (C–O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.43 т (3H, OCH₂CH₃, 3J 7.0 Гц), 2.46 с (3H, =C–CH₃), 2.81 т (2H, NCH₂CH₂, 3J 8.0 Гц), 2.84 д (1H, H⁷, 3J 9.0 Гц), 2.96 д (1H, H^{7a}, 3J 9.0 Гц), 3.13 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.50 д. т (1H, NCH₂CH₂, 2J 14.0, 3J 7.0 Гц), 3.54 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.60 д. т (1H, NCH₂CH₂, 2J 14.0, 3J 7.0 Гц), 3.78 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 4.13 м (2H, OCH₂CH₃),

5.30 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 6.46 д. д (1H, H⁵, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.48 д (1H, H⁴), 6.76 м (3H, H_{Ar}), 7.30 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.38 м (4H, H_{Ar}), 7.45 м (2H, H_{Ar}), 7.50 с (1H, H_{Ar}), 9.68 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.09 (=C-CH₃), 14.79 (OCH₂CH₃), 33.52 (NCH₂CH₂), 35.73 (NCH₃, пиразолон), 44.81 (2C, NCH₂CH₂ + C⁷), 49.53 (C³), 51.60 (C^{7a}), 55.69 (2C, OCH₃), 64.11 (OCH₂CH₃), 81.78 (C⁶), 88.70 (C^{3a}), 110.91 (CH_{Ar}), 111.12 (C⁴), 112.11 (CH_{Ar}), 118.44 (C_{Ar}), 120.38 (CH_{Ar}), 121.41 (CH_{Ar}), 122.84 (C_{Ar}), 123.45 (C⁵), 126.46 (2C, CH_{Ph}), 126.84 (CH_{Ar}), 129.08 (2C, CH_{Ph}), 131.22 (C_{Ar}), 134.60 (C_{Ar}), 135.64 (C_{Ar}), 135.78 (CH_{Ar}), 136.48 (CH_{Ar}), 141.60 (C_{Ar}), 147.40 (C_{Ar}), 148.76 (C_{Ar}), 150.49 (C_{Ar}), 151.79 (C_{Ar}), 156.50 (CH_{имин}), 160.68 (C=O_{пиразолон}), 169.59 (C=O_{амид}), 170.35 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 694 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 67.96; Н 5.99; N 8.01. С₃₉H₄₀N₄O₈. Вычислено, %: С 67.62; Н 5.82; N 8.09. *M* 692.77.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-этоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат (20). Выход 71%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 165–167°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1779, 1686 (C=O), 1642 (C=N), 1594, 1492 (C=C), 1268, 1131 (C–O), 771, 698 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.44 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 2.45 с (3H, =C–CH₃), 2.97 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 3.01 д (1H, H^{7a}, ³J 9.0 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.72 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.93 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 4.13 м (2H, OCH₂CH₃), 4.56 д (1H, NCH₂, ²J 16.0 Гц), 4.76 д (1H, NCH₂, ²J 16.0 Гц), 5.37 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 6.50 д. д (1H, H⁵, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.54 д (1H, H⁴, ³J 6.0 Гц), 7.05 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 8.0 Гц), 7.25 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0 Гц), 7.28 с (1H, H_{Ar}), 7.32 м (3H, H_{Ar}), 7.38 м (2H, H_{Ar}), 7.46 м (2H, H_{Ar}), 7.50 д (1H, H_{Ar}, ⁴J 1.5 Гц), 9.66 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.07 (=C–CH₃), 14.77 (OCH₂CH₃), 35.68 (NCH₃, пиразолон), 44.58 (NCH₂), 44.94 (C⁷), 48.69 (C³), 51.26 (C^{7a}), 64.17 (OCH₂CH₃), 81.89 (C⁶), 88.70 (C^{3a}), 111.02 (C⁴), 118.33 (C_{Ar}), 121.45 (CH_{Ar}), 123.41 (C⁵), 124.38 (2C, CH_{Ph}), 126.88 (CH_{Ar}), 126.94 (CH_{Ar}), 127.80 (CH_{Ar}), 129.08 (2C, CH_{Ph}), 129.42 (CH_{Ar}), 131.20 (C_{Ar}), 132.97 (C_{Ar}), 134.54 (C_{Ar}), 135.60 (CH_{Ar}), 135.62 (C_{Ar}), 136.48 (C_{Ar}), 136.63 (CH_{Ar}), 141.50 (C_{Ar}), 150.45 (C_{Ar}), 151.74 (C_{Ar}), 156.39 (CH_{имин}), 160.63 (C=O_{пиразолон}), 169.46 (C=O_{амид}), 170.78 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z*

(*I*_{отн}, %): 688 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 63.11; Н 4.83; Cl 10.24; N 8.08. С₃₆H₃₂Cl₂N₄O₆. Вычислено, %: С 62.89; Н 4.69; Cl 10.31; N 8.15. *M* 687.57.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-этоксифенил-2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат (21). Выход 72%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 136–137°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1760, 1690 (C=O), 1658 (C=N), 1593, 1503 (C=C), 1244, 1136 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.43 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 2.45 с (3H, =C–CH₃), 2.92 д (1H, H⁷, ³J 9.0 Гц), 2.99 д (1H, H^{7a}, ³J 9.0 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.63 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.82 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 4.14 м (2H, OCH₂CH₃), 4.34 д (1H, NCH₂Ar, ²J 15.0 Гц), 4.51 (1H, NCH₂Ar, ²J 15.0 Гц), 5.32 д (1H, H⁶, ³J 1.5 Гц), 5.87 с (2H, OCH₂O), 6.46 д. д (1H, H⁵, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.49 д (1H, H⁴, ³J 5.5 Гц), 6.69 с (2H, 2H_{Ar}), 6.74 с (1H, H_{Ar}), 7.29 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.38 м (4H, H_{Ar}), 7.45 м (2H, H_{Ar}), 7.50 с (1H, H_{Ar}), 9.68 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.05 (=C–CH₃), 14.75 (OCH₂CH₃), 35.69 (NCH₃, пиразолон), 44.81 (C⁷), 46.33 (NCH₂Ar), 47.92 (C³), 51.58 (C^{7a}), 64.15 (OCH₂CH₃), 81.80 (C⁶), 88.55 (C^{3a}), 100.90 (OCH₂O), 108.18 (CH_{Ar}), 108.30 (CH_{Ar}), 110.94 (C⁴), 118.35 (C_{Ar}), 121.19 (CH_{Ar}), 121.36 (CH_{Ar}), 123.41 (C⁵), 124.28 (2C, CH_{Ph}), 126.78 (CH_{Ar}), 129.04 (2C, CH_{Ph}), 129.60 (C_{Ar}), 134.57 (C_{Ar}), 135.67 (CH_{Ar}), 136.40 (C_{Ar}), 136.55 (CH_{Ar}), 141.62 (C_{Ar}), 146.93 (C_{Ar}), 147.89 (C_{Ar}), 150.49 (C_{Ar}), 151.78 (C_{Ar}), 156.42 (CH_{имин}), 160.63 (C=O_{пиразолон}), 169.49 (C=O_{амид}), 170.30 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 664 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 67.22; Н 5.22; N 8.40. С₃₇H₃₄N₄O₈. Вычислено, %: С 67.06; Н 5.17; N 8.45. *M* 662.70.

5-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метоксифенил-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат (26). Выход 64%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 204–206°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1765, 1694 (C=O), 1643 (C=N), 1614, 1567, 1505 (C=C), 1271, 1115 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.45 с (3H, =C–CH₃), 2.85 д (1H, H⁷, ²J 9.0 Гц), 2.91 с (3H, NCH₃, пиразолон), 2.99 д (1H, H^{7a}, ²J 9.0 Гц), 3.10 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.74 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.97 д (1H, H³, ²J 11.5 Гц), 5.32 д (1H, H⁶,

3J 1.5 Гц), 6.47 д. д (1H, H⁵, 3J 6.0, 1.5 Гц), 6.55 д (1H, H⁴, 3J 6.0 Гц), 6.94 д (1H, H⁴_{Ar}, 3J 8.5 Гц), 7.28 т (1H, H⁴_{Ph}), 7.39 д (2H, H_{Ph}), 7.46 д (2H, H_{Ph}), 7.60 д (1H, H_{Ar}, 3J 8.5 Гц), 7.93 с (1H, H³_{Ar}), 9.63 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 10.03 (=C–CH₃), 29.97 (NCH₃, пирролидон), 35.90 (NCH₃, пиразолон), 44.61 (C⁷), 50.67 (C³), 51.24 (C^{7a}), 55.92 (OCH₃), 81.12 (C⁶), 88.71 (C^{3a}), 111.50 (C⁴), 118.64 (C_{Ar}), 122.01 (CH_{Ar}), 124.16 (2C, CH_{Ph}), 126.58 (C⁵), 127.09 (CH_{Ar}), 129.01 (2C, CH_{Ph}), 131.42 (C_{Ar}), 134.80 (C_{Ar}), 135.95 (CH_{Ar}), 136.39 (CH_{Ar}), 139.99 (C_{Ar}), 151.90 (C_{Ar}), 152.65 (C_{Ar}), 155.74 (CH_{имин}), 160.81 (C=O_{пиразолон}), 169.59 (C=O_{амид}), 170.16 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 529 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 66.19; H 5.57; N 10.50. C₂₉H₂₈N₄O₆. Вычислено, %: C 65.90; H 5.34; N 10.60. M 528.56.

5-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метоксифенил-2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (27). Выход 71%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 209–210°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1761, 1688 (C=O), 1655 (C=N), 1593, 1514 (C=C), 1271, 1135 (C–O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.43 с (3H, =C–CH₃), 2.84 м (3H, NCH₂CH₂ + H⁷), 3.00 д (1H, H^{7a}, 3J 9.0 Гц), 3.11 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.52 д. т (1H, NCH₂CH₂, 2J 14.0, 3J 7.0 Гц), 3.62 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.66 (1H, NCH₂CH₂, 2J 14.0, 3J 7.0 Гц), 3.79 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 5.33 д (1H, H⁶, 3J 1.5 Гц), 6.48 д. д (1H, H⁵, 3J 6.0, 1.5 Гц), 6.51 д (1H, H⁴, 3J 6.0 Гц), 6.77 м (3H, H_{Ar}), 6.96 д (1H, H_{Ar}, 3J 8.5 Гц), 7.30 т (1H, H⁴_{Ph}, 3J 7.5 Гц), 7.41 м (2H, H_{Ar}), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.63 д. д (1H, H_{Ar}, 3J 8.5, 4J 2.0 Гц), 7.95 д (1H, H_{Ar}, 4J 2.0 Гц), 9.65 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 10.08 (=C–CH₃), 33.56 (NCH₂CH₂), 35.92 (NCH₃, пиразолон), 44.84 (C⁷ + NCH₂CH₂), 49.53 (C³), 51.55 (C^{7a}), 55.79 (2OCH₃), 55.97 (OCH₃), 82.07 (C⁶), 88.84 (C^{3a}), 111.17 (CH_{Ar}), 111.58 (C⁴), 112.20 (CH_{Ar}), 116.96 (C_{Ar}), 120.46 (CH_{Ar}), 122.07 (C⁵), 124.19 (2C, CH_{Ph}), 126.64 (CH_{Ar}), 127.18 (CH_{Ar}), 129.01 (2C, CH_{Ph}), 131.40 (C_{Ar}), 131.57 (C_{Ar}), 134.89 (C_{Ar}), 135.97 (CH_{Ar}), 136.48 (CH_{Ar}), 140.83 (C_{Ar}), 147.49 (C_{Ar}), 148.82 (C_{Ar}), 151.95 (C_{Ar}), 152.66 (C_{Ar}), 155.92 (CH_{имин}), 160.90 (C=O_{пиразолон}), 169.56 (C=O_{амид}), 170.18 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 680 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 67.46;

H 5.81; N 8.17. C₃₈H₃₈N₄O₈. Вычислено, %: C 67.24; H 5.64; N 8.25. M 678.74.

5-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (28). Выход 73%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 239–240°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1746, 1709 (C=O), 1657 (C=N), 1615, 1505 (C=C), 12576, 1144 (C–O), 781, 705 (C–Cl). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.39 с (3H, =C–CH₃), 3.00 д (1H, H⁷, 3J 9.0 Гц), 3.07 д (1H, H^{7a}, 3J 9.0 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.77 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.95 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 4.62 д (1H, NCH₂, 2J 16.0 Гц), 4.81 д (1H, NCH₂, 2J 16.0 Гц), 5.40 д (1H, H⁶, 3J 1.5 Гц), 6.52 д. д (1H, H⁵, 3J 5.5, 1.5 Гц), 6.58 д (1H, H⁴, 3J 5.5 Гц), 6.99 д (1H, H_{Ar}, 3J 8.5 Гц), 7.12 т (1H, H⁴_{Ph}, 3J 8.0 Гц), 7.31 д (1H, H_{Ar}, 3J 8.0 Гц), 7.34 м (2H, H_{Ar}), 7.41 м (2H, H_{Ar}), 7.48 м (2H, H_{Ar}), 7.61 д. д (1H, H_{Ar}, 3J 9.0, 4J 2.0 Гц), 7.94 д (1H, H_{Ar}, 4J 2.0 Гц), 9.40 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 9.85 (=C–CH₃), 35.79 (NCH₃, пиразолон), 44.52 (NCH₂), 44.87 (C⁷), 48.65 (C³), 51.18 (C^{7a}), 55.94 (OCH₃), 82.02 (C⁶), 88.76 (C^{3a}), 111.51 (C⁴), 118.52 (C_{Ar}), 121.71 (CH_{Ar}), 124.16 (2C, CH_{Ph}), 126.60 (C⁵), 127.21 (CH_{Ar}), 127.35 (CH_{Ar}), 127.92 (CH_{Ar}), 129.01 (2C, CH_{Ph}), 129.40 (CH_{Ar}), 131.13 (C_{Ar}), 131.46 (C_{Ar}), 132.85 (C_{Ar}), 134.76 (CH_{Ar}), 135.70 (CH_{Ar}), 135.84 (C_{Ar}), 136.59 (CH_{Ar}), 139.52 (C_{Ar}), 151.89 (C_{Ar}), 152.59 (C_{Ar}), 155.52 (CH_{имин}), 160.76 (C=O_{пиразолон}), 169.49 (C=O_{амид}), 170.58 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 674 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 62.69; H 4.60; Cl 10.45; N 8.22. C₃₅H₃₀Cl₂N₄O₆. Вычислено, %: C 62.41; H 4.49; Cl 10.53; N 8.32. M 673.55.

5-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метоксифенил-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (29). Выход 66%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 126–127°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1762, 1691 (C=O), 1655 (C=N), 1573, 1503 (C=C), 1245, 1132 (C–O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.43 с (3H, =C–CH₃), 2.92 д (1H, H⁷, 3J 9.0 Гц), 3.02 д (1H, H^{7a}, 3J 9.0 Гц), 3.09 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.64 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.82 д (1H, H³, 2J 11.5 Гц), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.31 д (1H, NCH₂Ar, 2J 15.0 Гц), 4.58 (1H, NCH₂Ar, 2J 15.0 Гц), 5.34 д (1H, H⁶, 3J 1.5 Гц),

5.86 с (2H, OCH₂O), 6.47 д. д (1H, H⁵, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.51 д (1H, H⁴, ³J 5.5 Гц), 6.72 м (2H, H_{Ar}), 6.76 с (1H, H_{Ar}), 6.96 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 7.28 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.39 м (2H, H_{Ar}), 7.45 м (2H, 2H_{Ar}), 7.60 д. д (1H, H_{Ar}, ³J 7.5, ⁴J 2.0 Гц), 7.97 с (1H, H_{Ar}), 9.64 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.02 (=C–CH₃), 35.86 (NCH₃, пиразолон), 44.78 (C⁷), 46.44 (NCH₂Ar), 47.93 (C³), 51.57 (C^{7a}), 55.96 (OCH₃), 82.06 (C⁶), 88.65 (C^{3a}), 100.94 (OCH₂O), 108.25 (CH_{Ar}), 108.51 (CH_{Ar}), 111.56 (C⁴), 118.70 (C_{Ar}), 121.42 (CH_{Ar}), 121.87 (CH_{Ar}), 124.16 (2C, CH_{Ph}), 126.58 (C⁵), 127.27 (CH_{Ar}), 129.02 (2C, CH_{Ph}), 129.87 (C_{Ar}), 131.52 (C_{Ar}), 134.83 (C_{Ar}), 135.83 (CH_{Ar}), 136.56 (CH_{Ar}), 140.05 (C_{Ar}), 146.97 (C_{Ar}), 147.91 (C_{Ar}), 151.95 (C_{Ar}), 152.68 (C_{Ar}), 155.74 (CH_{имин}), 160.84 (C=O_{пиразолон}), 169.55 (C=O_{амид}), 170.13 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 649 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 66.89; Н 5.09; N 8.58. C₃₆H₃₂N₄O₈. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.97; N 8.64. *M* 648.67.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метокси-фенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10а-эпокси[1,3]оксаино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (34). Выход 70%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 274–276°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1771, 1703 (C=O), 1634 (C=N), 1606, 1502 (C=C), 1268, 1143 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.52 уш. д (1H, H³_e, ²J 15.0 Гц), 1.91 м (1H, H³_a), 2.48 (3H, =C–CH₃), 2.94 д (1H, H⁷, ²J 9.0 Гц) 3.06 д (1H, H^{6a}, ²J 9.0 Гц), 3.10 д. т (1H, H⁴_a, ²J = ³J_{a,a} = 13.0, ³J_{a,e} 3.5 Гц), 3.15 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.88 д. т (1H, H²_a, ²J = ³J_{a,a} = 12.5, ³J_{a,e} 2.5 Гц), 3.90 с (3H, OCH₃), 4.24 м (2H, H²_e + H⁴_e), 5.17 с (1H, H^{10b}), 5.41 д (1H, H⁸, ³J 1.5 Гц), 6.49 д. д (1H, H⁹, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.75 д (1H, H¹⁰, ³J 5.5 Гц), 7.31 м (2H, 2H_{Ar}), 7.37 д. д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0, ⁴J 1.5 Гц), 7.40 м (2H, H_{Ar}), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.52 д (1H, H_{Ar}, ⁴J 1.5 Гц), 9.70 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.16 (=C–CH₃), 25.24 (C³), 35.84 (NCH₃, пиразолон), 39.01 (C⁴), 44.41 (C⁷), 50.31 (C^{6a}), 55.86 (OCH₃), 67.72 (C²), 82.97 (C⁸), 85.94 (C^{10b}), 90.07 (C^{10a}), 109.87 (C¹⁰), 118.64 (C_{Ar}), 121.58 (CH_{Ar}), 123.43 (C⁹), 124.30 (2C, CH_{Ph}), 126.84 (CH_{Ar}), 129.13 (2C, CH_{Ph}), 132.52 (C_{Ar}), 134.70 (CH_{Ar}), 135.60 (CH_{Ar}), 136.64 (C_{Ar}), 141.37 (C_{Ar}), 151.16 (C_{Ar}), 151.94 (C_{Ar}), 156.51 (CH_{имин}), 160.78 (C=O_{пиразолон}), 169.32 (C=O_{амид}), 170.70 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 571 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 65.48; Н 5.39; N 9.74.

C₃₁H₃₀N₄O₇. Вычислено, %: С 65.25; Н 5.30; N 9.82. *M* 570.60.

4-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-этоксифенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10а-эпокси[1,3]оксаино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (35). Выход 73%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 243–244°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1770, 1703 (C=O), 1640 (C=N), 1593, 1498 (C=C), 1264, 1140 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.42 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 1.49 уш. д (1H, H³_e, ²J 15.0 Гц), 1.89 м (1H, H³_a), 2.45 (3H, =C–CH₃), 2.89 д (1H, H⁷, ²J 9.0 Гц) 3.02 д (1H, H^{6a}, ²J 9.0 Гц), 3.07 д. т (1H, H⁴_a, ²J = ³J_{a,a} = 13.0, ³J_{a,e} 3.5 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.86 д. т (1H, H²_a, ²J = ³J_{a,a} = 12.5, ³J_{a,e} 2.5 Гц), 4.11 м (2H, OCH₂CH₃), 4.21 м (2H, H²_e + H⁴_e), 5.15 с (1H, H^{10b}), 5.41 д (1H, H⁸, ³J 1.5 Гц), 6.47 д. д (1H, H⁹, ³J 5.5, 1.5 Гц), 6.74 д (1H, H¹⁰, ³J 5.5 Гц), 7.25 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 7.29 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.35 д. д (1H, H_{Ar}, ³J 8.0, ⁴J 1.5 Гц), 7.38 м (2H, H_{Ar}), 7.45 м (2H, H_{Ar}), 7.48 д (1H, H_{Ar}, ⁴J 1.5 Гц), 9.67 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.07 (=C–CH₃), 14.34 (OCH₂CH₃), 25.14 (C³), 35.72 (NCH₃, пиразолон), 38.90 (C⁴), 44.35 (C⁷), 50.16 (C^{6a}), 64.12 (OCH₂CH₃), 67.62 (C²), 83.03 (C⁸), 85.96 (C^{10b}), 90.07 (C^{10a}), 110.80 (C¹⁰), 118.36 (C_{Ar}), 121.23 (CH_{Ar}), 123.24 (C⁹), 124.27 (2C, CH_{Ph}), 126.79 (CH_{Ar}), 129.05 (2C, CH_{Ph}), 134.61 (C_{Ar}), 134.78 (CH_{Ar}), 135.40 (CH_{Ar}), 136.54 (C_{Ar}), 141.41 (C_{Ar}), 150.48 (C_{Ar}), 151.83 (C_{Ar}), 156.36 (CH_{имин}), 160.67 (C=O_{пиразолон}), 169.03 (C=O_{амид}), 170.68 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 585 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 66.00; Н 5.79; N 9.50. C₃₂H₃₂N₄O₇. Вычислено, %: С 65.74; Н 5.52; N 9.58. *M* 584.63.

5-{(E)-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино]метил}-2-метокси-фенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10а-эпокси[1,3]оксаино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (36). Выход 70%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 283–284°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1758, 1703 (C=O), 1640 (C=N), 1613, 1505 (C=C), 1268, 1148 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.51 уш. д (1H, H³_e, ²J 15.0 Гц), 1.90 м (1H, H³_a), 2.46 (3H, =C–CH₃), 2.88 д (1H, H⁷, ²J 9.0 Гц) 3.09 д (1H, H^{6a}, ²J 9.0 Гц), 3.10 д. т (1H, H⁴_a, ²J = ³J_{a,a} = 13.0, ³J_{a,e} 3.5 Гц), 3.12 с (3H, NCH₃, пиразолон), 3.86 с (3H, OCH₃), 3.88 д. т (1H, H²_a, ²J = ³J_{a,a} = 12.5, ³J_{a,e} 2.5 Гц),

4.26 м (2H, H²_e + H⁴_e), 5.17 с (1H, H^{10b}), 5.43 д (1H, H⁸, ³J 1.5 Гц), 6.49 д. д (1H, H⁹, ³J 6.0, 1.5 Гц), 6.76 д (1H, H¹⁰, ³J 6.0 Гц), 6.94 д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5 Гц), 7.28 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J 7.5 Гц), 7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.40 м (2H, H_{Ar}), 7.58 д. д (1H, H_{Ar}, ³J 8.5, ⁴J 2.0 Гц), 7.82 д (1H, H_{Ar}, ⁴J 2.0 Гц), 9.63 с (1H, H_{имин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.11 (=C–CH₃), 25.21 (C³), 35.90 (NCH₃, пиразолон), 38.91 (C⁴), 44.40 (C⁷), 50.13 (C^{6a}), 55.97 (OCH₃), 67.70 (C²), 83.41 (C⁸), 86.05 (C^{10b}), 90.24 (C^{10a}), 111.55 (C¹⁰), 118.74 (C_{Ar}), 121.56 (CH_{Ar}), 124.20 (2C, CH_{Ph}), 126.64 (C⁹), 127.50 (CH_{Ar}), 129.07 (2C, CH_{Ph}), 131.43 (C_{Ar}), 134.85 (C_{Ar}), 135.04 (CH_{Ar}), 135.34 (CH_{Ar}), 139.95 (C_{Ar}), 151.23 (C_{Ar}), 152.66 (C_{Ar}), 155.78 (CH_{имин}), 160.88 (C=O_{пиразолон}), 169.10 (C=O_{амид}), 170.63 (C=O_{эфир}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 571 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 65.51; Н 5.39; N 9.75. C₃₁H₃₀N₄O₇. Вычислено, %: С 65.25; Н 5.30; N 9.82. *M* 570.60.

2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1-оксо-N-{[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метил}-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиндол-7-карбоксамид (30). Смесь 2.00 ммоль альдегида **9** и 0.38 г (2.00 ммоль) [5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метанамина в 20 мл метанола кипятили 2 ч. Выпавший после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали 5 мл охлажденного метанола и сушили на воздухе. Выход 66%, белый порошок, т. пл. 221–222°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3322 (N–H), 1697, 1653 (C=O), 1620, 1542, 1501, 1486 (C=C), 1243 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.56 д (1H, H⁷, *J* 9.1 Гц) 2.78 д (1H, H^{7a}, *J* 9.1 Гц), 3.48 д (1H, H³, *J* 11.5 Гц), 3.89 д (1H, H³, *J* 11.5 Гц), 4.29 д (1H, NCH₂Ar, *J* 15.0 Гц), 4.33–4.42 м (3H, NCH₂Ar + NCH₂_{изоксазол}), 5.03 д (1H, H⁶, *J* 1.4 Гц), 5.98 с (2H, OCH₂O), 6.43 д. д (1H, H⁵, *J* 5.6, 1.6 Гц), 6.58 д (1H, H⁴, *J* 5.7 Гц), 6.74 д. д (1H, H_{Ar}, *J* 8.0, 1.3 Гц), 6.82 д (1H, H_{Ar}, *J* 1.2 Гц), 6.84 д (1H, H_{Ar}, *J* 7.9 Гц), 7.07 с (1H, H_{изоксазол}), 7.32 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 7.70 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 8.37 т (1H, C(O)NH, ³J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.61 (CH₃), 35.12 (NCH₂_{изоксазол}), 45.58 (CH^{7a}), 45.64 (CH₂³), 48.10 (NCH₂Ar), 50.89 (CH⁷), 81.97 (CH⁶), 100.46 (CH_{изоксазол}), 101.49 (OCH₂O), 108.55 (1CH_{Ar}), 108.77 (1CH_{Ar}), 121.39 (1CH_{Ar}), 125.96 (2CH_{Ar}), 130.41 (2CH_{Ar}), 136.79 (CH⁴), 137.12 (CH⁵); 88.81 (C^{3a}), 124.96, 131.12, 140.74, 146.98, 148.09, 163.90 (C³_{изоксазол}), 169.40 (C⁵_{изоксазол}), 171.36 (C=O),

171.39 (C=O) (10C_{четв}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 500 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 67.58; Н 5.16; N 8.27. C₂₈H₂₅N₃O₆. Вычислено, %: С 67.33; Н 5.04; N 8.41. *M* 499.52.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дикусар Евгений Анатольевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3868-1871>

Акишина Екатерина Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0803-8623>

Жуковская Нелия Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2795-4261>

Колесник Ирина Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4921-4299>

Маргун Екатерина Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4843-3916>

Ковальская Светлана Степановна, ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-3445-2809>

Алексеева Ксения Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6414-7122>

Меньшикова Дарья Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8642-1209>

Логвиненко Никита Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-7353>

Григорьев Михаил Семёнович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6363-5535>

Поткин Владимир Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0250-837X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х23РНФ-051).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24070016 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Makhoba X.H., Viegas C., Jr., Mosa R.A., Viegas F.P.D., Poee O.J.* // *Drug Des Devel Ther.* 2020. Vol. 14. P. 3235. doi 10.2147/DDDT.S257494
2. *Talevi A.* // *Front. Pharmacol.* 2015. Vol. 6. P. 205. doi 10.3389/fphar.2015.00205
3. *Csende F., Porkolab A.* // *Der Pharma Chem.* 2018. Vol. 10. N 6. P. 43.
4. *Kocyigit U.M., Budak Y., Gurdere M.B., Tekin Ş., Köprülü T.K., Evtürk F., Özcan K., Gülçin I., Ceylan M.* // *Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 70. P. 118. doi 10.1016/j.bioorg.2016.12.001
5. *Süloğlu A.K., Selmanoglu G., Gündoğdu Ö., Kishali N.H., Girgin G., Palabiyik S., Tan A., Kara Y., Baydar T.* // *Arch. Pharm.* 2020. P. e2000065. doi 10.1002/ardp.202000065
6. *Tan A., Yaglioglu A.S., Kishali N.H., Sahin E., Kara Y.* // *Med. Chem.* 2020. Vol. 16. P. 69. doi 10.2174/1573406415666181206115638
7. *Szkatula D., Kvyżak E., Stanowska P., Duba M., Wiatrak B.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 7678. doi 10.3390/ijms22147678
8. *Portevin B., Tordjman C., Pastoureaux P., Bonnet J., Nanteuil G.D.* // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. P. 4582. doi 10.1021/jm990965x
9. *Singha L.S., Bareh V., Alam F.* // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2021. Vol. 12. N 10. P. 5341. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(10).5341-52
10. *Sakthivel A., Jeyasubramanian K., Thangagiri B., Dhavethu Raja J.* // *J. Mol. Struct.* 2020. Vol. 1222. Art. ID 128885. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128885
11. *Aguilar-Llanos E., Carrera-Pacheco S.E., González-Pastor R., Zúñiga-Miranda J., Rodríguez-Pólit C., Mayorga-Ramos A., Carrillo-Naranjo O., Guamán L.P., Romero-Benavides J.C., Cevallos-Morillo C., Echeverría G.A., Piro O.E., Alcívar-León Ch.D., Heredia-Moya J.* // *ACS Omega.* 2023. Vol. 8. N 45. P. 42632. doi 10.1021/acsomega.3c05372
12. *Teran R., Guevara R., Mora J., Dobronski L., Barreiro-Costa O., Beske T., Pérez-Barrera J., Araya-Maturana R., Rojas-Silva P., Poveda A., Heredia-Moya J.* // *Molecules.* 2019. Vol. 24. N 15. P. 2696. doi 10.3390/molecules24152696
13. *Çakmak R., Başaran E., Boğa M., Erdoğan Ö., Çınar E., Çevik Ö.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 48. P. 334. doi 10.1134/S1068162022020182
14. *Kumar R., Sing H., Mazumder A., Salahuddin, Yadav R.K.* // *Top. Curr. Chem.* 2023. Vol. 381. Article no. 12. doi 10.1007/s4061-023-00422-z
15. *Варламов А.В., Болтухина Е.В., Зубков Ф.И., Сидоренко Н.В., Чернышев А.И., Грудинин Д.Г.* // *ХГС.* 2004. № 1. С. 27; *Varlamov A.V., Boltukhina E.V., Zubkov F.I., Sidorenko N.V., Chernyshev A.I., Grudinin D.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004. Vol. 40. N 1. P. 22. doi 10.1023/B:COHC.0000023763.75894.63
16. *Sarang P., Yadav A., Patil P., Krishna U., Trivedi G., Salunkhe M.* // *Synthesis.* 2007. N 7. P. 1091. doi 10.1055/s-2007-965950
17. *Zubkov F.I., Zaytsev V.P., Nikitina E.V., Khrustalev V.N., Gozun S.V., Boltukhina E.V., Varlamov A.V.* // *Tetrahedron.* 2011. Vol. 67. N 47. P. 9148. doi 10.1016/j.tet.2011.09.099
18. *Zubkov F.I., Nikitina E.V., Galeev T.R., Zaytsev V.P., Khrustalev V.N., Novikov R.A., Orlova D.N., Varlamov A.V.* // *Tetrahedron.* 2014. Vol. 70. N 8. P. 1659. doi 10.1016/j.tet.2014.01.008
19. *Hizartzidis L., Tarleton M., Gordona C.P., McCluskey A.* // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 9709. doi 10.1039/C3RA47657J
20. *Hizartzidis L., Gilbert J., Gordon C.P., Sakoff J.A., McCluskey A.* // *ChemMedChem.* 2019. Vol. 14. N 12. P. 1152. doi 10.1002/cmdc.201900180
21. *Alam M.S., Lee D.-U.* // *J. Chem. Crystallogr.* 2011. Vol. 42. N 2. P. 93. doi 10.1007/s10870-011-0209-1
22. *Upadhyay A., Kar P.K., Dash S.* // *Spectrochim. Acta (A).* 2020. Vol. 233. Art. ID 118231. doi 10.1016/j.saa.2020.118231
23. *Han J.-R., Zhen X.-L., Tian X., Li F., Liu S.-X.* // *Acta Crystallogr.* 2007. Vol. 63. N 10. P. 4035. doi 10.1107/s1600536807043796
24. *Kamdem D., Gage D.* // *Planta Medica.* 2007. Vol. 61. N 6. P. 574. doi 10.1055/s-2006-959379
25. *Panten J., Surburg H.* In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, online version. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2015. P. 136. doi 10.1002/14356007.a11_141
26. *Murray M.* // *Curr. Drug Metab.* 2000. Vol. 1. N 1. P. 67. doi 10.2174/1389200003339270
27. *Miklós F., Hetényi A., Sohár P., Stájer G.* // *Monatsh. Chem.* 2004. Vol. 135. N 7. P. 839. doi 10.1007/s00706-003-0161-7
28. *Zilch H., Poll T., Schaefer W., Koenig B., Leser U.* *Pat. WO 9215310 (1992).*

Synthesis of Formylphenyl 1-Oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylates and Their (*E*)-1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazole-4-yliminomethyl Derivatives

E. A. Dikusa^{1,*}, E. A. Akishina¹, N. A. Zhukovskaya¹, I. A. Kolesnik¹,
E. N. Margun¹, S. S. Kovalskaya¹, K. A. Alekseeva², N. A. Logvinenko²,
D. I. Menshikova², M. S. Grigoriev³, and V. I. Potkin¹

¹ Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus

² RUDN University, Moscow, 117198 Russia

³ Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, 119071 Russia

*e-mail: evgen_58@mail.ru

Received October 17, 2024; revised October 23, 2024; accepted October 24, 2024

Formylphenyloxohydroepoxyisoindole carboxylates were prepared by the reaction of 4-hydroxy-3-methoxy-, 4-hydroxy-3-ethoxy- and 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehydes with substituted isoindolecarboxylic acids {2-methyl-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic, 2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic, 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic, 6-oxo-3,4,6,6a,7,8-hexahydro-2*H*,10*bH*-8,10a-epoxy[1,3]oxazino[2,3-*a*]isoindole-7-carboxylic, 2-(2,3-dichlorobenzyl)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic} in dichloromethane in the presence of dicyclohexylcarbodiimide. The corresponding (*E*)-azomethines were synthesized by condensation of formylphenyloxohydroepoxyisoindole carboxylates with 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one in methanol.

Keywords: isoindole, 4-aminoantipyrine, vanillin, vanilla, isovanillin, esters, azomethines, drugs

СИНТЕЗ НИТРОНОВ НА ОСНОВЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ С³-ГИДРОКСИЛАМИНОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА

© 2024 г. Н. Г. Комиссарова^{1,*}, А. В. Орлов¹, Л. В. Спирихин¹

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,

Уфа, 450054 Россия

*e-mail: ngkom@anrb.ru

Поступило в редакцию 12 августа 2024 г.

После доработки 10 октября 2024 г.

Принято к печати 11 октября 2024 г.

Разработан подход к синтезу тритерпеновых С³-нитронов, содержащих в положении С²⁸ амидную функцию, – новых производных в ряду пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда. В качестве исходных соединений использованы диастереомерные тритерпеновые 3β- и 3α-гидроксиламины, полученные восстановлением оксима на основе изопропиламида бетулоновой кислоты под действием NaBH₃CN в растворе 2 М. HCl в MeOH. Нитроны синтезированы конденсацией гидроксиламинов с замещенными бензальдегидами в дихлорметане в присутствии Na₂SO₄.

Ключевые слова: бетулоновая кислота, тритерпеновые гидроксиламины, нитроны

DOI: 10.31857/S0044460X24070022, **EDN:** SMGYEQ

ВВЕДЕНИЕ

Тритерпеноиды лупанового ряда обладают широким спектром фармакологической активности, включая противоопухолевую [1, 2], противовирусную [3–5], антидиабетическую [6, 7], противовоспалительную [8], антимикробную [2, 9, 10], а также антиоксидантную активность [11–15], приводящую к снижению окислительного стресса, сопровождающего такие патологические состояния организма как рак, диабет, воспаление, ишемия, возрастные дегенеративные и многие другие заболевания человека. Большое значение в лечении и профилактике подобных заболеваний в настоящее время приобретает терапия с применением антиоксидантов [16–19]. В связи с этим возникают задачи по разработке эффективных и доступных препаратов с различными механизмами антиоксидантного действия. Одним из подходов к созданию таких соединений является синтез гибридных структур, содержащих фрагменты различных соединений, предпочтительно природного происхождения [20], с доказанной антиоксидантной

активностью и фармакологической безопасностью. Перспективными соединениями, отвечающими этим требованиям, могут стать нитронсодержащие производные лупановых тритерпеноидов.

Нитроны – еще один класс соединений с высоким антиоксидантным потенциалом [21–24], который может быть использован в синтезе гибридных структур антиоксидантного действия. Долгое время нитроны рассматривали как спиновые ловушки, характерной особенностью которых является захват радикалов различного строения с образованием радикальных аддуктов с низкой реакционной способностью [25, 26].

К наиболее изученными нитронам этого типа, высокая биологическая активность которых показана на различных экспериментальных моделях на животных, относятся α-фенил-N-трет-бутилнитрон (PBN), N-оксид 5,5-диметил-1-пирролина (DMPO), [4-(трет-бутилимино)метил]бензол-1,3-дисульфат-N-оксид (NXY-059) [22, 27–30]. Производные PBN, полученные на основе природных соединений,

демонстрируют выраженные антиоксидантные свойства и появление новых видов биологической активности. Например, нитроны на основе природного пиразина (лигустразина) обладают антиоксидантными и тромболитическими свойствами [24]. Нитрон, полученный на основе тролокса, является эффективной спиновой ловушкой, и проявляет нейропротекторные свойства [31], холестеронитрон и хинолилитрон, обладают выраженным антиоксидантным потенциалом для лечения инсульта, ишемии головного мозга, а также антиапоптотическими и антинекротическими свойствами [28, 32, 33].

Разнообразный терапевтический эффект нитронов не всегда можно объяснить традиционным представлением о них как о соединениях, выполняющих только функцию спиновых ловушек [26, 28], что является стимулом для разработки новых нитронов, не являющихся аналогами PBN. Так, например, обнаружено антипролиферативное действие на различные линии опухолевых клеток серии N-метилнитронов, полученных из O-изопренилированных *o*-, *m*- и *p*-гидроксibenзальдегидов. Установлено, что противоопухолевое действие изомерных нитронов критично зависело от заместителя в ароматическом кольце и в ряде случаев превышало эффект от применения PBN [34]. Более высокая антиоксидантная активность по сравнению с PBN обнаружена у бензоксазиновых нитронов с метоксикарбонильной группой в *пара*- или *мета*-положении ароматического кольца [35]. Халкогенсодержащие нитроны, полученные из (*R*)-цитронеллала проявили антиоксидантную и антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, превышающую активность предшественника [36]. N-Метилнитроны на основе урацила и 5-фторурацила обладали лучшими, чем PBN, нейропротекторными и антиоксидантными свойствами и были аналогичны по своему действию N-ацетил-L-цистеину [37].

Ранее нами синтезированы тритерпеновые N-метил- и N-бензилнитроны с нитронной функцией в положении C²⁸ на основе бетулонового альдегида и 5-формилпиррола, конденсированного с кольцом А тритерпеноида [38, 39]. В работе [38] нами описан первый пример тритерпенового C³-нитрона, полученного из 3β-гидроксиаминолуп-20(29)-ен-28-альоксима. Наиболее близкими к синтезируемым соединениям, описанным в литературе ранее, явля-

ются производные бетулоновой кислоты с остатками нитроксильных радикалов [40].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

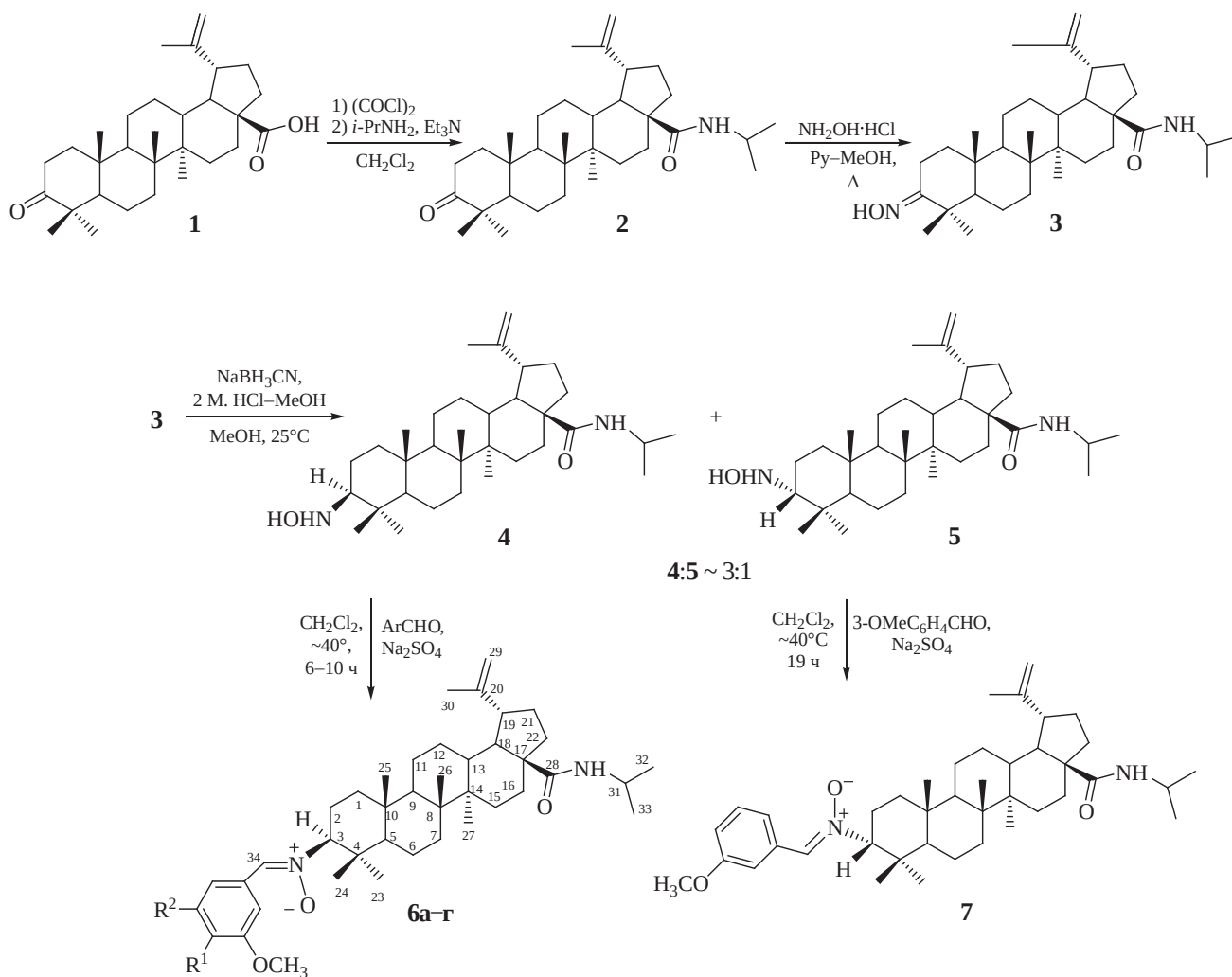
В представленной работе на примере диастереомерных 3α- и 3β-гидроксиламинов, полученных из изопропиламида бетулоновой кислоты, показана возможность синтеза гибридных соединений тритерпеноид–нитрон с нитронной группой в C³-положении и фармакофорной амидной функцией в C²⁸-положении тритерпеноида – новых потенциально биологически активных производных пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда.

Синтез целевых нитронов проводили по схеме 1. Конъюгацией бетулоновой кислоты **1** с *i*-PrNH₂ хлорангидридным методом получали изопропиламид бетулоновой кислоты **2**, который по стандартной процедуре обработкой NH₂OH·HCl в Py–MeOH превращали в оксим **3**. Ключевой стадией является восстановление оксима **3** под действием NaCNBH₃ в растворе 2 M. HCl в MeOH по методу [41]. Восстановление протекало в течение 3 ч с образованием смеси диастереомерных 3β- и 3α-гидроксиламинов **4** и **5**, выделенных методом колоночной хроматографии на SiO₂ с выходами 61 и 21% соответственно. Структура гидроксиламинов подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C с использованием 1D и 2D экспериментов и масс-спектрометрии. Углеродные спектры гидроксиламинов **4** и **5** содержали сигнал атома углерода C³ при 69.90 и 66.69 м. д. соответственно вместо сигнала атома C³=NOH в оксиме **3** при 167.10 м. д. В спектре ЯМР ¹H 3β-изомера **4** присутствовал характерный для природной конфигурации атома C³ дублет-дублетный сигнал при 2.42 м. д. с константами ³J_{3ax-2ax} 11.9, ³J_{3ax-2eq} 4.0 Гц, тогда как сигнал атома водорода C³H в 3α-изомере **5** имел вид синглета при 2.65 м. д.

Нитроны **6a–г** и **7** получали конденсацией соответствующего гидроксиламина **4** или **5** с замещенными бензальдегидами при кипячении в CH₂Cl₂ в присутствии Na₂SO₄. Выходы тритерпеновых нитронов после выделения их методом колоночной хроматографии составили 88–40 (**6a–г**) и 50% (**7**).

Структура полученных нитронов подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C с использованием 1D и 2D экспериментов (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹⁵N HMBC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹H NOESY) и

Схема 1.



R¹ = R² = H (**6a**); R¹ = OCH₃, R² = H (**6b**); R¹ = OH, R² = H (**6в**); R¹ = OH, R² = OCH₃ (**6г**).

масс-спектрометрии. Характеристический синглетный сигнал протона C³⁴H нитронной группировки в спектрах ЯМР ¹H нитронов **6a–г** регистрируется в области 7.19–7.27 м. д., нитрона **7** – при 7.34 м. д. Соответствующие им сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C имели химический сдвиг в области 134.37–134.79 и 133.76 м. д. соответственно. Существенные различия в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C диастереомерных нитронов **6a–г** и **7** наблюдались для C³H-атомов. Корректное сравнение этих спектров можно провести на примере диастереомеров **6a** и **7**, содержащих одинаковую нитронную компоненту.

Так, сигнал атома углерода C³ в спектре ЯМР ¹³C нитрона **6a** регистрируется при 85.36 м. д., а в спектре нитрона **7** – в более сильном поле при 79.83 м. д. В спектрах ЯМР ¹H сигнал протона C³H_{ax} нитрона **6a** и C³H_{eq} нитрона **7** имеют вид дублета дублетов с характерными для их стереохимии константами при 3.55 (³J_{3ax-2ax} 12.6, ³J_{3ax-2eq} 3.2 Гц) и 3.63 м. д. (³J_{3eq-2ax} 5.2, ³J_{3eq-2eq} 2.7 Гц) соответственно. Z-Конфигурация связи C=N установлена на основании данных спектроскопии ¹H–¹H NOESY каждого из полученных нитронов, содержащих кросс-пик взаимодействия C³⁴H-протона с C³H-протоном.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан подход к синтезу новых потенциально биологически активных производных пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда, содержащих в C³- и C²⁸-положениях тритерпенового остова нитронную и амидную функцию соответственно. Варьирование этих группировок в структуре тритерпеноида позволит в дальнейшем расширить ассортимент нитронов, создаваемых на основе природных соединений, а также получить данные об антиоксидантной и других видах биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N зарегистрированы на спектрометре Avance III-500 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 500.13 (¹H), 125.47 (¹³C) и 50.68 МГц (¹⁵N). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N приведены относительно сигнала внутреннего стандарта растворителя или внешнего стандарта – NH₃ (для ¹⁵N). Масс-спектры положительных ионов получены на жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI). Углы вращения измерены на приборе PerkinElmer-341C. Для колоночной хроматографии использовали SiO₂ марки 60М, 0.04–0.063 мм (Macherey-Nagel, Германия). Для ТСХ применяли пластинки Sorbfil (Россия, Краснодар, ООО «Имид»). Температуры плавления определяли на приборе Voetius (Германия).

Бетулоновую кислоту **1** получали из бетулина по методу, описанному в работах [42, 43].

N-[3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оил]изопропиламин (2). К раствору 2.0 г (4.398 ммоль) кислоты **1** в 20 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли 3.77 мл (43.985 ммоль) (COCl)₂. Полученную смесь перемешивали 2 ч, затем растворитель удаляли. Полученный хлорангидрид бетулоновой кислоты растворяли в 20 мл безводного CH₂Cl₂, добавляли 0.73 мл (8.454 ммоль) *i*-PrNH₂ и 2.38 мл (16.908 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивали 5 ч и оставляли на ночь. После удаления растворителя остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 5:1). Выход 1.53 г (70%), т. пл. 195–196°C, [α]_D²⁰ 29.6° (*c* = 0.52, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 с (3H, C²⁷H₃), 0.96 с (3H, C²⁶H),

0.98 с (3H, C²⁴H₃), 0.99 м (1H, C¹²H_a), 1.04 с (3H, C²³H₃), 1.11 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.13 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.14 м (1H, C¹⁵H_a), 1.29 м (2H, C⁵H, C¹¹H_a), 1.32 м (1H, C²¹H_a), 1.33 м (1H, C⁹H), 1.36 м (2H, C^{1,22}H_a), 1.38 м (1H, C⁷H_a), 1.39 м (1H, C¹⁶H_a), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.43 м (2H, C⁶H₂), 1.49 м (1H, C⁷H_b), 1.55 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.2 Гц), 1.57 м (1H, C¹⁵H_b), 1.65 с (3H, C³⁰H₃), 1.68 м (1H, C¹²H_b), 1.69 м (1H, C²²H_b), 1.88 м (2H, C^{1,16}H_b), 1.95 д. д. д (1H, C²¹H_b, ²J 11.2, ³J 8.7, 6.0 Гц), 2.36 д. д. д (1H, C²H_a, ²J 15.5, ³J 7.3, 4.1 Гц), 2.46 д. д. д (1H, C²H_b, ²J 15.5, ³J 9.7, 2.2 Гц), 2.49 т. д (1H, C¹³H, ³J 11.2, 3.3 Гц), 3.13 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.1 Гц), 4.05 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.72 с (1H, C²⁹H_b), 5.35 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.61 (C²⁷), 15.97 (C²⁵), 15.98 (C²⁶), 19.57 (C³⁰), 19.68 (C⁶), 21.06 (C²⁴), 21.52 (C¹¹), 22.63 (C³²), 22.89 (C³³), 25.70 (C¹²), 26.66 (C²³), 29.39 (C¹⁵), 30.96 (C²¹), 33.76 (C-7), 33.84 (C¹⁶), 34.19 (C²), 36.97 (C¹⁰), 37.85 (C¹³), 38.45 (C²²), 39.70 (C¹), 40.78 (C⁸), 40.85 (C³¹), 42.56 (C¹⁴), 46.83 (C¹⁹), 47.36 (C⁴), 50.06 (C⁹), 50.16 (C¹⁸), 55.08 (C⁵), 55.39 (C¹⁷), 109.34 (C²⁹), 150.27 (C²⁰), 175.19 (C²⁸), 218.12 (C³). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 127.20 [C(O)NH]. Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 496.4 [*M* + H]⁺.

N-[3-Гидроксиминолуп-20(29)-ен-28-оил]-изопропиламин (3). К раствору 1.43 г (2.876 ммоль) амида **2** в 10 мл безводного Py и 20 мл безводного MeOH добавляли 1.0 г (14.380 ммоль) NH₂OH·HCl. Полученную смесь кипятили 5 ч, затем удаляли растворитель. Остаток растворяли в 50 мл CHCl₃, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 5:1, 1:1). Выход 1.18 г (80%), т. пл. 237–238°C, [α]_D²⁰ –14° (*c* = 0.38, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.91 с (3H, C²⁵H₃), 0.93 с (3H, C²⁷H₃), 0.96 с (3H, C²⁶H₃), 0.98 м (1H, C¹²H_a), 1.03 с (4H, C²⁴H₃, C⁵H), 1.04 (1H, C¹H_a), 1.11 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.12 с (3H, C²³H₃), 1.13 м (1H, C¹⁵H_a), 1.14 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.28 м (2H, C⁹H, C¹¹H_a), 1.36 м (1H, C²¹H_a), 1.38 м (2H, C⁷H₂), 1.39 м (1H, C²²H_a), 1.41 м (2H, C⁶H_a, C¹¹H_b), 1.49 м (2H, C^{6,15}H_b), 1.50 м (1H, C¹⁶H_a), 1.54 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.2 Гц), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.70 м (2H, C^{12,22}H_b), 1.77 д. д. д (1H, C¹H_b, ²J 13.1, ³J 5.7, ³J 3.9 Гц), 1.88 м (1H, C¹⁶H_b), 1.96 д. д. д (1H, C²¹H_b, ²J 12.2, ³J 10.0, ³J 6.5 Гц), 2.23 д. д. д (1H, C²H_a, ²J 15.4, ³J 12.0, ³J 5.7 Гц), 2.45 т. д (1H, C¹³H, ³J 11.2, ³J 3.3 Гц), 2.96 д. д. д (1H, C²H_b, ²J 15.4, ³J

5.0, ³J 3.9 Гц), 3.14 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, ³J 3.4 Гц), 4.06 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.57 с (1H, C²⁹H_a), 4.73 с (1H, C²⁹H_b), 5.32 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.54 (C²⁷), 15.79 (C²⁵), 16.07 (C²⁶), 17.18 (C²), 19.03 (C⁶), 19.51 (C³⁰), 21.24 (C¹¹), 22.60 (C³²), 22.86 (C³³), 22.88 (C²⁴), 25.66 (C¹²), 27.25 (C²³), 29.34 (C¹⁵), 30.93 (C²¹), 33.82 (C¹⁶), 34.02 (C⁷), 37.28 (C¹⁰), 37.80 (C¹³), 38.42 (C²²), 38.80 (C¹), 40.35 (C⁴), 40.84 (C⁸), 40.79 (C³¹), 42.50 (C¹⁴), 46.83 (C¹⁹), 50.14 (C¹⁸), 50.26 (C⁹), 55.66 (C⁵), 55.40 (C¹⁷), 109.28 (C²⁹), 151.02 (C²⁰), 167.10 (C³), 175.18 (C²⁸). Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 511.6 [*M* + H]⁺.

Восстановление оксима 3. К раствору 0.50 г (0.979 ммоль) оксима **3** в 70 мл безводного MeOH добавляли 2 капли метилоранжа и подкисляли раствор добавлением раствора 2 М. HCl в MeOH до появления розовой окраски. Затем порциями прибавляли 0.04 г (0.656 ммоль) NaBH₃CN и по каплям 2 М. HCl в безводном MeOH, поддерживая розовую окраску реакционной массы. Перемешивали 3 ч, упаривали растворитель, к остатку приливали 20 мл воды, по капля добавляли ~6 М. раствор NaOH до pH = 11, экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали водой, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 3:1, 2:1, 1:1). Получили 0.31 г (61%) соединения **4** и 0.10 г (21%) соединения **5**.

N-[3β-Гидроксиаминолуп-20(29)-ен-28-оил]-изопропиламин (4). Аморфное вещество, [α]_D²⁰ 10.6° (*c* = 2.64, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.61 с (3H, C²⁴H₃), 0.64 д (1H, H⁵, ³J 10.9 Гц), 0.73 с (3H, C²⁵H₃), 0.77 м (1H, C¹H_a), 0.86 с (3H, C²⁶H₃), 0.88 с (3H, C²⁷H₃), 0.91 м (1H, C¹²H_a), 0.93 с (3H, C²³H₃), 1.04 м (1H, C¹⁵H_a), 1.05 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.07 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.16 м (1H, C¹¹H_a), 1.18 м (1H, C⁹H), 1.27 м (3H, C⁷H₂, C²¹H_a), 1.28 м (1H, C⁶H_a), 1.32 м (2H, C¹H_b, C²H_a), 1.33 м (1H, C²²H_a), 1.35 м (1H, C¹¹H_b), 1.40 м (1H, C⁶H_b), 1.41 м (1H, C¹⁵H_b), 1.42 м (1H, C¹⁶H_a), 1.47 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.1 Гц), 1.60 с (3H, C³⁰H₃), 1.61 м (1H, C¹²H_b), 1.63 м (1H, C²²H_b), 1.82 м (1H, C¹⁶H_b), 1.90 м (1H, C²¹H_b), 1.92 м (1H, C²H_b), 2.35 т. д (1H, C¹³H, ³J 12.8, 3.4 Гц), 2.42 д. д (1H, C³H, ³J_{зах-2ах} 11.9, ³J_{зах-2eq} 4.0 Гц), 3.06 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.3 Гц), 3.99 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.50 с (1H, C²⁹H_a), 4.65 с (1H, C²⁹H_b), 5.23 д (1H, NH, ³J 7.0), 5.70 уш. с (1H, NHOH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.66 (C²⁷), 15.93 (C²⁵), 16.14 (C²⁶), 16.59 (C²⁴), 17.94 (C⁶), 19.50 (C³⁰), 20.85 (C¹¹), 22.40 (C²), 22.60 (C³²), 22.86 (C³³), 25.63 (C¹²), 28.49 (C²³), 29.34 (C¹⁵), 30.92 (C²¹), 33.82 (C¹⁶), 34.36 (C⁷), 36.74 (C⁴), 37.33 (C¹⁰), 37.76 (C¹³), 38.42 (C¹), 38.48 (C²²), 40.77 (C^{8,31}), 42.46 (C¹⁴), 46.85 (C¹⁹), 50.13 (C¹⁸), 50.67 (C⁹), 55.39 (C¹⁷), 56.49 (C⁵), 69.90 (C³). 109.28 (C²⁹), 151.04 (C²⁰), 175.18 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 127.19 [C(O)NH]. Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 513.6 [*M* + H]⁺.

N-[3α-Гидроксиаминолуп-20(29)-ен-28-оил]-изопропиламин (5). Аморфное вещество, [α]_D²⁰ –19.8° (*c* = 1.95, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.84 с (3H, C²⁵H₃), 0.88 с (3H, C²⁴H₃), 0.89 с (3H, C²³H₃), 0.91 с (3H, C²⁶H₃), 0.95 с (3H, C²⁷H₃), 0.98 м (1H, C¹²H_a), 0.99 м (1H, C⁵H), 1.11 м (4H, C¹⁵H_a, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.13 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.15 м (1H, C¹H_a), 1.22 м (1H, C¹¹H_a), 1.32 м (2H, C⁷H₂), 1.33 м (2H, C⁶H₂), 1.34 м (2H, C⁹H, C²¹H_a), 1.36 м (1H, C²²H_a), 1.37 м (1H, C¹H_b), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.46 м (1H, C¹⁵H_b), 1.51 м (1H, C¹⁶H_a), 1.53 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.2 Гц), 1.66 с (4H, C³⁰H₃, C¹²H_b), 1.69 м (1H, C²²H_b), 1.77 м (1H, C²H_a), 1.83 м (1H, C²H_b), 1.85 м (1H, C¹⁶H_b), 1.95 м (1H, C²¹H_b), 2.40 т. д (1H, C¹³H, ³J 12.8, 3.4 Гц), 2.65 с (1H, C³H), 3.12 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.3 Гц), 4.04 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.57 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 5.34 д (1H, NH, ³J 7.0). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.77 (C²⁷), 16.09 (C²⁵), 16.47 (C²⁶), 18.33 (C⁶), 19.51 (C³⁰), 19.72 (C²), 20.80 (C¹¹), 22.62 (C³²), 22.87 (C³³), 23.80 (C²⁴), 25.62 (C¹²), 28.06 (C²³), 29.33 (C¹⁵), 30.95 (C²¹), 33.64 (C¹), 33.84 (C¹⁶), 34.24 (C⁷), 36.28 (C⁴), 37.44 (C¹⁰), 37.75 (C¹³), 38.43 (C²²), 40.78 (C³¹), 40.94 (C⁸), 42.50 (C¹⁴), 46.88 (C¹⁹), 50.12 (C¹⁸), 50.57 (C⁹), 50.94 (C⁵), 55.41 (C¹⁷), 66.69 (C³), 109.27 (C²⁹), 151.65 (C²⁰), 175.21 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 127.3 [C(O)NH]. Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 513.6 [*M* + H]⁺.

Получение нитронов 6а–г, 7 (общая методика).

К раствору 0.195 ммоль гидроксиламина **4** или **5** в 10 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли 0.385 ммоль соответствующего бензальдегида и 0.975 ммоль Na₂SO₄. Полученную смесь кипятили 6–10 (для нитронов **6а–г**, контроль методом ТСХ) или 19 ч (для нитрона **7**, контроль методом ТСХ), затем фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 3:1, 2:1, 1:1).

(3β,Z)-17β-(Изопропилкарбомоил)-N-(3-метоксибензилиден)луп-20(29)-ен-3-амин-N-оксид (6а). Выход 88%, т. пл. 246–248°C, $[\alpha]_D^{20}$ 10.2° ($c = 0.5$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.78 д (1H, C⁵H, ³J 10.5 Гц), 0.90 с (3H, C²⁵H₃), 0.94 с (3H, C²⁶H₃), 0.96 с (3H, C²⁷H₃), 0.98 м (1H, C¹H_{ax}), 1.00 с (4H, C²⁴H₃, C¹²H_a), 1.02 с (3H, C²³H₃), 1.10 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.11 м (1H, C¹⁵H_a), 1.13 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.26 м (1H, C¹¹H_a), 1.28 м (1H, C⁹H), 1.32 м (1H, C²¹H_a), 1.36 м (2H, C⁷H₂), 1.38 м (1H, C²²H_a), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.43 м (1H, C⁶H_a), 1.47 м (1H, C¹⁵H_b), 1.51 м (2H, C⁶H_b, C¹⁶H_a), 1.53 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.1 Гц), 1.66 с (3H, C³⁰H₃), 1.69 м (2H, C^{12,22}H_b), 1.72 м (1H, C²H_a), 1.81 д. т (1H, C¹H_{eq}, ²J 13.2, ³J_{1eq-2ax} = ³J_{1eq-2eq} = 2.8 Гц), 1.87 м (1H, C¹⁶H_b), 1.95 м (1H, C²¹H_b), 2.43 к. д (1H, C²H_b, ²J 12.6, ³J_{2ax-1ax} = ³J_{2ax-3ax} = 12.6, ³J_{2ax-1eq} 3.4 Гц), 2.45 м (1H, C¹³H), 3.13 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.2 Гц), 3.55 д. д (1H, C³H_{ax}, ³J_{3ax-2ax} 12.6, ³J_{3ax-2eq} 3.2 Гц), 3.81 с (3H, Ar, C³OCH₃), 4.04 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 5.36 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц), 6.92 д. д (1H, Ar, C⁶H, ³J 7.7, ⁴J 2.0 Гц), 7.26 т (1H, Ar, C⁵H, ³J 7.7 Гц), 7.27 с (1H, C³⁴H), 7.43 д (1H, Ar, C⁴H, ³J 7.7 Гц), 8.24 д (1H, Ar, C²H, ⁴J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.63 (C²⁷), 16.10 (C²⁶), 16.32 (C²⁵), 18.20 (C²⁴), 18.47 (C⁶), 19.54 (C³⁰), 20.92 (C¹¹), 22.59 (C³²), 22.86 (C³³), 23.31 (C²), 25.60 (C¹²), 28.65 (C²³), 29.33 (C¹⁵), 30.92 (C²¹), 33.79 (C¹⁶), 34.38 (C⁷), 37.48 (C¹⁰), 37.68 (C¹³), 38.41 (C²²), 38.58 (C⁴), 39.26 (C¹), 40.79 (C^{8,31}), 42.45 (C¹⁴), 46.80 (C¹⁹), 50.14 (C¹⁸), 50.78 (C⁹), 55.30 (Ar, C³OCH₃), 55.35 (C¹⁷), 56.76 (C⁵), 85.36 (C³), 109.35 (C²⁹), 112.04 (Ar, C²), 117.01 (Ar, C⁶), 121.49 (Ar, C⁴), 129.12 (Ar, C⁵), 131.87 (Ar, C¹), 134.57 (C³⁴), 150.98 (C²⁰), 159.45 (Ar, C³), 175.10 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 127.10 [C(O)NH], 293.80 (C=N⁺O⁻). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 631.5 [$M + H$]⁺.

(3β,Z)-17β-(Изопропилкарбомоил)-N-(3,4-диметоксибензилиден)луп-20(29)-ен-3-амин-N-оксид (6б). Выход 86%, т. пл. 250–252°C, $[\alpha]_D^{20}$ 11.9° ($c = 0.7$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.82 д (1H, C⁵H, ³J 10.2 Гц), 0.93 с (3H, C²⁵H₃), 0.97 с (3H, C²⁶H₃), 0.98 с (3H, C²⁷H₃), 1.00 м (1H, C¹H_{ax}), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.04 с (3H, C²⁴H₃), 1.05 с (3H, C²³H₃), 1.13 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.15 м (1H, C¹⁵H_a), 1.16 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.30 м (1H, C⁹H), 1.31 м (1H, C¹¹H_a), 1.37 м (1H, C²¹H_a), 1.39 м (1H, C¹¹H_b), 1.41 м (3H, C⁷H₂, C²²H_a), 1.45 м (1H,

C⁶H_a), 1.52 м (1H, C¹⁵H_b), 1.53 м (1H, C¹⁶H_a), 1.54 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.0 Гц), 1.56 м (1H, C⁶H_b), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.72 м (1H, C¹²H_b), 1.73 м (1H, C²²H_b), 1.75 м (1H, C²H_a), 1.85 д. т (1H, C¹H_{eq}, ²J 13.2, ³J_{1eq-2ax} = ³J_{1eq-2eq} = 3.4 Гц), 1.89 м (1H, C¹⁶H_b), 1.98 м (1H, C²¹H_b), 2.46 к. д (1H, C²H_{ax}, ²J = ³J_{2ax-1ax} = ³J_{2ax-3ax} = 12.5, ³J_{2ax-1eq} 3.4 Гц), 2.48 м (1H, C¹³H), 3.16 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.2 Гц), 3.54 д. д (1H, C³H_{ax}, ³J_{3ax-2ax} 12.5, ³J_{3ax-2eq} 3.2 Гц), 3.91 с (3H, Ar, C³*OCH₃), 3.94 с (3H, Ar, C⁴*OCH₃), 4.07 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 5.34 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц), 6.88 д (1H, Ar, C⁵H, ³J 8.5 Гц), 7.25 с (1H, C³⁴H), 7.43 д. д (1H, Ar, C⁶H, ³J 8.5, ⁴J 1.2 Гц), 8.44 д (1H, Ar, C²H, ⁴J 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.64 (C²⁷), 16.11 (C²⁶), 16.32 (C²⁵), 18.24 (C²⁴), 18.47 (C⁶), 19.55 (C³⁰), 20.94 (C¹¹), 22.59 (C³²), 22.86 (C³³), 23.33 (C²), 25.62 (C¹²), 28.70 (C²³), 29.35 (C¹⁵), 30.93 (C²¹), 33.81 (C¹⁶), 34.41 (C⁷), 37.49 (C¹⁰), 37.69 (C¹³), 38.41 (C²²), 38.61 (C⁴), 39.33 (C¹), 40.79 (C³¹), 40.81 (C⁸), 42.47 (C¹⁴), 46.80 (C¹⁹), 50.15 (C¹⁸), 50.80 (C⁹), 55.37 (C¹⁷), 55.88 (Ar, C^{3,4}OCH₃), 56.80 (C⁵), 84.96 (C³), 109.27 (C²⁹), 110.57 (Ar, C⁵), 110.89 (Ar, C²), 122.77 (Ar, C⁶), 124.13 (Ar, C¹), 134.37 (C³⁴), 148.40 (Ar, C⁴), 150.27 (Ar, C³), 151.00 (C²⁰), 175.18 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 127.55 [C(O)NH], 287.59 (C=N⁺O⁻). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 661.5 [$M + H$]⁺. Сигналы, отмеченные звездочкой, можно поменять местами.

(3β,Z)-17β-(Изопропилкарбомоил)-N-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)луп-20(29)-ен-3-амин-N-оксид (6в). Выход 59%, $[\alpha]_D^{20}$ 10.0° ($c = 2.16$, CH₂Cl₂), т. пл. 272–274°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.78 д (1H, C⁵H, ³J 10.0 Гц), 0.92 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 с (3H, C²⁶H₃), 0.97 с (3H, C²⁷H₃), 0.99 м (1H, C¹H_{ax}), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.03 с (3H, C²⁴H₃), 1.04 с (3H, C²³H₃), 1.12 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.13 м (1H, C¹⁵H_a), 1.14 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.29 м (2H, C⁹H, C¹¹H_a), 1.35 м (1H, C²¹H_a), 1.38 м (1H, C²²H_a), 1.39 м (2H, C⁷H₂), 1.42 м (1H, C¹¹H_b), 1.43 м (1H, C⁶H_a), 1.50 м (1H, C¹⁵H_b), 1.51 м (1H, C¹⁶H_a), 1.53 м (1H, C⁶H_b), 1.57 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.3 Гц), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.70 м (1H, C¹²H_b), 1.71 м (1H, C²²H_b), 1.74 м (1H, C²H_a), 1.83 д. т (1H, C¹H_{eq}, ²J 13.2, ³J_{1eq-2ax} = ³J_{1eq-2eq} = 3.4 Гц), 1.89 м (1H, C¹⁶H_b), 1.96 м (1H, C²¹H_b), 2.43 м (1H, C²H_b), 2.47 м (1H, C¹³H), 3.14 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.2 Гц), 3.51 д. д (1H, C³H_{ax}, ³J_{3ax-2ax} 12.6, ³J_{3ax-2eq} 3.3 Гц), 3.94 с (3H, Ar, C³OCH₃), 4.07 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.58 с

(1H, C²⁹H_a), 4.73 (1H, C²⁹H_b), 5.28 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц), 6.25 уш. с (1H, OH), 6.92 д (1H, Ar, C⁵H, ³J 8.3 Гц), 7.13 д. д (1H, Ar, C⁶H, ³J 8.3, ⁴J 1.5 Гц), 7.21 с (1H, C³⁴H), 8.67 д (1H, Ar, C²H, ⁴J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.64 (C²⁷), 16.12 (C²⁶), 16.32 (C²⁵), 18.24 (C²⁴), 18.48 (C⁶), 19.55 (C³⁰), 20.94 (C¹¹), 22.61 (C³²), 22.87 (C³³), 23.34 (C²), 25.63 (C¹²), 28.70 (C²³), 29.36 (C¹⁵), 30.93 (C²¹), 33.85 (C¹⁶), 34.41 (C⁷), 37.50 (C¹⁰), 37.72 (C¹³), 38.44 (C²²), 38.64 (C⁴), 39.34 (C¹), 40.82 (C⁸, C³¹), 42.49 (C¹⁴), 46.82 (C¹⁹), 50.16 (C¹⁸), 50.81 (C⁹), 55.40 (C¹⁷), 55.99 (C⁵), 56.82 (Ar, C³OCH₃), 84.91 (C³), 109.30 (C²⁹), 110.52 (Ar, C²), 114.21 (Ar, C⁵), 123.50 (Ar, C¹), 123.70 (Ar, C⁶), 134.79 (C³⁴), 146.09 (Ar, C³), 147.09 (Ar, C⁴), 151.02 (C²⁰), 175.19 (C²⁸). Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 647 [M + H]⁺.

(3β,Z)-17β-(Изопропилкарбомойл)-N-(4-гидрокси-3,5-диметоксибензилиден)луп-20(29)-ен-3-амин-N-оксид (6г). Выход 40%, аморфное вещество, [α]_D²⁰ 15.0° (*c* = 1.25, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.82 м (1H, C⁵H), 0.92 с (3H, C²⁵H₃), 0.96 с (3H, C²⁶H₃), 0.98 с (3H, C²⁷H₃), 0.99 м (1H, C¹H_{ax}), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.03 с (3H, C²⁴H₃), 1.04 с (3H, C²³H₃), 1.12 д (4H, C¹⁵H_a, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.14 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.29 м (1H, C¹¹H_a), 1.30 м (1H, C⁹H), 1.34 м (1H, C²¹H_a), 1.39 м (3H, C⁷H₂, C²²H_a), 1.42 м (1H, C⁶H_a), 1.43 м (1H, C¹¹H_b), 1.51 м (2H, C¹⁵H_b, C¹⁶H_a), 1.53 м (1H, C⁶H_b), 1.55 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.1 Гц), 1.68 с (3H, C³⁰H₃), 1.71 м (2H, C^{12,22}H_b), 1.74 м (1H, C²H_a), 1.84 д. т (1H, C¹H_{eq}, ²J 13.2, ³J_{1eq-2ax} = ³J_{1eq-2eq} = 3.4 Гц), 1.89 м (1H, C¹⁶H_b), 1.97 м (1H, C²¹H_b), 2.43 м (1H, C²H_b), 2.48 м (1H, C¹³H), 3.14 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.2 Гц), 3.51 д. д (1H, C³H_{ax}, ³J_{3ax-2ax} 12.7, ³J_{3ax-2eq} 3.3 Гц), 3.90 с (6H, Ar, C^{3,5}OCH₃), 4.07 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.58 с (1H, C²⁹H_a), 4.73 с (1H, C²⁹H_b), 5.30 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц), 5.87 с (1H, Ar, C⁴OH), 7.19 с (1H, C³⁴H), 7.64 с (2H, Ar, C^{2,6}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.66 (C²⁷), 16.12 (C²⁶), 16.33 (C²⁵), 18.24 (C²⁴), 18.49 (C⁶), 19.56 (C³⁰), 20.95 (C¹¹), 22.62 (C³²), 22.88 (C³³), 23.38 (C²), 25.63 (C¹²), 28.76 (C²³), 29.37 (C¹⁵), 30.94 (C²¹), 33.86 (C¹⁶), 34.41 (C⁷), 37.51 (C¹⁰), 37.71 (C¹³), 38.44 (C²²), 38.64 (C⁴), 39.35 (C¹), 40.82 (C⁸, C³¹), 42.49 (C¹⁴), 46.82 (C¹⁹), 50.16 (C¹⁸), 50.83 (C⁹), 55.38 (C¹⁷), 56.35 (Ar, C^{3,5}OCH₃), 56.85 (C⁵), 85.16 (C³), 105.72 (Ar, C^{2,6}), 109.30 (C²⁹), 122.41 (Ar, C¹), 134.51 (C³⁴), 136.60 (Ar, C⁴), 146.58 (Ar, C^{3,5}), 151.05 (C²⁰), 175.15 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.:

127.51 [C(O)NH], 367.19 (C=N⁺O⁻). Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 677.6 [M + H]⁺.

(3α,Z)-17β-(Изопропилкарбомойл)-N-(3-метоксибензилиден)луп-20(29)-ен-3-амин-N-оксид (7). Выход 50%, аморфное вещество, [α]_D²⁰ -23.2° (*c* = 0.43, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.88 с (3H, C²⁵H₃), 0.96 с (3H, C²⁶H₃), 0.97 с (3H, C²⁴H₃), 1.01 с (3H, C²³H₃), 1.02 м (1H, C¹²H_a), 1.03 с (3H, C²⁷H₃), 1.13 д (3H, C³²H₃, ³J 7.0 Гц), 1.14 м (1H, C¹⁵H_a), 1.15 д (3H, C³³H₃, ³J 7.0 Гц), 1.25 м (1H, C¹¹H_a), 1.31 м (1H, C⁷H_a), 1.35 м (1H, C²¹H_a), 1.39 м (1H, C²²H_a), 1.45 м (1H, C¹¹H_b), 1.46 м (2H, C⁶H₂), 1.49 м (3H, C¹H_a, C^{7,15}H_b), 1.53 м (1H, C¹⁶H_a), 1.54 м (1H, C⁹H), 1.58 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.3 Гц), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.68 м (1H, C¹²H_b), 1.70 м (1H, C²²H_b), 1.88 м (1H, C¹⁶H_b), 1.92 м (1H, C²H_a), 1.96 м (1H, C²¹H_b), 1.97 м (1H, C¹H_b), 2.01 м (1H, C⁵H), 2.10 м (1H, C²H_b), 2.43 т. д (1H, C¹³H, ³J 12.8, 3.5 Гц), 3.15 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, 4.4 Гц), 3.62 д. д (1H, C³H_{eq}, ³J_{3eq-2ax} 5.2, ³J_{3eq-2eq} 2.7 Гц), 3.85 с (3H, Ar, C³OCH₃), 4.07 октет (1H, C³¹H, ³J 7.0 Гц), 4.58 д (1H, C²⁹H_a, ²J 1.8 Гц), 4.73 д (1H, C²⁹H_b, ²J 1.8 Гц), 5.34 д (1H, NH, ³J 7.0 Гц), 6.93 д. д (1H, Ar, C⁶H, ³J 8.0, ⁴J 2.6 Гц), 7.29 т (1H, Ar, C⁵H, ³J 8.0 Гц), 7.36 с (1H, C³⁴H), 7.62 д (1H, Ar, C⁴H, ³J 8.0 Гц), 7.98 д. д (1H, Ar, C²H, ⁴J 2.6, 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.04 (C²⁷), 16.08 (C²⁵), 16.54 (C²⁶), 18.86 (C⁶), 19.48 (C³⁰), 20.87 (C¹¹), 22.63 (C³²), 22.89 (C³³), 24.09 (C²), 24.17 (C²⁴), 25.58 (C¹²), 26.76 (C²³), 29.41 (C¹⁵), 30.97 (C²¹), 33.87 (C¹⁶), 33.99 (C⁷), 35.43 (C¹), 36.77 (C⁴), 36.82 (C¹⁰), 37.85 (C¹³), 38.43 (C²²), 40.78 (C³¹), 40.91 (C⁸), 42.63 (C¹⁴), 46.93 (C¹⁹), 49.05 (C⁵), 50.12 (C¹⁸), 50.27 (C⁹), 55.42 (Ar, C³OCH₃), 55.45 (C¹⁷), 79.83 (C³), 109.27 (C²⁹), 112.57 (Ar, C²), 116.32 (Ar, C⁶), 121.09 (Ar, C⁴), 129.28 (Ar, C⁵), 132.17 (Ar, C¹), 133.76 (C³⁴), 151.07 (C²⁰), 159.49 (Ar, C³), 175.29 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 127.42 [C(O)NH], 301.57 (C=N⁺O⁻). Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 631.5 [M + H]⁺.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссарова Наталия Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-1232>

Орлов Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6145-3343>

Спирихин Леонид Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3163-882X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН (№ 122031400260-7) с использованием приборной базы Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24070022 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lombrea A., Scurtu A.D., Avram S., Pavel I.Z., Turks M., Luginina J., Peipin U., Dehelean C.A., Soica C., Danciu C. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 7. P. 3676. doi 10.3390/ijms22073676
- Grymel M., Lalik A., Kazek-Kesik A., Szewczyk M., Grabiec P., Erfurt K. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. N 16. P. 5156. doi 10.3390/molecules27165156
- Li H., Sun J., Xiao S., Zhang L., Zhou D. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 24. P. 15371. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01348
- Wimmerov M., Bildziukevich U., Wimmer Z. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 23. P. 7718. doi 10.3390/molecules28237718
- Wang R., Stevaert A., Truong T.N., Li Q., Krasniqi B., Loy B.V., Voet A., Naesens L., Dehaen W. // *Arch. Pharm.* 2024. Vol. 357. N 1. P. 2300442. doi 10.1002/ardp.202300442
- Zhang Y., Li J., Min X., Liang B., Sun J., Lin K., Xiong Z., Xu X., Chen W.-H. // *J. Mol. Struct.* 2024. Vol. 1310. P. 138294. doi 10.1016/j.molstruc.2024.138294
- Wu X.-Z., Zhu W.-J., Lu L., Hu C.-M., Zheng Y.-Y., Zhang X., Lin J., Wu J.-Y., Xiong Z., Zhang K., Xu X.-T. // *Arab. J. Chem.* 2023. Vol. 16. N 5. P. 104659. doi 10.1016/j.arabjc.2023.104659
- Szlasa W., Ślusarczyk S., Nawrot-Hadzik I., Abel R., Zalesińska A., Szewczyk A., Sauer N., Preissner R., Saczko J., Drąg M., Poręba M., Daczewska M., Kulbacka J., Drąg-Zalesińska M. // *Inflammation*. 2023. Vol. 46. N 2. P. 573. doi 10.1007/s10753-022-01756-4
- Adepoju F.O., Duru K.C., Li E., Kovaleva E.G., Tsurkan M.V. // *Biomol.* 2023. Vol. 13. N 7. P. 1105. doi 10.3390/biom13071105
- Rodrigues G.C.S., Dos Santos Maia M., de Souza T.A., de Oliveira Lima E., Dos Santos L.E.C.G., Silva S.L., da Silva M.S., Filho J.M.B., da Silva Rodrigues Junior V., Scotti L., Scotti M.T. // *Pathogens*. 2023. Vol. 12. N 3. P. 449. doi 10.3390/pathogens12030449
- Li W., Sun K., Hu F., Chen L., Zhang X., Wang F., Yan B. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2021. Vol. 35. N 3. P. e22658. doi 10.1002/jbt.22658
- Ghante M.H., Jamkhande P.G. // *J. Pharmacopuncture*. 2019. Vol. 22. N 2. P. 55. doi 10.3831/KPI.201.22.007
- Kamaraj Y., Dhayalan S., Chinnaiyan U., Kumaresan V., Subramaniyan S., Kumar D., Muniyandi K., Punamalai G. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2021. Vol. 73. N 7. P. 968. doi 10.1093/jpp/rgab015
- Günther A., Makuch E., Nowak A., Duchnik W., Kucharski L., Pelech R., Klimowicz A. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 11. P. 3435. doi 10.3390/molecules26113435
- Sousa J.L.C., Gonçalves C., Ferreira R.M., Cardoso S.M., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. // *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. N 2. P. 148. doi 10.3390/antiox10020148
- Pisoschi A.M., Pop A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 55. doi 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
- Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L.A. // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18. N 25. P. 3871. doi 10.2174/092986711803414368
- Pasini A.M.F., Cominacini L. // *Antioxidants*. 2022. Vol. 11. N 3. P. 448. doi 10.3390/antiox11030448
- Victoni T., Barreto E., Lagente V., Carvalho V.F. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. Vol. 1. P. 6646923. doi 10.1155/2021/6646923
- Pinheiro A.C., Fazzi R.B., Esteves L.C., Machado C.O., Dörr F.A., Pinto E., Hattori Y., Sa J., da Costa Ferreira A.M., Bastos E.L. // *Free Rad. Biol. Med.* 2021. Vol. 168. P. 110. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.030
- Rosselin M., Poeggeler B., Durand G. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 18. P. 1. doi 10.2174/1568026617666170303115324
- Floyd R.A., Kopke R.D., Choi C.H., Foster S.B., Doblas S., Towner R.A. // *Free Rad. Biol. Med.* 2008. Vol. 45. N 10. P. 1361. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.017
- Oliveira C., Benfeito S., Fernandes C., Cagide F., Silva T., Borges F. // *Med. Res. Rev.* 2018. Vol. 38. N 4. P. 1159. doi 10.1002/med.21461
- Marco-Contelles J. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 22. P. 13413. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00976
- Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С. // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5. № 1. С. 5.
- Villamena F.A., Das A., Nash K.M. // *Future Med. Chem.* 2012. Vol. 4. N 9. P. 1171. doi 10.4155/fmc.12.74

27. Fong J.J., Rhoney D.H. // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. N 3. P. 461. doi 10.1345/aph.1E636
28. Chamorro B., Izquierdo-Bermejo S., Martín-de-Saavedra M.D., López-Muñoz F., Chioua M., Marco-Contelles J., Oset-Gasque M.J. // *Antioxidants.* 2023. Vol. 12. N 7. P. 1364. doi 10.3390/antiox12071364
29. Marco-Contelles J. // *Antioxidants.* 2024. Vol. 13. P. 440. doi 10.3390/antiox13040440
30. Escobar-Peso A., Martínez-Alonso E., Masjuan J., Alcázar A. // *Antioxidants.* 2023. Vol. 12. N 12. P. 2102. doi 10.3390/antiox12122102
31. Socrier L., Rosselin M., Giraldo A.M.G., Chantemargue B., Di Meo F., Trouillas P., Durand G., Morandat S. // *BBA-Biomembranes.* 2019. Vol. 1861. N 8. P. 1489. doi 10.1016/j.bbamem.2019.06.008
32. Martínez-Alonso E., Escobar-Peso A., Aliena-Valero A., Torregrosa G., Chioua M., Fernández-Serra R., González-Nieto D., Ouahid Y., Salom J.B., Masjuan J., Marco-Contelles J., Alcázar A. // *Antioxidants.* 2022. Vol. 11. P. 1186. doi 10.3390/antiox11061186
33. Martínez-Alonso E., Escobar-Peso A., Ayuso M.I., Gonzalo-Gobernado R., Chioua M., Montoya J.J., Montaner J., Fernández I., Marco-Contelles J., Alcázar A. // *Antioxidants.* 2020. Vol. 9. N 4. P. 291. doi 10.3390/antiox9040291
34. Costa D.S.S., Martino T., Magalhães F.C., Justo G., Coelho M.G.P., Barcellos J.C.F., Moura V.B., Costa P.R., Sabino K.C.C., Dias A.G. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. N 9. P. 2053. doi 10.1016/j.bmc.2015.03.014
35. Marano S., Minnelli C., Ripani L., Marcaccio M., Laudadio E., Mobbili G., Amici A., Armeni T., Stipa P. // *Antioxidants.* 2021. Vol. 10. N 8. P. 1224. doi 10.3390/antiox10081224
36. Ferraz M.C., Mano R.A., Oliveira D.H., Maia D.S.V., Silva W.P., Savegnago L., Lenardão E.J., Jacob R.G. // *Medicines.* 2017. Vol. 4. N 2. P. 39. doi 10.3390/medicines4020039
37. Chamorro B., Glowacka I.E., Gotkowska J., Gulej R., Hadjipavlou-Litina D., López-Muñoz F., Marco-Contelles J., Piotrowska D.G., Oset-Gasque M.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. N 6. P. 3411. doi 10.3390/ijms23063411
38. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Маликова К.А., Нугуманов Т.Р., Юнусов М.С. // *ХПС.* 2022. № 6. С. 901; Komissarova N.G., Orlov A.V., Malikova K.A., Nugumanov T.R., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2022. Vol. 58. N 6. P. 1069. doi 10.1007/s10600-022-03868-7
39. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Шитикова О.В., Юнусов М.С. // *Вестн. Баш. унив.* 2022. Т. 27. № 3. С. 633. doi 10.33184/bulletin-bsu-2022.3.26
40. Антимонов А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Полиенко Ю.Ф., Шакиров М.М., Иртегова И.Г., Покровский М.А., Шерман К.М., Григорьев И.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. // *Биоорг. хим.* Т. 39. № 2. С. 206; Antimonova A.N., Petrenko N.I., Shults E.E., Polienko Y.F., Shakirov M.M., Irtegorova I.G., Pokrovskii M.A., Sherman K.M., Grigor'ev I.A., Pokrovskii A.G., Tolstikov G.A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013. Vol. 39. N 2. P. 181. doi 10.1134/S1068162013020027
41. Chang J.H. Pat. US 4405357A (1983).
42. Barthel A., Stark S., Csuk R. // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. N 39. P. 9225. doi 10.1016/j.tet.2008.07.042
43. Комиссарова Н.Г., Дубовицкий С.Н., Шитикова О.В., Вырыпаев Е.М., Спирихин Л.В., Еропкина Е.М., Лобова Т.Г., Еропкин М.Ю., Юнусов М.С. // *ХПС.* 2017. № 5. С. 772; Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Vyrypaev E.M., Spirikhin L.V., Eroпкиna E.M., Lobova T.G., Eroпкиn M.Yu., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 907. doi 10.1007/s10600-017-2153-6

Synthesis of Nitrones Based on Triterpenes C³-Hydroxylamines of the Lupane Series

N. G. Komissarova^{1,*}, A. V. Orlov¹, and L. V. Spirikhin¹

¹ *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: ngkom@anrb.ru*

Received August 12, 2024; revised October 10, 2024; accepted October 11, 2024

An approach was developed to the synthesis of triterpene C³-nitrones containing the amide function at C²⁸-position, new derivatives of pentacyclic triterpenoids of the lupan series. Diastereomeric triterpene 3 β - and 3 α -hydroxylamines obtained by reduction of oxime based on betulonic acid isopropylamide with NaBH₃CN in a solution of 2 M HCl in MeOH were used as starting compounds. Nitrones were synthesized by condensation of hydroxylamines with substituted benzaldehydes in dichloromethane in the presence of Na₂SO₄.

Keywords: betulonic acid, triterpene hydroxylamines, nitrones

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОНЬЮГАТОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ N-ОКСИФТАЛИМИДА И N,N'-ДИЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОДИИМИДА

© 2024 г. А. И. Файрушина¹, С. Ф. Петрова¹, Л. А. Балтина^{1,*}

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Уфа, 450054 Россия
*e-mail: baltina@anrb.ru

Поступило в редакцию 10 октября 2024 г.
После доработки 5 ноября 2024 г.
Принято к печати 7 ноября 2024 г.

Предложен селективный синтез аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих остатки аминокислот в углеводной части гликозида, с использованием N-оксифталимида (НОРt) и N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC), *трет*-бутиловых и бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот с выходом 55–60%. Деблокированием сложноэфирных групп получены свободные конъюгаты глицирризиновой кислоты с валином, изолейцином, метионином, фенилаланином, лейцином, тирозином и глутаминовой кислотой.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, аминокислоты, конъюгаты, N-оксифталимид, N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DOI: 10.31857/S0044460X24070035, **EDN:** SMAXNF

ВВЕДЕНИЕ

Глицирризиновая кислота – основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. uralensis* Fisher) относится к числу лидирующих природных гликозидов, перспективных для медицины в качестве платформы для получения новых биологически активных веществ с противовоспалительной, противоязвенной, гипогликемической, противоопухолевой, иммуностропной и противовирусной активностью [1–5]. Среди производных глицирризиновой кислоты особый интерес представляют конъюгаты глицирризиновой кислоты с аминокислотами и их эфирами, среди которых нами обнаружены эффективные ингибиторы вирусов ВИЧ-1 [6], гриппа А/Н1N1 [7], SARS-CoV [8], флавивирусов Денге [9, 10] и Зика [11]. Среди аминокислотных конъюгатов глицирризиновой

кислоты также впервые найдены высокоэффективные ингибиторы SARS-CoV-2 и его мутантных вариантов [12].

Ранее нами были разработаны способы получения конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих остатки аминокислот в углеводной и тритерпеновой части молекулы гликозида с использованием N-оксибензотриазола (НОВt) и N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) [13] или N-оксифталимида (НОPh) и DCC [14]. Предложены также способы синтеза конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих алкиловые (метилловые, этиловые, *трет*-бутиловые) эфиры аминокислот в углеводной части гликозида, с использованием N-оксисукцинимидом (HOSu) и DCC [10, 15, 16] или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида [10, 17, 18]. Показано, что наличие свободной COOH-группы в тритерпеновой части молекулы гликозида

имеет определяющее значение для противовирусной активности аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты в отношении различных вирусов [7, 9–12], поэтому разработка методов синтеза этих соединений по-прежнему остается актуальной задачей для получения библиотек различных аминокислотных производных глицирризиновой кислоты, среди которых могут быть найдены новые соединения-хиты с высокой противовирусной активностью.

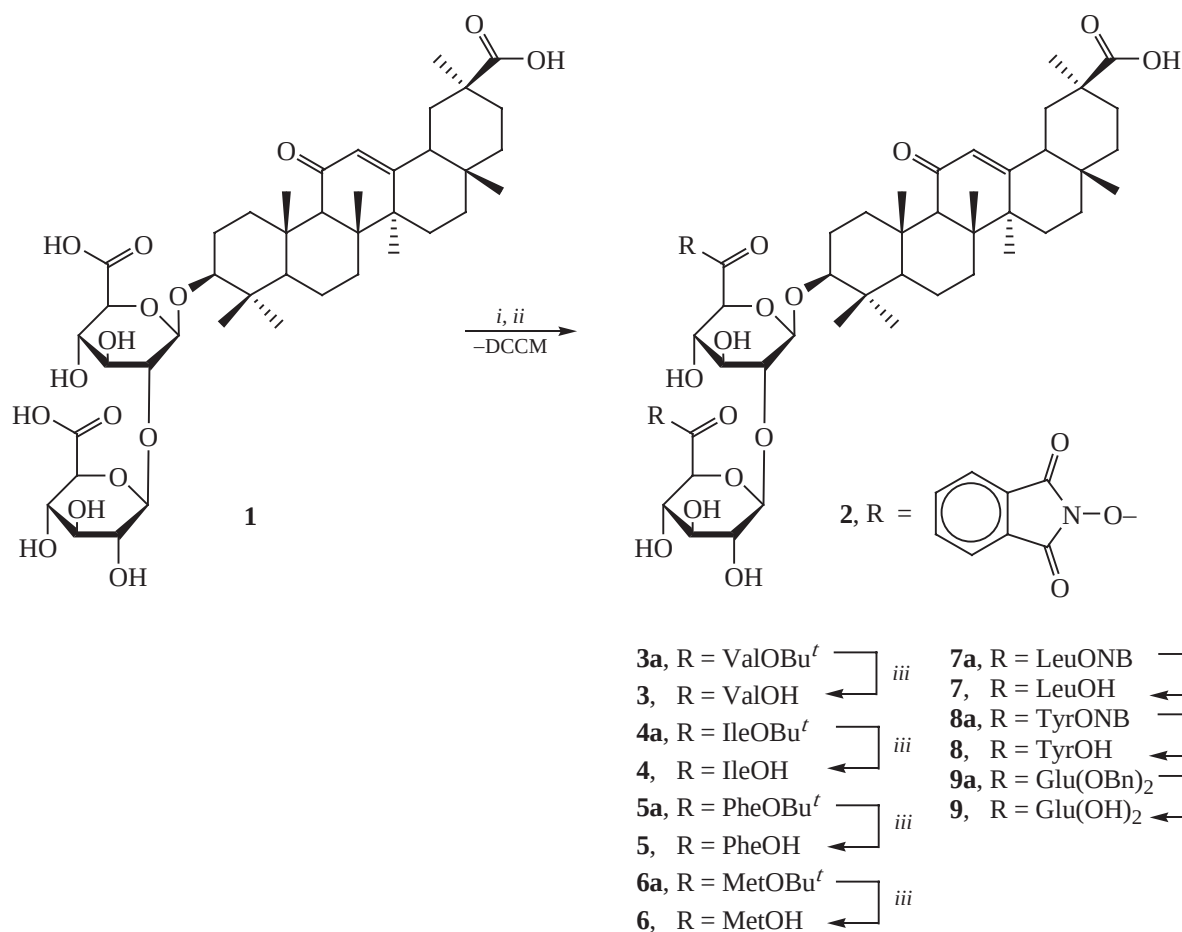
Настоящая работа посвящена селективному синтезу конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих остатки свободных аминокислот в углеводной части гликозида, с использованием

НОРt-DCC, *трет*-бутиловых и бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцию конденсации глицирризиновой кислоты с *трет*-бутиловыми или бензиловыми/4-нитробензиловыми эфирами аминокислот проводили в две стадии путем превращения глицирризиновой кислоты **1** в активированный эфир **2** с помощью НОРt и DCC в среде диоксана или тетрагидрофурана при соотношении **1**:НОРt:DCC = 1:(2.3–2.5):(2.3–2.5) ммоль при 0–5 и 20–22°C. Образующийся активированный эфир **2** в виде раствора после отделения осадка N,N'-

Схема 1.



Условия реакции: *i*, НОРt, DCC, ТГФ, 0–5°C, 1.5 ч, затем 20–22°C, 5 ч; *ii*, АК, Et₃N, ТГФ, 20–22°C, 24 ч; *iii*, CF₃COOH, 40 мин; *iv*, H₂, Pd/C, 75% AcOH. АК = ValOBu^t·HCl, IleOBu^t·HCl, PheOBu^t·HCl, MetOBu^t·HCl, LeuONB·C₆H₅SO₃H, TyrONB·C₆H₅SO₃H, Glu(OBn)₂·HCl. NB = CH₂C₆H₄-4-NO₂.

дициклогексилмочевины (DCCM) вводили в реакцию с аминок компонентами – гидрохлоридами *трет*-бутиловых эфиров (Val, Ile, Phe, Met) или бензолсульфонатами/гидрохлоридами бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот (Leu, Tyr, Glu) – в присутствии избытка третичного основания (Et_3N) при комнатной температуре (20–22°C) в течение 24 ч. Образующиеся в результате реакции защищенные конъюгаты **3а–6а** (схема 1) переосаждали из метанола диэтиловым эфиром и удаляли сложноэфирные *трет*-бутильные группы путем обработки защищенных конъюгатов трифторуксусной кислотой в хлористом метиле при 20–22°C. Деблокированные аминокислотные конъюгаты **3–6** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с выходами 55–60%. Конъюгаты **7а–9а**, содержащие остатки бензиловых/4-нитробензиловых эфиров аминокислот, выделены с помощью колоночной хроматографии с выходами 55–58% и охарактеризованы впервые методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения (^1H 500 МГц и ^{13}C 125 МГц). Защитные бензильные/4-нитробензильные группы конъюгатов **7а–9а** удаляли гидрогенолизом в 75%-ной уксусной кислоте в присутствии 5% Pd/C, получая целевые соединения **7–9** с количественными выходами. Чистота всех полученных аминокислотных конъюгатов контролировалась методами ТСХ и ВЭЖХ на обращенно-фазовых колонках и составляла 96–99% (см. Дополнительные материалы, рис. S1–S7). Структуры полученных соединений подтверждены спектральными методами (ИК, ЯМР ^{13}C) и сравнением данных ТСХ, ВЭЖХ и ЯМР с известными образцами, полученными по ранее описанным методикам [10, 13, 15–17].

Так, в спектрах ЯМР ^{13}C конъюгатов **3–9** содержатся дополнительные сигналы атомов углерода групп COOH аминокислот в области слабого поля (171–173 м. д.), атомов углерода $\alpha\text{-CH}$ -групп в области 53–59 м. д. и сигналы групп CH и CH_2 аминокислотных остатков. В спектрах ЯМР ^{13}C конъюгатов, содержащих фрагменты ароматических аминокислот, имеется набор характеристических сигналов арильных атомов углерода в области слабого поля (115–156 м. д.). Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

ВЫВОДЫ

Предложен новый селективный способ получения конъюгатов глицирризиновой кислоты с аминокислотами путем активации карбоксильных групп углеводов

ной части гликозида с помощью N-оксифталимида и DCC, позволяющий получать целевые соединения как с использованием *трет*-бутиловых, так и бензиловых/4-нитробензиловых эфиров аминокислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu) в пасте с вазелиновым маслом. Спектры ЯМР регистрировали на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 МГц с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 МГц (^{13}C), внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Оптическую активность измеряли на поляриметре PerkinElmer 341 в трубке длиной 1 дм при 20–22°C ($\lambda_{\text{Na}} = 546$ нм). ВЭЖХ-Анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 (Япония) на обращенно-фазовых колонках Vydac 218TP C18 (250×4.6 мм, 5 мкм) (GRACE, США) и Zorbax RXC18 (250×4.6 мм, 5 мкм) (Agilent, США); подвижная фаза – метанол, скорость потока – 1 мл/мин, спектрофотометрический диодно-матричный детектор ($\lambda = 254$ нм). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Сорбфил (Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей бензол–этанол (5:1, об.) или хлороформ–этанол (5:1, об.). Пятна веществ обнаруживали 15%-ным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 210–215°C в течение 2–3 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле КСК (фракция 50–160 мкм) (Сорбполимер, Россия).

Глицирризиновая кислота получена из коммерческой моноаммонийной соли с содержанием основного вещества $92 \pm 0.8\%$ согласно известной методике [19]. Для работы применяли N-оксифталимид и N,N'-дициклогексилкарбодиимид (Alfa Aesar), гидрохлориды *трет*-бутиловых и бензолсульфонаты/гидрохлориды бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот (Chemapol). Очистку растворителей проводили по методикам, описанным в работе [20].

Общая методика получения конъюгатов глицирризиновой кислоты 3–6. К раствору 0.82 г (1.0 ммоль) глицирризиновой кислоты в 20 мл диоксана или тетрагидрофурана при 0–5°C прибавляли 2.3–2.5 ммоль N-гидроксифталимида и 2.3–2.5 ммоль N,N'-дициклогексилкарбодиимида и перемешивали смесь при охлаждении 1.5 ч, затем при 20–22°C в

течение 4–5 ч. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали и к фильтрату добавляли 2.5 ммоль гидрохлорида *трет*-бутилового эфира аминокислоты и 2 мл триэтиламина и выдерживали смесь с периодическим перемешиванием при 20–22°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли холодной водой (200 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и переосаждали из метанола эфиром, получая карбоксизащищенные конъюгаты **3а–6а**, которые использовали далее без очистки.

Для удаления сложноэфирных *трет*-бутильных групп полученные соединения (0.6–0.8 г) растворяли в смеси 20 мл трифторуксусной кислоты и хлористого метилена (1:1). Смесь выдерживали 1 ч при 20–22°C, упаривали в вакууме и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя градиентной смесью хлороформ–метанол–вода, 400:10:1→50:10:1 (по объему). Индивидуальные по ТСХ фракции объединяли и упаривали.

Общая методика получения конъюгатов глицирризиновой кислоты 7–9. К раствору 0.82 г (1.0 ммоль), глицирризиновой кислоты в 30 мл диоксана или тетрагидрофурана при 0–5°C прибавляли 2.3–2.5 ммоль *N*-гидроксифталимида, 2.3–2.5 ммоль *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида и перемешивали смесь при охлаждении 1.5 ч, затем при 20–22°C в течение 4–5 ч. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, к фильтрату прибавляли 2.5 ммоль бензолсульфоната 4-нитробензилового эфира *L*-лейцина-/тирозина или гидрохлорида дибензилового эфира *L*-глутаминовой кислоты, 2.0 мл триэтиламина и выдерживали смесь с периодическим перемешиванием при 20–22°C в течение 24 ч. Смесь выливали в холодную воду (200 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Полученные соединения **7а–9а** хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя градиентной смесью CHCl_3 – MeOH – H_2O , 400:10:1→50:10:1 (по объему) с контролем по ТСХ. Индивидуальные по ТСХ фракции объединяли и упаривали.

Для удаления сложноэфирных бензильных/4-нитробензильных защитных групп выделенные конъюгаты глицирризиновой кислоты **7а–9а** (0.4–0.5 г) растворяли в 75%-ной AcOH , прибавляли 0.1–0.2 г катализатора (10% Pd/C) и пропускали через раствор водород до исчезновения исходного вещества (ТСХ-контроль). Катализатор отфильтровывали,

раствор упаривали и деблокированные соединения переосаждали из метанола эфиром.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-валил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-валил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (3). Выход 55%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 55° ($c = 0.04$, EtOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 57° ($c = 0.02$, MeOH) [10] $\}$, t_R 2.65 мин (чистота 98.7±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1724 cm^{-1} (COOH), 1660 cm^{-1} (C=O), 1539 cm^{-1} (CONH). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: С 60.96; Н 7.82; N 2.64. $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 61.16; Н 7.90; N 2.74. M 1021.17.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-изолейцил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-изолейцил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (4). Выход 60%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 57°C ($c = 0.02$, MeOH). $\{[\alpha]_D^{20}$ 56°C ($c = 0.04$, EtOH) [10] $\}$, t_R 2.77 мин (чистота 98.5±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1716 cm^{-1} (COOH), 1662 cm^{-1} (C=O), 1539 cm^{-1} (CONH). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: С 61.72; Н 7.90; N 2.57. $\text{C}_{54}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 61.81; Н 8.07; N 2.67. M 1049.22.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-фенилаланил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-фенилаланил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (5). Выход 56%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 58° ($c = 0.04$, MeOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 60° ($c = 0.04$, MeOH) [10] $\}$, t_R 2.73 мин (чистота 99.6±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–3200 ш (ОН, NH), 1716 cm^{-1} (COOH), 1658 cm^{-1} (C=O), 1529, 1500 cm^{-1} (CONH, Ph). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: С 64.35; Н 7.12; N 2.44. $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 64.49; Н 7.22; N 2.50. M 1117.24.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-метионил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-метионил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (6). Выход 57%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 57° ($c = 0.05$, MeOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 55° ($c = 0.05$, MeOH) [16] $\}$, t_R 2.68 мин (чистота 97.9±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450–3200 ш (ОН, NH), 1724 cm^{-1} (COOH), 1661 cm^{-1} (C=O), 1535 cm^{-1} (CONH). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [16]. Найдено, %: С 57.42; Н 7.35; N 2.44;

S 5.76. $C_{52}H_{80}N_2O_{18}S_2$. Вычислено, %: C 57.55; H 7.43; N 2.58; S 5.89. *M* 1085.17.

3-О-[(2-О-Глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-лейцил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-лейцил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (7a). Выход 55%, аморфное вещество, R_f 0.25 (бензол-этанол, 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ 52° ($c = 0.04$, EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1746 ср (COOR), 1716 ср (COOH), 1658 ср (C=O), 1525 с (Ar, CONH). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.68–0.78 м (2H), 0.81 с и 0.83 с (6H, CH_3), 0.94–0.96 м (6H, CH_3), 0.98–1.00 м (2H), 1.04 с (3H, CH_3), 1.09 с (3H, CH_3), 1.11–1.18 м (6H, CH_3), 1.22–1.24 м (2H), 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.39 с (3H, CH_3), 1.40 с (3H, CH_3), 1.58–2.42 м (12H), 2.58–2.65 м (2H), 2.74 с (1H), 2.77 с (1H), 2.86–2.92 м (2H), 3.02 с (1H), 3.06 с (1H), 3.13–3.22 м (2H), 3.30–3.32 м (6H), 3.40–3.43 м (2H), 3.52–3.65 м (5H), 3.71–3.80 м (5H), 4.56 д (1H, $H1'$, J 7.7 Гц), 4.64 д (1H, $H1''$, J 7.9 Гц), 5.33–5.26 м (2H), 5.58 с (1H, H^{12}), 7.43–7.44 м (3H, 2H-Ar + NH), 7.58–7.60 м (3H, 2H-Ar + NH), 7.83–7.84 м (2H, Ar), 8.23 д (2H, Ar, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_C , м. д.: 15.46 (C^{24}), 15.64 (C^{25}), 17.02 (C^6), 17.92 (C^{26}), 22.48 (C^{27}), 25.88 (C^{15}), 25.59 (C^{16}), 26.18 (C^2), 26.87 (C^{23}), 27.39 (C^{28}), 27.84 (C^{29}), 30.64 (C^{21}), 31.57 (C^{17}), 32.39 (C^7), 36.61 (C^{10}), 37.64 (C^{22}), 39.18 (C^1), 40.01 (C^4), 41.02 (C^{19}), 42.85 (C^{14}), 43.52 (C^{20}), 46.54 (C^8), 48.50 (C^{18}), 55.22 (C^5), 61.79 (C^9), 71.67 ($C^{4'}$, $C^{4''}$), 73.21 ($C^{2''}$), 74.90 ($C^{3'}$), 75.79 ($C^{3''}$), 75.99 ($C^{5'}$), 76.20 ($C^{5''}$), 82.35 ($C^{2'}$), 89.44 (C^3), 103.80 ($C^{1'}$), 104.82 ($C^{1''}$), 127.52 (C^{12}), 170.85 ($C^{6'}$), 171.09 ($C^{6''}$), 171.57 (C^{13}), 179.04 (C^{30}), 201.18 (C^{11}); 2LeuOCH₂C₆H₄NO₂, 20.48 (2CH₃), 22.04 (2CH₃), 24.57 (2CH), 40.23 (CH₂), 40.31 (CH₂), 50.61 (α-CH), 51.72 (α-CH), 65.09 (2CH₂), 123.33 (2C-Ar), 125.54 (C-Ar), 128.05 (2C-Ar), 129.19 (C-Ar), 129.91 (C-Ar), 130.64 (C-Ar), 143.38 (2C-Ar), 147.63 (2C-Ar), 171.88 (COOCH₂C₆H₄NO₂), 172.07 (COOCH₂C₆H₄NO₂). Найдено, %: C 61.76; H 6.95; N 4.06. $C_{68}H_{94}N_4O_{22}$. Вычислено, %: C 61.89; H 7.18; N 4.24. *M* 1319.45.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-L-лейцил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-L-лейцил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (7). Выход 84%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 62° ($c = 0.06$, EtOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 63° ($c = 0.06$, EtOH) [10] $\}$, t_R 2.72 мин (чистота 99.1±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3500–3200 ш (ОН, NH), 1718 ср (COOH), 1658 ср (C=O), 1540 ср (CONH). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: C 61.70; H 7.90; N 2.55. $C_{54}H_{84}N_2O_{18}$. Вычислено, %: C 61.81; H 8.07; N 2.67. *M* 1049.22.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-тирозил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-тирозил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (8a). Выход 58%, аморфное вещество, R_f 0.30 (бензол-этанол, 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ 50° ($c = 0.06$, EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1746 ср (COOR), 1650 ср (C=O), 1614, 1518 с (Ph, CONH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.60–0.62 м (2H), 0.68 с (3H, CH_3), 0.73 с (3H, CH_3), 0.76–0.86 м (2H), 0.90 с (3H, CH_3), 0.94 с (3H, CH_3), 0.96 с (3H, CH_3), 0.99–1.04 м (2H), 1.07 с (3H, CH_3), 1.19–1.23 м (2H), 1.28 с (3H, CH_3), 1.31–1.39 м (5H), 1.54–2.23 м (12H), 2.48 с (1H, H^9), 2.93 уш. с (3H), 3.07–3.11 м (2H), 3.22 т (1H, J 8.5 Гц), 3.38–3.44 м (4H), 3.58–3.71 м (2H), 4.39 д (1H, $H^{1'}$, J 6.5 Гц), 4.54 д (1H, $H^{1''}$, J 6.5 Гц), 4.55–4.57 м (2H), 5.00–5.22 м (3H), 5.37–5.60 м (3H), 5.82 с (1H, H^{12}), 6.60–6.67 м (4H, Ar), 6.96 д (4H, Ar, J 6.0 Гц), 7.43–7.47 м (4H, Ar), 7.94 м (1H, NH), 8.08–8.26 м (5H, 4H-Ar + NH), 9.25 с (2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 16.47 (C^{24}), 16.55 (C^{25}), 17.34 (C^6), 18.74 (C^{26}), 23.31 (C^{27}), 26.03 (C^{15}), 26.28 (C^{16}), 26.49 (C^2), 27.69 (C^{23}), 28.31 (C^{28}), 28.80 (C^{29}), 30.89 (C^{21}), 31.95 (C^{17}), 32.54 (C^7), 36.60 (C^{10}), 36.89 (C^{22}), 37.98 (C^1), 38.94 (C^4), 41.11 (C^{19}), 43.28 (C^{14}), 43.51 (C^{20}), 45.27 (C^8), 48.50 (C^{18}), 54.83 (C^5), 61.53 (C^9), 71.63 ($C^{4'}$), 71.86 ($C^{4''}$), 75.20 ($C^{2''}$), 75.29 ($C^{3'}$), 76.15 ($C^{3''}$), 76.37 ($C^{5'}$), 76.60 ($C^{5''}$), 82.18 ($C^{2'}$), 89.57 (C^3), 103.95 ($C^{1'}$), 104.89 ($C^{1''}$), 127.76 (C^{12}), 168.58 ($C^{6'}$), 168.91 ($C^{6''}$), 170.01 (C^{13}), 178.14 (C^{30}), 199.33 (C^{11}); 2TyrOCH₂C₆H₄NO₂, 36.73 (2CH₂), 54.29 (α-CH), 54.49 (α-CH), 65.04 (CH₂), 65.20 (CH₂), 115.63 (C-Ar), 115.70 (C-Ar), 123.70 (C-Ar), 123.84 (2C-Ar), 123.88 (2C-Ar), 124.44 (C-Ar), 126.75 (C-Ar), 127.12 (C-Ar), 128.69 (4C-Ar), 130.51 (4C-Ar), 143.90 (C-Ar), 143.93 (C-Ar), 147.46 (C-Ar), 147.49 (C-Ar), 156.64 (C-Ar), 156.73 (C-Ar), 171.28 (COOCH₂C₆H₄NO₂), 171.37 (COOCH₂C₆H₄NO₂). Найдено, %: C 62.45; H 6.28; N 3.80. $C_{74}H_{90}N_4O_4$. Вычислено, %: C 62.61; H 6.39; N 3.95%. *M* 1419.48.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-тирозил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-тирозил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (8). Выход 85%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20} 60^\circ$ ($c = 0.04$, EtOH) $\{[\alpha]_D^{20} 62^\circ$ ($c = 0.04$, MeOH) [13]}, t_R 2.46 мин (чистота $96.9 \pm 0.8\%$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3500–3200 ш (ОН, NH), 1720 ср (COOH), 1661 ср (C=O), 1553 с (CONH), 1515 (Ph). Спектры ЯМР соответствовали опубликованным ранее [13]. Найдено, %: С 62.55; Н 6.86; N 2.32. $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{20}$. Вычислено, %: С 62.70; Н 7.02; N 2.44. M 1149.25.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-1,5-добензилокси-L-глутамоил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-1,5-добензилокси-L-глутамоил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (9a). Выход 56%, аморфное вещество, R_f 0.47 (бензол–этанол, 5:1), $[\alpha]_D^{20} 42^\circ$ ($c = 0.04$, EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1734 ср (COOR), 1654 ср (C=O), 1526 ср (Ar, CONH). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.68 с (3H, CH_3), 0.78 с (3H, CH_3), 0.80–0.95 м (2H), 1.02 с и 1.04 с (6H, CH_3), 1.08 с (6H, CH_3), 1.15–1.28 м (2H), 1.31 с (2H), 1.35 с (6H, CH_3), 1.38 с (1H), 1.50–2.24 м (12H), 2.33 с (1H, H^9), 2.36–2.46 м (6H), 2.70–2.72 м (1H, H^{18}), 3.15–3.32 м (3H), 3.42–3.56 м (3H), 3.63–3.78 м (2H), 4.52–4.62 м (2H), 4.76 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 7.7 Гц), 5.05–5.26 м (5H), 5.69 с (1H, H^{12}), 7.25–7.34 м (24H, Ar), 7.47 уш. с (1H, NH), 7.50 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_C , м. д.: 16.98 (C^{25}), 17.10 (C^{24}), 18.06 (C^6), 19.28 (C^{26}), 23.85 (C^{27}), 26.80 (C^2), 27.53 (C^{15}), 27.66 (C^{16}), 28.17 (C^{23}), 29.03 (C^{28}), 29.38 (C^{29}), 30.66 (C^{21}), 32.50 (C^{17}), 33.51 (C^7), 37.70 (C^{10}), 38.32 (C^{22}), 40.03 (C^1), 40.38 (C^4), 42.13 (C^{19}), 44.11 (C^{14}), 44.47 (C^{20}), 46.32 (C^8), 49.51 (C^{18}), 56.03 (C^5), 72 (C^9), 73.14 ($\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{4'}$), 75.05 ($\text{C}^{2''}$), 75.24 ($\text{C}^{3'}$), 75.33 ($\text{C}^{3''}$), 76.62 ($\text{C}^{5'}$), 77.17 ($\text{C}^{5''}$), 80.87 ($\text{C}^{2'}$), 90.34 (C^3), 104.42 ($\text{C}^{1'}$), 104.54 ($\text{C}^{1''}$), 128.96 (C^{12}), 171.15 (C^6), 171.45 ($\text{C}^{6''}$), 171.98 (C^{12}), 178.38 (C^{30}), 201.92 (C^{11}); 2Glu($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)₂, 27.06 (2CH₂), 27.15 (CH₂), 27.27 (CH₂), 31.05 (CH₂), 31.28 (CH₂), 52.21 (α-CH), 52.44 (α-CH), 67.29 (CH₂), 67.33 (CH₂), 68.02 (CH₂), 68.12 (CH₂), 128.80 (C-Ar), 128.92 (C-Ar), 128.96 (2C-Ar), 128.99 (2C-Ar), 129.06 (2C-Ar), 129.19 (2C-Ar), 129.27 (2C-Ar), 129.30 (4C-Ar), 129.36 (2C-Ar), 129.38 (2C-Ar), 136.31 (C-Ar), 136.37 (C-Ar), 136.77 (C-Ar), 136.82 (C-Ar), 174.04 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 173.54 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 173.35 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 172.74

($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 66.35, Н 7.00, N 1.85. $\text{C}_{80}\text{H}_{102}\text{O}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 66.55, Н 7.12, N 1.94. M 1443.63.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-глутамоил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-глутамоил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (9). Выход 80%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20} 50^\circ$ ($c = 0.04$, EtOH), $\{[\alpha]_D^{20} 49^\circ$ ($c = 0.02$, MeOH) [16]}, t_R 2.84 мин (чистота $95.7 \pm 0.8\%$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1715 ср (COOH), 1660 ср (C=O), 1530 ср (CONH). Спектры ЯМР соответствовали опубликованным ранее [16]. Найдено, %: С 57.65; Н 6.86; N 2.46. $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{22}$. Вычислено, %: С 57.76; Н 7.08; N 2.59. M 1081.14.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Светлана Фёдоровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0680-6182>

Балтина Лидия Ашрафовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6291-5260>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 22-43-08002 МНК-MOST) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S00444460X24070035 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. 311 с.
2. Baltina L.A., Kondratenko R.M. // Curr. Bioactive Compd. 2021. Vol. 17. P. 41. doi 10.2174/1573407216666200210122751
3. Chen K., Yang R., Shen F.-Q., Zhu H.-L. // Curr. Med. Chem. 2020. Vol. 27. P. 6219. doi 10.2174/0929867325666191011115407

4. Rehman M.U., Farooq A., Ali R., Bashir S., Bashir N., Majeed S., Taifa S., Ahmad S.B., Arafah A., Sameer A.S., Khan R., Qamar W., Rasool S., Ahmad A. // *Curr. Drug Metabolism*. 2020. Vol. 21. P. 436. doi 10.2174/1389200221666200620204914
5. Sun Z.-G., Zhao T.-T., Lu N., Yang Y.-A., Zhu H.-L. // *Mini Rev. Med. Chem*. 2019. Vol. 19. P. 826. doi 10.2174/1389557519666190119111125
6. Baltina L. // *Curr. Med. Chem*. 2003. Vol. 10. N 2. P. 155. doi 10.2174/0929867033368538
7. Baltina L.A., Zarubaev V.V., Baltina L.A., Orshanskaya J.A., Fairushina A.I., Kiselev O.I., Yunusov M.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2015. Vol. 25. P. 1742. doi 10.1016/j.bmcl.2015.02.074
8. Hoefer H., Baltina L.A., Michaelis M., Kondratenko R.M., Baltina L.A., Jr., Tolstikov G.A., Doerr H.W., Cinatl J. // *J. Med. Chem*. 2005. Vol. 48. N 4. P. 1256. doi 10.1021/jm0493008
9. Baltina L.A., Tasi Y.-T., Huang S.-H., Lai H.-C., Baltina L.A., Petrova S.F., Yunusov M.S., Lin C.-W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2019. Vol. 29. P. 126645. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126645
10. Hour M.-J., Chen Y., Lin Ch.-S., Baltina L.A., Kan J.-Y., Tsai Y.-T., Kiu Y.-T., Lai H.-Ch., Baltina L.A., Jr., Petrova S.F., Lin C.-W. // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23. P. 10309. doi 10.3390/ijms231810309
11. Baltina L.A., Hour M.-J., Liu Y.-C., Chang Y.-S., Huang S.-H., Lai H.-C., Kondratenko R.M., Petrova S.F., Yunusov M. S., Lin C.-W. // *Virus Res*. 2021. Vol. 294. P. 198290; doi 10.1016/j.virusres.2020.198290
12. Le U.N.P., Chang Y.-J., Lu C.-H., Chen Y., Su W.-C., Chao S.-T., Baltina L.A., Jr., Petrova S.F., Li S.-R., Hung M.-C., Lai M.M.C., Baltina L.A., Lin C.-W. // *Antiviral Res*. 2024. Vol. 227. P. 105920. doi 10.1016/j.antiviral.2024.105920
13. Балтина Л.А. (мл.), Файрушина А.И., Балтина Л.А., Еропкин М.Ю., Коновалова И.И., Петрова П.А., Еропкина Е.М. // *ХПС*. 2017. № 6. С. 932; Baltina L.A., Jr., Fairushina A.I., Baltina L.A., Eroпкиn M.Yu., Konovalova N.I., Petrova P.A., Eroпкиna E.M. // *Chem. Nat. Compd*. 2017. Vol. 53. N 6. P. 932. doi 10.1007/s10600-017-2209-7
14. Балтина Л.А. (мл.), Файрушина А.И., Балтина Л.А. // *ЖОХ*. Т. 85. Вып. 12. С. 2003; Baltina L.A., Jr., Fairushina A.I., Baltina L.A. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2015. Vol. 85. N 12. P. 2735. doi 10.1133/S1070363215120129
15. Балтина Л.А. (мл.), Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Басченко Н.Ж., Плясунова О.А. // *Биоорг. хим*. 2009. Т. 35. № 4. С.563; Baltina L.A., Jr., Kondratenko R.M., Baltina L.A., Baschenko N.Z., Plyasunova O.A. // *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2009. Vol. 35. N 4. P. 510. doi 10.1134/S106816200904014
16. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А. (мл.), Балтина Л.А., Басченко Н.Ж., Толстиков Г.А. // *Биоорг. хим*. 2006. Т. 32. № 6. С. 660; Kondratenko R.M., Baltina L.A., Jr., Baltina L.A., Baschenko N.Zh., Tolstikov G.A. // *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2006. Vol. 32. N 6. P. 595. doi 10.1134/S1068162006060136
17. Baltina L.A., Baltina L.A., Jr., Kondratenko R.M., Petrova S.F. // *Chem. Nat. Compd*. 2020. Vol. 56. N 3. P. 569. doi 10.1007/s10600-020-03095-y
18. Балтина Л.А., Балтина Л.А. (мл.), Кондратенко Р.М., Петрова С.Ф. // *Хим.-фарм. ж*. 2022. Т. 56. № 7. С. 14; Baltina L.A., Baltina L.A., Jr., Petrova S.F., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Sapozhnikova T.A. // *Pharm. Chem. J*. 2022. Vol. 56. N 7. P. 894. doi 10.1007/s11094-022-02724-w
19. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р., Флехтер О.Б., Муринов Ю.И., Давыдова В.А., Зарудий Ф.С., Исмаилова А.Ф., Толстиков Г.А. // *Хим.-фарм. ж*. 2001. Т. 35. № 1. С. 38; Baltina L.A., Kondratenko R.M., Mustafina S.R., Flekhter O.B., Murinov Yu.I., Davydova V.A., Zarudii F.S., Ismagilova A.F., Tolstikov G.A. // *Pharm. Chem. J*. 2001. Vol. 35. N 1. P. 40. doi 10.1023/A:1010454810888
20. Гордон А.Дж., Форд Р.А. *Спутник химика*. М.: Мир, 541 с.

Selective Synthesis of Amino Acid Conjugates of Glycyrrhizic Acid Using *N*-Oxyphthalimide and *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide

A. I. Fairushina¹, S. F. Petrova¹, and L. A. Baltina^{1,*}

¹ *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: baltina@anrb.ru*

Received October 10, 2024; revised November 5, 2024; accepted November 7, 2024

A selective synthesis of amino acid conjugates of glycyrrhizic acid containing amino acid residues in the carbohydrate part of the glycoside was proposed using *N*-oxyphthalimide (HOPT) and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), *tert*-butyl and benzyl/4-nitrobenzyl esters of L-amino acids with yields of 55–60%. Free conjugates of glycyrrhizic acid with valine, isoleucine, methionine, phenylalanine, leucine, tyrosine and glutamic acid were obtained by deblocking the ester groups.

Keywords: glycyrrhizic acid, amino acids, conjugates, *N*-oxyphthalimide, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

БИС(N-АЛКИЛ-N-ДИФЕНИЛФОСФИНИЛМЕТИЛ)-АМИДЫ ДИГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И ДАННЫЕ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P

© 2024 г. О. И. Артюшин¹, Е. В. Шарова¹, К. В. Царькова², А. С. Перегудов¹,
Н. А. Бондаренко^{2,*}

¹ Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
Москва, 119991 Россия

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия
*e-mail: bond039@mail.ru

Поступило в редакцию 5 сентября 2024 г.
После доработки 14 октября 2024 г.
Принято к печати 15 октября 2024 г.

Синтезированы бис(N-алкил-N-дифенилфосфинилметил)амиды дигликолевой кислоты $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R})\times\text{C}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{O}$, где R = Et, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *n*-Oct, амидированием дихлорангидрида дигликолевой кислоты или дигликолевой кислоты вторичными N-алкил-N-(дифенилфосфинилметил)аминами $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}$, полученными реакцией аминотетилирования дифенилфосфинистой кислоты по Кабачнику–Филдсу, и их гидрохлоридами. Строение полученных соединений исследовано методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P .

Ключевые слова: дигликольамиды, амидирование, N-алкил-N-(дифенилфосфинилметил)амины, дифенилфосфинистая кислота, бис(N-алкил-N-дифенилфосфинилметил)амиды дигликолевой кислоты, спектроскопия ЯМР

DOI: 10.31857/S0044460X24070046, EDN: SLROAA

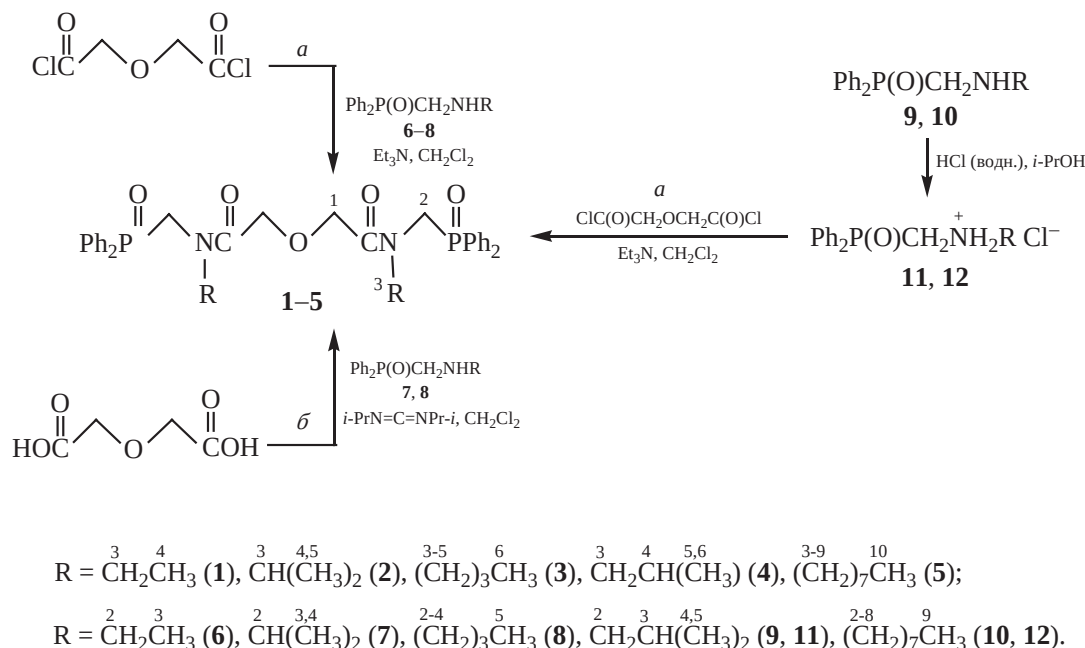
ВВЕДЕНИЕ

Последние 35 лет для экстракционных технологий извлечения и разделения *d*- и *f*-элементов прошли под знаком дигликольамидов – уникальных комплексообразователей, открытых в 1991 году [1]. Все эти годы дигликольамиды интенсивно исследовались, разрабатывались методы синтеза новых соединений [2–4], изучались особенности их комплексообразования с различными катионами металлов [5, 6], а также зависимость их активности от структуры [7], внедрялись новые технологические процессы с использованием дигликольамидов [8, 9]. Полученные данные представлены в многочисленных публикациях и суммированы в обзорах [8, 9]. В последние годы дигликольамиды стали использовать в новых областях, например, при флуоресцентном исследовании

комплексообразования тетраалкильных дигликольамидов с ионами редкоземельных элементов (РЗЭ) в водной, органической и твердой средах [10], а также при изучении процессов сорбционного извлечения, очистки и селективного разделения ионов америция, европия, кюрия с использованием дигликольамидов, привитых к поверхности полимеров [11, 12]. Изучены комплексы дигликольамидов с Pu(III) и Pu(IV), Am(III), Sr(II), Mo(VI) и Zr(IV), некоторые из которых предложены для практического использования [13–16].

Вместе с тем, самый серьезный недостаток дигликольамидов – малая экстракционная емкость – не преодолен до настоящего времени. Одним из путей ее повышения является введение в молекулу дигликольамидов дополнительных координирующих фосфорильных (P=O) групп, показавших

Схема 1.



свою эффективность [17]. Так, синтезированные нами ранее модифицированные дигликольамиды [18], содержащие N-дифенилфосфинилэтильную группу $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ в амидной части молекулы, проявляют более высокую экстракционную активность по отношению к катионам U(VI) в сравнении с таковой тетраоктилдигликольамида [19]. В продолжение исследований нами синтезированы фосфорилзамещенные дигликольамиды **1–5**, содержащие дифенилфосфинилметиламиногруппы $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}$ в обеих амидных частях молекулы (схема 1) и являющиеся структурными аналогами изученных ранее дигликольамидов с N-дифенилфосфинилэтильными $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ заместителями [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза модифицированных диамидов **1–5** использовали реакцию амидирования дихлорангидрида дигликолевой кислоты как вторичными N-алкил-N-(дифенилфосфинилметил)аминами **6–10**, так и их гидрохлоридами **11, 12** в присутствии Et_3N (схема 1, способ *а*), а также дигликолевой кислоты в присутствии диизопропилкарбодиимида (схема 1, способ *б*). В обоих случаях продукты реакции,

представляющие собой очень вязкие маслообразные вещества, образуются с высоким выходом. В первом случае аналитические образцы диамидов **1–5** получены очисткой методом колоночной хроматографии на SiO_2 . Во втором случае такая же очистка целевых диамидов от диизопропилмочевины, являющейся вторым продуктом этой реакции, сопровождается значительными (до 60–70%) потерями целевого продукта.

Исходные вторичные N-алкил-N-дифенилфосфинилметиламины **6–10** синтезированы реакцией аминотетирования дифенилфосфинистой кислоты по Кабачнику–Филдсу [20] параформом и первичными аминами (схема 2) ранее усовершенствованным способом [21]. Полученные амины **6–8** очищены от примеси образующегося третичного амина $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NR}$ (2–8%) перекристаллизацией, амины **9** и **10** с заместителями *i*-Bu и *n*-Oct при атоме азота сначала превращали в гидрохлориды **11–12**, затем перекристаллизовывали.

Для подтверждения строения модифицированных фосфорилсодержащих диамидов **1–5** использована спектроскопия ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ растворов этих соединений в CDCl_3 , для отнесения сигналов в спектрах которых применены двумерные гомо-

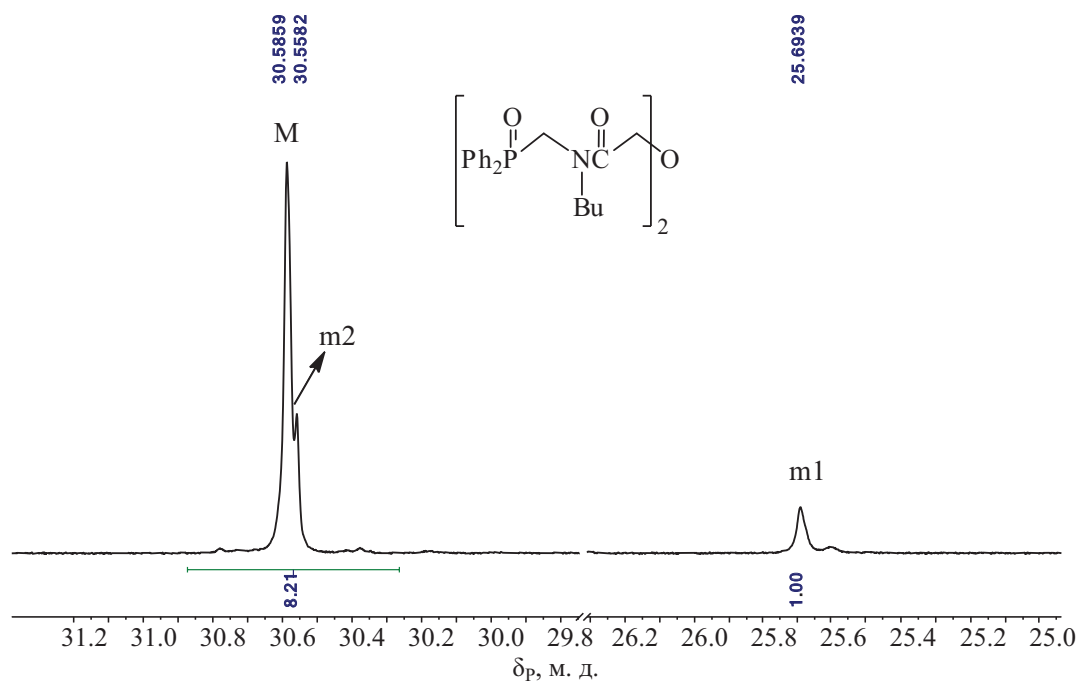
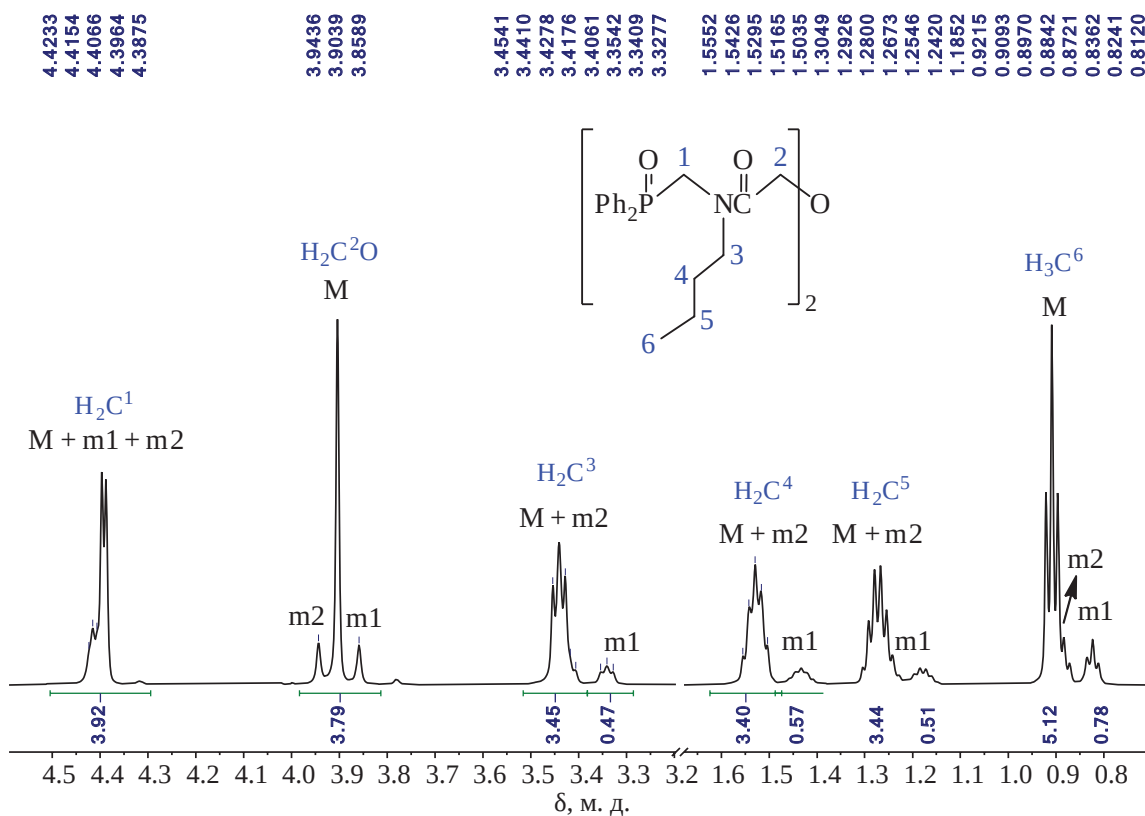
Рис. 1. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ раствора дигликольамида **3** в CDCl_3 .Рис. 2. Фрагменты спектра ЯМР ^1H раствора дигликольамида **3** в CDCl_3 .

Таблица 2. Данные спектроскопии ЯМР ^1H растворов дигликолямидов 1–5 в CDCl_3 .^a

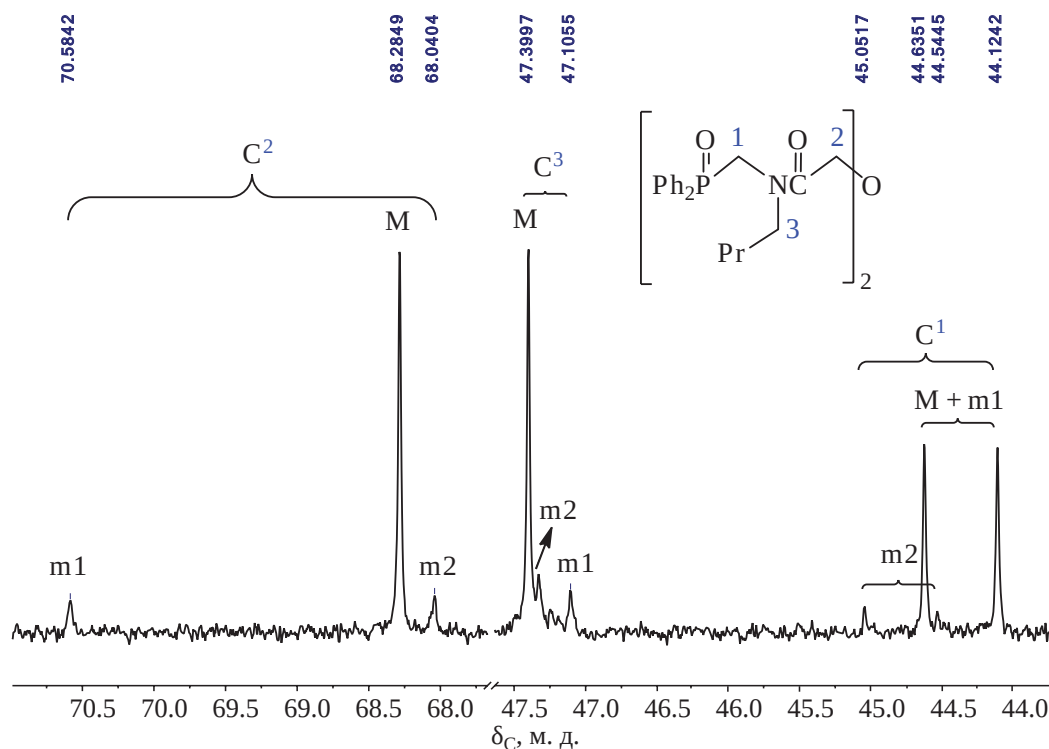
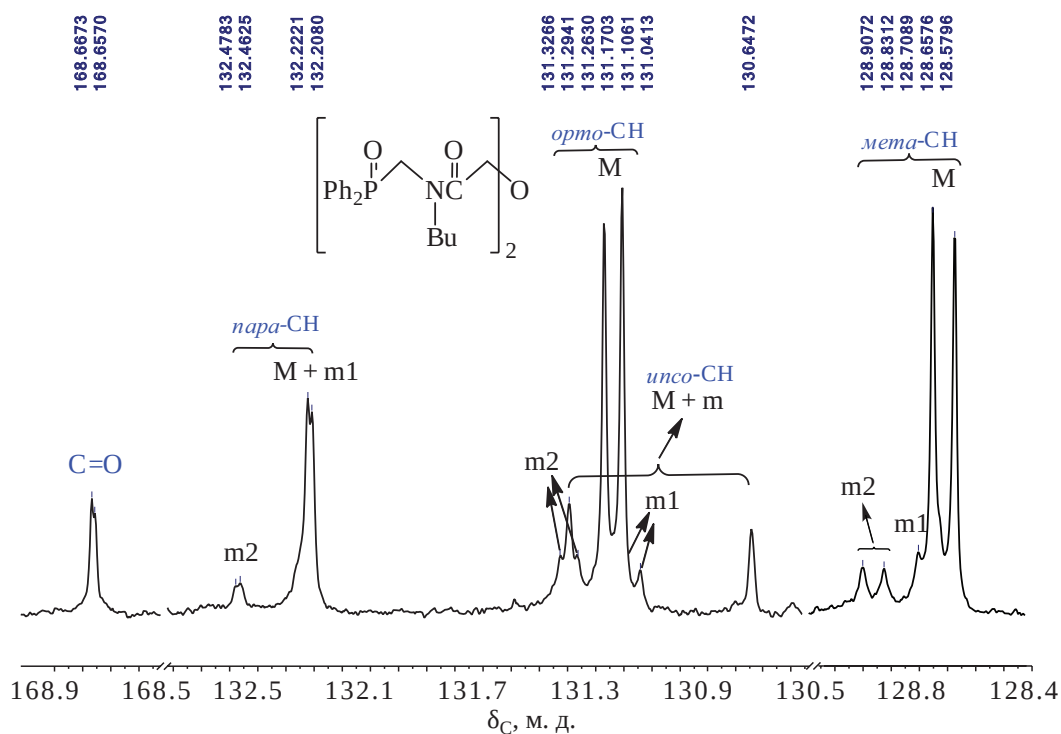
№	R	δ_{H} , м. д. (J , Гц)
1	Et	Мажорный конформер (М) 79% + минорный конформер (м) 21% 600.22 МГц: 1.01 т [3H, H_3C^4 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.1], 1.11 т [9H, H_3C^4 (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.1], 3.44 к [2H, H_2C^3 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.1], 3.52 к [6H, H_2C^3 (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.1], 3.85 с [2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (m1)], 3.89 с [4H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (М)], 3.92 с [2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (м2)], 4.35* д [4H, H_2C^1 (М), $^2J_{\text{HP}}$ 5.4], 4.37* д [2H, H_2C^1 (m1), $^2J_{\text{HP}}$ 5.0], 4.38* д [2H, H_2C^1 (м2), $^2J_{\text{HP}}$ 3.7], 7.32–7.60 м [8H, <i>мета</i> -CH (М) + 8H, <i>мета</i> -CH (м) + 4H, <i>пара</i> -CH (М) + 4H, <i>пара</i> -CH (м)], 7.70–7.90 м [8H, <i>орто</i> -CH (М) + 8H, <i>орто</i> -CH (м)]
2	<i>i</i> -Pr	Мажорный конформер (М) 78% + минорный конформер (м) 22% 500.13 МГц: 1.17 д [24H, $\text{H}_3\text{C}^4 + \text{H}_3\text{C}^5$ (М + м), $^3J_{\text{HH}}$ 6.4], 3.95 септет [4H, HC^3 (М + м), $^3J_{\text{HH}}$ 6.4], 4.07 с [8H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (М + м)], 4.26* д [6H, H_2C^1 (М + м1), $^2J_{\text{HP}}$ 5.4], 4.37* уш. с [2H, H_2C^1 (м2)], 7.30–7.58 м [8H, <i>мета</i> -CH (М) + 8H, <i>мета</i> -CH (м) + 4H, <i>пара</i> -CH (М) + 4H, <i>пара</i> -CH (м)], 7.78–8.02 м [8H, <i>орто</i> -CH (М) + 8H, <i>орто</i> -CH (м)]
3	<i>n</i> -Bu	Мажорный конформер (М) 78% + минорный конформер (м) 22% 600.22 МГц: 0.82 т [3H, H_3C^6 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 0.88* т [3H, H_3C^6 (м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 0.91* т [6H, H_3C^6 (М), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 1.18 секстет [2H, H_2C^5 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.8], 1.27 секстет [6H, H_2C^5 (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.8], 1.43 квинтет [2H, H_2C^4 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.8], 1.53 квинтет [6H, H_2C^4 (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.8], 3.34 т [2H, H_2C^3 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.8], 3.43 т [6H, H_2C^3 (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.8], 3.86 с [2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (m1)], 3.90 с [4H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (М)], 3.94 с [2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (м2)], 4.39* д [4H, H_2C^1 (М), $^2J_{\text{HP}}$ 5.3], 4.42–4.40* м [4H, H_2C^1 (m1 + м2)], 7.35–7.62 м [8H, <i>мета</i> -CH (М) + 8H, <i>мета</i> -CH (м) + 4H, <i>пара</i> -CH (М) + 4H, <i>пара</i> -CH (м)], 7.72–7.95 м [8H, <i>орто</i> -CH (М) + 8H, <i>орто</i> -CH (м)]
4	<i>i</i> -Bu	Мажорный конформер (М) 76% + минорный конформер (м) 24% 600.22 МГц: 0.80 д [6H, $\text{H}_3\text{C}^5 + \text{H}_3\text{C}^6$ (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 6.5], 0.86* д [6H, $\text{H}_3\text{C}^5 + \text{H}_3\text{C}^6$ (м2), J_{HH} 6.8], 0.88* д [12H, $\text{H}_3\text{C}^5 + \text{H}_3\text{C}^6$ (М), $^3J_{\text{HH}}$ 6.6], 1.97 септет [1H, HC^4 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 6.7], 2.08 септет [3H, HC^4 (М+м2), $^3J_{\text{HH}}$ 6.8], 3.16 д [2H, H_2C^3 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 3.27* д [4H, H_2C^3 (М), $^3J_{\text{HH}}$ 8.6], 3.31* д [2H, H_2C^3 (м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.5], 3.85 с [2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (m1)], 3.88 с [4H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (М)], 3.95 с [2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$ (м2)], 4.44* д [4H, H_2C^1 (М), $^2J_{\text{HP}}$ 5.4], 4.47* д [2H, C^1 (m1), $^2J_{\text{HP}}$ 5.9], 4.48* д [2H, H_2C^1 (м2), $^2J_{\text{HP}}$ 5.3], 7.35–7.65 м [8H, <i>мета</i> -CH (М) + 8H, <i>мета</i> -CH (м) + 4H, <i>пара</i> -CH (М) + 4H, <i>пара</i> -CH (м)], 7.75–7.95 м [8H, <i>орто</i> -CH (М) + 8H, <i>орто</i> -CH (м)]
5	<i>n</i> -Oct	Мажорный конформер (М) 78% + минорный конформер (м) 22% 600.22 МГц: 0.86* т [3H, H_3C^{10} (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.6], 0.88* т [9H, H_3C^{10} (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.6], 1.05–1.38 м [40H, $\text{H}_2\text{C}^5\text{--H}_2\text{C}^9$ (М + м)], 1.46 квинтет [2H, H_2C^4 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 1.55 квинтет [6H, H_2C^4 (М+м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 3.34 т [2H, H_2C^3 (m1), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], 3.44 т [6H, H_2C^3 (М + м2), $^3J_{\text{HH}}$ 7.3], (М + м)], 3.87 с [2H, H_2C^2 (m1)], 3.91 с [4H, H_2C^2 (М)], 3.95 с [2H, H_2C^2 (м2)], 4.40* д [6H, H_2C^1 (М + м1), $^2J_{\text{HP}}$ 5.3], 4.43* д [2H, H_2C^1 (м2), $^2J_{\text{HP}}$ 3.8], 7.39–7.65 м [8H, <i>мета</i> -CH (М) + 8H, <i>мета</i> -CH (м) + 4H, <i>пара</i> -CH (М) + 4H, <i>пара</i> -CH (м)], 7.76–7.96 м [8H, <i>орто</i> -CH (М) + 8H, <i>орто</i> -CH (м)]

^a Звездочкой обозначены частично перекрывающиеся сигналы.

Таблица 3. Данные спектроскопии ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ растворов диамидов **1–5** в CDCl_3 .^a

№	R	δ_{C} , м. д. (J , Гц)
1	Et	Мажорный конформер (М) 79% + минорный конформер (м) 21% 125.77 МГц: 11.89 [C^4 (m1)], 13.11 [C^4 (М + m2)], 42.28* [C^3 (m1)], 42.34* [C^3 (М)], 42.46* [C^3 (m2)], 44.20 д [C^1 (М)], $^1J_{\text{CP}}$ 77.4], 44.40 д [C^1 (m1)], $^1J_{\text{CP}}$ 76.7], 47.24 д [C^1 (m2)], $^1J_{\text{CP}}$ 76.0], 68.12 [C^2 (m2)], 68.35 [C^2 (М)], 70.50 [C^2 (m1)], 128.62* д [мета-CH (М)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.8], 128.66* д [мета-CH (m1)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.5], 128.87 д [мета-CH (m2)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.5], 130.96 д [унсо-С (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 98.0], 131.10* д [орто-CH (m1)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.3], 131.13* д [орто-CH (М)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.6], 131.28* д [орто-CH (m2)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.3], 132.21 д [пара-CH (М + m1)], $^4J_{\text{CP}}$ 2.8], 132.48 уш. с [пара-CH (m2)], 168.44 д [$\text{C}=\text{O}$ (М + m)], $^3J_{\text{CP}}$ 2.2]
2	i-Pr	Мажорный конформер (М) 78% + минорный конформер (м) 22% 125.77 МГц: 19.49 [$\text{C}^4 + \text{C}^5$ (m1)], 21.26 [$\text{C}^4 + \text{C}^5$ (М + m2)], 43.09 д [C^1 (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 76.0], 47.99 [C^3 (М + m)], 69.30 [C^2 (М + m1)], 70.63 [C^2 (m2)], 128.37 д [мета-CH (М + m1)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.7], 128.88 широкий сигнал [мета-CH (m2)], 131.40 д [орто-CH (М + m)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.4], 131.81 д [пара-CH (М + m)], $^4J_{\text{CP}}$ 1.4], 132.12 д [унсо-С (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 97.9], 168.83 уш. с [$\text{C}=\text{O}$ (М + m)]
3	n-Bu	Мажорный конформер (М) 78% + минорный конформер (м) 22% 150.925 МГц: 13.74* [C^6 (m1)], 13.82* [C^6 (М + m2)], 19.84* уш. с [C^5 (m1)], 19.88* [C^5 (М)], 19.92* [C^5 (m2)], 28.76 [C^4 (m1)], 29.90* уш. с [C^4 (m2)], 29.94* [C^4 (М)], 44.36 д [C^1 (М + m1)], $^1J_{\text{CP}}$ 77.1], 44.80 д [C^1 (m2)], $^1J_{\text{CP}}$ 76.6], 47.11 [C^3 (m1)], 47.33* [C^3 (m2)], 47.40* [C^3 (М)], 68.04 [C^2 (m2)], 68.28 [C^2 (М)], 70.58 [C^2 (m1)], 128.62* д [мета-CH (М)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.8], 128.67* д [мета-CH (m1)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.6], 128.87 д [мета-CH (m2)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.6], 130.90 д [унсо-С (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 97.6], 131.07* д [орто-CH (m1)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.8], 131.14* д [орто-CH (М)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.7], 131.29* д [орто-CH (m2)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.6], 132.22 д [пара-CH (М + m1)], $^4J_{\text{CP}}$ 2.8], 132.48 уш. д [пара-CH (m2)], $^4J_{\text{CP}}$ 2.4], 168.66 д [$\text{C}=\text{O}$ (М + m)], $^3J_{\text{CP}}$ 1.6]
4	i-Bu	Мажорный конформер (М) 76% + минорный конформер (м) 24% 100.61 МГц: 19.64* [$\text{C}^5 + \text{C}^6$ (М + m1)], 19.72* [$\text{C}^5 + \text{C}^6$ (m2)], 26.48* [C^4 (М + m1)], 26.57* [C^4 (m2)], 43.09 д [C^1 (m1)], $^1J_{\text{CP}}$ 81.9], 44.26 д [C^1 (М + m2)], $^1J_{\text{CP}}$ 79.1], 54.14 [C^3 (М + m)], 68.13 [C^2 (m1)], 68.31 [C^2 (М)], 70.60 [C^2 (m2)], 128.54* д [мета-CH (М)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.8], 128.58* д [мета-CH (m1)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.7], 130.78 д [мета-CH (m2)], $^2J_{\text{CP}}$ 11.7], 130.93 д [унсо-С (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 98.4], 130.04* д [орто-CH (М + m1)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.6], 131.20* д [орто-CH (m2)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.4], 132.12 д [пара-CH (М + m1)], $^4J_{\text{CP}}$ 2.6], 132.37 д [пара-CH (m2)], $^4J_{\text{CP}}$ 2.4], 168.98 д [$\text{C}=\text{O}$ (М + m)], $^3J_{\text{CP}}$ 1.2]
5	n-Oct	Мажорный конформер (М) 78% + минорный конформер (м) 22% 125.77 МГц: 14.09 [C^{10} (М + m)], 22.60 [C^9 (М + m1)], 26.69* [C^8 (М)], 26.73* [C^8 (m1)], 26.79 [C^8 (m2)], 27.97 [C^7 (М + m)], 29.13* [C^6 (m1)], 29.17* [C^6 (m2)], 29.22* [C^6 (М)], 29.26* [C^5 (m1)], 29.33* [C^5 (М + m2)], 31.74* [C^4 (М + m1)], 31.79* [C^4 (m2)], 44.44 д [C^1 (М + m1)], $^1J_{\text{CP}}$ 77.1], 44.86 д [C^1 (m2)], $^1J_{\text{CP}}$ 75.15], 47.44 [C^2 (m1)], 47.62* [C^2 (m2)], 47.67* [C^2 (М)], 68.06 [C^3 (m1)], 68.28 [C^3 (М)], 70.62 [C^3 (m2)], 128.63* д [мета-CH (М)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.8], 128.86* д [мета-CH (m1)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.3], 128.87 д [мета-CH (m2)], $^3J_{\text{CP}}$ 11.0], 131.06 д [унсо-С (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 97.8], 131.10* д [орто-CH (m1)], $^2J_{\text{CP}}$ 8.2], 131.13 д [унсо-С (М + m)], $^1J_{\text{CP}}$ 97.7], 131.18* д [орто-CH (М)], $^2J_{\text{CP}}$ 9.6], 131.33* д [орто-CH (m2)], $^2J_{\text{CP}}$ 8.6], 132.21 д [пара-CH (М + m1)], $^4J_{\text{CP}}$ 2.7], 132.46 д [пара-CH (m2)], $^4J_{\text{CP}}$ 1.5], 168.70 д [$\text{C}=\text{O}$ (М + m)], $^3J_{\text{CP}}$ 2.4]

^a Звездочкой обозначены частично перекрывающиеся сигналы.


 Рис. 3. Фрагменты спектра ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ раствора дигликольамида **3** в CDCl_3 .

 Рис. 4. Фрагменты спектра ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ раствора дигликольамида **3** в CDCl_3 .

все кросс-пики с соответствующими сигналами ядер ^{13}C . Соотношение интегральной интенсивности индикаторных сигналов ^1H и ^{13}C в группах $\text{H}_2\text{C}^1\text{P}$, $\text{H}_2\text{C}^2\text{O}$, $\text{H}_2\text{C}^3\text{N}$ примерно соответствует таковому в спектрах $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$.

В спектрах ЯМР ^1H амидов **1–5** в области 7.30–8.00 м. д. наблюдаются два мультиплетных сигнала ^1H конформеров М и м, характерных для $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$ -групп фосфиноксидов. Сильнопольный мультиплет принадлежит *мета*- и *пара*-фенильным протонам обоих конформеров М и м, слабопольный мультиплетный сигнал относится к протону *орто*- ^1H фенильных заместителей (М + м) (табл. 2).

На основании данных эксперимента ^1H – ^{13}C HSQC сделано отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C амидов **1–5** и определены значения химических сдвигов для ядер ^{13}C всех групп в скелете молекулы, в алкильных заместителях при атоме азота и фенильных радикалах при атоме фосфора (табл. 3). Наличие М и м конформеров в растворах CDCl_3 исследованных диамидов, а также магнитная неэквивалентность ядер молекул м-конформера прослеживаются и в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, снятых в режиме JMODECHO (табл. 3, рис. 3, 4).

Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^{13}C диамидов **1, 3, 5** количество сигналов неэквивалентных углеродных ядер М, m1 и m2 скелета молекулы, а также атомов *мета*- и *орто*- ^{13}CH фенильных заместителей при атоме Р практически не зависит от длины N-алкильного радикала нормального строения. Так, перечисленные ядра ^{13}C в области 42–71 м. д. представлены тремя сигналами конформеров М, m1 и m2, за исключением C^1P , а также групп *пара*-CH и *unco*-C в диамидах **3** и **5**, в которых ядрам ^{13}C принадлежат по два дублетных сигнала М + m1 и m2 (табл. 3, рис. 3, 4). В области сигналов ^{13}C фенильных групп при атоме фосфора 128–133 м. д. в спектрах диамидов **1, 3, 5** наблюдаются по три дублетных сигнала (М, m1, m2) *мета*- и *орто*-C-ядер с константами спин-спинового взаимодействия для *мета*- ($^2J_{\text{CP}}$ 11.5–11.8 Гц) и *орто*-C-ядер ($^3J_{\text{CP}}$ 8.2–9.8 Гц), а также по два дублетных сигнала (m1, М + m2) *пара*-C ($^4J_{\text{CP}}$ 1.5–2.8 Гц). Ядра *unco*- ^{13}C диамидов **1** и **3** представлены одним, а диамида **5** – двумя дублетными сигналами ($^1J_{\text{CP}}$ 97.6–98.0 Гц) (табл. 3, рис. 4).

В случае фосфорилсодержащих диамидов **2** и **4** с разветвленными алкильными заместителями (*i*-Pr и *i*-Bu) при атоме азота наблюдается более простая спектральная картина. В спектре диамида **2** углеродные ядра скелета молекулы и фенильных заместителей представлены одним синглетным сигналом (М + m1 + m2), за исключением пар синглетных и дублетных (М + m1 и m2) сигналов C^2O и *мета*-CH соответственно. В спектрах диамида **4** с N-изобутильным заместителем синглетные сигналы (М + m1 + m2) принадлежат только ядрам C^3N и *unco*-C групп, остальные ядра представлены двумя (М + m1 и m2) или тремя (М, m1 и m2) сигналами соответствующей мультиплетности (табл. 3). Углеродные ядра C=O групп исследованных диамидов **1, 3–5** проявляются в области 168.40–169.00 м. д. одним дублетным сигналом (М + m1 + m2) ($^3J_{\text{CP}}$ 1.2–2.4 Гц) и широким синглетом группы C=O диамида **2** (табл. 3). Сделанное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C и значения химических сдвигов (табл. 2, 3) подтверждаются наличием соответствующих кросс-пиков в корреляционных спектрах COSY, HSQC и HMBC.

Следует отметить, что спектральная картина диамидов **1–5** аналогична таковой для изученных ранее дигликолямидов с N-дифенилфосфинилэтильными заместителями $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{O}$ [18], молекулы которых, по данным проведенного конформационного анализа с использованием методов дипольного момента, ИК спектроскопии и квантовой химии, существуют в растворе в виде равновесия двух групп конформеров симметричного и несимметричного строения, принадлежащим мажорной и минорной формам в спектрах ЯМР [22]. Молекулы N,N,N',N'-тетрабутилдиамида дигликолевой кислоты, не содержащие фосфорильной группы в амидной части молекулы, по данным спектров ЯМР ^1H существуют в виде двух конформеров, соотношение которых составляет 1:1 [23].

ВЫВОДЫ

Таким образом синтезированы модифицированные диамиды дигликолевой кислоты $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\times\text{CH}_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{O}$, где R = Et, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *n*-Oct, содержащие дифенилфосфинилметильную группу в амидной части молекулы. По данным спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$, а также

двумерной гомо- (^1H – ^1H) и гетероядерной (^1H – ^{13}C) корреляционной спектроскопии ЯМР растворов полученных соединений в CDCl_3 , их молекулы находятся в виде двух конформеров (мажорного и минорного), соотношение которых практически не зависит от характера и длины алкильного заместителя при атоме N и составляет примерно (3.2–3.8):1. Показано, что в молекулах минорного конформера протоны, а также ядра ^{13}C и ^{31}P являются магнитно неэквивалентными. Сделанное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C подтверждается наличием соответствующих кросс-пиков в корреляционных спектрах COSY, HSQC и HMBC. Рассмотрено влияние строения и длины N-алкильного заместителя на спектральную картину исследованных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ растворов реакционных смесей и исследованных соединений в CDCl_3 зарегистрированы на спектрометрах Bruker AvanceTM 400, 500 и 600. Рабочая частота составляет 400.13, 500.13, 600.22 МГц (^1H), 100.61, 125.77, 150.925 МГц (^{13}C) и 161.97, 202.46, 242.974 МГц (^{31}P) соответственно. Значения химического сдвига протонов и ядер ^{13}C определены относительно остаточного сигнала хлороформа или CDCl_3 и пересчитаны к ТМС. В спектрах ЯМР ^{31}P в качестве внешнего стандарта использован 85%-ный раствор H_3PO_4 в D_2O . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C применены двумерные гомо- (^1H – ^1H) и гетеро- (^1H – ^{13}C) корреляционные методики из стандартной библиотеки программ Bruker, использующие импульсные полевые градиенты: gs-COSY, gs-HSQC и gs-HMBC. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе LCMS-9030 (Shimadzu, Япония) методом ионизационного электрораспыления (ESI-MS). Измерения проведены в режиме регистрации положительных ионов; растворы образцов в ацетонитриле вводили в камеру масс-спектрометра из системы ВЭЖХ LC-40 Nexera (Shimadzu, Япония). Использованы следующие параметры: напряжение на капилляре – 4.5 кВ; диапазон сканирования масс $m/z = 100$ – 2000 ; внешняя калибровка раствором NaI в MeOH – H_2O ; осушающие и подогревающие газы (азот) (по 10 л/мин); распыляющий газ – азот (3 л/мин); температура интерфейса – 300°C ; скорость потока ацетонитрил– H_2O (95:5) – 0.4 мл/мин. Молекулярные ионы в спектрах проанализированы

в программе LabSolutions v.5.114. Для колоночной хроматографии использован силикагель марки Fluka (70–230 меш, 60 Å) и Aldrich (130–270 меш, 60 Å) с использованием градиентных систем растворителей CHCl_3 – MeOH (20:0 → 20:0.5). Температуры плавления измерены укороченными термометрами Аншютца в специальном блоке с использованием капилляров.

Дихлорангидрид дигликолевой кислоты (Aldrich) перед использованием очищали перегонкой в вакууме. Органические растворители сушили известными методами [24].

Синтез вторичных N-алкил-N-(дифенилфосфинилметил)аминов 6–10 (общая методика). Реакция дифенилфосфинистой кислоты [25] (20 ммоль) с параформом (20 ммоль) и первичным алкиламином (20 ммоль) проведена в запаяной ампуле по описанной методике в безводном толуоле при 120°C в течение 10 ч [21]. Выделенный сырой продукт, содержащий, по данным ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, примесь третичного амина $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NAlk}$ (2–8%), растворяли в минимальном количестве метанола (~5 мл на 1 г амина) при нагревании до 60°C , затем охлаждали до 20°C , прибавляли диэтиловый эфир до помутнения раствора (~2 мл на 5 мл раствора) и выдерживали при -18°C . Кристаллы отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили в вакууме.

N-(Дифенилфосфинилметил)-N-этиламин (6). Выход 3.22 г (62%), т. пл. 70 – 71°C (т. пл. 70 – 71°C [21]).

N-Изопропил-N-(дифенилфосфинилметил)-амин (7). Выход 3.66 г (67%), т. пл. 104 – 105°C (т. пл. 103 – 104°C [21]).

N-н-Бутил-N-(дифенилфосфинилметил)амин (8). Выход 3.75 г (65%), т. пл. 66 – 67°C (т. пл. 66 – 67°C [21]).

Синтез гидрохлоридов N-изобутил- (11) и N-н-октил-N-(дифенилфосфинилметил)аминов (12) (общая методика). Сырой вторичный амин **9** или **10**, полученный по общей методике, растворяли в изопропанол (5 мл на 1 г амина), к раствору прибавляли по каплям 37%-ную соляную кислоту до кислой реакции раствора. Прозрачный раствор упаривали досуха, остаток перекристаллизовывали и сушили в вакууме.

Гидрохлорид N-изобутил-N-(дифенилфосфинилметил)амин (11). Выход 4.54 г (70%), т. пл. 196–197°C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 0.78 д (6H, $\text{H}_3\text{C}^4 + \text{H}_3\text{C}^5$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 1.88 септет (1H, HC^3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 2.85 д (2H, $\text{H}_2\text{C}^2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 4.09 д (2H, $\text{H}_2\text{C}^1\text{P}$, $^2J_{\text{HP}}$ 6.8), 7.48–7.69 м (10H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.61 МГц, D_2O), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 18.78 с (2C, $\text{C}^4 + \text{C}^5$), 24.86 (C^3), 44.20 д (C^1 , $^1J_{\text{CP}}$ 70.0), 56.57 (C^2), 126.95 д (*unco*-C, $^1J_{\text{CP}}$ 104.3), 129.45 д (*meta*-CH, $^3J_{\text{CP}}$ 13.0), 130.95 д (*ortho*-CH, $^2J_{\text{CP}}$ 10.2), 134.01 уш. с (*para*-CH). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121.49 МГц, D_2O): δ_{P} 30.75 м. д. Найдено, %: C 63.11; H 7.19; N 4.34; P 9.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClNOP}$. Вычислено, %: C 63.06; H 7.16; N 4.33; P 9.57.

Гидрохлорид N-октил-N-(дифенилфосфинилметил)амин (12). Выход 4.94 г (65%), т. пл. 192–193°C ($\text{EtOH-Et}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 0.71 т (3H, H_3C^9 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 1.10 уш. с (10H, $\text{H}_2\text{C}^4\text{--H}_2\text{C}^8$), 1.50 квинтет (2H, H_2C^3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.98 т (2H, H_2C^2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 4.08 д (2H, $\text{H}_2\text{C}^1\text{P}$, $^2J_{\text{HP}}$ 7.2), 7.50–7.61 м (4H, *meta*-CH), 7.63–7.71 м (6H, *ortho*-CH + *para*-CH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.61 МГц, D_2O), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 13.31 (C^9), 21.89 (C^8), 24.78 (C^7), 25.40 (C^6), 27.93 (C^5), 28.06 (C^4), 30.88 (C^3), 44.04 д (C^1 , $^1J_{\text{CP}}$ 71.1), 49.83 д (C^2 , $^3J_{\text{CP}}$ 5.3), 126.87 д (*unco*-C, $^1J_{\text{CP}}$ 106.0), 129.45 д (*meta*-CH, $^3J_{\text{CP}}$ 13.1), 130.98 д (*ortho*-CH, $^2J_{\text{CP}}$ 11.0), 134.06 д (*para*-CH, $^4J_{\text{CP}}$ 2.7). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121.49 МГц, D_2O): δ_{P} 30.9 м. д. Найдено, %: C 66.44; H 8.18; N 3.71; P 8.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClNOP}$. Вычислено, %: C 66.39; H 8.23; N 3.69; P 8.15.

Синтез бис[N-алкил-N-(дифенилфосфинилметил)]амидов дигликолевой кислоты 1–3 (общая методика). а. К охлажденному до 0°C в токе аргона раствору смеси 7.3 ммоль N-алкил-N-(дифенилфосфинилметил)амин 6–8 и 0.76 г (0.97 мл, 7.6 ммоль) Et_3N в 40 мл безводного CH_2Cl_2 очень медленно прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании раствор 0.61 г (3.6 ммоль) дихлорангидрида дигликолевой кислоты в 5 мл безводного CH_2Cl_2 при –10–0°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин, затем перемешивали 12 ч при 20°C и разбавляли 40 мл 7%-ным водным раствором HCl . Слои разделяли, органический слой промывали 40 мл воды и упаривали в вакууме досуха. Остаток (100%) очищали

на колонке с SiO_2 с использованием градиентных систем растворителей $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ (20:0 → 20:0.5).

Бис[N-(дифенилфосфинилметил)-N-этил]амид дигликолевой кислоты (1). Выход 1.93 г (82%), густое бесцветное масло. Данные спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ приведены в табл. 1–3. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 617.2334 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$: 617.2329), 639.2157 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{P}_2$: 639.2154), 655.1899 [$M + \text{K}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{KO}_5\text{P}_2$: 655.1893).

Бис[N-изопропил-N-(дифенилфосфинилметил)]амид дигликолевой кислоты (2). Выход 1.90 г (82%), густое бесцветное масло. Данные спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ приведены в табл. 1–3. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 645.2643 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$: 645.2642), 667.2466 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{P}_2$: 667.2461), 683.2206 [$M + \text{K}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{KO}_5\text{P}_2$: 683.2203), 1311.5031 [$2M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{NaO}_{10}\text{P}_4$: 1311.5030).

Бис[N-н-бутил-N-(дифенилфосфинилметил)]амид дигликолевой кислоты (3). Выход 2.20 г (91%), густое бесцветное масло. Данные спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ приведены в табл. 1–3. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 673.2960 (вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$: [$M + \text{H}$] $^+$ 673.2955), 695.2783 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{P}_2$: 695.2774), 711.2523 [$M + \text{K}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{KO}_5\text{P}_2$: 711.2514).

б. Реакция амидирования дигликолевой кислоты (1.8 ммоль) вторичными аминами 7, 8 (3.7 ммоль) в присутствии диизопропилкарбодиимида (3.7 ммоль) проведена в безводном CH_2Cl_2 аналогично описанной методике [21]. Физико-химические данные диамидов 2, 3 см. способ а.

Бис[N-изопропил-N-(дифенилфосфинилметил)]амид дигликолевой кислоты (2). Остаток (1.13 г) после обработки реакционной смеси, полученной по общей методике, содержит, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , смесь 72 мол% диамида 2 и 28 мол% диизопропилмочевины. После очистки смеси на колонке с SiO_2 с использованием градиентных систем растворителей $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ (20:0 → 20:0.5) получено 0.36 г (31%) диамида 2 в виде густого бесцветного масла.

Бис[Н-изопропил-Н-(дифенилфосфинилметил)]амид дигликолевой кислоты (3). Остаток (1.13 г) после обработки реакционной смеси, полученной по общей методике, содержит, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , смесь 75 мол% диамида **3** и 25 мол% диизопропилмочевины. После очистки смеси на колонке с SiO_2 с использованием градиентных систем растворителей CHCl_3 – MeOH (20:0 → 20:0.5) получено 0.46 г (39%) диамида **3** в виде густого бесцветного масла.

Синтез бис[Н-алкил-Н-(дифенилфосфинилметил)]амидов дигликолевой кислоты 4, 5 (общая методика). К охлажденному до 0°C в токе аргона раствору смеси 7.3 ммоль гидрохлорида Н-алкил-Н-(дифенилфосфинилметил)амин **11** или **12** и 1.52 г (1.94 мл, 15.2 ммоль) Et_3N в 40 мл безводного CH_2Cl_2 очень медленно прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании раствор 0.61 г (3.6 ммоль) дихлорангидрида дигликолевой кислоты в 5 мл безводного CH_2Cl_2 при -10 – 0°C . Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин, затем перемешивали 12 ч при 20°C и разбавляли 40 мл 7%-ным водным раствором HCl . Слои разделяли, органический слой промывали 40 мл воды, отгоняли CH_2Cl_2 в вакууме досуха. Остаток (100%) очищали на колонке с SiO_2 с использованием градиентных систем растворителей CHCl_3 – MeOH (20:0 → 20:0.5).

Бис[Н-изобутил-Н-(дифенилфосфинилметил)]-амид дигликолевой кислоты (4). Выход 1.72 г (71%), густое бесцветное масло. Данные спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ приведены в табл. 1–3. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 673.2954 $[M + \text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$: 673.2955), 695.2777 $[M + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{P}_2$: 695.2774), 711.2518 $[M + \text{K}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{KO}_5\text{P}_2$: 711.2514).

Бис[Н-н-октил-Н-(дифенилфосфинилметил)]-амид дигликолевой кислоты (5). Выход 2.82 г (71%), густое бесцветное масло. Данные спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ приведены в табл. 1–3. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 785.4213 $[M + \text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$: 785.4207), 807.4039 $[M + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{P}_2$: 807.4026), 823.3778 $[M + \text{K}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{KO}_5\text{P}_2$: 823.3766), 1591.8170 $[2M + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{92}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{NaO}_{10}\text{P}_4$: 1591.8160).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Артюшин Олег Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6333-5973>

Шарова Елена Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5428-596X>

Царькова Ксения Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8730-0521>

Бондаренко Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6704-6957>

Перегудов Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6223-0184>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-00277-24-00) с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул Института элементо-органических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, а также государственного задания Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с использованием научного оборудования Исследовательского химико-аналитического центра Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stephan H., Gloe K., Beger J., Muhl P.* // *Solv. Extr. Ion Exch.* 1991. Vol. 9. N 3. P. 459. doi 10.1080/07366299108918064
2. *Fialová K.O., Vik M., Dračinský M., Kozempel J.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2024. Vol. 333. P. 459. doi 10.1007/s10967-023-09258-9
3. *Leoncini A., Huskens J., Verboom W.* // *Synlett.* 2016. Vol. 27. P. 2463. doi 10.1055/s-0035-1561495
4. *Gomez L.D., Wilden A., Schneider D., Paparigas Z., Modolo G., Gullo M.C., Huskens J., Verboom W.* // *New J. Chem.* 2023. Vol. 47. P. 4619. doi 10.1039/d2nj05663a
5. *Okumura S., Kawasaki N., Sasaki Y., Ikeda Y.* // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 2014. Vol. 87. P. 1133. doi 10.1246/bcsj.20140139

6. Liu Q., Zhou J., Zhu L., Zhang D., Li Y., Yang S., Tian G. // *Inorg. Chem. Commun.* 2022. Vol. 143. P. 109730. doi 10.1016/j.inoche.2022.109730
7. Stamberg D., Healy M.R., Bryantsev V.S., Albiesser C., Karslyan Y., Reinhart B., Paulenova A., Foster M., Popovs I., Lyon K., Moyer B.A., Jansone-Popova S. // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. P. 17620. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c02861
8. Ansari S.A., Pathak P.N., Mohapatra P.K., Manchanda V.K. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 1751. doi 10.1021/cr200002f
9. Whittaker D., Geist A., Modolo G., Taylor R., Sarsfield M., Wilden A. // *Solv. Extr. Ion Exch.* 2018. Vol. 36. P. 223. doi 10.1080/07366299.2018.1464269
10. Kou F., Yang S., Qian H., Zhang L., Beavers C., Teat S.J., Tian G. // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45. P. 18484. doi 10.1039/C6DT02930B
11. Zou Y., Li J., Jia S., Wang S., Su Y., Shi K., Liu T., Yang J., Hou X., He J. // *Sep. Pur. Technol.* 2024. Vol. 340. P. 126557. doi 10.1016/j.seppur.2024.126557
12. Kołacińska K., DeVol T.A., Seliman A.F., Bliznyuk V.N., Dudek J., Dudek M.K., Piotrowski P., Trojanowicz M. // *Talanta.* 2019. Vol. 205. P. 120099. doi 10.1016/j.talanta.2019.06.099
13. Rotermund B.M., Sperling J.M., Horne G.P., Beck N.B., Wineinger H.B., Bai Z., Celis-Barros C., Martinez D.G., Albrecht-Schönzart T.E. // *Inorg. Chem.* 2023. Vol. 62. P. 12905. doi 10.1021/acs.inorgchem.3c01590
14. Chapron S., Marie C., Arrachart G., Miguiditchian M., Pellet-Rostaing S. // *Solv. Extr. Ion Exch.* 2015. Vol. 33. N 3. P. 236. doi 10.1080/07366299.2014.1000792
15. Peng X., Li L., Zhang M., Zhao H., Xu C., Cui Y., Jiang X., Sun G. // *Sep. Pur. Technol.* 2024. Vol. 336. P. 126157. doi 10.1016/j.seppur.2023.126157
16. Kalinin M.A., Evsiunina M.V., Kalle P., Lyssenko K.A., Matveev P.I., Borisova N.E. // *Inorg. Chem.* 2024. Vol. 63. P. 602. doi 10.1021/acs.inorgchem.3c03488
17. Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. // *Усп. хим.* 2014. Т. 83. № 2. С. 95; Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. // *Russ. Chem. Rev.* 2014. Vol. 83. N 2. P. 95. doi 10.1070/RC2014v083n02ABEH004384
18. Бондаренко Н.А., Царькова К.В., Белусь С.К., Артюшин О.И., Перегудов А.С. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. Вып. 2. С. 221; Bondarenko N.A., Tcarkova K.V., Belus' S.K., Artyushin O.I., Peregudov A.S. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 2. P. 181. doi 10.1134/S1070363221020055
19. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Хвостиков В.А., Царькова К.В., Шарова Е.В., Артюшин О.И., Бондаренко Н.А. // *ЖНХ.* 2022. Т. 67. № 12. С. 1834; Turanov A.N., Karandashev V.K., Khvostikov V.A., Tcarkova K.V., Sharova E.V., Artyushin O.I., Bondarenko N.A. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. Vol. 67. N 12. P. 2045. doi 10.1134/S0036023622601416
20. Keglevich G., Balint E. // *Molecules.* 2012. Vol. 17. N 11. P. 12821. doi 10.3390/molecules171112821
21. Артюшин О.И., Царькова К.В., Перегудов А.С., Бондаренко Н.А. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. Вып. 12. С. 1868; Artyushin O.I., Tcarkova K.V., Peregudov A.S., Bondarenko N.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 12. P. 2598. doi 10.1134/S1070363222120076
22. Кузнецова А.А., Чачков Д.В., Царькова К.В., Артюшин О.И., Бондаренко Н.А., Верецагина Я.А. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. Вып. 12. С. 1859; Kuznetsova A.A., Chachkov D.V., Tcarkova K.V., Artyushin O.I., Bondarenko N.A., Vereshchagina Ya.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 12. P. 2590. doi 10.1134/S1070363222120064
23. Turanov A.N., Karandashev V.K., Kharlamov A.N., Bondarenko N.A., Khvostikov V.A. // *Solv. Extr. Ion Exch.* 2019. Vol. 37. N 1. P. 65. doi 10.1080/07366299.2019.1592923
24. Гордон А.Д., Форд Р.А. *Спутник химика.* М.: Мир, 1976. 541 с
25. Бондаренко Н.А., Харламов А.В., Вендило А.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2009. № 9. С. 1814; Bondarenko N.A., Kharlamov A.V., Vendilo A.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2009. Vol. 58. N 9. P. 1872. doi 10.1007/s11172-009-0256-3

Bis(*N*-Alkyl-*N*-diphenylphosphinylmethyl)diglycolamides: Synthesis and NMR Spectroscopy Study

O. I. Artyushin¹, E. V. Sharova¹, K. V. Tcarkova², A. S. Peregudov¹, and N. A. Bondarenko^{2,*}

¹ A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, 119991 Russia

² National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia
*e-mail: bond039@mail.ru

Received September 5, 2024; revised October 14, 2024; accepted October 15, 2024

Bis(*N*-Alkyl-*N*-diphenylphosphinylmethyl)diglycolamides [Ph₂P(O)CH₂N(R)C(O)CH₂]₂O, where R = Et, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *n*-Oct, were synthesized by reaction of diglycolyl chloride with *N*-alkyl-*N*-(diphenylphosphinylmethyl)amines Ph₂P(O)CH₂NHR obtained by the Kabachnik–Fields reaction of aminomethylation of diphenylphosphinous acid, and their hydrochlorides. The structure of the obtained compounds was studied by ¹H, ¹³C and ³¹P NMR spectroscopy.

Keywords: diglycolamides, amidation, diphenylphosphinous acid, *N*-alkyl-*N*-(diphenylphosphinylmethyl)amines, bis(*N*-alkyl-*N*-diphenylphosphinylmethyl)diglycolamides, NMR spectroscopy

РЕАКЦИЯ ПИРИМИДИН-2-СУЛЬФЕНИЛХЛОРИДА С АЛКИЛВИНИЛОВЫМИ И АЛЛИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ

© 2024 г. Р. С. Ишигеев¹, С. В. Амосова¹, В. А. Потапов^{1,*}

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

*e-mail: v_a_potapov@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 18 сентября 2024 г.

После доработки 1 ноября 2024 г.

Принято к печати 6 ноября 2024 г.

Разработаны региоселективные методы синтеза новых производных 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния с выходами 52–92% на основе реакций аннелирования пиримидин-2-сульфенилхлорида с ненасыщенными эфирами. Реакции с аллиловыми и виниловыми эфирами протекают региоселективно, но с противоположной региохимией. Реакция с аллиловыми эфирами приводит к 2-замещенным производным 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния, в то время как в реакции с виниловыми эфирами образуются 3-органил-оксипроизводные.

Ключевые слова: 2-меркаптопиримидин, виниловые эфиры, аллиловые эфиры, пиримидин-2-сульфенилхлорид, производные 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния

DOI: 10.31857/S0044460X24070058, **EDN:** SLPHND

ВВЕДЕНИЕ

К важным классам природных и синтетических органических соединений относятся конденсированные системы с азот- и серосодержащими гетероциклами, многие из которых проявляют биологическую и фармакологическую активность [1–5]. Классическими примерами являются пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики. К таким классам соединений также относятся тиазоло[3,2-*a*]пиримидины [6–8], которые обладают широким спектром биологических свойств [9–18]. Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов проявляют противоопухолевую [9–13], противовирусную [14], антиноцицептивную [15], антибактериальную и противогрибковую активность [16–18], однако известные методы синтеза соединений этого класса имеют ряд недостатков [6–8, 18–21], например, приводят к продуктам с невысоким выходом [6, 21].

Ранее нами были разработаны эффективные методы синтеза водорастворимых конденсированных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью на основе реакций аннелирования пиридин-2-сульфенилхлорида и хинолин-8-сульфенилхлорида с функциональными алкенами, включая природные соединения (эвгенол, изоэвгенол и их производные), которые приводят к функциональным производным 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия и 1,4-тиазино[2,3,4-*ij*]хинолин-4-ия [22–28]. Ряд синтезированных соединений проявил высокую антибактериальную активность [27, 28].

Разработка эффективных методов синтеза ранее неизвестных водорастворимых гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью, таких как функционализированные тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, является актуальной задачей. Нами начаты исследования, направленные на разработку региоселективных методов синтеза произ-

водных 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия взаимодействием пиримидин-2-сульфенилхлорида с функциональными алкенами. До наших исследований данные об использовании незамещенного пиримидин-2-сульфенилхлорида в реакциях аннелирования в литературе отсутствовали. Имеются примеры реакции замещенного пиримидин-2-сульфенилхлорида с алкенами: циклоприсоединение 4,6-диметилпиримидин-2-сульфенилхлорида к норборнадиену и 3,4-дигидропирану в системе перхлорат лития–нитрометан приводит к образованию соответствующих конденсированных продуктов с выходами 75 и 45% соответственно [19, 21].

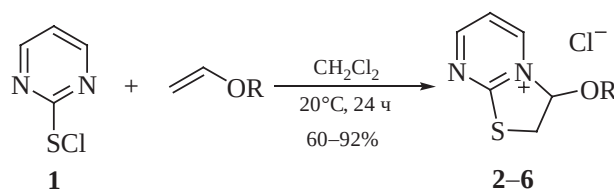
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пиримидин-2-сульфенилхлорид **1** – перспективный электрофильный реагент для реакций аннелирования и получения ранее неизвестных конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью. Свойства сульфенилхлорида **1** практически не изучены. Мы разработали простой и эффективный метод получения сульфенилхлорида **1** действием сульфурилхлорида на 2-меркаптопиримидин в хлористом метиле или хлороформе (схема 1).

С целью получения новых конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью и исследования их химических и биологических свойств нами изучены реакции сульфенилхлорида **1** с аллиловыми и виниловыми эфирами, которые не описаны в литературе. Сульфенилхлорид **1** генерировался из 2-меркаптопиримидина (схема 1) и использовался без выделения в дальнейших реакциях с виниловыми и аллиловыми эфирами.

Установлено, что реакция сульфенилхлорида **1** с алкилвиниловыми эфирами (винилэтиловым, бутилвиниловым, изобутилвиниловым, бензилвиниловым и винил-2-хлорэтиловым эфирами) эффективно

Схема 2.



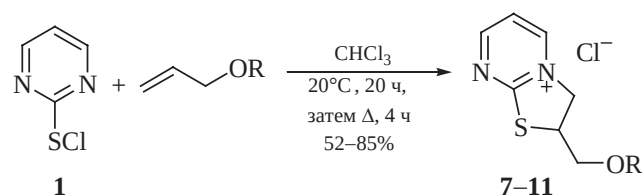
R = Et (**2**), Bu (**3**), *i*-Bu (**4**), CH₂Ph (**5**), CH₂CH₂Cl (**6**).

реализуется в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 24 ч с образованием 3-органил-оксипроизводных 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия **2–6** с выходами 60–92% в расчете на взятый 2-меркаптопиримидин (схема 2).

Процесс протекает региоселективно и сопровождается присоединением сульфенильного электрофила к терминальному атому углерода винильной группы эфиров, т. е. по правилу Марковникова. Выход соединений **2–5** составляет 79–92%, но при использовании винил-2-хлорэтилового эфира снижается до 60%. Выход продуктов **2–6** может быть увеличен до 69–96% кипячением исходных реагентов в хлористом метиле, однако в этом случае соединения оказываются загрязненными побочными продуктами.

Реакция сульфенилхлорида **1** с аллиловыми эфирами (аллилпропиловым, аллилбутиловым, аллилбензиловым, диаллиловым эфирами и аллил-ацетатом) также протекает региоселективно, но с противоположной регионаправленностью. В отличие от реакций аннелирования с виниловыми эфирами (схема 2), атом серы в данном случае присоединяется к α-углеродному атому винильной группы (схема 3),

Схема 3.



R = Pr (**7**), Bu (**8**), Bn (**9**), Ac (**10**), CH₂=CHCH₂ (**11**).

т. е. против правила Марковникова. Процесс аннелирования приводит к 2-органилоксиметильным производным 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия **7–11**.

При проведении реакции с аллиловыми эфирами в условиях, аналогичных синтезу соединений **2–6** из виниловых эфиров в хлористом метиле при комнатной температуре (схема 2), продукты **7–11** образуются с низкими выходами (21–32%). Кипячение в хлористом метиле позволяет лишь незначительно увеличить выход соединений **7–11** (до 30–41%). Исследования показали, что приемлемыми условиями для достижения хорошего выхода целевых продуктов является проведение реакции в хлороформе в течение 20 ч при комнатной температуре с последующим кипячением в течение 4 ч. Такой подход позволяет увеличить выход соединений **7–11** до 52–85%. Наиболее активным аллильным эфиром в реакции аннелирования является диаллиловый эфир (выход продукта **11** 85%). Виниловые эфиры, в которых двойная связь активирована сопряжением с атомом кислорода, более активны в реакциях аннелирования с сульфенилхлоридом **1**, чем аллиловые эфиры.

Как следует из полученных данных, реакции аннелирования пиримидин-2-сульфенилхлорида с виниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью. Реакции с виниловыми эфирами включают присоеди-

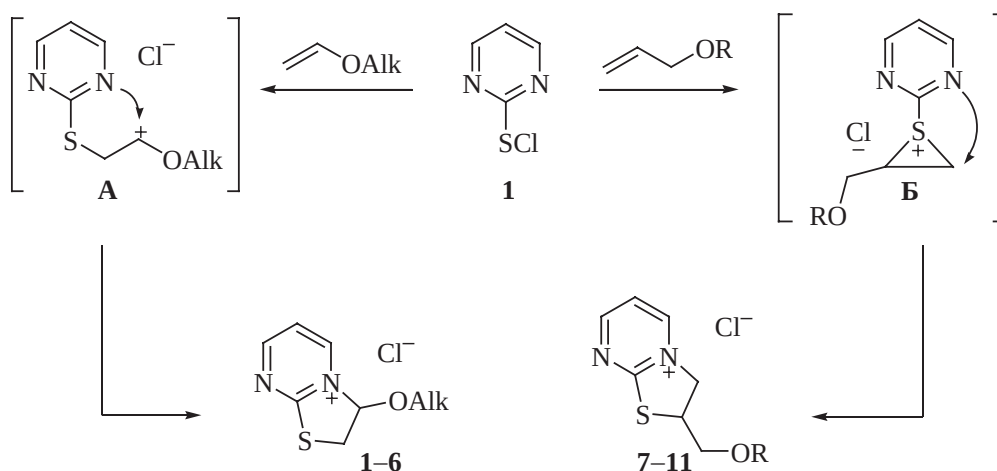
нение сульфенилхлорида **1** по правилу Марковникова, в то время как взаимодействие с аллиловыми эфирами идет против правила Марковникова.

Различие в противоположной регионаправленности реакций сульфенилхлорида **1** с виниловыми и аллиловыми эфирами можно объяснить следующим образом. Взаимодействие сульфенилхлорида **1** с виниловыми эфирами включает процесс электрофильного присоединения атома серы к β -углеродному атому двойной связи по правилу Марковникова (схема 4). Региоселективность обусловлена образованием промежуточного линейного карбокатиона **A**, в котором атом кислорода стабилизирует соседний карбокатионный центр.

В случае аллиловых эфиров стабилизация соседнего карбокатионного центра атомом кислорода отсутствует, и регионаправленность реакции определяется, по-видимому, образованием тираниевого интермедиата **Б** с последующей атакой нуклеофила (атома азота пиримидинового кольца) по наименее замещенному атому углерода трехчленного тираниевого цикла (схема 4). Известно, что присоединение сульфенилхлоридов к простейшим терминальным алкенам протекает через тираниевые интермедиаты с образованием аддуктов против правила Марковникова [29].

Строение соединений **2–11** доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C (D_2O), состав подтвержден данными

Схема 4.



Alk = Et (**2**), Bu (**3**), *i*-Bu (**4**), Bn (**5**), $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ (**6**); R = Pr (**7**), Bu (**8**), Bn (**9**), Ac (**10**), $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ (**11**).

элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов реакций с противоположной региохимией имеются характерные сигналы атомов углерода, связанных с заряженным атомом азота. В спектрах соединений **2–6** наблюдается слабополюный сигнал углерода фрагмента NCHO при $\sim 97\text{--}100$ м. д., который соответствует атому углерода, связанному одновременно с атомами кислорода и четвертичным азотом пиримидина. В спектрах соединениях **7–11** сигнал атома углерода фрагмента NCH₂ проявляется при $\sim 60.02\text{--}64.88$ м. д., что соответствует метиленовой группе, связанной с атомом четвертичного азота пиримидина.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе реакций сульфенилхлорида **1** с ненасыщенными эфирами разработан эффективный метод синтеза ранее неизвестных водорастворимых хлоридов 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия с потенциальной биологической активностью. Реакции аннелирования сульфенилхлорида **1** с алкилвиниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят, соответственно, к 2- и 3-замещенным производным 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия с выходами 60–92 (виниловые эфиры) и 52–85% (аллиловые эфиры).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (400.1 и 100.6 МГц соответственно). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены относительно тетраметилсилана (внешний стандарт). Элементный анализ (C, H, N, S) выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание хлора определяли объемным методом [30]. В реакциях использовали абсолютный хлористый метилен и хлороформ, абсолютный диэтиловый эфир, а также коммерчески доступные реактивы (Merck, Alfa Aesar): 2-меркаптопиримидин, сульфурилхлорид, аллилацетат, виниловые и аллиловые эфиры.

Общая методика синтеза соединений 2–6. К раствору 2-меркаптопиримидина (50 мг, 0.446 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляли раствор 60.3 мг (0.446 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлористого метилена. Полученную смесь переме-

шивали 15 мин, затем добавляли раствор винилового эфира (0.89 ммоль) в 2 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток промывали холодным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

3-Этокси-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (2). Выход 101.3 мг (92%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 т (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 3.88 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.4 Гц), 3.91–3.96 м (2H, OCH₂), 4.18 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 6.63 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3, $^3J_{\text{HH}}$ 3.4 Гц), 7.76–7.82 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.17–9.25 м (2H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.07 (CH₃), 34.18 (SCH₂), 67.09 (OCH₂), 97.71 (NCH), 118.19 (C_{Pyrim}), 149.21 (C_{Pyrim}), 167.20 (C_{Pyrim}), 172.35 (C_{Pyrim}). Найдено, %: C 44.21; H 4.96; N 13.06; Cl 15.98; S 14.84. C₈H₁₁N₂ClOS. Вычислено, %: C 43.93; H 5.07; N 12.81; Cl 16.21; S 14.66.

3-Бутокси-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (3). Выход 96.9 мг (88%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.89–0.92 м (3H, CH₃), 1.33–1.40 м (1H, CH₂), 1.52–1.56 м (1H, CH₂), 1.63–1.67 м (1H, CH₂), 3.60–3.65 м (1H, OCH₂), 3.89–3.94 м (2H, OCH₂, SCH₂), 4.20 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 6.65 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4, $^3J_{\text{HH}}$ 3.3 Гц), 7.84–7.87 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.19–9.26 м (2H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.12 (CH₃), 18.23 (CH₂), 30.70 (CH₂), 34.04 (CH₂), 34.14 (SCH₂), 71.09 (OCH₂), 97.97 (NCH), 118.31 (C_{Pyrim}), 149.25 (C_{Pyrim}), 167.35 (C_{Pyrim}), 175.52 (C_{Pyrim}). Найдено, %: C 48.95; H, 6.04; N 11.48; Cl 14.19; S 13.21. C₁₀H₁₅N₂ClOS. Вычислено, %: C 48.67; H 6.13; N 11.35; Cl 14.37; S 12.99.

3-Изобутокси-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (4). Выход 90.3 мг (82%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.82–0.88 м (6H, CH₃), 1.84–1.91 м (2H, CH₂), 3.58–3.66 м (2H, OCH₂), 3.88 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 4.15 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 6.60 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 7.76–7.83 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.14–9.21 м (2H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.23 (CH₃), 27.85 (CH), 33.97 (SCH₂), 77.33 (OCH₂), 98.03 (NCH), 118.26 (C_{Pyrim}), 149.19 (C_{Pyrim}), 167.29 (C_{Pyrim}), 170.82 (C_{Pyrim}). Найдено, %: C 48.39; H 6.25; N 11.17; Cl 14.50; S 13.12. C₁₀H₁₅N₂ClOS. Вычислено, %: C 48.67; H 6.13; N 11.35; Cl 14.37; S 12.99.

3-(Бензилокси)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-4-ия хлорид (5). Выход 98.9 мг (79%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.88 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц), 4.12 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 4.91–4.98 м (2H, OCH₂), 6.72 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц), 7.35–7.41 м (5H, CH_{Ph}), 7.61–7.67 м (1H, CH_{Pyrim}), 8.94–8.99 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.06–9.11 м (1H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 35.04 (SCH₂), 73.40 (OCH₂), 98.18 (NCH), 118.89 (C_{Pyrim}), 128.31 (C_{Ph}), 129.14 (C_{Ph}), 129.58 (C_{Ph}), 129.93 (C_{Ph}), 136.02 (C_{Ph}), 149.19 (C_{Pyrim}), 167.29 (C_{Pyrim}), 170.82 (C_{Pyrim}). Найдено, %: С 55.38; Н 4.81; N 10.16; Cl 12.49; S 11.27. C₁₃H₁₃N₂ClOS. Вычислено, %: С 55.61; Н 4.67; N 9.98; Cl 12.63; S 11.42.

3-(2-Хлорэтокси)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-4-ия хлорид (6). Выход 67.7 мг (60%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.71–3.77 м (1H, SCH₂), 3.85–3.91 м (2H, ClCH₂), 3.91 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.1, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц), 3.99–4.30 м (2H, OCH₂), 4.13 д. д (1H, SCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.1, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 6.79 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц), 7.87–7.93 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.25–9.33 м (2H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 33.99 (SCH₂), 42.97 (ClCH₂), 70.99 (OCH₂), 97.78 (NCH), 118.44 (C_{Pyrim}), 149.44 (C_{Pyrim}), 167.55 (C_{Pyrim}), 175.77 (C_{Pyrim}). Найдено, %: С 38.25; Н 4.13; N 10.94; Cl 27.85; S 12.81. C₈H₁₀N₂Cl₂OS. Вычислено, %: С 37.96; Н 3.98; N 11.07; Cl 28.01; S 12.67.

Общая методика синтеза соединений 7–11. К раствору 2-меркаптопиримидина 44 мг (0.39 ммоль) в 8 мл хлороформа добавляли раствор 53 мг (0.39 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлороформа. Полученную смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли 0.78 ммоль аллилового эфира в 2 мл хлороформа и перемешивали 20 ч при комнатной температуре и 4 ч при температуре кипения растворителя. После удаления растворителя остаток промывали холодным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

2-(Пропоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (7). Выход 52 мг (54 %), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.84–0.88 м (3H, CH₃), 1.45–1.50 м (2H, CH₂), 3.57–3.63 м (2H, OCH₂), 3.87–3.93 м (2H, OCH₂), 4.60–4.65 м (1H, SCH), 5.13 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц), 5.25 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 7.76–7.82 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.07–9.12 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.14–9.20 м (1H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР

^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.83 (CH₃), 23.35 (CH₂), 44.27 (SCH), 59.87 (NCH₂), 71.43 (OCH₂), 71.87 (OCH₂), 118.12 (C_{Pyrim}), 150.07 (C_{Pyrim}), 165.26 (C_{Pyrim}), 171.04 (C_{Pyrim}). Найдено, %: С 49.03; Н 5.98; N 11.47; Cl 14.21; S 12.82. C₁₀H₁₅N₂ClOS. Вычислено, %: С 48.67; Н 6.13; N 11.35; Cl 14.37; S 12.99.

2-(Бутоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-4-ия хлорид (8). Выход 53 мг (52%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.81–0.86 м (3H, CH₃), 1.14–1.24 м (2H, CH₂), 1.42–1.51 м (2H, CH₂), 3.55–3.61 м (2H, OCH₂), 3.84–3.90 м (2H, OCH₂), 4.60–4.65 м (1H, SCH), 5.12 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц), 5.23 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 7.75–7.81 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.08–9.13 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.15–9.21 м (1H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.99 (CH₃), 18.57 (CH₂), 30.67 (CH₂), 44.77 (SCH), 60.02 (NCH₂), 71.27 (OCH₂), 71.61 (OCH₂), 118.25 (C_{Pyrim}), 150.22 (C_{Pyrim}), 165.45 (C_{Pyrim}), 171.14 (C_{Pyrim}). Найдено, %: С 50.92; Н 6.39; N 11.02; Cl 13.70; S 12.17. C₁₁H₁₇N₂ClOS. Вычислено, %: С 50.66; Н 6.57; N 10.74; Cl 13.59; S 12.30.

2-(Бензилоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (9). Выход 65.5 мг (57%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.93 д. д (1H, OCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 11.0, $^3J_{\text{HH}}$ 4.4 Гц), 4.00 д. д (1H, OCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 11.0, $^3J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц), 4.55–4.67 м (3H, SCH, OCH₂), 5.07 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц), 5.20 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 13.8, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 7.25–7.32 м (2H, CH_{Ph}), 7.37–7.45 м (3H, CH_{Ph}), 7.70–7.75 м (1H, CH_{Pyrim}), 8.97–9.03 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.04–9.09 м (1H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 45.65 (SCH), 60.85 (NCH₂), 71.82 (OCH₂), 74.37 (OCH₂), 118.96 (C_{Pyrim}), 128.31 (C_{Ph}), 129.13 (C_{Ph}), 129.29 (C_{Ph}), 129.58 (C_{Ph}), 137.78 (C_{Ph}), 150.81 (C_{Pyrim}), 166.07 (C_{Pyrim}), 171.87 (C_{Pyrim}). Найдено, %: С 56.78; Н 4.94; N 9.29; Cl 11.87; S 11.06. C₁₄H₁₅N₂ClOS. Вычислено, %: С 57.04; Н 5.13; N 9.50; Cl 12.03; S 10.88.

2-(Ацетоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (10). Выход 63.5 мг (66%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.05 с (3H, CH₃), 4.47–4.53 м (2H, OCH₂), 4.72–4.78 м (1H, SCH), 5.22 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 14.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.9 Гц), 5.30 д. д (1H, NCH₂, $^2J_{\text{HH}}$ 14.0, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 7.81–7.87 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.09–9.14 м (1H, CH_{Pyrim}), 9.14–9.19 м (1H, CH_{Pyrim}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 19.94 (CH₃), 43.20 (SCH), 59.76 (OCH₂), 64.88 (NCH₂), 118.47 (C_{Pyrim}), 150.44 (C_{Pyrim}), 165.75 (C_{Pyrim}), 173.39

(C_{pyr}), 184.56 (COOMe). Найдено, %: C 44.13; H 4.65; N 11.20; Cl 14.65; S 12.81. C₉H₁₁N₂ClO₂S. Вычислено, %: C 43.81; H 4.49; N 11.35; Cl 14.37; S 13.00.

2-(Аллилоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (11). Выход 81.1 мг (85%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.88–3.96 м (2H, OCH₂), 4.09–4.13 м (2H, OCH₂), 4.62–4.67 м (1H, SCH), 5.21 д. д (1H, NCH₂, ²J_{HH} 13.9, ³J_{HH} 3.8 Гц), 5.21–5.28 м (3H, =CH₂, NCH₂), 5.85–5.95 м (1H, =CH), 7.78–7.83 м (1H, CH_{pyr}), 9.06–9.10 м (1H, CH_{pyr}), 9.11–9.15 м (1H, CH_{pyr}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 44.32 (SCH), 59.67 (NCH₂), 70.39 (OCH₂), 72.13 (OCH₂), 118.07 (C_{pyr}), 133.26 (=CH), 150.09 (C_{pyr}), 158.55 (=CH₂), 165.32 (C_{pyr}), 170.99 (C_{pyr}). Найдено, %: C 48.85; H 5.53; N 11.60; Cl 14.64; S 12.92. C₁₀H₁₃N₂ClOS. Вычислено, %: C 49.07; H 5.35; N 11.45; Cl 14.49; S 13.10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ишигеев Роман Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-4818>.

Амосова Светлана Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-3725>

Потапов Владимир Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-6726>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00339).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Химия тиенопиримидинов и родственных систем. М.: Наука, 2006. 407 с.
2. Sharma P.K., Amin A., Kumar M. // Open Med. Chem. J. 2020. Vol. 14. P. 49. doi 10.2174/1874104502014010049
3. Chhabria M.T., Patel S., Modi P., Brahmshatriya P.S. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. P. 2841. doi 10.2174/1568026616666160506130731
4. Nagaraju A., Ramulu B.J., Shukla G., Srivastava A., Verma G.K., Raghuanshi K., Singh M.S. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. P. 3422. doi 10.1016/j.tet.2015.03.087
5. Mahmoud N.F.H., Balamon M.G. // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57. P. 3056. doi 10.1002/jhet.4011
6. Maji P.K. // Curr. Org. Chem. 2019. Vol. 23. N 20. P. 2204. doi 10.2174/1385272823666191019111627
7. Nazir M.S., Aslam S., Ahmad M., Zahoor A.F. // Synth. Commun. 2023. Vol. 53. P. 1173. doi 10.1080/00397911.2023.2212096
8. Shelke A.V., Bhong B.Y., Karade N.N. // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. P. 600. doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.098
9. Abu-Hashem A.A., Youssef M.M., Hussein H.A.R. // J. Chin. Chem. Soc. 2011. Vol. 58. P. 41. doi 10.1002/jccs.201190056.
10. Mohamed A.M., Amr A.E., Alsharari M.A., Al-Qalawi H.R.M., Germoush M.O., Al-Omar M.A. // Am. J. Biochem. Biotech. 2011. Vol. 7. P. 43. doi 10.3844/ajbbsp.2011.43.54
11. Lin R., Johnson S.G., Connolly P.J., Wetter S.K., Binnun E., Hughes T.V., Murray W.V., Pandey N.B., Moreno-Mazza S.J., Adams M., Fuentes-Pesquera A.R., Middleton S.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 2333. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.067
12. Flefel E.E., Salama M.A., El-Shahat M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2007. Vol. 182. P. 1739. doi 10.1080/10426500701313912.
13. Hassan G.S., El-Messery S.M., Abbas A. // Bioorg. Chem. 2017. Vol. 74. P. 41. doi 10.1016/j.bioorg.2017.07.008
14. Mohamed S., Flefel E.M., Amr A.E.-G.E., Abd El-Shafy D.N. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 1494. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.057
15. Varano F., Catarzi D., Vincenzi F., Betti M., Falsini M., Ravani A., Borea P.A., Colotta V., Varani K. // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. P. 10564. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01068
16. Bekhit A.A., Fahmy H.T., Rostom S.A., Baraka A.M. // Eur. J. Med. Chem. 2003. Vol. 38. P. 27. doi 10.1016/S0223-5234(02)00009-0
17. Abdel-Mohsen S.A. // J. Chin. Chem. Soc. 2003. Vol. 50. P. 1085. doi 10.1002/jccs.200300154
18. Behalo M.S. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 1391. doi 10.1002/jhet.3174
19. Борисов А.В., Бельский В.К., Гончарова Т.В., Борисова Г.Н., Османов В.К., Мацулевич Ж.В., Фролова Н.Г., Савина Е.Д. // ХГС. 2005. Т. 41. С. 893; Borisov A.V., Bel'skii V.K., Goncharova T.V., Borisova G.N., Osmanov V.K., Matsulevich Zh.V., Frolova N.G., Savina E.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2005. Vol. 41. P. 771. doi 10.1007/s10593-005-0219-z

20. Nemr M.T., Teleb M., AboulMagd A.M., El-Naggar M.E., Gouda N., Abdel-Ghany A.A., Elshaier Y.A. // *J. Mol. Struct.* 2023. Vol. 1272. 134216. doi 10.1016/j.molstruc.2022.134216
21. Борисов А.В., Османов В.К., Соколов И.Г., Борисова Г.Н., Мацулевич Ж.В. // *ХГС.* 2006. № 2. С. 303; Borisov A.V., Osmanov V.K., Sokolov I.G., Borisova G.N., Matsulevich Zh.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. Vol. 42. N 2. P. 272. doi 10.1007/s10593-006-0081-7
22. Potapov V.A., Musalova M.V., Ishigeev R.S., Musalov M.V., Panov V.A., Khabibulina A.G., Amosova S.V., Bhasin K.K. // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. P. 5341. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.066
23. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V., Borodina T.N. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 475. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.001
24. Ишигеев Р.С., Амосова С.В., Потанов В.А. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. Вып. 9. С. 1480; Ishigeev R.S., Amosova S.V., Potapov V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1720. doi 10.1134/S1070363222090146
25. Ishigeev R.S., Amosova S.V., Potapov V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. Vol. 93. Suppl. 1. P. S87. doi 10.1134/S1070363223140360
26. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 376. doi 10.3390/molecules25020376
27. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Belovezhets L.A., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V. // *Appl. Sci.* 2021. Vol. 11. P. 8532. doi 10.3390/app11188532
28. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Belovezhets L.A., Amosova S.V. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 5579. doi 10.3390/molecules26185579
29. Abu-Yousef I.A., Harpp D.N. // *Sulfur Rep.* 2003. Vol. 24. N 3. P. 255. doi 10.1080/01961770308047977
30. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975. С. 104

Reactions of Pyrimidine-2-sulphenyl Chloride with Alkylvinyl and Allyl Ethers

R. S. Ishigeev¹, S. V. Amosova¹, and V. A. Potapov^{1,*}

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

*e-mail: v_a_potapov@irioc.irk.ru

Received September 18, 2024; revised November 1, 2024; accepted November 6, 2024

The regioselective synthesis of novel thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives in 52–92% yields was developed based on the reaction of pyrimidine-2-sulphenyl chloride with unsaturated ethers. The reaction with allylic and vinylic ethers proceed regioselectively, but with the opposite regiochemistry. The reaction with allylic ethers lead to 2-substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives whereas 3-organyloxy derivatives are formed in the reaction with vinylic ethers.

Keywords: 2-mercaptopyrimidine, vinylic ethers, allylic ethers, pyrimidine-2-sulphenyl chloride, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives

СИНТЕЗ ТЕТРАОКСАКАЛИКСАРЕНОВ НА ОСНОВЕ ЭТИЛПЕНТАФТОРБЕНЗОАТА. ВЛИЯНИЕ ПОЛЯРНОСТИ РАСТВОРИТЕЛЯ И ПРИРОДЫ ОСНОВАНИЯ

© 2024 г. Х. Хань^{1,2}, В. Н. Ковтонюк^{1,*}, Ю. В. Гатилов¹, В. И. Краснов¹

¹ Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия
*e-mail: kovtonuk@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 23 сентября 2024 г.
После доработки 8 ноября 2024 г.
Принято к печати 9 ноября 2024 г.

Направление реакции этилпентафторбензоата с орцинолом во многом зависит от полярности растворителя и природы основания. В ацетонитриле замещение протекает исключительно по *пара*-положению этилпентафторбензоата, в системе диоксан–Na₂CO₃ преимущественно образуются продукты замещения атомов фтора в *орто*-положении. Взаимодействие трифениловых эфиров с орцинолом в системе диоксан–K₂CO₃ приводит к образованию смеси возможных фторсодержащих изомерных тетраоксакаликсаренов. Соответствующие фторсодержащие тетраоксакаликсарены с карбоксильной группой получены гидролизом сложноэфирных групп.

Ключевые слова: фторсодержащие тетраоксакаликсарены, этилпентафторбензоат, орцинол, рентгеновская дифракция

DOI: 10.31857/S0044460X24070068, **EDN:** SLPCBY

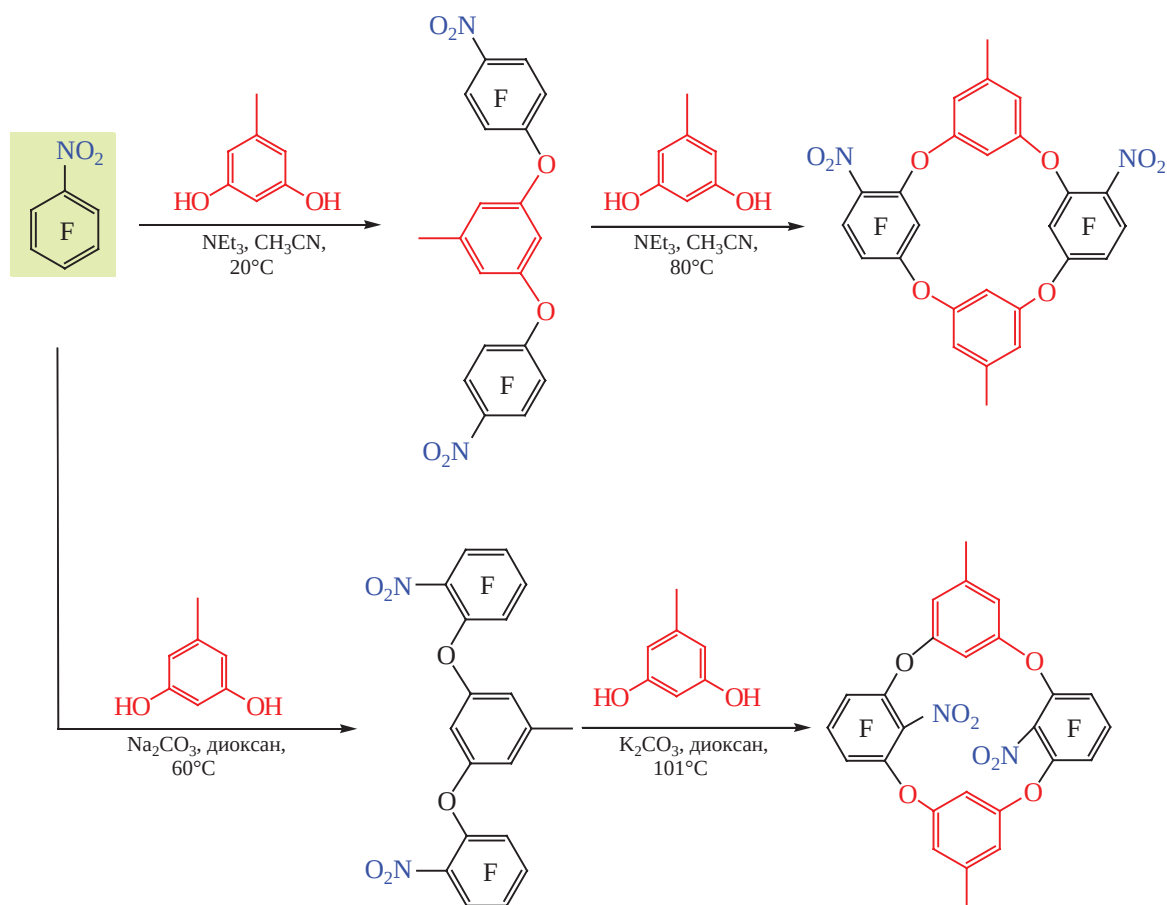
ВВЕДЕНИЕ

Оксакаликсарены – новое поколение супрамолекулярных макроциклических соединений, получивших широкое распространение в последние годы благодаря простоте синтеза, структурной стабильности и легкости модификации [1–4]. Так, оксакаликсарены, функционализированные родамином В, позволяют с высокой чувствительностью определять ионы фтора и мышьяка в питьевой воде [5], на основе тетраоксакаликсаренов созданы хемосенсоры для определения различных катионов (Cu²⁺, Zn²⁺, Se³⁺) [6–8], оксакаликс[2]нафталин[2]пиразины используются для получения люминесцентных MOFs [9], получены высокоэффективные катализаторы альдольной конденсации [10] и энантиоселективного присоединения по Михаэлю [11]. Синтез оксакаликсаренов

основан на реакциях ароматического нуклеофильного замещения, причем в качестве электрофильных субстратов чаще всего используются активированные 1,3-дигалогенароматические и гетероароматические соединения, такие как 1,5-динитро-2,4-дигалогенбензол [12, 13], цианурхлорид [14], 2,6-дихлорпиразин [9]. Полифторированные ароматические и гетероароматические соединения, такие как фторированные пиридины [15, 16], перфтор-*м*-ксилол [17], пентафторбензонитрил [18], также могут служить хорошими электрофильными субстратами для синтеза оксакаликсаренов.

Известно, что для соединений типа C₆F₅X (X = NO₂, CO₂C₂H₅, SO₂CH₃) полярность растворителя существенно влияет на направление ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора: уменьше-

Схема 1.



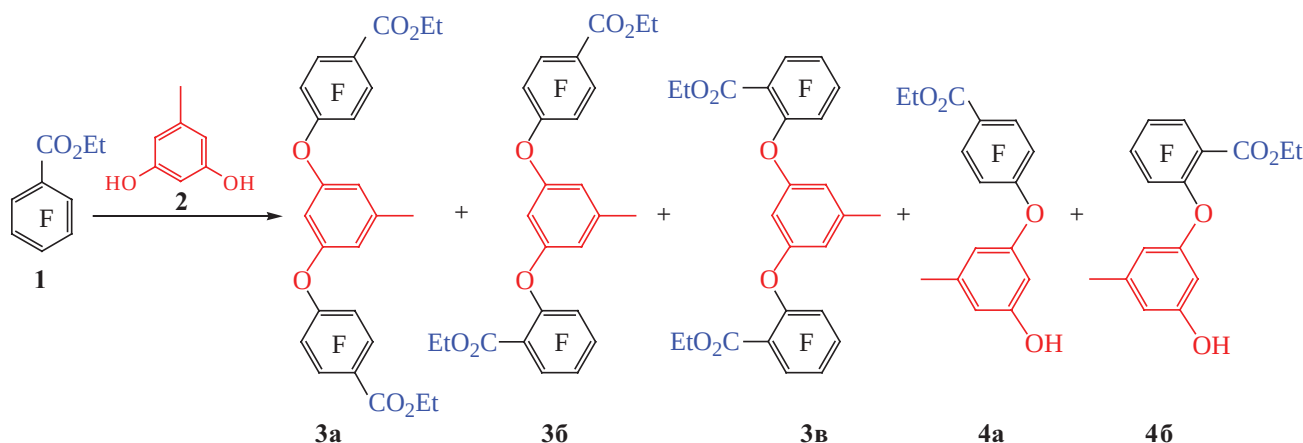
ние полярности растворителя способствует *орто*-замещению, в то время как увеличение полярности растворителя приводит к образованию продуктов *пара*-замещения [19, 20]. Этот эффект позволил нам при взаимодействии пентафторнитробензола с орцинолом осуществить направленный синтез фторсодержащих тетраоксаликсаренов, имеющих нитрогруппы во внутреннем или внешнем ободе макромолекулы [21, 22] (схема 1). Также была исследована конформационная подвижность полученных тетраоксаликсаренов и показана возможность управления пространственным строением макроцикла при взаимодействии динитрооксаликсаренов с растворителями различной полярности.

Введение в макроцикл сложноэфирной и карбоксильной групп способствует образованию комплексов с различными металлами [4]. В данной работе исследовано взаимодействие этилпентафторбензоата

с орцинолом в растворителях различной полярности с целью направленного синтеза фторированных тетраоксаликсаренов, имеющих сложноэфирные или карбоксильные группы во внешнем или внутреннем ободе макромолекулы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами исследовано влияние полярности растворителя и природы основания на реакцию этилпентафторбензоата с орцинолом на стадии синтеза трифениловых эфиров. При взаимодействии этилпентафторбензоата с орцинолом наблюдается существенная зависимость соотношения продуктов замещения атомов фтора в *орто*- и *пара*-положениях к группе CO_2Et как от полярности растворителя, так и от используемого основания. Показано, что использование полярной системы $\text{CH}_3\text{CN}-\text{Na}_2\text{CO}_3$ позволяет получить *пара*-замещенный трифени-

Таблица 1. Синтез трифениловых эфиров **3** и арилоксифенолов **4**.


№ опыта	Реагенты (соотношение)	Основание	Растворитель	T , °C	Время реакции, ч	Продукты реакции (соотношение)	Выход, %
1	1:2 (2:1)	Na_2CO_3	CH_3CN	80	8	3a:3b (98:2)	90
2	1:2 (2:1)	Na_2CO_3	Диоксан	70–90	50	3b:3v (11:89)	62
3	1:2 (2:1)	K_2CO_3	Диоксан	20–100	10	3a:3b:3v (4:39:57)	81
4	1:2 (2:1)	Cs_2CO_3	Диоксан	60	3	3a:3b:3v (72:28:<1)	57
5	1:2 (2:3)	Na_2CO_3	CH_3CN	60	10	3a:3b (98:2) 4a:4b (99:1)	30 41

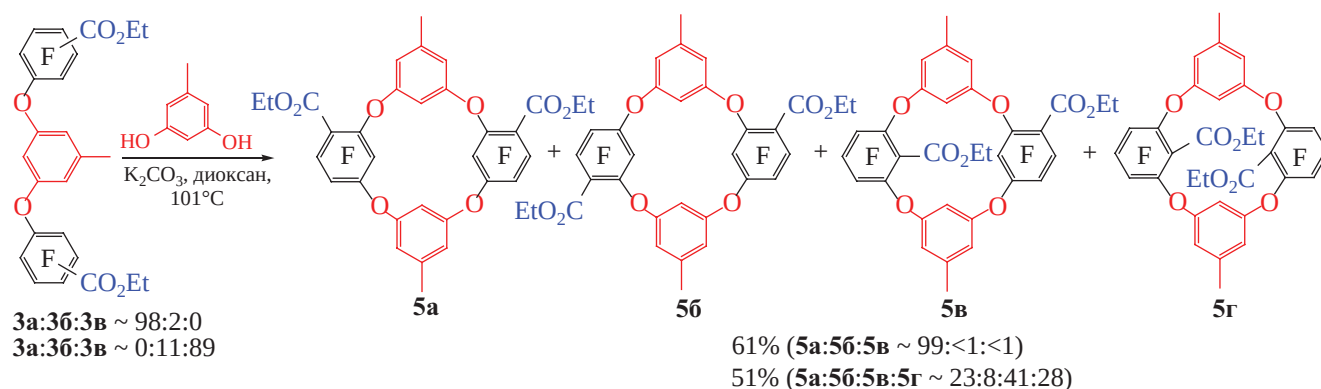
ловый эфир **3a** (**3a:3b** = 98:2) с высокой селективностью (табл. 1, оп. № 1).

В то же время в малополярной системе диоксан– Na_2CO_3 взаимодействие этилпентафторбензоата с орцинолом приводит к образованию смеси трифениловых эфиров с преобладающим содержанием *орто*-замещенного изомера **3v** (**3v:3b** = 89:11), но в этом случае реакция протекает медленно (табл. 1, оп. № 2). Попытка ускорить реакцию заменой Na_2CO_3 на более основные K_2CO_3 или Cs_2CO_3 приводит к значительному увеличению содержания продуктов замещения атомов фтора в *пара*-положении этилпентафторбензоата **3a** и **3b**. При использовании системы диоксан– Cs_2CO_3 трифениловый эфир **3v** практически не образуется (табл. 1, оп. № 3, 4). Аналогичный эффект, но в гораздо меньшей степени, наблюдался ранее при взаимодействии пентафторнитробензола с резорцинолом [21]. Использование избытка орцинола в системе CH_3CN – Na_2CO_3 позволяет получить наряду с трифениловыми эфирами **3a**, **б** арилоксифенолы **4a**, **б** (табл. 1, оп. № 5), которые также

могут быть использованы в синтезе тетраоксакаликсаренов [17, 23].

Макроциклизация трифениловых эфиров **3a–в** при взаимодействии с орцинолом исследована с использованием малополярного диоксана в качестве растворителя. Следует отметить, что в системе диоксан– Na_2CO_3 реакция протекает крайне медленно, поэтому использовали систему диоксан– K_2CO_3 . Взаимодействие смеси изомерных трифениловых эфиров (**3a:3b** = 98:2) с орцинолом приводит к образованию практически одного тетраоксакаликсарена **5a**, тогда как два других изомера **5b** и **5v** образуются лишь в следовых количествах. В то же время взаимодействие смеси изомерных трифениловых эфиров с преобладающим содержанием соединения **3v** (**3v:3b** = 89:11) с орцинолом привело к образованию смеси из четырех тетраоксакаликсаренов, содержащих в качестве основного продукта оксакаликсарен **5в** (схема 2). Образование тетраоксакаликсарена **5в** в качестве основного продукта и близкое соотношение оксакаликсаренов **5a** и **5г** указывает на то, что трифениловый эфир **3v** в этой

Схема 2.



реакции проявляет практически одинаковую реакционную способность в *орто*- и *пара*-положениях к сложноэфирной группе. Тетраоксакаликсарены **5v** и **5g** выделены в чистом виде.

Тетраоксакаликсарен **5b** получен нагреванием арилоксифенола **4a** в системе диоксан–K₂CO₃ в присутствии катализатора межфазного переноса (схема 3).

Гидролиз сложноэфирных групп во фторсодержащих тетраоксакаликсаренах может сопровождаться реакцией нуклеофильного замещения атомов фтора на гидроксильную группу. Действительно, при попытке гидролиза тетраоксакаликсарена **5g**, имеющего нуклеофильноподвижные атомы фтора в *пара*-положении к сложноэфирной группе, образуется смесь продуктов. Согласно данным ЯМР ¹H и ¹⁹F, смесь содержит продукты нуклеофильного замещения

атомов фтора наряду с целевым тетраоксакаликсарен-дикарбоксилатом (см. Дополнительные материалы). В то же время гидролиз тетраоксакаликсарена **5a** в мягких условиях в системе NaOH–диоксан–H₂O приводит с высоким выходом к соответствующему дикарбоксилату **6** (схема 4).

Строение полифторированных тетраоксакаликсаренов **5a–g**, **6** установлено на основании анализа спектральных данных. Ранее было показано наличие характерного для тетраоксакаликсаренов значительного сдвига в сильное поле сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F атомов водорода или фтора резорциновых фрагментов внутреннего макроцикла вследствие их попадания в зону экранирования соседними ароматическими циклами [17, 18, 21, 22]. Следует отметить, что величина этого сдвига в значительной

Схема 3.

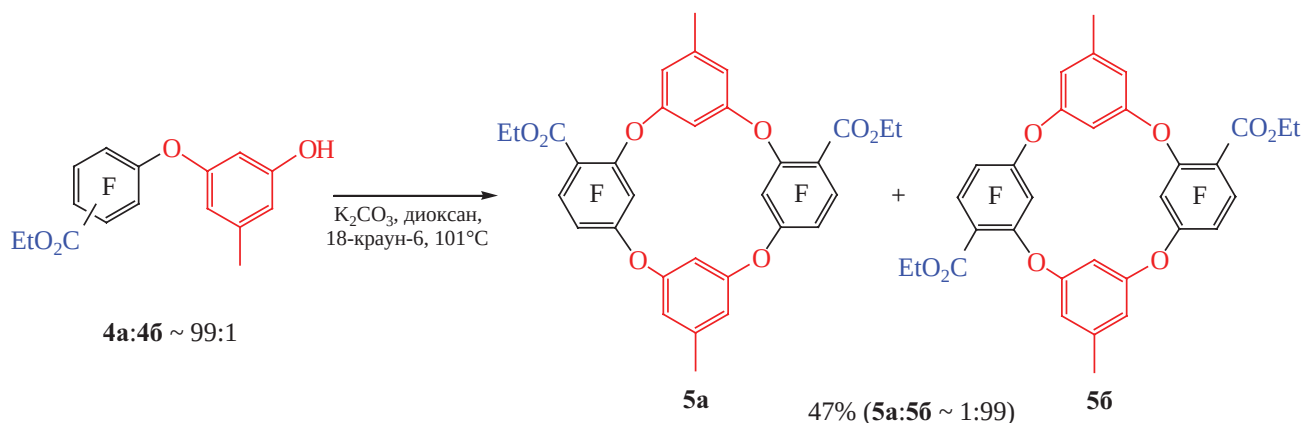
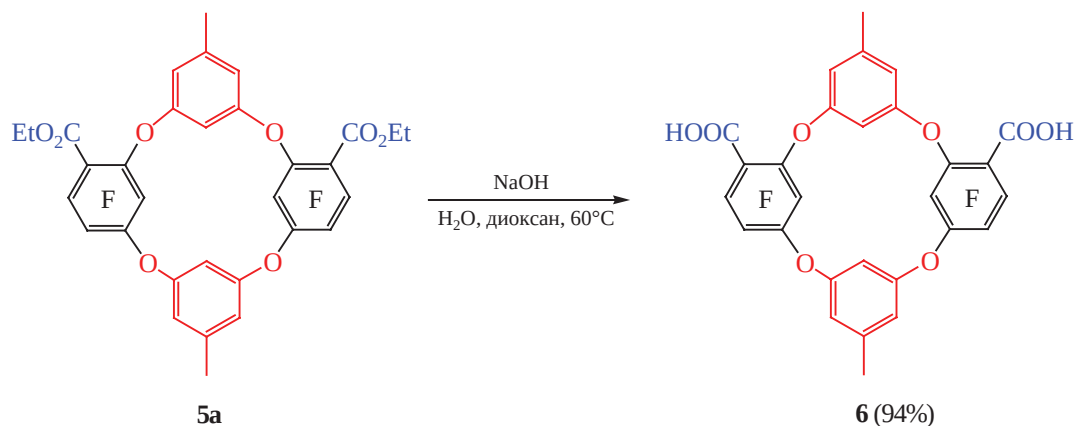


Схема 4.



степени зависит от природы растворителя и связана, вероятно, с различной степенью вхождения этих атомов в зону экранирования [22]. В спектрах ЯМР ^1H (CDCl_3) фторсодержащих тетраоксакаликсаренов **5a–в** также наблюдается значительный сдвиг в сильное поле для сигналов протонов $\text{H}^{\text{a,a'}}$ орци-

нольных фрагментов во внутреннем ободе макроцикла (рис. 1). В полярном растворителе (ацетон- d_6 , $\text{DMSO-}d_6$) величина этого сдвига уменьшается (см. Дополнительные материалы).

В тетраоксакаликсарене **5a** орцинольные фрагменты отличаются друг от друга, и, соответственно,

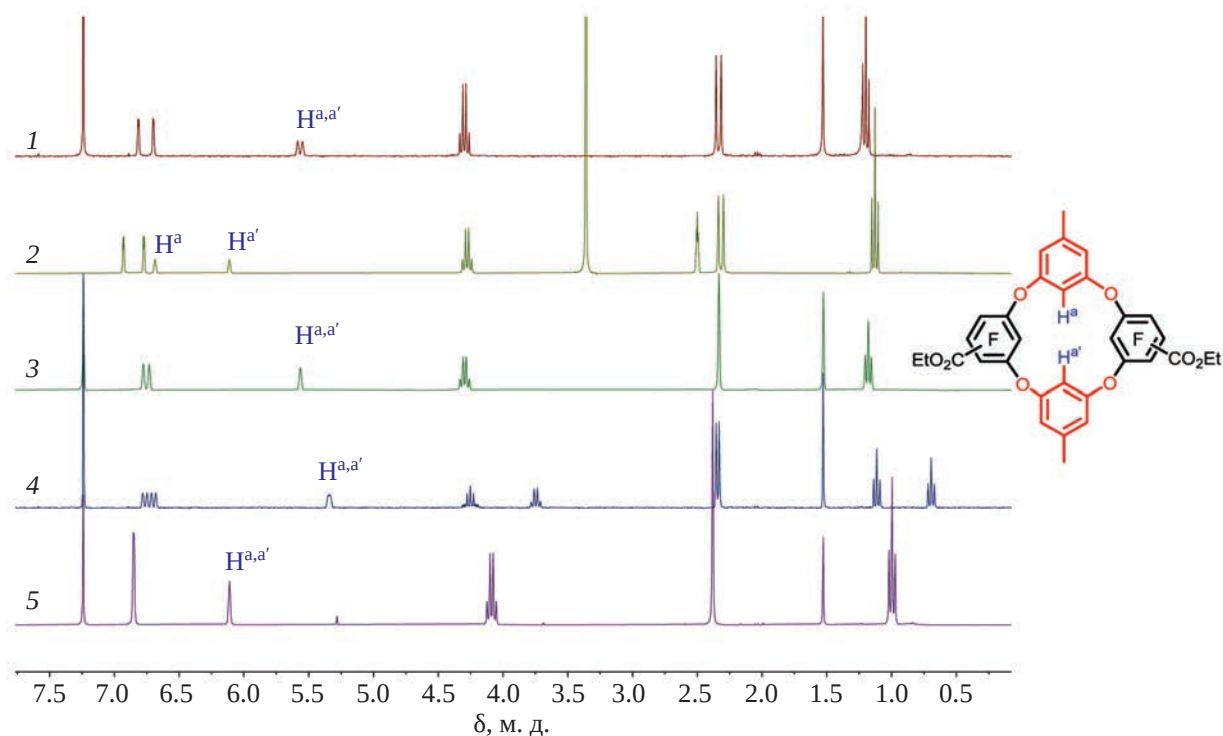
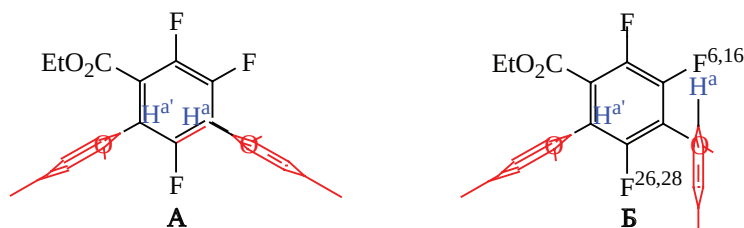


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H тетраоксакаликсаренов **5a** (1 – CDCl_3 , 2 – $\text{DMSO-}d_6$), **5b** (3 – CDCl_3), **5b** (4 – CDCl_3), **5g** (5 – CDCl_3).

Схема 5.



в спектре ЯМР ^1H присутствуют два набора сигналов для этих фрагментов. Отметим, что в CDCl_3 сигналы H^a и $\text{H}^{a'}$ находятся в сильном поле и имеют близкие значения химического сдвига (5.55 и 5.58 м. д.) (рис. 1, 1), в $\text{DMSO-}d_6$ эти сигналы сдвигаются в слабое поле, но на разную величину (6.69 и 6.11 м. д.) (рис. 1, 2). Это может быть связано с разной степенью попадания атомов H^a и $\text{H}^{a'}$ в зону экранирования соседними ароматическими ядрами. Гетероядерные ^1H – ^{19}F NOE корреляционные эксперименты (^1H – ^{19}F NOESY) для тетраоксаликсарена **5a** в $\text{DMSO-}d_6$ показали наличие ядерных дипольных контактов атома H^a (6.69 м. д.) не только с атомами фтора $\text{F}^{26,28}$ внутреннего обода, но и с атомами фтора $\text{F}^{6,16}$ внешнего обода макроцикла (см. Дополнительные материалы, рис. S37). Наличие этих взаимодействий и отсутствие сдвига в сильное поле для H^a , вероятно, может свидетельствовать о реализации для тетраоксаликсарена **5a** равновесной конформации типа **Б** в растворе $\text{DMSO-}d_6$ и типа **А** в CDCl_3 (схема 5).

Ранее мы показали, что фторсодержащие динитрооксаликсарены с нитрогруппами во внутреннем обода макроцикла существуют в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров со структурой *1,3-альтернат* и *кресло*. Взаимопревращение конформеров происходит через инверсию кольца внутреннего цикла, и положение равновесия между конформерами в значительной степени зависит от полярности растворителя [22, 24]. Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F тетраоксаликсарена **5г** имеют один набор сигналов, что указывает на образование одного из двух возможных конформеров (рис. 1, 5). Взаимопревращение конформеров по типу инверсии в данном случае невозможно из-за большого объема сложноэфирной группы. Сдвиг в сильное поле сигнала атомов водорода $\text{H}^{a,a'}$ в спектре ЯМР ^1H тетраоксаликсарена **5г** не столь значителен и

его положение также мало зависит от полярности растворителя, в отличие от изомеров **5a–в**. Это свидетельствует о конформации типа *кресло* для данного соединения. Можно предположить, что образованию тетраоксаликсарена **5г** в конформации *1,3-альтернат* препятствуют возникающие стерические взаимодействия между сложноэфирными группами, расположенными во внутреннем обода макроцикла.

Тетраоксаликсарен **5в** также имеет один набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F , причем сигналы атомов водорода $\text{H}^{a,a'}$ имеют значительный сдвиг в сильное поле зависящий от полярности растворителя (рис. 1, 4). Сигналы атомов водорода группы CO_2Et во внутреннем обода макроцикла также смещены в сильное поле по сравнению с сигналами той же группы во внешнем обода. Спектр ^1H – ^{19}F NOESY показал корреляцию сигнала атома фтора внутреннего обода F^{28} как с $\text{H}^{a,a'}$, так и с сигналами атомов водорода группы $\text{C}^{26}\text{CO}_2\text{Et}$, расположенной на внутреннем обода макроцикла (см. Дополнительные материалы, рис. S39). Наличие такого взаимодействия может свидетельствовать об их близком расположении, которое возможно только в конформации *1,3-альтернат*.

Тетраоксаликсарены **5a–г** выделены в кристаллическом виде, их структура проанализирована методом РСА (CCDC 2364035–2364038). Согласно данным РСА, тетраоксаликсарены **5a–в** находятся в кристаллах в конформации *1,3-альтернат*, их молекулярная структура близка к структуре ранее полученных фторированных оксаликсаренов [17, 18, 22, 24] (рис. 2). В тетраоксаликсарене **5a** двугранные углы между противоположными фторированными этилбензоатными ядрами составляют 35.9° и 82.3° для двух других циклов. Мостиковые

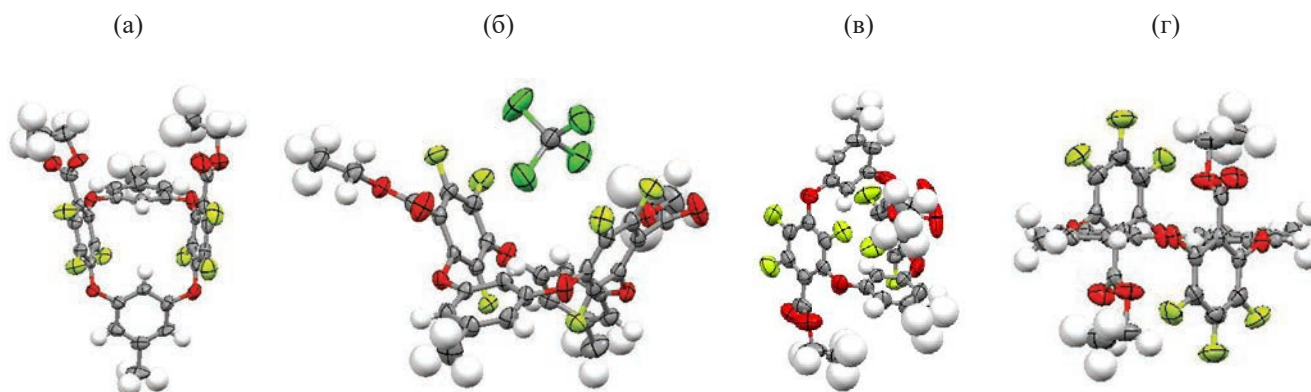


Рис. 2. Молекулярная структура тетраоксакаликсаренов **5a–г** (a–г).

атомы кислорода находятся практически в одной плоскости (отклонение 0.048 Å).

Тетраоксакаликсарен **5b** получен в виде комплекса **5b**·CCl₄ (рис. 2б). Молекула CCl₄ расположена между ароматическими ядрами этилпентафторбензоата, существует слабое взаимодействие между атомами хлора CCl₄ и водорода внутреннего обода, а также атомами хлора CCl₄ и фтора внешнего обода макромолекулы, расстояния составляют 3.083 и 3.474 Å для H···Cl, 3.361 и 3.459 Å для F···Cl. Двугранные углы между противоположными фторированными этилбензоатными ядрами составляют 49.9° и 108.3° для двух других циклов. Мостиковые атомы кислорода находятся в одной плоскости с заметным отклонением в 0.255 Å.

Элементарная ячейка тетраоксакаликсарена **5b** содержит 2 независимые молекулы **5b'** и **5b''**, причем карбонильная группа находится в гидратированной форме >C(OH)₂ в сложноэфирной группе молекулы **5b''** внутреннего обода макроцикла (рис. 2в). Двугранные углы в молекуле **5b'** между противоположными фторированными этилбензоатными ядрами составляют 29.4° и 94.8° для двух других циклов, а в молекуле **5b''** – 25.7° и 92.7° соответственно. Эфирные группы во внутреннем ободке молекул **5b'** и **5b''** ориентированы внутрь соответствующих макроциклов.

Элементарная ячейка тетраоксакаликсарена **5г** содержит 2 независимые молекулы в конформации *кресло*, отличающиеся положением сложноэфирных групп относительно внутренней полости макроцикла. Внутренние атомы водорода орцинольных

ядер слабо взаимодействуют с атомами кислорода карбонильных групп (расстояние 2.712 и 2.890 Å) в молекуле **5г'** или с атомами кислорода OEt-групп (расстояние 2.761 и 2.954 Å) в молекуле **5г''** (рис. 2г). Ядра этилбензоата, расположенные в *анти*-позиции друг относительно друга, почти перпендикулярны плоскости мостиковых атомов кислорода, двугранный угол составляет 89.7° и 89.3° для молекул **5г'** и **5г''** соответственно. В целом, молекулярная структура тетраоксакаликсаренов **5г'** и **5г''** сходна с тетраоксакаликсаренами, имеющими конформацию *кресло*, описанную в литературе [21, 25, 26].

ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено влияние полярности растворителя и природы основания в синтезе фторсодержащих тетраоксакаликсаренов на основе реакции этилпентафторбензоата с орцинолом. Показано, что замена полярной системы ацетонитрил–Na₂CO₃ на менее полярную систему диоксан–Na₂CO₃ приводит к существенному изменению направления реакции. В первом случае реакция нуклеофильного замещения атома фтора в этилпентафторбензоате протекает исключительно в *пара*-положение к сложноэфирной группе. Использование менее полярной системы диоксан–Na₂CO₃ позволяет направить реакцию в большей степени в *орто*-положение к сложноэфирной группе. Замена Na₂CO₃ на карбонаты калия и цезия в сочетании с диоксаном приводит к снижению селективности между *орто*- и *пара*-положениями этилпентафторбензоата. На стадии макроциклизации при

взаимодействии трифениловых эфиров с орцинолом с использованием системы диоксан– K_2CO_3 селективность практически отсутствует, что приводит к образованию смеси возможных изомерных тетраоксакаликсаренов. Гидролиз сложноэфирных групп приводит к образованию фторсодержащего тетраоксакаликсарендикарбоксилата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{19}F и 1H регистрировали на спектрометре Bruker AV-300 при 282.36 (относительно C_6F_6 в качестве внутреннего стандарта) и 300 МГц соответственно. Спектры ЯМР ^{13}C для соединений **5б** и **5г** регистрировали на спектрометре Bruker AV-400 при 100.6 МГц. Спектры 2D ЯМР 1H – ^{19}F HOESY регистрировали в растворе $CDCl_3$ или $DMCO-d_6$ при комнатной температуре (293 К) на спектрометре Bruker AV-400 [400.13 (1H), 376.50 МГц (^{19}F)]. Использовалась программа Bruker hoesygpph для последовательности импульсов. Время задержки релаксации установлено на 3 с, 0.8 и 1.0 с – время смешивания, $2K \times 256$ и $2K \times 128$ – матрица данных во временной области. ИК спектры записывали на ИК спектрофотометре Bruker Vector 22. Хромато-масс-спектрометрический анализ (ГХ-МС) проводили на хроматографе Hewlett Packard HP 5890 Series II, оснащенный масс-селективным детектором HP 5971. Элементный состав тетраоксакаликсарена **6** определяли классическим методом, трифенилового эфира **3а** и тетраоксакаликсаренов **5а–г** – по данным масс-спектрометрии высокого разрешения (электронный удар, 70 эВ), которые получали на приборе Thermo Scientific DFS. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Merck 60 F254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Merck (размер частиц 0.063–0.200 мм).

Рентгенодифракционные эксперименты для соединений **5а**, **5б**· CCl_4 , **5в** и **5г** проведены на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II с графитовым монокроматизированным MoK_α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) излучением при 296 К. Обработку экспериментальных данных проводили с использованием пакета APEX2 [27]. Структуры решены прямыми методами и уточнены методом полноматричных наименьших квадратов по F^2 в анизотропно-изотропном приближении. Положения атомов H рассчитывали с помо-

щью модели *наездника*. Все расчеты выполнены с использованием программы SHELXL-2018/3 [28].

Синтез соединений 3а–в. а. К раствору 0.962 г (4 ммоль) этилпентафторбензоата и 0.284 г (2 ммоль) моногидрата орцинола в 20 мл ацетонитрила добавляли 1.061 г (10 ммоль) прокаленного Na_2CO_3 . Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме (~20 мм рт. ст.). Колоночной хроматографией на силикагеле (CCl_4 – $CHCl_3$, 1:1) выделяли 1.011 г (90%) твердого белого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F и ГХ-МС, трифениловые эфиры **3а** (98%) и **3б** (2%), т. пл. 129.0–130.1°C. ИК спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1736, 1726 с ($C=O$), 1491 с (Ar), 1236 с (Ar–O, C–O), 1142–994 (группа полос, C–F).

Диэтил-4,4'-[(5-метилбензол-1,3-диил)бис-(окси)]бис(тетрафторбензоат) (3а). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.39 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.28 с (3H, CH_3), 4.44 к (4H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 6.47 д (2H, $H^{4,6}$, J 1.8 Гц), 6.54 т (1H, H^2 , J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ_F , м. д.: –153.9 м (4F, $F^{3,5,3',5'}$), –140.1 м (4F, $F^{2,6,2',6'}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 564.0807 $[M]^+$ (вычислено для $C_{25}H_{16}O_6F_8$: 564.0814 $[M]^+$).

б. К раствору 0.962 г (4 ммоль) этилпентафторбензоата и 0.284 г (2 ммоль) моногидрата орцинола в 7 мл диоксана добавляли 1.061 г (10 ммоль) прокаленного Na_2CO_3 . Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, затем при 90°C в течение 49 ч. Осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме (~20 мм рт. ст.). Колоночной хроматографией на силикагеле (CCl_4 – $CHCl_3$, 1:1) выделяли 0.704 г (62%) вязкого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F и ГХ-МС, трифениловые эфиры **3б** (11%) и **3в** (89%).

Диэтил-2,4'-[(5-метилбензол-1,3-диил)бис-(окси)]бис(тетрафторбензоат) (3б). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.39 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.26 с (3H, CH_3), 4.44 к (4H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 6.43 м (3H, $H^{2,4,6}$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ_F , м. д.: –159.3 т (1F, F^5 , J 22.0 Гц), –154.0 м (2F, $F^{3',5'}$), –152.2 м (1F, F^3), –151.3 т. д (1F, F^4 , J 21.0, J 4.0 Гц), –140.4 д. д. д (1F, F^6 , J 22.0, J 10.0, J 4.0 Гц), –140.2 м (2F, $F^{2',6'}$). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 564 $[M]^+$.

Диэтил-2,2'-[(5-метилбензол-1,3-диил)бис-(окси)]бис(тетрафторбензоат) (3в). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.16 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.24 с (3H, CH_3), 4.25 к (4H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 6.37 м (3H,

$H^{2,4,6}$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ_F , м. д.: -159.5 т ($2F$, $F^{5,5'}$, J 22.0 Гц), -152.3 д. д ($2F$, $F^{3,3'}$, J 21.0, J 10.0 Гц), -151.5 т. д ($2F$, $F^{4,4'}$, J 21.0, J 4.0 Гц), -140.5 д. д. д ($2F$, $F^{6,6'}$, J 22.0, J 10.0, J 4.0 Гц). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 564 $[M]^+$.

в. Аналогично из 0.480 г (2 ммоль) этилпентафторбензоата, 0.142 г (1 ммоль) моногидрата орцинола и 1.090 г (8 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 20 мл диоксана при перемешивании при 20°C в течение 3 ч и при 100°C в течение 7 ч с последующей соответствующей обработкой получили 0.559 г вязкого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F , ГХ-МС, 17% этилпентафторбензоата и трифениловые эфиры **3a** (3%), **3б** (32%), **3в** (47%).

г. Аналогично из 0.960 г (4 ммоль) этилпентафторбензоата, 0.284 г (2 ммоль) моногидрата орцинола и 3.580 г (10 ммоль) прокаленного Cs_2CO_3 в 7 мл диоксана при перемешивании при 60°C в течение 3 ч с последующей соответствующей обработкой получили 0.646 г (57%) вязкого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F , ГХ-МС, трифениловые эфиры **3a** (72%), **3б** (28%), **3в** (<1%).

Синтез арилоксифенолов 4a, б. К раствору 0.960 г (4 ммоль) этилпентафторбензоата и 0.852 г (6 ммоль) моногидрата орцинола в 20 мл ацетонитрила добавляли 1.060 г (10 ммоль) прокаленного Na_2CO_3 . Смесь перемешивали при 60°C в течение 10 ч, затем обрабатывали 50 мл 5%-ной HCl и CH_2Cl_2 (3×50 мл). Экстракт сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме (~20 мм рт. ст.). Колоночной хроматографией на силикагеле (CCl_4-CHCl_3 , 1:1, затем $CHCl_3$) выделили 0.320 г (30%) вязкого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F и ГХ-МС, трифениловые эфиры **3a** (98%), **3б** (2%) и 0.570 г (41%) вязкого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F и ГХ-МС, арилоксифенолы **4a** (99%), **4б** (1%).

Этил-2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-гидрокси-5-метилфеноксид)бензоат (4a). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.39 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 4.44 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 5.14 уш. с (1H, OH), 6.28 м, 6.31 м, 6.41 м (3H, $H^{2,4,6}$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ_F , м. д.: -154.1 м ($2F$, $F^{3,5}$), -140.5 м ($2F$, $F^{2,6}$). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 344 $[M]^+$.

Этил-2,3,4,5-тетрафтор-6-(3-гидрокси-5-метилфеноксид)бензоат (4б). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.60 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.23 с (3H, CH_3), 4.25 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 5.14 уш. с (1H,

ОН), 6.36 м (3H, $H^{2,4,6}$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ_F , м. д.: -160.1 т (1F, F^3 , J 22.0 Гц), -152.3 д. д (1F, F^5 , J 21.0, J 10.0 Гц), -151.7 т. д (1F, F^4 , J 21.0, J 4.0 Гц), -140.9 д. д. д (1F, F^2 , J 22.0, J 10.0, J 4.0 Гц). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z : 344 $[M]^+$.

Диэтил-5,6,16,17,26,28-гексафтор-11,23-диметил-2,8,14,20-тетраоксапентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-октакоза-1(25),2(28),4,6,9(27),10,12,15(26),16,18,21,23-додекаен-4,18-дикарбоксилат (5a). Раствор 0.270 г (1.9 ммоль) моногидрата орцинола и 1.080 г (1.9 ммоль) смеси трифениловых эфиров **3a, б** (**3a:3б** = 98:2) в 50 мл диоксана добавляли по каплям в течение 8 ч при перемешивании к кипящей суспензии 1.38 г (10 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 100 мл диоксана. Смесь перемешивали при кипении в течение 42 ч, затем раствор фильтровали и отгоняли растворитель в вакууме (~20 мм рт. ст.). Колоночной хроматографией на силикагеле (CCl_4-CHCl_3 , 1:1) выделили 0.750 г (61%) белого твердого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F и ГХ-МС, трифениловый эфир **3a** (3%) и смесь тетраоксакаликсаренов **5a** (96%), **5б** (<1%), **5в** (<1%). Кристаллизацией продукта из CCl_4 получили 0.550 г чистого тетраоксакаликсарена **5a**, т. пл. 199.8–208.0°C. ИК спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1737, 1721 с (C=O), 1485 с (Ar), 1295 с (Ar–O), 1222 с (C–O), 1151–1019 см (группа полос, C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.20 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.32 с и 2.35 с (6H, CH_3), 4.30 к (4H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 5.55 м и 5.58 м (2H, $H^{25,27}$), 6.70 д и 6.81 д (4H, $H^{10,12,22,24}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ_F , м. д.: -153.8 д ($2F$, $F^{6,16}$, J 22.0 Гц), -140.9 д ($2F$, $F^{26,28}$, J 11.0 Гц), -139.8 д. д ($2F$, $F^{5,17}$, J 22.0, J 11.0 Гц). Масс-спектр (HRMS), m/z : 648.1215 $[M]^+$ (вычислено для $C_{32}H_{22}O_8F_6$: 648.1213 $[M]^+$).

Кристаллографические данные для соединения **5a**: $C_{32}H_{22}F_6O_8$, орторомбическая система, $a = 21.3476(18)$, $b = 10.4507(9)$, $c = 26.3557(19)$ Å, $V = 5879.9(8)$ Å³, пространственная группа $Pbcn$, $Z = 8$, $d_{выч} = 1.454$ г/см³, $\mu = 0.129$ мм⁻¹. Параметры уточнения: $wR_2 = 0.3906$, $S = 1.002$ для всех 5189 отражений с $2\theta < 50^\circ$ [$R = 0.1285$ для 3843 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$].

Синтез соединений 5в, г. Раствор 0.154 г (1.1 ммоль) моногидрата орцинола и 0.635 г (1.1 ммоль) смеси трифениловых эфиров **3б, в** (**3б:3в** = 11:89) в 75 мл диоксана добавляли по кап-

лям в течение 8 ч при перемешивании к кипящей суспензии 1.380 г (10 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 125 мл диоксана. Смесь перемешивали при кипении в течение 50 ч, затем раствор фильтровали и отгоняли растворитель в вакууме (~20 мм рт. ст.). Колоночной хроматографией на силикагеле (CCl_4 – $CHCl_3$ = 1:1) остатка, содержащего (ГХ-МС) трифениловые эфиры **3б** (3%), **3в** (22%) и тетраоксакаликсарены **5а** (17%), **5б** (6%), **5в** (31%), **5г** (21%) получили три фракции: 1 фракция (0.095 г) – тетраоксакаликсарен **5г** (ЯМР 1H и ^{19}F); 2 фракция (0.294 г) – твердый продукт, содержащий (ГХ-МС) трифениловые эфиры **3б** (5%), **3в** (29%) и тетраоксакаликсарены **5а** (5%), **5б** (10%), **5в** (48%), **5г** (3%); 3 фракция (0.071 г) – твердый продукт, содержащий (ГХ-МС) трифениловые эфиры **3б** (1%), **3в** (2%) и тетраоксакаликсарены **5а** (83%), **5б** (6%), **5в** (8%). Кристаллизацией первой фракции из смеси петролейного эфира и CCl_4 получили 0.055 г чистого тетраоксакаликсарена **5г**. Двукратной кристаллизацией второй фракции из смеси петролейного эфира и CCl_4 выделили 0.043 г чистого тетраоксакаликсарена **5в**.

Диэтил-5,6,16,17,18,28-гексафтор-11,23-диметил-2,8,14,20-тетраоксапентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15(26),16,18,21,23-додекаен-4,26-дикарбоксилат (5в). Т. пл. 160.0–163.1 °С. ИК спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1741, 1719 cm^{-1} (C=O), 1478 cm^{-1} (Ar), 1292 cm^{-1} (Ar–O), 1224 cm^{-1} (C–O), 1152–1027 cm^{-1} (группа полос, C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м. д.: 0.69 т (3H, $C^{26}CO_2CH_2CH_3$, J 7.1 Гц), 1.11 т (3H, $C^4CO_2CH_2CH_3$, J 7.1 Гц), 2.33 с и 2.35 с (6H, CH_3), 3.75 м (2H, $C^{26}CO_2CH_2CH_3$), 4.25 м (2H, $C^4CO_2CH_2CH_3$), 5.34 м (2H, $H^{25,27}$), 6.68 м, 6.71 м, 6.75 м и 6.78 м (4H, $H^{10,12,22,24}$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$) δ_F , м. д.: –151.9, –151.8 д (2F, $F^{16,18}$, J 21.0 Гц), –151.4 д (1F, F^6 , J 22.0 Гц), –150.6 т (1F, F^{17} , J 21.0 Гц), –141.6 д (1F, F^{28} , J 11.0 Гц), –139.4 д. д (1F, F^5 , J 22.0, J 11.0 Гц). Масс-спектр (HRMS), m/z : 648.1215 $[M]^+$ (вычислено для $C_{32}H_{22}O_8F_6$: 648.1213 $[M]^+$).

Кристаллографические данные для соединения **5в**: $C_{32}H_{22}F_6O_8$, триклинная система, $a = 10.3609(5)$, $b = 15.8999(9)$, $c = 19.6505(11)$ Å, $\alpha = 73.005(2)$, $\beta = 78.802(2)$, $\gamma = 76.791(2)^\circ$, $V = 2985.5(3)$ Å³, пространственная группа $P-1$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.443$ г/см³, $\mu = 0.127$ мм^{–1}. Параметры уточнения: $wR_2 = 0.3016$, $S = 1.019$ для всех 10499 отражений с $2\theta < 50^\circ$ [$R = 0.0794$ для 5674 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$].

Диэтил-10,11,12,22,23,24-гексафтор-5,17-диметил-2,8,14,20-тетраоксапентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15(26),16,18,21,23-додекаен-25,27-дикарбоксилат (5г). Т. пл. 214.8–216.1 °С. ИК спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1742 cm^{-1} (C=O), 1473 cm^{-1} (Ar), 1282 cm^{-1} (Ar–O), 1226 cm^{-1} (C–O), 1146–1016 cm^{-1} (группа полос, C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м. д.: 1.00 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.38 с (6H, CH_3), 4.09 к (4H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 6.11 т (2H, $H^{26,28}$, J 1.9 Гц), 6.85 д (4H, $H^{4,6,16,18}$, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C , м. д.: 13.54 (CH_2CH_3), 21.45 ($C^{5,17}CH_3$), 62.60 (OCH_2), 102.42 ($C^{26,28}H$), 114.11 ($C^{4,6,16,18}H$), 122.51 д ($C^{25,27}C=O$, J 3.2 Гц), 137.64 д. д. д ($C^{1,9,13,21}O$, $^2J_{C^{1,24}}F$ 11.0, $^3J_{C^{1,23}}F$ 4.7, $^4J_{C^{1,22}}F$ 1.7 Гц), 141.32 ($C^{5,17}CH_3$), 142.91 д. т ($C^{11,23}F$, $^1J_{C^{11}F}$ 258.6, $^2J_{C^{11}F^{10,12}}$ 13.6 Гц), 142.94 д. д. д ($C^{10,12,22,24}F$, $^1J_{C^{10}F}$ 255.3, $^2J_{C^{10}F^{11}}$ 11.0, $^3J_{C^{10}F^{12}}$ 1.8 Гц), 158.80 ($C^{3,7,15,19}O$), 161.55 т (C=O, $^4J_{CF^{10,12}}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$) δ_F , м. д.: –153.0 т (2F, $F^{11,23}$, J 21.0 Гц), –150.3 д (4F, $F^{10,12,22,24}$, J 21.0 Гц). Масс-спектр (HRMS), m/z : 648.1216 $[M]^+$ (вычислено для $C_{32}H_{22}O_8F_6$: 648.1213 $[M]^+$).

Кристаллографические данные для соединения **5г**: $C_{32}H_{22}F_6O_8$, триклинная система, $a = 10.0411(5)$, $b = 10.9746(5)$, $c = 14.0198(6)$ Å, $\alpha = 92.081(2)$, $\beta = 96.187(2)$, $\gamma = 106.691(2)^\circ$, $V = 1467.55(12)$ Å³, пространственная группа $P-1$, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1.468$ г/см³, $\mu = 0.130$ мм^{–1}. Параметры уточнения: $wR_2 = 0.1610$, $S = 1.037$ для всех 6715 отражений с $2\theta < 55^\circ$ [$R = 0.0540$ для 4809 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$].

Диэтил-5,6,17,18,26,28-гексафтор-11,23-диметил-2,8,14,20-тетраоксапентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15(26),16,18,21,23-додекаен-4,16-дикарбоксилат (5б). К раствору 0.570 г (1.7 ммоль) смеси арилоксифенолов **4а**, **б** (99:1) в 150 мл диоксана добавляли 1.380 г (10 ммоль) прокаленного K_2CO_3 и 0.051 г 18-краун-6- CH_3CN при перемешивании при 100 °С. Смесь перемешивали при кипении в течение 15 ч, затем раствор фильтровали и отгоняли растворитель в вакууме (~20 мм рт. ст.). Колоночной хроматографией на силикагеле (CCl_4 – $CHCl_3$, 1:1) выделили 0.242 г (47%) твердого вещества, содержащего, по данным ЯМР ^{19}F и ГХ-МС, тетраоксакаликсарены **5а** (1%) и **5б** (99%). Кристаллизацией из смеси петролейного эфира и CCl_4 получили 0.155 г чистого тетраоксакаликсарена **5б** с т. пл. 183.0–183.9 °С. ИК спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1736 cm^{-1} (C=O), 1492 cm^{-1} (Ar),

1289 с (Ar–O), 1229 с (C–O), 1149–1020 см (группа полос, C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.18 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.33 с (6H, CH_3), 4.30 к (4H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 5.56 м (2H, $\text{H}^{25,27}$), 6.73 м и 6.78 м (4H, $\text{H}^{10,12,22,24}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.69 (CH_2CH_3), 21.21 ($\text{C}^{11,23}\text{CH}_3$), 62.39 (OCH_2), 95.12 ($\text{C}^{25,27}\text{H}$), 112.73, 112.93 ($\text{C}^{10,12,22,24}\text{H}$), 114.82 д ($\text{C}^{4,16}\text{C}=\text{O}$, $^2J_{\text{C}^4\text{F}^5}$ 15.4 Гц), 134.82 т. д ($\text{C}^{7,19}\text{O}$, $^2J_{\text{C}^{7,19}\text{F}^{6,18}}$ 12.8, $^3J_{\text{C}^{7,19}\text{F}^{5,17}}$ 3.2 Гц), 136.17 м ($\text{C}^{3,15}\text{O}$), 142.01 ($\text{C}^{11,23}\text{CH}_3$), 142.26 д. д. д ($\text{C}^{6,18}\text{F}$, $^1J_{\text{C}^6\text{F}^6}$ 254.1, $^2J_{\text{C}^6\text{F}^5}$ 15.6, $^3J_{\text{C}^6\text{F}^5}$ 3.6 Гц), 144.76 д. д ($\text{C}^{26,28}\text{F}$, $^1J_{\text{C}^{26,28}\text{F}^{26,28}}$ 256.6, $^3J_{\text{C}^{26,28}\text{F}^6}$ 2.9 Гц), 145.42 д. д. д ($\text{C}^{5,17}\text{F}$, $^1J_{\text{C}^5\text{F}^5}$ 256.6, $^2J_{\text{C}^5\text{F}^6}$ 12.8, $^4J_{\text{C}^5\text{F}^{28}}$ 3.2 Гц), 157.47, 158.29 ($\text{C}^{1,9,13,21}\text{-O}$), 160.11 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: –153.8 д (2F, $\text{F}^{6,18}$, J 22.0 Гц), –140.8 д (2F, $\text{F}^{26,28}$, J 11.0 Гц), –139.7 д. д (2F, $\text{F}^{5,17}$, J 22.0, J 11.0 Гц). Масс-спектр (HRMS), m/z : 648.1217 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{F}_6$: 648.1213 [M] $^+$).

Кристаллографические данные для соединения **56**· CCl_4 : $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_8\cdot\text{CCl}_4$, триклинная система, $a = 10.1247(7)$, $b = 13.3307(12)$, $c = 14.0824(10)$ Å, $\alpha = 84.275(4)$, $\beta = 81.968(3)$, $\gamma = 67.736(2)^\circ$, $V = 1739.5(2)$ Å 3 , пространственная группа $P-1$, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1.532$ г/см 3 , $\mu = 0.422$ мм $^{-1}$. Параметры уточнения: $wR_2 = 0.2572$, $S = 1.014$ для всех 6103 отражений с $2\theta < 50^\circ$ [$R = 0.0714$ для 4454 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$].

5,6,16,17,26,28-Гексафтор-11,23-диметил-2,8,14,20-тетраоксапентацикло[19.3.1.1 3,7 .1 9,13 .1 15,19]октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15(26),16,18,21,23-додекаен-4,16-дикарбоновая кислота (6). К раствору 0.216 г (0.3 ммоль) тетраоксакаликсарена **5a** в 5 мл диоксана добавляли раствор 0.152 г (3.8 ммоль) NaOH в 2 мл H_2O при перемешивании при 60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 60°C, затем обрабатывали 50 мл 5%-ной HCl и CH_2Cl_2 (4×50 мл). Экстракт сушили Na_2SO_4 , затем отгоняли растворитель в вакууме (~20 мм рт. ст.). Выход 0.185 г (94%), т. пл. 310.4–313.8°C. ИК спектр (KBr) ν , см $^{-1}$: 3434 ш (COOH), 1720 с ($\text{C}=\text{O}$), 1483 с (Ar), 1293 с (Ar–O), 1147–1016 см (группа полос, C–F). Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м. д.: 2.33 с и 2.39 с (6H, CH_3), 3.25 уш. с (2H, CO_2H), 6.39, 6.75 м (2H, $\text{H}^{25,27}$), 6.75 д и 6.92 д (4H, $\text{H}^{10,12,22,24}$, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], δ , м. д.: –154.9 д (2F, $\text{F}^{6,16}$, J 22.0 Гц), –140.8 д. д (2F, $\text{F}^{5,17}$, J 22.0, J 11.0 Гц), –140.0 д (2F, $\text{F}^{26,28}$, J 11.0 Гц). Найдено, %: C 56.60;

H 2.97; F 19.35. M 591. $\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: C 56.77; H 2.38; F 19.24; M 592.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатилов Юрий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4128-7293>

Краснов Вячеслав Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5387-8365>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Многопрофильному центру химических исследований СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, а также Китайского совета по стипендиям (Х. Хань).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют о следующих финансовых интересах/личных отношениях, которые могут рассматриваться как потенциальные конкурирующие интересы: Х. Хань сообщает, что финансовая поддержка была оказана Китайским советом по стипендиям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S00444460X24070068 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maes W., Dehaen W. // Chem. Soc. Rev. 2008. Vol. 37. N 11. P. 2393. doi 10.1039/B718356A
2. Wang M.X. // Chem. Commun. 2008. N 38. P. 4541. doi 10.1039/B809287G
3. Wang M.X. // Acc. Chem. Res. 2012. Vol. 45. N 2. P. 182. doi 10.1021/ar200108c
4. Hudson R., Katz J.L. In: Calixarenes and Beyond / Eds. P. Neri, J.L. Sessler, M.X. Wang. Cham: Springer International Publishing, 2016. P. 399. doi 10.1007/978-3-319-31867-7
5. Dey S., Kumar A., Mondal P.K., Chopra D., Roy R., Jindani S., Ganguly B., Mayya C., Bhatia D., Jain V.K. //

- Sci. Rep. 2022. Vol. 12. P. 17119. doi 10.1038/s41598-022-21407-w
6. Yang H.-B., Wang D.-X., Wang Q.-Q., Wang M.-X. // J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. N 10. P. 3757. doi 10.1021/jo070001a
7. Sang Q., Yang J. // Chin. J. Chem. 2012. Vol. 30. N 7. P. 1410. doi 10.1002/cjoc.201200057
8. Panchal M., Kongor A., Athar M., Mehta V., Jha P.C., Jain V.K. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 311. doi 10.1039/C7NJ02828H
9. Dong P.-P., Liu Y.-Y., Peng Q.-C., Li H.-Y., Li K., Zang S.-Q., Tang B.-Z. // Dalton Trans. 2023. Vol. 52. N 7. P. 1913. doi 10.1039/d2dt03382h
10. Luo N., Ao Y.-F., Wang D.-X., Wang Q.-Q. // Chem. Asian J. 2021. Vol. 16. N 22. P. 3599. doi 10.1002/asia.202100920
11. Genc H.N. // RSC Adv. 2019. Vol. 9. N 36. P. 2163. doi 10.1039/C9RA03029H
12. Sommer N., Staab H.A. // Tetrahedron. Lett. 1966. Vol. 7. N 25. P. 2837. doi 10.1016/S0040-4039(01)99870-3
13. Ma J.-X., Fang X., Xue M., Yang Y. // Org. Biomol. Chem. 2019. Vol. 17. N 20. P. 5075. doi 10.1039/C9OB00613C
14. Wang D.-X., Wang Q.-Q., Han Y.-C., Wang Y.-L., Huang Z.-T., Wang M.-X. // Chem. Eur. J. 2010. Vol. 16. N 44. P. 13053. doi 10.1002/chem.201002307
15. Chambers R.D., Hoskin P.R., Kenwright A.R., Khalil A., Richmond P., Sandford G., Yufit D.S., Howard J.A.K. // Org. Biomol. Chem. 2003. Vol. 1. N 12. P. 2137. doi 10.1039/B303443G
16. Chambers R.D., Khalil A., Richmond P., Sandford G., Yufit D.S., Howard J.A.K. // J. Fluor. Chem. 2004. Vol. 125. N 5. P. 715. doi 10.1016/j.jfluchem.2003.12.007
17. Kovtonyuk V.N., Gatilov Y.V. // J. Fluor. Chem. 2017. Vol. 199. P. 52. doi 10.1016/j.jfluchem.2017.04.010
18. Kovtonyuk V.N., Gatilov Y.V., Salnikov G.E., Amosov E.V. // J. Fluor. Chem. 2019. Vol. 222–223. P. 59. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.04.011
19. Brook D.M. // J. Fluorine Chem. 1997. Vol. 86. N 1. P. 1. doi 10.1016/S0022-1139(97)00006-7
20. Кобрин Л.С., Фурин Г.Г., Якобсон Г.Г. // ЖОрХ 1970. Т. 6. № 3. С. 512.
21. Han H.-Z., Kovtonyuk V.N., Gatilov Y.V., Andreev R.V. // J. Fluor. Chem. 2022. Vol. 261–262. Art. no. 110022. doi 10.1016/j.jfluchem.2022.110022
22. Ковтонюк В.Н., Хань Х., Гатилов Ю.В. // ЖОрХ 2020. Т. 56. № 7. С. 1030; Kovtonyuk V.N., Han H.-Z., Gatilov Y.V. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 7. P. 1153. doi 10.1134/S1070428020070052
23. Rossom W.V., Kishore L., Robeyns K., Meervelt L.V., Dehaen W., Maes W. // Eur. J. Org. Chem. 2010. N 21. P. 4122. doi 10.1002/ejoc.201000460
24. Han H.-Z., Kovtonyuk V.N., Gatilov Y.V., Andreev R.V., Nefedov A.A. // J. Fluor. Chem. 2024. Vol. 273. Art. no. 110235. doi 10.1016/j.jfluchem.2023.110235
25. Wang Q.-Q., Wang D.-X., Zheng Q.-Y., Wang M.-X. // Org. Lett. 2007. Vol. 9. N 15. P. 2847. doi 10.1021/ol0710008
26. Pan S., Wang D.-X., Zhao L., Wang M.-X. // Tetrahedron 2012. Vol. 68. N 46. P. 9464. doi 10.1016/j.tet.2012.08.069
27. Bruker AXS Inc. APEX2 (Version 2.0), SAINT (Version 8.18c), and SADABS (Version 2.11); Bruker Advanced X-ray Solutions: Madison, WI, USA, 2000–2012.
28. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. Pt. 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of Tetraoxacalixarenes Based on Ethyl Pentafluorobenzoate. Effect of Solvent Polarity and Nature of the Base

H.-Z. Han^{1,2}, V. N. Kovtonyuk^{1,*}, Yu. V. Gatilov¹, and V. I. Krasnov¹

¹ Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, 630090 Russia

² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: kovtonuk@nioch.nsc.ru

Received September 23, 2024; revised November 8, 2024; accepted November 9, 2024

The direction of reaction of ethyl pentafluorobenzoate with orcinol depends largely on the polarity of the solvent and the nature of the base. In acetonitrile the reaction proceeds exclusively in the *para*-position of ethyl pentafluorobenzoate, while in the dioxane–Na₂CO₃ system the products of substitution of fluorine atoms in the *ortho*-position are predominantly formed. The reaction of triphenyl with orcinol in the dioxane–K₂CO₃ system leads to the formation of a mixture of possible fluorine-containing isomeric tetraoxacalixarenes. The corresponding fluorine-containing tetraoxacalixarenes with carboxyl group were obtained by hydrolysis of ester groups.

Keywords: fluorine-containing tetraoxacalixarenes, ethyl pentafluorobenzoate, orcinol, X-ray diffraction

ХИМИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}$ и Nd) В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2024 г. О. В. Нипрук^{1,*}, К. А. Клиньшова¹, О. Н. Тумаева¹, Г. Н. Черноруков¹,
Р. В. Абражеев¹, М. В. Куземко¹

¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,
Нижний Новгород, 603022 Россия
*e-mail: nipruk@yandex.ru

Поступило в редакцию 18 июля 2024 г.
После доработки 22 октября 2024 г.
Принято к печати 23 октября 2024 г.

Исследована химическая устойчивость соединений урана(VI) состава $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [$\text{Ln} = \text{La}(\text{III}), \text{Ce}(\text{III}), \text{Pr}(\text{III}), \text{Nd}(\text{III})$] в водных растворах в широком интервале кислотности среды. Установлены кислотно-основные интервалы существования соединений, определена растворимость. На основании полученных данных вычислены константы равновесия гетерогенных реакций, функции Гиббса образования $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, рассчитаны кривые растворимости исследуемых соединений, построены диаграммы состояния U(VI) и Ln(III) в водных растворах.

Ключевые слова: уран(VI), редкоземельные элементы, UOH-соединения, химическая устойчивость, водный раствор, растворимость

DOI: 10.31857/S00444460X24070079, **EDN:** SLNRHV

ВВЕДЕНИЕ

Уранилгидроксигидраты (UOH-фазы) представляют собой индивидуальные кристаллические соединения урана(VI) общей формулы $\text{M}_x^k[(\text{UO}_2)_y\text{O}_z(\text{OH})_{[(kx+2y)-2z]}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, где M^k – элементы в степени окисления от +1 до +3; x, y, z, n – различные положительные числа [1]. Эти соединения широко распространены в природе, известно несколько десятков минералов, в состав которых входят распространенные щелочные, щелочноземельные и некоторые другие элементы. UOH-Фазы могут образовываться при попадании урана техногенного происхождения в окружающую среду, ограничивая миграцию радионуклидов. Продолжительный контакт оксида урана(IV) UO_2 , составляющего основу отработанного ядерного топлива, с подземными грунтовыми водами способствует его конверсии в скупит $[(\text{UO}_2)_8\text{O}_2(\text{OH})_{12}] \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ с последующим

включением в структуру катионов Ca^{2+} , K^+ и формированием беккерелита $[\text{Ca}(\text{UO}_2)_6\text{O}_4(\text{OH})_6] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, компреньясита $[\text{K}_2(\text{UO}_2)_6\text{O}_4(\text{OH})_6] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ и других минералов [2–4]. Соединения аналогичного состава могут образовываться и при взаимодействии урана с катионами других элементов, сопутствующих ему в биосфере и в различных технологических процессах [5–8].

Наименее изученными среди соединений указанного состава являются соединения урана(VI) с редкоземельными элементами (РЗЭ). Получение и исследование таких соединений представляет как научный, так и практический интерес, поскольку РЗЭ являются одними из основных продуктов деления урана в результате его облучения в ядерных реакторах, и они всегда сопровождают уран на различных стадиях ядерного топливного цикла [9]. Информации о существовании минералов урана(VI) и РЗЭ в науч-

ной литературе нет, несмотря на то, что РЗЭ часто встречаются в урановых рудах [10]. В лабораторных условиях за последние десять лет синтезировано около двух десятков UOH -соединений с редкоземельными элементами [1, 11–21]. Соотношение Ln-U в этих соединениях принимает различные значения: 1:2 [11, 14–16, 19], 1:3 [12, 19], 1:5.5 [17, 18, 20, 21], 1:6 [13, 16, 19]. Большая часть полученных соединений имеет слоистое строение, в структуре которых отрицательно заряженные слои образованы координационными полиэдрами урана(VI) и объединены в трехмерную структуру положительно заряженными ионами РЗЭ. Важную роль в стабилизации структуры выполняют молекулы воды и OH -группы, образующие разветвленную сеть водородных связей.

Любое направление использования урансодержащих соединений затрагивает вопросы их состояния в водных средах. Однако химическая устойчивость соединений урана с РЗЭ в водных растворах до настоящего времени не изучена. В литературе также отсутствует информация о термодинамических характеристиках этих соединений. Ранее в работе [13] нами приведены данные о растворимости UOH -фаз с молярным соотношением $\text{Ln:U} = 1:6$. В настоящей работе представлены результаты исследования химической устойчивости $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$) в водных растворах в широком интервале кислотности, рассчитаны константы равновесия реакций растворения и функции Гиббса образования этих соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установление равновесия в гетерогенных системах $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(\text{cr})}$ –водный раствор ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$). Необходимым условием получения достоверной информации о химической устойчивости соединений урана(VI) в водных растворах является установление равновесия между твердой фазой и раствором. В качестве критерия установления равновесия в системе было выбрано постоянство значения pH водного раствора над твердой фазой, что обусловлено двумя факторами. Во-первых, H^+ принимают участие во всех гомогенных и гетерогенных взаимодействиях в исследуемых системах, и величина pH отображает состояние системы в целом, а ее постоянство свидетельствует о неизменности состава водного раствора и твердой

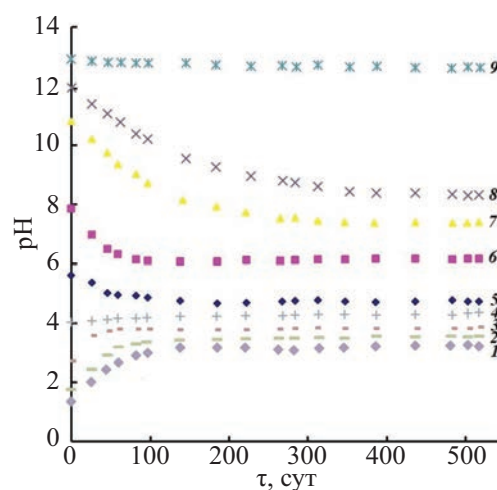


Рис. 1. Кинетические кривые растворения $\text{La}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах для 10^{-1} М. HClO_4 (1), 10^{-2} М. HClO_4 (2), 10^{-3} М. HClO_4 (3), 10^{-4} М. HClO_4 (4), H_2O (5), 10^{-4} М. NaOH (6), 10^{-3} М. NaOH (7), 10^{-2} М. NaOH (8), 10^{-1} М. NaOH (9).

фазы. Во-вторых, этот параметр раствора удобно контролировать в течение длительного периода времени, не внося каких-либо значимых изменений в систему. Зависимость pH водных растворов гетерогенных систем от времени для различных концентраций HClO_4 и NaOH представлена на рис. 1 на примере соответствующего производного лантана. Время установления равновесия в исследуемой системе зависит от начального значения pH водного раствора, контактирующего с твердой фазой, и изменяется от нескольких суток до нескольких месяцев. Обращает на себя внимание, что в большей части исследуемых систем в процессе установления равновесия ионы H^+ и OH^- из растворителя частично нейтрализуются и значение pH смещается ближе к нейтральной среде.

Кислотно-основные интервалы существования $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$) в водных растворах. Химическая устойчивость соединений в водных растворах предполагает сохранение их кристаллической структуры при контакте с равновесными водными растворами и низкую растворимость индивидуального кристаллического вещества. Ранее установлено, что кристаллическая решетка различных соединений урана(VI) при взаимодействии с водными растворами сохраняется лишь в определенном кислотно-основном интервале, за пределами которого образуются соединения иного

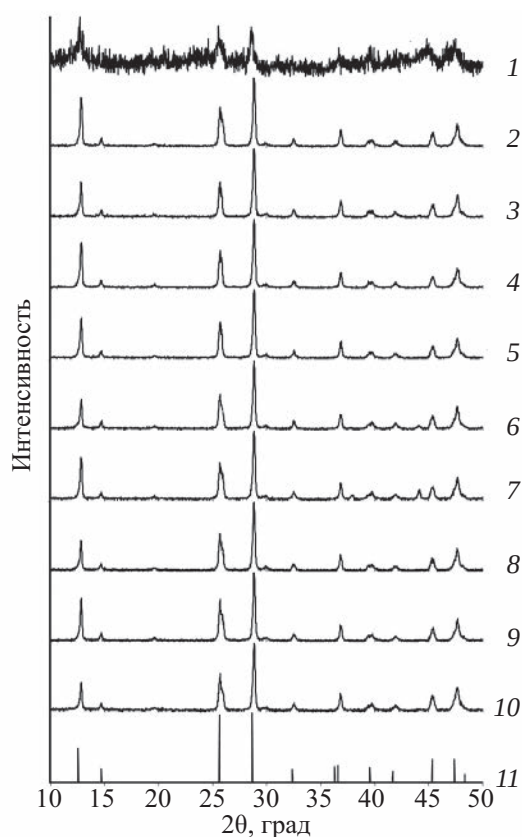


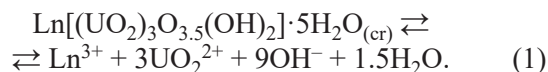
Рис. 2. Рентгенограммы твердых фаз в равновесных гетерогенных системах $\text{La}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(\text{cr})}$ – водный раствор для 10^{-1} М. HClO_4 (1), 10^{-2} М. HClO_4 (2), 10^{-3} М. HClO_4 (3), 10^{-4} М. HClO_4 (4), H_2O (5), 10^{-4} М. NaOH (6), 10^{-3} М. NaOH (7), 10^{-2} М. NaOH (8), 10^{-1} М. NaOH (9), 1 М. NaOH (10) и штрих-рентгенограмма $\text{La}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (11) [12].

состава и строения [13, 22–27]. Протяженность этого интервала, его расположение на шкале pH и природа соединений вторичного происхождения определяется качественным и количественным элементарным составом и строением соединений урана(VI). В этой связи были изучены кислотно-основные интервалы существования $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$), в пределах которых соединения сохраняют свою структуру. Рентгенограммы донных фаз для всех исследуемых соединений урана(VI) выявляют идентичные закономерности. На рис. 2 в качестве примера представлены рентгенограммы для UOH-соединения лантана. Результаты этих исследований показывают, что $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, позиции Ln в которых занимают атомы La, Ce, Pr, Nd, сохраняют свою индивидуальность при контакте с

равновесными водными растворами в интервале pH от 3.5–4 до 14. Этот интервал протяженностью более 10 единиц pH является одним из самых больших, он соизмерим лишь с аналогичным интервалом для PbUOH -соединений [22], при этом гораздо превосходит область устойчивости UOH-соединений d-элементов [23] и других окисно-солевых соединений урана(VI) с РЗЭ [24, 26, 27]. В более кислой среде при взаимодействии с 0.1 М. HClO_4 происходит значительное разрушение кристаллической решетки $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и в равновесии с раствором находится существенно аморфизированная фаза, рентгенограмма которой сохраняет основные максимумы отражения исходного соединения (рис. 2).

Растворимость соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \times 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$) в водных растворах. Растворимость является важной характеристикой химической устойчивости соединения в водном растворе. Под растворимостью понимают концентрацию вещества в его насыщенном водном растворе. Поскольку исследуемые соединения имеют атомарную кристаллическую решетку, то при растворении они переходят в водный раствор в форме соответствующих ионов. Для оценки растворимости соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ определены концентрации урана(VI) (c_{U}) и соответствующего РЗЭ (c_{Ln}) в водных растворах исследуемых гетерогенных систем. Результаты анализа представлены в табл. 1. Методом нефелометрии установлено, что все исследуемые растворы являются истинными и не содержат коллоидных частиц.

Расчет констант равновесия реакций растворения и функций Гиббса образования соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$). Данные о растворимости соединений (табл. 1) использованы для расчета констант равновесия гетерогенных реакций. Процесс растворения может быть записан в виде следующей гетерогенной реакции:



Константа равновесия этой реакции с учетом постоянства активности твердой фазы и воды имеет следующий вид:

$$K_S = a(\text{Ln}^{3+}) \cdot a(\text{UO}_2^{2+})^3 \cdot a(\text{OH}^-)^9. \quad (2)$$

Таблица 1. Концентрации U(VI) и Ln(III) в насыщенных водных растворах соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (25°C).^a

Растворитель	Параметр	La	Ce	Pr	Nd
$1 \cdot 10^{-1}$ М. HClO_4	pH	3.21	3.15	3.20	3.12
	c_{U} , М.	$(1.59 \pm 0.05) \cdot 10^{-2}$	$(9.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	$(3.51 \pm 0.09) \cdot 10^{-2}$	$(8.80 \pm 0.26) \cdot 10^{-2}$
	c_{Ln} , М.	$(5.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	$(3.00 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$	$(1.17 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$	$(2.93 \pm 0.12) \cdot 10^{-2}$
$1 \cdot 10^{-2}$ М. HClO_4	pH	3.55	3.78	4.03	3.98
	c_{U} , М.	$(3.36 \pm 0.14) \cdot 10^{-3}$	$(7.1 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$	$(3.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-4}$	$(7.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$
	c_{Ln} , М.	$(1.08 \pm 0.06) \cdot 10^{-3}$	$(2.54 \pm 0.16) \cdot 10^{-4}$	$(1.08 \pm 0.17) \cdot 10^{-4}$	$(2.6 \pm 0.21) \cdot 10^{-4}$
$1 \cdot 10^{-3}$ М. HClO_4	pH	3.78	4.62	4.88	4.67
	c_{U} , М.	$(5.9 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$	$(1.25 \pm 0.11) \cdot 10^{-6}$	$(3.53 \pm 0.9) \cdot 10^{-6}$	$(1.24 \pm 0.12) \cdot 10^{-5}$
	c_{Ln} , М.	$(1.97 \pm 0.22) \cdot 10^{-4}$	$< 5 \cdot 10^{-6}$	$< 5 \cdot 10^{-6}$	$(7.0 \pm 0.8) \cdot 10^{-6}$
$1 \cdot 10^{-4}$ М. HClO_4	pH	4.21	5.01	5.35	5.55
	c_{U} , М.	$(6.6 \pm 0.7) \cdot 10^{-5}$	$(7.25 \pm 0.64) \cdot 10^{-6}$	$(4.2 \pm 0.7) \cdot 10^{-7}$	$(3.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-7}$
	c_{Ln} , М.	$(2.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-5}$	$< 5 \cdot 10^{-6}$	$< 5 \cdot 10^{-6}$	$< 5 \cdot 10^{-6}$
H_2O	pH	4.74	5.71	6.01	6.26
	c_{U} , М.	$(3.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-6}$	$(7.4 \pm 1.4) \cdot 10^{-8}$	$(4.93 \pm 1.08) \cdot 10^{-8}$	$(3.3 \pm 0.6) \cdot 10^{-8}$
$1 \cdot 10^{-4}$ М. NaOH	pH	6.17	7.14	7.25	7.67
	c_{U} , М.	$(2.8 \pm 0.5) \cdot 10^{-8}$	$< 1 \cdot 10^{-8}$	$< 1 \cdot 10^{-8}$	$< 1 \cdot 10^{-8}$
$1 \cdot 10^{-1}$ М. NaOH	pH	12.61	12.91	12.67	12.83
	c_{U} , М.	$(1.20 \pm 0.22) \cdot 10^{-8}$	$(1.21 \pm 0.24) \cdot 10^{-8}$	$(1.32 \pm 1.08) \cdot 10^{-8}$	$(2.2 \pm 0.4) \cdot 10^{-8}$
1 М. NaOH	pH	13.80 ^b	13.80 ^b	13.80 ^b	13.80 ^b
	c_{U} , М.	$(5.7 \pm 0.7) \cdot 10^{-7}$	$(5.6 \pm 0.8) \cdot 10^{-7}$	$(6.7 \pm 0.9) \cdot 10^{-7}$	$(7 \pm 1) \cdot 10^{-7}$

^a В таблице представлены результаты анализа только тех растворов, в которых концентрация урана(VI) и PЗЭ(III) выше предела обнаружения используемой методики [$1 \cdot 10^{-8}$ М. для U(VI) и $5 \cdot 10^{-6}$ М. для Ln(III)].

^b Значение pH оценено расчетным способом [с учетом коэффициента активности ионов H^+ , рассчитанного по уравнению (5)].

При расчете активностей ионов, фигурирующих в этом выражении, учтено, что уран(VI) и Ln(III) существуют в водных растворах в виде различных ионных и молекулярных форм (табл. 2) [28–30]. Экспериментально установленные концентрации c_{U} и c_{Ln} (табл. 1) представляют сумму равновесных концентраций всех этих форм:

$$c_{\text{U}} = \frac{a(\text{UO}_2^{2+})}{\gamma_2} + \sum_i \frac{i \cdot K_{\text{U}ij} \cdot a(\text{UO}_2^{2+})^i}{a(\text{H}^+)^j \cdot \gamma_{(2i-j)}}, \quad (3)$$

$$c_{\text{Ln}} = \frac{a(\text{Ln}^{3+})}{\gamma_3} + \sum_p \frac{K_{\text{Ln}p} \cdot a(\text{Ln}^{3+})}{a(\text{H}^+)^p \cdot \gamma_{(3-p)}}, \quad (4)$$

где $K_{\text{U}ij}$ и $K_{\text{Ln}p}$ – константы равновесия гомогенных реакций (табл. 2), γ – коэффициент активности иона.

Коэффициенты активности ионов рассчитаны по уравнению Дебая–Хюккеля с учетом теории специфического ионного взаимодействия, как рекомендовано в работе [29]:

$$\lg \gamma_z = -\frac{z^2 \cdot 0.5090 \cdot \sqrt{I}}{1 + 1.5 \cdot \sqrt{I}} + \sum_m \epsilon_{z,m,I} \cdot c_m, \quad (5)$$

где z – заряд иона в растворе; I – ионная сила раствора; $\epsilon_{z,m,I}$ – коэффициент ионного взаимодействия иона с зарядом z с противоionsами (общее число учтенных ионов m) [29]; c_m – молярная концентрация m -ого противоionsа в растворе.

Решением уравнений (3) и (4) вычислены $a(\text{UO}_2^{2+})$ и $a(\text{Ln}^{3+})$ и далее по уравнению (2) рассчитаны константы гетерогенной реакции (1). В данной работе для расчета использованы только те растворы, в которых

Таблица 2. Ионно-молекулярные формы урана(VI) и Ln(III) и константы их образования в водных растворах [28–30].

Уравнение	Константа равновесия	
	Обозначение	Значение
Гомогенные равновесия		
Общее уравнение реакции $i\text{UO}_2^{2+} + j\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_i(\text{OH})_j^{(2i-j)} + j\text{H}^+$		
$\text{UO}_2^{2+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{UO}_2\text{OH}^+ + \text{H}^+$	K_{11}	$5.6 \cdot 10^{-6}$
$\text{UO}_2^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{UO}_2(\text{OH})_2^0 + 2\text{H}^+$	K_{12}	$7.1 \cdot 10^{-13}$
$\text{UO}_2^{2+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{UO}_2(\text{OH})_3^{-} + 3\text{H}^+$	K_{13}	$5.6 \cdot 10^{-21}$
$\text{UO}_2^{2+} + 4\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{UO}_2(\text{OH})_4^{2-} + 4\text{H}^+$	K_{14}	$4.0 \cdot 10^{-33}$
$2\text{UO}_2^{2+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_2\text{OH}^{3+} + \text{H}^+$	K_{21}	$2.0 \cdot 10^{-3}$
$2\text{UO}_2^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_2(\text{OH})_2^{2+} + 2\text{H}^+$	K_{22}	$2.4 \cdot 10^{-6}$
$3\text{UO}_2^{2+} + 4\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_3(\text{OH})_4^{2+} + 4\text{H}^+$	K_{34}	$1.3 \cdot 10^{-12}$
$3\text{UO}_2^{2+} + 5\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_3(\text{OH})_5^{+} + 5\text{H}^+$	K_{35}	$2.8 \cdot 10^{-16}$
$3\text{UO}_2^{2+} + 7\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_3(\text{OH})_7^{-} + 7\text{H}^+$	K_{37}	$6.3 \cdot 10^{-33}$
$4\text{UO}_2^{2+} + 7\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{UO}_2)_4(\text{OH})_7^{+} + 7\text{H}^+$	K_{47}	$1.3 \cdot 10^{-22}$
Общее уравнение реакции $\text{Ln}^{3+} + p\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Ln}(\text{OH})_p^{(3-p)} + p\text{H}^+$		
$\text{La}^{3+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{LaOH}^{2+} + \text{H}^+$	$K_{\text{Ln}1}$	$2.5 \cdot 10^{-10}$
$\text{La}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{La}(\text{OH})_3^0 + 3\text{H}^+$	$K_{\text{Ln}3}$	$1.1 \cdot 10^{-42}$
$\text{Ce}^{3+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CeOH}^{2+} + \text{H}^+$	$K_{\text{Ln}1}$	$3.5 \cdot 10^{-10}$
$\text{Ce}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Ce}(\text{OH})_3^0 + 3\text{H}^+$	$K_{\text{Ln}3}$	$1.1 \cdot 10^{-42}$
$\text{Pr}^{3+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{PrOH}^{2+} + \text{H}^+$	$K_{\text{Ln}1}$	$7.5 \cdot 10^{-10}$
$\text{Pr}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Pr}(\text{OH})_3^0 + 3\text{H}^+$	$K_{\text{Ln}3}$	$1.1 \cdot 10^{-42}$
$\text{Nd}^{3+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{NdOH}^{2+} + \text{H}^+$	$K_{\text{Ln}1}$	$9.7 \cdot 10^{-10}$
$\text{Nd}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Nd}(\text{OH})_3^0 + 3\text{H}^+$	$K_{\text{Ln}3}$	$1.1 \cdot 10^{-42}$
Гетерогенные равновесия		
$\text{UO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}_{(\text{cr})} \rightleftharpoons \text{UO}_2^{2+} + 2\text{OH}^- + \text{H}_2\text{O}$	K_S	$1.9 \cdot 10^{-22}$
$\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7_{(\text{cr})} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{Na}^+ + 2\text{UO}_2^{2+} + 6\text{OH}^-$	K_S	$6.6 \cdot 10^{-57}$
$\text{La}(\text{OH})_{3(\text{cr})} \rightleftharpoons \text{La}^{3+} + 3\text{OH}^-$	K_S	$1.4 \cdot 10^{-23}$
$\text{Ce}(\text{OH})_{3(\text{cr})} \rightleftharpoons \text{Ce}^{3+} + 3\text{OH}^-$	K_S	$4.0 \cdot 10^{-25}$
$\text{Pr}(\text{OH})_{3(\text{cr})} \rightleftharpoons \text{Pr}^{3+} + 3\text{OH}^-$	K_S	$2.9 \cdot 10^{-24}$
$\text{Nd}(\text{OH})_{3(\text{cr})} \rightleftharpoons \text{Nd}^{3+} + 3\text{OH}^-$	K_S	$1.8 \cdot 10^{-19}$

экспериментально установлены обе концентрации (c_{U} и c_{Ln}), и в донной фазе которых отсутствует детектируемое количество аморфизированной составляющей. Усредненные значения $\lg K_S$ представлены в табл. 3. Полученные значения констант для всех исследованных соединений близки друг к другу в пределах погрешности эксперимента, что хорошо согласуется с формульной, кристаллографической, функциональной аналогией $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и близостью свойств Ln^{3+} [12, 19]. Подобные тенденции наблюдаются и в рядах других соединений РЗЭ

с ураном [24, 26, 27]. Расчетные значения в целом сопоставимы с аналогичными константами для УОН-соединений других элементов идентичного состава, однако, свидетельствуют о меньшей растворимости соединений РЗЭ по сравнению с УОН-соединениями щелочных и щелочноземельных элементов [31].

Полученные константы использованы для расчета стандартных функций Гиббса растворения и образования исследуемых соединений (табл. 3). Вычисления проведены с использованием следующих уравнений:

Таблица 3. Термодинамические константы $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Ln	$-\lg K_S$	$-\Delta G_r^0$, кДж/моль	$-\Delta G_f^0$, кДж/моль
La	105.8±0.9	604±5	-5915±15
Ce	106.0±0.9	605±5	-5909±16
Pr	105.2±1.0	600±6	-5907±16
Nd	104.4±0.9	596±5	-5894±15

$$\Delta G_r^0 = -RT \ln K_S,$$

$$\Delta G_f^0 = \Delta G_f^0(\text{Ln}^{3+}) + 3\Delta G_f^0(\text{UO}_2^{2+}) + 9\Delta G_f^0(\text{OH}^-) + 1.5\Delta G_f^0(\text{H}_2\text{O}_{(\text{ж})}) - \Delta G_r^0,$$

где ΔG_f^0 – стандартные функции Гиббса образования ионов или веществ ($\Delta G_f^0(\text{UO}_2^{2+}) = -952.551$ кДж/моль; $\Delta G_f^0(\text{La}^{3+}) = -682.887$ кДж/моль; $\Delta G_f^0(\text{Ce}^{3+}) = -675.364$ кДж/моль; $\Delta G_f^0(\text{Pr}^{3+}) = -678.088$ кДж/моль; $\Delta G_f^0(\text{Nd}^{3+}) = -670.109$ кДж/моль; $\Delta G_f^0(\text{H}_2\text{O}) = -237.140$ кДж/моль; $\Delta G_f^0(\text{OH}^-) = -157.220$ кДж/моль) [28–30]; ΔG_r^0 – стандартная функция Гиббса химической реакции (1).

Расчет кривых растворимости соединений и диаграмм состояния U(VI) и Ln(III) в водных растворах. Моделирование растворимости $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах в широком интервале кислотности и расчет диаграмм состояния урана(VI) и Ln(III) в гетерогенных водно-солевых системах проведены на основании полученных значений K_S с использованием следующей системы:

$$3S = \frac{a(\text{UO}_2^{2+})}{\gamma_2} + \sum_i \frac{i \cdot K_{U_y} \cdot a(\text{UO}_2^{2+})^i}{a(\text{H}^+)^j \cdot \gamma_{(2i-j)}}, \quad (6)$$

$$S = \frac{a(\text{Ln}^{3+})}{\gamma_3} + \sum_p \frac{K_{\text{Ln}} \cdot a(\text{Ln}^{3+})}{a(\text{H}^+)^p \cdot \gamma_{(3-p)}}, \quad (7)$$

$$K_S = a(\text{Ln}^{3+}) \cdot a(\text{UO}_2^{2+})^3 \cdot \frac{K_w^9}{10^{-9 \cdot \text{pH}}}, \quad (8)$$

где S – растворимость $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, моль/л, K_w – ионное произведение воды.

В этой системе уравнения (6) и (7) записаны на основании общепринятых соотношений ($c_U = 3S$, $c_{\text{Ln}} = S$) и учитывают различные гомогенные рав-

новесия урана(VI) и Ln(III) в водных растворах. Уравнение (8) получено адаптацией уравнения (2) к условиям моделирования. Для проведения моделирования гетерогенной системы были заданы значения pH равновесного водного раствора и вычислены S , $a(\text{UO}_2^{2+})$, $a(\text{Ln}^{3+})$ в интервале pH от 3 до 14 с шагом 0.1. Искомые величины при каждом значении pH уточнены с учетом коэффициентов активности методом последовательных приближений в десяти итерациях. Полученные данные использованы для построения концентрационных зависимостей (рис. 3) и диаграмм состояния урана(VI) и Ln(III) в водных растворах (рис. 4). Возможность трансформации исследуемых соединений и образования вторичных донных фаз исследована с использованием более сложных подходов, подробно изложенных в наших предыдущих работах [13, 22, 23].

Проведенные исследования показывают, что растворимость $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах существенно изменяется от равновесного значения pH (табл. 1, рис. 3). По данным расчетов величина S ($S = c_U/3 = c_{\text{Ln}}$) исследуемых соединений минимальна в слабощелочной среде и при pH = 9 находится на уровне 10^{-11} моль/л (La – $3.7 \cdot 10^{-11}$ М., Ce – $3.3 \cdot 10^{-11}$ М., Pr – $5.7 \cdot 10^{-11}$ М., Nd – $9.3 \cdot 10^{-11}$ М.). Объективность полученных расчетных значений косвенно подтверждают и результаты эксперимента, свидетельствующие о значениях концентраций урана(VI) и Ln(III) в этих растворах ниже предела обнаружения используемых методик $c_{\min}(\text{U}) = 1 \cdot 10^{-8}$ М., $c_{\min}(\text{Ln}) = 5 \cdot 10^{-6}$ М. При этом величина растворимости исследуемых UOH-соединений возрастает в присутствии кислоты (La – $6.3 \cdot 10^{-5}$ М., Ce – $5.6 \cdot 10^{-4}$ М., Pr – $9.4 \cdot 10^{-5}$ М., Nd – $1.7 \cdot 10^{-4}$ М. при pH = 4) и щелочи (La – $6.4 \cdot 10^{-8}$ М., Ce – $6.2 \cdot 10^{-8}$ М., Pr – $1.2 \cdot 10^{-7}$ М., Nd – $2.0 \cdot 10^{-7}$ М. при pH = 14), что согласуется с экспериментальными результатами (табл. 1). Аналогичная тенденция наблюдается и для других UOH-соединений [13, 22, 23]. При одинаковой кислотности значения растворимости всех исследуемых соединений урана независимо от природы Ln совпадают в пределах одного порядка.

Диаграммы состояния урана(VI) и Ln(III) в насыщенных водных растворах всех соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в целом идентичны и в качестве примера на рис. 4 представлены диаграммы для систем Ce и Nd. Из рис. 4 видно отсутствие в

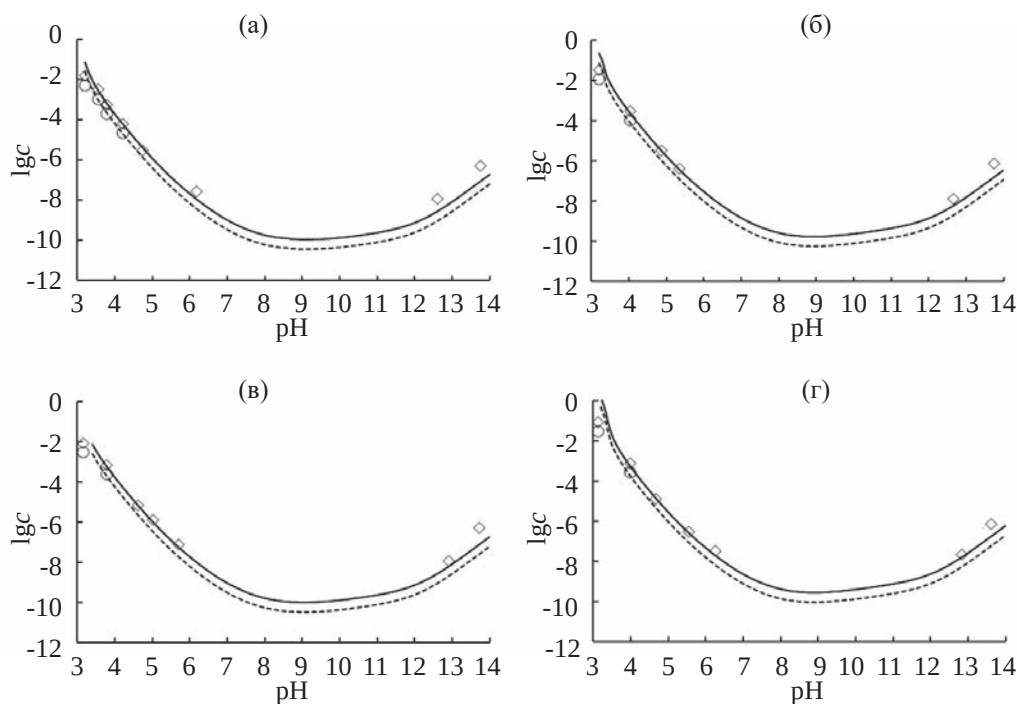


Рис. 3. Зависимость концентраций U(VI) (сплошная линия, ромб) и La(III) (а), Pr(III) (б), Ce(III) (в) и Nd(III) (г) (пунктирная линия, круг) в насыщенном водном растворе $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ от кислотности среды (расчетные кривые – сплошные линии, экспериментальные значения – точки).

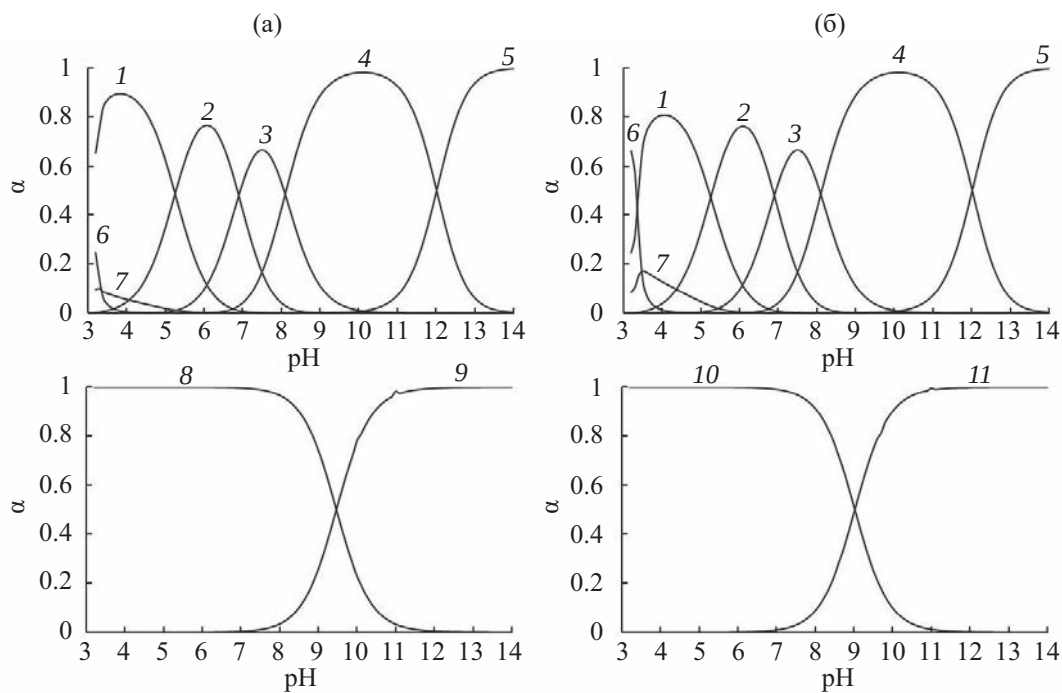


Рис. 4. Диаграммы состояния U(VI) и Ln(III) в насыщенных водных растворах $\text{Ce}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (а), $\text{Nd}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (б): 1 – UO_2^{2+} , 2 – UO_2OH^+ , 3 – $\text{UO}_2(\text{OH})_2^0$, 4 – $\text{UO}_2(\text{OH})_3^-$, 5 – $\text{UO}_2(\text{OH})_4^{2-}$, 6 – $(\text{UO}_2)_2\text{OH}^{3+}$, 7 – $(\text{UO}_2)_2(\text{OH})_2^{2+}$, 8 – Ce^{3+} , 9 – CeOH^{2+} , 10 – Nd^{3+} , 11 – NdOH^{2+} .

насыщенных водных растворах конденсированных форм урана(VI) $(\text{UO}_2)_i(\text{OH})_j^{(2i-j)}$ с $i > 1$, что согласуется с отсутствием коллоидных частиц в исследуемых растворах. В слабощелочных растворах при pH около 9, в которых наблюдается минимум растворимости соединений, уран(VI) и Ln(III) находятся в водной фазе в виде форм с минимальным зарядом (рис. 4). Увеличение концентраций H^+ или OH^- приводит к образованию в растворе ионных форм урана и РЗЭ с большим зарядом, что увеличивает растворимость соединений.

Результаты моделирования процессов трансформации кристаллической структуры $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в соединения иного состава в водных растворах подтверждают невозможность образования вторичных фаз в исследуемых гетерогенных системах. Так, растворимость всех соединений урана(VI), ранее обнаруженных в качестве соединений вторичного происхождения в других УОН гетерогенных системах, больше растворимости $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ во всем интервале pH (рис. 5). Это объясняет невозможность появления вторичных соединений в исследуемых гетерогенных системах и согласуется с результатами рентгенофазового анализа донных фаз. Обращает на себя внимание более низкая растворимость кристаллических $\text{Ln}(\text{OH})_3$ по сравнению с исследуемыми УОН-соединениями в щелочной среде (рис. 5). При этом образование $\text{Ln}(\text{OH})_{3(\text{cr})}$ в равновесной твердой фазе не происходит, что по всей вероятности связано со сложностью формирования кристаллической структуры $\text{Ln}(\text{OH})_3$ в водных растворах при температуре эксперимента.

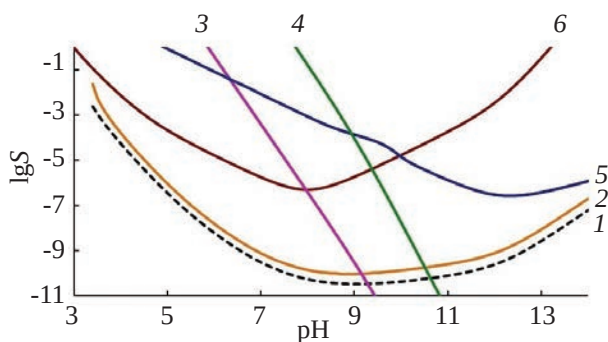


Рис. 5. Расчетные кривые растворимости $\text{Ce}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1), $\text{Nd}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_6] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2), $\text{Ce}(\text{OH})_3$ (3), $\text{Nd}(\text{OH})_3$ (4), $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$ (5), $\text{UO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6).

В целом результаты моделирования состояния исследуемых гетерогенных систем согласуются с экспериментальными данными и свидетельствуют о химической устойчивости $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах в широком интервал pH.

ВЫВОДЫ

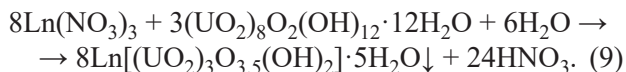
Таким образом, соединения $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Ln – La, Ce, Pr, Nd) химически устойчивы в водных растворах в интервале pH от 3.5–4 до 14, в котором они сохраняют свою кристаллическую структуру. Растворимость данных соединений существенно изменяется в зависимости от pH водного раствора от 10^{-11} моль/л в слабощелочных растворах до 10^{-4} моль/л в кислых и 10^{-8} моль/л в щелочных растворах. Природа РЗЭ не оказывает существенного влияния на химическую устойчивость $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах, что обусловлено их формульной, кристаллографической и функциональной аналогией, а также близостью свойств Ln.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ твердых образцов проводили на рентгенофлуоресцентном энергодисперсионном спектрометре EDX-900 HS Shimadzu. Дифрактограммы исследуемых соединений и равновесных твердых фаз регистрировали на дифрактометре XRD-6000 (Shimadzu, линия CuK_α). Значения pH водных растворов измеряли с помощью pH-метра pH-410 (Аквилон) со стеклянным электродом ЭСК-10601/7, который калибровали перед измерением с помощью стандартных буферных растворов. Твердые фазы и насыщенные растворы разделяли на центрифуге ЦЛН-2 при 9000 об/мин. Оптическую плотность окрашенных растворов измеряли с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1650. Интенсивность рассеянного излучения измеряли нефелометром НПМ (Россия). Используемые реактивы имели квалификацию ХЧ. Растворы NaOH без CO_2 готовили, как описано в работе [32]. Статистическую обработку результатов и математическое моделирование гетерогенных систем проводили с помощью Mathcad Prime 8.0.0.0.

Синтез соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Ln = La, Ce, Pr, Nd). Исследуемые соединения синтезированы в гидротермальных условиях из син-

тетического аналога скупита $(\text{UO}_2)_8\text{O}_2(\text{OH})_{12} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и соли соответствующего редкоземельного элемента по реакции (9) [12]:



Для этого $(\text{UO}_2)_8\text{O}_2(\text{OH})_{12} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ массой 100 мг помещали в тefлоновую ампулу и заливали водным раствором нитрата соответствующего редкоземельного элемента в мольном соотношении 1:5. Тefлоновую ампулу с реакционной смесью нагревали в стальном герметичном реакторе при 200°C в течение 5 ч. Образовавшийся осадок отделяли от раствора центрифугированием, промывали дистиллированной водой и высушивали на воздухе при комнатной температуре (25°C).

Для получения синтетического аналога скупита, необходимого для синтеза исследуемых соединений, навеску оксида урана(VI) массой 1 г растворяли в минимальном объеме концентрированной азотной кислоты, затем приливали дистиллированную воду до 100 мл [33]. К полученному раствору, нагретому до 40°C, приливали по каплям 100 мл раствора H_2O_2 (1:10) для осаждения труднорастворимого пероксида урана $\text{UO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Раствор с осадком выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем осадок отделяли от раствора центрифугированием, промывали дистиллированной водой и высушивали на воздухе. Образовавшийся пероксид урана $\text{UO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ нагревали в течение 1 ч в сушильном шкафу при 300°C для термического разложения и образования UO_3 . Свежеприготовленный оксид U(VI) гидратировали парами H_2O при температуре кипения воды в течение 0.5 ч.

Характеристика соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$). Полноту протекания реакции (9) подтверждали методом порошковой рентгенографии. Рентгенограммы полученных образцов полностью совпадали с известными литературными данными [12] и не содержали пиков исходных соединений и примесных фаз. Содержание воды в полученных соединениях устанавливали гравиметрически по убыли массы при 600°C. Элементный анализ образцов проводили методом рентгенофлуоресцентной спектromетрии. Массовую долю урана и редкоземельного элемента в

пересчете на оксиды определяли методом фундаментальных параметров с использованием поправочных коэффициентов чувствительности. Коэффициенты чувствительности устанавливали предварительно по образцам сравнения, которые получали смешиванием прокаленных UO_3 и Ln_2O_3 в молярном соотношении 6:1 и тщательной гомогенизацией полученной смеси в агатовой ступке. Массовые доли оксидов совпадали с теоретическими значениями в пределах погрешности эксперимента 0.5%.

Изучение химической устойчивости соединений $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$) в водных растворах. Для изучения состояния исследуемых соединений урана(VI) в водных растворах, навеску вещества массой 0.1–1 г заливали дистиллированной водой или растворами $\text{HClO}_4/\text{NaOH}$ с концентрацией от 10^{-4} моль/л до 1 моль/л объемом 0.005–1 л. Эксперименты проводили в герметичных пластиковых емкостях с минимальным свободным объемом для исключения контакта растворов с углекислым газом атмосферы. Содержимое емкостей периодически перемешивали в течение нескольких месяцев и измеряли величину pH для наблюдения за состоянием системы. После достижения постоянного значения pH осадок отделяли от раствора центрифугированием. Твердую фазу промывали дистиллированной водой, высушивали при комнатной температуре и исследовали методом рентгенофазового анализа. Концентрацию урана(VI) и РЗЭ определяли спектрофотометрически. Отсутствие взвешенных и коллоидных частиц контролировали методом нефелометрии.

Спектрофотометрические методики определения урана(VI) и Ln(III) в насыщенных водных растворах. Для определения урана(VI) на уровне концентраций 10^{-5} – 10^{-4} моль/л в мерную колбу емкостью 25 мл помещали аликвоту анализируемого раствора, 5 мл 0.1 моль/л трилона Б и приливали ацетатно-аммиачный буферный раствор с pH = 3, далее прибавляли 1 мл 0.1%-ного арсеназо III и раствор в колбе доводили до метки дистиллированной водой. Через 5–10 мин измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 640 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см относительно раствора сравнения. Раствор трилона Б прибавляли для маскирования РЗЭ с целью устранения их мешающего влияния [34].

Уран в растворах с концентрацией 10^{-7} – 10^{-6} моль/л определяли с использованием другой методики, в которой его предварительно восстанавливали до степени окисления(IV) [35]. Для этого в пробирку помещали до 5 мл анализируемого раствора, 10 мл концентрированной HCl и 4–5 гранул Zn . Через 10 мин раствор отделяли от цинка, количественно переносили в колбу объемом 25 мл и приливали 0.5 мл 0.1%-ного арсеназо III. Раствор в колбе доводили до метки концентрированной HCl и через 5 мин измеряли оптическую плотность при длине волны 675 нм относительно раствора сравнения в кювете с толщиной поглощающего слоя 5 см.

Определение концентраций урана на уровне 10^{-8} моль/л проводили после предварительного концентрирования путем соосаждения на фосфате магния и алюминия [35]. С этой целью к 100 мл анализируемого раствора приливали 15 мл 7 моль/л MgCl_2 , 2 мл 0.1 моль/л $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и 2.5 мл концентрированной HCl . Раствор нагревали до 60–80°C, нейтрализовали до $\text{pH} = 6$ –7 концентрированным раствором аммиака по индикаторной бумаге и приливали 5 мл 0.1 моль/л Na_2HPO_4 . Через 10 мин осадок отделяли от раствора центрифугированием и растворяли в 10 мл концентрированной соляной кислоты. Дальнейшее определение урана(VI) проводили по предыдущей методике.

Для определения урана в водных растворах по изложенным выше методикам использовали метод градуировочного графика. Исходный раствор урана(VI) с концентрацией $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л готовили растворением 0.5021 г навески $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл дистиллированной воды [36]. Затем из этого раствора путем последовательного разбавления получали серию растворов, необходимых для построения градуировочных графиков. Растворы с концентрацией $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л и ниже готовили в специально подготовленных мерных колбах и использовали в течение 0.5 ч с момента приготовления.

Определение Ln(III) в водных растворах проводили методом спектрофотометрического титрования [37]. В мерную колбу емкостью 25 мл помещали аликвоту анализируемого раствора, добавляли 5 мл аммиачно-ацетатного буферного раствора с $\text{pH} = 5.5$. Затем приливали 1 мл $1 \cdot 10^{-3}$ М. раствора ксиленолового оранжевого. Объем раствора в колбе доводили до метки дистиллированной водой, тщательно пере-

мешивали и количественно переносили содержимое колбы в кювету с толщиной поглощающего слоя 5 см. Стандартный раствор трилона Б ($1 \cdot 10^{-3}$ М.) добавляли в кювету с помощью микробюретки порциями по 0.1 мл и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 571 нм относительно воздуха. Точку эквивалентности определяли графически, экстраполируя прямолинейные участки кривой титрования до взаимного пересечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нипрук Оксана Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4963-4798>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (базовая часть госзадания, проект № FSWR-2023-0025).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang Y., Lu K.T., Zheng R. // Dalton Trans. 2022. Vol. 51. N 2. P. 490. doi 10.1039/d1dt03916d
2. Baker J.R. // Coord. Chem. Rev. 2013. Vol. 266–267. P. 123. doi 10.1016/j.ccr.2013.10.004
3. Sandino M.C.A., Grambow B. // Radiochim. Acta. 1994. Vol. 66–67. P. 37. doi 10.1524/ract.1994.6667.s1.37
4. Sowder A.G., Clark S.B., Fjeld R.A. // Radiochim. Acta. 1996. Vol. 74. P. 45. doi 10.1524/ract.1996.74.special-issue.45
5. Sowder A.G., Clark S.B., Fjeld R.A. // Environ. Sci. Technol. 1999. Vol. 33. P. 3552. doi 10.1021/es9901516
6. Plášil J. // J. Geosci. 2018. Vol. 63. P. 65.
7. Brugger J., Meisser N., Etschmann B., Ansermet S., Pring A. // Am. Mineral. 2011. Vol. 296. P. 229. doi 10.2138/am.2011.3601
8. Burns P.C. // Can. Mineral. 2005. Vol. 43. P. 1839. doi 10.2113/gscanmin.43.6.1839
9. Crouch E.A.C. Calculated independent yields in thermal neutron fission of $\text{sup}233\text{U}$, $\text{sup}235\text{U}$, $\text{sup}239\text{Pu}$, $\text{sup}241\text{Pu}$, and in fission of $\text{sup}232\text{Th}$, $\text{sup}238\text{U}$, and $\text{sup}240\text{Pu}$. 1969. Technical Report AERE-R-6056.
10. Madzunya D., Uushona V., Mathuthu M., Heike W. // J. Environ. Radioact. 2021. Vol. 237. Art. ID 106668. doi 10.1016/j.jenvrad.2021.106668

11. Черноруков Н.Г., Нипрук О.В., Арова М.И., Чанлиёва К.А. // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 1. С. 8; Chernorukov N.G., Nipruk O.V., Arova M.I., Chaplieva K.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 1. P. 6. doi 10.1134/S1070363214010022
12. Черноруков Н.Г., Нипрук О.В., Арова М.И., Блаженнова Д.В. // ЖОХ. 2013. Т. 83. № 4. С. 553; Chernorukov N.G., Nipruk O.V., Arova M.I., Blazhenova, D.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. P. 642. doi 10.1134/s1070363213040051
13. Nipruk O.V., Chernorukov N.G., Chaplieva K.A. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 314. N 2. P. 1405. doi 10.1007/s10967-017-5462-0
14. Zhang Y., Aughterson R.D., Karatchevtseva I., Kong L., Tran T.T., Čejka J., Aharonovich I., Lumpkin G.R. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 12386. doi 10.1039/c8nj01376d
15. Zhang Y., Aughterson R.D., Zhang Z., Wei T., Lu K., Čejka J., Karatchevtseva I. // Inorg. Chem. 2019. Vol. 58. N 16. P. 10812. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b01102
16. Lu K., Zhang Y., Wei T., Čejka J., Zheng R. // Dalton Trans. 2020. Vol. 49. P. 5832. doi 10.1039/d0dt00526f
17. Lu K.T., Zhang Y., Aughterson R.D., Zheng R. // Dalton Trans. 2020. Vol. 49. P. 15854. doi 10.1039/d0dt02944k
18. Lu K.T., Zhang Y., Wei T., Wang Z., Oldfield D.T., Zheng R. // Inorg. Chem. 2021. Vol. 60. P. 13233. doi 10.1021/acs.inorgchem.1c01610
19. Черноруков Н.Г., Нипрук О.В., Клиньшова К.А., Черноруков Г.Н., Тумаева О.Н. // Радиохимия. 2021. Т. 63. № 2. С. 110. doi 10.31857/S0033831121020027; Chernorukov N.G., Nipruk O.V., Klin'shova K.A., Chernorukov G.N., Tumaeva O.N. // Radiochemistry. 2021. Vol. 63. N 2. P. 141. doi 10.1134/S1066362221020028
20. Ablott T.A., Lu K.T., Aughterson R.D., Zhang Y. // Dalton Trans. 2022. Vol. 51. P. 15965. doi 10.1039/d2dt02763a
21. Zhang Y., Lu K.T., Ablott T.A., Zheng R. // Chem Asian J. 2024. Vol. 19. doi 10.1002/asia.202400101
22. Нипрук О.В., Клиньшова К.А., Черноруков Г.Н., Денисова А.А., Абражеев Р.В. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 10. С. 1621. doi 10.31857/S00444460X23100104; Nipruk O.V., Klinshova K.A., Chernorukov G.N., Denisova A.A., Abrazheev R.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 10. P. 2549. doi 10.1134/S1070363223100109
23. Chernorukov N.G., Nipruk O.V., Klinshova K.A., Tumaeva O.N., Sokolov D.V. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. N 22. P. 9922. doi 10.1039/D1NJ01414E
24. Nipruk O.V., Chernorukov N.G., Klinshova K.A., Bakhmetev M.O., Tumaeva O.N. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2021. Vol. 328. P. 739. doi 10.1007/s10967-021-07692-1
25. Нипрук О.В., Черноруков Н.Г., Годованова Н.С., Арова М.И. // Радиохимия. 2012. Т. 54. № 6. С. 514; Nipruk O.V., Chernorukov N.G., Godovanova N.S., Arova M.I. // Radiochemistry. 2012. Vol. 54. N 6. P. 528. doi 10.1134/S1066362212060033
26. Нипрук О.В., Черноруков Н.Г., Годованова Н.С., Кострова Е.Л. // Радиохимия. 2013. Т. 55. № 1. С. 33; Nipruk O.V., Chernorukov N.G., Godovanova N.S., Kostrova E.L. // Radiochemistry. 2013. Vol. 55. N 1. P. 63. doi 10.1134/S1066362213010128
27. Nipruk O.V., Chernorukov N.G., Zakharycheva N.S., Kostrova E.L. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 311. P. 519. doi 10.1007/s10967-016-5044-6
28. Guillaumont R., Fanghänel T., Fuger J., Grenthe I., Neck V., Palmer D.A., Rand M.H. Update on the Chemical Thermodynamics of Uranium, Neptunium, and Plutonium. Amsterdam: Elsevier, 2003. 918 p.
29. Grenthe I., Fuger J., Koning R., Lemire R., Muller A., Nguyen-Trung Cregu C., Wanner H. Chemical thermodynamics of uranium. Amsterdam: North-Holland, 2004. 715 p.
30. Термические константы веществ. / Под ред. В. П. Глушко. М.: АН СССР, 1965–1981. Вып. I–X.
31. Gorman-Lewis D., Burns P.C., Fein J.B. // J. Chem. Thermodyn. 2008. Vol. 40. P. 335. doi 10.1016/j.jct.2007.12.004
32. Киселева Е.К., Сусленникова В.М. Справочное руководство по приготовлению титрованных растворов и установке их титров. Л.: Типолитография ЛКВВИА им. А. Ф. Можайского, 1959. 197 с.
33. Нипрук О.В., Князев А.В., Черноруков Г.Н., Пыхова Ю.П. // Радиохимия. 2011. Т. 53. № 2. С. 128; Nipruk O.V., Knyazev A.V., Chernorukov G.N., Pykhova Y.P. // Radiochemistry. 2011. Vol. 53. N 2. P. 146. doi 10.1134/S1066362211020044
34. Виноградов А.П., Рябчиков Д.И., Сенявин М.М. Аналитическая химия урана. М.: АН СССР, 1962. 431 с.
35. Мишуке А. Методы концентрирования микроэлементов в неорганическом анализе. М.: Химия, 1986. 152 с.
36. Лазарев А.И., Харламов И.П., Яковлев П.Я., Яковлева Е.Ф. Справочник химика-аналитика. М.: Металлургия, 1976. 184 с.
37. Нипрук О.В., Кирьянов К.В., Пыхова Ю.П., Святкина С.В., Кулешова Н.В. // Вестн. ННГУ. 2008. № 2. С. 54.

Chemical Stability of $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Ln = La, Ce, Pr and Nd) Compounds in Aqueous Solutions

O. V. Nipruk^{1,*}, K. A. Klinshova¹, O. N. Tumaeva¹, G. N. Chernorukov¹,
R. V. Abrazheev¹, and M. V. Kuzemko¹

¹ Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod, 603022 Russia

*e-mail: nipruk@yandex.ru

Received July 18, 2024; revised October 22, 2024; accepted October 23, 2024

The chemical stability of $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Ln = La, Ce, Pr, Nd) compounds in aqueous solutions in a wide range of medium acidity was studied. The acid-base intervals of the existence of compounds in aqueous solutions have been established, and solubility was determined. Based on the data obtained, the equilibrium constants of heterogeneous reactions and the Gibbs function of $\text{Ln}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_{3.5}(\text{OH})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ formation were calculated, solubility curves of the studied compounds were calculated, diagrams of the state of U(VI) and Ln(III) in aqueous solutions were constructed.

Keywords: uranium, rare earth elements, UOH compounds, chemical stability, aqueous solution, solubility

ПОРОШКОВЫЕ ПРОМОТОРЫ АДГЕЗИИ РЕЗИН НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗНОГО ЛИГНИНА

© 2024 г. Л. А. Кувшинова^{1,*}, Е. В. Удоратина¹, Ю. С. Карасева^{2,**},
Е. Н. Черезова², А. А. Лобинский³

¹ Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
Сыктывкар, 167000 Россия

² Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Казань, 420015 Россия

³ Физико-технический институт имени А. Ф. Иоффе Российской академии наук,
Санкт-Петербург, 194021 Россия

*e-mail: fragl74@mail.ru; **e-mail: karaseva_j@mail.ru

Поступило в редакцию 1 октября 2024 г.

После доработки 24 октября 2024 г.

Принято к печати 26 октября 2024 г.

Получены порошковые модификаторы – промоторы адгезии резин на основе гидролизного лигнина в результате его обработки в модифицирующей системе TiCl_4 в C_6H_{14} . Определены физико-химические свойства полученных продуктов: насыпная плотность, содержание Ti(IV) , карбонильных, карбоксильных групп и кислотонерастворимого лигнина. Изучено влияние порошковых модификаторов, введенных в резиновые смеси в количестве до 5 мас. ч. на 100 мас. ч. бутадиен- α -метилстирольного каучука СКМС-30 АРКМ-15, на кинетические параметры вулканизации и физико-механические свойства резин. Выявлено, что введение в рецептуру резиновой смеси исследуемых порошковых модификаторов позволяет повысить прочность связи на границе раздела резина–латунированный металлокорд 4Л15 в 2–3 раза.

Ключевые слова: гидролизный лигнин, тетрахлорид титана, модификатор резин, вулканизат, адгезия, металлокорд

DOI: 10.31857/S00444460X24070085, **EDN:** SLNKAA

ВВЕДЕНИЕ

Лигнин является одним из важных биополимерных компонентов древесных и травянистых растений. Он выполняет защитную функцию, обеспечивая растениям механическую прочность, устойчивость, регулируя водопроницаемость [1]. В процессе химической переработки растительного сырья ежегодно извлекают более 50 миллионов тонн лигнина в качестве крупнотоннажного производственного отхода. Только около 2% этой массы находит применение в различных целях [2]. Невостребованный извлеченный лигнин, накапливаясь годами на полигонах, в отведенных лигнохранилищах,

создает экологическую проблему для близлежащих территорий, загрязняя почву и водные ресурсы [3].

Одной из разновидностей технических лигнинов является гидролизный лигнин, который представляет собой остаточный компонент от гидролиза полисахаридной части растительного сырья. Он характеризуется низкой реакционной способностью, значительной полидисперсностью частиц, имеет развитую систему микро- и макропор, не растворяется в щелочных растворах и полярных растворителях, отличается низкими величинами плотности (1.25–1.45 г/см³) и теплопроводности, а также способностью не набухать в воде [2, 4]. Согласно литературным данным [5, 6] в его составе

присутствуют не подвергшиеся гидролизу полисахариды (15–30%), остаточные моносахариды (2–10%), вещества лигноуминового комплекса (5–15%), зольность составляет от 2 до 10%.

В настоящее время предпринимаются попытки эффективного использования отходов лигнина в составе различных полимерных матриц для создания экологически чистых, высокоэффективных, частично или полностью биоразлагаемых композитов [7, 8]. Немодифицированный лигнин добавляют в полимерную матрицу для улучшения свойств композитов в качестве пластификаторов, стабилизаторов, отвердителей, связующих, антиоксидантов, антипирена, усилителя текучести, а также в качестве покрывающих агентов, поверхностно-активных веществ, смазок, суперабсорбирующих гидрогелей и др. [7–10].

Известно, что введение лигнина в полимерные композиты способствует образованию защитного поверхностного слоя, который способен уменьшить диффузию кислорода в объем полимера [11]. Присутствие лигнина, выступающего в качестве промотора адгезии между гидрофобной полимерной матрицей на основе полимолочной кислоты и гидрофильными армирующими целлюлозными волокнами, способствует укреплению волоконно-матричного интерфейса и улучшению механических свойств композита [12]. Гидролизный лигнин может применяться в качестве связующего при получении древесных композитов, а также в качестве армирующего компонента метакрилатной смолы [13, 14].

Кроме того, гидролизный лигнин можно использовать в качестве армирующего материала в резиновой промышленности [15]. Введение лигнина в матрицу бутадиен-стирольного каучука в качестве армирующего компонента способствует улучшению ее механических свойств [16]. По сравнению с углеродной сажей лигнин позволяет достичь достаточно высокой прочности на разрыв вулканизатов на основе бутадиен-стирольного каучука [17]. Авторы работы [10] показали, что лигнин, добавляемый в матрицу этиленпропиленового каучука, может эффективно повышать механические и эксплуатационные свойства резин, что позволит увеличить его востребованность.

Известно, что основными функциональными группами лигнина являются ароматические кольца, НО-группы (алифатические и фенольные). Для

расширения функциональных возможностей лигнина часто требуется дополнительное химическое модифицирование его основной цепи. Оно приведет к частичному разрушению прочных внутри- и межмолекулярных связей с целенаправленным образованием новых реакционноспособных функциональных групп, которые улучшат совместимость модифицированного лигнина с другими полимерами [18]. Это позволит увеличить количество вводимого в полимерную матрицу лигнина, замещая синтетические добавки, и тем самым снизить стоимость получаемого композита за счет переработки биоорганических отходов с низкой востребованностью.

Ранее нами было установлено, что модифицированные соединениями титана лигноцеллюлозные модификаторы резин, полученные на основе макулатурного картона в результате воздействия TiCl_4 в C_6H_{14} , могут быть использованы в качестве промоторов адгезии с дополнительными стабилизирующими свойствами [19]. Исследование свойств резин, включающих в качестве модификатора гидролизный лигнин, подвергшийся аналогичной обработке в модифицирующей системе TiCl_4 в C_6H_{14} , позволит выявить преимущества и недостатки применения полученных продуктов по сравнению с исходным гидролизным лигнином.

Целью работы является изучение влияния системы TiCl_4 в C_6H_{14} на свойства гидролизного лигнина, сравнительная оценка физико-механических характеристик вулканизатов на основе синтетического бутадиен- α -метилстирольного каучука СКМС-30 АРКМ-15, содержащих в качестве модификаторов как исходный гидролизный лигнин, так и модифицированный TiCl_4 в C_6H_{14} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для улучшения диспергируемости гидролизного лигнина (HL^0) и равномерного распределения между ингредиентами резиновой смеси в процессе перемешивания HL^0 химически модифицировали TiCl_4 в C_6H_{14} , в результате чего его физико-химические свойства претерпевали изменения (табл. 1).

Поверхность лигнина становится модифицированной соединениями титана – предшественниками TiO_2 , которые образовались в результате трансформации TiCl_4 . Соединения титана адсорбировались не полностью. Адсорбция Ti(IV) по сравнению с

Таблица 1. Влияние обработки гидролизного лигнина TiCl_4 в C_6H_{14} на характеристики получаемых продуктов.

Условия обработки и характеристика образцов	HL ⁰	HL ¹	HL ²
Продолжительность, мин	–	60	60
Содержание Ti(IV) в гексане, мг/г	–	30	100
Содержание Ti(IV) в образце, мг/г	–	26.6	61.4
Содержание кислотонерастворимого лигнина (<i>L</i>), %	80.8	76.1	68.4
Насыпная плотность, г/см ³	0.186	0.218	0.282

введенным количеством в C_6H_{14} составляет 88.8% для HL¹ и 61.4% для HL². В пересчете на TiO_2 содержание Ti(IV) в образцах HL¹ и HL² оставляет 4.4 и 10.3% соответственно.

Содержание кислотонерастворимого лигнина в исходном и модифицированном гидролизном лигнине постепенно уменьшается по мере увеличения содержания Ti(IV) в образцах. Это связано не только с деструкцией макромолекул лигнина [20], но и с вкладом модифицирующей составляющей из соединений титана. В результате чего насыпная плотность увеличивается обратно пропорционально величине *L* и прямо пропорционально содержанию Ti(IV) в образцах.

Уменьшение размеров частиц гидролизного лигнина вследствие деструкции как лигнинной, так и углеводной составляющих визуально подтверждает рис. 1. После воздействия в приведенных условиях TiCl_4 в C_6H_{14} (табл. 1) наблюдается присутствие

множества мелких фрагментов (осколков) (рис. 1г, д), отсутствующих у исходного гидролизного лигнина, характеризующегося более крупным размером частиц (рис. 1а, б). Сравнительный анализ морфологических особенностей поверхности образца HL² методом СЭМ по отношению к гидролизному лигнину без обработки, свидетельствует о сохранении пористости, а также о присутствии аморфных и более плотных кристаллических областей, отличающихся наличием соединений титана, модифицирующих поверхность деструктурированных фрагментов.

Наличие соединений титана в модифицированных лигнинах подтверждают результаты ЭДА. Наряду с элементом Ti присутствуют С, О, Cl, а также в следовых количествах обнаружены Si и S.

Присутствие соединений титана на поверхности модифицированных образцов гидролизного лигнина взаимосвязано с их физико-химическими свойствами (рис. 2).

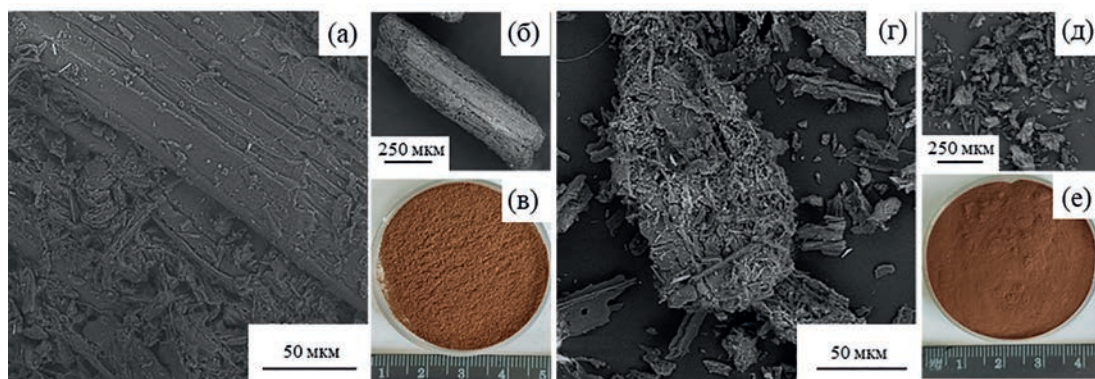


Рис. 1. Микрофотографии исходного гидролизного лигнина HL⁰ в видимом поле 200 мкм (а), частицы образца HL⁰, представленной целиком (б), фотография образца HL⁰ (в), микрофотографии образца HL², полученного действием TiCl_4 в гексане на гидролизный лигнин, в видимом поле 200 мкм (г) и частицы HL² в аналогичном масштабе, представленном на микрофотографии (б) для HL⁰ (д), и фотография образца HL² (е).

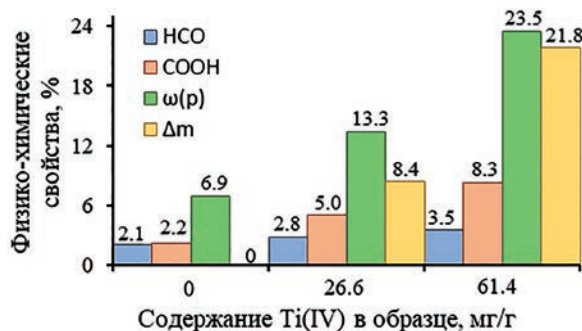


Рис. 2. Влияние содержания Ti(IV) в образцах HL⁰ (0 мг/г), HL¹ (26.6 мг/г) и HL² (61.4 мг/г) на содержание карбонильных и карбоксильных групп, а также фракцию образцов (ω_p), растворимую в 10%-ном водном растворе H₂SO₄, и увеличение массы (Δm) гидролизного лигнина HL⁰ после обработки в системе TiCl₄ в гексане по отношению к его исходной навеске.

В процессе обработки HL⁰ реакционной смесью TiCl₄ в C₆H₁₄ помимо деструкции биополимеров и адсорбции соединений титана происходят окислительные процессы, сопровождающиеся увеличением содержания HCO⁻ и COOH групп (рис. 2). С увеличением содержания Ti(IV) в образцах до 61.4 мг/г количество функциональных групп возрастает примерно в 1.7 (для карбонильных групп) и 3.8 раза (для карбоксильных групп).

Обработка гидролизного лигнина HL⁰ TiCl₄ в C₆H₁₄ приводит к увеличению массы до 21.8%, зависящей прямо пропорционально от содержания Ti(IV) в образцах HL⁰, HL¹ и HL². Это косвенно подтверждает адсорбцию соединений титана в процессе обработки гидролизного лигнина (рис. 2). Также наблюдается прямо пропорциональная зависимость количества растворимой фракции в этих образцах от содержания в них титана Ti(IV). Такая взаимосвязь указывает на переход присутствующих соединений Ti(IV) в раствор с образованием катионов Ti⁴⁺, в дальнейшем используемый для их количественного определения фотометрическим методом. Следует отметить, что масса образца исходного гидролизного лигнина HL⁰ после воздействия водного раствора H₂SO₄ уменьшается на 6.9%, что обусловлено частичным растворением содержащейся в нем полисахаридной фракции, удалением растворимых побочных веществ (в том числе кремний- и серосодержащих компонентов).

Согласно результатам рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии образца HL² (полученного в присутствии Ti(IV) в количестве 100 мг/г_{HL⁰}) наиболее интенсивные и значимые рефлексы на кривой обзорного спектра (рис. 3а) относятся к кислороду при 532.56 эВ, к углероду при 285.95 эВ, к титану при 459.69 эВ с атомным содержанием 34.63, 46.70, 8.28% соответственно. Менее интенсивные рефлексы связаны с использованием кремниевой подложки со следами фторсодержащего соединения, на которую был нанесен образец.

В области 2р-электронов (рис. 3б) наблюдаются пики при 459.7 и 465.5 эВ, относящиеся к Ti 2р_{3/2} и Ti 2р_{1/2} соответственно, с энергетическим расстоянием между ними 5.8 эВ. Это может указывать на присутствие соединений TiO₂ [21] в рентгеноаморфном состоянии. Высокая интенсивность между пиками Ti 2р_{2/3} и Ti 2р_{1/2} объясняется присутствием небольшого количества Ti–O связей [22]. Также наблюдался сателлит пика Ti 2р_{3/2} при 461.8 эВ. Полученные данные подтверждают, что в указанном образце атом титана имеет степень окисления 4+, а присутствие сателлита может свидетельствовать о его связи с неметаллическими элементами, например с атомами кислорода, образуя TiO₂.

В области 1s-электронов (рис. 3в) обнаружен широкий пик при 532.7 эВ, который можно отнести к атомам кислорода в гидроксильных группах, молекулах воды и связях Ti–O (в данном случае произвести разложение пика на отдельные компоненты не удалось). Кроме того, в данной области были обнаружены пики 285.6 и 287.6 эВ (рис. 3г), которые можно отнести к энергиям связей C–C и O–C=O соответственно, характерных для атомов углерода, входящих в состав исходного и модифицированного гидролизного лигнина.

Основные сигналы в ИК спектрах, относящиеся к исходному гидролизному лигнину, после обработки сохраняются (рис. 4а). Однако наблюдается постепенное увеличение асимметричности широкой полосы в области 3400 см⁻¹ с увеличением содержания Ti(IV) в продуктах обработки HL¹ и HL². Статистическая однородность системы водородных связей уменьшается, индекс симметрии полосы OH-групп (a/b) составляет 0.61, 0.45 и 0.36 для образцов HL⁰, HL¹ и HL² соответственно. Наблюдается увеличение доли OH-групп, включенных в слабые водородные связи, а также постепенное смещение максимума

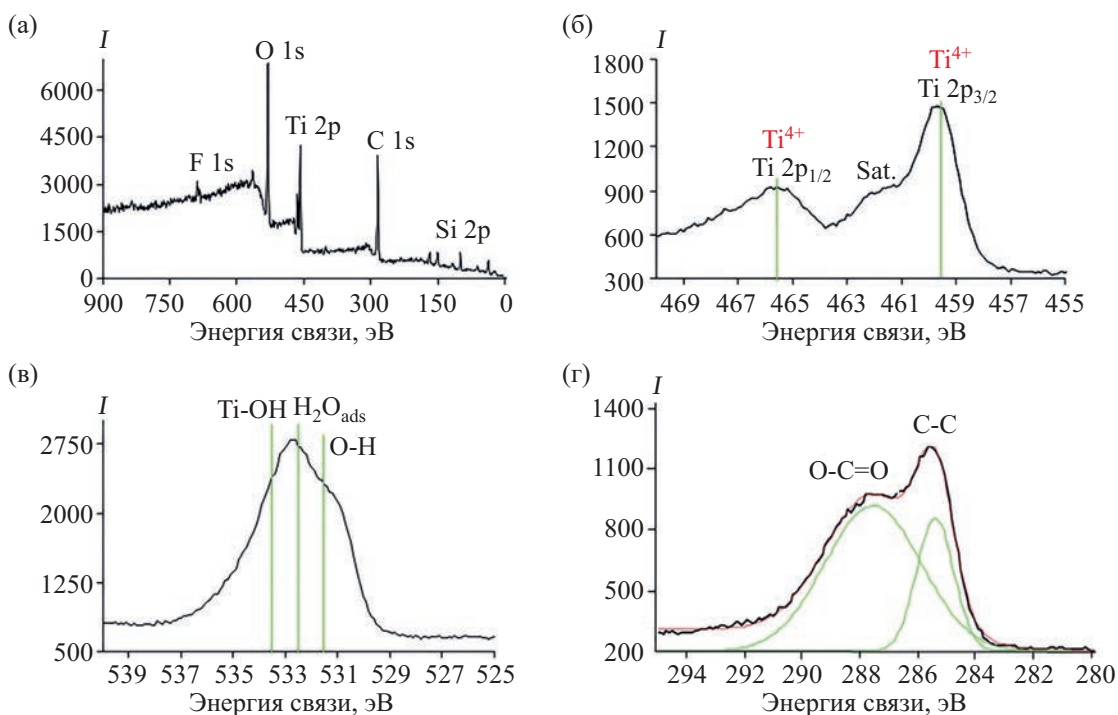


Рис. 3. Рентгеновский фотоэлектронный обзорный спектр образца HL^2 (а), тонкая структура спектральных линий Ti 2p (б), O 1s (в), C 1s (г).

поглощения ОН-групп в ИК спектрах в область более низких частот [23]. Образование слабых водородных связей обусловлено модифицированием поверхности гидролизного лигнина соединениями

титана – преимущественно рентгеноаморфными соединениями TiO_2 [19]. Под воздействием кислоты Льюиса в результате деструкции полимерной цепочки лигнина в образце HL^0 , а также деструкции входящей

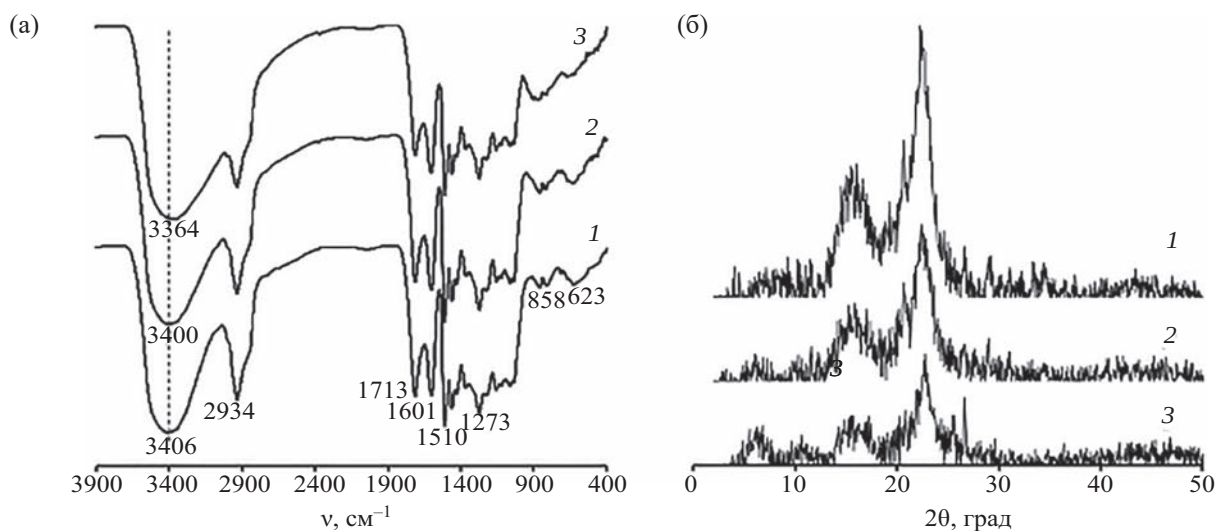


Рис. 4. ИК спектры (а) и дифрактограммы (б) образцов: исходного гидролизного лигнина HL^0 (1) и продуктов воздействия $TiCl_4$ в гексане на гидролизный лигнин HL^1 (2) и HL^2 (3).

в его состав полисахаридной части, происходит накопление фрагментов, в том числе целлюлозных, впоследствии связанных слабой водородной связью с соединениями титана через кислородные атомы. Это приводит к изменению сетки водородных связей. В связи с этим модифицированные образцы гидролизного лигнина становятся еще более хрупкими.

Согласно рис. 4а, интенсивность сигнала при 1713 см^{-1} , указывающего на свободную группу НСО в ИК спектре, с увеличением содержания Ti(IV) несколько уменьшается, данные согласуются с исследованиями [19, 24]. В результате обработки образование карбоксилата титана по ИК спектру подтвердить сложно, поскольку полоса в области $1620\text{--}1640\text{ см}^{-1}$ может перекрываться наличием интенсивных сигналов в области 1700 и 1600 см^{-1} .

Дифрактограммы (рис. 4б) демонстрируют снижение интенсивности рассеяния образцами HL^0 , HL^1 и HL^2 с увеличением количества Ti(IV). Этот факт обусловлен тем, что коэффициент поглощения CuK_α излучения гидролизного лигнина меньше коэффициента поглощения атомами Ti в составе титансодержащих соединений, покрывающих биополимерную поверхность. Аналогичный эффект продемонстрирован в работах [25–27] на гибридах, содержащих соединения циркония и титана. Наличие рефлекса в области $2\theta = 6.1^\circ$ как для образца HL^1 , так и для HL^2 связано с присутствием аморфной титансодержащей составляющей.

Степень кристалличности остаточной целлюлозы в образцах (согласно данным дифрактограмм на рис. 4б) несколько увеличивается от 23.8 (HL^0) до 24.6 (HL^1)

и 27.5% (HL^2) с увеличением содержания в них Ti(IV) и связана с количеством кислотонерастворимого лигнина (табл. 1) обратно пропорциональной зависимостью. Размеры области когерентного рассеяния (D_{hkl}), соответствующие длине упорядоченных областей элементарных фибрилл остаточной целлюлозы, увеличиваются от 50 (HL^0) до $59\text{ \AA}$ (HL^1) и 106 (HL^2) и обратно пропорциональны ее степени кристалличности.

Образцы HL^0 , HL^1 и HL^2 на основе гидролизного лигнина исследовали в качестве модификаторов резин. Оценку изменения вулканизационных свойств резиновых смесей, а также физико-механических и адгезионных свойств резин проводили, сопоставляя с аналогичными характеристиками образца сравнения (не содержащего образцы HL^0 , HL^1 или HL^2).

Согласно рис. 5, добавляемые модификаторы HL^0 , HL^1 и HL^2 в исследуемых количествах в резиновую смесь незначительно влияют на кинетику вулканизации. Величина минимального крутящего момента (M_{min}) резиновых смесей, содержащих указанные модификаторы, близка к уровню образца сравнения. Величина максимального крутящего момента (M_{max}) в присутствии образца HL^1 несколько уменьшается (не более чем на 18%), а в остальных случаях также близка к уровню образца сравнения. Введение в рецептуру резиновой смеси образца HL^0 приводит к увеличению оптимума вулканизации (t_{90}) на 5 мин (рис. 5б), при этом добавление модификаторов HL^1 и HL^2 не влияет на этот параметр.

Физико-механические испытания резин изучали до и после термоокислительного старения (рис. 6).

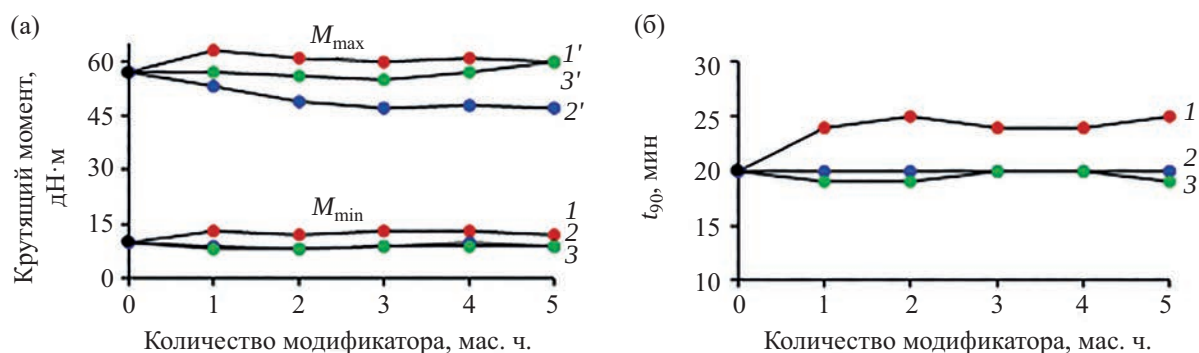


Рис. 5. Реометрические параметры резиновых смесей: минимальный крутящий момент M_{min} резиновой смеси (а), содержащей модификатор HL^0 (1), HL^1 (2), HL^2 (3) соответственно; максимальный крутящий момент M_{max} резиновой смеси (а), содержащей модификатор HL^0 (1'), HL^1 (2'), HL^2 (3') соответственно; оптимум вулканизации t_{90} резиновой смеси (б), содержащей модификатор HL^0 (1), HL^1 (2), HL^2 (3) соответственно.

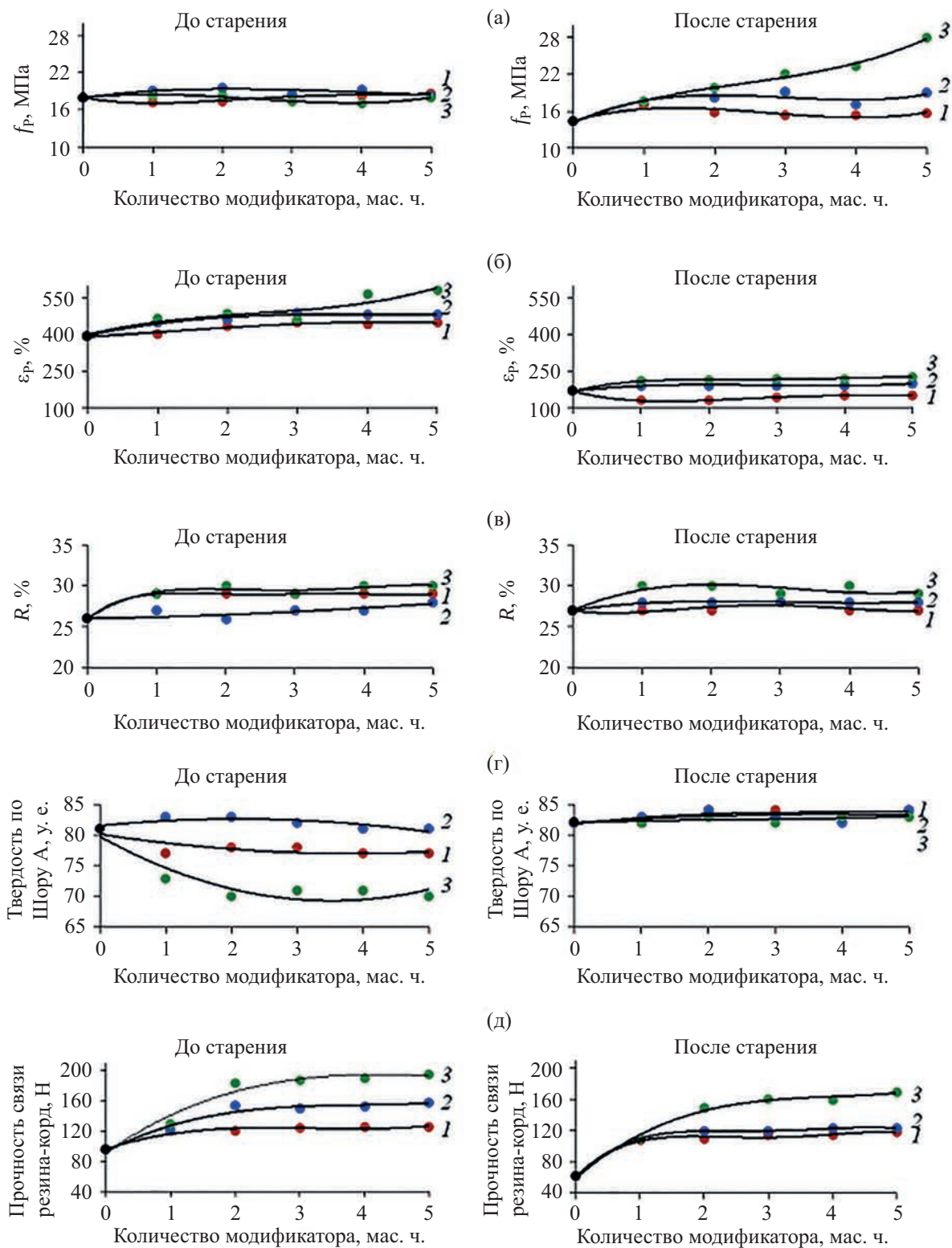


Рис. 6. Физико-механические свойства вулканизатов до и после термоокислительного старения, содержащих различное количество модификаторов HL^0 (1), HL^1 (2), HL^2 (3): условная прочность при растяжении f_p (а), относительное удлинение при разрыве ϵ_p (б), эластичность по отскоку R (в), твердость по Шору А (г), прочность связи резина–латунированный металлокорд (д).

До старения условная прочность при растяжении вулканизатов (рис. 6а), содержащих добавки HL^0 , HL^1 и HL^2 , находится на уровне соответствующего параметра образца сравнения – контрольного образца (без модификатора). Старение контрольного образца приводит к снижению величины f_p на 21%. При этом с увеличением добавляемого количества порошков модифицированного и немодифицированного гидролизного лигнина условная прочность при растяжении после старения несколько возрастает (особенно в случае добавления HL^2) по сравнению с параметром контрольного образца.

Вулканизаты, содержащие добавки HL^0 , HL^1 и HL^2 , до старения характеризуются постепенно возрастающей величиной относительного удлинения при разрыве по сравнению с величиной контрольного образца ($\epsilon_p = 393\%$) до 48% (рис. 6б). Максимальное увеличение параметр ϵ_p достигает 580% в присутствии добавки HL^2 в количестве 5 мас. ч. Старение вулканизатов приводит к снижению величины ϵ_p . В случае контрольного образца она уменьшается на 43%. При этом в присутствии добавок HL^1 и HL^2 величина относительного удлинения при разрыве несколько выше, чем у образца сравнения (не более чем на 35%), а в присутствии образца HL^0 напротив, ниже (не более чем на 23%).

Увеличение условной прочности при растяжении после старения с меньшим изменением относительного удлинения при разрыве у вулканизатов, содержащих указанные модификаторы, может быть связано с тем, что модифицированный гидролизный лигнин HL^2 , характеризующийся большим количеством слабых водородных связей (рис. 4а), начинает претерпевать изменения в вулканизате под длительным воздействием температуры в процессе термоокислительного старения. Внутри вулканизата изменения происходят без доступа воздуха. Присутствующие в нем ОН-группы (рис. 3в), вовлеченные в слабые межмолекулярные водородные связи, вероятно, участвуют в окислительных процессах с образованием новых функциональных групп: карбонильных и карбоксильных. Образованные группы в дальнейшем могут проявлять реакционную способность по отношению к атомам, входящим в состав ингредиентов резиновой смеси, через кислородные мостики.

Величины эластичности по отскоку R вулканизатов как до старения, так и после старения в присутствии добавок HL^0 , HL^1 и HL^2 близки к уровню образца сравнения (рис. 6в). Твердость по Шору А как до, так и после старения вулканизатов находится в пределах уровня контроля (81 и 82 у. е. соответственно) (рис. 6г). Изменения этой величины не превышают 5%. В случае вулканизатов, содержащих добавку HL^2 , до старения твердость по Шору А характеризуется несколько меньшей величиной, но не более чем на 14%.

Введение добавок HL^0 , HL^1 и HL^2 приводит к постепенному увеличению адгезионной прочности вулканизатов к латунированному металлокорду 4Л15 как до термоокислительного старения, так и после него (рис. 6д). Указанный параметр по сравнению с контрольным образцом выше на 26–105% до старения и на 77–178% после старения. Максимальные изменения этого показателя в приведенных условиях наблюдаются у вулканизатов, в составе которых присутствует добавка HL^2 , характеризующейся большим содержанием титана (табл. 1). Вероятно, это связано с тем, что с увеличением количества добавки происходит повышение содержания функциональных групп (карбонильных, карбоксильных, гидроксильных, фенольных) и содержания титана(IV) в составе резиновой смеси, которые в процессе воздействия температуры ускоренного термоокислительного старения вступают в реакцию с ее компонентами, образуя дополнительные связи не только в пространственной полимерной сетке бутадиен-стирольного каучука, но и на границе раздела фаз резины с кордом. Например, присутствующие группы $Ti-O$, $COOH$, $C=O$, вероятно, могут принимать участие в образовании связи с Cu (или Zn) на поверхности оксидной пленки латунированного металлокорда, дополнительно усиливая адгезионную прочность (рис. 7).

Влияние добавляемого модификатора HL^2 (в количестве 5 мас. ч.) на морфологию поверхности резины в объеме каучуковой матрицы оценивали по ее боковому срезу. Текстура поверхности резины на срезе по сравнению с контрольным образцом (рис. 8а, в) отличается большей шероховатостью, это указывает на более сильную межфазную прочность в ней [28]. На рельефе поверхности наблюдается присутствие плотных и сравнительно мелких фрагментов

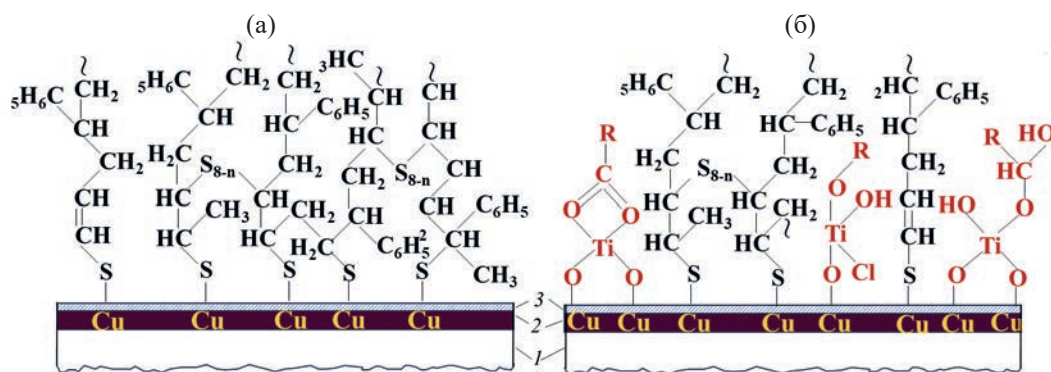


Рис. 7. Предполагаемая схема увеличения адгезионной прочности вулканизатов: контрольный образец сравнения без модификатора (а), вулканизаты с добавкой модификаторов HL¹ и HL² (б). 1 – проволока из углеродистой стали – металлокорд, 2 – латунь, 3 – оксидная пленка меди и цинка. $n = 1-7$, R – макромолекула лигнина или целлюлозы.

добавки HL², равномерно распределенных в объеме полимерной матрицы каучука. Полученные данные позволяют предположить, что крупные агломераты модифицированного лигнина, представляющие собой скопление мелких частиц (рис. 1г, д), обладают достаточной хрупкостью, чтобы в процессе перемешивания ингредиентов резиновой смеси подвергнуться распаду на отдельные фрагменты. Согласно результатам ЭДА, введенная добавка HL² в резиновую смесь привносит в ее состав дополнительные элементы – Ti и Cl (рис. 8г). Их распределение на срезе резины также подтверждает равномерность распределения добавки в объеме вулканизата и соответственно

поддерживает постоянство физико-механических свойств во всем пространстве полимерной матрицы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, обработкой гидролизного лигнина TiCl₄ в C₆H₁₄ получены обогащенные функциональными группами модифицированные титаносодержащие порошки. Их введение в качестве модификатора резин в состав стандартной рецептуры саженачищенных резиновых смесей на основе бутадиен- α -метилстирольного каучука СКМС-30 АРКМ-15 в количестве до 5 мас. ч. на 100 мас. ч. каучука оказывает благоприятное воздействие на

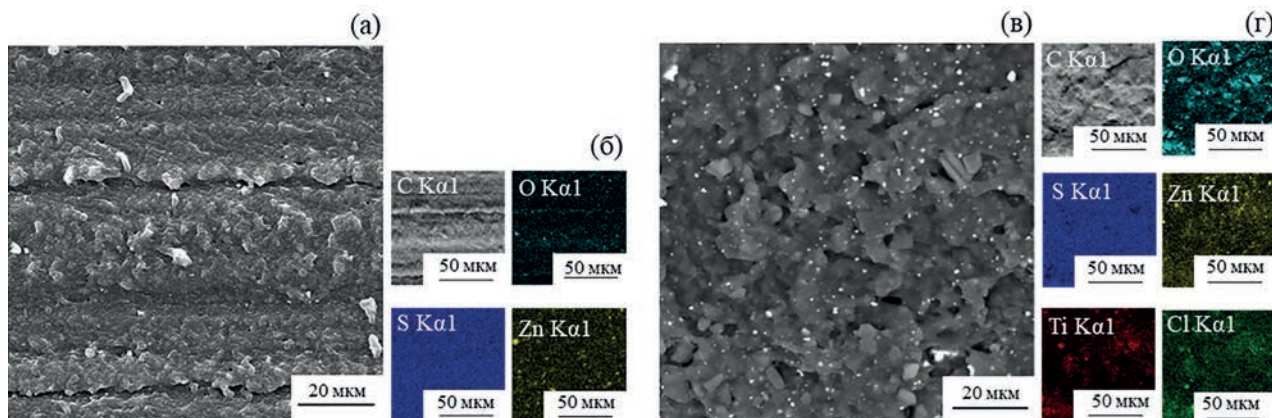


Рис. 8. СЭМ и ЭДА анализ бокового среза резины без модификатора (а, б) и с модификатором HL² в количестве 5 мас. ч. на 100 мас. ч. каучука (в, г) соответственно.

физико-механические свойства резин, в том числе адгезионные свойства с учетом результатов, полученных в условиях термоокислительного старения. Установлено усиление прочности связи резины к латунированному металлокорду 4Л15 до 2–3 раз по сравнению с контрольным образцом. Наилучший спектр физико-механических и адгезионных свойств проявляют вулканизаты, содержащие добавку модифицированного гидролизного лигнина HL² в количестве 3.0–5.0 мас. ч. Полученные результаты свидетельствуют о том, что титансодержащие порошковые модификаторы на основе гидролизного лигнина могут быть полезны при производстве резинотехнических изделий, в том числе шин в качестве промоторов адгезии. При этом расширение области применения гидролизного лигнина (как дешевого побочного крупнотоннажного отхода) позволит частично снизить нагрузки на окружающую среду.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для работы использовали следующие реагенты: TiCl₄ (ОСЧ, ООО ОРТ «Химреактивы»), гексан (Ч, АО «Вектон»), H₂SO₄ (ХЧ, ООО «Сигма Тек»), H₂O дистиллированная, полученная на медицинском аквадистилляторе АЭ-15 (ООО ПФ «Ливам»), H₂O₂ (экстра, ЗАО «Вектон»), ГСО ионов титана(IV) концентрацией 1.0 мг/см³ (ЭАА «Эко-аналитика»), универсальная индикаторная бумага (ООО «ЭКРОСХИМ», pH = 0–12), NH₂OH·HCl (ЧДА, АО «ХИМПРЕАКТИВСНАБ»), кальций уксуснокислый (Ч, АО «ХИМПРЕАКТИВСНАБ»), бутадиен-стирольный каучук СКМС-30 АРКМ-15 (ПАО «СИБУР Холдинг»), сера S₈ (техническая, ООО «Сера»), алтакс (96 мас%, ООО «Бина Групп»), дифенилгуанидин (технический, ПАО «Химпром»), кислота стеариновая (техническая, АО «Нэфис Косметикс»), белила цинковые (99.7 мас%, ООО «Завод ХПК»), углерод П 324 (технический, АО «Нижекамсктехуглерод»).

Воздушно-сухой гидролизный лигнин HL⁰ Кировского биохимического завода [29] с влажностью 2.75% просеивали через сито с диаметром отверстий 0.325 мм. Влажность определяли согласно работе [30]. Образец HL⁰ химически модифицировали TiCl₄ в гексане в течение 60 мин при температуре кипения жидкости, далее промывали гексаном и сушили до воздушно-сухого состояния при комнатной

температуре. Расчетное количество TiCl₄, вносимое в реакцию, соответствовало 30 и 100 мг Ti(IV) на 1 г HL⁰. Получены модифицированные образцы гидролизного лигнина с содержанием в них Ti(IV) 26.6 и 61.4 мг/г, условно обозначенные HL¹ и HL² соответственно.

Содержание титана в образцах (c_{Ti(IV)}) определяли фотометрическим методом [19, 31] на спектрофотометре ПЭ-5400ВИ (ООО Экросхим, Россия). Содержание лигнина L, нерастворимого в 72%-ном растворе H₂SO₄ (лигнин в модификации Комарова) определяли гравиметрическим методом согласно работе [21]. Величину насыпной плотности определяли методом, описанным в [32].

Увеличение массы (Δm_{HL^{1,2}} или Δm_{HL²}, %) модифицированных образцов HL¹ и HL² относительно исходной массы HL⁰ (m_{HL⁰}), взятой для обработки, рассчитывали по формуле (1):

$$\Delta m_{HL^{1,2}} = \frac{m_{HL^{1,2}} - m_{HL^0}}{m_{HL^0}} \times 100, \% . \quad (1)$$

Массовую долю растворимых в 10%-ном растворе H₂SO₄ веществ (ω_p), присутствующих в составе навески (m_{образца}) исходного HL⁰ или модифицированного гидролизного лигнина HL¹ и HL² определяли по формуле (2):

$$\omega_p = \frac{m_{образца} - m_{ост}}{m_{образца}} \times 100, \% , \quad (2)$$

где (m_{ост}, г) – масса нерастворимой (остаточной) фракции образцов после воздействия водного раствора H₂SO₄, отмытой на предварительно взвешенном стеклянном фильтре ПОР 16 дистиллированной водой до нейтральной реакции по универсальной индикаторной бумаге и высушенной до постоянной массы.

Содержание карбонильных групп (НСО) определяли методом конденсации с гидроксиламином солянокислым [33], содержание карбоксильных групп определяли методом хемосорбции с ацетатом кальция [33].

Химическое и электронное состояние атомов изучали методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии на электронном спектрометре

ESCALAB 250Xi (ThermoFisher Scientific, Великобритания) с источником рентгеновского излучения AlK_α (1486.6 эВ).

Поверхность порошковых модификаторов и боковой срез вулканизатов изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и энергодисперсионным анализом (ЭДА) на приборе TESCAN VEGA HIBU (Tescan, Чехия), совмещенном с приставкой для энергодисперсионного микроанализа INCA Energy X-ACT (Oxford Instruments, Великобритания). Элементный анализ проводили по K_α -серии характеристического рентгеновского излучения атомов. В качестве подложки для образцов использовали углеродный скотч. Образцы HL^0 и HL^2 напыляли углеродом. Образцы вулканизатов без добавки и содержащего добавку HL^2 в количестве 5 мас. ч. на 100 мас. ч. бутадиен-стирольного каучука-напыляли золотом толщиной 30 Å.

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Prestige-21 (Shimadzu, Япония), снабженном приставкой диффузного отражения DRS 8000 A в области 4000–400 см^{-1} с разрешением 4.0 см^{-1} . Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре XDR-6000 (Shimadzu, Япония) в излучении CuK_α . Дифракционную интенсивность измеряли в интервале углов дифракции 2θ от 2 до 40° с шагом 0.05° при длине волны $\lambda = 0.1542$ нм. По полученным данным рассчитывали область когерентного рассеяния (D_{hkl} , Å) в направлении [200], используя формулу Шеррера и степень кристалличности целлюлозы ($C_{\text{кр}}$) по методу Сегала [34].

Саженаполненные резиновые смеси изготавливали в пластикордере Plasti-Corder® Lab-Station (Brabender, Германия) при 60°C и скорости вращения роторов 60 об/мин по стандартной рецептуре согласно ГОСТ 11138-78. Рецептура резиновой смеси, мас. ч.: бутадиен- α -метилстирольный каучук СКМС-30 АРКМ-15 – 100.0; сера техническая – 2.0, альтакс – 1.5; дифенилгуанидин технический – 0.3; стеариновая кислота техническая – 2.0; белила цинковые – 5.0; технический углерод П 324 – 50.0. Добавляемое количество порошков HL^0 , HL^1 и HL^2 в резиновую смесь варьировали от 1.0 до 5.0 мас. ч. на 100 мас. ч. каучука. В качестве образца сравнения изготовили резиновую смесь без добавления порошковых модификаторов.

Реометрические характеристики резиновых смесей определяли согласно ГОСТу 12535–84 на приборе MDR-UG-3000A (GOTECH Testing Machines Inc, Тайвань) при температуре камеры 151°C в течение 60 мин. Вулканизацию резиновых смесей осуществляли в гидравлическом прессе с электрическим подогревом плит при 151°C, время вулканизации варьировали в зависимости от времени достижения оптимума вулканизации. Упруго-прочностные свойства резин оценивали по ГОСТу 270–75 на разрывной машине Zwick Z 2.5 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия). Адгезионные свойства резин, содержащих испытываемые порошковые добавки на основе гидролизного лигнина, анализировали по прочности связи резина-латунированный металлический корд 4Л15 на разрывной машине Zwick Z 2.5 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия) по ГОСТу 14863–69. Твердость по Шору А определяли по ГОСТу 263–75, эластичность по отскоку анализировали по ГОСТу 27110–86. Термоокислительное старение вулканизатов проводили при 100°C в течение 72 ч.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кувшинова Лариса Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1964-6691>

Удортатина Елена Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-2806>

Карасева Юлия Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6531-4252>

Черезова Елена Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6743-1097>

Лобинский Артём Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5930-2087>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Коми Научного центра Уральского отделения РАН и Передовой инженерной школы «Промхимтех» Казанского национального исследовательского технологического университета. Исследование образцов методом РФЭС проведено с использованием оборудования Ресурсного центра «Физико-химические методы исследования поверхности» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер госзадания 122040600027-6).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евстигнеев Э.И. // Химия раст. сырья. 2024. № 1. С. 57. doi 10.14258/jcprgm.20240112046
2. Цветков М.В., Салганский Е.А. // ЖПХ. 2018. Т. 91. № 7. С. 988; Tsvetkov M.V., Salganskiy E.A. // Russ. J. Appl. Chem. 2018. Vol. 91. N 7. P. 988. doi 10.1134/S0044461818070095
3. Крутов С.М., Возняковский А.П., Гордин А.А., Савкин Д.И., Шугалей И.В. // Экологическая химия. 2015. Т. 24. № 1. С. 29; Krutov S.M., Voznyakovskii A.P., Gordin A.A., Savkin D.I., Shugalei I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 13. P. 2898. doi 10.1134/S1070363215130058
4. Kazzaz A.E., Fatehi P. // Industrial Crops and Products. 2020. Vol. 154. P. 112732. doi 10.1016/j.indcrop.2020.112732
5. Симонова В.В., Шендрика Т.Г., Кузнецов Б.Н. // J. Sib. Fed. Univ. Chem. 2010. Vol. 4. N 3. P. 340.
6. Абдукаримова Д.Н., Негматова К.С., Эминов Ш.О. // Universum: технические науки. 2021. Т. 6. № 87. Art. ID 11965.
7. Tanase-Opedal M., Espinosa E., Rodríguez A., Chinga-Carrasco G. // Materials. 2019. Vol. 12. P. 3006. doi 10.3390/ma12183006
8. Thakur V.K., Thakur M.K., Raghavan P., Kessler M.R. // ACS Sust. Chem. Eng. 2014. Vol. 2. N 5. P. 1072. doi 10.1021/sc500087z
9. Khalil H.P.S.A., Marliana M.M., Alshammari T. // Bio-Resources. 2011. Vol. 6. N 3. P. 5206. doi 10.15376/biores.6.4.5206-5223
10. Xu G., Yan G., Zhang J. // Polym. Bull. 2015. Vol. 72. P. 2389. doi 10.1007/s00289-015-1411-7
11. Mahendran A.R., Wuzella G., Aust N., Müller U., Kandelbauer A. // Polym. Polym. Compos. 2013. Vol. 21. N 4. P. 199. doi 10.1177/096739111302100401
12. Graupner N. // J. Mater. Sci. 2008. Vol. 43. P. 5222. doi 10.1007/s10853-008-2762-3
13. Судачкова И.Г., Гаврилова Ю.Ю., Фетисова О.Ю., Кузнецова Б.Н. // J. Sib. Fed. Univ. Chem. 2022. Vol. 15. N 4. P. 518. doi 10.17516/1998-2836-0314
14. Zhang S., Li M., Hao N., Ragauskas A.J. // ACS Omega. 2019. Vol. 4. N 23. P. 20197. doi 10.1021/acsomega.9b02455
15. Gosselink R.J.A., Abächerli A., Semke H., Malherbe R., Käuper P., Nadif A., Van Dam J.E.G. // Ind. Crop. Prod. 2004. Vol. 19. N 3. P. 271. doi 10.1016/j.indcrop.2003.10.008
16. Xiao S., Feng J., Zhu J., Wang, X., Yi C., Su S. // J. Appl. Polym. Sci. 2013. Vol. 130. N 2. P. 1308. doi 10.1002/app.39311
17. Falkehag S.I. // Appl. Polym. Symp. 1975. N 28. P. 247.
18. Bertella S., Luterbacher J.S. // Trends in Chemistry. 2020. Vol. 2. N 5. P. 440. doi 10.1016/j.trechm.2020.03.001
19. Кувшинова Л.А., Удоратина Е.В., Карасева Ю.С., Черезова Е.Н. // ЖПХ. 2023. Т. 96. № 3. С. 252. doi 10.31857/S0044461823030039; Kuvshinova L.A., Udoratina E.V., Karaseva Yu.S., Cherezova E.N. // Russ. J. Appl. Chem. 2023. Vol. 96. N 3. P. 281. doi 10.1134/S1070427223030035
20. Wang H., Pu Y., Ragauskas A., Yang B. // Bioresour. Technol. 2019. N 271. P. 449. doi 10.1016/j.biortech.2018.09.0
21. Trino L.D., Bronze-Uhle E.S., George A., Mathew M.T., Lisboa-Filho P.N. // Colloids Surf. (A). 2018. Vol. 546. P. 168. doi 10.1016/j.colsurfa.2018.03.019
22. Fu Y., Du H., Zhang S., Huang W. // Mater. Sci. Eng. (A). 2005. Vol. 403. P. 25. doi 10.1016/j.msea.2005.04.036
23. Петропавловский Г.А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания. Л.: Наука, 1988. 298 с.
24. Никифорова Т.Е., Багровская Н.А., Козлов В.А., Лилин С.А. // Химия раст. сырья. 2009. № 1. С. 5.
25. Mulinari D.R., Voorwald H.J.C., Cioffi M.O.H., Rocha G.J., Pinto Da Silva M.L.C. // BioRes. 2010. Vol. 5. N 2. P. 661. doi 10.15376/biores.5.2.661-671
26. Araújo Martins G., Pereira P.H.F., Mulinari D.R. // BioRes. 2013. Vol. 8. N 4. P. 6373. doi 10.15376/biores.8.4.6373-6382
27. Marques P.A.A.P., Trindade T., Neto C.P. // Comp. Sci. Technol. 2006. Vol. 66. N 7–8. P. 1038. doi 10.1016/j.compsitech.2005.07.029
28. Abid U., Gill Y.Q., Irfan M.S., Umer R., Saeed F. // Int. J. Biol. Macromol. 2021. Vol. 181. P. 1. doi 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.0572029
29. Гордин А.А., Пиеничникова Л.Н., Наговицына О.А. // Adv. Sci. 2017. Vol. 4. N 8.
30. Оболенская А.В., Ельницкая З.П., Леонович А.А. Лабораторные работы по химии древесины и целлюлозы. М.: Экология, 1991. С. 161.
31. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. М.: ВШ, 2001. С. 420.
32. ГОСТ 19440–94. Порошки металлические. Определение насыпной плотности. Ч. 1.
33. Кузнецова З.И. Методы исследования целлюлозы. Рига: Зинатне, 1981. С. 214.
34. Segal L., Creely J.J., Martin Jr. A.E., Conrad C.M. // Text. Res. J. 1959. Vol. 29. P. 786. doi 10.1177/0040551755902901003

Powder Adhesion Promoters Based on Hydrolysis Lignin for Rubbers

L. A. Kuvshinova^{1,*}, E. V. Udoratina¹, Yu. S. Karaseva^{2,**}, E. N. Cherezova²,
and A. A. Lobinsky³

¹ *Institute of Chemistry of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Syktyvkar, 167000 Russia*

² *Kazan National Research Technological University,
Kazan, 420015 Russia*

³ *A. F. Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, 194021 Russia*

**e-mail: fragl74@mail.ru; **e-mail: karaseva_j@mail.ru*

Received October 1, 2024; revised October 24, 2024; accepted October 26, 2024

Powder adhesion promoters for rubbers based on hydrolysis lignin were obtained by its treatment with TiCl_4 solution in C_6H_{14} . The physical-chemical properties of the obtained products were determined: bulk density, content of Ti(IV), carbonyl, carboxyl groups, acid-insoluble lignin. The obtained powder adhesion promoters were introduced into rubber compound in the amount of up to 5 phr (parts per 100 of rubber). Butadiene- α -methylstyrene rubber grade SBR-1705 HI-AR was used. The effect of the promoters on the kinetic parameters of vulcanization and physical-mechanical properties of rubbers was studied. It was revealed that the introduction of the studied powder promoters of adhesion into the rubber compound allows to increase the bond strength at the interface rubber–brass-plated metal cord by 2–3 times.

Keywords: hydrolysis lignin, titanium tetrachloride, rubber modifier, vulcanizate, adhesion, metal cord