

ISSN 0044-460X

Том 94, Номер 10

Октябрь 2024



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 10, 2024

Памяти Бориса Иосифовича Ионина	1012
Эффективный метод синтеза 3,5-бис(сульфанилметил)-1,4-оксаселенанов <i>А. Г. Хабибулина</i>	1014
Синтез бромидов и гексафторфосфатов 2-алкил-1,2,4-триазоло[3,4- <i>a</i>]изохинолин-2-ия <i>Л. С. Ермакова, Н. О. Леонтьев, М. С. Денисов, И. А. Борисова, М. В. Дмитриев, В. А. Глушков</i>	1021
Конкурирующие механизмы формирования эффектов химической поляризации ядер при фотолизе 1-(4-метилфенил)-3-фенилпропан-2-тиона в различных растворителях <i>В. И. Порхун, Д. В. Завьялов, Е. Н. Савельев, Ю. В. Богданова, Н. А. Кузнецова</i>	1032
Локализация реакций формирования защитных гетерополиядерных комплексов в толще окисдно-гидроксидных пассивирующих пленок на поверхности низкоуглеродистой стали <i>И. С. Казанцева, Ф. Ф. Чаусов, Н. В. Ломова, В. Л. Воробьев, Н. Ю. Исупов</i>	1043
Исследование стратегий межклассового прогноза активности бифармакофорных ингибиторов бутирилхолинэстеразы на основе QSAR моделирования <i>В. Ю. Григорьев, А. Н. Раздольский, В. П. Казаченко</i>	1058

ПАМЯТИ БОРИСА ИОСИФОВИЧА ИОНИНА

22 января 2025 года исполняется 90 лет со дня рождения Бориса Иосифовича Ионина, крупнейшего специалиста в области фосфорорганической химии неперелых соединений и одного из основоположников изучения структуры органических соединений методом ядерного магнитного резонанса в России.

Вся его жизнь связана с Технологическим институтом (Ленинградский технологический институт им. Ленсовета, ныне Санкт-Петербургский государственный технологический институт), куда Борис Иосифович впервые пришел в 1949 году как участник химического кружка Дворца пионеров. Затем он учился на кафедре красителей и окончил ее с отличием в 1956 году. Большую роль в становлении Б. И. Ионина как химика сыграл выдающийся советский ученый – А. Е. Порай-Кошиц, создатель кафедры красителей.

Отработав 3 года по распределению, Борис Иосифович в 1960 году вернулся в Технологический институт на кафедру органической химии, где под руководством профессора А. А. Петрова, впоследствии члена-корреспондента Академии наук СССР, стал заниматься химией высоконеперелых фосфорорганических соединений, защитил кандидатскую (1962 г.) и докторскую (1972 г.) диссертации. А. А. Петров, как большой энтузиаст применения физико-химических методов для изучения структуры органических соединений, предложил Б. И. Ионину заняться использованием спектроскопии ЯМР для доказательства строения фосфорорганических алкенов, диенов, алкинов и енинов. Это были благодатные объекты исследования, поскольку имели два природных магнитных ядра – водорода и фосфора. Борис Иосифович был одним из первых, кто в своей синтетической работе стал постоянно опираться на результаты спектроскопии ЯМР на всех доступных тогда для регистрации ядрах. В настоящее время это стало основой доказательства строения получаемых органических веществ и по-другому в химии уже не работают.

При активном участии Б. И. Ионина в Ленинградском технологическом институте им. Ленсовета



была создана и функционировала одна из первых в СССР лаборатория ЯМР. Им внедрен и успешно используется метод гетероядерного протон-фосфорного двойного резонанса.

Низкая основная частота приборов тех лет часто приводила к тому, что регистрировались спектры сильно связанных спиновых систем, которые для интерпретации требовали применения квантово-химических расчетов. Б. И. Ионин был одним из первых в СССР, кто их освоил и написал программы для машинного расчета спектров ЯМР многоатомных органических молекул с несколькими магнитными ядрами. Через восемь лет после прихода Бориса Иосифовича в Ленинградский технологический институт им. Ленсовета, в 1968 году в соавторстве с Б. А. Ершовым вышла книга «ЯМР-спектроскопия в органической химии», в которой были обобщены результаты проведенной работы. Эта книга, дополненная и переизданная в 1985 году, стала настольной для нескольких поколений химиков-органиков. Ее по достоинству оценили и за рубежом. Она была переведена на английский язык и в 1968 году издана в США.

Научно-исследовательская работа Б. И. Ионина была связана с химией ацетиленовых соединений фосфора. Им впервые была осуществлена реакция Арбузова с использованием галогенацетиленов, позволившая ввести в синтетическую практику ранее недоступные функциональные соединения фосфора, разработаны способы получения высоко-

непредельных фосфорорганических соединений, в том числе уникальной циклобутеновой структуры, а также фосфорилированных азолов. Ацетиленовые фосфонаты и дифосфонаты оказались активными диенофилами и были использованы в синтезе фосфорилированных циклогексadiens. Кратные связи фосфорилированных алкенов и алкинов оказались также активны в реакциях с различными карбанионными и гетероатомными нуклеофилами. Исследование присоединения СН-кислот к ацетилен-дифосфонатам привели к получению устойчивых кристаллических карбанионов, для которых впервые оказались возможным провести рентгеноструктурный анализ. Изучение электрофильного и радикального присоединения галогенидов фосфора выявило региоселективность этих реакций и позволило получить фосфопрены и 1,3-диен-2,3-дифосфонат, мономеры для негорючих полимеров. Изучение окислительного фосфорилирования акрилатов привело к получению фосфоенолпируватов – биологически важных макроэргических соединений.

Борис Иосифович – автор более 1000 научных работ, в том числе учебных пособий, статей, докладов и тезисов докладов, патентов, монографий. Ученое звание профессора присуждено ему в 1975 году, а в 2005 году присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». Под его руководством подготовлено 50 кандидатов наук, 6 из которых впоследствии защитили докторские диссертации и(или) получили звание профессора.

Работы Б. И. Ионина и его школы получили широкое признание и развитие как в России, так и в мире. Борис Иосифович активно сотрудничал с ведущими фосфорорганическими школами Москвы, Киева, Казани. Ряд работ был проведен в содружестве и при поддержке иностранных партнеров (Стаффордширский университет, Nippon Chemical, Union Carbide).

Б. И. Ионин активно пропагандировал научные достижения. Он являлся организатором молодежных конференций по химии фосфора и элементоорганических соединений «Петербургские встречи». Б. И. Ионин принимал участие во многих международных конференциях и встречах, в том числе в конгрессах ICPSC в Халле и Сендае, AMPERE в Таллине, российско-японской встречи в Иркутске. Читал лекции в Софийском техническом универси-

тете (Болгария), Техническом университете Дрездена и Брауншвейгском техническом университете (Германия), стажировался в Стаффордширском университете (Великобритания).

С 1961 по 2013 год Б. И. Ионин являлся членом редколлегии, а затем и ответственным секретарем Журнала общей химии. В 90-х годах он организовал группу по подготовке в Санкт-Петербурге английской версии Журнала общей химии и других ведущих химических журналов. Активно сотрудничал с издательствами МАИК-Наука/Интерпериодика, Plenum и Kluwer Academic Publishers. Его усилиями сохранены и переданы в библиотеку Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д. И. Менделеева английские версии советских химических журналов с начала их издания, в том числе Журнала общей химии, начиная с 1949 года.

Химик безупречной репутации, наделенный блестящими человеческими качествами, он завоевал искреннее уважение среди коллег в разных регионах нашей страны и далеко за ее пределами. Многолетние общие научные интересы и теплые человеческие отношения связывали Бориса Иосифовича с учеными из разных уголков России, Украины, Польши, Англии, Германии, Чехии, Израиля, Сирии и др. Быть среди его друзей почитали за честь, и сей дружбой гордились. Научный талант Бориса Иосифовича и разносторонняя эрудиция прекрасно сочетались с невероятной человеческой добротой и безотказностью. Внешне спокойный, почти флегматичный, он обладал неистощимой фантазией, легко увлекался поставленными проблемами и часто старался найти для них неожиданное решение. Его отличало обостренное чувство новизны, стремление освоить последние научные и технические достижения и по возможности применить их с пользой для дела. Знающие его люди говорили, что передвигается он медленно, но думает и работает очень быстро. При этом к неудачам он относился философски, переносить их помогали неистребимое жизнелюбие и чувство юмора. Его улыбка из-под усов и лукавые добрые глаза, его обаяние и юмор, доброжелательность и любовь к людям, готовность всегда прийти на помощь останутся в памяти всех, кто так или иначе был связан с Борисом Иосифовичем. Добрую память о нем и уважение к его деятельности навсегда сохранят его друзья, коллеги, ученики и последователи.

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3,5-БИС(СУЛЬФАНИЛМЕТИЛ)-1,4-ОКСАСЕЛЕНАНОВ

© 2024 г. А. Г. Хабибулина^{1,*}

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

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

Поступило в редакцию 4 декабря 2024 г.

После доработки 11 декабря 2024 г.

Принято к печати 12 декабря 2024 г.

Разработан эффективный метод синтеза 3,5-бис(органилсульфанилметил)-1,4-оксаселенанов на основе диаллилового эфира, дибромид селена и тиокарбамида с использованием бисизотиурониевого производного как источника соответствующих дитиолат-анионов, которые были вовлечены в реакции нуклеофильного присоединения к акрилатам и замещения с разнообразными алкилгалогенидами. В результате получены диалкильные производные с выходами 90–98% и продукты присоединения дитиолат-анионов к акрилатам с выходами 74–91%.

Ключевые слова: диаллиловый эфир, дибромид селена, 3,5-бис(алкилсульфанилметил)-1,4-оксаселенаны, дитиолат-анион, оксаселенаны, акрилаты

DOI: 10.31857/S0044460X24100014, **EDN:** RFQVIA

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что селен является важным микроэлементом для человека и животных, а ряд селеноорганических соединений проявляют высокую глутатионпероксидаза-подобную активность [1, 2]. В последнее время селеноорганические гетероциклические соединения привлекают большое внимание исследователей благодаря комплексу важных биологических свойств [1–7]. Примером селенсодержащего гетероцикла, который прошел клинические исследования и используется как медицинский препарат за рубежом, является эбселен, проявляющий высокую противовоспалительную, цитопротекторную и глутатионпероксидаза-подобную активность [6, 7].

Перспективными гетероциклическими соединениями являются 1,4-оксаселенаны, производные которых проявляют противоопухолевую [8, 9], антиоксидантную [10], тиолпероксидаза-подобную [11, 12] и антипролиферативную [13] активность. Фиксированный в шестичленном гетероцикле, атом

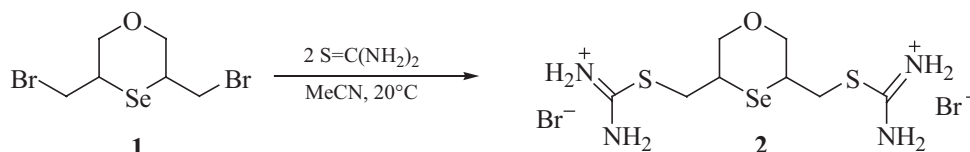
селена в 1,4-оксаселенанах является в стерическом отношении более доступным для окисления, чем во многих линейных диорганиселенидах, что способствует проявлению антиоксидантных и тиолпероксидаза-подобных свойств.

Разработка методов синтеза новых селеноорганических гетероциклических соединений и исследование их свойств и особенностей реакций является одной из задач систематических исследований нашей лаборатории [14–21]. Изучена реакция дигалогенидов селена с диаллиловым эфиром. Установлено, что реакции протекают региоселективно и приводят к продуктам присоединения против правила Марковникова с образованием 3,5-бис(галогенметил)-1,4-оксаселенанов – перспективных полупродуктов для синтеза новых производных 1,4-оксаселенана [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективный и удобный способ получения оксаселенана **1** реакцией циклизации дибромид

Схема 1.



селена с диаллиловым эфиром разработан в нашей лаборатории ранее [21]. Оксаселенан **1** представляет собой смесь двух диастереомеров (*цис*- и *транс*-изомеры по расположению двух бромметильных заместителей относительно кольца оксаселенана) примерно в эквимольном соотношении.

В настоящей работе представлены результаты разработки эффективных способов получения новых гетероциклических производных 3,5-бис(органилсульфанилметил)-1,4-оксаселенанов. Разработан очень удобный и эффективный способ получения бисизотиуруниевой соли **2** взаимодействием бис(бромметил)-1,4-оксаселенана **1** с S-нуклеофилом – тиокарбамидом, показаны синтетические возможности бис-изотиуруниевой соли **2**. Реакция оксаселенана **1** с двумя эквивалентами тиокарбамида идет в мягких условиях при комнатной температуре в ацетонитриле. Образующаяся бисизотиуруниевая соль 3,5-бис(бромметил)-1,4-оксаселенана **2** выпадает в осадок в виде белого порошка и легко выделяется с практически количественным выходом (99%) и полной конверсией реагентов (схема 1).

Изотиуруниевая соль **2** – новый реагент, который является источником соответствующих дитиолат-анионов и обладает широкими синтетическими возможностями.

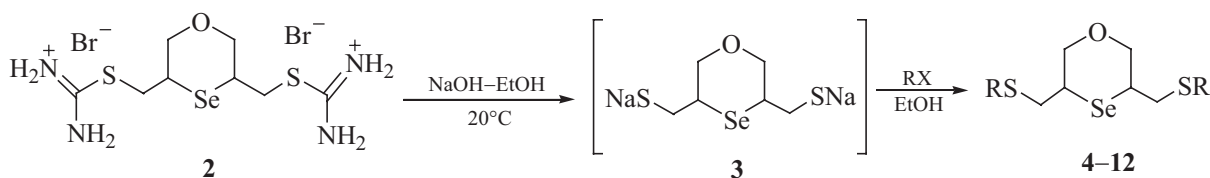
На основе дибромида бисизотиуруния **2** осуществлен синтез большого количества функциональных производных оксаселенана. Разработан способ получения бис(органилсульфанилметил)-1,4-оксаселенанов, который основан на разложении бисизотиуруниевой соли в щелочной этанольной среде в присутствии органилгалогенидов. В результате щелочного гидролиза бисизотиуруниевой соли **2** происходит генерирование *in situ* соответствующего дитиолата натрия **3**, который вступает в реакцию с находящимися в реакционной смеси органилгалогенидами (схема 2).

Установлено, что взаимодействие бисизотиуруниевой соли **2** с первичными и вторичными алкилгалогенидами эффективно протекает при комнатной температуре в этанольном растворе гидроксида натрия и приводит к образованию соответствующих бис(алкилсульфанилметил)-1,4-оксаселенанов **4–8** с выходами 90–98% (схема 2).

Бисизотиуруниевая соль **2** также вовлечена в реакцию с ароматическими алкилирующими агентами (бензилхлоридом, 4-бромбензилбромидом). В результате получены ранее неизвестные дибензильные производные **9** и **10** с выходами 94–95% (схема 2).

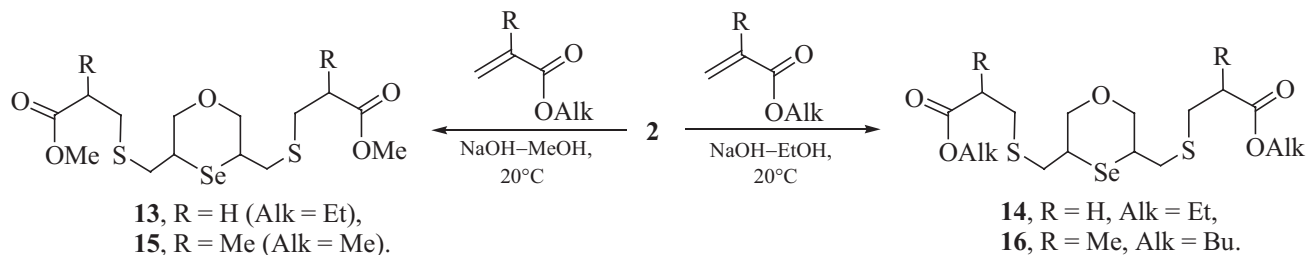
Показана возможность синтеза в этих условиях диацильных производных. На основе бисизоти-

Схема 2.



R = Et (**4**), Pr (**5**), *i*-Pr (**6**), Bu (**7**), *i*-Bu (**8**), C₆H₄CH₂ (**9**), 4-BrC₆H₄CH₂ (**10**), Ph(C=O) (**11**), CH₂CN (**12**);
X = Br, R = Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, 4-BrC₆H₄CH₂; X = Cl, R = C₆H₅CH₂, Ph(C=O), CH₂CN.

Схема 3.



уруниевой соли **2** и бензоилхлорида разработан эффективный способ получения 3,5-бис[(бензоилсульфанил)метил]-1,4-оксаселенана **11** с выходом 94% (схема 2).

При взаимодействии бисзотиуруниевой соли **2** с хлорацетонитрилом в этиловом спирте в присутствии NaOH эффективно идет процесс цианометилирования, который приводит к ранее неизвестному бисацетонитрилу **12** с выходом 97%. В спектрах ЯМР ^{13}C этого соединения присутствуют сигналы цианометильной группы в области 30.74 (CH_2CN) и 116.45 м. д. (CH_2CN).

Осуществлено присоединение дитиолата натрия **3**, генерированного из бисзотиуруниевой соли **2**, к ненасыщенным субстратам с активированной двойной связью. Взаимодействие бисзотиуруниевой соли **2** с акрилатами (этилакрилатом, метилметакрилатом, бутилметакрилатом) в метаноле или этаноле в присутствии щелочи приводит к соответствующим продуктам присоединения с выходами 74–91% (схема 3).

Реакция нуклеофильного присоединения дитиолата натрия **3** к двойной связи этилакрилата в метаноле сопровождается процессом переэтерификации и приводит к образованию продукта присоединения с двумя метоксикарбонильными группами **13** с выходом 91% (схема 3). Однако при взаимодействии бисзотиуруниевой соли **2** с этилакрилатом в этаноле получен предполагаемый продукт **14** с этоксикарбонильными группами с выходом 80% (схема 3).

Более низкие выходы продуктов **15** и **16** получены при проведении реакции с алкилметакрилатами (74–77%). По-видимому, электронодонорная метильная группа несколько снижает активность двойной

связи в реакциях нуклеофильного присоединения. При проведении реакции с бутилметакрилатом в этаноле процесса переэтерификации не наблюдается.

Структура соединений **2–16** установлена с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждена данными элементного анализа. Продукты, как и исходный оксаселенан **1**, представляют собой смесь двух диастереомеров (*цис*- и *транс*-изомеры по расположению двух органилсульфанилметильных заместителей относительно кольца оксаселенана) примерно в эквимольном соотношении. Это проявляется в спектрах ЯМР: ряд атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3–16** проявляются двумя сигналами, которые относятся к диастереомерам.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан селективный метод генерации дитиолат-аниона, позволяющий синтезировать новые производные 1,4-оксаселенана. Получен широкий ряд функционализированных производных бис(органилсульфанилметил)-1,4-оксаселенанов с высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали осушенные и перегнанные растворители и коммерчески доступные реагенты.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в D_2O и CDCl_3 (внутренний стандарт – TMC). Масс-спектры сняты на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (ионизация ЭУ при 70 эВ). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000.

Бисизотиуруниевая соль 3,5-бис(бромметил)-1,4-оксаселенана (2). К раствору тиокарбамида (0.152 г, 2 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при перемешивании добавляли раствор 3,5-бис(бромметил)-1,4-оксаселенана (0.34 г, 1 ммоль) в CH_3CN (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Осадок отделяли и промывали охлажденным CH_3CN . Выход 0.490 г (99%), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (D_2O) δ , м. д.: 4.65–4.71 м (8H, NH), 4.09–4.15 м (2H, CHSe), 4.03 д (2H, CH_2S J_{HH} 5.0 Гц), 3.99 д (2H, CH_2S , J_{HH} 5.5 Гц), 3.33–3.30 м (4H, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O) δ_{C} , м. д.: 31.20 (CHSe), 31.22 (CHSe), 33.93 (CH_2S), 35.27 (CH_2S), 71.74 (OCH_2), 71.85 (OCH_2), 170.49 (C), 170.51 (C). Найдено, %: C 19.97; H 3.15; Br 33.02; N 11.41; S 12.96; Se 16.48. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OS}_2\text{Se}$ (M 487.13). Вычислено, %: C 19.72; H 3.31; Br 32.81; N 11.50; S 13.17; Se 16.21.

Реакция бисизотиуруниевой соли 2 с алкилгалогенидами. Раствор алкилгалогенида (1.2 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли к раствору диизотиуруниевой соли 2 (0.25 г, 0.5 ммоль) в этаноле (4 мл). Затем по каплям при перемешивании добавляли раствор гидроксида натрия (80%, 0.1 г, 2 ммоль) в этаноле (4 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После удаления большей части этанола, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органическую фазу сушили CaCl_2 . Растворитель отгоняли, остаток сушили в вакууме.

3,5-Бис(этилсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (4). Выход 0.142 г (95%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 1.11–1.19 м (6H, CH_3), 2.48–2.53 м (4H, CH_2), 2.70–2.77 м (4H, OCH_2), 3.28–3.47 м (4H, CH_2S), 4.21–4.27 м (2H, CHSe). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} , м. д.: 14.69 (CH_3), 14.83 (CH_3), 26.56 (CH_2), 26.64 (CH_2), 31.48 (CH_2S), 31.57 (CH_2S), 34.01 (CHSe), 34.19 (CHSe), 72.57 (OCH_2), 73.58 (OCH_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (12) [M] $^+$, 199 (27), 182 (15), 153 (10), 121 (42), 101 (100). Найдено, %: C 39.83; H 6.59; S 21.60; Se 26.63. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OS}_2\text{Se}$ (M 299.35). Вычислено, %: C 40.12; H 6.73; S 21.42; Se 26.38.

3,5-Бис(пропилсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (5). Выход 0.154 г (94%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 0.87–0.91 м (6H, CH_3), 1.55–1.59 м (4H, CH_2), 2.49 т (4H, SCH $_2$,

J_{HH} 7.3 Гц), 2.62–2.87 м (4H, CH_2S), 3.28–3.49 м (2H, CHSe), 3.91–3.99 м (2H, CH_2O), 4.27–4.31 м (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} , м. д.: 13.35 (CH_3), 13.39 (CH_3), 22.69 (CH_2CH_3), 22.81 (CH_2CH_3), 31.40 (SCH_2), 33.77 (SCH_2), 34.47 (CH_2S), 34.58 (CH_2S), 34.72 (CHSe), 35.17 (CHSe), 72.47 (OCH_2), 73.50 (OCH_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 (8) [M] $^+$, 252 (20), 196 (10), 179 (10), 121 (26), 89 (36), 41 (100). Найдено, %: C 43.76; H 7.58; S 19.77; Se 23.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OS}_2\text{Se}$ (M 327.42). Вычислено, %: C 44.02; H 7.39; S 19.59; Se 24.12.

3,5-Бис[(пропан-2-илсульфанил)метил]-1,4-оксаселенан (6). Выход 0.147 г (90%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 1.16 т (12H, J_{HH} 7.0 Гц), 2.81–2.87 м (4H, CH_2S), 2.95–3.03 м (2H, CH), 3.27–3.37 м (2H, CHSe), 3.91–3.97 м (2H, CH_2O), 4.18–4.19 м (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} , м. д.: 22.23 (CH_3), 23.18 (CH_3), 23.31 (CH_3), 24.48 (CH_3), 30.84 (CH_2S), 31.03 (CH_2S), 32.49 (SCH), 32.76 (SCH), 41.33 (CHSe), 41.60 (CHSe), 71.97 (OCH_2), 72.26 (OCH_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 (1) [M] $^+$, 253 (4), 129 (4), 115 (5), 83 (100). Найдено, %: C 39.73; H 7.57; S 19.74; Se 23.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OS}_2\text{Se}$ (M 327.40). Вычислено, %: C 40.02; H 7.39; S 19.59; Se 24.12.

3,5-Бис(бутилсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (7). Выход 0.175 г (98%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 0.88 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.28–1.35 м [4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$], 1.46–1.51 м (4H, EtCH $_2\text{CH}_2$), 2.45–2.49 м (4H, SCH $_2$), 2.55–2.62 м (2H, CH_2S), 2.67–2.73 м (2H, CH_2S), 3.23–3.28 м (2H, CHSe), 4.04–4.11 м (2H, OCH_2), 4.23–4.27 м (2H, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} , м. д.: 13.71 (CH_3), 13.73 (CH_3), 21.95 (CH_2CH_3), 21.98 (CH_2CH_3), 31.61 (CH_2CH_2), 31.69 (CH_2CH_2), 32.36 (SCH_2), 32.45 (SCH_2), 34.02 (CH_2S), 34.65 (CH_2S), 35.35 (CHSe), 35.38 (CHSe), 72.72 (OCH_2), 72.76 (OCH_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 (7) [M] $^+$, 266 (19), 227 (25), 216 (12), 154 (10), 129 (12), 119 (26), 87 (46), 61 (34), 41 (100). Найдено, %: C 47.56; H 8.15; S 17.80; Se 22.19. $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{OS}_2\text{Se}$ (M 355.46). Вычислено, %: C 47.30; H 7.94; S 18.04; Se 21.91.

3,5-Бис[(2-метилпропил)сульфанилметил]-1,4-оксаселенан (8). Выход 0.172 г (96%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 0.98 д (12H, CH_3 , J_{HH} 6.6 Гц), 1.75–1.79 т (2H, CH), 2.3–2.42 м (4H, SCH $_2$), 2.64–2.85 м (4H, CH_2S), 3.13–3.33 м (2H,

CHSe), 4.10–4.34 м (4H, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 22.09 [(CH₃)₂], 28.65 (CH), 28.71 (CH), 31.72 (CH₂S), 34.14 (CH₂S), 35.29 (SCH₂), 36.06 (SCH₂), 42.06 (CHSe), 42.14 (CHSe), 72.81 (OCH₂), 73.80 (OCH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 356 (3) [*M*]⁺, 242 (11), 153 (7), 121 (17), 73 (27), 41 (100). Найдено, %: C 47.06; H 8.13; S 17.85; Se 22.26. C₁₄H₂₈OS₂Se (*M* 355.46). Вычислено, %: C 47.30; H 7.94; S 18.04; Se 21.91.

3,5-Бис(бензилсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (9). Выход 0.225 г (94%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 2.59–2.87 м (4H, CH₂S), 3.29–3.39 м (4H, OCH₂), 3.52–3.61 м (4H, SCH₂), 4.24–4.31 м (2H, CHSe), 7.25–7.41 м (10H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 33.75 (SCH₂Ph), 33.77 (SCH₂Ph), 34.19 (SCH₂), 34.21 (SCH₂), 36.21 (CH₂S), 36.29 (CH₂S), 36.77 (CHSe), 36.94 (CHSe), 72.06 (OCH₂), 72.17 (OCH₂), 127.60, 127.64, 128.16, 128.19, 128.52, 128.75, 128.80, 129.14 (C_{Ph}), 137.81 (CCH₂), 138.17 (CCH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 424 (4) [*M*]⁺, 242 (20), 229 (13), 179 (6), 121 (6), 106 (27), 91 (100). Найдено, %: C 56.43; H 5.62; S 15.31; Se 18.90. C₂₀H₂₄OS₂Se (*M* 423.49). Вычислено, %: C 56.72; H 5.71; S 15.14; Se 18.64.

3,5-Бис[(4-бромбензил)сульфанилметил]-1,4-оксаселенан (10). Выход 0.276 г (95%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 2.46–2.71 м (4H, CH₂S), 3.2–3.47 м (2H, CHSe), 3.73–3.64 м (4H, SCH₂), 3.94–4.13 м (4H, OCH₂), 7.17 д. д. (4H, *J*_{HH} 21.9, 14.3, 8.6 Гц), 7.34 д (2H, *J*_{HH} 10.6 Гц), 7.41–7.46 м (2H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: δ 31.46 (SCH₂), 33.62 (SCH₂), 34.04 (CH₂S), 34.63 (CH₂S), 36.24 (CHSe), 36.43 (CHSe), 72.69 (OCH₂), 73.58 (OCH₂), 122.72 (CBr), 122.74 (CBr), 127.69, 127.71, 130.13, 130.16, 130.39, 130.43, 131.81, 131.84 (C_{Ph}), 140.35 (C), 140.52 (C). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 582 (15) [*M*]⁺, 424 (5), 411(41), 379 (5), 320 (5), 339 (10), 261 (8), 243 (19), 216 (14), 169 (84), 41 (100). Найдено, %: C 41.59; H 3.62; Br 27.63; S 10.83; Se 13.74. C₂₀H₂₂Br₂OS₂Se (*M* 581.28). Вычислено, %: C 41.32; H 3.81; Br 27.49; S 11.03; Se 13.58.

3,5-Бис(бензоилсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (11). Выход 0.212 г (94%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 2.95–3.21 м (4H, SCH₂), 3.31–3.55 м (4H, OCH₂), 4.34–4.41 м (2H, CHSe), 7.39 т (4H, CH, *J*_{HH} 7.6 Гц), 7.50–7.58 т (4H, CH, *J*_{HH} 6.3 Гц), 8.05 д (2H, CH, *J*_{HH} 7.8 Гц).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 29.55 (CH₂S), 30.70 (CH₂S), 41.53 (CHSe), 41.67 (CHSe), 72.42 (OCH₂), 72.51 (OCH₂), 127.89, 127.93, 128.21, 128.28, 129.47, 129.51, 131.40, 131.43, 132.61, 132.64 (C_{Ph}), 134.61 (C), 134.65 (C), 189.09 (C=O), 190.06 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): [*M* – C₇H₁₂]⁺ 355 (4), 281 (20), 242 (40), 149 (5), 121 (15), 73 (23), 41 (100). Найдено, %: C 52.90; H 4.68; S 14.01; Se 17.63. C₂₀H₂₀O₃S₂Se (*M* 451.46). Вычислено, %: C 53.21; H 4.47; S 14.21; Se 17.49.

3,5-Бис(цианометилсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (12). Выход 0.156 г (97%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 3.07–2.92 м (4H, CH₂S), 3.26–3.33 м (4H, SCH₂), 3.56–3.59 м (2H, CHSe), 4.03–4.19 м (4H, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 30.74 (SCH₂CN), 31.03 (SCH₂CN), 32.42 (CH₂S), 33.20 (CH₂S), 35.45 (CHSe), 35.81 (CHSe), 72.92 (OCH₂), 73.05 (OCH₂), 116.45 (CN), 116.62 (CN). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 322 (5) [*M*]⁺, 296 (8), 282 (7), 194 (7), 165 (6), 154 (14), 119 (80), 112 (38), 91 (36), 59 (39), 41 (100). Найдено, %: C 37.05; H 4.61; N 8.90; S 20.12; Se 24.73. C₁₀H₁₄N₂OS₂Se (*M* 321.32). Вычислено, %: C 37.38; H 4.39; N 8.72; S 19.96; Se 24.57.

Реакция бис-изотиуруниевой соли 2 с акрилатами. Раствор акрилата (1.1 ммоль) в спирте (метаноле или этаноле, 1 мл) добавляли к раствору диизотиуруниевой соли **2** (0.25 г, 0.5 ммоль) в спирте (4 мл). Затем по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (80%, 0.1 г, 2 ммоль) в спирте (4 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч. После удаления большей части спирта, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл). Органическую фазу сушили CaCl₂. Растворитель отгоняли, остаток сушили в вакууме.

3,5-Бис(3-метокси-3-оксопроп-1-илсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (13). Получен из этил-акрилата при проведении реакции в метаноле. Выход 0.189 г (91%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 2.57–2.65 м (4H, SCH₂), 2.78–2.84 м (4H, CH₂), 3.30–3.36 м (4H, CH₂S), 3.62–3.66 м (4H, CH₂O), 3.70–3.74 м (6H, CH₃O), 4.20–4.22 м (2H, CHSe). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 27.38 (SCH₂), 27.50 (SCH₂), 30.79 (CH₂S), 30.82 (CH₂S), 31.26 (CH₂), 31.32 (CH₂), 34.58 (CHSe), 34.95 (CHSe), 51.67 (OCH₃), 51.85 (OCH₃), 67.29 (OCH₂), 67.31 (OCH₂), 171.73 (C=O), 171.80 (C=O). Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 415 (3) $[M]^+$, 242 (35), 185 (2), 121 (14), 73 (27), 41 (100). Найдено, %: С 40.75; Н 5.94; S 15.21; Se 18.89. $C_{14}H_{24}O_5S_2Se$ (M 415.42). Вычислено, %: С 40.48; Н 5.82; S 15.44; Se 19.01.

3,5-Бис(3-этокси-3-оксопроп-1-илсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (14). Получен из этилакрилата при проведении реакции в этаноле. Выход 0.177 г (80%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м. д.: 1.12–1.27 м (6H, CH_3CH_2O), 2.50–2.59 м (4H, SCH_2), 2.75 м (4H, CH_2), 3.43–3.51 м (4H, CH_2S), 3.62–3.69 м (4H, CH_2O), 4.08–4.17 м (4H, CH_3CH_2). 4.24–4.31 м (2H, $CHSe$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C , м. д.: 14.28 (CH_3), 15.06 (CH_3), 27.28 (SCH_2), 27.34 (SCH_2), 31.05 (CH_2), 31.33 (CH_2), 35.19 (CH_2S), 35.22 (CH_2S), 41.28 ($CHSe$), 41.76 ($CHSe$), 60.45 (CH_2O), 60.97 (CH_2O), 65.84 (OCH_2), 66.37 (OCH_2), 171.64 ($C=O$), 171.70 ($C=O$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 444 (3) $[M]^+$, 311 (9), 271 (8), 254 (5), 213 (4), 173 (52), 133 (20), 121 (31), 97 (23), 73 (33), 55 (51), 41 (100). Найдено, %: С 43.61; Н 6.17; S 14.21; Se 18.11. $C_{16}H_{28}O_5S_2Se$ (M 443.48). Вычислено, %: С 43.33; Н 6.36; S 14.46; Se 17.80.

3,5-Бис(3-метокси-2-метил-3-оксопроп-1-илсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (15). Получен из метилметакрилата при проведении реакции в метаноле. Выход 0.171 г (77%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м. д.: 1.12 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7.1 Гц), 1.21 д (3H, CH_3 , J_{HH} 6.6 Гц), 2.56–2.62 м (2H, CH), 2.74–2.88 м (4H, SCH_2), 3.37–3.41 м (4H, CH_2S), 3.51–3.56 м (4H, CH_2O), 3.62–3.68 м (6H, CH_3O), 4.19–4.23 м (2H, $CHSe$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C , м. д.: 16.63 (CH_3), 16.80 (CH_3), 31.05 (CH_2S), 31.37 (CH_2S), 35.79 (SCH_2), 35.89 (SCH_2), 39.91 (CH_3CH), 40.11 (CH_3CH), 41.46 ($CHSe$), 41.66 ($CHSe$), 51.61 (OCH_3), 51.82 (OCH_3), 73.12 (OCH_2), 73.41 (OCH_2), 175.17 ($C=O$), 175.21 ($C=O$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 444 (6) $[M]^+$, 311 (13), 271 (16), 254 (7), 213 (6), 181 (7), 173 (57), 121 (38), 101 (28), 71 (67), 41 (100). Найдено, %: С 42.98; Н 6.18; S 14.22; Se 18.02. $C_{16}H_{28}O_5S_2Se$ (M 443.48). Вычислено, %: С 43.33; Н 6.36; S 14.46; Se 17.80.

3,5-Бис(3-бутокси-2-метил-3-оксопроп-1-илсульфанилметил)-1,4-оксаселенан (16). Получен из бутилметакрилата при проведении реакции в этаноле. Выход 0.195 г (74%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м. д.: 0.88 т [6H, $CH_3(CH_2)_3O$, J_{HH} 7.2 Гц], 1.11 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7.1 Гц), 1.20 д (3H, CH_3 ,

J_{HH} 6.6 Гц), 1.29–1.34 м (4H, CH_3CH_2), 1.49–1.52 м (4H, CH_2CH_2), 2.59–2.63 м (4H, SCH_2), 2.75–2.78 м (2H, CH), 3.22–3.26 м (4H, CH_2S), 3.36–3.53 м (4H, CH_2O), 3.65–3.85 м (4H, OCH_2), 4.09–4.14 м (2H, $CHSe$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C , м. д.: 13.82 ($CH_3(CH_2)_3$), 16.73 (CH_3CH), 16.76 (CH_3CH), 18.71 (CH_3CH_2), 18.76 (CH_3CH_2), 31.08 (CH_2), 31.11 (CH_2), 33.59 (CH_2CH_2), 34.73 (CH_2S), 35.16 (CH_2S), 35.76 (SCH_2), 35.82 (SCH_2), 40.02 (CH), 40.05 (CH), 41.17 ($CHSe$), 41.43 ($CHSe$), 58.83 (CH_2O), 62.48 (CH_2O), 72.71 (OCH_2), 73.38 (OCH_2), 175.24 ($C=O$), 175.28 ($C=O$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 514 (4) $[M - CH_3]^+$, 482 (3), 242 (30), 210 (10), 185 (10), 153 (15), 121 (18), 73 (26), 41 (100). Найдено, %: С 49.72; Н 7.76; S 11.91; Se 15.21. $C_{22}H_{40}O_5S_2Se$ (M 527.64). Вычислено, %: С 50.08; Н 7.64; S 12.15; Se 14.96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабибулина Альфия Галимулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-9794>

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность С. В. Амосовой и В. А. Потапову за оказанное содействие в проведении исследований (Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН). Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chuai H., Zhang S.-Q., Bai H., Li J., Wang Y., Sun J., Wen E., Zhang J., Xin M. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 223. P. 113621. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113621
2. Ornelio R. // Curr. Med. Chem. 2023. Vol. 30. N 21. P. 2355. doi 10.2174/092986733021230301162224
3. Pop A., Silvestru C., Silvestru A. // Phys. Sci. Rev. 2019. Vol. 4. N 5. P. 20180061. doi 10.1515/psr-2018-0061
4. Singh B.G., Gandhi V.V., Phadnis P.P., Kunwa A. // New J. Chem. 2022. Vol. 46. N 38. P. 18447. doi org/10.1039/D2NJ02744E
5. Dhau J.S., Singh A., Brandão P., Felix V. // Inorg. Chem. Commun. 2021. Vol. 133. P. 108942. doi 10.1016/j.inoche.2021.108942

6. Azad G.K., Tomar R.S. // *Mol. Biol. Rep.* 2014. Vol. 41. P. 4865. doi 10.1007/s11033-014-3417-x
7. Weglarz-Tomczak E., Tomczak J.M., Talma M., Burda-Grabowska M., Giurg M., Brul S. // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. P. 3640. doi 10.1038/s41598-021-83229-6
8. Chen Y., Peng Y., Zhang J., Fu L. // *Nucleosides, Nucleic Acids.* 2008. Vol. 27. N 8. P. 1001. doi 10.1080/15257770802088803
9. Zhang J., Zhang Y., Huang Y., Wang D., Zuo Sh., Xu H., He Zh., Kan Q., Liu X., Sun B. // *Chem. Engineering J.* 2023. Vol. 458. N 52. P. 141510. doi 10.1016/j.cej.2023.141510
10. Cotgreave I.A., Moldeus P., Engman L., Hallberg A. // *Biochem. Pharmacol.* 1991. Vol. 42. N 7. P. 1481. doi 10.1016/0006-2952(91)90462-e
11. Tanini D., Scarpelli S., Ermini E., Capperucci A. // *Adv. Synth. Catal.* 2019. Vol. 361. N 10. P. 2337. doi 10.1002/adsc.201900168
12. Braverman S., Cherkinsky M., Kalenda Y., Gottlieb H.E., Mats E.M., Gruzman A., Goldberg I., Sprecher M. // *J. Phys. Org. Chem.* 2013. Vol. 26. N 2. P. 102. doi 10.1002/poc.2952
13. Li Y.-M., Zhang Y., Luan T., Liu C.-F. // *Chem. Biodivers.* 2022. Vol. 19. N 4. 202100831. doi 10.1002/cbdv.202100831
14. Amosova S.V., Filippov A.A., Makhaeva N.A., Albanov A.I., Potapov V.A. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2020. Vol. 16. N 1. P. 515. doi 10.3762/bjoc.16.47
15. Amosova S.V., Novokshonova I.A., Penzik M.V., Filippov A.S., Albanov A.I., Potapov V.A. // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. N 46. P. 4381. doi 10.1016/j.tetlet.2017.10.011
16. Amosova S.V., Filippov A.S., Potapov V.A., Penzik M.V., Makhaeva N.A., Albanov A.I. // *Synthesis.* 2019. Vol. 51. N 8. P. 1832. doi 10.1055/s-0037-1610683
17. Potapov V.A., Musalov M.V. // *Catalysts.* 2022. Vol. 12. N 9. P. 1032. doi 10.3390/catal12091032
18. Amosova S.V., Filippov A.S., Potapov V.A., Albanov A.I. // *Catalysts.* 2022. Vol. 12. N 10. P. 1236. doi 10.3390/catal12101236
19. Musalov M.V., Potapov V.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. N 24. P. 15629 doi 10.3390/ijms232415629
20. Musalov M.V., Amosova S.V., Potapov V.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. N 24. P. 17485. doi 10.3390/ijms242417485
21. Потапов В.А., Мусалов М.В., Абрамова Л.В., Мусалова М.В., Русаков Ю.Ю., Амосова С.В. // *ХГС.* 2013. N 12. С. 1965; Potapov V.A., Musalov M.V., Abramova E.V., Rusakov Yu.Yu., Amosova S.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 49. N 12. P. 1821. doi 10.1007/s10593-014-1435-1.

Effective Synthesis of 3,5-Bis(sulfanylmethyl)-1,4-oxaselenanes

A. G. Khabibulina^{1,*}

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

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

Received December 4, 2024; revised December 11, 2024; accepted December 12, 2024

Methods for the synthesis of 3,5-bis(organylsulfanylmethyl)-1,4-oxaselenanes based on diallyl ether, selenium dibromide and thiocarbamide using a bis-isothiuronium derivative as a source of the corresponding dithiolate anions, which were involved into a nucleophilic addition reaction to acrylates and substitution with various alkyl halides. As a result, methods for obtaining dialkyl derivatives in 90–98% yields and the products of addition of dithiolate anions to acrylates in 74–91% yields were developed.

Keywords: diallyl ether, 3,5-bis(alkylsulfanylmethyl)-1,4-oxaselenanes, dithiolate anion, oxaselenanes, acrylates

СИНТЕЗ БРОМИДОВ И ГЕКСАФТОРФОСФАТОВ 2-АЛКИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-*a*]ИЗОХИНОЛИН-2-ИЯ

© 2024 г. Л. С. Ермакова¹, Н. О. Леонтьев², М. С. Денисов¹, И. А. Борисова¹,
М. В. Дмитриев², В. А. Глушков^{1,2,*}

¹ Институт технической химии Пермского федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии наук,
Пермь, 614068 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, 614099 Россия
*e-mail: glusha55@gmail.com

Поступило в редакцию 2 октября 2024 г.

После доработки 8 декабря 2024 г.

Принято к печати 16 декабря 2024 г.

Осуществлено алкилирование 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолинов 1-бромалканами в условиях микро-волнового синтеза; полученные бромиды 2-алкил-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия переведены в гексафторфосфаты и охарактеризованы методами масс-спектрометрии высокого разрешения, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, изохинолины, алкилирование, микроволновый синтез

DOI: 10.31857/S00444460X24100023, **EDN:** RFQPWH

ВВЕДЕНИЕ

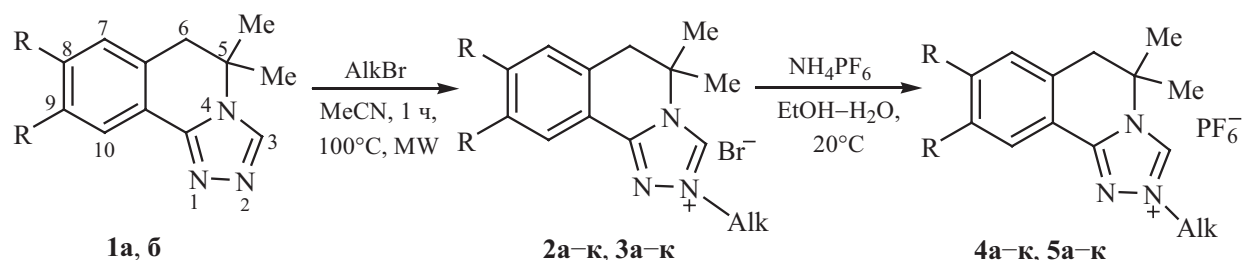
1,2,4-Триазолы, аннелированные с гетероциклическими ядрами, вызывают интерес у специалистов, работающих в области медицинской химии. Известны примеры синтеза 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридинов [1], 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолинов [2], 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолинов [3, 4], 1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изохинолинов [4, 5], 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиразинов [6], 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов [7, 8], имидазо-1,2,4-триазолов [9], 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов [10], 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хиноксалинов [11], 1,2,4-триазоло[4,3-*c*]хиназолинов [12], замещенных 1,2,4-триазоло[1,5-*d*]-1,2,4-триазинов [13] и 1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазинов [14].

1,2,4-Триазолы, аннелированные с другими гетероциклами, проявляют антибактериальную, противораковую, анти-ВИЧ активность, оказывают также противовоспалительное, противоэпилептическое действие [1, 14]. Среди них найдены потенциальные

энергетические материалы [6], цитотоксики [7, 8], ингибиторы протеиновой тирозин-фосфатазы [9], соединения с противомаларийной активностью [10], средства для борьбы с лейкемией [11]. Замещенные 1,2,4-триазоло[4,3-*a*][1,4]бензодиазепины – известные лекарственные препараты триазолам (снотворное), альпрозолам и эстазолам (оказывают анксиолитическое и седативное действие) [15].

Недавно нами были получены соли 2-(замещенный бензил)-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолиния, использованные как платформа для получения комплексов палладия(II) PEPPSI-типа, проявляющих высокую цитотоксическую активность [16]. Целью настоящей работы являлся синтез ряда солей 2-алкил-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолиния как потенциальных N-гетероциклических карбеновых лигандов, пригодных для синтеза аналогичных PEPPSI-комплексов с алкильными заместителями у атома N².

Схема 1.



R = H (**1a, 2, 4**), OMe (**1б, 3, 5**); Alk = Et (**а**), Pr (**б**), Bu (**в**), C₅H₁₁ (**г**), C₆H₁₃ (**д**), C₇H₁₅ (**е**), C₈H₁₇ (**ж**), C₁₀H₂₁ (**з**), C₁₂H₂₅ (**и**), C₁₈H₃₇ (**к**).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолинов **1a, б** [3], в условиях микроволнового синтеза получены бромиды **2a-к** и **3a-к** (схема 1).

Бромиды **2б, в, к** и **3a, в, к** являются кристаллическими соединениями; остальные бромиды в этих рядах представляют собой маслообразные вещества. Для характеристики новых солей мы произвели замену аниона бромида на гексафторфосфат, получив ряды кристаллических солей **4a-к** и **5a-к** с выходами 45–80% (табл. 1).

Строение всех полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Соли **2б, в, к** и **3a, в, к** выделены в виде моногидратов, о чем свидетельствуют широкие полосы OH-групп в их ИК спектрах с максимумами при 3407–3533 см^{–1}. Так, в спектрах ЯМР ¹H солей **2б, в, к** и **3a, в, к**, **4a-к** и **5a-к** протоны при атоме C³ регистрируются сигналом в слабом поле в области 9.38–12.06 м. д.; соответствующий сигнал атома C³ в спектрах ЯМР ¹³C проявляется при 138.47–141.64 м. д., что соответствует литературным данным (139–142 м. д.) [16]. Масс-спектры высокого разрешения также подтверждают состав синтезированных солей (см. Экспериментальную часть).

Строение солей **2б** и **4a** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1, 2). Данные РСА подтверждают региоселективность алкилирования исключительно по атому N². Соединения **2б** и **4a** кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах моноклинной сингонии (рис. 1, 2). Бромид **2б** явля-

Таблица 1. Выходы и температуры плавления солей 2-алкил-1,2,4-триазоло-5,6-дигидро[3,4-*a*]изохинолин-2-ия **2–5**.

Соединение	R	Alk	X	Выход, %	Т. пл., °C
2б	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Br	12	89–90
2в	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Br	40	132–133
2к	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	Br	28	55–56
3a	OMe	CH ₂ CH ₃	Br	14	210–213
3в	OMe	(CH ₂) ₃ CH ₃	Br	46	151–154
3к	OMe	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	Br	71	64–66
4a	H	CH ₂ CH ₃	PF ₆	62	153–156
4б	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	PF ₆	74	151–153
4в	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	PF ₆	23	121–123
4г	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	PF ₆	36	110–113
4д	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	PF ₆	49	65–68
4е	H	(CH ₂) ₆ CH ₃	PF ₆	39	93–94
4ж	H	(CH ₂) ₇ CH ₃	PF ₆	49	54–56
4з	H	(CH ₂) ₉ CH ₃	PF ₆	45	49–51
4и	H	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	PF ₆	70	41–43
4к	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	PF ₆	62	77–79
5a	OMe	CH ₂ CH ₃	PF ₆	68	194–196
5б	OMe	(CH ₂) ₂ CH ₃	PF ₆	67	184–187
5в	OMe	(CH ₂) ₃ CH ₃	PF ₆	74	174–176
5г	OMe	(CH ₂) ₄ CH ₃	PF ₆	57	139–142
5д	OMe	(CH ₂) ₅ CH ₃	PF ₆	71	134–136
5е	OMe	(CH ₂) ₆ CH ₃	PF ₆	80	137–140
5ж	OMe	(CH ₂) ₇ CH ₃	PF ₆	56	127–128
5з	OMe	(CH ₂) ₉ CH ₃	PF ₆	51	86–89
5и	OMe	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	PF ₆	54	69–71
5к	OMe	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	PF ₆	57	46–49

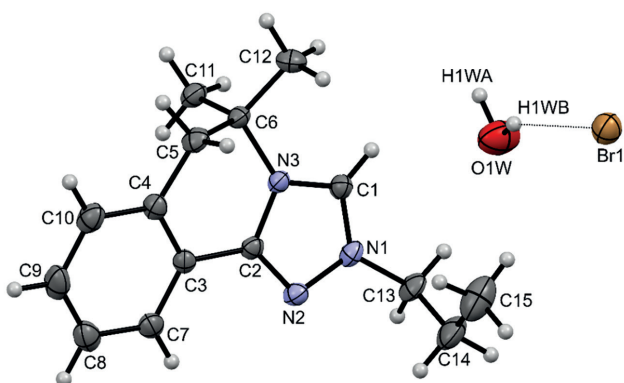


Рис. 1. Общий вид молекулы бромиды **2б** по данным РСА в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.

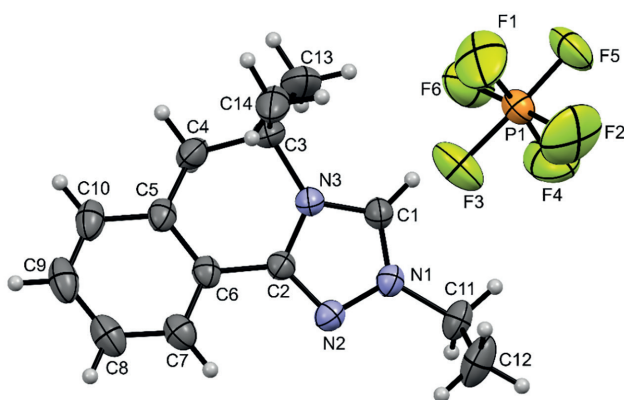


Рис. 2. Общий вид молекулы бромиды **4а** по данным РСА в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.

Таблица 2. Длины связей в триазольном фрагменте соединений **2б** и **4а**.

Соединение 2б		Соединение 4а	
Связь	Длина связи, Å	Связь	Длина связи, Å
C ¹ =N ¹	1.311(6)	C ¹ =N ¹	1.296(4)
C ¹ –N ³	1.324(5)	C ¹ –N ³	1.341(3)
C ² –N ³	1.358(4)	C ² –N ³	1.368(3)
C ² =N ²	1.311(5)	C ² =N ²	1.313(3)
N ¹ –N ²	1.373(4)	N ¹ –N ²	1.371(3)

ется моногидратом, каждая молекула воды образует две водородные связи с соседними атомами брома. Гексафторфосфат-анион в кристалле соли **4а** разупорядочен по двум позициям, атомы фтора минорного компонента разупорядочения на рис. 2 не изображены. Положительный заряд в катионах обеих солей преимущественно сосредоточен на атоме азота N¹. Однако в бромиде **2б** сильно выражена делокализация кратных связей C¹=N¹ и C¹–N³, их длины очень близки (табл. 2). Это может свидетельствовать о заметной делокализации заряда по атомам азота N¹ и N³.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенных исследований получен ряд бромидов и гексафторфосфатов 1,2,4-триазоло-5,6-дигидро[3,4-*a*]изохинолин-2-ия, состав которых подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения, а строение данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и рентгеноструктурного анализа. Полученные соли будут далее использоваться в качестве N-гетероциклические карбеновых лигандов в синтезе новых комплексов палладия(II) REPPSI-типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Микроволновый синтез проводили на приборе Discover SP (TEM). Температуры плавления определяли на приборах Melting Point M-565 (Buchi, Швейцария) и ПТП. ИК спектры записывали на спектрометре VERTEX 80v (Bruker, США) в суспензии вазелинового масла или в тонкой пленке, полученной испарением раствора соединения в хлороформе. Масс-спектры электрораспылительной ионизации записывали в режиме регистрации положительных ионов на квадрупольно-времетрающем масс-спектрометре высокого разрешения maXis impact HD (Bruker Daltonik GmbH) в диапазоне масс 50–1300 Да после хроматографической колонки без оптимизации разделения (Agilent Zorbax SB-Aq, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5, 0.3 мл/мин). Образцы для анализа растворяли в ацетонитриле или ацетонитриле с добавлением небольшого количества ДМСО. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали в CDCl₃ и ДМСO-*d*₆ на приборе Bruker Avance III HD 400 (при 400 и 100 МГц соответственно). При записи спектров ЯМР ¹H внутренним стандартом служил ГМДС, при записи спектров ЯМР ¹³C – сигналы растворителя

(CDCl₃). Спектры ЯМР ¹³C записывали с развязкой от протонов (¹³C{¹H}). Чистоту продуктов и ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент – хлороформ–этилацетат, 9:1. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 с размером частиц 0.063–0.2 мм.

В работе использовали гексафторфосфат аммония, бромэтан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромдекан, 1-бромдодекан, 1-бромоктадекан, 2,4,6-триметилпиридин – все производства фирмы «Alfa Aesar»; особо чистый ацетонитрил марки «0», карбонат калия, петролейный эфир (40–70°C), дихлорметан (стабилизированный 0.5% этанола), этилацетат – российского производства. Исходные соединения **1a**, **б** получали известным методом [3].

Синтез четвертичных солей 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия (общая методика). Соединение **1a**, **б** (3 ммоль) растворяли в толстостенной пробирке для микроволнового синтеза в 7 мл ацетонитрила, прибавляли бромалкан (12 ммоль для соединения **1a** или 6 ммоль для соединения **1б**) и ставили в прибор для микроволнового синтеза на 1 ч при 100°C. Растворитель отгоняли под вакуумом. К маслянистому остатку прибавляли 15 мл этилацетата и одну каплю воды, нагревали до кипения и оставляли для кристаллизации (бромиды **2б**, **в**, **к** и **3a**, **в**, **к**). Для получения гексафторфосфатов **4a–к**, **5a–к** маслянистый остаток растворяли в 10 мл этанола, прибавляли к раствору 489 мг (3 ммоль) аммония гексафторфосфата в 4 мл воды и оставляли для кристаллизации. Выпавшие кристаллы гексафторфосфатов **4a–к**, **5a–к** отфильтровывали и сушили на воздухе.

5,5-Диметил-2-пропил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия бромид, гидрат (2б). Выход 242 мг (12%), белые кристаллы, т. пл. 89–90°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см^{–1}: 3416 ш (ОН), 2971, 2933, 2880, 1612, 1593, 1566, 1540, 1474, 1377, 1273, 1181, 1152, 738, 660. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.06 т (3Н, CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц), 1.84 с (6Н, 2 CH₃), 2.14 секстет (2Н, NCH₂CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц), 2.21 уш. с (2Н, H₂O), 3.24 с (2Н, C⁶H₂), 4.60 т (2Н, NCH₂, ³J_{HH} 7.4 Гц), 7.40 д (1Н, C⁷H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.49 д. д. (1Н, C⁸H, ³J_{HH} 7.7, 7.7, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.59 д. д. (1Н, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 8.02 д. д. (1Н, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH}

1.4 Гц), 12.03 с (1Н, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.69 (CH₃), 22.33 (CH₂CH₃), 27.43 (2 CH₃), 41.35 (C⁶), 54.30 (N⁺CH₂), 59.98 (C⁵), 119.18 (C⁸), 125.41 (C⁷), 128.45 (C¹⁰), 129.26 (C⁹), 133.32 (C^{6a}), 133.45 (C^{10a}), 141.32 (C³), 149.40 (C^{10b}). Масс-спектр, *m/z*: 242.1655 [C₁₅H₂₀N₃ + H]⁺ (вычислено для C₁₅H₂₀BrN₃: 242.1652).

2-Бутил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия бромид, гидрат (2в). Выход 422 мг (40%), белый аморфный порошок, т. пл. 132–133°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см^{–1}: 3411 (ОН), 3346 (ОН), 1609, 1590, 1565, 1543, 1276, 1187, 1155, 1002, 889, 785, 738. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 0.98 т (3Н, Me, ³J_{HH} 7.4 Гц), 1.44 секстет (2Н, CH₂CH₃, ³J 7.2 Гц), 1.66 с (6Н, CH₃), 2.00 квинтет (2Н, CH₂CH₂CH₃, ³J 7.2 Гц), 3.34 с (2Н, C⁶H₂), 4.46 т (2Н, N⁺CH₂, ³J 7.2 Гц), 7.52–7.57 м (2Н, H^{7,8}), 7.64–7.68 м (1Н, C⁹H), 8.00 д (1Н, C¹⁰H, ³J 7.6 Гц), 10.69 с (1Н, C³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.75 (CH₂CH₃), 18.47 (CH₂CH₂CH₃), 26.06 (2CH₃), 29.62 (NCH₂CH₂), 39.70 (C⁶), 51.51 (N⁺CH₂), 58.89 (C⁵), 119.05 (C⁸), 124.34 (C⁷), 127.76 (C¹⁰), 128.99 (C⁹), 132.58 (C^{6a}), 134.09 (C^{10a}), 140.39 (C³), 148.62 (C^{10b}). Масс-спектр, *m/z*: 256.1809 [C₁₆H₂₂N₃]⁺ (Вычислено для C₁₆H₂₂N₃: 256.1808).

5,5-Диметил-2-октадецил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия бромид, гидрат (2к). Выход 445 мг (28%), белый аморфный порошок, т. пл. 55–56°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см^{–1}: 3407 ш (ОН), 2921, 2853, 1613, 1594, 1566, 1540, 1468, 1377, 1244, 1216, 1182, 1152, 845, 754, 661. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 т (3Н, Me, ³J_{HH} 6.8 Гц), 1.24–1.29 м (28Н, CH₂), 1.31–1.45 м (4Н, CH₂), 1.83 с (6Н, Me), 2.04–2.12 м (2Н, NCH₂CH₂), 3.22 с (2Н, C⁶H₂), 4.62 т (2Н, NCH₂, ³J_{HH} 7.5 Гц), 7.38 д (1Н, C⁷H, ³J_{HH} 7.2 Гц), 7.48 д. д. (1Н, C⁸H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.58 д. д. (1Н, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.02 д. д. (1Н, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 12.05 с (1Н, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.89, 22.53, 26.25, 27.55, 28.90, 28.98, 29.21, 29.26, 29.31, 29.41, 29.50, 29.54, 29.57, 31.81, 41.59, 53.08, 60.09, 119.41, 125.51, 128.51, 129.29, 133.34, 133.56, 141.64, 149.47. Масс-спектр, *m/z*: 452.3997 [C₃₀H₅₀N₃ + H]⁺ (вычислено для C₃₀H₅₀N₃: 452.3999).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-этил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия бромид, гидрат (3а). Выход 103 мг (14%), белый аморфный порошок, т. пл. 210–213°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3533, 3455, 3075, 1610, 1580, 1554, 1531, 1505, 1445, 1356, 1346, 1287, 1267, 1228, 1188, 1151, 1121, 1043, 1011, 907, 824, 739, 568. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.56–1.61 м (9H, CH₃), 3.23 с (2H, C⁶H₂), 3.92 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.72 к (2H, N⁺CH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.26 с (1H, C⁷H), 7.43 с (1H, C¹⁰H), 9.41 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 13.20 (CH₃), 25.48 (2CH₃), 40.34 (C⁶), 47.42 (N⁺CH₂), 56.13 (C⁵), 58.43 (CH₃O), 58.43 (CH₃O), 108.46 (C¹⁰), 109.61 (C⁷), 112.81 (C^{6a}), 131.10 (C^{10a}), 139.92 (C³), 144.84 (C⁹), 148.08 (C⁸), 153.49 (C^{10b}). Масс-спектр, m/z : 288.1707 [C₁₆H₂₂N₃O₂ + H]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₂N₃O₂: 288.1707).

2-Бутил-5,5-диметил-8,9-диметокси-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия бромид, гидрат (3в). Выход 182 мг (46%), белый аморфный порошок, т. пл. 151–154°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν , см⁻¹: 3416 ш (ОН), 2961, 2935, 2876, 1611, 1599, 1504, 1464, 1439, 1350, 1269, 1225, 1182, 1137, 1123, 1040, 747. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.00 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц), 1.42–1.55 м (2H, CH₂CH₃), 1.81 с (6H, CH₃), 2.03–2.10 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.7 Гц), 3.17 с (2H, C⁶H₂), 3.96 с (3H, OCH₃), 3.97 с (3H, OCH₃), 4.60 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.4 Гц), 6.86 с (1H, C⁷H), 7.41 с (1H, C¹⁰H), 12.06 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 13.44, 19.77, 27.46, 30.86, 41.04, 52.55, 56.25, 59.92, 107.36, 111.13, 111.62, 127.46, 141.06, 149.03, 149.22, 153.35. Масс-спектр, m/z : 316.2023 [C₁₈H₂₆N₃O₂]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₆N₃O₂: 316.2020).

5,5-Диметил-2-октадецил-8,9-диметокси-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия бромид, гидрат (3к). Выход 961 мг (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 64–66°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3459, 3422, 1641, 1603, 1550, 1508, 1441, 1351, 1277, 1265, 1221, 1185, 1044, 851, 819, 722. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7 Гц), 1.27–1.31 м (28H, CH₂), 1.40 м (4H, CH₂), 1.65 с (6H, CH₃), 2.00 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 3.25 с (2H, C⁶H₂), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.41 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.16 с (1H, C⁷H), 7.42 с (1H, C¹⁰H), 10.50 с

(1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 13.85, 22.03, 25.52, 26.27, 28.05, 28.36, 28.63, 28.74, 28.89, 28.94, 28.97, 31.24, 32.22, 35.00, 39.48, 51.89, 55.88, 55.92, 58.96, 107.00, 111.02, 112.30, 128.26, 140.24, 148.53, 149.10, 152.71. Масс-спектр, m/z : 512.4204 [C₃₂H₅₄N₃O₂]⁺ (вычислено для C₃₂H₅₄N₃O₂: 512.4211).

5,5-Диметил-2-этил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4а). Выход 692 мг (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 153–156°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3166, 1612, 1596, 1567, 1544, 1343, 1179, 1148, 971, 876, 846, 745, 729, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.57 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 1.60 с (6H, CH₃), 3.28 с (2H, C⁶H₂), 4.43 к (2H, N⁺CH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.50–7.56 м (2H, C^{7,8}H), 7.65 д. д. (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.5, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.00 д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 10.28 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 13.57, 26.29, 40.67, 47.60, 59.09, 119.44, 124.84, 128.33, 129.51, 133.14, 134.49, 140.12, 149.09. Масс-спектр, m/z : 228.1497 [C₁₄H₁₈N₃]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₈N₃: 228.1495).

5,5-Диметил-2-пропил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4б). Выход 855 мг (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–153°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3169, 1613, 1596, 1569, 1553, 1377, 1216, 1184, 1152, 867, 834, 788, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.01 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 1.63 с (6H, CH₃), 1.96–2.05 секстет (2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 3.31 с (2H, C⁶H₂), 4.38 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.51–7.57 м (2H, C^{7,8}H), 7.66 д. д. (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.7, 7.6 ⁴J_{HH} 1.3 Гц), 8.00 д. д. (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.7, ⁴J_{HH} 1.3 Гц), 10.29 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 10.28, 21.32, 26.13, 40.61, 53.59, 59.10, 119.19, 124.62, 128.03, 129.21, 132.90, 134.24, 140.10, 148.08. Масс-спектр, m/z : 242.1650 [C₁₅H₂₀N₃]⁺ (вычислено для C₁₅H₂₀N₃: 242.1652).

2-Бутил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4в). Выход 461 мг (23%), белый аморфный порошок, т. пл. 121–123°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν , см⁻¹: 3163, 3072, 2965, 2938, 2877, 1613, 1595, 1568, 1546, 1474, 1381, 1217, 1180, 1148, 835, 736, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 0.97 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц), 1.44 секстет (2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц),

1.68 с (6H, CH₃), 2.02 квинтет (2H, NCH₂CH₂), 3.20 с (2H, C⁶H₂), 4.40 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.37 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.45 д. д. д (1H, C⁸H, ³J_{HH} 7.6, 7.7, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.55 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.8, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 7.99 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 9.45 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.29, 19.50, 26.43, 30.48, 41.06, 52.84, 60.16, 119.32, 125.47, 128.40, 129.36, 133.35, 133.82, 138.94, 149.96. Масс-спектр, *m/z*: 256.1809 [C₁₆H₂₂N₃]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₂N₃: 256.1808).

5,5-Диметил-5,6-дигидро-2-пентил-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4г). Выход 450 мг (36%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–113°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3139, 3090, 1612, 1596, 1568, 1554, 1400, 1227, 1179, 1153, 879, 849, 834, 784, 736, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.95 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 1.39–1.43 м (4H, CH₂CH₂CH₃), 1.64 с (6H, CH₃), 2.00 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц), 3.34 с (2H, C⁶H₂), 4.42 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.55–7.61 м (2H, C^{7,8}H), 7.70 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.04 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.7, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 10.39 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.78, 21.62, 26.32, 27.74, 27.86, 52.07, 59.08, 119.45, 124.86, 128.34, 129.53, 133.17, 134.55, 140.50, 149.12. Масс-спектр, *m/z*: 270.1963 [C₁₇H₂₄N₃ + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₄N₃: 270.1965).

2-Гексил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4д). Выход 635 мг (49%), бесцветные кристаллы, т. пл. 65–68°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3160, 1614, 1597, 1571, 1554, 1399, 1342, 1276, 12245, 1183, 1151, 839, 776, 730, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.90 т (3H, Me, ³J_{HH} 7.1 Гц), 1.33–1.37 м (4H, CH₂CH₂CH₃), 1.45 м (2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.63 с (6H, Me), 1.95–2.02 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.4 Гц), 3.12 с (2H, C⁶H₂), 4.40 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.4 Гц), 7.51–7.57 м (2H, C^{7,8}H), 7.66 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.00 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.7, ⁴J_{HH} 1.3 Гц), 10.32 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.41, 21.49, 24.97, 26.11, 27.75, 30.27, 51.97, 58.99, 119.17, 124.56, 128.00, 129.19, 132.85, 134.21, 140.15, 148.94. Масс-спектр, *m/z*: 284.2126 [C₁₈H₂₆N₃]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₆N₃: 284.2121).

2-Гептил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4е). Выход 518 мг (39%), бесцветные кристаллы, т. пл. 93–94°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см⁻¹: 3166, 3071, 2956, 2930, 2859, 1613, 1595, 1568, 1545, 1400, 1275, 12317, 1181, 1148, 841, 779, 735, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.27–1.33 м (4H, CH₂), 1.34–1.38 м (4H, CH₂), 1.70 с (6H, CH₃), 2.00–2.08 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.6 Гц), 3.21 с (2H, C⁶H₂), 4.42 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.37 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.45 д. д. д (1H, C⁸H, ³J_{HH} 7.8, 7.6, ⁴J_{HH} 1.3 Гц), 7.56 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.8, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.01 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.3), 9.53 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.96, 22.48, 26.25, 26.56, 28.56, 28.68, 31.49, 41.24, 53.16, 60.20, 119.36, 125.56, 128.49, 129.35, 133.40, 133.75, 139.08, 149.97. Масс-спектр, *m/z*: 298.2280 [C₁₉H₂₈N₃]⁺ (вычислено для C₁₉H₂₈N₃: 298.2278).

5,5-Диметил-2-октил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4ж). Выход 676 мг (49%), бесцветные кристаллы, т. пл. 54–56°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.86 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7 Гц), 1.26–1.33 м (6H, CH₂), 1.35–1.45 м (4H, CH₂), 1.69 с (6H, CH₃), 1.00–2.08 м (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 3.20 с (2H, C⁶H₂), 4.41 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.37 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.46 д. д. д (1H, C⁸H, ³J_{HH} 7.7, 7.7, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.56 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.00 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.3 Гц), 9.51 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.00, 22.55, 26.27, 26.52, 28.66, 28.85, 28.96, 31.67, 41.17, 53.12, 60.17, 119.33, 125.52, 128.46, 129.35, 133.39, 133.76, 139.03, 149.96. Масс-спектр, *m/z*: 312.2440 [C₂₀H₃₀N₃]⁺ (вычислено для C₂₀H₃₀N₃: 312.2434).

2-Децил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4з). Выход 658 мг (45%), бесцветные кристаллы, т. пл. 45–47°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см⁻¹: 3166, 3071, 2926, 2856, 1613, 1595, 1568, 1545, 1475, 1381, 1217, 1181, 1148, 840, 735, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.86 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.26–1.30 м (10H, CH₂), 1.34–1.44 м (4H, CH₂), 1.70 с (6H, CH₃), 2.00–2.08 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.6 Гц), 3.20 с (2H, C⁶H₂), 4.41 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.37 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.46 д. д. д

(1H, C⁸H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.3 Гц), 7.57 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.01 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.6, ⁴J_{HH} 1.5 Гц), 9.53 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.03, 22.61, 26.27, 26.55, 28.68, 28.90, 29.22, 29.32, 29.43, 31.82, 41.22, 53.14, 60.16, 119.31, 125.55, 128.48, 129.31, 133.39, 133.69, 139.03, 149.94. Масс-спектр, *m/z*: 340.2747 [C₂₂H₃₄N₃]⁺ (вычислено для C₂₂H₃₄N₃: 340.2747).

5,5-Диметил-2-додецил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4и). Выход 1.078 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 41–43°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см⁻¹: 3165, 3071, 2925, 2855, 1613, 1595, 1568, 1546, 1400, 1274, 1217, 1181, 1148, 876, 843, 735, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.85 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.23–1.29 м (14H, CH₂), 1.34 м (4H, CH₂), 1.60 с (6H, CH₃), 1.96 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 3.30 с (2H, C⁶H₂), 4.39 т (2H, N⁺CH₂, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.51–7.56 м (2H, C^{7,8}H), 7.66 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.5, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.99 д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.5 Гц), 10.34 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.31, 21.57, 26.02, 27.13, 27.65, 27.94, 28.19, 28.31, 28.38, 28.46, 28.54, 30.84, 31.94, 34.33, 51.93, 119.06, 124.42, 127.85, 129.06, 132.73, 134.07, 140.03, 148.88. Масс-спектр, *m/z*: 368.3061 [C₂₄H₃₈N₃]⁺ (вычислено для C₂₄H₃₈N₃: 368.3060).

5,5-Диметил-2-октадецил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (4к). Выход 1.12 г (62%), белый аморфный порошок, т. пл. 77–79°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см⁻¹: 3170, 2955, 2920, 2851, 1597, 1569, 1548, 1217, 1182, 1150, 838, 777, 722, 647, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.25–1.31 м (20H, CH₂), 1.38–1.45 м (8H, CH₂), 1.71 с (6H, CH₃), 1.80–1.88 м (4H, CH₂), 2.05 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.4 Гц), 3.20 с (2H, C⁶H₂), 4.42 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.6), 7.37 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.47 д. д. д (1H, C⁸H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.57 д. д. д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 7.6, 7.6, ⁴J_{HH} 1.4 Гц), 8.01 д. д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.4), 9.58 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.06, 22.66, 26.33, 26.60, 28.19, 28.72, 28.77, 28.96, 29.34, 29.38, 29.43, 29.53, 29.60, 29.64, 29.68, 31.92, 32.87, 33.89, 41.30, 53.18, 60.19, 119.40, 125.59, 128.49, 129.32, 133.38, 133.73, 139.18, 149.94. Масс-спектр, *m/z*: 452.3998 [C₃₀H₅₀N₃]⁺ (вычислено для C₃₀H₅₀N₃: 452.3999).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-этил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5а). Выход 888 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 194–196°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3157, 3100, 1613, 1599, 1572, 1504, 1343, 1273, 1239, 1225, 1183, 1138, 1124, 1039, 987, 970, 875, 840, 796, 747, 713, 631, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.65 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 1.68 с (6H, CH₃), 3.12 с (2H, C⁶H₂), 3.94 с (6H, OCH₃), 4.45 к (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.2 Гц), 6.83 с (1H, C⁷H), 7.41 с (1H, C¹⁰H), 9.43 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.77, 26.51, 40.91, 48.36, 56.27, 56.34, 60.12, 107.53, 111.30, 111.67, 127.75, 138.49, 149.28, 150.20, 153.44. Масс-спектр, *m/z*: 288.1707 [C₁₆H₂₂N₃O₂]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₂N₃O₂: 288.1707).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-пропил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5б). Выход 893 мг (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–187°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3166, 3078, 1601, 1570, 1532, 1504, 1440, 1267, 1226, 1184, 1142, 1125, 1039, 985, 878, 843, 748, 640, 557. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.01 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц), 1.61 с (6H, CH₃), 1.94–2.06 м (2H, CH₂CH₃), 3.21 с (2H, C⁶H₂), 3.87 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 4.34 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.11 с (1H, C⁷H), 7.41 с (1H, C¹⁰H), 10.25 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 10.29, 21.31, 26.05, 39.35, 53.29, 55.73, 55.79, 58.83, 107.14, 110.87, 112.23, 128.08, 139.86, 148.47, 149.05, 152.67. Масс-спектр, *m/z*: 302.1864 [C₁₇H₂₄N₃O₂]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₄N₃O₂: 302.1863).

2-Бутил-5,5-диметил-8,9-диметокси-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5в). Выход 1.016 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 174–176°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3157, 3079, 1600, 1569, 1547, 1532, 1506, 14452, 1407, 13564, 1272, 1223, 1179, 1136, 1122, 1041, 985, 880, 845, 744, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.00 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 1.45 секстет (2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц), 1.64 с (6H, CH₃), 1.98 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 3.24 с (2H, C⁶H₂), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.40 т (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.2 Гц), 7.13 с (1H, C⁷H), 7.44 с (1H, C¹⁰H), 10.27 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.29, 18.87, 26.22, 30.06, 39.47, 51.69, 55.87,

55.90, 58.97, 107.05, 111.03, 112.27, 128.26, 140.08, 148.55, 149.20, 152.71. Масс-спектр, m/z : 316.2021 $[C_{18}H_{26}N_3O_2]^+$ (вычислено для $C_{18}H_{26}N_3O_2$: 316.2020).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-пентил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5г). Выход 809 мг (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 139–142°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν , cm^{-1} : 3162, 3079, 2959, 2873, 1601, 1572, 1549, 1506, 1467, 1439, 1408, 1380, 1352, 1270, 1226, 1181, 1136, 11231, 1041, 985, 876, 840, 750, 558. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.89–0.93 м (3H, CH_3), 1.36–1.40 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.67 с (6H, CH_3), 2.04 квинтет (2H, NCH_2CH_2 , $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 3.14 с (2H, C^6H_2), 3.95 с (3H, OCH_3), 3.95 с (3H, OCH_3), 4.37 т (2H, NCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 6.86 с (1H, C^7H), 7.39 с (1H, $C^{10}H$), 9.38 с (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.66, 21.91, 26.41, 28.25, 28.31, 40.66, 52.95, 56.22, 56.27, 60.11, 107.41, 111.13, 111.74, 127.85, 138.47, 149.15, 150.15, 153.40. Масс-спектр, m/z : 330.2179 $[C_{19}H_{28}N_3O_2]^+$ (вычислено для $C_{19}H_{28}N_3O_2$: 330.2176).

2-Гексил-5,5-диметил-8,9-диметокси-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5д). Выход 783 мг (71%), белый аморфный порошок, т. пл. 134–136°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3172, 3085, 1603, 1551, 1505, 1434, 1400, 1353, 1275, 1262, 1183, 1138, 1122, 1043, 985, 963, 878, 848, 833, 749, 558. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 0.92 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 1.34–1.39 м (4H, CH_2), 1.39–1.48 м (2H, CH_2), 1.64 с (6H, CH_3), 2.00 квинтет (2H, NCH_2CH_2 , $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 3.24 с (2H, C^6H_2), 3.90 с (3H, OCH_3), 3.92 с (3H, OCH_3), 4.40 т (2H, NCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.12 с (1H, C^7H), 7.45 с (1H, $C^{10}H$), 10.26 с (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ_C , м. д.: 13.27, 21.39, 24.91, 26.08, 27.69, 30.19, 51.86, 55.82, 55.95, 58.95, 107.63, 110.96, 112.53, 128.15, 139.73, 148.66, 149.05, 152.93. Масс-спектр, m/z : 344.2337 $[C_{20}H_{30}N_3O_2]^+$ (вычислено для $C_{20}H_{30}N_3O_2$: 344.2333).

2-Гептил-5,5-диметил-8,9-диметокси-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5е). Выход 1.203 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–140°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν , cm^{-1} : 3163, 3079, 2956, 2931, 2859, 1613, 1601, 1572, 1549, 1505, 1481, 1467, 1439, 1409, 1380, 1352, 1271, 1226, 1182, 1137, 1121, 1041, 985, 877, 833, 748, 558. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ ,

м. д.: 0.89 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 1.28–1.33 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36–1.47 м (4H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.71 с (6H, CH_3), 2.06 квинтет (2H, NCH_2CH_2), 3.16 с (2H, C^6H_2), 3.97 с (3H, OCH_3), 3.97 с (3H, OCH_3), 4.40 т (2H, NCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.6), 6.87 с (1H, C^7H), 7.42 с (1H, $C^{10}H$), 9.47 с (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.89, 22.40, 26.15, 26.44, 28.48, 28.66, 31.41, 40.67, 40.71, 52.96, 56.22, 56.26, 60.10, 107.41, 111.13, 111.72, 127.81, 127.85, 138.55, 149.17, 150.13, 153.42. Масс-спектр, m/z : 358.2490 $[C_{21}H_{32}N_3O_2]^+$ (вычислено для $C_{21}H_{32}N_3O_2$: 358.2490).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-октил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5ж). Выход 580 мг (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 127–128°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν , cm^{-1} : 3162, 3079, 2979, 2858, 1601, 1572, 1549, 1506, 1481, 1467, 1408, 1380, 1352, 1271, 1226, 1182, 1137, 1121, 1041, 985, 877, 842, 748, 558. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.86 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 6.9 Гц), 1.22–1.31 м (6H, CH_2), 1.34–1.45 м (4H, CH_2), 1.69 с (6H, CH_3), 2.04 квинтет (2H, NCH_2CH_2 , $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 3.14 с (2H, C^6H_2), 3.95 с (6H, OCH_3), 4.38 т (2H, NCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.6), 6.84 с (1H, C^7H), 7.40 с (1H, $C^{10}H$), 9.46 с (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.98, 22.52, 26.25, 26.50, 28.72, 28.83, 28.93, 31.64, 40.78, 53.01, 56.26, 56.30, 60.14, 107.45, 111.18, 111.73, 127.82, 138.61, 149.22, 150.10, 153.46. Масс-спектр, m/z : 372.2652 $[C_{22}H_{34}N_3O_2 + H]^+$ (вычислено для $C_{22}H_{35}N_3O_2^+$: 372.2646).

2-Децил-5,5-диметил-8,9-диметокси-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5з). Выход 636 мг (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 86–89°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3172, 3087, 1603, 1573, 1553, 1507, 1437, 1339, 1352, 1289, 1263, 1227, 1213, 1181, 1139, 1121, 1042, 985, 868, 835, 746, 558. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 6.9 Гц), 1.31–1.36 м (10H, CH_2), 1.39–1.45 м (4H, CH_2), 1.64 с (6H, CH_3), 2.01 квинтет (NCH_2CH_2 , $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 3.24 с (2H, C^6H_2), 3.90 с (3H, OCH_3), 3.92 с (3H, OCH_3), 4.40 т (NCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 7.13 с (1H, C^7H), 7.44 с (1H, $C^{10}H$), 10.33 с (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ_C , м. д.: 13.50, 21.71, 25.31, 26.11, 27.79, 28.07, 28.30, 28.45, 28.55, 30.96, 51.84, 55.80, 55.88, 58.90, 107.37, 110.93, 112.40, 128.14, 139.86, 148.58, 149.02, 152.81. Масс-спектр,

m/z : 400.2961 [$C_{24}H_{38}N_3O_2 + H$]⁺ (вычислено для $C_{24}H_{39}N_3O_2^+$: 400.2959).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-додецил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5и). Выход 926 мг (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 69–71°C. ИК спектр (тонкая пленка), ν , см⁻¹: 3160, 3083, 2926, 2855, 1601, 1572, 1549, 1481, 1438, 1400, 1352, 1271, 1226, 1181, 1137, 1121, 1041, 985, 877, 843, 748, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.0 Гц), 1.25–1.33 м (14H, CH₂), 1.37–1.48 м (4H, CH₂), 1.64 с (6H, CH₃), 2.01 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³*J*_{HH} 6.7 Гц), 3.24 с (2H, C⁶H₂), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.39 т (2H, NCH₂, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 7.13 с (1H, C⁷H), 7.44 с (1H, C¹⁰H), 10.27 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 13.88, 22.06, 25.54, 26.26, 28.07, 28.38, 28.68, 28.75, 28.91, 28.98, 29.00, 31.28, 32.25, 35.08, 51.98, 55.91, 59.01, 107.05, 111.05, 112.31, 128.29, 140.12, 148.59, 149.21, 152.70. Масс-спектр, m/z : 428.3276 [$C_{26}H_{42}N_3O_2 + H$]⁺ (вычислено для $C_{26}H_{43}N_3O_2^+$: 428.3272).

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2-октадецил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин-2-ия гексафторфосфат (5к). Выход 881 мг (57%), белый аморфный порошок, т. пл. 46–49°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3162, 3077, 1613, 1602, 1506, 1466, 1410, 1352, 1271, 1227, 1181, 1137, 1121, 1043, 1028, 986, 881, 849, 837, 747, 721, 558. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.85 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.9 Гц), 1.23–1.29 м (26H, CH₂), 1.31–1.41 м (4H, CH₂), 1.59 с (6H, CH₃), 1.96 квинтет (2H, NCH₂CH₂, ³*J*_{HH} 7.4 Гц), 3.27 с (2H, C⁶H₂), 3.86 с (3H, OCH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 4.35 т (2H, NCH₂, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 7.11 с (1H, C⁷H), 7.39 с (1H, C¹⁰H), 10.29 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 13.84, 22.02, 25.40, 25.50, 26.22, 27.46, 28.04, 28.34, 28.63, 28.72, 28.79, 28.86, 28.88, 28.94, 28.97, 31.24, 32.21, 34.99, 39.47, 51.92, 55.87, 58.95, 107.00, 111.00, 112.26, 128.23, 140.09, 148.54, 149.16, 152.72. Масс-спектр, m/z : 512.4217 [$C_{32}H_{54}N_3O_2$]⁺ (вычислено для $C_{32}H_{54}N_3O_2$: 512.4211).

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [17]. Структуры расшифрованы с помо-

щью программы SHELXT [18] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [19] с графическим интерфейсом OLEX2 [20]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода молекулы воды, уточненных независимо в изотропном приближении).

Соединение **2б**: моноклинная сингония, пространственная группа $C2/c$, $C_{15}H_{20}N_3 \cdot Br \cdot H_2O$, $M = 340.26$, $a = 22.484(7)$ Å, $b = 7.4409(15)$ Å, $c = 19.871(5)$ Å, $\beta = 107.02(3)^\circ$, $V = 3179.0(15)$ Å³, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.422$ г/см³, $\mu = 2.586$ мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0573$ [для 2231 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.1722$ (для всех 3804 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0494$), $S = 1.044$.

Соединение **4а**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $C_{14}H_{18}N_3 \cdot PF_6$, $M = 373.28$, $a = 10.361(2)$ Å, $b = 16.562(3)$ Å, $c = 10.123(2)$ Å, $\beta = 97.670(18)^\circ$, $V = 1721.5(6)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.440$ г/см³, $\mu = 0.221$ мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0657$ [для 2294 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.2187$ (для всех 4013 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0456$), $S = 1.045$.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2374375 (**2б**) и 2374376 (**4а**).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ермакова Любовь Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1397-6631>

Леонтьев Николай Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9777-0658>

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

Денисов Михаил Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2261-8122>

Борисова Ирина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0731-3400>

Глушков Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6493-7351>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер государственной регистрации темы

124021400012-1) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Исследования материалов и вещества» Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН и Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pan Y., Tian R., Chen Y., Wang L., Qin H., Wang J. // *Tetrahedron*. 2023. Vol. 148. P. 133688. doi 10.1016/j.tet.2023.133688
2. Zhang W., Jiang R., Mu Y., Hong Y., Man Y., Yang Z., Tang D. // *Tetrahedron Lett.* 2023. Vol. 114. P. 154256. doi 10.1016/j.tetlet.2022.154256
3. Глушков В.А., Шкляев Ю.В., Майорова О.А., Постановова Г.А., Фешина Е.В. // ХГС. 2000. Т. 36. С. 380; Glushkov V.A., Shklyayev Yu.V., Maiorova O.A., Postanogova G.A., Feshina E.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2000. Vol. 36. P. 319. doi 10.1007/BF02256870
4. Dedy L.W., Devine S.M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2004. Vol. 41. P. 549. doi 10.1002/jhet.5570410411
5. Chen Z., Chen S., Qui Z., Lin B., Yao Y., Weng Z. // *J. Org. Chem.* 2024. Vol. 89. P. 7163. doi 10.1021/acs.joc.4c00557
6. Yount J., Morris M., Henson N., Zeller M., Byrd E.F.C., Piercey D.G. // *Chem. Eur. J.* 2024. Vol. 30. P. e202400661. doi 10.1002/chem.202400661
7. Badr S.M.I., Barwa R.M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. P. 4506. doi 10.1016/j.bmc.2011.06.024
8. Zhao P.-L., Duan A.-N., Zou M., Yang H.-K., You W.-W., Wu S.-G. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 4471. doi 10.1016/j.bmcl.2012.03.023
9. Yan X., Zhang C., Gao L.-X., Liu M.-M., Yang Y.-T., Yu L.-J., Zhou Y.-B., Milaneh S., Zhu Y.-L., Li J., Wang W.-L. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 265. P. 116027. doi 10.1016/j.ejmech.2023.116027
10. Feitosa L.M., Franca R.R.F., Ferreira M. de L.G., Aguiar A.C.C., de Souza G.E., Maluf S.E.C., de Souza J.O., Zapata L., Duarte D., Morais I., Nogueira F., Nonato M.C., Pinheiro L.C.S., Guido R.V.C., Boechat N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 267. P. 116163. doi 10.1016/j.ejmech.2024.116163; Ali I., Cha H.J., Lim B., Chae C.H., Youm J., Park W.J., Lee S.H., Kim J.H., Jeong D., Lim J.K., Hwang Y.-H., Roe J.-S., Woo J.-S., Lee K., Choi G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 265. 116052. doi 10.1016/j.ejmech.2023.116052
11. Ali I., Cha H.J., Lim B., Chae C.H., Youm J., Park W.J., Lee S.H., Kim J.H., Jeong D., Lim J.K., Hwang Y.-H., Roe J.-S., Woo J.-S., Lee K., Choi G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 265. 116052. doi 10.1016/j.ejmech.2023.116052
12. Носова Э.В., Коптилова А.Е., Иванькина М.А., Мошкина Т.Н., Копчук Д.С. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. Т. 71. № 7. С. 1483; Nosova E.V., Kopotilova A.E., Ivan'kina M.A., Moshkina T.N., Kopchuk D.S. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 7. P. 1483. doi 10.1007/s11172-022-3554-7
13. Shtaitz Ya.K., Ladin E.D., Kopchuk D.S., Khalymbadza I.A., Gaviko V.S., Zyryanov G.V., Antonenko D.V., Ostrovskii V.A., Rusinov V.L. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. Vol. 94. P. 749. doi 10.1134/S1070363224040029
14. Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. № 4. С. 573; Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Russ. Chem. Bull.* 2018. Vol. 67. N 4. P. 573. doi 10.1007/s11172-018-2113-8
15. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2019. С. 30, 83, 84.
16. Ермакова Л.С., Грачева В.С., Майорова О.А., Дмитриев М.В., Белоглазова Ю.А., Глушков В.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2024. Т. 73. С. 1072; Ermakova L.S., Gracheva V.S., Maiorova O.A., Dmitriev M.V., Beloglazova Yu.A., Glushkov V.A. // *Russ. Chem. Bull.* 2024. Vol. 73. P. 1072. doi 10.1007/s11172-024-4222-x
17. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, 2022. Version 1.171.42.74a.
18. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
19. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. // *Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of 2-Alkyl-1,2,4-triazolo[3,4-*a*]isoquinolin-2-ium Bromides and Hexafluorophosphates

L. S. Ermakova¹, N. O. Leont'ev², M. S. Denisov¹, I. A. Borisova¹,
M. V. Dmitriev², and V. A. Glushkov^{1,2,*}

¹ *Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614068 Russia*

² *Perm State National Research University, Perm, 614099 Russia*

**e-mail: glusha55@gmail.com*

Received October 2, 2024; revised December 8, 2024; accepted December 16, 2024

Alkylation of 1,2,4-triazolo[3,4-*a*]isoquinolines with 1-bromoalkanes was carried out under microwave synthesis conditions; the resulting 2-alkyl-1,2,4-triazolo[3,4-*a*]isoquinolin-2-ium bromides were converted into hexafluorophosphates and characterized by high-resolution mass spectrometry, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis.

Keywords: 1,2,4-triazoles, isoquinolines, alkylation, microwave synthesis

КОНКУРИРУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПОЛЯРИЗАЦИИ ЯДЕР ПРИ ФОТОЛИЗЕ 1-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛПРОПАН-2-ТИОНА В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

© 2024 г. В. И. Порхун¹, Д. В. Завьялов¹, Е. Н. Савельев¹, Ю. В. Богданова^{1,*},
Н. А. Кузнецова¹

¹ Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, 400005 Россия

*e-mail: arisjulia@yandex.ru

Поступило в редакцию 15 октября 2024 г.

После доработки 9 декабря 2024 г.

Принято к печати 11 декабря 2024 г.

Согласно модели радикальных пар Клосса–Каптейна–Остерхоффа формирование химической поляризации ядер происходит на стадии рекомбинации радикалов при синглет-триплетных переходах S–T₀ в радикальных парах или, в очень редких случаях, по триплетному механизму при электрон-ядерных кросс-релаксационных переходах. Экспериментально доказана конкуренция формирования механизма ядерной поляризации при фотолизе тиона CH₃C₆H₄CH₂CSCH₂Ph в различных растворителях.

Ключевые слова: фотореакция, тиокетон, формирование эффекта химической поляризации ядер, элементарный акт реакции

DOI: 10.31857/S0044460X24100031, **EDN:** RFKUZZ

ВВЕДЕНИЕ

Серосодержащие органические соединения присутствуют в терпенах, стероидных гормонах, антибиотиках, в важнейших аминокислотах, участвуют в метаболизме веществ в организмах, применяются в фармакологии. Фотолиз тионов исследуется с целью создания эффективных фотоинициаторов цепных реакций, имеющих прикладное значение.

Механизмы радикальных реакций меркаптанов и тиокетонов хорошо изучены и описаны в работах [1–3]. Электронной и колебательной спектроскопии органических соединений серы посвящено много работ [4–8]. В работах [9–13] изучена фотохимия возбужденных электронных состояний тиосоединений. В классическом обзоре [14] приведены фотофизические свойства тиокарбонильных соединений и примеры

реакций фотозамещения, циклоприсоединений, фотоприсоединений, циклизации.

Целью данной работы является исследование фотохимических реакций тиона CH₃C₆H₄CH₂CSCH₂Ph 1 методом спектроскопии ЯМР с помощью эффекта химической поляризации ядер [15–32]. Эффекты химической поляризации ядер являются уникальным явлением. Их исследования позволяют установить радикальные стадии реакций, поскольку об этом свидетельствует сам факт обнаружения химической поляризации ядер. С помощью эффектов возможно установить кинетические параметры реакций: константы скорости, энергии активации, коэффициенты поляризации. По знакам поляризации определены спиновые мультиплетности радикальных пар. Возможно разделить первичные и вторичные радикальные пары и оценить выходы продуктов из этих пар.

Определяются величины и знаки констант сверхтонкого взаимодействия, g -факторы короткоживущих радикалов, энергии обменного взаимодействия в паре, величины и знаки констант спин-спинового взаимодействия. Большие коэффициенты поляризации позволяют определять микроскопические наработки соединений.

Изучения фотореакций тиокарбонильных соединений с помощью эффектов поляризации ядер до последнего времени не проводились. Используя сигналы химической поляризации ядер на ядрах ^{13}C и ^1H , авторами установлено, что при распаде возбужденных тиокетонов поляризация возникает в триплетно возбужденном состоянии. Экспериментально доказаны элементарные акты фотореакции метиладамантилтиона. Фотолиз тиона протекает по типу Норриш-I с преобладанием рекомбинации в радикальных парах и с регенерацией исходного тиокетона. Установлен механизм фотореакции метилбензилтиона [33, 34].

Используя эффект химической поляризации ядер, авторам удалось детально установить элементарные акты фотореакции в меркаптанах, причем механизм реакции отличался от общепринятого [35, 36]. Считается, что при фотолизе бензохинонов в спиртах первичным актом восстановления хинона является отрыв от спирта α -атома водорода и его перенос к хинону. И в настоящее время преобладает мнение об участии α -тиоэтанольного радикала $\text{CH}_3\text{C}^*\text{HSH}$ в процессе фотовосстановления хинонов меркаптаном. Наши экспериментальные данные на основании исследования сигналов химической поляризации ядер опровергли это мнение, поскольку фотореакции с участием α -тиоэтанольного радикала объяснить невозможно. Для объяснения знаков и масштабов поляризации на продуктах и исходных соединениях необходимо допустить участие тиоалкильных радикалов $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^*$.

Поскольку отрыв атома водорода от SH-группы спирта менее энергетически выгоден, чем от CH_2 , то первым актом служит перенос электрона от спирта к хинону с образованием катион- и анион-радикалов соответственно, а затем перенос протона, т. е. имеет место двухстадийный процесс фотовосстановления хинонов.

В настоящей работе установлено, что в случае фотолиза тиона **1** в полярном растворителе CD_3CN

химическая поляризация ядер формируется по традиционному механизму при $\text{S}-\text{T}_0$ переходах в радикальных парах. В неполярном растворителе C_6F_6 преобладает совершенно иной физический механизм формирования химической поляризации ядер – триплетный механизм. Как спин-селективный нанореактор (по определению академика А. Л. Бучаченко), радикальная пара не уникальна. В частности, установлено, что при фотореакции триплетных молекул ядерная поляризация может создаваться не только по механизму радикальных пар, но и по так называемому триплетному механизму, который довольно редко проявляет себя в экспериментах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фотореакция тиона в полярном растворителе CD_3CN . В случае фотореакции тиона $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CSCH}_2\text{Ph}$ **1** в полярном растворителе CD_3CN наблюдали сигнал эмиссии протонов CH_2 -групп, усиленную абсорбцию CH_3 -групп исходного тиона и обратные знаки химической поляризации ядер этих групп в спектрах C^{13} (рис. 1).

Анализ спектров химической поляризации ядер позволил предположить образование двух радикальных пар в триплетном состоянии: $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^*\text{CS}\cdots\text{CH}_2\text{Ph}$ (**2**) и $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\cdots\text{CSCH}_2\text{Ph}$ (**3**). Радикальные пары рекомбинируют в клетке растворителя и дают исходный тион с поляризованными ядрами. Знаки химической поляризации ядер на группах CH_3 и CH_2 отвечают теоретическим по правилу Каптейна для интегральной поляризации. Для радикалов величины g -фактора и знаки констант сверхтонкого взаимодействия (СТВ) равны соответственно: $g_1 = 2.0007$ ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^*\text{CS}$), $g_2 = 2.0025$ ($^*\text{CH}_2\text{Ph}$), $a_{\text{CH}_3} > 0$ ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^*$), $a_{\text{CH}_{2(1)}} < 0$, $a_{\text{CP}_{2(2)}} < 0$ [1, 37, 38]. Знаки интегральной поляризации: $\Gamma_{\text{CH}_3} = + + + + > 0$; $\Gamma_{\text{CH}_{2(1)}} = + + - + < 0$; $\Gamma_{\text{CH}_{2(2)}} = + + + - < 0$.

Таким образом, химическая поляризация ядер формируется при синглет-триплетных переходах в триплетных радикальных парах внутри клетки растворителя, знаки констант СТВ на этих группах и величины g -факторов определяют знаки поляризации ядер в регенерируемом тионе. В образующихся вне клетки растворителя дибензилах **4–6** знаки поляризации на этих группах обратные. Зарегистрированы

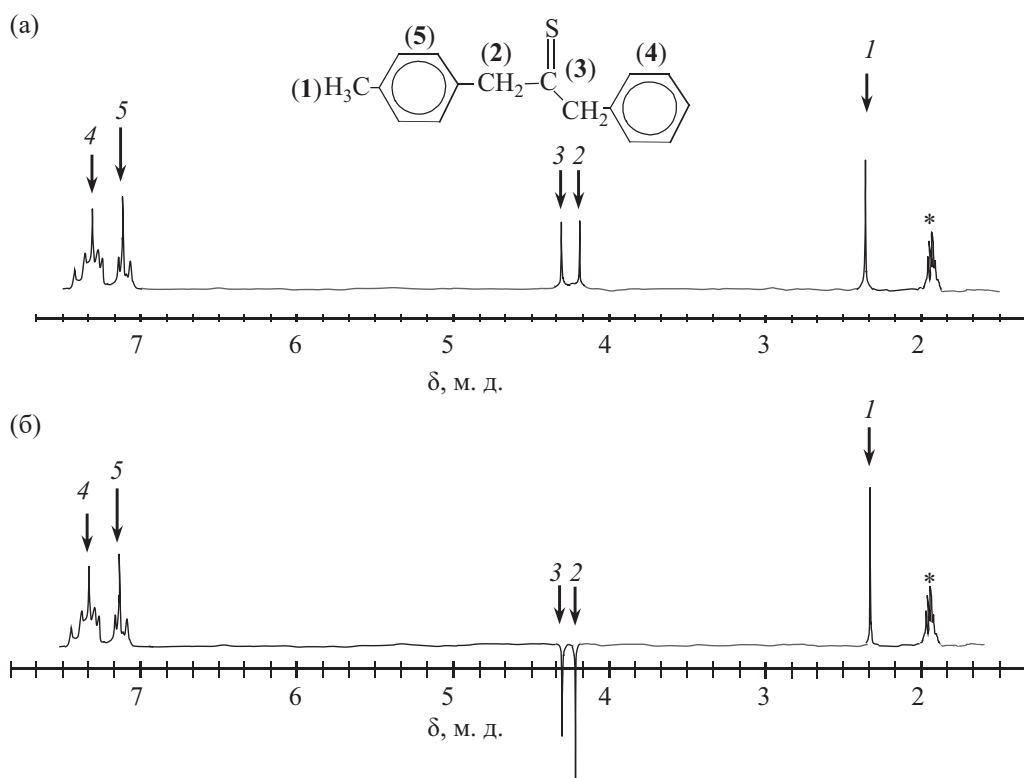


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H исходного тиона в *d*-ацетонитриле: (а) темновой спектр; (б) при фотолизе, одна вспышка лампы. 1 – сигнал CH_3 (2.34 м. д.); 2 – сигнал CH_2 толилметильной группы (4.18 м. д.); 3 – сигнал CH_2 бензильной группы тиона (4.28 м. д.); 4 – сигнал ароматических протонов бензильной группы (7.29 м. д.); 5 – сигнал ароматических протонов толилметильной группы (7.15 м. д.); * – сигнал растворителя.

три типа дибензилов: $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (4), $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (5), $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (6).

В полярном растворителе CD_3CN дибензилы 4–6 получались в соотношении 1:2:1 соответственно. Эти данные и знаки химической поляризации ядер отвечают возникновению поляризации в радикальных парах 2, 3, рекомбинация в которых дает исходный хинон. Выход радикалов из пар, диспропорционирование и случайные встречи приводят к образованию дибензилов, состав которых отвечает экспериментальному соотношению полученных продуктов. Спектры химической поляризации ядер на ядрах C^{13} полностью подтверждают эти результаты, а также доказывают формирование химической поляризации ядер по механизму синглет-триплетных переходов (рис. 2, табл. 1).

Для подтверждения детального механизма фотолиза проведен расчет переходных состояний каждого типа реакций и восстановлен путь реакций методом

IRC. Для расчетов использовали программный пакет GAMESS (US) [39]. Численные расчеты состояли из следующих шагов:

1) с помощью свободной программы Avogadro [40] строили входной файл для GAMESS, который впоследствии модифицировали добавлением модели растворителя и его параметров; для растворителя использовали модель PCM (Polarizable Continuum Model) [41] и тип расчета iterative C-PCM;

2) оптимизировали геометрию молекулы;

3) используя координаты атомов оптимизированной геометрии молекулы и увеличив длину разрываемой в процессе реакции связи на 30%, производили поиск переходного состояния методом линейного синхронного транзита. После того как переходное состояние было найдено, восстанавливали путь реакции методом IRC. Контроль правильности нахождения переходного состояния

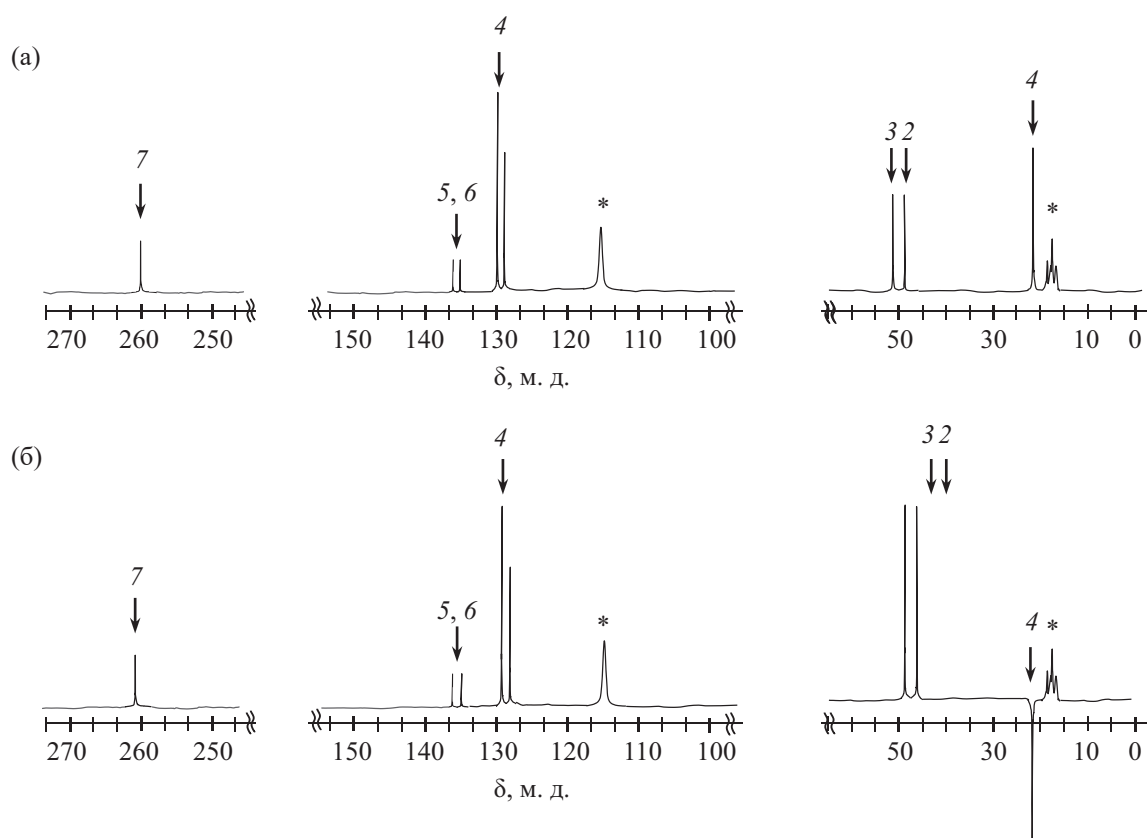


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C исходного тиона в d -ацетонитриле: (а) темновой спектр; (б) при фотоллизе одной вспышке лампы. 1 – сигнал CH_3 (21.46 м. д.); 2 – сигнал CH_2 толилметиленовой группы (47.3 м. д.); 3 – сигнал CH_2 бензильной группы тиона (48.6 м. д.); 4 – сигнал углерода ароматической группы (127–129 м. д.); 5, 6 – сигнал четвертичных углеродов (135.99, 137.45 м. д.); 7 – сигнал $\text{C}=\text{S}$; * – сигнал растворителя.

осуществляли с помощью стандартного метода: находили собственные числа гессiana системы и контролировали факт присутствия среди них строго одного отрицательного значения.

И оптимизация геометрии, и поиск переходного состояния проводили методом теории функционала плотности с использованием гибридного функционала B3LYP/6-31G(d), который использовали для расчета родственных структур, например в работе [42], и показал хорошее совпадение расчетных данных с экспериментом (рис. 3).

Однако авторами обнаружено различие $\Delta G^\ddagger$ переходного состояния между образованием двух радикальных пар в триплетном состоянии: -55.58 ккал/моль (**2**), -52.06 ккал/моль (**3**).

Таким образом, наличие метильной группы в n -метилбензильном радикале приводит к некоторой

большей его стабилизации (радикальные пары **3** по сравнению с радикальными парами **2**). Близкие их значения указывают на то, что дальнейшие пути химической трансформации будут зависеть от взаимодействия с растворителем (образование сольватных комплексов).

Любопытная деталь механизма рассматриваемой реакции обнаруживается в эксперименте при сравнении интенсивности сигналов химической поляризации ядер метиленовых групп исходного хинона. Сигнал n -толилметиленовой группы в полтора раза интенсивней сигнала CH_2 бензильного остатка (рис. 1). Поскольку время ядерной поляризации в обеих группах CH_2 одинаково, эти данные свидетельствуют о том, что главный вклад в поляризацию тиона приносят радикальные пары **3**, так как константа СТВ на бензильных протонах

Таблица 1. Отнесение поляризованных линий в спектрах ЯМР и знаки химической поляризации ядер при фотолизе тиона **1** в CD_3CN .

Продукт	Отнесение	δ , м. д.	Знак химической поляризации ядер
$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CSCH}_2\text{Ph}$	Спектр ЯМР ^1H		
	CH_3	2.34	A
	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	4.18	E
	CH_2Ph	4.28	E
	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7.14; 7.16	—
	PhCH_2	7.28; 7.29	—
	Спектр ЯМР C^{13}		
	CH_3	21.46	E
$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	2.30	E
	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	2.89	A
	PhCH_2	2.92	A
	Спектр ЯМР C^{13}		
	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	20	A
	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	37.8	E
	PhCH_2	39.1	E

в радикале $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2$ больше, чем в радикале $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\cdot\text{CS}$.

Расчеты показали, что происходит образование, главным образом, радикальных пар **3**, а не **2**, как более устойчивых радикалов. Таким образом, можно предположить, что в случае протекания процесса в полярном ацетонитриле не происходит значительной стабилизации переходного состояния, что, в свою очередь, повлияло на механизм трансформации промежуточно получающихся радикалов. Подобные процессы в радикальных и ион радикальных парах были установлены в работе [43].

Фотореакция тиона в неполярном растворителе C_6F_6 . При фотолизе тиона **1** в неполярном ароматическом растворителе C_6F_6 картина химической поляризации ядер кардинально отличалась от предыдущей. Сигналы дибензилов **4** и **6** не наблюдались, образуется лишь дибензил **5** – продукт диспропорционирования радикалов $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\cdot\text{CS}$ или $\text{PhCH}_2\cdot\text{CS}$ в парах **2** или **3** и рекомбинация радикалов $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2$ и $\text{Ph}\cdot\text{CH}_2$.

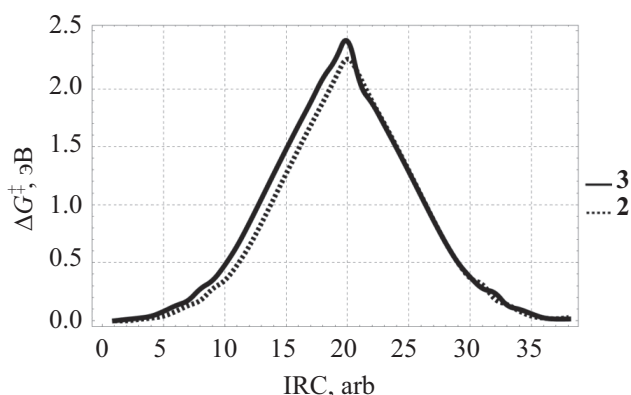


Рис. 3. Энергия $\Delta G^\ddagger$ переходного состояния образования двух радикальных пар **2** и **3** в триплетном состоянии.

В растворителе C_6F_6 наблюдали отрицательную поляризацию на протонах обеих групп CH_3 и CH_2 исходного тиона (рис. 4, табл. 2).

Согласно правилу Каптейна, знаки поляризации на протонах групп CH_3 и CH_2 (разные знаки констант СТВ в радикалах) должна иметь противоположные значения, но в эксперименте наблюдали поляризацию только отрицательного знака (рис. 4). Отрицательно поляризованы и соответствующие атомы углерода в спектрах ^{13}C , что не согласуется с образованием поляризации в классическом случае при S-T_0 переходах в радикальных парах.

В работе [44] показано, что наличие C_6F_6 приводит к образованию радикал-катионных систем под действием излучения и различных кислотх Льюиса. Возможно, наличие единственного продукта **5** в реакционной массе можно объяснить образованием устойчивых радикал-катионных систем. Различие продуктов при фотолизе тиокетона в полярном (ацетонитриле) и неполярном (гексафторбензоле C_6F_6) растворителях можно объяснить различной стабилизацией промежуточно получающихся радикальных пар. Известно, что ацетонитрил является прекрасным растворителем для проведения ионных процессов. Однако стабилизация радикалов в нем мала. Наличие сложного состава продуктов при проведении фотолиза объясняется именно этим. В противоположность ацетонитрилу сильно электронно-дефицитный гексафторбензол стабилизирует радикальные пары, увеличивая их время жизни [45]. Когда в радикальных парах за счет стабилизации

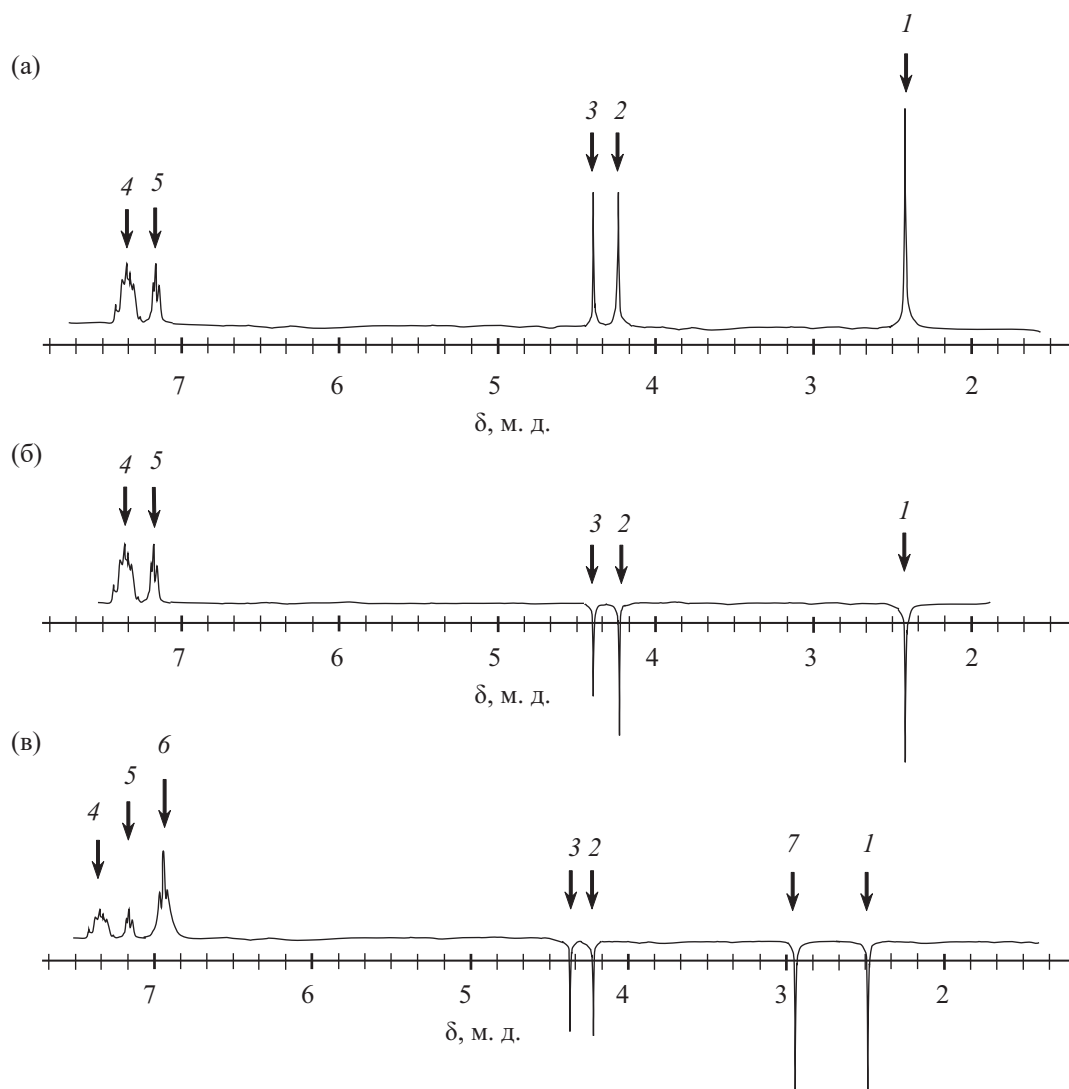


Рис. 4. Спектры ЯМР ^1H исходного тиона в гексафторбензоле: (а) темновой спектр; (б) после первой вспышки; (в) при фотолизе в течение 60 с. 1 – сигнал CH_3 (2.45 м. д.); 2 – сигнал CH_2 толилметиленовой группы (4.24 м. д.); 3 – сигнал CH_2 бензильной группы тиона (4.35 м. д.); 4 – сигнал ароматических протонов бензильной группы (3.2 м. д.); 5 – сигнал ароматических протонов толилметиленовой группы (7.16 м. д.); 6 – ароматические протоны образовавшегося дибензила (6.9 м. д.); 7 – сигнал CH_2 образовавшегося дибензила (2.9 м. д.).

растворителем диффузия затруднена, с механизмом формирования химической поляризации ядер по радикальному пути при синглет-триплетных переходах в радикальных парах может конкурировать другой процесс образования химической поляризации ядер.

Знаки эффектов химической поляризации ядер в случае неполярного растворителя нельзя объяснить в рамках модели радикальных пар. Для реакции, включающей слабо диссоциирующие в неполярной

среде ион-радикальные пары, ядерная поляризация может формироваться только в рамках триплетного механизма поляризации ядер.

В работе [45] впервые предложен механизм ядерной поляризации при фотолизе растворов, получившей название триплетной модели химической поляризации ядер. В работе [46] сформулированы следующие условия для формирования химической поляризации ядер по триплетному механизму:

Таблица 2. Отнесение поляризованных линий в спектрах ЯМР и знаки химической поляризации ядер при фотолизе тиона **1** в C_6F_6 .

Продукт	Отнесение	δ , м. д.	Знак химической поляризации ядер
$CH_3C_6H_4CH_2CSCCH_2Ph$	Спектр ЯМР 1H		
	$\underline{CH}_3$	2.45	Е
	$\underline{CH}_2$	4.24	Е
	$\underline{CH}_2$	4.35	Е
	Спектр ЯМР C^{13}		
	$\underline{CH}_3$	22.6	Е
	$\underline{CH}_2$	47.3	Е
	$Ph\underline{CH}_2$	48.6	Е
	$\underline{CS}$	260	–

1) формирование триплетной химической поляризации электронов в молекуле;

2) быстрое тушение поляризованных триплетов с образованием радикальной пары;

3) электрон-ядерная кросс-релаксация Оверхаузера в свободных радикалах;

4) быстрые обменные процессы для переноса ядерной поляризации из радикалов в диамагнитные соединения.

Таким образом, в фотореакциях тиона **1** ядерная поляризация может возникать не только при $S-T_0$ переходах в радикальных парах, но и в процессе электрон-ядерной кросс-релаксации в радикалах,

неравновесная электронная поляризация которых создается при формировании триплетного состояния молекулы. Так для кросс-релаксации, обусловленной анизотропной частью тензора СТВ, для ядер, имеющих положительные гироманнитные отношения (^{13}C , 1H), эмиссия в триплетной химической поляризации электронов приводит к эмиссии в химической поляризации ядер, что характерно для бензохинонов, кетонов и, вероятно, тионов. В данном случае механизм химической поляризации ядер объединяет следующие явления: возникновение электронной поляризации в триплетных молекулах тиона, затем ее переход в радикалы при химической реакции триплетов, то есть возникновение КПЗ в рамках триплетного механизма, и явление динамической поляризации ядер, кросс-релаксация которой обусловлена анизотропной частью тензора СТВ с отрицательной поляризацией [47]. Знак ядерной поляризации в радикалах зависит от того, будет ли электрон-ядерная кросс-релаксация индуцироваться изотропным или анизотропным СТВ. Но механизм скалярной изотропной кросс-релаксации, связанный с модуляцией изотропной части СТВ, в рассмотренных радикалах, не может быть реализован.

Наблюдаемая авторами поляризация отвечает ожидаемому знаку эффекта. Скорость указанных релаксационных переходов зависит от модуляции вращательным движением аксиально-симметричного анизотропного сверхтонкого взаимодействия. Для такого механизма электрон-ядерной кросс-релаксации исследование химической поляризации ядер на ядрах ^{13}C и 1H совершенно идентичны (рис. 5).

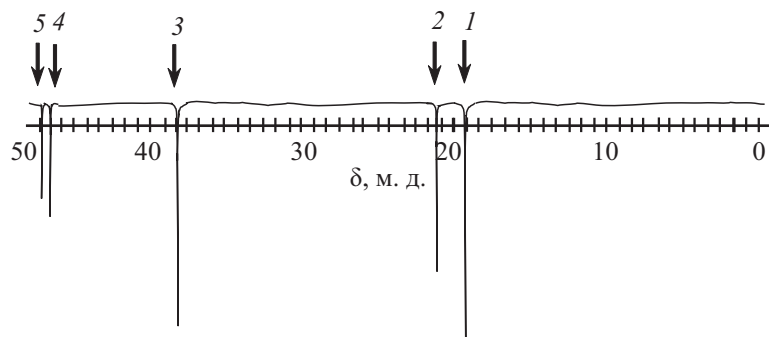


Рис. 5. Сильнопольная часть спектра ЯМР ^{13}C тиона **1** после 60 с облучения в C_6F_6 . Сигналы ^{13}C растворителя накладываются на сигналы ароматических углеродов ^{13}C . 1 – сигнал $\underline{CH}_3$ дибензила (19.0 м. д.); 2 – сигнал $\underline{CH}_3$ исходного тиона (22.6 м. д.); 3 – сигнал $\underline{CH}_2$ образовавшегося дибензила (37.9 м. д.); 4 – сигнал $\underline{CH}_2$ толилметильной группы (47.2 м. д.); 5 – сигнал $\underline{CH}_2$ бензильной группы тиона (48.5 м. д.).

Эффективность триплетного механизма обусловлена рядом факторов. Во-первых, при формировании триплетного состояния хинонов возникает значительная электронная поляризация, превышающая равновесную поляризацию на два порядка. Во-вторых, в изученных фотореакциях триплеты тионов достаточно быстро реагируют в клетке растворителя, поэтому электронная поляризация успевает перейти к радикалам. Действительно, скорость тушения триплет-лимитируется диффузией, она превосходит скорость релаксации в триплете: $(^3T_1)^{-1} \approx 10^8\text{--}10^9\text{ с}^{-1}$. Наконец, в связи с достаточно продолжительным временем жизни ион-радикалов в паре ($\sim 10^{-7}\text{ с}$) создаются благоприятные условия участия электрон-ядерной кросс-релаксации в триплет-синглетном переходе пары, так как скорость реакции не намного больше скорости соответствующих кросс-релаксационных переходов ($W_0, W_2 \approx 10^5\text{--}10^6\text{ с}^{-1}$). Кроме того, при таком соотношении скоростей электрон-ядерной релаксации и реакции обеспечивается «своевременное замораживание» ядерной поляризации в диамагнитных продуктах.

Следует отметить преимущества спектроскопии ^{13}C в исследованиях химической поляризации ядер. Электронная поляризация в радикалах пропорциональна равновесной поляризации, отношение электронного и ядерного в ^{13}C бoльцмановских факторов порядка $2 \cdot 10^3$. В исследуемых реакциях к диамагнитным продуктам переходит незначительная часть электронной поляризации, которой соответствует значительная ядерная поляризация, т. е. очевидно преимущество спектроскопии ЯМР ^{13}C при идентификации триплетного механизма по сравнению с ЯМР ^1H и ^{19}F .

Исследования тиосоединений с помощью эффектов химической поляризации ядер предложены нам академиком В. В. Луниным. Его идеи и полезные советы во многом помогли в написании настоящей работы и работ [33–35].

ВЫВОДЫ

В случае фотолиза тиона **1** в полярном растворителе CD_3CN химическая поляризация ядер формируется по традиционному механизму при $S\text{--}T_0$ переходах в радикальных парах. В пользу триплетного механизма при фотолизе в неполярном растворителе свидетельствуют следующие выводы. Правило Каптейна не объясняет знаки химической поляризации ядер в

этом случае. В модели радикальных пар характерно строгое взаимное соответствие знаков химической поляризации ядер и знаков констант СТВ на соответствующих ядрах в радикале ($S\text{--}T_0$ переходы). Наблюдаемые только отрицательные знаки эффекта на ядрах диамагнитных молекул, не связанные взаимно однозначным соответствием со знаками констант СТВ, свидетельствуют о механизме химической поляризации ядер, отличном от модели радикальных пар. Логично предположить, что наблюдаемую в неполярном растворителе C_6F_6 отрицательную ядерную поляризацию на протонах и углероде молекул исходного тиона индуцируют электрон-ядерные релаксационные переходы в тионном ион-радикале, обусловленные модуляцией молекулярным вращением анизотропного сверхтонкого взаимодействия. В результате создаются необходимые условия для перехода электронной поляризации к ядерным спинам и ядерной поляризации тионных радикалов к диамагнитным молекулам тиона. Таким образом, полярность растворителя кардинально влияет на формирование поляризации ядер по совершенно различным физическим принципам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследования химической поляризации ядер проводили на серийных спектрометрах ЯМР высокого разрешения Tesla-567A и Bruker NХ-90 с приспособленными авторами приставками для облучения исследуемых растворов в их датчиках на ядрах ^1H и ^{13}C . Свет от ламп ДРШ 1000 или ДКсШ-1000 подавали непосредственно к кварцевой ампуле с раствором с регистрацией спектра в непрерывном или импульсном режиме. Ксеноновая лампа высокого давления ДКсШ-1000 работает в импульсном режиме. Энергия электрического разряда в импульсе 400 Дж, длительность импульса 1 мс.

Световой поток канализировался через боковую стенку модернизированного датчика спектрометра. На этих спектрометрах для облучения образца высокочастотным полем и приема отклика применяется однокатушечная система с временным разделением облучения и приема сигналов. Для этого была сконструирована оригинальная установка для синхронизации поджига лампы и подачи импульса спектрометра [36], при этом генератор парных импульсов Г5-26 запускался от ЭВМ спектрометра

через блок импульсов модулятора. Выходные импульсы генератора подаются на схему поджига лампы и, кроме того, используются для блокировки спектрометра от воздействия помех при вспышке лампы. Напряжение поджига ~20 кВ, ток разряда через лампу – 800 А. Число фотонов при вспышке порядка 10^{16} . Свет от осветителя проходит через коллиматор с ИК фильтром (дистиллированная вода), фокусируется короткофокусной линзой на переднюю грань кварцевого цилиндрического световода, второй конец которого входит в отверстие датчика и отстоит от оси ампулы на расстоянии 10 мм. При размере рабочего тела ламп 3.5–4 мм и фокусном расстоянии линзы конденсора $F = 3$ см размер светового пятна в фокальной плоскости выходной линзы при ее фокусном расстоянии 6 см равен 7–8 мм. Диаметр световода выбран равным 10 мм, поэтому практически весь световой поток, падавший от осветителя, сфокусирован на вход световода. Для оптической системы выполняется условие канализации светового потока световодом с минимальными потерями, так как угол падения световых лучей на боковую грань световода больше угла полного отражения. Электронная и блок-схема представлены в работе [36].

Меняя время задержки радиочастотного импульса спектрометра относительно вспышки лампы и регистрируя спектр ЯМР, можно получить зависимость амплитуды сигналов отдельных линий спектра от времени задержки. При данном способе облучения отсутствует и ограничение круга исследуемых реакций, связанное с высокой оптической плотностью растворов, так как их облучение происходит непосредственно в рабочем объеме.

При получении спектров в импульсном режиме возможна потеря информации. Так, при использовании 90° высокочастотных импульсов в спектрах исчезает гомоядерный мультиплетный эффект, поэтому в исследованиях химической поляризации ядер авторы использовали 20° высокочастотные импульсы. При регистрации химической поляризации ядер при импульсном фотоиницировании световой импульс значительно короче времени тепловой ядерной релаксации в продукте $T_1 > 10$ с. Этот прием позволяет исключить влияние релаксации на интенсивность химической поляризации ядер при стационарном методе регистрации эффекта.

При фотолизе тионов использовали набор фильтров БС с полосой пропускания 460–480 нм, т. е. в полосе $n-\pi^*$ возбуждения тиокетона. Температуру при получении спектров с эффектом химической поляризации ядер поддерживали в пределах $25-28^\circ\text{C}$. Для подавления тушения триплетных состояний кислородом воздуха, ампулы с реакционной смесью перед помещением в датчик спектрометра барботировали продувкой аргона.

Реактивы фирмы «Мерк» сертифицированы. Реакции проводили в химически чистых дейтерированных растворителях и гексафторбензоле. Дейтерированные растворители отвечали эталонным требованиям и не подвергались дополнительной очистке. Продукты фотореакции идентифицировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C . Концентрации тиокетона в эксперименте составила $10^{-1}-10^{-3}$ М.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бучаченко А.Л., Сагдеев Р.З., Салихов К.М. Магнитные и спиновые эффекты в химических реакциях. Новосибирск: Наука, 1978. С. 296.
2. Химия органических соединений серы. Общие вопросы / Под ред. Л.И. Беленького. М.: Химия, 1988. 329 с.
3. Кондрор И.И. Автореф. дис. ... докт. хим. наук. М., 1985. 303 с.
4. Degl'Innocenti A., Capperucci A., Mordini A., Reginata G., Ricci F., Cerreta F. // *Tetrahedron Lett.* 1993. Vol. 34. P. 873. doi 10.1016/0040-4039(93)89036-P
5. Ishii A., Hoshimo M., Nakayama K. // *Pure Appl. Chem.* 1996. Vol. 68. P. 869. doi 10.1351/pac199668040869
6. Block E., Bayer T., Naganathan S., Zhao S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. Vol. 118. P. 2799. doi 10.1021/ja953444h.
7. Фролов Ю.Л., Синеговская Л.М., Кейко В.В., Гусарова Н.К., Ефремова Г.Г., Турчанинова Л.П., Трофимов Б.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1986. № 9. С. 1992.
8. Фролов Ю.Л., Синеговская Л.М., Гусарова Н.К., Потапов В.А., Трофимов Б.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1985. № 8. С. 1780.
9. Liu Z.-Y., Hu J.-W., Huang C.-H., Huang T.-H., Chen D.-G., Ho S.-Y., Chen K.-Y., Li E.Y., Chou P.-T. // *J. Am. Chem. Soc.* 2019. Vol. 141. P. 9885. doi 10.1021/jacs.9b02765

10. Lévesque S., Gendron D., Bérubé N., Grenier F., Leclerc M., Côté M. // J. Phys. Chem. (C). 2014. Vol. 118. P. 3953. doi 10.1021/jp411300h
11. Jayaraj N., Murthy V.S.N., Maddipatla, Rajeev P., Jockusch S., Turro N. J., Ramamurthy V. // J. Phys. Chem. (B). 2010. Vol. 114. P. 14320. doi 10.1021/jp911698s
12. Szymanski M. // J. Phys. Chem. (A). 1998. Vol. 102. P. 677. doi 10.1021/jp9723978
13. Newman A.K., Henry A.M., Madriaga J.P., Sieffert J.M., Heinrich S.E., Jarboe J.T., Swift V.M., Cheong A.Y.Y., Haynes M.T., Zigler D.F. // Photochem. Photobiol. Sci. 2022. Vol. 21. P. 303. doi 10.1007/s43630-021-00144-5
14. Coyle J.D. // Tetrahedron. 1985. Vol. 41. P. 5393. doi 10.1016/s0040-4020(01)91341-9
15. Morozova O.B., Yurkovskaya A.V., Tsentalovich Yu.P., Forbes M.D., Khor P.J., Sagdeev R.Z. // Mol. Phys. 2002. Vol. 100. P. 1187. doi 10.1080/00268970110109970
16. Grosse S., Yurkovskaya A.V., Lopez J., Viet H.M. // J. Phys. Chem. (A). 2001. Vol. 105. P. 6311. doi 10.1021/jp004582i
17. Morozova O.B., Korchak S.E., Viet H.M., Yurkovskaya A.V. // J. Phys. Chem. (B). 2009. Vol. 113. P. 7398. doi 10.1021/jp8112182
18. Morozova O.B., Korchak S.E., Sagdeev R.Z. Yurkovskaya A.V. // J. Phys. Chem. (A). 2005. Vol. 109. P. 10459. doi 10.1021/jp053394v
19. Morozova O.B., Ivanov K.L., Kiryutin A.S., Sagdeev R.Z., Kehling T., Viet H.M., Yurkovskaya A.V. // Chem. Phys. 2011. Vol. 13. P. 6619. doi 10.1039/C0CP02449J
20. Polyakov N.E., Taraban M.B., Leshina T.V. // J. Photochem. Photobiol. (A). 2004. Vol. 80. P. 565. doi 10.1111/j.1751-1097.2004.tb00130.x
21. Polyakov N.E., Khan V.K., Taraban M.B., Leshina T.V., Luzina O.A., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. // Org. Biomol. Chem. 2005. Vol. 3. P. 881. doi 10.1039/B416133E
22. Ageeva A.A., Kruppa A.I., Magin M., Babenko S.V., Leshina T.V., Polyakov N.E. // Antioxidants. 2022. Vol. 11. P. 1591. doi 10.3390/antiox11081591
23. Leshina T.V., Polyakov N.E. // J. Phys. Chem. 1990. Vol. 94. P. 4379. doi 10.1021/j100374a001
24. Юрковская А.В. Автореф. дис. ... докт. физ.-мат. наук. Казань, 1997. 241 с.
25. Порхун В.И., Аристова Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 3. С. 565; Porkhun V.I., Aristova Yu.V. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 3. P. 565. doi 10.1007/s11172-019-2455-x
26. Leshina T.V., Polyakov N.E. // J. Phys. Chem. 1990. Vol. 94. P. 4379. doi 10.1021/j100374a001
27. Порхун В.И., Аристова Ю.В., Шаркевич И.В. // ЖФХ. 2017. Т. 91. № 6. С. 1001; Porkhun V.I., Aristova Yu.V., Sharkevich I.V. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2017. Vol. 91. N 7. P. 1358. doi 10.1134/S003602441707024X
28. Grampp G., Landgraf S., Fasmussen K. // Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1999. Vol. 9. P. 1897. doi 10.1039/A903394G
29. Johnson J., Inbaraj R.J. // Photochem. Photobiol. (A). 1999. Vol. 124. P. 95. doi 10.1016/S1010-6030(99)00040-4
30. Порхун В.И., Аристова Ю.В., Гоник И.Л. // ЖФХ. 2018. Т. 92. С. 1663; Porkhun V.I., Aristova Yu.V., Gonik I.L. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2018. Vol. 92. P. 2092. doi 10.1134/S0036024418100242
31. Ivanov K.L., Pravdivtsev A.N., Yurkovskaya A.V., Kaptein R. // Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 2014. Vol. 81. P. 1.
32. Porkhun V.I., Rakhimov A.I. // J. Phys. Chem. 2012. Vol. 86. N 11. P. 1915. doi 10.1134/S0036024412120242
33. Порхун В.И., Кузнецова Н.А., Подопригора А.Г., Гоник И.Л. // ЖФХ. 2022. Т. 96. № 11 С. 1679; Porkhun V.I., Kuznetsova N.A., Podoprighora A.G., Gonik I.L. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2022. Vol. 96. N 11. P. 2547. doi 10.1134/S0036024422110243
34. Порхун В.И., Кузнецова Н.А., Савельев Е.Н. // ЖФХ. 2023. Т. 97. № 3. С. 434. doi 10.31857/S0044453723030226.
35. Порхун В.И., Аристова Ю.В., Гоник И.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 8. С. 1364; Porkhun V.I., Aristova Yu.V., Gonik I.L. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. N 8. P. 1364. doi 10.1007/s11172-018-2225-1
36. Порхун В.И. // Изв. вузов. Приборостроение. 2010. Т. 53. № 10. С. 27.
37. Калверт Дж., Питтс Дж. Фотохимия. М.: Мир, 1968. 672 с.
38. Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М.: Химия, 1973. 408 с.
39. Электронный ресурс: <https://www.msg.chem.iastate.edu>
40. Электронный ресурс: <http://avogadro.cc>
41. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
42. Laali K.K., Sarca V.D., Okazaki T., Brocka A., Der P. // Org. Biomol. Chem. 2005. N 3. P. 1034. doi 10.1039/B416997B
43. van den Ende C.A.M., Nyikos L., Sowada U., Warman J.M., Hummel A. // J. Electrostatics. 1982. Vol. 12. P. 97.
44. Cox J.M., Bain M., Kellogg M., Bradforth S.E., Lopez S.A. // J. Am. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. P. 7002. doi 10.1021/jacs.1c01506
45. Vyaz H.M., Wan J.K.S. // Chem. Phys. Lett. 1975. Vol. 34. N 3. P. 470. doi 10.1016/0009-2614(75)85541-2
46. Hutton R.S., Roth H.D. // J. Chem. Phys. 1980. Vol. 72. P. 4368. doi 10.1063/1.439727
47. Adrian F.J., Vyaz H.M., Wan J.K.S. // J. Chem. Phys. 1976. Vol. 65. P. 1454. doi 10.1063/1.433199

Competing Mechanisms for the Formation of Chemical Nuclear Polarization Effects During Photolysis of 1-(4-Methylphenyl)-3-phenylpropane-2-thione in Different Solvents

V. I. Porkhun¹, D. V. Zavyalov¹, E. N. Savelyev¹, Yu. V. Bogdanova^{1,*}, and N. A. Kuznetsova¹

¹ *Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia*

**e-mail: arisjulia@yandex.ru*

Received October 15, 2024; revised December 9, 2024; accepted December 11, 2024

According to the Kloss–Kaptein–Oosterhoff model of radical pairs, the formation of chemical nuclear polarization occurs at the stage of recombination of radicals during singlet-triplet transitions $S-T_0$ in radical pairs or according to the triplet mechanism during electron-nuclear cross-relaxation transitions. In this work, the competition between the formation of the nuclear polarization mechanism during the photolysis of $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CSCH}_2\text{Ph}$ thione in various solvents was experimentally proven.

Keywords: photoreactions, thioketones, formation of chemical nuclear polarization effects, elementary acts of reactions

ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕАКЦИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЩИТНЫХ ГЕТЕРОПОЛИЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ТОЛЩЕ ОКСИДНО-ГИДРОКСИДНЫХ ПАССИВИРУЮЩИХ ПЛЕНОК НА ПОВЕРХНОСТИ НИЗКОУГЛЕРОДИСТОЙ СТАЛИ

© 2024 г. И. С. Казанцева¹, Ф. Ф. Чаусов^{1,*}, Н. В. Ломова¹, В. Л. Воробьев¹, Н. Ю. Исупов¹

¹ Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Ижевск, 426067 Россия
*e-mail: chaus@udman.ru

Поступило в редакцию 27 сентября 2024 г.

После доработки 26 ноября 2024 г.

Принято к печати 10 декабря 2024 г.

Методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии с послойным травлением ионами Ag^+ исследованы закономерности формирования пассивирующих пленок на поверхности низкоуглеродистой стали в присутствии ингибиторов коррозии тридекагидрата нитрилотрис(метиленфосфонато)цинката тетра-натрия $\text{Na}_4[\text{Zn}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3)_3\}]\cdot 13\text{H}_2\text{O}$ и гептагидрата нитрилотрис(метиленфосфонато)аквакадмата тетра-натрия $\text{Na}_4[\text{Cd}(\text{H}_2\text{O})\{\text{N}(\text{CH}_2(\text{PO}_3)_3)\}]\cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Установлены состав и строение пленок, пространственная локализация процессов взаимодействия ионов ингибиторов с ионами железа, сопутствующих процессов и продуктов этих взаимодействий в толще пленок. Потенциодинамическим методом проведена оценка защитных свойств пассивирующих пленок и противокоррозионные свойства ингибиторов.

Ключевые слова: пассивирующие пленки, нитрилотрис(метиленфосфонато)цинкат тетра-натрия, нитрилотрис(метиленфосфонато)аквакадмат тетра-натрия, низкоуглеродистая сталь, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, потенциодинамический метод

DOI: 10.31857/S0044460X24100046, EDN: RFHMRM

ВВЕДЕНИЕ

Для описания многообразных механизмов действия различных ингибиторов коррозии предложено, в основном, две теории пассивности металлов – адсорбционная и пленочная. Адсорбция ингибитора коррозии на поверхности металла является первым актом формирования пассивного слоя в любом случае. Однако для ингибиторов преимущественного адсорбционного типа это – не только первый, но и основной акт. Возможность пассивации железа без образования оксидной пленки на его поверхности впервые показана в водном растворе фенилантраниловой кислоты [1]. С позиций пленочной теории на

поверхности металла вследствие его взаимодействия с компонентами среды, в том числе, с ингибиторами коррозии, могут формироваться пленки оксидов, гидроксидов, солей, труднорастворимых соединений и др. Эти две теории не исключают, а дополняют друг друга [2].

Образующиеся на поверхности стали оксидно-гидроксидные пленки обычно являются пористыми и сами по себе плохо защищают металл от коррозии. Поэтому для эффективной коррозионной защиты применяются технологические решения, заключающиеся в заполнении пор и создании на поверхности стали сплошной защитной пленки, например, покрытие

поверхности составами на основе масел [3–5]. Масляные пленки имеют толщину до сотен микрометров. Для улучшения противокоррозионных свойств в масла вводят ингибирующие присадки. Защитный эффект таких композиций обусловлен не столько созданием барьера между поверхностью металла и коррозионной средой, сколько подавлением парциальных электродных реакций ингибирующими присадками, присутствующими в маслах [3]. Однако значительная толщина получаемых защитных пленок приводит как к увеличению расхода защитных составов, так и к необходимости удаления защитных пленок перед использованием изделия.

Поэтому актуальна проблема формирования на поверхности стали тонких пленок с высоким защитным эффектом. Перспективным классом ингибиторов коррозии, способствующих формированию наноразмерных пленок, являются ингибиторы комплексобразующего типа, защитное действие которых связано с образованием труднорастворимых комплексных соединений с катионами защищаемого металла [1], в первую очередь, композиции органофосфоновых кислот с ионами некоторых металлов [6–10]. Наибольшей эффективностью отличаются органофосфоновые кислоты в сочетании с ионами цинка и кадмия [11–14].

Авторы работ [1, 6, 15, 16] предполагали, что при взаимодействии органофосфонатных комплексов $3d$ -металлов с продуктами коррозии стали происходит образование нерастворимых продуктов – гидроксидов $3d$ -металлов, а также гетерополиядерных органофосфонатных комплексов, содержащих ионы железа и других $3d$ -металлов. Предпринимались многочисленные попытки определить состав и строение поверхностных пленок, сформированных на поверхности корродирующего металла в присутствии ингибирующих смесей органофосфоновых кислот с ионами металлов. С этой целью применялись разнообразные методы – оже-спектроскопия [7], УФ-спектроскопия отражения, рентгеноструктурный анализ [10], рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС) [8, 17], ИК спектроскопия [11, 12, 14], рентгенофлуоресцентный анализ, энергодисперсионная спектроскопия [11, 12] и др., которые позволили установить элементный и количественный состав поверхностных пленок, наличие в их составе комплексов органофосфоновых кислот с ионами

железа и других $3d$ -металлов с неустановленным строением. Однако структура и химизм формирования защитных компонентов пассивной пленки оставались неизученными по следующим причинам.

Во-первых, исследовались, как правило, соединения с неустановленной структурой, чаще всего – смеси органофосфоновых кислот с солями металлов. Чаусов с сотр. [18] смогли выделить индивидуальные комплексы Zn^{2+} и Cd^{2+} с нитрилотрисметилефосфоновой кислотой (NTP), установить их структуру, получить РФЭ-спектры, сравнить противокоррозионную эффективность этих соединений и показать, что наибольшей противокоррозионной эффективностью обладают комплексы с хелатной структурой – нитрилотрис(метилефосфонато)-цинкат тетранатрия $Na_4[Zn\{N(CH_2PO_3)_3\}]$ (ZnNTP) и нитрилотрис(метилефосфонато)аквакадмат тетранатрия $Na_4[Cd(H_2O)\{N(CH_2PO_3)_3\}]$ (CdNTP), структура которых представлена на рис. 1а, б. Структуры ZnNTP и CdNTP задепонированы в Кембриджском банке структурных данных [19, 20] и описаны в работах [18, 21]. Полученные РФЭ-спектры этих комплексов (рис. 1г, д) позволяют их спектроскопически идентифицировать.

Во-вторых, долгое время не удавалось выделить и установить структуру продуктов взаимодействия комбинаций органофосфоновых кислот и солей металлов с корродирующей сталью. В работе [22] впервые описаны и структурно охарактеризованы гетерополиядерные комплексы, образующиеся в результате взаимодействия комплексов ZnNTP и CdNTP с ионами Fe^{2+} – $[Fe_{1/2}Zn_{1/2}(H_2O)_3\mu-H_4N(CH_2PO_3)_3]_n$ (FeZnNTP) и $[Fe_{7/8}Cd_{1/8}(H_2O)_3\mu-H_4N(CH_2PO_3)_3]_n$ (FeCdNTP) (рис. 1в). Сведения о структурах FeZnNTP и FeCdNTP внесены в Кембриджский банк структурных данных [23, 24]. Оказалось, что стойкость и низкая растворимость этих гетерометаллических полиядерных комплексов обусловлена переходом атомов Fe(II) в низкоспиновое состояние [25, 26], в результате чего изменяется распределение электронной плотности вокруг атома Fe(II) и межатомные расстояния Fe–O [27]. Были получены также РФЭ-спектры FeZnNTP и FeCdNTP (рис. 1е, ж), необходимые для их идентификации.

Взаимодействие ZnNTP и CdNTP с ионами Fe^{2+} описывается уравнениями реакций (1) и (2), представленными в работе [18]:

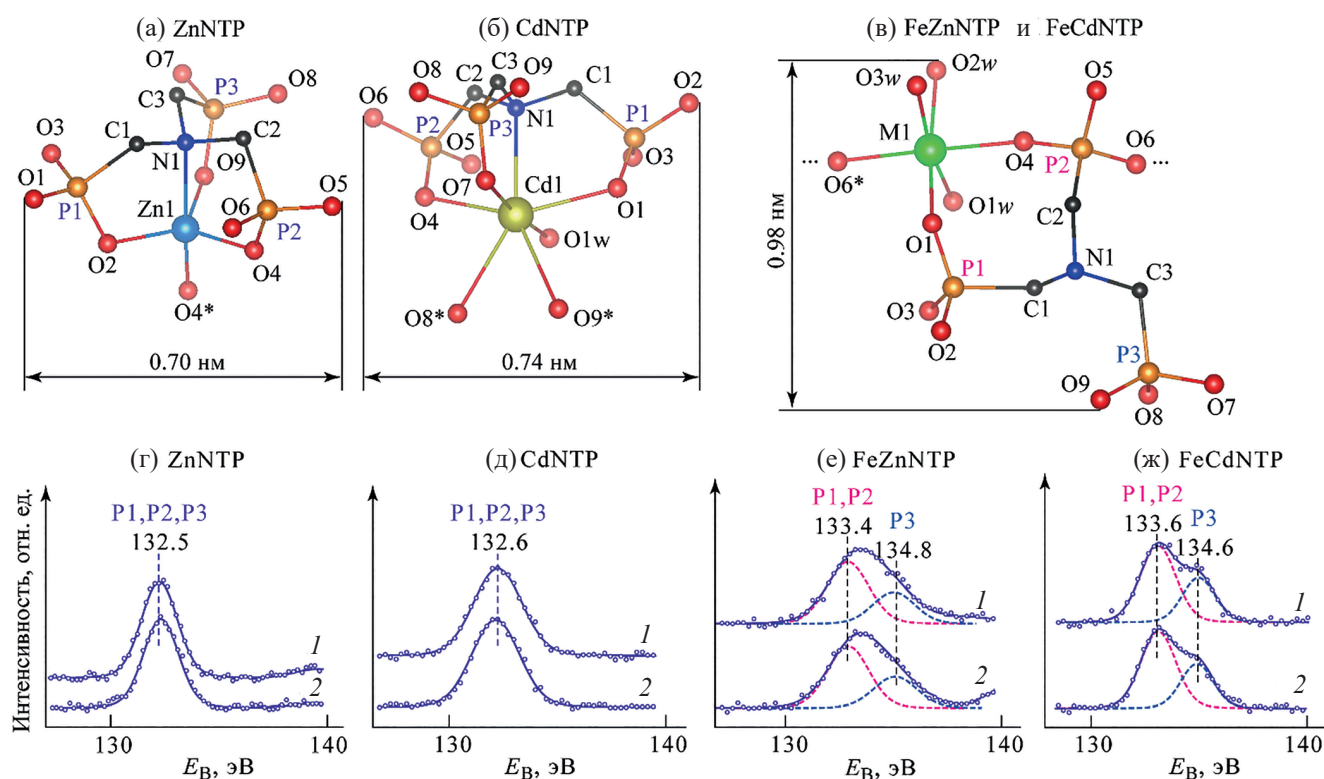
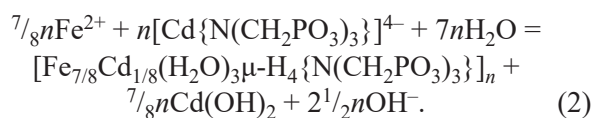
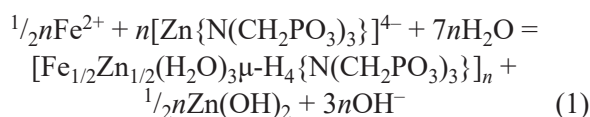


Рис. 1. Основные структурные фрагменты (а–в) и РФЭ-спектры P2p (г–ж) соединений ZnNTP (а, г), CdNTP (б, д), FeZnNTP (в, е) и FeCdNTP (в, ж). Атомы водорода не показаны для ясности. Кривые 1 соответствуют спектрам исходных эталонных соединений со структурой (а–в); кривые 2 относятся к спектрам соответствующих соединений после травления ионами Ag^+ с энергией 1000 эВ в течение 5 мин.



По-видимому, наблюдаемые различия в составе продуктов реакции и стехиометрии реакций (1) и (2) обусловлены различием ковалентных радиусов атомов Zn(II) ($r_c = 1.22$ нм) и Cd(II) ($r_c = 1.44$ нм) [28], влияющим на упаковку атомов металлов в кристаллической структуре комплексов FeZnNTP и FeCdNTP.

Процесс формирования защитной пленки в нейтральных водных средах в присутствии ZnNTP описан в работе [29]. В толще оксидно-гидроксидной пассивной пленки в условиях встречной диффузии ингибитора ZnNTP и ионов Fe^{2+} происходит образова-

ние малорастворимого гетерополиядерного комплекса FeZnNTP в соответствии с уравнением (1). Таким образом, оксидно-гидроксидная пленка оказывается легированной компонентом FeZnNTP, существенно улучшающим ее защитные свойства. Авторы называют данный вид пассивации «координационной».

В настоящее время представленная выше концепция влияния ZnNTP и CdNTP на коррозию углеродистой стали в нейтральных водных средах является основной [30] и служит теоретической базой для создания новых ингибиторов коррозии стали с заданной структурой и свойствами [31–33]. Поэтому актуальным является детальное изучение пространственной локализации реакций (1) и (2) и продуктов этих реакций в толще пленки, а также установление факторов, влияющих на эти процессы.

Сложность применения РФЭС с послойным травлением для изучения особенностей молекулярной структуры поверхностных слоев заключается в том,

что нередко используемые для травления ускоренные частицы разрушают химические связи в молекулярных структурах и последующее спектроскопическое исследование дает искаженные представления о молекулярном строении соединений, образующих поверхностные слои [34].

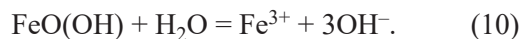
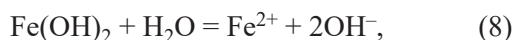
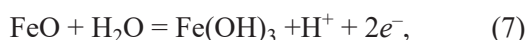
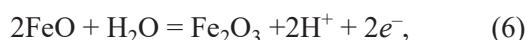
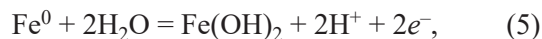
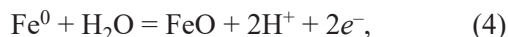
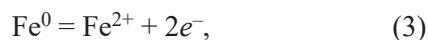
Связи, формирующие характерную структуру ближнего окружения атомов фосфора в соединениях FeZnNTP и FeCdNTP, являются сравнительно прочными. Энергия разрыва для связи P–C составляет 513 ± 8 кДж/моль, для связи P–O – 596 ± 6 кДж/моль, для связи Fe–O – 409 ± 13 кДж/моль; менее прочными являются связи Zn–O – 284 ± 14 кДж/моль и Cd–O – 142 ± 42 кДж/моль [35]. Все же энергия разрыва этих связей значительно меньше, чем энергия ионов Ag^+ , используемых для травления оксидно-гидроксидных слоев на поверхности стальных образцов (в настоящей работе для травления использовали ионы Ag^+ с энергией 1000 эВ). Тем не менее проверка, проведенная на индивидуальных образцах соединений ZnNTP, CdNTP, FeZnNTP и FeCdNTP, показала что при травлении ионами Ag^+ с энергией 1000 эВ сохраняется характерная для исходных соединений структура спектров (рис. 1г–ж), позволяющая идентифицировать эти соединения в качестве исходных веществ и продуктов реакций (1) и (2). По-видимому, это объясняется сложным характером переноса в поверхностном слое энергии, рассеиваемой ионом Ag^+ при соударении с поверхностью, и уносом части энергии фрагментами разрушаемого слоя поверхности; при этом РФЭ-спектр протравленной поверхности формируется молекулярными структурами, лежащими на глубине до 5 нм [34], которые не подверглись разрушению ионами Ag^+ .

В настоящей работе приводятся результаты исследования пространственной локализации реакций (1) и (2) и их труднорастворимых продуктов в оксидно-гидроксидных пленках, образующихся на поверхности углеродистой стали при ее коррозии в нейтральных водных средах, ингибированных ZnNTP и CdNTP, а также оценка защитных свойств этих пленок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В состоянии пассивности поверхность стального образца полностью покрыта пассивной пленкой, состоящей в основном из оксидов и гидроксидов

железа. При этом устанавливается динамическое равновесие между процессами окисления металла (3), формирования пассивной пленки (4)–(7) и ее растворения (8)–(10).



Это подтверждают данные РФЭ-спектров поверхности образца, поляризованного в боратно-борнокислом буферном растворе с pH = 7.4 в области пассивности при $E = 0.5$ В [все величины потенциалов в работе измерены относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода $\text{Ag}, \text{AgCl} | \text{KCl}$ (нас.)] – основными компонентами пассивной пленки являются железо и кислород (рис. 2а). Кислород присутствует в форме оксидов железа (энергия связи E_B около 530.0 эВ) и ионов OH^- ($E_B = 532.0$ – 533.0 эВ). Железо представлено главным образом окисленными состояниями +2 ($E_B = 709.3$ – 710.5 эВ) и +3 ($E_B = 710.8$ – 711.7 эВ), также наблюдается незначительный вклад неокисленного железа ($E_B = 706.7$ – 707.2 эВ). В составе пассивной пленки обнаруживаются борат-ионы H_4BO_4^- или $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ ($E_B = 191.5$ – 193.0 эВ). Таким образом, в составе пленки не удастся выделить определенные фазы, что согласуется с результатами, полученными авторами работы [36], которые обнаружили в пассивных пленках, сформированных на нержавеющей стали в щелочной среде, непрерывную структуру, состоящую из нанокристаллитов с различным упорядочением атомных решеток. Эти кластеры могут трансформироваться по принципу порядок–беспорядок–новый порядок. Отжиг образца *in situ* при 227°C, имитирующий процесс старения пленки, приводит к существенному изменению

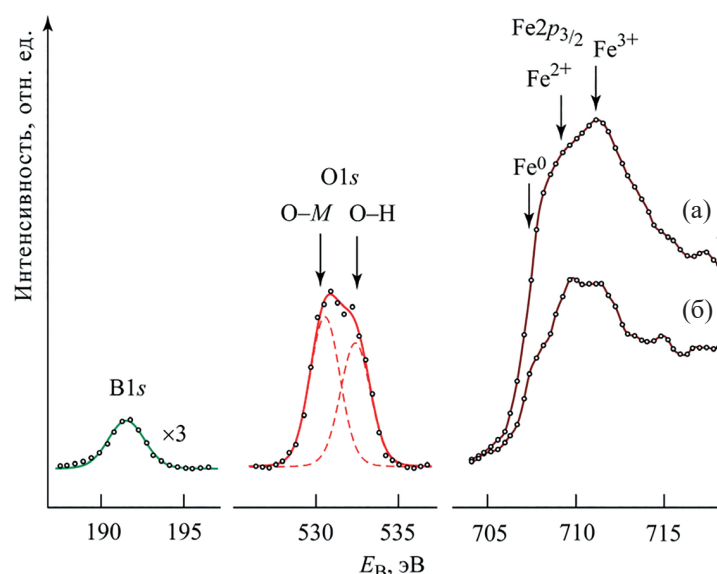


Рис. 2. Фрагменты РФЭ-спектров, измеренных при комнатной температуре (а) и в условиях термического воздействия на образец *in situ* (б), с поверхности образца стали Ст3кп, подвергнутого поляризации в боратно-борнокислом буферном растворе (рН = 7.4) при $E = 0.5$ В.

спектра $Fe2p_{3/2}$ -электронов (рис. 2б), который приобретает вид, характерный для магнетита Fe_3O_4 [37]. Таким образом, магнетит Fe_3O_4 образуется не сразу при формировании пассивной пленки, а лишь в результате ее последующего старения.

На поверхности пассивной пленки на образце, поляризованном в боратно-борнокислом буферном растворе в области пассивности при потенциале $E = 0.5$ В, в буферном растворе (рис. 3) преобладает железо в окисленном состоянии +3. С увеличением глубины травления в составе пассивной пленки возрастает доля ионов Fe^{2+} и неокисленного железа Fe^0 , вклад Fe^{3+} при этом снижается. На глубине 15 нм железо находится преимущественно в неокисленном состоянии Fe^0 .

Введение в коррозионную среду ингибиторов коррозии ZnNTP и CdNTP приводит к изменению состава и строения пассивных пленок. Наиболее характерные фрагменты РФЭ-спектров образцов, поляризованных при потенциале $E = 0.5$ В (область пассивности) в боратно-борнокислом буферном растворе (рН = 7.4) с добавками ZnNTP и CdNTP представлены на рис. 4. Подобно пассивирующей пленке, сформированной в боратно-борнокислом буферном растворе без добавок, основными компонентами пленок, образованных в ингибиру-

ванной среде, являются железо и кислород. Железо находится преимущественно в окисленных состояниях +2 и +3, при $E_B = 706.7\text{--}707.2$ эВ в спектрах $Fe2p_{3/2}$ -электронов появляется плечо,

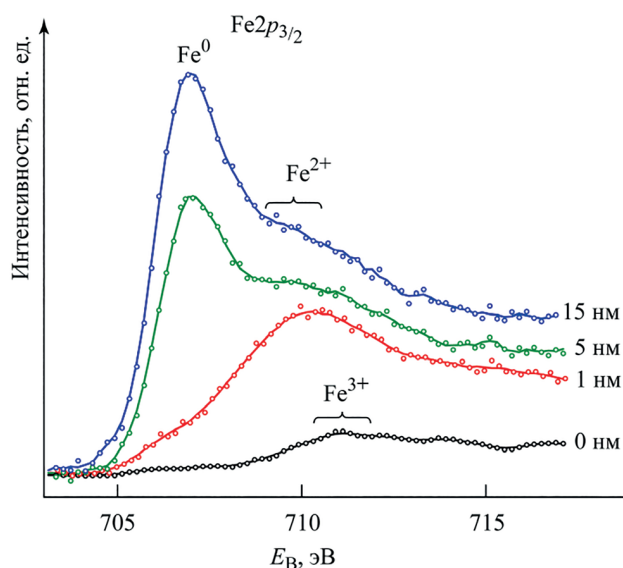


Рис. 3. Спектры $Fe2p_{3/2}$ -электронов, измеренные при послойном травлении поверхности образца стали Ст3кп, подвергнутого поляризации при потенциале $E = 0.5$ В в боратно-борнокислом буферном растворе (рН = 7.4).

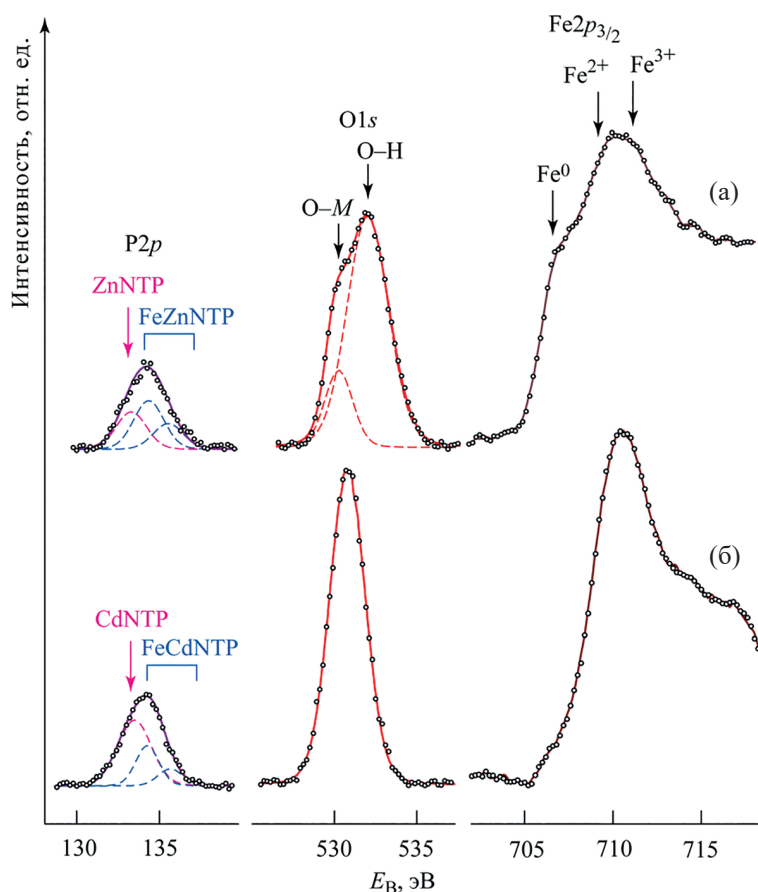


Рис. 4. Наиболее характерные фрагменты РФЭ-спектров образцов стали Ст3кп, поляризованных в боратно-борнокислом буферном растворе ($\text{pH} = 7.4$) при $E = 0.5$ В с добавлением 5 г/л ZnNTP (а), 1 г/л CdNTP (б).

характерное для Fe^0 , причем доля неокисленного железа в пленке, сформированной в присутствии ZnNTP (рис. 4а), оказывается выше, чем в пленке, сформированной в присутствии CdNTP (рис. 4б). В спектре $\text{O}1s$ -электронов пленки, сформированной в боратно-борнокислом буферном растворе с добавкой ZnNTP (рис. 4а), присутствуют составляющие, характерные для оксидов и гидроксидов железа; в спектре $\text{O}1s$ -электронов поверхности образца, поляризованного в присутствии CdNTP (рис. 4б), наблюдается интенсивный пик при E_B около 531 эВ, который в равной степени может быть отнесен как к оксидам железа (энергия связи E_B около 530.0 эВ), так и к OH^- -ионам ($E_B = 532.0\text{--}533.0$ эВ). Спектр $\text{P}2p$ -электронов пассивирующей пленки, сформированной в присутствии ZnNTP (рис. 4а), включает

три составляющих: одна из них с максимумом интенсивности при $E_B = 132.5$ эВ, характерным для непрореагировавшего ZnNTP, и две составляющие, относящиеся к FeZnNTP, с энергиями связи $E_B = 133.4$ и 134.8 эВ с отношением интегральных интенсивностей 2:1. В спектре $\text{P}2p$ -электронов пленки, образованной в боратно-борнокислом буферном растворе с добавкой CdNTP, имеется составляющая с максимумом интенсивности $E_B = 132.6$ эВ, относящаяся к PO_3 -группам в ингибиторе CdNTP, и две составляющих с максимумами интенсивности $E_B = 133.6$ и 134.6 эВ, характерных для FeCdNTP (рис. 4б). Таким образом, дополнительными компонентами оксидно-гидроксидных пассивных пленок, сформированных в ингибиторных средах, являются непрореагировавшие ZnNTP или CdNTP и продукты их взаимодействия с корродирующей сталью – комплексы FeZnNTP или FeCdNTP.

По характеру изменения спектра $P2p$ -электронов фосфора в толще пассивирующих пленок можно судить о степени конверсии исходных реагентов и локализации накопления труднорастворимых продуктов реакций (1) и (2). Так, спектры $P2p$ -электронов фосфора, полученные с поверхности образцов (рис. 5а, б), идентичны спектрам эталонных ингибиторов ZnNTP и CdNTP – на поверхности образцов (0 нм) находятся, главным образом, адсорбированные ингибиторы. С увеличением глубины травления спектры $P2p$ -электронов теряют интенсивность и расширяются за счет наличия в них ряда составляющих, отвечающих, по-видимому, промежуточным состояниям фосфора в реакциях (1) и (2). Кроме того, спектры смещаются в сторону больших энергий связи по сравнению со спектрами, полученными с поверхности, в них присутствуют две ярко выраженных составляющих, которые характерны для исходных ингибиторов и комплексов FeZnNTP и FeCdNTP. В характере изменения спектров $P2p$ -электронов в зависимости от глубины травления для ZnNTP и CdNTP имеются существенные различия. Так, в

спектре $P2p$ -электронов в пленке, сформированной в присутствии ZnNTP, наблюдается снижение интенсивности составляющей, относящейся к эталонному ZnNTP, и возрастают интенсивности составляющих, характерных для комплекса FeZnNTP; на глубине травления 15 нм спектр $P2p$ -электронов идентичен спектру эталонного FeZnNTP. На глубинах 1 нм и более доля фосфора, входящего в состав FeZnNTP, оказывается выше, чем доля фосфора, входящего в состав непрореагировавшего ZnNTP (рис. 5а). Иная картина наблюдается в спектрах $P2p$ -электронов пленки, сформированной в присутствии CdNTP (рис. 5б). Вплоть до глубины 15 нм вклад в спектр $P2p$ -электронов, входящих в состав исходного CdNTP, оказывается выше, чем вклад $P2p$ -электронов, входящих в состав продукта FeCdNTP. Но даже на глубине 15 нм степень конверсии ингибитора CdNTP в FeCdNTP оказывается неполной. Неполную степень превращения CdNTP в FeCdNTP можно связать со стехиометрическим недостатком ионов Fe^{2+} , которых для реакции (2) требуется значительно больше, чем для реакции (1).

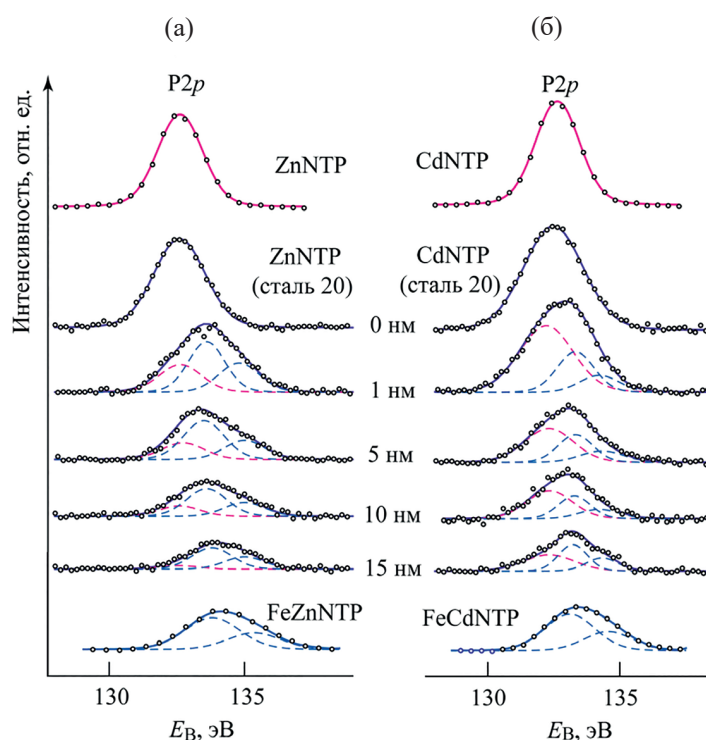


Рис. 5. Спектры $P2p$ -электронов, измеренные при послойном травлении поверхности образцов стали Ст3кп, поляризованных при потенциале $E = 0.5$ В в боратно-борнокислом буферном растворе ($pH = 7.4$), содержащем 5 г/л ZnNTP (а), 1 г/л CdNTP (б).

Атомная доля фосфора, содержащегося в исходных ингибиторах ZnNTP и CdNTP, в общем содержании фосфора в аналитическом объеме образца $x(P_{\text{Ing}})$ дает соотношение (11):

$$x(P_{\text{Ing}}) = A/(A + B_1 + B_2), \quad (11)$$

где A – интегральная интенсивность спектральной составляющей, соответствующей исходным ингибиторам ZnNTP или CdNTP, а B_1 и B_2 – интегральные интенсивности спектральных составляющих, которые соответствуют комплексам FeZnNTP или FeCdNTP. Аналогично, атомная доля фосфора, содержащегося в FeZnNTP или FeCdNTP, $x(P_{\text{Complex}})$ может быть получена из соотношения (12).

$$x(P_{\text{Complex}}) = (B_1 + B_2)/(A + B_1 + B_2). \quad (12)$$

Изменение атомных долей фосфора, входящего в состав исходных ингибиторов ZnNTP и CdNTP и в состав комплексов FeZnNTP и FeCdNTP, в зависимости от глубины травления пассивной пленки δ представлено на рис. 6. Очевидно, что процессы (1) и (2) реализуются главным образом на глубинах

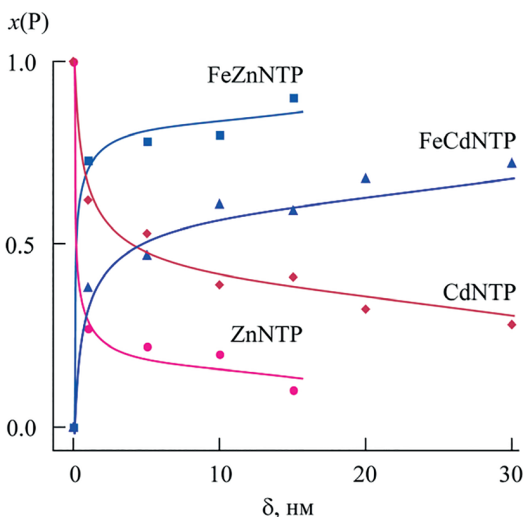


Рис. 6. Атомная доля фосфора, входящего в состав исходных ингибиторов ZnNTP, CdNTP, и гетерометаллических комплексов FeZnNTP, FeCdNTP, в зависимости от глубины травления δ пассивных пленок, сформированных на образцах стали СтЗкп в боратно-борнокислом буферном растворе ($\text{pH} = 7.4$) при потенциале $E = 0.5$ В с добавками 5 г/л ZnNTP или 1 г/л CdNTP.

0–5 нм для ZnNTP и 0–10 нм для CdNTP: атомная доля фосфора, входящего в состав FeZnNTP, достигает величины 0.73 на глубине 1 нм, атомная же доля фосфора, входящего в состав FeCdNTP, составляет 0.61 на глубине 10 нм. Во внутренних слоях пленок значения $x(P)$ в составе комплексов выходят на ограничение и резких изменений не претерпевают, достигая 0.9 для FeZnNTP на глубине 15 нм и 0.72 для FeCdNTP на глубине 30 нм. Таким образом, ингибитор ZnNTP практически полностью превращается в комплекс FeZnNTP уже на глубине 15 нм, в то время как значительная часть CdNTP даже на 30 нм остается непрореагировавшей.

На рис. 7 графически представлены профили элементного состава поверхностных слоев образцов, подвергнутых поляризации при $E = 0.5$ В в боратно-борнокислом буферном растворе, содержащем добавки ZnNTP (рис. 7а, б) и CdNTP (рис. 7в, г). В пленке, сформированной в присутствии ZnNTP, доля железа возрастает от ~13 ат% на поверхности пассивной пленки до ~40 ат% на глубине 20 нм, а концентрация кислорода, соответственно, снижается от ~60 до 40 ат% (рис. 7а). В пассивирующей пленке, образованной в присутствии CdNTP, доля железа изменяется от ~5 ат% на поверхности пассивной пленки до ~45 ат% на глубине 30 нм, доля кислорода – от ~50 до ~40 ат% (рис. 7в).

Мольное отношение О:Fe снижается от ~4 на поверхности пленки до 1 на глубине 15–20 нм в случае с ZnNTP (рис. 7а) и от ~5 на поверхности до 1 на глубине 20–30 нм для CdNTP (рис. 7в). Глубину пассивной пленки, на которой достигается мольное соотношение О:Fe = 1, характерное для нижнего оксида железа FeO, можно принять за условную толщину оксидно-гидроксидной части пассивной пленки. Подстилающий поверхностный слой образца с соотношением О:Fe < 1 может быть охарактеризован как субоксид железа FeO_{1-x} (твердый раствор кислорода в железе), а собственно оксидно-гидроксидная часть пассивной пленки – как смесь оксидов и гидроксидов железа различного состава и структуры с соотношением О:Fe > 1. В боратно-борнокислом буферном растворе с добавлением ZnNTP условная толщина пассивирующей пленки оценивается в ~18 нм (рис. 7а), с добавлением CdNTP – ~20 нм (рис. 7в).

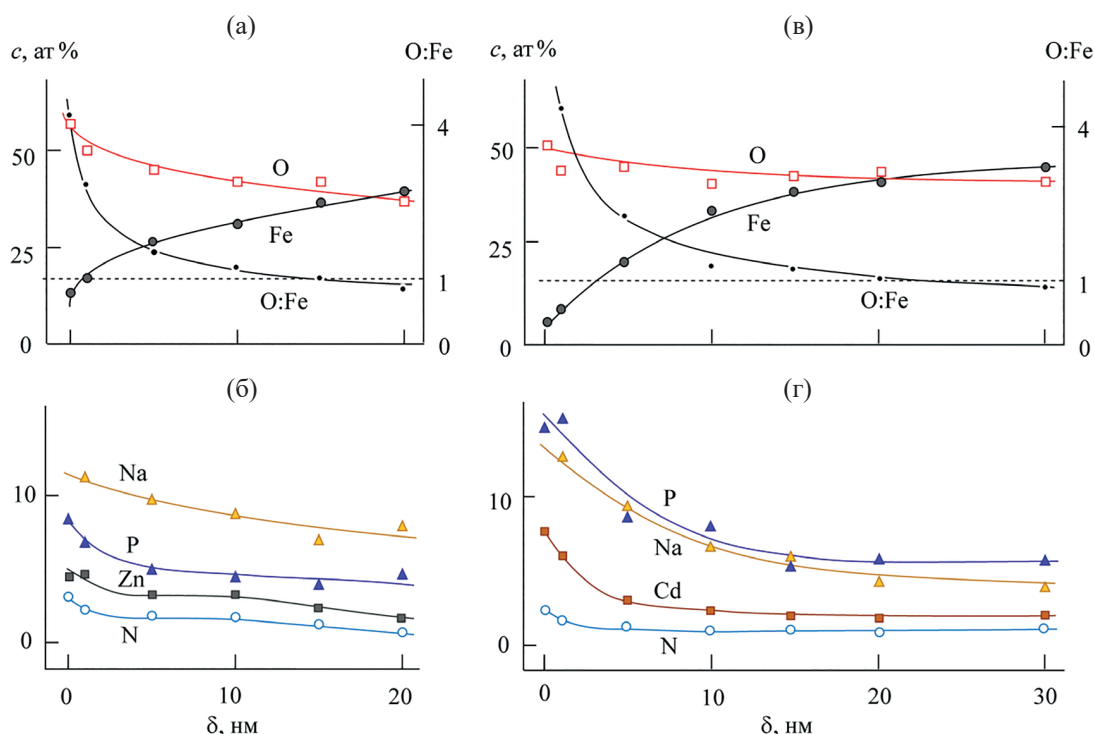


Рис. 7. Профили элементного состава поверхностных слоев образцов стали Ст3кп, подвергнутых поляризации при потенциале $E = 0.5$ В в боратно-борноокислом буферном растворе ($\text{pH} = 7.4$), содержащем 5 г/л ZnNTP (а, б) и 1 г/л CdNTP (в, г).

В пленке, сформированной в боратно-борноокислом буферном растворе в присутствии ZnNTP, концентрация элементов, адсорбированных из буферного раствора и входящих в состав ингибитора (Na, P, Zn и N), не превышает 10 ат% и максимальна в поверхностных слоях пленки (0–1 нм), постепенно снижаясь к глубине 20 нм (рис. 7б). В пленке, образованной в присутствии CdNTP, концентрация P и Na оказывается выше, чем в пленке, сформированной в присутствии ZnNTP, наиболее резкое снижение концентраций элементов коррозионной среды наблюдается на глубинах 0–5 нм, далее доля этих элементов практически не изменяется (рис. 7г). По характеру распределения элементов коррозионной среды в пассивирующих пленках можно заключить, что пленка, сформированная в среде с добавкой ZnNTP, обладает более плотной и равномерной структурой по сравнению с пленкой, образованной в присутствии CdNTP, максимальное диффузионное сопротивление которой наблюдается на глубинах 0–5 нм и, по-видимому, обусловлено присутствием в составе FeCdNTP.

Для оценки защитных свойств пассивирующих пленок были проведены испытания потенциодинамическим методом. На рис. 8 представлены результаты поляризационных измерений для образцов стали в боратно-борноокислом буферном растворе, содержащем добавки ингибиторов ZnNTP (рис. 8а) и CdNTP (рис. 8б) в различных концентрациях. О защитных свойствах пленок можно судить по величинам характеристических потенциалов (потенциала разомкнутой цепи, потенциала начала пассивации, потенциала транспассивности) и величинам плотности тока анодного растворения металла. Значения потенциала разомкнутой цепи имеют тенденцию к незначительному снижению с увеличением концентрации ингибиторов в коррозионной среде. Значения потенциала начала пассивации оказываются ниже, чем в безингибиторной среде, что свидетельствует о том, что присутствие ингибиторов облегчает начало процесса формирования пассивирующих пленок. Величины потенциала транспассивности практически не изменяются с увеличением концентрации ингибиторов. В целом,

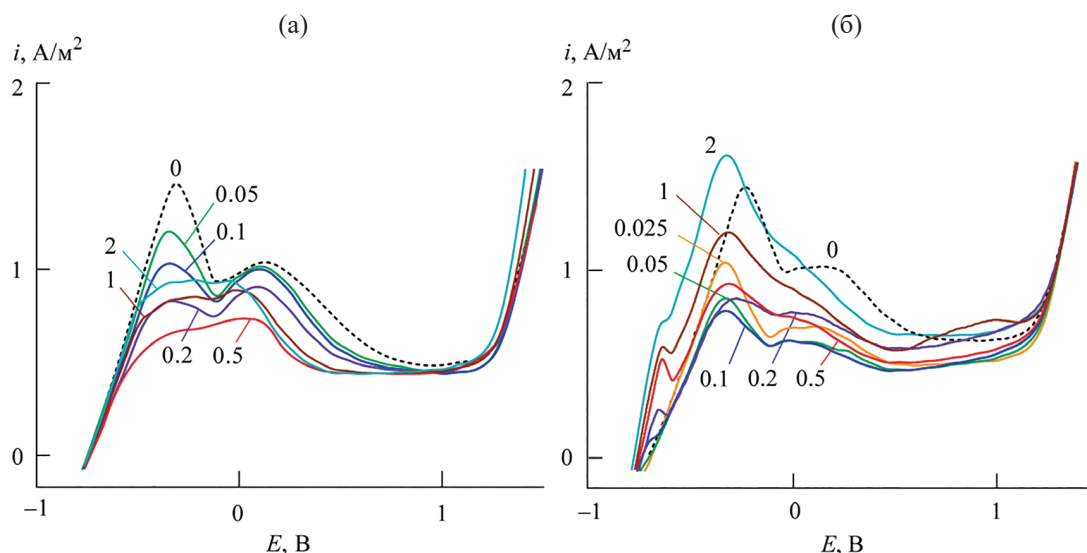
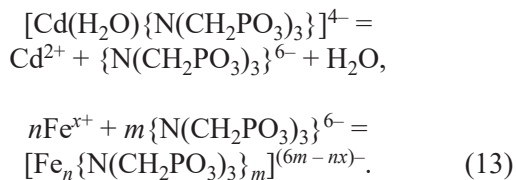


Рис. 8. Анодные поляризационные кривые, измеренные для образцов стали Ст3кп в боратно-борнокислом буферном растворе (рН = 7.4) с добавками различных концентраций ингибиторов ZnNTP (а) и CdNTP (б); цифры на кривых обозначают концентрацию ингибиторов в г/л.

в ингибированном боратно-борнокислом буферном растворе наблюдается уменьшение плотностей тока анодного растворения металла по сравнению с боратно-борнокислым буферным раствором без добавок. Наибольшее снижение плотностей тока фиксируется при концентрации ZnNTP в коррозионной среде 0.2–0.5 г/л, CdNTP – 0.05–0.1 г/л, т. е. для достижения ингибирующего эффекта CdNTP требуется приблизительно в 4 раза меньше, чем ZnNTP, что согласуется со стехиометрией реакций (1) и (2). Введение CdNTP в концентрациях 1–2 г/л приводит к возрастанию значений критической плотности тока, а также плотностей тока в пассивной области, что, по-видимому, связано с образованием из непрореагировавшего CdNTP свободного нитрило-трис-метиленфосфонат-аниона, который может вступать в реакции образования растворимых комплексов с ионами железа [38]:



Таким образом, формирующиеся в присутствии ZnNTP и CdNTP пассивирующие пленки обладают

хорошими защитными свойствами, на что в первую очередь указывает снижение плотностей тока анодного растворения металла в ингибированных средах по сравнению с таковыми в боратно-борнокислом буферном растворе без добавок.

Примечательно, что в боратно-борнокислом буферном растворе, содержащем ионы-депассиваторы Cl^- , CdNTP оказывается малоэффективным в качестве ингибитора коррозии [39] в отличие от ZnNTP [29].

На рис. 9 представлены микрофотографии поверхности стальных образцов, подвергнутых поляризации в области пассивности в боратно-борнокислом буферном растворе, содержащем добавки ZnNTP (рис. 9а, б) или CdNTP (рис. 9в, г). Очевидно, что пассивирующая пленка, сформированная в присутствии ZnNTP, более плотная, однородная по структуре, менее пористая, чем пленка, образованная в среде, содержащей CdNTP, что хорошо согласуется с данными поляризационных измерений.

Процесс формирования пассивирующих пленок в боратно-борнокислом буферном растворе, содержащем добавки ZnNTP и CdNTP, схематически представлен на рис. 10. Основными компонентами пленок являются оксиды и гидроксиды железа, представленные различными фазами, мольное соотношение О:Fe в оксидно-гидроксидной части пленок > 1. Под оксид-

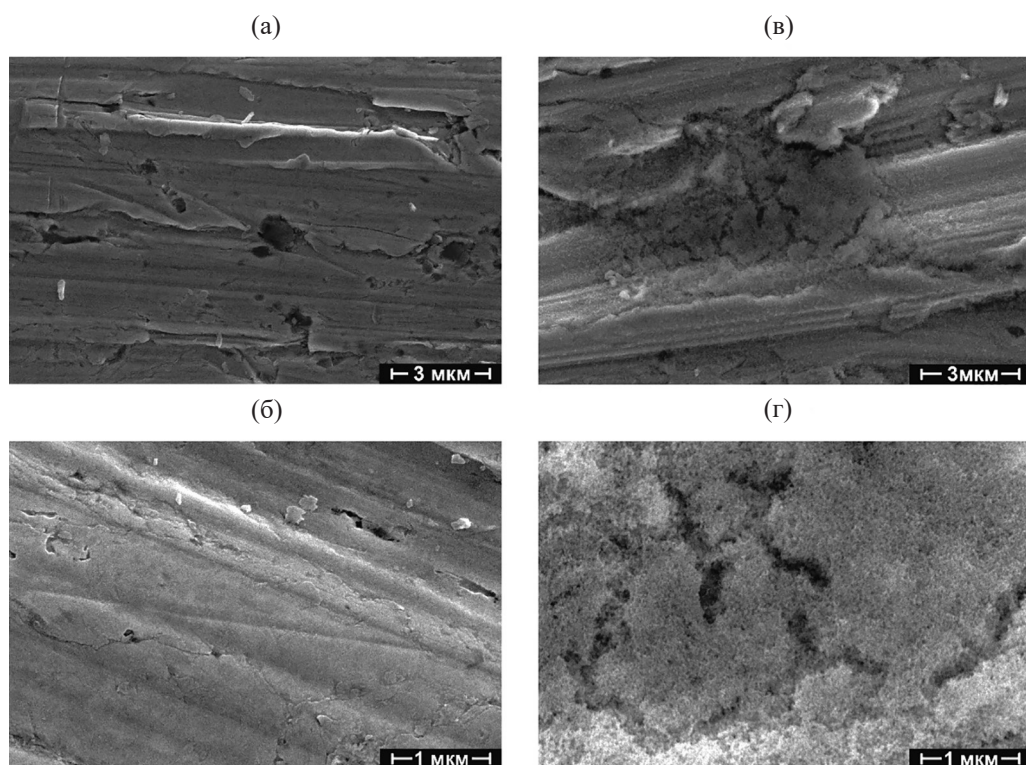


Рис. 9. Микрофотографии поверхности образцов стали Ст3кп, поляризованных в боратно-борнокислом буферном растворе ($\text{pH} = 7.4$) с добавкой 5 г/л ZnNTP при потенциале $E = -0.1$ В (а, б) и с добавкой 1 г/л CdNTP при потенциале $E = 0.5$ В (в, г).

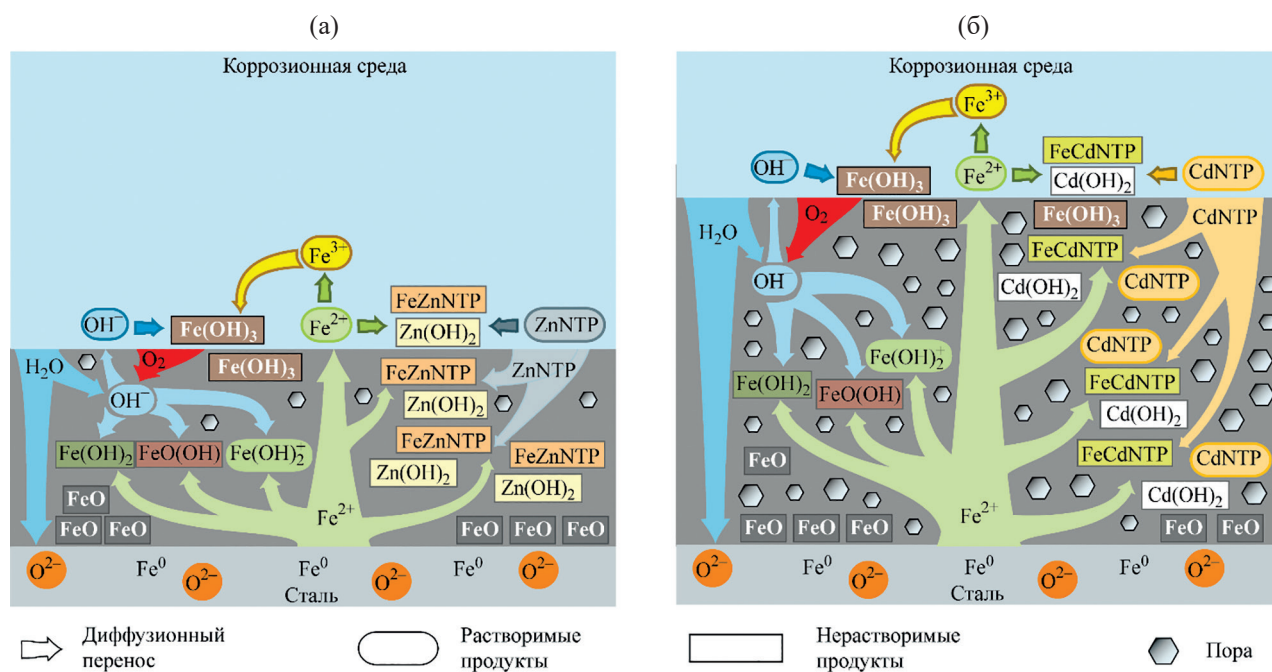


Рис. 10. Схема формирования и строения пассивирующих пленок на поверхности стали в боратно-борнокислом буферном растворе, содержащем ZnNTP (а) и CdNTP (б).

но-гидроксидной пленкой располагается слой суб-оксида FeO_{1-x} (твердый раствор кислорода в железе) с мольным соотношением $\text{O:Fe} < 1$. Пленка не является статичной, она непрерывно обновляется за счет «переработки» ионами кислорода O^{2-} все новых и новых слоев стали. Металл выступает источником ионов Fe^{2+} , которые идут на образование пассивирующей пленки, а также поступают в коррозионную среду. В свою очередь, электролит выступает источником ионов OH^- и O^{2-} , которые также участвуют в формировании пленки. Наряду с ионами OH^- и O^{2-} в образовании пленки задействованы ионы ингибитора, которые на начальном этапе адсорбируются на поверхности оксидно-гидроксидной пленки, а затем диффундируют в ее внутренние слои, что оказывается возможным благодаря размерам частиц ингибиторов – 0.70 нм для ZnNTP и 0.74 нм для CdNTP (рис. 1). Оценить соотношение вкладов «несплошностей» (пор, трещин и др.) и твердой фазы в переносе в пленке затруднительно, однако стоит ожидать, что «несплошности» вносят доминирующий вклад в диффузионный процесс. В условиях встречной диффузии ионов ингибиторов и ионов Fe^{2+} в соответствии с уравнениями (1) и (2) в толще оксидно-гидроксидной пленки образуются фрагменты полимерных цепей FeZnNTP и FeCdNTP , диффузия которых ввиду их размера затруднена, а также Zn(OH)_2 и Cd(OH)_2 . Локализация и доля труднорастворимых продуктов в толще пленок определяется, в первую очередь, такими факторами как концентрация и пространственная доступность вступающих в реакцию ионов ингибиторов и Fe^{2+} . Наличие малорастворимых продуктов в составе пленок повышает их защитные свойства. Образование большого количества Cd(OH)_2 в ходе реакции (2) приводит к формированию более рыхлой, пористой, диффузионно-проницаемой пленки по сравнению с таковой, формирующейся в боратно-борноокислом буферном растворе с добавкой ZnNTP.

ВЫВОДЫ

Защитные свойства ингибиторов ZnNTP и CdNTP обусловлены протеканием в толще оксидно-гидроксидной пассивирующей пленки в условиях встречной диффузии ионов $[\text{Zn}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3)_3\}]^{4-}$, $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{O}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3)_3\})]^{4-}$ и Fe^{2+} реакций (1) и (2) с образованием труднорастворимых продуктов FeZnNTP , Zn(OH)_2 и FeCdNTP , Cd(OH)_2 , которые

коагулируют поры оксидно-гидроксидной пленки, понижают ее диффузионную проницаемость для ионов железа и коррозионной среды, повышают защитные свойства. Атомы Fe(II) в комплексах FeZnNTP , FeCdNTP образуют прочные связи Fe-O и не участвуют в диффузионном переносе.

При формировании пассивирующей пленки в боратно-борноокислом буферном растворе в присутствии ZnNTP продукты реакции (1) FeZnNTP и Zn(OH)_2 равномерно сосредоточены в толще пассивирующей пленки (0–15 нм), что определяет ее высокую плотность и высокие защитные свойства. Условная толщина пленки, образованной в присутствии 5 г/л ZnNTP, оценивается в ~18 нм.

При образовании пленки в боратно-борноокислом буферном растворе, содержащем CdNTP, наряду с FeCdNTP , образуется значительное количество Cd(OH)_2 , пленка формируется более толстой (~20 нм), рыхлой и пористой, чем с ZnNTP. Наибольшая часть FeCdNTP сосредоточена в поверхностных слоях пленки на глубинах 0–5 нм, именно эта часть пленки обладает наибольшим диффузионным сопротивлением и лучшими защитными свойствами. Степень конверсии CdNTP в FeCdNTP возрастает от границы электролит–пленка к границе пленка–металл, тем не менее, даже на глубине 15 нм превращение CdNTP в FeCdNTP оказывается неполным из-за стехиометрического недостатка ионов Fe^{2+} .

В нейтральных водных средах, не содержащих депассивирующих ионов, ингибитор CdNTP является более эффективным и экономичным, чем ингибитор ZnNTP, – оптимальная концентрация CdNTP в коррозионной среде приблизительно в 4 раза ниже, чем ZnNTP, что соответствует отношению долей Cd и Zn в смешанных комплексах FeCdNTP и FeZnNTP .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез ZnNTP осуществляли по описанной методике [18]. Структура полученного соединения соответствует установленной ранее [19]. Найдено, %: P 13.65±0.5; Zn 9.7±0.2. Вычислено, %: P 13.57; Zn 9.55.

Синтез CdNTP осуществляли по методике, описанной в работе [18]. Структура полученного соединения соответствует установленной ранее [20]. Найдено, %: P 13.9±0.5; Cd 17.4±0.2. Вычислено, %: P 14.28; Cd 17.28.

Для испытаний использовали образцы низкоуглеродистой стали СтЗкп (ГОСТ 380-2005; элементный состав, мас%: С 0.20; Cr 0.1; V 0.02; Ti 0.01; Ni 0.0; Mn 0.22; Si 0.0). Образцы обрабатывали наждачной бумагой до $Ra = 0.6\text{--}1$ мкм, затем промывали дистиллированной водой, обезжиривали этанолом и сушили в эксикаторе.

Коррозионная среда – боратно-борнокислый буферный раствор с $pH = 7.4$ [40]. Для добавок ZnNTP использовали концентрационную шкалу (г/л): 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0; CdNTP – 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0.

Коррозионные испытания поляризационным методом проводили, используя насыщенный хлоридсеребряный электрод сравнения ЭСр-10101 и вспомогательный платиновый электрод ЭПВ-1-100. Перед регистрацией поляризационных кривых испытуемый образец выдерживали при потенциале -0.8 В в течение 10 мин. Поляризационные кривые регистрировали в интервале потенциалов от -1.0 В до $+1.5$ В со скоростью развертки потенциала 2 мВ/с в условиях естественной аэрации электролита.

Рентгеновские фотоэлектронные спектры получали с поверхности стальных образцов, подвергнутых поляризации при заданных значениях анодного потенциала в течение 10 мин. Образец переносили из электрохимической ячейки в среду диэтилового эфира (ЧДА), затем образец, смоченный эфиром, быстро устанавливали в рабочую камеру спектрометра и немедленно вакуумировали последнюю до $10^{-4}\text{--}10^{-5}$ Па, исключая контакт поверхности образца с воздухом.

РФЭС проводили с использованием рентгеновского фотоэлектронного спектрометра ЭМС-3 (Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО РАН) с магнитной фокусировкой электронов при возбуждении $Al-K_{\alpha}$ -излучением ($h\nu = 1486.6$ эВ). РФЭС с послойным травлением поверхности образцов ионами Ar с энергией 1000 эВ проводили с использованием рентгеновского фотоэлектронного спектрометра ЭС-2401 (АО «ЭЗАН») с возбуждением $Mg-K_{\alpha}$ излучением ($h\nu = 1253.6$ эВ). Шкала энергии связи электронов (E_B) была откалибрована с использованием линии $C1s$ ($E_B = 284.5$ эВ). Вычитание фона проводили по Ширли [41], статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения Fityk 0.9.8 [42].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанцева Ирина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4556-3854>

Чаусов Федор Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-2370>

Ломова Наталья Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6568-4736>

Воробьев Василий Леонидович, <https://orcid.org/0000-0002-9401-0802>

Исупов Никита Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2515-8117>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр физических и физико-химических методов анализа, исследования свойств и характеристик поверхности, наноструктур, материалов и изделий» Удмуртского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект FUE-2022-0010). Исследования методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования России в рамках соглашения № 075-15-2021-1351 в части развития метода рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецов Ю.И. // Усп. хим. 2004. Т. 73. С. 79; Kuznetsov Yu.I. // Russ. Chem. Rev. 2004. Vol. 73. N 1. doi 10.1070/RC2004v073n01ABEN000864
2. Жук Н.П. Курс теории коррозии и защиты металлов. М.: Металлургия, 1976. 472 с.
3. Князева Л.Г. Автореф. дис. ... докт. хим. наук. Тамбов, 2012. 49 с.

4. *Vigdorovitch V.I., Tsygankova L.E., Vigdorowitsch M., Shel N.V., Knyazeva L.G.* // Port. Electrochim. Acta. 2021. Vol. 39. P. 335. doi 10.4152/pea.2021390503
5. *Зарапина И.В., Осетров А.Ю., Журкова Ю.В.* // Успехи в химии и химической технологии. 2023. Т. 37. № 2. С. 47.
6. *Кузнецов Ю.И., Раскольников А.Ф.* // Защита металлов. 1992. Т. 28. № 2. С. 249.
7. *Shaban A., Kalman E., Biczó I.* // Corros. Sci. 1993. Vol. 35. N 5–8. P. 1463. doi 10.1016/0010-938X(93)90372-N
8. *Gonzalez Y., Lafont M.C., Pebere N., Moran F.A.* // J. Appl. Electrochem. 1996. Vol. 26. P. 1259. doi 10.1007/BF00249928
9. *Felhosi I., Keresztes Zs., Kármán F.H., Mohai M., Bertóti I., Kálmán E.* // J. Electroch. Soc. 1999. Vol. 146. N 3. P. 961. doi 10.1149/1.1391706
10. *Rajendran S., Appa Rao B.V., Palaniswamy N.* // Anti-Corros. Methods Mater. 2000. Vol. 47. N 2. P. 83. doi 10.1108/00035590010316430
11. *Demadis K.D., Katarachia S.D., Koutmos M.* // Inorg. Chem. Commun. 2005. N 8. P. 254. doi 10.1016/j.inoche.2004.12.019
12. *Demadis K.D., Manzaridis C., Raptis R.G., Mezei G.* // Inorg. Chem. Commun. 2005. N 44. P. 4469. doi 10.1021/ic050572q
13. *Muthumani N., Rajendran S., Pandiarajan M., Lydia Christy J., Nagalakshmi R.* // Port. Electrochim. Acta. 2012. Vol. 30. P. 307. doi 10.4152/pea.201205307
14. *Prabakaran M., Vadivu K., Ramesh S., Periasamy V.* // Egypt. J. Petrol. 2014. V.23. P. 367. doi 10.1016/j.ejpe.2014.09.004.
15. *Кузнецов Ю.И.* // Защита металлов. 2002. Т. 38. № 2. С. 122; *Kuznetsov Yu.I.* // Protect. Metals. Vol. 38. N 2. P. 103. doi 10.1023/A:1014904830050.
16. *Кузнецов Ю.И., Андреев Н.Н., Маршаков А.И.* // ЖФХ. 2020. Т. 94. № 3. С. 381; *Kuznetsov Y.I., Andreev N.N., Marshakov A.I.* // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2020. Vol. 94. N 3. P. 505. doi 10.31857/S0044453720030152
17. *Telegdi J., Shaglouf M.M., Shaban A., Kármán F.H., Be-tróti I., Mohai M., Kálmán E.* // Electrochim. Acta. 2001. Vol. 46. P. 3791. doi 10.1016/S0013-4686(01)00666-1
18. *Chausov F.F., Kazantseva I.S., Reshetnikov S.M., Lomova N.V., Maratkanova A.N., Somov N.V.* // ChemistrySelect. 2020. Vol. 5. P. 13711. doi 10.1002/slct.202003255
19. *Somov N., Chausov F.* CCDC 919565: Experimental Crystal Structure Determination, 2014. doi 10.5517/cczvwd2
20. *Chausov F.F., Kazantseva I.S., Reshetnikov S.M., Lomova N.V., Maratkanova A.N., Somov N.V.* CCDC 2036586: Experimental Crystal Structure Determination, 2020. doi 10.5517/ccdc.csd.cc26c7b5
21. *Сомов Н.В., Чаусов Ф.Ф.* // Кристаллография. 2014. Т. 59. № 1. С. 71. doi 10.7868/S0023476113050123;
- Somov N.V., Chausov F.F.* // Crystallogr. Rep. 2014. Vol. 59. N 1. P. 66. doi 10.1134/S1063774513050118
22. *Чаусов Ф.Ф., Сомов Н.В., Закирова Р.М., Алалыкин А.А., Решетников С.М., Петров В.Г., Александров В.А., Шумилова М.А.* // Изв. АН. Серия физ. 2017. Т. 81. № 3. С. 394. doi 10.7868/S0367676517030085; *Chausov F.F., Somov N.V., Zakirova R.M., Alalykin A.A., Reshetnikov S.M., Petrov V.G., Aleksandrov V.A., Shumilova M.A.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Physics. 2017. Vol. 81. N 3. P. 365. doi 10.3103/S106287381703008X
23. *Chausov F.F., Somov N.V., Zakirova R.M., Alalykin A.A., Keshetnikov S.M., Petrov V.G., Aleksandrov V.A., Shumilova M.A.* CCDC 1849911: Experimental Crystal Structure Determination, 2018. doi 10.5517/ccdc.csd.cc202zkn
24. *Chausov F.F., Somov N.V., Zakirova R.M., Alalykin A.A., Keshetnikov S.M., Petrov V.G., Aleksandrov V.A., Shumilova M.A.* CCDC 1850041: Experimental Crystal Structure Determination, 2018. doi 10.5517/ccdc.csd.cc2033r0
25. *Chausov F.F., Lomova N.V., Dobysheva L.V., Somov N.V., Ul'yanov A.L., Maratkanova A.N., Kholzakov A.V., Kazantseva I.S.* // J. Solid State Chem. 2020. Vol. 286. Article no. 121324. doi 10.1016/j.jssc.2020.121324
26. *Чаусов Ф.Ф., Ульянов А.Л., Казанцева И.С., Добышева Л.В.* // Физика металлов и металловедение. 2023. Т. 124. № 1. С. 36. doi 10.31857/S0015323022601416
27. *Dobysheva L.V., Chausov F.F., Lomova N.V.* // Mater. Today Commun. 2021. Vol. 29. P. 102892. doi 10.1016/j.mtcomm.2021.102892
28. *Cordero B., Gómez V., Platero-Prats A.E., Revés M., Echeverria J., Cremades E., Barragan F., Alvarez S.* // Dalton Trans. 2008. Vol. 21. P. 2832. doi 10.1039/b801115j.
29. *Kazantseva I.S., Chausov F.F., Lomova N.V., Vorob'yov V.L., Maratkanova A.N.* // Mater. Today Commun. 2022. Vol. 32. Article no. 104022. doi 10.1016/j.mtcomm.2022.104022.
30. *Kuznetsov Yu.I., Redkina G.V.* // Coatings. 2022. Vol. 12. N 2. Article no. 149. doi 10.3390/coatings12020149.
31. *Чаусов Ф.Ф., Ломова Н.В., Сомов Н.В., Решетников С.М., Воробьев В.Л., Казанцева И.С.* // Изв. АН. Сер. физ. 2020. Т. 84. № 9. С. 1313. doi 10.31857/S0367676520090112; *Chausov F.F., Lomova N.V., Somov N.V., Reshetnikov S.M., Vorob'yov V.L., Kazantseva I.S.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Physics. 2020. Vol. 84. N 9. P. 1119. doi 10.3103/S1062873820090117
32. *Жилин И.А., Чаусов Ф.Ф., Ломова Н.В., Казанцева И.С., Исунов Н.Ю., Аверкиев И.К.* // ЖПХ. 2023. Т. 96. № 2. С. 184. doi 10.31857/S004446182302007X; *Zhilin I.A., Chausov F.F., Lomova N.V., Kazantseva I.S., Isupov N.Yu., Averkiev I.K.* // Russ. J. Appl. Chem. 2023. Vol. 96. N 2. P. 176. doi 10.1134/S1070427223020089
33. *Сомов Н.В., Чаусов Ф.Ф., Казанцева И.С., Ломова Н.В., Бельтюков А.Н., Шумилова М.А., Суксин Н.Е.,*

- Ульянов А.И. // Кристаллография. 2023. Т. 68. № 2. С. 246. doi 10.31857/S0023476123020169; Somov N.V., Chausov F.F., Kazantseva I.S., Lomova N.V., Bel'tukov A.N., Shumilova M.A., Suksin N.E., Ul'yanov A.I. // Crystallogr. Rep. 2023. Vol. 68. N 2. P. 259. doi 10.1134/S1063774523020165
34. Анализ поверхности методами оже- и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии / Под ред. Д. Бриггса, М.П. Сиха. М.: Мир, 1987. 598 с.
35. Lange's Handbook of Chemistry / Ed. J.A. Dean. New York: McGraw-Hill, 1998. 1424 p.
36. Xu L., Wu P., Zhu X., Zhao G., Ren X., Wei Q., Xie L. // Corros. Sci. Vol. 207. Article no. 110563. doi 10.1016/j.corsci.2022.110563.
37. McIntyre N.S., Zetaruk D.G. // Anal. Chem. 1977. Vol. 49. P. 1521. doi 10.1021/ac50019a016
38. Кузнецов Ю.И., Раскольников А.Ф. // Защита металлов. 1992. Т. 28. № 5. С. 707.
39. Казанцева И.С., Чаусов Ф.Ф., Ломова Н.В., Воробьев В.Л. // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2023. Т. 59. № 3. С. 330. doi 10.31857/S0044185623700389; Kazantseva I.S., Chausov F.F., Lomova N.V., Vorob'yov V.L. // Protect. Met. Phys. Chem. Surf. 2023. Vol. 59. N 3. P. 493. doi 10.1134/S2070205123700454
40. Holmes W. // Anatom. Rec. 1943. Vol. 86. P. 157. doi 10.1002/ar.1090860205
41. Shirley D.A. // Phys. Rev. (B). 1972. Vol. 5. P. 4709. doi 10.1103/PhysRevB.5.4709
42. Wojdyr M. // J. Appl. Crystallogr. 2010. Vol. 43. P. 1126. doi 10.1107/S0021889810030499

Localization of Formation Reactions of Protective Heteropolynuclear Complexes in the Depth of Oxide-Hydroxide Passivating Films on the Surface of Mild Steel

I. S. Kazantseva¹, F. F. Chausov^{1,*}, N. V. Lomova¹, V. L. Vorob'yov¹, and N. Yu. Isupov¹

¹ Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, 426067 Russia

*e-mail: chaus@udman.ru

Received September 27, 2024; revised November 26, 2024; accepted December 10, 2024

The laws of the formation of passivating films on the surface of mild steel in a borate buffer environment (pH = 7.4) containing additives of corrosion inhibitors nitrilotris(methylenephosphonato)zinc tridecahydrate $\text{Na}_4[\text{Zn}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3)\} \cdot 13\text{H}_2\text{O}$ and nitrilotris(methylenephosphonato)cadmium heptahydrate $\text{Na}_4[\text{Cd}(\text{H}_2\text{O})\{\text{N}(\text{CH}_2(\text{PO}_3)_3)\} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ have been investigated by X-ray photoelectron spectroscopy with layer-by-layer etching with Ar^+ ions. The composition and structure of films, localization features of the processes of interaction of inhibitor ions with iron ions, related processes and products of these interactions in the depth of the films were established. The protective properties of passivating films and the anticorrosive properties of inhibitors have been studied using a potentiodynamic method.

Keywords: passivating films, nitrilotris(methylenephosphonato)zinc, nitrilotris(methylenephosphonato)cadmium, mild steel, X-ray photoelectron spectroscopy, polarisation techniques

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРАТЕГИЙ МЕЖКЛАССОВОГО ПРОГНОЗА АКТИВНОСТИ БИФАРМАКОФОРНЫХ ИНГИБИТОРОВ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ QSAR МОДЕЛИРОВАНИЯ

© 2024 г. В. Ю. Григорьев^{1,*}, А. Н. Раздольский¹, В. П. Казаченко¹

¹ Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail: beng@ipac.ac.ru

Поступило в редакцию 4 октября 2024 г.

После доработки 12 декабря 2024 г.

Принято к печати 21 декабря 2024 г.

В работе исследованы три схемы межклассового прогноза активности ряда бифармакофорных ингибиторов бутирилхолинэстеразы с использованием QSAR моделирования. С помощью методов машинного обучения (множественная линейная регрессия, случайный лес, машина опорных векторов и гауссовский процесс) сконструированы QSAR модели с удовлетворительными статистическими характеристиками. На их основе изучены схемы рационального и случайного межклассового прогноза активности. Установлено, что эти схемы взаимно дополняют друг друга и оценена их относительная эффективность.

Ключевые слова: межклассовый прогноз активности, бутирилхолинэстераза, QSAR

DOI: 10.31857/S0044460X24100058, **EDN:** REXKZX

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых лекарственных средств является сложной и актуальной задачей, для решения которой требуются большие материальные и временные затраты. Достаточно сказать, что для того, чтобы вывести новое лекарственное средство на рынок требуется до 4.54 миллиардов долларов США [1] и 15 лет [2]. С учетом этого на фоне известных высокозатратных методов поиска новых лекарств, включая метод проб и ошибок, химическую модификацию известных лекарств и природных продуктов, высокопроизводительный скрининг, привлекательным выглядит использование компьютерного молекулярного дизайна [3, 4], который в значительной степени минимизирует вышеуказанные издержки. В основе этого подхода лежат методы молекулярного моделирования и машинного обучения. С их помощью были разработаны такие известные лекарственные

средства как каптоприл, индинавир, алискирен и другие [5].

Ключевыми этапами при использовании компьютерного молекулярного дизайна является конструирование модели биологической активности и ее применение для поиска новых физиологически активных веществ [3–6]. Для создания модели биологической активности используются различные подходы. В частности, если трехмерная структура биомолекулы известна, то для создания модели используются такие методы как молекулярный докинг, молекулярная динамика и дизайн *de novo*. При отсутствии такой информации, но при наличии ряда химических соединений с доказанной и измеренной биологической активностью, применяются различные варианты подхода известного как количественная связь структура–активность (QSAR) и фармакофорное моделирование.

Одной из основных концепций при разработке новых физиологически активных веществ является поиск соединений, обладающих различной структурой, но проявляющих одинаковый вид активности. В дальнейшем с учетом цели нашей работы для обозначения этой концепции будем использовать термин «межклассовый прогноз активности» (МПА). В рамках этой концепции сформирован подход, который в англоязычной научной литературе обозначается как «scaffold hopping» (SH) [7]. По сути, он представляет собой прогноз активности соединений одного класса с использованием модели, созданной на основе соединений другого класса, путем модификации/замены ядра (scaffold) активной молекулы. При этом в качестве ядра могут рассматриваться различные структурные элементы, включая фармакофоры, «отпечатки пальцев» и др. В качестве основных направлений использования SH можно выделить виртуальный скрининг [8] и целевую модификацию свойств физиологически активных веществ [9]. SH используется в сочетании с различными методами, в том числе с QSAR [10]. При этом указанный метод может использоваться в различном качестве. Например, для построения модели активности известных соединений с последующей визуализацией и SH анализом [11]. В другой работе [12] на основе сгенерированных ядер определенным образом формируются обучающая и тестовая выборки соединений и после создания QSAR модели анализируются ядра активных соединений тестовой выборки с использованием SH подхода. Наконец, в качестве другого примера можно привести работу [13], в которой QSAR модель используется просто для подтверждения того, что все исследуемые соединения обладают одинаковым типом активности по отношению к выбранной биомишени. На фоне различных сочетаний QSAR+SH выглядит малоисследованным и представляет определенный интерес изучение в рамках концепции технологии МПА, в которой QSAR модель непосредственно используется для оценки активности соединений с новыми ядрами.

В последнее время одним из перспективных направлений в медицине стала полифармакология [14, 15], которая занимается разработкой или использованием фармацевтических агентов, одновременно действующих на несколько биомишеней или на пути распространения болезней. В частности, такой

подход применяется при поиске новых химических соединений для лечения болезни Альцгеймера [16]. Известные лекарства для лечения болезни Альцгеймера, такие как донепезил, ривастигмин, являются мультитаргетными соединениями и активны, в частности, по отношению к AChE и BChE [17, 18]. Таким образом, полифармакофорные мультитаргетные соединения являются перспективными объектами для дальнейших исследований.

Настоящая работа посвящена изучению различных стратегий межклассового прогноза активности ряда бифармакофорных ингибиторов BChE с использованием QSAR и SH моделирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

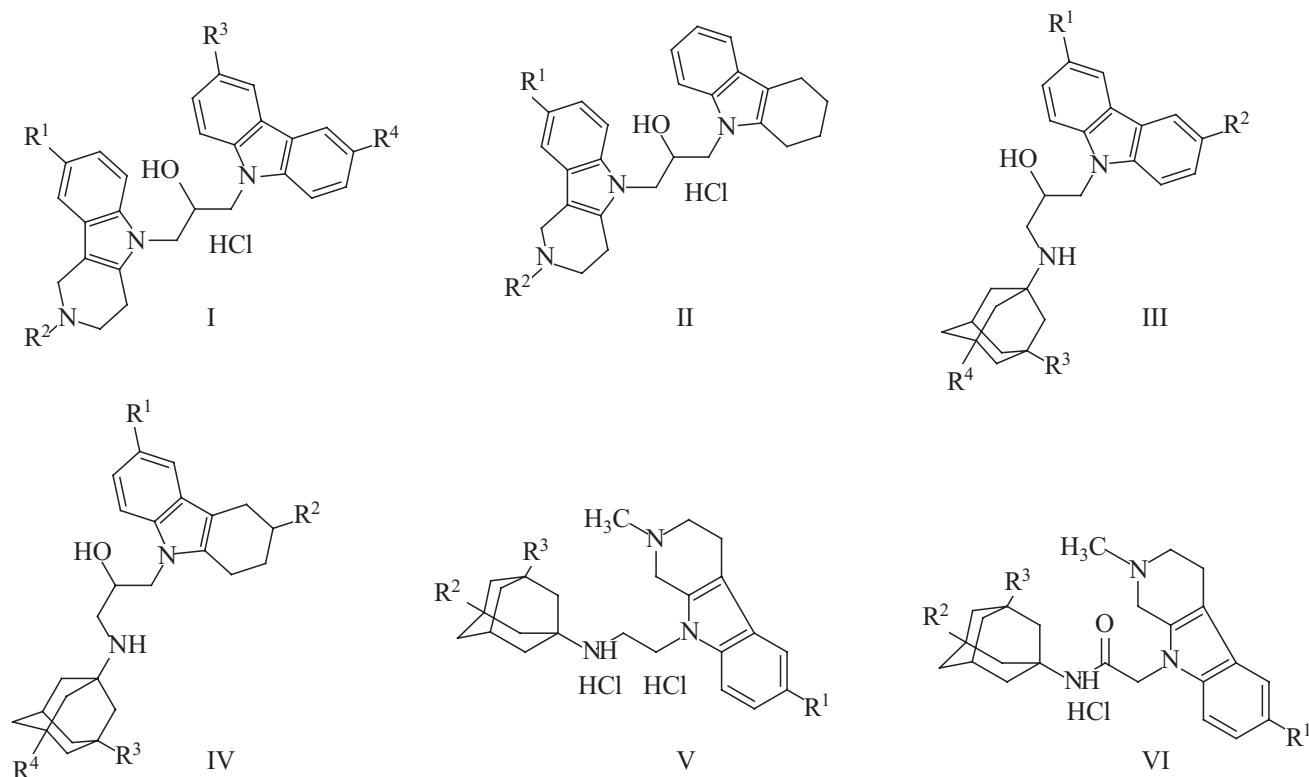
Для моделирования межклассового прогноза активности использовали ряд из 47 соединений, взятых из литературы [19, 20] (табл. 1, схема 1). Экспериментальные величины ингибиторной активности соединений по отношению к BChE (IC_{50} , мкМ./л) определены в одной лаборатории и по единой методике, что увеличивает точность прогноза. Минимальное и максимальное значение IC_{50} составляет 0.666 и 55.4 мкМ./л соответственно. Среднее значение равно 11.9 мкМ./л. Исследуемые соединения не только являются ингибиторами BChE, но и обладают ингибиторной активностью по отношению к AChE, т. е. относятся к классу мультитаргетных соединений. Учитывая, что величины IC_{50} (мкМ./л) по отношению к BChE таких известных лекарств для лечения болезни Альцгеймера, как донепезил и ривастигмин, составляют 4.94 и 1.71 [17] соответственно, можно констатировать, что диапазон изменения IC_{50} является вполне рабочим и перспективным для исследования. Для конструирования QSAR моделей величины IC_{50} преобразованы с использованием отрицательного логарифма $-\log(IC_{50})$. Следует отметить, что при этом интервал изменения активности составлял около двух порядков, а минимальное и максимальное значение были равны -1.744 и 0.177 соответственно.

Исследуемые соединения содержат по две фармакофорные группы, соединенные различными молекулярными спейсерами. Всего исследовано шесть рядов бифармакофорных соединений, включающих в себя конъюгаты γ -карболинов с производными карбазола (I) и тетрагидрокарбазола (II), конъюгаты

Таблица 1. Ингибирующая активность бифармакофорных соединений 1–47.

Соединение	Группа	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ , мкМ./л	–log(IC ₅₀)
1	I	H	CH ₃	H	H	3.40	–0.531
2	I	H	C ₂ H ₅	H	H	2.19	–0.340
3	I	CH ₃	CH ₃	H	H	3.44	–0.537
4	I	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	6.11	–0.786
5	I	F	CH ₃	H	H	3.14	–0.497
6	I	F	C ₂ H ₅	H	H	4.05	–0.607
7	I	H	CH ₃	Cl	Cl	3.48	–0.542
8	I	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	16.4	–1.215
9	I	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	Cl	12.5	–1.097
10	I	F	CH ₃	Cl	Cl	1.93	–0.286
11	I	F	C ₂ H ₅	Cl	Cl	33.4	–1.524
12	I	H	CH ₃	Br	Br	2.69	–0.430
13	I	H	C ₂ H ₅	Br	Br	21.6	–1.334
14	I	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	Br	3.16	–0.500
15	I	F	CH ₃	Br	Br	1.18	–0.072
16	II	H	CH ₃			1.06	–0.025
17	II	H	C ₂ H ₅			2.77	–0.442
18	II	CH ₃	CH ₃			3.90	–0.591
19	II	CH ₃	C ₂ H ₅			5.23	–0.719
20	II	F	CH ₃			5.03	–0.702
21	II	F	C ₂ H ₅			5.83	–0.766
22	III	H	H	H	H	15.9	–1.201
23	III	H	H	CH ₃	CH ₃	7.6	–0.881
24	III	Br	Br	H	H	20.7	–1.316
25	III	Br	Br	CH ₃	CH ₃	55.4	–1.744
26	III	Cl	Cl	H	H	23.7	–1.375
27	III	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	40.7	–1.610
28	IV	H	H	H	H	7.29	–0.863
29	IV	H	H	CH ₃	CH ₃	6.13	–0.787
30	IV	CH ₃	H	H	H	20.02	–1.301
31	IV	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	33.0	–1.519
32	IV	CH ₃	CH ₃	H	H	9.17	–0.962
33	IV	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	8.24	–0.916
34	IV	F	H	H	H	8.66	–0.938
35	IV	F	H	CH ₃	CH ₃	5.43	–0.735
36	V	H	CH ₃	CH ₃		0.666	0.177
37	V	CH ₃	CH ₃	CH ₃		5.07	–0.705
38	V	F	CH ₃	CH ₃		0.729	0.137
39	V	H	H	H		2.48	–0.394
40	V	CH ₃	H	H		9.05	–0.957
41	V	F	H	H		2.53	–0.403
42	VI	H	CH ₃	CH ₃		9.66	–0.985
43	VI	CH ₃	CH ₃	CH ₃		33.7	–1.528
44	VI	F	CH ₃	CH ₃		6.00	–0.778
45	VI	H	H	H		26.5	–1.423
46	VI	CH ₃	H	H		43.2	–1.635
47	VI	F	H	H		17.1	–1.233

Схема 1.



аминоадамantanов с производными карбазола (III) и тетрагидрокарбазола (IV) и конъюгаты аминоадамantanов с γ -карболинами (V, VI). Для увеличения статистической значимости результатов исследования введем некоторые допущения: (1) будем рассматривать карбазолы и тетрагидрокарбазолы в качестве одной фармакофорной группы; (2) будем считать, что все фармакофорные группы соединены с помощью одного и того же молекулярного спейсера. С учетом вышесказанного общее число фармакофорных групп, а также число их парных комбинаций будет равно 3. Для создания QSAR

моделей активности использовали три комбинации соединений: I+II, III+IV и V+VI, каждая из которых содержала две фармакофорные группы. Общая идея симуляции рационального межклассового прогноза активности бифармакофорных соединений состояла в конструировании QSAR модели с использованием обучающего ряда, включающего 1 или 2 комбинации соединений, и предсказании на ее основе активности для других комбинаций соединений.

Рассмотрим две стратегии межклассового прогноза активности с использованием трех комбинаций соединений: I+II, III+IV и V+VI (рис. 1, 2). В первой

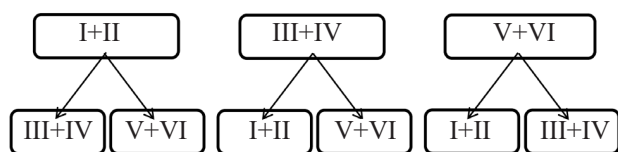


Рис. 1. Первая стратегия межклассового прогноза (МПА-1).

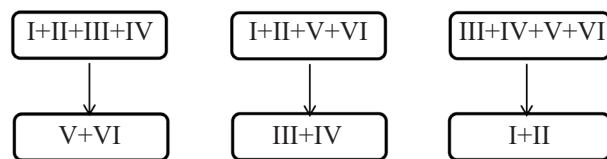


Рис. 2. Вторая стратегия межклассового прогноза (МПА-2).

стратегии (МПА-1) для создания рабочих моделей активности используются соединения, входящие в одну комбинацию соединений, а прогноз осуществляется для двух оставшихся комбинаций. Во второй стратегии (МПА-2) конструируются модели на основе двух комбинаций, а межклассовый прогноз проводится для третьей комбинации соединений.

В табл. 2–4 представлены статистические характеристики сконструированных QSAR моделей. Следует подчеркнуть, что большинство разработанных QSAR моделей удовлетворяют минимальным требованиям, которые к ним предъявляются [21], в частности, $R^2_{cv} > 0.5$, $R^2_p > 0.5$. Они также вполне соответствуют принципам OECD, связанным с

QSAR валидацией [22]. При этом в лучших сконструированных моделях величина R^2_{cv} достигает 0.8–0.9, что вполне сопоставимо с опубликованными в литературе данными по ингибиторам BChE. Так, например, в работе [23] для ряда из 68 соединений разработана QSAR модель, имеющая $R^2_{cv} = 0.873$, а в публикации [24] приведена модель, созданная на основе 46 ингибиторов (что соответствует размеру наших данных) BChE/AChE, имеющая величины $R^2 = 0.883$ и $R^2 = 0.881$ для обучающей и тестовой выборки соответственно.

В табл. 2 приведены статистические параметры моделей при использовании стратегии МПА-1. Следует отметить, что не все примененные алгоритмы

Таблица 2. Статистические характеристики QSAR моделей (МПА-1).

Алгоритм ^a	Дескрипторы ^b	<i>n</i>	R^2_{cv}	s_{cv}	FIT_{cv}	R^2_p	Комбинация ^в
МЛР	256; 534; 614; 636; 747	21	0.560	0.25	0.41	0.620	I+II(III+IV)
МЛР	256; 336; 618; 636; 717	21	0.541	0.25	0.38	0.614	I+II(V+VI)
СЛ	–	21	<0.5	–	–	–	I+II(III+IV)
СЛ	–	21	<0.5	–	–	–	I+II(V+VI)
МОВ	37; 149; 240; 717	21	0.635	0.23	0.75	0.794	I+II(III+IV)
МОВ	256; 534; 636; 747	21	0.544	0.25	0.52	0.519	I+II(V+VI)
ГП	37; 122; 156; 256; 336	21	0.611	0.23	0.51	0.536	I+II(III+IV)
ГП	256; 534; 636; 747; 777	21	0.575	0.24	0.44	0.535	I+II(V+VI)
МЛР	143; 634; 741	14	0.811	0.14	1.87	0.758	III+IV(V+VI)
МЛР	143; 634; 741	14	0.811	0.14	1.87	0.758	III+IV(I+II)
СЛ	–	14	<0.5	–	–	–	III+IV(V+VI)
СЛ	146; 214; 619	14	0.511	0.22	0.45	0.580	III+IV(I+II)
МОВ	143; 634; 741	14	0.818	0.13	1.95	0.617	III+IV(V+VI)
МОВ	143; 634; 741	14	0.818	0.13	1.95	0.617	III+IV(I+II)
ГП	143; 634; 741	14	0.798	0.14	1.72	0.669	III+IV(V+VI)
ГП	143; 634; 741	14	0.798	0.14	1.72	0.669	III+IV(I+II)
МЛР	125; 440; 534	12	0.677	0.33	0.80	0.664	V+VI(I+II)
МЛР	133; 208; 240	12	0.895	0.19	3.26	0.788	V+VI(III+IV)
СЛ	–	12	<0.5	–	–	–	V+VI(I+II)
СЛ	–	12	<0.5	–	–	–	V+VI(III+IV)
МОВ	240; 313; 624	12	0.769	0.28	1.27	0.717	V+VI(I+II)
МОВ	125; 133; 208	12	0.885	0.20	2.94	0.747	V+VI(III+IV)
ГП	125; 440; 534	12	0.615	0.36	0.61	0.589	V+VI(I+II)
ГП	125; 133; 208	12	0.903	0.18	3.53	0.679	V+VI(III+IV)

^a МЛР – множественная линейная регрессия [25], СЛ – случайный лес [26], МОВ – машина опорных векторов [27], ГП – гауссовский процесс [28].

^b Дескрипторы (тип): 1÷100 (AAE); 101÷200 (AAF); 201÷300 (Q⁻); 301÷400 (Q⁺); 401÷500 (Q⁺⁺); 501÷600 (DAE); 601÷700 (DAF); 701÷800 (VDW).

^в Комбинация X1+X2(Y1+Y2): X – группы соединений, использованных для создания QSAR модели; Y – группы соединений, использованных для межклассового прогноза.

Таблица 3. Статистические характеристики QSAR моделей (МПА-2).

Алгоритм ^а	Дескрипторы ^б	<i>n</i>	R^2_{cv}	s_{cv}	FIT_{cv}	R^2_p	Комбинация ^в
МЛР	62; 311; 320; 444; 528	35	0.681	0.24	1.03	0.695	I, II, III, IV(V,VI)
	—	35	—	—	—	<0.5	I, II, III, IV(V,VI)
случайного леса	311; 320; 528; 722	35	0.638	0.26	1.04	0.511	I, II, III, IV(V,VI)
МОВ	152; 311; 320; 528; 722	35	0.652	0.25	0.90	0.620	I, II, III, IV(V,VI)
ГП	55; 240; 247; 408; 768	33	0.595	0.30	0.68	0.631	I, II, V, VI(III,IV)
МЛР	—	33	<0.5	—	—	—	I, II, V, VI(III,IV)
СЛ	152; 243; 617; 768	33	0.549	0.31	0.70	0.604	I, II, V, VI(III,IV)
МОВ	240; 242; 408; 416; 768	33	0.612	0.29	0.74	0.581	I, II, V, VI(III,IV)
ГП	36; 117; 320; 407; 440	26	0.851	0.19	2.24	0.801	III, IV, V, VI(I,II)
МЛР	10; 247; 318; 407; 639	26	0.653	0.29	0.74	0.567	III, IV, V, VI(I,II)
СЛ	36; 109; 117; 348	26	0.856	0.19	2.96	0.691	III, IV, V, VI(I,II)
МОВ	36; 109; 117; 348; 407	26	0.888	0.16	3.10	0.735	III, IV, V, VI(I,II)
ГП							

^а МЛР – множественная линейная регрессия [25], СЛ – случайный лес [26], МОВ – машина опорных векторов [27], ГП – гауссовский процесс [28].

^б Дескрипторы (тип): 1÷100 (AAE); 101÷200 (AAF); 201÷300 (Q^{-}); 301÷400 (Q^{+}); 401÷500 (Q^{++}); 501÷600 (DAE); 601÷700 (DAF); 701÷800 (VDW).

^в Комбинация X1,X2,X3,X4(Y1,Y2): X – группы соединений, использованных для создания QSAR модели; Y – группы соединений, использованных для межклассового прогноза.

обеспечивают получение удовлетворительных QSAR моделей. В частности, метод случайного леса показывает худший результат, поэтому он не использовался для межклассового прогноза активности. Для выявления значимости дескрипторов был проведен расчет частоты их появления при проведении МПА-1 (рис. 3). При этом можно отметить, что наиболее часто в качестве независимых переменных в QSAR моделях фигурируют AAF и DAF дескрипторы. Это может свидетельствовать о том, что при использовании стратегии МПА-1 наиболее значимыми внутримолекулярными парными атомными взаимодействиями являются взаимодействия типа Н-акцептор–Н-акцептор и Н-донор–Н-акцептор.

Среди AAF дескрипторов наиболее часто встречается дескриптор 143, при этом он изменяется в пределах от 0.000 до 0.122. Минимальное и максимальное значение наиболее значимого DAF дескриптора 634 составляет 0.000 и 0.674 соответственно.

Результаты исследования стратегии МПА-2 приведены в табл. 3 и на рис. 4. Обращает на себя внимание тот факт, что, как и в случае МПА-1, наиболее слабым алгоритмом машинного обучения является метод случайного леса. QSAR модели, полученные с помощью других алгоритмов, имеют сопоставимые статистические характеристики и могут быть применены для межклассового прогноза. Молекулярные дескрипторы, использованные для конструирования

Таблица 4. Статистические характеристики QSAR моделей (МПА-3).

Алгоритм ^а	Дескрипторы ^б	<i>n</i>	R^2_{cv}	s_{cv}	FIT_{cv}	R^2_p
МЛР	125; 142; 260; 351; 517	24	0.756	0.21	1.14	0.749
МОВ	324; 351; 443; 517	24	0.767	0.21	1.57	0.898
ГП	57; 125; 351; 517; 626	24	0.754	0.21	1.13	0.675

^а МЛР – множественная линейная регрессия [25], СЛ – случайный лес [26], МОВ – машина опорных векторов [27], ГП – гауссовский процесс [28].

^б Дескрипторы (тип): 1÷100 (AAE); 101÷200 (AAF); 201÷300 (Q^{-}); 301÷400 (Q^{+}); 401÷500 (Q^{++}); 501÷600 (DAE); 601÷700 (DAF); 701÷800 (VDW).

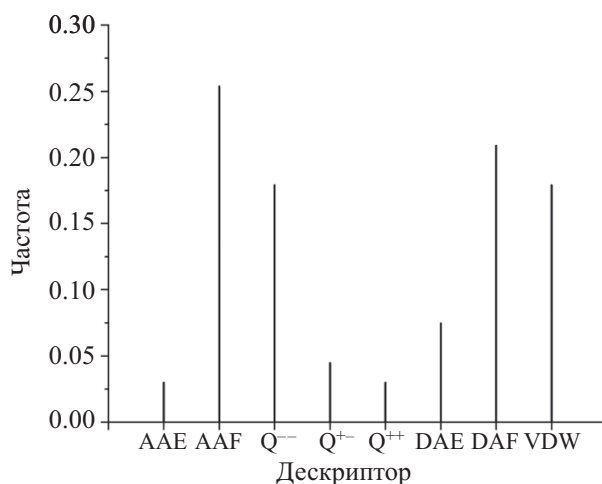


Рис. 3. Частота появления групповых дескрипторов в QSAR моделях (МПА-1).

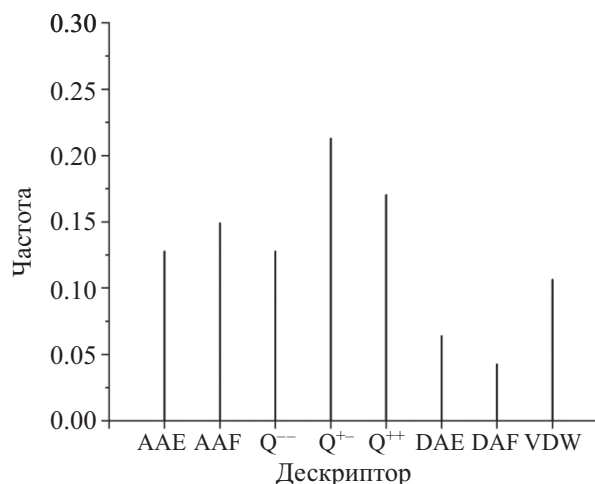


Рис. 4. Частота появления групповых дескрипторов в QSAR моделях (МПА-2).

этих моделей, имеют по сравнению с МПА-1 другое распределение. В частности, наиболее часто встречаются дескрипторы двух типов: Q^{+-} и Q^{++} . Вероятно, это указывает на более значимую роль внутримолекулярных электростатических взаимодействий при проведении стратегии МПА-2. При этом минимальные значения ведущих дескрипторов 320 (тип Q^{+-}) и 407 (тип Q^{++}) равны 0.008 и 0.000, а максимальные величины составляют 0.023 и 0.0001 соответственно.

Для улучшения статистической значимости результатов межклассового прогноза активности мы применили консенсусный подход. При этом в качестве предсказанной активности анализируемого соединения рассматривали среднее арифметическое из рассчитанных значений активности на основе всех моделей соответствующей стратегии прогноза. Необходимым условием включения соединения в прогнозный список было вхождение в область применимости всех QSAR моделей. Результаты такого подхода отражены на рис. 5. Среднеквадратичное отклонение между экспериментальными и прогнозируемыми величинами активности (s_{pr}) составило 0.68 и 0.49 для МПА-1 и МПА-2 соответственно. Полученные величины в 2–3 раза превышают величины s_{cv} , но вполне соответствуют приводимым в литературе межлабораторным ошибкам определения IC_{50} [29]. Только для трех соединений (1, 2 и 28) из 17 величина $\log(IC_{50})$ рассчитана с использованием обеих схем межклассового прогноза. Наибольшие

отклонения между экспериментальными и прогнозируемыми величинами ингибиторной активности, приближающиеся к $2s_{pr}$, наблюдались для соединений 1 и 2 (МПА-1) и для соединений 2, 24 и 45 (МПА-2). В целом можно отметить, что в отношении диапазона прогнозируемых активностей стратегии МПА-1 и МПА-2 дополняют друг друга.

Для сравнительного анализа сконструированы QSAR модели (табл. 4) и осуществлен межклассовый прогноз (МПА-3) (рис. 5) со случайным

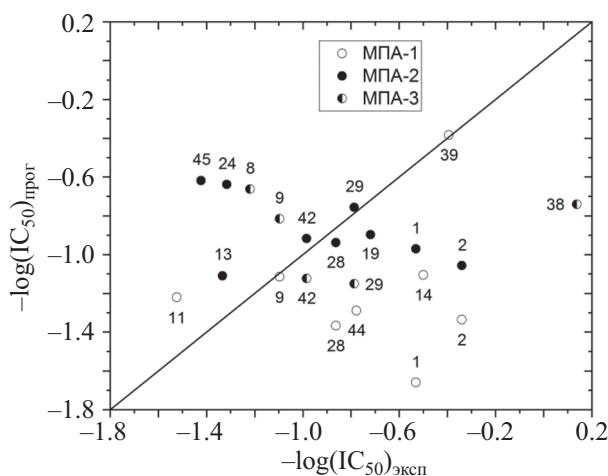


Рис. 5. Зависимость между экспериментальными и прогнозируемыми значениями активности соединений.

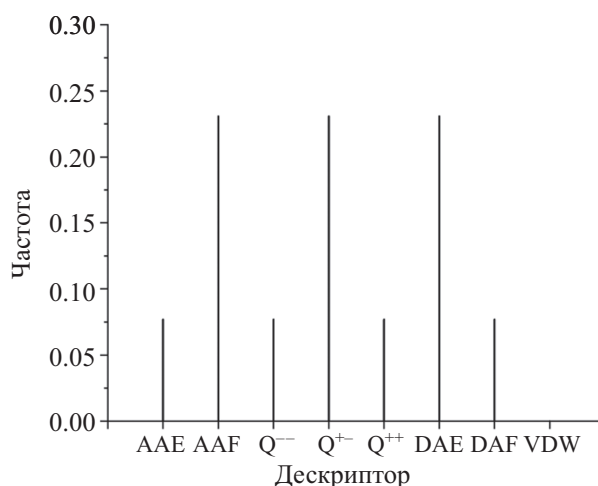


Рис. 6. Частота появления групповых дескрипторов в QSAR моделях (МПА-3).

выбором соединений. Размер обучающей выборки с учетом того, что в стратегиях МПА-1 и МПА-2 обучение проводили с использованием от 12 до 35 соединений, составил 24 соединения (среднее значение). Полученные модели имеют удовлетворительные статистические характеристики и могут быть использованы для межклассового прогноза активности. Распределение ведущих дескрипторов в полученных QSAR моделях (рис. 6) отличается от рассмотренных ранее частот появления в стратегиях МПА-1 и МПА-2 и представляет собой комбинацию из дескрипторов AAF, Q⁺ и DAE. В случае МПА-3 одно соединение (**38**) имеет значительную разницу между величинами экспериментальной и предсказанной активности. В целом для всех пяти соединений $s_{\text{пр}} = 0.57$, что вполне соответствует данным, полученным при проведении МПА-1 и МПА-2. Однако количество соединений, для которых была рассчитана активность, оказывается меньше: пять (МПА-3) против восьми (МПА-1) и девяти (МПА-2). При этом из этих пяти соединений для трех (**9**, **29** и **42**) предсказаны активности в стратегиях МПА-1 и МПА-2. Также следует отметить, что при использовании этих стратегий величины экспериментальных и прогнозируемых активностей соединений близки между собой: соединения **9** (–1.097, –1.114), **29** (–0.787, –0.756) и **42** (–0.985, –0.917).

Корреляция между экспериментальными и прогнозируемыми активностями для всех соединений, представленных на рис. 5, оказывается ожидаемо низкой ($n = 22$, $R^2 = 0.007$, $s = 0.42$). Очевидно, что это связано как с природой МПА, так и с теми допущениями, которые были положены в основу формирования трех исследуемых комбинаций соединений. Удаление из выборки соединений, у которых разность между $\log(\text{IC}_{50})_{\text{эксп}}$ и $\log(\text{IC}_{50})_{\text{прог}}$ по абсолютной величине превышала 0.5 логарифмических единиц, значительно улучшало корреляцию ($n = 12$, $R^2 = 0.461$, $s = 0.25$). Пять из десяти удаленных соединений принадлежало комбинации I+II, два относилось к комбинации III+IV и три входило в состав комбинации V+VI. Вероятно, наибольший вклад в ошибку прогноза вносит объединение производных карбазола и тетрагидрокарбазола в одну группу. Менее значим вклад, связанный с использованием различных спейсеров для формирования конъюгатов.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования установлено, что рациональные стратегии межклассового прогноза (МПА-1 и МПА-2) в отношении диапазона прогнозируемых активностей взаимно дополняют друг друга. При использовании стратегии случайного прогноза (МПА-3) три из пяти предсказанных соединений также обнаруживаются в прогнозах МПА-1 и МПА-2. Эффективность стратегий может быть выражена в виде ряда: МПА-2 > МПА-3 > МПА-1 в соответствии с величинами стандартных отклонений или в виде ряда МПА-2 > МПА-1 > МПА-3 при использовании в качестве критерия количества предсказанных соединений. Стратегии МПА, исследованные при анализе бифармакофорных ингибиторов BChE на основе замены фармакофорной группы, а также полученные при этом оценки средне-квадратичных отклонений межклассового прогноза биоактивности могут быть использованы при поиске новых бифармакофорных физиологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

QSAR моделирование проводили на основе *in-house* компьютерных программ с использованием различных алгоритмов машинного обучения, включая множественную линейную регрессию (МЛР) [25],

случайный лес (СЛ) [26], машину опорных векторов (МОВ) [27] и гауссовский процесс (ГП) [28]. С учетом малых размеров обучающих выборок применяли только внутреннее тестирование на основе скользящего контроля с выбором по 5 (10 итераций). В качестве статистических характеристик моделей использовали: n – число соединений; R^2 – квадрат коэффициента линейной корреляции; R^2_{cv} – квадрат коэффициента линейной корреляции в условиях скользящего контроля; s – среднее квадратичное отклонение; s_{cv} – среднее квадратичное отклонение в условиях скользящего контроля; s_{pr} – среднее квадратичное отклонение межклассового прогноза; R^2_p – рандомизационный параметр [30] (100 итераций), FIT_{cv} – модифицированный критерий Фишера [31] в условиях скользящего контроля. Для оценки области применимости (ОП) модели использовали три величины: X-ОП (интервал изменения дескрипторов), Y-ОП (интервал изменения активности) и S-ОП (структурное сходство между молекулами на основе индекса Танимото (T_c) [32], рассчитанного на основе дескрипторных 10-битовых «отпечатков пальцев» с пороговым значением $T_c = 0.7$ и первым ближайшим соседом). Расчет T_c проводили исключительно на основе дескрипторов QSAR модели. При проведении межклассового прогноза активности рассматривали только молекулы, попадающие в ОП. Минимальная, максимальная и средняя величина индексов Танимото, рассчитанных с использованием всех 800 дескрипторов и первого ближайшего соседа, для комбинаций соединений (I+II)/(III+IV+V+VI), (III+IV)/(I+II+V+VI) и (V+VI)/(I+II+III+IV) составила (0.395, 0.496, 0.442), (0.440, 0.595, 0.519) и (0.499, 0.568, 0.527) соответственно.

Для описания структуры молекул, учитывая положительный опыт применения для мультитаргетных соединений [33], использовали интегралы интенсивностей спектров межатомных внутримолекулярных взаимодействий в диапазоне от 0 до 20 ангстрем с шагом 0.2 ангстрема, что приводило к появлению 100 дескрипторов, которые рассчитывали с помощью программы MOLTRA [34]. Расчет проводили с учетом 8 типов парных внутримолекулярных атомных взаимодействий: Н-акцептор–Н-акцептор (AAE, AAF), Н-донор–Н-акцептор (DAE, DAF), отрицательно заряженных атомов (Q^{-}), положительно заряженных атомов (Q^{+}), положительно и отрицательно заряженных атомов (Q^{+-}) и ван-дер-ваальсовых взаи-

модействий (VDW). Таким образом, для описания пространственной структуры каждого соединения с помощью спектров межатомных внутримолекулярных взаимодействий использовали $8 \times 100 = 800$ дескрипторов. После процедуры анализа коэффициентов корреляции дескрипторов с активностью при пороге 0.5 их число сокращалось до 15–45. Выбор дескрипторов для QSAR моделирования проводили путем перебора всех возможных комбинаций из 1–5 дескрипторов с учетом того, чтобы в модели на каждую переменную приходилось не менее четырех соединений обучающей выборки. Отбор лучших моделей осуществляли на основе максимального значения FIT_{cv} при условии, что $R^2_{cv} > 0.5$, $R^2_p > 0.5$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьев Вениамин Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-3242>

Раздольский Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3389-4659>

Казаченко Владимир Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1424-1895>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания Института физиологически активных веществ РАН 2024 года (тема № FFSG-2024-0019).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schlander M., Hernandez-Villafuerte K., Cheng C.Y., Mestre-Ferrandiz J., Baumann M. // *Pharmacoeconomics*. 2021. Vol. 39. P. 1243. doi 10.1007/s40273-021-01065-y
2. Sadybekov A.V., Katritch V. // *Nature*. 2023. Vol. 616. P. 673. doi 10.1038/s41586-023-05905-z
3. Doytchinova I. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. P. 1496. doi 10.3390/molecules27051496
4. Niazi S.K., Mariam Z. // *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17. P. 22. doi 10.3390/ph17010022
5. Baig M.H., Ahmad K., Roy S., Ashraf J.M., Adil M., Siddiqui M.H., Khan S., Kamal M.A., Provaznik I., Choi

- I.* // *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22. P. 572. doi 10.2174/1381612822666151125000550
6. *Зефирова О.Н., Зефиров Н.С.* // *Вестн. Московск. унив. Сер. 2. Химия.* 2000. Т. 41. С. 103.
7. *Hu Y., Stumpfe D., Bajorath J.* // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. P. 1238. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01437
8. *Stojanović L., Popović M., Tijanić N., Rakočević G., Kalinić M.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. P. 4629. doi 10.1021/acs.jcim.0c00622
9. *Acharya A., Yadav M., Nagpure M., Kumaresan S., Guchhait S.K.* // *Drug Discov. Today.* 2024. Vol. 29. Article no. 103845. doi 10.1016/j.drudis.2023.103845
10. *Wang Y., Jia S., Wang F., Jiang R., Yin X., Wang S., Jin R., Guo H., Tang Y., Wang Y.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. Article no. 7434. doi 10.3390/ijms25137434
11. *Floresta G., Rescifina A., Marrazzo A., Dichiaro M., Pistarà V., Pittalà V., Prezzavento O., Amata E.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 139. P. 884. doi 10.1016/j.ejmech.2017.08.053
12. *Škuta C., Cortés-Ciriano I., Dehaen W., Kříž P., van Westen G.J.P., Tetko I.V., Bender A., Svozil D.* // *J. Cheminform.* 2020. Vol. 12. P. 39. doi 10.1186/s13321-020-00443-6
13. *Zheng S., Lei Z., Ai H., Chen H., Deng D., Yang Y.* // *J. Cheminform.* 2021. Vol. 13. P. 87. doi 10.1186/s13321-021-00565-5
14. *Ryszkiewicz P., Malinowska B., Schlicker E.* // *Pharmacol. Rep.* 2023. Vol. 75. P. 755. doi 10.1007/s43440-023-00501-4
15. *Sánchez-Tejeda J.F., Sánchez-Ruiz J.F., Salazar J.R., Loza-Mejía M.A.* // *Front. Chem.* 2020. Vol. 8. P. 176. doi 10.3389/fchem.2020.00176
16. *Albertini C., Salerno A., de Sena Murteira Pinheiro P., Bolognesi M.L.* // *Med. Res. Rev.* 2021. Vol. 41. P. 2606. doi 10.1002/med.21699
17. *Zhou S., Huang G.* // *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 146. Article no. 112556. doi 10.1016/j.biopha.2021.112556
18. *Greig N.H., Lahiri D.K., Sambamurti K.* // *Int. Psychogeriatr.* 2002. Vol. 14. P. 77. doi 10.1017/s1041610203008676
19. *Makhaeva G.F., Shevtsova E.F., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Bachurin S.O., Rudy J., Richardson R.J.* // *Chem. Biol. Interact.* 2019. Vol. 308. P. 224. doi 10.1016/j.cbi.2019.05.020
20. *Bachurin S.O., Makhaeva G.F., Shevtsova E.F., Aksinenko A.Y., Grigoriev V.V., Shevtsov P.N., Goreva T.V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Pushkareva E.A., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Gabrelyan A.V., Zamoyski V.L., Dubova L.G., Rudakova E.V., Fisenko V.P., Bovina E.V., Richardson R.J.* // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 5527. doi 10.3390/molecules26185527
21. *Kiralj R., Ferreira M.M.C.* // *J. Braz. Chem. Soc.* 2009. Vol. 20. P. 770. doi 10.1590/S0103-50532009000400021
22. *Tropsha A., Gramatica P., Gombar V.K.* // *QSAR Comb. Sci.* 2003. Vol. 22. P. 69. doi 10.1002/qsar.200390007
23. *Kumar S., Manoharan A., Jayalakshmi J., Abdelgawad M.A., Mahdi W.A., Alshehri S., Ghoneim M.M., Papachen L.K., Zachariah S.M., Aneesh T.P., Mathew B.* // *RSC Adv.* 2023. Vol. 13. P. 9513. doi 10.1039/d3ra00526g
24. *Pang X., Fu H., Yang S., Wang L., Liu A.-L., Wu S., Du G.-H.* // *Molecules.* 2017. Vol. 22. P. 1254. doi 10.3390/molecules22081254
25. *Fortran Numerical Library.* <https://developer.nvidia.com/imsf-fortran-numerical-library?display=default>
26. *Random Forest.* http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc_examples/prog.f
27. *Suykens J.A.K., Vandewalle J.* // *Neural Process. Lett.* 1999. Vol. 9. P. 293. doi 10.1023/A:1018628609742
28. *Gaussian Processes for Machine Learning.* <http://gaussian-process.org/gpml/>
29. *Landrum G.A., Riniker S.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2024. Vol. 64. P. 1560. doi 10.1021/acs.jcim.4c00049
30. *Mitra I., Saha A., Roy K.* // *Mol. Simul.* 2010. Vol. 36. P. 1067. doi 10.1080/08927022.2010.503326
31. *Kubinyi H.* // *Quant. Struct. Act. Relat.* 1994. Vol. 13. P. 285. doi 10.1002/qsar.19940130306
32. *Willett P., Barnard J.M., Downs G.M.* // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1998. Vol. 38. P. 983. doi 10.1021/ci9800211
33. *Раздольский А.Н., Казаченко В.П., Страхова Н.Н., Григорьев В.Ю.* // *Современные наукоемкие технологии.* 2023. Вып. 10. С. 63. doi 10.17513/snt.39792
34. *Trepalin S.V., Razdolskii A.N., Raevskii O.A.* // *Pharm. Chem. J.* 2000. Vol. 34. P. 650. doi 10.1023/A:1010499601434

Investigation of Strategies for the Interclass Prediction of the Activity of Biparmacophore Butyrylcholinesterase Inhibitors Based on QSAR Modeling

V. Y. Grigorev^{1,*}, A. N. Razdolsky¹, and V. P. Kazachenko¹

¹ *Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

**e-mail: beng@ipac.ac.ru*

Received October 4, 2024; revised December 12, 2024; accepted December 21, 2024

Three schemes of interclass prediction of the activity of a number of biparmacophoric butyrylcholinesterase inhibitors were studied using QSAR modeling. Using machine learning methods (multiple linear regression, random forest, support vector machine and Gaussian process), QSAR models with satisfactory statistical characteristics were constructed. Based on them, rational and random interclass prediction schemes were studied. It was found that these schemes complement each other and their relative efficiency was assessed.

Keywords: interclass prediction, butyrylcholinesterase, QSAR