



ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Марченко Роман Дмитриевич

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА АЗОЛИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ
ЛИНЕЙНЫХ И КАРКАСНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

1.4.3 – органическая химия

Томск – 2022 г.

Работа выполнена в НОЦ Н.М. Кижнера федерального государственного автономного образовательного учреждения «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: **Потапов Андрей Сергеевич** – д.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров ФГБУН «Институт неорганической химии им.А.В. Николаева» Сибирского отделения Российской Академии наук (ИНХ СО РАН)

Официальные оппоненты: **Бакибаев Абдигали Абдиманатович** - д.х.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории органического синтеза ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Товбис Михаил Семенович – д.х.н., профессор кафедры органической химии и технологии органических веществ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. акад. М.Ф. Решетнева»

Защита состоится «27» июня 2022 года в ____ час., на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: просп. Ленина, 43а, Томск, 634050

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» и на сайте: dis.tpu.ru

Автореферат разослан

Ученый секретарь диссертационного совета ДС.ТПУ.09



Белянин М.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Соединения на основе азолов, содержащих в качестве гетероатомов только атомы азота, нашли широкое применение в составе медицинских препаратов и в качестве эффективных лигандов для конструирования координационных соединений. Вещества, сочетающие в себе две или более азольных групп, являются особо перспективными для синтеза металл-органических координационных полимеров (МОКП). Материалы на основе МОКП могут проявлять селективные сорбционные свойства, устойчивую каталитическую активность, практически применимые фотофизические свойства, термостойкость, биологическую активность и другие свойства.

Ограничениями для дальнейшего развития этой области являются несовершенные методы синтеза, часто характеризующиеся невысокими выходами и/или использованием ряда опасных реагентов. Некоторые потенциально перспективные органические лиганды не были выделены в чистом виде или недостаточно охарактеризованы современными физико-химическими методами. Типичными способами выделения соединений является эффективная, но трудоемкая колоночная хроматография, а также сопряженный со значительными потерями метод перекристаллизации. Имеются фрагментарные сведения о синтезе и свойствах МОКП на основе рассматриваемых азолов.

Настоящая работа направлена на восполнение пробелов в данной области знаний: совершенствование способов синтеза лигандов на основе азолов и их координационных соединений, исследование некоторых их свойств. Достижение цели и задач диссертационного исследования позволит увеличить доступность и спектр применения как органических лигандов, так и их МОКП.

Объектами исследования данной работы являются нормальные диазолилалканы, азолил-производные адамантана и их координационные соединения с ионами серебра(I), кадмия(II) и цинка(II).

Целью работы является разработка методов синтеза представителей ряда нормальных диазолилалканов, некоторых азолил-производных адамантана, а также исследование путей практического применения полученных соединений.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать методы синтеза и охарактеризовать ряд бис(1,2,3-триазилил)алканов с нормальной цепью и их бензопроизводных.
2. Разработать методы синтеза и охарактеризовать азолил-производные адамантанов и 1-адамантанкарбоновой кислоты.

3. Исследовать возможность использования бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)алканов и 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана для синтеза координационных соединений.

4. Исследовать антибактериальную активность синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

- Разработаны методики синтеза, доказано строение неизвестных ранее представителей бис(1,2,3-триазилил)алканов, бис(бензо-1,2,3-триазилил)алканов, 1,3-ди(азилил)адамантанов и 3-азилил-1-адамантанкарбоновых кислот.

- Впервые предложен способ проведения реакции алкилирования азолов алифатическими диалогенпроизводными в отсутствие растворителя.

- Впервые предложен метод селективного комплексообразования для выделения индивидуальных бис(бензо-1,2,3-триазилил)алканов со средней длиной цепи.

- Синтезированы первые представители координационных полимеров с 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантаном в качестве линкера.

- Впервые исследована противомикробная активность бис(бензо-1,2,3-триазилил)алканов, 3-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты, 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты.

Практическая значимость работы

- Разработаны удобные методы синтеза известных и новых производных азолов, не требующие использования токсичных растворителей и дорогостоящих реагентов.

- Предложен метод обогащения изомерной смеси бис(бензо-1,2,3-триазилил)алканов наиболее координационно активными лигандами, существенно упрощающий их выделение в индивидуальном виде.

- Показана эффективность использования бис(азол-1-ил)алканов для синтеза дискретных координационных соединений, линейных и двухмерных координационных полимеров, обладающих люминесцентными свойствами.

- Показан потенциал использования МОКП на основе 1,6-бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)гексана в качестве противобактериального агента с замедленным высвобождением ионов серебра.

Методология и методы исследования

В работе использованы методы органического синтеза, газовой хроматографии-масс-спектрометрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии, спектрофлуориметрии, рентгеноструктурного и рентгенофазового анализа, элементного анализа, термогравиметрического анализа, микробиологические методы исследования противомикробной активности.

Положения, выносимые на защиту

1. Методы синтеза и доказательства строения бис(1,2,3-триазилил)алканов с нормальной цепью и их бензопроизводных.
2. Методы синтеза и доказательства строения азолил-производных адамантанов и 1-адамантанкарбоновой кислоты.
3. Синтез и характеристические свойства МОКП на основе бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)алканов и 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана.

Степень достоверности и апробация результатов. Аналитические данные получены на оборудовании НИ ТПУ и Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН.

Результаты работы доложены и обсуждены на V и VI международных научно-технических конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов "Высокие технологии в современной науке и технике" (Томск, 2016 г., 2017 г.), Dombay organic conference cluster DOCC-2016 (Домбай, 2016 г.), VI всероссийской конференции молодых ученых "Материаловедение, технологии и экология в третьем тысячелетии" (Томск, 2016 г.), 7 международном симпозиуме "Наука и образование" (Владивосток, 2017 г.), The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2017 г.), III Всероссийском молодежном научном форуме «Наука будущего – наука молодых» (Нижний Новгород, 2017), 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Нижний Новгород, 2017 г.), XVIII, XIX и XX международных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2017 г., 2018 г.), V всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018 г.). Работа выполнена при финансовой поддержке Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (№121031700321-3, 121031700313-8), Российского фонда фундаментальных исследований (№ 16-33-60149 мол_а_дк).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в планировании, проведении и оптимизации экспериментов, проводил самостоятельный анализ литературных данных, интерпретацию полученных результатов исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций велись совместно с научным руководителем.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации диссертационных исследований, 2 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в РИНЦ, 13 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

Соответствие специальности 1.4.3 – органическая химия. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 7 «Выявление

закономерностей типа «структура – свойство» паспорта специальности 1.4.3 – органическая химия.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 117 страницах, содержит 29 схем, 28 рисунков и 16 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора (гл.1), обсуждения результатов (гл.2,3), экспериментальной части (гл.4), выводов и списка литературы (174 ссылки).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор методов синтеза, некоторых свойств бис(1,2,3-триазилил)алканов с гибким линкером и их бензопроизводных, пиразолил- и триазилиладамантанов, азолиладамантан карбоновых кислот. Рассматриваются координационные свойства, термическая стабильность, каталитическая, биологическая активность перечисленных соединений и их металлоорганических комплексов. **Вторая глава** содержит описание методов синтеза, доказательства строения и их обсуждение бис(азолил)алканов и азолиладамантан карбоновых кислот. В **третьей главе** описаны способы применения некоторых полученных бис(азолил)алканов и азолиладамантан карбоновых кислот, особенно в качестве лигандов для синтеза МОКП и соединений с противомикробной активностью. **Четвертая глава** содержит описание примененных экспериментальных и вычислительных методик, характеристику использованных веществ и оборудования, сведения о полученных в рамках работы соединениях.

Синтез некоторых бис(азолил)алканов и азолиладамантан карбоновых кислот

Синтез бис(1,2,3-триазилил)алканов

Метод получения заключается во взаимодействии 1,2,3-триазола с терминальными дигалогеналканами в суперосновной системе ДМСО-КОН (схема 1). Альтернативным способом получения целевых соединений является синтез в отсутствие растворителя. В рамках данной работы этот метод реализован путем механического смешения реагентов и выдержки при температуре реакции. Предлагаемые способы синтеза бис(1,2,3-триазилил)алканов конкурентоспособны по сравнению с описанными ранее в литературе, так как требуют менее пожаровзрывоопасных и менее токсичных реагентов и растворителей. Более того, предлагаемые способы позволяют получать N1,N2- и N2,N2-замещенные соединения.

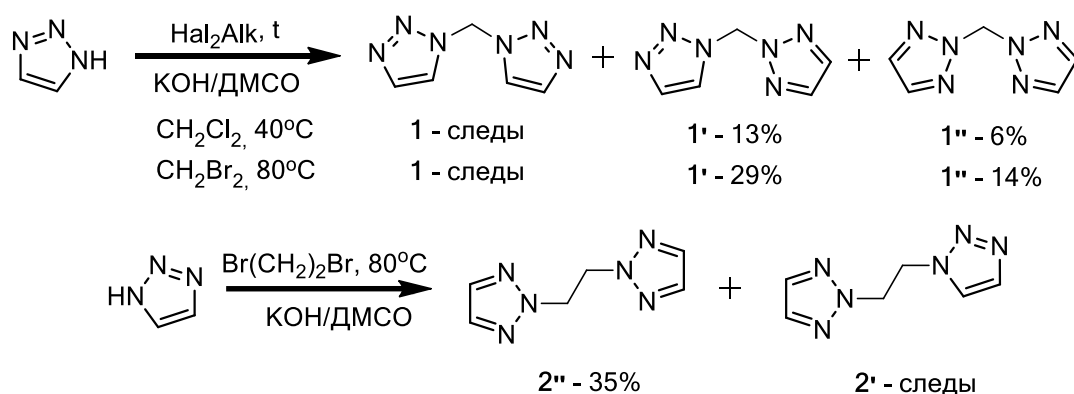


Схема 1. Синтез бис(1,2,3-триазолил)алканов в суперосновной среде

Соединения в следовых количествах **1** и **2'** зафиксированы с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Ряд изомерных продуктов **1-1''** и **2-2''** получен вследствие явления прототропной таутомерии в исходной молекуле 1,2,3-триазола. Низкие выходы при получении соединений **1-1''** обусловлены меньшей активностью атома хлора в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с бромом. Синтез соединений **2-2''** в условиях отсутствия растворителя приводит к несколько большему выходу продуктов ввиду сокращения потерь продукта при выделении (Схема 2).

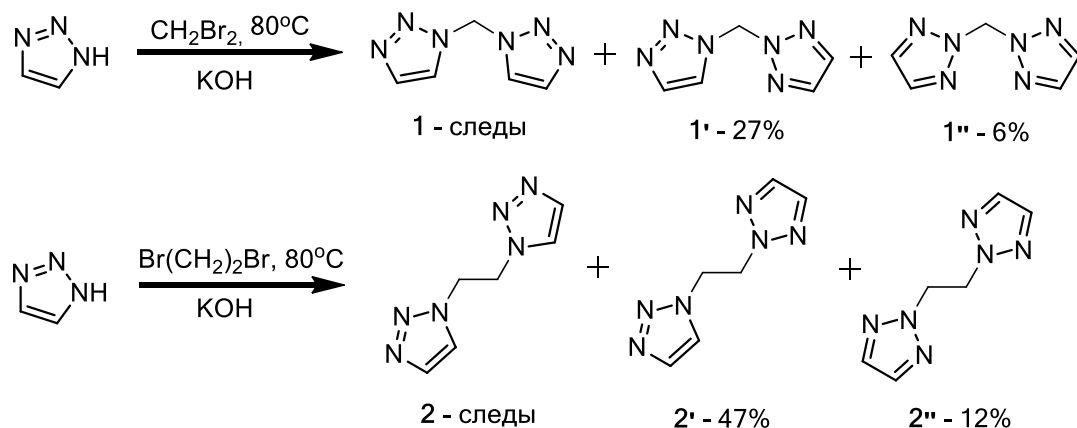


Схема 2. Синтез бис(1,2,3-триазолил)алканов в отсутствие растворителя

Изомерный состав продуктов реакции в суперосновной среде и в отсутствие растворителя, по-видимому, обусловлен различной стабильностью депротонированного субстрата и полупродукта реакции – 1-бром-2-(1,2,3-триазолил)этана. Для визуализации фракций **1-1''** и **2-2''** в процессе колоночной хроматографии показала высокую эффективность обработка пластинок ТСХ раствором CuCl_2 в ацетоне с образованием окрашенных комплексов.

Синтез нормальных бис(бензо-1,2,3-триазолил)алканов

Нами предложен эффективный способ алкилирования бензотриазола в суперосновной среде терминальными дибромалканами, содержащими от двух до восьми метиленовых групп в

углеводородном линкере (схема 3). Данный метод обеспечивает синтез с высоким выходом (80-92 %) и легко масштабируется до десятков граммов продукта.

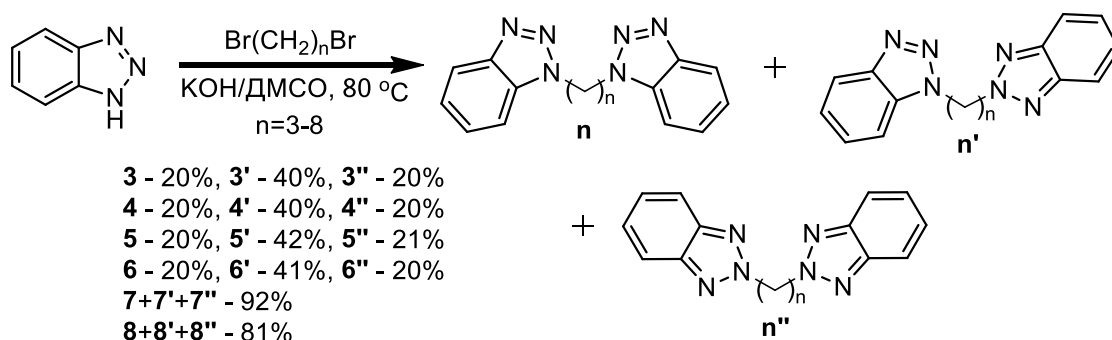


Схема 3. Синтез бис(бензотриазолил)алканов в суперосновной среде

Образование ряда изомеров **n-n'-n''** наблюдается вследствие прототропной таутомерии в молекуле субстрата – бензотриазола. Соотношение изомеров в реакционной смеси прямо определено только в случае соединений **3-3''** методом ЯМР ^1H . Характеристическими являются сигналы метиленовой группы, соединенной с бензотриазольным ядром Вта- CH_2 : **3** – 4.68 т, **3'** – 4.73 т и 4.80 т, **3''** – 4.87 т (рисунок 1). В продуктах синтеза с большей длиной линкера характеристические сигналы метиленовых групп перекрываются вследствие отсутствия влияния индукционного эффекта атомов азота бензотриазола на дистанции, превышающей три метиленовых группы.

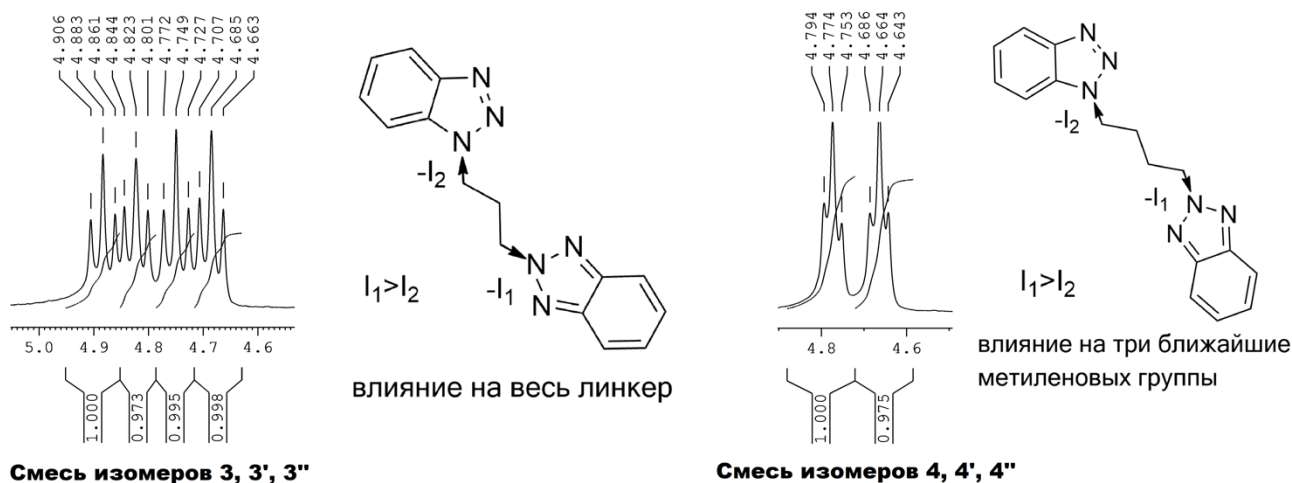


Рисунок 1. Определение соотношения изомеров методом ^1H ЯМР

В целях оптимизации условий получения температура и избыток основания варьировались на примере синтеза **3-3''** (таблица 1). Показано, что длина углеводородного линкера и избыток основания не оказывают значительного влияния на количество и состав продукта, а оптимальной из апробированных является температура 80 °С. Соотношение

изомеров **3**, **3'** и **3''** близко к статистически ожидаемому 1:2:1, что свидетельствует о практически равной стабильности 1- и 2-замещенных интермедиатов.

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза 1,3-бис(бензо-1,2,3-триазилил)пропана

Выход, %	Соотношение изомеров n:n':n''	Условия		
		Br(CH ₂) _a Br, a=...	Температура, °C	Избыток KOH
80	1:1,97:1	3	80	1,5
80	не определено	4		
83		5		
81		6		
92		7		
81		8		
77	1:1,82:0,78	3	100	2,25
82	1:1,84:0,8			3
73	1:1,94:0,83		60	1,5
69	1:1,75:0,67			
67	1:1,76:0,82		40	

Нами показана возможность синтеза наиболее перспективного для координационной химии изомера **n** в отсутствие растворителя на примере получения **3** (Схема 4). Несмотря на некоторое общее снижение выхода продуктов реакции (67 % против 80 % в ДМСО), изомерный состав продукта сдвигается в сторону образования 1,3-бис(бензотриазол-1-ил)пропана, соотношение **3:3':3''** составляет 49:42:9. Использование основания в реакции необходимо, так как в аналогичном синтезе в отсутствие KOH в реакционной смеси зафиксированы лишь следы продукта.

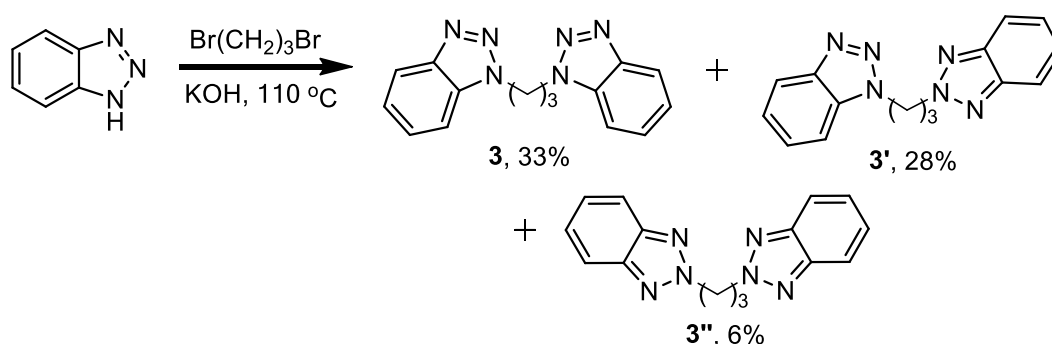


Схема 4. Синтез 1,3-бис(бензотриазолил)пропана в отсутствие растворителя

В случае реакции с 1,2-дибромэтаном ожидаемые 1,2-бис(бензотриазолил)этаны **10-10''** зафиксированы лишь в следовых количествах ввиду преобладания реакции элиминирования с образованием более стабильных N-винилбензотриазолов **9-9'** (схема 5). Уменьшение температуры реакции до 40 °C не привело к значимым изменениям в составе продукта.

Примечательно, что в аналогичном синтезе с 1,2,3-триазолом реакция алкилирования азота 1,2-дибромэтаном проходит без осложнений. Вероятно, это связано с большей возможностью делокализации заряда в молекуле бензотриазола, по сравнению с 1,2,3-триазолом.

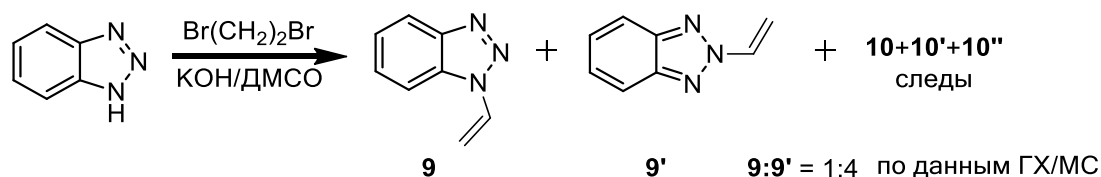


Схема 5. Синтез N-винилбензотриазолов

В качестве способа выделения изомеров бис(бензотриазолил)алканов, альтернативного колоночной хроматографии, нами предложено разделение с помощью селективного комплексообразования со свежеприготовленным раствором хлорида меди(II) (схема 6). Данный метод требует меньшего количества органических растворителей и более удобен при синтезе больших количеств вещества.

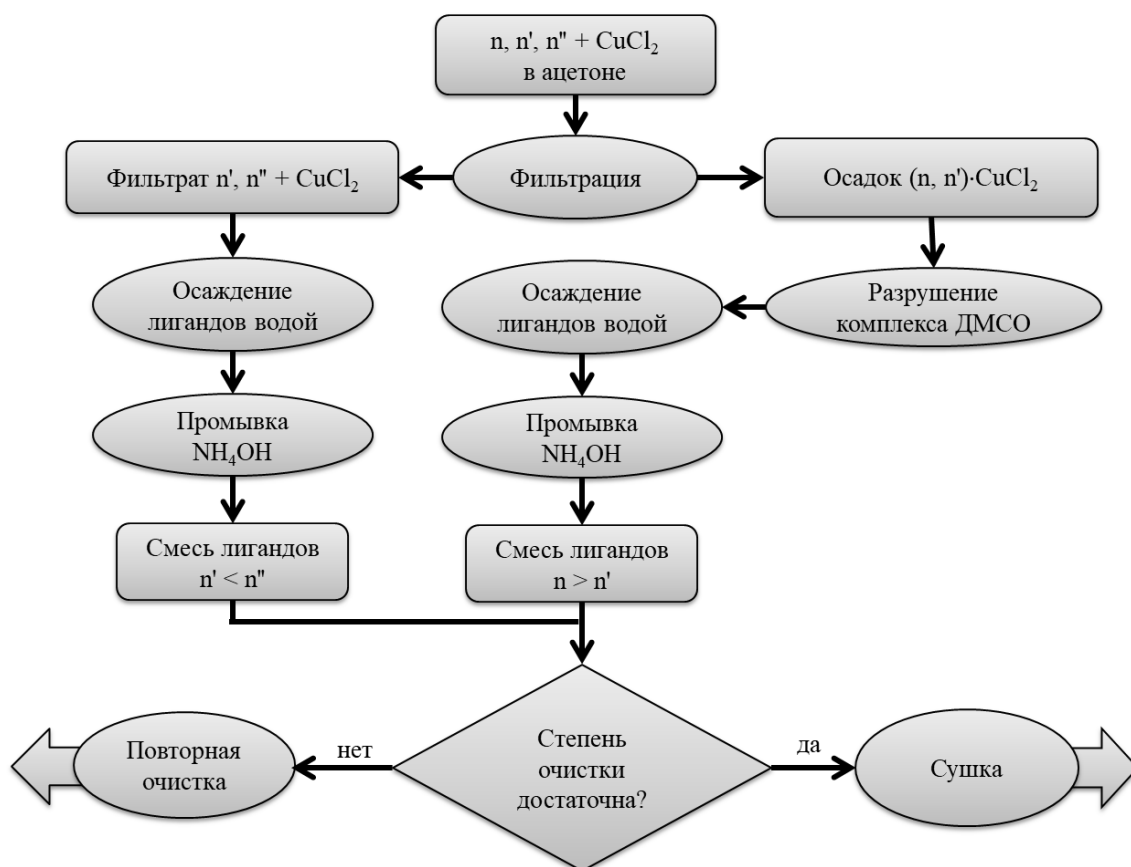


Схема 6. Выделение индивидуальных изомеров методом комплексообразования

Комплексообразование является конкурентным процессом, при котором наиболее предпочтительно образование координационных соединений с бензотриазол-1-ил-фрагментами.

Изомеры **п** легко образуют соединения с CuCl_2 , несимметричные **п'** способны к комплексообразованию в меньшей степени, **п''** не образуют координационные соединения в испытанных условиях вовсе. Комплексы легко разрушаются добавлением более сильного лиганда (например, ДМСО), остатки CuCl_2 удаляются водным NH_4OH в виде окрашенного аммиаката меди. Метод пригоден для обогащения смеси продуктов для дальнейшего разделения. Более того, путем повторения цикла разделения возможно выделение каждого изомера в индивидуальном виде, при этом после оптимизации метода для **п**-изомеров чистота после первого цикла составляет 95-100 %. Содержание изомеров оценивалось с помощью метода ГХ-МС. Общий выход продукта за цикл составляет около 90 %.

В общем случае с увеличением в растворе концентрации ионов меди(II) селективность процесса уменьшается. Важным условием для воспроизводимого комплексообразования является активное перемешивание раствора. При осаждении лигандов с линкером длиной 5 и 6 метиленовых линкеров удается выделить чистый **п** изомер за один цикл при соотношениях металл:лиганд 1:2 и 1:3 соответственно.

Синтез бис(азолил)адамантанов

Алкилирование 1,2,4-триазола 1,3-дибромадамантаном в суперосновной среде $\text{KOH}/\text{ДМСО}$ не приводит к образованию дизамещенных азолиладамантанов даже при повышении температуры. Верхний предел температурного диапазона ограничен 140-150 °С, при которых начинается катализируемое основанием разложение ДМСО. Успешный синтез проведен при высокой температуре методом сплавления. С помощью оптимизации условий реакции по температуре (120, 180 и 230 °С), влиянию неорганического (KOH) и органического (триэтиламин) основания выявлены оптимальные среди апробированных условия получения 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана (схема 7).

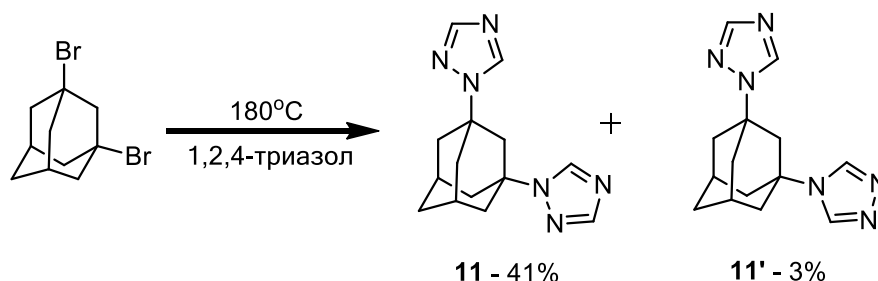


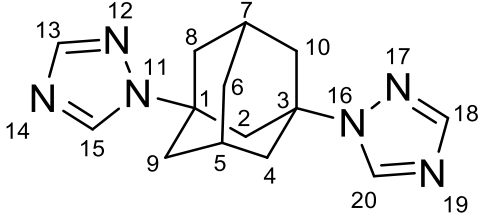
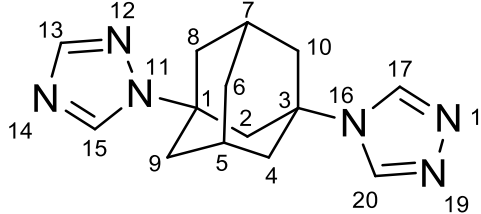
Схема 7. Синтез 1,3-бис(1,2,4-триазолил)адамантанов методом сплавления

При температуре 120 °С образования целевого продукта не зафиксировано, при 230 °С образуются большие количества примесей, в том числе неустановленной структуры. В случае использования оснований в реакционной смеси обнаружено повышенное количество гидроксипроизводных адамантана и моноазолиладамантана. Для визуализации фракций **11** и

11' в процессе колоночной хроматографии показала высокую эффективность обработка пластинок ТСХ раствором CuCl_2 в ацетоне с образованием окрашенных комплексов.

Сигналы ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **11** и **11'** интерпретированы (Таблица 2) исходя из теории электронных эффектов заместителей и квантово-химических расчетов химических сдвигов с помощью программного обеспечения Gaussian.

Таблица 2. Интерпретация сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C 1,3-бис(1,2,4-триазилил)адамантанов

					
№ атома	$\delta_{\text{расч.}}, \text{ М.Д.}$	$\delta_{\text{эксп.}}, \text{ М.Д.}$	$\delta_{\text{расч.}}, \text{ М.Д.}$	$\delta_{\text{эксп.}}, \text{ М.Д.}$	
H2	2,52	2,59-2,60	2,31	2,61	
H4, H10	2,07	м 2,20-2,31	2,05	м 2,17-2,37	
H5, H7	2,17	2,59-2,60	2,22	2,54	
H6	1,69	1,82	1,69	1,83	
H8, H9	2,07	м 2,20-2,31	2,07	м 2,17-2,37	
H13	7,74	7,95	7,72	8,20	
H15	7,78	8,23	7,70	7,95	
H18	7,74	7,95	-	-	
H17	-	-	7,95	8,39	
H20	7,78	8,23	7,95	8,39	
C1	62,7	59,58	62,5	59,3	
C2	42,3	47,18	44,0	48,24	
C3	62,7	59,58	59,6	56,87	
C4, C10	39,1	41,20	39,2	40,87	
C5, C7	37,7	29,69	32,6	34,29	
C6	32,7	34,55	32,4	29,67	
C8, C9	39,1	41,20	39,7	42,29	
C13	151,2	151,43	151,4	151,74	
C15	139,2	139,49	139,0	139,59	
C17	-	-	139,0	139,69	
C18	151,2	151,43	-	-	
C20	139,2	139,49	139,0	139,69	

Синтез 1,3-бис(бензотриазилил)адамантанов **12-12''** успешно проведен в присутствии триэтиламина при 180 °С (схема 8). При 120 °С, а также в отсутствии основания при 180 и 230 °С целевые продукты не зафиксированы. При синтезе с КОН при 180 и 230 °С, с триэтиламином при 230 °С в реакционной смеси присутствуют значительные количества 1-гидрокси-3-бензотриазилиладамантанов и других побочных продуктов.

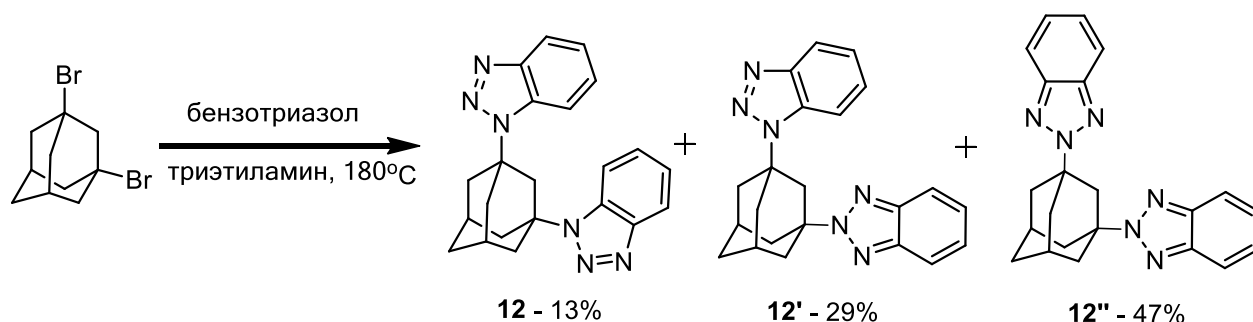


Схема 8. Синтез 1,3-бис(бензотриазолил)адамантанов методом сплавления

Сигналы ЯМР ^1H и ^{13}C для несимметричного соединения интерпретированы (Рисунок 2) исходя из теории электронных эффектов заместителей, данных корреляционной спектроскопии (COSY и HSQC), рассмотренных ранее спектров ЯМР 1,3-бис(1,2,4-триазолил)адамантанов и литературных данных.

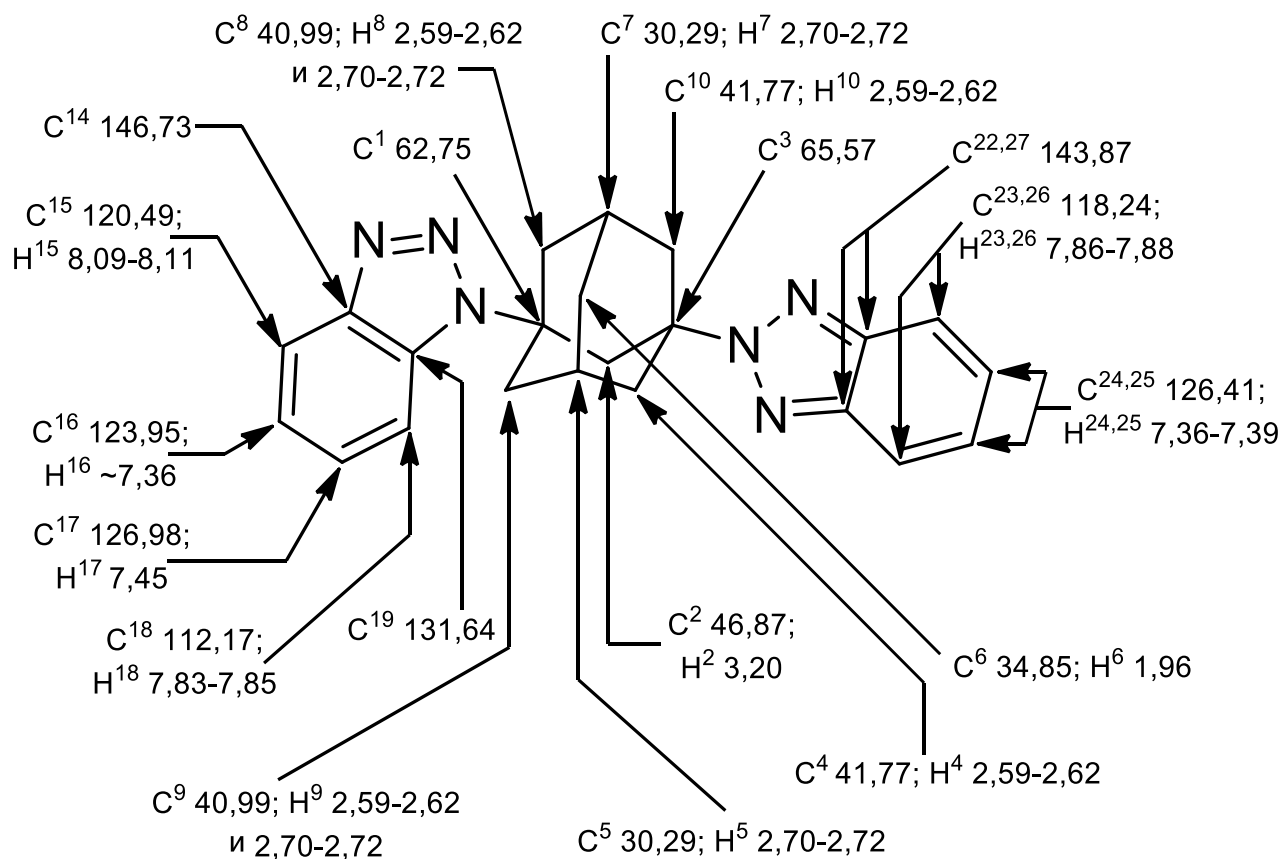


Рисунок 2. Интерпретация сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C 1-(бензотриазол-1-ил)-3-(бензотриазол-2-ил)адамантана

Данные корреляционной спектроскопии хорошо согласуются с данными, полученными методом одномерного ядерного магнитного резонанса, и позволяют с большей уверенностью интерпретировать сигналы, особенно плохо разрешенные ($\text{H}^{4,5,7,8,9,10}$). При помощи метода COSY показано слабое взаимодействие наиболее дезэкранированных атомов водорода (H^2) с атомами водорода в метиленовых группах адамантана. Предположительно, оно обусловлено

частичным пространственным перекрыванием орбиталей атомов Н2 с Н4,8,9,10, вызванным небольшими размерами молекулы и разнонаправленным акцепторным эффектом заместителей-азолов. Метод HSQC продемонстрировал химическую неэквивалентность атомов водорода Н8 и Н9 (2,59-2,62 и 2,70-2,72 мд) при эквивалентных атомах С8,9 (40,99 мд). Вероятно, этот эффект обусловлен стереохимической близостью несимметричного заместителя – N1-бензотриазола.

Получение 1,3-бис(имидазолил)адамантанов **13-13''** проводилось в условиях, аналогичных синтезу производных бензотриазола (соединения **12-12''**), а именно без основания или в присутствии неорганического (K_2CO_3) или органического (триэтиламин) основания при каждой из температур – 120, 180 и 230 °С. Скрининг продуктов реакции проводили по данным ГХ/МС.

Как и в случае с другими азолами, при 120 °С реакция не идет. В отсутствие основания следы продукта зафиксированы только при 230 °С. В реакционной массе с карбонатом калия при 180 и 230 °С обнаруживается значительное количество побочных продуктов – 1-гидрокси-3-(имидазолил)адамантанов, следы целевого продукта зафиксированы только при 230 °С. Наиболее эффективным из испытанных условий является способ получения лигандов при 180 °С в присутствии триэтиламина, а в аналогичных условиях при высокой температуре наряду с ожидаемыми продуктами неожиданно были получены этилпроизводные 1,3-бис(имидазолил)адамантанов **14** и **15** (схема 9). Ввиду низких выходов и присутствия в смеси дополнительных продуктов-этилпроизводных соединения **13-13''** в индивидуальном виде не выделялись.

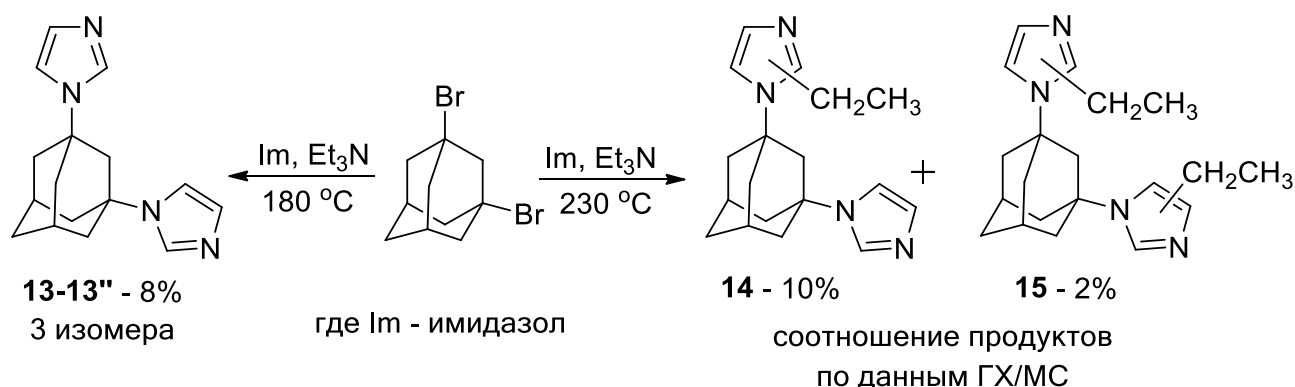


Схема 9. Синтез 1,3-бис(имидазолил)адамантанов

Синтез азолиладамантан карбоновых кислот

Нами предложен простой метод синтеза 3-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты **16** в расплавленной смеси 1,2,4-триазола и 3-бром-1-адамантанкарбоновой кислоты (схема 10). В сходных условиях также возможно получение и 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты **17**, в том числе и в присутствии органического или

неорганического основания. В отсутствие основания субстрат расходуется преимущественно в реакции элиминирования с образованием дегидроадамантан карбоновой кислоты. Использование в качестве основания гидроксида калия привело к получению, наряду с целевым продуктом, значительного количества двух неидентифицированных соединений. Оптимальным признан способ синтеза в присутствии триэтиламина. Мягкое органическое основание нейтрализует образующийся бромоводород и увеличивает реакционную способность пиразола.

В отличие от бис(азолил)алканов, (азолил)адамантан карбоновые кислоты не образуют изомеров, что упрощает их идентификацию и выделение. Синтез при более высоких температурах приводит к преобладанию реакции декарбоксилирования.

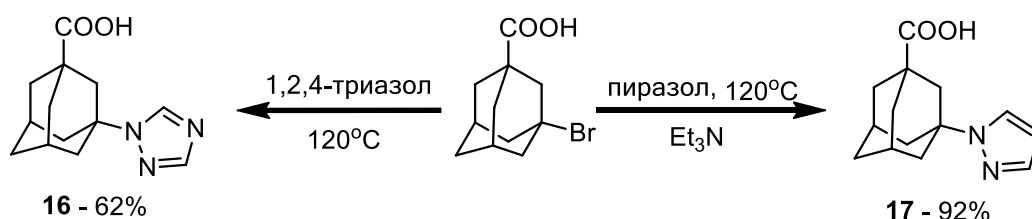


Схема 10. Синтез 1,2,4-триазол-1-ил- и пиразол-1-иладамантан карбоновых кислот

Пути практического применения некоторых бис(азолил)алканов и азолиладамантан карбоновых кислот

Некоторые свойства бис(бензотриазол-1-ил)алканов с гибким линкером

Координационные соединения бис(бензотриазолил)алканов получены в ходе реакции с нитратами кадмия(II) и серебра(I) в ацетоне или ацетонитриле (схема 11). Во всех исследованных условиях выделены только кристаллы, содержащие **n**-изомер лиганда, что подтверждает предположение о его более высокой координационной активности.

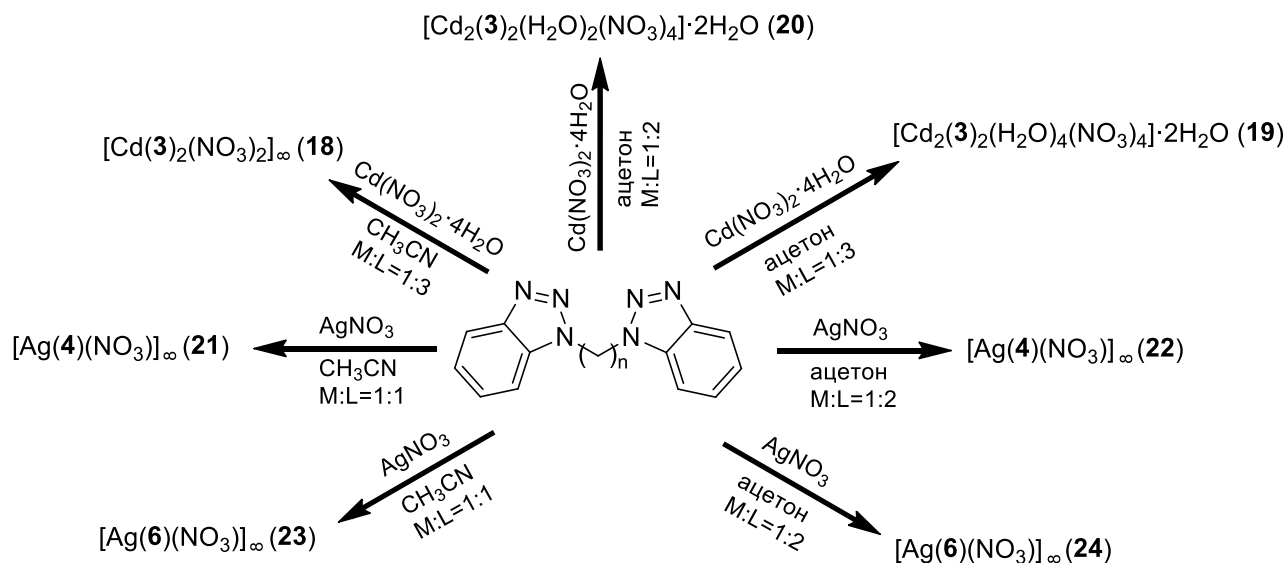


Схема 11. Синтез координационных соединений бис(бензотриазол-1-ил)алканов **3**, **4** и **6**

Комплексы кадмия(II) **18-20** получены методом медленного испарения растворителя, а комплексы серебра **21-24** образуются в стационарных условиях в течение двух недель. Все

синтезированные координационные соединения изучены методами рентгеноструктурного, рентгенофазового, элементного анализа, некоторые дополнительно охарактеризованы методами инфракрасной спектроскопии и термогравиметрического анализа. Смещение полос колебаний бензотриазольного фрагмента в ИК-спектрах комплексов в область высоких частот свидетельствует об образовании координационных связей с участием бензотриазольных циклов. Также отмечены характерные для нитрат-ионов полосы в области 1385 и 1285 см⁻¹.

Некоторые координационные характеристики и термостабильность комплексов представлены в таблице 3. Координационные соединения с бис(бензотриазол-1-ил)алканами получены с размерностями структур от дискретных до двухмерных. Наивысшую термостабильность (280°C) из исследованных показал комплекс **18** на основе нитрата кадмия и 1,3-бис(бензотриазол-1-ил)пропана, а раньше всего (100°C) начинает деградировать соединение **19** за счёт удаления гидратной влаги.

Таблица 3. Координационные соединения кадмия(II) и серебра(I) с бис(бензо-1,2,3-триазилил)алканами, исследованные в данной работе.

Комплекс	КЧ*	Состав координационной сферы атома металла**	Размерность	Термостабильность
[Cd(3) ₂ (NO ₃) ₂] _∞ (18)	7	3N (3× 3), 4O (2×NO ₃ ⁻)	1D	до 280°C
[Cd ₂ (3) ₂ (H ₂ O) ₄ (NO ₃) ₄]·2H ₂ O (19)	6	2N (2× 3), 2O (2×NO ₃ ⁻), 2O (2×H ₂ O)	0D	-4H ₂ O (до 100°C), -2H ₂ O (до 170°C)
[Cd ₂ (3) ₂ (H ₂ O) ₂ (NO ₃) ₄]·2H ₂ O (20)	7	2N (2× 3), 4O (3×NO ₃ ⁻), O (H ₂ O)	0D	не определена
[Ag(4)(NO ₃)] _∞ (21)	4 и 5	2N (2× 4), 2O (2×NO ₃ ⁻) и 2N (2× 4), 3O (2×NO ₃ ⁻)	2D	не определена
[Ag(4)(NO ₃)] _∞ (22)	4	2N (2× 4), 2O (2×NO ₃ ⁻)	2D	до 230°C
[Ag(6)(NO ₃)] _∞ (23)	3	2N (2× 6), O (NO ₃ ⁻)	2D	до 250°C
[Ag(6)(NO ₃)] _∞ (24)	5	3N (3× 6), 2O (2×NO ₃ ⁻)	2D	до 230°C

*координационное число;

Где в «3N (3×3**), 4O (2×NO₃⁻)» координация осуществлена тремя атомами азота трёх молекул лиганда 1,3-бис(бензотриазол-1-ил)пропана **3** и четырьмя атомами кислорода двух нитратных групп.

Соединения кадмия и серебра часто проявляют выраженные фотолуминесцентные свойства, в связи с чем нами были изучены спектры люминесценции в твердой фазе лигандов **3** и **6**, а также их координационных соединений **18**, **19** и **23** (рисунок 3). Для ароматических гетероциклических систем с неподеленными электронными парами на атомах азота характерно появление двух полос эмиссии в спектрах люминесценции, соответствующих релаксации из π-π* или n-π* возбужденного состояния. Оба вида переходов наблюдаются в спектрах. Во всех

случаях отмечен небольшой bathochromic shift максимума эмиссии комплексного соединения относительно свободного лиганда, обусловленный координационными взаимодействиями.

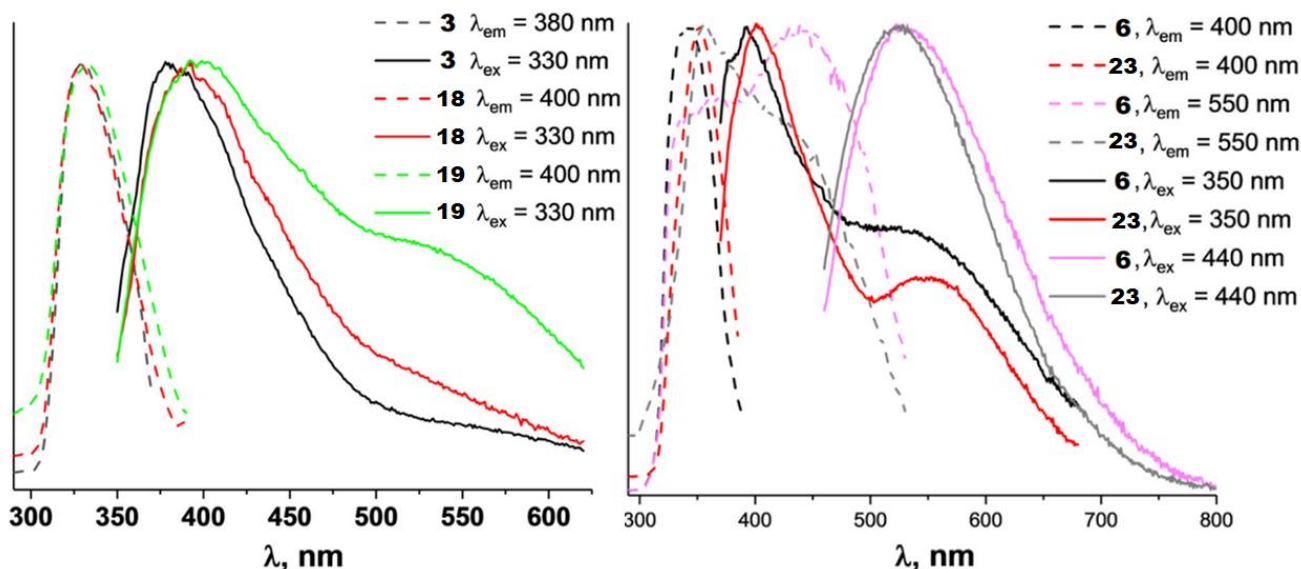


Рисунок 3. Спектры возбуждения и эмиссии фотолюминесценции соединений **3**, **6**, **18**, **19**, **23** в твердой фазе

Некоторые свойства бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантанов

1,2,4-Триазол является хорошим электронодонорным лигандом и способен образовывать устойчивые связи с ионами металлов, а адамантан является жестким линкером, обеспечивающим относительно гибких углеводородов малую вариабельность, но высокую стабильность комплексов. Координационные соединения 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана **11** получены в ходе реакции с нитратами кадмия(II) и серебра(I) в метаноле (схема 12). Комплекс с AgNO_3 получен в течение дня при нормальных условиях. Координационные полимеры $[\text{Cd}(\mathbf{11})_2(\text{NO}_3)_2]_\infty$ и $\{[\text{Cd}_2(\mathbf{11})_2(\text{NO}_3)_4(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}\}_\infty$ получены в результате сольвотермального синтеза при различных соотношениях металл-лиганд. Нами отмечена высокая воспроизводимость получения соединений кадмия(II) при умеренном варьировании соотношения металл-лиганд, времени синтеза и скорости охлаждения реакционной массы.

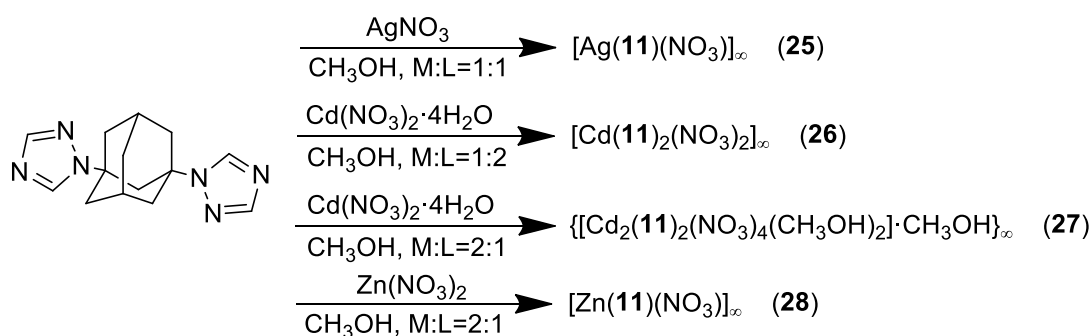


Схема 12. Синтез координационных соединений 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана **11**

Некоторые координационные характеристики и термостабильность комплексов представлены в таблице 4. Полученные координационные соединения на основе 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана имеют линейную структуру для соединений с ионами кадмия (II) и цинка (II), слоистую – с ионами серебра(I). Координационный полимер на основе кадмия **26** обладает высокой термической стабильностью (до 310°C), а кадмиевый комплекс **27**, содержащий в структуре связанную молекулу растворителя, начинает терять ее уже при 97°C). Показана меньшая термическая стабильность комплекса серебра **25** по сравнению со схожими по составу комплексами на базе 1,6-бис(бензотриазол-1-ил)гексана **22-24**.

Таблица 4. Координационные соединения кадмия(II), серебра(I) и цинка (II) с 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантаном, исследованные в данной работе

Комплекс	КЧ*	Состав координационной сферы атома металла**	Размерность	Термостабильность
[Ag(11)(NO ₃)] _∞ (25)	4	3N (3× 11), 1O (NO ₃ ⁻)	2D	до 160°C
[Cd(11) ₂ (NO ₃) ₂] _∞ (26)	7	4N (4× 11), 3O (2×NO ₃ ⁻)	1D	до 310°C
{[Cd ₂ (11) ₂ (NO ₃) ₄ (CH ₃ OH) ₂]·CH ₃ OH} _∞ (27)	7	2N (2× 11), 4O (2×NO ₃ ⁻), O (CH ₃ OH)	1D	-CH ₃ OH (до 97°C)
[Zn(11)(NO ₃) ₂] _∞ (28)	5	2N (2× 11), 3O (2×NO ₃ ⁻)	1D	не определялась

*координационное число;

где в «3N (3×11**), 1O (NO₃⁻)» координация осуществлена тремя атомами азота трёх молекул 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана **11** и одним атомом кислорода одной нитратной группы.

Люминесцентные свойства лиганда **11** и координационных полимеров **25-27** изучены в твердой фазе (Рисунок 4). Спектры возбуждения и испускания лиганда **11** содержат одиночные полосы с максимумами около 350 и 410 нм, ассоциированные с π-π* переходом в кольце 1,2,4-триазола. Спектры возбуждения и испускания координационных полимеров схожи и согласуются с внутрилигандной природой люминесценции. В отличие от спектра возбуждения лиганда с одним максимумом, в координационных полимерах наблюдается две хорошо выраженных полосы. Во всех рассматриваемых спектрах возбуждения комплексных соединений проявляется bathochromic сдвиг полосы на 370 нм по сравнению со спектром лиганда, а также появляется полоса на 270 нм, обусловленная переходом n-π* в триазольном кольце. Полоса эмиссии комплексных соединений демонстрирует bathochromic сдвиг на 40 нм при возбуждении на 370 нм. Облучение излучением с длиной волны 270 нм приводит к возникновению плеча с высокой энергией около 400 нм, вероятно, связанным с π*-n путем испускания.

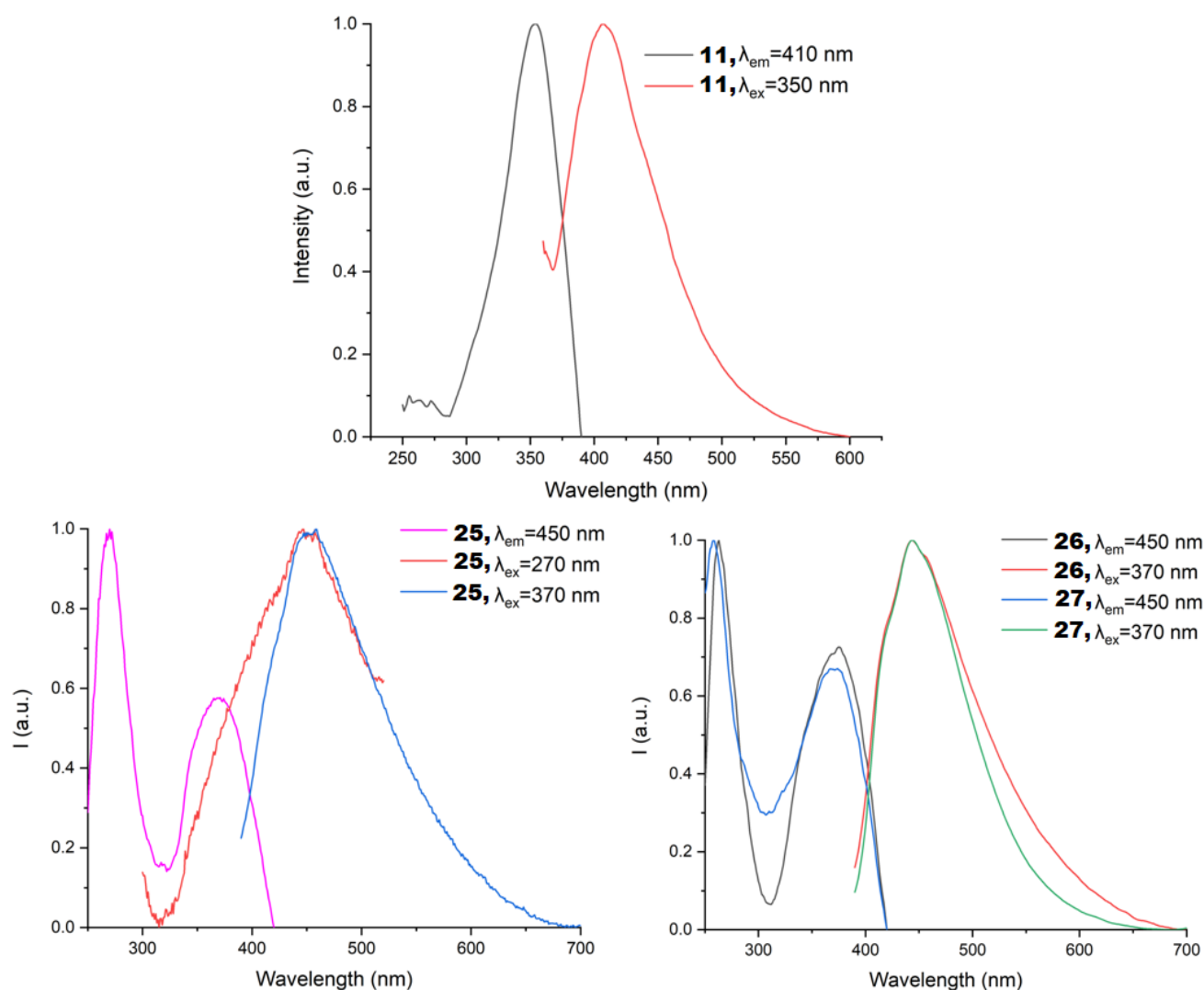


Рисунок 4. Спектры возбуждения и эмиссии фотолуминесценции соединений **11**, **25**, **26** и **27** в твердой фазе

Противомикробная активность некоторых производных азолов

Оценка противомикробной активности некоторых синтезированных соединений произведена с использованием тест-культур условно-патогенных микроорганизмов *Staphylococcus epidermidis* (ранее *albus*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans* методом серийных разведений (таблица 5). Ввиду низкой растворимости органических соединений в водных средах, испытания проведены с добавлением до 50 % ДМСО. Нами установлено, что данные концентрации ДМСО не являются препятствием для роста исследуемых микроорганизмов.

Таблица 5. Противомикробная активность производных 1,2,3-бензотриазола, 1,2,4-триазола и координационных соединений на их основе.

Тестовая культура	МИК, мкг/мл						Бактерицидный эффект, 200 мкг/мл			
	4	6	11	17	Na ⁺ 17	BtaH	29	23 (24ч)	23 (48ч)	23 (72ч)
<i>St. albus</i>	1024	1024	1024+	512	1024+	1024+	-	+	+	+
<i>E. coli</i>	1024	1024+	1024+	1024	1024+	1024+	-	-	-	-
<i>Ps. aeruginosa</i>	1024	1024	1024+	1024	1024+	1024+	-	+	+	+
<i>Kl. pneumoniae</i>	1024	512	1024+	1024	1024+	1024+	-	+	+	+
<i>C. albicans</i>	512	н.д.	н.д.	1024	1024+	1024+	-	-	-	-

где МИК – минимальная ингибирующая концентрация, показывающая бактериостатическое действие;

1024+ – МИК не достигнута;

4 – 1,4-бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)бутан

6 – 1,6-бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)гексан

11 – 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантан

23 – [Ag(6)(NO₃)]_∞

17 – 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновая кислота

Na⁺**17** – натриевая соль 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты **17**;

BtaH – бензотриазол;

29 – модельный комплекс сравнения [Ag(BtaH)NO₃].

Все испытанные индивидуальные органические вещества обладают низкой бактериостатической активностью. Механизм подавления роста культур не является специфичным и носит общетоксический характер по отношению к грамположительным (*St. albus*), грамотрицательным (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*) бактериям и грибкам (*C. albicans*). Соединения **4** и **6** обладают более сильным действием, чем незамещенный бензотриазол, что может объясняться их более высокой липофильностью и способностью проникать, встраиваться или занимать поверхность клеточной мембраны. Данное предположение подкрепляется отсутствием бактерио- и микостатического эффекта натриевой соли соединения **17**, в отличие от формы свободной кислоты. Соединение **11** не продемонстрировало бактериостатической активности, что может быть связано с природой азола – 1,2,4-триазола.

В связи с развивающейся проблемой антибиотикорезистентности остается актуальным поиск альтернативных противомикробных средств. Соединения серебра обладают значительной противомикробной эффективностью, однако различные формы соединений обладают разным уровнем токсичности для человека. Нитрат серебра (I) обладает сильным

бактерицидным действием, однако обладает высокой химической активностью, а высокая растворимость в воде ограничивает его применение.

Координационные полимеры на базе серебра могут демонстрировать бактерицидный эффект даже в гетерогенных условиях. Это является преимуществом по сравнению с AgNO_3 , который, по причине высокой растворимости, может быть быстро удален и перестанет оказывать противобактериальное действие. Для исследования свойств координационного полимера $[\text{Ag}(\mathbf{6})(\text{NO}_3)]_\infty$ (**23**) в качестве комплекса сравнения использовался модельный комплекс с бензотриазолом - $[\text{Ag}(\text{BtaH})\text{NO}_3]$ (**29**). Инокулят в питательной среде культивировался в течение суток в присутствии 200 мкг/мл исследуемого соединения серебра, затем 90% раствора удаляли (комплекс оставался в осадке) и заменяли на свежий инокулят с питательной средой. Культивирование вновь проводили в течение суток, процедуру по обновлению инокулята и питательной среды повторяли, культивировали еще сутки. Жизнеспособность микроорганизмов после эксперимента для установления бактерицидного эффекта оценивали путем посева на свежие, не содержащие ионов серебра питательные среды.

Нами показано эффективное воздействие на чувствительные к ионам серебра микроорганизмы соединения **23** (Таблица 5, выше). Отмечен устойчивый бактерицидный эффект на протяжении трех суток с обновлением каждые 24 часа контактирующей с координационным полимером жидкой культуры. Модельный комплекс $[\text{Ag}(\text{BtaH})\text{NO}_3]$ (**29**) не приводит к потере жизнеспособности ни одной из исследованных культур, возможно, по причине сильных взаимодействий металл-лиганд, препятствующих выходу ионов серебра в жидкую фазу. Данное исследование позволяет предполагать, что координационный полимер **23** может использоваться при разработке антибактериальных поверхностей, обладающих пролонгированным действием.

Выводы

1. Впервые синтезированы бис(1,2,3-триазилил)метаны и 1,2-бис(1,2,3-триазилил)этаны, установлено, что, в отличие от других азолов, преобладающими являются производные 2Н-формы 1,2,3-триазола. Показано, что изомерный состав продуктов зависит от условий проведения реакции замещения – в суперосновной среде или при сплавлении реагентов в присутствии основания.

2. Оптимизированы условия синтеза бис(бензо-1,2,3-триазилил)алканов с неразветвленным линкером длиной от 3 до 8 метиленовых групп. На примере 1,3-бис(бензотриазилил)пропана показана возможность синтеза бис(бензотриазилил)алканов в отсутствие растворителя хотя и с уменьшением общего выхода смеси изомеров с 80 до 67%, но с увеличением выхода целевого продукта 1,3-бис(бензотриазол-1-ил)пропана с 20 до 33 %. Предложен способ и оптимизированы условия выделения бис(бензотриазилил)алканов методом

селективного комплексообразования с хлоридом меди(II), позволяющего выделять индивидуальные изомеры этих соединений без использования колоночной хроматографии.

3. Показана возможность использования метода сплавления реагентов для синтеза неизвестных ранее гетероциклических производных адамантана – 1,3-ди(1,2,4-триазилил)адамантанов, 1,3-ди(бензо-1,2,3-триазилил)адамантанов, 1,3-(имидазолил)адамантанов, 3-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты и 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты.

4. Исследована бактериостатическая активность бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)алканов и показано, что 1,4-бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)бутан и 1,6-бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)гексан проявляют хотя и невысокую бактериостатическую активность, но превышающую активность незамещенного бензо-1,2,3-триазола, что обусловлено их более высокой липофильностью. 1,3-Бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантан и натриевая соль 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновой кислоты показали отсутствие бактериостатической активности, а 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантанкарбоновая кислота – низкую бактериостатическую активность.

5. Показана возможность применения синтезированных органических соединений (бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)алканов и 1,3-бис(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана) в качестве строительных блоков координационных соединений. Синтезированы дискретные, а также полимерные линейные и слоистые координационные соединения с нитратами серебра(I), кадмия(II), цинка(II), установлена их кристаллическая структура и продемонстрирована возможность их использования в качестве люминесцентных материалов.

6. Выявлен продолжительный бактерицидный эффект координационного соединения 1,6-бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)гексана с нитратом серебра по отношению к микроорганизмам *St. albus*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumonia*, указывающий на перспективность бис(бензо-1,2,3-триазол-1-ил)алканов для получения антибактериальных покрытий.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Marchenko, R.D.** 1,3-Bis(1,2,4-triazol-1-yl)adamantane / **R.D. Marchenko**, A.S. Potapov // Molbank. – 2017. – Vol. 2017. – №4. – P. M968.
2. **Marchenko, R.D.** Synthesis, structural diversity, luminescent properties and antibacterial effects of cadmium(II) and silver(I) coordination compounds with bis(1,2,3-benzotriazol-1-yl)alkanes / **R.D. Marchenko**, A.A. Lysova, D.G. Samsonenko, D.N. Dybtsev, A.S. Potapov // Polyhedron. – 2020. – Vol. 177. – P. 114330.
3. **Marchenko, R.D.** Synthesis, Crystal Structure, and Luminescence of Cadmium(II) and Silver(I) Coordination Polymers Based on 1,3-Bis(1,2,4-triazol-1-yl)adamantane / **R.D. Marchenko**, T.S. Sukhikh, A.A. Ryadun, A.S. Potapov // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – №17. – P. 5400.

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, индексируемых РИНЦ:

4. **Марченко Р.Д.** Синтез и закономерности масс-спектрометрической фрагментации 3-(1,2,4-

триазол-1-ил)-1-адамантан карбоновой кислоты / **Р.Д. Марченко**, А.С. Потапов // Южно-Сибирский научный вестник. – 2017. – Т. 20. – №4. – С. 87-90.

5. **Марченко Р.Д.** Синтез и антибактериальная активность 3-(пиразол-1-ил)-1-адамантан карбоновой кислоты / **Р.Д. Марченко**, В.И. Тропин, А.А. Ларичева, А.С. Потапов // Южно-Сибирский научный вестник. – 2018. – Т.24. – №4. – С. 373-377.

Тезисы и материалы докладов на международных и российских конференциях:

6. **Марченко Р.Д.** Получение ряда ди(бензо-1,2,3-триазолил)алканов и изучение влияния некоторых параметров синтеза на выход и изомерный состав 1,3-ди(бензо-1,2,3-триазолил)пропана / **Р.Д. Марченко**, А.С. Потапов // Материалы VI всероссийской конференции молодых ученых "Материаловедение, технологии и экология в третьем тысячелетии", 11-13 мая 2016 г, Томск: Изд-во ИОА СО РАН, 2016. – С. 181-183.

7. **Marchenko R.D.** 1,3-Bis(benzo-1,2,3-triazolyl)propane isolation by selective complexation and flash column chromatography / **R.D. Marchenko**, A.S. Potapov // Book of abstracts Dombay organic conference cluster DOCC-2016, 29 мая-4 июня 2016, Домбай. – С. 91.

8. **Марченко Р.Д.** Идентификация изомеров 1,4-бис(бензо-1,2,3-триазолил)бутана методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса / **Р.Д. Марченко**, А.С. Потапов // Сборник материалов VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы технологии и защиты окружающей среды», 24-25 ноября 2016 г, г. Чебоксары: Изд-во Чувашского университета, 2016. – С. 145-146.

9. **Марченко Р.Д.** Селективное комплексообразование как метод разделения изомеров бис(бензо-1,2,3-триазолил)алканов / **Р.Д. Марченко** // Сборник трудов V международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов "Высокие технологии в современной науке и технике", 5-7 декабря 2016 г, Томск: Изд-во SST, 2016. – С. 288-289.

10. **Marchenko, R.D.** Solvent-free synthesis method of 1,3-bis(benzo-1,2,3-triazolyl)propane / **R.D. Marchenko**, A.S. Potapov // Book of abstracts The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», 24-28 апреля 2017, Москва. – Т.1. – С. 78.

11. **Марченко Р.Д.** Синтез лигандов - производных 1,2,3-триазола / **Р.Д. Марченко** // Материалы XVIII Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», 29 мая-1 июня 2017 г, Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2017. – С. 151-152.

12. **Марченко Р.Д.** Синтез лигандов на основе производных триазола / **Р.Д. Марченко** // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего – наука молодых», 12-14 сентября 2017 г, Нижний Новгород. Москва: Изд-во ООО «Инконсалт К», 2017. – С. 265-266.

13. **Marchenko, R.D.** Synthesis of coordination polymers with bis(1,2,3-benzotriazole) ligands / **R.D. Marchenko**, A.A. Lysova, A.S. Potapov // Book of abstracts 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry, 2-6 октября 2017 г, Нижний Новгород. – P94.

14. **Марченко Р.Д.** Синтез 1,2-ди(1,2,3-триазолил)этана в отсутствие растворителя / **Р.Д. Марченко**, А.С. Потапов // Сборник научных трудов 7-го Международного симпозиума «Химия и химической образование», 17-20 октября 2017 г, Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2017. – С. 23-24.

15. **Марченко Р.Д.** Синтез ди(1,2,4-триазолил)адамантанов / **Р.Д. Марченко** // Сборник научных трудов VI Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике», 27-29 ноября 2017 г, Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2017. – С. 198-199.

16. **Марченко Р.Д.** Высокотемпературный синтез ди(1,2,4-триазол-1-ил)адамантана / **Р.Д. Марченко** // Материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», 21-24 мая 2018 г, Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2018. – С. 209-210.

17. **Марченко Р.Д.** Синтез лигандов на основе триазола с жестким углеводородным линкером / **Р.Д. Марченко**, А.С. Потапов // Сборник тезисов V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии, 10-14 сентября 2018 г, Владикавказ. – С. 200.

18. **Марченко Р.Д.** Синтез жестких лигандов на основе имидазола / **Р.Д. Марченко** // Материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», 20-23 мая 2019 г, Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2019. – С. 185-186.