



БЕЛОРУССКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ЖУРНАЛ
БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ХИМИЯ

JOURNAL
OF THE BELARUSIAN STATE UNIVERSITY

CHEMISTRY

Издается с января 1969 г.
(до 2017 г. – под названием «Вестник БГУ.
Серия 2, Химия. Биология. География»)

Выходит один раз в полугодие

1

2025

МИНСК
БГУ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор	ИВАШКЕВИЧ О. А. – доктор химических наук, академик НАН Беларуси; главный научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред учреждения БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь. E-mail: ivashkevich@bsu.by
Заместитель главного редактора	СВИРИДОВ Д. В. – доктор химических наук, член-корреспондент НАН Беларуси; декан химического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: sviridov@bsu.by
Ответственный секретарь	ВОРОБЬЕВА С. А. – кандидат химических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред учреждения БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь. E-mail: vorobyova@bsu.by

<i>Агабеков В. Е.</i>	Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.
<i>Бильдюкевич А. В.</i>	Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.
<i>Кокорин А.</i>	Институт химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия.
<i>Кулак А. И.</i>	Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.
<i>Левчик С.</i>	Научно-исследовательский центр компании «Израэл кэмикл лимитэд – индастриэл продактс», Крев-Кёр, США.
<i>Пармон В.</i>	Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия.
<i>Рогач А.</i>	Городской университет Гонконга, Гонконг, Китай.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief	IVASHKEVICH O. A. , doctor of science (chemistry), academician of the National Academy of Sciences of Belarus; chief researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems, Research Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus. E-mail: ivashkevich@bsu.by
Deputy editor-in-chief	SVIRIDOV D. V. , doctor of science (chemistry), corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus; dean of the faculty of chemistry, Belarusian State University, Minsk, Belarus. E-mail: sviridov@bsu.by
Executive secretary	VOROBYOVA S. A. , PhD (chemistry); leading researcher at the Research Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus. E-mail: vorobyova@bsu.by

<i>Agabekov V. E.</i>	Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.
<i>Bildyukevich A. V.</i>	Institute of Physical and Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.
<i>Kokorin A.</i>	Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.
<i>Kulak A. I.</i>	Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.
<i>Levchik S.</i>	Research Centre of Israel Chemicals Limited – Industrial Products, Creve Coeur, USA.
<i>Parmon V.</i>	Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.
<i>Rogach A.</i>	City University of Hong Kong, Hong Kong, China.

УДК 547.316, 547.326, 547.824, 577.112:004.942

СИНТЕЗ НОВЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АЦЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ(ТИОНОВ) И АНАЛИЗ *in silico* БИОАКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. А. ЛЕВДАНСКИЙ¹⁾, И. В. МИНЕЕВА^{1), 2)}

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Аннотация. Разработан эффективный метод получения 5-ацетил-3,4-дигидропириимидин-2(1H)-онов(тионов) на основе алифатических альдегидов, в том числе на основе β-гидроксциклопропанового альдегида, с использованием гексагидрата хлорида европия(III) как катализатора для мультикомпонентной реакции Биджинелли. Расчет *in silico* биологических свойств полученных соединений с применением электронной платформы *PassOnline* показал, что при воздействии цитохрома P450 изоформы 2J2 (CYP2J2) на исследуемые вещества возникает высокая вероятность биотрансформации этих веществ по естественному биохимическому пути, а также позволил установить, что все исследуемые соединения теоретически могут выступить агонистами целостности мембраны и стимуляторами лейкопоза и проявить цитотоксические свойства относительно многих раковых клеток. Моделирование проницаемости 5-ацетил-3,4-дигидропириимидин-2(1H)-онов(тионов) через фосфолипидный бислой при помощи электронной платформы *PerMM* показало, что все изучаемые соединения способны пассивно проникать через модельные мембраны клеток и участвовать в процессах внутриклеточной регуляции.

Образец цитирования:

Левданский АА, Минеева ИВ. Синтез новых алифатических производных 5-ацетил-3,4-дигидропириимидин-2(1H)-онов(тионов) и анализ *in silico* биоактивности полученных соединений. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2025;1:3–12.
EDN: DUBYXT

For citation:

Levdansky AA, Mineyeva IV. Synthesis of new aliphatic derivatives of 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones(thiones) and *in silico* analysis of the bioactivity of the obtained compounds. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry*. 2025;1: 3–12. Russian.
EDN: DUBYXT

Авторы:

Антон Александрович Левданский – магистрант кафедры органической химии химического факультета. Научный руководитель – И. В. Минеева.

Ирина Владимировна Минеева – доктор химических наук; профессор кафедры органической химии химического факультета¹⁾, заведующий сектором тонкого органического синтеза²⁾.

Authors:

Anton A. Levdansky, master's degree student at the department of organic chemistry, faculty of chemistry.

Iryna V. Mineyeva, doctor of science (chemistry); professor at the department of organic chemistry, faculty of chemistry^a, and head of the fine organic synthesis sector^b.
i.mineyeva@yandex.ru

Ключевые слова: мультикомпонентная реакция Биджинелли; 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы); алифатические альдегиды; 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетат; гексагидрат хлорида европия(III); электронная платформа *PerMM*; электронная платформа *PassOnline*; анализ *in silico*.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь (задание 2.2.9 государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия», № гос. регистрации 20240340).

SYNTHESIS OF NEW ALIPHATIC DERIVATIVES OF 5-ACETYL-3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2(1*H*)-ONES(THIONES) AND *in silico* ANALYSIS OF THE BIOACTIVITY OF THE OBTAINED COMPOUNDS

A. A. LEVDANSKY^a, I. V. MINEYEVA^{a, b}

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaia Street, Minsk 220006, Belarus

Corresponding author: I. V. Mineyeva (i.mineyeva@yandex.ru)

Abstract. An effective method for obtaining 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones) based on aliphatic aldehydes, including β -hydroxycyclopropane, using europium(III) chloride hexahydrate as a catalyst for the multicomponent Biginelli reaction has been developed. *In silico* calculation of the biological properties of the obtained compounds using the *PassOnline* electronic platform showed a high probability of biotransformation of the studied substances along the natural biochemical pathway when exposed to cytochrome P450 of isoform 2J2 (CYP2J2), and also that all the studied compounds can theoretically act as membrane integrity agonists, stimulators of leukopoiesis and exhibit cytotoxic properties relative to many cancer cells. Modelling of permeability through the phospholipid bilayer using the *PerMM* electronic platform of 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones) showed that all the studied compounds are capable of passively penetrating through model cell membranes and participating in intracellular regulation processes.

Keywords: multicomponent Biginelli reaction; 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones); aliphatic aldehydes; 1-(2-oxoethyl)cyclopropyl acetate; europium(III) chloride hexahydrate; *PerMM* electronic platform; *PassOnline* electronic platform; *in silico* analysis.

Acknowledgements. The research was supported by the Ministry of Education of the Republic of Belarus (assignment 2.2.9 of the state programme of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorgchemistry», state registration No. 20240340).

Введение

3,4-Дигидропиримидиноны могут быть получены с помощью мультикомпонентной реакции (МКР) Биджинелли. В классическом виде она представляет собой особый тип органических реакций, в которых ацетоуксусный эфир, ароматический альдегид и мочевины при действии сильной протонной кислоты в этаноле реагируют с образованием целевого продукта сложного строения, и является превосходным инструментом для синтезов, ориентированных на разнообразие создаваемых структурных типов и биологических свойств полученных продуктов [1–6].

Реакция Биджинелли позволяет модифицировать все участвующие в процессе реагенты. В результате этой реакции получают соединения с уникальным набором циклов и функциональных групп. Наиболее распространены вариации 1,3-дикарбонильной компоненты [1–6], альдегида [1–6] и замена мочевины на ее производные, тиомочевину, гуанидин, 5-аминотетразол и другие схожие структуры [1–6]. Из работ [1–8] известно, что продукты МКР Биджинелли, полученные при замене ацетоуксусного эфира на более активные 1,3-дикетоны, проявляют перспективные фармакологические свойства. Так, среди продуктов реакции МКР Биджинелли представлены антибактериальные агенты (1–4) [5], антиоксиданты (5–7) [5], соединения с противоопухолевыми свойствами (8–10) [2], активные блокаторы кальциевых каналов (11) (рис. 1) [8].

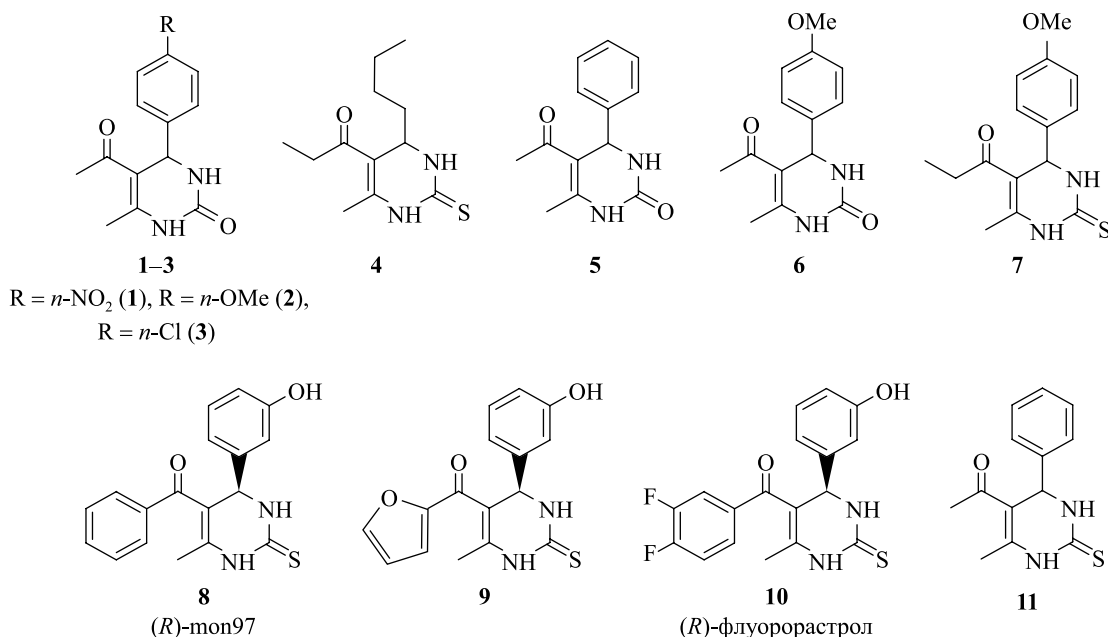


Рис. 1. Примеры биоактивных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) (1–11), полученных на основе 1,3-дикетонов и МКР Биджинелли

Fig. 1. Examples of bioactive 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones(thiones) (1–11) obtained from 1,3-diketones and multicomponent Biginelli reaction

Алифатические производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) часто являются агентами ингибирования продукции микросомальной простагландин Е2-синтазы-1 (mPGES-1) и представляют ценную альтернативу нестероидным противовоспалительным препаратам. В отличие от классических противовоспалительных средств [9] алифатические производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) не имеют серьезных побочных эффектов, но методов получения таких производных ничтожно мало [10–14].

Производные циклопропана, как биоактивные соединения, присутствуют в микроорганизмах, растениях, организмах животных, а также генерируются при первичном и вторичном метаболизме [15]. Замещенные циклопропанолаы ингибируют многие ферменты (альдегиддегидрогеназы, моноаминоксидазы, декарбоксилазы аминокислот, пептидазы, карбоксипептидазы, металлопротеины, декарбоксилазы ароматических аминокислот и гистидинкарбоксилазы, тирозинаминотрансферазы, ацил-КоА-дегидрогеназы) [15; 16]; осуществляют контроль роста растений и созревания плодов [15]; обладают инсектицидной, гербицидной, противогрибковой, фитотоксичной активностью [17; 18], а также противоопухолевым или канцерогенным действием, нейрорхимической и гормональной активностью [16].

Внимание исследователей привлекают гибридные и многофункциональные соединения, поскольку они объединяют части нескольких фармакофоров в одну молекулу. Наблюдается постоянный поиск 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов), способных проявлять новую или измененную биоактивность [6].

Цель работы состояла в том, чтобы на основе вовлечения в МКР Биджинелли ацетилацетона (**12**), гексаналя (**13**) как представителя незамещенного алифатического альдегида, а также 1-(2-оксоэтил)-циклопропилацетата (**14**) [19] как представителя алифатических альдегидов с активным циклопропанольным фрагментом синтезировать новые вещества, способные модулировать биологические процессы и обладающие совершенно новой активностью или несколькими комбинированными действиями, и для всех синтезированных соединений провести расчет биологических свойств *in silico*.

Материалы и методы исследования

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч. д. а.». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций выполняли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия). В качестве элюента использовали смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат – в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле дисперсностью 70–230 меш производства фирмы Merck (Германия) с применением смесей тех же растворителей в качестве элюентов.

Спектры ЯМР 5 % растворов исследуемых соединений в CDCl_3 или $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ регистрировали на приборе Bruker Avance 500 (США) при рабочих частотах 500 МГц (^1H) и 125 МГц (^{13}C). Химические сдвиги измеряли по шкале δ , в качестве репера использовали сигналы остаточных протонов CDCl_3 (химические сдвиги составили 7,26 и 77,0 м. д. для ^1H и ^{13}C соответственно). ИК-спектры исследуемых веществ записывали на фурье-ИК-спектрофотометрах Vertex 70, FT-IR Alpha (Bruker, США). Для ИК-спектров приведены основные характеристические полосы поглощения. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP50 (Cole-Parmer, Соединенное Королевство). Массу веществ измеряли на электронных весах AS 220/C/2/N (Radwag, Польша) с точностью до 0,1 мг. Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны проводили согласно работе [20] на электронной платформе PerMM (<http://permm.phar.umich.edu>). Прогноз биологических свойств выполняли на электронной платформе PassOnline (<http://way2drug.com/passonline/predict.php>).

Общая методика синтеза продуктов МКР Биджинелли 17–20. Раствор 0,100 г (1,0 ммоль) гексаналя (**13**) или 0,142 г (1,0 ммоль) 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетата (**14**); 0,100 г (1,0 ммоль) ацетилацетона (**12**) и 0,072 г (1,2 ммоль) мочевины (**15**) или 0,076 г (1,2 ммоль) тиомочевины (**16**); 0,5, или 0,1, или 0,15 ммоль выбранного катализатора кипятили в EtOH (3,0 мл) до завершения реакции (контроль осуществляли методом ТСХ). Смесь охлаждали, осадок отделяли и перекристаллизовывали из EtOH. Если осадок не формировался, реакцию смесь обрабатывали водой (10,0 мл), трижды экстрагировали 5,0 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические вытяжки сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли методом колоночной хроматографии (в качестве элюента использовали смесь петролейного эфира и этилацетата). Выходы продуктов приведены в табл. 1 и 2.

5-Ацетил-6-метил-4-пентил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он, или 5-ацетил-3,4-дигидропиримидинон (17). Температура плавления составляет 145–146 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3259 (ср, NH), 3113 (ср, NH), 1683 (с, C=O), 1593 (с, C=O), 1221 (с, C—O), 1160 (с, C—O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,85 (т, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $J = 6,7$ Гц), 1,18–1,58 (м, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2,25 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,26 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,25–4,34 (м, 1H, CH), 6,36 (уш. с, 1H, NH), 8,67 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,1; 19,6; 22,7; 24,3; 30,3; 31,6; 37,0; 52,0; 112,2; 145,9; 155,0; 195,2.

1-(6-Метил-4-пентил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-этан-1-он (18). Температура плавления составляет 149–151 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3282 (ср, NH), 3178 (ср, NH), 1611 (с, C=O), 1575 (с, C=S), 1176 (с, C—O), 1115 (с, C—O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,86 (т, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $J = 6,7$ Гц), 1,17–1,62 (м, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2,28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,29 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,30–4,41 (м, 1H, CH), 7,69 (уш. с, 1H, NH), 8,14 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,1; 19,4; 22,6; 24,1; 30,3; 31,5; 36,7; 52,8; 112,9; 142,3; 175,6; 195,3.

1-((5-Ацетил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил)метил)циклопропилацетат (19). Температура плавления составляет 169–171 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3240 (ср, NH), 3096 (ср, NH), 1744 (ср, C=O), 1699 (с, C=O), 1623 (с, C=O), 1261 (с, C—O), 1241 (с, C—O), 1169 (ср, C—O), 1023 (ср, C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,58 (д. д. д, 1H, CH_2 ; циклопропан, $J_1 = 10,3$ Гц, $J_2 = 7,3$ Гц, $J_3 = 6,2$ Гц), 0,79–0,87 (м, 1H, CH_2 ; циклопропан), 0,91–0,98 (м, 1H, CH_2 ; циклопропан), 1,03 (д. д. д, 1H, CH_2 ; циклопропан, $J_1 = 11,3$ Гц, $J_2 = 10,0$ Гц, $J_3 = 6,2$ Гц), 1,60 (д. д, 1H, CHCH_2C , $J_1 = 14,9$ Гц, $J_2 = 10,7$ Гц), 2,05 (с, 3H, $\text{OC}=\text{OCH}_3$), 2,08–2,13 (м, 1H, CHCH_2C), 2,26 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,48 (д. т, 1H, CH, $J_1 = 10,6$ Гц, $J_2 = 3,0$ Гц), 6,12 (уш. с, 1H, NH), 8,45 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10,6; 13,5; 19,8; 21,5; 30,5; 41,4; 50,0; 57,1; 111,8; 146,8; 154,3; 171,9; 194,5.

1-((5-Ацетил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-ил)метил)циклопропилацетат (20). Температура плавления составляет 173–175 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3370 (ср, NH), 3166 (ср, NH), 1728 (с, C=O), 1624 (с, C=O), 1551 (с, C=S), 1289 (с, C—O), 1223 (с, C—O), 1118 (с, C—O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,56 (д. д. д, 1H, CH_2 ; циклопропан, $J_1 = 13,5$ Гц, $J_2 = 8,8$ Гц, $J_3 = 5,1$ Гц), 0,81–0,88 (м, 1H, CH_2 ; циклопропан), 1,01–1,09 (м, 2H, CH_2 ; циклопропан), 1,63 (д. д, 1H, CHCH_2C , $J_1 = 14,9$ Гц, $J_2 = 10,9$ Гц), 2,02–2,05 (м, 1H, CHCH_2C), 2,08 (с, 3H, $\text{OC}=\text{OCH}_3$), 2,27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2,28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4,50 (д. т, 1H, CH, $J_1 = 10,9$ Гц, $J_2 = 3,1$ Гц), 7,79 (уш. с, 1H, NH), 8,19 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10,7; 13,6; 19,6; 21,6; 30,5; 41,3; 50,6; 56,8; 112,3; 143,2; 172,2; 176,0; 194,6.

Результаты и их обсуждение

Для поиска оптимальных условий проведения алифатического варианта МКР Биджинелли исследовали модельную реакцию с участием ацетилацетона (**12**), гексаналя (**13**) и мочевины (**15**), а также возможность замены мочевины (**15**) на тиомочевину (**16**). В качестве катализаторов выбрали некоторые малоизученные соли металлов (рис. 2, табл. 1), которые, по данным [2; 4], могли эффективно катализировать изучаемую реакцию.

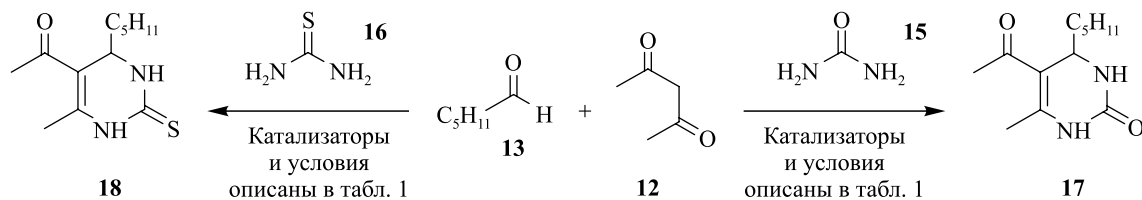


Рис. 2. Модельная МКР Биджинелли с участием ацетилацетона (12), гексаналя (13), мочевины (15) или тиомочевины (16)

Fig. 2. Model multicomponent Biginelli reaction with acetylacetone (12), hexanal (13), urea (15) or thiourea (16)

Увеличение количества катализатора, за исключением катализаторов $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, приводило к уменьшению выхода целевого продукта 17 в случае использования мочевины (15). Вероятно, такая закономерность обусловлена ростом степени енолизации ацетилацетона (12) в условиях данной реакции, что критически влияет на дальнейшие стадии процесса образования 5-ацетил-3,4-дигидропиримидинона (17). В случае использования тиомочевины (16) наблюдался закономерный рост выхода продукта 18 с увеличением количества катализатора, что, вероятно, связано с возможностью образования устойчивого комплекса тиомочевины и катализатора и с уменьшением степени енолизации ацетилацетона (12).

Таблица 1

Выход продуктов 17 и 18 МКР Биджинелли в зависимости от количества катализатора, %

Table 1

The yield of products 17 and 18 of the multicomponent Biginelli reaction depending on the amount of catalyst, %

Катализатор	Количество катализатора					
	5 мол. %		10 мол. %		15 мол. %	
	17	18	17	18	17	18
$\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	72	57	—	60	80	64
$\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	61	53	—	61	74	70
$\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	86	56	66	—	60	61
$\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	88	55	77	—	80	75
$\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	88	62	82	—	79	67

Примечания: 1. Время для завершения реакции составляло от 8 до 16 ч (контроль осуществляли методом ТСХ). 2. Прочерком обозначены эксперименты, которые не проводились.

Наиболее низкие показатели выхода продуктов 17 и 18 наблюдались при воздействии гексагидрата хлорида церия(III), поэтому далее его не использовали в работе. Лучшего результата удалось достигнуть при воздействии гексагидрата хлорида европия(III).

Замена гексагидрата хлорида европия(III) на карбонат и сульфат привела к нулевому выходу продукта, что подчеркивает роль нуклеофильного хлорид-аниона в данном превращении.

Далее в реакцию с ацетилацетоном (12) включали альдегид (14), мочевины (15) или тиомочевину (16), в результате чего синтезировали новые соединения (19 и 20), содержащие циклопропанольный фрагмент (рис. 3, табл. 2).

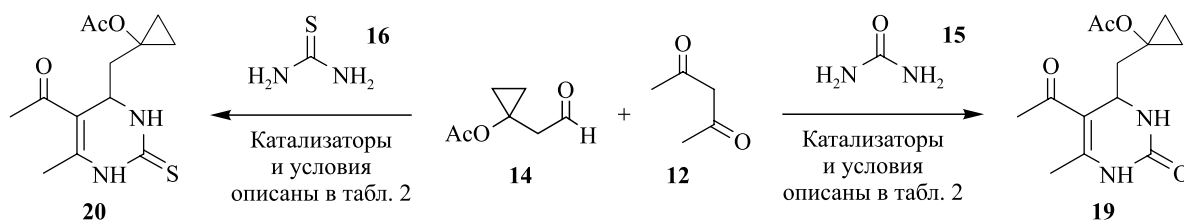


Рис. 3. Мультикомпонентная реакция Биджинелли с участием ацетилацетона (12), 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетата (14), мочевины (15) или тиомочевины (16)

Fig. 3. Multicomponent Biginelli reaction with acetylacetone (12), 1-(2-oxoethyl)cyclopropyl acetate (14), urea (15) or thiourea (16)

Таблица 2

Выход продуктов 19 и 20 МКР Биджинелли
в зависимости от количества катализатора, %

Table 2

The yield of products 19 and 20 of the multicomponent Biginelli reaction
depending on the amount of catalyst, %

Катализатор	Количество катализатора			
	5 мол. %		15 мол. %	
	19	20	19	20
$\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	67	—	—	57
$\text{InCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	53	—	—	33
$\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	71	14	74	26
$\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	69	—	—	66

Примечания: 1. Время для завершения реакции составляло от 12 до 14 ч (контроль осуществляли методом ТСХ). 2. Прочерком обозначены эксперименты, которые не проводились.

В случае с соединением **19** наиболее высокие показатели выхода продукта также наблюдались при действии гексагидрата хлорида европия(III). Увеличение количества катализатора не привело к существенному увеличению выхода продукта, поэтому для остальных катализаторов с концентрацией 15 мол. % эксперименты не проводили.

На основании выявленной в предыдущем исследовании закономерности для соединения **20** эксперименты проводили исключительно с катализаторами, имеющими концентрацию 15 мол. %. Лучший результат получили при использовании гексагидрата хлорида иттербия(III). Низкий выход соединения **20**, вероятно, связан с протекающим побочным процессом взаимодействия тиомочевины с высоколабильным альдегидом (**14**).

В ходе дальнейших исследований осуществляли теоретический расчет биосвойств для всех новых синтезированных продуктов МКР Биджинелли (табл. 3) на электронной платформе *PerMM* [20]. Расчетные данные свидетельствуют о том, что все изучаемые соединения способны пассивно проникать через модельные мембраны клеток и участвовать в процессах внутриклеточной регуляции. Максимальной энергией связывания (наименьшая энергия переноса вдоль транслокационного пути внутри мембраны) обладает соединение **18**, наличие циклопропанольного фрагмента приводит к уменьшению энергии связывания.

Таблица 3

Значения логарифмов коэффициентов проницаемости
и свободной энергии связывания продуктов МКР Биджинелли
для различного типа мембран

Table 3

Values of logarithms of permeability coefficients
and free energy of products binding of the multicomponent Biginelli reaction
for different types of membranes

Номер соединения	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Типы мембран			
		Плазматическая мембрана	ГЭБ	Caco-2	PAMPA DS
17	–3,50	–1,99	–3,60	–3,99	–3,06
18	–3,91	0,77	–2,62	–3,28	–0,51
19	–3,21	–2,28	–3,70	–4,04	–3,33
20	–3,02	–0,91	–3,22	–3,71	–2,07

Примечания: 1. Условия моделирования: pH = 7,35; T = 37 °C. Значение логарифма коэффициента проницаемости (log P) более величины –4,35 указывает на потенциальную возможность соединения к пассивному транспорту через клеточную стенку мембраны [20]. 2. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер. 3. Caco-2 – клеточная мембрана колоректальной аденокарциномы толстой кишки человека, которая используется как модель кишечного эпителиального барьера. 4. PAMPA DS – параллельный анализ проницаемости искусственной мембраны (double-sink parallel artificial membrane permeability assay). Липидный раствор состоит из 20 % раствора додекана и смеси фосфолипидов, а раствор акцептора содержит смесь поверхностно-активных веществ. Это есть модель *in vitro* пассивной трансцеллюлярной проницаемости в большом диапазоне pH.

Для оценки потенциальной биологической активности новых полученных соединений проводили комплексный анализ биологических свойств на электронной платформе *PassOnline*. Так, для каждого из исследуемых веществ (**17–20**) установлены белковые мишени, с которыми они могут взаимодействовать с вероятностью около 50 % и более. Результаты представлены в табл. 4.

Возможность исследуемых веществ быть субстратом цитохрома P450 изоформы 2J2 (CYP2J2) указывает на то, что их биотрансформация происходит по естественному биохимическому пути, поскольку эти вещества представляют собой оксигеназы, которые участвуют в метаболизме лекарств и других ксенобиотиков, а также в синтезе холестерина, стероидов и иных липидов. CYP2J2 считается важным ферментом, ответственным за метаболизм эндогенных полиненасыщенных жирных кислот в сигнальные молекулы.

Таблица 4

**Результаты возможного взаимодействия соединений 17–20 с протеинами
как прямыми и предполагаемыми мишенями**

Table 4

**Results of possible interactions of compounds 17–20 with proteins
as direct and putative targets**

Номер соединения	Протеины как прямые мишени		Протеины как предполагаемые мишени	
	Тип протеина	P_a	Тип протеина	P_a
17	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,487 5	Фермент, расщепляющий инсулин	0,590 5
	Казеинкиназа 1 альфа	0,426 2	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,467 8
18	Серин- и треонинпротеинкиназа NEK7	0,479 9	Фермент, расщепляющий инсулин	0,417 3
	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,454 0	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,335 5
19	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,740 7	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,559 6
	P-гликопротеин 1	0,401 0	Фермент, расщепляющий инсулин	0,421 6
20	Цитохром P450 изоформы 2J2	0,729 9	Подсемейство ядерных рецепторов 0, член группы B1	0,453 1
	Серин- и треонинпротеинкиназа NEK6	0,383 7	Субъединица альфа-1B потенциал-зависимого кальциевого канала N-типа, член 1 семейства A, связывающего белок-предшественник бета-амилоида A4	0,379 3
	Серин- и треонинпротеинкиназа NEK7	0,378 8		

Примечание. Здесь и далее параметр P_a показывает вероятность вещества проявлять активность.

Прогноз *in silico* токсичной активности соединений **17–20** при внутрибрюшинном, внутривенном, оральном и подкожном пути введения показал, что все исследуемые вещества являются малотоксичными и далее могут быть подвергнуты модификации для изменения профиля биологического действия.

Полученные *in silico* данные свидетельствуют о том, что соединения **17–20** с достаточной вероятностью могут проявлять цитотоксические свойства относительно многих раковых клеток (табл. 5). Наиболее перспективными для дальнейших исследований представляются соединения **18** вследствие высокой вероятности (0,594) быть активным в отношении клеток меланомы и соединения **19** вследствие высокой вероятности (0,511) быть активным в отношении клеток карциномы молочной железы.

Комплексный прогноз биологических свойств (табл. 6) показал, что соединение **17** с высокой вероятностью (0,802) может выступить стимулятором лейкопоза. Лейкопозин представляет собой тип веществ, вырабатываемых нейтрофилами при встрече с чужеродным антигеном и стимулирует костный мозг, увеличивая скорость лейкопоза, чтобы заменить нейтрофилы, которые неизбежно будут потеряны, когда они начнут подвергаться фагоцитозу чужеродные частицы.

Для соединения **18** установлена высокая вероятность (0,742) быть мукомебранным защитником, т. е. влиять на слой эпителиальных клеток и рыхлой соединительной ткани для предотвращения попадания в организм болезнетворных микроорганизмов и грязи, а также для предотвращения обезвоживания тканей организма.

Результаты моделирования показывают, что соединения **19** и **20** могут выступить агонистами целостности мембраны (с вероятностью 0,857 и 0,828 соответственно). Целостность мембран имеет решающее значение для выживания клеток, дефекты которых вызывают патологические симптомы, такие как метаболические заболевания.

Таблица 5

Результаты прогноза *in silico* цитотоксической активности соединений 17–20 относительно раковых клеток

Table 5

Results of *in silico* prediction of cytotoxic activity of compounds 17–20 against cancer cells

Номер соединения	P_a	P_i	Линия клеток	Предполагаемый результат
17	0,497	0,029	MDA-MB-231	Аденокарцинома молочной железы
	0,388	0,060	A2058	Меланома
	0,351	0,063	SK-MES-1	Плоскоклеточный рак легкого
18	0,594	0,010	SK-MEL-5	Меланома
	0,558	0,019	MDA-MB-231	Аденокарцинома молочной железы
	0,337	0,034	LOX-IMVI	Меланома
19	0,511	0,049	MCF-7	Карцинома молочной железы
	0,483	0,061	NCI-H838	Немелкоклеточный рак легкого, 3-я стадия
	0,388	0,053	UACC-257	Меланома
	0,389	0,060	A2058	Меланома
20	0,502	0,015	SK-MEL-5	Меланома
	0,516	0,048	MCF-7	Карцинома молочной железы
	0,447	0,088	NCI-H838	Немелкоклеточный рак легкого, 3-я стадия
	0,353	0,030	LOX-IMVI	Меланома
	0,378	0,057	UACC-257	Меланома

Примечание. Здесь и далее параметр P_i показывает вероятность вещества не проявлять активность.

Таблица 6

Результаты комплексного прогноза *in silico* биологических свойств соединений 17–20 и их возможного фармакологического применения

Table 6

Results of complex *in silico* prediction of biological activity of compounds 17–20 and possible pharmacological application

Номер соединения	P_a	P_i	Механизм действия вещества
17	0,802	0,003	Стимулятор лейкопоеза
	0,762	0,036	Ингибитор тестостерон-17бета-дегидрогеназы (НАДФ+)
	0,743	0,038	Мукомебранный защитник
	0,689	0,042	Ингибитор полипоропепсина
	0,689	0,073	Ингибитор убихинол-цитохром-с-редуктазы
18	0,742	0,038	Мукомебранный защитник
	0,727	0,024	Противоишемическое, церебральное действие
	0,624	0,016	Антиконвульсант

Окончание табл. 6
Ending of the table 6

Номер соединения	P_a	P_i	Механизм действия вещества
19	0,857	0,022	Агонист целостности мембраны
	0,653	0,011	Стимулятор лейкопоэза
	0,589	0,008	Ингибитор лейкопоэза
20	0,828	0,030	Агонист целостности мембраны
	0,617	0,005	Ингибитор лейкопоэза
	0,602	0,054	Противоишемическое, церебральное действие

Прогноз побочного действия фармакологических веществ на сердечно-сосудистую и гепатобилиарную систему (вероятность 0,254–0,425) выполняли с помощью подмодуля *ADVERPred*. Скорее всего, полученные результаты ограничат потенциальное терапевтическое применение препаратов. Однако ввиду уникальности структуры соединений и высокой проницаемости через мембраны их можно использовать как модельные соединения в лабораторных экспериментах.

Расчеты показали, что исследуемые соединения практически не обладают противовирусными свойствами, некоторые из них проявляют умеренно выраженные антибактериальные и фунгицидные свойства (табл. 7).

Таблица 7

**Предсказанные антибактериальные
и фунгицидные свойства соединений 17–20**

Table 7

**Predicted antibacterial
and fungicidal properties of compounds 17–20**

Номер соединения	Антибактериальные свойства соединений		Фунгицидные свойства соединений	
	Штамм	P_a	Культура	P_a
17	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,347 6	<i>Rhizopus oryzae</i>	0,295 2
	<i>Actinomyces israelii</i>	0,278 3	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,214 3
18	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,340 1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,177 9
	<i>Actinomyces israelii</i>	0,278 3	<i>Candida</i>	0,110 6
19	<i>Bacteroides stercoris</i>	0,472 6	<i>Clavispora lusitaniae</i>	0,164 5
	<i>Clostridium ramosum</i>	0,393 9	<i>Galactomyces geotrichum</i>	0,156 1
	<i>Clostridium cadaveris</i>	0,393 8		
	<i>Parabacteroides merdae</i>	0,378 5		
20	<i>Bacteroides stercoris</i>	0,486 4	<i>Galactomyces geotrichum</i>	0,145 7
	<i>Clostridium ramosum</i>	0,411 4		
	<i>Clostridium cadaveris</i>	0,399 0		
	<i>Parabacteroides merdae</i>	0,381 0		

Наиболее перспективными для дальнейших исследований могут быть соединения **19** и **20**, теоретически обладающие умеренной антибактериальной активностью относительно штамма *Bacteroides stercoris* с вероятностью 0,472 6 и 0,486 4 соответственно.

Заключение

Впервые синтезированы с помощью МКР Биджинелли и охарактеризованы современными физико-химическими методами новые 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы), содержащие малодоступный фрагмент алифатического альдегида 1-(2-оксоэтил)циклопропилацетата. Установлено, что, несмотря на использование в качестве реагента неблагоприятного для МКР Биджинелли алифатического альдегида, реакцию удастся осуществить благодаря применению практически не исследованных ранее катализаторов – галогенидов редкоземельных металлов.

С помощью комплексного анализа *in silico* биологических свойств полученных 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) выявили, что все исследуемые соединения способны проникать через биологические мембраны и участвовать во внутриклеточных взаимодействиях.

Результаты моделирования показывают, что благодаря присутствию алифатического и циклопропанольного фрагмента в 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онах(тионах) изученные вещества схожи по своим характеристикам со стимуляторами лейкопоза, мукомембранными защитниками, а также с агонистами целостности мембраны, что в совокупности имеет решающее значение для выживания клеток, дефекты которых вызывают патологические симптомы.

Расчетное взаимодействие 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) с цитохромом P450 изоформы 2J2 указывает на возможность их трансформации по оксигеназному биохимическому пути. 5-Ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны(тионы) выступают в роли естественного субстрата данного цитохрома, что характерно для многих лекарственных препаратов.

Библиографические ссылки

1. Wan J-P, Liu Y. Synthesis of dihydropyrimidinones and thiones by multicomponent reactions: strategies beyond the classical Biginelli reaction. *Synthesis*. 2010;42(23):3943–3953. DOI: 10.1055/s-0030-1258290.
2. Sandhu SS, Sandhu JS. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc*. 2012;1:66–133. DOI: 10.3998/ark.5550190.0013.103.
3. Panda SS, Khanna P, Khanna L. Biginelli reaction: a green perspective. *Current Organic Chemistry*. 2012;16(4):507–520. DOI: 10.2174/138527212799499859.
4. Nagarajaiah H, Mukhopadhyay A, Moorthy JN. Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(47):5135–5149. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.09.047.
5. Kaur R, Chaudhary S, Kumar K, Gupta MK, Rawal RK. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;132:108–134. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.03.025.
6. Chandravarkar A, Aneja T, Anilkumar G. Advances in Biginelli reaction: a comprehensive review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2024;61(1):5–28. DOI: 10.1002/jhet.4742.
7. Narkhede HI, Nevagi RJ, Kumbhare M, Kaur P. Synthesis and *in vitro* screening of novel dihydropyrimidine derivatives as potential calcium channel blockers. *Der Pharma Chemica*. 2014;6(2):221–227.
8. Singh K, Arora D, Singh K, Singh S. Genesis of dihydropyrimidinone(ψ) calcium channel blockers: recent progress in structure-activity relationships and other effects. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2009;9(1):95–106. DOI: 10.2174/138955709787001686.
9. Lauro G, Strocchia M, Terracciano S, Bruno I, Fischer K, Pergola C, et al. Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E₂ synthase-1 enzyme (mPGES-1). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;80:407–415. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.04.061.
10. Zhu Y, Pan Y, Huang S. Trimethylsilyl chloride: a facile and efficient reagent for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Synthetic Communications*. 2004;34(17):3167–3174. DOI: 10.1081/SCC-200028607.
11. Liu J, Wu F, Chen L, Hu J, Zhao L, Chen C, et al. Evaluation of dihydropyrimidin-(2*H*)-one analogues and rhodanine derivatives as tyrosinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(8):2376–2379. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.02.076.
12. Wang L, Zhou M, Chen Q, He M-Y. Facile Biginelli-type reactions catalysed by super acidic ionic liquid under solvent-free conditions. *Journal of Chemical Research*. 2012;36(12):712–714. DOI: 10.3184/174751912X13518654161237.
13. Kolosov MA, Kulyk OG, Beloborodov DA, Orlov VD. A simple and efficient one-pot synthesis of 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Journal of Chemical Research*. 2013;37(2):115–118. DOI: 10.3184/174751913X13573126386.
14. Shutalev AD, Fesenko AA, Strel'tsova ED. A general approach to 4-unsubstituted and 4-alkyl-substituted 5-acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones(ones) via α-(thio)ureidoalkylation of 1,3-diketones or β-oxoesters. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2022;58(12):695–711. DOI: 10.1007/s10593-023-03146-6.
15. Salaün J, Baird MS. Biologically active cyclopropanes and cyclopropenes. *Current Medicinal Chemistry*. 1995;2(1):511–542. DOI: 10.2174/0929867302666220216234752.
16. Salaün J. Cyclopropane derivatives and their diverse biological activities. In: Meijere A, editor. *Small ring compounds in organic synthesis VI*. Berlin: Springer; 2000. p. 2–57 (Topics in current chemistry; volume 207). DOI: 10.1007/3-540-48255-5_1.
17. Lamberth C. Small ring chemistry in crop protection. *Tetrahedron*. 2019;75(33):4365–4383. DOI: 10.1016/j.tet.2019.06.043.
18. Ganesh V, Chandrasekaran S. Recent advances in the synthesis and reactivity of vinylcyclopropanes. *Synthesis*. 2016;48(24):4347–4380. DOI: 10.1055/s-0035-1562530.
19. Минеева ИВ, Фалетров ЯВ, Старовойтова ВА, Шкуматов ВМ. Синтез новых 1,4-дигидропиридинов: оптимизация условий синтеза и *in silico* анализ биоактивности полученных соединений. *Журнал органической химии*. 2022;58(3):248–263. DOI: 10.31857/S051474922203003X.
20. Lomize AL, Hage JM, Schnitzer K, Golobokov K, LaFaive MB, Forsyth AC, et al. PerMM: a web tool and database for analysis of passive membrane permeability and translocation pathways of bioactive molecules. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019;59(7):3094–3099. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00225.

Получена 16.09.2024 / исправлена 02.11.2024 / принята 02.11.2025.
Received 16.09.2024 / revised 02.11.2024 / accepted 02.11.2025.

СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
ПОЛИ-5-ВИНИЛТЕТРАЗОЛОВ И ИХ НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВАЮ. В. ГРИГОРЬЕВ¹⁾, Д. И. ШИМАН¹⁾, И. М. ГРИГОРЬЕВА¹⁾,
Е. А. АБРАМОВИЧ¹⁾, Д. С. КОСТЕРОВА²⁾, О. А. ИВАШКЕВИЧ¹⁾¹⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь²⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Аннотация. Установлено, что растворимость поли-5-винилтетразола в органических растворителях может быть существенно расширена путем его пересаживания из диметилформамидных растворов в трифторуксусную кислоту, а также в смеси карбоновых кислот с диэтиловым эфиром, ацетоном или тетрагидрофураном. Предложены методы получения N-алкил-поли-5-винилтетразолов и обнаружено, что введение *n*-алкильного заместителя в тетразольный фрагмент поли-5-винилтетразола приводит к тому, что получаемые полимеры становятся растворимыми в широком круге органических растворителей, а их температура стеклования снижается с увеличением длины углеводородного заместителя. Разработан метод синтеза новых производных поли-5-винилтетразола, содержащих в боковой цепи как N-метилированные, так и кватернизованные (N,N'-диметил) тетразольные циклы, который позволяет получать полимеры с заданным соотношением метилированных и кватернизованных тетразольных циклов. На примере полностью и частично кватернизованных перхлоратов N,N'-диметил-поли-5-винилтетразола показано, что величина удельной теплоты их термического разложения возрастает с увеличением степени кватернизации. Результаты проведенных исследований могут быть использованы для целенаправленного синтеза N-замещенных поли-5-винилтетразолов, обладающих заданным строением и физико-химическими свойствами.

Ключевые слова: поли-5-винилтетразол; функционализация; растворимость; температура стеклования; термолиз.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь (задание 2.1.01.01 государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганхимия», № гос. регистрации 20210515).

Образец цитирования:

Григорьев ЮВ, Шиман ДИ, Григорьева ИМ, Абрамович ЕА, Костерова ДС, Ивашкевич ОА. Синтез новых функционально замещенных поли-5-винилтетразолов и их некоторые свойства. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2025;1:13–21.
EDN: NTPJWF

For citation:

Grigoriev YV, Shiman DI, Grigorieva IM, Abramovich EA, Kostrova DS, Ivashkevich OA. Synthesis and some properties of new functionally substituted poly-5-vinyltetrazoles. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2025;1:13–21. Russian.
EDN: NTPJWF

Авторы:

Юрий Викторович Григорьев – кандидат химических наук, доцент; заведующий лабораторией химии конденсированных сред.

Дмитрий Иванович Шиман – кандидат химических наук, доцент; ведущий научный сотрудник лаборатории катализа полимеризационных процессов.

Инна Михайловна Григорьева – научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Екатерина Александровна Абрамович – младший научный сотрудник центра коллективного пользования уникальным научным оборудованием.

Дарья Сергеевна Костерова – аспирантка кафедры высокомолекулярных соединений химического факультета. Научный руководитель – Д. И. Шиман.

Олег Анатольевич Ивашкевич – доктор химических наук, академик НАН Беларуси; главный научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Authors:

Yuri V. Grigoriev, PhD (chemistry), docent; head of the laboratory for chemistry of condensed systems.

azole@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-8153-835X>

Dmitriy I. Shiman, PhD (chemistry), docent; leading researcher at the laboratory of catalysis of polymerisation processes.

shimand@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0001-8810-9825>

Inna M. Grigorieva, researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

inna.61@mail.ru

Ekaterina A. Abramovich, junior researcher at the centre for collective use of unique scientific equipment.

abramekal@mail.ru

Darya S. Kostrova, postgraduate student at the department of macromolecular compounds, faculty of chemistry.

d.s.kostrova@gmail.com

Oleg A. Ivashkevich, doctor of sciences (chemistry), academician of the National Academy of Sciences of Belarus; chief researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

ivashkevich@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-5006-2715>

SYNTHESIS AND SOME PROPERTIES OF NEW FUNCTIONALLY SUBSTITUTED POLY-5-VINYLTETRAZOLES

Y. V. GRIGORIEV^a, D. I. SHIMAN^a, I. M. GRIGORIEVA^a,
E. A. ABRAMOVICH^a, D. S. KOSTEROVA^b, O. A. IVASHKEVICH^a

^aResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

^bBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: Y. V. Grigoriev (azole@bsu.by)

Abstract. It was found that the solubility of poly-5-vinyltetrazole in organic solvents can be extended by its reprecipitation from dimethylformamide solutions into trifluoroacetic acid, as well as into a mixture of carboxylic acids with diethyl ether, acetone or tetrahydrofuran. Methods for the preparation of N-alkyl-poly-5-vinyltetrazoles have been proposed. It has been found that the introduction of an *n*-alkyl substituent into the tetrazole fragment of poly-5-vinyltetrazole leads to increasing of solubility of resulted polymers in a wide range of organic solvents, while glass transition temperature of polymers decreases with increasing length of the hydrocarbon substituent. A method for the synthesis of new poly-5-vinyltetrazole derivatives containing both N-methylated and N,N'-dimethyl (quaternised) has been developed, which give possibility to obtain polymers with adjustable ratio of methylated and quaternised tetrazole cycles. It was shown that the value of specific heat of thermal decomposition of N,N'-dimethyl-poly-5-vinyltetrazolium perchlorates increases with growing degree of quaternisation. The results of these studies can be used for the synthesis of N-substituted poly-5-vinyltetrazoles with desired structure and physico-chemical properties.

Keywords: poly-5-vinyltetrazole; functionalisation; solubility; glass transition temperature; thermolysis.

Acknowledgements. The research was supported by the Ministry of Education of the Republic of Belarus (assignment 2.1.01.01 of the state programme of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry», state registration No. 20210515).

Введение

Тетразолы занимают исключительное место среди азотсодержащих гетероциклов. Высокое содержание азота наряду с высокой термической стабильностью предопределяет их перспективность в качестве строительных блоков в дизайне новых энергетических соединений и композиций [1–4]. Помимо использования в военных целях [5–7], тетразолы широко применяются в фармацевтике [8–11], а также в качестве мембран и твердых электролитов [12–15], сорбентов для извлечения солей тяжелых металлов из водных растворов [16], полупроводниковых полимеров для оптоэлектроники [17], термостабильных флуоресцентных и светочувствительных материалов [18; 19], прекурсоров металлосодержащих катализаторов [20; 21] и др. Поскольку содержание азота в тетразольном цикле составляет 80 %, производные этого гетероцикла являются перспективными соединениями для создания экологически чистых твердых топлив с улучшенными эксплуатационными характеристиками [22; 23].

Однако, несмотря на то что тетразолы к настоящему времени достаточно хорошо изучены, количество известных полимеров, содержащих этот гетероцикл, относительно невелико. Таким образом, поиск методов синтеза новых тетразолсодержащих полимеров и изучение их свойств являются весьма актуальными задачами. В продолжение наших исследований в области химии поливинилтетразолов [24] настоящая работа посвящена синтезу новых функционально замещенных поли-5-винилтетразолов (ПВТ) и изучению некоторых их свойств.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 (США) при рабочих частотах 499,83 МГц (¹H) и 125,70 МГц (¹³C), в качестве растворителя использовали (CD₃)₂SO. Элементный анализ образцов проводили на анализаторе FlashEA-1112 (Thermo Fisher Scientific, США). Температуру стеклования образцов (*T*_g) определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с помощью синхронного термического анализатора STA449-F3 Jupiter (Netzsch, Германия) со встроенной охлаждающей системой при скорости нагрева и охлаждения 10 К/мин в атмосфере гелия в тиглях Al в температурном диапазоне от –100 до +150 °С. Для установления *T*_g применяли значение второго нагрева. Калибровку калориметра проводили путем определения температур и энтальпий плавления стандартных

калибровочных образцов (дифенила, индия, олова, висмута, цинка, хлорида цезия и алюминия). Для синтетических целей использовали коммерчески доступные растворители и реагенты квалификации не ниже «ч.». Поли-5-винилтетразол получен из полиакрилонитрила с молекулярной массой около 25 000.

Алкилирование ПВТ диметилсульфатом. К перемешиваемому раствору 0,96 г (0,01 моль) ПВТ в 20 мл диметилформамида добавляли 1,65 г (0,012 моль) K_2CO_3 . Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 40 °С и прикапывали 1,51 г (0,012 моль) диметилсульфата с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 50 °С. После завершения прибавления диметилсульфата реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. По окончании процесса охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали небольшим количеством диметилформамида и фильтрат капельно осаждали в 125 мл перемешиваемого $iPrOH$. Выпавший в осадок полимер отфильтровывали, промывали на фильтре $iPrOH$ и сушили в вакууме при 70 °С. Высушенный полимер растворяли в 25 мл $CHCl_3$, центрифугировали и прозрачный центрифугат осаждали при перемешивании в 80 мл $iPrOH$. Осажденный полимер отфильтровывали, промывали $iPrOH$ и сушили при 70 °С в вакууме до постоянного веса. Получали 1,05 г (95 %) метилированного ПВТ в виде белого пушистого мелкодисперсного волокнистого порошка.

Алкилирование ПВТ *n*-бутилбромидом. К раствору 0,96 г (0,01 моль) ПВТ в 20 мл диметилформамида при перемешивании и в условиях комнатной температуры добавляли 1,65 г (0,012 моль) K_2CO_3 и 1,64 г (0,012 моль) *n*-бутилбромида. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 100 °С, охлаждали и капельно осаждали в раствор 10 мл концентрированной соляной кислоты в 200 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отделяли, измельчали, промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод и сушили в вакууме при комнатной температуре. Полученный продукт растворяли в 20 мл $CHCl_3$, фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток снова растворяли в диметилформамиде и полученный раствор капельно осаждали в 200 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отделяли, промывали дистиллированной водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получили 1,32 г (87 %) *n*-бутилированного ПВТ в виде коричневой пластичной массы.

Алкилирование ПВТ *n*-октилбромидом. К раствору 0,96 г (0,01 моль) ПВТ в 20 мл диметилформамида при перемешивании и в условиях комнатной температуры добавляли 1,65 г (0,012 моль) K_2CO_3 и 2,32 г (0,012 моль) *n*-октилбромида. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 100 °С, охлаждали и капельно осаждали в раствор 10 мл концентрированной соляной кислоты в 200 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отделяли, измельчали, промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод и сушили в вакууме при комнатной температуре. Полученный продукт растворяли в 20 мл $CHCl_3$, фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток снова растворяли в диметилформамиде и полученный раствор капельно осаждали в 200 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отделяли, промывали дистиллированной водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получили 1,7 г (82 %) *n*-октилированного ПВТ в виде резиноподобного липкого продукта.

Алкилирование ПВТ *n*-октадецилиодидом. К раствору 0,96 г (0,01 моль) ПВТ в 20 мл диметилформамида при перемешивании и в условиях комнатной температуры добавляли 1,65 г (0,012 моль) K_2CO_3 и 4,8 г (0,012 моль) *n*-октадецилиодида. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 100 °С, добавляли дистиллированную воду (100 мл) и фильтровали. Осадок растворяли в 20 мл $CHCl_3$, а фильтрат дважды экстрагировали 20 мл $CHCl_3$. Полученные растворы продукта в $CHCl_3$ объединяли, фильтровали и фильтрат осаждали в $iPrOH$. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре $iPrOH$ и сушили в вакууме. Получили 2,7 г продукта алкилирования в виде бесцветного аморфного порошка.

Перхлораты N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия. К раствору 0,55 г (0,005 моль) метилированного ПВТ в 7–8 мл диметилформамида при перемешивании капельно добавляли рассчитанное количество диметилсульфата с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 50 °С. Реакционную смесь перемешивали 0,5 ч при комнатной температуре, а затем 2 ч при 95–100 °С. По окончании процесса полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и капельно при перемешивании добавляли в раствор 10 мл $HClO_4$ в 30 мл воды. Полученную смесь выдерживали 12 ч при комнатной температуре, разбавляли 100 мл $iPrOH$ и выдерживали при комнатной температуре еще 24 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали $iPrOH$ и сушили в вакууме при 50 °С. Получили перхлораты N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия, содержание кватернизованных звеньев в которых зависит от количества использованного для проведения реакции диметилсульфата.

Результаты и их обсуждение

Поли-5-винилтетразол является жесткоцепным полимером, интенсивно разлагающимся без плавления при нагревании. В связи с этим процессы его переработки или химической модификации могут быть проведены только через растворенное состояние. Известно, что удобным и безопасным методом получения

ПВТ являются процессы полимераналогичных превращений, основанные на реакциях [2 + 3]-циклоприсоединения нитрильных групп макромолекул к соединениям, содержащим азидогруппу, и эта реакция достаточно хорошо изучена для гомополимера акрилонитрила (рис. 1) и промышленно выпускаемого сополимера акрилонитрила, используемого для производства полиакрилонитрильного волокна «Нитрон Д» марки НД-5 (завод «Полимир» ОАО «Нафтан», г. Новополоцк) [25–27]. Получаемый по описанным методикам ПВТ является растворимым только в таких полярных растворителях, как диметилформамид и диметилсульфоксид, что значительно осложняет возможности его функционализации путем полимераналогичных превращений.

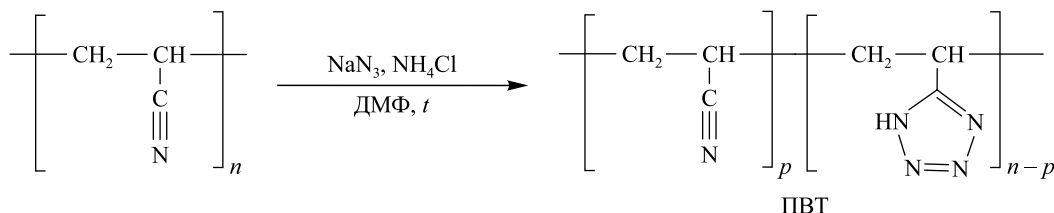


Рис. 1. Схема синтеза ПВТ

Fig. 1. Scheme of poly-5-vinyltetrazole synthesis

Мы обнаружили, что растворимость в органических растворителях ПВТ, синтезированного по известным методикам [25–27], может быть значительно расширена путем его переосаждения из диметилформамидных растворов в трифторуксусную кислоту. В качестве осадителей также можно использовать смеси муравьиной или уксусной кислот с диэтиловым эфиром, ацетоном или тетрагидрофураном в соотношении от 1 : 1 до 1 : 4. Осажденный полимер после фильтрации промывают осадителем, затем летучим растворителем (ацетон, диэтиловый эфир) и максимально быстро сушат путем интенсивного перемешивания или продувания сухого воздуха до получения белого сыпучего порошка. Окончательную сушку полимера проводят в течение 10–12 ч в вакууме при температуре 80–85 °С. Получаемый таким образом ПВТ представляет собой мелкодисперсный порошок, который является растворимым наряду с диметилформамидом и диметилсульфоксидом в ряде легколетучих растворителей, содержащих 3–5 % воды (ацетон, тетрагидрофуран, спирты и др.). При нагревании получаемых растворов наблюдается выпадение полимера в осадок, который вновь растворяется при охлаждении.

Растворимость и температура стеклования являются важными физико-химическими характеристиками полимерных материалов и существенно влияют на возможности и перспективы их практического использования. Мы изучили влияние введения алкильных заместителей различной длины (CH_3 , $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$) в тетразольные циклы ПВТ на изменение этих параметров. Соответствующие N-алкилполи-5-винилтетразолы были синтезированы путем взаимодействия ПВТ с диметилсульфатом или алкилгалогенидами (рис. 2). Наличие в структуре полученных полимеров вводимых функциональных групп подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

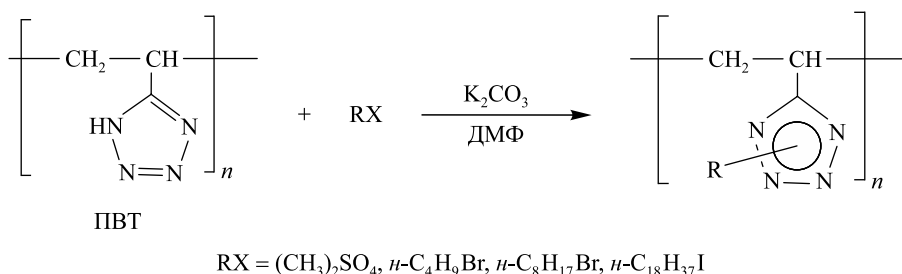


Рис. 2. Схема синтеза N-алкилированных поли-5-винилтетразолов

Fig. 2. Scheme for the synthesis of N-alkylated poly-5-vinyltetrazoles

Согласно результатам неводного кислотно-основного титрования, предложенного авторами работы [26], реакция алкилирования ПВТ диметилсульфатом и n -бутилбромидом в изученных условиях протекает практически количественно. Интересно, что метод кислотно-основного неводного титрования не работает в случае с продуктом алкилирования ПВТ n -октилбромидом: на титрование образца тратится меньше титранта, чем в холостом опыте. Это может быть объяснено тем, что n -октилированный ПВТ имеет степень алкилирования около 100 %, а полимер в растворе диметилформамида находится в глобулярном виде. При этом часть растворителя входит в состав глобул и недоступна для титранта. О высокой степени

n-октилирования ПВТ свидетельствует также тот факт, что полученный полимер растворяется в большинстве органических растворителей. При использовании октадецилдида в качестве алкилирующего агента реакция протекает не полностью в связи с нерастворимостью получаемого продукта в диметилформамиде. По данным элементного анализа, степень алкилирования в этом случае составляет около 70 %.

В отличие от исходного ПВТ, растворимого только в диметилформамиде и диметилсульфоксиде, *N*-алкил-поли-5-винилтетразолы в зависимости от длины заместителя становятся растворимыми в широком круге органических растворителей (табл. 1).

Таблица 1

Растворимость ПВТ и его *N*-алкилпроизводных

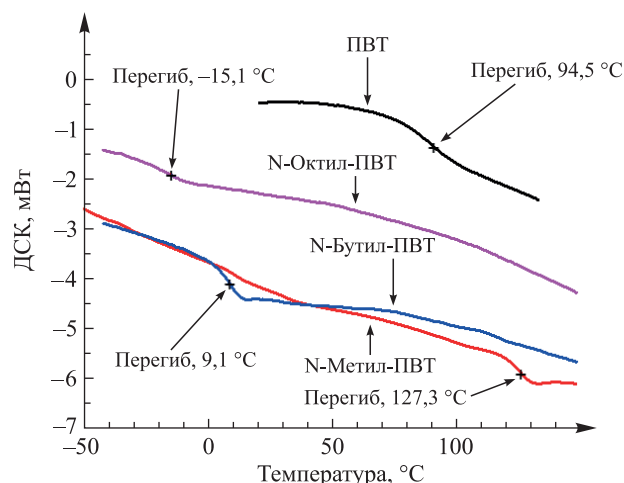
Table 1

Solubility of poly-5-vinyltetrazole and its *N*-alkyl derivatives

Растворитель	ПВТ	CH ₃ -ПВТ	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -ПВТ	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -ПВТ	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇ -ПВТ
<i>N,N</i> -Диметилформамид	+	+	+	+	–
Этиловый спирт	–	–	+	–	–
Ацетон	–	–	+	+	–
Ацетонитрил	–	+	+	+	–
Бензол	–	–	+	+	+
Хлороформ	–	+	+	+	+
Метилен хлористый	–	+	+	+	+
1,4-Диоксан	–	–	+	+	+
Этилацетат	–	–	+	+	–
Гексан	–	–	–	–	+

Для определения температур стеклования ПВТ и продуктов его метилирования, *n*-бутилирования и *n*-октилирования использовали метод ДСК (рис. 3).

Установлено, что с увеличением длины углеводородного заместителя в тетразольном цикле, входящем в состав ПВТ, температура стеклования полимера заметно снижается. Так, для ПВТ температура стеклования равна 94,5 °С, для продукта его *n*-бутилирования – 9,1 °С, для продукта его *n*-октилирования температура стеклования составила –15,1 °С. Исключением является метилированный ПВТ, у которого температура стеклования оказалась более чем на 30 °С выше, чем температура стеклования у исходного ПВТ. Следует также отметить, что в отличие от ПВТ, представляющего собой при комнатной температуре твердый стеклообразный продукт, *n*-бутилированный и *n*-октилированный ПВТ проявляют при комнатной температуре резиноподобные свойства, пластичность и образуют эластичные пленки.

Рис. 3. Кривые ДСК ПВТ и его *N*-алкилпроизводныхFig. 3. Differential scanning calorimetry curves of poly-5-vinyltetrazole and its *N*-alkyl derivatives

Несмотря на привлекательность в качестве полифункциональных материалов, методы синтеза полимеров, имеющих в своем составе кватернизованные положительно заряженные тетразольные циклы, и их свойства в настоящее время мало изучены. Недавно в работе [28] мы показали, что тетрафтороборат и перхлорат N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия, полученные исчерпывающим метилированием ПВТ диметилсульфатом, могут эффективно использоваться для селективного извлечения палладия из систем, содержащих ионы других тяжелых и переходных металлов. В продолжение этих исследований мы разработали метод синтеза новых производных ПВТ, содержащих в боковой цепи как N-метилированные, так и кватернизованные (N,N'-диметил) тетразольные циклы. Метод заключается в алкилировании N-метил-ПВТ диметилсульфатом. За счет использования различного количества вводимого в реакцию диметилсульфата данный метод позволяет получать как полностью кватернизованные, так и содержащие заданное количество кватернизованных звеньев полимеры (рис. 4). Реакция протекает в мягких условиях (40–50 °C) и практически полностью заканчивается за 3 ч.

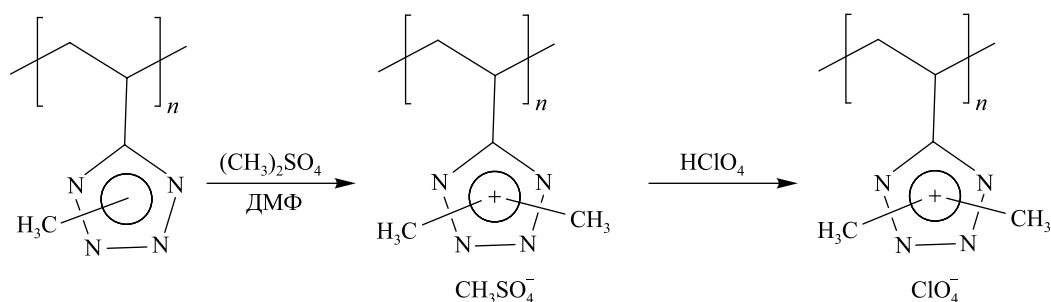


Рис. 4. Схема синтеза перхлората N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия
Fig. 4. Scheme for the synthesis of N,N'-dimethyl-poly-5-vinyltetrazolium perchlorate

Полученные перхлораты N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия независимо от степени кватернизации растворяются в диметилформамиде, диметилсульфоксиде и ацетонитриле. Согласно данным синхронного термического анализа (ДСК и термогравиметрии (ТГ)) при нагревании они экзотермично разлагаются без плавления (рис. 5). При этом величина удельной теплоты их термического разложения линейно возрастает с увеличением степени кватернизации (рис. 6). Линейный характер роста энергии разложения в зависимости от содержания исчерпывающе алкилированных групп позволяет достаточно просто рассчитывать количество кватернизованных тетразольных звеньев в составе полимера. Кинетика разложения исследованных полимеров также зависит от содержания в их составе кватернизованных тетразольных циклов, о чем свидетельствует температура начала термодеструкции (табл. 2), а также наличие 2 пиков на кривых ДСК в процессе термической деструкции образцов со степенью кватернизации 20 и 40 % (рис. 5, кривые 1 и 2).

Таблица 2

Результаты ДСК-анализа перхлоратов
N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия с различным
содержанием кватернизованных тетразольных циклов

Table 2

Results of differential scanning calorimetry
of N,N'-dimethyl-poly-5-vinyltetrazolium perchlorates
with different contents of quaternised tetrazole cycles

Содержание кватернизованных тетразольных циклов, %	Удельная энергия разложения, Дж/г	Температура начала разложения, °C	Максимум пика, °C
20	817	233,5	287,4
40	1234	247,6	269,6
60	1698	257,2	279,7
80	1951	259,4	284,5
100	2421	262,4	288,4

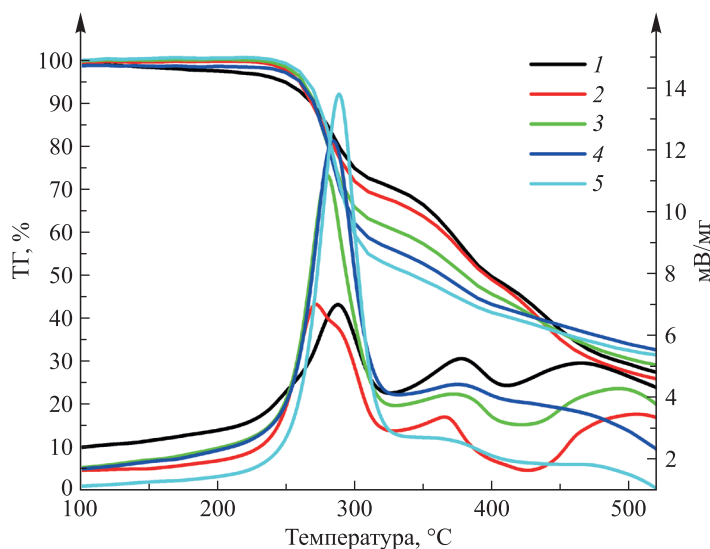


Рис. 5. Кривые ТГ и ДСК перхлоратов N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия с различным содержанием кватернизованных тетразольных циклов: ~20 % (1); ~40 % (2); ~60 % (3); ~80 % (4); ~100 % (5)

Fig. 5. Thermogravimetric and differential scanning calorimetry curves of N,N'-dimethyl-poly-5-vinyltetrazolium perchlorates with different contents of quaternised tetrazole cycles: ~20 % (1); ~40 % (2); ~60 % (3); ~80 % (4); ~100 % (5)

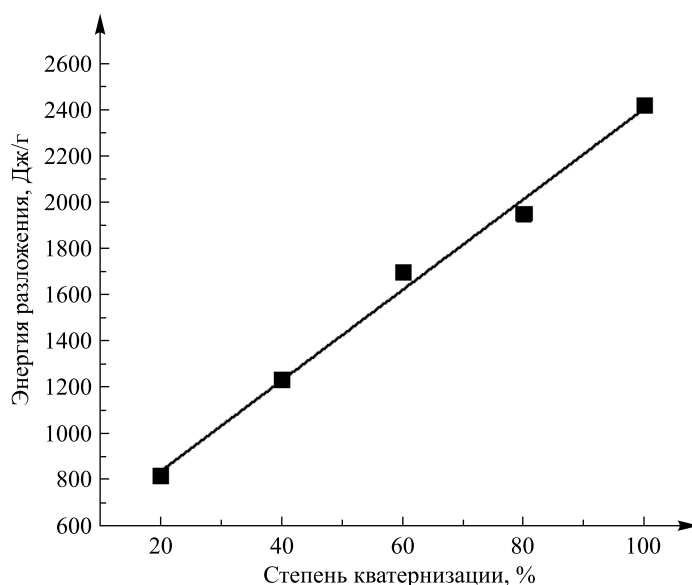


Рис. 6. Зависимость энергии разложения перхлоратов N,N'-диметил-поли-5-винилтетразолия от содержания кватернизованных тетразольных циклов

Fig. 6. Dependence of the decomposition energy of N,N'-dimethyl-poly-5-vinyltetrazolium perchlorates on the content of quaternised tetrazole cycles

Закключение

Найдено, что растворимость ПВТ в органических растворителях может быть существенно расширена путем его переосаждения из диметилформаидных растворов в трифторуксусную кислоту, а также в смеси карбоновых кислот с диэтиловым эфиром, ацетоном или тетрагидрофураном. Получаемый таким образом полимер представляет собой мелкодисперсный порошок и становится растворимым наряду с диметилформаидом и диметилсульфоксидом в ацетоне, тетрагидрофуране и спиртах, содержащих

3–5 % воды. Изучены процессы алкилирования ПВТ диметилсульфатом, *n*-бутилбромидом, *n*-октилбромидом и *n*-октадецилиодидом. Найдены условия, обеспечивающие, за исключением *n*-октадециламина, практически количественную конверсию полимера в соответствующие *N*-алкил-ПВТ. Установлено, что введение *n*-алкильного заместителя в тетразольный фрагмент ПВТ приводит к тому, что получаемые полимеры становятся растворимыми в широком круге органических растворителей, а их температура стеклования снижается с увеличением длины углеводородного заместителя. Разработан метод синтеза новых производных ПВТ, содержащих в боковой цепи как *N*-метилированные, так и исчерпывающе алкилированные (*N,N'*-диметил) тетразольные циклы, который позволяет получать полимеры с заданным соотношением метилированных и кватернизованных тетразольных циклов. На примере полностью и частично кватернизованных перхлоратов *N,N'*-диметил-поли-5-винилтетразолия показано, что величина удельной теплоты их термического разложения линейно возрастает с увеличением степени кватернизации, что позволяет достаточно просто рассчитывать содержание кватернизованных тетразольных звеньев в составе полимера.

Библиографические ссылки

1. Nazin GM, Prokudin VG, Manelis GB. Thermal stability of high-energy compounds. *Russian Chemical Bulletin*. 2000;49: 234–237. DOI: 10.1007/BF02494664.
2. Klapötke TM, Sabate CM, Stierstorfer J. Hydrogen-bonding stabilization in energetic perchlorate salts: 5-amino-1*H*-tetrazolium perchlorate and its adduct with 5-amino-1*H*-tetrazole. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. 2008;634(11):1867–1874. DOI: 10.1002/zaac.200800228.
3. Klapötke TM, Sproll SM. Nitrogen-rich polymers based on 5-bromo-1-vinyl-1*H*-tetrazole. *European Journal of Organic Chemistry*. 2010;6:1169–1175. DOI: 10.1002/ejoc.200901226.
4. Cheng T. Review of novel energetic polymers and binders – high energy propellant ingredients for the new space race. *Designed Monomers and Polymers*. 2019;22(1):54–65. DOI: 10.1080/15685551.2019.1575652.
5. Köhler J, Meyer R, Homburg A. *Explosivstoffe*. 10th edition. Weinheim: Wiley-VCH; 2008. 439 p.
6. Singh RP, Verma RD, Meshri DT, Shreeve JM. Energetic nitrogen-rich salts and ionic liquids. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006;45(22):3584–3601. DOI: 10.1002/anie.200504236.
7. Singh RP, Gao H, Meshri DT, Shreeve JM. Tetrazolium-based heterocycles. In: Klapötke TM, editor. *High energy density materials*. Berlin: Springer; 2007. p. 52–63 (Structure and bonding; volume 125). DOI: 10.1007/430_2006_055.
8. Alabaster CT, Bell AS, Campbell SF, Ellis P, Henderson CG, Morris DS, et al. 2(1*H*)-Quinolinones with cardiac stimulant activity. 2. Synthesis and biological activities of 6-(*N*-linked, five-membered heteroaryl) derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1989;32(3):575–583. DOI: 10.1021/jm00123a011.
9. Uchida M, Komatsu M, Morita S, Kanbe T, Nagakawa K. Studies on gastric antiulcer active agents. II. Synthesis of tetrazole alkanamides and related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1989;37(2):322–326. DOI: 10.1248/cpb.37.322.
10. Popova EA, Trifonov RE, Ostrovskii VA. Tetrazoles for biomedicine. *Russian Chemical Reviews*. 2019;88(6):644–676. DOI: 10.1070/RCR4864.
11. Truica-Marasescu F, Wertheimer MR. Nitrogen-rich plasma-polymer films for biomedical applications. *Plasma Processes and Polymers*. 2008;5(1):44–57. DOI: 10.1002/ppap.200700077.
12. Гапоник ПН, Ивашкевич ОА. Тетразолсодержащие полимеры: синтез и свойства. *Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География*. 2013;1:3–29. EDN: SPKZRT.
13. Da Silva L, Salas MM, Santillan AL, Siller-Ceniceros AA, Acosta DM, Magnago RF, et al. Synthesis and characterization of styrene-vinyl tetrazole copolymers for their application as a solid electrolyte. *Reactive and Functional Polymers*. 2021;167:105007. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105007.
14. Pu HT, Ye S. Preparation and proton conductivity of acid-doped poly(5-vinyltetrazole-co-acrylonitrile). *Reactive and Functional Polymers*. 2006;66(8):856–862. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2005.11.014.
15. Henkensmeier D, Duong NMH, Brela M, Dyduch K, Michalak A, Jankova K, et al. Tetrazole substituted polymers for high temperature polymer electrolyte fuel cells. *Journal of Materials Chemistry A*. 2015;3(27):14389–14400. DOI: 10.1039/C5TA01936B.
16. Григорьев ЮВ, Григорьева ИМ, Войтехович СВ, Ивашкевич ОА. Сорбционное извлечение Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} и Pb^{2+} из водных растворов тетразолсодержащими полимерами на основе промышленно выпускаемого сополимера акрилонитрила. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2016;60(6):59–63. EDN: XIESNX.
17. Gharbi S, Zrida H, Hriz K, Chemek M, Wazzan N, Majdoub M. Synthesis of new tetrazole based-semiconducting polymers for optoelectronic application: study of the effect of anthracene group on photophysical properties. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1250(part 2):131760. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131760.
18. Akdemir MS, Huber B, Simian M, Mutlu H, Theato P. Main chain 1,5-disubstituted-1*H*-tetrazole-based polymers via Ugi-azide-four-multicomponent polymerization (UA-4MCP). *ACS Applied Polymer Materials*. 2023;5(8):6643–6650. DOI: 10.1021/acsapm.3c01231.
19. Geiselhart CM, Mutlu H, Barner-Kowollik C. Passerini multicomponent reactions enabling self-reporting photosensitive tetrazole polymers. *ACS Macro Letters*. 2021;10(9):1159–1166. DOI: 10.1021/acsmacrolett.1c00280.
20. Zuraev AV, Grigoriev YV, Ivashkevich LS, Lyakhov AS, Ivashkevich OA. Copper-polymer nanocomposite catalyst for synthesis of 1,4-diphenylbutadiyne-1,3. *Journal of Inorganic and General Chemistry*. 2017;643(19):1215–1219. DOI: 10.1002/zaac.201700213.
21. Zuraev AV, Grigoriev YV, Budevich VA, Ivashkevich OA. Copper-polymer nanocomposite: an efficient catalyst for green Huisgen click synthesis. *Tetrahedron Letters*. 2018;59(16):1583–1586. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.028.
22. Klapötke TM, Sabate CM. Bistetrazoles: nitrogen-rich, high-performing, insensitive energetic compounds. *Chemistry of Materials*. 2008;20(11):3629–3637. DOI: 10.1021/cm703657k.

23. Abusaidi H, Ghorbani M, Ghaeni HR. Development of composite solid propellant based on nitro functionalized hydroxyl-terminated polybutadiene. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. 2017;42(6):671–675. DOI: 10.1002/prep.201600120.
24. Григорьев ЮВ. Развитие химии тетразолсодержащих полимеров в НИИ ФХП БГУ. *Свиридовские чтения*. 2021;17:83–97. EDN: FHIDPU.
25. Kizhnyayev VN, Pokatilov FA, Vereshchagin LI. Branched tetrazole-containing polymers. *Polymer Science Series A*. 2007;49(1):28–34. DOI: 10.1134/S0965545X0701004X.
26. Gaponik PN, Ivashkevich OA, Karavai VP, Lesnikovich AI, Chernavina NI, Sukhanov GT, et al. Polymers and copolymers based on vinyl tetrazoles. 1. Synthesis of poly(5-vinyl tetrazole) by polymer-analogous conversion of polyacrylonitrile. *Angewandte Makromolekulare Chemie*. 1994;219(1):77–88. DOI: 10.1002/apmc.1994.052190107.
27. Григорьев ЮВ, Григорьева ИМ, Ивашкевич ОА. Синтез тетразолсодержащих полимеров на основе промышленно выпускаемого сополимера полиакрилонитрила. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2015;59(6):67–72. EDN: VJWIAT.
28. Войтехович СВ, Григорьев ЮВ, Ивашкевич ОА. Синтез и некоторые свойства солей поли-5-винил-N,N'-диметилтетразолия. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2024;1:46–50. EDN: SPABKA.

Получена 26.09.2024 / исправлена 04.11.2024 / принята 04.11.2024.
Received 26.09.2024 / revised 04.11.2024 / accepted 04.11.2024.

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТИОЦИАНАТА МЕДИ(II) С N-АЛКИЛАЗОЛАМИ

С. В. ВОЙТЕХОВИЧ¹⁾, М. М. ДЕГТЯРИК¹⁾,
Л. С. ИВАШКЕВИЧ¹⁾, О. А. ИВАШКЕВИЧ¹⁾

¹⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Аннотация. В результате взаимодействия металлической меди, тиоцианата аммония и N-алкилазолов (L) получены новые комплексные соединения состава $[\text{Cu}(\text{NCS})_2\text{L}_2]_n$, где L – 1-*трет*-бутил-1,2,4-триазол, 1-этилтетразол и 2-*трет*-бутилтетразол. По данным рентгеноструктурного анализа монокристаллов, синтезированные комплексы являются полимерно-цепочечными координационными полимерами. В них азолы выступают в качестве монодентатных лигандов, координированных атомом N⁴ гетероцикла. Тиоцианат-анионы проявляют мостиковую N,S-координацию, связывая соседние катионы меди(II) в координационной цепи. Катион меди(II) имеет существенно вытянутое октаэдрическое окружение, при этом в экваториальных положениях октаэдра находятся два атома N⁴ двух азольных лигандов и два атома азота двух тиоцианат-анионов, в аксиальных положениях октаэдра – два атома серы двух тиоцианат-анионов.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол; тетразол; комплексные соединения; рентгеноструктурный анализ.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь (задание 2.1.01.01 государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», № гос. регистрации 20210515).

Образец цитирования:

Войтехович СВ, Дегтярик ММ, Ивашкевич ЛС, Ивашкевич ОА. Синтез и строение комплексных соединений тиоцианата меди(II) с N-алкилазолами. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2025;1:22–30. EDN: JAQWUJ

For citation:

Voitekhovich SV, Degtyarik MM, Ivashkevich LS, Ivashkevich OA. Synthesis and structure of copper(II) thiocyanate complexes with N-alkylazoles. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2025;1:22–30. Russian. EDN: JAQWUJ

Авторы:

Сергей Владимирович Войтехович – кандидат химических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Михаил Михайлович Дегтярик – кандидат химических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Людмила Сергеевна Ивашкевич – кандидат химических наук, доцент; заведующий лабораторией физико-химических методов исследований.

Олег Анатольевич Ивашкевич – доктор химических наук, академик НАН Беларуси; главный научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Authors:

Sergei V. Voitekhovich, PhD (chemistry); leading researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

voitekhovich@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-7015-5062>

Mikhail M. Degtyarik, PhD (chemistry); leading researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

monija@tut.by

<https://orcid.org/0000-0002-5924-5753>

Ludmila S. Ivashkevich, PhD (chemistry), docent; head of the laboratory of physico-chemical investigations.

iva@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0001-5114-8628>

Oleg A. Ivashkevich, doctor of science (chemistry), academician of the National Academy of Sciences of Belarus; chief researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

ivashkevich@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-5006-2715>

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF COPPER(II) THIOCYANATE COMPLEXES WITH N-ALKYLAZOLES

S. V. VOITEKHOVICH^a, M. M. DEGTYARIK^a,
L. S. IVASHKEVICH^a, O. A. IVASHKEVICH^a^aResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

Corresponding author: S. V. Voitekhovich (voitekhovich@bsu.by)

Abstract. Complexes $[\text{Cu}(\text{NCS})_2\text{L}_2]_n$, where L is 1-*tert*-butyl-1,2,4-triazole, 1-ethyltetrazole and 2-*tert*-butyltetrazole, were obtained by the interaction of metallic copper, ammonium thiocyanate and N-alkylazoles (L). According to single crystal X-ray analysis, the synthesised complexes are 1D coordination polymers. In them, azoles act as monodentate ligands, coordinated at the N⁴ atom of the heterocycle. The thiocyanate anions exhibit bridging N,S-coordination to bind copper(II) cations in coordination chains. The copper(II) cations have essentially elongated octahedral environment, with two N⁴ atoms of azole ligands and two thiocyanate nitrogen atoms in the equatorial positions, and two thiocyanate sulfur atoms in the axial sites.

Keywords: 1,2,4-triazole; tetrazole; complex compounds; X-ray diffraction analysis.

Acknowledgements. The research was supported by the Ministry of Education of the Republic of Belarus (assignment 2.1.01.01 of the state programme of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry», state registration No. 20210515).

Введение

Рациональное моделирование координационных архитектур металлоорганических соединений, таких как моно-, олиго- и полиядерные комплексы, представляет интерес не только из-за разнообразных структурных топологий, но и из-за уникальных химических и физических свойств (люминесценция, магнетизм, биологическая активность) этих соединений и перспектив их применения в оптике, катализе, сорбции и др. [1–9]. В значительной степени на процесс сборки координационной сети влияют природа аниона и лиганда и условия синтеза, включающие молярное соотношение лиганд – металл, температурный режим, pH и используемые растворители.

Тиоцианат-анионы, существующие в виде двух резонансных форм ($\text{N}\equiv\text{C}-\text{S}^- \leftrightarrow \text{S}=\text{C}=\text{N}^-$), являются эффективными амбидентатными лигандами, способными координироваться с катионами металлов либо через атом азота, либо через атом серы, или через оба атома, что приводит к образованию комплексов различных типов [10–12]. Согласно принципу жестких и мягких кислот и оснований [13] тиоцианат-анион координируется с жесткими кислотами, такими как ионы Mn^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} , через атом азота, а некоординированный атом серы участвует в водородных связях и иногда во взаимодействиях $\text{S}\cdots\text{S}$. В случае с мягкими кислотами Льюиса, например ионами Cd^{2+} , Cu^+ , Hg^{2+} , тиоцианатные лиганды связываются через атом серы. Ионы Cu^{2+} ведут себя как промежуточная кислота Льюиса и связываются с обоими донорными атомами тиоцианатного лиганда, но склонность к координации по атому азота является более сильной [11]. Благодаря поляризующейся π -системе комплексы тиоцианат-анионов интересны для создания магнитных материалов при реализации мостиковой координации между парамагнитными центрами, а также играют важную роль в качестве лиганда среднего поля для исследования термической обратимости спиновых состояний в комплексах, проявляющих спин-кроссовер [14–21].

В продолжение наших исследований в области координационной химии азолов [22–25] в рамках настоящей работы осуществлен синтез комплексов тиоцианата меди(II) с 1-*т*-бутил-1,2,4-триазолом (1-*t*-BuTr), 1-этилтетразолом (1-EtTz) и 2-*т*-бутилтетразолом (2-*t*-BuTz) и охарактеризованы их структуры. Структурные формулы лигандов представлены на рис. 1. Необходимо отметить, что комплексообразование азолов по отношению к тиоцианатам металлов изучено главным образом на примере 4-замещенных 1,2,4-триазолов, и лишь несколько комплексов тиоцианатов металлов с 1-замещенными 1,2,4-триазиолами и N-замещенными тетразолами описаны в работах [26–28].

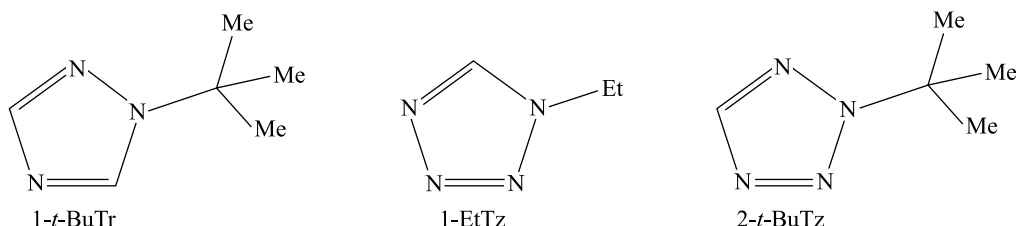


Рис. 1. Структурные формулы лигандов

Fig. 1. Structural formulas of ligands

Материалы и методы исследования

Исходные лиганды синтезировали по известным методикам: 1-*t*-BuTr синтезировали алкилированием 1,2,4-триазола *трет*-бутанолом в среде хлорной кислоты [25], 1-EtTz – гетероциклизацией этиламина гидрохлорида с триэтилортоформиатом и азидом натрия в уксусной кислоте [29], 2-*t*-BuTz – алкилированием тетразола *трет*-бутанолом в среде серной кислоты [30]. В синтезе комплексных соединений использовали порошок металлической меди (содержание меди составило приблизительно 99,5 %; размер частиц составил $(5,7 \pm 0,8)$ мкм). Содержание металла в комплексах определяли методом комплексонометрического титрования трилоном Б с мурексидом в качестве индикатора после минерализации образцов в концентрированных серной и хлорной кислотах [31]. Комплексный термический анализ проводили с использованием термоанализатора STA429 (Netzsch, Германия). Образцы нагревали со скоростью 10 К/мин в токе азота.

Рентгеновские дифракционные данные монокристаллов синтезированных комплексов регистрировали на дифрактометре Smart Apex II (Bruker AXS GmbH, Германия) с использованием излучения MoK_α (графитовый монохроматор). Кристаллическую структуру соединений решали прямыми методами с помощью программы *SIR2014* [32] и уточняли по коэффициенту F^2 полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов в программе *SHELXL-2014* [33]. Положения атомов водорода рассчитывали геометрически и уточняли в рамках модели «наездника» с тепловым параметром $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для метильных групп и с тепловым параметром $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп. Молекулярную графику выполняли в программном пакете *PLATON* [34].

Синтез $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1\text{-}t\text{-BuTr})_2]_n$ (комплекс 1). К перемешиваемому раствору 0,23 г (0,0018 моль) 1-*t*-BuTr в 5 мл диметилсульфоксида добавляли 0,059 г (0,00092 моль) порошка металлической меди и 0,14 г (0,00184 моль) тиоцианата аммония. Реакционную смесь нагревали до 70–75 °С и перемешивали при этой температуре до полного растворения металлической меди (приблизительно 2 ч). Далее реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и оставляли стоять на воздухе при комнатной температуре. Через 14 дней выдерживания смеси образовались зеленые кристаллы, которые отделяли фильтрованием, промывали охлажденным этанолом и сушили на воздухе. Выход комплекса 1 составил 70 % (0,28 г). Для $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1\text{-}t\text{-BuTr})_2]_n$ экспериментально найденное и теоретически вычисленное содержание меди составило 15,01 и 14,78 % соответственно.

Синтез $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1\text{-EtTz})_2]_n$ (комплекс 2). К перемешиваемому раствору 0,860 г (0,0088 моль) 1-EtTz в 10 мл этанола добавляли 0,064 г (0,001 моль) порошка металлической меди и 0,152 г (0,002 моль) тиоцианата аммония. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь нагревали до 60–65 °С и выдерживали при этой температуре до полного растворения металла (приблизительно 5 ч). Далее реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и оставляли стоять на воздухе при комнатной температуре. Через 2 дня выдерживания смеси образовались светло-зеленые кристаллы, которые отделяли фильтрованием, промывали охлажденной смесью этанола и диэтилового эфира (1 : 3) и сушили на воздухе. Выход комплекса 2 составил 55 % (0,19 г). Для $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1\text{-EtTz})_2]_n$ экспериментально найденное и теоретически вычисленное содержание меди составило 17,61 и 16,90 % соответственно.

Синтез $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(2\text{-}t\text{-BuTz})_2]_n$ (комплекс 3). В колбу, содержащую 2,3 г (0,018 моль) 2-*трет*-бутилтетразола, добавляли 0,12 г (0,0018 моль) порошка металлической меди и 0,27 г (0,0036 моль) тиоцианата аммония. Реакционную смесь при перемешивании нагревали до температуры приблизительно 60 °С и выдерживали при этой температуре около 4 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на воздухе на 17 ч. Полученный мелкодисперсный осадок серого цвета отделяли фильтрованием. Через 14 дней выдерживания фильтрата при комнатной температуре образовались темно-зеленые монокристаллы призматической формы, которые отделяли фильтрованием, промывали охлажденным этанолом, сушили на воздухе. Выход комплекса 2 составил 50 % (0,39 г). Для $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(2\text{-}t\text{-BuTz})_2]_n$ экспериментально найденное и теоретически вычисленное содержание меди составило 14,90 и 14,71 % соответственно.

Результаты и их обсуждение

Комплексные соединения 1–3 получали методом прямого синтеза [35] в системах $\text{Cu}^0\text{LNH}_4\text{NCS}$, где тиоцианат аммония выступал в качестве протонно- и анионодонорного агента. Этот подход не предполагает использования тиоцианата меди(II), который недостаточно стабилен и в обычных условиях переходит в тиоцианат меди(I) и диородан. Ранее метод прямого синтеза успешно применялся нами для получения комплексов тиоцианата меди(II) с 1-метилтетразолом [36], 2-*трет*-бутил-5-(2-пиридил)-2H-тетразолом [37] и 1-*трет*-бутил-1H-1,2,4-триазолом [24].

В рамках настоящей работы удалось получить комплексы $[\text{Cu}(\text{NCS})_2\text{L}_2]_n$ с достаточно высокими выходами (50–70 %) по схеме, представленной на рис. 2. Необходимо отметить, что синтез комплекса 2 с 1-EtTz проводили при нагревании в среде этанола, тогда как синтез комплекса 3 с 2-*t*-BuTz осуществлен в отсутствие растворителя. Ранее для 1-*t*-BuTr методом прямого синтеза в толуоле в зависимости от соотношения реагентов удалось получить молекулярные комплексы $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1-t\text{-BuTr})_3]$ и $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1-t\text{-BuTr})_4](1-t\text{-BuTr})$ [24]. В настоящей работе замена растворителя на диметилсульфоксид позволила синтезировать кристаллический комплекс 1 состава $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1-t\text{-BuTr})_2]_n$.

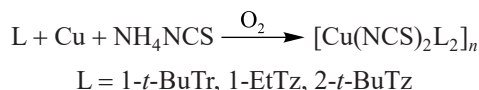


Рис. 2. Схема синтеза комплексов тиоцианата меди(II)

Fig. 2. Scheme for the synthesis of copper(II) thiocyanate complexes

Отметим, что синтезированные комплексы 1–3 стабильны в условиях воздушной стационарной атмосферы, достаточно термостабильны при обычных условиях и устойчивы к удару и трению, что расширяет круг их возможного использования в качестве материалов специального назначения. При этом особый интерес представляет комплекс 2, в состав которого входит 1-EtTz, с наиболее высоким содержанием азота в ряду лигандов, исследованных в данной работе. Поэтому для указанного соединения осуществлен комплексный термический анализ. На рис. 3 для него представлены кривые термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Комплекс 2 плавится при температуре около 100 °С, чему соответствует эндотермический пик с максимальным значением при 104 °С. При дальнейшем нагревании соединение стабильно в расплаве до приблизительно 180 °С, при этом потеря массы, наблюдаемая в отсутствие термических эффектов, может быть обусловлена улетучиванием образца в токе азота. Затем при повышении температуры происходит термическое разложение в экзотермическом режиме с выделением максимальной энергии при 194 °С.

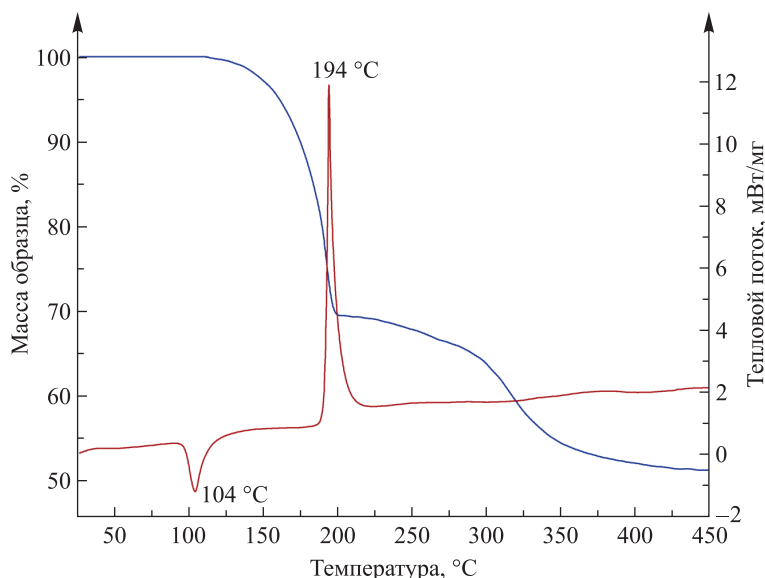


Рис. 3. Кривые ТГА и ДСК комплекса 2 $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1\text{-EtTz})_2]_n$

Fig. 3. Thermogravimetric and differential scanning calorimetry curves for complex 2 $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(1\text{-EtTz})_2]_n$

В результате рентгеноструктурного анализа комплексов монокристаллов $[\text{Cu}(\text{NCS})_2\text{L}_2]_n$ выявлен мостиковый характер координации тиоцианатных групп. Кристаллографические данные для комплексов представлены в табл. 1. Комплексы 1 и 3 кристаллизуются в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$, комплекс 2 – в моноклинной группе $P2_1/n$. Асимметрические ячейки комплексов 1 и 3 включают атом меди, два азольных лиганда и два тиоцианатных лиганда, все атомы находятся в общих положениях. Асимметрическая ячейка комплекса 2 содержит атом меди в центре симметрии, один азольный лиганд и один тиоцианатный лиганд с атомами в общих позициях. Следует отметить, что в кристаллической структуре комплекса 1 *трет*-бутильная группа с центральным атомом C26 разупорядочена по двум позициям с факторами заселенности 0,586(14) и 0,414(14). Все комплексы являются 1D координационными полимерами с аналогичным строением полимерных цепей (рис. 4).

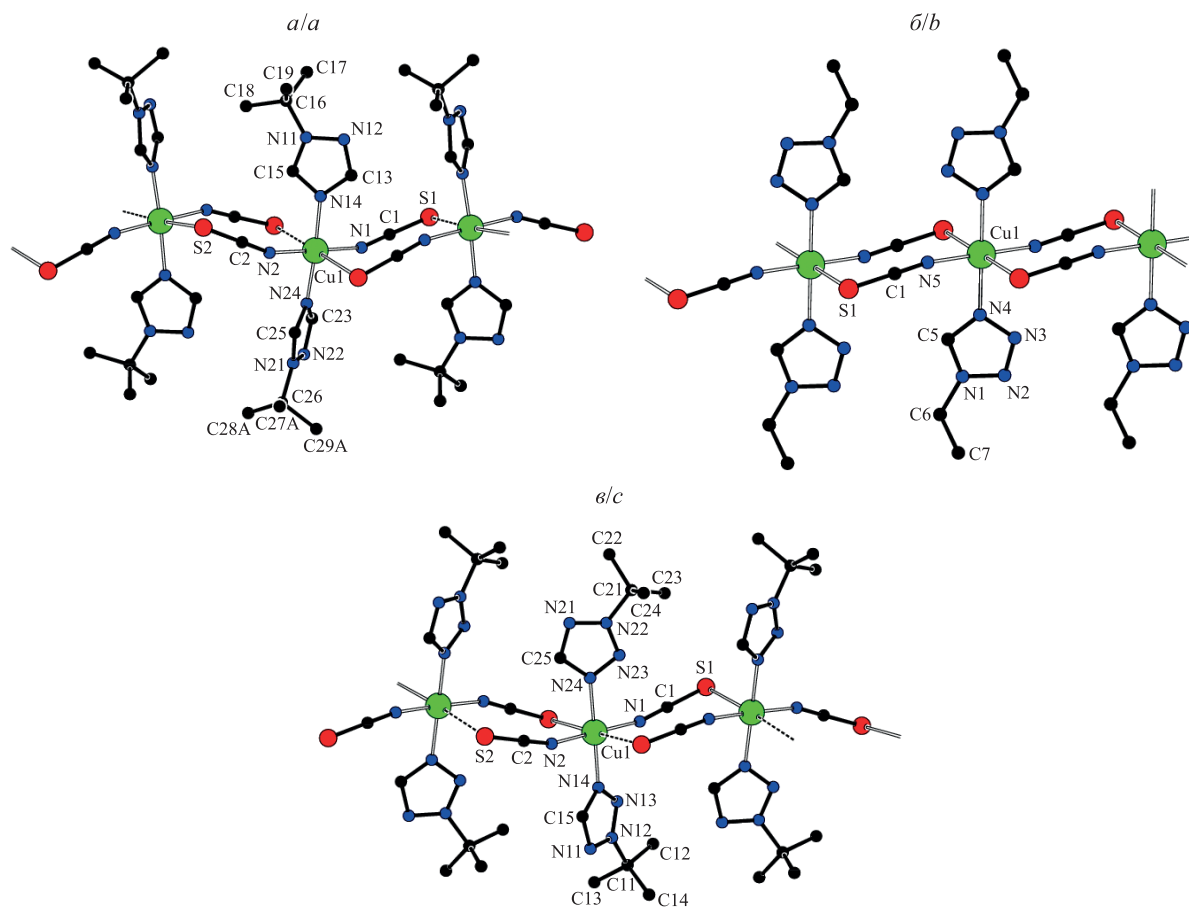


Рис. 4. Фрагменты полимерных цепей в комплексах 1 (а), 2 (б) и 3 (в) с нумерацией атомов асимметрических ячеек (атомы водорода не показаны; для комплекса 1 разупорядоченная *tert*-бутильная группа представлена в положении с наибольшей заселенностью)

Fig. 4. Fragments of polymeric chains in complexes 1 (a), 2 (b) and 3 (c) with atom numbering for the asymmetric units (the hydrogen atoms are omitted; for complex 1, disordered *tert*-butyl group is shown in position with high occupancy factor)

Таблица 1

Основные кристаллографические данные
и параметры уточнения структуры комплексов 1–3

Table 1

Main crystallographic data and structure refinement details for complexes 1–3

Параметры	Комплекс		
	1	2	3
Формула	$C_{14}H_{22}CuN_8S_2$	$C_8H_{12}CuN_{10}S_2$	$C_{12}H_{20}CuN_{10}S_2$
Формульный вес	430,05	375,94	432,04
Температура, К	100(2)	100(2)	100(2)
Длина волны излучения, Å	0,71073	0,71073	0,71073
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P2_1/n$	$P2_1/c$
a , Å	11,8568(2)	5,56423(7)	11,6957(2)
b , Å	16,3693(2)	8,78748(12)	16,2739(2)

Окончание табл. 1
Ending of the table 1

Параметры	Комплекс		
	1	2	3
c , Å	11,0654(2)	15,2459(2)	11,1971(2)
β , град	110,8984(6)	95,1865(7)	116,9718(6)
V , Å ³	2006,37(6)	742,407(17)	1899,39(5)
Z	4	2	4
$d_{\text{расч}}$, г · см ⁻³	1,424	1,682	1,511
μ , мм ⁻¹	1,311	1,762	1,388
Размеры кристалла, мм	0,290 × 0,240 × 0,220	0,240 × 0,140 × 0,120	0,460 × 0,380 × 0,340
Количество: рефлексов всего независимых рефлексов уточняемых параметров	33 725 3941 [$R_{\text{int}} = 0,0186$] 263	6914 1461 [$R_{\text{int}} = 0,0122$] 98	22 338 5817 [$R_{\text{int}} = 0,0164$] 232
Goof	1,063	1,178	1,023
R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0195$, $wR_2 = 0,0526$	$R_1 = 0,0235$, $wR_2 = 0,0588$	$R_1 = 0,0228$, $wR_2 = 0,0597$
R_1 , wR_2 (все данные)	$R_1 = 0,0212$, $wR_2 = 0,0535$	$R_1 = 0,0240$, $wR_2 = 0,0590$	$R_1 = 0,0267$, $wR_2 = 0,0615$
CCDC	2384308	2384323	2384324

Примечание. V – объем элементарной ячейки; Z – число формульных единиц в элементарной ячейке; $d_{\text{расч}}$ – кристаллографическая плотность; μ – линейный коэффициент поглощения; R_1 , wR_2 – факторы рассогласования; goof – критерий качества уточнения; CCDC – номер депозита структурных данных в Кембриджской базе структурных данных.

В комплексах 1–3 катионы меди имеют существенно удлиненное октаэдрическое окружение. В экваториальных положениях октаэдра находятся атомы азота N⁴ двух азольных циклов и атомы азота двух тиоцианатных лигандов, в аксиальных позициях – два атома серы двух других тиоцианатных лигандов. Длины координационных связей представлены в табл. 2. Следует отметить, что координационные связи Cu—N имеют обычные длины, в то время как связи Cu—S существенно удлинены. Несмотря на то что эти удлинённые связи имеют преимущественно электростатический характер, они рассматриваются как структурообразующие и, как правило, включаются в координационное окружение атомов меди [38].

Таблица 2

**Длины координационных связей
в кристаллической структуре комплексов 1–3**

Table 2

**Coordination bond lengths
in the crystal structure of complexes 1–3**

Комплекс 1		Комплекс 2		Комплекс 3	
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
Cu1—N1	1,9671(12)	Cu1—N5	1,9385(16)	Cu1—N1	1,9400(9)
Cu1—N2	1,9767(12)	Cu1—N5 ^{b1}	1,9385(16)	Cu1—N2	1,9502(10)
Cu1—N24	1,9949(11)	Cu1—N4	2,0362(16)	Cu1—N14	2,0278(9)
Cu1—N14	1,9981(11)	Cu1—N4 ^{b1}	2,0362(16)	Cu1—N24	2,0337(10)
Cu1—S2 ^{a1}	2,9311(4)	Cu1—S1 ^{b2}	2,9077(5)	Cu1—S1 ^{c1}	2,8092(5)
Cu1—S1 ^{a2}	3,0102(5)	Cu1—S1 ^{b3}	2,9077(5)	Cu1—S2 ^{c2}	3,0510(5)

Примечание. Преобразования симметрии: $x, \frac{1}{2} - y, -\frac{1}{2} + z$ (^{a1}); $x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$ (^{a2}); $-x, -y, 1 - z$ (^{b1}); $x - 1, y, z$ (^{b2}); $1 - x, -y, 1 - z$ (^{b3}); $x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$ (^{c1}); $x, \frac{1}{2} - y, -\frac{1}{2} + z$ (^{c2}).

В кристаллической структуре комплексов 2 и 3 водородные связи отсутствуют. В комплексе 1 имеют место только неклассические водородные связи $C23 \cdots N22^a$ (преобразование симметрии: $-x, -y, -z$ (a)) между двумя триазольными циклами с образованием водородно-связанных циклов $R_2^2(6)$. Эти водородные связи объединяют координационные цепи, простирающиеся вдоль кристаллографической оси c , в слои, параллельные плоскости bc (рис. 5).

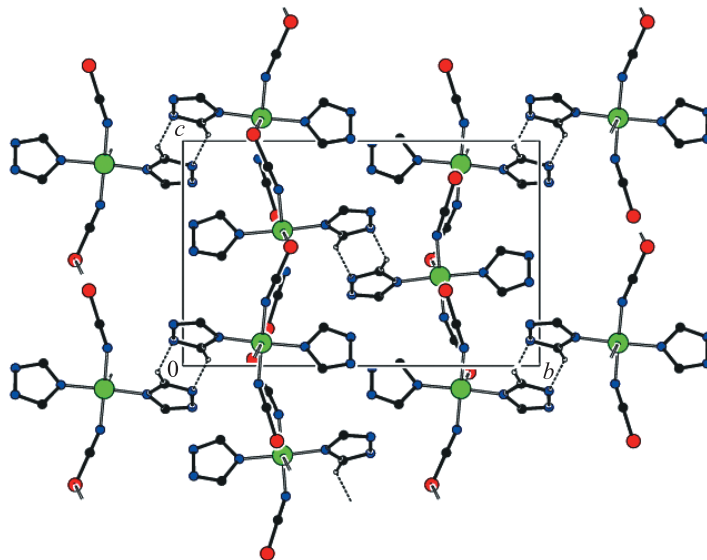


Рис. 5. Фрагмент водородно-связанного полимерного слоя в кристаллической структуре комплекса 1 (вид вдоль оси a ; *tert*-бутильные группы и атомы водорода, не участвующие в водородных связях, не показаны)

Fig. 5. Fragment of a hydrogen-bonded polymeric layer in the crystal structure of complex 1 (a view along the axis a ; the *tert*-butyl groups and the hydrogen atoms not participating in hydrogen bonds are omitted)

Заклучение

Найдены условия простого и эффективного синтеза комплексов тиоцианата меди(II) с полиазотистыми гетероциклами. По данным рентгеноструктурного анализа, эти комплексы имеют полимерно-цепочечное строение за счет N, S -бидентатно-мостиковой координации тиоцианат-иона. Такое строение комплексов делает их привлекательными объектами для магнетохимических исследований в области теории одномерных молекулярных магнетиков.

Установленные кристаллические структуры комплексов депозитированы в Кембриджской базе структурных данных под номерами 2384308, 2384323, 2384324 для комплексов 1, 2, 3 соответственно.

Библиографические ссылки

1. Zakrzewski JJ, Liberka M, Wang J, Chorazy S, Ohkoshi S-I. Optical phenomena in molecule-based magnetic materials. *Chemical Reviews*. 2024;124(9):5930–6050. DOI: 10.1021/acs.chemrev.3c00840.
2. Li T-Y, Zheng S-J, Djurovich PI, Thompson ME. Two-coordinate thermally activated delayed fluorescence coinage metal complexes: molecular design, photophysical characters, and device application. *Chemical Reviews*. 2024;124(7):4332–4392. DOI: 10.1021/acs.chemrev.3c00761.
3. Zhang Y, Doan B-T, Gasser G. Metal-based photosensitizers as inducers of regulated cell death mechanisms. *Chemical Reviews*. 2023;123(16):10135–10155. DOI: 10.1021/acs.chemrev.3c00161.
4. Docherty JH, Lister TM, Mcarthur G, Findlay MT, Domingo-Legarda P, Kenyon J, et al. Transition-metal-catalyzed C—H bond activation for the formation of C—C bonds in complex molecules. *Chemical Reviews*. 2023;123(12):7692–7760. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00888.
5. Gao Y, Zheng L, Duan L, Bi J. Separable metal-organic framework-based materials for the adsorption of emerging contaminants. *Langmuir*. 2024;40(30):15365–15388. DOI: 10.1021/acs.langmuir.4c01308.

6. Zhao M, Tong S. Recent progress and perspectives on metal-organic framework-based electrode materials for metal-ion batteries and supercapacitors. *Energy & Fuels*. 2024;38(15):13796–13818. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.4c02337.
7. Debsharma K, Dutta B, Dey S, Sinha C. Metal-organic coordination polymers: a review of electrochemical sensing of environmental pollutants. *Crystal Growth & Design*. 2024;24(15):6503–6530. DOI: 10.1021/acs.cgd.4c00421.
8. Chen G-Y, Chai T-Q, Zhang H, Yang F-Q. Applications of mild-condition synthesized metal complexes with enzyme-like activity in the colorimetric and fluorescence analysis. *Coordination Chemistry Reviews*. 2024;508:215761. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.215761.
9. Abdolmaleki S, Aliabadi A, Khaksar S. Riding the metal wave: a review of the latest developments in metal-based anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews*. 2024;501:215579. DOI: 10.1016/j.ccr.2023.215579.
10. Kabešová M, Gažo J. Structure and classification of thiocyanates and the mutual influence of their ligands. *Chemické zvesti*. 1980;34(6):800–841.
11. Kabešová M, Boca R, Melnik M, Valigura D, Dunaj-Jurčo M. Bonding properties of thiocyanate groups in copper(II) and copper(I) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 1995;140:115–135. DOI: 10.1016/0010-8545(94)01121-Q.
12. Wang Z, Liu T, Long X, Li Y, Bai F, Yang S. Understanding the diverse coordination modes of thiocyanate anion on solid surfaces. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2019;123(14):9282–9291. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b01457.
13. Пирсон РД. Жесткие и мягкие кислоты и основания. *Успехи химии*. 1971;40(7):1259–1282. DOI: 10.1070/RC1971v040n07ABEH003854.
14. Serebyuk M, Znovjyak K, Valverde-Muñoz FJ, Carmen Muñoz M, Amirkhanov VM, Fritsky IO, et al. Order-disorder, symmetry breaking, and crystallographic phase transition in a series of bis(*trans*-thiocyanate)iron(II) spin crossover complexes based on tetradentate ligands containing 1,2,3-triazoles. *Inorganic Chemistry*. 2023;62(23):9044–9053. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c00830.
15. Houari T, Cuza E, Pinkowicz D, Marchivie M, Yefsah S, Triki S. Iron(II) spin crossover (SCO) materials based on dipyrityl-*N*-alkylamine. *Crystals*. 2018;8(11):401. DOI: 10.3390/cryst8110401.
16. Tereba N, Muzioł TM, Wiśniewska J, Podgajny R, Bieńko A, Wrzeszcz G. Structural diversity, XAS and magnetism of copper(II) – nickel(II) heterometallic complexes based on the $[\text{Ni}(\text{NCS})_6]^{4-}$ unit. *Materials*. 2023;16(2):731. DOI: 10.3390/ma16020731.
17. Wan Q, Arczyński M, Wakizaka M, Gupta S, Funakoshi N, Yamashita M. Single-ion magnetism in a three-dimensional thiocyanate-bridged dysprosium(III) framework. *Chemistry*. 2023;5(2):987–995. DOI: 10.3390/chemistry5020067.
18. Świtlicka A, Czerwińska K, Machura B, Penkala M, Bieńko A, Bieńko D, et al. Thiocyanate copper complexes with pyrazole-derived ligands – synthesis, crystal structures, DFT calculations and magnetic properties. *CrystEngComm*. 2016;18(47):9042–9055. DOI: 10.1039/C6CE01739H.
19. Machura B, Wolff M, Palion J, Świtlicka A, Nawrot I, Michalik K. Cu(II), Ni(II), and Hg(II) thiocyanate complexes incorporating 4,5-diazafluoren-9-one: synthesis, spectroscopic characterization, X-ray studies, and magnetic properties. *Structural Chemistry*. 2011;22:1053–1064. DOI: 10.1007/s11224-011-9800-5.
20. Małecki JG, Groń T, Duda H. Structural, spectroscopic and magnetic properties of thiocyanate complexes of Mn(II), Ni(II) and Cu(II) with the 1-methylimidazole ligand. *Polyhedron*. 2012;36(1):56–68. DOI: 10.1016/j.poly.2012.01.026.
21. Machura B, Świtlicka A, Mroziński J, Kalińska B, Kruszynski R. Structural diversity and magnetic properties of thiocyanate copper(II) complexes. *Polyhedron*. 2013;52:1276–1286. DOI: 10.1016/j.poly.2012.06.019.
22. Serebryanskaya TV, Belavusava HA, Grigoriev YV, Voitekhovich SV, Ivashkevich LS, Ivashkevich OA. Synthesis, structure and characterisation of late transition metal complexes with 2-(tetrazol-1-yl)pyridine. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry*. 2022;2:38–51. DOI: 10.33581/2520-257X-2022-2-38-51.
23. Voitekhovich SV, Lyakhov AS, Degtyarik MM, Grigoriev YV, Shiman DI, Klose J, et al. Dicopper(II) complexes with N^3, N^4 -bridging 1-alkyltetrazoles: synthesis, crystal structure, magnetic and thermodynamic properties. *Journal of Solid State Chemistry*. 2023; 321:123876. DOI: 10.1016/j.jssc.2023.123876.
24. Дегтярик ММ, Ляхов АС, Григорьева ИМ, Ивашкевич ЛС, Григорьев ЮВ, Ивашкевич ОА. Синтез и строение комплексных соединений тиоцианата и нитрата меди(II) с 1-*трет*-бутил-1*H*-1,2,4-триазолом. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2022;1:83–95. DOI: 10.33581/2520-257X-2022-1-83-95.
25. Voitekhovich SV, Degtyarik MM, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Ivashkevich OA. Copper(II) halide complexes with 1-*tert*-butyl-1*H*-1,2,4-triazole and 1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazole. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. 2018;644(2):100–108. DOI: 10.1002/zaac.201700363.
26. Aromí G, Barrios LA, Roubeau O, Gamez P. Triazoles and tetrazoles: prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coordination Chemistry Reviews*. 2011;255(5–6):485–546. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.038.
27. Haasnoot JG. Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. 2000;200–202:131–185. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)00266-6.
28. Гапоник ПН, Войтехович СВ, Ивашкевич ОА. Металлопроизводные тетразолов. *Успехи химии*. 2006;75(6):569–603.
29. Gaponik PN, Karavai VP, Grigor'ev YuV. Synthesis of 1-substituted tetrazoles by heterocyclization of primary amines, orthoformic ester, and sodium azide. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1985;21:1255–1258. DOI: 10.1007/BF00515224.
30. Koren' AO, Gaponik PN. Selective N_{20} alkylation of tetrazole and 5-substituted tetrazoles by alcohols. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1990;26:1366–1370. DOI: 10.1007/BF00473965.
31. Крешков АП. *Основы аналитической химии. Том 2*. 3-е издание. Москва: Химия; 1971. 456 с.
32. Burla MC, Caliendo R, Carrozzini B, Cascarano GL, Cuocci C, Giacobazzo C, et al. Crystal structure determination and refinement via *SIR2014*. *Journal of Applied Crystallography*. 2015;48:306–309. DOI: 10.1107/S1600576715001132.
33. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 2015; 71(part 1):3–8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.
34. Spek AL. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 2009;65(part 2):148–155. DOI: 10.1107/S090744490804362X.
35. Kokozay VN, Shevchenko DV. Direct synthesis as a new approach to heteronuclear complexes. *Materials Science – Poland*. 2005; 23(1):287–312.

36. Богати́ков АН, Дегтя́рик ММ, Ива́шкевич ОА. Комплексные соединения меди(II) с 1-метилтетразолом: новый способ синтеза и свойства. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2017;1:50–57.

37. Mosalkova AP, Voitekhovich SV, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Lach J, Kersting B, et al. 2-*tert*-Butyl-5-(2-pyridyl)-2H-tetrazole as chelating ligand in the direct synthesis of novel Cu(II) and heterobimetallic Cu(II)/Mn(II) complexes. *Dalton Transactions*. 2013;42(8):2985–2997. DOI: 10.1039/c2dt32512h.

38. Ananyev IV, Bokach NA, Kukushkin VYu. Structure-directing sulfur metal noncovalent semicoordination bonding. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. 2020;76(3):436–449. DOI: 10.1107/S2052520620005685.

Получена 30.09.2024 / исправлена 05.11.2024 / принята 05.11.2024.
Received 30.09.2024 / revised 05.11.2024 / accepted 05.11.2024.

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИОННО-ЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ
ТИОПУРИНОВ И ТИОНУКЛЕОЗИДОВ, ОКАЗЫВАЕМЫХ
НА УРОВЕНЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КЛЕТКАХ K562С. АЛЬБАСРИ¹⁾, А. Г. СЫСА²⁾, Е. И. КВАСЮК¹⁾, В. О. ЛЕМЕШЕВСКИЙ^{2), 3)}¹⁾Международный государственный экологический институт

им. А. Д. Сахарова БГУ, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Полесский государственный университет, ул. Днепровской флотилии, 23, 225710, г. Пинск, Беларусь³⁾Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии,
биохимии и питания животных – филиал Федерального исследовательского
центра животноводства – ВИЖ им. академика Л. К. Эрнста,
пос. Институт, 249013, г. Боровск, Россия

Аннотация. Тиопурины и их нуклеозидные производные широко используются при лечении онкозаболеваний, в частности лейкемии. Однако точные механизмы их действия, особенно в отношении производства активных форм кислорода (АФК), остаются невыясненными. В настоящей работе изучено влияние 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, 6-тиогуанозина и 2'-дезоксид-6-тиогуанозина на уровни АФК в клетках хронического миелогенного лейкоза человека (клеточная линия K562). Определены уровни АФК при добавлении всех изученных соединений в диапазоне концентраций от 10^{-6} до 10^{-4} моль/л. Установлены различные закономерности индукции АФК среди соединений. Показано, что с ростом концентрации 6-меркаптопурина увеличивается уровень АФК, в то время как для 6-тиогуанина наблюдается обратная зависимость, при которой невысокие концентрации 6-тиогуанина приводят к более высокому уровню АФК. Нуклеозиды 6-тиогуанозин и 2'-дезоксид-6-тиогуанозин оказывают менее значительное влияние на уровень АФК. Настоящее исследование позволяет лучше понять механизмы, лежащие в основе противоракового действия этих соединений, и разработать таргетные и более эффективные методы лечения на основе тиопурина.

Ключевые слова: тиопурины; активные формы кислорода; АФК; клетки K562; противораковая активность; структурно-функциональная взаимосвязь; 6-тиогуанин; 6-тиогуанозин.

Образец цитирования:

Альбасри С, Сыса АГ, Квасюк ЕИ, Лемешевский ВО. Анализ концентрационно-зависимых эффектов тиопуринов и тионуклеозидов, оказываемых на уровень активных форм кислорода в клетках K562. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2025;1:31–36 (на англ.).
EDN: HUZOBN

For citation:

Albasri S, Sysa AG, Kvasyuk EI, Lemiasheuski VA. Analysis of concentration-dependent effects of thiopurines and thionucleosides on levels of reactive oxygen species in K562 cells. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry*. 2025;1:31–36. EDN: HUZOBN

Авторы:

Саджад Альбасри – аспирант кафедры экологической химии и биохимии факультета экологической медицины. Научный руководитель – А. Г. Сыса.

Алексей Григорьевич Сыса – кандидат химических наук, доцент; доцент кафедры биохимии и биоинформатики биотехнологического факультета.

Евгений Иванович Квасюк – доктор химических наук, профессор; профессор кафедры экологической химии и биохимии факультета экологической медицины.

Виктор Олегович Лемешевский – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент; заведующий кафедрой биохимии и биоинформатики биотехнологического факультета²⁾, научный сотрудник лаборатории белково-аминокислотного питания³⁾.

Authors:

Sajjad Albasri, postgraduate student at the department of environmental chemistry and biochemistry, faculty of environmental medicine.

yuridragonv@gmail.com

Aliaksei G. Sysa, PHD (chemistry), docent; associate professor at the department of biochemistry and bioinformatics, faculty of biotechnology.

aliaksei.sysa@iseu.by

Eugenii I. Kvasyuk, doctor of science (chemistry), full professor; professor at the department of environmental chemistry and biochemistry, faculty of environmental medicine.

ekvasyuk@inbox.ru

Viktar A. Lemiasheuski, PhD (agricultural science), docent; head of the department of biochemistry and bioinformatics, faculty of biotechnology^b, and researcher at the laboratory of protein-amino acid nutrition^c.

lemeshonak@mail.ru

https://orcid.org/0000-0001-7757-1969

ANALYSIS OF CONCENTRATION-DEPENDENT EFFECTS OF THIOPURINES AND THIONUCLEOSIDES ON LEVELS OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN K562 CELLS

S. ALBASRI^a, A. G. SYSA^b, E. I. KVASYUK^a, V. A. LEMIASHEUSKI^{b, c}

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Dawgabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^bPolessky State University, 23 Dniaprowskaj Flatylii Street, Pinsk 225710, Belarus

^cAll-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition
of Animals – branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry – VIZh
named after Academician L. K. Ernst, Borovsk 249013, Russian

Corresponding author: V. A. Lemiasheuski (lemeshonak@mail.ru)

Abstract. Thiopurines and their nucleoside derivatives are widely used in cancer treatment, particularly for leukemia. However, their precise mechanisms of action, especially concerning reactive oxygen species (ROS) production, remain incompletely understood. This study investigated the effects of 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on ROS levels in K562 human chronic myelogenous leukemia cells. Using a 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate assay, we measured ROS production across a concentration range of 10^{-6} to 10^{-4} mol/L. Our results revealed distinct patterns of ROS induction among the compounds. 6-Mercaptopurine showed a concentration-dependent increase in ROS levels, while 6-thioguanine exhibited a biphasic response with higher ROS production at lower concentrations. The nucleosides 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine demonstrated less pronounced effects on ROS levels. These findings provide valuable insights into the structure-activity relationships of thiopurines and thionucleosides, highlighting the complex interplay between their molecular structures and ROS-inducing properties. Our study contributes to a better understanding of the mechanisms underlying the anticancer effects of these compounds and may inform the development of more targeted and effective thiopurine-based therapies.

Keywords: thiopurines; reactive oxygen species; ROS; K562 cells; anticancer activity; structure-activity relationships; 6-thioguanine; 6-thioguanosine.

Introduction

Thiopurines, including 6-mercaptopurine and 6-thioguanine, have been widely used in the treatment of various disorders, particularly in the treatment of leukemia [1; 2]. In addition, nucleosides such as 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine have been studied for their antiproliferative effects and ability to induce apoptosis in cancer cells [3]. These compounds undergo extensive metabolism, which can be influenced by factors such as xanthine oxidase activity and thiopurine methyltransferase levels.

The metabolism of thiopurines is a complex process involving multiple enzymes and pathways. 6-Mercaptopurine is metabolised by xanthine oxidase to form 6-thiouric acid [4], a reaction that is also known to create reactive oxygen species (ROS) [5].

6-Thioguanine is metabolised to 6-thioguanosine monophosphate by hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase [6], then phosphorylated to 6-thioguanosine triphosphate through a series of enzymatic reactions and is then incorporated into genomic DNA and methylated to form S6-methylthioguanine [7].

Nucleosides 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine have been studied for their ability to induce apoptosis in cancer cells. These compounds can be incorporated into genomic DNA, leading to the formation of mispairs that are processed by the DNA mismatch repair (MMR) pathway, resulting in cell cycle arrest, apoptosis, and autophagy [3].

Despite their widespread clinical use, significant gaps remain in understanding the pharmacological and toxicological pathways of thiopurines. Notably, a considerable proportion of patients with inflammatory bowel disease do not respond adequately to thiopurine therapy, underscoring the necessity for deeper insights into their mechanisms of action. One critical aspect of investigation is the role of ROS in thiopurine-induced apoptosis. Apoptosis, a prevalent form of programmed cell death (PCD), is characterised by morphological changes such as cell shrinkage and chromatin condensation, and biochemical events including caspase activation and DNA fragmentation. Apoptotic pathways can be caspase-dependent or caspase-independent, with the former involving extrinsic and intrinsic signaling pathways converging on caspase-3 activation. The intrinsic pathway encompasses pre-mitochondrial, mitochondrial, and post-mitochondrial phases, the latter involving mitochondrial membrane potential disruption and ROS production [8].

Some studies have indicated that both caspase-dependent and caspase-independent PCD pathways are activated following MMR processing of 6-thioguanine [9]. However, the detailed molecular mechanisms remain poorly understood.

In this study, we investigated the level of ROS in thiopurine-induced cell death in the K562 cell line following treatment with 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, and the nucleosides 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine.

Materials and methods

Chemicals. Studied compounds 6-mercaptopurine, 6-thioguanine (2-amino-6-mercaptopurine), 6-thioguanosine (2-amino-6-mercaptopurine riboside), 2'-deoxy-6-thioguanosine (6-thio-2'-deoxyguanosine) (fig. 1) were synthesised as described in [10]¹.

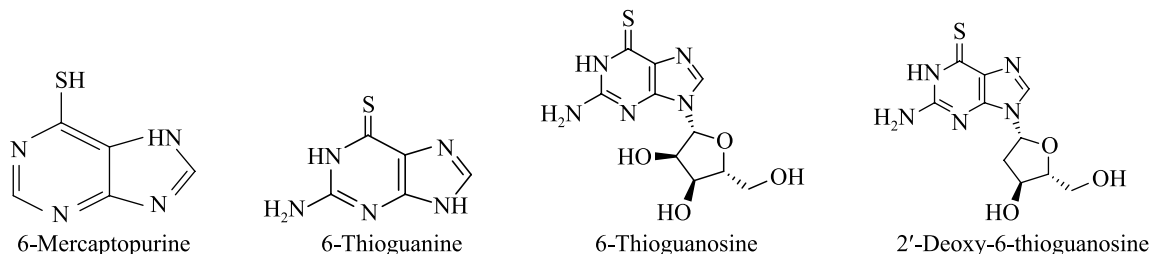


Fig. 1. Structures of studied nitrogen bases and nucleosides

Detection of ROS (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate essay). Each experiment was performed at least in triplicate and the standard deviation of absorbance was less than 10 % of the mean. For the resazurin reduction assay, a stock solution (1 % DMSO in the appropriate buffer with the tested compound) was prepared from which several dilutions were made with the appropriate buffer.

Human chronic myelogenous leukemia cell line (K562) was obtained from the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences. The cell line was maintained in RPMI 1640 (*AppliChem*, Germany) with 20 % fetal calf serum (*HyClone*, USA). Cells were cultivated at 37 °C in a humidified atmosphere of 5 % CO₂.

ROS generation was analysed by flow cytometry using 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) [11]. For this assay cells were plated in triplicate in 96-well plates (10⁵ cells per 1 well) and cultivated for 24 h overnight. At 70–80 % confluence cells were treated with studied compounds at concentrations 10⁻⁶–10⁻⁴ mol/L and 10 μmol/L DCFH-DA and incubated for 2 h in 5 mmol/L PBS buffer. Cells used as control were incubated solely with 10 μmol/L DCFH-DA and the maximum used amount of the diluent DMSO. Fluorescence generation due to the hydrolysis of DCFH-DA to dichlorodihydrofluorescein (DCFH) by non-specific cellular esterases and the subsequent oxidation of DCFH by peroxides was measured at λ_{ex} = 495 nm, λ_{em} = 520 nm using a multi-detection microplate reader Synergy-4 (*BioTek Instruments Inc.*, USA).

Statistical analysis. The trials were repeated until three data sets (in triplicate) had been collected for each answer (*n* = 3). All data are expressed as the median (interquartile range) and were analysed using the Kruskal – Wallis test for comparing more than two independent sets of samples.

When the Kruskal – Wallis test revealed significant differences between groups, the Wilcoxon rank sum post hoc test was performed to identify pairings of groups with statistically significant differences. A *p*-value of less than 0.05 indicates significance.

All statistical analyses were carried out using the *R-statistics software* (version 4.3.3).

Results and discussion

ROS have important roles in intracellular signal transduction and redox homeostasis [12]. However, excessive ROS accumulation can exert toxic effects and cause oxidative stress, damaging main cellular components such as DNA, lipids and proteins, causing apoptosis [13–15]. To investigate whether thiopurine-induced apoptosis and autophagy was related to changes in the intracellular redox environment, we examined intracellular ROS production in thiopurine-treated K562 cancer cells.

The impact of 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on reactive oxygen species levels in K562 cells was assessed across a range of concentrations (0.000 000 1 to 0.000 1 mol/L). The results, expressed as a percentage of the control (untreated cells), are presented below and demonstrate a complex relationship between thiopurine exposure and ROS generation (fig. 2).

¹Enzymatic synthesis of 6-thio-2'-deoxyguanosine and its phospholipid derivative / L. L. Biričevskaya [et al.] // Fiziko-khimičeskaya biologiya kak osnova sovremennoi meditsiny : abstr. of rep. of participants of the Int. sci. conf. dedicated to the 75th anniversary of the birth of prof. E. V. Barkovsky (Minsk, 21 May 2021) / ed. by V. V. Khrystalev, A. D. Taganovich, T. A. Khrystaleva. Minsk : Belarus. State Med. Univ., 2021. P. 39–41.

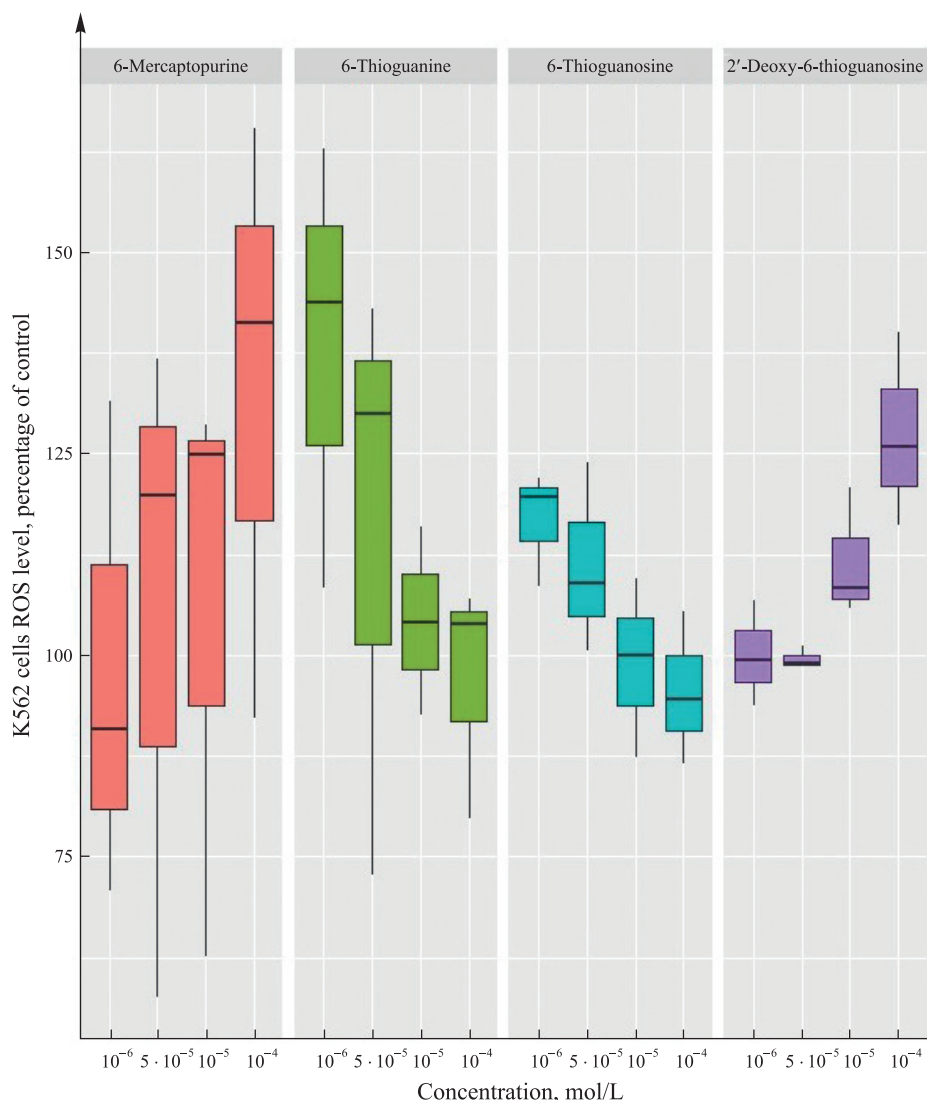


Fig. 2. Effect of different concentrations of 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on K562 cells ROS level (every bar represents median, 25 and 75 % percentiles, minimal and maximal values)

Treatment with 6-mercaptopurine exhibited a clear correlation between increasing concentrations of 6-mercaptopurine and ROS levels. This trend is most pronounced at the highest concentration tested (10^{-4} mol/L), where ROS levels are significantly elevated compared to the control. Notably, the response to lower concentrations is variable, suggesting a threshold effect for ROS induction. These findings suggest that 6-mercaptopurine is a potent inducer of ROS, with a notable impact on ROS production at higher concentrations.

Among the tested compounds, 6-thioguanine induces the highest median ROS level at the lowest studied concentration 10^{-6} mol/L. Interestingly, ROS levels decreased in concentration-dependent manner with increasing concentrations suggesting a biphasic response. This phenomenon indicates that lower concentrations of 6-thioguanine are more effective at stimulating ROS production, while higher concentrations may activate alternative cellular mechanisms that mitigate ROS generation.

6-Thioguanosine also demonstrated a general trend of decreased ROS production with increasing concentrations but exhibits a less dramatic effect on ROS levels compared to 6-thioguanine. This compound shows the least effect on ROS levels among the four tested. Although a slight increase in ROS is observed with decreasing concentrations, the changes are relatively minor and accompanied by high variability. These findings suggest that 6-thioguanosine may have a limited role in ROS-mediated cytotoxicity.

The effect of 2'-deoxy-6-thioguanosine on ROS levels was less consistent and generally less pronounced compared to the other thiopurines tested. At the highest concentration (0.0001 mol/L), an increase in ROS levels was observed (125.9–140.0 %), but at lower concentrations, the impact on ROS production was minimal, fluctuating around the control levels.

The results suggest that thiopurine compounds exhibit varying effects on ROS production in K562 cells. Specifically, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine are the most potent inducers of ROS, with distinct concentration-dependent responses. The nucleosides, 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine, have less pronounced effects on ROS levels.

Reactive oxygen species play a pivotal role in cancer cell death, acting as a double-edged sword in cellular processes [16]. While moderate levels of ROS are essential for various signaling pathways, excessive ROS accumulation can lead to oxidative stress, triggering apoptosis and other forms of programmed cell death [17]. Our findings on the effects of thiopurines and thionucleosides on ROS levels in K562 cells provide valuable insights into the potential mechanisms of their anticancer activity.

The observed variations in ROS production among the tested compounds suggest complex molecular correlations between thiopurine and thionucleoside administration and ROS levels. 6-Mercaptopurine, demonstrating a clear concentration-dependent increase in ROS, may exert its cytotoxic effects through direct ROS generation, potentially via its metabolism by xanthine oxidase [18]. This aligns with previous studies suggesting that 6-mercaptopurine-induced apoptosis is mediated by ROS-dependent mechanisms [19].

Conversely, the biphasic response observed with 6-thioguanine, characterised by higher ROS levels at lower concentrations, suggests a more nuanced mechanism. This phenomenon may be attributed to the activation of cellular antioxidant defenses at higher concentrations, potentially through the Nrf2-Keap1 pathway [20]. The decreased ROS production at higher concentrations could also indicate a shift towards alternative cell death mechanisms, such as DNA incorporation and subsequent mismatch repair processing [21].

The nucleosides, 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine, exhibited less pronounced effects on ROS levels compared to their base counterparts. This difference may be attributed to their distinct cellular uptake mechanisms and metabolic pathways [22]. The subtle variations in ROS production between these nucleosides suggest that structural differences, such as the presence or absence of the 2'-hydroxyl group, may influence their interaction with cellular redox systems or their incorporation into nucleic acids.

Our results contribute significantly to the understanding of structure-activity relationships in the anticancer activity of thiopurines and thionucleosides. The observed differences in ROS induction patterns among structurally related compounds highlight the importance of subtle molecular variations in determining their biological effects. For instance, the contrasting ROS profiles of 6-thioguanine and its nucleoside derivatives underscore the critical role of the sugar moiety in modulating cellular responses [23].

Moreover, the concentration-dependent effects observed, particularly the biphasic response of 6-thioguanine, emphasise the complexity of dose-response relationships in thiopurine pharmacology. This finding has important implications for optimising dosing strategies in clinical applications, suggesting that lower doses might be more effective in inducing ROS-mediated cytotoxicity in certain cases [1].

In conclusion, our study provides a comprehensive analysis of the ROS-inducing properties of thiopurines and thionucleosides in K562 cells, contributing valuable insights into their structure-activity relationships. These findings not only enhance our understanding of the molecular mechanisms underlying the anticancer effects of these compounds but also pave the way for the rational design of more effective and targeted thiopurine-based therapies. Future research should focus on elucidating the specific cellular pathways involved in the observed ROS modulation and investigating the potential synergistic effects of combining these compounds with other anticancer agents or ROS modulators.

Conclusions

In conclusion, our comprehensive analysis of the ROS-inducing properties of thiopurines and thionucleosides in K562 cells has revealed important structure-activity relationships that contribute to our understanding of their anticancer mechanisms. The distinct patterns of ROS induction observed among structurally related compounds underscore the significance of subtle molecular variations in determining their biological effects. The concentration-dependent responses, particularly the biphasic behaviour of 6-thioguanine, highlight the complexity of dose-response relationships in thiopurine pharmacology and suggest potential strategies for optimising dosing regimens in clinical applications.

These findings not only enhance our understanding of the molecular mechanisms underlying the anticancer effects of thiopurines and thionucleosides but also provide a foundation for the rational design of more effective and targeted therapies. The differential ROS-inducing capabilities of these compounds, especially between the base forms and their nucleoside derivatives, offer new avenues for exploring their potential in combination therapies or as lead compounds for developing novel anticancer agents.

Future research should focus on elucidating the specific cellular pathways involved in the observed ROS modulation, investigating the potential synergistic effects of combining these compounds with other anticancer agents or ROS modulators, and exploring the implications of these findings in clinical settings and *in vivo* models.

Additionally, further studies on the relationship between ROS induction and other mechanisms of action, such as DNA incorporation and mismatch repair processing, could provide a more comprehensive understanding of thiopurine-mediated cytotoxicity.

Ultimately, this study contributes valuable insights to the field of cancer therapeutics and paves the way for the development of more precise and effective thiopurine-based treatments, potentially improving outcomes for patients with leukemia and other malignancies.

References

1. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Medical Science Monitor*. 2004;10(11):RA247–254. PMID: 15507865.
2. Pan BF, Nelson JA. Characterization of the DNA damage in 6-thioguanine-treated cells. *Biochemical Pharmacology*. 1990;40(5):1063–1069. DOI: 10.1016/0006-2952(90)90494-6.
3. Meng W, Palmer JD, Siedow M, Haque SJ, Chakravarti A. Overcoming radiation resistance in gliomas by targeting metabolism and DNA repair pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(4):2246. DOI: 10.3390/ijms23042246.
4. Tamta H, Kalra S, Thilagavathi R, Chakraborti AK, Mukhopadhyay AK. Nature and position of functional group on thiopurine substrates influence activity of xanthine oxidase-enzymatic reaction pathways of 6-mercaptopurine and 2-mercaptopurine are different. *Biochemistry (Moscow)*. 2007;72(2):170–177. DOI: 10.1134/s000629790702006x.
5. Lee AU, Farrell GC. Mechanism of azathioprine-induced injury to hepatocytes: roles of glutathione depletion and mitochondrial injury. *Journal of Hepatology*. 2001;35(6):756–764. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00196-9.
6. Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science*. 1989;244(4900):41–47. DOI: 10.1126/science.2649979.
7. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, Xu YZ, Zheng Q, Edwards M, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science*. 1996;273(5278):1109–1111. DOI: 10.1126/science.273.5278.1109.
8. Adams JM. Ways of dying: multiple pathways to apoptosis. *Genes & Development*. 2003;17:2481–2495. DOI: 10.1101/gad.1126903.
9. Chaabane W, Appell ML. Interconnections between apoptotic and autophagic pathways during thiopurine-induced toxicity in cancer cells: the role of reactive oxygen species. *Oncotarget*. 2016;7(46):75616–75634. DOI: 10.18632/oncotarget.12313.
10. Maurinš JA, Paegle RA, Zidermane AA, Lidaks MJ, Kvasnyuk EI, Mikhailopulo IA. Synthesis of 1-(6-mercaptopuriny1-9)- and 1-(6-methylmercaptopuriny1-9)- β -D-glucofuranuronosides. *Nucleosides and Nucleotides*. 1984;3(2):147–155. DOI: 10.1080/07328318408079425.
11. Kisselev PA, Panibrat OV, Sysa AR, Anisovich MV, Zhabinskii VN, Khripach VA. Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in cancer cells under treatment with brassinosteroids. *Steroids*. 2017;117:11–15. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.06.010.
12. Vaahter L, Brosche M, Wrzaczek M, Kangasjarvi J. Specificity in ROS signaling and transcript signatures. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;21(9):1422–1441. DOI: 10.1089/ars.2013.5662.
13. Fleury C, Mignotte B, Vayssiere JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie*. 2002;84(2–3):131–141. DOI: 10.1016/S0300-9084(02)01369-X.
14. Daehn I, Brem R, Barkauskaite E, Karran P. 6-Thioguanine damages mitochondrial DNA and causes mitochondrial dysfunction in human cells. *FEBS Letters*. 2011;585(24):3941–3946. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.10.040.
15. Zhang F, Fu L, Wang Y. 6-Thioguanine induces mitochondrial dysfunction and oxidative DNA damage in acute lymphoblastic leukemia cells. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2013;12(12):3803–3811. DOI: 10.1074/mcp.M113.029595.
16. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research*. 2010;44(5):479–496. DOI: 10.3109/10715761003667554.
17. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *BBA Molecular Cell Research*. 2016;1863(12):2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamer.2016.09.012.
18. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacological Reviews*. 2006;58(1):87–114. DOI: 10.1124/pr.58.1.6.
19. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;64(8):753–767. DOI: 10.1007/s00228-008-0478-6.
20. Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(9):1304–1309. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035.
21. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(1):24–36. DOI: 10.1038/nrc2292.
22. Fotoohi AK, Coulthard SA, Albertoni F. Thiopurines: factors influencing toxicity and response. *Biochemical Pharmacology*. 2010;79(9):1211–1220.
23. Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. *British Medical Bulletin*. 2006;79–80:153–170. DOI: 10.1093/bmb/ldl020.

Received 18.10.2024 / accepted 06.12.2024.

СИНТЕЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КРАСИТЕЛЯ И ГИДРОГЕЛЯ
НА ЕГО ОСНОВЕ ДЛЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫА. А. ВАЙТУСЁНОК^{1), 2)}, Е. В. СОКОЛЬНИКОВА²⁾,
Г. С. БОРОВОЙ¹⁾, Г. И. МИНАКОВ²⁾, С. В. КОСТЮК¹⁾¹⁾ Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь²⁾ Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Аннотация. Разработана пятистадийная методика синтеза чувствительного к глюкозе флуоресцентного красителя, состоящего из двух фрагментов бороновой кислоты и фрагмента антрацена. На основе полученного красителя был синтезирован флуоресцентный гидрогель. Показано, что интенсивность флуоресценции синтезированного красителя напрямую зависит от концентрации глюкозы, увеличение которой приводит к усилению флуоресценции. Полученный флуоресцентный гидрогель может использоваться при создании подкожного датчика глюкозы.

Ключевые слова: антрацен; флуоресцентный краситель; гидрогель; непрерывный мониторинг глюкозы.

Благодарность. Работа выполнена в рамках договора № 28/136-82/21 с производственным унитарным предприятием «ФреБор», а также в рамках государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (задание 2.2.02.04 «Синтез термочувствительных полимеров и гидрогелей на их основе для тканевой инженерии и доставки лекарств», № гос. регистрации 20211517).

Образец цитирования:

Вайтусёнок АА, Сокольникова ЕВ, Боровой ГС, Минаков ГИ, Костюк СВ. Синтез флуоресцентного красителя и гидрогеля на его основе для детектирования глюкозы. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2025;1:37–47. EDN: RZGBVT

For citation:

Vaitusionak AA, Sokolnikova EV, Baravoi HS, Minakov GI, Kostjuk SV. Synthesis of fluorescent dye and hydrogel therefrom for detection of glucose. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2025;1:37–47. Russian. EDN: RZGBVT

Авторы:

Алексей Александрович Вайтусёнок – кандидат химических наук, доцент; старший научный сотрудник лаборатории катализа полимеризационных процессов¹⁾, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории радиохимии химического факультета²⁾.

Екатерина Витальевна Сокольникова – магистрант кафедры высокомолекулярных соединений химического факультета. Научный руководитель – А. А. Вайтусёнок.

Глеб Сергеевич Боровой – техник лаборатории катализа полимеризационных процессов.

Григорий Игоревич Минаков – соискатель кафедры высокомолекулярных соединений химического факультета.

Сергей Викторович Костюк – доктор химических наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории катализа полимеризационных процессов.

Authors:

Aliaksei A. Vaitusionak, PhD (chemistry), docent; senior researcher at the laboratory of catalysis of polymerisation processes^a and senior researcher at the research laboratory of radiochemistry, faculty of chemistry^b.

vaitusionak@bsu.by

<https://orcid.org/0009-0004-0337-5438>

Ekaterina V. Sokolnikova, master's degree student at the department of macromolecular compounds, faculty of chemistry.

sokolnikova.katka@yandex.by

Hleb S. Baravoi, technician at the laboratory of catalysis of polymerisation processes.

glebborovoj268@gmail.com

Grigory I. Minakov, competitor at the department of macromolecular compounds, faculty of chemistry.

gregadres13@gmail.com

Sergei V. Kostjuk, doctor of science (chemistry), full professor; chief researcher at the laboratory of catalysis of polymerisation processes.

kostjuks@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-7466-3662>

SYNTHESIS OF FLUORESCENT DYE AND HYDROGEL THEREFROM FOR DETECTION OF GLUCOSE

A. A. VAITUSIONAK^{a,b}, E. V. SOKOLNIKOVA^b,
H. S. BARAVOI^a, G. I. MINAKOV^b, S. V. KOSTJUK^a

^aResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

^bBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: A. A. Vaitusionak (vaitusionak@bsu.by)

Abstract. As a result of the study, an five-step procedure for the synthesis of a glucose-sensitive fluorescent dye consisting of two boronic acid fragments and an anthracene fragment was developed. Fluorescent hydrogel was then prepared based on the synthesised dye. It was shown that the fluorescence intensity of the synthesised dye directly depends on the concentration of glucose, the increase of which leads to fluorescence enhancement. The synthesised fluorescent hydrogel can be used for fabrication of subcutaneous glucose sensor.

Keywords: anthracene; fluorescent dye; hydrogel; continuous glucose monitoring.

Acknowledgements. This work was carried out within the framework of the agreement No. 28/136-82/21 with production unitary enterprise «FreBor» and within the framework of the state programme of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorgchemistry» (assignment 2.2.02.04 «Synthesis of thermosensitive polymers and hydroshells based on them for tissue engineering and drug delivery», state registration No. 20211517).

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом увеличивается во всех возрастных группах [1; 2]. В целях предотвращения осложнений этого заболевания необходимо поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови [3–6]. В настоящее время для точного анализа концентрации глюкозы в крови используется метод взятия пробы крови из кончика пальца. Однако данный метод не позволяет прогнозировать изменения уровня глюкозы. Напротив, непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) дает возможность пациентам с сахарным диабетом легко отмечать изменения концентрации глюкозы в крови. Для НМГ используют имплантируемые датчики глюкозы. Эти датчики способны предоставлять последовательную информацию о концентрации глюкозы в крови пациентам с сахарным диабетом, а также подают предупреждающий сигнал в случае, когда у пациентов наступает гипо- или гипергликемия (даже в то время, когда пациент спит) [7; 8]. Однако в целях качественного функционирования имплантируемые датчики глюкозы должны иметь внешние каналы связи для непрерывного сбора образцов или передачи сигналов, что повышает риск развития бактериальных инфекций [9].

Недавно для НМГ был предложен оптический метод, основанный на использовании флуоресцентных шариков [10–13]. Этот метод обеспечивает беспроводную передачу сигнала через кожу и более длительную активность *in vivo* по сравнению с методами, основанными на использовании ферментов [14–17], которые требуют проведения электрохимической реакции. Однако из-за недостаточной интенсивности флуоресценции, необходимой для трансдермального обнаружения, а также из-за токсичности материала имплантируемые датчики глюкозы, основанные на флуоресцентном принципе, еще не созданы [18]. Поэтому целью настоящего исследования является разработка методики синтеза флуорофора (красителя), интенсивность флуоресценции которого чувствительна к концентрации глюкозы, а также гидрогеля на его основе. Результаты работы могут быть использованы при создании подкожного датчика глюкозы на базе синтезированного флуоресцентного гидрогеля.

Материалы и методы исследования

Аргон очищали с помощью газоочистительного прибора, предназначенного для тонкой очистки инертных газов от различных примесей и содержащего колонки с активированной окисью алюминия марки АОА-1, никель-хромовым катализатором марки ТХ МБД № 1641 С-54, синтетическими цеолитами марок NaA и NaX.

Хлористый метилен квалификации «х. ч.» (АО «Экос-1», Россия) и хлороформ квалификации «х. ч.» (АО «Химреактив», Россия) обрабатывали концентрированной серной кислотой несколько раз (до исчезновения окраски серной кислоты), после чего промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции, сушили над CaCl_2 , кипятили и перегоняли под током аргона при нормальном давлении с использованием CaH_2 . Тoluол квалификации «ч. д. а.» (АО «Химреактив») кипятили в инертной атмосфере над CaH_2 с добавлением бензофенона до посинения раствора, что свидетельствовало об отсутствии воды, и далее перегоняли под током аргона при нормальном давлении. Четыреххлористый углерод квалификации «х. ч.» (АО «Химреактив») обрабатывали от примесей перемешиванием горячего растворителя с 10 об. % концентрированного спиртового раствора KOH . Эту процедуру повторяли несколько раз, после чего растворитель промыли водой до нейтральной реакции, высушивали над CaCl_2 и перегоняли под током аргона при нормальном давлении. N,N-диметилформамид квалификации «ос. ч.» (АО «Экос-1») кипятили над CaCl_2 в токе аргона и затем перегоняли. Соляную кислоту квалификации «х. ч.» (АО «Химреактив»), 9,10-диметилантрацен с чистотой 97 % (*Sigma-Aldrich*, Германия), метанол с чистотой 99,9 % (*Honeywell*, США), N-бромсукцинимид для синтеза (*Sigma-Aldrich*), гексаметилендиамин для синтеза (*Sigma-Aldrich*), 2,2-диметилпропан-1,3-диол с чистотой 99,6 % (*Chem-Impex International Inc.*, США), ди-*mpem*-бутилдикарбонат (*Sigma-Aldrich*), диизопропилэтиламин для синтеза (*Sigma-Aldrich*), *o*-толилбороновую кислоту с чистотой 98,56 % (*Chem-Impex International Inc.*) использовали без предварительной очистки.

Чистоту синтезированных веществ контролировали методом ЯМР ^1H спектроскопии. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 (США) при рабочих частотах 500 МГц (^1H), в качестве растворителей использовали $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ и CDCl_3 .

Флуоресцентные свойства красителя (GF-dye) исследовали с помощью спектрофлуориметра Cary Eclipse (*Agilent Technologies*, США).

Синтез GF-dye состоит из пяти стадий, представленных на рис. 1.

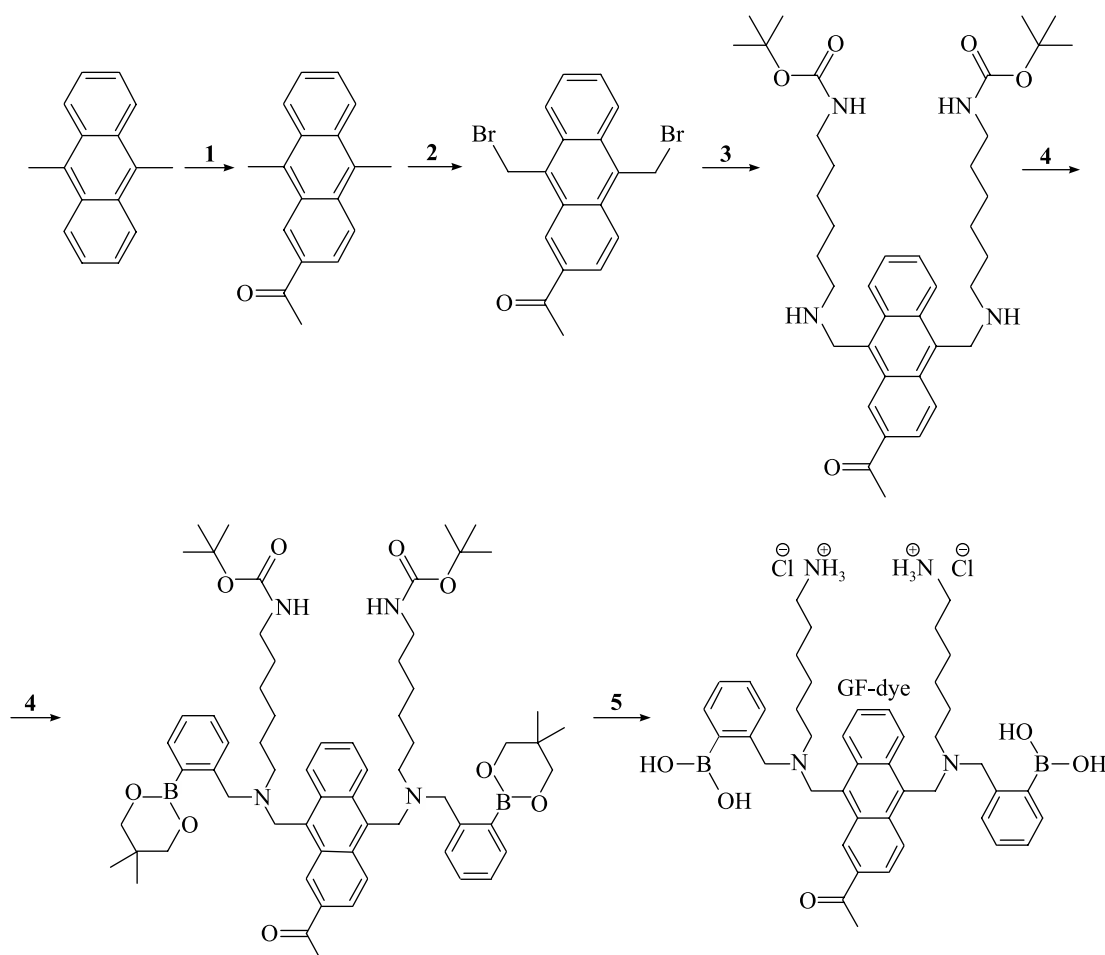


Рис. 1. Схема синтеза GF-dye

Fig. 1. GF-dye synthesis scheme

Синтез 2-ацетил-9,10-диметилантрацена. На первой стадии к смеси 1,03 г 9,10-диметилантрацена (0,005 моль) и 0,99 г хлорида алюминия (0,0074 моль) в 30 мл хлористого метилена прикапывали 0,43 мл ацетилхлорида (0,006 моль) при 0 °С в течение 30 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и после этого кипятили 1 ч. Гашение реакционной смеси производили путем добавления 50 г колотого льда и 2,7 мл концентрированной соляной кислоты. Далее полученную смесь трижды экстрагировали 30 мл хлористого метилена, после чего органическую фракцию трижды промывали дистиллированной водой, высушивали сульфатом натрия и выпаривали. Очистку продукта осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле с хлороформом в качестве элюента. Выход продукта составил 52 % (0,645 г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3): 9,01 (д, 1H), 8,30–8,38 (м, 3H), 8,01 (д, 1H), 7,53–7,62 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,79 (с, 3H).

Синтез 2-ацетил-9,10-ди(бромметил)антрацена. На второй стадии смесь 0,34 г 2-ацетил-9,10-диметилантрацена (1,37 ммоль), 0,54 г N-бромсукцинимиды (3,03 ммоль), 0,005 г перекиси бензоила (0,0207 ммоль), 4 мл хлороформа и 10 мл четыреххлористого углерода кипятили в течение 2 ч. После окончания реакции растворитель полностью выпаривали и к полученной смеси добавляли 10 мл метанола. Перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и промывали осадок при помощи 2 мл метанола. Полученный продукт сушили на вакууме. Выход продукта составил 59 % (0,330 г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3): 9,0 (д, 1H), 8,34–8,44 (м, 3H), 8,17 (д, 1H), 7,68–7,77 (м, 2H), 5,54 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 2,82 (с, 3H).

Синтез *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамата. Для проведения третьей стадии синтеза GF-dye необходимо также получить *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат. Для этого к раствору 10 г гексаметилендиамина (86 ммоль) в 35 мл хлористого метилена прикапывали 3,95 мл ди-*трет*-бутилдикарбоната (17 ммоль) при 0 °С в течение 30 мин, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем полученную смесь разбавляли хлористым метиленом (60 мл) и промывали дистиллированной водой 7 раз. Органическую фракцию высушивали сульфатом натрия, выпаривали и получали 3,33 г продукта ($\eta = 90\%$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3): 4,52 (с, 1H), 2,99–3,15 (м, 4H), 2,67 (т, 2H), 1,17–1,53 (м, 17H).

Синтез 2-ацетил-9,10-ди(*трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат)метил)антрацена. На третьей стадии смесь 0,320 г 2-ацетил-9,10-ди(бромметил)антрацена (0,79 ммоль), 0,681 г синтезированного *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамата (3,2 ммоль), 4,5 мл N,N-диметилформамида и 0,742 мл диизопропилэтиламина (4,3 ммоль) перемешивали при 45 °С в течение 1 ч. Далее полученную смесь разбавляли хлороформом (20 мл), трижды промывали дистиллированной водой, высушивали сульфатом натрия и выпаривали. Очистку продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом, состоящим из смеси хлороформа и метанола. Выход продукта составил 57 % (0,302 г).

Синтез 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*о*-метилфенил)бората. Для проведения четвертой стадии синтеза GF-dye необходимо также получить 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*о*-(бромметил)фенил)борат, синтез которого состоит из двух последовательных реакций. В ходе первой реакции смесь 0,712 г *о*-толилбороновой кислоты (5,24 ммоль) и 0,712 г 2,2-диметилпропан-1,3-диола (6,84 ммоль) растворяли в 25 мл толуола. Полученный раствор кипятили в течение 20 ч с насадкой Дина – Старка. После выпаривания растворителя очистку продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле с хлористым метиленом в качестве элюента. Выход продукта составил 96 % (1,024 г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3): 7,73 (д, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,11–7,17 (м, 2H), 3,78 (с, 4H), 2,52 (с, 3H), 1,04 (с, 6H). При проведении второй реакции смесь 1,014 г 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*о*-метилфенил)бората (4,97 ммоль), 0,929 г N-бромсукцинимиды (5,22 ммоль), 0,012 г азобисизобутиронитрила (0,069 ммоль) и 14 мл четыреххлористого углерода кипятили в течение 16 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством четыреххлористого углерода и высушивали при пониженном давлении. Выход продукта составил 95 % (1,336 г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3): 7,80 (д, 1H), 7,33–7,38 (м, 2H), 7,24–7,30 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,81 (с, 4H), 1,06 (с, 6H).

Синтез GF-dye. На четвертой стадии синтеза GF-dye смесь 0,302 г 2-ацетил-9,10-ди(*трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат)метил)антрацена (0,45 ммоль), 0,506 г синтезированного 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*о*-(бромметил)фенил)бората (1,79 ммоль), 6,2 мл N,N-диметилформамида и 0,207 мл диизопропилэтиламина (1,2 ммоль) перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Далее полученную смесь разбавляли хлороформом (40 мл), трижды промывали дистиллированной водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистку продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом, состоящим из смеси хлороформа и метанола. Выход продукта составил 63 % (0,304 г).

На пятой стадии синтеза GF-dye 0,102 г (0,094 ммоль) полученного на предыдущей стадии продукта обрабатывали смесью, состоящей из 2,66 мл метанола и 1,33 мл концентрированной соляной кислоты, в течение 9 ч при комнатной температуре. Затем растворитель выпаривали и высушивали полученный продукт при пониженном давлении. В результате на пятой стадии был синтезирован GF-dye с количественным выходом (0,077 г).

Синтез гидрогеля. Получение гидрогеля на основе GF-dye проводили по следующей методике. К смеси, состоящей из 50 мг GF-dye, 1 г акриламида и 0,02 г N,N'-метиленабисакриламида, добавляли 10 мл 60 ммоль/л фосфатного буфера (pH 7,4), после чего полученную смесь продували аргоном в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь вносили 0,02 г персульфата натрия и 0,0116 мл N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина и перемешивали полученную смесь при 37 °C в течение 30 мин, в результате чего образовался гидрогель.

Результаты и их обсуждение

Для синтеза GF-dye на первой стадии получали 2-ацетил-9,10-диметилантрацен путем ацилирования по Фриделю – Крафту 9,10-диметилантрацена ацетилхлоридом в присутствии хлорида алюминия. Чтобы минимизировать образование побочного продукта дизамещения, ацетилхлорид постепенно при-капывали к реакционной смеси.

Полученный продукт выделяли и очищали методом колоночной хроматографии. Структуру синтезированного 2-ацетил-9,10-диметилантрацена подтверждали методом ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 2). Сигналы от ароматических протонов антрацена (*d*, *e*, *f*, *g*) можно обнаружить в области 7,5–9,0 м. д., тогда как сигнал от алифатических протонов ацильной группы (*a*) располагается в области 2,8 м. д., а метильные протоны фрагмента антрацена (*b*, *c*) дают сигнал в области 3,2 м. д. В спектре также можно найти пик, соответствующий хлороформу (7,26 м. д.).

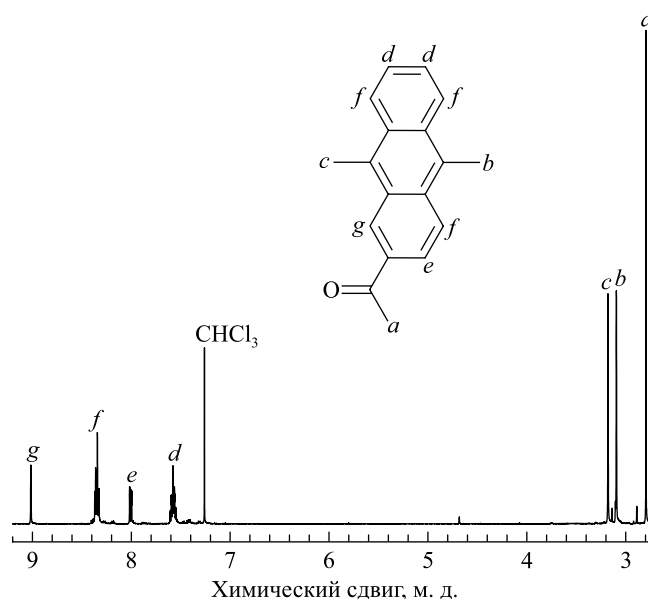


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H синтезированного 2-ацетил-9,10-диметилантрацена

Fig. 2. NMR ^1H spectrum of the synthesised 2-acetyl-9,10-dimethylanthracene

Далее 2-ацетил-9,10-диметилантрацен бромировали по радикальному механизму в присутствии N-бромсукцинимидом и перекиси бензоила, в результате чего образовался 2-ацетил-9,10-ди(бромметил)антрацен. Реакция ароматических соединений с N-бромсукцинимидом в CCl_4 в присутствии радикальных инициаторов является общим методом их бромирования в бензильное положение.

Структуру синтезированного 2-ацетил-9,10-ди(бромметил)антрацена подтверждали методом ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 3). Сигналы от ароматических протонов антрацена (*d*, *e*, *f*, *g*) можно обнаружить в области 7,6–9,0 м. д., алифатические протоны ацильной группы (*a*) дают сигнал в области 2,8 м. д., в то время как сигналы от метиленовых протонов фрагмента антрацена (*b*, *c*) сместились в слабое поле (5,5 м. д.) по сравнению с сигналами от протонов 2-ацетил-9,10-диметилантрацена, что указывает на протекание реакции бромирования.

Для проведения третьей стадии синтеза GF-dye необходимо дополнительно получить *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат. Данное вещество было синтезировано реакцией ацилирования гексаметилендиамина ди-*трет*-бутилкарбонатом согласно схеме, представленной на рис. 4.

Структуру полученного вещества изучали при помощи ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 5). Сигналы от протонов *трет*-бутильной группы (*a*) можно обнаружить в области 1,4 м. д. Протоны аминогруппы (*g*) дают сигналы в области 3,15 м. д., в то время как протоны амидной группы (*b*) смещены в более слабое поле (4,55 м. д.). Остальные протоны гексаметиленового фрагмента (*c*, *d*, *e*, *f*) располагаются в области 1,30 м. д. (*e*), 1,45 м. д. (*d*), 2,67 м. д. (*f*), 3,15 м. д. (*c*).

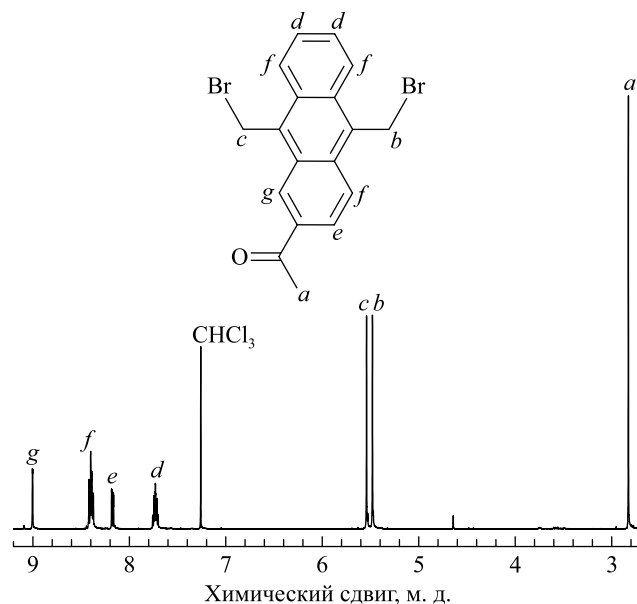


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H синтезированного 2-ацетил-9,10-ди(бромметил)антрацена
Fig. 3. NMR ^1H spectrum of the synthesised 2-acetyl-9,10-di(bromomethyl)anthracene

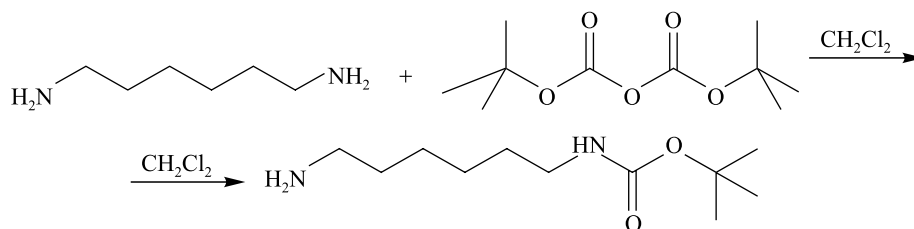


Рис. 4. Схема синтеза *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамата
Fig. 4. Scheme for the synthesis of *tert*-butyl(6-aminohexyl)carbamate

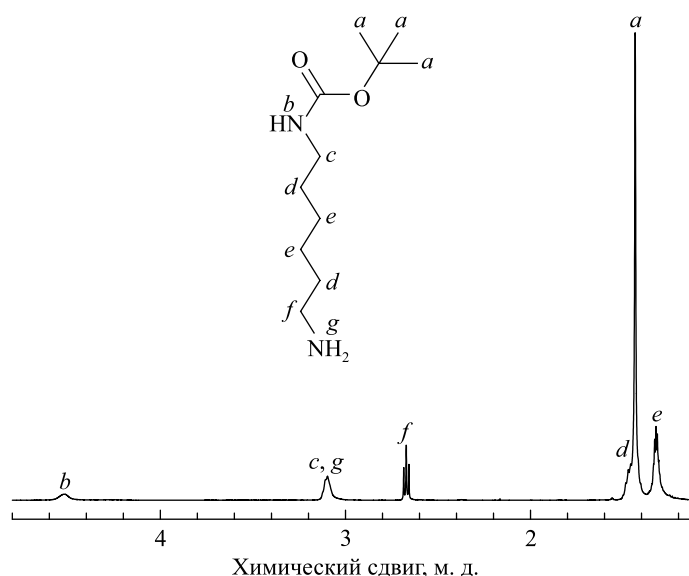


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H синтезированного *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамата
Fig. 5. NMR ^1H spectrum of the synthesised *tert*-butyl(6-aminohexyl)carbamate

Далее под действием синтезированного *трет*-бутил(6-аминогексил)карбамата в ходе реакции нуклеофильного замещения в присутствии диизопропилэтиламина из 2-ацетил-9,10-ди(бромметил)антрацена получали 2-ацетил-9,10-ди((*трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат)метил)антрацен.

Структуру синтезированного продукта подтверждали методом ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 6). Сигналы от протонов *трет*-бутильной группы (*a*) можно обнаружить в области 1,4 м. д. Протоны аминогруппы (*f*) и протоны амидной группы (*b*) смещены в более слабое поле (4,55 м. д.). Протоны гексаметиленового фрагмента (*c*, *d*, *e*) дают сигналы в области 1,3 м. д. (*e*), 1,4 м. д. (*d*), 3,15 м. д. (*c*). Сигнал от протона карбонильной группы (*h*) можно обнаружить в области 2,6 м. д., в то время как алифатический протон (*g*) располагается в области (4,55 м. д.).

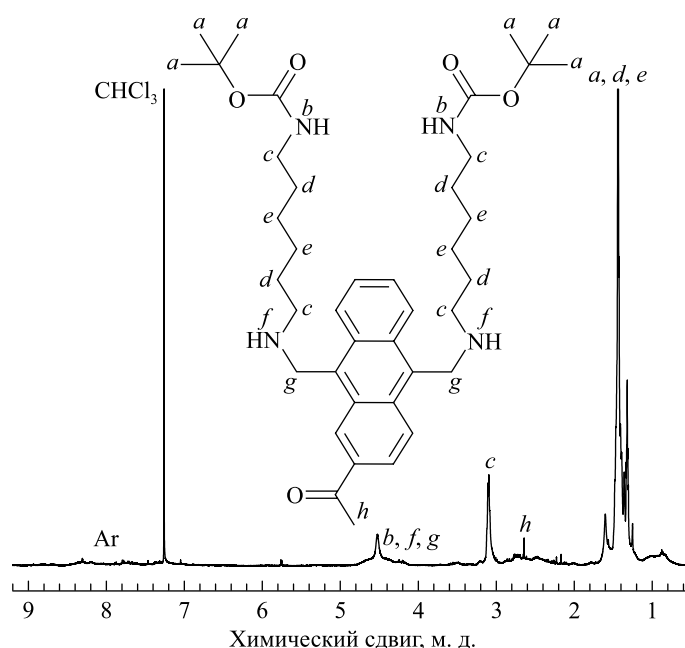


Рис. 6. Спектр ЯМР ^1H синтезированного
2-ацетил-9,10-ди((*трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат)метил)антрацена

Fig. 6. NMR ^1H spectrum of the synthesised
2-acetyl-9,10-di((*tert*-butyl(6-aminohexyl)carbamate)methyl)anthracene

Для следующей стадии необходимо получить 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-(бромметил)фенил)борат, синтез которого проходил в две реакции (рис. 7). В ходе первой реакции синтезировали 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-метилфенил)борат вследствие взаимодействия *o*-толилбороновой кислоты с 2,2-диметилпропан-1,3-дио́лом. В ходе второй реакции 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-метилфенил)борат бромировали по радикальному механизму в присутствии *N*-бромсукцинимид и азобисизобутиронитрила, в результате чего образовался 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-(бромметил)фенил)борат.

Структуру синтезированного 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-(бромметил)фенил)бората подтверждали методом ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 8, *b*). Сигнал от метильных протонов (*a*) можно обнаружить в области 1 м. д., в то время как метильные протоны (*b*) смещены в область 3,8 м. д. из-за влияния кислорода. Серия многократно расщепленных пиков, значения химических сдвигов которых располагаются на отрезке 7,2–7,8 м. д., соответствует протонам бензольного кольца (*e*, *d*, *f*, *g*). Стоит отметить, что после присоединения брома метильные протоны фрагмента бензольного кольца (*c*) сдвинулись в более слабое поле (4,95 м. д.) по сравнению с метильными протонами 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-метилфенил)бората (рис. 8, *a*). На основании данного сдвига можно сделать вывод о том, что реакция была проведена успешно.

Далее 2-ацетил-9,10-ди((*трет*-бутил(6-аминогексил)карбамат)метил)антрацен вступал в реакцию нуклеофильного замещения с синтезированным ранее 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-(бромметил)фенил)боратом, продукт которой под действием соляной кислоты образует GF-dye. Структуру синтезированного GF-dye подтверждали методом ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 9). Сигналы от протонов гексаметиленового фрагмента (*c*, *d*, *e*, *b*) располагаются в области 1,3 м. д. (*e*), 1,4 м. д. (*d*), 2,5 м. д. (*c*) и 2,7 м. д. (*b*). Протон карбонильной группы (*h*) дает сигнал в области 2,7 м. д. Сигналы от метиленовых протонов (*g*) и (*f*) совпадают и располагаются в области 4,15 м. д., что свидетельствует о протекании реакции замещения. Методика получения GF-dye подобрана таким образом, чтобы минимизировать затраты на реагенты и вспомогательные вещества.

За счет радикальной сополимеризации акриламида и N,N'-метиленисакриламида в среде фосфатного буфера синтезировали флуоресцентный гидрогель на основе GF-dye. Вид полученного гидрогеля представлен на рис. 10.

Обнаружение глюкозы с использованием подобных флуорофоров становится возможным благодаря протекающему взаимодействию, механизм которого показан на рис. 11. В отсутствие молекул глюкозы флуоресценция антрацена гасится фотоиндуцированным переносом электронов от неподеленной электронной пары атома азота к антрацену. Когда молекулы глюкозы связываются с дибороновой кислотой, сильное взаимодействие между атомом азота и атомом бора ингибирует перенос электронов [18].

Таким образом, по мере увеличения концентрации глюкозы флуоресценция антрацена усиливается, что было подтверждено при анализе соответствующих спектров флуоресценции (рис. 12). Для этого в кювету с флуоресцентным гидрогелем, синтезированным на основе GF-dye, порционно добавляли водный раствор глюкозы ($C = 40$ мг/мл), постепенно увеличивая концентрацию глюкозы в кювете с 0 до 1 мг/мл.

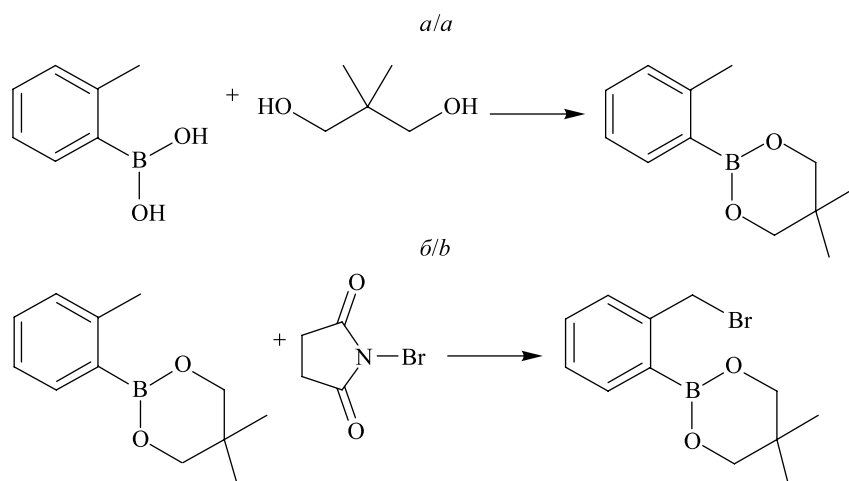


Рис. 7. Схема синтеза 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-(бромметил)фенил)бората:

a – первая реакция; *б* – вторая реакция

Fig. 7. Scheme of the synthesis of 2,2-dimethylpropane-1,3-diyl(*o*-(bromomethyl)phenyl)borate:

a – the first reaction; *b* – the second reaction

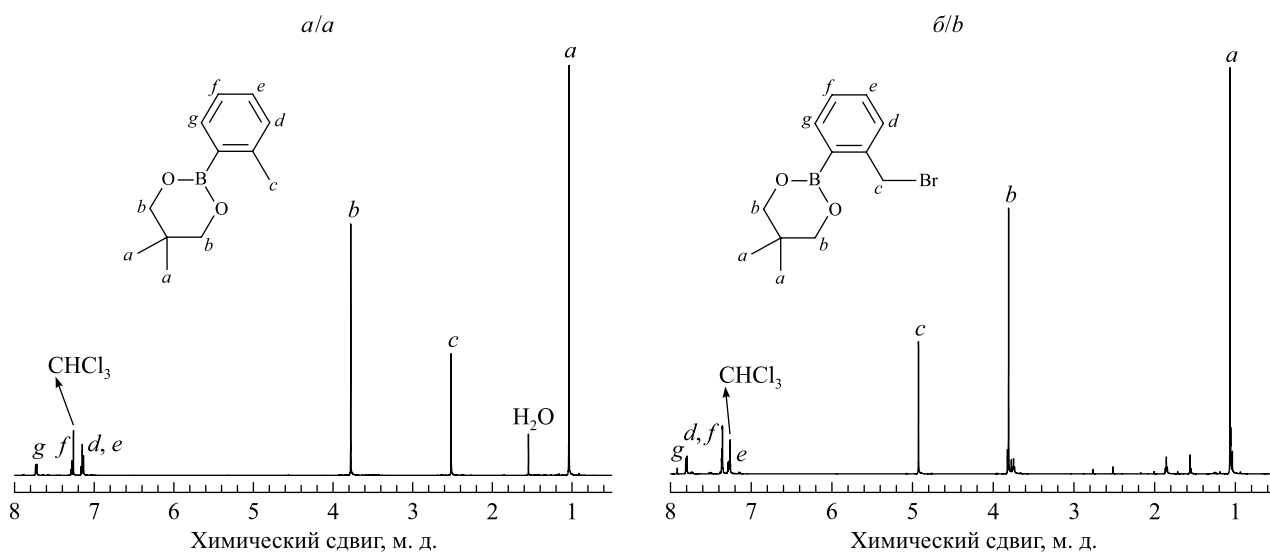


Рис. 8. Спектры ЯМР ^1H синтезированных

2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-метилфенил)бората (*a*)
и 2,2-диметилпропан-1,3-диил(*o*-(бромметил)фенил)бората (*б*)

Fig. 8. NMR ^1H spectrum of the synthesised

2,2-dimethylpropane-1,3-diyl(*o*-methylphenyl)borate (*a*)
and 2,2-dimethylpropane-1,3-diyl(*o*-(bromomethyl)phenyl)borate (*b*)

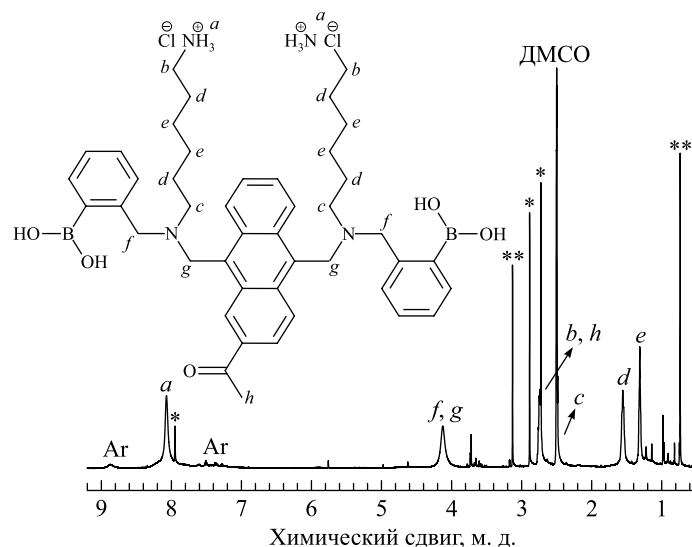


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H синтезированного GF-dye.
Знаком * обозначены сигналы от примеси N,N-диметилформамида,
знаком ** – сигналы от примеси 2,2-диметилпропан-1,3-диола

Fig. 9. NMR ^1H spectrum of the synthesised GF-dye.
The sign * indicates signals from the impurity of N,N-dimethylformamide,
the sign ** indicates signals from the impurity of 2,2-dimethylpropane-1,3-diol



Рис. 10. Флуоресцентный гидрогель,
синтезированный на основе GF-dye

Fig. 10. Synthesised fluorescent hydrogel based on GF-dye

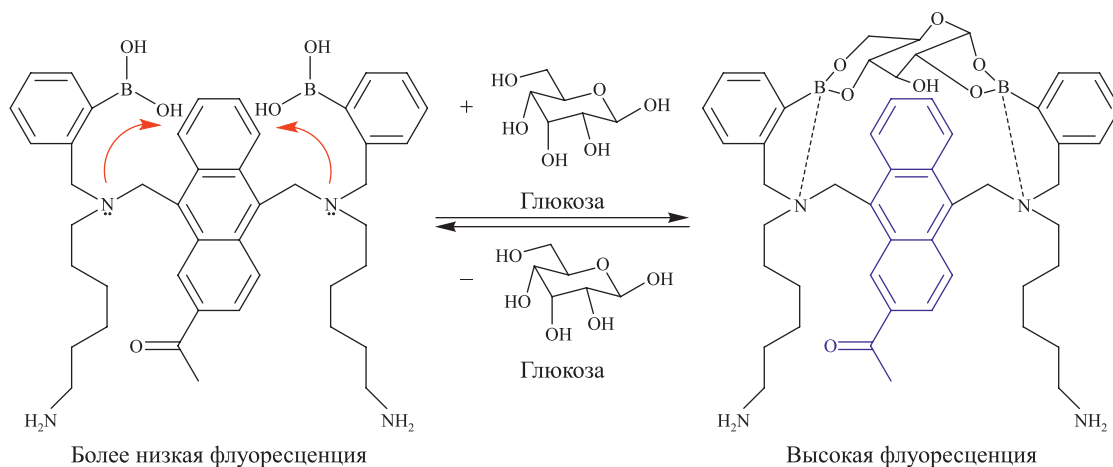


Рис. 11. Принцип изменения флуоресценции GF-dye в зависимости от наличия глюкозы
Fig. 11. The principle of changes in GF-dye fluorescence depending on the presence of glucose

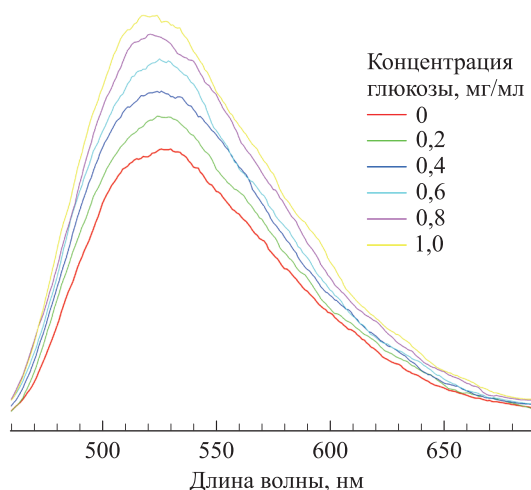


Рис. 12. Спектры флуоресценции гидрогеля, синтезированного на основе GF-dye, в присутствии различных концентраций глюкозы ($\lambda_{ex} = 350$ нм)

Fig. 12. Fluorescence spectra of the synthesised fluorescent hydrogel based on GF-dye in the presence of different glucose concentrations ($\lambda_{ex} = 350$ nm)

Таким образом, можно сделать вывод о том, что интенсивность флуоресценции гидрогеля, синтезированного на основе GF-dye, напрямую зависит от концентрации глюкозы, увеличение которой приводит к усилению флуоресценции. Полученный флуоресцентный гидрогель можно использовать при создании подкожного датчика глюкозы.

Заключение

В результате исследования разработана пятистадийная методика синтеза чувствительного к глюкозе флуоресцентного красителя, состоящего из двух фрагментов бороновой кислоты и фрагмента антрацена. В присутствии синтезированного красителя проведена радикальная сополимеризация акриламида и N,N'-метиленабисакриламида в среде фосфатного буфера для получения флуоресцентного гидрогеля. Выходы всех стадий являются достаточно высокими для реакций подобного типа, и их значения лежат в интервале от 52 до 96 %. Структура и чистота всех синтезированных соединений подтверждена методом ЯМР ^1H спектроскопии. Также показано, что интенсивность флуоресценции синтезированного красителя, находящегося в составе гидрогеля, напрямую зависит от концентрации глюкозы, увеличение которой приводит к усилению флуоресценции. Синтезированный флуоресцентный гидрогель может найти применение при создании подкожного датчика глюкозы для НМГ в крови.

Библиографические ссылки

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782–788. DOI: 10.1038/414782a.
2. Guerra SD, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):727–735. DOI: 10.2337/diabetes.54.3.727.
3. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859–866. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.859.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813–820. DOI: 10.1038/414813a.
5. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
6. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2007;34(1):13–25. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0.
7. Kondepoti VR, Heise HM. Recent progress in analytical instrumentation for glycemic control in diabetic and critically ill patients. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007;388(3):545–563. DOI: 10.1007/s00216-007-1229-8.
8. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231–1239. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1231.
9. Shibata H, Heo YJ, Okitsu T, Matsunaga Y, Kawanishi T, Takeuchi S. Injectable hydrogel microbeads for fluorescence-based *in vivo* continuous glucose monitoring. *PNAS*. 2010;107(42):17894–17898. DOI: 10.1073/pnas.1006911107.
10. Zenkl G, Mayr T, Klimant I. Sugar-responsive fluorescent nanospheres. *Macromolecular Bioscience*. 2008;8(2):146–152. DOI: 10.1002/mabi.200700174.

11. Zenkl G, Klimant I. Fluorescent acrylamide nanoparticles for boronic acid based sugar sensing – from probes to sensors. *Microchimica Acta*. 2009;166(1–2):123–131. DOI: 10.1007/s00604-009-0172-0.
12. Rounds RM, Ibey BL, Beier HT, Pishko MV, Côté GL. Microporated PEG spheres for fluorescent analyte detection. *Journal of Fluorescence*. 2007;17(1):57–63. DOI: 10.1007/s10895-006-0143-3.
13. Russell RJ, Pishko MV, Gefrides CC, McShane MJ, Côté GL. A fluorescence-based glucose biosensor using concanavalin A and dextran encapsulated in a poly(ethylene glycol) hydrogel. *Analytical Chemistry*. 1999;71(15):3126–3132. DOI: 10.1021/ac990060r.
14. Turner RFB, Harrison DJ, Rajotte RV, Baltes HP. A biocompatible enzyme electrode for continuous *in vivo* glucose monitoring in whole blood. *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 1990;1(1):561–564. DOI: 10.1016/0925-4005(90)80273-3.
15. Abel PU, von Woedtke T. Biosensors for *in vivo* glucose measurement: can we cross the experimental stage. *Biosensors and Bioelectronics*. 2002;17(11–12):1059–1070. DOI: 10.1016/s0956-5663(02)00099-4.
16. Kenausis G, Chen Q, Heller A. Electrochemical glucose and lactate sensors based on «wired» thermostable soybean peroxidase operating continuously and stably at 37 °C. *Analytical Chemistry*. 1997;69(6):1054–1060. DOI: 10.1021/ac961083y.
17. Wilson GS, Hu Y. Enzyme-based biosensors for *in vivo* measurements. *Chemical Reviews*. 2000;100(7):2693–2704. DOI: 10.1021/cr990003y.
18. Ballerstadt R, Evans C, McNichols R, Gowda A. Concanavalin A for *in vivo* glucose sensing: a biotoxicity review. *Biosensors and Bioelectronics*. 2006;22(2):275–284. DOI: 10.1016/j.bios.2006.01.008.

Получена 24.10.2024 / исправлена 12.12.2024 / принята 12.12.2024.
Received 24.10.2024 / revised 12.12.2024 / accepted 12.12.2024.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Левданский А. А., Минеева И. В.</i> Синтез новых алифатических производных 5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2(1 <i>H</i>)-онов(тионов) и анализ <i>in silico</i> биоактивности полученных соединений	3
<i>Григорьев Ю. В., Шиман Д. И., Григорьева И. М., Абрамович Е. А., Костерова Д. С., Ивашкевич О. А.</i> Синтез новых функционально замещенных поли-5-винилтетразолов и их некоторые свойства.....	13
<i>Войтехович С. В., Дегтярик М. М., Ивашкевич Л. С., Ивашкевич О. А.</i> Синтез и строение комплексных соединений тиоцианата меди(II) с N-алкилазолами.....	22
<i>Альбасри С., Сыса А. Г., Квасюк Е. И., Лемешевский В. О.</i> Анализ концентрационно-зависимых эффектов тиопуринов и тионуклеозидов, оказываемых на уровень активных форм кислорода в клетках K562.....	31
<i>Вайтусёнок А. А., Сокольникова Е. В., Боровой Г. С., Минаков Г. И., Костюк С. В.</i> Синтез флуоресцентного красителя и гидрогеля на его основе для детектирования глюкозы	37

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

<i>Levdansky A. A., Mineyeva I. V.</i> Synthesis of new aliphatic derivatives of 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones(thiones) and <i>in silico</i> analysis of the bioactivity of the obtained compounds	3
<i>Grigoriev Y. V., Shiman D. I., Grigorieva I. M., Abramovich E. A., Kosterova D. S., Ivashkevich O. A.</i> Synthesis and some properties of new functionally substituted poly-5-vinyltetrazoles	13
<i>Voitekhovich S. V., Degtyarik M. M., Ivashkevich L. S., Ivashkevich O. A.</i> Synthesis and structure of copper(II) thiocyanate complexes with N-alkylazoles	22
<i>Albasri S., Sysa A. G., Kvasyuk E. I., Lemiasheuski V. A.</i> Analysis of concentration-dependent effects of thiopurines and thionucleosides on levels of reactive oxygen species in K562 cells.....	31
<i>Vaitusionak A. A., Sokolnikova E. V., Baravoi H. S., Minakov G. I., Kostjuk S. V.</i> Synthesis of fluorescent dye and hydrogel therefrom for detection of glucose	37

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь в Перечень научных изданий для опубликования результатов диссертационных исследований по химическим наукам.

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

**Журнал Белорусского
государственного университета. Химия.
№ 1. 2025**

Учредитель:
Белорусский государственный университет

Юридический адрес: пр. Независимости, 4,
220030, г. Минск, Республика Беларусь.
Почтовый адрес: пр. Независимости, 4,
220030, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел. (017) 259-70-74, (017) 259-70-75.
E-mail: jchem@bsu.by
URL: <https://journals.bsu.by/index.php/chemistry>

«Журнал Белорусского государственного
университета. Химия» издается с января 1969 г.
До 2017 г. выходил под названием «Вестник БГУ.
Серия 2, Химия. Биология. География»
(ISSN 2308-9164).

Редактор *М. А. Подголина*
Технические редакторы *М. М. Баулина,*
В. В. Пишкова
Корректор *Л. А. Меркуль*

© БГУ, 2025

**Journal
of the Belarusian State University. Chemistry.
No. 1. 2025**

Founder:
Belarusian State University

Registered address: 4 Niezaliezhnasci Ave.,
Minsk 220030, Republic of Belarus.
Correspondence address: 4 Niezaliezhnasci Ave.,
Minsk 220030, Republic of Belarus.
Tel. (017) 259-70-74, (017) 259-70-75.
E-mail: jchem@bsu.by
URL: <https://journals.bsu.by/index.php/chemistry>

«Journal of the Belarusian State University. Chemistry»
published since January, 1969.
Until 2017 named «Vestnik BGU.
Seriya 2, Khimiya. Biologiya. Geografiya»
(ISSN 2308-9164).

Editor *M. A. Podgolina*
Technical editors *M. M. Baulina,*
V. V. Pishkova
Proofreader *L. A. Merkul'*

© BSU, 2025