

УДК 123.45.678

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОПРОФИЛЕЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОБЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОЦЕССА С–С-СОЧЕТАНИЯ

© 2022 г. К. С. Егорова^{1,*}, А. С. Галушко¹, Л. У. Джемилева¹, В. А. Дьяконов¹,
академик РАН В. П. Анаников^{1,**}

Поступило 20.04.2022 г.

После доработки 25.05.2022 г.

Принято к публикации 31.05.2022 г.

В данной работе с использованием недавно предложенной концепции биопрофилей и биофакторов исследован вклад растворителя в “общую цитотоксичность” реакций на примере синтеза 1,1'-бифенила из арилгалогенида и фенилбороновой кислоты. В качестве растворителей проанализированы этанол и *N*-метилпирролидон, а также четыре ионные жидкости: бис(трифторметилсульфонил)имид 1-этил-3-метилимидазолия, тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия, бис(трифторметилсульфонил)имид 1-бутил-3-метилимидазолия и бис(трифторметилсульфонил)имид холина.

Ключевые слова: С–С-сочетание, растворитель, биопрофиль, токсичность, ионная жидкость

DOI: 10.31857/S2686953522600106

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия особый интерес для научного сообщества представляют концепции “зеленой химии” и “устойчивого развития” [1–4]. Для оценки возможного влияния химических процессов на окружающую среду было разработано множество метрик, среди которых можно упомянуть *E*-фактор, атом-экономичность, эффективность реакционной массы, стехиометрический фактор и др. [5–7]. Однако следует отметить, что в большинстве своем эти метрики основаны на соотношениях, характеризующих количества веществ, участвующих и образующихся в реакциях, и не учитывают токсичность этих веществ для различных организмов и экосистем, с которыми они могут вступать в контакт.

Недавно мы разработали концепцию профилей токсичности (токс-профилей) и факторов токсичности (токс-факторов) для качественной и количественной оценки возможного воздействия химического процесса на окружающую среду с учетом токсичности компонентов, используемых и образующихся в ходе данного процесса. Эта концепция предполагает использование различных показателей токсичности (например, полу-

летальных доз, LD₅₀) химических веществ, участвующих либо формирующихся в ходе протекания некоего процесса, для построения диаграмм (токс-профилей), которые показывают относительный вклад этих веществ в “общую токсичность” реакции. На основании этих данных также проводится расчет токс-факторов, отражающих изменение “общей токсичности” в результате протекания процесса [8].

Выбор показателя токсичности вещества для построения токс-профиля имеет существенное значение. Полулетальные дозы, полученные для крыс или других млекопитающих, позволяют с наибольшей достоверностью оценить опасность какого-либо процесса для человека, однако для подавляющего большинства веществ LD₅₀ неизвестны, а их определение связано с существенными трудностями. С другой стороны, считается, что полумаксимальные цитотоксические концентрации (CC₅₀), измеренные на клеточных линиях различного происхождения, адекватно отражают летальные концентрации вещества в крови, и их получение не требует трудоемких экспериментов [9, 10]. Токс-профили, построенные на основании значений CC₅₀, мы назвали биопрофилями реакций [11]. С помощью биопрофилей ранее был проведен анализ распространенных каталитических реакций (реакция Сузуки, окислительное кросс-сочетание, реакция Фриделя–Крафтса, реакция Хека) и продемонстрировано, что наиболее существенный вклад в

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

*E-mail: egorova-ks@ioc.ac.ru

**E-mail: val@ioc.ac.ru

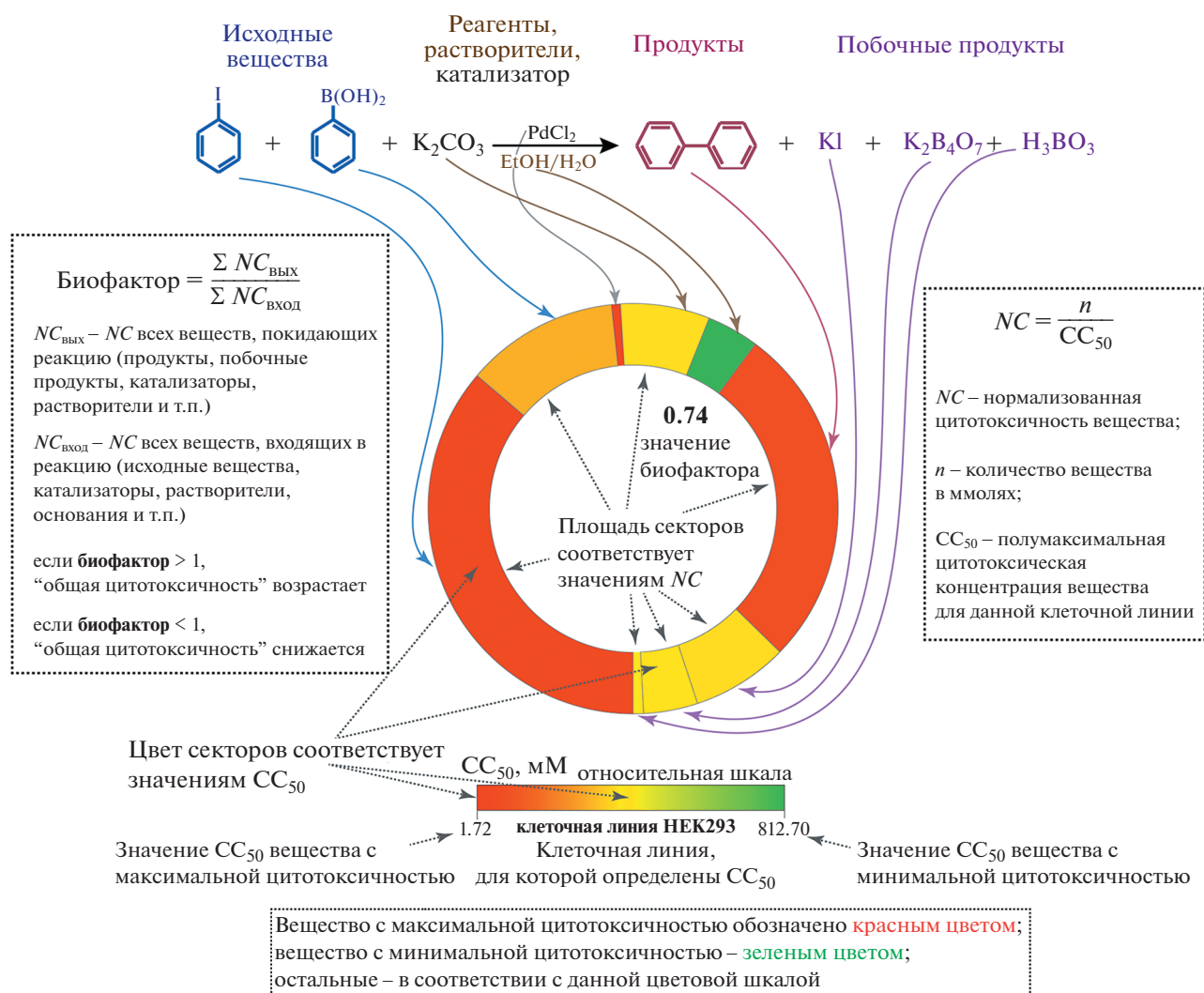


Рис. 1. Биофильм одного из изученных способов синтеза 1,1'-бифенила. Полная реакция, включающая все вещества, участвующие или образующиеся в процессе, приведена сверху. Площадь секторов соответствует нормализованной цитотоксичности веществ. Цвета секторов соответствуют значениям CC_{50} веществ для данной клеточной линии (в данном случае – НЕК293; см. шкалу относительной цитотоксичности под диаграммой).

“общую цитотоксичность” процесса вносит выбор исходных веществ, в то время как выбор катализатора не оказывает заметного влияния на биофакторы реакций [11].

Еще одним значимым компонентом, применяемым при проведении многих химических реакций, является растворитель, который обычно требуется в больших количествах. Выбор растворителя может оказать существенное влияние на протекание и селективность процесса. В последнее время большое внимание уделяют использованию в качестве растворителей ионных жидкостей. Ионные жидкости (ИЖ) представляют собой органические соли, жидкие при температурах ниже 100°C. Сейчас они находят применение не только в органическом синтезе, но также в электрохимии, биотехнологии и даже медицине [12–16].

Считается, что своими уникальными растворяющими свойствами ИЖ обязаны нано- и микроструктурированию, которое наблюдается в их средах [17]. В частности, показано, что реакции кросс-сочетания эффективно протекают в среде ИЖ [18–21].

Тем не менее вопрос опасности ИЖ для различных живых организмов остается открытым. Изначально считалось, что, будучи нелетучими и негорючими веществами, ИЖ станут низкотоксичной альтернативой традиционным органическим растворителям [22, 23]. Однако многочисленные исследования показали, что в действительности представители класса ИЖ сильно различаются по своей биологической активности и могут проявлять как очень низкую, так и чрезвычайно высокую токсичность, причем это зави-

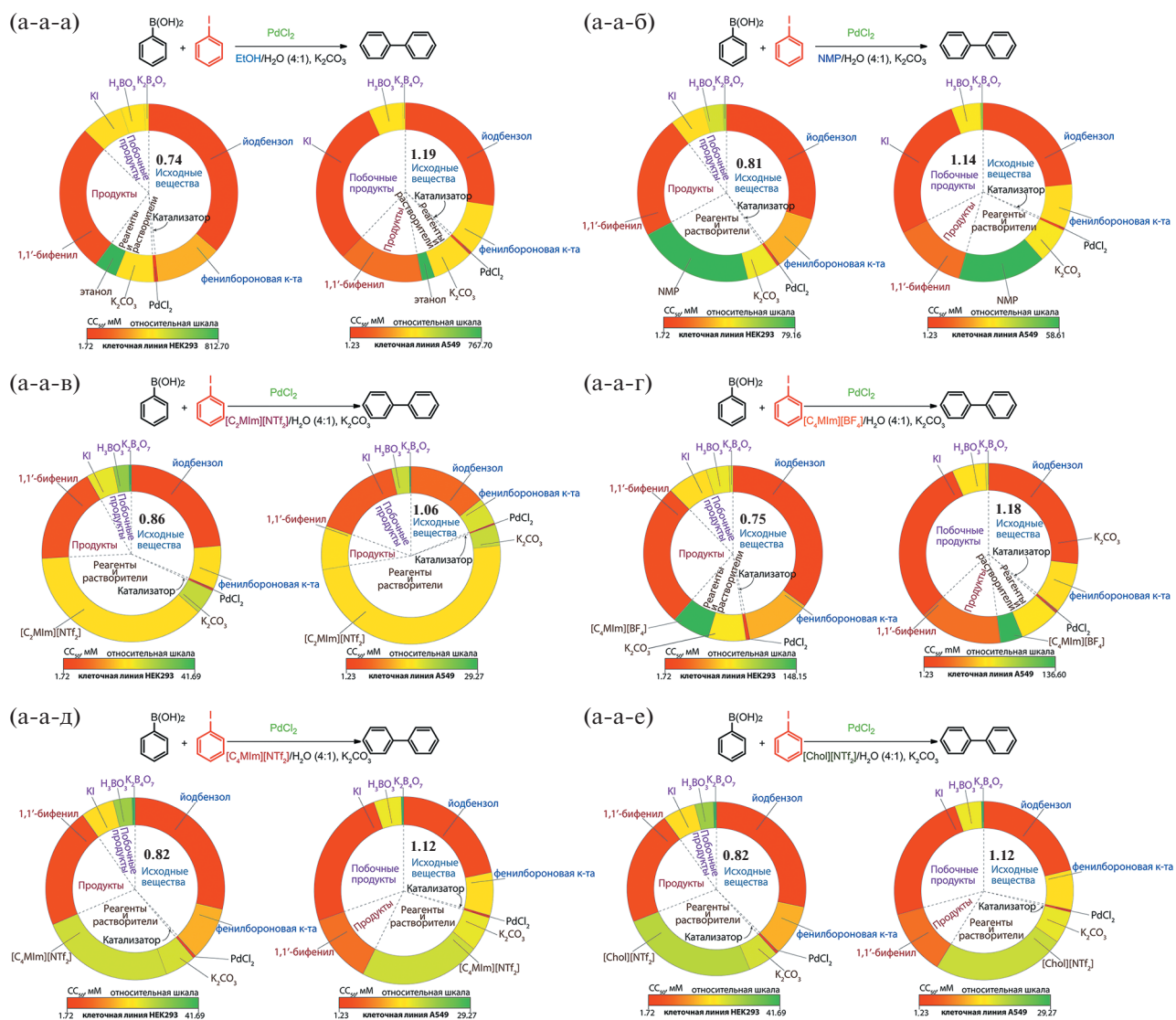


Рис. 2. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество йодбензол (а), вторая – катализатор PdCl₂ (а), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

сит не только от структуры самих ИЖ, но также от биологического объекта [13, 24, 25]. Таким образом, оценка вклада ИЖ как реакционной среды в “общую токсичность” процесса представляет собой важную задачу.

В данной работе с использованием биопрофилей и биофакторов реакций мы изучили влияние типа растворителя на “общую цитотоксичность” процесса на примере известной реакции синтеза 1,1'-бифенила из арилгалогенида и фенилбороновой кислоты. В качестве реакционной среды были проанализированы стандартные растворители этанол и *N*-метилпирролидон (NMP), а также четыре ИЖ: бис(трифторметилсульфонил)имид 1-этил-3-метилимидазолия ([C₂Mim][NTf₂]), тетрафторбо-

рат 1-бутил-3-метилимидазолия ([C₄Mim][BF₄]), бис(трифторметилсульфонил)имид 1-бутил-3-метилимидазолия ([C₄Mim][NTf₂]) и бис(трифторметилсульфонил)имид холина ([Chol][NTf₂]). Всего было изучено 54 реакции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Все химические вещества, изученные в данной работе, приобретены у компаний Acros, ABCR, Alfa Aesar и Sigma-Aldrich и использованы без предварительной очистки.

Исследование цитотоксичности. Для построения биопрофилей и расчета биофакторов использовали данные по цитотоксичности компонентов

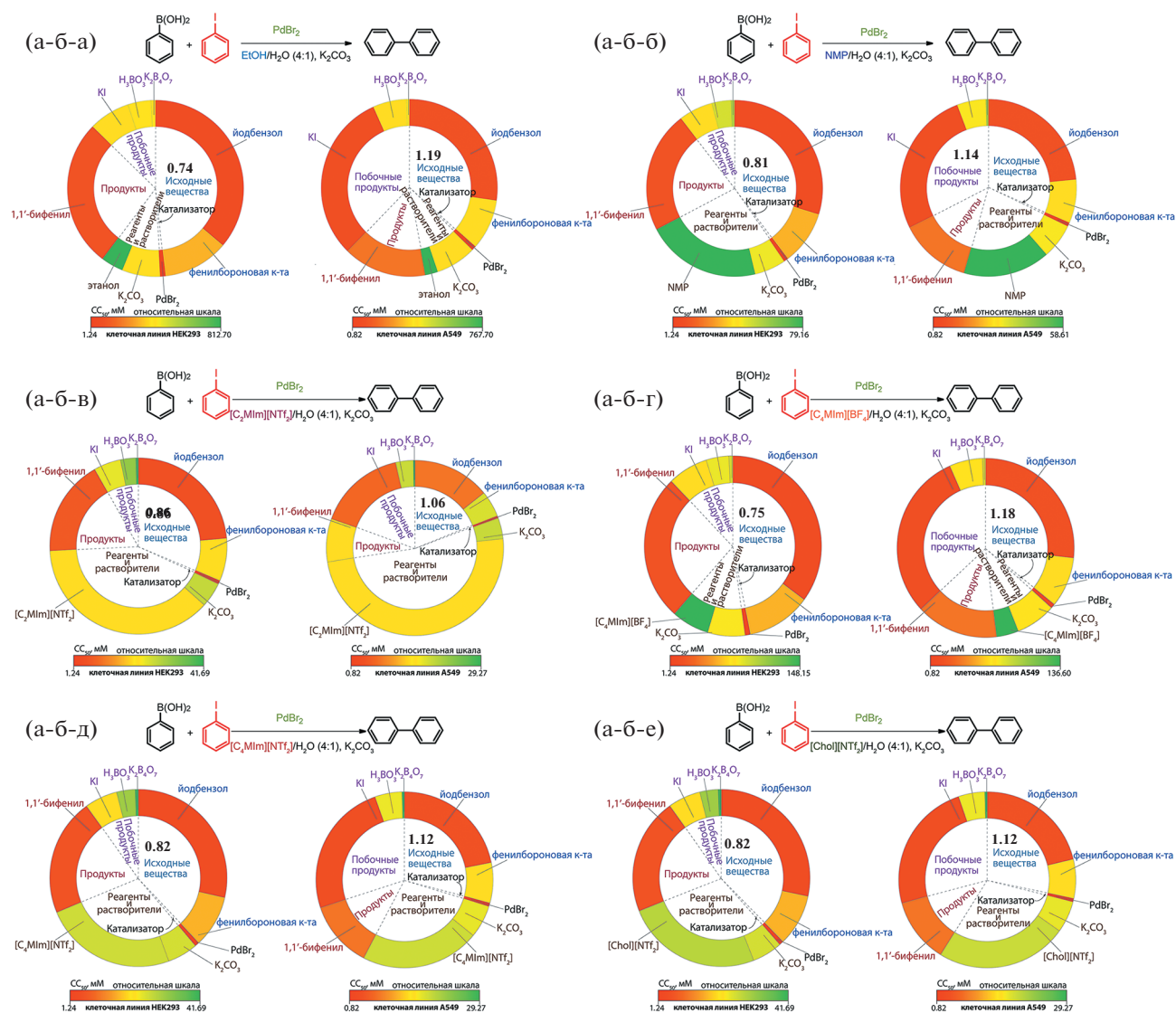


Рис. 3. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество йодбензол (а), вторая – катализатор PdBr₂ (б), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

реакций (24-ч CC₅₀, полумаксимальная цитотоксическая концентрация при контакте с веществом в течение 24 ч), полученные ранее [11, 26, 27].

Построение биопрофилей и расчет биофакторов. Биопрофили и биофакторы строили и рассчитывали в соответствии с ранее описанной методологией [11]. Исходные диаграммы на основании экспериментальных и расчетных данных (24-ч CC₅₀, нормализованная цитотоксичность NC, количества веществ в реакции) построены в программном пакете Microsoft Excel 2010 (Microsoft). Сектора диаграмм раскрашены с использованием инструмента условного форматирования (трехцветная шкала, самому низкому значению

CC₅₀ соответствует красный цвет, самому высокому – зеленый цвет; средняя точка соответствует 50-му перцентилю и окрашена в желтый цвет). Биофакторы реакций также рассчитывали в программном пакете Microsoft Excel 2010. Окончательную обработку диаграмм, включая добавление относительных шкал цитотоксичности, проводили в программном пакете Adobe Illustrator CS6 (Adobe Systems Incorporated). Схемы реакций нарисованы в программном пакете ChemDraw Professional 15.1 (PerkinElmer Informatics, Inc.). Рисунок 1 получен с применением подхода, использованного в [26]; в качестве примера взята другая реакция.

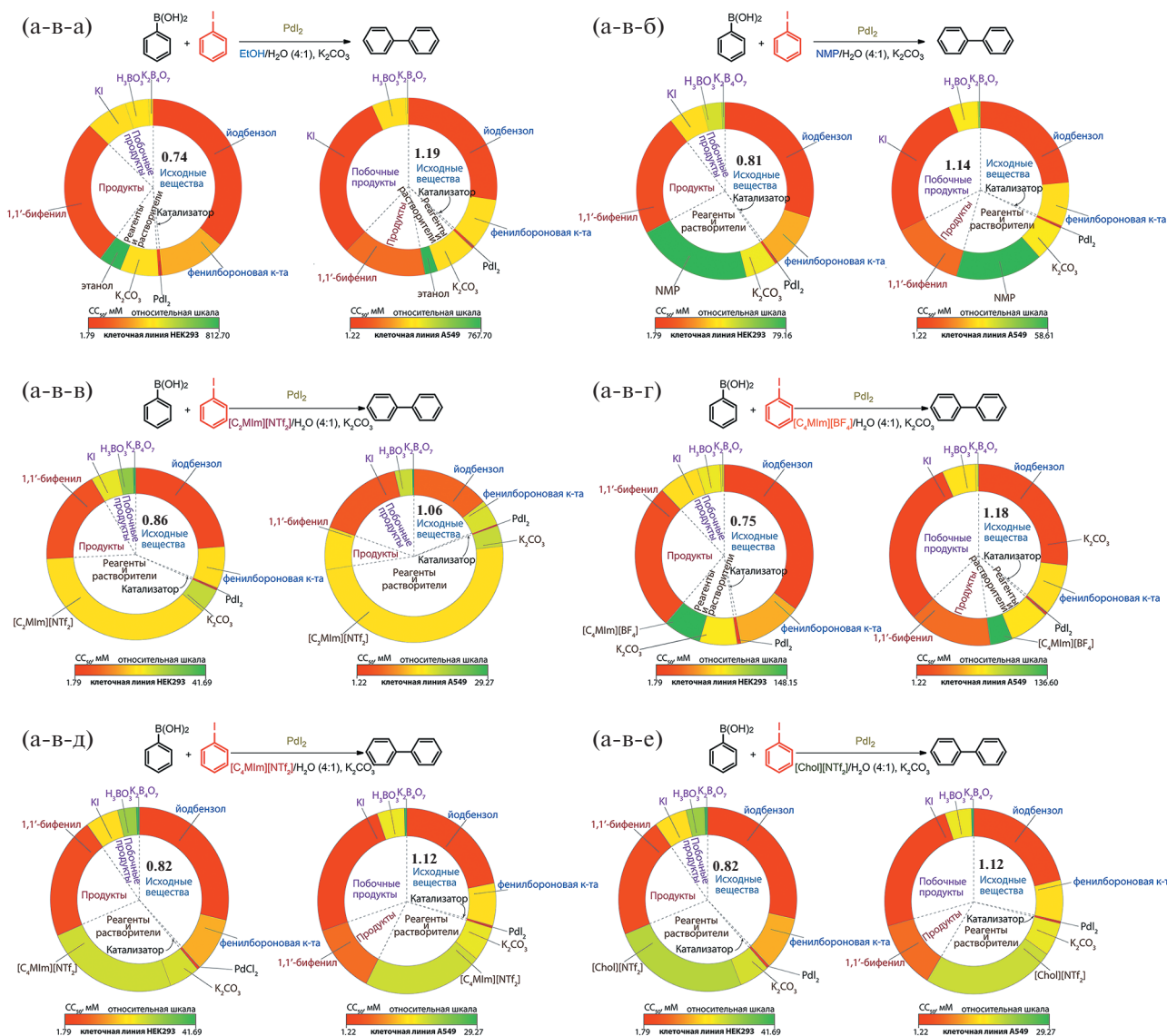


Рис. 4. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество йодбензол (а), вторая – катализатор PdI₂ (в), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование влияния выбора растворителя на “общую цитотоксичность” химической реакции проводили на хорошо изученной реакции синтеза 1,1'-бифенила из арилгалогенида и фенолбороновой кислоты при варьировании исходных веществ (йодбензол, бромбензол, хлорбензол) и катализаторов (PdCl₂, PdBr₂, PdI₂). В качестве растворителей были выбраны смеси этанола, *N*-метилпирролидона, бис(трифторметилсульфон)имида 1-этил-3-метилимидазолия, тетрафторбората 1-бутил-3-метилимидазолия, бис(трифторметилсульфон)имида 1-бутил-3-метилимидазолия или бис(трифторметилсульфон)имида холина с водой.

Для оценки “общей цитотоксичности” был использован разработанный ранее подход, основанный на построении биопрофилей реакций [8, 11, 26]. Биопрофиль химической реакции представляет собой диаграмму, на которой с учетом цитотоксичности представлены все соединения, участвующие в процессе или образующиеся в его ходе: исходные вещества, катализаторы, растворители, вспомогательные компоненты, продукты и побочные продукты (рис. 1). На данной диаграмме площадь секторов соответствует так называемой нормализованной цитотоксичности веществ, т.е. отношению количества вещества *n* (ммоль) данного соединения (*A*) в реакции к его полумаксимальной цитотоксической концентра-



Рис. 5. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество бромбензол (б), вторая – катализатор PdCl₂ (а), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

ции, определенной для некой клеточной линии (CC₅₀, ммоль л⁻¹):

$$NC = \frac{n(A)}{CC_{50}(A)} \quad (1)$$

Таким образом, веществам, вносящим больший вклад в “общую цитотоксичность” реакции, соответствуют сектора большей площади. Цвет секторов соответствует значениям CC₅₀ веществ, полученных для определенной клеточной линии: вещество с максимальной цитотоксичностью (минимальным значением CC₅₀) обозначено красным цветом, с минимальной цитотоксичностью (максимальным значением CC₅₀) – зеле-

ным; остальные вещества обозначены промежуточными оттенками красного, оранжевого и желтого. В дополнение к биопрофилям реакций также рассчитываются их биофакторы:

$$\text{биофактор} = \frac{\sum NC_{\text{ВЫХ}}}{\sum NC_{\text{ВХОД}}} = \frac{\sum \frac{n}{CC_{50}}(\text{ВЫХ.})}{\sum \frac{n}{CC_{50}}(\text{ВХОД})}, \quad (2)$$

где n – количества веществ (ммоль), используемых при проведении реакции (исходные вещества, катализаторы, растворители, вспомогательные реагенты) или получающихся и остающихся в результате (продукты, побочные продукты, ка-



Рис. 6. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество бромбензол (б), вторая – катализатор PdBr₂ (б), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

тализаторы, растворители), CC₅₀ (ммоль л⁻¹) – полумаксимальная цитотоксическая концентрация данного вещества для некой клеточной линии, а NC – его нормализованная цитотоксичность для данной клеточной линии (см. формулу 1). Биофакторы позволяют дать количественную оценку изменения “общей цитотоксичности” в ходе реакции: считается, что “общая цитотоксичность” возрастает, если биофактор > 1, и снижается, если биофактор < 1.

На рис. 1 приведен биопрофиль для синтеза 1,1'-бифенила с использованием йодбензола и фенилбороновой кислоты в качестве исходных веществ и PdCl₂ в качестве катализатора, растворитель – система этанол/вода (4/1). Значения,

использованные для построения биопрофиля и расчета биофактора, приведены в Дополнительных материалах (табл. Д1).

Биопрофиль наглядно отражает цитотоксичность компонентов реакции. Так, наибольшую цитотоксичность на данной клеточной линии проявляют йодбензол, PdCl₂ и 1,1'-бифенил, в то время как растворитель (этанол) демонстрирует относительно низкую цитотоксичность. В ходе реакции “общая цитотоксичность” снижается, о чем свидетельствует значение биофактора (0.74). Ранее было показано, что катализатор вносит незначительный вклад в “общую цитотоксичность” данного процесса [11, 26].



Рис. 7. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество бромбензол (б), вторая – катализатор PdI₂ (в), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

Для детальной оценки вклада растворителя в “общую цитотоксичность” реакции были выбраны следующие системы (соотношение объемов растворитель/вода = 4/1): (а) этанол/вода, (б) NMP/вода, (в) [C₂Mim][NTf₂]/вода, (г) [C₄Mim][BF₄]/вода, (д) [C₄Mim][NTf₂]/вода и (е) [Chol][NTf₂]/вода. Всего было проанализировано 54 реакции при варьировании исходных веществ (йодбензол, бромбензол, хлорбензол), катализаторов (PdCl₂, PdBr₂, PdI₂) и растворителей. Цитотоксичность компонентов реакций была изучена на двух клеточных линиях: HEK293 (клетки почки эмбриона человека, условно нормальные клетки) и A549 (карцинома легкого человека, опухолевые клетки), которые различаются по своей реакции на химиче-

ские вещества. Поскольку измерить значение CC₅₀ для воды не представляется возможным, она была исключена из рассмотрения при построении биопрофилей реакций.

Построенные биопрофили приведены на рис. 2–10. Первая, вторая и третья буквы в наименовании реакций соответствуют последовательно: типу исходного вещества – йодбензол (а), бромбензол (б), хлорбензол (в); катализатора – PdCl₂ (а), PdBr₂ (б), PdI₂ (в); и растворителя – этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д), [Chol][NTf₂] (е). Точные значения 24-ч CC₅₀, количества веществ в реакциях, рассчитанные значения нормализованной цито-

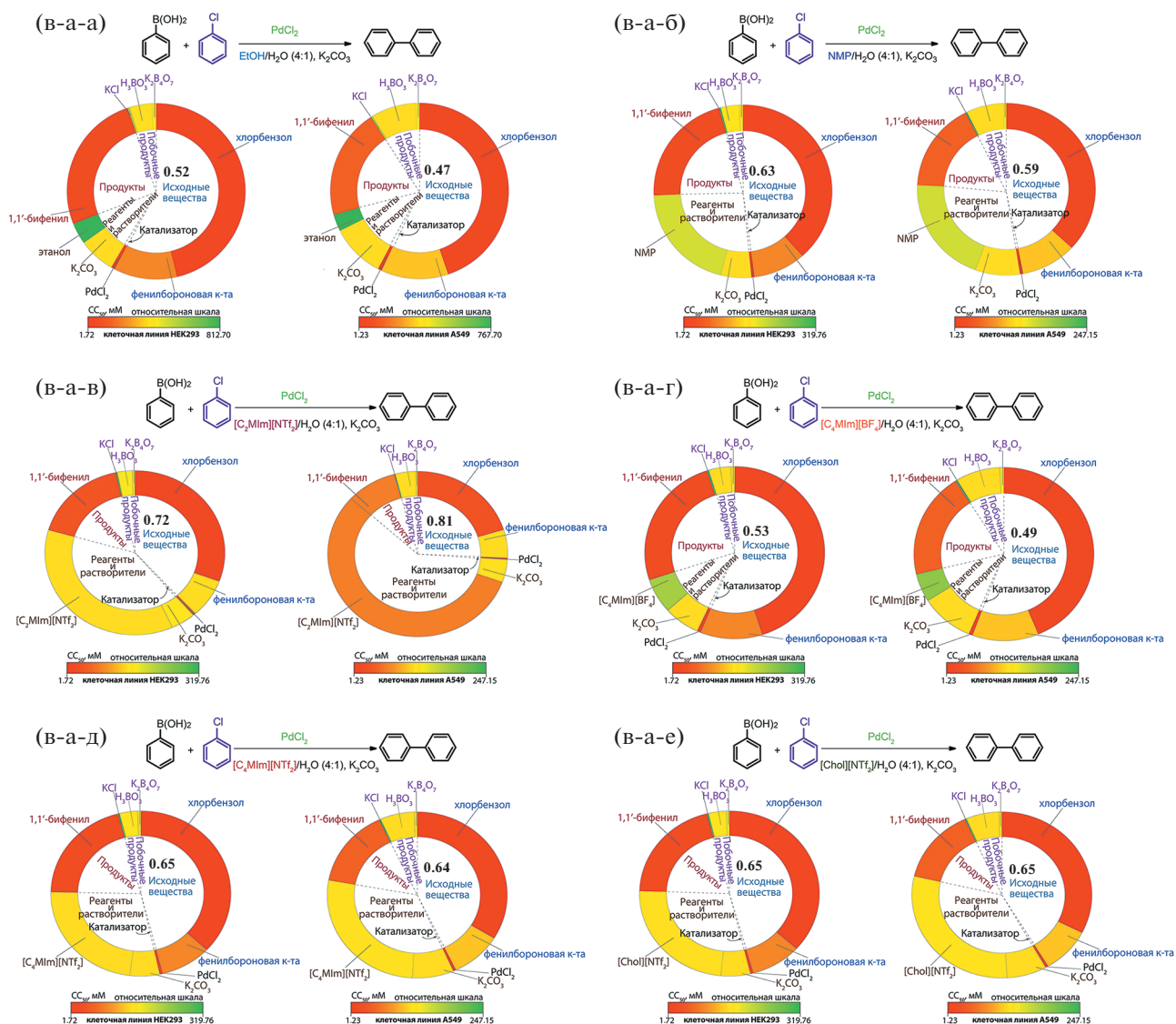


Рис. 8. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество хлорбензол (в), вторая – катализатор PdCl₂ (а), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂Mim][NTf₂] (в), [C₄Mim][BF₄] (г), [C₄Mim][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

токсичности (*NC*) и биофакторов приведены в Дополнительных материалах (табл. Д1).

Если сравнить влияние различных типов компонентов на “общую цитотоксичность” реакции, можно сделать вывод, что наибольшее значение имеет выбор исходного вещества [11]. Так, в случае йодбензола биофактор реакции лежит в диапазоне 0.74–0.86 (на клеточной линии HEK293) и 1.06–1.19 (на клеточной линии A549) (см. рис. 2–4), в случае бромбензола – в диапазоне 0.62–0.80 (HEK293) и 0.52–0.83 (A549) (рис. 5–7), в случае хлорбензола – 0.52–0.72 (HEK293) и 0.47–0.81 (A549) (рис. 8–10). Таким образом, по данным, полученным на клеточной линии A549, наибольшую опасность представляет йодбензол, в част-

ности, по причине образования побочного продукта йодида калия, который проявляет высокую цитотоксичность для этой клеточной линии.

С другой стороны, тип катализатора не имел существенного значения для “общей цитотоксичности” [11, 26]; изменения биофакторов при замене катализатора минимальны. Например, для реакций а–а (рис. 2), а–б–а (рис. 3) и а–в–а (рис. 4) биофакторы одинаковы (0.74 и 1.19 на клеточных линиях HEK293 и A549 соответственно). То же самое наблюдается и в случае других проанализированных реакций. Несмотря на высокую цитотоксичность изученных в данной работе PdCl₂, PdBr₂ и PdI₂, эти вещества используются в незначительных количествах в сравнении

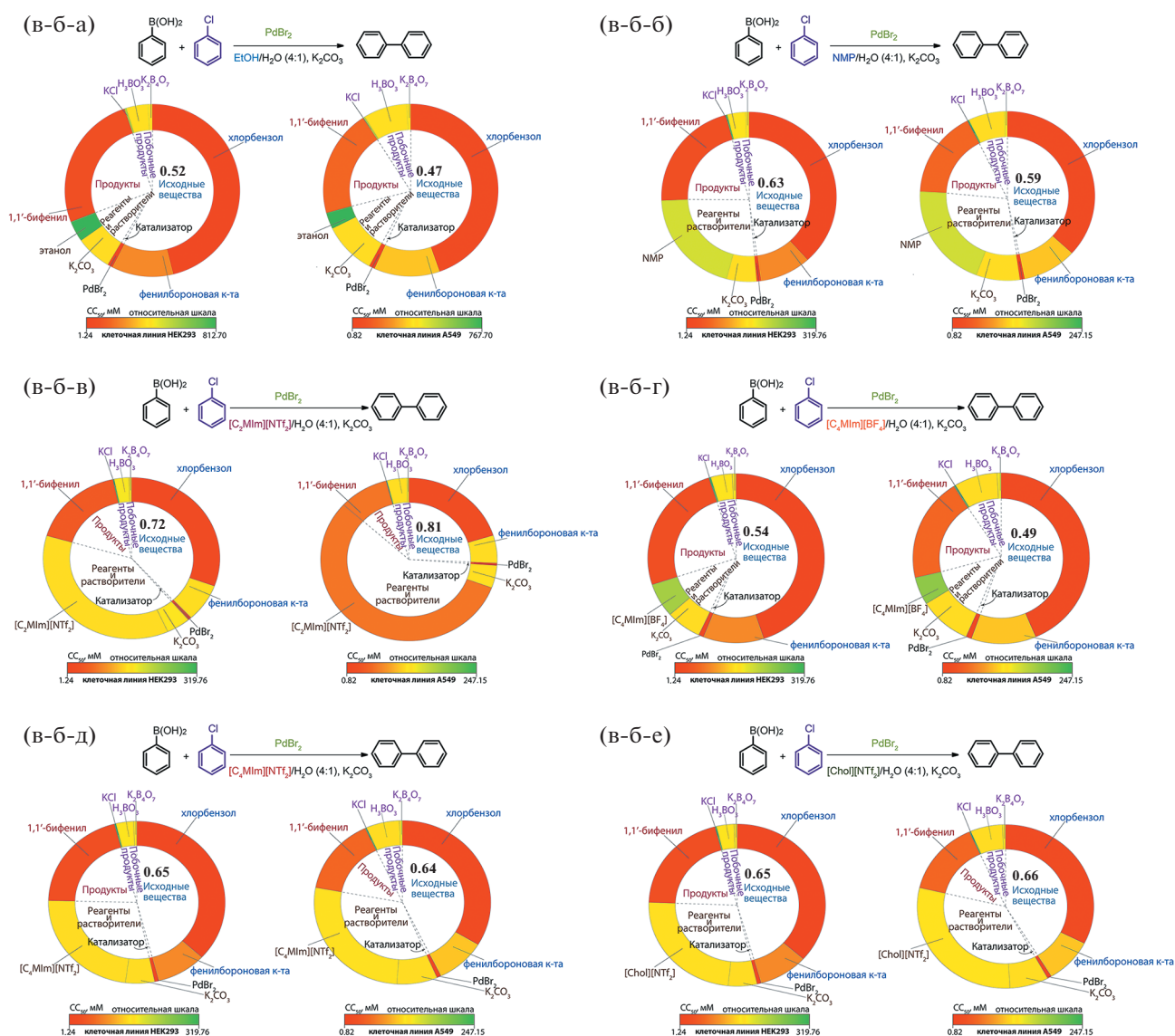


Рис. 9. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество хлорбензол (в), вторая – катализатор PdBr_2 (б), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (в), $[\text{C}_4\text{MIm}][\text{BF}_4]$ (г), $[\text{C}_4\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (д) или $[\text{Chol}][\text{NTf}_2]$ (е).

с другими компонентами, а потому их вклад в “общую цитотоксичность” также незначителен.

Что касается выбора растворителя, здесь ситуация не столь однозначна. На первый взгляд для изученных реакций влияние растворителя на “общую цитотоксичность” процесса заметно меньше, чем влияние исходных веществ, что отражается в сравнительно небольших изменениях значений биофактора. Но в то же время замена растворителя на ионные жидкости, содержащие в качестве аниона бис(трифторметилсульфонил)имид, ведет к резкому росту площади сектора растворителя в биопрофиле, что свидетельствует о большем их вкладе в “общую цитотоксичность” реакции. Так, в случае реакций а–а–а – а–а–е

(синтез 1,1'-бифенила с использованием йодбензола в качестве исходного вещества и PdCl_2 в качестве катализатора), а–б–а – а–б–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием йодбензола в качестве исходного вещества и PdBr_2 в качестве катализатора) и а–в–а – а–в–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием йодбензола в качестве исходного вещества и PdI_2 в качестве катализатора) значение биофактора колеблется от 0.74 для этанола до 0.86 для $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (HEK293) и от 1.06 для $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ до 1.19 для этанола (A549) (рис. 2–4). Во втором случае ИЖ $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ выглядит менее токсичной, чем этанол, однако причина этого заключается в том, что ее вклад в биопрофиль заметно превышает вклад этанола, и



Рис. 10. Биопрофили путей синтеза 1,1'-бифенила при варьировании растворителей. В наименованиях реакций первая буква обозначает исходное вещество хлорбензол (в), вторая – катализатор PdI₂ (в), третья – растворитель: этанол (а), NMP (б), [C₂MIm][NTf₂] (в), [C₄MIm][BF₄] (г), [C₄MIm][NTf₂] (д) или [Chol][NTf₂] (е).

при расчете биофактора она, будучи растворителем, учитывается как в числителе, так и в знаменателе (формула 2), тем самым снижая значение биофактора. Но если посмотреть на значения 24-ч CC₅₀ для всех шести растворителей, станет ясно, что, в то время как этанол действительно проявляет низкую цитотоксичность (24-ч CC₅₀ равна 812.70 и 767.70 ммоль л⁻¹ для клеточных линий HEK293 и A549 соответственно), ИЖ с бис(трифторметилсульфонил)имидным анионом обладают достаточно высокой цитотоксичностью ([C₂MIm][NTf₂] – 13.19 и 4.30 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соответственно; [C₄MIm][NTf₂] – 21.70 и 13.10 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соот-

ветственно; [Chol][NTf₂] – 24.33 и 13.40 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соответственно). NMP и [C₄MIm][BF₄] продемонстрировали промежуточные значения 24-ч CC₅₀ (79.16 и 58.61 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 и 148.15 и 136.60 ммоль л⁻¹ для HEK293 и A549 соответственно) (см. также Дополнительные материалы, табл. Д1).

В случае остальных вариантов синтеза 1,1'-бифенила для биопрофилей и биофакторов, полученных на основании цитотоксичности на клеточной линии HEK293, наблюдается аналогичная картина. В случае реакций б–а–а – б–а–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием бромбензола в качестве исходного вещества и PdCl₂ в качестве

катализатора), б–б–а – б–б–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием бромбензола в качестве исходного вещества и PdBr_2 в качестве катализатора) и б–в–а – б–в–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием бромбензола в качестве исходного вещества и PdI_2 в качестве катализатора) значения биофактора колеблются от 0.62 для этанола до 0.80 для $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (рис. 5–7).

В случае реакций в–а–а – в–а–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием хлорбензола в качестве исходного вещества и PdCl_2 в качестве катализатора), в–б–а – в–б–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием хлорбензола в качестве исходного вещества и PdBr_2 в качестве катализатора) и в–в–а – в–в–е (синтез 1,1'-бифенила с использованием хлорбензола в качестве исходного вещества и PdI_2 в качестве катализатора) значения биофактора колеблются от 0.52 для этанола до 0.72 для $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (рис. 8–10). Что касается данных, полученных на клеточной линии A549, здесь также наименьшее значение биофактора демонстрирует этанол (0.52 и 0.47 для реакций с бромбензолом и хлорбензолом соответственно), а наибольшее – $[\text{C}_2\text{MIm}][\text{NTf}_2]$ (0.83 и 0.81 для реакций с бромбензолом и хлорбензолом соответственно), поскольку при использовании в качестве исходных веществ бромбензола и хлорбензола не образуется высокотоксичного для соответствующей клеточной линии побочного продукта KI.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного анализа биопрофилей различных вариантов синтеза 1,1'-бифенила можно сделать вывод о том, что, на первый взгляд, выбор растворителя из числа изученных не вносит существенного вклада в “общую цитотоксичность” процесса. Однако, поскольку растворитель представляет собой компонент реакции, использующийся в значительных количествах, необходимо учитывать абсолютные показатели токсичности веществ, в данном случае – полумаксимальные цитотоксические концентрации. С точки зрения последних предпочтение следует отдавать этанолу или $[\text{C}_4\text{MIm}][\text{BF}_4]$, но не ионным жидкостям с бис(трифторметилсульфонил)имидным анионом, которые часто используют в качестве растворителей в различных химических процессах.

СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ РАБОТЫ С ЖИВОТНЫМИ

В настоящей работе не проводились исследования, в которых в качестве объектов использовались животные.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-13-00049).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Anastas P.T., Kirchhoff M.M.* // Acc. Chem. Res. 2002. V. 35. № 9. P. 686–694. <https://doi.org/10.1021/ar010065m>
2. *Li C.-J., Trost B.M.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008. V. 105. № 36. P. 13197–13202. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804348105>
3. *Erythropel H.C., Zimmerman J.B., de Winter T.M., Petitjean L., Melnikov F., Lam C.H., Lounsbury A.W., Mellor K.E., Janković N.Z., Tu Q., Pincus L.N., Falinski M.M., Shi W., Coish P., Plata D.L., Anastas P.T.* // Green Chem. 2018. V. 20. № 9. P. 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/c8gc00482j>
4. *Zimmerman J.B., Anastas P.T., Erythropel H.C., Leitner W.* // Science 2020. V. 367. № 6476. P. 397–400. <https://doi.org/10.1126/science.aay3060>
5. *Trost B.M.* // Angew. Chem., Int. Ed. 1995. V. 34. № 3. P. 259–281. <https://doi.org/10.1002/anie.199502591>
6. *Andraos J.* // Org. Process Res. Dev. 2005. V. 9. № 2. P. 149–163. <https://doi.org/10.1021/op049803n>
7. *Sheldon R.A.* // Green Chem. 2017. V. 19. № 1. P. 18–43. <https://doi.org/10.1039/c6gc02157c>
8. *Egorova K.S., Galushko A.S., Ananikov V.P.* // Angew. Chem., Int. Ed. 2020. V. 59. № 50. P. 22296–22305. <https://doi.org/10.1002/anie.202003082>
9. *Egorova K.S., Ananikov V.P.* // Organometallics. 2017. V. 36. № 21. P. 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>
10. *Hittinger M., Schneider-Daum N., Lehr C.-M.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2017. V. 118. P. 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.019>
11. *Egorova K.S., Galushko A.S., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ananikov V.P.* // Green Chem. 2021. V. 23. № 17. P. 6373–6391. <https://doi.org/10.1039/d1gc00207d>
12. *Dai C., Zhang J., Huang C., Lei Z.* // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 6929–6983. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00030>
13. *Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P.* // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 7132–7189. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00562>
14. *Watanabe M., Thomas M.L., Zhang S., Ueno K., Yasuda T., Dokko K.* // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 7190–7239. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00504>
15. *Clarke C.J., Tu W.-C., Levers O., Bröhl A., Hallett J.P.* // Chem. Rev. 2018. V. 118. № 2. P. 747–800. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00571>
16. *Dubal D.P., Chodankar N.R., Kim D.H., Gomez-Romero P.* // Chem. Soc. Rev. 2018. V. 47. № 6. P. 2065–2129. <https://doi.org/10.1039/c7cs00505a>

17. Hayes R., Warr G.G., Atkin R. // Chem. Rev. 2015. V. 115. № 13. P. 6357–6426. <https://doi.org/10.1021/cr500411q>
18. Mathews C.J., Smith P.J., Welton T. // J. Mol. Catal. A: Chem. 2004. V. 214. № 1. P. 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2003.11.030>
19. Song H.B., Yan N., Fei Z.F., Kilpin K.J., Scopelliti R., Li X.H., Dyson P.J. // Catal. Today 2012. V. 183. № 1. P. 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.12.008>
20. Boruah P.R., Koiri M.J., Bora U., Sarma D. // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55. № 15. P. 2423–2425. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.02.126>
21. Kaur A., Singh V. // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56. № 9. P. 1128–1131. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.055>
22. Ranke J., Stolte S., Störmann R., Arning J., Jastorff B. // Chem. Rev. 2007. V. 107. № 6. P. 2183–2206. <https://doi.org/10.1021/cr050942s>
23. Armand M., Endres F., MacFarlane D.R., Ohno H., Scrosati B. // Nat. Mater. 2009. V. 8. № 8. P. 621–629. <https://doi.org/10.1038/NMAT2448>
24. Egorova K.S., Ananikov V.P. // ChemSusChem 2014. V. 7. № 2. P. 336–360. <https://doi.org/10.1002/cssc.201300459>
25. Wei P., Pan X., Chen C.-Y., Li H.-Y., Yan X., Li C., Chu Y.-H., Yan B. // Chem. Soc. Rev. 2021. V. 50. № 24. P. 13609–13627. <https://doi.org/10.1039/d1cs00946j>
26. Pentsak E.O., Dzhemileva L.U., D'Yakonov V.A., Shaydullin R.R., Galushko A.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. // J. Organomet. Chem. 2022. V. 965–966. P. 122319. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2022.122319>
27. Dzhemileva L.U., D'Yakonov V.A., Seitkalieva M.M., Kulikovskaya N.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. // Green Chem. 2021. V. 23. № 17. P. 6414–6430. <https://doi.org/10.1039/d1gc01520f>

APPLICATION OF BIO-PROFILES OF CHEMICAL REACTIONS FOR ANALYSIS OF SOLVENT IMPACT ON OVERALL TOXICITY OF C–C CROSS-COUPLING PROCESS

K. S. Egorova^{a,#}, A. S. Galushko^a, L. U. Dzhemileva^a, V. A. D'yakonov^a,
and Academician of the RAS V. P. Ananikov^{a,##}

^a N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation

[#] E-mail: egorova-ks@ioc.ac.ru,

^{##} E-mail: val@ioc.ac.ru

In this work, we used a recently proposed concept of bio-Profiles and bio-Factors for studying the solvent contribution into the “overall cytotoxicity” of chemical reactions by the example of synthesis of 1,1'-biphenyl from aryl halide and phenylboronic acid. Two standard solvents (ethanol and *N*-methylpyrrolidone) and four ionic liquids (1-ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, 1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, and cholinium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide) were analyzed.

Keywords: C–C cross-coupling, solvent, bio-Profile, toxicity, ionic liquid