

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
РАСТВОРОВ

УДК 547.1/118+547.333

СИНТЕЗ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНАМИНОВ. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДНЫХ РАСТВОРОВ

© 2019 г. С. А. Бородкин^а, Е. А. Казоян^б, Л. Д. Попов^а, Г. А. Шагинян^б, А. Р. Саркисян^б,
И. Н. Щербаков^а, Ш. А. Маркарян^{б,*}

^а Южный федеральный университет, 344090, Ростов-на-Дону, Россия

^б Ереванский государственный университет, 0025, Ереван, Республика Армения

* e-mail: shmarkar@ysu.am

Поступила в редакцию 30.11.2018 г.

После доработки 25.03.2019 г.

Принята к публикации 09.04.2019 г.

Методами денситометрии, ИК-, ЯМР ¹H, УФ-vis-спектроскопии и элементного анализа исследованы диметилсульфоксидные растворы продуктов конденсации хлорида формилметил(трифенил)фосфония с аминами различной природы. Для соединений, содержащих в своем составе карбоксильную группу, обнаружена возможность образования мицелл. Сделан вывод, что значительное уменьшение мольного объема с ростом температуры для соединения, содержащего в своем составе бутильный радикал, свидетельствует о присутствии в растворе при повышенной температуре только одного изомера.

Ключевые слова: енамин, мольный объем, мицеллообразование

DOI: 10.1134/S0044453719110074

В последние годы исследованию фосфониевых солей уделяется значительное внимание. Это обусловлено, в основном, и тем, что введение фосфониевого фрагмента в природные или синтетические функционально замещенные структуры приводит к появлению новых видов биоактивности. Соединения, содержащие в своем составе трифенилфосфониевый фрагмент в качестве липофильного катиона, могут быть использованы в качестве антиоксидантов, противораковых препаратов и функциональных зондов в митохондриях [1–7]. С другой стороны, исследования сульфоксидных растворов енаминов обусловлено также биомедицинской значимостью диметилсульфоксида (ДМСО) [8–11]. ДМСО действует как криопротектор клетки и способен проникать в живую ткань, не вызывая повреждений, и применяется как эффективный транспортировочный агент для лекарств [8, 9]. Следовательно, можно предполагать, что ДМСО повысит способность фосфониевых солей проникать через клеточные мембраны. Поэтому исследование физико-химических свойств диметилсульфоксидных растворов этих соединений имеет первостепенное значение.

В данной работе исследованы диметилсульфоксидные растворы продуктов конденсации хлорида формилметил(трифенил)фосфония с аминами различной природы при различных тем-

пературах. Одна из важнейших физико-химических характеристик — мольный объем, т.е. объем, приходящийся на один моль индивидуального вещества или компонента смеси. Ранее было показано, что в диметилсульфоксидных растворах изменение объемных свойств обусловлено межмолекулярными взаимодействиями с участием молекул ДМСО [12, 13].

Кроме того, структур исследуемых солей, содержащих заряженный фрагмент и большие углеводородные группы, позволяет предположить возможность проявления поверхностной активности и получения на их основе мицеллярных систем. Способность формировать мицеллы представляет большой интерес, так как мицеллярные системы могут использоваться в качестве микрореакторов для реакций между липофильными и гидрофильными реагентами [14], как среды для синтеза наночастиц [15], а также в биомедицинских исследованиях, поскольку они служат моделями биологических мембран [16]. Образование мицелл можно выявить с помощью измерения электропроводности — одним из самых чувствительных методов к структурным изменениям внутри раствора. В данной работе с помощью измерения электропроводности показано, что некоторые из исследуемых енаминов способны

формировать мицеллы в ДМСО. Следует отметить, что ДМСО имеет значительное влияние на объемные и транспортные свойства мицеллярных систем [17].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез

Соединения **1** и **2** были нами получены ранее [18]. Хлорид (2-((4-(карбоксиметил)фенил)амино)винил)трифенилфосфония (**3**) получали из хлорида формилметил(трифенил)фосфония и *n*-аминофенилуксусной кислоты в *i*-PrOH; хлорид, бромид трифенил(2-((4-трифенилфосфо)бензил)амино)винилфосфония (**4**) получали из хлорида формилметил(трифенил)фосфония и 4-аминобензил(трифенил)фосфония в *i*-PrOH; хлорид 2-((3-меркапто-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино)винил) трифенилфосфония (**5**) получали из хлорида формилметил(трифенил)фосфония и *N*-аминомеркаптотриазола в *i*-PrOH; хлорид 2-(бутиламино)винил)трифенилфосфония (**6**) получали из хлорида формилметил(трифенил)фосфония и *n*-бутиламина в *i*-PrOH, с последующей обработкой выпавшего масла HPF_6 .

Идентификация

Элементный анализ выполняли на приборе Perkin-Elmer 240С. Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Avance (Bruker, 600 МГц) при 25°C. ИК-спектры записывали на спектрометре Nicolet/FTIR NEXUS в интервале 400–4000 cm^{-1} (таблетки на основе KBr). Электронные спектры поглощения регистрировали на приборе SPECORD 50РС в области поглощения 190–1100 нм. Все измерения проводили при постоянной температуре $25.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ с использованием термостата LAUDA A100.

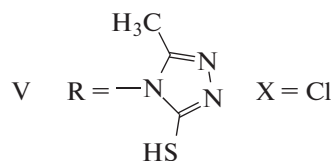
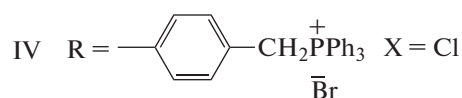
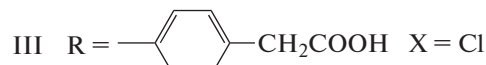
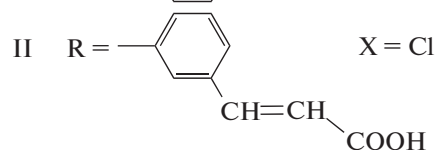
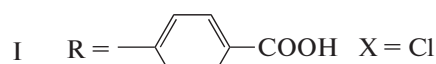
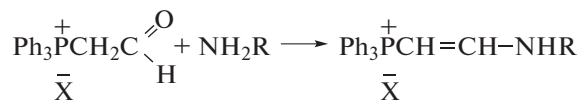
Измерения плотности и электропроводности

Измерения электропроводности проводили с помощью прибора Jenway 4330 с точностью $\pm 0.5\%$ при 25°C. Плотности растворов измеряли с помощью колебательно-резонансного денсиметра Anton Paar DMA 4500 в температурном интервале 298.15–318.15 К. Точность измерения плотности и температуры составляла соответственно $\pm 5 \times 10^{-5}$ г/см 3 и ± 0.01 К. Все растворы готовили гравиметрическим методом с точностью $\pm 1 \times 10^{-3}$ г с помощью аналитических весов Sartorius CPA6235.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синтез и идентификация

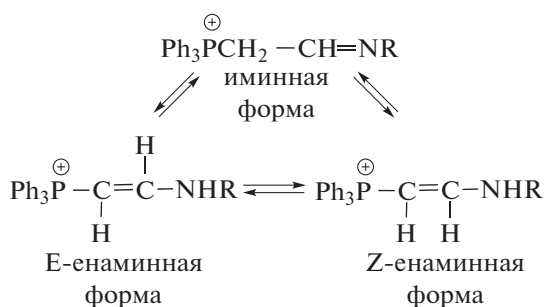
Синтез соединений **1–6** был осуществлен по схеме:



Полученные соединения **1–6** представляют собой бесцветные или слабоокрашенные мелкокристаллические вещества. Строение соединений **1–6** было установлено на основании ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии. В ИК-спектрах соединений присутствуют полосы поглощения, соответствующие енаминной форме, а именно: полосы поглощения NH-групп в области 3400–3500 cm^{-1} , >C=C< в области 1615–1630 cm^{-1} , P–Ph в области 1435–1442 cm^{-1} , P–C в области 1105–1110 cm^{-1} . В соединениях, содержащих в своем составе карбоксильную группу (**1–3**), колебания группы C=O проявляются в виде интенсивного пика в области 1700–1705 cm^{-1} . В ИК-спектре соединения **5** наблюдается также очень интенсивная полоса поглощения в области 2600–2850 cm^{-1} , характерная для валентных колебаний SH-группы. Присутствие аниона PF $_6$ ⁻ в соединении **6** подтверждается наличием широкой несимметричной полосы поглощения в области 810–880 cm^{-1} .

Известно, что продукты конденсации хлорида формилметил(трифенил)фосфония с арома-

тическими аминами существуют в енаминной форме [19]:



Согласно результатам ЯМР ¹H-исследований полученных нами соединений, все они также существуют в растворе ДМСО в енаминной форме.

В спектрах ЯМР ¹H всех соединений отсутствуют сигналы от СН₂-группы, связанной с атомом фосфора, а наблюдаются сигналы от протонов NH-группы, что подтверждает приведенное выше предположение об их существовании в енаминной форме. При этом в соединениях **1–5** наблюдается только один комплект сигналов, что свидетельствует о существовании в растворе ДМСО этих соединений в одной таутомерной форме. В спектре ЯМР ¹H соединения **6** в ДМСО-d₆ наблюдаются два комплекта сигналов с соотношением интенсивностей 1:3, причем, судя по значениям J_{CHNH} = 7.5 Гц, преобладает *цис*(Z)-изомер.

В электронных спектрах поглощения соединений **1–4** в ДМСО наблюдается по одной длинноволновой полосе поглощения в области 260–360 нм (табл. 1). Единственный высокоинтенсивный переход, вероятно, обусловлен π→π*-переходом в ароматических фрагментах. В ряду **2, 3, 4, 1** в зависимости от характера R происходит bathochromный сдвиг максимума поглощения от 288 до 327 нм. Максимумы поглощения и значения коэффициентов экстинкции соединений **1–4** в ДМСО приведены в табл. 1. Отсутствие УФ-данных для соединений **5** и **6** обусловлено перекрытием поглощения растворителем (ДМСО).

Физико-химические свойства диметилсульфоксидных растворов

Экспериментальные значения плотностей (ρ) диметилсульфоксидных растворов соединений **1–6** при температурах 298.15, 308.15 и 318.15 К представлены в табл. 2. На основании полученных значений плотностей рассчитаны кажущиеся молярные объемы (V_φ⁰) согласно методике [12, 20, 21] по уравнению:

$$V_{\phi}^0 = \frac{10^3(\rho_0 - \rho)}{m\rho\rho_0} + \frac{M}{\rho},$$

Таблица 1. Максимумы длинноволновой полосы поглощения и коэффициенты экстинкции для соединений **1–4** в растворе ДМСО

Соединение	λ _{max} , нм	ε, л моль ⁻¹ см ⁻¹
1	327	30175
2	288	23870
3	317	13300
4	321	28350

где M – молярная масса растворенного вещества, ρ₀ – плотность растворителя (ДМСО), m – моляльность растворов.

Методом экстраполяции по уравнению Мессона получены парциальные молярные объемы при бесконечном разбавлении (V_φ⁰):

$$V_{\phi}^0 = V_{\phi}^0 + S_v m^{1/2},$$

где S_v – экспериментально определяемый параметр. Парциальные молярные объемы диметилсульфоксидных растворов соединений **1–6** при температурах 298.15, 308.15 и 318.15 К представлены в табл. 3. Парциальные молярные объемы растворенных веществ в растворах равны молярным объемам чистых веществ и включают в себя следующие составляющие:

$$V_{\phi}^0 = (V_{VV} + V_V) + (V_S + V_h),$$

где V_{VV} – собственный ван-дер-ваальсовый объем молекулы, V_V – исключенный объем, V_S – вклад взаимодействий растворенное вещество–растворитель, а V_h – вклад лиофобной сольватации.

Как видно из данных табл. 3, с ростом температуры для соединений **1–5** зависимости парциальных молярных объемов (V_φ⁰) от температуры в растворе ДМСО не наблюдается, так как значения V_φ⁰ во всех случаях почти не меняются, что мы объясняем присутствием в структуре соединений больших циклических частей (пространственный фактор). Следует отметить, что у соединения **4** молярный объем почти в 2 раза больше, чем у всех остальных, что вполне логично, так как в структуре соединения присутствуют два объемных трифенилфосфониевых фрагмента. Для соединения **6** с ростом температуры наблюдается значительное уменьшение V_φ⁰. Возможно, это связано с тем, что в растворе при повышении температуры остается только один изомер.

С другой стороны, ЯМР-спектральное исследование установило существование всех этих соединений в растворах ДМСО в *транс*(E)-форме, что означает возможность наличия водородных

Таблица 2. Плотности (ρ , г см⁻³) и кажущиеся мольные объемы (V_ϕ , см³ моль⁻¹) диметилсульфоксидных растворов соединений **1–6** при температурах 298.15, 308.15 и 318.15 К

m , моль кг ⁻¹	298.15 К		308.15 К		318.15 К	
	ρ	V_ϕ	ρ	V_ϕ	ρ	V_ϕ
1 – ДМСО						
0.0000	1.09536	–	1.08531	–	1.07528	–
0.0125	1.09620	363.210	1.08623	360.591	1.07623	361.280
0.0250	1.09677	372.011	1.08685	370.559	1.07687	371.774
0.0330	1.09718	372.910	1.08722	373.587	1.07727	374.483
0.0500	1.09807	373.399	1.08818	373.662	1.07825	374.921
0.0670	1.09895	373.614	1.08911	373.922	1.07921	375.228
0.1000	1.10060	374.034	1.09080	374.877	1.08094	376.397
2 – ДМСО						
0.0000	1.09536	–	1.08531	–	1.07528	–
0.0100	1.09627	367.083	1.08620	371.475	1.07620	371.623
0.0200	1.09692	377.685	1.08690	379.289	1.07692	380.010
0.0300	1.09752	382.470	1.08755	383.157	1.07758	384.381
0.0400	1.09812	384.755	1.08824	384.114	1.07830	385.130
0.0600	1.09944	385.123	1.08959	385.258	1.07969	386.357
3 – ДМСО						
0.0000	1.09536	–	1.08531	–	1.07528	–
0.0125	1.09623	373.972	1.08622	374.162	1.07622	374.983
0.0250	1.09696	378.384	1.08698	378.987	1.07700	380.238
0.0330	1.09738	380.558	1.08741	381.517	1.07744	382.971
0.0500	1.09816	384.621	1.08827	384.972	1.07833	386.496
0.0670	1.09902	385.461	1.08907	387.295	1.07916	388.862
0.1000	1.10060	386.754	1.09067	388.856	1.08080	390.604
4 – ДМСО						
0.0000	1.09536	–	1.08531	–	1.07528	–
0.0063	1.09652	548.151	1.08642	558.587	1.07648	549.887
0.0125	1.09740	566.346	1.08740	566.896	1.07741	568.056
0.0230	1.09909	566.327	1.08909	568.429	1.07913	569.744
0.0460	1.10244	571.447	1.09259	571.742	1.08269	573.286
5 – ДМСО						
0.0000	1.09536	–	1.08531	–	1.07528	–
0.0110	1.09638	335.509	1.08644	329.376	1.07644	329.260
0.0220	1.09735	337.103	1.08736	337.186	1.07738	337.604
0.0290	1.09790	339.320	1.08796	338.527	1.07800	338.844
0.0440	1.09911	340.905	1.08912	342.217	1.07918	342.917
6 – ДМСО						
0.0000	1.09536	–	1.08531	–	1.07528	–
0.0084	1.09597	304.530	1.08595	251.969	1.07594	243.984
0.0169	1.09650	303.716	1.08640	258.922	1.07639	258.294
0.0338	1.09766	313.439	1.08736	268.533	1.07737	268.336
0.0675	1.09913	313.202	1.08922	271.031	1.07926	270.999
0.1350	1.10277	300.376	1.09289	316.507	1.08298	318.146

Таблица 3. Зависимость парциальных молярных объемов (V_{ϕ}^0 , см³ моль⁻¹) для диметилсульфоксидных растворов соединений **1–6** от температуры

T, K	1	2	3	4	5	6
298.15	371.91	376.12	374.95	553.29	333.73	301.87
308.15	370.98	377.93	374.91	560.46	327.00	248.34
318.15	371.88	378.71	375.89	555.36	326.71	244.37

связей. Помимо этого, в соединениях **1–3** имеются одинаковые функциональные (карбоксильные) группы, которые также могут взаимодействовать с ДМСО сильными водородными связями (вклад V_S), чем, возможно, и обусловлены почти одинаковые парциальные молярные объемы этих соединений. У остальных веществ (**4–6**) нет четко выраженных проявлений водородных связей, и значения парциальных молярных объемов в основном выражены вкладом ($V_{IW} + V_V$).

Поскольку полученные нами соединения имеют солевую структуру, логично предположить, что они могут обладать электропроводностью в растворах. Так как эти соединения содержат в своей структуре большие углеводородные радикалы, можно ожидать образование из молекул этих соединений мицелл, при этом на зависимости электропроводности от концентрации должен наблюдаться излом. Для полученных соединений была измерена зависимость электропроводности от концентрации. Согласно данным по измерению электропроводности, только для соединений, содержащих в своем составе карбоксильную группу (**1–3**), наблюдается изменение угла наклона прямой линии при концентрации 0.026–0.046 моль/кг (рис. 1). Это свидетельствует о том, что при данной концентрации (критиче-

ская концентрация мицеллообразования, ККМ) происходит образование мицелл в растворе. Получены следующие значения ККМ: 4.6×10^{-2} , 2.58×10^{-2} и 3.72×10^{-2} моль/кг для соединений **1**, **2** и **3** соответственно. Для остальных соединений зависимость электропроводности от концентрации линейна, мицеллы в растворе они не образуют. Следовательно, соединения **1–3** можно использовать в качестве солюбилизующих агентов, так как в их структуре присутствует, кроме положительно заряженной фосфониевой группировки, отрицательно заряженный карбоксильный фрагмент, что увеличивает число ГЛБ (гидрофильно-липофильный баланс) для этих соединений. Также соединения **1–3**, благодаря своей структуре, позволяющей проникать внутрь клеток, можно будет использовать в качестве доставщиков лекарственных препаратов в мицеллах.

Таким образом, синтезированы енамины, содержащие фосфониевый фрагмент, а также исследованы объемные свойства их диметилсульфоксидных растворов и установлено существование енаминной формы этих соединений в растворах ДМСО. Для соединений, содержащих в своем составе карбоксильную группу, обнаружена возможность формирования мицелл в растворе ДМСО.

Работа выполнена при финансовой поддержке Южного федерального университета с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Молекулярная спектроскопия” Южного федерального университета и совместного научного проекта ВнГр-07/2017-35 международного конкурса ГКН МОН-РА-ЕГУ ЮФУ РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Modica-Napolitano J.S., Aprile J.R.* // Adv. Drug Delivery Rev. 2001. V. 49. № 1–2. P. 63.
2. *Murphy M.P.* // Biochim. Biophys. Acta. 2008. V. 1777. № 7–8. P. 1028.
3. *Porteous C.M., Logan A., Evans C. et al.* // Biochim. Biophys. Acta. 2010. V. 1800. № 9. P. 1009.
4. *Le Trionnaire S., Perry A., Szczesny B. et al.* // Med. Chem. Commun. 2014. V. 5. № 6. P. 728.
5. *Millard M., Gallagher J.D., Olenyuk B.Z., Neamat N.* // J. Med. Chem. 2013. V. 56. № 22. P. 9170.
6. *Chalmers S., Caldwell S.T., Quin C. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. № 2. P. 758.
7. *Stoyanovsky D.A., Jiang J., Murphy M.P. et al.* // ACS Med. Chem. Lett. 2014. V. 5. № 12. P. 1304.
8. *Yu Z.W., Quinn P.J.* // Biosci. Rep. 1994. V. 14. P. 259.
9. *Jacob S.W., Herschler R.* // Cryobiology. 1986. V. 23. P. 14.
10. *Markarian S.A., Bonora S., Bagramyan K.A., Arakelyan V.B.* // Cryobiology. 2004. V. 49. P. 1.
11. *Markarian S.A., Asatryan A.M., Grigoryan K.R., Sargsyan H.R.* // Biopolymers. 2006. V. 82. P. 1.

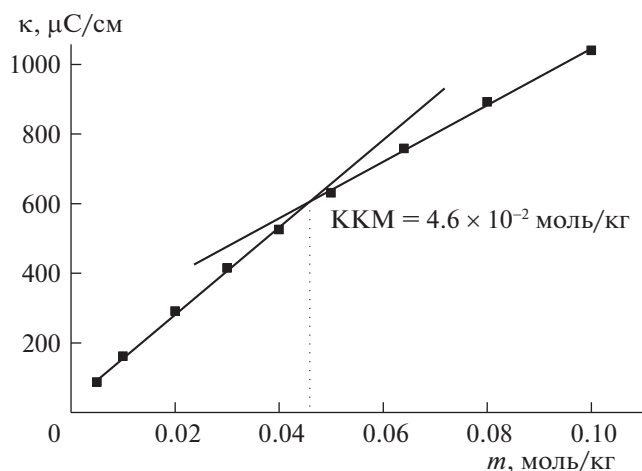


Рис. 1. Определение ККМ для соединения **1**.

12. *Ghazouan H.H., Markarian S.A.* // J. Mol. Liq. 2013. V. 183. P. 85.
13. *Казоян Е.А., Терзян А.М., Маркарян Ш.А.* // Журн. физ. химии. 2011. Т. 85. С. 689.
14. *Orlich B., Schotäcker R.* // Adv. Biochem. Eng. Biot. 2002. V. 75. P. 185.
15. *Hoefelmeyer J.D., Liu H., Somorjai G.A., Tilley T.D.* // J. Colloid Interf. Sci. 2007. V. 309. P. 86.
16. *Евстратова К.И., Купина Н.А., Малахов Е.Е.* Физическая и коллоидная химия. М.: Высшая школа, 1990. 488 с.
17. *Маркарян Ш.А., Саркисян А.Р., Шагинян Г.А.* // Журн. физ. химии. 2015. Т. 89. № 10. С. 1606.
18. *Borodkin S.A., Popov L.D., Milenković M.R. et al.* // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2017. V. 192. № 10. P. 1079.
19. *Швец А.А., Бородкин С.А., Сафарян Г.П., Коган В.А.* // Журн. общ. химии. 2002. Т. 72. № 9. С. 1433.
20. *Sousa S.M.C., Barbosa E.F.G., Lampreia I.M.S.* // J. Chem. Thermodyn. 2013. V. 56. P. 60.
21. *Kumar H., Kaur K., Kumar S.* // J. Mol. Liq. 2011. V. 162. P. 89.