

УДК 543.442.3, 543.429.23, 544.022.4, 547.792, 579.6

## 4-ФЕНИЛ-5-(2-ТИЕНИЛМЕТИЛ)-2,4-ДИГИДРО-3H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-СЕЛОН И 3,3'-ДИ[4-ФЕНИЛ-5-(2-ТИЕНИЛМЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ]ДИСЕЛЕНИД: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И БИОЦИДНЫЕ СВОЙСТВА

© 2021 г. В. К. Османов<sup>1, \*</sup>, Е. В. Чипинский<sup>1</sup>, Р. К. Аскеров<sup>2</sup>, М. М. Гришина<sup>3</sup>, В. Н. Хрусталева<sup>3, 4, 5</sup>, А. С. Перегудов<sup>6</sup>, А. О. Чижов<sup>5</sup>, О. Н. Смирнова<sup>7</sup>, А. В. Борисов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>Бакинский государственный университет, Баку, Азербайджан

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>4</sup>Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

<sup>5</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

<sup>6</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

<sup>7</sup>Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

\*e-mail: tantalovk@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.03.2020 г.

После доработки 29.04.2020 г.

Принята к публикации 04.05.2020 г.

Синтезировано три новых селенорганических соединения – N-фенил-2-(2-тиенилацетил)гидразинкарбоселеноамид (I), 4-фенил-5-(2-тиенилметил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-селон (II) и 3,3'-ди[4-фенил-5-(2-тиенилметил)-4H-1,2,4-триазолил] диселенид (III), два из которых (II) и (III) охарактеризованы методом РСА (CIF files CCDC № 1956602 (II) и 1956603 (III)). Соединение II кристаллизуется в моноклинной сингонии, пр. гр.  $P2_1/n$ , с двумя кристаллографически независимыми молекулами А и В, представляющими различные конформеры относительно вращения вокруг связи  $N_{Trz}-C_{Trz}-C(H_2)-C_{Trph}$ , где Trz = триазол и Trph = тиофен (*гош*-А (51.4(3)°), и *цис*-В (4.2(4)°)). В кристалле соединения II молекулы А и В образуют цепочки вдоль кристаллографической оси *a* за счет прочных водородных связей  $N-H\cdots Se$ . Далее цепочки связаны в трехмерный каркас посредством межмолекулярных невалентных взаимодействий  $Se\cdots S$  (3.3857(11) Å). Диселенид III имеет типичную вследствие аномального эффекта *гош*-конформацию заместителей при связи  $Se-Se$  (торсионный угол  $CSeSeC$  83.5(4)°), стабилизированную слабой внутримолекулярной водородной связью  $C-H\cdots N$ . В кристалле соединения III молекулы образуют цепочки вдоль кристаллографической оси *b* за счет межмолекулярных невалентных взаимодействий  $Se\cdots\pi(C-C)$  3.404(6) и 3.458(12),  $Se\cdots Se$  3.8975(11) и  $S\cdots N$  (3.250(5) Å). Изучена бактерицидная и фунгицидная активность полученных соединений.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол-3-селон, 3,3'-ди[1,2,4-триазолил]диселенид, спектроскопия ЯМР, РСА, бактерицидная и фунгицидная активность

**DOI:** 10.31857/S0132344X21010047

Селенсодержащие гетероциклические соединения вызывают значительный интерес ученых-химиков и фармацевтов благодаря наличию у них широкого спектра биологической активности, включающего противоопухолевые, кардиопротекторные, антибактериальные, фунгицидные и противовирусные эффекты [1–4]. Однако химия селенорганических соединений недостаточно развита по сравнению с химией сераорганических соединений из-за нестабильности многих Se-содержащих со-

единений [5] и отсутствия доступных реагентов – прекурсоров.

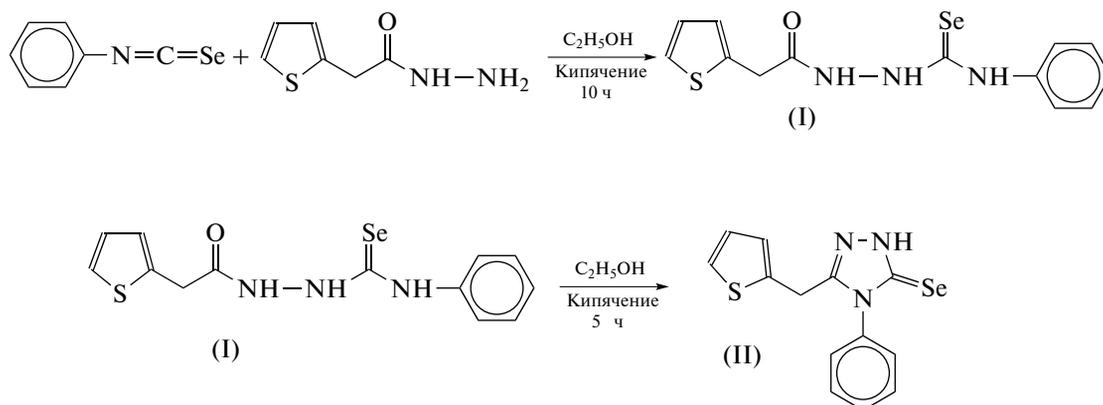
Изоселеноцианаты известны как универсальные строительные блоки для получения различных селеносодержащих гетероциклических селенорганических соединений, в частности производных 1,2,4-триазол-3-селона [6–8].

Известны различные производные 1,2,4-триазол-3-селонов, содержащие в зависимости от метода получения арильные, amino-, алкоксигруппы в

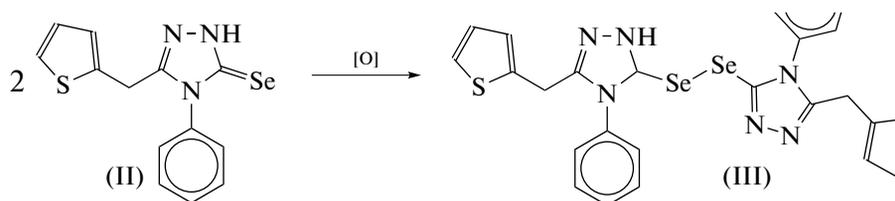
положении 5 и арильные и ацильные заместители в положениях 1, 2 и 4 [9, 10]. Однако 1,2,4-триазол-3-селены, имеющие в положениях 4 и 5 только алкильные, арильные и гетероарильные заместители, в отличие от аналогичных 1,2,4-триазол-3-тионов, до настоящего времени были почти не известны. Ранее синтез нескольких таких 1,2,4-триазол-3-селенов был описан в [11]. Диселениды,

полученные на основе таких триазол-3-селенов в литературе вообще не описаны.

Мы провели реакцию фенилизоселеноцианата с гидразидом 2-тиофенуксусной кислоты в этаноле и получили по аналогии с работой [11] замещенный селеносемикарбазид (I), который при кипячении в 10%-ном водном растворе NaOH циклизовался в 1,2,4-триазол-3-селон (II).



Соединение II в процессе перекристаллизации в кипящем этаноле частично окисляется до соответствующего диселенида III.



Строение полученных соединений доказано методами РСА, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>77</sup>Se, масс-спектрометрии высокого разрешения, данными элементного анализа. Проведена оценка бактерицидных и фунгицидных свойств полученных веществ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реагенты NaOH, HCl, квалификации не ниже "х.ч.", гидразид 2-тиофенуксусной кислоты (Astos Organics, Бельгия) без дополнительной очистки. Используемый фенилизоселеноцианат получали по методике [12].

Температуру плавления (разложения) определяли в вакуумированных запаянных капиллярах (приводятся без поправки). ИК-спектры образцов в таблетках KBr (соотношение вещество : KBr = 1 : 200) регистрировали на приборе Shimadzu IR Prestige-21 в области 4000–400 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записывали на спектрометре Bruker Avance™

500 с рабочей частотой 500 МГц в режиме внутренней стабилизации полярно-резонансной линии 2H в CDCl<sub>3</sub> при 20°C. Отнесение сигналов проводили с использованием градиентной 2D-спектроскопии – протон-протонной корреляции (GE-COSY), <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C-корреляции (HSQC) и гетероядерной корреляции (HMBC). Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C записывали на спектрометре Bruker Avance™ 500, спектры ЯМР <sup>77</sup>Se – на спектрометре Bruker Avance™ 500 (с рабочей частотой 125.72, 95.38 МГц соответственно). Масс-спектры ИЭР ВР регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II. Измерения выполняли на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования (*m/z*) 50–3000, калибровка – внутренняя (Agilent Tuning Mix, Agilent), значения *m/z* приведены для наиболее интенсивного пика изотопного кластера. Вещества в виде растворов в ацетонитриле вводили с

помощью шприца, скорость потока – 5 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса 180°C.

**Синтез N-фенил-2-(2-тиенилацетил)гидразин-карбоселеноамида (I).** Раствор фенилизоселеноцианата (1.821 г, 10 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли к кипящему раствору гидразида 2-тиофенуксусной кислоты (1.562 г, 20 ммоль) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь выдерживали при температуре кипения в течение 10 ч и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок промывали этанолом, а затем диэтиловым эфиром. Выход светло-коричневого порошка 1.895 г (56%).  $T_{пл} = 144–145^\circ\text{C}$ .

Найдено, %: C 46.38; H 3.78; N 12.31.  
Для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSse}$   
вычислено, %: C 46.16; H 3.87; N 12.42.

Масс-спектр ЭРИ ВР ( $m/z$ ): найдено 340.0017; вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSse} + \text{H}]^+$  340.0020. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3360, 3289 (NH), 1690 (C=O), 1593 (C–C, Ph), 694 (C–C, Tph). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 10.24, 10.07, 10.02 (3 уш.с., NH), [7.38 (м., 1H), 6.98 (д., 2H,  $J = 40.2$  Гц) Tph], [7.37 (м., 4H), 7.23 (м., 1H) Ph], 3.76 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Tph}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125.72 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 179.34 (C=O), 169.28 (C=Se), 140.20 (1C, Ph), 136.70 (1C, Tph), 127.39 (2CH, Tph), 125.61 (1CH, Tph), 128.53, 127.07, 127.05, 126.44 (5CH, Ph), 34.91 ( $\text{CH}_2\text{Tph}$ ). ЯМР  $^{77}\text{Se}$  (DMSO- $d_6$ ; 95.38 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 183.4 (уш.с.,  $\nu_{1/2} = 85.2$  Гц).

**Синтез 4-фенил-5-(2-тиенилметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-селона (II).** К 100 мл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия прибавляли I (1.692 г, 10 ммоль) и нагревали до кипения в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали от нерастворившихся частиц и по каплям при перемешивании добавляли 10%-ный раствор соляной кислоты до pH 3. Выпавший желто-коричневый осадок промывали водой и сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход 1.258 г (79%). Полученное вещество кристаллизовали из 200 мл этанола при 0°C. Выход желто-зеленых кристаллов 0.685 г (43%).  $T_{пл} = 172–173^\circ\text{C}$ .

Найдено, %: C 48.38; H 3.48; N 13.21.  
Для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Sse}$   
вычислено, %: C 48.75; H 3.46; N 13.12.

Масс-спектр ЭРИ ВР ( $m/z$ ): найдено 321.9911; вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Sse} + \text{H}]^+$  321.9923. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3094 (NH), 1593 (Ph), 1570 (C=N), 699 (Tph). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 14.42 (уш.с., NH), [7.52 (м., 3H), 7.30 (м., 2H) Ph], [7.35 (д.д. 1H,  $J = 5.0, 1.0$  Гц), 6.85

(д.д.,  $J = 5.0, 3.5$  1H), 6.63 (уш. д.д., 1H,  $J = 3.5, 1.0$  Гц) Tph], 4.15 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Tph}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125.72 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 161.24 (C=Se), [152.75 (1C, Ph), 134.41, 130.14, 129.77, 128.71, 126.07 (5CH, Ph)], [136.39 (1C, Tph), 127.32, 127.30, 125.96 (3CH, Tph)], 26.40 ( $\text{CH}_2\text{Tph}$ ). ЯМР  $^{77}\text{Se}$  (DMSO- $d_6$ ; 95.38 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 34.86 (уш.с.  $\nu_{1/2} = 74.8$  Гц).

**3,3'-Ди[4-фенил-5-(2-тиенилметил)-4Н-1,2,4-триазолил]диселенид (III).** Маточный спиртовой раствор, полученный после кристаллизации II объемом 200 мл, упаривали до 50 мл и выдерживали при  $-20^\circ\text{C}$ . Выпавший осадок III отфильтровывали и сушили при комнатной температуре. Выход желто-зеленых кристаллов 0.429 г (34.2%).  $T_{пл} = 140–142^\circ\text{C}$ .

Найдено, %: C 48.78; H 3.18; N 13.21.  
Для  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2\text{Se}_2$   
вычислено, %: C 48.91; H 3.16; N 13.16.

Масс-спектр ЭРИ ВР ( $m/z$ ): найдено 640.9596; вычислено для  $[\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2\text{Se}_2 + \text{H}]^+$  640.9591. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1631, 1596, 1498, 1431, 697 (Tph). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): [7.49 (м., 1H<sub>пара</sub>), 7.40 (м., 2H<sub>мета</sub>), 6.94 (д., 2H<sub>орто</sub>,  $J = 7.5$  Гц) Ph], [7.34 (д., 1H,  $J = 5.0$  Гц), 6.85 (д.д.,  $J = 5.0, 3.5$  1H), 6.55 (д., 1H,  $J = 3.5$  Гц) Tph], 4.21 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Tph}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125.72 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 155.47 (C, Trz), 142.50 (C–Se), [137.60, 127.26, 125.85 (3CH, Tph), 126.87 (1C, Tph)], [133.75 (C, Ph.), 130.16<sub>мета</sub>, 129.70<sub>пара</sub>, 128.18<sub>орто</sub> (5CH, Ph)], 26.07 ( $\text{CH}_2\text{Tph}$ ). ЯМР  $^{77}\text{Se}$  (DMSO- $d_6$ ; 95.38 МГц; 298 К;  $\delta$ , м.д.): 379.35 (уш.с.  $\nu_{1/2} = 25.4$  Гц).

**РСА.** Кристаллы, пригодные для рентгеноструктурных исследований, получали перекристаллизацией II и III из этанола. Эксперимент проведен на синхротронной станции “БЕЛОК” в НИЦ “Курчатовский институт” ( $\lambda = 0.96990 \text{ \AA}$ , детектор Rayonix SX165 CCD,  $\phi$ -сканирование) [13]. Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, являющейся подпрограммой комплекса CCP4 [14]. Структуры решены прямым методом и уточнены

полноматричным МНК по  $F_{hkl}^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Тиофеновые циклы в соединении II (молекулы **A** и **B**) и один из тиофеновых циклов в III разупорядочены по двум позициям каждый с заселенностями 90 : 10 и 75 : 25 (II) и 70 : 30 (III) соответственно. Атомы водорода аминогрупп в II выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения ( $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эки}}(\text{N})$ ). Положения остальных атомов водорода в II и III рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фикси-

**Таблица 1.** Основные кристаллографические данные и параметры уточнения для соединений II и III

Параметры	Значение	
	II	III
Брутто-формула	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SSe	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Se <sub>2</sub>
<i>M</i>	320.27	638.52
Температура, К	100	100
Размеры кристалла, мм	0.16 × 0.10 × 0.10	0.25 × 0.20 × 0.10
Сингония	Моноклинная	Триклинная
Пр. гр.	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> , Å	9.6850(8)	9.2390(19)
<i>b</i> , Å	18.444(2)	11.316(2)
<i>c</i> , Å	14.8771	13.877(3)
$\alpha$ , град	90	75.919(11)
$\beta$ , град	91.262(6)	78.807(13)
$\gamma$ , град	90	68.137(12)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2656.9(5)	1297.4(5)
<i>Z</i>	8	2
$\rho$ (выч.), г/см <sup>3</sup>	1.601	1.635
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	3.889	3.982
<i>F</i> (000)	1280	636
Область сбора данных по $\theta$ , град	31	31
Измерено отражений	21112	17313
Независимых отражений	5929	5832
Число уточняемых параметров	344	332
<i>R</i> <sub>1</sub> ( <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.0401	0.0624
<i>wR</i> <sub>2</sub> (все данные)	0.0998	0.1524
GOOF	1.047	1.003
<i>T</i> <sub>min</sub> ; <i>T</i> <sub>max</sub>	0.540; 0.660	0.390; 0.630
Остаточная электронная плотность ( $\Delta\rho_{\min}/\Delta\rho_{\max}$ ), e Å <sup>-3</sup>	-0.659/0.873	-0.814/2.879

рованными позиционными параметрами (модель “наездника”) и изотропными параметрами смещения ( $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{изо}}(\text{C})$ ). Учет поглощения рентгеновского излучения проведен, соответственно, с использованием программных пакетов Scala [15]. Все расчеты по уточнению кристаллических структур проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [16]. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов приведены в табл. 1.

Структуры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 1956602 (II) и 1956603 (III); [ccdc.cam.ac.uk/getstructures](http://ccdc.cam.ac.uk/getstructures)).

**Методы микробиологических исследований.** Бактерицидность I, II оценивали по отношению к бактериям: грамположительному штамму *Staphylococcus aureus* и грамотрицательному штамму *Escherichia coli*. Соединения помещали в чашки Петри в лунки в

агаризованной среде МПА (*D* = 5 мм) и инокулировали бактериальной суспензией, приготовленной в физрастворе ( $1 \times 10^8$  кл./мл). Инкубирование проводили в термостате при 37°C в течение 24 ч.

Для оценки фунгицидных свойств соединений I, II использовали смешанную культуру (ассоциация) грибов: *Aspergillus niger*; *Aspergillus terreus*; *Aspergillus oryzae*; *Chaetomium globosum*; *Paecilomyces variotii*; *Penicillium funiculosum*; *Penicillium chrysogenum*; *Penicillium cyclopium*; *Trichoderma viride*, которая широко применяется в стандартных методах испытаний для тестирования устойчивости промышленных материалов к биоповреждениям.

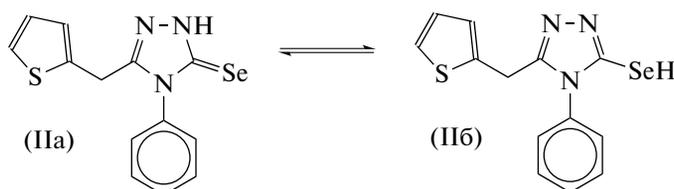
Составы помещали в чашки Петри в лунки в агаризованной среде Чапека–Докса. Испытания к ассоциации (смеси) тест-культур проводили в течение 14 сут при температуре  $\pm 29^\circ\text{C}$  и влажности более 90%.

О степени бактерицидности или фунгицидности судили по величине зоны ингибирования роста тест-культур, образующейся вокруг лунок с исследуемым соединением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы предприняли попытку синтезировать 1,2,4-триазол-3-селон (II) в условиях, описанных в [11]. На первом этапе в реакции фенилизоселеноцианата с гидразидом 2-тиофенуксусной кислоты в этаноле был получен по аналогии с работой [11] за-

мещенный селеносемикарбазид (I). Однако получить соответствующий II в условиях, описанных в [11], нам не удалось. Кипячение соединения I в этаноле или метаноле в течение 10 ч не привело к образованию II даже в следовых количествах. Поэтому для получения II мы провели циклизацию полученного селенокарбазида кипячением в 10%-ном водном растворе NaOH, в течение 5 ч. Известно, что данный метод широко используется для получения аналогичных 1,2,4-триазол-3-тионов.



Известно, что гетероциклические тиолы и селенолы могут существовать как в тионовой или селеновой, так и в тиольной или селенольной формах [17]. Однако более устойчивой для них является тионовая или селеновая формы (IIa) [17, 18]. В спектре ПМР полученного соединения II, снятого в ДМСО- $d_6$ , имеется уширенный синглет в области 14.38 м.д., отвечающий сигналу NH-группы соединения IIa. Уширение сигнала, вероятно, обусловлено быстрыми обменными процессами между двумя таутомерными формами соединений. В спектре ЯМР  $^{77}\text{Se}$  соединения II также наблюдается значительное уширение сигнала. Его ширина на половине высоты сигнала ( $\nu_{1/2}$ ), равна 74.8 Гц, что также можно объяснить обменными процессами между двумя таутомерными формами.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  L<sup>1</sup> для протонов NH-групп также наблюдается значительное уширение сигналов. В спектре ЯМР  $^{77}\text{Se}$   $\nu_{1/2} = 85.2$  Гц. Это можно объяснить как быстрыми обменными процессами в таутомерных формах  $\text{HN}=\text{C}=\text{O} \leftrightarrow \text{N}=\text{C}-\text{OH}$  и  $\text{HN}=\text{C}=\text{Se} \leftrightarrow \text{N}=\text{C}-\text{SeH}$ , так и затрудненным вращением молекулы из-за частичной двоесвязанности атомов C и N в амидном и селеноамидном фрагментах.

Строение селона II подтверждается результатами рентгеноструктурных исследований. В асимметрической части кристаллической ячейки соединения II содержатся две кристаллографически независимые молекулы A и B, представляющие различные конформеры относительно вращения вокруг связи  $\text{N}_{\text{Trz}}-\text{C}_{\text{Trz}}-\text{C}(\text{H}_2)-\text{C}_{\text{Trh}}$ , где Trz = триазол и Trh = тиофен (*гош*-A (51.4(3)°) и *транс*-B (-176.0(2)°)). В остальном молекулы A и B имеют идентичное строение (рис. 1), поэтому

при обсуждении структуры соединения II приводятся геометрические характеристики только молекулы A.

Соединение II включает три цикла – триазольный (A), фенильный (B) и тиофеновый (C). Фенильные циклы (B) в молекулах A и B почти перпендикулярны триазольным циклам (A) (торсионные углы C(1)N(3)C(8)C(13) и C(14)N(6)C(21)C(26) равны 66.9(3)° и 104.1(3)° соответственно). В молекуле B тиофеновый цикл (C) располагается почти перпендикулярно к обоим плоскостям (A) и (C), тогда как в молекуле A плоскости циклов (C) почти параллельны плоскости фенильного кольца (B) и перпендикулярны плоскости триазольного кольца (A).

Углы между плоскостями (A), (B) и (C) следующие: в молекуле A – A/B 63.90(10)°, A/C 81.08(11)°, B/C 26.72(10)°; в молекуле B – A/B 76.09(10)°, A/C 89.18(13)°, B/C 50.75(11)°.

Вследствие стерических причин валентные углы C(2)C(3)C(4) и C(15)C(16)C(17) в молекулах A и B увеличены по сравнению с идеальным тетраэдрическим значением 109.5° и равны 112.9(2)° и 113.7(2)° соответственно.

Длины связей A: N(1)–N(2) 1.377(3), N(1)–C(1) 1.325(3), N(3)–C(1) 1.368(3), N(3)–C(2) 1.383(3) Å и B: N(4)–N(5) 1.376(3), N(4)–C(14) 1.325(3), N(6)–C(14) 1.366(3), N(6)–C(15) 1.377(3) Å в селенотриазольном фрагменте соответствуют одинарному характеру, тогда как связи A: Se(1)=C(1) 1.847(3), N(2)=C(2) 1.305(3) Å и B: Se(2)=C(14) 1.845(3), N(5)=C(15) 1.298(3) Å двойные, и их длины близки соответствующим расстояниям в родственных 1,2,4-триазол-3-селонах (табл. 2) [11, 19].

Следует отметить, что полученное в [11] соединение близко по строению селону II. Однако, по

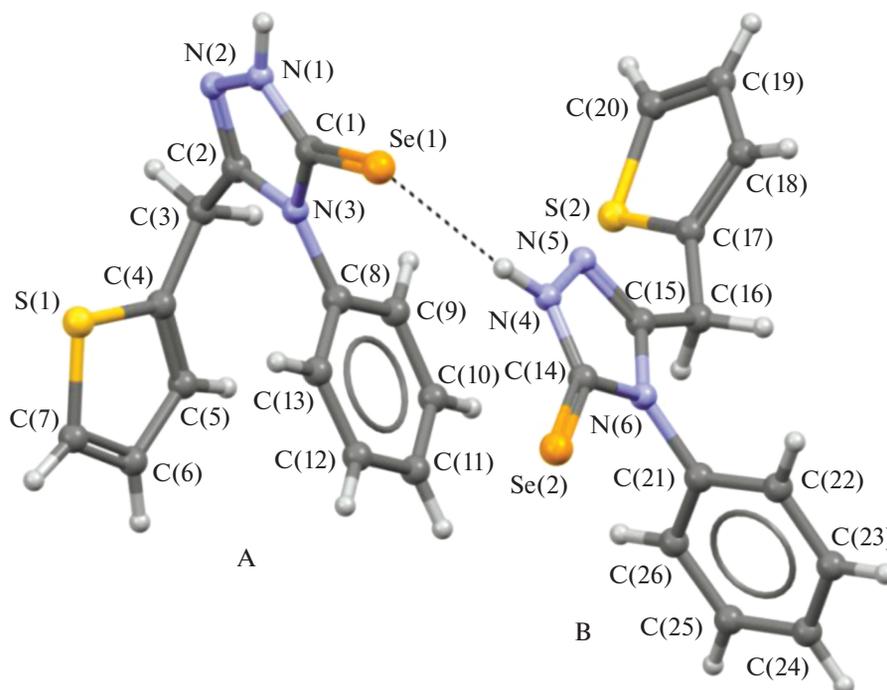


Рис. 1. Молекулярное строение соединения II (А и В). Штриховой линией показана межмолекулярная водородная связь N–H...Se.

словам авторов [11], из-за плохого качества кристаллов данные РСА оказались неудовлетворительными и геометрические параметры не обсуждались.

В кристалле соединения II молекулы А и В образуют цепочки вдоль кристаллографической оси *a*

за счет прочных водородных связей N–H...Se (N(4)–H(4)...Se(1) (*x*, *y*, *z*), N–H 0.88(3), H...Se 2.50(3) Å, угол N–H...Se 170(3)°, N(1)–H(1)...Se(2) (1 + *x*, *y*, *z*), N–H 0.90(3), H...Se 2.51(3) Å, угол N–H...Se 167(3)°). Далее цепочки связаны в трехмерный каркас посредством межмолекулярных нева-

Таблица 2. Избранные значения длин связей, валентных и торсионных углов в соединении II

Связь	<i>d</i> , Å		Валентный угол	ω, град	
	А	В		А	В
Se(1)–C(1)	1.847(3)	1.845(3)	N(1)C(1)Se(1)	126.94(2)	126.55(2)
N(1)–C(1)	1.325(3)	1.325(3)	N(3)C(1)Se(1)	128.8(2)	129.4(2)
N(1)–N(2)	1.377(3)	1.376(3)	C(2)N(2)N(1)	103.6(2)	103.5(2)
N(2)–C(2)	1.305(3)	1.298(3)	C(1)N(3)C(2)	107.4(2)	107.4(2)
N(3)–C(1)	1.368(3)	1.366(3)	C(2)C(3)C(4)	112.9(2)	113.7(2)
N(3)–C(2)	1.383(3)	1.377(3)	C(1)N(3)C(8)	127.1(2)	127.0(2)
N(3)–C(8)	1.441(3)	1.440(3)	C(2)N(3)C(8)	125.4(2)	125.6(2)
C(2)–C(3)	1.492(3)	1.494(3)	N(3)C(2)C(3)	124.8(2)	122.0(2)
C(3)–C(4)	1.504(3)	1.470(3)	N(2)C(2)N(3)	111.0(2)	111.4(2)
C(4)–C(5)	1.358(2)	1.387(4)	Торсионный угол	γ, град	
C(5)–C(6)	1.422(2)	1.388(4)		А	В
C(6)–C(7)	1.360(2)	1.380(5)	C(2)C(3)C(4)C(5)	15.7(9)	106.6(7)
S(1)–C(4)	1.715(2)	1.685(2)	C(2)C(3)C(4)S(1)	52.3(3)	–91.8(3)
S(1)–C(7)	1.716(2)	1.732(2)	C(1)N(3)C(8)C(13)	66.9(3)	104.1(3)
			C(2)N(3)C(8)C(9)	62.0(3)	103.5(3)

лентных взаимодействий  $\text{Se}\cdots\text{S}$  (3.3857(11) Å, сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов селена и серы равна 3.80 Å [20, 21] (рис. 2а)) и слабых водородных связей типа  $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$  между атомами водорода метиленовых групп и тиофеновыми циклами ( $\text{C}_{\text{Tph}}$  = центр тиофенового кольца) (расстояния  $\text{H}(3\text{A})\cdots\text{C}_{\text{Tph}}$ ,  $\text{C}(7)\cdots\text{H}(3\text{A})$  и  $\text{C}(6)\cdots\text{H}(3\text{A})$  составляют 2.63, 2.84 и 2.90 Å соответственно) [22] (рис. 2б).

По данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , осажденный из водного раствора II не содержит других продуктов. Однако было установлено, что в процессе перекристаллизации II в кипящем этаноле происходит частичное его превращение в диселенид III. Кроме того, наблюдается выпадение элементарного селена.

Образование III, вероятно, протекает в процессе окисления селона II кислородом воздуха при повышенной температуре. В пользу этого предположения говорит результат специально проведенного опыта по кипячению II в абсолютном этаноле в среде аргона. В этом случае, по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , через 5 ч образование даже следовых количеств III не происходит.

Известно, что многие диселениды в процессе образования склонны элиминировать селен, образуя соответствующие селениды. Однако образование селенида в нашем случае не происходит. Выделение элементарного селена, вероятно, происходит в процессе разложения селона II, что приводит к существенному уменьшению выхода соединения II после перекристаллизации из этанола. Подобные процессы разложения и окислительной димеризации 5-амино-4-фенил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-селона были описаны в [9].

Помимо триазолдиселенида, содержащего аминокруппы в положении 5 и фенильные группы в положении 4, описанного в [9], известны триазолдиселениды с незамещенной NH-группой в положении 4 [23–25]. Однако триазолдиселениды, содержащие в положении 4 и 5 алкильные, арильные заместители, до настоящей работы были не известны.

Соединение III является диселенидом и состоит из двух триазольных фрагментов соединения II, связанных между собой через диселенидный мостик  $-\text{Se}-\text{Se}-$  (рис. 3).

Вследствие аномального эффекта диселенид III имеет типичную *gouh*-конформацию заместителей при связи  $\text{Se}-\text{Se}$  (торсионный угол  $\text{CSeSeC}$  равен  $83.5(4)^\circ$ ), стабилизированную слабой внутримолекулярной водородной связью  $\text{C}(13)-\text{H}(13)\cdots\pi(\text{C}(24)-\text{C}(25))$  (расстояния  $\text{H}(13)\cdots\text{C}(24)$  и  $\text{H}(13)\cdots\text{C}(25)$  равны 2.90 и 3.06 Å соответственно). Фенильные заместители скручены относительно триазольных циклов (углы между плоскостями составляют  $78.33^\circ$  и  $72.92^\circ$  соответственно) и рас-

положены практически перпендикулярно друг другу (двугранный угол равен  $94.5(2)^\circ$ ).

В одном из органических фрагментов тиофеновый цикл почти копланарен триазольному циклу (угол между плоскостями составляет  $13.6(2)^\circ$ ), в то время как в другом тиофеновый цикл развернут относительно триазольного цикла на угол  $83.8(2)^\circ$ .

Длина связи  $\text{Se}-\text{Se}$  в соединении III составляет 2.3461(8) Å и находится в ряду соответствующих расстояний в родственных диселенидах (табл. 3).

Длины связей в селенотриазольных фрагментах молекулы III  $\text{Se}(1)-\text{C}(1)$  1.888(5),  $\text{N}(3)-\text{C}(1)$  1.377(6),  $\text{N}(3)-\text{C}(2)$  1.358(6),  $\text{N}(1)-\text{N}(2)$  1.390(6),  $\text{Se}(2)-\text{C}(14)$  2.3462(8),  $\text{N}(6)-\text{C}(14)$  1.366(6),  $\text{N}(6)-\text{C}(15)$  1.370(6),  $\text{N}(4)-\text{N}(5)$  1.396(6) Å соответствуют одинарному характеру, тогда как связи  $\text{N}(1)=\text{C}(1)$  1.318(6),  $\text{N}(2)=\text{C}(2)$  1.325(6),  $\text{N}(4)=\text{C}(14)$  1.306(6),  $\text{N}(5)=\text{C}(15)$  1.328(6) Å двойные (табл. 3).

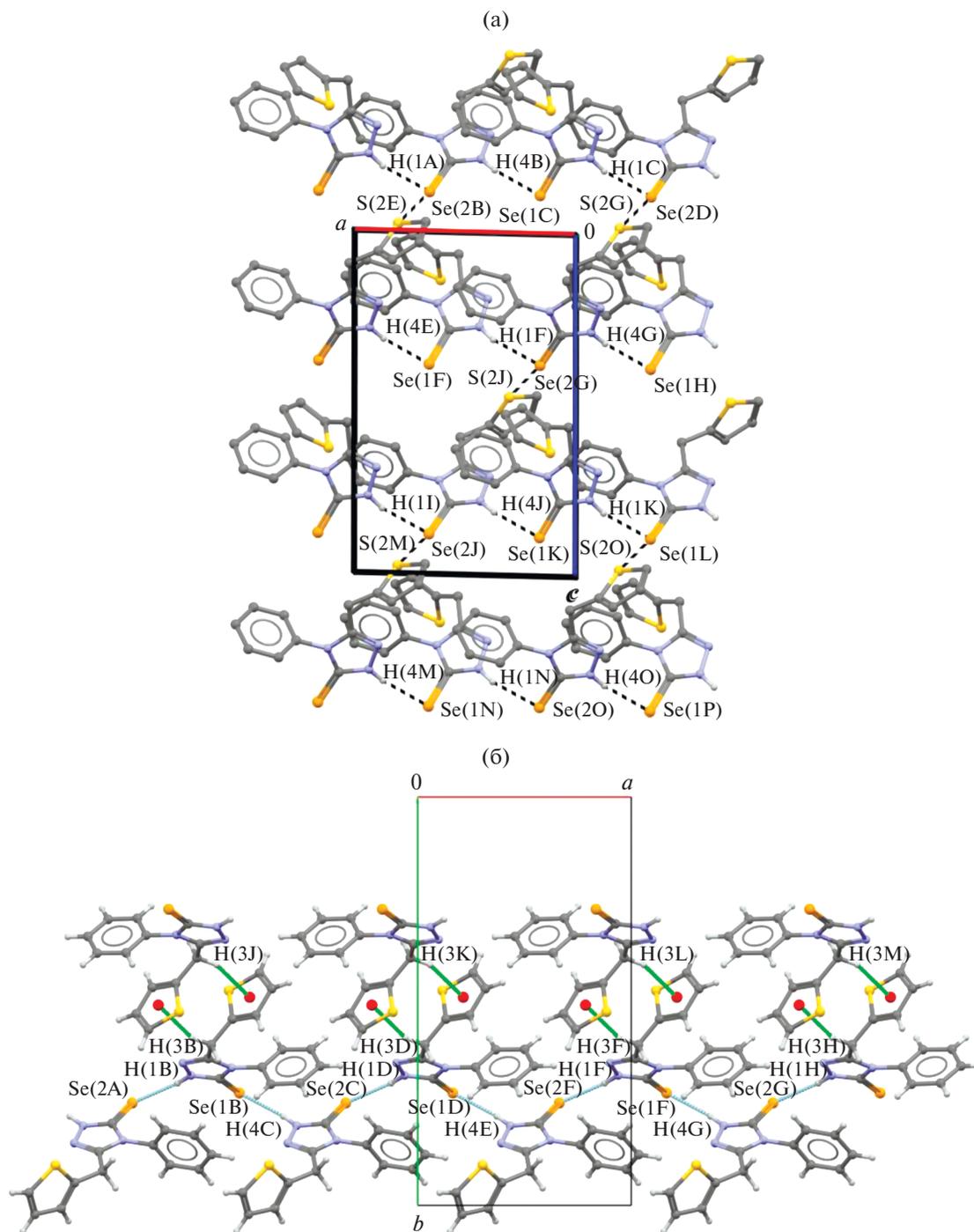
В кристалле соединения III молекулы образуют цепочки вдоль кристаллографической оси *b* за счет межмолекулярных невалентных взаимодействий  $\text{Se}\cdots\pi(\text{C}-\text{C})$  (3.404(6), 3.458(12) и 3.335(9)),  $\text{Se}\cdots\text{Se}$  (3.8975(11)) и  $\text{S}\cdots\text{N}$  (3.250(5) Å) (суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов селена и углерода, двух атомов селена и атомов серы и азота равны 3.75, 4.00 и 3.30 Å соответственно [20, 21] (рис. 4а)).

При более детальном изучении кристаллической упаковки было обнаружено, что между молекулами III атомы водорода  $\text{H}(25)$  фенильного фрагмента располагаются практически с небольшим смещением напротив центра тиофенового цикла. Расстояние от атома водорода  $\text{H}(25\text{A})$  фенильного фрагмента к центру тиофенового цикла составляет 2.63 Å. Кратчайшее расстояние  $\text{C}\cdots\text{H}$  между атомами  $\text{C}(17)\cdots\text{H}(25)$  2.90 Å и  $\text{C}(19)\cdots\text{H}(25)$  2.90 Å указывают на существование слабых водородных связей типа  $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$  [22], которые связывают молекулы III в цепочки вдоль кристаллографической оси *a* (рис. 4б).

Результаты проведенных испытаний соединений I–III на антимикробные свойства представлены в табл. 4, 5.

Из полученных результатов видно, что соединение II обладает как бактерицидным, так и фунгицидным действием по отношению ко всем используемым тест-культурам микроорганизмов. Соединение I проявило более сильные, чем у соединения II, фунгицидные свойства и слабобактерицидные по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Соединение III обладает самым низким антимикробным действием (нефунгицидно и небактерицидно) и проявило лишь слабобактерицидные свойства относительно культуры *Staphylococcus aureus*.

Современные промышленные биоцидные препараты применяются в концентрациях от 0.05 до 3%. Полученные в нашей работе соединения I и II в концентрации 1% сопоставимы с ними по биоцидной активности.



**Рис. 2.** Фрагмент кристаллической структуры II в проекции на плоскость:  $abc$  (а),  $ab0$  (б). Штриховыми линиями показаны водородные связи  $N-H\cdots Se$  и невалентные взаимодействия  $Se\cdots S$  (а) и межмолекулярные водородные связи  $N-H\cdots Se$  и  $C-H\cdots \pi$  (б).

Таким образом, в работе синтезированы и охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения и РСА три новых селеноорганических соединения – N-фенил-2-(2-тиенилацетил)гидразинкарбоселеноамид (I), 4-фенил-5-(2-тие-

нилметил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-селон (II) и 3,3'-ди[4-фенил-5-(2-тиенилметил)-4*H*-1,2,4-триазолил]диселенид (III). Выявлено, что селенотриазол II как в кристалле, так и в растворе существует в форме селона (расстояние  $C=Se$  в кристалле равно 1.847(3) и 1.845(3) Å для двух кристаллогра-

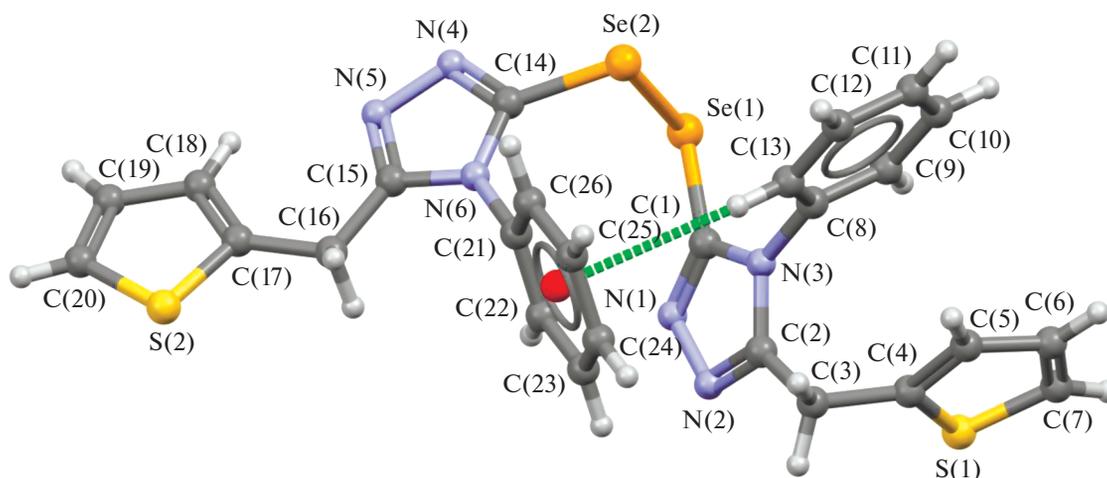
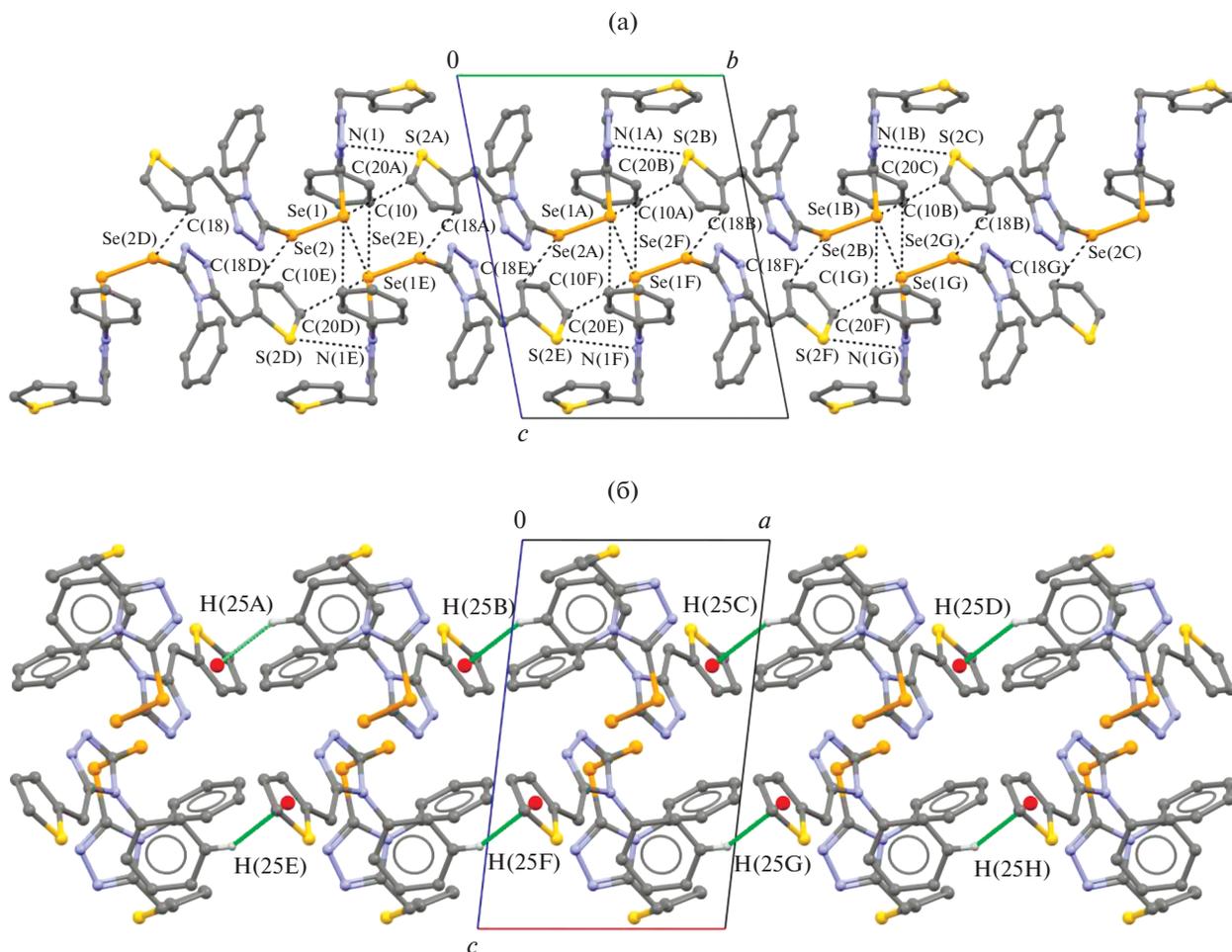


Рис. 3. Молекулярное строение соединения III. Штриховой линией показана слабая внутримолекулярная водородная связь C–H...N.

Таблица 3. Избранные длины связей, значение валентных и торсионных углов в соединении III

Связь	$d$ , Å	Валентный угол	$\omega$ , град
Se(1)–Se(2)	2.346(8)	C(1)Se(1)Se(2)	100.03(15)
Se(1)–C(1)	1.888(5)	C(14)Se(2)Se(1)	97.37(14)
Se(2)–C(14)	1.898(5)	N(1)C(1)Se(1)	123.8(4)
N(1)–N(2)	1.390(6)	N(4)C(14)Se(2)	124.4(4)
N(1)–C(1)	1.318(6)	C(2)C(3)C(4)	112.3(4)
N(2)–C(2)	1.325(6)	C(15)C(16)C(17)	116.2(4)
N(3)–C(1)	1.377(6)	C(1)N(1)N(2)	107.0(4)
N(3)–C(2)	1.358(6)	C(2)N(2)N(1)	107.5(4)
C(2)–C(3)	1.488(7)	C(2)N(3)C(1)	105.3(4)
C(3)–C(4)	1.512(7)	C(14)N(4)N(5)	106.5(4)
N(3)–C(8)	1.445(6)	C(15)N(5)N(4)	107.6(4)
N(4)–N(5)	1.396(6)	C(14)N(6)C(15)	104.8(4)
N(4)–C(14)	1.306(6)	N(5)C(15)N(6)	109.6(4)
N(5)–C(15)	1.328(6)	Торсионный угол	$\gamma$ , град
N(6)–C(14)	1.366(6)	C(1)Se(1)Se(2)C(14)	–83.5(2)
N(6)–C(15)	1.370(6)	C(2)C(3)C(4)C(5)	15.7(9)
N(6)–C(21)	1.442(6)	C(15)C(16)C(17)C(18)	106.6(7)
C(15)–C(16)	1.489(7)	C(1)N(3)C(8)C(13)	104.6(6)
C(16)–C(17)	1.517(6)	C(14)N(6)C(21)C(26)	70.9(7)



**Рис. 4.** Фрагмент кристаллической упаковки соединения III в проекции на плоскость:  $bc$  (а),  $ac$  (б). Для наглядности атомы водорода, не участвующие в межмолекулярных водородных связях, удалены. Пунктирными линиями показаны контакты  $\text{Se}\cdots\text{C}$ ,  $\text{Se}\cdots\text{Se}$ ,  $\text{S}\cdots\text{N}$  (а) и водородные связи  $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$  (б).

**Таблица 4.** Исследование бактерицидного действия соединений I–III

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	$D$ зоны ингибирования роста, мм (без учета диаметра лунки)	характеристика бактерицидности препарата	$D$ зоны ингибирования роста, мм (без учета диаметра лунки)	характеристика бактерицидности препарата
I	8	Слабобактерициден	4	Небактерициден
II	10	Бактерициден	10	Бактерициден
III	6	Слабобактерициден	0	Небактерициден

**Таблица 5.** Исследование фунгицидного действия соединений I–III

Соединение	$D$ зоны ингибирования роста, мм без учета диаметра лунки	Характеристика фунгицидности
I	16	Фунгициден
II	10	Фунгициден
III	Зона ингибирования отсутствует	Нефунгициден

фически независимых молекул). Диселенид III в кристалле имеет вследствие аномального эффекта *gauche*-конформацию заместителей при связи Se—Se, стабилизированную слабой внутримолекулярной водородной связью C—H...π. Изучена антимикробная активность полученных соединений. Установлено, что соединения I и II обладают бактерицидной и фунгицидной активностью.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Banerjee B., Koketsu M. // *Coord. Chem. Rev.* 2017. V. 339. P. 104.
2. Zhang S., Wang Z., Hu Z. et al. // *Chem. Med. Chem.* 2017. V. 12. № 3. P. 235.
3. Álvarez-Pérez M., Ali W., Maré M.A. et al. // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 628.
4. Miao Q., Xu J., Lin A., et al. // *Curr. Med. Chem.* 2018. V. 25. № 17. P. 2009.
5. Ninomiya M., Garud D.R., Koketsu M. // *Coord. Chem. Rev.* 2011. V. 255. P. 2968.
6. Garud D.R., Koketsu M., Ishihara H. // *Molecules.* 2007. V. 12 P. 504.
7. Heimgartner H., Zhou Y., Plamen K. et al. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2008. V. 183. P. 840.
8. Karabanovich G., Roh J., Padelkova Z. et al. // *Tetrahedron.* 2013. V. 69. P. 8798.
9. Sommen G.L., Linden A., Heimgartner H. // *Helv. Chim. Acta.* 2007. V. 90. P. 641.
10. Favero F., Sommen G.L., Linden A., Heimgartner H. // *Heterocycles.* 2006. V. 67. P. 749.
11. Pieczonka A.M., Ciepielowski K., Cebulska Z. et al. // *Helv. Chim. Acta.* 2013. V. 96. P. 397.
12. Zakrzewski J., Huras B., Kiełczewska A. // *Synthesis.* 2016. V. 48. P. 85.
13. Lazarenko V.A., Dorovatovskii P.V., Zubavichus Y.V. et al. // *Crystals.* 2017. V. 7. № 11. P. 325.
14. Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O. et al. // *Acta Crystallogr. D.* 2011. V. 67. P. 271.
15. Evans P. // *Acta Crystallogr. D.* 2006. V. 2. P. 72.
16. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. C.* 2015. V. 71. P. 3.
17. Штефан Е.Д., Введенский В.Ю. // *Успехи химии.* 1995. V. 65. P. 326.
18. Akkurt M., Ozturk S., Servi S. et al. // *Acta Crystallog. E.* 2004. V. 60. P. 1507.
19. Fleischhauera J., Beckerta R., Horniga D. et al. // *Z. Naturforsch. B.* 2008. V. 63. P. 415.
20. Bondi A. // *J. Phys. Chem.* 1964. V. 68. P. 441.
21. Rowland R.S., Taylor R. // *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100. P. 7384.
22. Christoph J. // *Dalton Trans.* 2000. P. 3885.
23. Piccotti E. Patent DE 2148633. 1972.
24. Brown J.C., Fry D.J., Keogh P.J. Patent DE 2162856. 1972.
25. Dyke J.M. Patent DE 2331220. 1974.