

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-ГЕРМАТРАНОЛГИДРАТА С ДИКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2021 г. В. П. Барышок^{а,*}, Н. Т. З. Ле^б

^а Иркутский национальный исследовательский технический университет, ул. Лермонтова 83, Иркутск, 664074 Россия

^б Институт химии Вьетнамской академии наук и технологий, Ханой, 10000 Вьетнам

*e-mail: baryshok@istu.edu

Поступило в Редакцию 1 сентября 2021 г.

После доработки 1 ноября 2021 г.

Принято к печати 3 ноября 2021 г.

Исследовано взаимодействие 1-герматранолгидрата с малоновой, янтарной, малеиновой, пробковой и себациновой кислотами и бистриметилсилиловым эфиром янтарной кислоты, а также бис(герматран-1-ил)оксана с янтарной кислотой в среде ацетонитрила, воды, метанола, диметилсульфоксида и *o*-ксилола. В органических растворителях образуются моно- и дикарбоксизамещенные 1-герматрана, которые, как и 1-герматранол, обратимо гидролизуются водой в кислотной среде. Удаление воды из реакционных смесей ее испарением и в топочимической реакции повышает выход этерифицированного 1-герматранола.

Ключевые слова: 1-герматранолгидрат, дикарбоновые кислоты, бис(герматран-1-ил)оксид, этерификация, гидролиз, топочимическая реакция

DOI: 10.31857/S00444460X21120118

Герматраны обладают широким спектром биологического действия [1–14]. Они проявляют противоопухолевый, иммуностимулирующий и ранозаживляющий эффекты, полезны при нарушениях обмена веществ, хронических респираторных и сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях органов пищеварения, печени, почек, некоторых формах аллергии, гипертонии и катаракте. 1-Герматранолгидрат стимулирует иммунную систему [6, 7], может быть использован для профилактики пародонтита, гингивита и кариеса [8], обладает гемоглобинопротекторным и аниоксидантным действием, активирует триптофанил- τ РНК-синтазу [9], интенсифицирует рост растений [10, 11]. Композиции герматранов с лекарственными препаратами и биологически активными веществами, в том числе с карбоновыми кислотами, представленные как комплексные соединения, снижают токсический эффект и увеличивают лечебный эффект фармакологических препаратов [12–14].

Первый 1-ацилосигерматран $RC(O)OGe(OCH_2CH_2)_3N$, $R = Me$, синтезирован реакцией 98%-ной уксусной кислоты и ее ангидрида с 1-метоксигерматраном при 100С в среде *o*-дихлорбензола [Гар Т.К. и др., ЖОХ, 1979, Т. 49, вып. 7]. 1-Дихлор- и дифенилацетоксигерматран ($R = Cl_2CH$ и Ph_2CH) получены реакцией 1-метоксигерматрана с дихлор- и дифенилуксусной кислотами в среде кипящего *o*-ксилола [15]. Из 1-хлоргерматрана и соответствующих калиевых солей карбоновых кислот в этом же растворителе синтезированы 1-ароилокси-, 1-арилоксиацетокси-, 1- α -карбоксифурил- и 1- α -карбокситиенилгерматраны [16]. 1-Ацилосигерматраны удалось получить также последовательной реакцией диоксида германия с триэтаноломином и карбоновыми кислотами в среде *o*-ксилола или изоамилового спирта [17].

Сообщалось о синтезе 1-карбоксизамещенных герматрана, в том числе производных дикарбоно-

Схема 1.

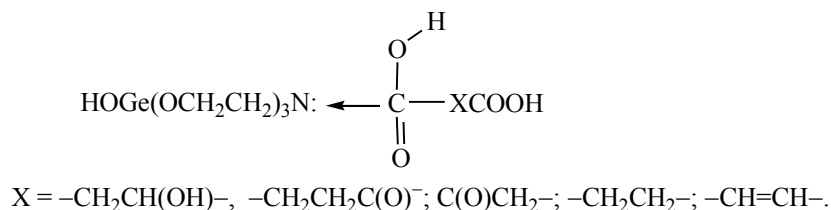
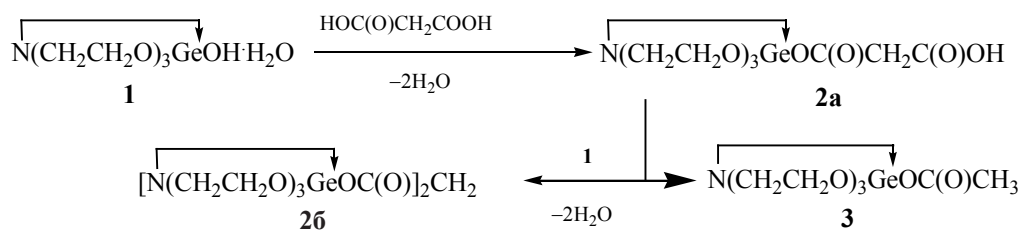


Схема 2.



вых кислот реакцией замещения гидроксильной группы в 1-герматранолгидрате карбоксильным анионом аммониевой соли соответствующей карбоновой кислоты без приведения характеристик индивидуальных соединений [18].

Взаимодействие 1-герматранолгидрата **1** со щавелевой кислотой в среде диметилсульфоксида и ацетонитрила наряду с 1-герматранил-оксалатами приводит к образованию продукта гидролитического расщепления герматранового остова – бис(оксалато-О,О'-)дигидроксигерманата триэтаноламмония, а кипячение в изоамиловом спирте ведет преимущественно к реакции этерификации им, с выходом 1-изоамилоксигерманатана более 90%. Реакция герматранола **1** с этой кислотой в водной среде при 20–25°C быстро приводит к расщеплению герматранового остова с образованием бис(оксалато-О,О'-)дигидроксигерманата триэтаноламмония $[(\text{C}_2\text{O}_4)_2\text{Ge}(\text{OH})_2]^- \cdot \text{H}^+ \cdot [(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}]^+$ [19]. При взаимодействии гидрата 1-герматранола, с D-винной кислотой в водной среде герматрановый цикл разрушается и образуется бис(μ-тарtrato)ди(гидроксо)германат(IV) триэтаноламмония [20]. Этот комплекс рекомендован в качестве средства, повышающего статическую и динамическую работоспособность [21].

Продукты взаимодействия 1-герматранолгидрата с органическими кислотами как в воде, так и в этаноле, представлены как аммониевые соли 1-герматранола $[\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeOH}]\text{RCOO}^-$, водородные комплексы по атому кислорода или карбоксилатные по атому Ge: $\text{HOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N} \cdot \text{HO}(\text{C}(\text{O})\text{XC}(\text{O})\text{OH})$ [$\text{X} = -\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}-, -\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{O})\text{C}-, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-, -\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}=\text{CH}-$] [12–14]. Для таких комплексов предполагалось также координационное взаимодействие атома азота герматрана с карбонильным атомом углерода органической кислоты (схема 1) [14].

Методом РФА установлена топохимическая реакция между смесями 1-герматранолгидрата с лимонной кислотой в диапазоне соотношений от 80:20 до 20:80, по предположению авторов, приводящая к образованию аморфной фазы комплекса 1-герматранола и лимонной кислоты [22].

Таким образом, строение аддуктов реакции 1-герматранов с полидентатными карбоновыми кислотами, обладающих высокой биологической активностью, до сих пор надежно не установлено. Ряд таких кислот, будучи постоянными компонентами крови и митохондрий всех клеток, могут выполнять функцию транспорта германия в ткани живых организмов. Поскольку соединения кремния и германия образуют, как правило, комплек-

Таблица 1. Выходы (мол%) продуктов реакции гидрата 1-герматранола с малоновой кислотой по данным ЯМР ^1H

№	Растворитель	T , °C	Время, ч	5	3	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOX}$		4
						2a (X = H)	2б [X = Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N]	
1	CH ₃ CN	80	2 ^a	–	7.6	46.6	30.7	–
2	H ₂ O	50	2 ^a	3.2	–	24.2	5.9	7.9
3	H ₂ O	80	1 ^a	3.4	–	23.1	10.1	14.1
4	H ₂ O	80	1 ^b	–	–	–	–	65.0 ^b
5	H ₂ O	80	2 ^{a,b}	0.4	–	19.3	6.4	30.9

^a После выдерживания сухой реакционной смеси в вакууме 2 мм рт. ст. при 50°C до постоянной массы.

^b Реакционная масса.

^b Мольное отношение герматранолгидрата и малоновой кислоты 1:4.

сы аналогичной структуры, можно предположить, что присутствующая в крови монокремниевая кислота связана с полидентатными карбоновыми кислотами и в этой форме доставляется в клетки тканей и органов. Однако в отличие от германиевой кислоты кремневая кислота в мономерном виде устойчива в растворах лишь в ультранизкой концентрации и исследование ее комплексообразования весьма затруднительно.

В настоящей работе исследовано взаимодействие гидрата 1-герматранола с малоновой, янтарной, малеиновой, пробковой и себаценовой кислотами, бис-триметилсилиловым эфиром янтарной кислоты, а также бис(герматран-1-ил)оксана с янтарной кислотой в среде ацетонитрила, диметилсульфоксида, метанола и воды.

Взаимодействие 1-герматранола и бис(герматран-1-ил)оксана с малоновой кислотой. Основными продуктами реакции герматранола 1 и малоновой кислоты при двухчасовом кипячении в ацетонитриле являются соединения 2a и 2б (схема 2).

Несмотря на относительно низкую температуру процесса в ацетонитриле образуется также продукт декарбоксилирования – 1-ацетоксигерматран 3 с выходом 7.6% (табл. 1).

Также как при взаимодействии герматранола 1 со щавелевой и винной кислотами [21, 22], реакция с малоновой кислотой в водной среде приводит к разрушению герматранового остова. Однако в этом случае образуется малонат триэтаноламмония 4 (30.9 мол%), а не комплекс триэтаноламмо-

ния с соответствующей германиевой кислотой. В то же время последующее высушивание реакционного остатка при 50°C в вакууме также приводит к продуктам Ge-карбоксилирования 2a и 2б, хотя и с гораздо меньшими выходами, чем в ацетонитриле. При этом выход симметричного продукта 2б совсем низок. Реакционная масса, полученная из водных растворов после выдерживания в вакууме содержит также бис(герматран-1-ил)оксан 5.

Взаимодействие 1-герматранола с янтарной кислотой и ее триметилсилиловым эфиром. Подобно малоновой, янтарная кислота более энергично этерифицирует герматранол в среде ацетонитрила. Проведение реакции в среде кипящего CD₃CN за 2 ч приводит к образованию в растворе 39.0 и 6.5 мол% соединения 6a и 1,2-бис(1-герматраноксикарбонил)этана 6б соответственно (табл. 2). После упаривания досуха реакционной смеси, полученной в CH₃CN в этих условиях, превращение герматранола в 1-карбоксизамещенные герматраны 6a и 6б составляет уже 75.9%.

Янтарная кислота в водной среде приводит к гидролизу герматранола до сукцината триэтаноламмония 7 и германиевой кислоты. Степень гидролиза зависит от его продолжительности, температуры и соотношения герматранола с янтарной кислотой. При последующем выдерживании сухих смесей герматранола и сукцината триэтаноламмония при 50–60°C и пониженном давлении образуются продукты карбоксилирования 6a и 6б, хотя и с меньшими выходами, чем в среде CH₃CN. Повышение содержания исходного герматрано-

Таблица 2. Выходы (мол%) продуктов реакции гидрата 1-герматранола с янтарной кислотой по данным ЯМР ^1H

№	Растворитель	T, °C	Время, ч	N(CH ₂ CH ₂ O) ₃ GeOC(O)(CH ₂) ₂ COOX		5	7
				6a (X = H)	6b [X = Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N]		
1	CD ₃ CN	80	2 ^a	39.0	6.5	–	–
2	CH ₃ CN	80	2	65.3	10.6	–	–
3	CH ₃ CN	80	2 ^b	45.7	9.4	1.8	–
4	CH ₃ CN	50	2 ^{b,в}	47.5	9.0	1.6	–
5	H ₂ O	80	2 ^г	27.1	4.1	4.1	–
6	H ₂ O	80	2 ^д	38.7	6.6	2.5	–
7	D ₂ O	80	1 ^{д,е}	–	–	–	79.5
8	H ₂ O	80	1 ^г	22.1	–	2.5	–
9	H ₂ O	25	3 ^г	7.8	–	–	–
10	H ₂ O	25	240 ^г	23.2	–	2.0	–

^a Реакционная масса.

^b После выдерживания сухой реакционной смеси в вакууме 2 мм рт. ст. при 50°C до постоянной массы.

^в Мольное отношение герматранолгидрат:янтарная кислота 2:1.

^г После выдерживания сухой реакционной смеси в вакууме 2 мм рт. ст. при 25°C в течение 2 ч.

^д Мольное отношение герматранолгидрат:янтарная кислота 1:4.

^е Выдержанная в вакууме реакционная смесь, растворенная в D₂O.

ла относительно янтарной кислоты способствует образованию бис(герматран-1-ил)оксана **5**. Повторное растворение реакционных смесей в воде приводит к полному гидролизу карбоксилатов **6a** и **6b**, а также бис(герматран-1-ил)оксана **5** и частичному гидролизу исходного герматранола **1** до сукцината триэтаноламмония и ортогерманиевой кислоты. При мольном соотношении герматранола и янтарной кислоты, равном 1:4, в спектре ЯМР ^1H раствора реакционной смеси в D₂O кроме избытка янтарной кислоты наблюдаются лишь 1-герматранол **1** и сукцинат триэтаноламмония **7** в мольном соотношении 1:3.9.

Взаимодействие 1-герматранола с бис(триметилсилил)сукцинатом в мольном соотношении 2:1 в *o*-ксилоле приводит к моно- и дигерматранилзамещенному сукцинатам **6a**, **6b** (схема 3).

Выходы соединения **6a** (16.5 и 29.0 мол% за 10 и 21 ч соответственно) близки к полученным из 1-герматранола и янтарной кислоты в водной среде с последующей топочимической реакцией. Однако реакция между 1-герматранолом и силиловым эфиром янтарной кислоты в кипящем *o*-ксилоле длительностью 21 ч отличается существенно более высоким выходом симметричного продукта **6b** (37.8 мол%), более чем в полтора раз превышая выход монозамещенного продукта **6a** (29.0 мол%).

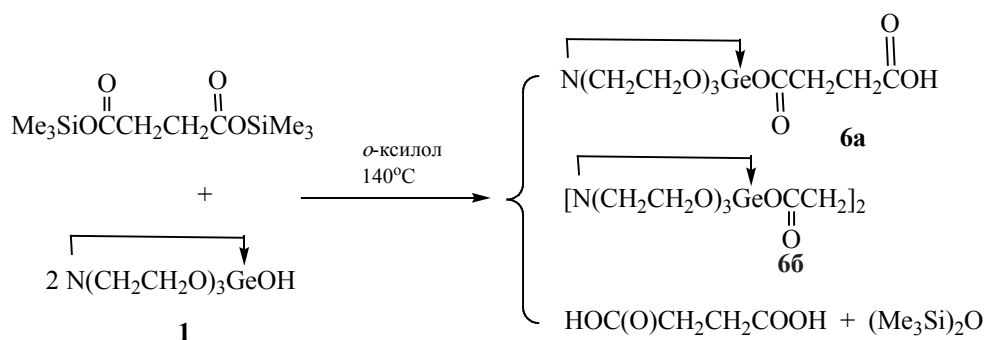
Схема 3.

Схема 4.

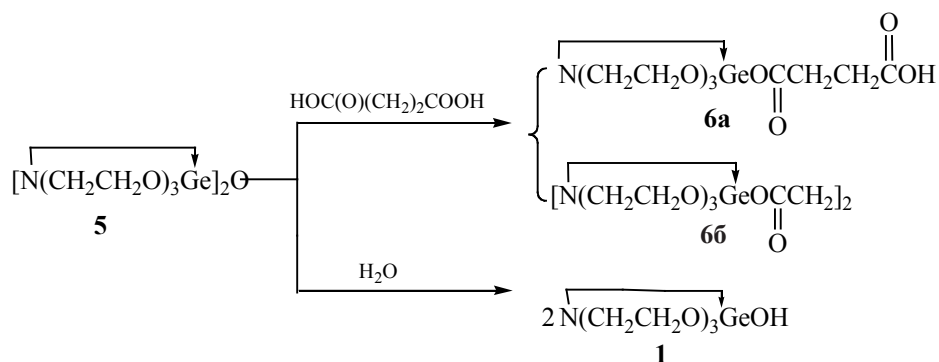
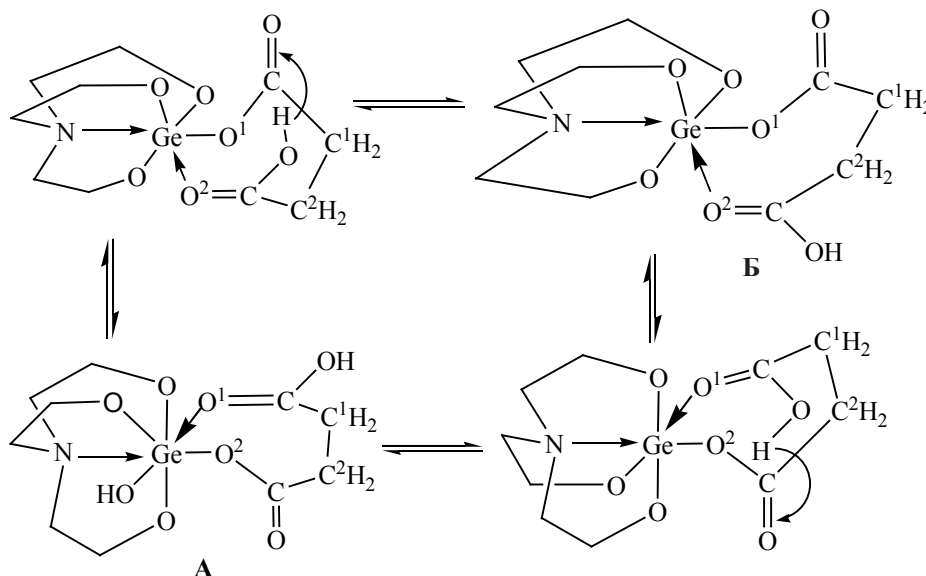


Схема 5.

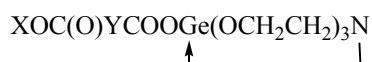


Янтарная кислота расщепляет гермоксановую связь в бис(герматран-1-ил)оксane **5** с образованием продуктов карбоксилирования **6a**, **6b** и герматранола **1** (схема 4).

На соотношение продуктов этой реакции влияет относительное содержание реагентов и природа растворителя. После кипячения в *o*-ксилоле смеси бис(герматран-1-ил)оксана и янтарной кислоты в течение 5 ч в мольном соотношении 2:1 содержание соединения **6a** составляет менее 2.0%, а соединения **6b** – достигает 24.0 мол%. При соотношении 1:1 выходы соединений **6a** и **6b** составляют 13.4 и 78.1 мол% соответственно. В реакции бис(герматран-1-ил)оксана с янтарной кислотой в сре-

де ДМСО при нагревании до 100°C в течение 6 ч преимущественно образуется герматранол, а соотношение продуктов карбоксилирования **6a**, **6b** становится обратным – 29.4 и 10.0% соответственно.

Совпадение в спектрах ЯМР химических сдвигов ^1H и ^{13}C групп C^1H_2 и C^2H_2 для 1-заместителя в несимметричном Ge-замещенном сукциате **6a** (табл. 3) может быть обусловлено быстрым (в шкале времени ЯМР) динамическим равновесием между структурами **A** и **B** в растворе с попеременным отщеплением-присоединением карбоксильных групп, усредняющим электронное окружение вокруг атомов C^1 и C^2 (схема 5).

Таблица 3. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C в спектрах ЯМР герматраниловых эфиров дикарбоновых кислот

№	X	Y	Растворитель	δ_{H} , м. д. (J , Гц)	δ_{C} , м. д.
2a	H	CH ₂	DMCO- <i>d</i> ₆	2.96 т (6H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.70 т (6H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.13 с (2H, CH ₂)	—
2б	Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N	CH ₂	DMCO- <i>d</i> ₆	2.79 т (12H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 3.65 т (12H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6)	52.36 (NCH ₂), 57.59 (OCH ₂)
6a	H	(CH ₂) ₂	CD ₃ CN	2.96 т (6H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 3.79 т (6H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 2.44 с (4H, CH ₂)	29.21, 31.04 (CH ₂), 52.53 (NCH ₂), 58.03 (OCH ₂)
6б	Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N	(CH ₂) ₂	CD ₃ CN	2.96 т (12H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 3.79 т (12H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 2.35 с (4H, CH ₂)	29.90 (CH ₂), 50.84 (NCH ₂), 56.01 (OCH ₂)
			DMCO- <i>d</i> ₆	2.94 т (6H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4), 3.70 т (6H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 2.34 с (4H, CH ₂)	28.81, 30.60 (CH ₂), 51.07 (NCH ₂), 56.59 (OCH ₂), 173.57 (C=O)
8a	H	CH=CH	DMCO- <i>d</i> ₆	2.97 т (6H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.73 т (6H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 6.08 д (1H, HC=CHCO, $^3J_{\text{HH}}$ 11.9), 6.45 д (1H, HC=CHCO, $^3J_{\text{HH}}$ 11.9)	
8б	Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N	CH=CH	DMCO- <i>d</i> ₆	2.91 т (12H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.69 т (12H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4), 6.17 с (2H, CH=CH)	
11	Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N	(CH ₂) ₆	DMCO- <i>d</i> ₆	1.24 м (4H, CH ₂ ^{4,5}), 1.41 т (4H, CH ₂ ^{3,6} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 2.08 т (4H, CH ₂ ^{2,7} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 2.94 т (6H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.70 т (6H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6)	
12	Ge(OCH ₂ CH ₂) ₃ N	(CH ₂) ₈	DMCO- <i>d</i> ₆	1.24 с (8H, CH ₂ ^{4,7}), 1.42 м (4H, CH ₂ ^{3,8}), 2.08 т (4H, CH ₂ ^{2,9} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 2.94 т (6H, NCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4), 3.70 т (6H, OCH ₂ , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4)	

Взаимодействие 1-герматранола с малеиновой кислотой. При взаимодействии гидрата 1-герматранола **1** с малеиновой кислотой в среде ацетонитрила с последующим выдерживанием твердого реакционного остатка при 50°C в вакууме образуется до 41 мол% продукта монокарбокислирования

ния **8a**. Выход бис(герматран-1-ил)малеината **8б** втрое ниже (12.5 мол%). Подобно реакции герматранола со щавелевой кислотой образуются также промежуточные продукты с ониевым атомом азота (8.6 мол%), проявляющиеся в спектре ЯМР ^1H (в DMCO-*d*₆) в виде широких синглетных сигналов

Таблица 4. Химические сдвиги ^1H в спектрах ЯМР триэтаноламмониевых солей с дикарбоновыми кислотами $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}\cdot\text{HOC}(\text{O})\text{YCOOH}$

№	Y	Растворитель	δ_{H} , м. д. (J, Гц)
4	CH_2	D_2O	3.48 т (6H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1), 3.95 т (6H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2)
7	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{DMCO-}d_6$	2.91 т (6H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.58 т (6H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 2.33 с (4H, CH_2), 5.93 уш. с (NH^+)
9	$\text{CH}=\text{CH}$	$\text{DMCO-}d_6$	2.97 т (6H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 3.73 т (6H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 6.08 д (1H, $\text{HC}=\text{CHCO}$, $^3J_{\text{HH}}$ 11.9), 6.45 д (1H, $\text{HC}=\text{CHCO}$, 11.9)
		D_2O	3.47 т (6H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1), 3.95 т (6H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1), 6.34 с (2H, CH)

Таблица 5. Выходы (мол%) продуктов реакции гидрата 1-герматранола с пробковой ($n = 6$) и себаценовой ($n = 8$) кислотами $\text{HOC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ по данным ЯМР ^1H

№ опыта	n	Растворитель	T , °C	Время, ч	11	12	10	5
1	6	CH_3OH	63	3	9.1	–	30.1	6.1
2	6	CH_3OH	63	3 ^a	10.7	–	40.5	2.0
3	6	CH_3OH	63	3 ^b	2.4	–	2.9	4.9
4	6	CH_3OH	63	3 ^{a,b}	17.7	–	6.7	6.2
5	8	CH_3OH	63	3	–	5.7	26.7	5.2

^a После выдерживания сухой реакционной смеси в вакууме 2 мм рт. ст. при 50°C в течение 1 ч.

^b Реакция в водном метаноле.

при 3.30 и 3.74 м. д. соответственно для групп N^+CH_2 и OCH_2 . Эти значения практически соответствуют центрам триплетных сигналов соответствующих групп в спектре малеината триэтаноламмония **9** (табл. 4).

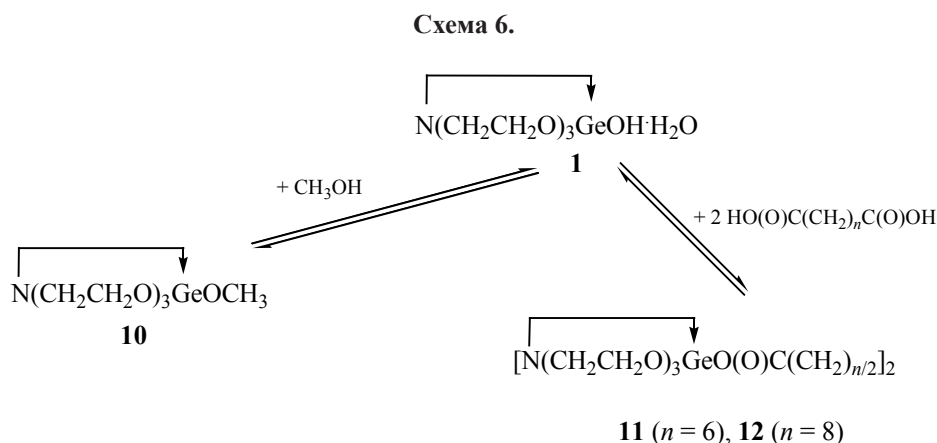
Реакция между гидратом герматранола **1** и малеиновой кислотой в водной среде с последующим выдерживанием при 50°C в вакууме приводит к продукту **8a** с меньшим в 4 раза выходом, чем в ацетонитриле. При этом почти вдвое возрастает доля триэтаноламмониевой соли кислоты **9** (16.6%). В спектрах ЯМР ^1H этой реакционной смеси, вновь растворенной в воде (D_2O), наблюдаются химические сдвиги, принадлежащие только 1-герматранолу и триэтаноламмониевой соли малеиновой кислоты **9** (19.3 и 80.7 мол% соответственно). Это подтверждает, что гидролитический распад 1-герматранола и его 1-ацилоксизамещенных возрастает с увеличением силы кислоты и ионизирующей способности растворителя. Если щавелевая и малеиновая кислоты [$\text{p}K_a(\text{I})$ 1.27 и 1.92 соответственно] расщепляют экваториальные связи $\text{Ge}-\text{O}$ в протонных (H_2O) и апротонных растворителях (DMCO , CH_3CN), малоновая и янтар-

ная кислоты [$\text{p}K_a(\text{I})$ 2.86 и 4.21 соответственно] – лишь в протонных (H_2O).

Взаимодействие 1-герматранола с пробковой и себаценовой кислотами. Взаимодействие гидрата герматранола с пробковой и себаценовой кислотами в среде метанола с последующим удалением растворителя и выдерживанием реакционного остатка при 50°C в вакууме приводит к образованию, преимущественно, 1-метоксигерматрана **10**, бис(герматран-1-ил)оксикарбонилзамещенным $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeOC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n/2}]_2$ **11** ($n = 6$) и **12** ($n = 8$) и бис(герматран-1-ил)оксану **5** (табл. 5, схема 6).

Хотя химические свойства пробковой и себаценовой кислот различаются незначительно, выход бис(герматран-1-ил)себаценовата **12** в сравнении с бис(герматран-1-ил)субиратом **11** значительно ниже (2.4 и 9.1 мол% соответственно).

При осуществлении реакции с пробковой кислотой ($n = 6$) в водном метаноле (объемное соотношение $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ составляет 9:1) выход карбоксизамещенного герматрана **11** снижается почти в 4 раза (2.4 мол%), а 1-метоксигерматрана **10** –



10 раз. При этом в реакционной смеси продукты гидролитического распада герматранового остова отсутствуют. Последующее выдерживание этой реакционной смеси в вакууме при 50°C приводит к увеличению выхода соединений **11** и **12** до 17.7 и 6.7 мол% соответственно.

Таким образом, реакции гидрата 1-герматранола с дикарбоновыми кислотами осуществляются обратимо как в воде, так и в органических растворителях. Равновесие в сторону 1-карбоксизамещенных герматранов смещается при условии удаления образующейся воды, в том числе, топочимически. В водных растворах низших органических кислот герматраны гидролизуются до триэтанолламмониевых солей с этими кислотами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400.13 и 101.62 МГц соответственно) в $\text{DMCO}-d_6$, CD_3CN или D_2O .

Соединения идентифицированы по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C . Значения химических сдвигов протонов и ядер ^{13}C представлены в табл. 3, 4. Выходы продуктов реакций (в мол%) рассчитаны из значений интегральной интенсивности протонов относительно содержания 1-герматранола.

Все растворители (ацетонитрил, *o*-ксилол, диметилсульфоксид, метанол) использовали очищенными и абсолютированными по методикам, описанным в работе [23], а воду – дистиллированной. Диоксид германия, янтарную, малоновую, малеи-

новую, пробковую и себациновую кислоты марки Ч использовали без дополнительной очистки.

Гидрат 1-гидроксигерматрана **1** был синтезирован по методике [24], т. разл. 240–265°C. Бис(герматран-1-ил)оксан получен с чистотой 98.1 мол% (1.9 мол% 1-герматранола) из гидрата 1-герматранола при нагревании до 220°C в вакууме при 2 мм рт. ст. в течение 3 ч [25]. Бис(триметилсилил)-сукцинат получен по методике [26], т. кип. 90°C (2 мм рт. ст.), т. пл. 50–51°C.

Общая методика проведения реакций. *a.* Раствор или смесь гидрата 1-герматранола **1** в воде или органическом растворителе перемешивали при постоянной температуре в течение фиксированного времени. После удаления растворителя анализировали остаток.

б. Полученный по методике *a* остаток выдерживали в вакууме при 2 мм рт. ст., затем анализировали.

Взаимодействие 1-герматранол-гидрата с малоновой кислотой. 1. Реакционный остаток (0.663 г), полученный по методике *a* из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.233 г (1.970 ммоль) малоновой кислоты в 20 мл ацетонитрила (80°C, 2 ч), после упаривания при 80°C и вакуумирования (50°C, 1 ч), имел следующий состав: 39.9 мол% соединения **2a**, 26.3 мол% соединения **2б**, 5.6 мол% 1-ацетоксигерматрана **3**, 13.8 мол% соединения **1** и 14.4 мол% малоновой кислоты.

2. Реакционный остаток (0.644 г), полученный по методике *б* из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.233 г (1.970 ммоль) малоновой кислоты в 8 мл воды (50°C, 2 ч), после упаривания при давлении 20 мм рт. ст. и вакуумирования (50°C, 1 ч), имел следующий состав: 14.4 мол% соединения **2а**, 3.5 мол% соединения **2б**, 35.0 мол% соединения **1**, 1.9 мол% бис(герматран-1-ил)оксана **5**, 40.5 мол% малоновой кислоты и 4.7 мол% малоната триэтаноламмония **4**.

3. Реакционная масса (0.640 г), полученная по процедуре *б* из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.233 г (1.970 ммоль) малоновой кислоты в 8 мл воды (80°C, 1 ч), после упаривания и вакуумирования, имела следующий состав: 15.7 мол% соединения **2а**, 6.9 мол% соединения **2б**, 33.5 мол% соединения **1**, 2.3 мол% соединения **5**, 32.0 мол% малоновой кислоты и 9.6 мол% малоната триэтаноламмония **4**. После растворения этой массы в D₂O раствор содержал 65.0 мол% соединения **4** и 35.0 мол% герматранола **1**.

4. Реакционная масса (0.640 г), полученная в условиях оп. № 3 из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола и 0.824 г (7.880 ммоль) малоновой кислоты, имела следующий состав: 4.8 мол% соединения **2а**, 1.6 мол% соединения **2б**, 10.7 мол% герматранола **1**, 0.1 мол% соединения **5**, 75.1 мол% малоновой кислоты и 7.7 мол% соединения **4**.

Взаимодействие 1-герматранолгидрата с янтарной кислотой. 1. Смесь 0.002 г (0.008 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.001 г (0.008 ммоль) янтарной кислоты в 3 мл CD₃CN нагревали до 80°C в течение 2 ч. По интегральной интенсивности в спектре ЯМР ¹H в CD₃CN, реакционная смесь состояла из 26.6 мол% соединения **6а**, 4.3 мол% 1,2-бис(герматраноксикарбонил)этана **6б**, 31.4 мол% герматранола **1**, 1.0 мол% соединения **5** и 36.7 мол% янтарной кислоты.

2. Реакционный остаток (0.892 г), полученный по процедуре *б* из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.233 г (1.970 ммоль) янтарной кислоты в 20 мл ацетонитрила (80°C, 2 ч) после удаления ацетонитрила, имел следующий состав: 37.6 мол% соединения **6а**, 6.0 мол% соединения **6б**, 13.8 мол% соединения **1** и 42.5 мол% янтарной кислоты. После выдерживания 0.830 г этого остатка в вакууме при 2 мм рт. ст. при 50°C в течение 2 ч получено 0.670 г твердой массы, содержащей

31.1 мол% соединения **6а**, 6.5 мол% соединения **6б**, 29.2 мол% герматранола **1**, 1.2 мол% соединения **5** и 32.0 мол% янтарной кислоты.

3. Реакционная масса (0.740 г), полученная по процедуре *б* из 0.600 г (2.364 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.140 г (1.182 ммоль) янтарной кислоты в 20 мл дистиллированной воды (80°C, 2 ч), после упаривания при давлении 20 мм рт. ст. и вакуумирования (25°C, 2 ч), имела следующий состав: 21.0 мол% соединения **6а**, 3.2 мол% соединения **6б**, 50.1 мол% герматранола **1**, 3.2 мол% соединения **4** и 22.5 мол% янтарной кислоты.

4. Реакционная масса (1.300 г), полученная по процедуре *а* из 0.600 г (2.364 ммоль) гидрата 1-герматранола и 0.279 г (2.364 ммоль) янтарной кислоты (80°C, 2 ч), имела следующий состав: 26.2 мол% соединения **6а**, 4.5 мол% соединения **6б**, 35.3 мол% герматранола **1**, 1.7 мол% соединения **5** и 32.3 мол% янтарной кислоты.

5. Реакционная масса (0.740 г), полученная по процедуре *а* из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола и 0.930 г (7.880 ммоль) янтарной кислоты в 10 мл воды (80°C, 1 ч), после испарения воды при давлении 2 мм рт. ст., имела следующий состав: 2.6 мол% соединения **6а**, 8.9 мол% герматранола **1**, 0.3 мол% соединения **5** и 88.2 мол% янтарной кислоты. Раствор этой массы в D₂O содержал 13.9 мол% сукцината триэтаноламмония **7**, 3.6 мол% герматранола **1** и 82.5 мол% янтарной кислоты.

6. Реакционная масса (1.480 г), полученная по процедуре *а* из 1.070 г (4.210 ммоль) гидрата 1-герматранола и 0.500 г (4.210 ммоль) янтарной кислоты в 5 мл дистиллированной воды после выдерживания при 25°C в течение 10 сут (до полного испарения воды) и вакуумирования (25°C, 2 ч), имела следующий состав: 6.8 мол% соединения **6а**, 21.9 мол% соединения **1**, 0.6 мол% соединения **5** и 70.7 мол% янтарной кислоты.

7. Реакционная масса (0.740 г), полученная по процедуре *б* из 1.000 г (3.940 ммоль) гидрата 1-герматранола и 0.465 г (3.940 ммоль) янтарной кислоты в 15 мл дистиллированной воды (25°C, 3 ч), после испарения воды при давлении 20 мм рт. ст. и вакуумирования имела следующий состав: 4.6 мол% соединения **6а**, 54.3 мол% герматранола **1** и 41.1 мол% янтарной кислоты.

Реакция 1-герматранола с бис(триметилсилил)сукцинатом. 1. Реакционная масса (2.740 г), полученная по процедуре *a* из 2.200 г (9.360 ммоль) герматранола **1** и 2.457 г (9.360 ммоль) бис(триметилсилил)сукцината в 350 мл *o*-ксилола (140°C, 10 ч) после выдерживания в вакууме при 2 мм рт. ст. при 25°C в течение 1 ч, имела следующий состав: 12.9 мол% соединения **6a**, 1.3 мол% соединения **6b**, 62.2 мол% герматранола **1** и 23.6 мол% янтарной кислоты.

2. Реакционная масса (2.473 г), полученная по процедуре *a* из 2.010 г (8.525 ммоль) герматранола **1** и 2.237 г (8.525 ммоль) бис(триметилсилил)сукцината в 200 мл *o*-ксилола (140°C, 21 ч) после выдерживания в вакууме при 2 мм рт. ст. (25°C, 1 ч), имела следующий состав: 27.0 мол% соединения **6a**, 35.2 мол% соединения **6b**, 30.9 мол% герматранола **1** и 6.9 мол% янтарной кислоты.

Взаимодействие бис(герматран-1-ил)оксана с янтарной кислотой. 1. Реакционная масса (1.218 г), полученная по процедуре *a* из 1.000 г (2.205 ммоль) бис(герматран-1-ил)оксана **5** и 0.260 г (2.205 ммоль) янтарной кислоты в 60 мл *o*-ксилола (140°C, 5 ч) после выдерживания в вакууме (50°C, 1 ч), имела следующий состав: 13.4 мол% соединения **6a**, 78.1 мол% соединения **6b** и 8.5 мол% герматранола **1**.

2. Аналогично из 2.000 г (4.410 ммоль) бис(герматран-1-ил)оксана **5** и 0.260 г (2.205 ммоль) янтарной кислоты получено 2.065 г бесцветного порошка, состоящего из 1.7 мол% соединения **6a**, 24.6 мол% соединения **6b**, 7.1 мол% герматранола **1** и 66.5 мол% соединения **5**.

Взаимодействие 1-герматранола с малеиновой кислотой. 1. К нагретому до 80°C раствору 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** в 15 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании раствор 0.229 г (1.970 ммоль) малеиновой кислоты в 10 мл ацетонитрила в течение 2 ч. Полученный раствор кипятили еще 3 ч. Ацетонитрил упаривали при 80°C и выдерживали остаток в вакууме при 2 мм рт. ст. при 50°C в течение 1 ч. Полученная реакционная масса (0.628 г) содержала 28.7 мол% β -(герматран-1-оксикарбонил)пропеновой кислоты **8a**, 9.0 мол% бис(герматран-1-ил)малеината **8b**, 26.1 мол% герматранола **1**, 30.2 мол% малеиновой кислоты и 6.0 мол% малеината триэтаноламмония **9**.

2. Реакционная масса (0.697 г), полученная по процедуре *a* из 0.500 г (1.970 ммоль) гидрата 1-герматранола **1** и 0.229 г (1.970 ммоль) малеиновой кислоты в 10 мл воды (80°C, 1 ч) с удалением воды при давлении 20 мм рт. ст. и вакуумированием (50°C 1 ч), содержала 5.8 мол% соединения **8a**, 5.4 мол% соединения **8b**, 8.4 мол% соединения **9**, 29.9 мол% герматранола **1**, 1.0 мол% соединения **5** и 49.5 мол% малеиновой кислоты. В растворе этой массы в D₂O содержится лишь 80.7 мол% малеината триэтаноламмония **9** и 19.3 мол% герматранола **1**.

Взаимодействие 1-герматранола с пробковой и себаценовой кислотами. 1. Реакционная масса (1.300 г), полученная по процедуре *a* из 1.000 г (4.240 ммоль) 1-герматранола, 0.370 г (2.120 ммоль) пробковой кислоты в 5 мл метанола (63°C, 3 ч) и высушенная в вакууме при 2 мм рт. ст. (25°C, 1 ч), имела следующий состав: 21.1 мол% 1-метоксигерматрана **10**, 6.4 мол% бис(герматран-1-ил)суберата **11**, 38.3 мол% герматранола **1**, 4.3 мол% соединения **5** и 29.9 мол% пробковой кислоты. После выдерживания этой массы в вакууме при 2 мм рт. ст. (50°C, 1 ч) ее состав изменился: 7.4 мол% соединения **11**, 28.1 мол% соединения **10**, 32.4 мол% герматранола **1**, 1.4 мол% соединения **5** и 30.7 мол% пробковой кислоты.

2. Реакционная масса (1.300 г), полученная по процедуре *a* из 0.370 г (2.120 ммоль) пробковой кислоты и 1.000 г (4.240 ммоль) 1-герматранола **1** в 4.5 мл метанола и 0.5 мл воды (63°C, 3 ч) и выдержанная в вакууме при 2 мм рт. ст. (25°C, 1 ч), имела следующий состав: 1.7 мол% соединения **11**, 3.4 мол% соединения **5**, 63.0 мол% герматранола **1**, 2.0 мол% соединения **10** и 30.0 мол% пробковой кислоты. После выдерживания этой массы в вакууме при 2 мм рт. ст. (50°C, 1 ч), ее состав изменился: 12.1 мол% соединения **11**, 4.6 мол% соединения **10**, 47.3 мол% герматранола **1**, 4.2 мол% соединения **5** и 31.8 мол% пробковой кислоты.

3. Из 1.000 г (4.240 ммоль) 1-герматранола и 0.430 г (2.120 ммоль) себаценовой кислоты в 5 мл метанола по процедуре *a* получено 1.440 г вязкой массы, содержащей 4.0 мол% бис(герматран-1-ил)себацината **12**, 18.6 мол% соединения **10**, 43.4 мол% герматранола **1**, 3.6 мол% соединения **5** и 30.4 мол% себаценовой кислоты.

Комплексы триэтанолamina с дикарбоновыми кислотами (НОСН₂СН₂)₃N НОС(О)УСООН **4** (У = СН₂), **7** (У = СН₂СН₂) и **9** (У = СН=СН) синтезированы с целью их идентификации в реакционных смесях по следующей методике. Раствор эквимолекулярных количеств триэтанолamina и соответствующей дикарбоновой кислоты в воде, по массе 10-кратно превышающей суммарную массу реагентов, кипятили в течение 2 ч. Воду испаряли при давлении 10 мм рт. ст. и 50°C. Образовавшееся твердое вещество или вязкую массу вакуумировали при 2 мм рт. ст. в течение 1 ч. Выход комплексов триэтанолamina с соответствующими дикарбоновыми кислотами **4**, **7** и **9** составил 96.5–99.4%.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышок Виктор Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3805-4157>

Ле Занг Ньят Тхюи, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6437-0698>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность А.И. Албанову (Институт химии СО РАН) за снятие некоторых спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lukevics E., Ignatovich L. in: *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine* / Eds M. Gielen, E.R.T. Tiekink. Chichester: J. Wiley, 2005. Vol. 15. P. 279.
2. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. // *Хим.-фарм. ж.* 2012. Т. 46. № 11. С. 3; *Menchikov L.G., Ignatenko M.A.* // *Pharm. Chem. J.* 2013. Vol. 46. P. 635. doi 10.1007/s11094-013-0860-2
3. Ye L., Zhang W. // *Med. Chem.* 2007. Vol. 3. N 5. P. 466. doi 10.2174/157340607781745465
4. Ye L., Luo Y., Peng X., Zhou Y., Ou X. // *Med. Chem.* 2009. Vol. 5. N 4. P. 382. doi 10.2174/157340609788681539
5. Ye L., Ou X., Peng X., Luo Y. // *Med. Chem.* 2012. Vol. 8. N 4. P. 595. doi 10.2174/157340612801216157

6. Миронов В.Ф., Чернышев Е.А., Малочкин В.В., Мартынов А.И., Куликов Г.А. Пат. 2108096 (1998). РФ.
7. Исаев А.Д., Баширова С.А., Павлов К.В. Пат. 2272624 (2006). РФ.
8. Шкуренко С.И., Куленина В.А., Щербинин В.В., Крылов А.Л., Беляков А.В., Галичев К.В., Слюсарь Н.Н. Пат. 2236196 (2004) РФ.
9. Барышок В.П., Абзаева К.А., Расулов М.М., Подгорбунская Т.А. // *Изв. вузов. Сер. прикл. хим. и биотехнол.* 2018. Т. 8. № 1. С. 153. doi 10.21285/2227-2925-2018-8-1-153-158
10. Воронков М.Г., Левит Т.Х., Кириллов А.Ф., Барышок В.П., Козьмик Р.А., Скуртул А.М., Грозова В.М., Овчинникова З.А. // *Докл. АН СССР.* 1988. Т. 299. № 2. С. 509.
11. Shigarova A.M., Grabelnych O.I., Baryshok V.P., Borovskii G.B. // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2016. Vol. 52. N 4. P. 410. doi 10.1134/S0003683816040153
12. Щербинин В.В., Чернышев Е.А. Пат. 2104033 (1998). РФ.
13. Соловьев Е.В., Щербинин В.В., Чернышев Е.А., Котрелев М.В. Пат. 2233286 (2003). РФ.
14. Исаев А.Д., Баширова С.А. Пат. РФ 2333912 (2008). РФ.
15. Zaitseva G.S., Livantsova L.I., Nasim M., Karlov S.S., Churakov A.V., Howard J.A.K., Avtomonov E.V., Lorberth J. // *Chem. Ber.* 1997. Vol. 130. N 6. P. 739. doi 10.1002/cber.19971300611
16. Li J., Xie Q., Wang J., Liu H., Hang H., Yao X. // *Guangdong Weiliang Yuansu Kexue.* 1998. Vol. 5. N 2. P. 26; С. А. 1999. Vol. 130. P. 9909.
17. Барышок В.П., Ле Н.Т.З. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 12. С. 2016; *Baryshok V.P., Le N.T.Z.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 12. P. 2748. doi 10.1134/S1070363215120154
18. Воронков М.Г., Кочина Т.А., Елисеев Г.С. // *Физика и химия стекла.* 2012. Т. 38. № 6. С. 921; *Voronkov M.G., Kochina T.A., Eliseev G.S.* // *Glass Phys. Chem.* 2012. Vol. 38 N 6. P. 921.
19. Барышок В.П., Ле Н.Т.З. // *Изв. вузов. Сер. прикл. хим. биотехнол.* 2019. Т. 9. № 4. С. 590. doi 10.21285/2227-2925-2019-9-4-590-599
20. Барышок В.П., Ле Н.Т.З. // *Булперовск. сообщ.* 2015. Т. 42. Вып. 4. С. 100.
21. Барышок В.П., Расулов М.М., Кудисов В.С., Моторина И.Г., Юшков Г.Г., Расулов Р.М., Деманова И.Ф. Пат. 2661616 (2016). РФ // *БИ.* 2017. № 32.
22. Королев Ю.М., Баширова С.А. // *Докл. АН.* 2010. Т. 435. № 6. С. 764; *Korolev Y.M., Bashkirova S.A.* // *Doklady Phys. Chem.* 2010. Vol. 435. N 2. P. 205. doi 10.1134/S0012501610120043
23. *Лабораторная техника органической химии* / Под ред. Б. Кейла. М.: Мир, 1966. С. 210.
24. Воронков М.Г., Овчинникова З.А., Барышок В.П. // *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* 1987. Т. 4. С. 880.
25. Миронов В.Ф. // *Металлоорг. хим.* 1993. Т. 6. Вып. 2. С. 243.
26. Воронков М.Г., Ярош О.Г. // *ЖОХ.* 1972. Т. 42. С. 2030.

Reactions of 1-Germatranol Hydrate with Dicarboxylic Acids

V. P. Baryshok^{a,*} and G. N. T. Le^b

^a Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, 664074 Russia

^b Institute of Chemistry of Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, 10000 Vietnam

*e-mail: baryshok@istu.edu

Received September 1, 2021; revised November 1, 2021; accepted November 3, 2021

The reactions of 1-germatranol hydrate with malonic, succinic, maleic, cork and sebacic acids and bistrimethylsilyl ester of succinic acid, as well as bis(germatran-1-yl)oxane with succinic acid in acetonitrile, water, methanol, and dimethylsulfoxide were studied. In organic solvents, mono- and dicarboxyl-substituted 1-germatranols were formed, which, like 1-germatranol, were reversibly hydrolyzed with water in an acidic medium. Removing water from reaction mixtures by evaporation and in a topochemical reaction increases the yield of esterified 1-germatranol.

Keywords: 1-germatranol hydrate, dicarboxylic acids, bis(germatran-1-yl)oxide, esterification, hydrolysis, topochemical reaction