

Обзорная статья

УДК 543.429.23

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2023-13-1-6-16>



Особенности молекулярного строения замещенных азолов, содержащих биологически активный гетероцикл, а также их комплексов по данным спектроскопии ЯМР высокого разрешения

В.К. Воронов✉

Иркутский национальный исследовательский технический университет,
г. Иркутск, Российская Федерация

Аннотация. Проведен анализ строения и состава молекулярных (многоэлектронных) систем по спектрам ядерного магнитного резонанса (ЯМР), полученным от ядер атома водорода и углерода – ЯМР ^1H и ^{13}C . В ряде случаев проводились квантово-химические расчеты. Кроме ^1H и ^{13}C , использовались также спектры ЯМР от других ядер. Изучалось пространственное и электронное строение молекул различных классов, содержащих в своем составе гетероатомы (азот, кислород, серу, кремний, фосфор), а также различные функциональные группы. Серия работ относится к изучению координационных соединений (диамагнитных и парамагнитных), а также комплексных соединений донорно-акцепторного типа. Установлены области значений параметров спектров ЯМР (химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия, включая величины дальних констант спин-спинового взаимодействия, характерные для азольного цикла) и наиболее известных функциональных групп, входящих в состав замещенных имидазолов и пиразолов. Показано, что указанные параметры могут быть использованы для установления пространственного и электронного строения вновь синтезируемых соединений, содержащих азольный гетероцикл. Проведен анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C растворов комплексов 1-винилимидазола с хлоридами марганца, кобальта, никеля и меди, а также с органилгалогенстаннанами $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnX}$. Доказано, что в растворе парамагнитных комплексов 1-винилимидазола с хлоридами элементов первой переходной группы координирующий атом имеет октаэдрическое окружение, причем четыре молекулы лиганда занимают экваториальное положение. Структура диамагнитных комплексов этого азола с органилгалогенстаннанами представляет собой тригональную бипирамиду. Отработан метод изучения молекулярного строения, основанный на использовании явления ЯМР в парамагнитных системах. Рассмотрены примеры (производные 1-замещенных азолов) применения спектров ЯМР, измененных сверхтонким взаимодействием, для решения различного рода задач, связанных со строением и внутримолекулярной динамикой многоэлектронных систем.

Ключевые слова: спектроскопия ЯМР, 1-замещенные азолы, координационные соединения

Для цитирования: Воронов В.К. Особенности молекулярного строения замещенных азолов, содержащих биологически активный гетероцикл, а также их комплексов по данным спектроскопии ЯМР высокого разрешения // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2023. Т. 13. N 1. С. 6–16. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2023-13-1-6-16>.

CHEMICAL SCIENCES

Review article

Molecular structure of substituted azoles, containing a biologically active heterocycle, and their complexes according to high-resolution NMR spectroscopy

Vladimir K. Voronov✉

Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract. The structure and composition of many-electron molecular systems were analysed by nuclear magnetic resonance (NMR) spectra obtained from hydrogen and carbon atom nuclei, NMR ^1H and ^{13}C . In some cases, quantum chemical calculations were carried out. In addition to ^1H and ^{13}C , NMR spectra from other nuclei were also used. The spatial and electronic structure of molecules of various classes containing heteroatoms (nitrogen, oxygen, sulphur, silicon and phosphorus), as well as various functional groups, were studied. A series of papers deal with coordination compounds (diamagnetic and paramagnetic), as well as complex compounds of a donor-acceptor type. Parameter domains of NMR spectra — chemical shifts and spin-spin interaction constants — were determined, including the values of long-range spin-spin interaction constants characteristic of the azole cycle and well-known

© Воронов В.К., 2023

functional groups that make up substituted imidazoles and pyrazoles. It was shown that the indicated parameters can be used to establish the spatial and electronic structure of newly synthesized compounds containing an azole heterocycle. The study involved the analysis of NMR spectra ^1H and ^{13}C of solutions of 1-vinylimidazole complexes with manganese, cobalt, nickel and copper chlorides, as well as with organylhalogenostannanes ($\text{C}_2\text{H}_5\text{SnX}$). In a solution of paramagnetic complexes of 1-vinylimidazole with chlorides of elements of the first transition group, the coordinating atom proved to have an octahedral environment, with four ligand molecules occupying the equatorial position. The structure of the diamagnetic complexes of this azole with organylhalogenostannanes is a trigonal bipyramid. A method for studying molecular structures based on NMR in paramagnetic systems is proposed. Examples (derivatives of 1-substituted azoles) of using NMR spectra modified by ultrafine interaction for solving various problems related to the structure and intramolecular dynamics of many-electron systems are provided.

Keywords: NMR spectroscopy, 1-substituted azoles, coordination compounds

For citation: Voronov V.K. Molecular structure of substituted azoles, containing a biologically active heterocycle, and their complexes according to high-resolution NMR spectroscopy. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2023;13(1):6-16. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2023-13-1-6-16>.

ВВЕДЕНИЕ

Пятичленные гетероциклические соединения, содержащие в цикле два или три атома азота, чрезвычайно распространены в природе. Они играют важную роль в биологических процессах и находят разнообразное применение в медицине и технике. Так, соединения, включающие пиразольный и имидазольный циклы, используются в качестве лекарственных препаратов, обладают широким спектром биологической активности. Среди них найдены регуляторы роста растений, дефолианты, гербициды, гипотензивные препараты. Это общепринятые представления, объясняющие, в частности, неослабевающий интерес исследователей к производным имидазола, пиразола и триазола, а также к их комплексам с солями переходных металлов и различными электроноакцепторами [1–6]. Данная заинтересованность во многом определяется необходимостью расширения ассортимента биологически активных соединений как основы получения новых лекарственных препаратов. Значимый вклад в этом направлении сделан Иркутским институтом химии Сибирского отделения РАН (до распада СССР – Иркутский институт органической химии Сибирского отделения АН СССР). В 60-х годах XX века в этом институте начались исследования химических и биологических свойств N-винилимидазолов и N-винилбензимидазолов под руководством профессоров Г.Г. Скворцовой и Е.С. Домниной. К этому времени указанные соединения были фактически совершенно не изучены. В последующие годы круг изучаемых различных производных азолов значительно расширился. Исследования соединений данного класса продолжаются и в настоящее время. Научным руководителем этих работ является академик РАН Б.А. Трофимов (см. публикации [7–15] и приведенную там литературу).

Проведенные исследования показали, в частности, перспективность использования в медицине комплексных соединений 1-винилазолов и поливинилазолов с солями кадмия, кобальта, никеля, железа, цинка в качестве антидотов окиси углерода, стимуляторов эритропоэза, радиопротекторов, антигипоксантов, антисиликозных препаратов. Однако практическое их использование в медицинских целях предполагало проведение исследований, направленных на установление молекулярного строения и внутримолекулярной динамики указанных соединений. Именно такая информация непосредственно связана с физико-химическими и био-

логическими свойствами соединений, синтезируемых или выделяемых из природного сырья. В свою очередь, знание указанных свойств необходимо для получения веществ с прогнозируемыми свойствами, в том числе для создания конкретных лекарственных форм.

Предметом исследований, результаты которых отражены в настоящей публикации, являлся, прежде всего, анализ строения и состава молекулярных (многоэлектронных) систем по спектрам ядерного магнитного резонанса (ЯМР), полученных от ядер атома водорода (методами протонного магнитного резонанса – ЯМР ^1H) и атома углерода (ЯМР ^{13}C). В ряде случаев, кроме ^1H и ^{13}C , использовались также спектры ЯМР от других ядер. Ряд работ включал проведение квантово-химических расчетов. Изучалось пространственное и электронное строение молекул различных классов, содержащих в своем составе гетероатомы (азот, кислород, серу, кремний, фосфор), а также различные функциональные группы. Серия работ относится к изучению координационных соединений (диамагнитных и парамагнитных), а также комплексных соединений донорно-акцепторного типа. Обсуждались конформационные переходы и таутомерия молекулярных систем, внутримолекулярные водородные связи, поворотная изомерия, конкурентная координация, природа связей металл–лиганд, механизмы химических превращений. Почти все изученные соединения и их комплексы являются новыми (впервые синтезированными либо выделенными из природного сырья). Среди изученных соединений имеется более пятидесяти производных азольного ряда. Результаты, представленные в данной работе, получены фактически в соответствии с планами химических и биологических исследований.

В обозначенных выше задачах центральное место занимало установление спектральных проявлений особенностей пространственного и электронного строения исследуемых молекулярных систем. Часть исследований посвящена изучению особенностей явления ЯМР в парамагнитных системах, специфика которых определяется характером электронно-ядерного или сверхтонкого взаимодействия (СТВ) с участием электронов, локализованных на d- или f-орбиталях [16]. Результатом указанных исследований стало, в частности, создание метода спектрального анализа, основанного на использовании закономерностей СТВ (метода парамагнитных добавок в спектроскопии ЯМР). Практически важный

результат исследований явления ЯМР в парамагнитных комплексах состоит также в том, что продемонстрирована реальная возможность получения нередко уникальной информации о строении сложных молекулярных систем по спектрам ЯМР, трансформированных СТВ. В конечном счете данная информация также является ключом к планированию направленного синтеза соединений, в том числе с прогнозируемыми характеристиками. Результаты выполненных нами исследований отражены в серии публикаций, включающих 5 обзорных статей и 2 монографии. Эти результаты, как и характер проведенных исследований, иллюстрирует материал, изложенный далее. Достаточно полное описание приведено в публикациях [17–20], где можно найти ссылки и на другие наши работы.

ЯМР 1-ВИНИЛИМИДАЗОЛА

В таблице приведены сдвиги (ω , м.д.) сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C в спектрах парамагнитного комплекса $\text{CoCl}_2 \cdot 4\text{ВИМ}$ (I), а также диамагнитного комплекса $\text{R}_3\text{SnCl} \cdot \text{ВИМ}$ (II) по сравнению со спектром 1-винилимидазола, записанных в дейтерохлороформе.

Как следует из таблицы, парамагнитные сдвиги сигналов протонов и ядер углерода гетероцикла заметно больше (в среднем примерно на порядок) сигналов резонирующих ядер винильной группы. Они также одинакового знака. Это свидетельствует о том, что неспаренная спиновая плотность, попадающая на атом азота N-3 с парамагнитного координирующего иона кобальта, делокализуется далее преимущественно по σ -системе молекулы винилимидазола (ВИМ). Вместе с тем относительно большие сдвиги для ядер винильной группы, сопоставимое по величине значение ω для сигналов протонов H_A и H_X свидетельствуют о попадании неспаренной спиновой плотности также и в π -систему. Отсюда следует, что введение в имидазольное кольцо электронного заместителя должно влиять на электронную структуру ВИМ, а следовательно, и на ЯМР-спектральные характеристики этого азота.

Примечательно, что больший по величине сдвиг сигнала протона H_A в сравнении с протоном H_B соот-

ветствует тому факту, что в спектрах ЯМР замещенных 1-винилпирролах наблюдается дальнее спин-спиновое взаимодействие через шесть связей протона Н-3 именно с протоном H_A ($J_{\text{H}(3),\text{H}(\text{A})}^6 = 0,4$ Гц, рис. 1), образующих W-фрагмент.

Смысл этого вывода состоит в том, что в определенных молекулярных системах возмущающее воздействие неспаренного электрона на лиганды в парамагнитном комплексе качественно соответствует воздействию спина электрона в радикале и спина ядра в диамагнитной молекуле, изоструктурной радикалу и лиганду. Таким образом, согласно существующим представлениям о механизмах сверхтонкого взаимодействия в парамагнитных системах (как σ -системы, так и π -системы) ВИМ

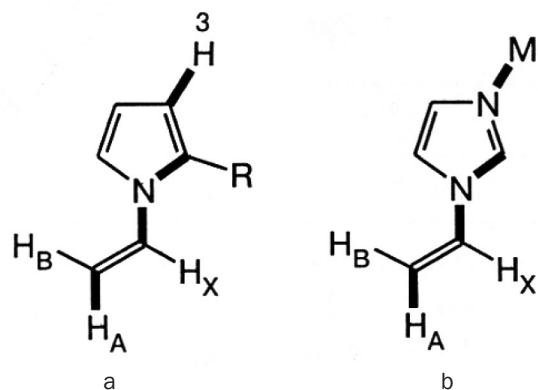
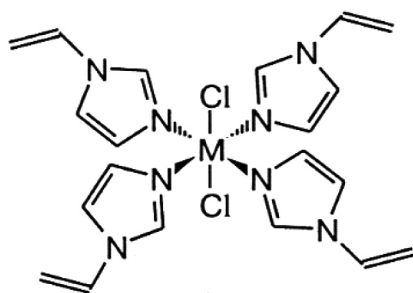
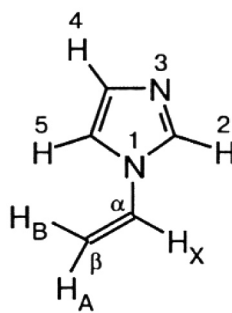


Рис. 1. Иллюстрация дальнего спин-спинового взаимодействия в замещенных пирролах через шесть связей (а) и делокализации неспаренной электронной спиновой плотности на протон H_A молекулы винилимидазола в парамагнитном комплексе (б)

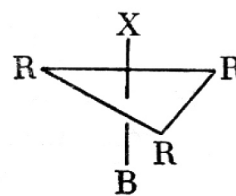
Fig. 1. Illustration of the long-range spin-spin interaction in substituted pyrroles through six bonds (a) and the delocalization of the unpaired electron spin density per H_A proton of the vinylimidazole molecule in the paramagnetic complex (b)



M = Co



ВИМ



B = ВИМ, X = Cl, R = C_2H_5

Сдвиги в спектрах комплексов (I–II) по сравнению со спектром винилимидазола*

Shifts in the spectra of complexes (I–II) compared to the spectrum of vinylimidazole*

Комплекс	H_A	H_B	H_X	H-2	H-4	H-5	C_α	C_β	C-2	C-4	C-5
I	4,60	2,40	4,64	32,74	26,81	27,57	41,08	23,99	360,18	257,68	191,15
II	0,18	0,17	0,18	0,27	0,01	0,20	-0,41	2,86	0,07	-2,42	0,96

Примечание. * – минус соответствует сдвигу в сильное поле.

участвуют в передаче указанного взаимодействия. Это обеспечивает специфику спектров ЯМР парамагнитных комплексов, образуемых данным азолом.

При координации ВИМ с органилгалогенстаннаном сигналы всех протонов образуемого комплекса смещаются в слабое поле (см. таблицу), что свидетельствует об уменьшении электронной плотности на этих ядрах вследствие донорно-акцепторного взаимодействия ВИМ через атом азота N-3 ввиду координации. При этом значения ω протонов винильной группы сопоставимы со сдвигами сигналов протонов кольца. Исключение составляет сигнал протона H-4, значения химического сдвига которого в спектре ЯМР ^1H диамагнитного комплекса II и лиганда почти совпадают. Константы вицинального спин-спинового взаимодействия протонов винильной группы (J_{AX} и J_{BX}) в спектре комплекса II и свободного лиганда ВИМ совпадают. Однако константа геминального взаимодействия β -олефиновых протонов изменяется от 1,5 до 1,9 Гц. Это свидетельствует об изменении характера связи C-H β -углеродного атома винильной группы в комплексе. Координация ВИМ приводит также к изменениям в экранировании ядер углерода и к смещению сигналов как в слабое, так и в сильное поле. Характерно, что наименьший сдвиг испытывает сигнал от кольцевого атома C-2, в то время как наименьшее значение имеет сигнал протона, связанного с углеродом C-4. Также следует обозначить еще одно экспериментальное наблюдение: константа спин-спинной связи $J_{\text{Sn-C-C-H}}^{117}$ увеличивается в комплексе II до 96,3 Гц по сравнению с некоординированным органилгалогенстаннаном ($(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnCl}$ (91,8 Гц).

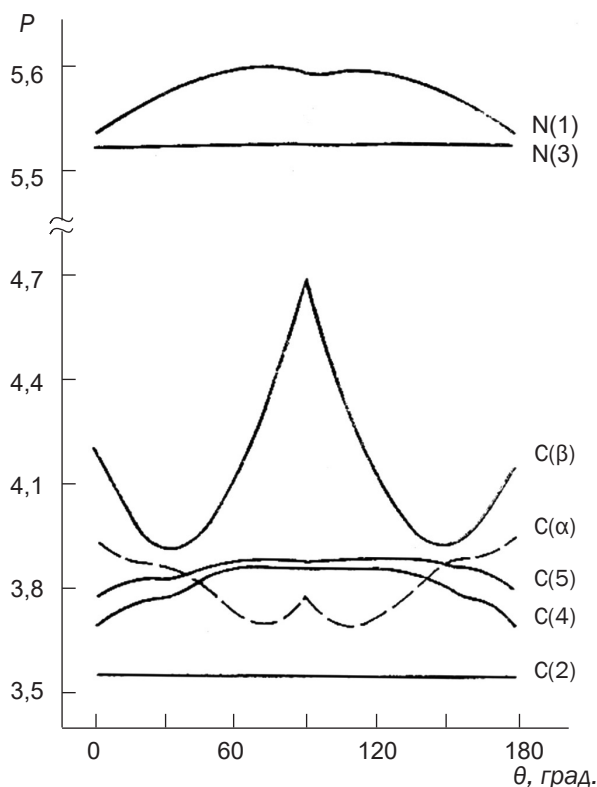


Рис. 2. Зависимость полной электронной плотности на атомах молекулы 1-винилимидазола от угла θ
 Fig. 2. Relationship between total electron density on the atoms of the 1-vinylimidazole molecule and the angle θ

В отличие от парамагнитного комплекса кобальта I структура диамагнитного комплекса ВИМ с триэтилгалогенстаннаном R представляет собой тригональную бипирамиду. При этом атом олова имеет sp^3d -гибридизацию, и три алкильные группы стремятся стать копланарными, взаимодействуя с приблизительно sp^2 -орбиталями олова. Две другие связи должны быть dp -типа, через которые происходит связывание атома олова с молекулой ВИМ и галогеном X; s-характер связи Sn-C возрастает в ряду sp^3 , sp^2 , sp , поэтому при координации происходит отмеченное выше увеличение константы $J_{\text{Sn-C-C-H}}^{117}$.

При координации расположение винильной группы относительно имидазольного кольца может измениться, что, в свою очередь, должно отразиться на ее сопряжении с π -системой гетероцикла. Подтверждением такого вывода, по крайней мере, на качественном уровне является изменение рассчитанной полуэмпирическим квантово-химическим методом полной электронной плотности (P, относит. ед.) на атомах ВИМ при варьировании угла θ в пределах от 0 до 180° , который характеризует выход винильной группы из плоскости имидазольного цикла. Результаты такого расчета отражает рис. 2. Оказалось, что варьирование величины θ в разной степени изменяет полную электронную плотность на атомах молекулы ВИМ. Обращает на себя внимание нечувствительность $P_{\text{C}(2)}$ и особенно $P_{\text{N}(3)}$ к величине угла θ . Именно атомом N-3 молекула ВИМ взаимодействует с $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnCl}$, т.е. испытывает донорно-акцепторное воздействие этого органилгалогенстаннана. Следовательно, донорно-акцепторное взаимодействие и поворот винильной группы можно рассматривать как две независимые (в первом приближении) причины, обуславливающие изменения параметров спектров ЯМР ВИМ при координации. Этим также объясняются разные знаки и сопоставимость величины сдвигов сигналов винильной группы со сдвигами сигналов атомов имидазольного цикла (см. таблицу).

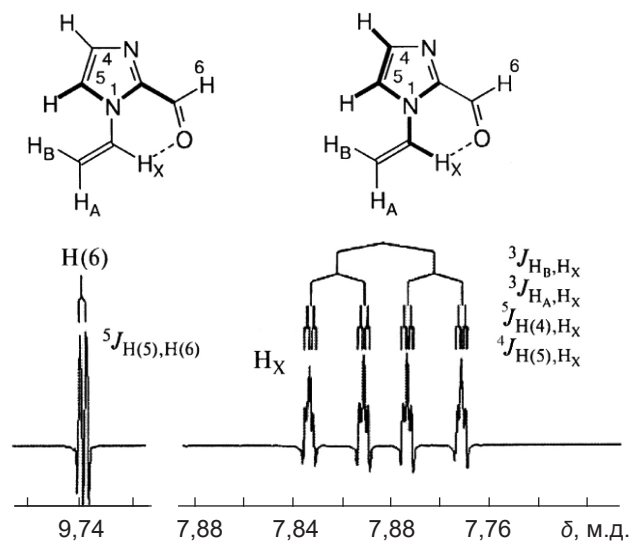


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР ^1H альдегида винилимидазола
 Fig. 3. Fragment of the ^1H NMR spectrum of vinylimidazole aldehyde

Проведенные нами исследования показали еще одну характерную особенность молекулярного строения ВИМ – существование дальнего спин-спинового взаимодействия (ДССВ) между протонами азольного гетероцикла и винильной группы, связанной с пиррольным атомом азота (N-1). Оказалось, что такое взаимодействие проявляется в том случае, когда в положении 2 пятичленного кольца находится атом азота (пиразол, триазол) либо заместитель у C-2, в частности метильная или карбонильная группы (имидазол). На рис. 3 приведен фрагмент спектра ЯМР ^1H альдегида ВИМ, иллюстрирующий характер спин-спиновой связи протонов винильной группы и имидазольного кольца. Именно следствием такой связи является расщепление компонент сигнала протона H_x в триплеты. Указанное взаимодействие соответствует представлению о плоском строении альдегида ВИМ, чему способствует внутримолекулярная связь протона H_x с атомом кислорода карбонильной группы.

Помимо соединения I и II, нами были исследованы также ЯМР комплексов ВИМ· 4MnCl_2 , ВИМ· 4NiCl_2 , ВИМ· 4CuCl_2 и R_3SnX ·ВИМ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$). Детальный анализ спектральной информации показал, что в комплексах $\text{M} \cdot 4\text{ВИМ}$ ($\text{M} = \text{Ni}, \text{Co}, \text{Cu}$) молекулы ВИМ находятся в экваториальной плоскости. Для этих комплексов реализуется механизм делокализации неспаренной электронной спиновой плотности с координирующего иона на молекулы лигандов через пиридиновый атом азота. В случае комплекса марганца сверхтонкое взаимодействие передается как через σ -системы, так и π -системы молекулы ВИМ. Для выяснения причины передачи СТВ по π -механизму было принято во внимание существенное уменьшение времени релаксации протона H_x при незначительном смещении его сигнала. Следствием этого является уширение сигнала H_x , а также изменение константы J_{AX} и J_{BX} из-за эффекта подавления спин-спинового взаимодействия химическим обменом.

Причину, обуславливающую дополнительное уширение сигнала H_x , можно понять, если считать

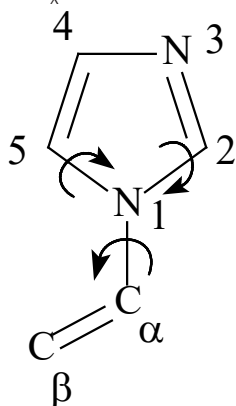


Рис. 4. Возможные внутримолекулярные движения в молекуле 1-винилимидазола

Fig. 4. Possible intramolecular movements in the 1-vinylimidazole molecule

молекулу ВИМ неплоской. Действительно, в соответствии с рис. 4, из-за отклонения связей $\text{N}_1\text{--C}_2$ и $\text{N}_1\text{--C}_5$ от плоскости $\text{C}_2\text{--N}_3\text{--C}_4\text{--C}_5$ атом H_2 приблизится к N_1 , а H_5 удалится. При этом вследствие вращения вокруг связи $\text{N}_1\text{--C}_\alpha$ винильная группа может повернуться так, что H_x также приблизится к атому N_1 . Выход этого атома из плоскости гетероцикла должен приводить к нарушению сопряжения его неподеленной пары с π -системой гетероцикла. При этом H_x будет препятствовать сопряжению p_z -электронов N_1 и π -системы винильной группы. Таким образом, неподеленная пара атома N_1 может оказаться изолированной настолько, что молекула ВИМ будет входить в координационную сферу Mn^{2+} именно этим атомом. Так как время релаксации ядер лиганда определяется 6-й степенью расстояния до координирующего иона, дополнительное уширение прежде всего должны испытывать сигналы протонов H_x и H_2 .

В растворе молекулы ВИМ какое-то время (время жизни в координационной сфере парамагнитного иона) находятся в координационной сфере и затем могут покидать ее. В случае комплексов кобальта, никеля и меди молекулы ВИМ каждый раз координируются пиридиновым атомом азота N_3 , что обуславливает передачу СТВ по σ -механизму. В случае же комплекса марганца молекула ВИМ при очередном вхождении также координируется атомом N_3 , но при следующем вхождении – пиррольным атомом N_1 . По-видимому, больший ионный радиус Mn^{2+} в сравнении с ионными радиусами Co^{2+} , Ni^{2+} и Cu^{2+} делает возможным координацию молекулы ВИМ к Mn^{2+} атомом N_1 . Поэтому наблюдаемый парамагнитный сдвиг будет определяться также влиянием механизма делокализации. Именно этим объясняются отмеченные выше отличительные особенности СТВ в комплексе $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{ВИМ}$. Очевидно, что изменение температуры исследуемого образца может влиять на характер искажения строения имидазольного цикла, а следовательно, на возможность координации молекулы ВИМ атомом N_1 .

ЯМР 1-ВИНИЛПИРАЗОЛА

Проведенные исследования показали, что в спектрах ЯМР на протонах 1-винильных производных имидазола и пиразола при температуре выше 0°C наблюдается уширение сигналов протона H_A винильной группы и кольцевых протонов: H-2 – в спектре 1-винилимидазола, H-3 и H-4 – в спектре винилпиразола (ВПЗ). Это уширение не снимается дополнительным облучением (гомаядерный двойной резонанс), но зависит от температуры исследуемого образца. Так, в спектре 1-винилимидазола при температуре 60°C ширина линий квартета от H_A и H_B одинакова, а вид сигналов протонов кольца определяется спин-спиновым взаимодействием протонов между собой. В спектре ВПЗ при температуре 60°C

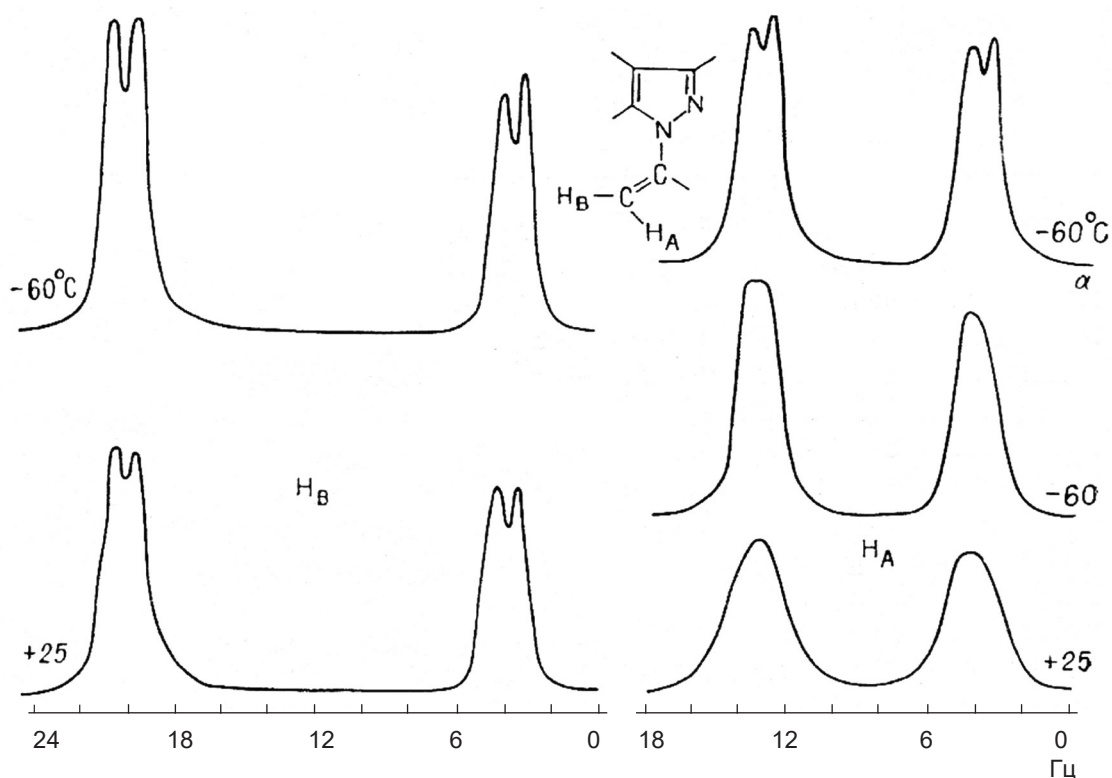


Рис. 5. Часть спектра протонного магнитного резонанса винилпиразола, записанная при различных температурах образца. Кривая а: сигнал протона H_A при развязке от протона H_3

Fig. 5. Degree of damage to the proton magnetic resonance of vinylpyrazole, injury at different sample temperatures. Curve a: signal of proton H_A upon decoupling from proton H_3

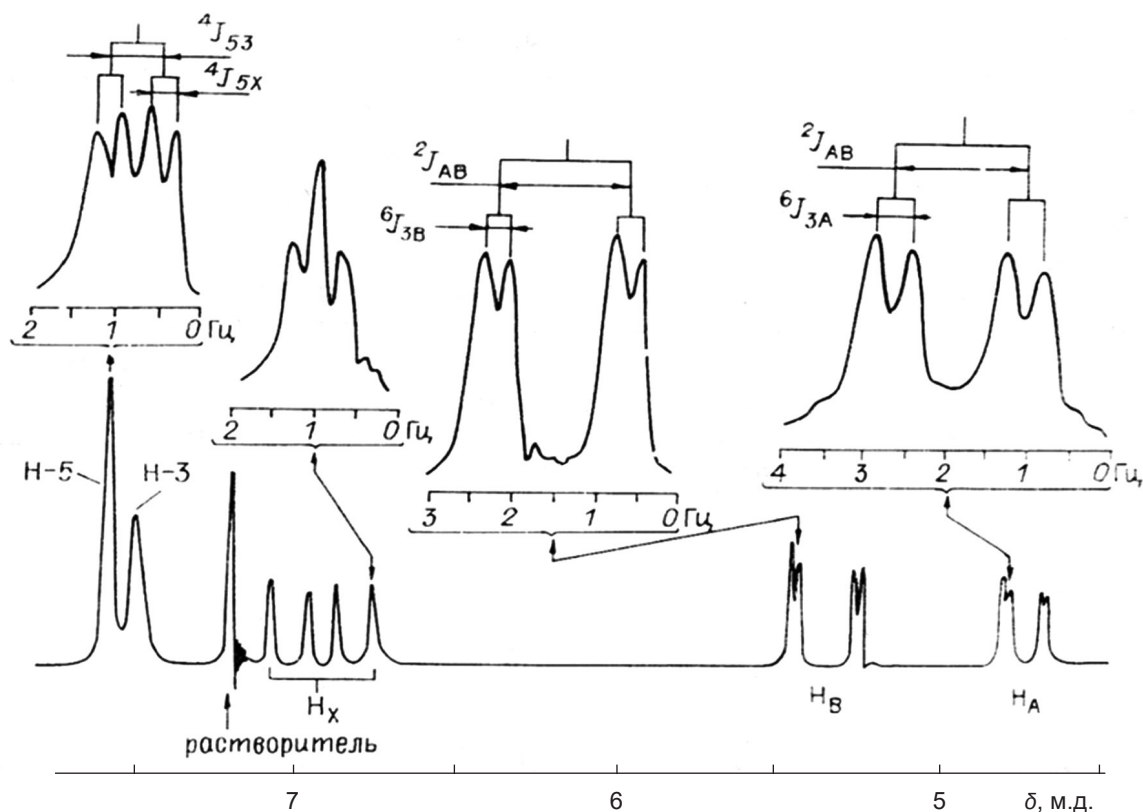


Рис. 6. Спектр протонного магнитного резонанса, иллюстрирующий характер спин-спинового взаимодействия в 1-винил-4-бромпиразоле

Fig. 6. Proton magnetic resonance spectrum illustrating the nature of the spin-spin interaction in 1-vinyl-4-bromopyrazole

отмеченное выше уширение сигнала H_A не снимается (рис. 5).

Однако использование двойного резонанса оказывается эффективным, т.к. приводит к сужению линий квартета H_A (рис. 5, кривая а). Это свидетельствует о дальнем спин-спиновом взаимодействии протонов кольца и винильной группы. Воздействие температуры на ширину резонансных линий свидетельствует о влиянии квадрупольного момента ядра на релаксацию протонов через спин-спиновую связь $^1H-^{14}N$. Указанные особенности спектров ВПЗ, а также близость значений химических сдвигов сигналов протонов Н-3 и Н-5 затрудняли анализ спектров по правилам для спектров первого порядка с тем, чтобы достаточно однозначно определить величины всех констант J и прежде всего константы J дальнего спин-спинового взаимодействия. Замена водорода в положении 4 на бром должна упрощать вид спектра, не меняя (по крайней мере, существенно) пространственную структуру. В связи с этим анализировался спектр 1-винил-4-бромпиразола вакуумированного образца в условиях развязки от ядра азота ^{14}N . Спектр 4-бромзамещенного производного ВПЗ характеризуется следующими параметрами (δ , м.д.; J , Гц): $\delta_5 = 7,63$; $\delta_3 = 7,54$; $\delta_A = 4,86$; $\delta_{H_x} = 5,45$; $\delta_0 = 6,97$; $^2J_{AB} = 1,50$; $^3J_{AX} = 8,90$; $^3J_{BX} = 15,70$; $^4J_{35} = 0,62$; $^5J_{3X} = 0,32$; $^6J_{3A} = 0,43$; $^6J_{3B} = 0,29$. Индексы при δ и J соответствуют обозначениям на рис. 6.

На рис. 6 внизу приведен обзорный спектр протонного магнитного резонанса (ПМР) в 1-винил-4-бром-

пиразоле, а над ним – отдельные сигналы в увеличенном масштабе, характеризующие спин-спиновое взаимодействие, в том числе и дальнее, в 1-винил-4-бромпиразоле. Отнесение сигналов протонов у двойной связи сделано в соответствии со значениями δ и J , характерными для спектров ПМР винильных соединений. Принципиальной является идентификация сигналов кольцевых протонов, проведенная с помощью метода парамагнитных добавок, в качестве которых использовался ацетилацетонат никеля – $Ni(AA)_2$. При соответствующих условиях уширение, обусловленное СТВ между нескомпенсированным электронным спином и резонирующими ядрами лигандов, связано с расстоянием r от координирующего иона до резонирующего ядра соотношением $\Delta \sim r^{-6}$ [18]. Следовательно, трансформация спектра парамагнитной добавкой должна приводить к существенно неодинаковому уширению сигналов. Исходя из данного условия, следовало ожидать, что $\Delta_3 > \Delta_5 \approx \Delta_4$. Далее, если ориентироваться на парамагнитные сдвиги сигналов ВИМ в спектре парамагнитного комплекса $NiCl_2 \cdot 4ВИМ$, наблюдаемые парамагнитные сдвиги сигналов протонов пиразольного цикла должны быть заметно больше таковых сигналов винильной группы.

На рис. 7 приведены обзорные спектры ПМР ВПЗ, записанные в CCl_4 при комнатной температуре, внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан без (1) и с небольшими добавками $Ni(AA)_2$ (2–5). Концентрация

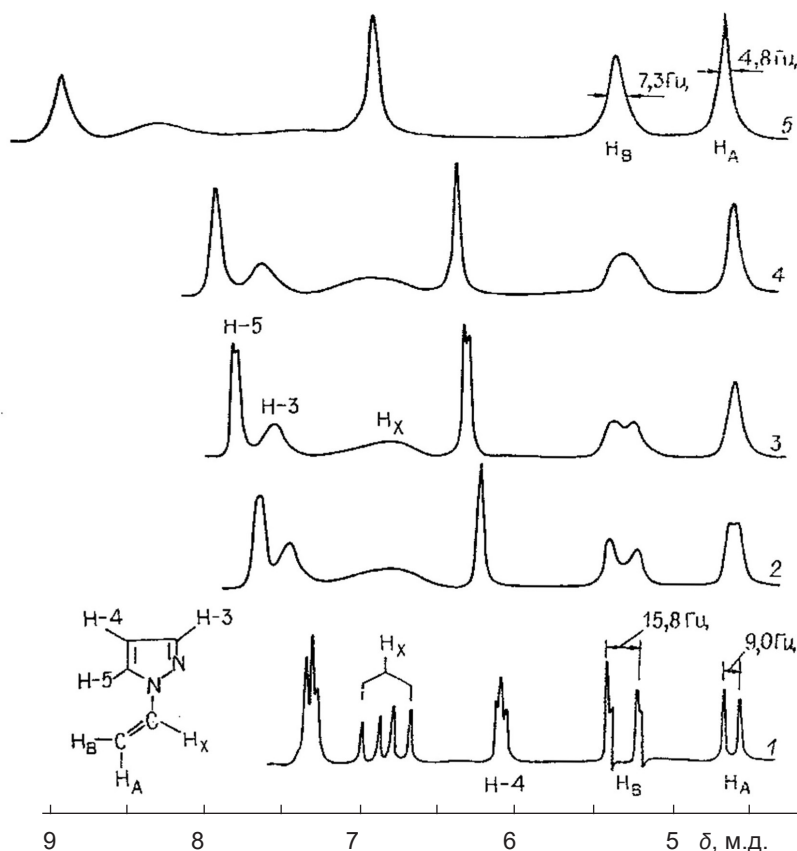


Рис. 7. Спектры протонного магнитного резонанса 1-винилпиразола без (1) и с различным содержанием добавок (2–5) $Ni(AA)_2$

Fig. 7. Proton magnetic resonance spectra of 1-vinylpyrazole without (1) and with different contents of additives (2–5) $Ni(AA)_2$

ацетилацетоната никеля примерно на два порядка меньше концентрации ВПЗ в исследуемых образцах. Как и в случае спектра 1-винил-4-бромпиразола, два дублета в сильном поле обусловлены β -олефиновыми протонами H_A и H_B (см. рис. 7, спектр 1). Дублетный характер сигналов является следствием спин-спинового взаимодействия упомянутых выше протонов с протоном H_X , сигнал которого по этой причине представлен квартетом (дублет дублетов). Далее в сторону слабого поля от сигналов β -олефиновыми протонами резонирует протон Н-4, обуславливая появление сигнала с триплетной структурой, вследствие его взаимодействия с протонами Н-3 и Н-5 с примерно одинаковой константой ($J_{43} \approx J_{45} \approx 1,5$ Гц). Если говорить о 2-х других протонах пиразольного цикла, то они резонируют в наиболее слабом поле, давая два близко расположенных сигнала. При увеличенном масштабе видно, что один из них (с меньшим значением химического сдвига) оказывается более уширенным. Добавление в раствор 1-винилпиразола $Ni(AA)_2$ приводит, во-первых, к существенному уширению именно этого сигнала и, во-вторых, к заметному парамагнитному смещению второго (более узкого) сигнала (см. рис. 7, спектры 2–5). На основании характера влияния СТВ на спектры ЯМР следует заключить, что в спектре ВПЗ в наиболее слабом поле резонирует протон Н-5. Такой же порядок расположения сигналов протонов пиразольного цикла сохраняется и в спектре 1-винил-4-бромпиразола. Аналогичное отнесение сигналов было сделано также в спектрах ЯМР метильных замещенных пиразолов. Это был первый пример использования метода парамагнитных добавок в структурных исследованиях, основанного на использовании спектров ЯМР, трансформированных СТВ. Детали метода были подробно рассмотрены в работах, ссылки на которые можно найти в обзорной статье [18].

Представляет интерес следующая особенность спектров ПМР ВПЗ, записанных с добавками $Ni(AA)_2$. Оказалось, что с увеличением концентрации парамагнитного комплекса в образце дублеты от β -олефиновых протонов заменяются синглетами с меньшей шириной линии, чем величины вицинальных констант $J = 9,0$ Гц, $J = 15,8$ Гц (см. рис. 7). Объяснение этого эффекта основывается на представлении об изменении времени релаксации T_2 – одного из взаимодействующих по спин-спиновому механизму ядер в образцах, содержащих парамагнитные ионы. Такое изменение T_2 происходит вследствие химического обмена молекул между координационной сферой парамагнитного комплекса и свободным лигандом. Условие, необходимое для снятия (подавления) спин-спинового взаимодействия, записывается в следующем виде: $J T_{2p} < 1$, где $1/T_{2p} = 1/T_{2M} - 1/T_2$; T_{2M} и T_2 – времена поперечной релаксации ядра в парамагнитном комплексе и вне его [16, 18]. Если в молекуле лиганда ядро i , взаимодействующее с ядром j , окажется достаточно близко к координирующему иону, то приведенное неравенство может реализоваться, в результате чего константа J_{ij} , которую принято выражать в единицах частоты, в сигнале ядра j не будет проявляться. При добавлении в раствор ВПЗ небольшого количества $Ni(AA)_2$ сигнал протона H_X сильно уширяется (на рис. 7 в спектре 5 он фактически не виден), что свидетельствует о су-

щественном изменении величины T_{2p} для H_X . Это указывает также на такое относительное расположение винильной группы и гетероцикла, при котором H_X ориентирован в сторону атома N-2. Именно этим атомом азота ВПЗ координирует с $Ni(AA)_2$. Следует отметить, что добавление в раствор $Ni(AA)_2$ приводит также к подавлению спин-спинового взаимодействия протонов Н-3 и Н-4, поэтому сигнал Н-4 из триплета превращается в дублет (ср. спектры 1 и 3 на рис. 7) из-за спин-спинового взаимодействия с протоном Н-5.

Из спектра протонного магнитного резонанса 1-винилпиразола (см. рис. 6) следует, что между протоном цикла Н-3 и протоном Н-4 винильной группы реализуется ДССВ через шесть связей. В соответствии с существующими в литературе представлениями обсуждаемое ДССВ передается преимущественно через плоский зигзагообразный фрагмент (рис. 8, схема А), т.е. при транс-расположении протонов Н-3 и H_A .

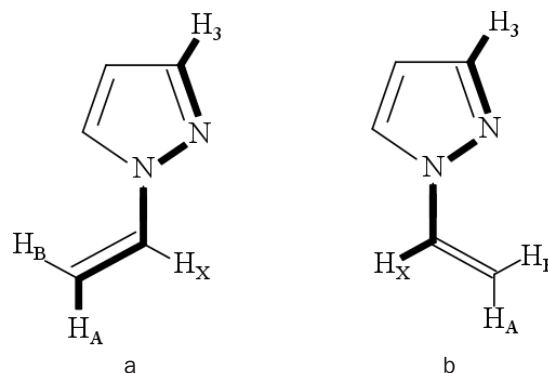


Рис. 8. S-транс(N_2)-конформация (а) и S-цис(N_2)-конформация (b) 1-винилпиразола

Fig. 8. S-trans (N_2)-conformation (a) and S-cis (N_2)-conformation (b) of 1-vinylpyrazole

Это свидетельствует об эффективной заселенности S-транс(N_2)-конформации. В то же время имеется константа ДССВ через пять связей между протоном цикла Н-3 и протоном винильной группы H_X (0,32 Гц), которое также передается через плоский зигзагообразный фрагмент (рис. 8, схема В). Следовательно, S-цис(N_2)-конформация 1-винил-4-бромпиразола также оказывается заселенной. Таким образом, анализ ДССВ указывает на наличие поворотной цис-транс-изомерии в 1-винилпиразолах.

Таким образом, проведен анализ спектров протонного магнитного резонанса 1-винилпиразола, записанных в условиях содержания в исследуемых образцах парамагнитной добавки. На этом основании сделано отнесение сигналов протонов, находящихся в 3 и 5-м положениях пиразольного цикла. Дано объяснение эффекта подавления или снятия спин-спинового взаимодействия на основе представления об изменении времени релаксации взаимодействующих по спин-спиновому механизму ядер в образцах, содержащих парамагнитные ионы. Такое изменение обусловлено воздействием спина неспаренных электронов координирующего иона на резонирующие ядра молекул лиганда (1-винилпиразола). Установлено, что координированная молекула данного гетероцикла имеет молекулярное строение, при котором

протон винильной группы, находящийся в α по отношению к атому азота N-1 пиразольного цикла, ориентирован в сторону атома N-2. Данные, полученные в процессе обсуждения спектров 1-винилпиразола, использовались для полного анализа спектра протонного магнитного 1-винил-4-бромпиразола, отличительной особенностью которого является проявление ДССВ протонов кольца и винильной группы. Анализ указанного взаимодействия позволил сделать вывод о том, что характерной особенностью молекулярного строения 1-винильных производных пиразола является наличие в них поворотной *цис-транс*-изомерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Записаны и проанализированы спектры ЯМР высокого разрешения нескольких десятков 1-замещенных производных азолов. Установлены области значений параметров спектров ЯМР (химических сдвигов и констант спин-спиновой взаимодействия, включая величины дальних констант спин-спиновой взаимодействия, характерные для азольного цикла) и наиболее известных функциональных групп, входящих в состав замещенных имидазолов и пиразолов. Показано, что указанные параметры могут быть использованы для установления пространственного и электронного строения вновь синтезируемых соединений, содержащих азольный гетероцикл. Принципиальная особенность исследованных спектров ЯМР – проявление в них дальней спин-спиновой связи вследствие взаимодействия протонов гетероцикла и винильной группы. Такое взаимодействие проявляется в том случае, когда в положении 2 пятичленного цикла находится атом азота (пиразол, триазол) либо заместителем у C-2 является метильная группа (имидазол). Указанная дальняя спин-спиновая связь демонстрирует, в частности, наличие поворотной *цис-транс*-изомерии в 1-винилпиразолах относительно химической связи между атомом N-1 гетерокольца и связанного с ним атомом углерода заместителя.

Проведен анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C растворов комплексов 1-винилимидазола с хлоридами марганца, кобальта, никеля и меди, а также с органигалогенстанными ($\text{C}_2\text{H}_5\text{SnX}$). Доказано, что в растворе парамагнитных комплексов 1-винилимидазола с хлоридами элементов первой переходной группы координирующий атом имеет октаэдрическое окружение, причем четыре молекулы лиганда занимают экваториальное положение. Установлено, что в исследованных комплексах кобальта, никеля и меди молекулы 1-винилимидазола координируются к центральному иону пиридиновым атомом азота N-3. Что касается парамагнитного комплекса марганца, то молекулы данного азола могут координироваться также и пиррольным атомом азота N-1 в определенном интервале температур. В свою очередь, указанная возможность обусловлена неплоскостным строением гетероцикла 1-винилимидазола. Структура диамагнитных комплексов этого азола с органигалогенстанными представляет собой тригональную бипирамиду. При этом атом олова имеет sp^3d -гибридизацию, и три алкильные группы стремятся стать копланарными, взаимодействуя приблизительно с sp^2 -орбиталями олова. Две другие связи являются dp -типа, через которые происходит связывание атома олова с молекулой 1-винилимидазола и галогеном X.

Отработан метод изучения молекулярного строения, основанный на использовании явления ЯМР в парамагнитных системах. Рассмотрены примеры (производные 1-замещенных азолов) его практического применения для решения различного рода задач, связанных со строением и внутримолекулярной динамикой многоэлектронных систем. Эти примеры иллюстрируют те приемы, которые необходимо использовать с целью получения информации о молекулярном строении как лигандов, так и комплексов из их спектров ЯМР, трансформированных сверхтонким или электронно-ядерным взаимодействием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ocansey E., Darkwa J., Makhubela B.C.E. Synthesis, characterization and evaluation of bulky bis(pyrazolyl)palladium complexes in Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions // RSC Advances. 2018. Vol. 8, no. 25. P. 13826–13834. <https://doi.org/10.1039/C8RA01430B>.
2. Chibac A.L., Georghe R., Corneliu C., Sacarescu G., Simionescu M., Sacarescu L. Pyrazoline based chloride sensor for body fluids screening // Journal of Molecular Liquids. 2019. Vol. 284. P. 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.04.007>.
3. Saliyeva L.N., Diachenko I.V., Vas'kevich R.I., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. Imidazothiazoles and their hydrolyzed analogs: methods of synthesis and biomedical potential // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2020. Vol. 56, no. 11. P. 1394–1407. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02827-w>.
4. Petko K.I., Filatov A.A. Addition reaction of various azoles to perfluoromethyl vinyl ether // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2021. Vol. 57. P. 666–671. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02965-9>.
5. Meanwell N.A., Sista R. A survey of applications of tetrahydropyrrolo-3,4-azoles and tetrahydropyrrolo-2,3-azoles in medicinal chemistry // Advances in Heterocyclic Chemistry. 2021. Vol. 134. P. 31–100. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2020.10.004>.
6. Rotella D.P. Heterocycles in drug discovery: properties and preparation // Advances in Heterocyclic Chemistry. 2021. Vol. 134. P. 149–183. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2020.10.002>.
7. Шостаковский М.Ф., Скворцова Г.Г., Домнина Е.С. N-винильные производные пиррольного ряда // Успехи химии. 1969. Т. 38. С. 407–419.
8. Шостаковский М.Ф., Скворцова Г.Г., Глазкова Н.П., Домнина Е.С. Винилирование имидазола и бензимидазола // Химия гетероциклических соединений. 1969. N 6. С. 1070–1072.
9. Малькиа А.Г., Скворцов Ю.М., Трофимов Б.А., Торяшинова Д.Д., Чипанина Н.Н., Волков А.Н. [и др.]. Цианоацетилен и его производные. Нуклеофильное присоединение азолов к фенилацетилену // Журнал органической химии. 1981. Т. 17. С. 2438–2444.
10. Андриянкова Л.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Абрамова Н.Д., Скворцова Г.Г. Взаимодействие бензимидазол-2-тиона с ацетилацетиленами и

дибензоил-ацетиленами // Журнал органической химии. 1985. Т. 21. С. 2610–2613.

11. Nedolya N.A., Brandsma L., Trofimov B.A. Direct synthesis of isomeric thiazole and imidazole derivatives from methyl isothiocyanate // *Tetrahedron Letters*. 1997. Vol. 38, no. 35. P. 6279–6280. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01407-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01407-X).

12. Trofimov B.A., Adriyankova L.V., Mal'kina A.G., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Baikalo L.V. A peculiar vinylation of 1-substituted imidazoles with α,β -acetylenic γ -hydroxyacid nitriles // *Mendeleev Communications*. 2007. Vol. 17, no. 4. P. 237–238. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.06.019>.

13. Trofimov B.A., Adriyankova L.V., Mal'kina A.G., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Afonin A.V., et al. C(2)-functionalization of 1-substituted imidazoles with aldehydes and electron-deficient acetylenes: a novel three-component reaction // *European Journal of Organic Chemistry*. 2010. Vol. 2010, no. 9. P. 1772–1777. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901397>.

14. Trofimov B.A., Adriyankova L.V., Belyaeva K.V. New methodology of functionalization of the imidazole ring by alkynes // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. Vol. 48, no. 1. P. 147–154. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0978-2>.

15. Belyaeva K.V., Adriyankova L.V., Nikitina L.P., Bagryanskaya I.Yu., Afonin A.V., Ushakov I.A., et al. Reaction of 1-substituted benzimidazoles with acylacetylenes and water: ring-opening versus ring-expansion and isotopic effect of deuterium //

Tetrahedron. 2015. Vol. 71, no. 19. P. 2891–2899. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.056>.

16. Miao Q., Nitsche Ch., Orton H., Overhand M., Otting G., Ubbink M. Paramagnetic chemical probes for studying biological macromolecules // *Chemical Reviews*. 2022. Vol. 122, no. 10. P. 9571–9642. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00708>.

17. Voronov V.K., Ushakov I.A. Structure and intramolecular dynamics of biologically active compounds: analysis of NMR spectra transformed by spin labels // *Applications of NMR Spectroscopy*. 2016. Vol. 5. P. 159–218. <https://doi.org/10.2174/9781681082875116050006>.

18. Воронов В.К. Исследование молекулярного строения по спектрам ЯМР высокого разрешения, трансформированным парамагнитными комплексами // *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2019. Т. 9. N 2. P. 183–193. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-2-183-193>.

19. Voronov V.K., Ushakov I.A., Adamovich S.N., Oborina E.N. NMR spectroscopic studies of ligand exchange in paramagnetic complexes of Co and Ni hydrometallates // *Russian Chemical Bulletin*. 2021. Vol. 70. P. 2354–2358. <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3352-7>.

20. Voronov V.K., Ushakov I.A., Funtikova E.A. The heterospin cobalt complexes: peculiarities of high-resolution NMR spectra // *Heliyon*. 2022. Vol. 8, no. 4. P. e09202. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09202>.

REFERENCES

1. Ocansey E., Darkwa J., Makhubela B.C.E. Synthesis, characterization and evaluation of bulky bis(pyrazolyl)palladium complexes in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions. *RSC Advances*. 2018;8(25):13826–13834. <https://doi.org/10.1039/C8RA01430B>.

2. Chibac A.L., Georghe R., Corneliu C., Sacarescu G., Simionescu M., Sacarescu L. Pyrazoline based chloride sensor for body fluids screening. *Journal of Molecular Liquids*. 2019;284:139–146. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.04.007>.

3. Saliyeva L.N., Diachenko I.V., Vas'kevich R.I., Slyva N.Yu., Vovk M.V. Imidazothiazoles and their hydrogenated analogs: methods of synthesis and biomedical potential. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2020;56(11):1394–1407. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02827-w>.

4. Petko K.I., Filatov A.A. Addition reaction of various azoles to perfluoromethyl vinyl ether. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2021;57:666–671. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02965-9>.

5. Meanwell N.A., Sistla R. A survey of applications of tetrahydropyrrolo-3,4-azoles and tetrahydropyrrolo-2,3-azoles in medicinal chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2021;134:31–100. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2020.10.004>.

6. Rotella D.P. Heterocycles in drug discovery: properties and preparation. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2021;134:149–183. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2020.10.002>.

7. Shostakovskij M.F., Skvorcova G.G., Domnina E.S. N-vinyl derivatives of the pyrrole series. *Uspehi himii = Russian Chemical Reviews*. 1969;38:407–419. (In Russian).

8. Shostakovskij M.F., Skvorcova G.G., Glazkova N.P., Domnina E.S. Vinylation of imidazole and benzimidazole. *Himija geterociklicheskih soedinenij = Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1969;6:1070–1072. (In Russian).

9. Mal'kiya A.G., Skvorcov Ju.M., Trofimov B.A., Torjashinova D.D., Chipanina N.N., Volkov A.N., et al. Cyanoacetylene and its derivatives. Nucleophilic addition of azoles to phenylacetylene. *Zhurnal organicheskoy himii*. 1981;17:2438–2444. (In Russian).

10. Andriyankova L.V., Komarova T.N., Nahmanovich A.S., Abramova N.D., Skvorcova G.G. Interaction of benzimidazole-2-thione with acetylacetylenes and dibenzoyl-acetylenes. *Zhurnal organicheskoy himii*. 1985;21:2610–2613. (In Russian).

11. Nedolya N.A., Brandsma L., Trofimov B.A. Direct synthesis of isomeric thiazole and imidazole derivatives from methyl isothiocyanate. *Tetrahedron Letters*. 1997;38(35):6279–6280. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01407-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01407-X).

12. Trofimov B.A., Adriyankova L.V., Mal'kina A.G., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Baikalo L.V. A peculiar vinylation of 1-substituted imidazoles with α,β -acetylenic γ -hydroxyacid nitriles. *Mendeleev Communications*. 2007;17(4):237–238. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.06.019>.

13. Trofimov B.A., Adriyankova L.V., Mal'kina A.G., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Afonin A.V., et al. C(2)-functionalization of 1-substituted imidazoles with aldehydes and electron-deficient acetylenes: a novel three-component reaction. *European Journal of Organic Chemistry*.

try. 2010;2010(9):1772-1777. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901397>.

14. Trofimov B.A., Adriyankova L.V., Belyaeva K.V. New methodology of functionalization of the imidazole ring by alkynes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012;48(1):147-154. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0978-2>.

15. Belyaeva K.V., Adriyankova L.V., Nikitina L.P., Bagryanskaya I.Yu., Afonin A.V., Ushakov I.A., et al. Reaction of 1-substituted benzimidazoles with acylacetylenes and water: ring-opening versus ring-expansion and isotopic effect of deuterium. *Tetrahedron*. 2015;71(19):2891-2899. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.056>.

16. Miao Q., Nitsche Ch., Orton H., Overhand M., Otting G., Ubbink M. Paramagnetic chemical probes for studying biological macromolecules. *Chemical Reviews*. 2022;122(10):9571-9642. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00708>.

17. Voronov V.K., Ushakov I.A. Structure and intramolecular dynamics of biologically active compounds: anal-

ysis of NMR spectra transformed by spin labels. *Applications of NMR Spectroscopy*. 2016;5:159-218. <https://doi.org/10.2174/9781681082875116050006>.

18. Voronov V.K. Use of high-resolution NMR spectra transformed by paramagnetic complexes for studying molecular structure. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2019;9(2):183-193. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-2-183-193>.

19. Voronov V.K., Ushakov I.A., Adamovich S.N., Oborina E.N. NMR spectroscopic studies of ligand exchange in paramagnetic complexes of Co and Ni hydrometalatranes. *Russian Chemical Bulletin*. 2021;70:2354-2358. <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3352-7>.

20. Voronov V.K., Ushakov I.A., Funtikova E.A. The heterospin cobalt complexes: peculiarities of high-resolution NMR spectra. *Heliyon*. 2022;8(4):e09202. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09202>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Воронов Владимир Кириллович,
д.х.н., профессор,
Иркутский национальный исследовательский
технический университет,
664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83,
Российская Федерация,
✉vladim.voronov1945@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Vladimir K. Voronov,
Dr. Sci. (Chemistry), Professor,
Irkutsk National Research Technical University,
83, Lermontov St., Irkutsk, 664074,
Russian Federation,
✉vladim.voronov1945@yandex.ru

Вклад автора

Автор выполнил исследовательскую работу, на основании полученных результатов провел обобщение, подготовил рукопись к печати.

Contribution of the author

The author performed the research, made a generalization on the basis of the results obtained and prepared the copyright for publication.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interests

The author declares no conflict of interests regarding the publication of this article.

Автор прочел и одобрил окончательный вариант рукописи.

The author read and approved the final version of the manuscript.

Информация о статье

Поступила в редакцию 14.04.2022.
Одобрена после рецензирования 27.10.2022.
Принята к публикации 28.02.2023.

Information about the article

The article was submitted 14.04.2022.
Approved after reviewing 27.10.2022.
Accepted for publication 28.02.2023.