

Министерство образования и науки Российской Федерации
Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова

На правах рукописи

Чернова Нина Павловна

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА АЗОЛСОДЕРЖАЩИХ
ТИОЭФИРОВ

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук,
Потапов А. С.

Барнаул - 2015 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Методы синтеза и применение полидентатных пиразолсодержащих лигандов (обзор литературы).....	11
1.1 Способы получения производных пиразола	11
1.1.1 Получение производных пиразола, содержащие дополнительные донорные атомы в линкере между гетероциклами.....	15
1.2. Способы получения и свойства тиоэфиров.....	18
1.2.1 Способы получения алкантиолов.....	18
1.2.2 Получение тиоэфиров алкилированием и арилированием сероводорода, меркаптанов и их солей.....	19
1.2.3 Синтез тиоэфиров из тиокарбонильных соединений.....	24
1.3 Окисление тиоэфиров.....	28
1.3.1 Окисление тиоэфиров пероксидом водорода в присутствии катализаторов.....	29
1.3.2 Окисление тиоэфиров с использованием галогенпроизводных.....	31
1.4 Методы функционализации пиразольных циклов.....	34
1.4.1 Иодирование.....	34
1.4.2 Нитрование.....	37
1.4.3 Введение формильной группы.....	40
Глава 2 Синтез азолсодержащих тиоэфиров	42
2.1 Синтез бис(азолил)производных с дополнительными атомами серы.....	42
2.2 Исследование реакций окисления азолсодержащих тиоэфиров.....	51
2.3 Синтез азолсодержащих селеноэфиров.....	56
2.4 Функционализация пиразолсодержащих тиоэфиров.....	61

2.4.1	Иодирование	пиразолсодержащих тиоэфиров.....	61
2.4.2	Нитрование и формилирование 2,2'- <i>бис</i> (3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида.....		66
2.5	Синтез комплексных соединений меди с серусодержащими лигандами.....		68
2.6	Исследование антиоксидантной активности комплексов пиразолсодержащих тиоэфиров с ионами меди(II).....		73
Глава 3. Экспериментальная часть.....			77
3.1	Приборы для физико-химических исследований.....		77
3.2	Электрохимические измерения.....		78
3.3	Использованные методы квантовой химии и пакеты программ.....		78
3.4	Исследование влияния комплексов меди(II) на разложение активных форм кислорода.....		79
3.5	Характеристики использованных веществ и методы их очистки.....		79
3.6	Методики синтеза бис(азолил)производных.....		86
3.7	Синтез комплексов.....		91
Выводы.....			96
Список литературы.....			97

Введение

В настоящее время полидентантные пиразолсодержащие лиганды находят широкое применение в разных отраслях промышленности, в том числе в медицине. Разрабатываются новые методы синтеза лигандов, содержащих несколько пиразольных циклов, соединенных гибким функционализированным мостиком. Такие лиганды способны образовывать хелатные комплексы с ионами переходных металлов и элементами главных подгрупп, а также обладать каталитическими и флуоресцентными свойствами. Особый интерес представляют азолсодержащие тиоэфиры в качестве моделей активных центров медьсодержащих ферментов типа I[1]. Немаловажное значение имеют и селеноэфиры в связи с их биологической активностью. Вместе с тем, химия селеноэфиров практически не изучена, существует только несколько публикаций [2-4], в которых продемонстрирована их привлекательность в качестве строительных блоков супрамолекулярной химии. Лиганды с длинным мостиком между гетероциклами также мало изучены. Благодаря своей гибкости, эти лиганды могут образовывать хелатные комплексы различной структуры. Свойства комплексов можно варьировать, вводя в их состав дополнительные лиганды – например, бипиридил, за счет которого увеличиваются антиоксидантная активность комплекса[5].

Целью работы является разработка простых и эффективных способов синтеза гетероциклических лигандов на основе азолов, в которых два или более гетероароматических фрагмента соединены гибким линкером, содержащим атомы серы и ее аналогов, а также их комплексов с ионами переходных металлов.

Задачи работы:

1 Разработать новый простой способ получения пиразолсодержащих дитиоэфиров, а также производных бензотриазола и селеносодержащих лигандов.

2 Исследовать реакции окисления бис(азолил)производных с дополнительными атомами серы.

3 Разработать способы функционализации пиразолсодержащих тиоэфиров, синтезировать их иод-, формил- и нитропроизводные.

4 Получить комплексные соединения меди(II) с пиразолсодержащими лигандами. Исследовать антиоксидантную активность синтезированных координационных соединений с ионами меди(II), содержащих пиразолсодержащие тиоэфиры в качестве лигандов.

Научная новизна:

1. Впервые показано, что в реакции сульфида натрия с 1-хлорметилбензотриазолом селективно образуется бензотриазолсодержащий тиоэфир.

2. Впервые исследована реакция окисления 2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида, а также 1,3-бис(1,2,3-бензотриазол-1-ил)-2-тиапропана. Показано, что варьируя условия синтеза, возможно селективно получать соответствующие сульфоксиды или сульфоны.

3. Синтезированы ранее неизвестные иод-, формил- и нитропроизводные пиразолсодержащих тиоэфиров. Обнаружено, что одновременно с нитрованием 2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида происходит окисление атома серы до сульфоксидной группы.

4. Впервые показана возможность использования солей диизотиурония в качестве источников дитиолат-ионов для получения широкого ряда новых пиразолсодержащих дитиоэфиров, имеющих от двух до десяти метиленовых групп между двумя атомами серы. Впервые получен лиганд, содержащий, помимо мягких донорных атомов серы, жесткие донорные атомы кислорода в линкере между пиразольными циклами.

5. Предложен новый способ получения азолсодержащих селеноэфиров, кристаллическая структура которых установлена методом

рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

6. Получены ранее неизвестные координационные соединения пиразолсодержащих тиоэфиров с ионами меди(II). Исследованы их физико-химические свойства, а также антиоксидантная активность.

Практическая значимость работы: Предложен новый простой способ получения пиразолсодержащих дитиоэфиров по реакции солей диизотиурония с *O*-тозилатом 1-(2-гидрокси)-3,5-диметилпиразола, а также методы получения бензотриазолсодержащих и селенсодержащих тиоэфиров. Разработаны способы функционализации пиразолсодержащих тиоэфиров, получены иод-, формил- и нитропроизводные. В результате эти соединения стали доступны как полупродукты в синтезе комплексных соединений – потенциальных катализаторов и биологически активных веществ. На основе 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида синтезированы комплексы, обладающие высокими показателями в качестве миметиков супероксиддисмутазы в клеточных системах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новые способы получения *бис*(азолил)алканов с дополнительными донорными атомами серы, кислорода и селена в линкере между гетероциклами.

2. Методы функционализации пиразолсодержащих полидентатных тиоэфиров путем введения иод-, формил- и нитрогрупп.

3. Данные об антиоксидантной активности комплексов [1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан]динитратомеди, [1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан]диацетатомеди, а также разнолигантного [1,5-*бис*(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан][2,2'-бипиридил]нитратомеди(II) нитрата.

Структура диссертации: В первой главе представлен литературный обзор по методам синтеза и применению полидентатных пиразолсодержащих лигандов, а также методам функционализации гетероциклов.

Во второй главе описываются предлагаемые нами способы получения азолсодержащих тиоэфиров, а также их окисления и функционализации. Обсуждаются результаты исследования антиоксидантной активности комплексных соединений на основе пиразолсодержащих тиоэфиров.

В третьей главе приводятся экспериментальные подробности выполнения синтезов и методы, использованные для исследования и идентификации соединений.

Достоверность результатов подтверждена с помощью физико-химических методов анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопии, хромато-масс спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы: Основные результаты работы представлены в докладах на 7-й и 11-й Всероссийских научно-технических конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь» (г. Барнаул, 2010 г., 2014 г.); XI и XVI Всероссийских научно-практических конференциях студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2010 г. и 2015 г.); 1-ой Международной Российско-Казахстанской конференции по химии и химической технологии (г. Томск, 2011 г.), Всероссийской школе-конференции «Материалы и технологии XXI в» (г. Казань, 2014); 18-ой Международной электронной конференции «Синтетическая органическая химия» (г. Луго, Испания, 2014 г.). Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (пос. Шерегеш, 2015 г.), 4-ой Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (г. Томск, 2015 г.)

Публикации: Основные положения диссертации опубликованы в 13 работах, из них статей в изданиях, рекомендованных ВАК, и зарубежных журналов – 4.

Исследования были поддержаны грантами РФФИ № 13-03-98033, № 14-03-98006, субсидией на выполнение гос. задания в сфере научной деятельности в рамках проектной части по теме № 4.774.2014К.

Автор выражает особую благодарность д.х.н., профессору Хлебникову Андрею Ивановичу за помощь в выполнении диссертационной работы.

Ниже приведены нумерация соединений и сокращения, принятые в тексте диссертации.

- 1 - 1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразол
- 2 - 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразол
- 3 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфид
- 4 - 1,3-*бис*(1,2,3-бензотриазол-1-ил)-3-тиапропан
- 5- 1,8-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-дитиаоктан
- 6 - 1,9-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,7-дитианонан
- 7 - 1,10-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,8-дитиадекан
- 8 - 1,11-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,9-дитиаундекан
- 9 - 1,12-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,10-дитиадодекан
- 10 - 1,13-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,11-дитиатридекан
- 11 - 1,14-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,12-дитиатетрадекан
- 12 - 1,15-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,13-дитиапентадекан
- 13 - 1,16-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,14-дитиагексадекан
- 14 - 1,17-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,16-дитиагептадекан

- 15 - 1,14-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-6,9-диокса-3,12-дитиатетрадекан
- 16 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксид
- 17 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфон
- 18 - 1,1'-(сульфинил*бис*(метилен))*бис*(1,2,3-бензотриазол)
- 19 - 1,1'-(сульфонил*бис*(метилен))*бис*(1,2,3-бензотриазол)
- 20 - 1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-селенапентан
- 21 - 1,3-*бис*(1,2,3-бензотриазол-1-ил)-3-селенапропан
- 22 - 1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-селенапентандинитратомедь
- 23 - 2,2'-*бис*(4-иод-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфид
- 24 - 1,8-*бис*(4-иод-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-дитиаоктан
- 25 - 2,2'-*бис*(4-нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксид
- 26 - 2,2'-*бис*(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфид
- 27 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддинитратомедь
- 28 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфондинитратомедь
- 29 - 2,2'-*бис*(4-нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддинитратомедь
- 30 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддихлоромедь
- 31 - 2,2'-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфондихлоромедь
- 32 - 2,2'-*бис*(4-нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддихлоромедь
- 33 - 1,10-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,9-дитиадекандинитратомедь
- 34 - 1,12-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,11-дитиадодекандинитратомедь
- 35 - 1,13-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,12-дитиатридекандинитратомедь
- 36 - 1,10-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,9-дитиадекандихлоромедь
- 37 - 1,12-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,11-дитиадодекандихлоромедь

38 - 1,13-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,12-дитиатридекандихлоромедь

39 - [1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан]динитратомедь

40 - [1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан]диацетатомедь

41 - [1,5-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан][2,2'-
бипиридил]нитратомеди(II) нитрат

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

Глава 1. Методы синтеза и применение полидентатных пиразолсодержащих лигандов (обзор литературы)

1.1 Способы получения производных пиразола

Органические соединения с двумя и более пиразольными циклами являются хелатирующими лигандами, которые могут образовывать комплексы разнообразной структуры с ионами переходных металлов.

В работе С. Трофименко [6] впервые были получены *поли*(пиразолил)алканы, которые применяются в качестве би- и полидентатных лигандов в различных комплексах с металлами. *Бис*(пиразол-1-ил)метан был получен при нагревании пиразола с дибромметаном в автоклаве при 150°C, однако при температуре 200 °C происходит перегруппировка продукта в *бис*(пиразол-4-ил)метан [6]. Также С. Трофименко были получены *бис*(пиразол-4-ил)метаны реакцией калиевых солей гетероциклов (пиразолатов) с диiodметаном, выходы составили 34-82 % [6].

В настоящее время химия полидентатных пиразолсодержащих соединений (лигандов) стремительно развивается. Разрабатываются все более новые удобные способы получения производных пиразола. Это видно по большому числу обзоров [7-11] и двух отдельных книг [12, 13], которые появились в последние годы.

Одним из способов получения *бис*(пиразолил)алканов является взаимодействие производных пиразола с ацеталями и кеталями в присутствии *n*-толуолсульфокислоты [6]. Этот способ позволяет избежать дегидрогалогенирования при двойном алкилировании гетероциклов в среде основания. *Бис*(пиразол-1-ил)метан может быть синтезирован по реакции пиразола с метиловым эфиром ортомуравьиной кислоты. Выход продукта составил 75% [6]. Также в этой работе был получен 2,2-*бис*(пиразолил)пропан при нагревании 2 моль пиразола с моногидратом *n*-толуолсульфокислоты. Равновесие реакции устанавливается быстро, и для

завершения этой реакции необходима отгонка легкокипящих спиртов. Выход составил 68%.

По реакции несимметрично замещенных пиразолов, содержащих объемную функциональную группу, образуются стерически выгодные изомеры. Так было получено хиральное производное *бис*(пиразол-1-ил)метан [14] (схема 1.1).

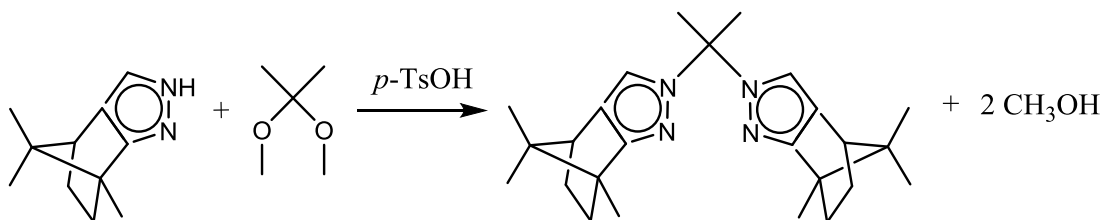


Схема 1.1

1,2-*бис*(3-Формил-5-метил-1-пиразолил)этан был получен при взаимодействии 3(5)-формил-5(3)метилпиразола с 1,2-ди(тозилокси)этаном (схема 1.2). Гигроскопичные кристаллы были получены через 24 ч при температуре от -20°C, выход составил 28% [15].

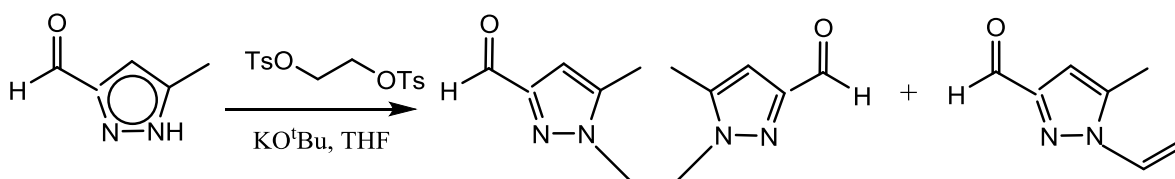


Схема 1.2

n-Толуолсульфокислота может использоваться также и в синтезе мультитопных лигандов. Так, например, в работе [16] был описан синтез 1,1,3,3-*тетра*кис(пиразол-1-ил)пропана при нагревании *бис*(диметил)ацеталя янтарного альдегида с 4 моль пиразола в присутствии гидрата *n*-толуолсульфокислоты.

Наиболее распространенным методом синтеза пиразолсодержащих хелатирующих лигандов является взаимодействие дигалогенпроизводных с соответствующими гетероциклами в условиях межфазного катализа.

Бис(азолил)метаны были получены реакцией азолов с дихлорметанами в присутствии катализаторов межфазного переноса (Bu_4NHSO_4 , $\text{Et}_3\text{PhCH}_2\text{NCl}$) [17]. В первом случае с катализатором тетрабутиламмоний

бисульфатом межфазный катализ осуществлялся на границе раздела фаз жидкость-жидкость, и в качестве основания использовался 50%-ный раствор гидроксида натрия. Во втором случае катализатором служил триэтилбензиламмоний хлорид, и межфазный катализ осуществлялся на границе жидкость-твердая фаза с основанием – смесь K_2CO_3 и KOH (схема 1.3). Таким образом, в обоих случаях достигнуты высокие выходы продуктов из пиразола и 3,5-диметилпиразола. В более поздней работе [18] сообщается, что для имидазола и 1,2,4-триазола более эффективным оказалось использование водного раствора основания, а для бензимидазола – твердого основания.

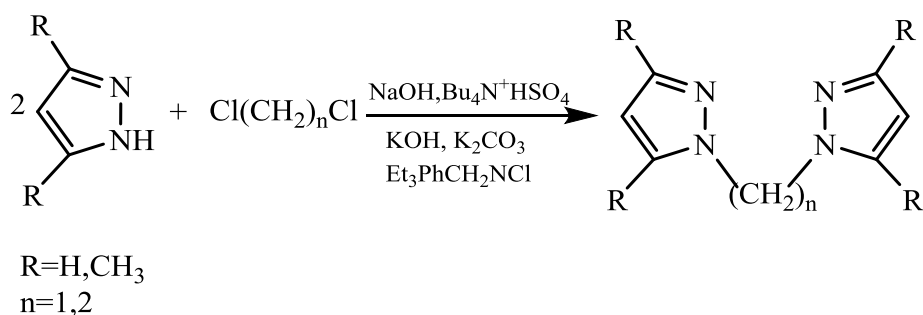


Схема 1.3

В работе [19] в условиях межфазного катализа были получены соединения, имеющие в пиразольных циклах различные функциональные группы (Br, NO_2 , NH_2). Реакцию проводили с водным раствором гидроксида натрия и катализатором тетрабутиламмоний бромидом (Bu_4NBr).

Метод межфазного катализа имеет ряд недостатков: большая продолжительность синтеза, высокая стоимость межфазных катализаторов и необходимость применения метода колоночной хроматографии для выделения продуктов реакции в случае образовании смеси изомеров.

Пиразолсодержащие лиганды могут быть получены реакцией алкилирования в суперосновной среде. Например, при алкилировании азотсодержащих гетероциклов – феноксазина, фенотиазина [20], имидазола, бензимидазола [21], а также ароматических аминов [22] и др. эта методика позволяет получить продукты с хорошими выходами.

Авторами работы [23] предлагается новый способ синтеза бис(азолил)метанов в суперосновной среде КОН-ДМСО. Бис(бензотриазол-1-ил)метан получен взаимодействием бензотриазола и дибромметана (схема 1.4). Содержание щелочи, взятой для реакции, оказывает большое влияние на выход продукта. Например, снижение количества КОН от 2 до 1,5 моль на 1 моль исходного бензотриазола позволяет увеличить выход продукта с 17 до 89% при одинаковой температуре (60 °С).

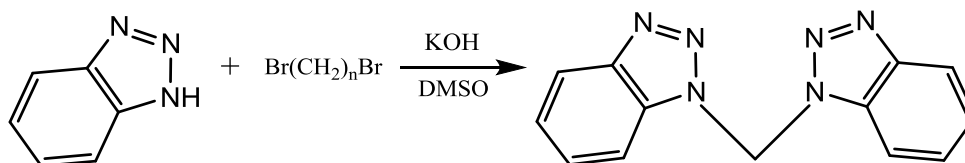


Схема 1.4

В работе [18] эта же среда (КОН-ДМСО) была применена для синтеза первых несимметричных бис(пиразол-1-ил)этанов, а также лигандов с двумя разными гетероциклами – производных (пиразол-1-ил)(бензотриазол-1-ил)метана. (Пиразол-1-ил)(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан (I, схема 1.5) был получен при взаимодействии 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразола с пиразолом в суперосновной среде. Аналогично при взаимодействии 1-хлорметилбензотриазола с пиразолами были выделены (пиразол-1-ил)(бензотриазол-1-ил)метаны (II и III, схема 1.5). Выходы составили 65-85% (схема 1.5).

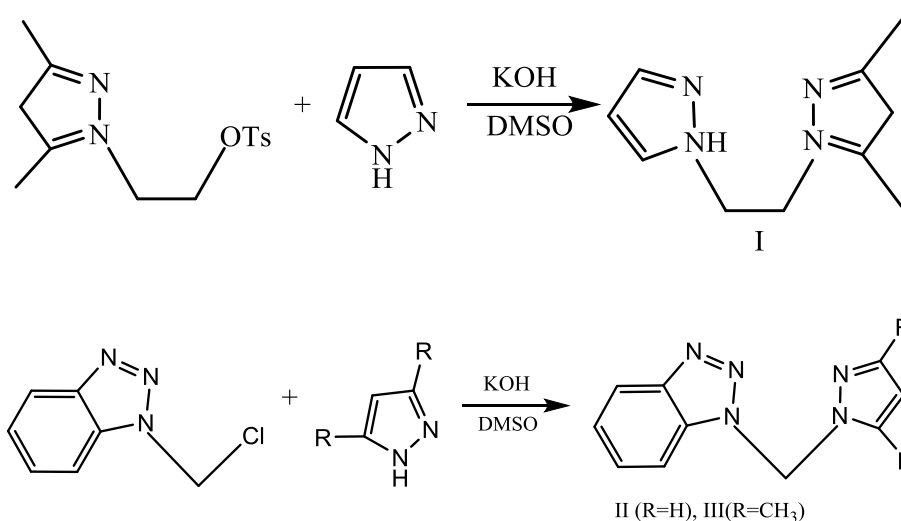


Схема 1.5

Помимо общих способов получения производных пиразола, описанных выше, существуют еще несколько других, но их применение встречается реже.

1.1.1 Получение производных пиразола, содержащие дополнительные донорные атомы в линкере между гетероциклами

Лиганды, которые содержат, кроме атомов азота пиразольных циклов, дополнительные донорные атомы в линкере между гетероциклами, способны образовывать комплексы с большим числом металлов, так как эти атомы могут обладать сродством к тем металлам, к которым азот в пиразольных циклах не обладает, в отличие от соединений без дополнительных донорных атомов. Структура таких соединений может быть весьма интересной и разнообразной.

В статье [24] авторами описан синтез соединений, содержащих дополнительные атомы серы, кислорода или азота. По реакции нуклеофильного замещения галогена на пиразолил с соответствующим дихлорпроизводным получают 1,5-*бис*(3,5-диизопропилпиразол-1-ил)-3-оксапентан и 1,5-*бис*(3,5-диизопропилпиразол-1-ил)-3-азапентан (схема 1.6). Однако из-за протекания конкурирующих процессов элиминирования 1,5-*бис*(3,5-диизопропилпиразол-1-ил)-3-тиапентан может быть получен только в две стадии. На первой стадии 1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразол реагирует с тионилхлоридом в хлороформе в течение 4 часов. В результате получается 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметилпиразол гидрохлорид, который потом (вторая стадия) растворяют в 50% этиловым спирте и смешивают с $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в присутствии NaOH. При выделении продукта требуется использование колоночной хроматографии.

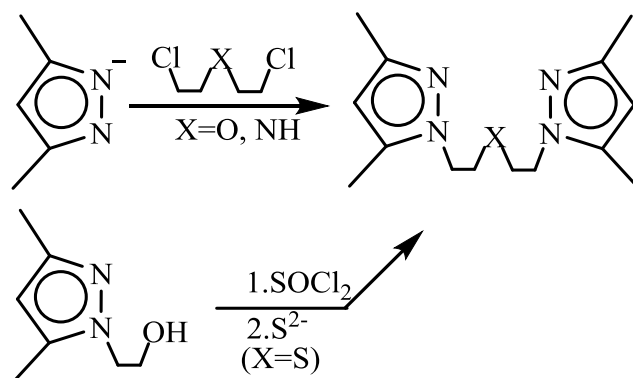


Схема 1.6

Авторами работы [25] были синтезированы лиганды, содержащие от одного до трех атомов кислорода в линкере между пиразольными циклами. Реакции проводили в сеперосновной среде (KOH-ДМСО), а качестве алкилирующего агента использовали 1,5-дибром-3-оксапентан, 1,8-дибром-3,6-диоксооктан, 1,11-дибром-3,6,9-триоксаундекан.

В работе [26] подробно описан синтез получения пиразолсодержащего лиганда с двумя атомами серы в линкере между гетероциклами. Синтез состоит из нескольких стадий (схема 1.7):

1. Получение N-гидроксиэтилпроизводного 3,5-диметилпиразола смешиванием при охлаждении до 15°C спиртовых растворов 2-этоксиэтилгидразина и 2,4-пентандиона.

2. Тозилирование полученного спирта. Для этого к смеси его с *n*-толуолсульфонилхлоридом добавляют воду и ацетон, затем при охлаждении на льду прикапывают раствор гидроксида натрия. Далее смесь нагревают, при этом часть растворителя испаряется, и продукт начинает выпадать в осадок.

3. Конденсация тозилат-производного с 1,2-этандитиолом в присутствии водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь при комнатной температуре перемешивают в течение нескольких часов, после чего происходит осаждение продукта.

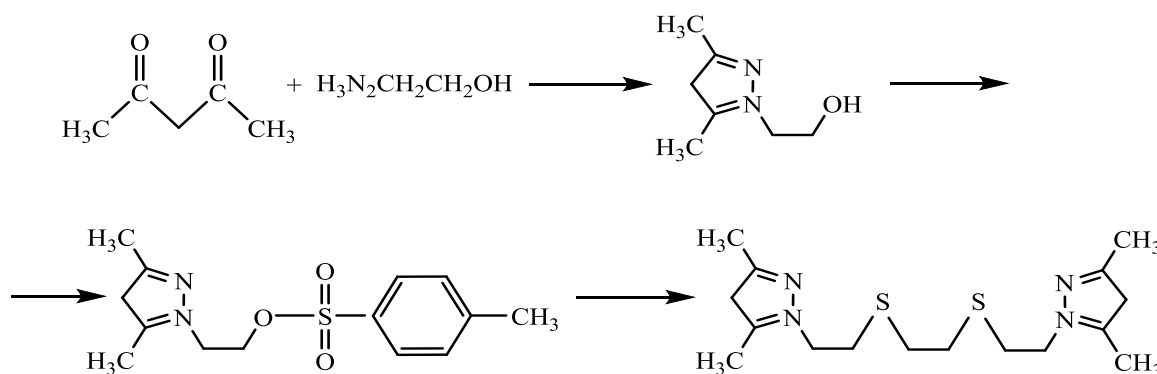


Схема 1.7

В последнее время химия гемилабильных лигандов широко изучается в связи с их потенциальным применением в катализе.

Понятие «гемилабильные лиганды» вводится авторами статьи [27] для лигандов, имеющие дополнительные донорные атомы. Это определение подразумевает под собой различные возможности координирования металлов, благодаря наличию атомов кислорода, серы или азота в линкере между гетероциклами. Донорные центры в таких соединениях обладают различной силой по отношению к координируемому атому (лабильные и инертные). Согласно обзору П. Браунштейн и Ф. Науд [27], есть три вида гемилабильности. Первый тип - лабильный донорный атом то координирует, то декоординирует атом металла. Второй тип – внутримолекулярная конкуренция между группами доноров одного лиганда, либо между группами доноров двух индентичных лигандов. Третий тип обусловлен наличием посторонних реагентов. Авторами работы [27] был синтезирован 1,5-бис(3,5-диметилпиразол-ил)-3-тиапентан по реакции 1-(2-меркаптоэтил)-3,5-диметилпиразола и 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразола в присутствии водного раствора NaOH (схема 1.8).

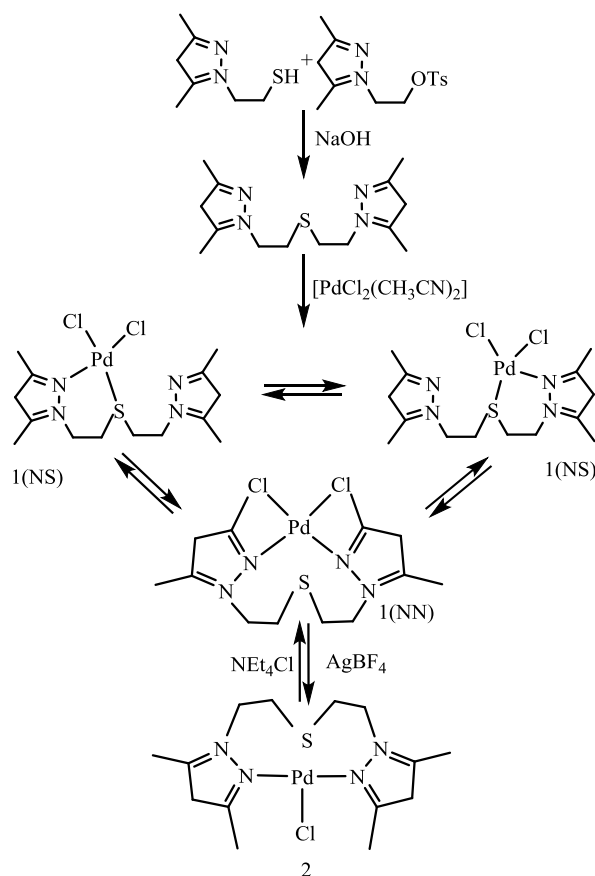


Схема 1.8

Также в этой работе авторы описали все возможные координации полидентантных лигандов: две бидентатные координации (NN и NS) и тридентатная координация (NSN). Показали гемилабильные свойства лиганда, скоординированного на Pd^{2+} . В комплексе 1 при комнатной температуре типы координации NN и NS чередуются – это второй тип гемилабильности. Комплекс 2 (где лигандом является 1,5-бис(3,5 – диметилпиразол-ил)-3-тиапентан с координацией NSN) получают из 1 путем введения в реакцию AgBF_4 . Когда соединение 2 кипятили с обратным холодильником в растворе Et_4NCl в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1), получили комплекс 1. Это третий тип гемилабильности.

1.2. Способы получения и свойства тиоэфиров

1.2.1 Способы получения алкантиолов

Серусодержащие органические соединения, в частности, тиолы находят широкое применение в промышленности, сельском хозяйстве, в

медицине и т.д. Первый алкантиол – этантиол – был синтезирован Цейзе в 1924 г. [28]. Впервые значительные количества алкантиола (приблизительно 1 тонна бутантиола) были получены на небольшой установке Вашингтонского университета во время Первой мировой войны [28]. Тогда же было предложено использовать бутантиол в качестве агента, маскирующего действие отравляющих веществ. Тиолы имеют крайне неприятный запах, их (например, изопентантиол) используют как добавку к природному газу для обнаружения утечки газов в жилых помещениях.

Авторы работы [29] проводили синтез *n*-пропантиола-1 взаимодействием 1-бромпропана с сульфидом натрия в суперосновной среде КОН/ДМСО при температуре 90-100 °С. Выход составил 94% (схема 1.9).

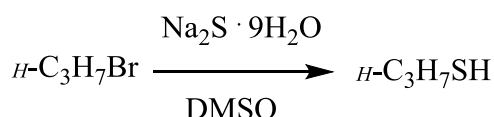
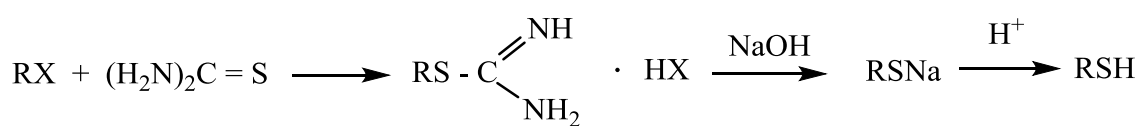


Схема 1.9

Алкантиолы можно получать разными методами [28], в частности взаимодействием галогеналканов с тиомочевинной в спиртовой среде [28]. Полученная соль алкилизотиурония разлагается под действием щелочи с образованием алкантиолята щелочного металла, который при подкислении превращается в тиол (схема 1.10).



R - алкил, X - галоген (Cl или Br)

Схема 1.10

1.2.2 Получение тиоэфиров алкилированием и арилированием сероводорода, меркаптанов и их солей

Одним из наиболее эффективных способов синтеза симметричных тиоэфиров до сих пор является алкилирование щелочных солей сероводорода галогеналканами [28]. Две стадии этой реакции по сути представляют собой

единый тип S_N2 замещения при насыщенном углеродном атоме с использованием в качестве нуклеофила сульфид- или тионат-анионов (схема 1.11).

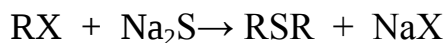
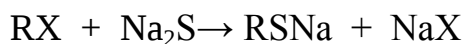


Схема 1.11

Для получения вицинальных дитиоэфиров применяют дигидротиилирование алкинов (схема 1.12).

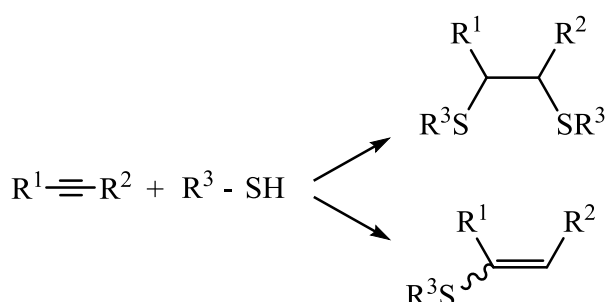


Схема 1.12

В статье [30] исследовали влияние растворителя на выход продукта в реакции алкина с тиолом без использования металлсодержащих катализаторов. В качестве растворителей были использованы ТГФ, MeOH, H₂O. Наибольший выход продукта (80%) был получен при использовании водной среды. Так, 1,2-бис(*n*-толулсульфонил)гексан был получен взаимодействием 1-гексина (1 ммоль), с 4-метилфенилтиолом (2,4 ммоль) в течение 24 ч при комнатной температуре (схема 1.13).

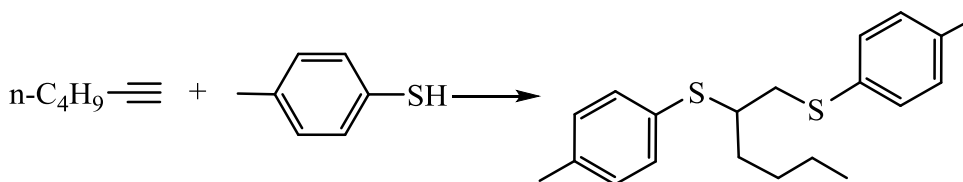


Схема 1.13

Вицинальные дитиоэфиры были использованы как лиганды в комплексах с цирконием и титаном для полимеризации [30-32] и гидроаминирования алкенов [33].

В работе [34] описан метод получения тиоэфиров из различных арил/алкилгалогенидов с использованием гетерополиокислоты, которая является простым, дешевым и надежным катализатором (схема 1.14).

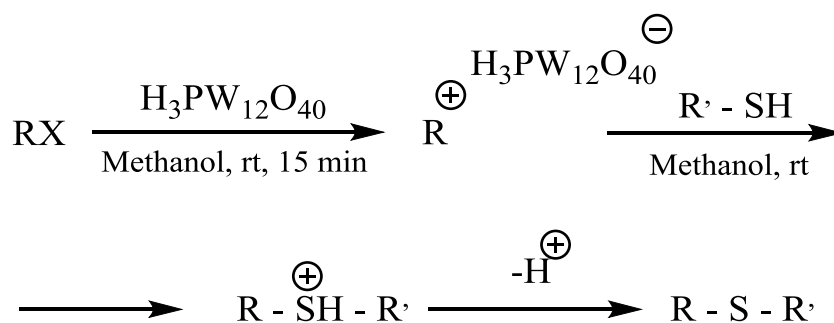


Схема 1.14

Авторы [34] проводили реакции иодбензола с тиофенолом с несколькими гетерополиокислотами: фосфоровольфрамовой, фосформолибденовой, вольфрамокремниевой и молибденокремниевой. Реакции проводили при комнатной температуре с использованием метанола в качестве растворителя (схема 1.15).

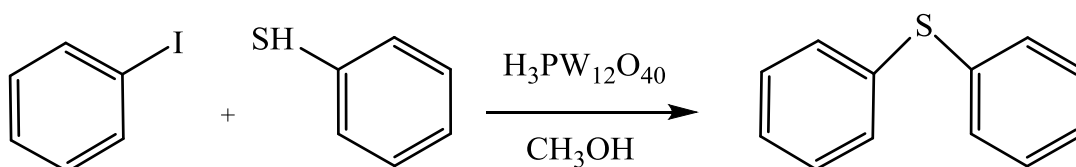


Схема 1.15

Из всех этих кислот лучшим катализатором, обеспечивающим высокие выходы тиоэфиров, оказалась фосфоровольфрамовая кислота. Катализатор может быть выделен выпариванием растворителя или путем центрифугирования. Остаток затем промывали диэтиловым эфиром и высушивали 1 ч при 100°C. Катализатор можно повторно использовать в течение шести циклов. Также авторы [34] пытались проводить процесс без катализаторов, но желаемых результатов не достигли.

Этот же тиоэфир был синтезирован авторами работы [35] перемешиванием при 130°C в атмосфере N₂ в ДМСО (2,0 мл) смеси арилиодида (2,0 ммоль), тиоцианата калия (1,5 ммоль), нанопорошка CuO (5,0% мол), и KOH (2,0 экв) (схема 1.16). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Когда реакция завершалась, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой несколько раз промывали водой и высушивали Na₂SO₄. Растворитель и летучие вещества полностью удаляли под вакуумом с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле; выход продукта составил 94%.

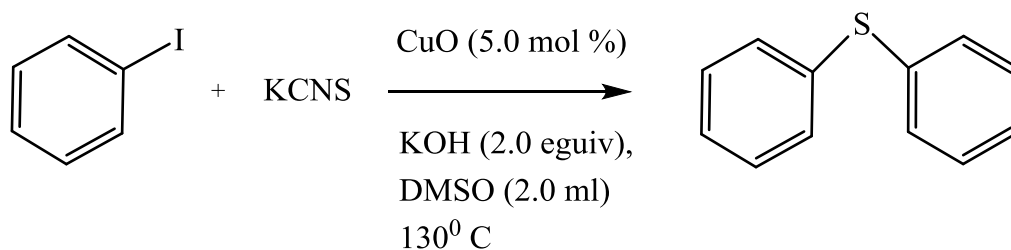


Схема 1.16

Авторы [35] сообщают, что использование тиоцианата калия позволяет избежать неприятного запаха тиолов при синтезе различных симметричных диарилowych тиоэфиров. При этом соответствующие продукты получаются с высокими выходами.

2-[(Арил)метил]тио-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин был синтезирован в работе [36] путем получения натриевой соли 2-меркаптоимидазо[4,5-*c*]пиридина из 3,4-диаминопиридина, которую затем обрабатывали подходящим алкилирующим агентом в течение нескольких часов в DMF (схема 1.17).

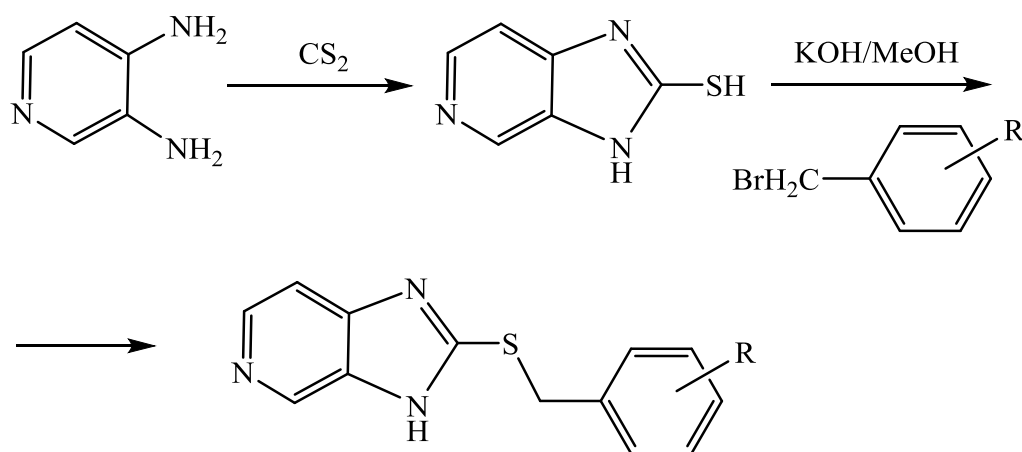


Схема 1.17

С другой стороны, 2-[(арил)метил]тио-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин получали путем нагревания смеси диаминопиридина и О-этилдитиокарбоната калия в воде в течение 8 ч с последующим алкилированием при $-15\text{ }^\circ\text{C}$ [36]. Оба метода дали желаемые продукты с выходами 46-78%.

В статье [37] описывается простой синтез тиоэфиров, заключающийся в реакции органических галогенидов с тритиокарбонатом натрия (схема 1.18).

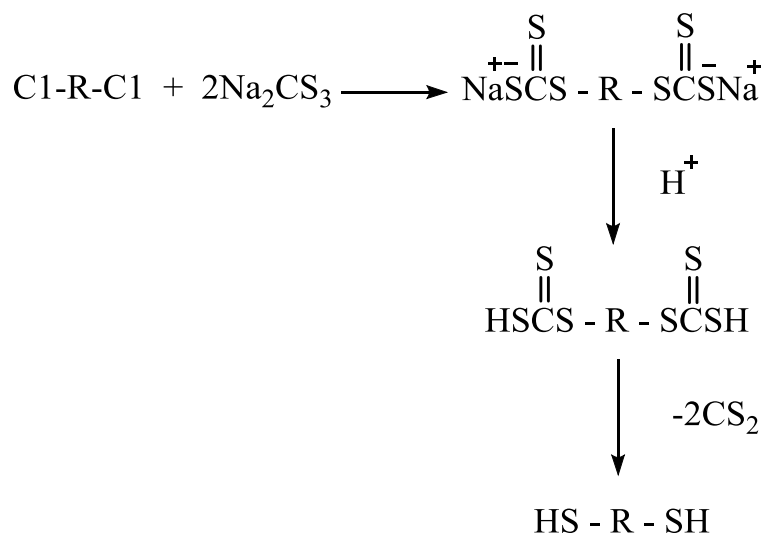


Схема 1.18

Предварительно получали водный раствор тритиокарбоната натрия: сульфид натрия (1030 г, 4,3 моль) растворяли в 500 мл воды при $30\text{ }^\circ\text{C}$. К этому раствору добавляли 356 г (4,7 моль) сероуглерода. Реакционную смесь

нагревали до 40°C и перемешивали в течение 6 ч. Избыток сероуглерода выпаривали при пониженном давлении. Полученную темно-красную жидкость разбавляли до 2 л с получением 33%-ного раствора. Далее галогенид добавляли по каплям к водному раствору тритиокарбоната натрия при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1-5 ч. Смесь экстрагировали эфиром, промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Так были получены 1,4-бутантиол, β,β-димеркаптодиэтиловый эфир, триглицоль димеркаптан, бензилмеркаптан [37].

1.2.3 Синтез тиоэфиров из тиокарбонильных соединений

Тиокарбонильные соединения могут быть превращены в тиоэфиры двумя способами: а) путем алкилирования по атому серы; б) путем присоединения металлоорганического реагента по C=S-связи. В первом случае наиболее типичным примером является образование при алкилировании тиомочевинной изотиуриониевой соли, которую затем гидролизуют до тиолата и одновременно алкилируют действием щелочи и галогеналкила [28] (схема 1.19).

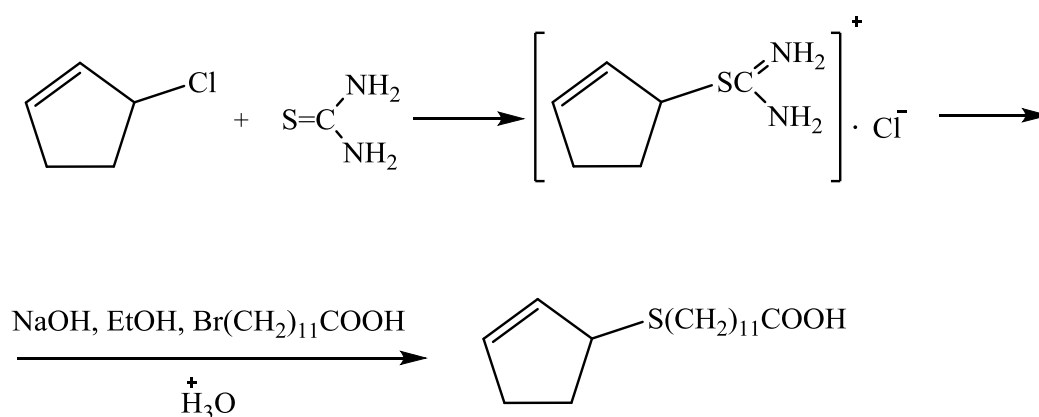


Схема 1.19

Диизотиуриониевые соли получают в результате реакции тиомочевинной с α,ω-дибромалканами, содержащих от трех до двенадцати метиленовых групп

[38]. Так, авторами работы [38] был получен ряд солей диизотиурония, которые имеют ингибирующие свойства по отношению к определенным раковым клеткам. Относясь к общему типу полиметилен- α,ω -диполярных соединений, диизотиуронивые соли являются перспективными субстратами для синтеза органических сульфидов.

В качестве растворителей были использованы этанол, *n*-бутанол, изоамиловый спирт и толуол. Авторами было обнаружено, что при использовании этанола в качестве растворителя были получены соли с высокими выходами (95%) и с высокой степенью чистоты.

Получение солей изотиоурония прямым действием тиомочевины и галогеноводородов на спирты, впервые описаное Стивенсоном и усовершенствованное Джонсоном, в работе [39] описывается как стадия в синтезе меркаптанов (схема 1.20).

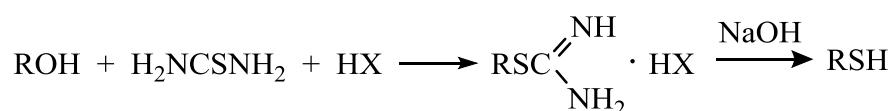


Схема 1.20

Авторы проводили эксперименты, сравнивающие хлороводородную и бромистоводородную кислоты в этой реакции. При этом большим преимуществом было использование бромистоводородной кислоты для получения меркаптанов, например, *n*-додецилмеркаптан получали с 77-90% выходом из *n*-додецилового спирта, тиомочевины и 48% бромистоводородной кислоты после семи часов взаимодействия; в то время как при использовании соляной кислоты получали продукт с выходом лишь 24%.

Диарилловые тиоэфиры могут быть получены с помощью катализируемого медью кросс-сочетания между арилгалогенидами и тиацетамидами с использованием Cs_2CO_3 в качестве основания и ДМСО- H_2O как растворителя при 120 °C [40]. Диарилловые тиоэфиры привлекли особое внимание, поскольку диарилсульфидные фрагменты присутствуют в

молекулах многих лекарственных средств, биологически активных веществ и полимерных материалов [40].

Традиционные методы синтеза диарилowych тиоэфиров путем конденсации с тиолами, арилгалогенидами часто требуют жестких условий реакции, применения сильных оснований и повышенных температур. Однако эти методы не подходят для соединений, содержащих функциональные группы, чувствительные к таким воздействиям. Чтобы преодолеть эти недостатки, значительное внимание было сосредоточено на использовании переходных металлов, катализирующих кросс-сочетание между тиолами и арилгалогенидами.

Главным недостатком методик, основанных на реакции тиолов с арилгалогенидами, является использование летучих и дурно пахнущих тиолов. Кроме того, некоторые тиолы являются слишком дорогостоящими.

Авторы статьи [41] исследовали взаимодействие иодбензола с соединениями, содержащими тиамидную группировку, для синтеза дифенилтиоэфира. Иодид меди(I) применялся как катализатор, а ДМСО – в качестве растворителя (схема 1.21). С целью повышения выхода целевого продукта авторы заменяли тиомочевину на аминотиомочевину и *N,N'*-диметилтиомочевину, но желаемого выхода продукта не было достигнуто. Также проводились реакции, в которых в качестве источника серы использовался тиацетамид, сходный по структуре с тиомочевинной. Выходы продуктов увеличились до 80%, а с бензотиомочевинной – до 59%.

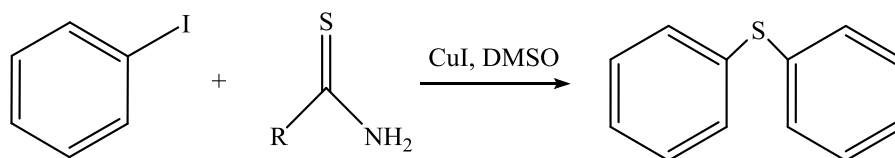


Схема 1.21

Далее авторы применяли различные растворители в реакции иодбензола с тиацетамидом. Было обнаружено, что достаточно высокие

выходы (80% и 50%) дифенилтиоэфира достигаются в ДМСО и ДМФА, в то время как продукт не образуется в диоксане и воде. Повышенный выход наблюдается при использовании смешанного растворителя ДМСО-Н₂O (2:1, 83%) или ДМФА-Н₂O (2:1, 57%). Таким образом, оптимальным для синтеза диарилowych тиоэфиров является применение 10 мольных % иодида меди(I) в качестве катализатора, 2,5 эквивалента арилгалогенида в качестве реагента, тиамида в качестве источника серы (1,0 экв), смеси диметилсульфоксид-вода (2:1) как растворителя. В качестве основания целесообразно использовать карбонат цезия, проводя реакцию при 120 °С.

Тиомочевину в качестве источника серы использовали также авторы статьи [42], проводя синтез 1-арил-4-хлор-5-[R-сульфанилметил]-1*H*-имидазолов (схема 1.22).

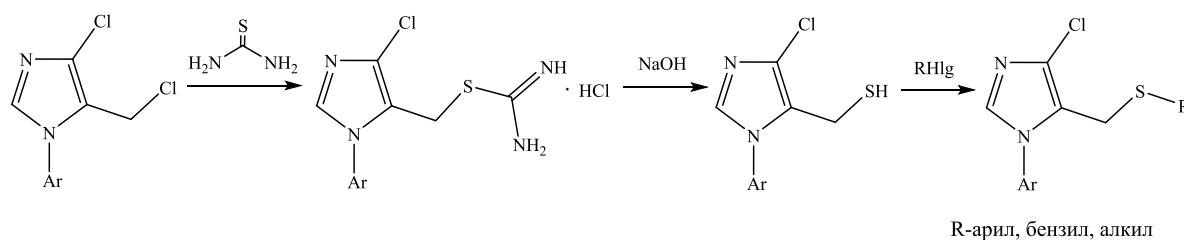


Схема 1.22

Взаимодействием 1-арил-4-хлор-5-хлорметил-1*H*-имидазола с тиомочевинной в кипящем диоксане получили соли тиурония с выходом 80-89 %. Реакция солей тиурония со спиртовым раствором гидроксида натрия при комнатной температуре приводит к (1-арил-1*H*-имидазол-5-ил)метантиолам. Последние были выделены в виде твердых частиц, практически не обладающих запахом меркаптанов. Реакция (1-арил-1*H*-имидазол-5-ил)метантиолов с метилиодидом в спиртовом растворе в присутствии гидроксида натрия дает продукты с выходом 80-86%.

1.3 Окисление тиоэфиров

Продукты окисления тиоэфиров – сульфоксиды и сульфоны являются синтетически полезными промежуточными соединениями для получения химических реагентов и биологических активных веществ. Сульфоксиды также представляют интерес в качестве флотореагентов, экстрагентов редких металлов, селективных растворителей [43].

Окисление тиоэфиров до сульфоксидов, а затем до сульфонов является универсальным методом их получения (схема 1.23).

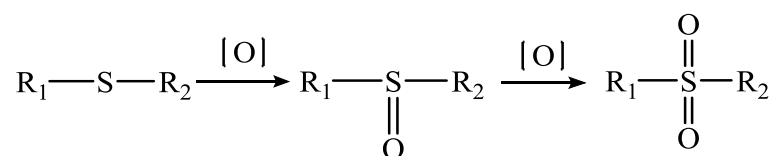


Схема 1.23

Одним из важных представителей сульфоксидов является диметилсульфоксид (ДМСО) - биполярный апротонный растворитель, который нашел широкое применение в различных областях химии, а также в качестве лекарственного средства. Впервые ДМСО был синтезирован в 1866 г. российским химиком Александром Зайцевым путем окисления диметилсульфида азотной кислотой.

Если окисление тиоэфиров требуется остановить на первой стадии получения сульфоксидов, то процесс проводят в мягких условиях - обычно при низких температурах, строго дозируя используемый окислитель и подбирая оптимальный растворитель.

В качестве окислителей используется пероксид водорода (H_2O_2) в различных средах и с различными каталитическими добавками [44]; органические надкислоты [45]; различные типы галогенсодержащих окислителей, в том числе свободные галогены [45]; азотная кислота и другие азотсодержащие окислители; свободный кислород и более сложные реагенты [46].

1.3.1 Окисление тиоэфиров пероксидом водорода в присутствии катализаторов

Интерес к пероксиду водорода и его производным как к окислителю за последние несколько лет существенно вырос. В отличие от других окислителей, пероксид водорода хорошо подходит для проведения жидкофазных реакций, благодаря его растворимости в воде и во многих органических растворителях [47, 48]. Кроме того, в качестве побочного продукта в реакции окисления образуется только вода (схема 1.24).

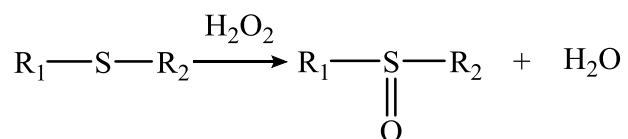


Схема 1.24

Водный раствор пероксида водорода является безопасным при хранении, эксплуатации и транспортировке, и относительно дешевым окислителем. Наиболее часто процесс окисления ведут в присутствии металлокомплексных катализаторов [43, 49-52].

В статьях [53, 54] описывается окисление тиоэфиров пероксидом водорода в различных растворителях.

Селективное окисление тиоэфиров до сульфоксидов и сульфонов проводили авторы статьи [55], используя 30 %-ный водный пероксид водорода (10 ммоль) и катализатор Si-V10-2 (0,019 г, 0.043 ммоль ванадия). В качестве модельного реагента был использован тиоанизол (10 ммоль) (схема 1.25).

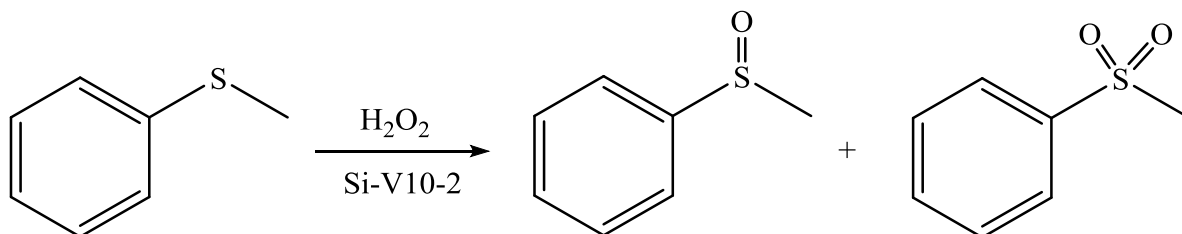


Схема 1.25

Реакцию окисления проводили при комнатной температуре в периодическом реакторе с магнитной мешалкой в течение 20 минут. Продукты анализировали с помощью газовой хроматографии. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (10 мл). Добавляли этилацетат (10 мл), и полученный раствор сушили над безводным сульфатом натрия, упаривали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% этилацетата в гексане) с получением чистого сульфоксида. Подобный способ был применен и для селективного [55] синтеза сульфонов. В этом случае использовали 2,3 мл 30%-ного водного раствора H_2O_2 (20 ммоль). Таким способом были получены различные сульфоксиды и сульфоны с высокими выходами [55].

Авторы другой работы [56] проводили эту реакцию, используя в качестве катализатора оксид хрома (VI) и иодную кислоту в ацетонитриле. Последний был выбран как наиболее подходящий растворитель, поскольку в большинстве других органических растворителей (CH_2Cl_2 , этилацетат) оксид хрома (VI) растворяется плохо.

Также тиоанизол был окислен до соответствующего сульфоксида пероксидом водорода без катализаторов в метаноле и ацетоне [57]. причем авторы сообщают, что использование метанола в качестве растворителя уменьшает продолжительность реакции от 24 до 18 ч.

Простой и эффективный способ окисления тиоэфиров до сульфонов с использованием пероксида водорода и катализатора, содержащего Mo(VI) , предложили авторы статьи [57]. Смесь 4 ммоль тиоэфира, 4 эквивалентов 30%-ного водного раствора H_2O_2 (1,92 г), 10 мл CH_3OH и $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,49 г) перемешивали при комнатной температуре. Затем протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения процесса метанол упаривали, реакционную смесь промывали NaHCO_3 и экстрагировали диэтиловым эфиром. Продукт очищали колоночной хроматографией.

Разнообразные соединения серы были выборочно окислены до соответствующих сульфоксидов с помощью H_2O_2 и HNO_3 с использованием твердого кислотного катализатора, состоящего из 84,5% TiO_2 и 15,5% $[\text{Ti}_4\text{H}_{11}(\text{PO}_4)_9] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n = 1-4$) [58].

Для окисления тиоэфиров также применяют различные смешанные каталитические системы, например: $\text{Ti} / \text{H}_2\text{O} / (R, R)$ -дифенилэтан-1,2-диол [59], $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{SeO}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ [60], $(\text{Bu}_4\text{N})_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}] / \text{FAP} / \text{мочевина}-\text{H}_2\text{O}_2$ [61], $\text{KNO}_3-\text{PyHBr}_3 / \text{Br}_2$ [62].

1.3.2 Окисление тиоэфиров с использованием галогенпроизводных

Молекулярные галогены, такие, как бром, с органическими тиоэфирами образуют соли галосульфония [63], которые затем гидролизуются до сульфоксидов (схема 1.26).

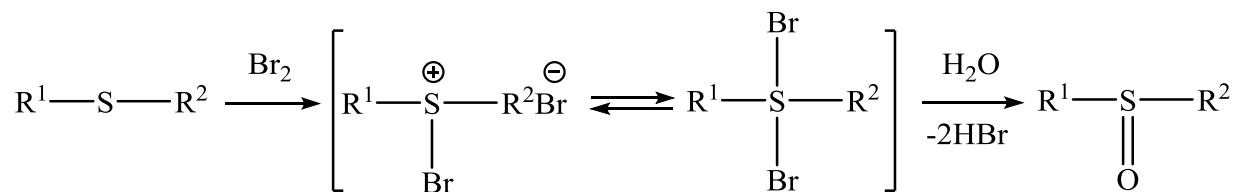


Схема 1.26

В статье [64] проводили окисление тиоэфиров до сульфоксидов бромом в безводных условиях. Авторы обнаружили, что добавление гексабутилдиастанноксана (HBDS) в реакционную смесь приводит к сульфоксидам с высокими выходами без побочного продукта (сульфона), даже в присутствии избытка реагента (схема 1.27). Эта методика особенно полезна для синтеза тиоэфиров, имеющих длинные гидрофобные алкильные цепи и плохо растворяющихся при окислении в воде или органических растворителях.

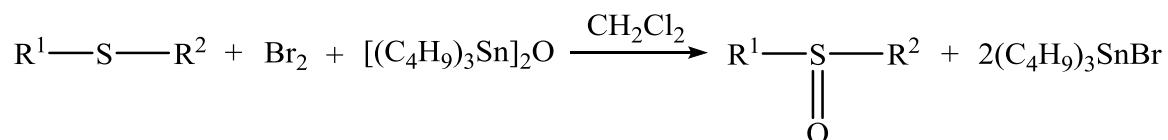


Схема 1.27

Самый большой недостаток использования молекулярного брома при окислении тиоэфиров заключается в образовании побочных продуктов, таких, как сульфоновые или сульфиновые кислоты и бромзамещенные сульфиды или сульфоны. Эти недостатки можно устранить путем проведения окисления в подходящих условиях. Так, например, авторы статей [65, 66] использовали комплекс гексаметилентетрамин-Br₂ (НМТАВ), в то время как другие исследователи [67] использовали комплексы брома с третичными аминами (например, пиридин или 1,4-диазацикло[2.2.2]октан (ДАБЦО)) в качестве акцепторов HBr.

В случае окисления арилтиоэфиров молекулярным хлором в уксусной кислоте и воде [68] реакция приводит к соответствующему сульфоксиду с приемлемыми выходами (схема 1.28).

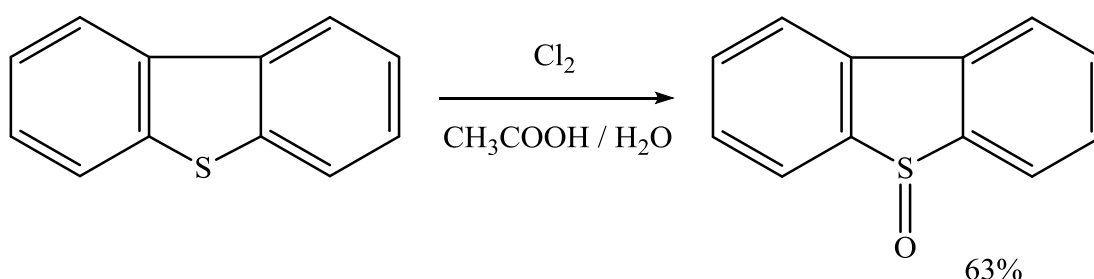


Схема 1.28

В химической литературе существует сравнительно мало примеров использования молекулярного иода для окисления тиоэфиров, так как реакция протекает относительно медленно. В статье [69] сообщается об окислении тиоэфиров иодом при катализе карбоксилат-ионом. Эта реакция происходит через образование промежуточного комплекса сера-иод, который впоследствии подвергается гидролизу, что приводит к соответствующему сульфоксиду (схема 1.29).

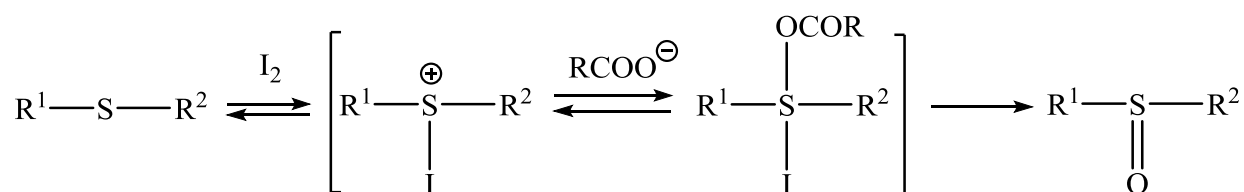


Схема 1.29

Использование дихлорида иодбензола в реакции с алифатическими, ароматическими или гетероциклическими тиоэфирами приводит к соответствующим сульфоксидам с высокими выходами [70]. Так, 9,9-диэтилтиоксантен был окислен до соответствующего сульфоксида с 88%-ным выходом (схема 1.30), в то время как для синтеза 9,9-дибензилпроизводных этот способ не привел к успеху, вероятно, из-за стерических эффектов фенильных групп [70].

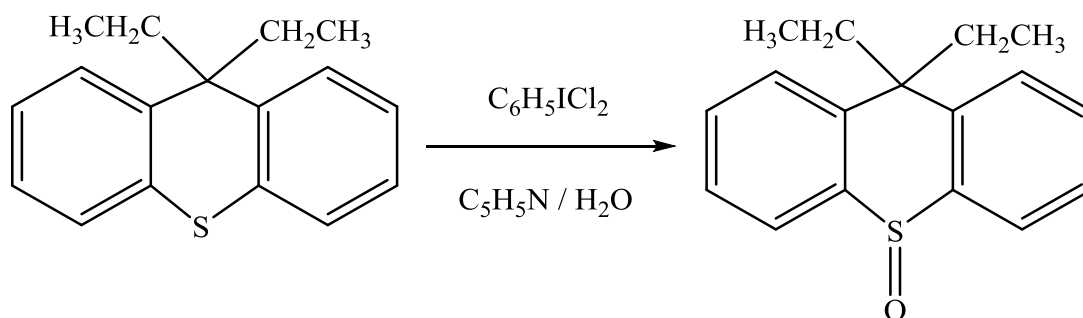


Схема 1.30

Сульфурилхлорид окисляет тиоэфиры в сульфоксиды при низких температурах, при комнатной температуре окисление происходит в присутствии влажного силикагеля в дихлорметане [63], [71].

В статье [72] описан способ получения 4,4-дихлордифенилсульфоксида путем одновременного хлорирования и окисления дифенилсульфида сульфурилхлоридом. Эта процедура заключается в использовании раствора SO_2Cl_2 в четыреххлористом углероде в присутствии хлорида алюминия при $0-5^\circ C$ (схема 1.31). 4,4-Дихлордифенилсульфоксид используется в производстве серосодержащие полимеров [72].

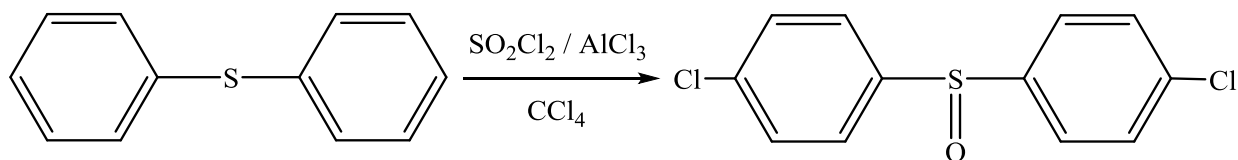


Схема 1.31

1.4 Методы функционализации пиразольных циклов

1.4.1 Иодирование

Многие производные пиразола являются основой для создания широкого круга фармацевтических и агрохимических препаратов, обладают антимикробной, антивирусной, противоопухолевой, антигистаминной, антидепрессантной и другими видами биологической активности. Окислительное иодирование замещенных N-метилпиразолов изучалось в работе [73]. Метилвые эфиры 1-метилпиразол-3- и 1-метил-пиразол-5-карбоновой кислоты при взаимодействии с 1 эквивалентом иодирующей смеси I_2 -HIO₃ дают эфиры 4-иод-1-метилпиразолкарбоновых кислот с высокими выходами (78-91%), в то время как с двумя эквивалентами иодирующей смеси 1-метилпиразол-5-карбоновая кислота образует диодэфир с выходом 85% (схема 1.32).

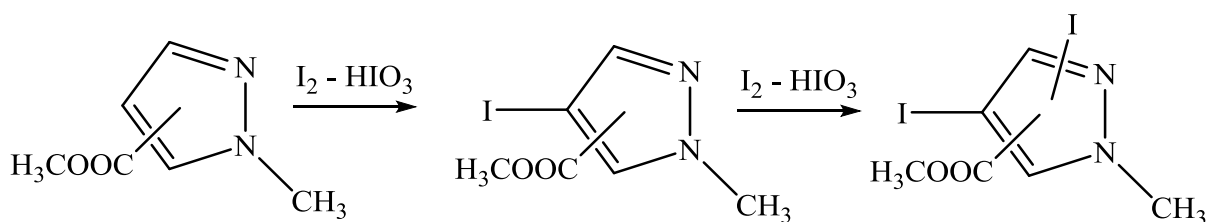


Схема 1.32

При иодировании пиразола, содержащего две карбоксильные группы в положениях 3 и 5, образуется диметил-4-иодо-1-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат с выходом 75%. Метилвый эфир 1-метилпиразол-4-карбоновой кислоты в условиях окислительного иодирования реагирует

неоднозначно. При избытке смеси I_2-HIO_3 одновременно с ожидаемым эфиром 3,5-дииод-1-метилпиразол-4-карбоновой кислоты получаются продукты замещения по положению 4 (схема 1.33).

Также авторами публикации [73] была изучена возможность окислительного иодирования 4-формил- и 4-ацетилпиразолов.

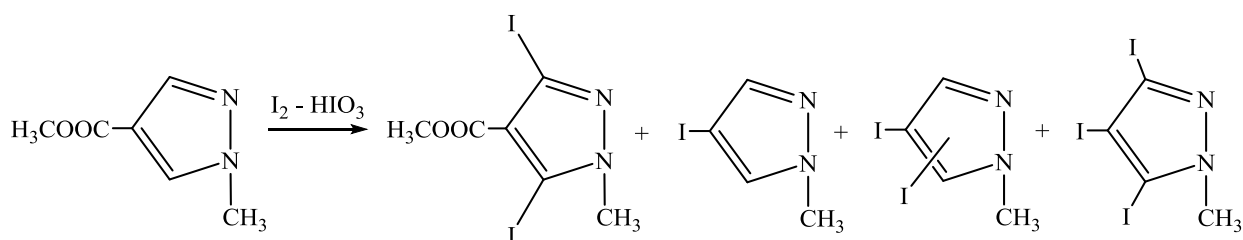


Схема 1.33

Формилпроизводные, подобно соответствующим кислотам, подвергаются заместительному иодированию. Так, 4-формил-1,3-диметил- и 4-формил-1,5-диметилпиразол образуют с одним эквивалентом I_2-HIO_3 преимущественно 4-иодпиразолы наряду с небольшими количествами исходных альдегидов и соответствующих метилиодпроизводных.

В более поздней работе [74] эти же авторы проводили иодирование пиразолов, содержащих амидную, ацильную, бензоильную группы, а также хлор. Исключительная легкость иодирования в положение 4 позволяла рассчитывать на галогенирование пиразолов, содержащих в положениях 3 и 5 не только сильные электроноакцепторные, но и некоторые способные вообще присоединять галоген ненасыщенные группы. Так, пиразолил-5-ацетиленовый спирт иодировался без затрагивания тройной связи при $20^\circ C$ в течение 3 часов, образуя 4-иодпроизводное с выходом 69% (схема 1.34).

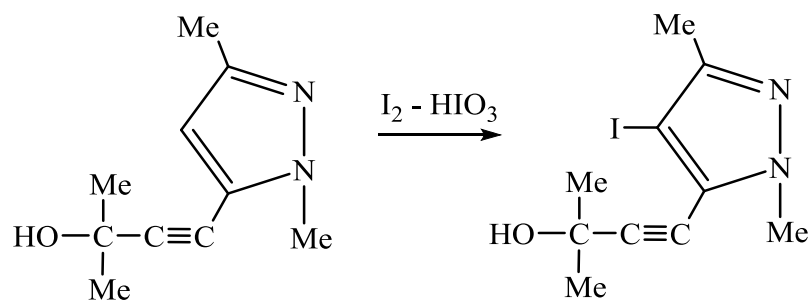


Схема 1.34

Иодирование ароматических нитросоединений суперактивным реактивным реагентом ("I⁺") на основе хлорида иода описывается в статье [75]. Авторы сообщали, что раствор, образующийся после реакции хлорида иода и Ag₂SO₄ в H₂SO₄, обладает чрезвычайно высокой иодирующей способностью при действии на нитробензол и некоторые другие дезактивированные арены. Ими были разработаны два метода препаративного иодирования реагентом "I⁺" в зависимости от активности субстратов. Для малоактивных субстратов соответствующее ароматическое соединение прибавляли сразу при перемешивании к раствору реагента "I⁺". При иодировании *пара*- и *орто*- нитротолуолов применяли второй метод: медленное прибавление реагента "I⁺" к перемешиваемой суспензии субстрата в H₂SO₄.

Суперактивный реактивный реагент ("I⁺") применяли авторы работы [76] для прямого иодирования нитропиразолов. Так были получены 4-нитро-3-иод-1-метилпиразол, 4-нитро-5-иод-1-метилпиразол и 5-иод-1,3-диметил-4-нитропиразол.

В статье [77] описывается прямое моно- и дииодирование аренов, где в качестве окислителя использовался оксид хрома (VI). Реакция иодирования протекала при температурах, не превышающих 65 °С, в течение 0,5-12 ч в безводной, сильнокислотной системе: I₂ / AcOH / Ac₂O / H₂SO₄, в присутствии предварительно растворенного CrO₃. Выход чистых иодированных продуктов варьировался от 31% (3,5-дииодбензойная кислота) до 90% (4-иоданизол). В другой статье [78] эти же авторы описывают

механизм окислительного иодирования системой $I_2 / HIO_3 / AcOH$ в кислой среде в присутствии воды, включающий окисление иода до соединения, содержащего иод со степенью окисления +1, и восстановление иодноватой кислоты до того же самого соединения. При проведении реакции окислительного иодирования с участием различных окислителей в роли активного электрофила, соединения « I^+ », выступает и ацетилгипоиодид [79].

1.4.2 Нитрование

Многие алифатические, ароматические и гетероциклические нитросоединения проявляют разнообразную биологическую активность. Они находят применение в качестве агрохимических препаратов, компонентов современных красителей и люминофоров [80]. В медицинской практике используют лекарственные препараты, относящиеся к классу нитросоединений, причем область их применения довольно широка. Впервые 1,3-динитропиразол был получен в 1955 г. нитрованием 3(5)-нитропиразола ацетилнитратом в уксусной кислоте (схема 1.35) [81]. В результате этой реакции образуется один единственный продукт нитрования, которому на основании спектров ЯМР 1H было приписано строение 1,3-, а не 1,5-динитропроизводного.

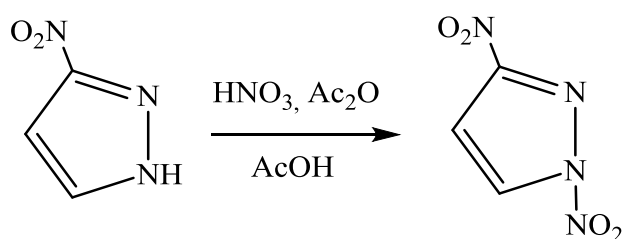


Схема 1.35

1,4-Динитропиразолы, как и 1,3-динитропроизводные, образуются в результате N-нитрования пиразолов, кроме того, существует возможность введения в пиразольный цикл двух нитрогрупп одновременно [81].

Для синтеза тринитропиразолов была использована смесь нитрата аммония и трифторуксусного ангидрида (TFAA) (схема 1.36) [82, 83].

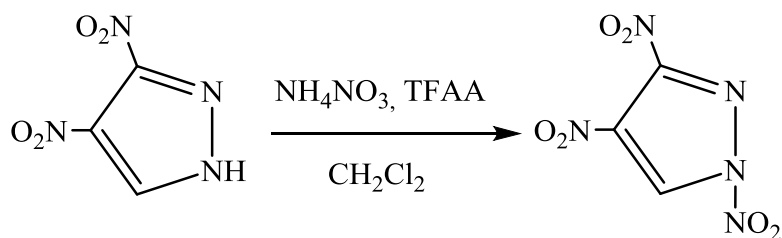


Схема 1.36

Авторы [82, 83] отмечают, что тринитропиразолы могут быть получены с применением ацетилнитрата в уксусной кислоте, но для получения стабильных тринитропиразолов необходимо использовать апротонные растворители.

В работах [84, 85] авторы проводили нитрование 4-нитро-3,4'-бипиразола и 3-(4-нитропиразол-3-ил)-1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олата до соответствующих 1,4-динитропроизводных (схема 1.37).

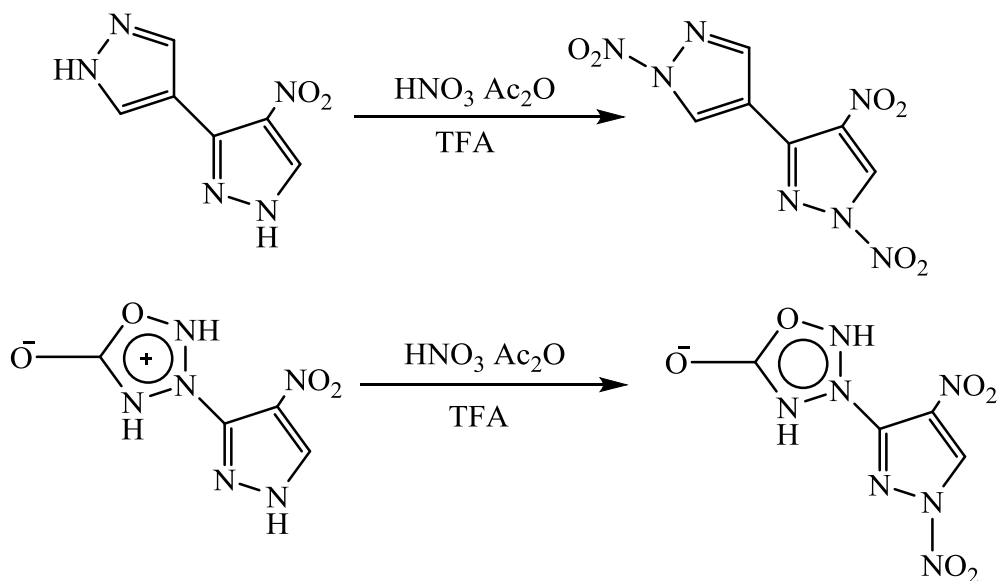


Схема 1.37

Нитрование 4-нитро-3,4'-бипиразола смесью HNO_3 - Ac_2O в AcOH не приводит к образованию продуктов нитрования [86]. Так, производное 4-нитро-3,4'-бипиразола образуется только в отсутствие уксусной кислоты.

Для *N*-нитрования 4-нитропиразолов в работах [87, 88] использовалась система нитрат аммония - трифторуксусный ангидрид в трифторуксусной

кислоте. Дальнейшие исследования нитрования 1,4-незамещенных пиразолов показали, что в системе NH_4NO_3 -TFAA в TFA нитрование проходит с образованием соответствующих 1,4-динитропроизводных, в одну препаративную стадию. Присутствие трифторуксусной кислоты для получения динитропропиразолов обязательно, в ее отсутствие система NH_4NO_3 -TFAA нитрует 3(5)-метилпиразол только до 1-нитропроизводного.

О синтезе 3,4-динитропиразолов сообщается в работе [89]. Так, авторами были синтезированы 3,4-нитро-5-(3-пиридил)пиразол нитрованием 3-нитро-5-(3-пиридил)пиразола нитрующей смесью. В то же время изомерный 4-нитро-3-(3-пиридил)пиразол в этих условиях не нитруется.

Аналогично, нитрование бипиразола и пиразолилуксусной кислоты серно-азотной смесью приводит к соответствующим бипиразолу и пиразолу, содержащим нитрогруппы в положениях 3 и 4 [90, 91].

Изучение реакции нитрования 1,5-диметилпиразола азотной кислотой при 70-75 °C в 20 %-ном олеуме показало, что нитрование приводит к 1,5-диметил-4-нитропиразолу при 70-75 °C [92]. В более жестких условиях единственным продуктом становится 1,5-диметил-3,4-динитропиразол.

Впервые 3,5-динитропиразол синтезировали с использованием серно-азотной смеси [93], и если нитрование проводить в отсутствие серной кислоты, то образуется только 3-нитропиразол.

В этой же работе [93] исследовано нитрование N-метилпиразола азотной кислотой различной концентрации. При нитровании 70 %-ной HNO_3 в течение 5 часов продуктами являются 3- и 5- нитроизомеры. При увеличении концентрации HNO_3 до 90 % происходит полная конверсия исходного пиразола до соответствующего 1,5-динитропиразола.

В статье [94] сообщается о синтезе N-замещенных-3,5-диамино-4-нитропиразолов обработкой замещенных пиримидинов с N-алкилгидразинами. Недостатком этой методики являются низкие выходы целевых продуктов, однако они служат полезными исходными соединениями для синтеза малочувствительных взрывчатых веществ.

1.4.3 Введение формильной группы

Получение формилпроизводных пиразола возможно несколькими способами – например, непосредственно прямым [95], а также многостадийным методом введения формильной группы в пиразольное кольцо [96].

Формилирование гетероциклов по Вильсмайеру-Хааку является удобным способом введения формильной группы в пиразольное кольцо, благодаря простоте экспериментального исполнения и доступности необходимых реагентов. Так, авторы статьи [96] проводили формилирование N-замещенных диметилпиразолов по реакции Вильсмайера фосфорилхлоридом в ДМСО при 90-120 °С (схема 1.38).

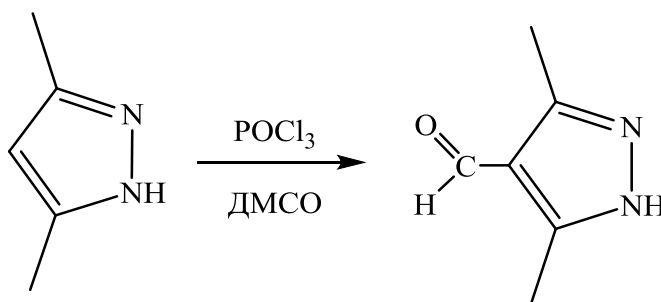


Схема 1.38

В результате были получены формилированные продукты с выходами 60-80 %, в то время как результаты формилирования 3,5-диметилпиразола оказались неудовлетворительными [96]. Авторы предполагают, что электрофильное замещение 3,5-диметилпиразола протекает по атому азота, и образовавшийся аммонийный катион препятствует формилированию по положению 4. В 1-формил-3,5-диметилпиразоле формильная группа сильно лабильна и под действием основных агентов легко расщепляется [96]. 3,5-Диметил-4-формилпиразол был получен в несколько стадий: сначала авторы [96] нагреванием метилакрилата с 3,5-диметилпиразолом при 90-100 °С синтезировали метиловый эфир β-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропионовой кислоты, который далее был подвергнут формилированию. Затем щелочным гидролизом полученного эфира с последующим подкислением была

получена кислота, нагревание которой до 250 °С (3 мм рт. ст.) приводит к 3,5-диметил-4-формилпиразолу с выходом 65 % [96].

Формилирование 1-бензил- и 1-(*n*-метоксибензил)пиразолов по реакции Вильсмайера описано в работе [97]. Реагент Вильсмайера готовили отдельно при взаимодействии эквивалентных количеств POCl₃ и ДМФА при охлаждении, а затем к полученному реагенту по каплям прибавляли производные пиразола. Так, были синтезированы соответствующие 4-формилпроизводные с выходами 52 и 24% [97].

Реагент Вильсмайера (2 эквивалента оксохлорида фосфора в ДМФА) использовали также для формилирования 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропана [25]. Реакция завершалась за 24 часа при нагревании до 100°C, приводя к соответствующему диформилпроизводному с выходом 92 % (схема 1.39).

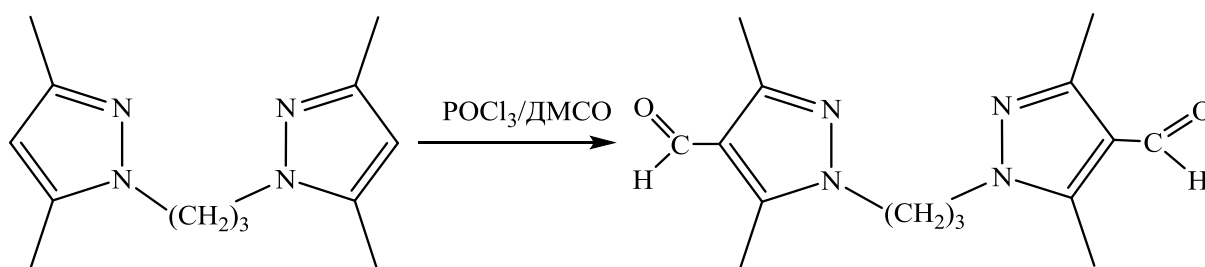


Схема 1.39

Таким способом были получены 1,8-бис(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктан и 1,11-бис(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6,9-триоксаундекан с выходами 65 и 70% соответственно [25].

В работе [98] по реакции Вильсмайера-Хаака двумя эквивалентами оксохлорида фосфора при 100°C было осуществлено формилирование бис(3,5-диметил-1-пиразолил)метана с выходом 87%.

Один из методов синтеза пиразол-4-карбальдегидов предложен в статье [99]. Он заключается во взаимодействии триформилметана с одним эквивалентом гидразина. Так, был получен 1-метилпиразол-4-карбальдегид с выходом 95 %. Однако у данного метода есть недостаток - малая доступность исходного триформилметана.

Таким образом, несмотря на успехи в синтезе пиразолсодержащих лигандов, в литературе описаны только отдельные их представители. Кроме того, синтез пиразолсодержащих лигандов с дополнительными атомами серы в линкере сравнительно мало изучен. Это связано с экспериментальными сложностями: использованием автоклавов для работы при повышенных давлениях, дорогостоящих реагентов и катализаторов, а также трудоемкой процедуры выделения продуктов методом колоночной хроматографии. В связи с этим, необходим поиск новых простых способов получения пиразолсодержащих лигандов, которые сделали бы их легкодоступными соединениями.

Глава 2 Синтез азолсодержащих тиоэфиров¹

2.1 Синтез бис(азолил)производных с дополнительными атомами серы

Пиразолсодержащие лиганды, имеющие в линкере между пиразольными циклами, помимо донорных атомов азота и кислорода, также атомы серы, представляют значительный интерес. Это обусловлено, в частности, возможностью изменять свойства серусодержащего фрагмента молекулы путем окисления атома серы как до сульфоксида, так и до сульфона. В связи с этим, в нашей работе сделана попытка найти удобные синтетические подходы к лигандам с тиоэфирными группами в линкере между пиразольными гетероциклами. Один из таких подходов основан на реакции *O*-тозилатов пиразолсодержащих спиртов с сульфидом натрия в щелочной среде.

Реакцией алкилирования 3,5-диметилпиразола с этиленхлоргидридом в суперосновной среде KOH/ДМСО нами был синтезирован пиразолсодержащий спирт **1**, тозилрование которого было осуществлено взаимодействием с *p*-толуолсульфохлоридом. В результате получен тозилат – 1-(2-тозилокси)-3,5диметилпиразол **2**, необходимый для дальнейшего получения тиоэфира **3** (схема 2.1).

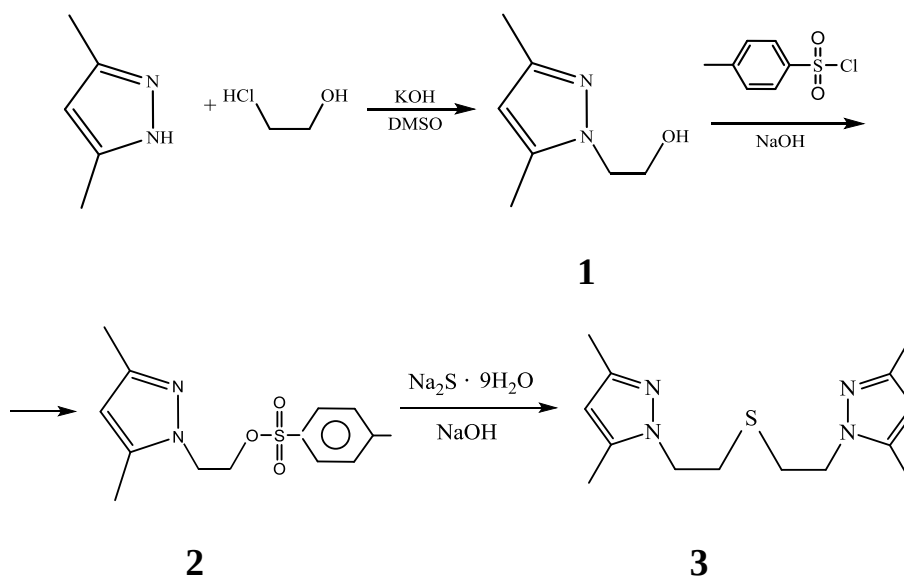


Схема 2.1

¹ Результаты исследований опубликованы в работах [158,159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170]

Тиоэфир **3**, содержащий один атом серы в линкере между гетероциклами, получен реакцией тозилата **2** с сульфидом натрия в водном растворе щелочи. При реализации схемы 2.1 не используются токсичные растворители, дорогостоящие реагенты или катализаторы, в отличие от других методов [26, 100, 101].

Ранее сообщалось о синтезе 1,5-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентана [24, 102]. Метод, используемый в работе [24], включает реакцию 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметилпиразол гидрохлорида с сульфидом натрия в 50%-ном водном этаноле. Продукт был получен в виде масла после очистки с помощью флэш-хроматографии [24]. В другой работе [102] вместо хлорпроизводного использовали тозилокси-производное, которое вводили в реакцию с сульфидом натрия. Однако тиоэфир, выделенный в виде кристаллического порошка и без очистки, сразу использовался в качестве лиганда при проведении реакции комплексообразования [102] и поэтому его аналитические характеристики не приведены. В статье [27] авторами предложен альтернативный путь синтеза, предполагающий использование 1-(2-меркаптоэтил)-3,5-диметилпиразола, и впервые полностью охарактеризован тиоэфир **3**. В нашей работе обнаружено, что использование свежеперекристаллизованного нонагидрата сульфида натрия дает кристаллический продукт **3** с высоким выходом, кроме того, нет необходимости работы с меркаптоэтилпроизводными.

Бензотриазолсодержащий тиоэфир **4** был получен похожим способом, но в качестве электрофила мы использовали 1-хлорметилбензотриазол (схема 2.2).

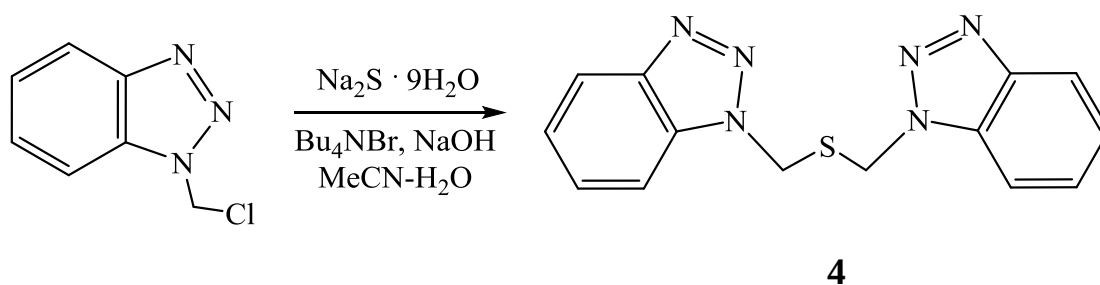


Схема 2.2

Реакцию проводили в смеси ацетонитрил-вода, так как 1-хлорметилбензотриазол мало растворим в воде. В присутствии Na_2S и NaOH эта смесь является двухфазной, поэтому мы добавляли катализатор межфазного переноса и применяли интенсивное перемешивание реакционной смеси, что значительно ускорило протекание реакции нуклеофильного замещения.

Ранее о бензотриазолсодержащим тиоэфире **4** сообщалось при описании синтеза 1-(меркаптометил)бензотриазола, но соединение **4** образовывалось в качестве побочного продукта (выход 11 %, т. пл. 179 °C) [103]. Предлагаемый нами метод позволяет получать чистый тиоэфир **4** без примесей меркаптопроизводного с выходом 89 % (т. пл. 182-184 °C).

Также нами были получены дитиоэфиры **5-14** в том числе ранее неизвестные соединения **7-14**, содержащие два донорных атома серы в линкере между пиразольными циклами. Взаимодействие дибромпроизводных с нонагидратом сульфида натрия в среде ДМСО приводит к дитиолам, реакция которых с тозилокси-производным **2** в щелочной среде дает дитиоэфиры **5** и **6** (схема 2.3).

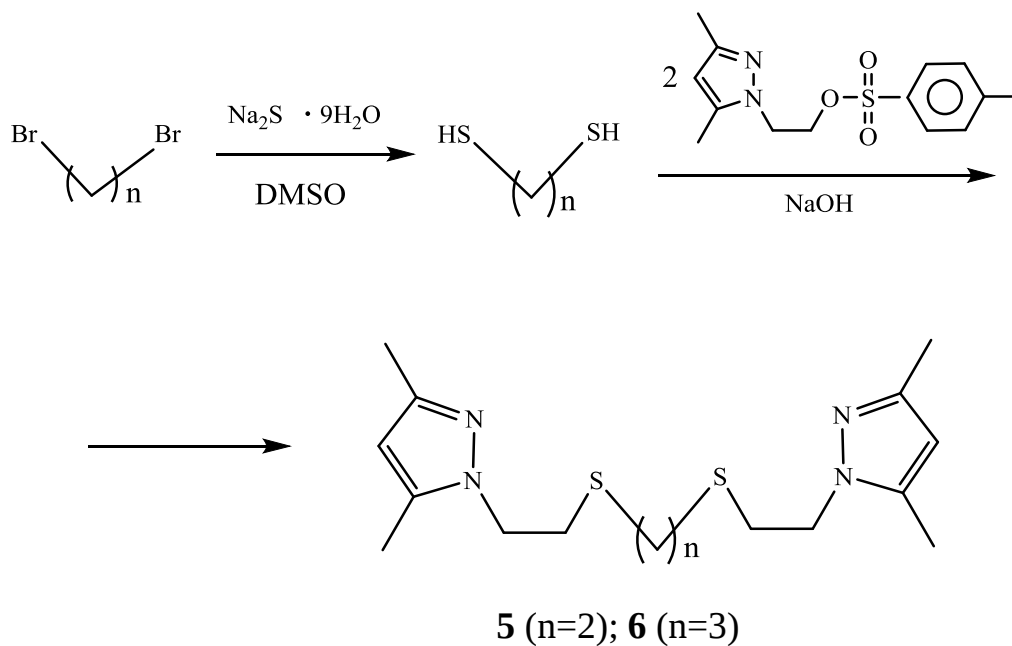


Схема 2.3

Ранее авторы [26] сообщали о синтезе 1,8-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-дитиаоктана, который имел температуру плавления 78 °С. Однако по схеме 2.3 мы получили дитиол **5** с низким выходом 22 % и температурой плавления 75-76 °С. Гораздо более высокий выход продукта **5** был достигнут нами при использовании солей диизотиурония (см. ниже).

Для синтеза дитиоэфиров **5**, **6** и **7-14** с удлиненными линкерами нами был предложен простой метод, заключающийся в реакции солей диизотиурония с *O*-тозилатом **2** в водной среде. Соли диизотиурония были получены взаимодействием дибромпроизводных с двумя эквивалентами тиомочевины [38] (схема 2.4).

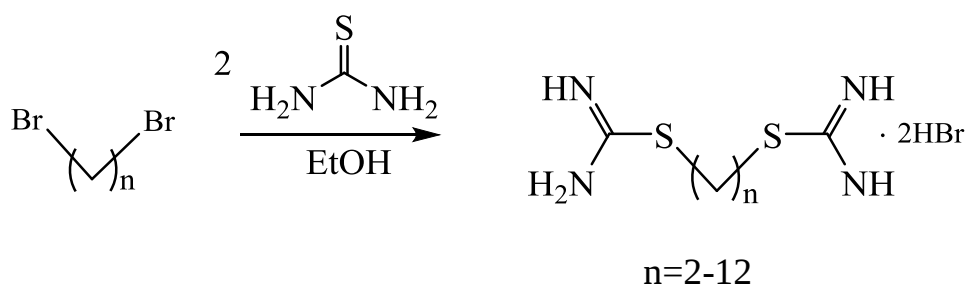


Схема 2.4

Известно [104], что гидролиз солей тиурония в щелочной среде приводит к тиолам. В наших синтезах результате гидролиза солей диизотиурония образуются дитиолат-анионы, которые играют роль нуклеофилов в реакции с двумя эквивалентами *O*-тозилата **2** (схема 2.5).

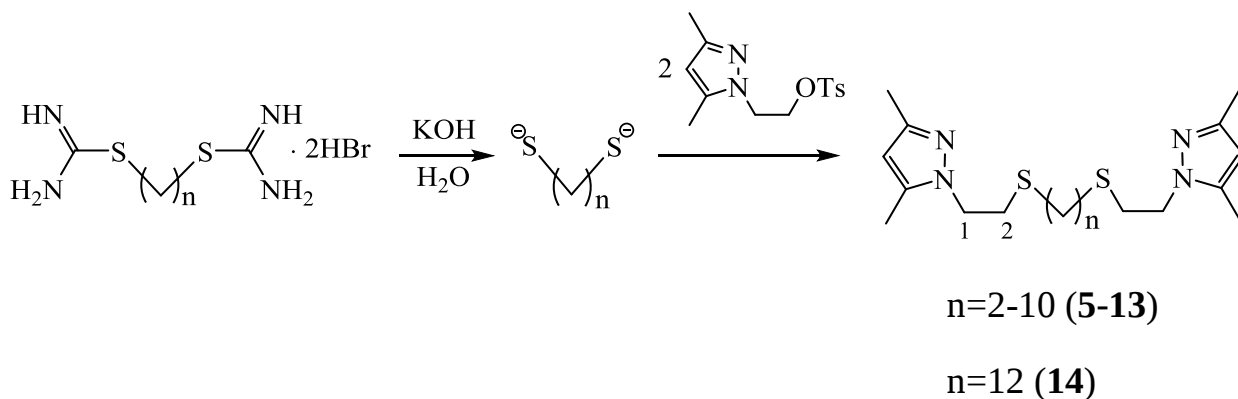
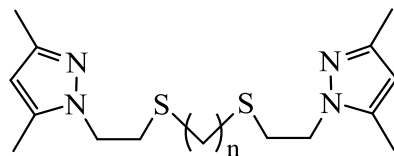


Схема 2.5

Предлагаемый метод синтеза дитиоэфиров позволяет генерировать дитиолат-ионы *in situ* и избежать использования токсичных дитиолов, что

дает ему преимущество по сравнению с известными способами получения аналогичных продуктов [26], к тому же нами были достигнуты сравнительно высокие выходы дитиоэфиров (таблица 1).

Таблица 1 Выходы и температуры плавления дитиоэфиров



n	Соединение	Выход, %	Тпл, °С
2	5	78	85-87
3	6	80	36-37
4	7	68	50-52
5	8	85	32-33
6	9	87	61-62
7	10	58	жидкость
8	11	74	37-38
9	12	70	жидкость
10	13	75	46-47
12	14	89	50-53

Состав и структура дитиоэфиров была подтверждена методом ЯМР ^1H , ^{13}C , а также с помощью ИК-спектроскопии. В ЯМР ^1H спектре всех дитиоэфиров наблюдаются два триплета (протоны в положениях 1, 2 в области 4,05 м.д., 2,80-2,81 м.д.), соответствующие двумя CH_2 -группам, а также синглеты (в области 2,06 м.д., 5,76-5,77 м.д., 2,20-2,21 м.д.), относящиеся к атомам водорода в положениях 3, 4, 5 пиразольного кольца, что подтверждает структуру данных соединений. В ИК-спектрах дитиоэфиров наблюдаются полосы в областях $1315\text{-}1661\text{ см}^{-1}$ и $1013\text{-}1046\text{ см}^{-1}$, обусловленные валентными и дышащими колебаниями пиразольного кольца соответственно (таблица 2). Также имеется полоса в

области 772-787 см^{-1} , отвечающая валентным колебаниям связи C-S в лигандах.

Таблица 2 Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах пиразолсодержащих дитиоэфиров

Соединение	ν_{Pz}	Дышащие колебания Pz	C-S
5	1549, 1461, 1315	1036	787
6	1552, 1461, 1442	1035	778
7	1661, 1461, 1441	1046	772
8	1661, 1461, 1441	1033	773
9	1649, 1461, 1442	1031	772
11	1661, 1462, 1442	1013	772
12	1553, 1461, 1443	1030	775
14	1556, 1469, 1370	1034	766

Для более надежной идентификации неизвестных ранее дитиоэфиров **7-12, 14** нами был проведен их анализ методом масс-спектрометрии (см. главу 3). Так, например, в масс-спектре соединения **8** (рисунок 2.1) наблюдается пик, соответствующий молекулярному иону $[\text{M}]^+$ ($m/z=380$). Пик при $m/z=155$ появляется в результате отрыва $[(\text{CH}_2)_5\text{SPzMe}_2]^\cdot$. Отщепление фрагмента $[(\text{CH}_2)_5\text{S}_2\text{PzMe}_2]$ отражается появлением в спектре

пика с $m/z=124$. Пик с $m/z=257$ говорит об отрыве радикала $[(CH_2)_4PzMe_2]$. Распад молекулярного иона путем отщепления фрагмента $[PzMe_2CH_2S]$ приводит к появлению осколка с $m/z=225$.

Abundance

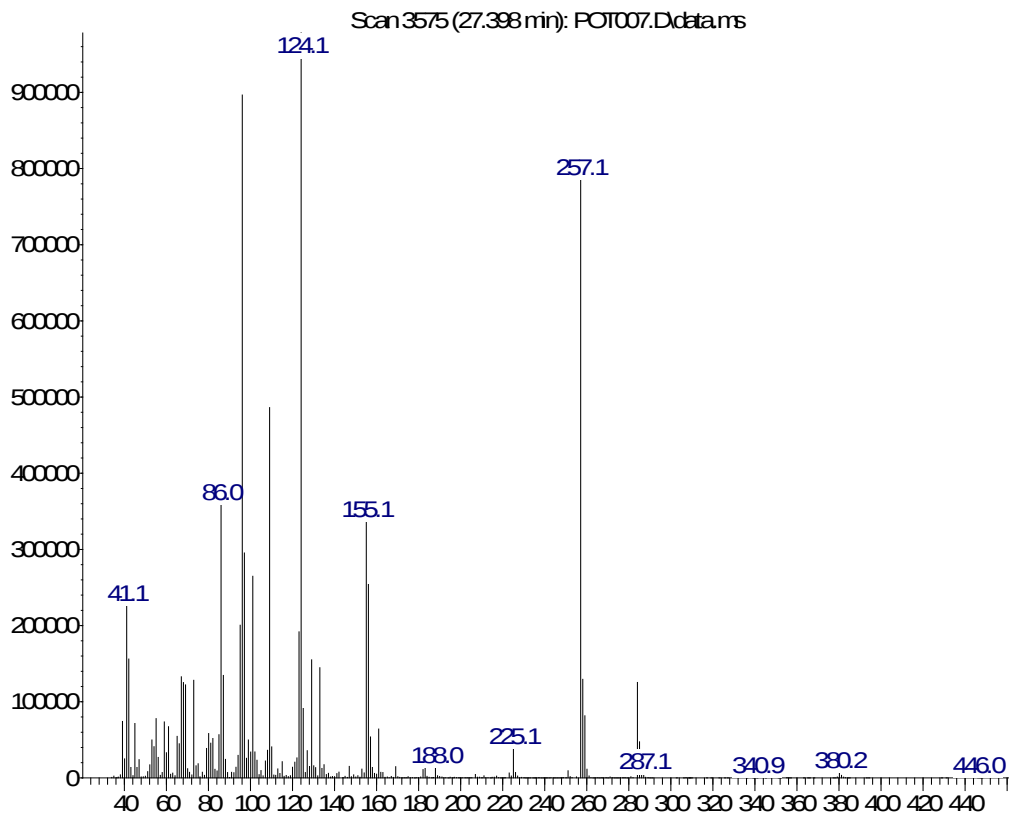


Рисунок 2.1 - Масс-спектр электронного удара соединения **8**

Таким образом, исходя из масс-спектра, для соединения **8**, можно предположить следующую схему фрагментации этой молекулы (рисунок 2.2). Как видно из схемы, распад молекулярного иона происходит преимущественно с разрывом связей C–S.

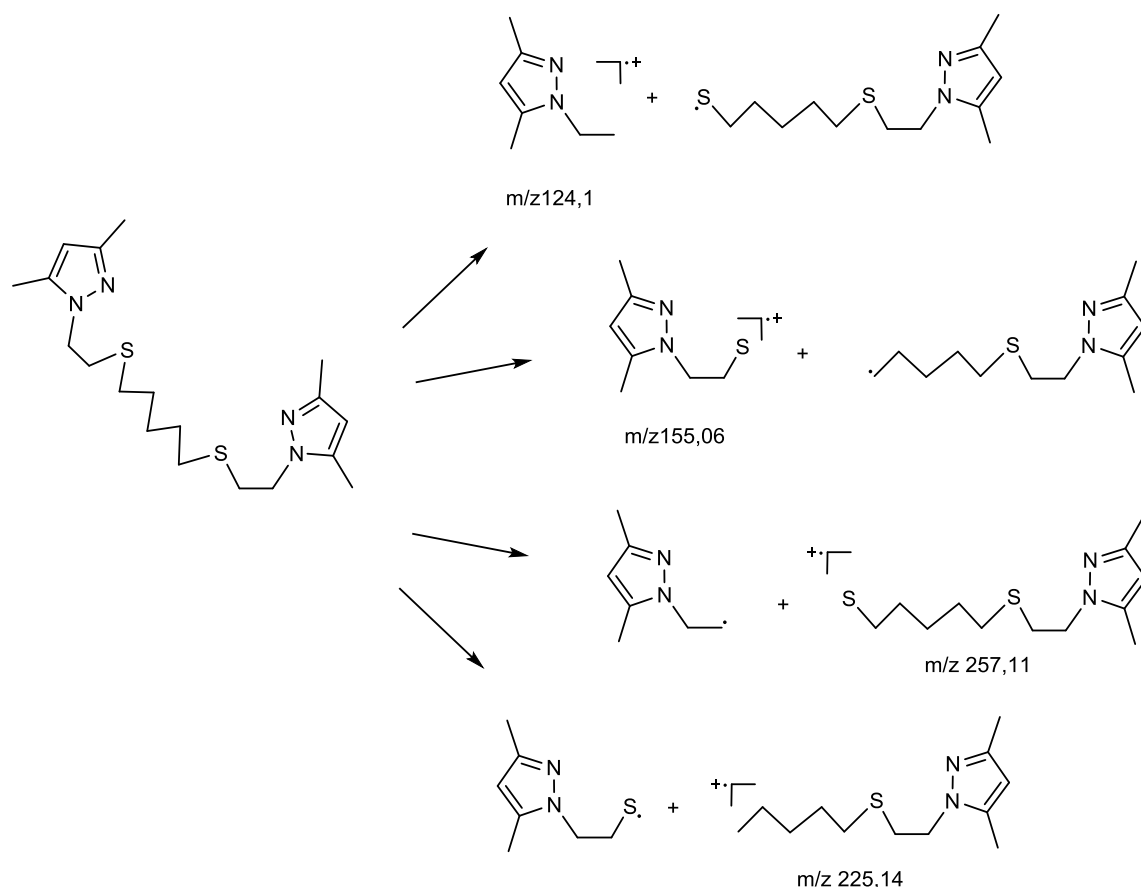


Рисунок 2.2 - Фрагментация соединения **8**

С использованием солей диизотиурония нами был также получен лиганд, содержащий, помимо мягких донорных атомов серы, жесткие атомы кислорода в линкере между пиразольными циклами (схема 2.6).

В ЯМР ^1H спектре лиганда **15** наблюдаются три триплета (протоны в положениях 1, 2, 3 в области 4,09 м.д., 2,89 м.д., 2,59 м.д.) и перекрывающиеся триплет и синглет (протоны в положениях 4 и 5 при 3,49-3,65 м.д.), соответствующие пяти CH_2 -группам, что подтверждает структуру данного соединения.

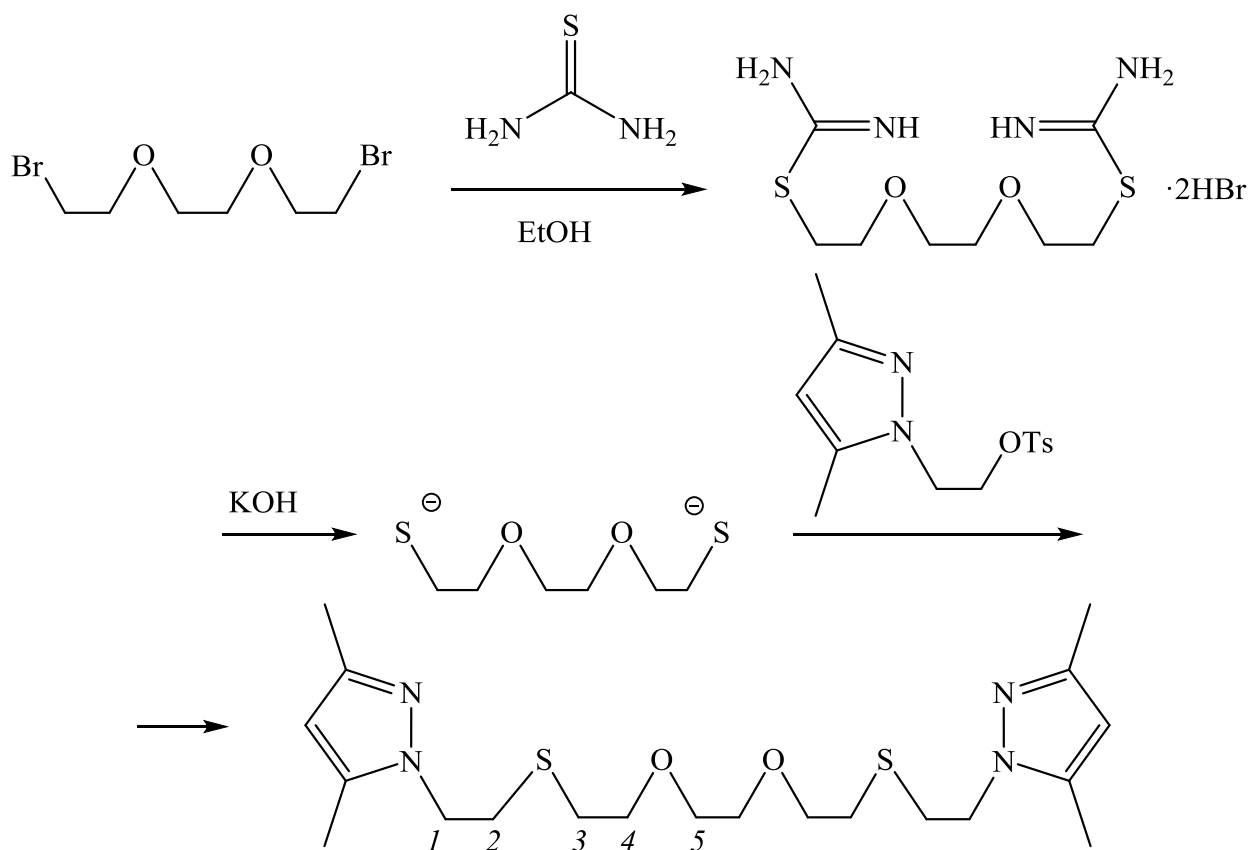


Схема 2.6

Лиганды, имеющие дополнительные донорные атомы кислорода, могут образовывать комплексы более разнообразной структуры. Природа донорных атомов влияет на электронное строение комплексов, и, следовательно, на их свойства. Ввиду этого, особый интерес для получения координационных соединений представляют лиганды, содержащие, помимо мягких атомов серы, жесткие атомы кислорода [105].

2.2 Исследование реакций окисления азолсодержащих тиоэфиров

Получение сульфоксидов и сульфонов, как указывалось в первой главе, возможно различными окислителями, включая соединения галогенов в высших степенях окисления и соединения переходных металлов [106]. Наиболее универсальным реагентом, к тому же удовлетворяющим требованиям зеленой химии, является пероксид водорода. Мы проводили окисление тиоэфира **3** до сульфоксида **16** одним молем пероксида водорода в

уксуснокислой среде при комнатной температуре. Реакция завершалась за 2.5 ч (схема 2.6).

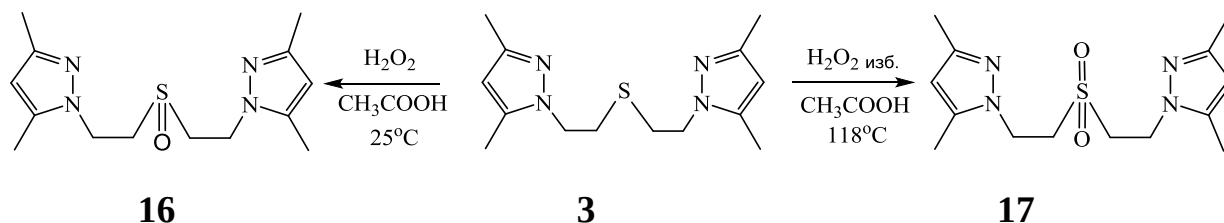


Схема 2.6

В более жестких условиях – при температуре кипения уксусной кислоты и использовании избытка H_2O_2 в течение 6 ч – окисление приводит к сульфону **17** с выходом 77 % (схема 2.6). При этом, в зависимости от условий, окисление протекало высокоселективно, примесей других продуктов не обнаруживалось.

Состав и структура продуктов окисления была подтверждена ИК- и ЯМР-спектрами, а также элементным анализом. В спектре ЯМР ^1H сульфоксида **16** наблюдаются два синглета метильных групп при 2.16 и 2.23 м.д., диастереотопные протоны метиленовых групп образуют спиновую систему ABXY в интервале 2.9-4.3 м.д., и синглет протонов пиразольного кольца в положении 4 при 5.74 м.д. В ЯМР ^1H спектре сульфона **17** обнаружены два триплета CH_2 -групп в области 3.24 и 4.33 м.д., синглеты в области 2.15 и 2.23 м.д., соответствующие двум метильным группам в положениях 3 и 5 пиразольного кольца.

Бензотриазолсодержащий тиоэфир **4** оказался менее активным в реакции окисления пероксидом водорода. Так, использование 1 моля пероксида водорода на моль исходного соединения при 20 °С в течение 96 ч не привело к желаемому сульфоксиду (таблица 3, строка 1). При использовании полуторакратного избытка H_2O_2 образуется сульфоксид **18**, однако полной конверсии тиоэфира **4** не наблюдается, также, по данным ЯМР, видны следы сульфона **19** (таблица 3, строка 2). При повышении температуры до 60 °С скорость реакции значительно увеличивалась, однако среди продуктов по-прежнему наблюдается небольшое количество сульфона

(таблица 3, строка 3). Дальнейшее увеличение продолжительности окисления приводит к образованию смеси продуктов: сульфоксида **18** и сульфона **19**. При этом выделение соединения **18** является достаточно простым, так как в реакции оно выпадает в осадок из-за низкой растворимости в уксусной кислоте. Так, в одном из синтезов полученный осадок содержал 89% сульфоксида **18**, а в оставшемся фильтрате соотношение сульфоксид : сульфон составляло 30:70.

Окисление сульфоксида **18** до сульфона **19** достигается выдерживанием реакционной смеси при повышенной температуре (118 °С), как и в случае окисления тиоэфира **3**, в течение 24 ч. (таблица 3, строка 4).

Таким образом, использование лишь пероксида водорода для окисления тиоэфиров – производных бензотриазола – до соответствующих сульфоксидов оказалось малоэффективным, поэтому необходим поиск других окислительных систем. Одной из таких систем для окисления тиоэфиров до сульфоксидов, как указывается в работе [60], может служить смесь пероксида водорода и оксида селена (IV) (схема 2.8).

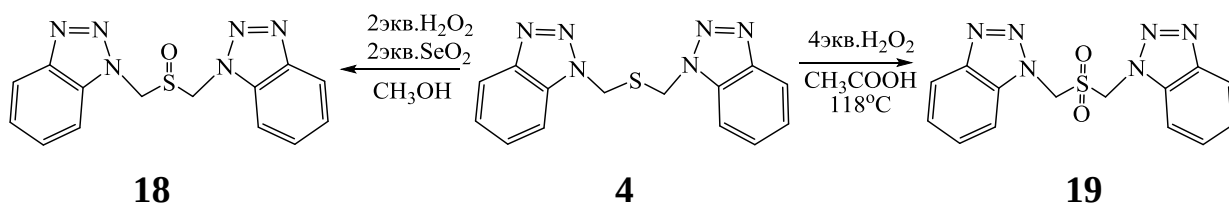


Схема 2.8

Введение SeO₂ приводит к двукратному увеличению скорости реакции окисления (таблица 3, строки 5, 6), кроме того, окисление становится селективным и приводит к желаемому сульфоксиду с небольшой примесью сульфона (таблица 3, строки 7, 8).

Таблица 3 Условия окисления бензотриазолсодержащего тиоэфира **4**

№ п/п	Окислитель	Температура, °С	Продолжитель ность, ч	Состав продуктов (по данным ЯМР)		
				4	18	19
1	H ₂ O ₂ (1 экв.)	20	96	100	-	-
2	H ₂ O ₂ (1.5 экв.)	20	84	37	63	следы
3	H ₂ O ₂ (1 экв.)	60	6	41	58	1
4	H ₂ O ₂ (4 экв.)	118	24	-	-	100
5	H ₂ O ₂ (1 экв.)	20	3	87	23	-
6	SeO ₂ (1 экв.)	60	3	43	56	1
	H ₂ O ₂ (1 экв.)					
7	SeO ₂ (1 экв.)	60	24	42	55	3
	H ₂ O ₂ (1 экв.)					
8	SeO ₂ (1 экв.)	60	6	5	86	9
	H ₂ O ₂ (2 экв.)					
	SeO ₂ (2 экв.)					

Таким образом, для селективного окисления тиоэфира **4** до сульфона **19** необходимо использовать избыток H₂O₂ при повышенной температуре (118 °С), а для получения сульфоксида **18** следует использовать взятую в избытке смесь эквимольных количеств H₂O₂ и SeO₂.

Структура полученных соединений **18**, **19** была подтверждена ИК- и ЯМР-спектрами, а также элементным анализом. Наличие прохирального атома серы, как и в сульфоксиде **16**, приводит к диастереотопности протонов метиленовых групп в соединении **18**. В ЯМР ¹H спектре сульфоксида **18** протоны метиленовых групп образуют АВ-спиновую систему в области 6.41 м.д., а в соединении **16** АВХУ-систему (см. выше).

С целью выявления причин различия реакционной способности тиоэфиров **3**, **4** в реакции окисления, а также для синтезированных из них сульфоксидов **16**, **18** нами были выполнены квантово-химические расчеты (использованные методы и программы описаны в главе 3).

По теореме Купманса, энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) молекулы приближенно равна потенциалу ионизации, взятому с обратным знаком. Относительные энергии ВЗМО и изоповерхности электронной плотности этих орбиталей отображает диаграмма, приведенная на рисунке 2.3. Энергия ВЗМО пиразолсодержащего тиоэфира **3** выше энергии этой орбитали в бензотриазолсодержащем соединении **4**. Кроме того, в тиоэфире **3** большая часть электронной плотности этой орбитали сосредоточена на атоме серы, а в тиоэфире **4** - на бензотриазольном цикле. Все эти особенности энергии ВЗМО объясняют более высокую реакционную способность пиразолсодержащего тиоэфира **3** перед бензотриазолсодержащим тиоэфиром **4**.

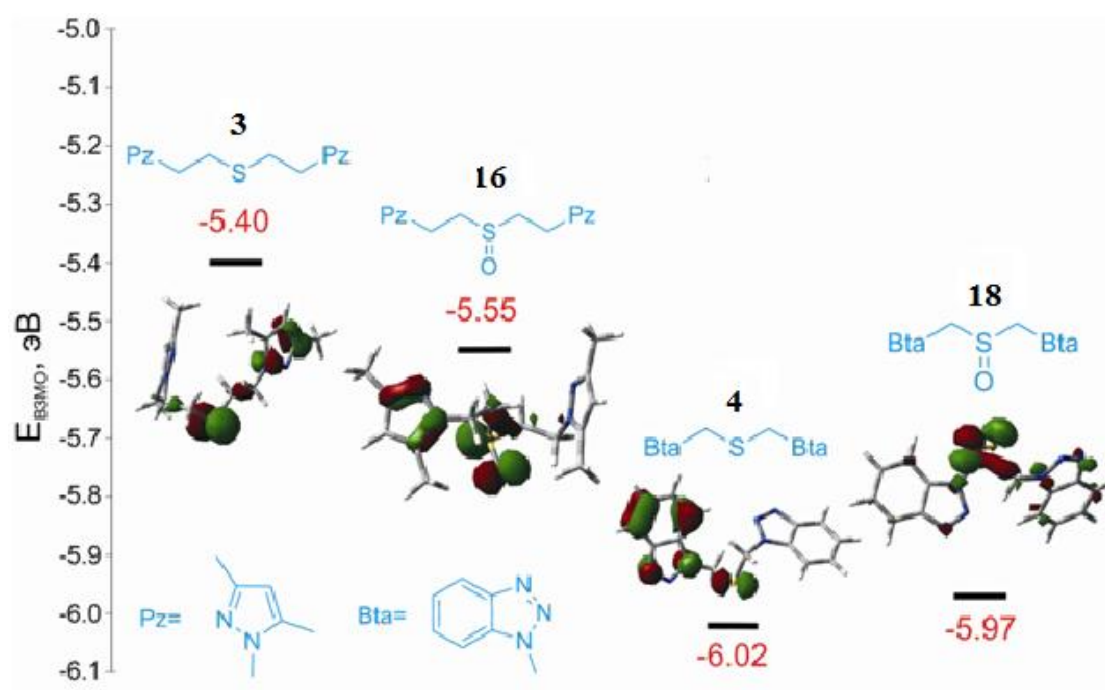


Рисунок 2.3 - Энергия и изоповерхности граничных орбиталей тиоэфиров **3**, **4** и сульфоксидов **16**, **18** по данным расчетов в рамках теории функционала плотности (функционал BP86, базисный набор TZVPP).

В пиразолсодержащем сульфоксиде **16** энергия ВЗМО ниже, чем исходного тиоэфира **3**, соответственно его потенциал окисления выше, поэтому реакция с одним эквивалентом пероксида водорода проходит селективно до сульфоксида **16**, а с двумя эквивалентами - до сульфона **17**. Низкая селективность окисления бензотриазолсодержащего тиоэфира **4** объясняется, скорее всего, тем, что его энергия ВЗМО ниже, чем соответствующее значение для сульфоксида **18**. Таким образом, сульфоксид должен окисляться легче, чем исходный тиоэфир **4**, что как раз и проявляется экспериментально в одновременном образовании сульфоксида **18** и сульфона **19**.

В результате проведенных исследований получены продукты реакции окисления азолсодержащих тиоэфиров, которые могут быть использованы в качестве лигандов для синтеза новых металлокомплексных катализаторов, а также координационных соединений, проявляющих высокую антиоксидантную активность в клетках человека (см. раздел 2.6).

2.3 Синтез азолсодержащих селеноэфиров

Селенорганические соединения, в частности селеноэфиры, представляют интерес в связи с их биологической активностью [107], как полупродукты в синтетической органической химии [108]. Также они могут быть использованы в качестве лигандов в комплексах с переходными металлами и элементами главных подгрупп [109]. Особый интерес представляет химия азолсодержащих селеноэфиров, которая сравнительно мало изучена. Опубликовано лишь несколько работ, посвященных азолсодержащим селеноэфирам, согласно которым эти соединения представляют интерес в качестве строительных блоков супрамолекулярной химии [2], лигандов для металлокомплексных катализаторов [3], моделей селеносодержащего фермента глутатионпероксидазы [4].

Обычно селеноэфиры получают реакцией алкилгалогенидов и ионов Se^{2-} , генерируемых их различных соединений селена. Так как селенид-ионы легко окисляются кислородом воздуха, то их генерируют *in situ* действием восстановителей, и реакции проводят в инертной атмосфере.

В качестве источников селенид-ионов возможно использование селена в сочетании с различными реагентами, например, с водным NaOH [110], натрием в жидком аммиаке [111] или в диметилформамиде [112], метанальсульфоксидом натрия (ронгалитом) [113]. Мы использовали восстановление селена метанальсульфоксидом натрия в щелочной среде [114]. При взаимодействии образующихся *in situ* селенид-ионов с тозилатом **2** нами был получен пиразолсодержащий селеноэфир **20**. Реакция завершалась за 3 часа с выходом 76% (схема 2.9).

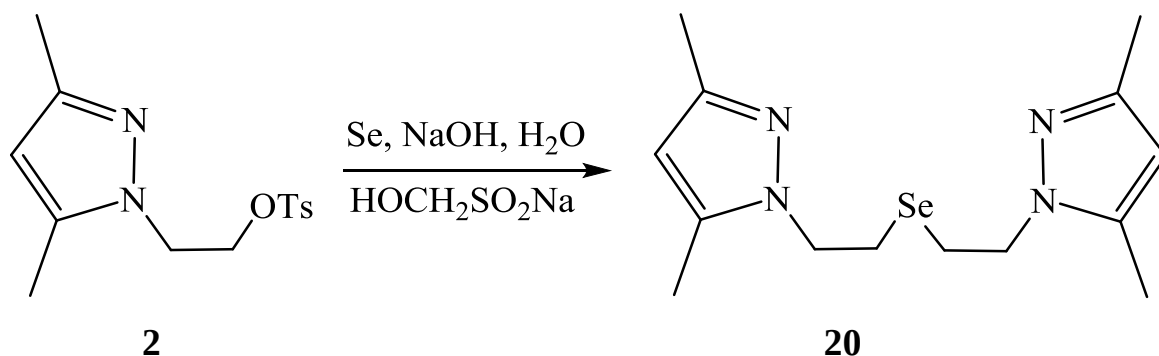


Схема 2.9

В работе [4] сообщается о селеноэфире **20**, который был получен по реакции 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметилпиразола с селенидом натрия, генерируемым из селена и "супергидрида" LiBEt_3H в инертной атмосфере. Продукт был выделен в виде масла с выходом 85%.

Аналогично селеноэфиру **20**, мы синтезировали бензотриазолсодержащий селеноэфир **21**, при этом в качестве электрофила использовали 1-хлорметилбензотриазол (схема 2.10). С целью повышения его растворимости, как и в синтезе тиоэфира **4** (см. раздел 2.1), реакцию проводили в смеси ацетонитрил-вода.

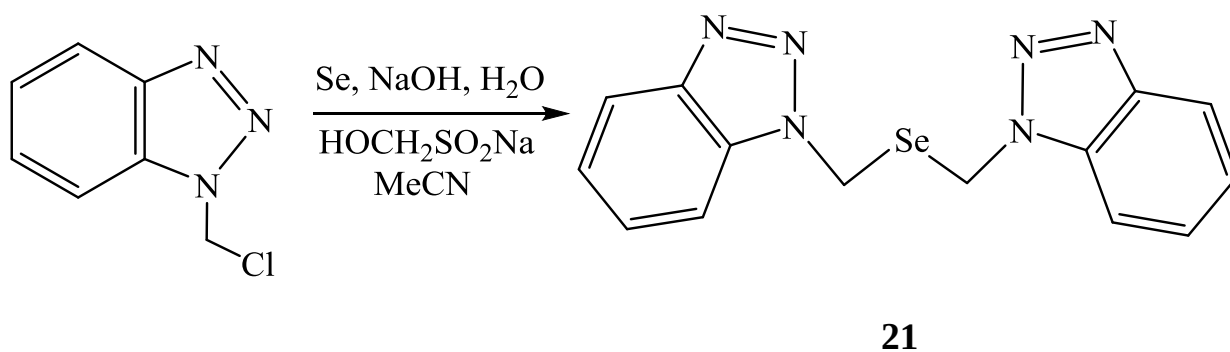


Схема 2.10

Ранее [115] селеноэфир **21** был получен реакцией чистого селенида натрия с 1-хлорметилбензолом в атмосфере азота, выход составил 55%. Также селеноэфир **21** был получен в работе [116] генерированием селенида *in situ* по реакции восстановления селена борогидратом натрия с выходом 78%. Продукт представлял собой светло-желтое кристаллическое вещество с т. пл. 140 °С, хорошо растворимое в органических растворителях.

Полученные нами селеноэфиры **20** и **21** являются бесцветными кристаллическими веществами, устойчивыми на воздухе, с т. пл. 54-56 и 182-183°С соответственно. Структуры селеноэфиров были подтверждены методом ЯМР ^1H , ^{13}C , а также с помощью ИК-спектроскопии.

Помимо селенид-ионов Se^{2-} , при восстановлении элементарного селена могут образовываться диселенид-ионы Se_2^{2-} , а также другие полиселенид-ионы Se_n^{2-} [117, 118]. Поэтому в результате реакции электрофилов с элементарным селеном в присутствии восстановителей могут образовываться как селеноэфиры, так и диселениды, распознать которые не всегда возможно методами ЯМР и ИК-спектроскопии. В связи с этим мы выполнили рентгеноструктурные исследования селеноэфиров. Монокристаллы селеноэфира **21** были получены перекристаллизацией его из ацетонитрила. Из-за сравнительно низкой температуры плавления селеноэфира **20** и способности быстро кристаллизоваться из различных растворителей, мы не смогли получить монокристаллы, подходящие для рентгеноструктурного анализа. Поэтому исследование проводили на производном соединения **20** - его комплексе с ионами Cu^{2+} , монокристаллы которого легко образовывались

при взаимодействии лиганда **20** с тригидратом нитрата меди в ацетоне. Комплекс **22** был получен с высоким выходом - 84%. Это говорит о том, что в его состав входит именно основной продукт **20**, а не примесь в нем.

Молекулярная структура комплекса **22** показана на рисунке 2.4, который кристаллизуется в моноклинной сингонии, кристаллографические параметры и детали дифракционного эксперимента приведены в таблице 4. Выборочные значения геометрических параметров молекул приведены в таблице 5.

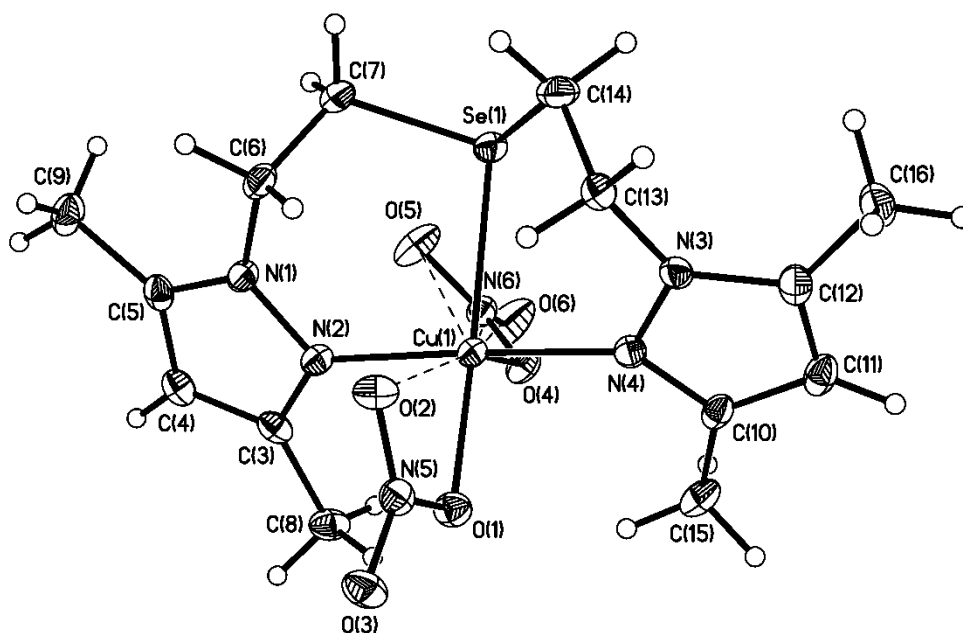


Рисунок 2.4 - Молекулярная структура комплекса **22** по данным РСА. Термические эллипсоиды показаны для вероятности 50%.

Таблица 4 Кристаллографические параметры и условия дифракционного эксперимента для соединений **21** и **22**

Соединение	21	22
Молекулярная формула	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ Se	C ₁₄ H ₂₂ CuN ₆ O ₆ Se
Код CCDC	850078	850079
M, г моль ⁻¹	343.26	512.88
Температура, (K)	100(2)	100(2)
Пространственная группа, Z	P 21/c, 4	P 21/c, 4
a, Å	11.2605(8)	16.8873(9)
b, Å	9.1443(7)	8.3578(5)
c, Å	13.6312(10)	13.9597(8)
β (°)	102.2002(13)	103.2610(10)
V, Å ³	1371.90(18)	1917.74(19)
d _{выч} , г см ⁻³	1.662	1.776
μ, мм ⁻¹	2.740	3.082
F(0 0 0)	688	1036
Диапазон θ (°)	1.85 to 29.00	2.48 to 29.00
Получено отражений	15771	22301
Независимых отражений	3651 [R(int) = 0.0446]	5086 [R(int) = 0.0661]
GooF ²	1.002	1.018
R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)] ^a	R1 = 0.0276 wR2 = 0.0575	R1 = 0.0351 wR2 = 0.0677

^a $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$; $wR_2 = (\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2])^{1/2}$, $w = \sigma_F^{-2}$

Таблица 5 Длины связей (Å) и углы между ними (°) по данным РСА соединений **21** и **22**

Соединение 21			
Se(1)–C(1A)	1.960(2)	N(1A)–C(1A)–Se(1)	112.83(14)
Se(1)–C(1)	1.962(2)	C(1A)–Se(1)–C(1)	95.88(9)
N(1)–C(1)	1.440(3)	N(1)–C(1)–Se(1)	111.81(13)
N(1A)–C(1A)	1.441(3)		
Соединение 22			
Se(1)–C(7)	1.955(3)	C(7)–Se(1)–C(14)	99.87(12)
Se(1)–C(14)	1.965(3)	C(7)–Se(1)–Cu(1)	101.55(8)
Se(1)–Cu(1)	2.5110(4)	C(14)–Se(1)–Cu(1)	100.47(8)
Cu(1)–N(4)	1.965(2)	N(4)–Cu(1)–N(2)	175.68(9)
Cu(1)–N(2)	1.971(2)	N(4)–Cu(1)–O(1)	88.00(8)
Cu(1)–O(1)	2.0504(19)	N(4)–Cu(1)–Se(1)	87.11(6)
Cu(1)–O(4)	2.2700(19)	N(2)–Cu(1)–Se(1)	95.72(6)

Из структуры комплекса **22** на рисунке 2.4 видно, что соединение **20** содержит только один атом селена и является селеноэфиром, а не диселенидом. В молекуле селеноэфира **20** длины связей C–C и C–N пиразольных циклов находятся в диапазоне опубликованных ранее значений для различных производных пиразола [119], также и длины связей Se–C, характерные для ациклических селеноэфиров [120]. Таким образом, данные по структуре комплекса **22** позволяют однозначно судить о строении селеноэфира **20**.

Дополнительно строение селеноэфира **20** было подтверждено методом хромато-масс-спектрометрии. Так, в масс-спектре (рисунок 2.5) наблюдается пик, соответствующий молекулярному иону $[M]^+$ ($m/z=324$), интенсивность которого очень мала, что характерно для селеноэфиров [121].

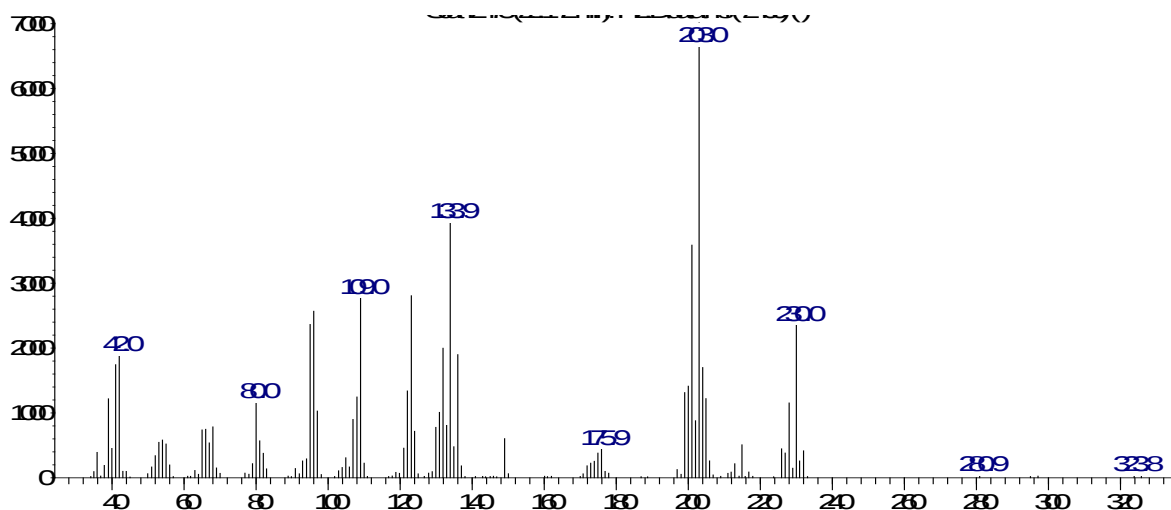


Рисунок 2.5 - Масс-спектр электронного удара соединения **20**.

Интенсивные пики при $m/z=203$ и $m/z=230$ соответствуют продуктам фрагментации молекулярных ионов $[M-Me_2PzCH_2-CH_2]^{\bullet+}$ и $[M-Me_2PzH]^{\bullet+}$ (рисунок 2.6). Образование последнего ($m/z=230$) подтверждает строение соединения **20** именно как селеноэфира, а не диселенида.

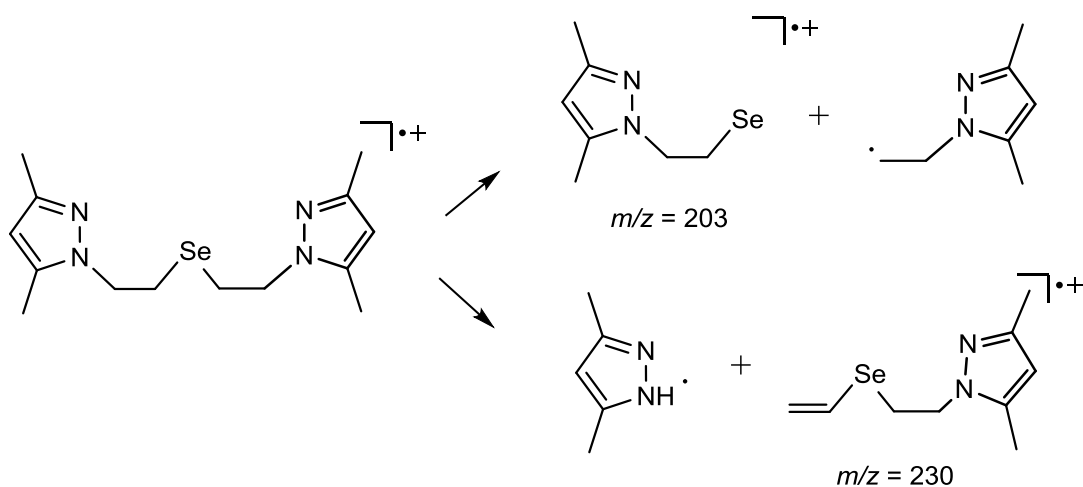


Рисунок 2.6 – Предполагаемая схема фрагментации молекулярного иона соединения **20**

Аналогично селеэфиру **20**, нами был выполнен рентгеноструктурный анализ соединения **21**, где асимметрической единицей кристаллической структуры является селеноэфир с одним атомом селена в линкере между бензотриазольными циклами (таблица 4, рисунок 2.7).

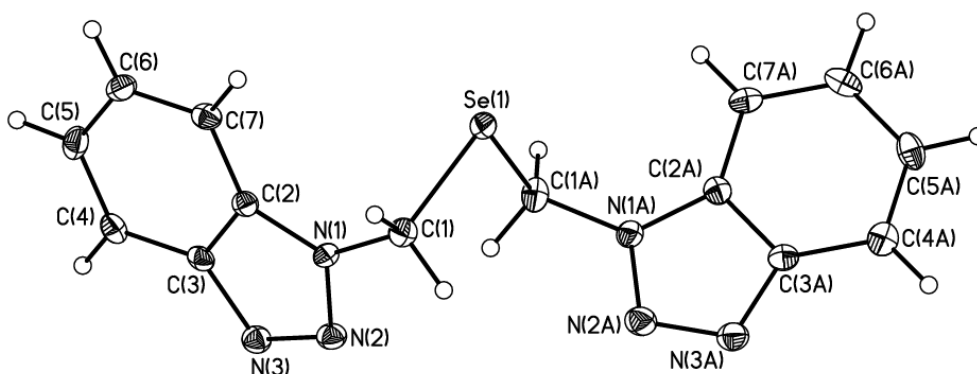


Рисунок 2.7 - Структура соединения **21** по данным РСА. Термические эллипсоиды показаны для вероятности 50%.

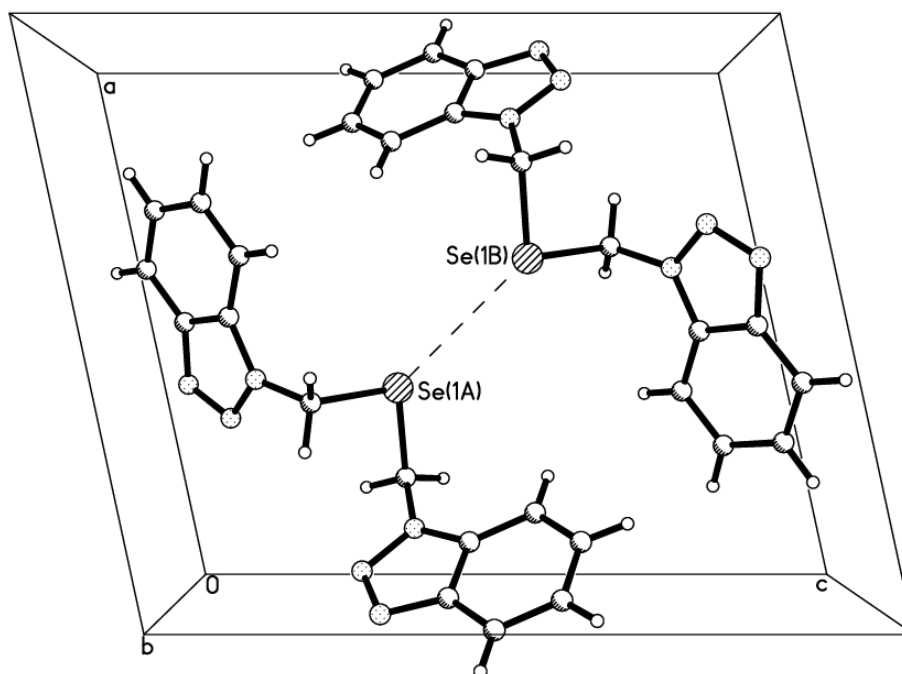


Рисунок 2.8 - Межмолекулярные связи Se-Se в элементарной ячейке соединения **21**. Для наглядности показаны только две из четырех молекул в элементарной ячейке.

Кристаллическую структуру соединения **21** можно определить по основному типу межмолекулярных взаимодействий – контактам Se-Se с межъядерным расстоянием 3.7936(3) Å (рисунок 2.8). Длина межмолекулярной связи немного выше обычных значений, но в литературе [122] есть примеры кристаллической структуры селеноэфиров с контактами Se-Se близкой длины.

Таким образом, предлагаемый нами метод не требует применения инертной атмосферы для синтезов азолсодержащих селеноэфиров **20** и **21**, в отличие от других известных методик [4], [115], [116]. Также наш подход позволяет использовать доступный и неопасный в обращении метанальсульфоксилат натрия (ронгалит) для восстановления селена, и при этом получать селеноэфиры **20** и **21** с высокими выходами - 76 и 90 % соответственно.

2.4 Функционализация пиразолсодержащих тиоэфиров

Координационные свойства пиразолсодержащих тиоэфиров можно варьировать не только изменением длины и строения линкера, но и введением различных функциональных групп в пиразольные циклы. Одними из перспективных функциональных групп являются формил-, нитрогруппы и атом иода. Как правило, функционализация (электрофильное замещение) происходит в четвертом положении пиразольного гетероцикла, т.к. в этом положении имеется повышенная электронная плотность.

2.4.1 Иодирование пиразолсодержащих тиоэфиров

Иодпроизводные гетероциклических соединений находят широкое применение в качестве биологически активных веществ и ценных полупродуктов в тонком органическом синтезе [79]. Также атомы иода в

таких соединениях являются подвижными и могут быть легко замещены на многие другие функциональные группы [123].

Одной из известных систем иодирования является I_2 - HIO_3 - H_2SO_4 в уксусной кислоте. Такая система применялась для иодирования бис(пиразолил)алканов и их аналогов [124]. Реакции протекали гладко с высокой скоростью и во всех случаях давали иодпроизводные с хорошими выходами.

Мы попытались иодировать тиоэфиры **3** и **5** системой I_2 - HIO_3 - H_2SO_4 в уксусной кислоте, однако даже при избытке иодноватой кислоты полной конверсии иода не наблюдалось. По данным ЯМР-спектроскопии, образовывалась сложная смесь продуктов, которая содержала, помимо исходных соединений, моно- и диодпроизводные соответствующих сульфоксидов. Очевидно, параллельно с иодированием происходило окисление тиоэфиров и их производных иодноватой кислотой до сульфоксидов. При этом образуются иодид-ионы, которые препятствуют дальнейшему иодированию. Скорее всего, иодид-ионы взаимодействуют с активным электрофилом (например, ацетилгипоиодитом $AcOI$) с образованием молекулярного иода.

Таким образом, система I_2 - HIO_3 - H_2SO_4 не подходит для окислительного иодирования пиразолсодержащих тиоэфиров.

Ввести атом иода в четвертое положение пиразольного цикла тиоэфиров нам удалось при использовании неокислительной иодирующей системы I_2 - KI в водно-спиртовой среде (схема 2.11).

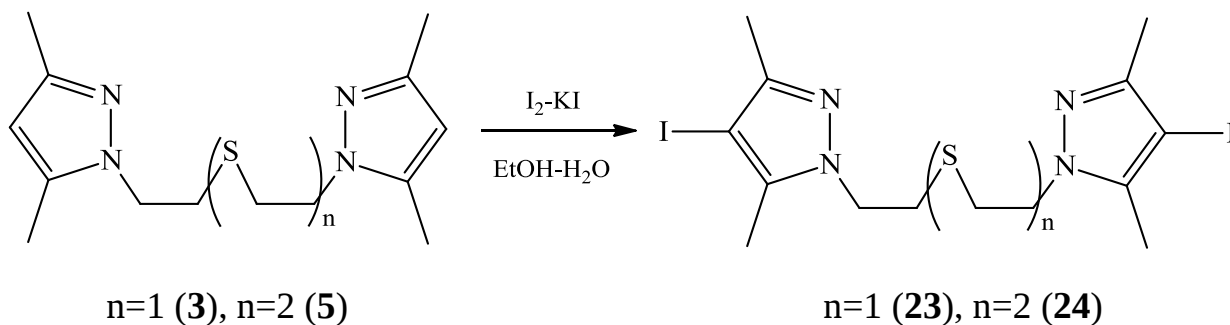


Схема 2.11

Для повышения растворимости субстратов в реакционную смесь добавляли этиловый спирт. Через 24 часа выпадали бесцветные кристаллы, выход продукта **23** составил 72 %. Экстракция из фильтрата с последующим упариванием дала дополнительно 0.112 г диодпроизводного **23**. Таким образом, общий выход составил 94 %. Соединение **24** получено аналогично диодпроизводному **23** с выходом 64%. Реакции протекали при 20 °С в течение 20 ч. (таблица 6).

Таблица 6 Выходы и температуры плавления диодпроизводных тиоэфиров, полученных при иодировании смесью I₂-KI в растворителе EtOH-H₂O 2:1 (об.).

Соединение	Выход, %	Температура плавления, °С
23	94	96-97
24	64	133-135

2.4.2 Нитрование и формилирование 2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида

Нитрование соединения **3** проводилось пятикратным мольным избытком азотной кислоты в среде серной при комнатной температуре в течение 24 часов. Нитрогруппы, как и в случае иодирования тиоэфиров, замещали атомы водорода в четвертом положении пиразольного кольца (схема 2.12).

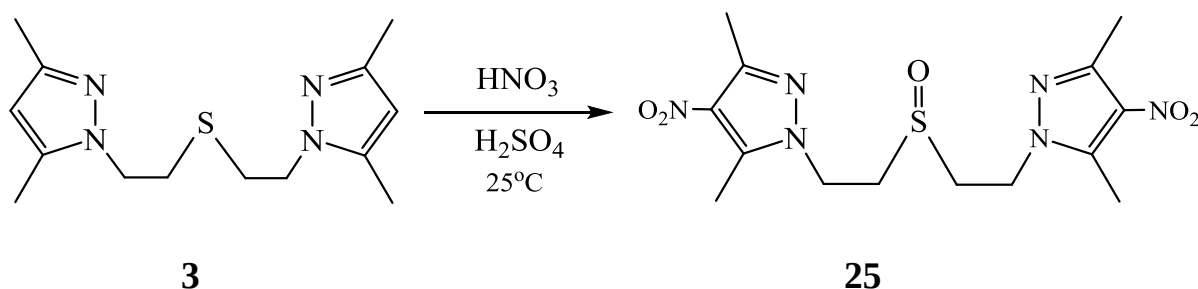


Схема 2.12

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **25** сигнал 131.0 м.д., соответствующий углероду в положении 4, смещен в слабое поле по сравнению с исходным тиоэфиром (105.0 м.д.) в соответствии с сильным электроноакцепторным характером нитрогруппы. В ИК-спектре динитропроизводного **25** наблюдаются полосы валентных $\nu(\text{NO})$ колебаний в нитрогруппах при 1561 и 1356 см^{-1} , также зарегистрирована полоса 1044 см^{-1} , относящаяся к валентным $\nu(\text{SO})$ колебаниям сульфоксидной группы. Это говорит о том, что параллельно с нитрованием произошло окисление атома серы с образованием именно сульфоксида.

В дальнейшем можно восстановить нитрогруппу с целью получения аминопроизводных тиоэфиров, так как последние представляют интерес в качестве полупродуктов в органическом синтезе, благодаря высокой реакционной способности аминогруппы.

Наряду с иод- и нитропроизводными тиоэфиров, особый интерес представляют формилпроизводные, которые могут применяться в качестве промежуточных продуктов при получении различных биологически активных веществ.

Мы проводили формилирование тиоэфира **3** по реакции Вильсмайера (схема 2.13). POCl_3 добавляли порциями 4×0.1 мл, после каждой порции смесь нагревалась, поэтому ее охлаждали водой. Далее реакционную смесь выдерживали при 100°C в течение 24 часов, затем выливали в воду, нейтрализовали 10%-м раствором NaOH и экстрагировали хлороформом. После отгонки растворителя образовался желтый осадок (выход продукта 88%).

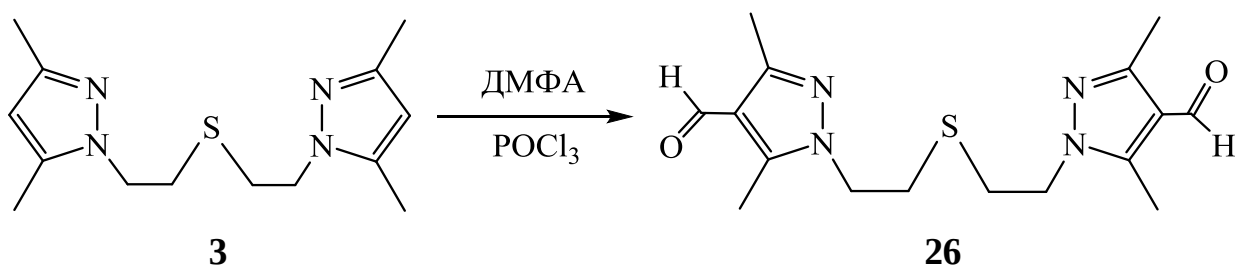


Схема 2.13

Структуру соединения **26** подтверждали спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **26** наблюдается сигнал в области 4.07 м.д., соответствующий формильной группе, а также в спектре ^{13}C карбонильные атомы дают сигнал в области 157.3 м.д.

При наличии двух формильных радикалов в соединении **26** становится возможным формирование полимерных цепей в результате реакций поликонденсации – например, при взаимодействии с гидразином или диаминами. Полимеры и олигомеры такого типа можно использовать в качестве сорбентов ионов металлов, в сенсорных системах [125]. Примером может служить полиазин, полученный в работе [98], который практически полностью извлекает ионы тяжелых металлов и лантаноидов из водных растворов.

2.5 Синтез комплексных соединений меди с серусодержащими лигандами

Координационные соединения находят широкое применение в различных областях техники. Так, образование хелатных комплексов используется для умягчения воды. Важнейшую роль играют комплексные соединения в аналитической практике, в качестве катализаторов различных реакций. Многие из них широко распространены в природе и играют важную роль в биохимических процессах. Особый интерес представляют комплексы меди(II), благодаря своим физико-химическим свойствам.

Известны хелатные комплексы меди(II), проявляющие супероксиддисмутазную активность [126, 127]. Также *бис*(пиразольные)

комплексы с нитратом меди(II) проявляют высокую антиоксидантную активность, исследованную на клетках человека [5].

В настоящей работе нами получены новые координационные соединения взаимодействием нитрата или хлорида меди(II) с сульфоксидом **16**, сульфеном **17** и динитросульфоксидом **25** (схема 2.14).

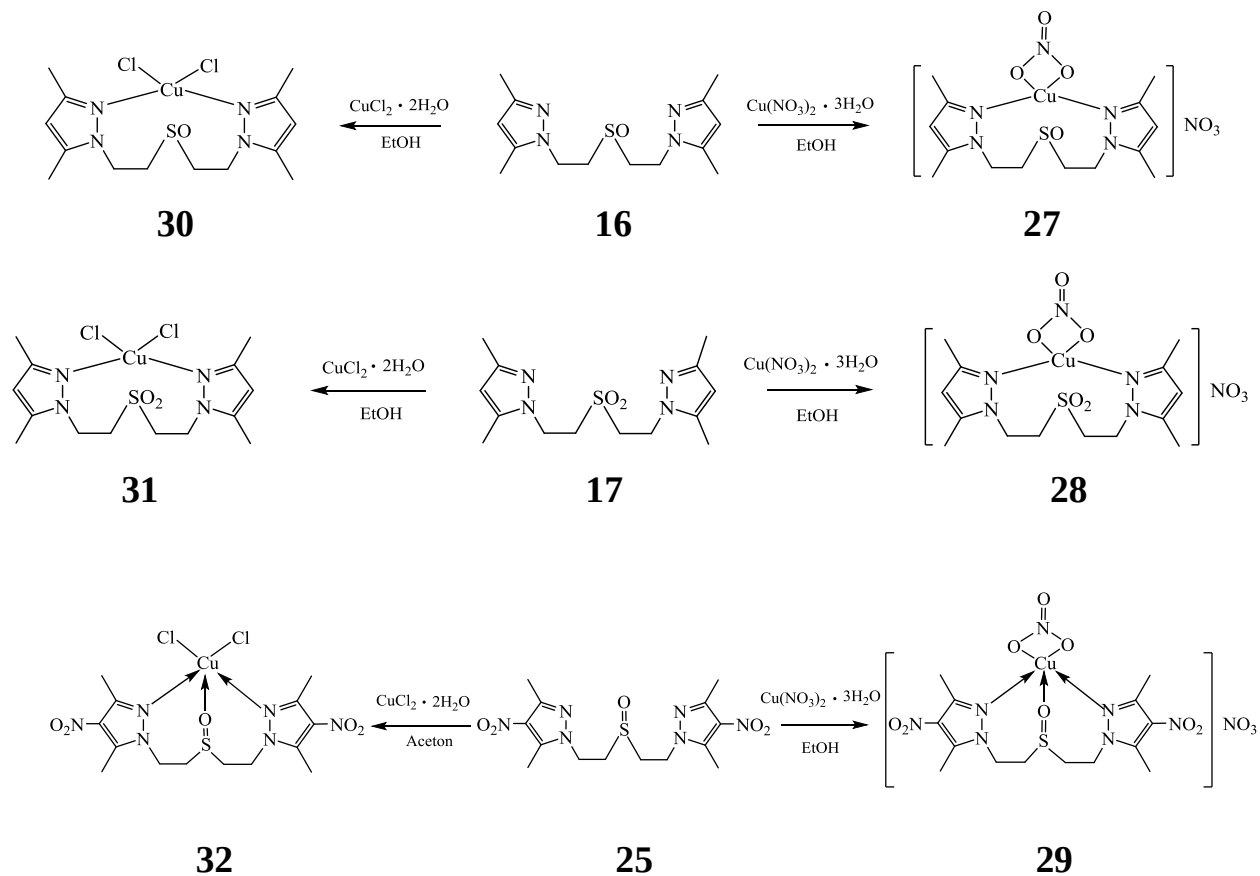


Схема 2.14

Образование координационных соединений происходило при смешивании растворов лиганда и соли меди(II) в ацетоне или этиловом спирте. Условия синтеза, а также некоторые характеристики комплексов приведены в табл. 7.

Таблица 7 Условия синтеза и свойства координационных соединений

Комплексное соединение	Выход, %	Температура плавления, °С	Продолжительность реакции, ч	Окраска комплекса
27	92	92-93	24	бирюзовая
28	72	169-170	72	темно-зеленая
29	66	206	24	голубая
30	45	186-187	24	темно-зеленая
31	47	—	24	черная
32	77	129-130	24	желтая

Для подтверждения структуры, а также изучения некоторых особенностей строения комплексов были сняты ИК-спектры и проведен анализ полос поглощения при сравнении спектров комплекса и исходного лиганда (см. пример на рис. 2.9).

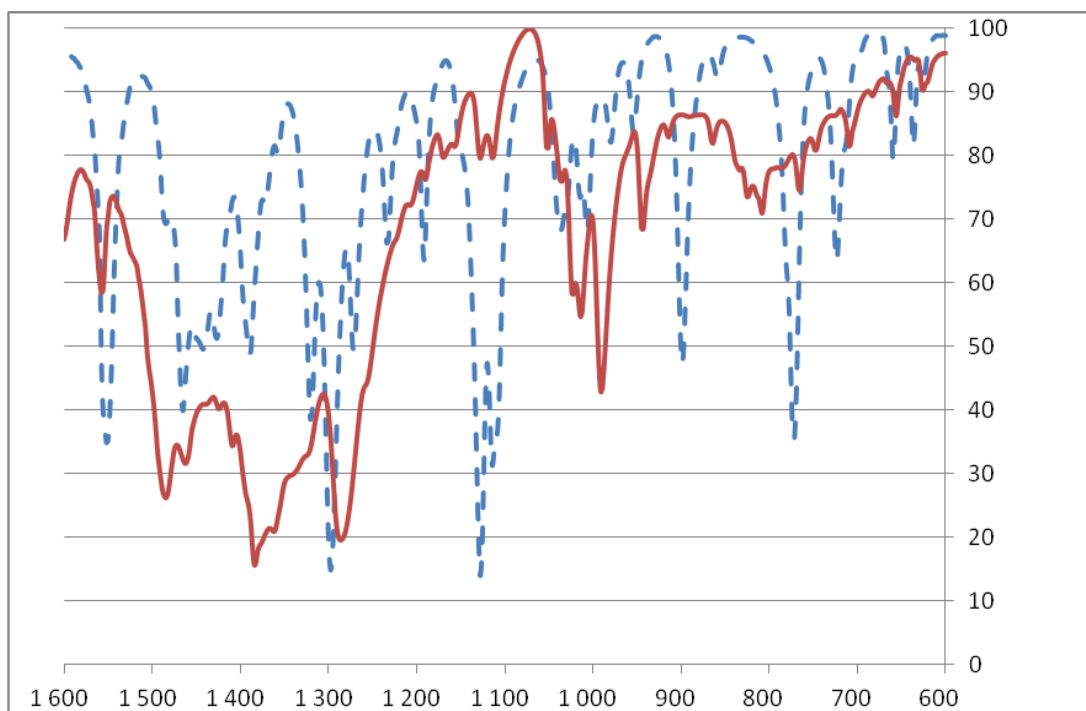


Рисунок 2.9 Сравнительный анализ ИК-спектров комплекса **27**
($16 \cdot \text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) и лиганда **16**

----спектр лиганда **16**, - спектр комплекса **27**

Так, в ИК-спектре комплекса **27** наблюдаются полосы валентных колебаний связей N-O в области 1482 и 1284 см^{-1} и S=O в области 1021 см^{-1} . Изменение интенсивности валентных колебаний связей S=O в комплексе по сравнению с сульфеном (сульфоксидом) говорит о том, что связь S=O находится в другом окружении по сравнению с лигандом, что свидетельствует о комплексообразовании.

Аналогичная закономерность наблюдается при наложении спектров комплекса сульфена **28** с лигандом **17**. Две интенсивные полосы поглощения в областях 1485 и 1286 см^{-1} , а также 1128 и 1270 см^{-1} обусловлены асимметричными валентными колебаниями связей N-O и S=O соответственно.

В ИК-спектре комплекса динитросульфоксида **29**, помимо полос валентных колебаний связей N-O в области 1282 и 1460 см^{-1} , как и у комплексов с сульфоксидом **27** и сульфеном **28**, имеются две интенсивные полосы поглощения групп NO_2 в области 1368 и 1493 см^{-1} . Частота валентных колебаний S=O (1019 см^{-1}) имеет более низкое значение, чем у свободного лиганда, который поглощает при 1044 см^{-1} , это свидетельствует о возможном участии кислорода в комплексообразовании. Координацию через атом серы, по-видимому, можно исключить, поскольку в этом случае частоты валентных колебаний S=O были бы выше, чем в случае свободного лиганда [128].

Высокие величины расщепления ($\Delta\nu > 160 \text{ см}^{-1}$) полос колебаний связей N-O свидетельствуют о бидентатной координации нитрат-ионов [128] во всех трех комплексных соединениях **27** - **29**.

Кроме того, нами были получены координационные соединения дитиоэфиров с хлоридом и нитратом меди(II) (схема 2.15).

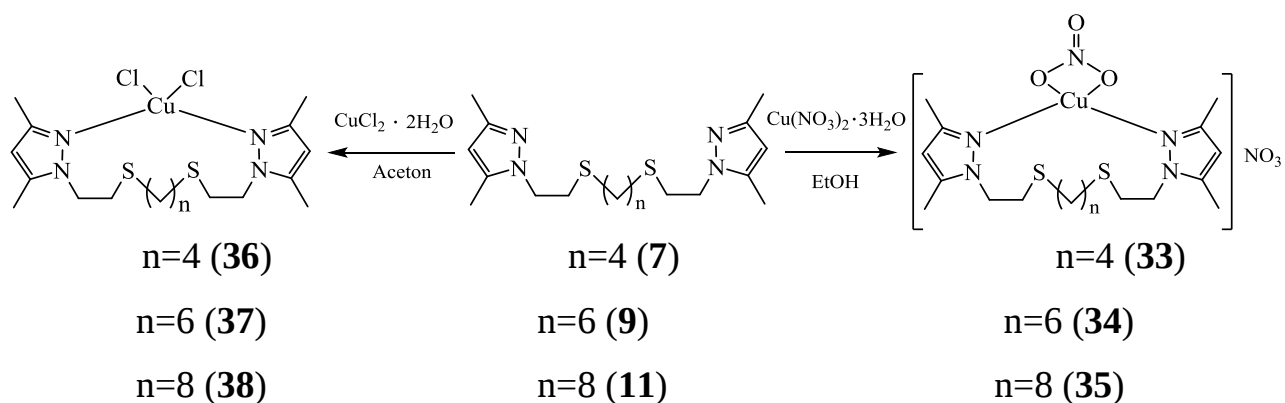


Схема 2.15

Комплексы дитиоэфиров образуются в условиях, аналогичных синтезу координационных соединений с тиоэфирами (табл. 8).

Таблица 8 Характеристики полученных координационных соединений.

№ соединения	Выход	t _{пл}	λ, См *см ² *моль ⁻¹	νSO	νSO ₂	νNO ₃	νNO ₂	νPz	νCS
27	92	92-93	89	1020	—	1284 1482	—	1557	805
28	72	169-170	58	—	1128	1268 1485	—	1558	808
29	66	206	60	1019	—	1282 1460	1368 1493	1568	808
30	45	186-187	36	1038	—	—	—	1556	802
31	47	—	38	—	1136 1307	—	—	1557	789
32	77	129-130	39	951	—	—	1356 1492	1566	807
33	80	173-174	91	—	—	1280 1476	—	1554	806
34	80	178-179	74	—	—	1271 1487	—	1552	804
35	87	—	71	—	—	1274 1487	—	1551	804
36	58	132-133	45	—	—	—	—	1554	806
37	76	134-135	24	—	—	—	—	1552	796
38	82	82-85	42	—	—	—	—	1556	797

Для всех полученных нами координационных соединений была измерена молярная электропроводность, значения которой у комплексов с нитратом меди(II) ($\lambda > 50 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$) подтверждают нахождение одного из нитрат-ионов во внешней сфере [129]. Второй нитрат-ион, согласно данным таблицы 8, координирован бидентатно, что подтверждается ИК-спектрами (см. выше).

Комплексы с хлоридом меди показывают низкие значения молярной электропроводности ($\lambda < 50 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$) (табл. 8). Следовательно, оба хлорид-иона находятся во внутренней сфере.

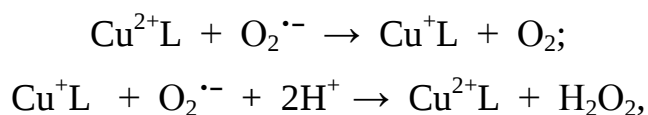
Таким образом, для полученных комплексов характерна тетраэдрическая координация иона меди, где два координационных места занимают органические лиганды, а еще два места приходятся на хлорид-либо нитрат-ионы. Исключение составляют соединения 29 и 32, в ИК-спектрах которых смещение полосы валентных колебаний $\nu(\text{S}=\text{O})$ в область 951 и 1019 см^{-1} (1044 см^{-1} для свободного лиганда) свидетельствует об участии кислорода в комплексообразовании.

2.6 Исследование антиоксидантной активности комплексов пиразолсодержащих тиоэфиров с ионами меди(II)

В результате метаболических превращений веществ в организме человека образуются токсичные свободные радикалы $\text{O}_2^{\cdot-}$ (супероксид-радикалы) - активные формы кислорода (АФК). Образовавшись в организме, они вступают во взаимодействие со структурами клетки, приводя к поражению клеточных мембран, способствуя развитию патологических процессов при многих заболеваниях [130]. В организме человека существуют защитные системы (ферментативная и неферментативная), направленные на снижение токсического действия радикалов. Неферментативная система защиты представлена соединениями-антиоксидантами, взаимодействующими с АФК и приводящими к их превращению в пероксид водорода и воду, либо

образующими при этом малоактивные радикалы ("ловушки радикалов" - антирадикальный механизм). Одним из наиболее важных антиоксидантных ферментов является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая диспропорционирование супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$) до кислорода и пероксида водорода, а также каталазы и пероксидазы, превращающие H_2O_2 в воду [131-134].

Аналогами антиоксидантных металлоферментов (СОД-миметиками) являются многие комплексы меди (II). Известен ряд хелатных комплексов меди(II), которые проявляют супероксиддисмутазную активность, т.е. являются низкомолекулярными моделями СОД [126, 127, 135]. Каталитический супероксиддисмутазный цикл включает две стадии:



где $Cu^{2+}L$ и Cu^+L - окисленная и восстановленная формы активного центра фермента или миметика [136].

Для оценки СОД-активности обычно используют ферментативную систему ксантин-ксантиноксидаза, генерирующую супероксид-анион $O_2^{\cdot-}$, который восстанавливает индикатор нитросиний тетразолий. При добавлении в систему веществ, связывающих радикалы $O_2^{\cdot-}$, восстановление окрашенного индикатора замедляется. Предварительные исследования антиоксидантной активности были проведены на комплексе нитрата меди(II) с *бис*(3,4-диметилпиразол-1-ил)метаном и его иодпроизводным [98]. Однако этот метод оказался неприменимым, так как оба комплекса и свободный нитрат меди(II) ингибировали активность фермента ксантиноксидазы [98]. Поэтому для оценки СОД-активности была выбрана неферментативная система феназин метасульфат - никотинамиддинуклеотид (ФМС/NADN). Было установлено, что комплекс нитрата меди(II) с *бис*(3,4-диметилпиразол-1-ил)метаном проявлял достаточно высокую СОД-активность (IC_{50} 0.45 мкмоль/л), а его дииодпроизводное - IC_{50} 0.79 мкмоль/л [98]. Лучшие из

описанных в литературе аналогов СОД имеют значения IC_{50} в пределах 0.10-0.54 мкмоль/л [126, 127, 135], а природный фермент - 0.04 мкмоль/л [137].

В связи с высокой супероксиддисмутазной активностью комплекса нитрата меди(II) с бис(3,4-диметилпиразол-1-ил)метаном, мы провели исследование активности координационных соединений меди(II) с пиразолсодержащими тиоэфирами **3** и **41**, содержащими дополнительную молекулу бипиридила (bipy). Комплексы получали взаимодействием соответствующих лигандов и солей меди(II) в этаноле или ацетоне (см. главу 3).

Для комплексов **39-41** мы проводили исследование СОД-активности в модельной неферментативной системе (ФМС/NADN), а для комплекса **41** дополнительно на клетках крови человека (нейтрофилах) и клетках костного мозга мыши (фагоцитах). Результаты исследования СОД-активности комплексов приведены в таблице 9.

Таблица 9 Супероксиддизмутазная активность комплексов **39-41** в модельной (*in vitro*) и клеточной (*ex vivo*) системах

Соединение		IC_{50} , мкмоль/л, ФМС/NADN	IC_{50} , нмоль/л, нейтрофилы человека
39	$Cu(3)(NO_3)_2$	4.4 ± 1.6	-
40	$Cu(3)(OAc)_2$	5.4 ± 0.9	-
41	$Cu(3)(bipy)(NO_3)_2$	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
-	$Cu(NO_3)_2$	4.6 ± 0.9	12.3 ± 1.4
	$Cu(bipy)(NO_3)_2$	2.1 ± 0.5	-
-	$Cu(OAc)_2$	17 ± 4	-
-	СОД	0.07 ± 0.01	-

Как видно из таблицы 9, свободный ацетат меди(II) не проявлял высокую СОД-активность, в то время как комплекс, образованный соединением **40** с этой солью, показал высокую супероксиддисмутазную

активность (IC_{50} 5.4 ± 0.9 мкмоль/л). Значительное увеличение СОД-активности наблюдается и у комплекса **39** (IC_{50} 4.4 ± 1.6 мкмоль/л). Весьма высокую эффективность в каталитическом диспропорционировании супероксид-радикалов проявил разнолигандный комплекс **41** с молекулой bipy (IC_{50} 1.1 ± 0.3 мкмоль/л в сравнении с $Cu(NO_3)_2$ 4.6 ± 0.9 и $Cu(bipy)(NO_3)_2$ 2.1 ± 0.59 мкмоль/л) как в неферментативной системе, так и в клетках человека. Таким образом, полученные нами комплексы могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний в качестве потенциальных антиоксидантных препаратов.

Глава 3 Экспериментальная часть

3.1 Приборы и методы физико-химических исследований

Контроль за ходом реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol, пятна на хроматограммах проявляли оксидами азота, парами иода, либо в свете ультрафиолетовой лампы (254 нм).

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AV-300, при рабочей частоте 300 МГц для ^1H и 75 МГц для ядер ^{13}C . В качестве растворителя применяли CDCl_3 . ИК-спектры – на спектрофотометре Nicolet 5700 (в диапазоне 4000-400 cm^{-1}) в таблетках KBr для твердых образцов и в тонком слое (0.1 мм) для жидкостей. Элементный анализ выполняли на приборе Carlo Erba.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на газовом хроматографе Agilent. Для хроматографирования использовали 30-метровую колонку HP-5 (сополимер 5%-дифенил-95%-диметилсилоксана) с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0.25 мкм.

Рентгеноструктурный анализ проводили по стандартной методике на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker-Nonius X8Apeх, оснащенном двухкоординатным CCD детектором, с использованием излучения молибденового анода ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Интенсивности отражений измерены методом φ -сканирования узких (0.5°) фреймов до $2\theta = 52.8^\circ$. Поглощение учтено эмпирически по программе SADABS [138]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном для неводородных атомов приближении по комплексу программ SHELX-97 [139]. Атомы водорода локализованы геометрически.

3.2 Электрохимические измерения

Электропроводность растворов измеряли при постоянной температуре 25°C в кондуктометрической ячейке с электродами из нержавеющей стали, постоянная ячейки 0.251 см^{-1} (определялась калибровкой по возным растворам хлорида калия) Для измерений готовили растворы с концентрацией $1.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л в ацетоне или этаноле.

3.3 Используемые методы квантовой химии и пакеты программ

Перед оптимизацией геометрии выполняли конформационный поиск проводили перебором двугранных углов в молекулах от 0 до 360° с шагом 30° с оптимизацией геометрии на каждом шаге [140]. Конформационный поиск проводили методом молекулярной механики в силовом поле Tripos [141] с использованием пакета SYBYL-X 1.2 [142].

Для конформеров с наименьшей энергией далее проводили оптимизацию геометрии в газовой фазе с использованием гибридного функционала B3LYP [143, 144] и базисного набора 6-31G(d) [145]. Для найденных стационарных точек был произведен расчет частот нормальных колебаний, отсутствие среди которых мнимых величин указывает на то, что найденная точка является минимумом на поверхности потенциальной энергии, а не переходным состоянием.

Найденные структуры использовались в качестве исходных для уточнения геометрии оптимизацией с использованием функционала BP86 [146] и приближения «предположения идентичности» [147, 148], основной базисный набор TZVPP [149], вспомогательный – TZV/J [150, 151]. Расчеты выполняли в пакете ORCA 2.8.0.2 [152].

3.4 Исследование влияния комплексов меди(II) на разложение активных форм кислорода

СОД-активность. Супероксид-анион ($O_2^{\bullet-}$) генерировался в неферментативной (феназин метасульфат – никотинамиддинуклеотид) системах в присутствии и в отсутствие исследуемых соединений, изменение концентрации $O_2^{\bullet-}$ определяли спектрофотометрически по восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ) в моноформазановый краситель на длине волны 560 нм. Неферментативная система содержала 3 мкмоль/л ФМС, 200 мкмоль/л NADH и 50 мкмоль/л НСТ в 0.05 М фосфатном буфере (pH 7.5) [153]. Концентрацию соединений меди(II) варьировали в пределах $1 \cdot 10^{-8} \div 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

3.5 Характеристики использованных веществ и методы их очистки

3,5-Диметил-1*H*-пиразол синтезировали из гидросульфата гидразина «чда» и ацетилацетона «ч» по известной методике [154]. 1-(2-Тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразол (2) был получен по методике [26].

Тиокарбамид, *n*-толуолсульфохлорид – марки «ч».

Соли диизотиурония получали взаимодействием α,ω -дибромалканов с тиокарбамидом в этаноле [155].

Азотная кислота, серная кислота, соляная кислота – марки «ч.д.а.». Калия гидроксид марки «ч.д.а.». Уксусная кислота, иодноватая кислота – марки «х. ч.».

Пероксид водорода - 50%-ный водный раствор марки ч.д.а.

Диметилсульфоксид, диметилформамид, этиленхлоргидрин (марки «ч») очищали по общепринятой методике [156].

Для синтезов координационных соединений были использованы соли: меди(II) нитрата тригидрат, меди(II) хлорида дигидрат марки «ч».

Растворители: ацетон "ч.д.а" и этиловый спирт марки "экстра" использовались без дополнительной очистки.

3.6 Методики синтеза бис(азолил)производных

1-(2-Гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразол (1). Суспензию 3,5-диметилпиразола (9,60 г, 100 ммоль) и порошкообразного КОН (16,8 г, 300 ммоль) в 30 мл ДМСО интенсивно перемешивали 1 ч. при 80°C. Затем, после охлаждения до комнатной температуры, добавляли по каплям этиленхлоргидрин (8,1 г, 6,6 мл, 100 ммоль) в 20 мл ДМСО в течение одного часа при перемешивании с охлаждением реакционной колбы водой. Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при 80°C еще в течение 20 часов. Далее реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали хлороформом (7 × 20 мл). Экстракт промывали водой, высушивали над хлористым кальцием, растворитель отгоняли на ротаторном испарителе в вакууме. Продукт **1** перекристаллизовывали из изопропилового спирта или перегонкой в вакууме (5-10 мм рт. ст.). Выход 88 %, бесцветные кристаллы, т. пл. 76-77 °C (лит. т. пл. 75-76°C [100]), т. кип. 125-127 °C (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.15, 2.19 (с, 6H, CH_3), 3.89 (т, 2H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, J 5 Гц), 4.00 (т, 2H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, J 5 Гц), 5.75 (с, 1H, $\text{H}^4(\text{Pz})$).

2,2'-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфид (3). Смесь соединения **2** (6.6 г, 22.4 ммоль), $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (свежеперекристаллизованного из воды, 2.7 г, 11.2 ммоль) и гидроксида натрия (0.18 г, 4.48 ммоль) в воде (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали, промывали несколько раз водой и высушивали. Выход 72%, бесцветные кристаллы, т. пл. 82-83 °C (*i*-PrOH), лит. т. пл. 80-81 °C [157]. ИК спектр, cm^{-1} : 1550; 1459; 1302 (Pz), 800 (C-S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. : 2.17 (с, 6H, 3- CH_3), 2.21 (с, 6H, 5- CH_3), 2.79 (т, 4H,

$\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J=7$ Гц), 4.05 (т, 4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J=7$ Гц), 5.75 (с, 2H, H^4 (Pz)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.1 (5- CH_3), 13.4 (3- CH_3), 32.1 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 48.4 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 104.9 (C^4 (Pz)), 139.1 (C^5 (Pz)), 147.7 (C^3 (Pz)). Найдено, %: C 60.73; H 8.08; N 20.44; S 11.05. Вычислено, %: C 60.40; H 7.96; N 20.12; S 11.52. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$.

1,3-бис(1,2,3-Бензотриазол-1-ил)-2-тиапропан (4). Двухфазную смесь, приготовленную из 1-хлорметилбензотриазола (7.8 г, 47 ммоль), $\text{NaS} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (свежеперекристаллизованного из воды, 6.7 г, 28 ммоль), KOH (2.6 г, 47 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (0.254 г, 2% мол.) в ацетонитриле (45 мл) и воде (15 мл), интенсивно перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. После разбавления реакционной смеси водой (150 мл) выпал осадок, который отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход 89%, бесцветные кристаллы, т. пл. 182-184 °C (MeCN), лит. т. пл. 179 °C [103]. ИК спектр, cm^{-1} : 1612, 1453 (Bta), 750 (C-S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 6.04 (с, 2H, CH_2), 7.44 (т, 2H, H^5 (Bta), $J=7$ Гц), 7.56 (т, 2H, H^6 (Bta), $J=7$ Гц), 7.94 (д, 2H, H^4 (Bta), $J=7,5$ Гц), 8.06 (д, 2H, H^7 (Bta), $J=7,5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 47.5 (CH_2), 110.9 (C^7 (Bta)), 119.2 (C^4 (Bta)), 124.3 (C^5 (Bta)), 127.5 (C^6 (Bta)), 131.8 (C^8 (Bta)), 145.2 (C^9 (Bta)). Найдено, %: C 56.51; H 3.96; N 28.24. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 56.74; H 4.08; N 28.36.

1,8-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,6-дитиаоктан (5). Соль диизотиурония, полученную из 1,2-дибромэтана, (3.46 г, 10 ммоль) с KOH (5.6 г, 100 ммоль) в воде (15 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 часов. После этого добавили О-тозилат 1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразола 2 (5.88, 20 ммоль) и продолжали кипячение с интенсивным перемешиванием еще 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры образовался осадок, который отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 73%, бесцветные кристаллы, т. пл. 85-87°C (*i*-PrOH),

лит. т. пл. 78 °С [26]. ИК спектр, см^{-1} : 1549; 1461; 1315 (Pz), 1036 (дышащие колебания Pz), 787 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.18 с (6H, 3- CH_3 -Pz), 2.24 с (6H, 5- CH_3 -Pz), 2.52 с (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.91 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.6 Гц), 4.10 т. (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.6 Гц), 5.76 с (2H, H^4 -Pz). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.0 (5- CH_3), 13.3 (3- CH_3), 32.0 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 48.5 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 104.9 (C^4 (Pz)), 139.1 (C^5 (Pz)), 147.7 (C^3 (Pz)). Найдено, %: С 56.31; Н 7.65; N 16.56; S 18.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 56.77; Н 7.74; N 16.55; S 18.94.

1,9-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,7-дитианонан (6). Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,3-дибромпропана, в качестве источника нуклеофила. Выход 80%, бесцветные кристаллы, т. пл. 36-37°С. ИК спектр, см^{-1} : 1552; 1461; 1442 (Pz), 1035 (дышащие колебания Pz), 778 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.73 к (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 6.6), 2.16 с (6H, 3- CH_3 -Pz), 2.22 с (6H, 5- CH_3 -Pz), 2.41 т (4H, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Pz}$, J 7 Гц), 4.08 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 5.76 с (2H, H^4 -Pz). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.1 (5- CH_3), 13.4 (3- CH_3), 29.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 30.7, 31.9 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 48.7 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 104.9 (C^4 (Pz)), 139.0 (C^5 (Pz)), 147.6 (C^3 (Pz)). Найдено, %: С 57.56; Н 7.68; N 15.43; S 17.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.92; Н 8.01; N 15.89; S 18.19.

1,10-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,8-дитиадекан (7). Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,4-дибромбутана, в качестве источника нуклеофила. Выход 68,4%, бесцветные кристаллы, т. пл. 50-52°С. ИК спектр, см^{-1} : 1661; 1461; 1441 (Pz), 1046 (дышащие колебания Pz), 772 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , м. д.: 1.52 к (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$, J 6 Гц), 2.40 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$, J 6 Гц), 2.80 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 4.05 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7.2 Гц), 2.06 с (6H, 3- CH_3 -Pz), 2.20 (6H, 5- CH_3 -Pz), 5.76 с (2H, H^4 -Pz). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 10.4 (5- CH_3), 13.5 (3- CH_3), 38.7

(SCH₂CH₂CH₂CH₂S, PzCH₂CH₂S), 40.3 (PzCH₂CH₂S), 104.9 (C⁴ (Pz)), 139.1 (C⁵ (Pz)), 146.0 (C³ (Pz)). MS: 366.1 (M)⁺, 243.1 ([C₂H₄PzMe₂]⁺), 211.1 ([PzMe₂CH₂S]⁺), 155.0 ([C₄H₈SPzMe₂]⁺), 124.1 ([C₄H₈S₂PzMe₂]⁺). Найдено, %: C, 58.62; H, 7.96; N, 14.94; S, 17.85. C₁₈H₃₀N₄S₂. Вычислено, %: C, 58.98; H, 8.25; N, 15.28; S, 17.49.

1,11-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,9-дитиаундекан (8). Получен аналогично соединению **5** с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,5-дибромпентана, в качестве источника нуклеофила. Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 32-33°C. ИК спектр, см⁻¹: 1661; 1461; 1441 (Pz), 1033 (дышащие колебания Pz), 773 (C-S). Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м. д.: 1.35 к (4H, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂S, *J* 7.5 Гц), 1.43 к (4H, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₂, *J* 7.2 Гц), 2.38 т (4H, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₂CH₂, *J* 7.2 Гц), 2.81 т (4H, PzCH₂CH₂S *J* 6.9 Гц), 4.05 т (4H, PzCH₂CH₂S, *J* 6.9 Гц), 2.06 с (6H, 3-CH₃-Pz), 2.21 (6H, 5-CH₃-Pz), 5.76 с (2H, H⁴ -Pz). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 10.6 (5-CH₃), 13.5 (3-CH₃), 38.7 (PzCH₂CH₂S), 40.3 (PzCH₂CH₂S), 104.4 (C⁴ (Pz)), 138.8 (C⁵ (Pz)), 145.9 (C³ (Pz)). MS: 380.61 (M)⁺, 257.1 ([C₂H₄PzMe₂]⁺), 225.1 ([PzMe₂CH₂S]⁺), 155.1 ([C₅H₁₀SPzMe₂]⁺), 124.1 ([C₅H₁₀S₂PzMe₂]⁺). Найдено, %: C, 59.52; H, 8.20; N, 14.33; S, 17.08. C₁₉H₃₂N₄S₂. Вычислено, %: C, 59.96; H, 8.47; N, 14.72; S, 16.85.

1,12-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,10-дитиадодекан (9). Получен аналогично соединению **5** с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,6-дибромгексана, в качестве источника нуклеофила. Выход 87%, бесцветные кристаллы, т. пл. 61-62°C. ИК спектр, см⁻¹: 1649; 1461; 1442 (Pz), 1031 (дышащие колебания Pz), 772 (C-S). Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м. д.: 1.28 к (4H, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₂, *J* 6.6 Гц), 1.45 к (4H, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₂, *J* 7.6 Гц), 2.38 т (4H, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₂CH₂, *J* 7.5 Гц), 2.81 т (4H, PzCH₂CH₂S *J* 6.6 Гц), 4.05 т (4H, PzCH₂CH₂S, *J* 6.9 Гц), 2.06 с (6H, 3-CH₃-Pz), 2.21 (6H, 5-CH₃-Pz), 5.76 с (2H, H⁴ -Pz). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 10.6 (5-CH₃), 13.3 (3-CH₃), 38.7 (PzCH₂CH₂S), 40.3

(Pz $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂S), 104.4 (C⁴ (Pz)), 138.7 (C⁵ (Pz)), 145.9 (C³ (Pz)). MS: 394.2 (M)⁺, 271.1 ([C₂H₄PzMe₂]⁺), 239.1 ([PzMe₂CH₂S]⁺), 155.1 ([C₆H₁₂SPzMe₂]⁺), 124.1 ([C₆H₁₂S₂PzMe₂]⁺). Найдено, %: С, 60.48 Н, 8.38; N, 13.78; S, 16.73. C₂₀H₃₄N₄S₂. Вычислено, %: С, 60.87; Н, 8.68; N, 14.20; S, 16.25.

1,13-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,11-дитиатридекан (10).

Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,7-дибромгептана, в качестве источника нуклеофила. Выход 58%, жидкость. Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м. д.: 1.24-1.30 к (4Н, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂ $\underline{\text{C}}$ H₂), 1.46 к (4Н, PzCH₂CH₂SCH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₂, J 8.8 Гц), 2.35 т (4Н, PzCH₂CH₂S $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₂CH₂, J 7 Гц), 2.85 т (4Н, PzCH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂S J 7 Гц), 4.07 т (4Н, Pz $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂S, J 7 Гц), 2.16 с (6Н, 3-CH₃-Pz), 2.21 (6Н, 5-CH₃-Pz), 5.73 с (2Н, Н⁴-Pz). Найдено, %: С, 61.63 Н, 8.95; N, 13.98; S, 15.91. C₂₁H₃₆N₄S₂. Вычислено, %: С, 61.72; Н, 8.88; N, 13.71; S, 15.69.

1,14-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,12-дитиатетрадекан (11).

Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,8-дибромоктана, в качестве источника нуклеофила. Выход 74%, бесцветные кристаллы, т. пл. 37-38°C. ИК спектр, см⁻¹: 1661; 1462; 1442 (Pz), 1013 (дышащие колебания Pz), 772 (C-S). Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м. д.: 1.1-1.4 к (4Н, PzCH₂CH₂SCH₂CH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂ $\underline{\text{C}}$ H₂), 1.46 к (4Н, PzCH₂CH₂SCH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₂, J 7.2 Гц), 2.38 т (4Н, PzCH₂CH₂S $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₂CH₂, J 6.9 Гц), 2.81 т (4Н, PzCH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂S J 6.9 Гц), 4.05 т (4Н, Pz $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂S, J 6.6 Гц), 2.06 с (6Н, 3-CH₃-Pz), 2.21 (6Н, 5-CH₃-Pz), 5.77 с (2Н, Н⁴-Pz). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 10.6 (5-CH₃), 13.2 (3-CH₃), 38.6 (PzCH₂ $\underline{\text{C}}$ H₂S), 40.3 (Pz $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂S), 104.5 (C⁴ (Pz)), 138.9 (C⁵ (Pz)), 146 (C³ (Pz)). Найдено, %: С, 62.08 Н, 8.82; N, 13.28; S, 15.49. C₂₂H₃₈N₄S₂. Вычислено, %: С, 62.51; Н, 9.06; N, 13.25; S, 15.17.

1,15-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,13-дитиапентадекан (12). Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония,

образованной из 1,9-дибромнонана, в качестве источника нуклеофила. Выход 70%, жидкость. ИК спектр, см^{-1} : 1553; 1461; 1443 (Pz), 1030 (дышащие колебания Pz), 775 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , м. д.: (1.2-1,4) м (6H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.46 к (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 2.38 т (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7.2 Гц), 2.80 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 4.05 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 2.06 с (6H, 3- CH_3 -Pz), 2.21 (6H, 5- CH_3 -Pz), 5.76 с (2H, H^4 -Pz). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 10.6 (5- CH_3), 13.2 (3- CH_3), 38.6 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 40.3 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 104.9 (C^4 (Pz)), 139 (C^5 (Pz)), 146 (C^3 (Pz)). MS: 436.3 (M^+), 313.2 ($[\text{C}_2\text{H}_4\text{PzMe}_2]^+$), 281.1 ($[\text{PzMe}_2\text{CH}_2\text{S}]^+$), 155.1 ($[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{SPzMe}_2]^+$), 124.1 ($[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{S}_2\text{PzMe}_2]^+$). Найдено, %: C, 62.86 H, 8.89; N, 12.69; S, 15.04. $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C, 63.26; H, 9.23; N, 12.83; S, 14.68.

1,16-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,14-дитиагексадекан (13). Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,10-дибромдекана, в качестве источника нуклеофила. Выход 75%, т. пл. 46-47°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , м. д.: (1.26-1.58) м (16H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,39 т (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 2.90 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 4.1 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 2.18 с (6H, 3- CH_3 -Pz), 2.25 (6H, 5- CH_3 -Pz), 5.76 с (2H, H^4 -Pz).

1,17-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,16-дитиагептадекан (14).

Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,12-дибромдодекана, в качестве источника нуклеофила. Выход 89%, бесцветные кристаллы, т. пл. 50-53°C (EtOH). ИК спектр, см^{-1} : 1556; 1469; 1439 (Pz), 1034 (дышащие колебания Pz), 766 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: (1.25-1.40) м (12H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.48 к (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.53 к (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 2.90 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 4.1 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 2.18 с (6H, 3- CH_3 -Pz), 2.25 (6H, 5- CH_3 -Pz), 5.76 с (2H, H^4 -Pz).

$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 2.49 т (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7.2 Гц), 2.87 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 4.12 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 2.20 с (6H, 3-CH₃-Pz), 2.26 (6H, 5-CH₃-Pz), 5.77 с (2H, H⁴-Pz). MS: 478.3 (M)⁺, 355.2 ([C₂H₄PzMe₂]⁺), 321.2 ([PzMe₂CH₂S]⁺), 155.1 ([C₁₂H₂₄SPzMe₂]⁺), 124.1 ([C₁₂H₂₄S₂PzMe₂]⁺). Найдено, %: C, 65.46; H, 9.87; N, 11.90; S, 13.61. C₂₆H₄₆N₄S₂. Вычислено, %: C, 65.22; H, 9.68; N, 11.70; S, 13.39.

1,14-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-6,9-диокса-3,12-дитиатетрадекан (15).

Получен аналогично соединению 5 с использованием соли диизотиурония, образованной из 1,2-бис(2-бромозтокси)этана, в качестве источника нуклеофила. Выход 66%, жидкость. ИК спектр, см⁻¹: 1553; 1461; 1423 (Pz), 780 (C–S), 1120 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м. д.: 2.59 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$, J 10.35 Гц), 2.89 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$, J 7.8 Гц), 3.49-3.65 м (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.09 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$, J 7 Гц), 2.17 с (6H, 3-CH₃-Pz), 2.22 (6H, 5-CH₃-Pz), 5.74 с (2H, H⁴-Pz). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 10.9 (5-CH₃), 13.2 (3-CH₃), 31.5 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 32.3 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 48.4 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.1 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.7 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 104.8 (C⁴ (Pz)), 138.9 (C⁵ (Pz)), 147.5 (C³ (Pz)). Найдено, %: C, 56.85; H, 7.94; N, 13.18; S, 14.21. C₂₀H₃₄N₄O₂S₂. Вычислено, %: C, 56.31; H, 8.03; N, 13.13; O, 7.50; S, 15.03

2,2'-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксид (16). К 0.3 г (1.08 ммоль) соединения 3 прибавляли 1 мл уксусной кислоты. Через 30 мин добавляли 0.038 г (1.08 ммоль) пероксида водорода (0.075 мл 50%-ного раствора). По истечении 2 часов реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и обрабатывали хлороформом (5×10 мл). Экстракт промывали водой

(2×10 мл), высушивали хлоридом кальция и удаляли растворитель. Выход 0.27 г (85 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 130-131°C (бензол). ИК спектр, cm^{-1} : 1549; 1461; 1428; 1315 (Pz), 789 (C-S), 1021 (S=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. : 2.16 с (6H, 3- CH_3), 2.23 с (6H, 5- CH_3), 3.1 м (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 4.33 м (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 5.74 с (2H, H^4 (Pz)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 10.7 (5- CH_3), 13.3 (3- CH_3), 40.9 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 51.9 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 105.1 (C^4 (Pz)), 139.5 (C^5 (Pz)), 148.3 (C^3 (Pz)). Найдено, %: C 57.50; H 7.60; N 19.15; S 10.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 57.11; H 7.53; N 19.03; S 10.89.

2,2'-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфон (17). 0.87 г (3.14 ммоль) соединения **3** растворяли в 2.5 мл уксусной кислоты и нагревали 1 ч при 118°C. Затем добавляли 0.32 г (9.42 ммоль) пероксида водорода (0.64 мл 50%-ного раствора), нагревание продолжали 5 ч, разбавляли водой (25 мл) и обрабатывали хлороформом (8×10 мл). Экстракт промывали водой (2×10 мл), высушивали хлоридом кальция и удаляли растворитель. Выход 0.75 г (77 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 122-123°C (толуол). ИК спектр, cm^{-1} : 1552; 1466; 1390 (Pz), 772 (C-S), 1298; 1128 ($\text{O}=\text{S}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. : 2.15 с (6H, 3- CH_3), 2.23 с (6H, 5- CH_3), 3.24 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$, J 6 Гц), 4.33 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$, J 6 Гц), 5.76 с (2H, H^4 (Pz)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. : 10.7 (5- CH_3), 13.3 (3- CH_3), 41.3 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$), 53.1 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$), 105.5 (C^4 (Pz)), 139.9 (C^5 (Pz)), 148.7 (C^3 (Pz)). Найдено, %: C 53.98; H 7.05; N 18.35; S 10.33. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 54.17; H 7.14; N 18.05; S 10.33.

1,1'-(Сульфинилбис(метилен))бис(1,2,3-бензотриазол) (18). Раствор соединения **4** (0.209 г, 0.706 ммоль), диоксида селена (0.157 г, 1.41 ммоль) и пероксида водорода (0.1 мл 50%-ного водного раствора, 1.41 ммоль) в метаноле (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Далее реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход 0.173 г (79 %),

бесцветные кристаллы, т.пл. 229-230°C (ДМФА). ИК спектр, см^{-1} : 1614, 1593, 1494, 748 (Bta), 1057 (S=O), 768(C-S). Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , м. д.: 6.41 (2H, CH_2), 7.47 т (2H, H^5 (Bta), J 7,5 Гц), 7.63 т (2H, H^6 (Bta), J 7,5 Гц), 7.93 д (2H, H^4 (Bta), J 8,1 Гц), 8.12 д (2H, H^7 (Bta), J 8,1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO), δ , м. д.: 62.8 (CH_2), 111.1 (C^7 (Bta)), 119.3 (C^4 (Bta)), 124.6 (C^5 (Bta)), 128.1 (C^6 (Bta)), 133.9 (C^8 (Bta)), 145.1 (C^9 (Bta)). Найдено, %: С 53.75; Н 4.00; S 9.86. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: С 53.83; Н 3.87; S 10.27.

1,1'-(Сульфонилбис(метилен))бис(1,2,3-бензотриазол) (19). Смесь соединения **4** (0.457 г, 11.54 ммоль) и пероксида водорода (0.35 мл 50%-ного водного раствора, 6.16 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Далее реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.303 г (60 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 204-205°C (MeCN). ИК спектр, см^{-1} : 1613, 1592, 1494, 747 (Bta), 1344, 1146 (O=S=O), 752(C-S). Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , м. д.: 6.75 с (2H, CH_2), 7.49 т (2H, H^5 (Bta), J 7,5 Гц), 7.66 т (2H, H^6 (Bta), J 7,5 Гц), 7.98 д (2H, H^4 (Bta), J 8,1 Гц), 8.15 д (2H, H^7 (Bta), J 8,1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO), δ , м. д.: 63.2 (CH_2), 111.2 (C^7 (Bta)), 119.3 (C^4 (Bta)), 124.8 (C^5 (Bta)), 128.5 (C^6 (Bta)), 133.6 (C^8 (Bta)), 145.0 (C^9 (Bta)). Найдено, %: С 51.63; Н 4.02; N 25.98. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 51.21; Н 3.68; N 25.59.

1,5-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-селенапентан (20). Суспензию селена (0.395 г, 5 ммоль), ронгалита (3.08 г, 20 ммоль) и NaOH (1.10 г, 27.5 ммоль) в воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре до исчезновения первоначально появившейся красной окраски и выпадения осадка Na_2Se (15-20 минут). Затем добавляли тозилат **2** (2.94 г, 10 ммоль), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании на магнитной

мешалке в течение трех часов (ТСХ контроль), разбавляли водой (30 мл) для растворения избытка ронгалита. Полученный раствор обрабатывали хлороформом (5 × 20 мл), экстракт высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя было получено желтоватое масло, которое закристаллизовалось при стоянии при комнатной температуре в течение нескольких дней. Выход 1.24 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 54-56 °С (гексан). ИК спектр, см⁻¹: 1550, 1460 (ν_{Pz}), 1298 ($\delta_{\text{C-H}}$, Pz), 1026 (дышащие колебания Pz), 776 ($\nu_{\text{C-Se}}$). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.16 (s, 6H, 3-CH₃-Pz), 2.21 (s, 6H, 5-CH₃-Pz), 2.81 (t, 4H, J 7 Hz, PzCH₂CH₂Se), 4.10 (t, 4H, J=7 Hz, PzCH₂CH₂Se), 5.73 (s, 2H, 4-H-Pz). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 11.0 (5-CH₃-Pz), 13.3 (3-CH₃-Pz), 23.3 (PzCH₂CH₂Se), 48.9 (PzCH₂CH₂Se), 104.8 (4-C-Pz), 138.8 (5-C-Pz), 147.5 (3-C-Pz). EI-MS (70 eV): 326 (M⁺), 230 ([M-Pz]⁺), 203 ([M-PzCH₂CH₂]⁺), 109 ([PzCH₂]⁺). Найдено, %: C, 51.97; H, 7.01; N, 17.70. C₁₄H₂₂N₄Se. Вычислено, %: C, 51.59; H, 6.82; N, 17.22.

1,3-бис(1,2,3-Бензотриазол-1-ил)-3-селенапропан (21) получен аналогично селеноэфиру **20** из 2.10 г (12.54 ммоль) 1-хлорметилбензотриазола, 0.50 г (6.27 ммоль) селена, 2.31 г (15.0 ммоль) ронгалита и 1.38 г (34.5 ммоль) NaOH в 6 мл воды и 15 мл ацетонитрила. Выход 1.94 г (90 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 182-183 °С (ДМФА). ИК спектр, см⁻¹: 1612, 1496, 1453 (ν_{Bta}), 754 ($\nu_{\text{C-Se}}$). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 6.19 (s, 4H, CH₂), 7.44 (t, 2H, 5-H-Bta, J 7.5 Hz), 7.58 (t, 2H, 6-H-Bta, J 7.5 Hz), 7.97 (d, 2H, 4-H-Bta, J 8 Hz), 8.08 (d, 2H, 7-H-Bta, J 8 Hz). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 42.5 (CH₂), 111.1 (7-C-Bta), 119.3 (4-C-Bta), 124.4 (5-C-Bta), 127.5 (6-C-Bta), 131.9 (8-C-Bta), 145.4 (9-C-Bta). Найдено, %: C, 49.30; H, 3.83. C₁₄H₁₂N₆Se. Вычислено, %: C, 48.99; H, 3.52.

1,5-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-селенапентандинитратомедь (22). К раствору селеноэфира **20** (0.065 г, 0.2 ммоль) в ацетоне (0.2 мл), добавляли раствор Cu(NO₃)₂·3H₂O (0.048 г, 0.2 ммоль) в ацетоне (0.2 мл). Через два часа образовались темно-зеленые кристаллы, которые

отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали. Кристаллы были пригодны для определения структуры методом РСА. Выход 0.086 г (84 %). ИК спектр, см^{-1} : 1556 (ν_{Pz}), 1026 (дышащие колебания Pz), 811 ($\nu_{\text{C-Se}}$). Найдено, %: C, 33.04; H, 4.50; N, 15.96. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{CuN}_6\text{O}_6\text{Se}$ (512.87). Вычислено, %: C, 32.79; H, 4.32; N, 16.39.

2,2'-бис(4-Иод-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфид (23). Смесь тиоэфира **3** (0.278 г, 1 ммоль), ацетата натрия (0.328 г, 4 ммоль), иодида калия (1.99 г, 12 ммоль) и иода (1.02 г, 4 ммоль) в воде (5 мл) и этаноле (2.5 мл) оставляли на 24 часа при комнатной температуре. Выпавший осадок был отфильтрован, промыт водой и раствором Na_2SO_3 для удаления следов иода. Выход 0.496 г (94 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 96-97°C (*i*-PrOH). ИК спектр, см^{-1} : 1530; 1438; 1379; 1059 (Pz), 785 (C-S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.19 с (12H, CH_3), 2.79 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.3 Гц), 4.13 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.9 (5- CH_3), 13.9 (3- CH_3), 32.0 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 49.5 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 62.6 (C^4 (Pz)), 140.6 (C^5 (Pz)), 149.6 (C^3 (Pz)). Найдено, %: C 31.96; H 3.90; N 10.23; S 6.30. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 31.71; H 3.80; N 10.57; S 6.05.

1,8-бис(4-Иод-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-дитиаоктан (24). Получен аналогично соединению **23**. Выход 64%, бесцветные кристаллы. т. пл. 133-135°C (EtOH). ИК спектр, см^{-1} : 1530; 1479; 1382; 1060 (Pz), 796 (C-S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.19, 2.30 с (12H, CH_3), 2.51 с (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.90 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц), 4.33 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12.0 (5- CH_3), 13.8 (3- CH_3), 32.0, 32.1 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 49.8 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 62.6 (C^4 (Pz)), 140.6 (C^5 (Pz)), 149.5 (C^3 (Pz)). Найдено, %: C 32.36; H 4.30; N 9.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 32.55; H 4.10; N 9.49.

2,2'-бис(4-Нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксид (25). К 0.647 г (2.33 ммоль) соединения **3** прибавляли 1.47 г (23.3 ммоль) HNO_3 (1.61 мл 68%-ного раствора) и 8 мл 96%-ной H_2SO_4 , выдерживали 24 ч при комнатной температуре, добавляли 50 мл воды и обрабатывали хлороформом (5×10 мл). Экстракт промывали водой до нейтральной среды промывных вод, высушивали хлоридом кальция и удаляли растворитель. Выход 0.71 г (84 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 147-148°C (изопропиловый спирт). ИК спектр, cm^{-1} : 1490; 1419 (Pz), 1561; 1356 (N-O), 1044 (S=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.47 с (6H, 3- CH_3), 2.66 с (6H, 5- CH_3), 3.25 м (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 4.48 м (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.2 (5- CH_3), 13.9 (3- CH_3), 41.9 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 51.1 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 130.9 (C^4 (Pz)), 140.8 (C^5 (Pz)), 146.7 (C^3 (Pz)). Найдено, %: С 44.06; Н 5.23; N 21.46; S 8.26. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 43.73; Н 5.24; N 21.86; S 8.34.

2,2'-бис(4-Формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфид (26). К 0.556 г (2 ммоль) соединения **3** прибавляли 0.673 г (0.4 мл, 8 ммоль) POCl_3 порциями по 4×0.1 мл, 0.6 мл ДМФА и нагревали 24 часа при 100°C, затем выливали в 120 мл воды, нейтрализовали 10%-м раствором NaOH и обрабатывали хлороформом (7×15 мл). Экстракт высушивали хлоридом кальция и удаляли растворитель. Выход 0.590 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 51-53°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.16 с (6H, 3- CH_3), 2.21 с (6H, 5- CH_3), 2.78 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 2.85 т (4H, $\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7 Гц), 4.07 с (2H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.1 (5- CH_3), 13.4 (3- CH_3), 32.1 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 48.4 ($\text{PzCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 104.9 (C^4 (Pz)), 139.1 (C^5 (Pz)), 147.7 (C^3 (Pz)), 157.3 (C=O).

3.7 Синтез комплексов

2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддинитратомедь (27).

К раствору 0.294 г (1 моль) соединения **16** в 1 мл этилового спирта прибавляли раствор 0.241 г (1 моль) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл этилового спирта. Кристаллы бирюзового цвета образовывались в течение 24 ч при комнатной температуре, после чего были отфильтрованы и высушены. Выход 0.33 г (92 %), т.пл. 93-94°C. $\lambda=89 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в нитрометане). ИК-спектр, см^{-1} : 1557 (Pz), 1284; 1482 (NO_3), 1020 ($\text{S}=\text{O}$), 805 (C-S). Найдено, %: С 36.94; Н 5.56; N 16.02; S 5.90. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{CuN}_6\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 37.38; Н 5.1; N 16.35; S 6.24.

2,2'-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфондинитратомедь (28).

Получен аналогично **27**. Темно-зеленые кристаллы, выход 72%, т.пл. 170 °С. $\lambda=58 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в нитрометане). ИК-спектр, см^{-1} : 1558 (Pz), 1268; 1485 (NO_3), 1128 (SO_2), 808 (C-S). Найдено, %: С 36.02; Н 5.48; N 15.75; S 5.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{CuN}_6\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: С 36.26; Н 5.71; N 15.86; S 6.05.

2,2'-бис(4-Нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддинитратомедь (29).

Получен аналогично **27**. Голубые кристаллы, выход 66%, т.пл. 194-195 °С. $\lambda=60 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1568 (Pz), 1282; 1460 (NO_3), 1368; 1493 (NO_2), 1019 (SO), 808 (C-S). Найдено, %: С 32.17; Н 4.07; N 18.38; S 5.45. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{CuN}_8\text{O}_{11}\text{S}$. Вычислено, %: С 31.92; Н 4.35; N 18.61; S 5.33.

2,2'-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксиддихлоромедь (30).

К раствору 0.162 г (1 моль) соединения **16** в 1 мл этилового спирта прибавляли раствор 0.094 г (1 моль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл этилового спирта. Темно-зеленые кристаллы, выход 45%, т.пл. 186-187°C. $\lambda=36 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1556 (Pz), 1038 (SO), 802 (C-S). Найдено, %: С 41.52; Н 6.22; N 12.43; S 7.24. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 41.87; Н 6.15; N 12.21; S 6.99.

2,2'-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфондихлоромедь (31).

Получен аналогично **30**. Черные кристаллы, выход 47%, т.пл. 190-191°C, $\lambda=38 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1557 (Pz), 1136; 1307 (SO_2), 789 (C-S). Найдено, %: C 40.38; H 5.72; N 11.51; S 7.02. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 40.46; H 5.94; N 11.80; S 6.75.

2,2'-бис(4-Нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфоксид-дихлоромедь (32).

К раствору 0.055 г (1 моль) соединения **25** в 2 мл ацетона прибавляли раствор 0.024 г (1 моль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл ацетона. Кристаллы желтого цвета образовывались в течение 24 ч при комнатной температуре, после чего были отфильтрованы и высушены. Выход 77%, т.пл. 129-130°C. $\lambda=39 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1566 (Pz), 1356; 1492 (NO_2), 951 (SO), 807 (C-S). Найдено, %: C 35.42; H 4.96; N 15.29; S 5.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 35.01; H 4.77; N 15.38; S 5.84.

1,10-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,8-дитиадекандинитратомедь (33).

Получен аналогично соединению **27**. Кристаллы зеленого цвета образовывались в течение 48 ч при комнатной температуре, после чего были отфильтрованы и высушены. Выход 80%, т. пл. 173-174°C. $\lambda=91 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1554 (Pz), 1280; 1476(NO_2), 806 (C-S). Найдено, %: C 39.38; H 5.28; N 15.49; S 11.92. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{CuN}_6\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: C 39.02; H 5.46; N 15.17; S 11.57.

1,12-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,10-дитиадодекандинитратомедь (34)

К раствору 0.2 г (1 моль) соединения **9** в 3 мл этилового спирта прибавляли раствор 0.122 г (1 моль) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл этилового спирта. Кристаллы зеленого цвета образовывались в течение 48 ч при комнатной температуре, после чего были отфильтрованы и высушены. Выход 0.235 г (80 %), т. пл.

178-179 °C. $\lambda=74 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1552 (Pz), 1271; 1487(NO_2), 804 (C-S). Найдено, %: С 41.38; Н 6.01; N 14.13; S 11.36. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 41.26; Н 5.89; N 14.44; S 11.01.

1,13-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,11-дитиатридекандинитратомедь

(35). Получен аналогично соединению **27**. Зеленые кристаллы, выход 87%, т.пл. 151-153°C. $\lambda=76 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1551 (Pz), 1274; 1487 (NO_2), 804 (C-S). Найдено, %: С 43.62; Н 6.53; N 13.99; S 10.88. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.30; Н 6.28; N 13.77; S 10.51.

1,10-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,8-дитиадекандихлоромедь (36).

Получен аналогично соединению **30**. Коричневые кристаллы, выход 58%, т.пл. 132-133°C. $\lambda=45 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1554 (Pz), 806 (C-S). Найдено, %: С 42.91; Н 6.33; N 11.41; S 13.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{CuN}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.26; Н 6.04; N 11.18; S 12.80.

1,12-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,10-дитиадодекандихлоромедь (37).

К раствору 0.121 г (1 моль) соединения **9** в 2,5 мл этилового спирта прибавляли раствор 0.052г (1моль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл этилового спирта. Кристаллы коричневого цвета образовывались в течение 48 ч при комнатной температуре, после чего были отфильтрованы и высушены. Выход 0,122 г (76 %), т.пл. 155-156°C. $\lambda=24 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1552 (Pz), 796 (C-S). Найдено, %: С 45.51; Н 6.29; N 10.85; S 12.33. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 45.40; Н 6.48; N 10.59; S 12.12.

1,14-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3,12-дитиатридекандихлоромедь (38).

Получен аналогично соединению **37**. Коричневые кристаллы, выход 82%, т.пл. 83-85°C. $\lambda=42 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ (в этиловом спирте). ИК-спектр, см^{-1} : 1556 (Pz), 797 (C-S). Найдено, %: С 47.78; Н 6.61; N 10.35; S 11.12. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.43; Н 6.88; N 10.06; S 11.51.

[1,5-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан]динитратомедь (39).

Получен аналогично соединению 27. Выход 87%. ИК-спектр, см^{-1} : 1556, 1466, 1280 (Pz), 1026 (дышащие колебания Pz), 811 (C-S).

[1,5-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан]диацетатомедь (40).

Получен аналогично соединению 27. Выход 77 %. ИК-спектр, см^{-1} : 1627(ν_a COO), 1555 (Pz), 1426 (ν_s COO), 1039 (Pz), 783 (C-S). Найдено, %: С 46.94; Н 6.38; N 11.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{CuN}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 46.79; Н 6.54; N 12.13.

[1,5-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан][2,2'-

бипиридил]нитратомеди(II) нитрат (41). Получен аналогично соединению 27. Выход 69 %. ИК-спектр, см^{-1} : 1610, 1601 (ν_{ipy}), 1556, 1466, 1278 (Pz), 1027 (дышащие колебания Pz), 770 (C-S). Найдено, %: С 46.67; Н 5.02; N 18.37. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{CuN}_8\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 46.33; Н 4.86; N 18.01.

Выводы

1 Предложен новый простой способ получения пиразолсодержащих дитиоэфиров по реакции солей диизотиурония с *O*-тозилатом 1-(2-гидрокси)-3,5-диметилпиразола.

2 Разработаны методы получения производных бензотриазола и селеносодержащих лигандов.

3 Предложены селективные способы окисления бис(азолил)производных с дополнительными атомами серы и синтезированы первые представители азолсодержащих сульфоксидов и сульфонов.

4 Разработаны способы функционализации пиразолсодержащих тиоэфиров, впервые получены их иод-, формил- и нитропроизводные.

5 Синтезирован широкий ряд комплексных соединений меди(II) с пиразолсодержащими лигандами. Установлена антиоксидантная активность синтезированных координационных соединений с ионами меди(II), содержащих пиразолсодержащие тиоэфиры в качестве лигандов. Показано, что разнолигандный комплекс, включающий молекулу 2,2'-бипиридила, перспективен для создания новых миметиков фермента супероксиддисмутазы.

Список литературы

1. Bouwman E, Driessen WL, Reedijk J: Model systems for type I copper proteins: structures of copper coordination compounds with thioether andazole-containing ligands. *Coord Chem Rev* 1990, 104. P. 143-172.
2. Seredyuk M, Haukka M, Fritsky IO, Kozłowski H, Krämer R, Pavlenko VA, Gütlich P: Bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazolyl)selenide - A new bidentate bent connector for preparation of 1D and 2D co-ordination polymers. *Dalton Trans* 2007. P. 3183-3194.
3. Chakraborty T, Srivastava K, Singh HB, Butcher RJ: Selenoether ligand assisted Heck catalysis. *J Organomet Chem* 2011, 696. P. 2559-2564.
4. Hodage AS, Phadnis PP, Wadawale A, Priyadarsini KI, Jain VK: Synthesis, characterization and structures of 2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethylseleno derivatives and their probable glutathione peroxidase (GPx) like activity. *Org Biomol Chem* 2011, 9. P. 2992-2998.
5. Potapov AS, Nudnova EA, Domina GA, Kirpotina LN, Quinn MT, Khlebnikov AI, Schepetkin IA: Synthesis, characterization and potent superoxide dismutase-like activity of novel bis(pyrazole)-2,2'-bipyridyl mixed ligand copper(ii) complexes. *Dalton Trans* 2009. P. 4488-4498.
6. Trofimenko S: Geminal poly(1-pyrazolyl)alkanes and their coordination chemistry. *J Am Chem Soc* 1970, 92. P. 5118-5126.
7. Trofimenko S: Scorpionates: Genesis, milestones, prognosis. *Polyhedron* 2004, 23. P. 197-203.
8. Trofimenko S: Polypyrazolylborates: Scorpionates. *J Chem Educ* 2005, 82. P. 1715-1720.
9. Pettinari C, Santini C: 1.10 - Polypyrazolylborate and Scorpionate Ligands. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*. Edited by Editors-in-Chief: JAM, Meyer TJ. Oxford: Pergamon; 2003. P. 159-210

10. Dias HVR, Lovely CJ: Carbonyl and olefin adducts of coinage metals supported by poly(pyrazolyl)borate and poly(pyrazoly)alkane ligands and silver mediated atom transfer reactions. *Chem Rev* 2008, 108. P. 3223-3238.
11. Lorraine M C: Alkylidyne Complexes Ligated by Poly(pyrazolyl)borates. In *Adv Organomet Chem. Volume Volume 56*. Edited by Robert West AFH, Mark JF: Academic Press; 2008. P. 1-94
12. Trofimenko S: Scorpionates: the coordination chemistry of polypyrazolborate ligands. Imperial College Press; 1999.
13. Pettinari C, Trofimenko S: Scorpionates two. London: Imperial College Press; 2008.
14. Pettinari C, Pettinari R: Metal derivatives of poly(pyrazolyl)alkanes: II. Bis(pyrazolyl)alkanes and related systems. *Coord Chem Rev* 2005, 249. P. 663-691.
15. Bol JE, Maase B, Gonesh G, Driessen WL, Goubitz K, Reedijk J: Novel double tripodal pyrazolyl macrocycles. Synthesis and X-ray structure of hexa-azole ligands. *Heterocycles* 1997, 45. P. 1477-1492.
16. Reger DL, Watson RP, Gardinier JR, Smith MD: Impact of variations in design of flexible bitopic bis(pyrazolyl)methane ligands and counterions on the structures of silver(I) complexes: Dominance of cyclic dimeric architecture. *Inorg Chem* 2004, 43. P. 6609-6619.
17. Julia S, Pilar S, del Mazo J, Sancho M, Ochoa C, Elguero J, Fayet J-P, Vertut M-C: N-Polyazolylmethanes. I. Synthesis and NMR Study of N,N'-Diazolylmethanes. *J Heterocycl Chem* 1982, 19. P. 1141-1145.
18. Juliá S, del Mazo JM, Avila L, Elguero J: Improved synthesis of polyazolylmethanes under solid-liquid phase-transfer catalysis. *Org Prep Proced Int* 1984, 16. P. 299-307.
19. Claramunt R-M, Hernandez H, Elguero J, Julia S: N-Polyazolylmethanes. II. Synthese et reactivite de methylene-1,1'-dipyrazoles. *Bull Soc Chim Fr* 1983. P. 5-10.

20. Хлебников АИ, Анфиногенов ВА, Рыбальченко ТА, Филимонов ВД: N-Гетарилэтилены. IX. Исследование донорных свойств N-алкенильных производных феноксазина и фенотиазина методом электронной спектроскопии комплексов с переносом заряда. Известия ВУЗов Серия Химия и химическая технология 1996, 39. Р. 31-35.
21. Starikova OV, Dolgushin GV, Larina LI, Komarova TN, Lopyrev VA: Synthesis of new stable carbenes from the corresponding. Arkivoc 2003, 2003. P. 119-124.
22. Озерянский ВА, Пожарский АФ: пери-Нафтилендиамины. Сообщение 37. Синтез N,N'-диметил-1,8-диаминонафталина. Изв АН Сер хим 2003. Р. 257-259.
23. Нуднова ЕА: Синтез и некоторые свойства битопных органических лигандов на основе пиразола: автореф. дис. ...канд. хим. наук : 02.00.03 / Е.А. Нуднова; АлтГТУ. Барнаул. 2010.
24. Sorrell TN, Malachowski MR: Mononuclear three-coordinate copper(I) complexes: Synthesis, structure, and reaction with carbon monoxide. Inorg Chem 1983, 22. P. 1883-1887.
25. Домина ГА, Синтез и химические свойства некоторых пиразолсодержащих лигандов: автореф. дис. ...канд.хим. наук: 02.00.03 / Г.А. Домина; АлтГТУ. Барнаул. 2012.
26. Haanstra WG, Driessen WL, Reedijk J, Turpeinen U, Hamalainen R: Unusual Chelating Properties of the Ligand 1,8-Bis(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-3,6-dithiaoctane (bddo). Crystal Structures of Ni(bddo)(NCS)₂, Zn(bddo)(NCS)₂ and Cd₂(bddo)(NCS)₄. J Chem Soc, Dalton Trans 1989. P. 2309-2314.
27. García-Antón J, Pons J, Solans X, Font-Bardia M, Ros J: Synthesis of New PdII Complexes Containing a Thioether-Pyrazole Hemilabile Ligand – Structural Analysis by ¹H, ¹³C NMR Spectroscopy and Crystal Structure of [PdCl(bdtp)]BF₄ [bdtp = 1,5-Bis(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-3-thiapentane]. Eur J Inorg Chem 2003, 2003. P. 3952-3957.

28. Альфонсов Л. И, Беленький, И.Н., Власова, В.А: Получение и свойства органических соединений серы. М: Химия 1998.
29. Васильцов А.М. В: н-Пропантиол-1. Синтез сульфидов, тиофенов и тиолов. Издательство "Наука" 1983. Р. 6
30. Zhuang Jin BX, and Gerald B. Hammond: Green Synthesis of Vicinal Dithioethers and Alkenyl Thioethers from the Reaction of Alkynes and Thiols in Water. *Eur J Org Chem* 2010. P. 168-173
31. Beckerle K, Manivannan R, Lian B, Meppelder GJM, Raabe G, Spaniol TP, Ebeling H, Pelascini F, Mu?lhaupt R, Okuda J: Stereospecific styrene enchainment at a titanium site within a helical ligand framework: Evidence for the formation of homochiral polystyrene. *Angewandte Chemie - International Edition* 2007, 46. P. 4790-4793.
32. Fraser LR, Bird J, Wu Q, Cao C, Patrick BO, Love JA: Synthesis, structure, and hydrothiolation activity of rhodium pyrazolylborate complexes. *Organometallics* 2007, 26. P. 5602-5611.
33. Marcseková K, Loos C, Rominger F, Doye S: Titanium and Zirconium Complexes with Helical 5w(phenolato) Ligands as Hydroamination Catalysts *Synlett*. 2007. P. 2504-2568.
34. Kumara A. PS: A facile one-pot synthesis of thioethers using heteropoly acids. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2007. P. 95-101.
35. Harsha K. VRVPR: Nano copper oxide catalyzed synthesis of symmetrical diaryl sulfides under ligand free conditions *Beilstein J Org Chem* 2011, 7. P. 886-891.
36. Jiang B: Preparation of 2-[(Aryl)methyl]sulfinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine, Useful as an Antiosteoporotic Agent. *Org Process Res Dev* 1998, 2. P. 425-427.
37. Martin D.J., GRECO C.C.,: A Simple Thiol Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* 1968, VoE. 33, No. 3.

38. Charles h. Grogan lmr, and m. X. Sullivan: DIISOTHIURONIUM DIHYDROHALIDE SALTS. J Org Chem 1952. P. 728-735.
39. Robert L, SMITH FAPV: The Preparation of Mercaptans from Alcohols. RECEIVEDM AP 23 1946.
40. ChuanzhouTao AL, Nan Zhao, Shuai Yang, Xiaolang Liu, Jian Zhou, Weiwei Liu, Jing Zhao: Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Thioethers from Aryl Halides and Thioacetamide. Synthesis of Diaryl Thioethers 2011, 1. P. 134–138.
41. ChuanzhouTao, Lv A, Zhao N, Yang S, Liu X, Zhou J, Weiwei Liu, Zhao*b J: Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Thioethers from Aryl Halides and Thioacetamide. Synlett 2011. P. 134-138.
42. A. N. Grozava, V. A. Chornousa, A. A. Palamara, Vovkb aMV: Polyfunctional Imidazoles: VIII. 1-Aryl-4-chloro-5-[R-sulfanyl(sulfonyl)methyl]-1H-imidazoles. Russ J Org Chem 2014, 50. P. 1335–1340.
43. Fernandez I: Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides. Chem Rev 2003., 103. P. 3651-3705.
44. Нуждин А . Л. Дыбцев Д. Н БКП, Федин В П, Талзи Е П : Патент № 2349583. Способ получения сульфоксидов каталитическим окислением тиоэфиров-2007123207/04 заяв. 20.06.2007; опуб. 20.03.2009, Бюл. №8.
45. Madesclaire M: SYNTHESIS OF SULFOXIDES BY OXIDATION OF THIOETHERS. Tetrahedron 1986, 20. P. 5459.
46. Boring E., Craig L.: A Homogeneous Catalyst for Selective O₂ Oxidation at Ambient Temperature. Diversity-Based Discovery and Mechanistic Investigation of Thioether Oxidation by the Au(III)Cl₂NO₃(thioether)/ O₂ System. J Am Chem Soc 2001, 123. P. 1625-1335.

47. Moslem Mansour Lakouraj MTaHT: Montmorillonite K10 Catalyzed Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Using Hydrogen Peroxide. *Lett Org Chem* 2007, 4. P. 75-79.
48. Nafiseh Rezaian HV, Abdolhossein Massoudi: Oxidation of Methyl p-tolyl sulfide Mediated by 3-ethoxy-1, 2-benzisothiazole-1,1-dioxide using Various Bases in the Presence of Hydrogen peroxide. *Der Chemica Sinica* 2011, 2. P. 86-89.
49. Volcho K. P., Tolstikov A.G.: Metal Complexes in Asymmetric Oxidation of Sulfides. *Russ J Org Chem* 2003, 39, No. 11. P. 1537-1552.
50. Francesco Bonadies FDA, Ludovica Locati, Arrigo Scettri, : A Convenient Acid-catalyzed Oxidation of Sulfides to Sulfoxides by t-Butyl Hydroperoxide. *Tetrahdron Letters* 1996, 37. No. 39. P. 7129-7130.
51. Golchoubian FHaH: Mn(III)-catalyzed oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide. *Tetrahedron Lett* 2006, 47. P. 5195-5197.
52. Margherita De Rosa ML, Claudio Pellecchia, Arrigo Scettri, Soriente RVaA: An efficient solvent free catalytic oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide catalyzed by a binaphthyl-bridged Schiff base titanium complex. *Tetrahedron Lett* 2006, 47. P. 7233-7235.
53. Kaczorowska K, Kolarska Z, Mitka K, Kowalski P: Oxidation of sulfides to sulfoxides. Part 2: Oxidation by hydrogen peroxide. *Tetrahedron* 2005, 61. P. 8315-8327.
54. Leon P. K., Maheswaran H.: Selective oxidation of sulfides to sulfoxides in water using 30% hydrogen peroxide catalyzed with a recoverable VO(acac)₂ exchanged sulfonic acid resin catalyst. *J Mol Catal A: Chem* 2007, 268. P. 45-49.
55. Francesca Gregori IN, Franca Bigi, Raimondo Maggi, Giovanni Predieri,, Sartori G: Selective oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones using

- 30% aqueous hydrogen peroxide and silica-vanadia catalyst. *J Mol Catal A: Chem* 2008, 286. P. 124-127.
56. Drabowicz, J.; Kielbasin'ski, P.; Mikołajczyk, M. Patai, S., Rappoport, Z., Eds.: *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*. Wiley: Chichester 1988. P. 233.
 57. Kandasamy Jeyakumar RDC, Dillip Kumar Chand Simple and efficient method for the oxidation of sulfides to sulfones using hydrogen peroxide and a Mo(VI) based catalyst. *Catal Commun* 2009, 10. P. 1948-1951.
 58. Saitanya K. Bharadwaj a SNSa, Sahid Hussain a, Mihir K. Chaudhuri: Chemoselective sulfoxidation by H₂O₂ or HNO₃ using a phosphate impregnated titania catalyst. *Tetrahedron Lett* 2009, 50. P. 3767-3771.
 59. Maria Irene Donnoli SS, and Carlo Rosini: Catalytic Asymmetric Oxidation of Aryl Sulfides with a Ti/H₂O/ (R,R)-Diphenylethane-1,2-diol Complex: a Versatile and Highly Enantioselective Oxidation Protocol. *J Org Chem* 1998, 63. P. 9392-9395.
 60. Jozef Drabowicz MM: A Facile and Selektiv Oxidation of Organic Sulphides to Sulphoxides with Hydrogen Peroxide/Selenium Dioxide Sistem. *Synthesis* 1978. P. 758-759.
 61. Yoh Sasaki KU, Katsuma Iteya, Hirokazu Nakayama, Ichihara SYaJ: Tetrabutylammonium phosphomolybdate on fluorapatite: an efficient solid catalyst for solvent-free selective oxidation of sulfides. *Tetrahedron Lett* 2004, 45. P. 9513-9515.
 62. Xiao Shi WL: Transition-Metal-Free, Chemoselective Aerobic Oxidations of Sulfides and Alcohols with Potassium Nitrate and Pyridinium Tribromide or Bromine. *Synlett* 2011, 4. P. 559-564.
 63. Drabowicz J, Kielbasin'ski P, Mikołajczyk MP, S., Rappoport Z, Eds.: *In The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; . Chichester 1988.

64. Ueno Y., Inoue T., Okawara. M. : Oxidation using distannoxane II. Selective and mild oxidation of sulphides Tetrahedron Lett 1977. P. 2413-2416.
65. Shaabani A, Safaei HR, Teimouri MB: "A SIMPLE AND EFFICIENT PROCEDURE FOR OXIDATION OF SULFIDES TO SULFOXIDES BY HEXAMETHYLENE-BROMINE (HMTAB)". Synth Commun 2000, 30. P. 265.
66. Choudhary DS, Kothari S, Banerji Kinetics and correlation analysis of reactivity in oxidation of organic sulfides by hexamethylenetetramine-bromine. J Phys Org Chem 2000, 13. P. 283-292.
67. By Shigeru OAE, Yutaka OHNISHI, Seizi KOZUKA, TAGAKI W: The Synthesis of Sulfoxides by the Oxidation of Sulfide with the Bromine Complex of 1, 4-Diazabicyclo (2, 2, 2) octane. Bulletino f the chemicaslo cietyo f japan 1966, 39. P. 364-366.
68. Madexlaire M.: synthesis of sulfoxides by oxidation Of thioethers. Tetrahedron 1986, 42. №. 20. P. 5459-5495.
69. Paul R. Young and Li-Shan Hsieh: Mechanisms of Buffer Catalysis in the Iodine Oxidation of N- Acetylmet hionine. J Org Chem 1982, 47. P. 1419-1423.
70. Michinori Oki YY: Denamic NMR as a Nondestructive Method for the Determination of Rates of Dissociation. XIII. Sulfur Inversion in 9,9-Dialkyl-10-mesitylthioxanthenium Salts. Chem Soc Jpn 1988, 61. P. 1181-1184.
71. Hudlicky M: Oxidations in Organic Chemistry; ACS Monograph 186. American Chemical Society 1990. P. 250.
72. Патент РФ № 2158257. Способ получения 4 -дСЕД, Зачернюк Б.А., Неделькин В.И. - 99126059/04; Заяв.10.12.1999; Оpub. 27.10.2000.
73. Василевский СФ, Шварцберг МС: Окислительное иодирование замещенных N-метилпиразолов. Изв АН Сер хим 1980. P. 1071-1077.

74. Василевский СФ, Белов АИ, Шварцберг МС: Особенности иодирования пиразолов иодом и иодноватой кислотой. Изв СО АН СССР Сер "Химические науки" 1985. Р. 100-104.
75. Чайковский В.К., Филимонов В.Д.: Иодирование ароматических соединений суперосновным реагентом на основе хлорида иода Изв АН Серия химическая 1999, № 7. Р. 1303-1306.
76. Чайковский ВК, Харлова ТС, Третьяков ЕВ, Василевский СФ, Филимонов ВД: Прямое иодирование 3- и 4-нитропиразолов реагентом на основе хлорида иода и сульфата серебра. Изв АН Сер хим 2000. Р. 1482-1484.
77. Lulinski LS: The Direct Iodination of Arenes with Chromium(VI) Oxide as the Oxidant. BullChemSocJpn. 1997, 70. Р. 1665-1669
78. Lulinski P, Skulski L: Iodination of Both Deactivated and Activated Arenes with Sodium Periodate or Sodium Iodate as the Oxidants. Bull Chem Soc Jpn 2000, 73. Р. 951-956.
79. Меркушев ЕБ: Препаративные синтезы иодароматических соединений. Томск: Изд-во Томского ун-та; 1985. № 72.
80. Гордон П. ГП: Органическая химия красителей М: Мир 1987. Р. 344.
81. Huttel R., Buchele F.: Uber N-Nitro-pyrazole Chem Ber 1955 88. Р. 1586-1590.
82. Шевелев С.А., Черкасова Т.И., Попова Г.П., Канищев М.И.. В кн. Тезисы XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Т.5. Москва 2007491.
83. Шевелев С.А., Черкасова Т.И., Попова Г.П., Канищев М.И., Вацадзе И.А. Изв. АН. Сер. Хим 2009: Изв АН Сер Хим 2009.
84. Шевелев С.А., Шкинева Т.К., Уграк Б.И Г.П.,: АН Сер Хим 1993.
85. Шевелев С.А., Черкасова Т.И., Попова, А.М. Старосотников.: В кн Сборник трудов Всероссийской научно-технической конференции «Успехи в специальной химии и химической технологии» Ч 1 Москва 2005. Р. 110.

86. Derbee R.P.M., Habraken C.L.: Pyrazoles. XVIII (1). Synthesis of a Novel Tripyrazolyl by Two Consecutive Cine Substitution Reactions J Heterocycl Chem 1981, 18. P. 559-560.
87. Buchanan J.G., Wightman R. H.: C-Nucleoside Studies. Part 19. The Synthesis of the β -D-Xylofuranosyl Analog of Formycin J Chem Soc, Perkin Trans 1986, 1. P. 1267-1671.
88. Buchanan J.N., Wightman R.H., Harnden M.R. C-nucleoside studies. Part 20. Synthesis of some pyrazolo[4,3-d]pyrimidine acyclonucleosides related to (S)-(2,3-dihydroxypropyl)adenine; a direct method for double functionalization of the pyrazole ring. J Chem Soc, Perkin Trans 1989, 1. P. 925-931.
89. Lund H.: Pyridylnitropyrazole. Part II. Derivatives of 4-nitro-5-pyridylpyrazole. JChemSoc 1935. P. 418-420.
90. Dalinger I.L., Shevelev S.A., Kuzmin V.S., Arnautova E.A., Pivina T.S.: In Proceedings of the 29 International Annual Conference of ICT «Energetic Materials – Technology, Manufacturing and Processing». Karlsruhe, Germani 1998, 57.
91. Шевелев С.А. , Далингер И.Л.: Черноголовка В кн Тезисы докладов V Всесоюзной конференции по химии азотсодержащих гетероциклических соединений Ч II 1991. P.188.
92. Grimmett M.R. KHRL: Dinitration of 1-Methylpyrazole :1-Methyl-3,4-dinitropyrazole. Aust J Chem 1978, 31. P. 689-690.
93. Coburn MD: The nitration of 1-Methyl-4-(polynitrophenyl)pyrazoles J Heterocycl Chem 1970, 7. P. 707-709.
94. Badol P., Guillard J., Poullain D. New synthetic route to diammonitropyrazoles as precursors of energetic materials Tetrahedron Lett 2003, 44 .N 31. P. 5943-5945.
95. Finar I.L. : The Formylation of the Pyrazole Nucleus J Chem Soc, Perkin Trans 1957. P. 3114-3315.

96. Аттарян О.С., Паносян Г.А., Асратян Г.В, Мацоян С.Г.: Формилирование 3,5-диметилпиразолов по Вильсмайеру-Хааку. Журнал общей химии 2006, 76. № 11. P. 1901-1903.
97. Werner A, Sanchez-Migallon A, Fruchier A, Elguero J, Fernandez-Castano C, Foces-Foces C: Porphyrins with four azole substituents in meso positions: X-ray crystal structure of meso-tetrakis-(1-benzylpyrazol-4-yl)-porphyrin at 200 K. Tetrahedron 1995, 51. P. 4779-4800.
98. Потапов А.С.: Синтез и реакционная способность некоторых пиразолсодержащих полидентантных лигандов. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Барнаул 2012.
99. Takagi K, Bajnati A, Hubert-Habart M: Synthèse directe de pyrazole-4-carbaldéhydes et de pyrimidine-4-carbaldéhydes à partir de triformylmethane. Bull Soc Chim Fr 1990, 5. P. 660-666.
100. Kashima C, Tsukamoto Y, Higashide K, Nakazono H: Asymmetric borane reduction of ketones catalyzed by N-hydroxyalkyl-1-menthopyrazoles. J Heterocycl Chem 2000, 37. P. 983-990.
101. Baltayan AO, Rstakyan VI, Antanosyan SK, Kinoyan FS, Attaryan OS, Asratyan GV: Alkylation of Pyrazoles with Ethylene Chlorohydrin under Phase Transfer Catalysis. Russ J Gen Chem 2009, 79. P. 2417-2419.
102. Haanstra WG, Cabral MF, Cabral JDO, Driessen WL, Reedijk J: Unusually high redox potentials of two copper(II) compounds of 1,8-bis(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-3,6-dithiaoctane. Inorg Chem 1992, 31. P. 3150-3151.
103. Katritzky AR, Ghiviriga I, Oniciu DC, Soti F: 1-(Mercaptomethyl)benzotriazole: Preparation, Reactivity and Synthetic Utility. J Heterocycl Chem 1996, 33. P. 1927-1934.
104. Grogan CH, Leonard MR, Emmet R: Dithiols and derivatives. J Org Chem 1955, 20. P. 50-59.
105. Pearson RG: Hard and Soft Acids and Bases. J Am Chem Soc 1963, 85. P. 3533-3539.

106. Kowalski P, Mitka K, Ossowska K, Kolarska Z: Oxidation of sulfides to sulfoxides. Part 1: Oxidation using halogen derivatives. *Tetrahedron* 2005, 61. P. 1933-1953.
107. Mukherjee AJ, Zade SS, Singh HB, Sunoj RB: Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions. *Chem Rev* 2010, 110. P. 4357-4416.
108. Freudendahl DM, Shahzad SA, Wirth T: Recent Advances in Organoselenium Chemistry. *Eur J Org Chem* 2009, 2009. P. 1649-1664.
109. Levason W, Orchard SD, Reid G: Recent developments in the chemistry of selenoethers and telluroethers. *Coord Chem Rev* 2002, 225. P. 159-199.
110. McWhinnie WR: Organoselenium and organotellurium analogues of ethers and peroxides. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds Vol 2. Volume 2*. Edited by Patai S, Rappaport Z. Chichester: John Wiley & Sons; 1987. P. 495-539.[Patai S (Series Editor): *The Chemistry of functional groups*].
111. Paetzold R, Lindner U, Bochmann G, Reich P: Untersuchungen an Selen-Sauerstoff-Verbindungen. XLII. Dimethyl- und Diäthylselenoxid sowie ihre Oxoniumsalze Darstellung, Eigenschaften und Schwingungsspektren. *Z Anorg Allg Chem* 1967, 352. P. 295-308.
112. Sandman DJ, Stark JC, Acampora LA, Gagne P: A direct broadly applicable approach to the synthesis of aromatic molecular and supramolecular selenium and tellurium compounds. *Organometallics* 1983, 2. P. 549-551.
113. Bird ML, Challenger F: 113. Potassium alkaneselenonates and other alkyl derivatives of selenium. *J Chem Soc (Res)* 1942. P. 570-574.
114. Sommen G, Comel A, Kirsch G: Substituted Selenophenes Starting from Ketene Dithioacetals and Soodium Selenide. *Synlett* 2003. P. 855-857.
115. Lu Y, Tang Y, Gao H, Zhang Z, Wang H: The synthesis, crystal structures and SOD activities of a new ligand (Lse) and Co(Lse)₂(SCN)₂ complex [Lse = selenium ether bis-(N-1-methyl- benzotriazole)]. *Appl Organomet Chem* 2007, 21. P. 211-217.

116. Das D, Singh M, Singh AK: Reactions of μ -dichlorobis(η^3 -allyl)palladium(II) with bis(1-H-benzo-triazolyl-methyl) selenide: Formation of unexpected polymeric structure with dormant Se donor site. Applications of the polymeric Pd-complexes in Heck coupling. *Inorg Chem Commun* 2009, 12. P. 1120-1123.
117. Levason W, Reid G: Recent Developments in the Chemistry of Thio-, Seleno- and Telluro-ethers. In *Handbook of Chalcogen Chemistry New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*. Edited by Devillanova FA. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2007. P.: 81-106
118. Kotha S, Khedkar P: Rongalite: A Useful Reagent in Organic Synthesis. *Chem Rev* 2011;doi:10.1021/cr100175t.
119. Katritzky AR, Ramsden CA, Joule JA, Zhdankin VV: *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Amsterdam: Elsevier; 2010.
120. Hargittai I, Rozsonдай B: Structural chemistry of organic compounds containing selenium or tellurium. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds Vol 1. Volume 1*. Edited by Patai S, Rappaport Z. Chichester: John Wiley & Sons; 1986. P. 63-155.[Patai S (Series Editor): *The Chemistry of functional groups*].
121. Sturgeon GD, Gross ML: Mass spectrometry of organic selenium and tellurium compounds. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds Vol 1. Volume 1*. Edited by Patai S, Rappaport Z. Chichester: John Wiley & Sons; 1986. P. 243-285.[Patai S (Series Editor): *The Chemistry of functional groups*].
122. Petrukhina MA, Henck C, Li B, Block E, Jin, Zhang S-Z, Clerac R: Spirocyclic Sulfur and Selenium Ligands as Molecular Rigid Rods in Coordination of Transition Metal Centers. *Inorg Chem* 2004, 44. P. 77-84.
123. Merkushev EB: *Advances in the Synthesis of Iodoaromatic Compounds*. Synthesis 1988. P. 923-927.

124. Potapov AS, Domina GA, Khlebnikov AI, Ogorodnikov VD: Facile Synthesis of Flexible Bis(pyrazol-1-yl)alkane and Related Ligands in a Superbasic Medium. *Eur J Org Chem* 2007. P. 5112-5116.
125. Помогайло АД ИЕУ: Прогресс в области макромолекулярных металлохелатов. *Рос Хим Журнал* 1996, Т. 40- № 4-5. P. С.55-56.— Ck201.
126. Patel RN, Shukla KK, Singh A, Choudhary M, Chauhan UK, Dwivedi S: Copper(II) complexes as superoxide dismutase mimics: Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivity of copper(II) complexes. *Inorg Chim Acta* 2009, 362. P. 4891-4898.
127. Jitsukawa K, Harata M, Arai H, Sakurai H, Masuda H: SOD activities of the copper complexes with tripodal polypyridylamine ligands having a hydrogen bonding site. *Inorg Chim Acta* 2001, 324. P. 108-116.
128. Nakamoto K: Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B. Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. Hoboken: Wiley-Interscience; 2009.
129. Geary WJ: The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coord Chem Rev* 1971, 7. P. 81-122.
130. Прадедова Е. В., Саляев Р. К.: Классификация системы антиоксидантной защиты как основа рациональной организации экспериментального исследования окислительного стресса у растений. *Журнал "Физиология растений"* 2011, Т.58, № 2.
131. Рогожин ВВ: Пероксидаза как компонент антиоксидантной системы живых организмов. СПб: ГИОРД; 2004.
132. Irwin F: Superoxide Dismutase. In *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Edited by Editors-in-Chief: William JL, Lane MD. New York: Elsevier; 2004. P. 135-138
133. Johnson F, Giulivi C: Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine* 2005, 26. P. 340-352.

134. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ: Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biol Med* 2002, 33. P. 337-349.
135. Li D, Li S, Yang D, Yu J, Huang J, Li Y, Tang W: Syntheses, structures, and properties of imidazolate-bridged Cu(II)-Cu(II) and Cu(II)-Zn(II) dinuclear complexes of a single macrocyclic ligand with two hydroxyethyl pendants. *Inorg Chem* 2003, 42. P.:6071-6080.
136. Pelmeshnikov V, Siegbahn PEM: Copper–Zinc Superoxide Dismutase: Theoretical Insights into the Catalytic Mechanism. *Inorg Chem* 2005, 44. P. 3311-3320.
137. Tabbi G, Driessen WL, Reedijk J, Bonomo RP, Veldman N, Spek AL: High Superoxide Dismutase Activity of a Novel, Intramolecularly Imidazolato-Bridged Asymmetric Dicopper(II) Species. Design, Synthesis, Structure, and Magnetism of Copper(II) Complexes with a Mixed Pyrazole-Imidazole Donor Set. *Inorg Chem* 1997, 36. P. 1168-1175.
138. Sheldrick GM: SADABS, Program for Empirical X-ray Absorption Correction. Bruker-Nonius; 1990-2004.
139. Sheldrick GM: A short history of SHELX. *Acta Cryst* 2008, A64:112-122.
140. Goodman JM, Still WC: An unbounded systematic search of conformational space. *J Comput Chem* 1991, 12. P. 1110-1117.
141. Clark M, Cramer RD, Van Opdenbosch N: Validation of the general purpose tripos 5.2 force field. *J Comput Chem* 1989, 10. P. 982-1012.
142. SYBYL-X 1.2. St. Louis: Tripos International; 2010.
143. Becke AD: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys Rev A* 1988, 38. P. 3098-3100.
144. Perdew JP, Zunger A: Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. *Phys Rev B* 1981, 23. P. 5048-5079.

145. Ditchfield R: Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *J Chem Phys* 1971, 54. P. 724.
146. Perdew JP: Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys Rev B* 1986, 33. P. 8822-8824.
147. Burow AM, Sierka M, Mohamed F: Resolution of identity approximation for the Coulomb term in molecular and periodic systems. *The Journal of Chemical Physics* 2009, 131. P. 214101.
148. Skylaris CK, Gagliardi L, Handy NC, Ioannou AG, Spencer S, Willetts A: On the resolution of identity Coulomb energy approximation in density functional theory. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 2000, 501–502. P. 229-239.
149. Schaefer A, Horn H, R. Ahlrichs: Fully optimized contracted Gaussian-basis sets for atoms Li to Kr. *J Chem Phys* 1992, 97. P. 2571-2577.
150. Eichkorn K, Treutler O, Ohm H, Haser M, Ahlrichs R: Auxiliary basis-sets to approximate Coulomb potentials. *Chem Phys Lett* 1995, 240. P. 283-289.
151. Eichkorn K, Weigend F, Treutler O, Ahlrichs R: Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials. *Theor Chim Acta* 1997, 97. P. 119-124.
152. Neese F: ORCA, version 2.8; an ab initio, density functional, and semiempirical program package. Mulheim an der Ruhr, Germany: Max-Planck Institut fur Bioanorganische Chemie; 2009.
153. Huguet AI, Máñez S, Alcaraz MJ: Superoxide scavenging properties of flavonoids in a non-enzymic system. *Zeitschrift fur Naturforschung C, Journal of biosciences* 1990, 45. P. 19-24.
154. Wiley R, Hexner P: 3,5-Dimethylpyrazole. *Org Synth* 1951, 31. P. 43-44.
155. Speziale JA: Ethanedithiol. *Org Synth* 1950, 30. P.35-37.
156. Беккер Х: Органикум: В 2-х т. М.: Мир; 2008. P. 488.

157. Haanstra W. G., Driessen W. L., Co-ordination Compounds with the N,S-Donor Ligand 1,5- Bis(3,5-dimethylpyrazol-1 -yl) -3-thiapentane .J. CHEM. SOC. DALTON TRANS. 1992. P. 481-486.
158. Чернова Н.П., Потапов А.С., Хлебников А.И. Исследование реакций окисления 2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида // Ползуновский вестник. – 2010. – Вып. 3. P. 8-10.
159. Potapov A.S., Chernova N.P., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V. and Khlebnikov A.I. Synthesis and oxidation of some azole-containing thioethers. // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2011. – Т. 7. P. 1526-1532.
160. Potapov A.S., Chernova N.P., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V. and Khlebnikov A.I. Facile Synthesis of Pyrazole- and Benzotriazole-Containing Selenoethers. The Scientific World Journal. - 2014. P. 578762-578766.
161. Чернова Н.П., Аносова Г.А., Потапов А.С., Методы синтеза и применение полидентатных пиразолсодержащих лигандов (обзор) // Вестник алтайской науки.-2015 - №1. P. 192-196.
162. Чернова Н.П., Аносова Г.А., Щелокова И.А., Потапов А.С. Комплексные соединения меди с серусодержащими лигандами // Высокие технологии в современной науке и технике: сборник научных трудов IV Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике». - Томск: Изд-во ТПУ.- 2015. P. 241-244.
163. Корниенко (Чернова) Н.П. Синтез производных 2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида // Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов. «Химия и химическая технология в XXI веке». Секция "Химия и химическая технология органических веществ и материалов". Томск 12-14 мая 2010. - Томск: Изд-во ТПУ. - 2010. P. 233-234.

164. Корниенко (Чернова) Н.П., Потапов А.С., Хлебников А.И. Синтез пиразолсодержащего лиганда с дополнительными донорными атомами кислорода и серы // Материалы 7-ой Всероссийской научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь». Секция "Химические технологии". Подсекция "Общая химия". Алт. гос. тех. ун-т им. И. И. Ползунова. - Барнаул: Изд-во АлтГТУ. - 2010. Р. 3-4.
165. Потапов А.С., Чернова Н.П., Хлебников А.И. Синтез гибридных азолсодержащих лигандов // Материалы I Международной Российско-Казахстанской конференции по химии и химической технологии. Томск. - 2011. Р. 351-352
166. Чернова Н.П., Потапов А.С., Хлебников А.И. Экспериментальное и квантово-химическое исследование реакции окисления пиразол- и бензотриазолсодержащих тиоэфиров // Материалы 8-ой Всероссийской научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь». Секция "Химические технологии". Алт. гос. тех. ун-т им. И. И. Ползунова. - Барнаул: Изд-во АлтГТУ. - 2011. – С. 6-9.
167. Чернова Н.П., Потапов А.С., Аносова Г.А., Хлебников А.И. Получение комплексов меди(II) с серосодержащими лигандами // Сборник Тезисов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». Казань 11-12 декабря 2014. – Казань: Изд-во КФУ. - 2014. Р. 357.
168. Chernova N.P., Potapov A.S, Dzhienalyev T., Khlebnikov A.I. Synthesis of Pyrazole-Derived Dithioethers Using in situ Generation of Dithiolate-Ions // The 18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 1-30 November 2014. The University of Santiago de Compostela (Spain). [dx.doi.org/10.3390/ecsoc-18-a010](https://doi.org/10.3390/ecsoc-18-a010)
169. Чернова Н.П., Пирманова Н.А., Джиеналыев Т.Д. Простой синтез пиразолсодержащих дитиоэфиров // Материалы XVI Международной

научно-практической конференции студентов и молодых ученых.
«Химия и химическая технология в XXI веке». - Томск: Изд-во ТПУ.-
2015. Р. 177-179.

- 170 Chernova N.P., Potapov A.S., Khlebnikov A.I. Synthesis of Pyrazole-Derived thioethers // Current Topics In Organic Chemistry-2015. Book of abstracts. - Sheregesh, Russia, - 21-27 March 2015. P.- 81.