

На правах рукописи



ЗАТОНСКАЯ ЛИНА ВИКТОРОВНА

**Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными
алифатическими линкерами и комплексов
N-гетероциклических карбенов на их основе**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2018

Работа выполнена на кафедре химической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Потапов Андрей Сергеевич

Официальные оппоненты: **Артемьев Александр Викторович**,
доктор химических наук
Институт неорганической химии
им. А.В. Николаева СО РАН, лаборатория
металлорганических координационных
полимеров, ведущий научный сотрудник

Товбис Михаил Семенович,
доктор химических наук, профессор
Сибирский государственный университет
науки и технологий имени академика
М.Ф. Решетнева, кафедра органической химии
и технологии органических веществ,
профессор

Ведущая организация: ФГБУН «Институт проблем химико-
энергетических технологий СО РАН»

Защита диссертации состоится 13 июня 2018 года в 14 ч 30 мин на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-ой корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634034, г. Томск, ул. Белинского, 53а и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан «25» апреля 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Гиндуллина Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Известно, что производные пиразола, обладают рядом ценных свойств. Они способны выступать в роли агентов, обладающих противовоспалительными и антимикробными свойствами; могут проявлять антидепрессантную и противосудорожную активность, характерную лекарственным средствам для лечения расстройств центральной нервной системы. Производные пиразола также могут быть использованы для получения комплексов N-гетероциклических карбенов, которые, благодаря своим свойствам, представляют большой интерес в качестве катализаторов и биологически активных веществ.

В настоящее время существует большое количество информации о синтезе и исследовании свойств соединений с одним пиразольным циклом. О соединениях с двумя пиразольными циклами публикации ограничиваются описанием синтезов только лигандов с одной или двумя метиленовыми группами между гетероциклами. Сведения о производных с более длинными линкерами в литературе довольно фрагментарны или отсутствуют. К тому же, в отличие от "классических" карбенов на основе производных имидазола, мезоионные карбены – производные 1,2,3-триазола и пиразола изучены значительно меньше, в особенности – содержащие два или более карбеновых центра. В связи с этим актуальной представляется задача синтеза широкого ряда бидентатных лигандов пиразола, а также разработка методов синтеза солей дипиразолия, являющихся прекурсорами пиразолсодержащих дикарбенов.

Цель работы: исследование возможности получения N-гетероциклических карбенов на основе ранее неизвестных бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными полиметиленовыми линкерами.

Научная новизна:

1. Впервые синтезированы и структурно охарактеризованы комплексы N-гетероциклических карбенов на основе бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными линкерами.

2. Разработаны методики синтеза неизвестных ранее бис(пиразол-1-ил)алканов с линкером, содержащим от четырех до двенадцати метиленовых групп, по реакции α,ω -дибромалканов с пиразолом (3,5-диметилпиразолом) в суперосновной среде КОН–ДМСО.

3. В результате окислительного иодирования бидентатных лигандов получены ранее неизвестные диiodопроизводные бис(пиразол-1-ил)алканов.

4. Разработаны методики синтеза новых соединений – солей моно- и дипиразолия путем взаимодействия диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов с иодметаном.

5. Разработан новый способ получения солей дипиразолия, не требующий нестабильных алкилирующих агентов и отличающийся своей простотой, основанный на взаимодействии полученных диiodопроизводных

бис(пиразол-1-ил)алканов с метилтрифлатом ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$).

б. Впервые при взаимодействии диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов с триметилоксония тетрафторборатом ($(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$) получены новые соединения – соли дипиразолия.

Практическая значимость:

1. Предложен способ получения бис(пиразол-1-ил)алканов и бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов, сделавший доступным полный ряд этих соединений.

2. Путем взаимодействия алкилирующих агентов с диiodопроизводными бис(пиразол-1-ил)алканов синтезированы новые соединения – соли моно- и дипиразолия, которые способны образовывать комплексные соединения N-гетероциклических карбенов.

3. Показана цитотоксичность солей моно- и дипиразолия по отношению к опухолевым клеткам промиелоцитарной лейкемии ТНР-1.

Положения, выносимые на защиту:

1. Способы получения бис(пиразол-1-ил)алканов и бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов, а также диiodопроизводных этих соединений.

2. Методы синтеза солей моно- и дипиразолия по реакции диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов с алкилирующими агентами: иодметаном, метилтрифлатом, триметилоксония тетрафторборатом.

3. Методы синтеза карбеновых комплексов палладия по реакции солей пиразолия с трис(добензилиденацетон)дипалладием $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ и трифенилфосфином.

4. Результаты исследования цитотоксичности полученных соединений по отношению к опухолевым клеткам промиелоцитарной лейкемии ТНР-1.

5. Результаты исследования антимикробной активности бис(пиразол-1-ил)алканов и солей пиразолия по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов методом разведений с применением жидкой питательной среды.

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

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены в докладах на VIII–IX Всероссийских научно-практических конференциях «Исследования и достижения в области теоретической и прикладной химии» (г. Барнаул, 2013–2015 г.), XIV и XV Всероссийских научно-практических конференциях имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2013 г., 2014 г.), Всероссийской школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»

(г. Казань, 2014 г.), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (г. Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016 г.), V Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов (г. Томск, 2016 г.).

Публикации. Основные положения диссертации опубликованы в 14 работах, из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, из них 2 статьи в изданиях, индексируемых в базе данных Web of Science или Scopus.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы из 111 источника и изложена на 127 страницах, включающих 16 таблиц, 12 рисунков и 38 схем.

Исследования были поддержаны Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках проектной части госзадания на выполнение НИР № 4.774.2014/К, базовой части № 4.6660.2017/8.9 и Российским фондом фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 12-03-31197.

Автор выражает особую благодарность д.х.н., профессору Хлебникову Андрею Ивановичу за помощь при выполнении диссертационной работы, а также к.х.н. Сухих Т.С. (Институт неорганической химии имени А.В. Николаева СО РАН) за помощь в проведении рентгеноструктурного анализа, к.м.н. Щепеткину И.А. (Университет штата Монтана, США), совместно с которым выполнены исследования по цитотоксичности и магистранту Ивакиной Н.А. (Национальный исследовательский Томский политехнический университет) за помощь в исследовании антимикробной активности.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во *введении* кратко сформулированы актуальность, цели исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор методов синтеза и областей применения бис(пиразол-1-ил)алканов, их диодопроизводных, а также способов получения N-гетероциклических карбенов.

Во *второй главе* приведены разработанные нами способы получения бис(пиразолил)алканов, диодопроизводных этих соединений, а также пути перевода диодопроизводных пиразола в соли. Приведены данные по биологической активности некоторых бис(пиразол-1-ил)алканов и их производных. Описаны способы получения карбеновых комплексов палладия из синтезированных солей пиразолия.

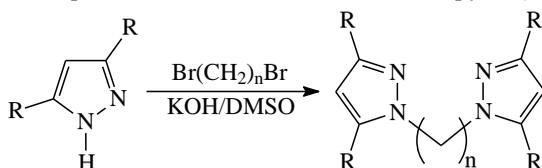
В *третьей главе* подробно описаны характеристики использованных веществ, методики синтеза полученных соединений и методы, использованные для идентификации этих соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез производных пиразола

1.1 Применение суперосновной среды KOH–DMCO для синтеза бидентатных лигандов – бис(пиразол-1-ил)алканов с линкером, содержащим от четырех до двенадцати метиленовых групп

По реакции пиразола, а также 3,5-диметилпиразола с α,ω -дибромалканами в суперосновной среде KOH–DMCO нами были синтезированы бидентатные лиганды – производные пиразола – бис(пиразол-1-ил)алканы **1–9** и бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканы **10–18** с линкером, содержащим от четырех до двенадцати метиленовых групп (схема 1.1).



n = 4:	R = H (1), 88 %;	R = Me (10), 93 %
n = 5:	R = H (2), 97 %;	R = Me (11), 72 %
n = 6:	R = H (3), 98 %;	R = Me (12), 73 %
n = 7:	R = H (4), 99 %;	R = Me (13), 93 %
n = 8:	R = H (5), 94 %;	R = Me (14), 78 %
n = 9:	R = H (6), 93 %;	R = Me (15), 91 %
n = 10:	R = H (7), 93 %;	R = Me (16), 85 %
n = 11:	R = H (8), 92 %;	R = Me (17), 95 %
n = 12:	R = H (9), 98 %;	R = Me (18), 91 %

Схема 1.1

Все синтезированные соединения были охарактеризованы данными ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа.

В ИК-спектрах бис(пиразолил)алканов **1–18** были зарегистрированы полосы поглощения валентных колебаний пиразольного кольца (ν_{Pz}) в интервале $1509\text{--}1552\text{ см}^{-1}$ и $1405\text{--}1478\text{ см}^{-1}$, колебаний $\beta\text{-CH}$ в области $1279\text{--}1324\text{ см}^{-1}$, дышащих колебаний пиразольного кольца в области $972\text{--}1044\text{ см}^{-1}$, а также полосы колебаний β_{Pz} в области $750\text{--}830\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **1–18** были зарегистрированы сигналы в виде триплета, соответствующие CH_2 -группам в α,α' -положении метиленового линкера в области $3.68\text{--}4.10$ м. д., также, в зависимости от длины линкера соединения, в спектрах присутствуют и другие сигналы протонов CH_2 -групп. Сигнал протонов в положении 4 пиразольного кольца в спектрах ЯМР ^1H наблюдается: у бис(пиразол-1-ил)алканов **1–9** в виде триплета (в области $5.82\text{--}6.22$ м. д.), а у бис(3,5-

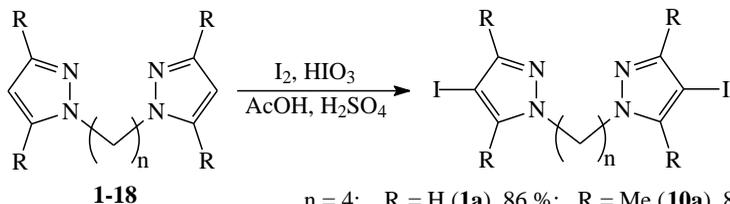
диметилпиразол-1-ил)алканов **10–18** в виде синглета (в области 5.64–5.74 м. д.). К тому же в спектрах соединений **1–9** наблюдаются дублеты протонов в положениях *3* и *5* пиразольного кольца, а в спектрах соединений **10–18** сигналы протонов CH_3 -групп в виде синглетов в положении *3* и *5* пиразольного кольца.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **1–18** наблюдаются сигналы атомов углерода: CH_2 -групп метиленового линкера (сигнал CH_2 -групп в α, α' -положении наблюдается: для соединений **1–9** в области 50.5–52.1 м. д., для соединений **10–18** в области 47.8–48.5 м. д.), в положении *4* пиразольного кольца (104.2–105.5 м. д.), в положении *5* пиразольного кольца (для соединений **1–9** в области 128.0–128.9 м. д., для соединений **10–18** в области 138.0–138.5 м. д.), в положении *3* пиразольного кольца (для соединений **1–9** в области 137.0–139.0 м. д., для соединений **10–18** в области 146.5–147.0 м. д.). В ЯМР-спектрах атомов углерода бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов **10–18** также наблюдаются сигналы CH_3 -групп в положениях *3* и *5* пиразольного кольца (соответственно в области 10.7–11.0 м. д. и 13.1–13.4 м. д.).

1.2 Иодирование бис(пиразол-1-ил)алканов

Известно, что образование комплексов мезоионных N-гетероциклических карбенов происходит в результате окислительного присоединения атомов палладия по связи углерод–иод в солях 4-иодпиразолия. Кроме того, многие иодопроизводные гетероциклических соединений проявляют биологическую активность, к тому же атомы иода достаточно легко можно заменить на другие функциональные группы. В связи с этим из соединений **1–18** в результате окислительного иодирования (функционализации положения *4* пиразольных циклов атомами иода) были получены диодопроизводные: бис(4-иодпиразол-1-ил)алканы **1a–9a** и бис(4-иод-3,5-диметилпиразол-1-ил)алканы **10a–18a** (схема 1.2).

Окислительное иодирование соединений **1–18** осуществляли системой $\text{I}_2\text{--HIO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4$ в присутствии уксусной кислоты. За ходом процесса наблюдали по изменению окраски реакционной смеси. Структуры синтезированных диодопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов **1a–18a** были подтверждены ИК- и ЯМР-спектрами, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР соединений **1a–18a** наблюдается смещение в область слабого поля всех сигналов по сравнению со спектрами исходных соединений **1–18**, также в спектрах ЯМР ^{13}C диодопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов сигнал атома углерода в положении *4* пиразольного цикла заметно смещается в область сильного поля (со 105 до 55 м. д.), что подтверждает иодирование гетероцикла по положению *4*.



n = 4:	R = H (1a), 86 %;	R = Me (10a), 86 %
n = 5:	R = H (2a), 95 %;	R = Me (11a), 96 %
n = 6:	R = H (3a), 90 %;	R = Me (12a), 94 %
n = 7:	R = H (4a), 94 %;	R = Me (13a), 96 %
n = 8:	R = H (5a), 87 %;	R = Me (14a), 93 %
n = 9:	R = H (6a), 82 %;	R = Me (15a), 98 %
n = 10:	R = H (7a), 92 %;	R = Me (16a), 90 %
n = 11:	R = H (8a), 99 %;	R = Me (17a), 88 %
n = 12:	R = H (9a), 93 %;	R = Me (18a), 99 %

Схема 1.2

1.3 Перевод диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов в соли

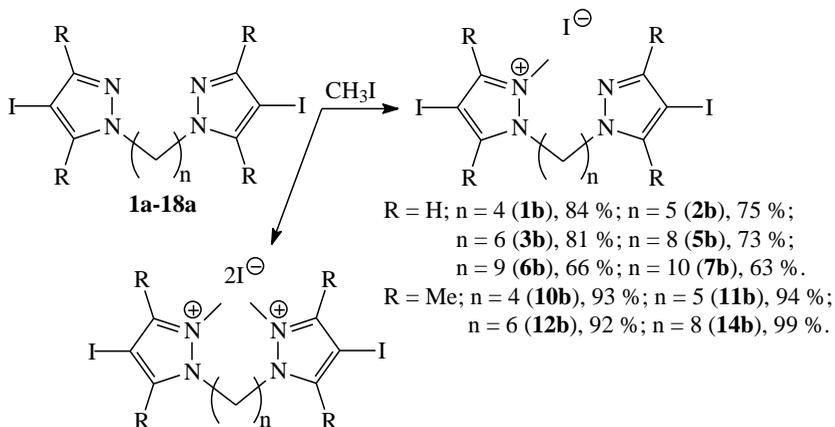
Известно, что именно соли азолов являются прекурсорами для генерации карбенов, к тому же в результате алкилирования атома азота в положении 2 пиразольных циклов образуется сильная акцепторная группа, которая облегчает процесс окислительного присоединения по связи углерод–галоген. Поэтому одна из задач диссертационной работы и заключалась в разработке методов синтеза солей пиразолия из ранее полученных диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов **1a–18a**.

В качестве алкилирующих агентов были использованы: иодметан (CH_3I), метилтрифлат ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$) и триметилоксония тетрафторборат ($(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$). Способы получения солей пиразолия основаны на переводе диiodопроизводных в соли путем алкилирования атома азота во втором положении пиразольных циклов алкилирующим агентом.

1.3.1 Применение иодметана (CH_3I) в качестве алкилирующего агента

Первый способ получения солей пиразолия основан на взаимодействии полученных диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов **1a–18a** с иодметаном (схема 1.3).

Данный метод прост, не требует дорогостоящих и нестабильных алкилирующих агентов, но отличается своей длительностью – полная конверсия исходных соединений достигалась только после нескольких дней нагревания диiodопроизводных **1a–18a** с избытком иодметана в плотно закрытом сосуде при 37 °С. В ходе реакции соли пиразолия **1b–18b** выпадали в виде кристаллического осадка желтого цвета (схема 1.3).



R = H; n = 4 (**1b**), 84 %; n = 5 (**2b**), 75 %;
 n = 6 (**3b**), 81 %; n = 8 (**5b**), 73 %;
 n = 9 (**6b**), 66 %; n = 10 (**7b**), 63 %.
 R = Me; n = 4 (**10b**), 93 %; n = 5 (**11b**), 94 %;
 n = 6 (**12b**), 92 %; n = 8 (**14b**), 99 %.

R = H; n = 7 (**4b**), 69 %; n = 11 (**8b**), 79 %; n = 12 (**9b**), 72 %.
 R = Me; n = 7 (**13b**), 95 %; n = 9 (**15b**), 93 %; n = 10 (**16b**), 98 %;
 n = 11 (**17b**), 98 %; n = 12 (**18b**), 97 %.

Схема 1.3

Строение полученных солей **1b–18b** было исследовано с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии, элементным анализом. По данным ЯМР спектроскопии, в случае диiodопроизводных с относительно коротким линкером преимущественно образуются соли монопиразолия (соединения **1b–3b**, **5b–7b**, **10b–12b**, **14b**, схема 1.3), то есть алкилированию подвергается атом азота в положении 2 только одного из двух пиразольных колец диiodопроизводного. Для более длинных линкеров (7–12 метиленовых групп) преимущественно образуются соли дипиразолия (соединения **4b**, **8b**, **9b**, **13b**, **15b–18b**, схема 1.3).

Также в ходе анализа спектров ЯМР ^{13}C синтезированных иодидов **1b–18b** было выявлено, что положение сигнала ($\overset{\oplus}{\text{N}}-\text{CH}_3$), отвечающего за образование солей моно- и дипиразолия находится в области 35.0–37.0 м. д.

В обоих случаях образование солей протекает с высокой селективностью и продукты второго возможного типа обнаруживаются только в следовых количествах.

Для того, чтобы выяснить оказывают ли какое-либо влияние атомы иода в положении 4 пиразольных колец на образование солей моно- или дипиразолия **1b–18b**, было проведено в тех же условиях алкилирование бис(пиразол-1-ил)алканов без атомов иода и с различной длиной линкера (схема 1.4).

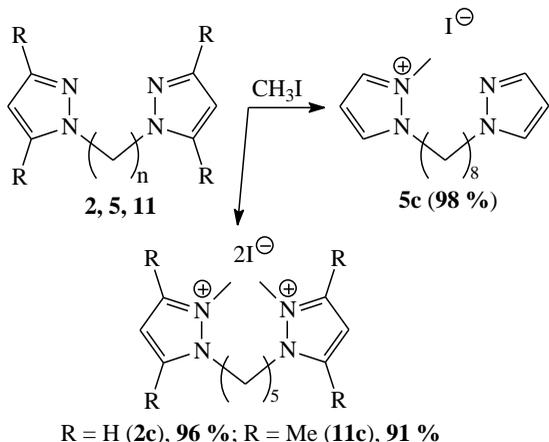


Схема 1.4

Однозначного влияния атомов иода на ход алкилирования бис(пиразол-1-ил)алканов не наблюдается – в случае короткого линкера образовывались соли дипиразолия **2c** и **11c**, а длинного – соль монопиразолия **5c**. По-видимому, выделение того или другого продукта определяется растворимостью солей монопиразолия, образующихся на первой стадии – если она слишком мала (как в случае диiodопроизводных с коротким линкером), то происходит их кристаллизация из реакционной смеси и алкилирование второго гетероцикла не наблюдается.

1.3.2 Применение метилтрифлата ($CF_3SO_3CH_3$) в качестве алкилирующего агента

Во втором способе получения солей пиразолия в качестве алкилирующего агента был использован метилтрифторметансульфонат ($CF_3SO_3CH_3$).

Так, по реакции диiodопроизводных **1a–18a** с метилтрифлатом ($CF_3SO_3CH_3$) в дихлорметане и при температуре 10 °С нами были синтезированы соли дипиразолия **1d–18d** (схема 1.5).

Данный способ отличается от предыдущего меньшей продолжительностью (время протекания реакции: около двух часов).

Все полученные соли **1d–18d** были охарактеризованы данными ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа. В ИК-спектрах трифлатов дипиразолия были зарегистрированы полосы поглощения колебаний связей в трифторметансульфонатной группе: C–S в области 636–643 cm^{-1} , S=O в области 1154–1170 cm^{-1} и C–F в области 1250–1266 cm^{-1} .

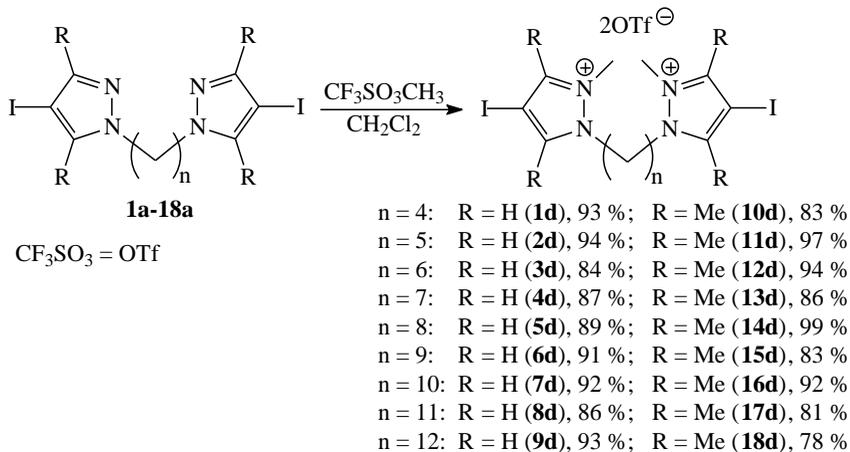


Схема 1.5

1.3.3 Применение триметилосьния тетрафторбората ((CH₃)₃OBf₄) в качестве алкилирующего агента

В следующем способе получения солей пирролия использовался в качестве алкилирующего агента триметилосьния тетрафторборат.

При взаимодействии 1 ммоль синтезированных ранее диiodопроизводных бис(пиррол-1-ил)алканов с 2.2 ммоль триметилосьния тетрафторбората ((CH₃)₃OBf₄) в среде дихлорметана и инертной атмосфере аргона в течение 2 часов были получены соли – тетрафторбораты дипирролия **1e–10e** (схема 1.6).

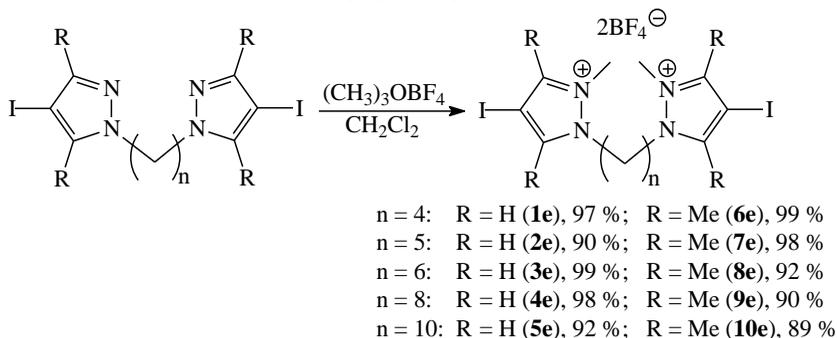


Схема 1.6

Синтезированные соединения были охарактеризованы данными ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа. В ИК-спектрах полученных солей **1e–10e** присутствуют высокоинтенсивные полосы в области 1058–1064 см⁻¹, отвечающие поглощению неорганического тетрафторборат-аниона.

2 Исследование способности солей пиразолия к образованию N-гетероциклических карбенов

В настоящее время активно ведутся исследования в области разработки способов получения устойчивых N-гетероциклических карбенов, связанные с весьма высокой каталитической активностью комплексов карбенов с металлами. Так как известно, что комплексы мезоионных карбенов образуются в результате реакции окислительного присоединения лиганда-прекурсора к центру палладия(0), то на данном этапе цель работы заключалась в следующем: разработать способы синтеза N-гетероциклических карбенов на основе производных бис(пиразолил)алканов.

В качестве лигандов-прекурсоров были использованы ранее синтезированные нами соли пиразолия, в качестве источника палладия – трис(дибензилиденацетон)дипалладий $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, кроме того, в качестве дополнительного лиганда для дополнения координационной сферы палладия вводился трифенилфосфин (PPh_3).

Синтезированные продукты реакции исследовались методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P спектроскопии и масс-спектрометрии с ионизацией электростатическим распылением. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C комплексов присутствуют сигналы, соответствующие карбеновым лигандам и молекулам трифенилфосфина.

При взаимодействии солей монопиразолия **10b** (**L₁**) и **11b** (**L₂**) (с иодид-ионом в качестве противоиона) и смеси трис(дибензилиденацетон)дипалладия с трифенилфосфином возможно образование двух типов комплексов с различным составом внутренней сферы – нейтрального и катионного с зарядом 1+ (схема 2.1).

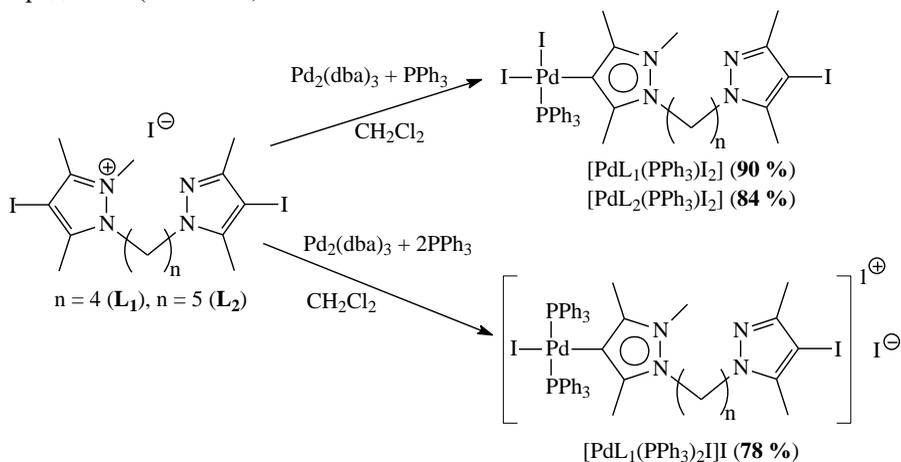


Схема 2.1

Нейтральные комплексы образовывались при взаимодействии соли монопиразолия с одним эквивалентом трифенилфосфина и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (схема 2.1). В масс-спектре, полученном электростатическим распылением раствора комплекса в ацетонитриле в области ионов с относительной массой более 600, наиболее интенсивным является кластер пиков с максимумом 881.00, связанный с потерей трифенилфосфин-иона из внутренней сферы комплекса – частица $[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)\text{I}]^+$. Присутствие менее интенсивного кластера пиков с максимумом 1143.09 обусловлено пиком $[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)_2\text{I}]^+$.

Наличие в растворе одновременно комплексов с одной и двумя молекулами трифенилфосфина во внутренней сфере, связано, по-видимому, с переходом одного комплекса в другой в процессе ионизации.

При введении в реакцию двух эквивалентов трифенилфосфина продуктом реакции становится катионный комплекс состава $[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)_2\text{I}]$ (схема 2.1). В масс-спектре этого комплекса основным является кластер пиков с максимумом 1143.09 ($[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)_2\text{I}]^+$), а пик 881.00 ($[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)\text{I}]^+$) имеет небольшую интенсивность.

Элементный состав катионного комплекса $[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)_2\text{I}]$ был подтвержден масс-спектром высокого разрешения. Распределение относительных интенсивностей изотопных пиков и точные значения молекулярной массы частицы $[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)_2\text{I}]^+$ хорошо согласуются с рассчитанными на основании молекулярной формулы (рисунок 2.1).

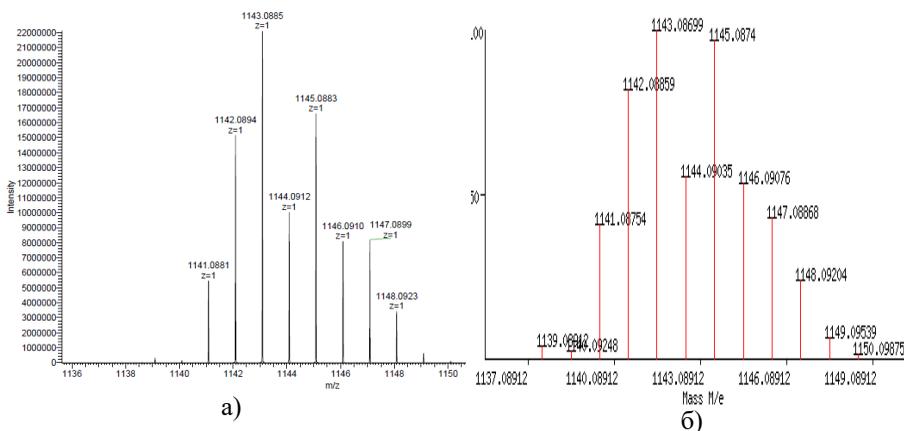


Рисунок 2.1 – Кластер пиков в масс-спектре электростатического распыления, соответствующий внутренней сфере комплекса $[\text{PdL}_1(\text{PPh}_3)_2\text{I}]$: а) – экспериментальный, б) – рассчитанный для молекулярной формулы $[\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{I}_2\text{N}_4\text{P}_2\text{Pd}]^+$

При увеличении длины линкера в соли монопиразолия от четырех до пяти метиленовых групп комплекс с одной молекулой трифенилфосфина в

координационной сфере палладия становится преобладающим продуктом, дающим единственный пик в масс-спектре. По-видимому, образование единственного продукта связано с увеличением объема лиганда и стерических препятствий в координационной сфере.

При взаимодействии солей дипиразолия **10d** (**L₃**), **11d** (**L₄**) (с трифлат-ионом в качестве противоиона) с двумя эквивалентами Pd₂(dba)₃ и четырьмя эквивалентами трифенилфосфина образуются устойчивые на воздухе бесцветные твердые продукты (схема 2.2).

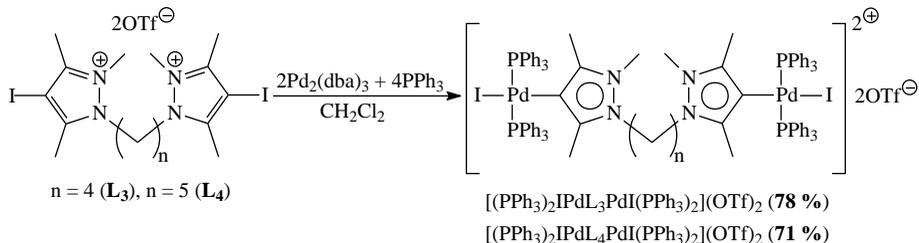


Схема 2.2

В спектре ЯМР ³¹P соединения [(PPh₃)₂IPdL₃PdI(PPh₃)₂](OTf)₂ присутствует только один сигнал при 22.23 м. д., что свидетельствует об эквивалентности всех молекул трифенилфосфина в полученном металлорганическом соединении. Следует отметить, что в свободном трифенилфосфине атом фосфора имеет химический сдвиг -5,56 м. д. Таким образом, все молекулы трифенилфосфина являются связанными.

В масс-спектре электростатического распыления комплекса [(PPh₃)₂IPdL₃PdI(PPh₃)₂](OTf)₂ сигналом с наибольшей интенсивностью является пик, соответствующий двухзарядному иону с m/z 895.10. Соотношение интенсивностей изотопных сигналов и точные значения масс в этом кластере пиков позволяют однозначно приписать этому иону состав [(PPh₃)₂IPdL₃PdI(PPh₃)₂]²⁺, что подтверждает структуру комплекса в целом. Аналогично устанавливалось строение соединения [(PPh₃)₂IPdL₄PdI(PPh₃)₂](OTf)₂.

Как показано ранее, в ходе взаимодействия 1 ммоль иодида 4,4'-дииод-2,3,3',5,5'-пентаметил-1,1'-(бутан-1,4-диил)пиразолия **10b** (**L₁**) с 1 ммоль Pd₂(dba)₃ и 2 ммоль трифенилфосфина был синтезирован катионный комплекс состава [PdL₁(PPh₃)₂I]⁺, монокристаллы которого затем были выращены из ДМСО, молекулярная структура которого была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (рисунок 2.2).

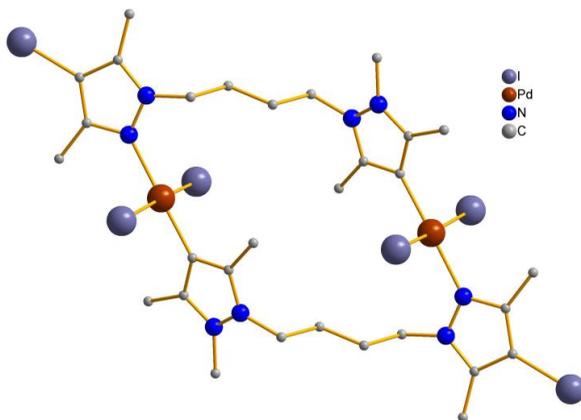


Рисунок 2.2 – Строение карбенового комплекса палладия макроциклического строения на основе 1,4-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)бутана по данным рентгеноструктурного анализа

Как видно из рисунка 2.2, в процессе перекристаллизации комплекс теряет молекулы трифенилфосфина и превращается в принципиально новое биядерное макроциклическое координационное соединение, в котором два иона палладия(II) связаны двумя мостиковыми ди(пиразол-1-ил)-лигандами, причем один из пиразольных циклов является N-донорным, а второй – C-донорным (карбеновый комплекс). По два иона I⁻ дополняют координационное число каждого из ионов палладия(II) до четырех. Координационное окружение ионов палладия идентично и является плоскочетырехугольным.

3 Биологическая активность бис(пиразол-1-ил)алканов и их производных

3.1 Цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам промиелоцитарной лейкемии ТНР-1

Выборочно полученные соединения (в составе линкера 5, 9 и 12 метиленовых групп) были исследованы на биологическую активность (таблица 3.1). В результате анализа было установлено, что некоторые из полученных производных пиразола обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам промиелоцитарной лейкемии ТНР-1.

Из полученных данных (таблица 3.1) видно, что соли моно- и дипиразолия с длинным линкером, такие как **6b**, **9b**, **9d**, в основном проявляют более высокую цитотоксичность по сравнению с исходными бис(пиразол-1-ил)алканами **2**, **6**, **9**.

Таблица 3.1 – Цитотоксичность бис(пиразол-1-ил)алканов и их производных по отношению к клеткам ТНР-1 (инкубация с веществами – 20 и 60 ч в культуре клеток)

Соединение	Инкубация	
	20 ч	60 ч
	IC ₅₀ , мкмоль/л	
2	–*	–*
9	34.6	41.9
2a	75.1	58.3
6a	48.7	22.9
6b	29.2	22.8
9b	33.5	17.8
2d	–*	–*
6d	Не определено	93.8
9d	31.8	16.9
	Цитотоксичность**, %	
6	35	40
9a	40	45
2b	22	40
6d	30	Не определено

Примечание: * – соединение не проявляет цитотоксичности; ** – уровень цитотоксичности в процентах от негативного контроля для низкоактивных соединений при их максимальной концентрации 100 мкмоль/л.

3.2 Антимикробная активность по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов

В результате проведенных исследований была изучена антимикробная активность соединений **1–3, 5, 10–12, 14, 11a, 2c, 5c** и **11c** по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов.

В ходе исследований антимикробной активности бис(пиразол-1-ил)алканов **1, 2, 3** и **5**, было выявлено, что соединения **1** и **2** (в составе с коротким линкером из 4 и 5 метиленовых групп) активности не проявляли – во всех образцах наблюдалось наличие видимого роста микроорганизмов, что говорит об абсолютной устойчивости микробов к данным соединениям. А соединения **3** и **5** подавляли рост микроорганизмов (таблица 3.2).

Из полученных данных (таблица 3.2) можно сделать вывод, что соединения **3** и **5** почти полностью подавляют рост *Bacillus subtilis* при концентрации 1024 мкг/мл, но абсолютно не подавляют рост дрожжеподобных грибов *Candida albicans*.

Таблица 3.2 – Результаты исследования антимикробной активности 1,6-бис(пиразол-1-ил)гексана (**3**) и 1,8-бис(пиразол-1-ил)октана (**5**)

Микроорганизм	Соединение 3		Соединение 5	
	МПК, мкг/мл	КОЕ/100мкл	МПК, мкг/мл	КОЕ/100мкл
<i>P. aeruginosa</i>	1024	спл. рост	1024	спл. рост
<i>B. subtilis</i>	1024	6	1024	1
<i>S. aureus</i>	2048	184	1024	236
<i>E. coli</i>	2048	33	2048	39
<i>S. albus</i>	1024	66	1024	36
<i>K. pneumoniae</i>	1024	спл. рост	2048	320
<i>B. pseudoanthracis</i>	1024	125	1024	220
<i>C. albicans</i>	2048	спл. рост	2048	спл. рост
<i>P. vulgaris</i>	2048	27	1024	200

МПК – минимальная подавляющая концентрация; КОЕ – колониеобразующие единицы, штук; спл. рост – сплошной рост микроорганизмов.

Далее была исследована активность соединений с метильными заместителями в пиразольном кольце – бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов, соединения **10–12** и **14**. Результаты исследований представлены в таблице 3.3.

Из таблицы 3.3 видно, что данные соединения также проявляют активность. Так, например, рост бактерий *Staphylococcus albus* подавляется полностью соединениями **10** и **11** при концентрации 2048 мкг/мл, а соединения **12** и **14** ингибируют данные бактерии при концентрации 1024 мкг/мл. К тому же соединение **14** при концентрации 1024 мкг/мл подавляет рост бактерий *Staphylococcus aureus*, эти данные еще раз свидетельствуют о том, что при удлинении линкера биологическая активность соединений повышается.

Таблица 3.3 – Результаты исследования антимикробной активности бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов **10–12** и **14**

Микроорганизм	Соединение 10		Соединение 11		Соединение 12		Соединение 14	
	МПК, мкг/мл	КОЕ/100мкл						
<i>P. aeruginosa</i>	1024	с. рост	2048	1280	2048	1144	1024	800
<i>B. subtilis</i>	1024	72	1024	4	2048	7	2048	1
<i>S. aureus</i>	1024	111	2048	115	1024	114	1024	0
<i>E. coli</i>	1028	50	2048	12	2048	с. рост	512	200
<i>S. albus</i>	2048	0	2048	0	1024	0	1024	0
<i>K. pneumoniae</i>	1024	с. рост	2048	250	1024	с. рост	2048	1
<i>B. pseudoanthracis</i>	1024	284	–	–	2048	с. рост	–	–
<i>C. albicans</i>	2048	с. рост	1024	с. рост	2048	с. рост	1024	с. рост
<i>P. vulgaris</i>	1024	1200	512	1144	1024	1600	512	1280

«–» – видимый рост микроорганизмов во всех образцах.

Затем было выяснено оказывают ли какое-либо влияние атомы иода в положении 4 пиразольных циклов на активность соединений. При наибольшей концентрации 2048 мкг/мл подавления роста бактерий не наблюдалось, соединение **11a** было похоже на контроль культуры, наблюдался видимый рост микроорганизмов.

Затем была исследована антимикробная активность солей – иодидов моно- и дипиразолия, соединения **2c**, **5c** и **11c**. Соли пиразолия проявляли меньшую активность (более высокие значения МПК) по сравнению с соответствующими нейтральными соединениями (таблицы 3.2–3.3).

В результате проведенных исследований можно сделать следующий вывод, что с удлинением углеродной цепи между пиразольными циклами увеличивается активность соединений (в ряду бис(пиразол-1-ил)алканов и бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов). Вероятно, это связано с увеличением липофильности молекул, приводящей к их лучшему проникновению сквозь клеточные мембраны. Соли пиразолия проявляют заметно меньшую активность, либо не проявляют ее вообще, поскольку перевод в соли увеличивает гидрофильность (способность растворяться в воде) и уменьшает липофильность (способность растворяться в липидах).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики синтеза карбеновых комплексов палладия по реакции солей пиразолия с трис(дибензилиденацетон)дипалладием $[Pd_2(dba)_3]$ и трифенилфосфином. Впервые показано, что соли монопиразолия в зависимости от количества эквивалентов трифенилфосфина способны образовывать как нейтральные, так и катионные моноядерные комплексы.

2. Впервые установлено, что трифлаты дипиразолия при взаимодействии с трис(дибензилиденацетон)дипалладием $[Pd_2(dba)_3]$ и трифенилфосфином образуют только биядерные катионные комплексы N-гетероциклических карбенов.

3. Впервые синтезирован и структурно охарактеризован биядерный макроциклический комплекс уникального строения, в котором мостиковый пиразолсодержащий лиганд является одновременно и N- и C-донором.

4. Синтезированы ранее неизвестные бис(пиразол-1-ил)алканы с длинными полиметиленовыми линкерами и их диiodопроизводные.

5. Показано, что путем выбора алкилирующих агентов и условий реакции из диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов возможен синтез солей как моно-, так и дипиразолия.

6. Показано, что некоторые из синтезированных соединений проявляют биологическую активность, а именно цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам промиелоцитарной лейкемии ТНР-1 и антимикробную активность по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов.

Установлены закономерности в изменении биологической активности в зависимости от длины линкера и наличия заместителей в пиразольных циклах.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. Потапов, А. С. Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинным полиметиленовым линкером в суперосновной среде / А. С. Потапов, **Л. В. Затонская**, А. И. Хлебников // Ползуновский вестник. – 2013. – № 1. – С. 7–9.

2. **Затонская, Л. В.** Получение солей пиразолия с использованием подметана в качестве алкилирующего агента / **Л. В. Затонская**, А. С. Потапов, А. И. Хлебников // Ползуновский вестник. – 2014. – № 3. – С. 50–52.

3. Goncharova, T. V. Synthesis of di(imdazolium) and di(pyrazolium) salts as precursors for N-heterocyclic dicarbene complexes / T. V. Goncharova, **L. V. Zatonskaya**, A. S. Potapov // Procedia Chemistry. – 2014. – Vol. 10. – P. 485–489.

4. **Затонская, Л. В.** Использование метил трифторметансульфоната в качестве алкилирующего агента для получения солей дипиразолия / **Л. В. Затонская**, А. С. Потапов, И. А. Щепеткин, А. И. Хлебников // Ползуновский вестник. – 2015. – № 4, Т. 1. – С. 73–77.

5. **Zatonskaya, L. V.** Synthesis and Cytotoxicity of bis(pyrazol-1-yl)-Alkane Derivatives with Polymethylene Linkers and Related Mono- and Dipyrazolium Salts / **L. V. Zatonskaya**, I. A. Schepetkin, T. V. Petrenko, V. D. Ogorodnikov, A. I. Khlebnikov, A. S. Potapov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2016. – Vol. 52, Issue 6. – P. 388–401.

6. **Затонская, Л. В.** Синтез солей дипиразолия – прекурсоров для синтеза N-гетероциклических дикарбенов / **Л. В. Затонская**, А. С. Потапов // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск 13–16 мая 2013 г.). Том 1. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2013. – С. 132–133.

7. Potapov, A. S. Synthesis of N-Heterocyclic Dicarbene Derived from Bis(pyrazol-1-yl)alkane Ligands / A. S. Potapov, **L. V. Zatonskaya**, A. I. Khlebnikov // 9th International School of Organometallic Chemistry, Camerino, Italy, August 30 – September 3, 2013. – P. 9.

8. Потапов, А. С. Бис(пиразол-1-ил)алканы как универсальные лиганды для синтеза координационных соединений / А. С. Потапов, Г. А. Аносова, **Л. В. Затонская**, А. И. Хлебников // Школа-конференция молодых учёных «Неорганические соединения и функциональные материалы». ИНХ СО РАН, г. Новосибирск, 30 сентября – 4 октября 2013 г. – С. 33.

9. **Затонская, Л. В.** Получение солей моно- и дипиразолия из иодпроизводных пиразола / **Л. В. Затонская, А. С. Потапов** // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л. П. Кулёва (г. Томск, 26–29 мая 2014 г.). Том 1. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2014. – С. 127–129.

10. **Затонская, Л. В.** Получение солей дипиразолия в результате взаимодействия диiodпроизводных пиразола с метил трифлатом / **Л. В. Затонская, А. С. Потапов** // Сборник Тезисов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань 11–12 декабря 2014 г.) / Отв. ред. А. В. Герасимов. – Казань : Изд-во КФУ, 2014. – С. 239.

11. Potapov, A. S. New approaches to poly(azoly)alkanes – universal ligands for coordination and organometallic chemistry / A. S. Potapov, G. A. Anosova, N. P. Chernova, A. I. Khlebnikov, **L. V. Zatonskaya**, T. V. Goncharova, N. A. Pirmanova, N. A. Kicheeva, V. V. Matveevskaya // 6th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands: Program and Book of Abstracts, Beaune, France, September 13–17, 2015. – Lausanne : FontisMedia SA, 2015. – P. 102.

12. Potapov, A. Synthesis of new azole-polycarboxylic acid ligands / A. Potapov, G. Anosova, T. Evseeva, A. Khlebnikov, **L. Zatonskaya** // 6th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands: Program and Book of Abstracts, Beaune, France, September 13–17, 2015. – Lausanne : FontisMedia SA, 2015. – P. 217.

13. **Затонская, Л. В.** Получение бис(4-нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов с длинным полиметиленовым линкером / **Л. В. Затонская, А. С. Потапов, А. И. Хлебников** // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 июня – 1 июля 2016 г. – СПб. : Изд-во ВВМ, 2016. – С. 337–338.

14. **Затонская, Л. В.** Синтез карбенового комплекса палладия макроциклического строения на основе 1,4-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)бутана / **Л. В. Затонская, А. С. Потапов** // Высокие технологии в современной науке и технике / V Международная научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов и студентов, г. Томск, 5–7 декабря 2016 г. : сборник трудов. – Томск : STT, 2016. – С. 276–277.