

На правах рукописи

Домина Галина Александровна

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ
ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск 2012

Работа выполнена на кафедре общей, неорганической и аналитической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный технический университет имени И.И. Ползунова»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Хлебников Андрей Иванович

Официальные оппоненты: Краснокутская Елена Александровна,
доктор химических наук, доцент,
Национальный исследовательский
Томский политехнический университет,
профессор кафедры биотехнологии и
органической химии

Кец Татьяна Станиславовна, кандидат
химических наук, доцент, Томский
государственный педагогический
университет, доцент кафедры
органической химии

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Кузбасский
государственный технический
университет имени Т.Ф. Горбачева»
(г. Кемерово)

Защита диссертации состоится «26» апреля 2012 года в 14 часов 30 минут, на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при Национальном исследовательском Томском политехническом университете по адресу 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

Автореферат разослан « » марта 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент

Гиндуллина Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы: Органические соединения, содержащие несколько пиразольных циклов, соединенных гибким полиметиленовым или функционализированным мостиком (линкером), способны образовывать хелатные комплексы с ионами переходных металлов. Это свойство пиразолсодержащих лигандов может служить для извлечения тяжелых металлов из водных растворов. Получаемые металлохелаты могут обладать каталитическими и флуоресцентными свойствами, а также биологической активностью. Лиганды, имеющие заместители в пиразольном кольце, могут быть введены в реакции поликонденсации с образованием хелатирующих макролигандов, которые находят применение в качестве селективных ионообменных материалов и катализаторов на полимерной подложке.

Синтез и свойства лигандов, содержащих одну метиленовую группу между циклами, описаны в литературе достаточно подробно, однако, лиганды с более длинным мостиком между гетероциклами изучены гораздо меньше. Благодаря своей гибкости, потенциально эти лиганды могут образовывать как хелатные комплексы, так и координационные полимеры различной структуры, в которых пиразольные циклы лиганда связаны с разными ионами металлов и играют роль мостиковых лигандов.

Целью работы является разработка эффективных способов получения *бис*(пиразол-1-ил)алканов и их аналогов, содержащих дополнительные донорные атомы кислорода в линкере, их функциональных производных, а также поиск и исследование путей практического применения полученных соединений.

Научная новизна работы.

1. В суперосновной среде КОН-ДМСО получен ряд неизвестных ранее *бис*(азолил)производных алканов, эфиров и полиэфиров, способных образовывать хелатные комплексы.

2. Введением различных заместителей (иод, формил-, нитро-, амино-, карбоксигруппа) в положение 4 пиразольного кольца впервые синтезированы некоторые функциональные *бис*(пиразол-1-ил)производные алканов, эфиров и полиэфиров.

3. Исследована реакционная способность *1,3-бис*-(4-амино-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропана, *1,5-бис*-(4-амино-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-оксапентана и *1,8-бис*-(4-амино-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктана по отношению к ароматическим альдегидам; впервые синтезирован ряд соответствующих *бис*(азометиновых) производных.

4. Впервые по реакции поликонденсации *1,8-бис*(4-амино-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктана и *1,3-бис*(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропана синтезированы пиразолсодержащие олигомерные соединения.

5. Синтезированы неизвестные ранее координационные соединения полученных лигандов с ионами меди(II), обладающие антиоксидантной активностью.

Практическая значимость работы.

1. Предложен новый эффективный способ синтеза бис(пиразолил)производных алканов и полиэфиров – соединений с гибким линкером между пиразольными кольцами.

2. Разработаны способы функционализации бис(пиразол-1-ил) производных алканов и полиэфиров, получены иод-, формил-, нитро-, amino-, карбоксипроизводные.

3. Показано, что синтезированные функциональные производные способны образовывать олигомерные продукты, содержащие хелатирующий фрагмент в основной цепи, перспективные в качестве сорбентов ионов тяжелых металлов.

4. Обнаружена способность полученных лигандов координировать ионы меди (II), что может быть использовано для извлечения этих ионов из водных растворов.

5. На основе бис(пиразол-1-ил)пропана и бис(пиразол-1-ил)-3-оксапентана синтезированы комплексы, обладающие высокими показателями в качестве миметиков супероксиддисмутазы в неферментативных и клеточных системах.

Положения, выносимые на защиту.

1. Новый способ получения бис(пиразол-1-ил)производных, в том числе содержащих донорные атомы кислорода в линкере, по реакции пиразолов и дигалогенпроизводных алканов и полиэфиров в суперосновной среде КОН/ДМСО.

2. Результаты исследования функционализации полученных бис(пиразол-1-ил)производных путем введения атомов иода, формил-, нитро-, amino-, азометиновых и карбоксигрупп.

3. Данные о биологической (антиоксидантной) активности разнолигандных комплексов 1,3-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропан-2,2'-бипиридилнитратомеди(II) нитрата, 1,5-бис(пиразол-1-ил)-3-оксапентан-2,2'-бипиридилнитратомеди(II) нитрата и 1,5-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-оксапентан-2,2'-бипиридилнитратомеди(II)нитрата.

4. Данные о сорбционных характеристиках полученных олигомерных соединений по отношению к ионам меди (II) и цинка (II).

Апробация работы: основные результаты работы представлены в докладах на 2-й и 4-й Всероссийских научно-технических конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь» (г. Барнаул, 2005, 2007 гг.); VIII-X Всероссийских научно-практических конференциях студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2007-2009 гг.); конференции «Полифункциональные наноматериалы

и нанотехнологии» (г. Томск, 2008 г.); Российских научно-практических конференциях "Исследования и достижения в области теоретической и прикладной химии" (Барнаул 2008, 2009); Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург 2009 г.).

Публикации: основные положения диссертации опубликованы в 15 работах, из них статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и зарубежных журналах – 7.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы (141 источник) и приложения. Работа изложена на 126 страницах, содержит 7 рисунков, 19 таблиц.

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

Первая глава представляет собой обзор литературы по методам синтеза *бис*(пиразол-1-ил)производных алканов, простых и полиэфиров, а также способам введения функциональных групп в пиразольное ядро.

Во *второй главе* обсуждаются разработанные нами способы получения *бис*(пиразол-1-ил)производных и их последующая функционализация, описаны особенности выполненных синтезов и методы, использованные для идентификации соединений.

В *третьей главе* предложены пути практического применения полученных соединений, приведены данные об антиоксидантной активности комплексных соединений на основе *1,3-бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил) пропана и *1,5-бис*(пиразол-1-ил)-3-оксапентанов, исследованы сорбционные характеристики полученных олигомеров.

Достоверность результатов подтверждена с помощью физико-химических методов анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопии, электронной спектроскопии, вольтамперометрического и рентгеноструктурного анализа.

Автор выражает особую благодарность к.х.н. Потапову Андрею Сергеевичу за сотрудничество при выполнении диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Применение суперосновной среды для синтеза бис(пиразол-1-ил)производных

Нами предлагается новый удобный способ получения соединений, содержащих в своем составе два пиразольных цикла, соединенных пропановым линкером либо гибким линкером с одним или несколькими дополнительными атомами кислорода. Способ заключается во взаимодействии пиразолов с галогенпроизводными в суперосновной среде КОН/ДМСО.

По реакции пиразола **1** или 3,5-диметилпиразола **2** с 1,3-дибромпропаном получены 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропан **3** и 1,3-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропан **4**. Продукт **3** получен за 24 часа с выходом 62%. Синтез соединения **4** завершился за 2 часа при двукратном мольном избытке щелочи по отношению к 3,5-диметилпиразолу и температуре 80°C (схема 1.1), выход продукта при таких условиях составил 91%. При попытке использовать полтора кратный избыток KOH продолжительность синтеза увеличивалась до 12 ч., а выход продукта значительно уменьшается.

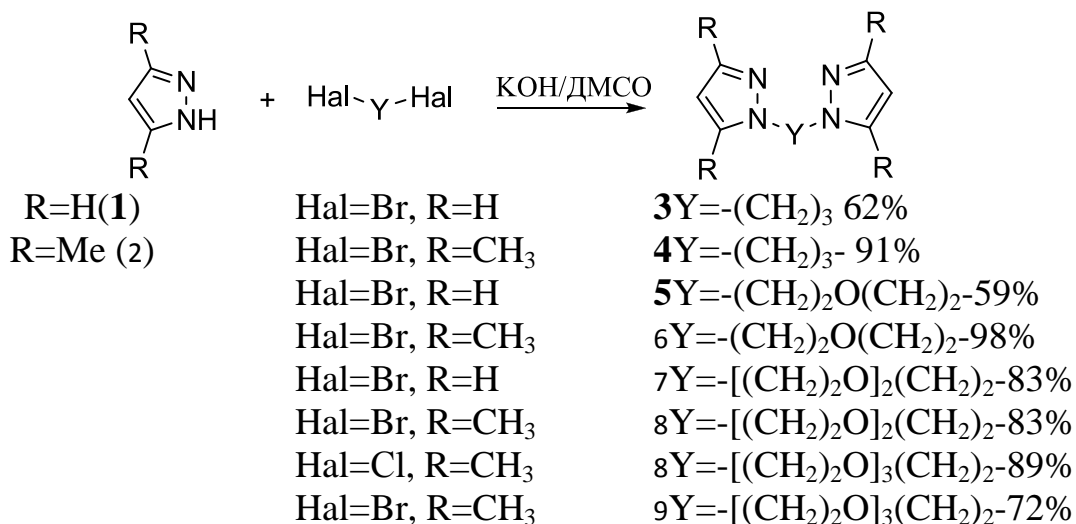


Схема 1.1

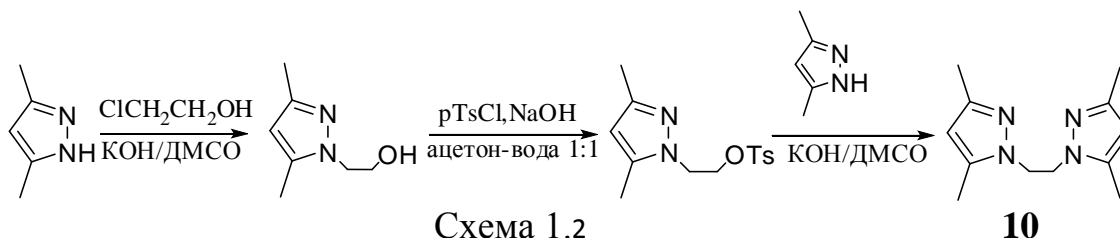
Кроме 1,3-дибромпропана, для синтеза производных с дополнительными донорными атомами кислорода в линкере, нами применялись также другие реагенты двойного алкилирования, например 1,5-дихлор-3,6-диоксапентан, 1,8-дибром-3,6-диоксаоктан, 1,8-дихлор-3,6-диоксаоктан и 1,11-дибром-3,6,9-триоксаундекан. По реакции пиразола и 3,5-диметилпиразола с 2,2'-дихлорпроизводным диэтилового эфира были получены 1,5-бис(пиразол-1-ил)-3-оксапентан **5** и 1,5-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-оксапентан **6**. Процесс протекает гладко при 80°C, продолжительность реакции 10 часов.

Алкилирование 3,5-диметилпиразола 1,8-дихлор-3,6-диоксаоктаном проводили при 80°C в суперосновной среде (схема 1.1), реакция завершилась за 22 часа с выходом, 1,8-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктана **8** 89%. При использовании 1,8-дибром-3,6-диоксаоктана скорость реакции возрастает, что, по-видимому, связано с повышенной нуклеофугностью брома по сравнению с хлором. При нагревании до 80°C продолжительность реакции 3,5-диметилпиразола с 1,8-дибром-3,6-диоксаоктаном составила 1 час.

При использовании 1,11-дибром-3,6,9-триоксаундекана в качестве алкилирующего агента реакция протекала гладко в течение 16 часов при

80°C и двукратном мольном избытке КОН с выходом 1,11-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6,9-триоксаундекана 97,2 %.

Также нами получен 1,2-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан **10** двумя различными способами. В первом случае алкилирование 3,5-диметилпиразола проводилось 1,2-дибромэтаном в суперосновной среде КОН/ДМСО при 80°C в течение 20 часов. Однако побочное образование N-винилпроизводного диметилпиразола в реакции 1,2-элиминирования, обусловленного основной средой и сильной полярностью растворителя, и связанный с этим низкий выход продукта потребовал разработки еще одного метода синтеза соединения **10**, состоящего из трех стадий. Процесс включает две отдельные стадии алкилирования (схема 1.2), что, по-видимому, позволяет предотвратить элиминирование с образованием 1-винил-3,5-диметилпиразола и получить соединение **10** с суммарным выходом 24%. На первой стадии проводится алкилирование 3,5-диметилпиразола этиленхлоргидрином в суперосновной среде приводящее к образованию пиразолилэтанола, который затем подвергается тозилации. На последнем этапе тозилокси-производное реагирует с 3,5-диметилпиразолом с образованием 1,2-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)этана. Данный подход к синтезу бис(пиразол-1-ил)алканов делает возможным получение также и несимметричных производных, например 1-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-2-(пиразол-1-ил)этана.



Структура и состав синтезированных продуктов были доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии, а также результатами элементного анализа.

Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H 1,5-бис(пиразол-1-ил)-3-оксапентана и 1,8-бис(пиразол-1-ил)-3,6-диоксооктана (5 и 7 соответственно) был проведен расчет констант магнитного экранирования ядер (функционал B3LYP, базис 6-311+G(d,p)). Использование данного метода для расчета констант экранирования дает хорошее согласование экспериментальных и расчетных данных.

Для устранения эффектов, не учтенных моделью, например влияния растворителя, была изучена корреляция теоретических и экспериментальных данных. Коэффициенты корреляции между полученными данными для спектров ЯМР ^{13}C и ^1H имеют значения не менее 0.997 (рисунок 1.1).

Следовательно, можно считать, что отнесение сигналов для предполагаемой нами структуры соответствует приведенному.

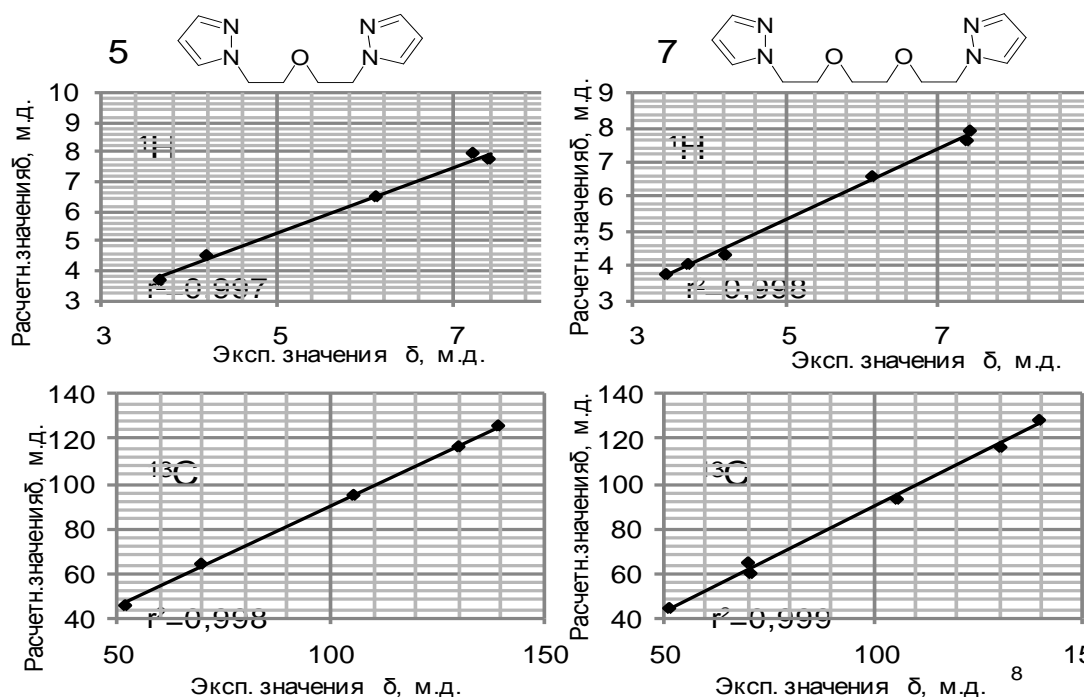


Рисунок 1.1 Корреляция расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **5** и **7**, функционал B3LYP, базис 6-311+G(d,p)

Таким образом, нами показана целесообразность применения суперосновной среды для синтеза пиразолсодержащих хелатообразующих лигандов, ввиду значительного упрощения экспериментальной процедуры, исключения использования дорогостоящих катализаторов межфазного переноса, токсичных растворителей, инертной атмосферы, а также учитывая простоту выделения продуктов - сокращение продолжительности синтеза.

2. Методы функционализации бис(пиразол-1-ил)производных алканов и простых эфиров

Введение различных функциональных групп в пиразольные кольца позволяет варьировать координационные свойства бис(пиразол-1-ил)производных в широких пределах. Преимущественным направлением функционализации является четвертое положение пиразольного кольца. Это обусловлено сосредоточением электронной плотности в данном положении гетероцикла. Весьма перспективными функциональными группами для модификации химических свойств пиразолсодержащих лигандов являются иод, формил-, нитро-, аминогруппы. Нами проведено иодирование синтезированных соединений в системе I₂-HIO₃-H₂SO₄ в уксусной кислоте.

Окислительное иодирование *бис*(пиразол-1-ил)пропана **3** протекало при взаимодействии с двумя эквивалентами иодирующей смеси при 90°C в течение 2 часов с выходами дииодпроизводного **11** 79% (Схема 2.1).

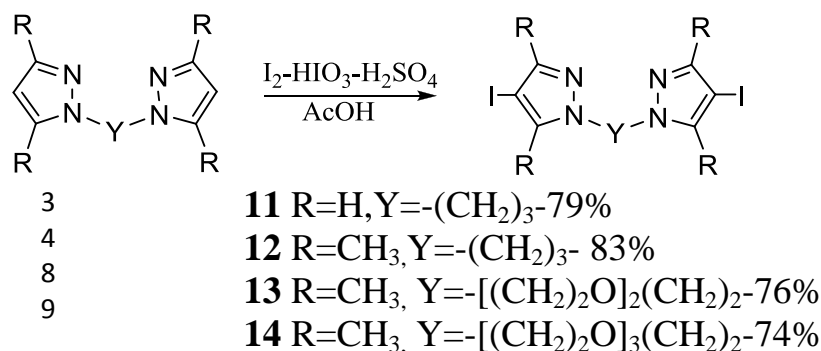


Схема 2.1

Иодирование соединений **4,6** и **8** содержащих электронодонорные заместители в положениях **3** и **5** пиразольных циклов, легко протекает уже при комнатной температуре.

Из проведенных нами исследований видно, что система I₂-HIO₃-H₂SO₄ хорошо подходит для иодирования *бис*(пиразол-1-ил)алканов и производных пиразола, содержащих дополнительные донорные атомы. К основным достоинствам данной реакции относятся простота проведения синтеза и доступность реагентов.

Для получения нитропроизводных нами применялась нитрующая смесь HNO₃-H₂SO₄ (мольное соотношение 1:5). Нитрование, как и иодирование, протекает специфично по четвертому положению гетероциклов. Реакция протекает гладко при комнатной температуре в течение 24 часов с образованием динитропроизводных **15-19** с достаточно высокими выходами (Схема 2.2).

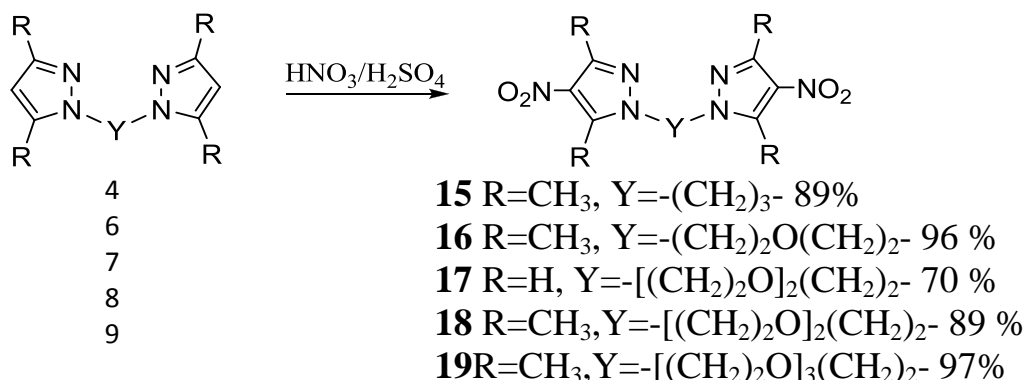


Схема 2.2

Восстановление нитрогруппы было использовано нами с целью получения диаминопроизводных. Попытки получения

диаминопроизводного по реакции 1,8-бис(4-нитро-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктана с Na_2S (мольное соотношение 1:6) в этиловом спирте или ДМСО привели к выделению только исходного соединения. Еще одной попыткой, не давшей желаемого результата, было использование $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соляной кислоте.

Методом, давшим положительные результаты при получении диаминопроизводных, оказалось восстановление синтезированных нами соединений **15-19** водородом в момент выделения под действием цинка в соляной кислоте (Схема 2.3). Реакция протекала в течение 24 часов при постоянном присутствии цинка в реакционной смеси.

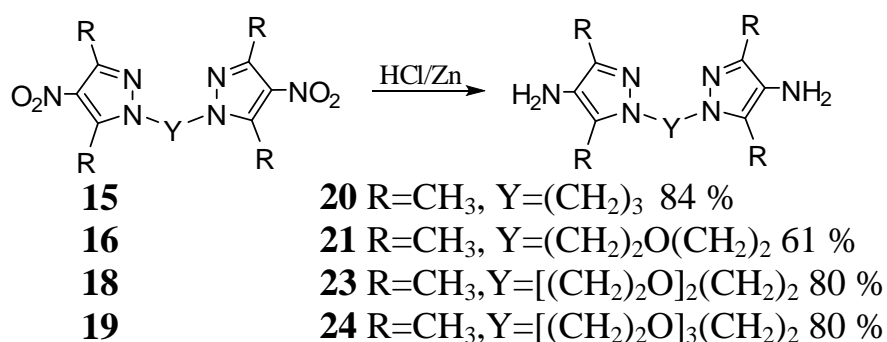


Схема 2.3

Синтез диаминопроизводных проводился при комнатной температуре. Нагревание реакционной смеси приводило к увеличению скорости реакции, но выходы продуктов при этом сильно уменьшались.

Для изучения реакционной способности диаминов по отношению к альдегидам мы изучили реакцию полученных нами аминопроизводных с анисовым и бензальдегидом. Эта реакция может служить моделью процесса поликонденсации, поскольку с диальдегидами диамины должны образовывать полимерные продукты, перспективные, например, как сорбенты ионов металлов.

Диамины **20**, **21** и **23** были растворены в этиловом спирте, затем по каплям добавлялся анисовый альдегид, либо бензальдегид. Реакция протекала гладко при комнатной температуре в течение 1 часа с образованием соответствующих оснований Шиффа (Схема 2.4).

Выделение и очистка данных продуктов отличается простотой: сразу после добавления альдегида выпадает осадок, который отфильтровывается по окончании реакции, промывается спиртом на фильтре, после чего высушивается на воздухе.

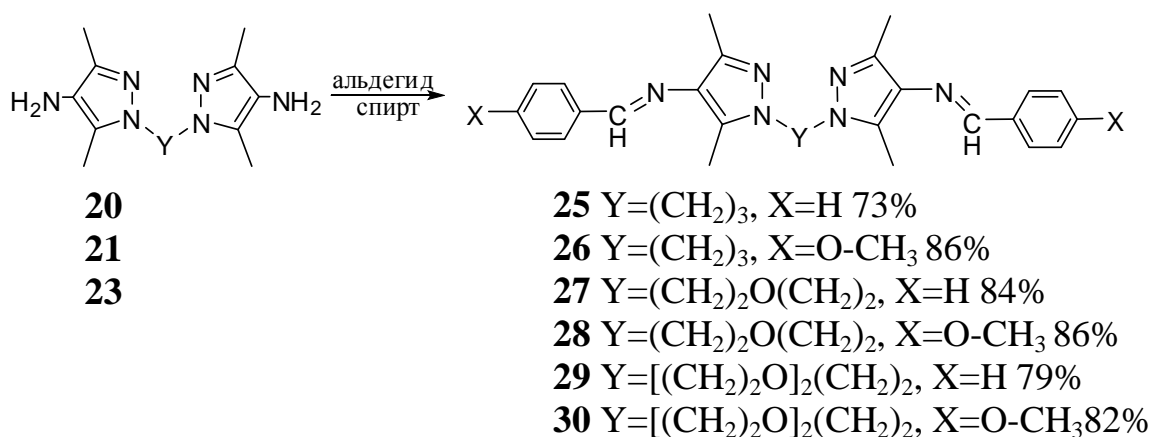


Схема 2.4

Строение лигандов, включающих азометиновый фрагмент, позволяет ожидать образование комплексов с весьма разнообразной структурой и составом: моно- и биядерных координационных соединений с различной топологией, представляющих интерес для создания иммобилизованных катализаторов, нанопористых материалов и ионообменников.

Также весьма реакционноспособной функциональной группой, расширяющей синтетические возможности пиразолсодержащих соединений, является формильная группа. В частности, при наличии двух формильных радикалов в бис(пиразолил)производных становится возможным формирование полимерных цепей в результате реакций поликонденсации. Диформилпроизводные были получены нами по реакции Вильсмайера.

Формилирование 1,3-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропана **4**, 1,8-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксоктана **6**, а также 1,11-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6,9-триоксоундекана **8** реактивом Вильсмайера (2 эквивалента $POCl_3$ в ДМФА) завершалось за 24 ч при $100^\circ C$, приводя к диформилпроизводным **31-33** с выходами от 65% до 92% (схема 2.5).

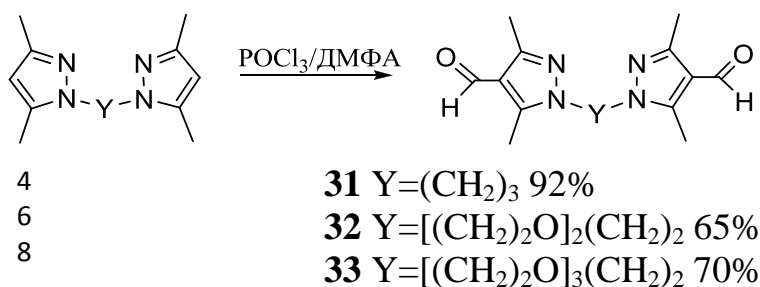


Схема 2.5

При попытке провести реакцию с незамещенными в ядре производными пиразола после 24 часов нагревания при 100 °С были выделены лишь исходные соединения, что, по-видимому, объясняется отсутствием донорного заместителя – например, метильной группы, активирующей пиразольное кольцо.

Мы также исследовали реакцию карбоксилирования некоторых *бис*(пиразол-1-ил)производных, поскольку карбоксильная группа является одной из наиболее подходящих для получения поликонденсационных мономеров при синтеза полиамидов, полиэфиров и других высокомолекулярных соединений. Для введения карбоксильных групп мы применили реакцию с дихлорангидридом щавелевой кислоты (оксалилхлоридом), который при этом являлся одновременно реагентом и растворителем.

При взаимодействии 1,3-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропана 4 с оксалилхлоридом была выделена дикарбоновая кислота 36. Аналогично были получены дикарбоновые кислоты 34, 37, 38 (схема 2.6).

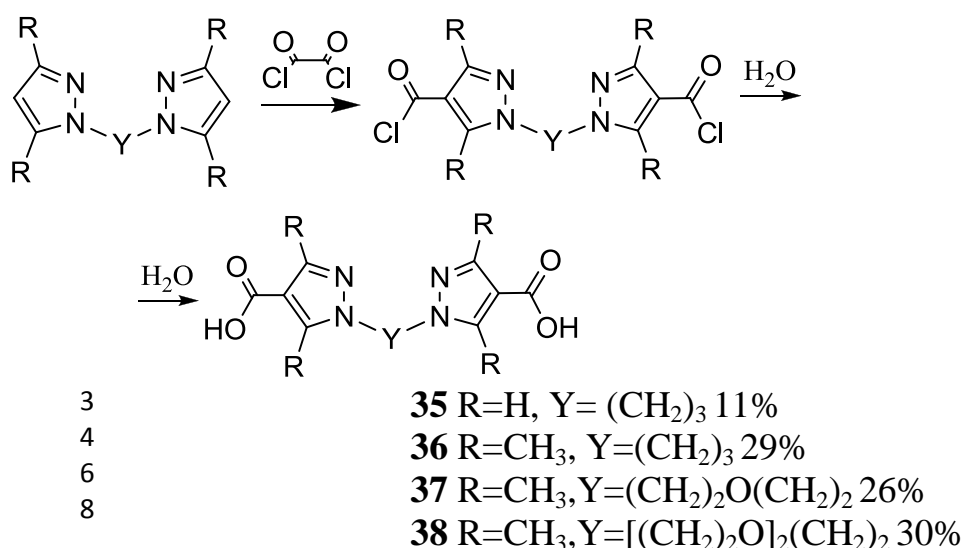


Схема 2.6

Во всех перечисленных случаях, по данным ЯМР, образовывались только дикарбоновые кислоты. При введении же в реакцию *бис*(пиразол-1-ил)метана в тех же условиях образовалась только монокарбоновая кислота 34. Эта кислота осталась единственным продуктом даже при увеличении количества оксалилхлорида (с 5- до 10-кратного избытка). Влияние длины линкера между гетероциклами на протекание электрофильного замещения указывает на действие индуктивного эффекта кольца с уже вошедшей электроноакцепторной группой на еще незамещенное кольцо. Введение хлорангидридной группы в один из пиразольных циклов дезактивирует другой цикл в реакции электрофильного замещения, причем в большей мере дезактивация проявляется в производных пиразола с коротким

метиленовым линкером. Увеличение длины линкера с одной до трех метиленовых групп также повышает избыточный отрицательный заряд в положении 4.

В рамках данной работы было проведено исследование взаимодействия диамина и диальдегида, в результате получено олигомерное соединение (Схема 2.7). В проведенной нами реакции поликонденсации участвовали 1,8-бис(4-амино-3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктан и 1,3-бис(4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропан, реакция проводилась при комнатной температуре путем смешения растворов реагентов в ДМФА. Продолжительность реакции составила 24 часа. Полученный олигомер **39** представляет собой твердое вещество, растворимое во многих органических растворителях.

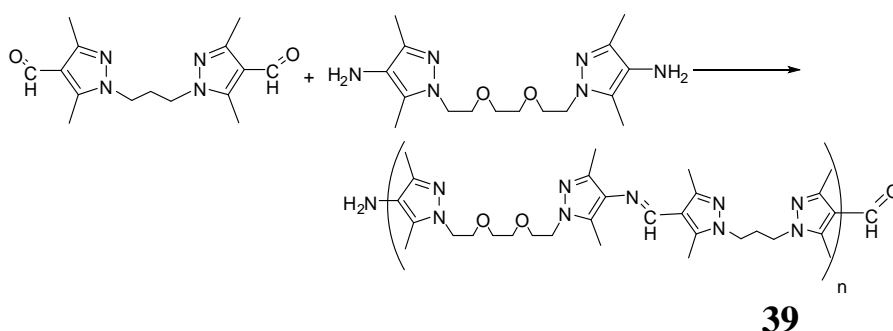


Схема 2.7

Степень полимеризации определяли с помощью спектроскопии ЯМР. Из соотношения интегральных интенсивностей сигналов азометиновой и концевых альдегидных группировок определена средняя степень полимеризации 10.

Диальдегид **31** был также введен в реакцию поликонденсации с гидразин дигидрохлоридом (схема 2.8). Процесс поликонденсации является обратимым. С целью повышения выхода и увеличения молекулярной массы получаемого полимера мы применяли избыток карбоната лития для удаления воды из реакционной смеси, к тому же карбонат лития служит для превращения соли гидразина в свободное основание.

Синтезированный полиазин представляет собой твердое вещество, температура размягчения которого выше 320°C. Олигомер растворяется при нагревании в ДМФА и ДМСО.

Средняя степень полимеризации, определенная методом спектроскопии ЯМР, составляет 11.

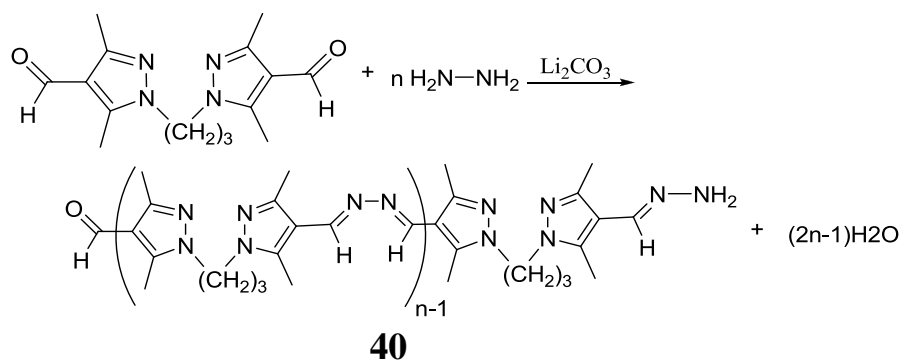


Схема 2.8

Полученные нами олигомерные соединения являются перспективными для использования в качестве сорбентов ионов тяжелых металлов.

3. Области применения пиразолсодержащих лигандов

3.1 Определение биологической (антиоксидантной) активности

Избыточные количества активных форм кислорода (АФК) приводят к повреждению тканей организма, поэтому в клетках действуют механизмы антиоксидантной защиты. К наиболее важным антиоксидантам относятся супероксиддисмутазы (СОД), катализирующие диспропорционирование супероксид-аниона O_2^- до кислорода и пероксида водорода.

Экспериментальное определение супероксиддисмутазной активности синтезированных комплексов меди в неферментативной системе феназинметаскльфат-никотинамиддинуклеотид показало, что бипиридилные комплексы проявляют высокую СОД-активность микромолекулярных концентрациях (IC^{50} 0.8 мкМ), лучшие из описанных в литературе миметики сод имеют значения IC^{50} 0.09-0.2 мкМ природный фермент – 0.04 мкМ.

Одним из методов, позволяющим оценить СОД-активность комплексов меди и других переходных металлов, является вольтамперометрическое исследование. Чтобы комплекс меди (II) проявлял свойства СОД-миметика, его формальный потенциал, согласно литературным данным, должен лежать в интервале от -0.39 до +0.69 V (относительно насыщенного хлорсеребряного электрода). Кроме того, чем выше потенциал восстановления $E_{1/2}$ и больше степень обратимости электродного процесса (характеризуемая величиной $\Delta E = E_{п.а} - E_{п.к}$), тем выше антиоксидантная активность данного комплекса.

Нами были синтезированы комплексы *бис*(пиразол-1-ил)производных с ионами меди(II) и никеля(II), в том числе разнолигандные комплексы, содержащие 2,2'-бипиридил (bipy). Полученные координационные

соединения показали квазиобратимое восстановление при значениях потенциалов от 120 до 195 мВ относительно хлорсеребряного электрода. Значения $E_{1/2}$ для разнолигандных комплексов, содержащих бипиридил, близки к значениям их гомолигандных аналогов, но разнолигандные соединения обладают гораздо большей СОД-активностью (табл.3.1). Хотя все исследованные комплексы отвечают электрохимическому критерию для СОД-миметиков, некоторые из них не проявляют СОД-активности. Таким образом, антирадикальные свойства исследованных комплексов могут определяться не столько окислительно-восстановительными свойствами, сколько другими факторами – например, электронной структурой.

Таблица 3.1 СОД-активность пиразолсодержащих комплексов Cu(II)

Соединение		$IC^{50}/\mu M^*$	$K_{cat}/M^{-1}s^{-1}*$	$E_{1/2}$, мВ	ΔE , мВ
41	Cu(3)(NO ₃) ₂	55.8±20.8	5.0×10 ⁴	-150	71
42	Cu(4)(NO ₃) ₂	73.2±18.1	4.0×10 ⁴	-139	90
43	Cu(5)(NO ₃) ₂	24.7±2.7	1.2×10 ⁵	-149	43
44	Cu(6)(NO ₃) ₂	-	-	-196	125
46	Cu(5)Cl ₂	26.0±12.9	1.1×10 ⁵	-142	84
47	Cu(6)Cl ₂	-	-	-120	110
48	Cu(4)(bipy)(NO ₃) ₂	1.3±0.5	2.3×10 ⁶	-135	101
49	Cu(5)(bipy)(NO ₃) ₂	0.8±0.2	3.7×10 ⁶	-189	121
50	Cu(6)(bipy)(NO ₃) ₂	0.9±0.5	3.3×10 ⁶	-195	120

* Данные получены совместно с к.б.н. Щепеткин И.А.

Нами исследована электронная структура синтезированных гомо- и гетеролигандных комплексов с помощью квантовохимического расчета методом теории функционала плотности. Так как превращение O₂ в O₂ включает в себя перенос электрона от O₂ к Cu(II), СОД-активность комплексов меди зависит от энергии низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО).

Энергии граничных орбиталей комплексов были рассчитаны для стационарной точки поверхности потенциальной энергии. Структура молекулы для этой точки предварительно получена для газовой фазы оптимизацией геометрии в базисе 6-31G(d) при использовании функционала B3LYP. Длины координационных связей и углы, найденные методом функционала плотности для комплекса **44**, достаточно близки к определенным нами с помощью рентгеноструктурного анализа. Хорошее согласие между расчетными и экспериментальными данными позволяет считать выбранный базис 6-31G(d) и функционал B3LYP приемлемыми для

оптимизации геометрии. Введение бипиридила в состав комплекса резко понижает энергию НСМО до 3 эВ (таблица 3.2), что объясняет увеличение СОД-активности разнолигандных хелатов по сравнению с их гомолигандными аналогами. Такое влияние 2,2'-бипиридила на электронную структуру комплекса, вероятно, обусловлено его известными электроноакцепторными свойствами, что приводит к оттоку электронной плотности от металла к лиганду (переходу $d\pi$ - $p\pi$ металл-лиганд).

Таблица 3.2. Энергии НСМО, рассчитанные методом теории функционала электронной плотности

Комплексы без 2,2'-бипиридила			Комплексы с 2,2'-бипиридилом		
№	Формула	E(НСМО), эВ	№	Формула	E(НСМО) эВ
42	$\text{Cu(4)(NO}_3)_2$	-4.402	48	$\text{Cu(4)(bipy)(NO}_3)_2$	-7.138
43	$\text{Cu(5)(NO}_3)_2$	-4.133	49	$\text{Cu(5)(bipy)(NO}_3)_2$	-7.178
44	$\text{Cu(6)(NO}_3)_2$	-4.504	50	$\text{Cu(6)(bipy)(NO}_3)_2$	-7.180

Таким образом, нами показано, что бипиридилные комплексы являются стабильными и имеют высокие показатели в качестве СОД-миметиков в неферментативных и клеточных системах. Синтезированные нами комплексы имеют хорошие перспективы практического применения.

3.2 Определение сорбционных свойств олигомерных соединений

Олигомерные соединения, полученные нами, могут применяться также и в качестве сорбентов.

Для определения сорбционных свойств олигомеров по отношению к ионам тяжелых металлов нами исследованы основные характеристики сорбентов – степень извлечения, сорбционная емкость и коэффициент распределения. Сорбцию ионов Cu^{2+} и Zn^{2+} проводили при постоянной температуре (20 °С) из водных растворов солей хлоридов меди и цинка олигомерами **39** и **40**. Для определения степени извлечения использованы модельные растворы с концентрацией 1 ммоль/л. Навеска сорбента составляла 0.015 г на 1 мл раствора. Продолжительность сорбции 24ч.

Важной величиной, позволяющей оценить возможность разделения ионов при их совместном присутствии является коэффициент распределения. Определение коэффициентов распределения проводилось в тех же условиях, что и степени извлечения.

Как видно из таблицы 3.3, коэффициенты распределения олигомера **39** для ионов Zn^{2+} и Cu^{2+} существенно различны, что позволяет рекомендовать сорбенты на основе данного олигомера для разделения ионов цинка и меди.

Таблица 3.3 Сорбционные характеристики синтезированных олигомеров

	Ион	Степень извлечения, %	Коэффициент распределения, K_d см ³ /г	Сорбционная емкость, ммоль/г	Совместное извлечение	
					Степень извлечения, %	Коэффициент распределения, K_d ·см ³ /г
39	Zn ²⁺	42	48	1	16.5	13
	Cu ²⁺	56	81	1.3	74	191
40	Zn ²⁺	10	7.2	-	-	-
	Cu ²⁺	15	12	-	-	-

Для олигомера **39** была исследована сорбционная емкость, для чего использовались водные растворы CuCl₂ и ZnCl₂ концентрацией 1М, навеска сорбента составляла 0.015 г на 1 мл раствора.

Исследование сорбции показало, что олигомер **39** обладает более высокими сорбционными характеристиками по сравнению с олигомером **40**.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый удобный способ получения *бис*(пиразол-1-ил)производных, основанный на реакции пиразолов с диалогенпроизводными пропана, простых и полиэфиров в суперосновной среде КОН/ДМСО.

2. Впервые синтезированы функциональные производные 1,3-*бис*(пиразол-1-ил)пропанов, 1,5-*бис*(пиразол-1-ил)-3-оксапентанов, 1,8-*бис*(пиразол-1-ил)-3,6-диоксоктанов, 1,11-*бис*(пиразол-1-ил)-3,6,9-триоксаундекана путем введения в положение 4 пиразольного кольца иод, формил-, amino-, нитро-, азометиновой, карбоксигрупп.

3. Показана возможность синтеза неизвестных ранее полиазометинов, содержащих фрагменты 1,8-*бис*(пиразол-1-ил)-3,6-диоксоктана и 1,3-*бис*(пиразол-1-ил)пропана в основной цепи.

4. Установлена биологическая (антиоксидантная) активность синтезированных координационных соединений с ионами меди(II), содержащих *бис*(пиразол-1-ил)производные в качестве лигандов. Показано, что разнолигандные комплексы, включающие молекулы 2,2'-бипиридила, перспективны для создания новых миметиков фермента супероксиддисмутазы.

5. Определены сорбционные характеристики полученных олигомерных соединений на основе 1,3-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропана и 1,8-*бис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6-диоксоктана по отношению к ионам меди (II) и цинка (II).

**Основное содержание работы изложено в следующих
публикациях**

1. Potapov A. S., **Domina G.A.**, Khlebnikov A. I., Ogorodnikov V. D. Facile Synthesis of Flexible Bis(pyrazol-1-yl)alkane and Related Ligands in a Superbasic Medium // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – pp. 5112-5116.
2. **Домина Г.А.**, Хлебников А. И., Потапов А. С., Цзидэ В. Синтез комплексов 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропана с ионами переходных металлов // *Ползуновский вестник*. 2008. – №3. – С.10-14.
3. **Domina G.A.**, Potapov A.S., Nudnova E.A., Kirpotina L.N., Quinn M.T., Khlebnikov A.I., Schepetkin I.A. Syntheses, characterization and potent superoxide dismutase-like activity of novel bis(pyrazole)-2,2'bipyridyl mexed ligand copper (II) complexes // *Dalton Trans.* – 2009. – pp.4488-4498.
4. Потапов А. С., Хлебников А. И., **Домина Г.А.**, Огородников В.Д. Синтез 1,8-ди(пиразол-1-ил)3,6-диоксооктана и его производных // *Журнал органической химии*. –2009. – №8. – С. 1232-1236
5. Самарина Н.В., Потапов А.С., **Домина Г.А.**, Хлебников А.И. Исследование комплексообразования ионов меди (II) с полидентатными пиразолсодержащими лигандами // *Ползуновский вестник*. – 2009. – № 3. – С. 8-10.
6. Potapov A.S. **Domina G.A.**, Petrenko T.V., Khlebnikov A.I. Synthesis and crystal structure of discrete complexes and coordination polymers containing 1,3-bis(pyrazol-1-yl)propane ligands // *Polyhedron*. – 2012. – Vol. 32. –pp. 150-157.
7. Потапов А.С. **Домина Г.А.**, Хлебников А.И., Огородников В.Д., Петренко Т.В. Теоретическое и экспериментальное исследование карбоксилирования некоторых бис(пиразол-1-ил)алканов // *Известия ТПУ*. – 2011. – т. 318. – № 3. – С. 126 – 130.
8. **Домина Г.А.**, Хлебников А. И., Потапов А. С. Синтез 1,3-бис(3,5-диметил-1-пиразолил)пропана в суперосновной среде // *Материалы 2-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. – 2005. – С. 4.
9. **Домина Г.А.**, Хлебников А.И., Потапов А.С. Синтез и спектральное исследование комплексов 1,3-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)пропана с ионами кобальта(II) и никеля(II) // *Материалы 4-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. – 2007. – С. 3-5.

10. **Домина Г.А.**, Хлебников А.И., Потапов А.С. Синтез производных 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропана и их комплексов с ионами меди (II) // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». Секция Химия и химическая технология органических материалов. Томск 13-15 мая 2007 г. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2008. – С. 6-7.

11. **Домина Г.А.**, Хлебников А.И., Потапов А.С. Синтез пиразолсодержащих хелатообразующих лигандов с дополнительными атомами кислорода // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». Секция «Химия и химическая технология органических материалов» Томск 14-16 мая 2008 г. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2008. – С. 8-10.

12. **Домина Г.А.**, Хлебников А.И., Потапов А.С. Синтез дикарбоксильных производных хелатообразующих пиразолсодержащих лигандов // Материалы конференции «Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии». Секция «Физико-химические основы получения полифункциональных материалов». Томск 20-25 сентября 2008 г. – Томск: Изд-во ТГУ. – 2008. – С. 23.

13. Самарина Н.В., **Домина Г.А.** Синтез пиразолсодержащих полидентатных лигандов и их комплексов с ионами меди (II), кобальта(II), никеля(II) // Материалы X юбилейной всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». Секция «Химия и химическая технология органических материалов». Томск 14-16 мая 2009 г. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2009. – С.134.

14. **Домина Г.А.**, Хлебников А.И., Потапов А.С. Синтез 1,11-бис(пиразол-1-ил)-3,6,9-триоксаундекана и его производных // Материалы международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века». Санкт-Петербург. – 2009. – С. 354.

15. Самарина Н.В., Потапов А.С., **Домина Г.А.**, Хлебников А.И. Исследование комплексов меди(II) с пиразолсодержащими лигандами в растворе // Материалы 6-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. – 2009. – С. 10-13.

