

На правах рукописи



Чернова Нина Павловна

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА АЗОЛСОДЕРЖАЩИХ  
ТИОЭФИРОВ

Специальность 02.00.03 - органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Томск – 2015

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

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент  
Потапов Андрей Сергеевич

Официальные оппоненты: **Горностаев Леонид Михайлович**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», кафедра химии, заведующий кафедрой

**Паперная Любовь Константиновна**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского» СО РАН,  
лаборатория химии серы, старший научный сотрудник

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

Защита диссертация состоится 16 декабря 2015 года в 16.30 час. на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу 634034, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-ой корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>

Автореферат разослан « 5 » ноября 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Гиндуллина Т.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В настоящее время полидентатные 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 тиоэфир в качестве моделей активных центров медьсодержащих ферментов. В настоящее время продолжается поиск новых эффективных способов получения органических соединений серы. Немаловажное значение имеют и селеноэфиры в связи с их биологической активностью и богатой координационной химией. Несмотря на это, азолсодержащие селеноэфиры практически неизучены, имеется лишь несколько работ, в которых демонстрируется их использование для построения супрамолекулярных структур Лиганды с длинным мостиком между гетероциклами также мало изучены. Благодаря своей гибкости, эти лиганды могут образовывать хелатные комплексы различной структуры.

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

### **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

ти 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. Способы получения функциональных производных пиразолсодержащих полидентантных 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 разнолигандного [1,5-*бис*(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-3-тиапентан][2,2'бипиридил]-нитратомеди(II) нитрата.

**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 журналах 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.

#### КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

**Первая глава** представляет собой обзор литературы по методам синтеза и применению полидентантных пиразолсодержащих лигандов, а также способам введения функциональных групп в пиразольное кольцо.

Во **второй главе** обсуждаются разработанные нами способы получения азолсодержащих тиоэфиров и селеноэфиров, а также способы их окисления и последующая функционализация. Приведены данные об антиоксидантной активности комплексных соединений на основе пиразолсодержащих тиоэфиров.

В **третьей главе** подробно описаны особенности выполненных синтезов и методы, использованные для идентификации соединений.

#### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

##### ***1 Синтез бис(азолил)производных с дополнительными атомами серы***

По реакции между 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразолом и  $\text{Na}_2\text{S}$  в щелочной среде нами был синтезирован пиразолсодержащий тиоэфир **1** (схема 1.1). Аналогично был синтезирован бензотриазолсодержащий тиоэфир **2**, где в качестве электрофила мы использовали 1-хлорметилбензотриазол (схема 1.1).

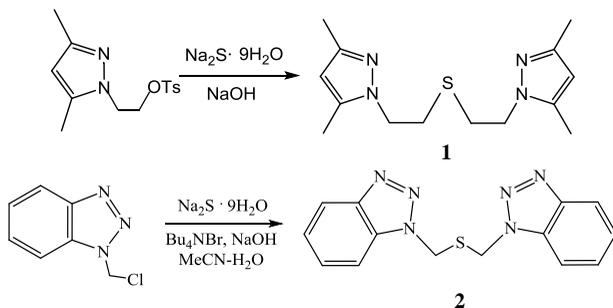


Схема 1.1

Реакцию проводили в смеси ацетонитрил-вода, т.к. 1-хлорметилбензотриазол мало растворим в воде. В присутствии  $\text{Na}_2\text{S}$  и  $\text{NaOH}$  эта смесь является двухфазной, поэтому мы добавляли катализатор межфазного переноса и применяли интенсивное перемешивание реакционной смеси, что значительно ускорило протекание реакции нуклеофильного замещения. Предлагаемый нами метод позволяет получать чистый тиоэфир **2** без примесей меркаптопроизводного с выходом 89 % (т. пл. 182-184 °C).

Для синтеза дитиоэфиров **3**, **4** и **5-12** с удлиненными линкерами нами был предложен простой метод, заключающийся в реакции солей диизотиурония с 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразолом в водной среде. Соли диизотиурония были получены взаимодействием дибромпроизводных с двумя эквивалентами тиомочевины (схема 1.2).

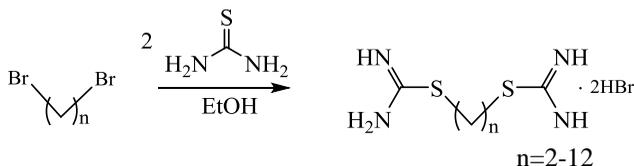


Схема 1.2

В результате гидролиза солей диизотиурония образуются дитиолат-анионы, которые играют роль нуклеофилов в реакции с двумя эквивалентами 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразолом (схема 1.3).

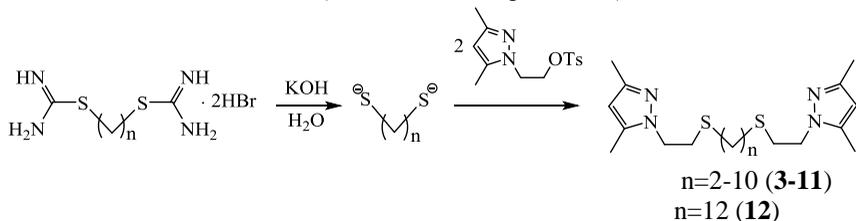
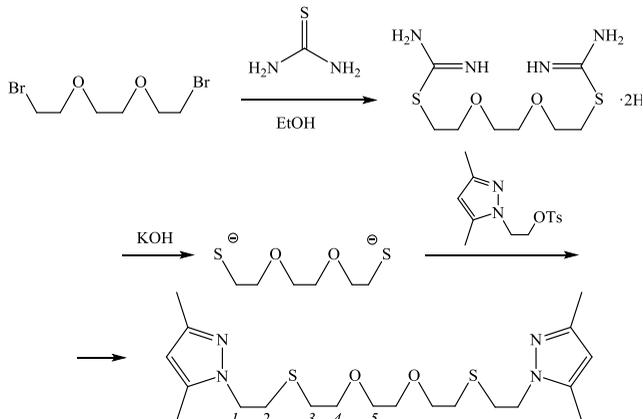


Схема 1.3

Данный способ получения дитиоэфиров включает генерирование дитиолат-ионов непосредственно в реакционной смеси (*in situ*) и поэтому не требует использования токсичных дитиолов.

С использованием солей диизотиурония нами был также впервые получен лиганд **13**, содержащий, помимо мягких донорных атомов серы, жесткие атомы кислорода в линкере между пиразольными циклами (схема 1.4). Реакция завершалась за 24 часа с выходом продукта 66%.

Состав и структура синтезированных продуктов была подтверждена методом ЯМР, ИК, масс-спектрами, а также элементным анализом.



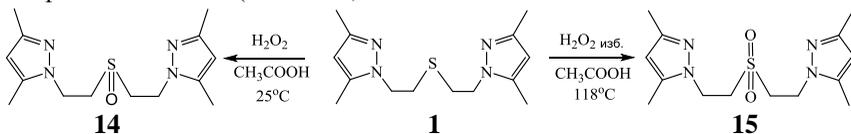
**13**

Схема 1.4

## 2 Исследование реакций окисления азолсодержащих тиоэфиров

Азолсодержащие лиганды, имеющие в линкере между азольными циклами донорные 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.

Нами впервые было исследовано окисление тиоэфира **1** до сульфоксида **14** пероксидом водорода в уксуснокислой среде. При использовании одного эквивалента окислителя и комнатной температуре реакция завершалась за 2.5 ч (схема 2.1).



**14**

**1**

**15**

Схема 2.1

В более жестких условиях – при температуре кипения уксусной кислоты и использовании избытка  $\text{H}_2\text{O}_2$  в течение 6 ч – окисление приводит к сульфону **15** с выходом 77 % (схема 2.1). При этом, в зависимости от условий, окисление протекало высокоселективно, примесей других продуктов не обнаруживалось.

Бензотриазолсодержащий тиоэфир **2** оказался менее активным в реакции окисления пероксидом водорода. Так, использование 1 моля пероксида водорода на моль исходного соединения при 20°C в течение 96 ч не привело к желаемому сульфоксиду. При использовании полторакратного избытка  $\text{H}_2\text{O}_2$  образуется сульфоксид **16**, однако полной конверсии тиоэфира **2** не наблюдается. По данным ЯМР, смесь продуктов содержит 37 мол. % соединения **2** и 63 мол. % сульфоксида **16**. Дальнейшее увеличение продолжительности окисления (48 часов) приводит к образованию смеси продуктов: 44 мол. % сульфоксида **16** и 56 мол. % сульфона **17**. Полное окисление до сульфона **17** достигается при температуре 118 °C в течение 48 часов (таблица 1.1).

Таблица 1.1 Условия окисления бензотриазолсодержащего тиоэфира **2**

№ п / п	Окислитель	Температура, °C	Продолжительность, ч	Состав продуктов (по данным ЯМР)		
				<b>2</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
1	$\text{H}_2\text{O}_2$ (1 экв.)	20	96	100	-	-
2	$\text{H}_2\text{O}_2$ (1.5 экв.)	20	84	37	63	-
3	$\text{H}_2\text{O}_2$ (4 экв.)	95	48	-	44	56
4	$\text{H}_2\text{O}_2$ (4 экв.)	118	24	-	-	100
5	$\text{H}_2\text{O}_2$ (1 экв.)	60	24	43	56	3
	$\text{SeO}_2$ (1 экв.)					
6	$\text{H}_2\text{O}_2$ (2 экв.)	60	6	5	86	9
	$\text{SeO}_2$ (2 экв.)					

Следовательно, использование лишь пероксида водорода для окисления тиоэфира **2** до соответствующего сульфоксида оказалось малоэффективным, поэтому необходим поиск других окислительных систем. Одной из таких систем является смесь пероксида водорода и оксида селена (IV). Введение  $\text{SeO}_2$  приводит к двукратному увеличению скорости реакции окисле-



особенности энергии ВЗМО объясняют более высокую реакционную способность пиразололсодержащего тиоэфира **1** перед бензотриазолсодержащим тиоэфиром **2**.

В пиразололсодержащем сульфоксиде **14** энергия ВЗМО ниже, чем исходного тиоэфира **1**, соответственно его потенциал окисления выше, поэтому реакция с одним эквивалентом пероксида водорода приводит к сульфоксиду **14**, а с двумя эквивалентами – к сульфону **15**. У бензотриазолсодержащего тиоэфира **2** энергия ВЗМО ниже, чем соответствующее значение для сульфоксида **16**, поэтому сульфоксид окисляется легче, чем исходный тиоэфир **2**, что и проявляется в одновременном образовании сульфоксида **16** и сульфона **17**.

### 3 Синтез азолсодержащих селеноэфиров

Селеноорганические соединения, в частности селеноэфиры, представляют интерес в связи с их биологической активностью, как полупродукты в синтетической органической химии. Обычно селеноэфиры получают реакцией алкилгалогенидов и ионов  $\text{Se}^{2-}$ , генерируемых их различными соединениями селена. Так как селенид-ионы легко окисляются кислородом воздуха, то их генерируют *in situ* действием восстановителей и реакции проводят в инертной атмосфере. Мы использовали восстановление селена менатальсульфоксилатом натрия в щелочной среде. При взаимодействии, образующихся *in situ*, селенид-ионов с 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразололом нами был получен пиразололсодержащий селеноэфир **18**. Реакция завершалась за 3 часа с выходом 76% (схема 3.1).

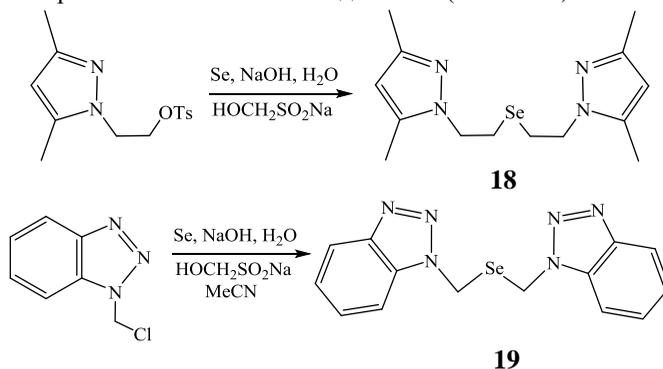


Схема 3.1

Аналогично селеноэфиру **18**, мы синтезировали бензотриазолсодержащий селеноэфир **19**, где в качестве электрофила использовали 1-хлорметилбензотриазол (схема 3.1). С целью повышения его растворимости, реакцию проводили в смеси ацетонитрил-вода. Структуры селено-

эфиров были подтверждены методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а также с помощью ИК-спектроскопии.

Помимо селенид-ионов  $\text{Se}^{2-}$  при восстановлении элементарного селена могут образовываться диселенид-ионы  $\text{Se}_2^{2-}$ , а также другие полиселенид-ионы  $\text{Se}_n^{2-}$ . Поэтому в результате реакции электрофилов с элементарным селеном в присутствии восстановителей могут образовываться как селеноэфиры, так и диселениды. В связи с этим мы выполнили рентгеноструктурные исследования селеноэфиров. Монокристаллы селеноэфира **19** были получены перекристаллизацией его из ацетонитрила. Так как селеноэфир **18** имеет низкую температуру плавления и легко кристаллизуется из различных растворителей, мы проводили исследование на производном соединении **18** - его комплекса с ионами  $\text{Cu}^{2+}$ , монокристаллы которого легко образовывались при взаимодействии соединения **18** с тригидратом нитрата меди в ацетоне.

Из структуры комплекса **20** на рисунке 3.1 видно, что соединение **18** содержит только один атом селена и является селеноэфиром, а не диселенидом. В молекуле селеноэфира **18** длины связей C-C и C-N пиразольных циклов находятся в диапазоне значений для различных производных пиразола, также и длины связей Se-C, характерные для ациклических селеноэфиров. Таким образом, данные о структуре комплекса **20** позволяют однозначно судить о строении селеноэфира **18**.

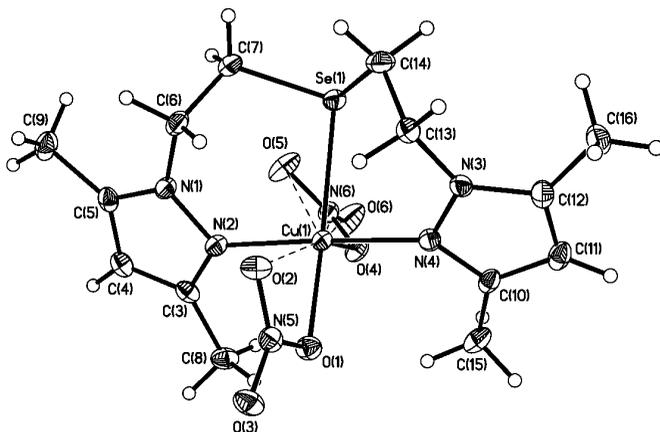


Рисунок 3.1 - Молекулярная структура комплекса **20** по данным РСА. Термические эллипсоиды показаны для вероятности 50%.

Аналогично селеефиру **18**, нами был сделан рентгеноструктурный анализ соединения **19**, где асимметрической единицей кристаллической

структуры является селеноэфир с одним атомом селена в линкере между бензотриазольными циклами (рисунок 3.2).

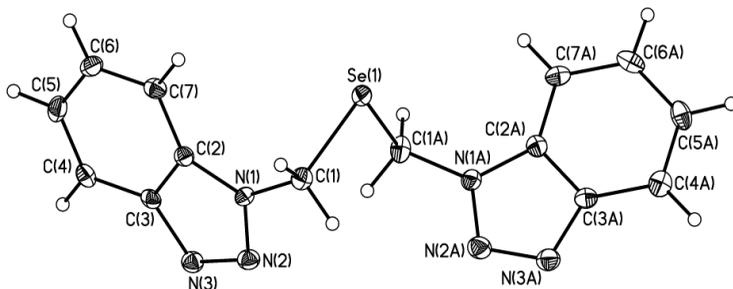


Рисунок 3.2 - Молекулярная структура соединения **19** по данным РСА. Термические эллипсоиды показаны для вероятности 50%.

Таким образом, предлагаемый нами метод не требует применения инертной атмосферы для синтеза азолсодержащих селеноэфиров **18** и **19**. Также он позволяет использовать доступный и неопасный в обращении метанальсульфоксидат натрия (ронгалит) для восстановления селена, и при этом получать селеноэфиры **18** и **19** с высокими выходами - 76 и 90 % соответственно.

#### **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 атомы иода. Как правило, функционализация (электрофильное замещение) происходит в четвертом положении пиразольного гетероцикла, т.к. в этом положении имеется повышенная электронная плотность.

Нами было проведено окислительное иодирование тиоэфиров **1** и **3** 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 смесь продуктов, которая содержала, помимо исходных соединений, моно- и диидпроизводные 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, ацетилгипоидитом  $\text{AcOI}$ ) с образованием молекулярного иода.

Ввести атом иода в четвертое положение пиразольного цикла тиоэфиров нам удалось при использовании неокислительной иодирующей системы  $\text{I}_2\text{-KI}$  в водно-спиртовой среде (схема 4.1).

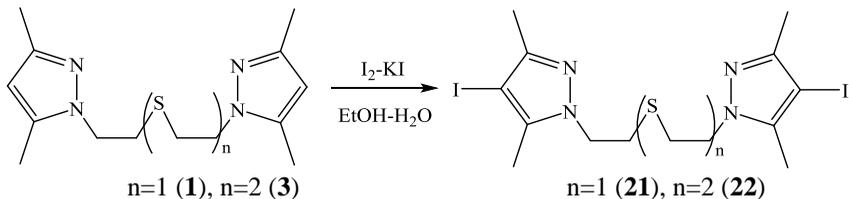


Схема 4.1

Для повышения растворимости субстратов в реакционную смесь добавляли этиловый спирт. Через 24 часа выпадали бесцветные кристаллы, выход продукта **21** составил 72 %. Экстракция из фильтрата с последующим упариванием дала дополнительное количество дииодпроизводного **21** и общий выход продукта составил 94 %. Соединение **22** получено аналогично дииодпроизводному **21** с выходом 64 %.

Для нитрования соединения **1** применялся пятикратный мольный избыток азотной кислоты в среде серной при комнатной температуре в течение 24 часов (схема 4.2). Нитрогруппы, как и в случае иодирования тиоэфиров, замещали атомы водорода в четвертом положении пиразольного кольца. В результате, параллельно с нитрованием, произошло окисление атома серы до сульфоксида.

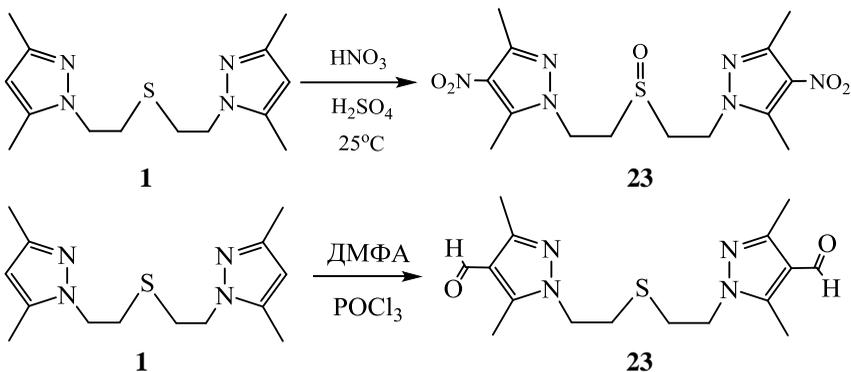


Схема 4.2

Наряду с иод- и нитропроизводными тиоэфиров, особый интерес представляют формилпроизводные, которые могут применяться в каче-

стве промежуточных продуктов при получении различных биологически активных веществ.

Мы проводили формилирование тиоэфира **1** по реакции Вильсмайера (схема 4.2).  $\text{POCl}_3$  добавляли порциями  $4 \times 0.1$  мл, после каждой порции смесь нагревалась, поэтому ее охлаждали водой. Далее реакционную смесь выдерживали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 24 часов, затем выливали в воду, нейтрализовали 10%-м раствором  $\text{NaOH}$  и экстрагировали хлороформом. После отгонки растворителя образовался желтый осадок (выход продукта 88%).

### 5 Синтез комплексных соединений меди с серусодержащими лигандами

Координационные соединения находят широкое применение в различных областях техники. Важнейшую роль имеют комплексные соединения в аналитической практике, в качестве катализаторов различных реакций. Многие из них широко распространены в природе и играют большую роль в биохимических процессах. Особый интерес представляют комплексы меди(II), благодаря своим физико-химическим свойствам.

Нами получены новые координационные соединения взаимодействием нитрата или хлорида меди(II) с сульфоксидом **14**, сульфеном **15** и динитросульфоксидом **23** (схема 5.1).

Образование координационных соединений происходило при смешивании растворов лиганда и соли меди(II) в ацетоне или этиловом спирте.

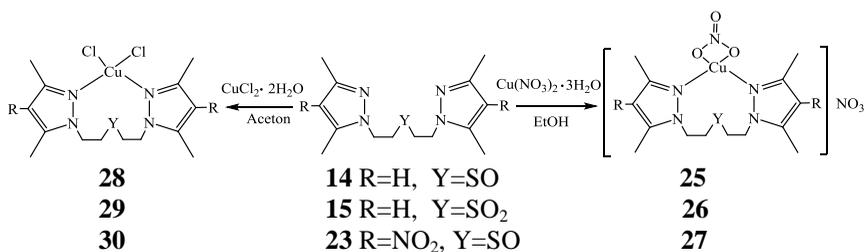


Схема 5.1

Кроме того, нами были получены координационные соединения дитиоэфиров с хлоридом и нитратом меди(II) (схема 5.2).

Для подтверждения структуры, а также изучения некоторых особенностей строения комплексов использовался метод ИК-спектроскопии, а также была измерена молярная электропроводность растворов.

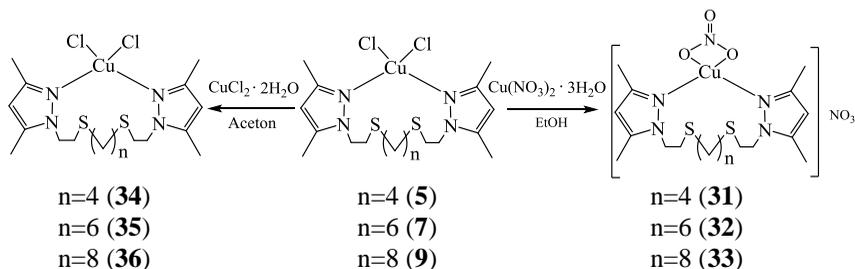
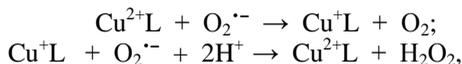


Схема 5.2

### 6 Исследование антиоксидантной активности комплексов пиразоло- содержащих 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). Избыточные количества АФК приводят к повреждению тканей организма, поэтому в клетках действуют механизмы антиоксидантной защиты. Одним из наиболее важным антиоксидантных ферментов является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая диспропорционирование супероксид-аниона ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) до кислорода и пероксида водорода, а также каталазы и пероксидазы, превращающие  $\text{H}_2\text{O}_2$  в воду.

Каталитический супероксиддисмутазный цикл включает две стадии:



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

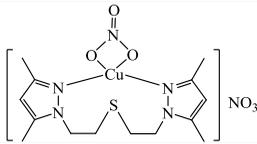
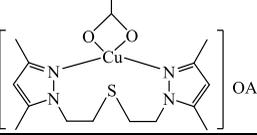
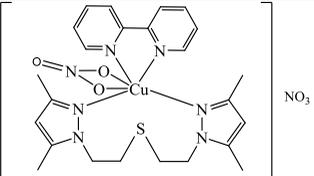
Аналогами антиоксидантных металлоферментов (СОД-миметиками) являются многие комплексы меди (II).

Для комплексов **37-39** (таблица 6.1) мы проводили исследование СОД-активности в модельной неферментативной системе (ФМС/NADN), а для комплекса **39** дополнительно на клетках крови человека (нейтрофилах) и клетках костного мозга мыши (фагоцитах).

Свободный ацетат меди(II) не проявлял высокую СОД-активность (таблица 6.1), в то время как комплекс, образованный соединением **38** с этой солью, показал высокую супероксиддисмутазную активность ( $IC_{50}$   $5.4 \pm 0.9$  мкмоль/л). Значительное увеличение СОД-активности наблюдается у комплекса **37** ( $IC_{50}$   $4.4 \pm 1.6$  мкмоль/л). Весьма высокую эффективность в каталитическом диспропорционировании супероксид-радикалов проявил разнолигандный комплекс **39** с молекулой *bipy* ( $IC_{50}$   $1.1 \pm 0.3$  мкмоль/л в сравнении с  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$   $4.6 \pm 0.9$  и  $\text{Cu}(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2$   $2.1 \pm 0.59$

мкмоль/л) как в неферментативной системе, так и в клетках человека. Лучшие из описанных в литературе аналогов СОД имеют значения  $IC_{50}$  в пределах 0.10-0.54 мкмоль/л, а природный фермент – 0.07 мкмоль/л. Таким образом, полученные нами комплексы могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний в качестве потенциальных антиоксидантных препаратов.

Таблица 6.1 Супероксиддизмутазная активность комплексов **37-39** в модельной (*in vitro*) и клеточной (*ex vivo*) системах\*

Соединение		$IC_{50}$ , мкмоль/л, ФМС/NADN	$IC_{50}$ , нмоль/л, нейтрофилы че- ловека
<b>37</b>		$4.4 \pm 1.6$	–
<b>38</b>		$5.4 \pm 0.9$	–
<b>39</b>		$1.1 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.3$
-	$Cu(NO_3)_2$	$4.6 \pm 0.9$	$12.3 \pm 1.4$
-	$Cu(bipy)(NO_3)_2$	$2.1 \pm 0.5$	-
-	$Cu(OAc)_2$	$17 \pm 4$	-
-	СОД	$0.07 \pm 0.01$	-

\*Данные получены совместно с к.м.н. Щепеткин И.А. (Университет штата Монтана, США)

## ВЫВОДЫ

1 Предложен новый простой способ получения пиразолсодержащих дитиозифиров 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, получены их иод-, формил- и нитропроизводные.

5 Синтезирован ряд комплексных соединений меди(II) с пиразолсодержащими лигандами. Определена антиоксидантная активность комплексных соединений пиразолсодержащих тиоэфиров с ионами меди(II). Показано, что наибольшей активностью обладает разнолигандный комплекс, включающий помимо тиоэфира молекулу 2,2'-бипиридила; данное соединение перспективно для создания новых миметиков фермента супероксиддисмутазы.

### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. **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. – С. 8-10.
2. 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. – С. 1526-1532.
3. 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. - С. 578762-578766.
4. **Чернова Н.П.**, Аносова Г.А., Потапов А.С., Методы синтеза и применение полидентатных пиразолсодержащих лигандов (обзор) // Вестник алтайской науки.-2015 - №1. – С. 192-196.
5. **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. – С. 241-244.
6. **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. – С. 233-234.

7. **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. – С. 3-4.
8. 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. – С. 351-352.
9. **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.
10. **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. - С. 357.
11. **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).
12. **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. – С. 177-179.
13. **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. С. 81.