

На правах рукописи

ПОТАПОВ АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**Синтез и реакционная способность некоторых
пиразолсодержащих полидентатных лигандов**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора 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 консультант: доктор химических наук, профессор
Хлебников Андрей Иванович

Официальные оппоненты: **Ильясов Сергей Гаврилович**,
доктор химических наук
Институт проблем химико-энергетических
технологий СО РАН, г. Бийск
заместитель директора по научной работе

Сироткина Екатерина Егоровна,
доктор химических наук, профессор
Институт химии нефти СО РАН, г. Томск
главный научный сотрудник-консультант

Юсубов Мехман Сулейман-оглы,
доктор химических наук, профессор
Сибирский государственный медицинский
университет, г. Томск
заведующий кафедрой химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Иркутский институт
химии имени А.Е. Фаворского Сибирско-
го отделения РАН

Защита состоится 13 июня 2012 г. в 14 ч 30 мин на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при ФГБОУ ВПО «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 ФГБОУ ВПО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 53.

Автореферат разослан «13» апреля 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



Гиндуллина Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бис(пиразол-1-ил)алканы представляют собой органические соединения, включающие два пиразольных цикла, связанных линкером различной структуры. Они являются эффективными хелатирующими лигандами, образующими комплексы с более чем с 70 элементами Периодической системы, среди которых большинство переходных металлов и некоторые элементы главных подгрупп. Первый представитель данного класса лигандов – бис(пиразол-1-ил)метан – был синтезирован С. Трофименко (ДюПон, США) в 1970 году, однако исследование свойств и областей применения этих соединений затруднялось их малой доступностью, связанной со сложными методами синтеза, включающими использование автоклавов, реакций со щелочными металлами и их гидридами в абсолютно сухих растворителях, требующих дорогостоящих катализаторов и трудоемкого хроматографического выделения продуктов. В связи с этим актуальной с научной и практической точки зрения является задача разработки новых удобных способов получения бис(пиразол-1-ил)алканов и родственных соединений, которые сделали бы их легкодоступными соединениями.

Раздел работы, касающийся синтеза этинильных производных бис(пиразол-1-ил)метана и олигомеров на их основе, выполнен при частичной финансовой поддержке Сибирского отделения РАН (интеграционный грант 146); исследования, связанные с биологической активностью комплексов бис(пиразол-1-ил)алканов, выполнены при финансовой поддержке Национальных институтов здоровья (США), гранты NIH AR42426, RR020185, P20 RR-020185 и контракт NHSN266200400009C.

Цели работы: разработка новых удобных способов получения бис(пиразол-1-ил)алканов и родственных им соединений с дополнительными донорными атомами кислорода, азота или серы в линкере между гетероциклами; разработка методов синтеза бипонных лигандов с фрагментами бис(пиразол-1-ил)метана; синтез и исследование реакционной способности продуктов присоединения пиразолов к глиоксалу; исследование путей практического применения полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Закономерности взаимодействия пиразолов с ди- и тетрагалогенпроизводными углеводов в суперосновной среде ДМСО – КОН.
2. Новый способ получения бис(азолил)алканов (в том числе - несимметричных) и родственных соединений по реакции алкилирования азолов в суперосновной среде КОН-ДМСО.
3. Способы получения бис(азолил)алканов с атомами серы в линкере между гетероциклами.
4. Новый способ получения бис(3,5-диметилпиразол-4-ил)метана путем термической перегруппировки солей бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана с неорганическими кислотами.

5. Методы функционализации пиразолсодержащих полидентатных лигандов введением иод-, нитро-, amino-, этинил-, формильной и карбоксильной групп и реакционная способность получаемых соединений.

6. Методы синтеза тетраакис(пиразол-1-ил)этанов и поли(пиразол-1-ил)этанов по реакции пиразолов с тетрабромэтаном в суперосновной среде КОН-ДМСО, механизм этой реакции.

7. Методы синтеза битоных пиразолсодержащих лигандов по реакции пиразолов с терефталевым альдегидом и тетрабромпроизводными ксилолов.

8. Результаты исследования строения и реакционной способности аддуктов пиразолов с глиоксалем и дихлорпроизводных на их основе в реакциях элиминирования и нуклеофильного замещения.

9. Механизм взаимодействия 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанов с пиразолами в суперосновной среде.

10. Результаты исследования супероксиддисмутазной активности комплексов пиразолсодержащих полидентатных лигандов с ионами меди(II).

11. Электрокаталитическая активность комплексов пиразолсодержащих полидентатных лигандов с ионами меди(II).

12. Сорбционные свойства олигомеров, содержащих фрагменты бис(пиразол-1-ил)алканов в основной цепи, по отношению к ионам лантаноидов и тяжелых металлов.

Научная новизна работы.

1. Для синтеза бис-азолилалканов впервые применено двойное алкилирование азолов дигалогенпроизводными в суперосновной среде ДМСО – КОН.

2. Синтезированы неизвестные ранее функционально замещенные пиразолсодержащие соединения, а именно 4,4'-диiod-, диэтинил- и диформил-, динитро-, диаминопроизводные, а также ряд пиразолсодержащих азометинов.

3. Впервые синтезированы олигомеры, содержащие фрагменты бис(пиразол-1-ил)алканов в основной цепи.

4. Синтезированы неизвестные ранее азолсодержащие сульфоксиды и сульфоны.

5. Обнаружена реакция бромирования пиразольного цикла под действием алкилбромида в среде КОН-ДМСО.

6. Предложены новые способы получения битоных лигандов с фрагментами бис(пиразол-1-ил)метана.

7. Предложен механизм взаимодействия пиразола с тетрабромэтаном в суперосновной среде КОН-ДМСО.

8. Впервые исследована реакционная способность пиразолсодержащих диолов и 1,2-дихлорэтанов в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования, предложены возможные механизмы реакций.

9. Впервые предложены методы стереоспецифичного синтеза бис- и трис(пиразол-1-ил)этанов – представителей весьма малоизученного класса поли(азолил)этанов.

10. Методами теории функционала плотности проведен конформационный анализ, исследовано пространственное и электронное строение поли(пиразол-1-ил)алканов и поли(пиразол-1-ил)этенев.

11. Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая структура двенадцати соединений, данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

12. Синтезировано около 120 новых пиразолсодержащих органических соединений.

Практическая значимость.

1. Предложены новые удобные способы получения бис(азолил)алканов, делающие их легкодоступными соединениями.

2. Разработаны методы синтеза функциональных производных пиразолсодержащих соединений, способных выступать в качестве мономеров для синтеза высокомолекулярных соединений.

3. Предложен высокоэффективный и экономичный способ получения бис(3,5-диметилпиразол-4-ил)метана, представляющего интерес в качестве мономера для получения хелатообразующих полимеров.

4. Предложены стереоселективные методы синтеза пиразолсодержащих алкенов, представляющих интерес для супрамолекулярной химии.

5. Получены олигомеры с хелатообразующими группами в основной цепи, обладающие высокими сорбционными характеристиками по отношению к ионам лантаноидов и тяжелых металлов.

6. Показано, что синтезированные пиразолсодержащие органические соединения являются ценными полупродуктами для синтеза комплексов с ионами меди(II), обладающих биологической (антиоксидантной) и электрокаталитической активностью.

7. Показана способность полидентатных пиразолсодержащих лигандов к образованию координационных соединений с переходными металлами весьма разнообразной структуры.

8. Установлена каталитическая активность комплекса палладия(II) с олигомером, содержащим фрагменты бис(пиразол-1-ил)метана, в реакции кросс-сочетания ароматических иодпроизводных с арилацетиленами (реакция Соногаширы), имеющей большое значение в синтетической практике.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены в докладах на II-IV Всероссийских научных конференциях «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (г. Томск, 2002, 2004, 2006 гг.), Всероссийских научно-технических конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и молодежь» (г. Барнаул, 2002-2011 гг), VIII международной научно-практической конференции «Химия XXI век: новые технологии, новые продукты» (г. Кемерово, 2005 г.), Всероссийских конференциях «Современные проблемы теоретической и прикладной химии» (г. Барнаул,

2006, 2008, 2009, 2011 гг.), Международных конференциях «Полифункциональные химические материалы и технологии» (г. Томск, 2007, 2008 гг.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Москва, 2007 г.), X Молодежной конференции по органической химии (г. Уфа, 2007), Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (г. Санкт-Петербург, 2009 г.), 56-ой Гордоновской конференции «Органические реакции и процессы» (г. Смитфилд, США, 2009 г.), IV Молодежной конференции ИОХ РАН (г. Москва, 2010 г.), I Международной Российско-Казахстанской конференции по химии и химической технологии (г. Томск, 2011 г.), 15-ой Международной электронной конференции «Синтетическая органическая химия» (г. Луго, Испания, 2011 г.).

Публикации. По результатам работы опубликована 71 печатная работа, в том числе – 34 статьи (из них 23 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ), получен один патент РФ на изобретение, подана одна заявка на патент РФ на изобретение.

Объем и структура работы. Работа изложена на 322 страницах, содержит 44 рисунка и 50 таблиц, состоит из введения, шести глав, выводов и списка цитируемых источников литературы из 498 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю д.х.н. профессору Хлебникову Андрею Ивановичу, благодаря всесторонней поддержке которого данная работа состоялась в настоящем виде, а также студентам, аспирантам и сотрудникам кафедры ОНиАХ АлгГТУ к.х.н. Нудновой Е.А., Доминой Г.А., Черновой Н.П., Ульяновой М.Ю., Самариной Н.В. за помощь в проведении экспериментов. Ценный вклад в работу внесло плодотворное научное сотрудничество с к.б.н. Щепеткинским И.А., к.х.н. Огородниковым В.Д., д.х.н. Василевским С.Ф., д.х.н. Лавреновой Л.Г., к.х.н. Лидер Е.В., д.х.н. Коротковой Е.И. и к.х.н. Лукиной А.Н.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертации посвящена литературному обзору о методах синтеза и областях применения бис(азолил)алканов и родственных им соединений, а также существующих методах функционализации пиразольного цикла.

1. Синтез некоторых производных бис(азолил)алканов и родственных соединений

1.1. Алкилирование азолов в суперосновной среде

Нами были разработаны новые способы получения бис(пиразол-1-ил)алканов и их производных с метиленовыми линкерами, а также с линкерами, содержащими дополнительные донорные атомы кислорода, серы и азота по реакции пиразолов с соответствующими диалогенпроизводными в су-

перосновной среде ДМСО-КОН. Ранее данная система успешно применялась в органическом синтезе Трофимовым Б.А. с сотр.

Бис(пиразол-1-ил)метаны **1** и **2** синтезированы взаимодействием пиразолов с дибромметаном (схема 1.1). В случае 3,5-диметилпиразола было взято два моля гидроксида калия на один моль азота. Для двойного алкилирования незамещенного пиразола потребовался больший избыток гидроксида калия – 4 моль на 1 моль исходного гетероцикла. Так, при трехкратном мольном избытке щелочи бис(пиразол-1-ил)метан **1** образуется с низким выходом. При достаточном избытке щелочи реакция по схеме 1.1 протекает гладко и приводит к соединениям **1** и **2** с выходом 82% и 92% соответственно. В случае 3(5)-метилпиразола, для которого возможны две различные таутомерные формы, образуется смесь трех продуктов двойного алкилирования **3а-3в** (выход 85 %) в соотношении близком к 1:2:1. На примере соединений **1** и **2** нами было показано, что дибромметан можно заменить на дихлорметан без уменьшения выхода продукта. Вследствие меньшей активности атома хлора в реакциях нуклеофильного замещения продолжительность синтеза возрастает до 18 часов при 40 °С, но несмотря на это, применение дихлорметана является более предпочтительным благодаря его большей доступности и меньшей токсичности по сравнению с дибромметаном.

В аналогичных условиях были получены бис(пиразол-1-ил)алканы с гибкими линкерами – триметиленовым (соединения **4**, **5**) и простыми полиэфирными (соединения **6-10**, схема 1.1). Пиразолсодержащие производные простых полиэфиров с двумя и тремя атомами кислорода в линкере (**8-10**) ранее известны не были и представляют интерес в связи с наличием в них двух видов донорных атомов – «мягких» атомов азота пиразольных циклов и «жестких» донорных атомов кислорода в линкере, что расширяет разнообразие образуемых ими координационных соединений.

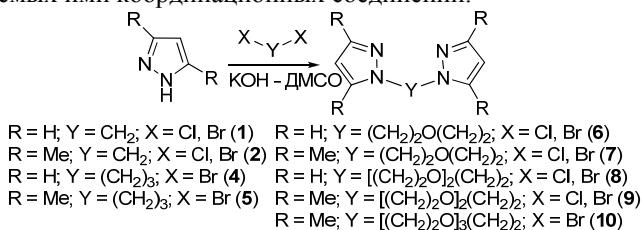


Схема 1.1

При проведении реакций пиразолов с 1,2-дихлор- или 1,2-дибромэтаном наблюдалась полная конверсия исходных веществ (по данным ТСХ), но в результате были выделены только сами исходные соединения. Варьирование температуры, концентрации и соотношения реагентов позволило получить 1,2-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан с выходом только 15 %. По-видимому, это связано с образованием винил-пиразолов в результате элиминирования

галогеноводорода из промежуточно образующихся 1-(2-галогенэтил)пиразолов. Процесс элиминирования в этом случае является предпочтительным по сравнению с нуклеофильным замещением, поскольку в результате образуется сопряженная с ароматическим гетероциклом двойная связь.

Соединение **12** с атомом азота в линкере между гетероциклами было получено из гидрохлорида 2,2'-дихлордиэтиламина и 3,5-диметилпиразола по аналогичной приведенным выше методикам. При введении же в реакцию незамещенного пиразола вместо ожидаемого производного диэтиламина был выделен неизвестный ранее замещенный пиперазин **11** с выходом 85% в расчете на 2,2'-дихлордиэтиламин. Очевидно, соединение **11** является продуктом межмолекулярной циклизации первоначально образовавшегося пиразолилзамещенного этилхлорэтиламина (схема 1.2). В случае 3,5-диметилпиразола такая циклизация, по-видимому, затруднена стерическими факторами.

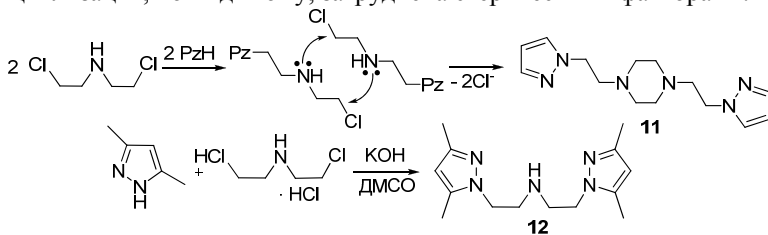


Схема 1.2

Универсальность предлагаемого метода двойного алкилирования азолов в суперосновной среде помимо пиразолов была показана нами на примере некоторых других азолов – 1,2,3-бензотриазола, бензимидазола и 1,2,4-триазола.

В связи с тем, что для бензотриазола существуют две таутомерные формы, в результате реакций двойного алкилирования дибромметаном и 1,3-дибромпропаном образовывались смеси трех изомеров (**13а-в**, **14а-в**) с замещением бензотриазольных циклов по положению 1 и 2 (схема 1.3).

Можно предположить, что комплексные соединения лигандов **13а-в** и **14а-в** обладают разной устойчивостью. Это позволило бы выделять из смеси продуктов изомер, образующий самые стабильные комплексы. Было установлено, что при обработке смеси соединений **13а-13в**, полученной в результате реакции бензотриазола с дибромметаном, хлоридом меди(II) в ацетоне образуются зеленые кристаллы комплекса состава $[\text{Cu}(\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6)\text{Cl}_2]$. При вытеснении лиганда из этого комплекса действием диметилсульфоксида был выделен индивидуальный изомер **13а**. Аналогично, при обработке смеси изомеров с триметиленовым линкером **14а-14в** хлоридом меди в ацетоне выпадает осадок комплекса с соотношением $\text{CuCl}_2:\text{L} = 2:1$ (выход 92%). При разложении этого комплекса был получен продукт, спектры ЯМР которого

соответствуют чистому соединению **14a** (выход 88%).

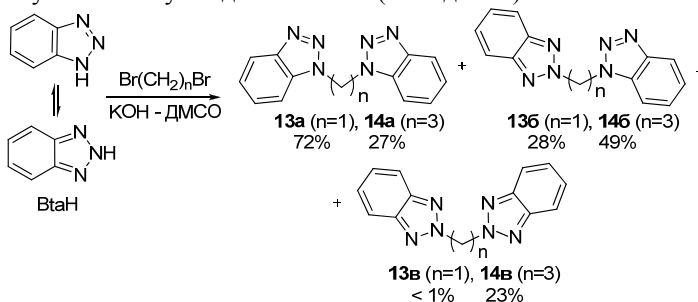


Схема 1.3

Алкилирование бензимидазола и 1,2,4-триазола также протекает гладко при 80 °С и двукратном избытке щелочи (схема 1.4).

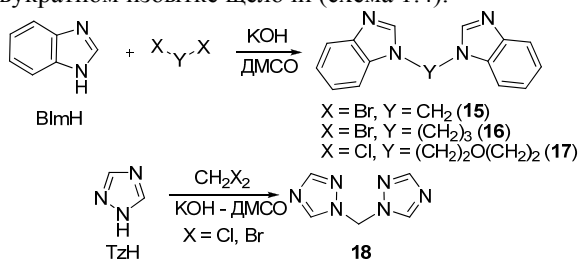


Схема 1.4

Предлагаемый нами способ получения бис(азолил)алканов и родственных соединений в суперосновной среде обладает рядом преимуществ по сравнению с описанными в литературе методами – в качестве растворителя используется только нетоксичный диметилсульфоксид, не применяются дорогостоящие межфазные катализаторы и другие реагенты, требующие особых методик работы – гидрид натрия, щелочные металлы. Методики синтеза легко масштабируются, так в процессе работы ряд соединений синтезировали порциями более 20 г в одной загрузке. Таким образом, разработанные методы синтеза делают бис(азолил)алканы легкодоступными соединениями.

1.2 Синтез азолсодержащих лигандов с дополнительными донорными атомами серы и селена

Описанные в предыдущем разделе производные простых эфиров содержат «мягкие» донорные атомы пиразольных циклов и «жесткие» донорные атомы кислорода в линкере между гетероциклами, что определяет их многие свойства. Кроме «жестких» атомов кислорода структуру линкера можно также модифицировать «мягкими» атомами, например, серы и ее аналогов.

Пиразол- и бензотриазолсодержащие тиоэфиры **19** и **20** были получены

по реакциям между 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразолом или 1-хлорметилбензотриазолом с сульфидом натрия в щелочной среде (схема 1.5).

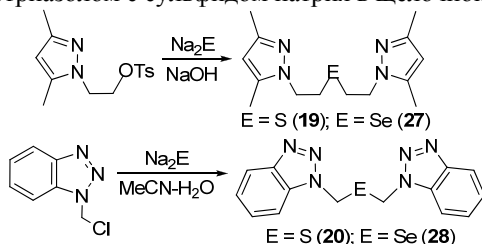


Схема 1.5

Нами также были получены серусодержащие аналоги простых диэфиров с двумя донорными атомами серы в линкере между пиразольными циклами. Для получения дитиоэфиров **21** и **22** был предложен новый подход, заключающийся в реакции солей диизотиурония с 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразолом в водной щелочной среде (схема 1.6). На первой стадии процесса происходит щелочной гидролиз солей диизотиурония с образованием дитиолат-анионов, которые далее выступают нуклеофилами в реакции с двумя эквивалентами тозилата.

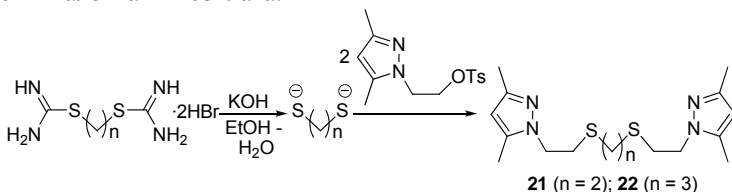


Схема 1.6

Предлагаемый метод синтеза дитиоэфиров позволяет генерировать дитиолат-анионы *in situ* и избежать таким образом необходимости использования токсичных и имеющих крайне неприятный запах дитиолов, что является существенным преимуществом по сравнению с известными способами получения соединения **21**. Тиоэфиры **20** и **22** ранее в литературе описаны не были.

Наличие достаточно реакционноспособного атома серы в линкере азолсодержащих тиоэфиров позволяет варьировать их свойства путем окисления атома серы до сульфоксидов или сульфонов. Несмотря на простоту синтеза и потенциально полезные свойства, азолсодержащие сульфоксиды в литературе не описаны. Нами было исследовано окисление тиоэфиров **21** и **22** пероксидом водорода.

Взаимодействие тиоэфира **19** с одним эквивалентом пероксида водорода в уксусной кислоте при комнатной температуре привело к образованию сульфоксида **23** за 2.5 часа с выходом 85% (схема 1.7). Повышение температуры до кипения уксусной кислоты (118 °C) и использование двух эквива-

лентов H_2O_2 позволило получить сульфон **24** с выходом 77% (схема 1.7). При этом в зависимости от условий окисление протекало полностью селективно, и примесей другого продукта не обнаруживалось.

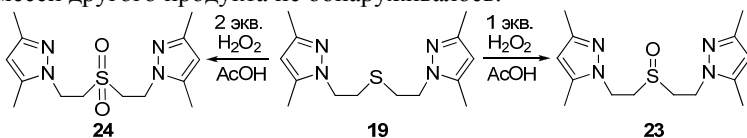


Схема 1.7

Бензотриазолсодержащий тиоэфир **20** гораздо менее активен в реакции окисления пероксидом водорода. Так, при действии одного эквивалента H_2O_2 при 20 °С даже в течение 96 часов был выделен только исходный субстрат. Увеличение количества H_2O_2 до полуторакратного избытка приводит к образованию сульфоксида **25**, однако полной конверсии тиоэфира **20** все же не наблюдается (смесь продуктов содержит 37 мол. % соед. **20** и 63 мол. % сульфоксида **25**). При повышении температуры начинает протекать параллельное окисление образующегося сульфоксида **25** до сульфона **26** (схема 1.8), что делает увеличение продолжительности синтеза и температуры окисления непрактичным (при 95 °С за 48 часов образовалось 44 % соед. **25** и 56 % соед. **26**). Полное окисление до сульфона было достигнуто только при кипячении (118 °С, 24 ч.).

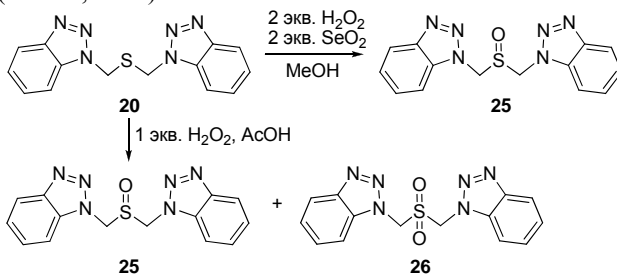


Схема 1.8

Очевидно, что использование одного пероксида водорода для окисления тиоэфира **20** является неэффективным, поэтому необходим поиск других окислительных систем. Одним из эффективных и селективных реагентов окисления тиоэфиров до сульфоксидов является оксид селена(IV). Несмотря на то, что система $\text{H}_2\text{O}_2/\text{SeO}_2$ была предложена еще в 1978 году, реакция была исследована только на небольшом числе субстратов и она не получила широкого распространения. В связи с этим мы исследовали окисление тиоэфира **20** системой $\text{H}_2\text{O}_2/\text{SeO}_2$.

Было установлено, что введение SeO_2 приводит к двукратному увеличению скорости окисления, кроме того оно становится селективным и приводит к сульфоксиду **25** только с небольшой примесью сульфона **26** даже при ис-

пользовании избытка H_2O_2 (86 % соед. **25** и 9 % соед. **26** при 60 °С за 6 ч.).

Таким образом, для селективного образования сульфона **26** из тиоэфира **20** необходимо использовать избыток пероксида водорода при повышенной температуре. Для получения же сульфоксида **25** следует использовать взятую в избытке смесь эквимольных количеств H_2O_2 и SeO_2 .

Для выявления причин различия реакционной способности пиразол- и бензотриазолсодержащих тиоэфиров в реакции окисления были выполнены квантово-химические расчеты для молекул самих тиоэфиров и полученных из них сульфоксидов. Расчет выполнялся для изолированных молекул в газовой фазе с оптимизацией геометрии в рамках теории функционала плотности. Вычисленные энергии ВЗМО приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Энергии ВЗМО тиоэфиров **19**, **20** и сульфоксидов **23**, **25** по данным квантово-химических расчетов DFT BP86, TZVPP

Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ	Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ
19	-5.40	20	-6.02
23	-5.55	25	-5.97

Более низкая селективность окисления тиоэфира **20** по сравнению с пиразолсодержащим аналогом объясняется, по-видимому, более высокой энергией ВЗМО сульфоксида **25** по сравнению с исходным соединением **20**. Таким образом, сульфоксид **25** должен окисляться легче, чем тиоэфир **20**, что и проявляется экспериментально в одновременном образовании сульфоксида **25** и сульфона **26** даже в условиях недостатка окислителя.

Нами также были получены селенсодержащие аналоги тиоэфиров **19** и **20** – селеноэфиры **27** и **28**. При взаимодействии селенид-ионов (генерируемых *in situ* восстановлением элементарного селена метанальсульфоксидом натрия – ронгалитом) с 1-(2-тозилоксиэтил)-3,5-диметилпиразолом был получен пиразолсодержащий селеноэфир **27** с выходом 76% за 3 часа (схема 1.5). При использовании в качестве электрофила 1-хлорметилбензотриазола для увеличения его растворимости реакцию проводили в смеси ацетонитрил-вода, при этом был получен селеноэфир **28** с выходом 90%.

Следует отметить, что предлагаемая нами методика синтеза селеноэфиров имеет существенное преимущество, связанное с отсутствием необходимости проводить реакции в инертной атмосфере, что связано, по-видимому, с созданием восстановительной атмосферы реакционной колбе за счет выделения SO_2 из ронгалита, взятого в избытке.

1.3 Исследование термической перегруппировки бис(пиразол-1-ил)метанов и синтез несимметричных бис(азолил)алканов

Производные бис(пиразол-4-ил)метана представляют интерес в связи с возможностями модификации их структуры благодаря незамещенным ато-

мам азота в положениях *1*. Бис(пиразол-4-ил)метан получают термической перегруппировкой бис(пиразол-1-ил)метана или его соли с бромоводородной кислотой. Бис(3,5-диметилпиразол-4-ил)метан получают из соответствующего тетракарбонильного соединения по реакции с гидразином. Каждый из перечисленных методов не лишен недостатков, среди которых необходимость проведения термической перегруппировки в автоклаве под давлением, высокая стоимость бромоводородной кислоты, длительность синтеза тетракарбонильного соединения и токсичность гидразина.

Нами было установлено, что соли бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана **2** с неорганическими кислотами легко подвергаются термической перегруппировке с высоким выходом (85-90 %) бис(3,5-диметилпиразол-4-ил)метана **29** (схема 1.9). При этом вместо дорогостоящей бромоводородной кислоты для получения солей соединения **2** можно использовать гораздо более доступные хлороводородную, серную или фосфорную кислоты. Попытка замены бромоводородной кислоты на перечисленные при термической перегруппировке бис(пиразол-1-ил)метана **1** не привела к образованию бис(пиразол-4-ил)метана, вместо этого наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси.

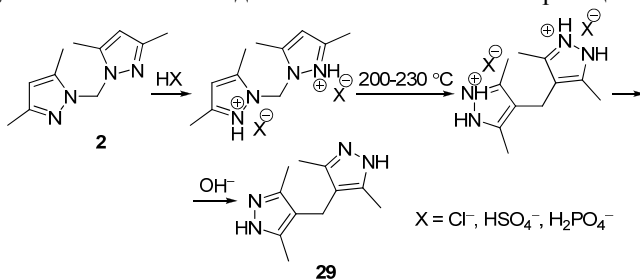


Схема 1.9

Большая реакционная способность соединения **2** по сравнению с **1**, видимо, связана с влиянием электронодонорных метильных групп. Предполагаемый механизм перегруппировки включает образование катиона PzCH_2^+ и последующую его электрофильную атаку в положение 4 пиразольного цикла. Метильные группы стабилизируют катион, и повышают реакционную способность в электрофильном замещении, благодаря чему перегруппировка проходит с большей скоростью и для стабилизации катиона нет необходимости в использовании сильной бромоводородной кислоты.

Нами было исследовано влияние природы кислоты, температуры и продолжительности термической перегруппировки на выход продукта **29** и установлено, что оптимальными температурой и продолжительностью термической перегруппировки являются 215-220 °С и 7-10 минут при использовании соляной кислоты как наиболее доступной и приводящей к наибольшему выходу. Увеличение температуры выше 220 °С и продолжительности более 10

минут приводит к снижению выхода продукта вследствие осмоления. Уменьшение температуры ниже 200 °С приводит к значительному снижению выхода вследствие неполной конверсии исходного соединения.

Таким образом, предлагаемый способ получения соединения **29** отличается простотой, легко масштабируется и делает продукт **29** легкодоступным.

Несимметричные (азолил)(азолил')алканы, содержащие два связанных линкером разных азольных цикла, в литературе описаны очень мало, несмотря на их интерес с точки зрения супрамолекулярной химии, поскольку различие в свойствах азольных циклов можно использовать для самосборки надмолекулярных структур.

Бис(азолил)метаны, в которых один из гетероциклов является бензотриазольным (**30-32**), были получены по реакции 1-хлорметилбензотриазола в среде KOH – ДМСО (схема 1.10).

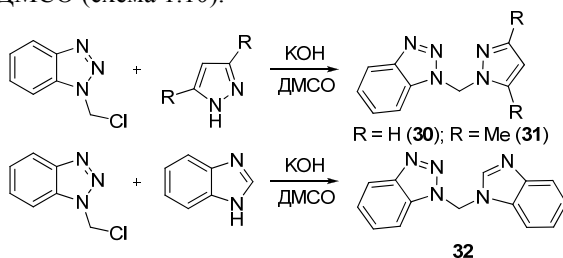


Схема 1.10

Аналогичный подход был применен нами для получения лигандов с двумя парами разных азольных циклов. Для этого 1-хлорметилбензотриазол был введен в реакции с соединением **29** и 4,4'-бис(3,5-диметилпиразолом) (схема 1.11). При этом были получены битопные лиганды, содержащие два фрагмента соединения **31**, связанные через метиленовый линкер (соединение **33**, выход 71 %) или непосредственно (соединение **34**, выход 56 %).

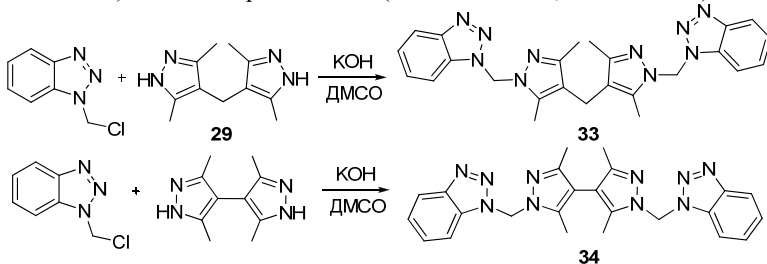


Схема 1.11

Несимметричный бис(азолил)этан **35** с двумя различными пиразольными циклами был получен нами по реакции пиразола тозилатом – производным 3,5-диметилпиразола (схема 1.12).

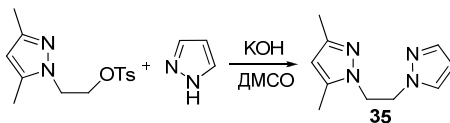


Схема 1.12

Для получения несимметричных лигандов с триметиленовым линкером необходимы галоген- или тозилокси производные азолилпропанов. Нами была предпринята попытка получения 1-бромпропил-3,5-диметилпиразола по реакции алкилирования 3,5-диметилпиразола избытком 1,3-дибромпропана в суперосновной среде, при этом вместо ожидаемого моно(пиразол-1-ил)производного было выделено неизвестное ранее дибромпроизводное **36** (выход 51 %, схема 1.13), строение которого доказано встречным синтезом путем бромирования соединения **5**.

Очевидно, что образование соединения **36** является результатом двойного алкилирования 3,5-диметилпиразола, приводящего в продукту **5**, с его последующим электрофильным бромированием.

По-видимому, реакция включает образование бромдиметилсульфониевого катиона (**B**) и протекает по следующему пути (схема 1.13): присоединение 1,3-дибромпропана к ДМСО дает алкоксисульфониевый интермедиат (**A**₁), который может существовать также в виде ионной пары (**A**₂). Нуклеофильное замещение алкоксигруппы на бромид-ион дает электрофильный бромид бромдиметилсульфония (**B**), который атакует пиразольные кольца с образованием бромпроизводного **36** и диметилсульфида.

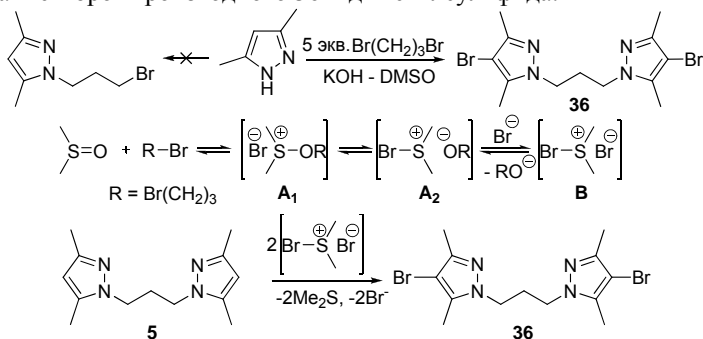


Схема 1.13

Генерирование электрофильного брома из бромэтана под действием диметилсульфоксида было описано в литературе ранее, однако во всех случаях реакции проходили в кислой среде. Насколько нам известно, образование соединения **36** является первым примером электрофильного бромирования, протекающего в основной среде под действием алкилбромидов.

1.4 Синтез функциональных производных бис(пиразол-1-ил)алканов

Координационные свойства бидентатных азолсодержащих лигандов можно варьировать не только изменением длины и строения линкера, но и введением в азольные циклы различных функциональных групп. Влияние этих групп может проявляться как в виде стерических факторов, так и электронных за счет электронодонорных или электроноакцепторных свойств функциональных групп.

1.4.1 Синтез иодпроизводных бис(азолил)алканов

В качестве одной из функциональных групп для введения в синтезированные производные бис(пиразол-1-ил)метана, были выбраны атомы иода. Иодпроизводные ароматических соединений представляют интерес в связи с тем, что атомы иода в них можно легко заместить на многие другие функциональные группы. Кроме того, многие иодпроизводные гетероциклических соединений проявляют высокую биологическую активность. Для иодирования синтезированных соединений мы выбрали систему $I_2-HIO_3-H_2SO_4$ в уксусной кислоте. Проведенные нами реакции окислительного иодирования протекали гладко с высокой скоростью и давали неизвестные ранее иодпроизводные с высокими выходами (схема 1.14).

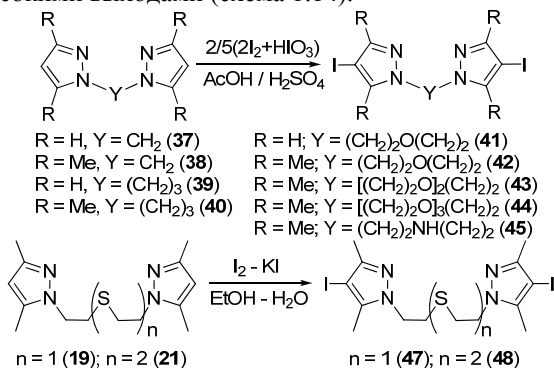


Схема 1.14

При попытке иодирования тиоэфиров **20** и **21** системой I_2-HIO_3 полной конверсии иода никогда не наблюдалось и образовалась смесь продуктов, которая, по данным ЯМР, содержала, наряду с исходными соединениями, моно- и диодпроизводные соответствующих сульфоксидов. По-видимому, параллельно с иодированием иодноватая кислота окисляет тиоэфиры (и их иодпроизводные) до сульфоксидов, а образующиеся при этом иодид-ионы препятствуют дальнейшему иодированию, поскольку они взаимодействуют с активным электрофилом (например, с ацетилгиоиодитом $AcOI$) с образованием молекулярного иода.

Для иодирования тиоэфиров **19** и **21** нами была применена неокислительная иодирующая система I_2 -KI в водно-спиртовой среде (схема 1.14).

На примере соединений **31** и **35** нами было показано, что несимметричные бис(азолил)алканы можно региоспецифично иодировать только по одному из азольных циклов. Так, при действии системы I_2 -HIO₃ как при комнатной температуре, так и при 100 °С соединение **31** иодируется только по пиразольному циклу с выходом моноиодпроизводного **49** 86 % (схема 1.15). Различие в реакционной способности по отношению к электрофильному замещению пиразольного и 3,5-диметилпиразольного циклов также оказывается достаточным для синтеза моноиодпроизводного **50** из соединения **35** (схема 1.15).

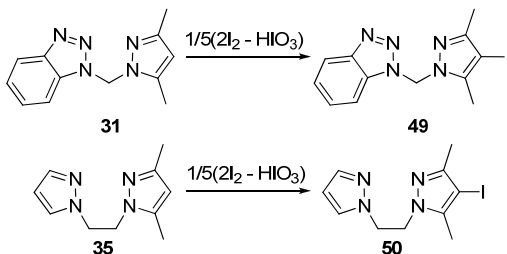


Схема 1.15

1.4.2 Синтез ацетиленовых производных бис(пиразол-1-ил)метанов

Для введения фрагментов бис(пиразол-1-ил)метанов в полимерную цепь необходимо, чтобы в мономерных соединениях присутствовали группы, способные к реакциям полимеризации или поликонденсации. Для этой роли подходят этинические группы. Эти группы сравнительно легко вводятся в ароматические системы кросс-сочетанием по Соногашире с производными ацетилена и способны участвовать в различного рода реакциях гомо- и гетерополиконденсации.

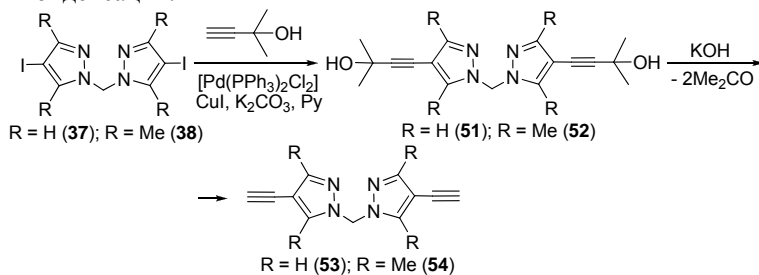


Схема 1.16

Диоидпроизводные **37** и **38** были введены в реакцию с 2-метил-3-бутин-2-олом в присутствии $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ в пиридине, образовавшиеся ацетилено-

вые спирты **51** и **52** были превращены в соответствующие терминальные ацетилены **53** и **54** по обратной реакции Фаворского. Щелочное расщепление протекает с близкими к количественным выходами (92 и 94%) и не осложняется образованием побочных продуктов (схема 1.16).

1.4.3 Синтез пиразолсодержащих альдегидов и азометинов на их основе

Карбонильная группа является реакционноспособной и достаточно легко вводимой функциональной группой. Формилирование производных пиразола **2**, **5**, **7**, **9**, **10** проводили по реакции Вильсмайера-Хаака (схема 1.17). При попытке провести реакции с незамещенными бис(пиразол-1-ил)алканами даже после 24 часов нагревания при 100°C были выделены только исходные соединения. Это связано, очевидно, с недостаточной электронной плотностью на пиразольном кольце без донорных метильных групп.

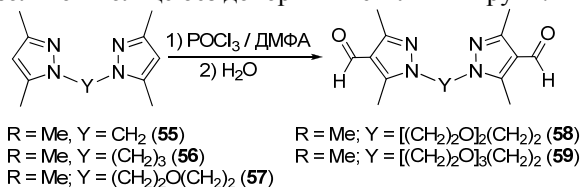


Схема 1.17

Для оценки реакционной способности карбонильной группы, соединенной с пиразольным циклом, моноальдегиды **60** и **61** были введены в реакцию с гидразином и различными диаминами – с этилендиамином, *n*-фенилендиамином и бензидином (схема 1.18). При этом были получены азины **62** и **63**, а также основания Шиффа **64-69**. Данные соединения содержат по два пиразольных цикла в молекуле и могут рассматриваться как бидентатные лиганды с азометиновым линкером.

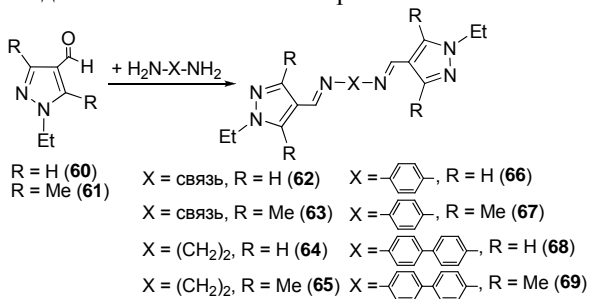


Схема 1.18

Таким образом, карбонильная группа в пиразолсодержащих альдегидах является достаточно реакционноспособной и они представляют интерес в

качестве мономеров для поликонденсации с образованием полиазинов (при конденсации с гидразином) и полиазометинов (если в конденсации участвуют диамины).

1.4.4 Синтез нитро- и аминопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов, а также азометинов на их основе

Нитроазолы находят применение в качестве фармацевтических препаратов, ионных жидкостей, высокоэнергетических веществ, регуляторов роста растений и синтонов в органическом синтезе. Кроме того, нитрогруппа достаточно легко вводится в ароматические соединения действием азотной кислоты, является сильной электроноакцепторной группой и может быть использована для модифицирования электронной структуры азолсодержащих лигандов. Нами было осуществлено нитрование бис(пиразол-1-ил)алканов азотной кислотой в концентрированной серной кислоте (схема 1.19), при этом были получены нитропроизводные **70-75** с выходами 70-97 %.

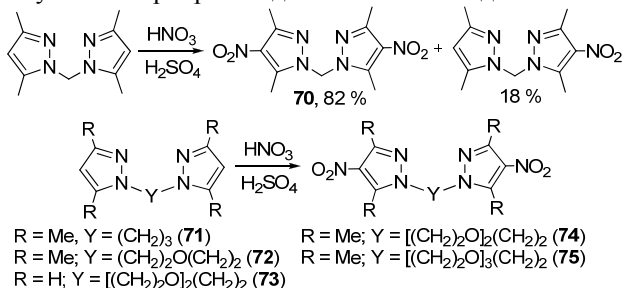


Схема 1.19

Несмотря на то, что бензотриазольный цикл гораздо менее активен в реакциях электрофильного замещения по сравнению пиразольным, при нитровании соединения **31** азотной кислотой в среде серной кислоты в течение 24 часов при комнатной температуре образовывалась смесь мононитропроизводного **76**, содержащего нитрогруппу в пиразольном цикле и динитропроизводного **77** (схема 1.20).

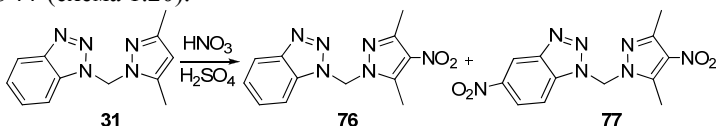


Схема 1.20

С целью получения аминопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов было произведено восстановление нитросоединений **71-75** цинком в соляной кислоте (схема 1.21).

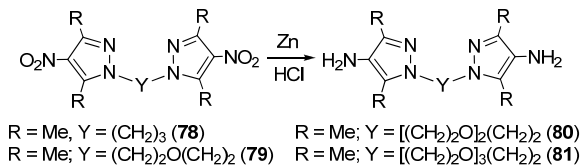


Схема 1.21

Полученные диамины **78-81** могут служить мономерами в реакциях поликонденсации с диальдегидами и дикарбоновыми кислотами с образованием полиазометинов и полиамидов. Для исследования реакционной способности диаминов по отношению к альдегидам мы провели их реакции с бензальдегидом и *m*-метоксibenзальдегидом (анисовым альдегидом), с высокими выходами приводящие к диазометиновым производным **82-87** (схема 1.22).

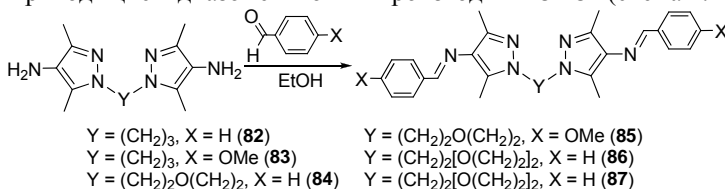


Схема 1.22

1.4.5 Синтез пиразолсодержащих карбоновых кислот

Карбоксильная группа представляет интерес в связи с ее реакционной способностью с различными соединениями, приводящей к образованию амидов, эфиров, азидов и других производных. В свою очередь, некоторые пиразолсодержащие карбоновые кислоты проявляют антибактериальную, противовирусную активность, являются моделями рецепторов дофамина.

Мы исследовали реакцию карбоксилирования бис(пиразол-1-ил)алканов и родственных им соединений с целью получения поликонденсационных мономеров для синтеза полиамидов, полиэфиров и других высокомолекулярных соединений. Для введения карбоксильных групп мы применили реакцию с дихлорангидридом щавелевой кислоты (оксалилхлоридом), который при этом являлся и реагентом, и растворителем (схема 1.23).

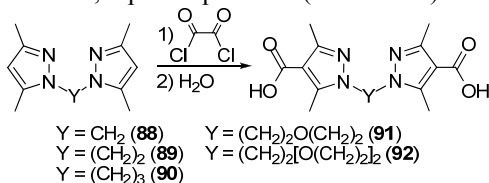


Схема 1.23

Во всех перечисленных случаях, по данным ЯМР, образовывались только дикарбоновые кислоты. При введении же в реакцию бис(пиразол-1-

ил)метана **1** в тех же условиях образовалась только монокарбоновая кислота **93** (схема 1.24). Эта кислота осталась единственным продуктом даже при увеличении количества оксалилхлорида (с пяти- до десятикратного избытка). В тоже время, взаимодействие оксалилхлорида с субстратом с более длинным линкером – 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропаном **4** привело к образованию только дикарбоновой кислоты **94** (схема 1.24).

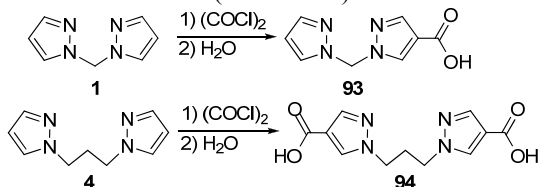


Схема 1.24

Влияние длины линкера между гетероциклами на протекание электрофильного замещения указывает на действие индуктивного эффекта кольца с уже вошедшей электроноакцепторной группой на еще незамещенное кольцо. Для подтверждения этого предположения были выполнены квантово-химические расчеты распределения электронной плотности (по Бейдеру) в исходных соединениях – бис(пиразол-1-ил)производных метана и пропана **1**, **2**, **4**, **5**, а также хлорангидридов монокарбоновых кислот **1a**, **2a**, **4a**, **5a** – промежуточных продуктов на пути образования производных дикарбоновых кислот (таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Распределение зарядов на атомах в производных бис(пиразол-1-ил)алканов

Соединение	$q(C^4)^1$	$q(H^4)^1$	$q(CH)^2$	$\Delta q(C^4)^3$	$\Delta q(CH)^3$
1	-0,07525	+0,09219	+0,01694		
1a	-0,06916	+0,09805	+0,02889	0,00609	0,01195
2	-0,09691	+0,07896	-0,01795		
2a	-0,09199	+0,08416	-0,00783	0,00493	0,01012
4	-0,08297	+0,08930	+0,00633		
4a	-0,07775	+0,09313	+0,01538	0,01016	0,00904
5	-0,10241	+0,07636	-0,02606		
5a	-0,09901	+0,07978	-0,01924	0,00349	0,00682

Примечания: ¹ по данным квантово-химических расчетов MP2 6-31G(d) // B3LYP 6-31G(d); ² $q(CH) = q(C^4) + q(H^4)$, все заряды q приведены в долях заряда электрона; ³ $\Delta q(C^4)$ и $\Delta q(CH)$ вычислены как разность соответствующих зарядов в монохлорангидриде и исходном соединении.

Из полученного распределения зарядов можно следует, что введение электроноакцепторной хлорангидридной группы в один из пиразольных циклов дезактивирует другой цикл в реакции электрофильного замещения, причем в большей мере дезактивация проявляется в производных пиразола без

метильных заместителей, а также с коротким метиленовым линкером, что объясняет невозможность двойного карбоксилирования соединения **1** в отличие от соединения **4** с более длинным линкером.

1.5 Исследование реакционной способности функциональных производных бис(пиразол-1-ил)алканов в процессах поликонденсации

С целью включения фрагментов молекул бис(пиразол-1-ил)метана в полимерную цепь терминальные ацетилены **53** и **54** были введены в реакцию окислительной поликонденсации по Хью, протекающей под действием кислорода в присутствии CuCl в пиридине (схема 1.25).

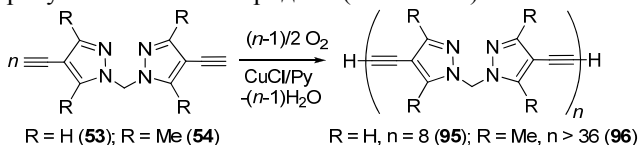


Схема 1.25

При взаимодействии соединений **55-57** с гидразином были выделены полиазины **97-99** (схема 1.26), представляющие собой твердые вещества, не плавящиеся до 320 °С.

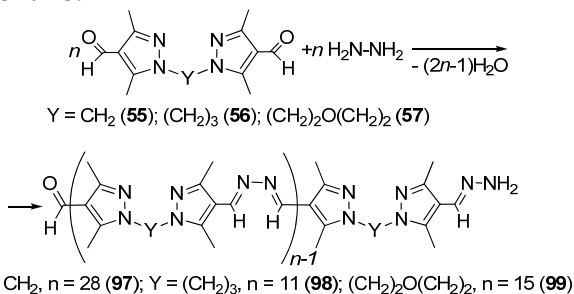


Схема 1.26

Таким образом, нами были впервые синтезированы олигомерные соединения, содержащие фрагменты бис(пиразол-1-ил)алканов в основной цепи. Высокая хелатообразующая способность низкомолекулярных бис(пиразол-1-ил)алканов позволяет ожидать, что полученным олигомерам также будут присущи комплексообразующие свойства.

2. Разработка новых способов получения мультитопных пиразолсодержащих лигандов

2.1 Исследование реакции взаимодействия пиразолов с 1,1,2,2-тетрабромэтаном

С целью получения битопных лигандов, содержащих два фрагмента бис(пиразол-1-ил)метана, мы исследовали реакцию пиразолов с

1,1,2,2-тетрабромэтаном (ТБЭ). При взаимодействии пиразола с ТБЭ в суперосновной среде был выделен 1,1,2,2-тетраakis(пиразол-1-ил)этан **100** с выходом 47 % (схема 2.1).

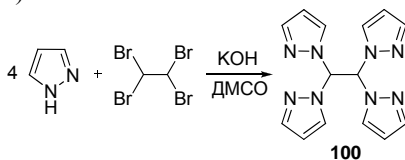
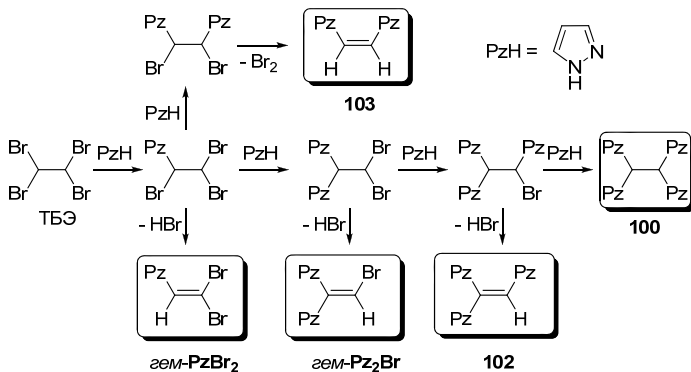


Схема 2.1

С связи с близким расположением четырех гетероциклов в молекуле соединения **100**, реакция оказалась чувствительной к наличию заместителей в пиразольном кольце. Так, в случае 3,5-диметилпиразола продукт реакции выделен не был, а при введении в реакцию 3(5)-метилпиразола тетразамещенное производное было получено с выходом только 18 %. Кроме того, в данном случае продукт представлял собой смесь изомеров **101a-e**, что связано с существованием двух таутомерных форм 3(5)-метилпиразола. Из отношения интегральных интенсивностей ЯМР сигналов метильных групп следует, что около 65 % пиразольных колец являются 3-метилзамещенными, то есть наблюдается отклонение от статистического соотношения 1:1, наблюдавшегося при алкилировании 3(5)-метилпиразола дибромметаном (см. раздел 1.1). Преобладание 3-метилзамещенных производных связано, по видимому, с меньшим стерическим напряжением в их молекулах по сравнению с 5-метилзамещенными соединениями.

Варьирование температуры, относительного количества гидроксида калия и концентрации реагентов не привели к увеличению выхода продуктов **101** и **102**. По данным ТСХ, полная конверсия исходных пиразолов наступает уже через несколько часов после начала реакции, следовательно, невысокий выход продуктов связан с протекающими побочными процессами с участием пиразола и ТБЭ. Для выявления природы этих процессов мы провели реакции пиразола с ТБЭ в различных условиях, варьируя молярное соотношение PzH:ТБЭ и начальную концентрацию реагентов в реакционной смеси. Качественный состав смеси продуктов определяли методом ГХ/МС. Во всех случаях были получены сложные смеси продуктов, основными компонентами которых являлись пиразолил- и бромзамещенные этены (схема 2.2).

Соединение **PzBr₂** являлось основным продуктом при соотношении PzH:ТБЭ 1:1, тогда как продукт **Pz₂Br** преобладает в случае соотношения 2:1. Очевидно, образование этих соединений является результатом двух последовательных процессов – нуклеофильного замещения брома на пиразольные циклы и элиминирования бромоводорода из образовавшегося продукта. При соотношении PzH:ТБЭ 3:1 основным продуктом становится трис(пиразол-1-ил)этен **102**.



В случае соотношения PzH:ТБЭ 4:1 соединение **100** было выделено в качестве основного продукта путем осаждения в воду при разбавлении реакционной смеси. Экстракт фильтрата содержал два основных компонента – соединение **102** и доминирующий компонент 1,2-бис(пиразол-1-ил)этен **103**, образование которого может быть объяснено двухстадийным процессом, включающим замещение вицинальных атомов брома на пиразольные циклы с последующим дебромированием образовавшегося дибропроизводного.

Интересно отметить, что при повышении концентрации пиразола в реакционной смеси с 1 до 1.5 моль/л при прежнем соотношении PzH:ТБЭ 2:1 соединение **103** становится доминирующим (51 мол. %), в то время как доля продукта **Pz₂Br** значительно уменьшается (17 мол. %), а доля алкена **102** остается практически неизменной (32 мол. %).

Алкен **103** образуется в виде только одного изомера, структура которого была подтверждена выделением и рентгеноструктурным анализом его комплекса с хлоридом цинка (рисунок 2.1).

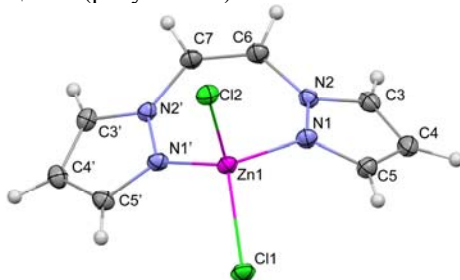


Рисунок 2.1 – Молекулярная структура соединения $[Zn(\mathbf{103})Cl_2]$ по данным РСА.

Нами был предложен механизм реакции пиразола с ТБЭ, объясняющий образование наблюдаемых продуктов (схема 2.3).

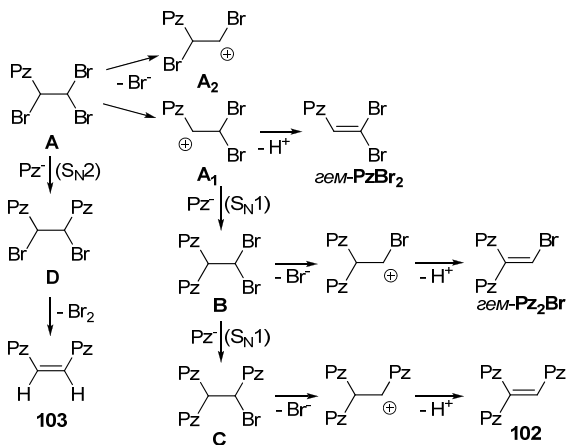


Схема 2.3

При замещении одного из атомов брома в ТБЭ на пиразольный остаток образуется трибромпроизводное **A** (схема 2.3), которое может далее подвергаться элиминированию HBr или следующей нуклеофильной атаке пиразолат-ионом по моно- или бимолекулярному механизму. В случае мономолекулярного пути реакции соединение **A** отщепляет один из атомов брома, образуя катионы **A₁** или **A₂**. Дальнейшее направление реакции и состав продуктов определяется относительной стабильностью этих катионов.

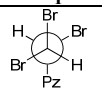
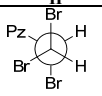
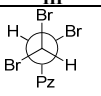
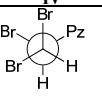
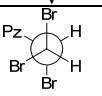
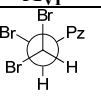
Катион **A₁** стабилизирован сопряжением с π -электронной системой пиразольного цикла, что подтверждается квантово-химическими расчетами по ТФП. Так, оптимизация геометрии катиона **A₂**, начатая из различных точек, всегда сопровождалась *in silico* перегруппировкой – миграцией атома брома, приводящей к стационарной точке со структурой **A₁**.

На последующих стадиях реакции катион **A₁** может либо отдавать протон с образованием соединения gem-PzBr_2 – основного продукта при соотношении $\text{PzH}:\text{ТБЭ}$ 1:1, либо подвергаться нуклеофильной атаке аниона Pz^- , приводящей к промежуточному продукту **B**.

Предложенный путь реакции объясняет образование всех основных продуктов взаимодействия пиразола с ТБЭ в суперосновной среде KOH-DMSO , кроме соединения **103**. Очевидно, этот продукт образуется в результате замещения атома брома на Pz^- в β -положении к пиразольному циклу. Поскольку катион **A₂** является нестабильным, протекание этого замещения по мономолекулярному механизму представляется маловероятным и следует рассмотреть бимолекулярный механизм. Предположение об $\text{S}_{\text{N}}2$ механизме соответствует увеличению доли продукта **103** при увеличении концентрации пиразола или соотношения $\text{PzH}:\text{ТБЭ}$ до 4:1, которые увеличивают скорость бимолекулярного процесса.

Замещение брома в β -положении к пиразольному циклу в соединении **A** приводит к интермедиату **D**, дебромирование которого дает продукт **103** (схема 2.3). В соединении **D** имеется два стереогенных центра, поэтому для него возможны два диастереомера. Поскольку *Z*-алкен **103** образуется стереоселективно, в ходе реакции преимущественно образуется один из диастереомеров. Образование того или другого диастереомера определяется конформационным равновесием трибромпроизводного **A**. В связи с этим был осуществлен конформационный анализ этого соединения, при этом рассматривалось вращение вокруг этановой связи C–C и вращение пиразольного цикла (вокруг связи C–N). Поиск привел к шести конформерам, энергии и геометрические параметры которых приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Конформеры 1,1,2-трибром-1-(пиразол-1-ил)этана (**A**)

Конформер	A_I	A_{II}	A_{III}	A_{IV}	A_V	A_{VI}
Проекция Ньюмена						
$\theta_{\text{HCCH}}, ^\circ$	-179.11	-55.65	-171.21	69.02	-53.28	83.88
$\theta_{\text{HCNN}}, ^\circ$	-168.77	9.48	5.79	-15.23	-173.98	-149.13
$E_{\text{отн}}(\text{ДМСО})_1$ ккал/моль ¹	5.31	6.48	10.43	0	15.28	18.22

Примечание: ¹ вычислено методом DFT B3LYP 6-31G(d) в ДМСО с использованием модели поляризованного континуума SCRF SCIPCM.

В конформерах **A_I** и **A_{III}** оба атома брома закрыты от нуклеофильной атаки либо самим пиразольным циклом, либо атомом брома в α -положении в нему, тогда как в конформерах **A_{II}** и **A_{IV}** один из атомов брома доступен для нуклеофильного замещения. При этом конформер **A_{II}** образует мезо-форму интермедиата **D**, а конформер **A_{IV}** – рацемическую смесь *RR*- и *SS*-энантиомеров. Согласно данным таблицы 2.1, при учете влияния растворителя наименьшую энергию имеет конформер **A_{IV}**, приводящий к рацемической форме **D**, дебромирование которой, в соответствии с известным механизмом анти-элиминирования, приводит к *Z*-алкену. Стереоспецифичное образование *Z*-изомера алкена **103** связано, таким образом, с пространственными факторами на предшествующих элиминированию стадиях нуклеофильного замещения.

Таким образом, подробное исследование реакции пиразола с ТБЭ позволило выбрать условия (соотношение и концентрацию реагентов), необходимые для получения и простого выделения по меньшей мере трех продуктов – 1,1,2,2-тетракис(пиразол-1-ил)этана **100** и пиразолилалкенов – трис(пиразол-1-ил)этена **102** и *Z*-1,2-бис(пиразол-1-ил)этена **103**, являющихся примерами поли(азолил)этиленов –крайне малоизученного класса соединений.

2.2 Взаимодействие пиразолов с тетрабромксилолами и терефталевым альдегидом

Существенное влияние на топологию и супрамолекулярную структуру координационных соединений с битопными лигандами оказывает природа линкера, соединяющего хелатирующие центры. Описанные в предыдущем подразделе поли(пиразол-1-ил)этаны и этены можно рассматривать как битопные лиганды с жесткими короткими линкерами – одинарной или двойной связью. Другим примером жесткого, но более длинного линкера является фениленовый фрагмент. Нами была исследована возможность получения таких лигандов по реакции пиразолов с изомерными $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетрабромксилолами в суперосновной среде.

Взаимодействие пиразола с $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетрабром-*n*-ксилолом в стехиометрических количествах приводит к образованию 1,4-бис[бис(пиразол-1-ил)метил]бензола **104** с выходом 53 % (схема 2.4). Замещенные пиразолы также достаточно легко реагировали с $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетрабром-*n*-ксилолом с образованием неизвестных ранее соединений **105** и **106**. Продукт **106** представлял собой смесь изомеров, в которой распределение метильных групп между третьем и пятым положениями пиразольных циклов близко к 1:1 (по данным ЯМР), следовательно, нуклеофильное замещение протекает нерегиоселективно. Выходы продуктов составляли 50-60 % и мало зависели от наличия заместителей в пиразольном цикле, что говорит об универсальности предложенного способа получения битопных лигандов с *n*-фениленовым линкером. Чувствительной к замещению оказалась реакция пиразолов с $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетрабром-*o*-ксилолом, который реагировал только с незамещенным пиразолом с образованием нового соединения **107** (выход 55 %).

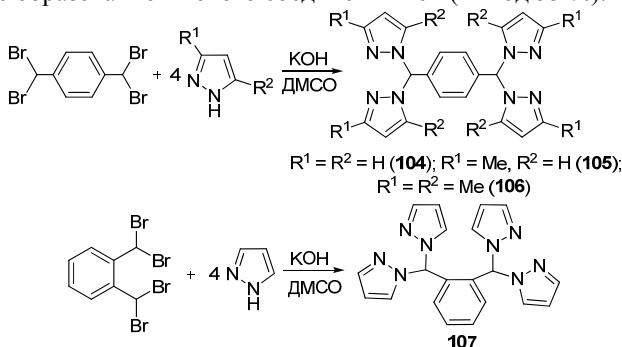
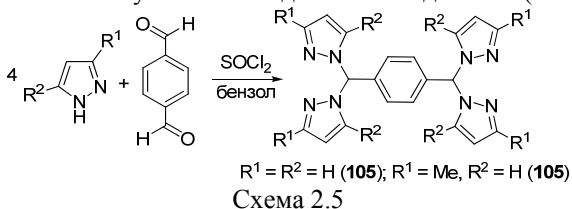


Схема 2.4

Другим предложенным нами подходом к получению лигандов с ароматическим линкером является взаимодействие пиразолов с терефталевым альдегидом в присутствии тионилхлорида. При взаимодействии пиразола с те-

рефталевым альдегидом в присутствии избытка тионилхлорида в бензоле соединение **104** было получено с выходом 71 % за два часа (схема 2.5).



Реакция пиразолов с терефталевым альдегидом является чувствительной к наличию заместителей в пиразольном цикле – она не протекала с 3,5-диметилпиразолом, а в случае 3(5)-метилпиразола, также как и в суперосновной среде, образуется смесь изомеров **105** с выходом 81 %. По данным ЯМР, около 70 % метильных групп находятся в положениях 3 пиразольных колец. Как видно, по сравнению с суперосновной средой реакция протекает более региоселективно.

Таким образом, метод синтеза соединений, содержащих два фрагмента бис(пиразол-1-ил)метана, с применением суперосновной среды является более универсальным, прост в оформлении, позволяет выделять продукты обычным фильтрованием или экстракцией, а также более целесообразен с экологической точки зрения. Синтез с использованием ароматических альдегидов и тионилхлорида менее универсален, но дает более высокие выходы и более региоселективен.

2.3 Синтез битопных пиразолсодержащих лигандов на основе производных неопентана

Неизвестный ранее лиганд с четырьмя пиразольными циклами был получен при взаимодействии четырех эквивалентов пиразола с тетрабромпроизводным неопентана в суперосновной среде ДМСО-КОН (схема 2.6). Умеренный выход соединения **108** 36% не удалось улучшить варьированием соотношения реагентов и температуры (от 20 до 120 °С), что связано, по-видимому, с пространственными затруднениями в молекуле соединения **109**. В соответствии с этим, более объемные производные пиразола с метильными группами продуктов замещения не образуют.

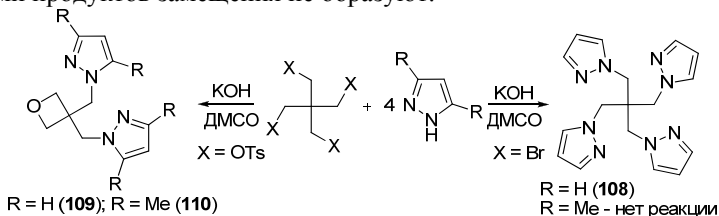


Схема 2.6

Соединение **108** можно рассматривать как первый пример битопного лиганда, в котором два хелатообразующих фрагмента 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропана соединены непосредственно друг с другом без линкера.

С целью увеличения выхода продукта мы заменили уходящую группу, используя в качестве электрофила тетраозилат пентаэритрита вместо тетрабромнеопентана. В результате было неожиданно обнаружено, что тетра(пиразолил)-производное в этом случае не образуется вовсе, а вместо него были выделены бис(пиразол-1-ил)метильные производные оксетана **109** и **110** с выходами 79 и 67% (схема 2.6). Очевидно, образование оксетанов является результатом циклизации, представляющей собой внутримолекулярное нуклеофильное замещение тозилокси-группы.

Оксетаны **109** и **110** представляют интерес с точки зрения координационной химии и в качестве полупродуктов органического синтеза. Так, достаточно реакционноспособный оксетановый цикл может раскрываться под действием различных реагентов с образованием полифункциональных соединений, труднодоступных другими путями.

2.4 Получение некоторых функциональных производных битопных лигандов

Иодирование соединения **100** иодом и иодноватой кислотой в уксусной кислоте дает тетраиодпроизводное с выходом 73% (схема 2.7).

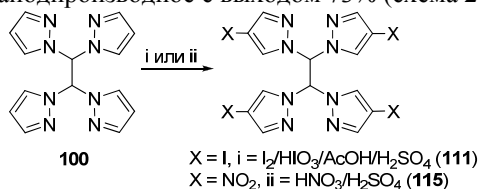


Схема 2.7

Соединения с *para*- и *ortho*-фениленовым линкером (**104**, **106** и **107**) оказались неустойчивыми к действию сильных кислот и в условиях окислительного иодирования разлагались на пиразолы и альдегиды. Тетраиодпроизводные этих соединений **112-114** были получены с использованием системы I₂/HIO₃ в смеси диоксан-вода (схема 2.8).

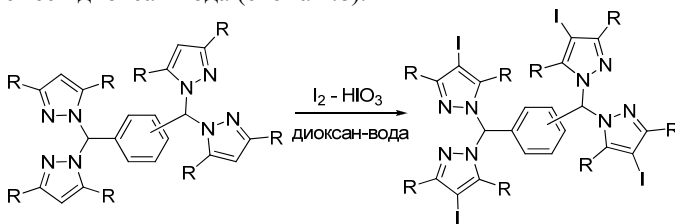


Схема 2.8

Для функционализации 1,1,2,2-тетраakis(пиразол-1-ил)этана **100** нами также было проведено его нитрование с использованием нитрующей смеси $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$, приводящее к неизвестному ранее тетранитропроизводному **115**, отличающемуся повышенной термостойкостью (т. пл. $388\text{ }^\circ\text{C}$, по данным ДСК).

3. Исследование присоединения пиразолов к глиоксалу и реакционная способность получаемых аддуктов

3.1 Синтез аддуктов некоторых пиразолов с глиоксалем

С целью получения 1,1,2,2-тетраakis(пиразол-1-ил)этанов мы исследовали реакцию пиразолов с водным раствором глиоксала. Однако, было обнаружено, что независимо от взятого молярного соотношения пиразол-глиоксаль, образуются только продукты присоединения пиразолов по карбонильной группе – 1,2-бис(пиразол-1-ил)этандиолы **116-119** (схема 3.1).

Молекулы соединений **116-119** имеют два стереогенных центра, поэтому, с учетом симметрии молекул, для них возможно существование трех стереоизомеров, два из которых являются оптическими антиподами, а другой – мезо-формой. В спектрах ЯМР полученных соединений имеется большое количество сигналов, указывающих на сложное равновесие, устанавливающееся в растворе диолов **116-119**. Индивидуальность диолов в твердой фазе подтверждается верными данными элементного анализа, четкими температурами плавления и данными ИК-спектроскопии. Строение соединения **118** было дополнительно подтверждено масс-спектром электронного удара.

3.2 Взаимодействие азолсодержащих 1,2-диолов с тионилхлоридом

Для увеличения стабильности аддуктов пиразолов с диолами и осуществления дальнейших превращений с их участием гидроксильные группы были заменены на атомы хлора действием тионилхлорида. Реакцию проводили в бензоле и в избытке тионилхлорида в качестве растворителя, при этом были получены пиразолсодержащие 1,2-дихлорэтаны **120-123** (схема 3.1)

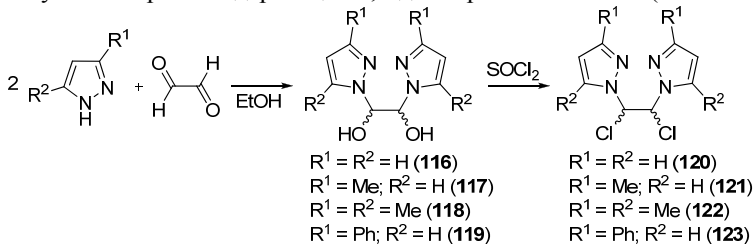


Схема 3.1

Также как для и исходных диолов, для дихлорпроизводных **120-123** возможно существование двух форм – рацемической смеси оптических анти-

подов и *мезо*-формы. Из спектров ЯМР следует, что диастереомерный состав продуктов **120-123** зависит от растворителя, в котором проходило замещение.

Производное незамещенного пиразола **116** реагирует с тионилхлоридом с малой диастереоселективностью как в бензоле, так и в самом тионилхлориде (соотношение диастереомеров 60:40). При введении одного заместителя (Me или Ph, соединения **117** и **119**) в пиразольные кольца увеличивается диастереоселективность реакции в тионилхлориде (77:23), а в бензоле реакция протекает диастереоспецифично с образованием единственного диастереомера. Соединение **118** с двумя метильными группами в пиразольных циклах реагирует с тионилхлоридом диастереоспецифично как в бензоле, так и в самом тионилхлориде.

Из ЯМР спектров соединений **121** и **123** следует, что заместители (Me или Ph) в них находятся только в третьем положении пиразольного кольца, то есть присоединение 3(5)-метилзамещенных пиразолов в карбонильным группам глиоксаля протекает региоспецифично и в результате реакций присоединения к глиоксалю и нуклеофильного замещения вместо шести возможных изомеров образуется только один, что демонстрирует значительную синтетическую привлекательность предлагаемого метода синтеза производных 1,2-бис(пиразол-1-ил)этана.

3.3 Реакционная способность 1,2-ди(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанов в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования

Наличие вицинальных атомов галогена в соединениях **120-123** делает возможными для них как реакции нуклеофильного замещения с образованием производных этана, так и элиминирования, приводящего к пиразолилзамещенным этиленам.

Нами были проведены реакции дегидрогалогенирования 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанов **120-123** под действием гидроксида калия в этаноле. Легче всего реакция проходила в случае несодержащего заместителей в пиразольном кольце соединения **120**, при этом за 2 часа при комнатной температуре был получен продукт элиминирования, который по спектрам ЯМР был идентифицирован как смесь *E*- и *Z*-изомеров 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1-хлорэтена **124** (схема 3.2).

В случае дихлорпроизводных **121** и **123**, представляющих собой один диастереомер, образовывался только один из изомеров алкенов **125** и **126**. Реакция при комнатной температуре не протекала, но при кипячении проходило достаточно быстро и гладко за три часа. В случае дихлорпроизводного **122** элиминирование протекало с большим трудом и соответствующий хлоралкен выделить не удалось. Определение геометрической конфигурации двойной связи в алкенах **124-126** проводили путем сравнения экспериментальных химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C с вычисленными ме-

тодом DFT GIAO B3LYP в базе 6-311++G(d,p). Наилучшее соответствие между расчетными и экспериментальными ЯМР спектрами наблюдалось для *E*-изомеров. В соответствии с этим, учитывая известный механизм дегидрохлорирования, дихлорпроизводные **144-146** являются *мезо*-формами.

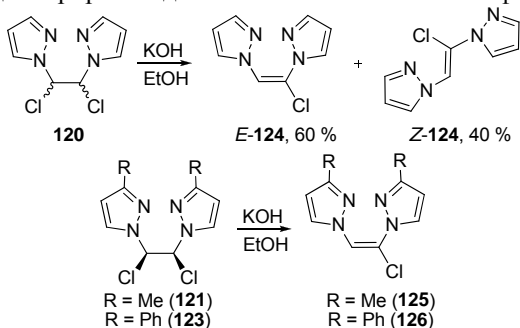


Схема 3.2

Кроме реакций элиминирования мы также исследовали реакции нуклеофильного замещения атомов галогена в 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанах. При взаимодействии дихлорпроизводного **120** с двумя эквивалентами пиразола в суперосновной среде KOH-DMCO был получен 1,1,2,2-тетракис(пиразол-1-ил)этан **100** с выходом 89 %, и алкен **102** в качестве побочного продукта (выход 7 %, схема 3.3). Таким образом, метод синтеза соединения **100** в три стадии через пиразолсодержащий диол **116** и дихлорпроизводное **120** является более предпочтительным по сравнению со взаимодействием пиразола с 1,1,2,2-тетрабромэтаном, поскольку дает больший выход, не предполагает использование токсичного и дорогостоящего 1,1,2,2-тетрабромэтана и делает соединение **100** легкодоступным в количествах нескольких грамм и более.

При проведении аналогичной реакции 3,5-диметилпиразола и дихлорпроизводного **122** с двумя метильными группами в пиразольных циклах был впервые получен 1,1,2,2-тетракис(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан **127**, недоступный по реакции 1,1,2,2-тетрабромэтаном. Этот продукт является, по-видимому, наиболее стерически затрудненным из всех описанных в данной работе, объемные заместители в этом лиганде должны придавать ему способность специфической координации, что является важным для построения кристаллических структур с заданной топологией. В отличие от незамещенного соединения **100**, лиганд **127** растворим во многих органических растворителях, что существенно облегчает проведение реакций с его участием, в частности – синтеза координационных соединений. В соответствии со значительными стерическими затруднениями, неоптимизированный выход соединения **127** составлял только 2 %, а основным продуктом реакции являлся *трис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)этен **128** (схема 3.3).

Пиразолсодержащие 1,2-дихлорэтаны являются удобными полупродуктами для синтеза несимметричных 1,1,2,2-тетра(пиразол-1-ил)этанов с разными парами пиразольных циклов. Так, например, при взаимодействии дихлорпроизводного **120** с двумя эквивалентами 3,5-диметилпиразола в среде KOH-DMCO был получен 1,2-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2-бис(пиразол-1-ил)этан **129** (схема 3.3) в виде двух диастереомеров (выход 15 %). Следует отметить, что диастереомерный состав полученных продуктов (50:50) отличается от состава исходного хлорпроизводного **120** (60:40), это позволяет делать предположения о механизме замещения. При полностью бимолекулярном механизме S_N2 соотношение диастереомеров не должно изменяться. Наблюдаемое при образовании соединения **129** соотношение диастереомеров 50:50, говорит о происходящей в процессе замещения рацемизации и свидетельствует в пользу мономолекулярного механизма.

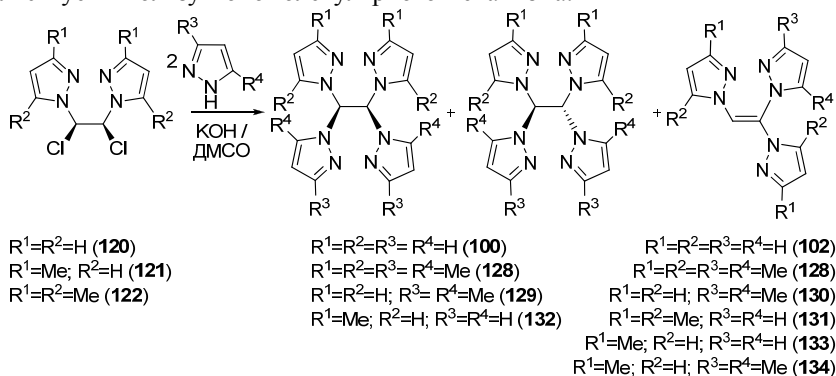


Схема 3.3

Помимо продукта замещения **129**, в результате реакции образуется также продукт элиминирования – алкен **130**, причем из двух возможных стереоизомеров (*E*- или *Z*-) образуется только один.

Соединение **129** также было получено другим путем – взаимодействием диметилзамещенного производного 1,2-дихлорэтана **122** с пиразолом. При этом увеличивается выход продукта (21 %), что связано, по видимому, с меньшим объемом нуклеофила. Отличается также диастереомерный состав продуктов – один из диастереомеров несколько преобладает над другим (60:40). Поскольку субстрат нуклеофильного замещения представлял собой один диастереомер (*мезо*-форма), вероятен мономолекулярный механизм замещения, с более предпочтительной атакой пиразолат-иона с одной из сторон карбокатиона, что согласуется со значительным объемом заместителей в субстрате и объемом самого нуклеофила. Продукт элиминирования **131**, как и в предыдущем случае, образуется только в виде одного геометрического изомера. Аналогично описанным выше протекает реакция с участием

3-метилзамещенного субстрата **121** – при этом образуется соединение **132** с соотношением диастереомеров 60:40 и один из изомеров алкена **133**. При увеличении объема нуклеофила (3,5-диметилпиразол) продукт замещения выделен не был, а образовался только продукт элиминирования – алкен **134** (схема 3.3).

Методами ЯМР и расчетом химических сдвигов методом GIAO было установлено, что во всех несимметричных трис(пиразол-1-ил)алкенах пиразольные циклы с одинаковыми заместителями находятся по разные стороны двойной связи.

Наблюдаемую стереоспецифичность можно объяснить на основании вероятного механизма реакции. Очевидно, что трис(пиразол-1-ил)этен образуется в результате элиминирования молекулы HCl из 1,1,2-трис(пиразол-1-ил)-2-хлорэтана **A**. Частичная рацемизация, наблюдаемая в процессе нуклеофильного замещения атомов хлора на пиразольные остатки свидетельствует о неравновероятной атаке нуклеофила на разные стороны плоскости карбокатиона **B**, образующегося из исходного дихлорпроизводного. Для оценки пространственных затруднений, возникающей при атаке катиона **B** по одну и другую сторону плоскости была выполнена оптимизация его геометрии в рамках ТФП и установлено, что карбокатионный центр с одной стороны плоскости экранирован атомом хлора при соседнем атоме углерода, тогда как с другой стороны карбонийный центр является доступным для нуклеофильной атаки, в результате которой образуется *trans*-диастереомер соединения **A**, дегидрохлорирование которого приводит к алкенам **130**, **131**, **133**, **134** (схема 3.4).

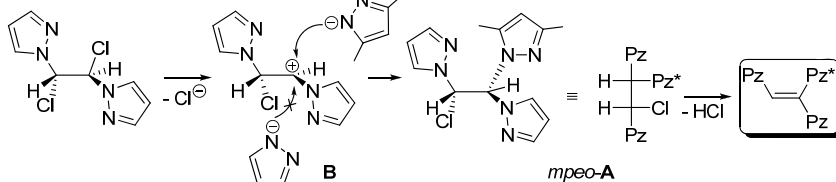


Схема 3.4

Таким образом, нами предложено два способа получения трис(пиразол-1-ил)этен – представителей практически неизученного класса соединений – поли(азолил)этиленов. Первый заключается во взаимодействии пиразолов с 1,1,2,2-тетрабромэтаном в суперосновной среде. Второй способ включает взаимодействие пиразолов с 1,2-бис(пиразолил)-1,2-дихлорэтанами и позволяет получать алкены с различными азольными остатками, причем при этом образуется только один из возможных геометрических изомеров.

Показанная в данной главе возможность диастереоселективного получения 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтана также делает их перспективными лигандами для получения хиральных комплексов, представляющих интерес для стереоселективного катализа.

4. Пути практического применения поли(пиразол-1-ил)алканов

Нами был синтезирован ряд координационных соединений пиразолсодержащих лигандов с ионами меди(II) и исследована их способность катализировать диспропорционирование супероксид-радикалов $O_2^{\bullet-}$ до O_2 и H_2O_2 (супероксиддисмутазная, СОД-активность)*. Всего было исследовано тридцать соединений, их выбирали с целью варьирования длины и наличия донорных атомов в линкере между пиразольными циклами, а также варьирования противоиона (нитрат-, хлорид-, ацетат- и тетрафторборат-ионы). Активность оценивали *in vitro* в неферментативной системе ФМС/NADH, а для наиболее активных соединений – также на живых клетках крови и спинного мозга (*ex vivo*). Из полученных данных следует, что гомолигандные комплексы проявляют супероксиддисмутазную активность одного порядка ($IC_{50} \sim 50$ мкмоль/л). Введение дополнительных азотсодержащих гетероциклических лигандов значительно увеличивает СОД-активность соединений. В наиболее заметной степени этот эффект проявляется для разнолигандных комплексов с молекулами 2,2'-бипиридила, которые оказались наиболее активными среди исследованных с величинами IC_{50} на уровне описанных в литературе СОД-миметиков (IC_{50} менее 1 мкмоль/л в неферментативной системе, около 1 нмоль/л в клеточной). Следует отметить, что комплексы меди(II) с самим 2,2'-бипиридилем проявляют только умеренную СОД-активность и наблюдаемая высокая активность разнолигандных комплексов обусловлена взаимным синергетическим влиянием двух типов лигандов в координационной сфере – бис(пиразол-1-ил)алканов и 2,2'-бипиридила. Наиболее активными являются соединения с лигандами **6** и **9**, которые могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний в качестве потенциальных антиоксидантных препаратов.

Окислительно-восстановительный процесс может протекать не только в растворе, но и на поверхности электрода в электрохимической ячейке. Нами были исследованы электрокаталитические свойства координационных соединений меди(II) с некоторыми из синтезированных пиразолсодержащих лигандов при модифицировании ими угольно-пастового электрода (УПЭ) в реакциях электровосстановления кислорода, пероксида водорода и нитрит-ионов. Как видно из таблицы 4.1, в присутствии этих частиц значительно возрастают величины катодных пиковых токов, что указывает на возможность применения пиразолсодержащих лигандов в качестве компонентов электрохимических сенсоров.

Нами была исследована сорбция ионов тяжелых металлов (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+}) и ионов лантаноидов из водных растворов олигомерами, содержащими фрагменты бис(пиразол-1-ил)метана, на примере полиазиана **97**.

* Совместно с к.б.н. Щепеткиным И. А. (Университет штата Монтана, США)

Сорбцию проводили в статических условиях при комнатной температуре.

Таблица 4.1 – Характеристики электрокаталитических реакций с участием комплексов меди(II) по данным циклической вольтамперометрии

	Анализируемое вещество, концентрация			
	O ₂ , 1.2 ммоль/л	H ₂ O ₂ , 2.1 ммоль/л	NO ₂ ⁻ , 1.0 ммоль/л	Чистый фоновый электролит (0.1 М KCl)
	[Cu(2)(NO ₃) ₂]			
<i>E</i> _{п.к.} , мВ	+88	+47	+14	+97
<i>I</i> _{п.к.} , мкА	-58.7	-137.5	-202.2	-24.1
<i>I</i> _{кат} / <i>I</i> ₀	2.44	5.71	8.39	–
	[Cu(38)(NO ₃) ₂]·2H ₂ O			
<i>E</i> _{п.к.} , мВ	0.0	+28	+20	-7.0
<i>I</i> _{п.к.} , мкА	-22.5	-22.5	-46.2	-3.77
<i>I</i> _{кат} / <i>I</i> ₀	5.97	5.97	12.3	–
	[Cu(2)Cl ₂]			
<i>E</i> _{п.к.} , мВ	+29	+10	-8	-64
<i>I</i> _{п.к.} , мкА	-206.3	-261.1	-242.3	-12.9
<i>I</i> _{кат} / <i>I</i> ₀	16.0	20.2	18.8	–

Сорбционные характеристики олигомера **97** по отношению к ионам лантаноидов приведены в таблице 4.2. Как видно, сорбционная емкость полиамина **97** по ионам лантаноидов значительно превышает сорбционную емкость описанных в литературе сорбентов этих ионов, при этом достигается практически полное извлечение ионов лантаноидов из разбавленных водных растворов.

Таблица 4.2 – Сорбционные характеристики полиамина **97** по отношению к ионам лантаноидов

Ионы лантаноидов	Сорбционная емкость, ммоль/г	Коэффициент распределения $K_d \cdot 10^{-3}$, см ³ /г	Степень извлечения, %
La ³⁺	3.55	16.3	99.6
Ce ³⁺	0.58	15.2	99.6
Sm ³⁺	2.90	12.9	99.5
Dy ³⁺	4.63	10.6	99.4
Ho ³⁺	3.91	13.5	99.5
Литературные данные:			
Полистиролазоарсеназо	1.0	–	–
Полистирол-бис-2[(О-карбометокси)фенокси]этиламин	1.84	–	–

Предлагаемый нами сорбент по сорбционной емкости в отношении ионов Pb^{2+} не уступает промышленно выпускаемому хелатирующему сорбенту SPHERON® OXIN, для которого емкость по Pb^{2+} составляет 46.5 мг/г. Степени извлечения ионов металлов из разбавленных ($1.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) растворов, достаточно высоки, и приближаются к 100%.

При взаимодействии эквивалентных количеств полиамина **97** с хлоридом палладия(II) и трифенилфосфином в ДМФА были выделены олигомерные комплексы «**97**- $PdCl_2$ » и «**97**- $PdCl_2$ - PPh_3 ». Нами была исследована каталитическая активность синтезированных комплексов палладия в реакции сочетания терминальных ацетиленов с арил- и винилгалогенидами (реакция Соногаширы) на примере конденсации иодбензола и фенилацетилена с образованием толана.

При введении в реакцию катализатора «**97**- $PdCl_2$ » в количестве 0.5 мол. % введения кросс-сочетания протекает за 6.5 часов при комнатной температуре с количественным выходом толана. Олигомерный комплекс «**97**- $PdCl_2$ - PPh_3 » проявляет еще большую каталитическую активность. В его присутствии в аналогичных условиях реакция завершается за 2 часа. В условиях оригинальной методики Соногаширы реакция иодбензола с фенилацетиленом завершается за 3 часа при комнатной температуре с выходом толана 90%. Достоинствами предлагаемого нами катализатора являются возможность проведения реакции в ДМФА вместо легколетучего и токсичного триэтиламина. Кроме того, гетерогенные катализаторы – макромолекулярные металлохелаты палладия – легко отделить от реакционной смеси по окончании синтеза и повторно использовать, в отличие от традиционного гомогенного катализатора реакции Соногаширы – комплекса $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$.

ВЫВОДЫ

1. Предложен новый удобный способ получения бис(азолил)алканов, в том числе – содержащих дополнительные донорные атомы в кислорода, азота, серы в линкере между гетероциклами, по реакции азолов с галогенпроизводными в суперосновной среде КОН-ДМСО.
2. Предложены селективные способы окисления азолсодержащих тиоэфиров и синтезированы первые представители азолсодержащих сульфоксидов и сульфонов.
3. Разработан новый высокоэффективный способ получения бис(3,5-диметилпиразол-4-ил)метана термической перегруппировкой солей бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана с неорганическими кислотами.
4. Синтезированы неизвестные ранее функционально замещенные пиразолсодержащие соединения, а именно 4,4'-дииод-, диэтинил- и диформил-, динитро-, диаминопроизводные, а также ряд пиразолсодержащих азометинов.
5. Показана возможность использования функциональных производных пиразолсодержащих лигандов в качестве мономеров для синтеза высокомолекулярных соединений.

кулярных соединений. Впервые получены олигомеры с фрагментами бис(пиразол-1-ил)алканов в основной цепи.

6. Предложены методы синтеза битопных лигандов с фрагментами бис(пиразол-1-ил)метана, недоступных другими путями, по реакциям пиразолов с терефталевым альдегидом и тионилхлоридом или с тетрабромпроизводными в суперосновной среде.

7. Предложен механизм взаимодействия пиразола с 1,1,2,2-тетрабромэтаном, объясняющий образование широкого набора продуктов последовательных реакций замещения и элиминирования.

8. Синтезированы пиразолсодержащие 1,2-диоли и показано, что при наличии заместителей в пиразольных циклах их взаимодействие с тионилхлоридом протекает диастереоспецифично с образованием *мезо*-форм 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанола.

9. Исследована реакционная способность 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанола в реакциях элиминирования и нуклеофильного замещения, предложены возможные механизмы реакций, объясняющие качественный состав продуктов и стереоспецифичность элиминирования, впервые получены несимметричные 1,1,2,2-тетраakis(пиразол-1-ил)этаны и трис(пиразол-1-ил)этен.

10. Показана возможность применения синтезированных органических лигандов – бис(пиразол-1-ил)алканов – в качестве полупродуктов для получения биологически активных веществ, моделей металлоферментов и компонентов электрохимических сенсоров.

11. Показано, что полиазин, содержащий фрагменты бис(пиразол-1-ил)метана, проявляет сорбционные свойства по отношению к ионам тяжелых металлов (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+}) и лантаноидов (La^{3+} , Ce^{3+} , Sm^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+}). Степень извлечения указанных ионов из разбавленных водных растворов близка к 100%. По сорбционным емкостям в отношении ионов лантаноидов исследованный олигомер значительно превосходит описанные в литературе сорбенты.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в изданиях из Перечня ВАК, патенты РФ

1. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез бис-азолилметанов на основе бензотриазола и пиразола в суперосновной среде // Изв. вузов. Сер. «Химия и хим. технол.». 2003. Т. 46. № 7. С. 66-71.
2. Бушуев М.Б., Вировец А.В., Пересыпкина Е.В., Наумов Д.Ю., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Василевский С.Ф., Лавренова Л.Г. Синтез и строение бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)метандииодокобальта(II) // Журн. структ. химии. 2005. Т. 46. № 6. С. 1141-1146.
3. **Потапов А. С.**, Хлебников А. И., Огородников В. Д. Синтез формильных

- производных 1-этилпиразола, бис(3,5-диметил-1-пиразолил)метана и азометинов на их основе // Журн. орган. химии. 2006. Т. 42. № 4. С. 569-573.
4. Schepetkin I., **Potapov A.**, Khlebnikov A., Korotkova E., Lukina A., Malovichko G., Kirpotina L., Quinn M.T. Decomposition of reactive oxygen species by copper(II) bis(1-pyrazolyl)methane complexes // J. Biol. Inorg. Chem. 2006. Vol. 11. pp. 499-513.
5. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Василевский С.Ф. Синтез мономерных и олигомерных этинилсодержащих бис(пиразол-1-ил)метанов // Журн. орган. химии. 2006. Т. 42. № 9. С. 1384-1389.
6. **Potapov A.S.**, Khlebnikov A.I. Synthesis of mixed-ligand copper(II) complexes containing bis(pyrazol-1-yl)methane ligands // Polyhedron. 2006. Vol. 25. pp. 2683-2690.
7. Лидер Е.В., **Потапов А.С.**, Пересыпкина Е.В., Смоленцев Л.И., Икорский В.Н., Хлебников А.И., Лавренова Л.Г. Синтез и структура комплекса бромид меди(II) с бис(бензотриазол-1-ил)метаном // Ж. структ. химии. 2007. Т. 48. № 3. С. 543-547.
8. **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 // Eur. J. Org. Chem. 2007. pp. 5112-5116.
9. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Огородников В.Д. Синтез битопных лигандов, содержащих фрагменты бис(пиразол-1-ил)метана // Ж. орган. химии. 2007. Т. 43. № 11. С. 1698-1702.
10. **Потапов А.С.**, Зуйкова С.А., Хлебников А.И., Огородников В.Д. Синтез некоторых производных бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана // Изв. ВУЗов. Сер. «Хим. и хим. технол.». 2007. Т. 50. № 11. С. 19-22.
11. **Potapov A.S.**, Nudnova E.A., Domina G.A., Kirpotina L.N., Quinn M.T., Khlebnikov A.I., Schepetkin I.A. Synthesis, characterization and potent superoxide dismutase-like activity of novel bis(pyrazole)-2,2-bipyridyl mixed ligand copper(II) complexes // Dalton Trans. 2009. pp. 4488-4498.
12. Домина Г.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Огородников В.Д. Синтез 1,8-бис(пиразол-1-ил)-3,6-диоксаоктана и его производных // Журн. орган. химии. 2009. Т. 45. № 9. С. 1232-1236.
13. Самарина Н.В., Домина Г.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Исследование комплексообразования ионов меди(II) с полидентатными пиразолсодержащими лигандами // Ползуновский вестник. 2009. № 3. С. 8-10.
14. Чернова Н.П., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Исследование реакций окисления 2,2'-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)диэтилсульфида // Ползуновский вестник. 2010. № 3. С. 8-10.
15. **Потапов А.С.**, Нуднова Е.А., Хлебников А.И., Огородников В.Д. Синтез и квантово-химическое исследование нитропроизводных (1,2,3-бензотриазол-1-ил)(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана // Изв. вузов. Сер. «Хим. и хим. тех-

нол.». 2010. Т. 53. № 2. С. 30-34.

16. Лидер Е.В., Пирязев Д.А., Вировец А.В., Лавренова Л.Г., Смоленцев А.И., Усков Е.М., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Структура и люминесцентные свойства комплекса хлорида кадмия(II) с бис(бензотриазол-1-ил)метаном // Журн. структ. химии. 2010. Т. 51. № 3. С. 532-537.

17. **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.

18. Каросева М.Ю., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Исследование взаимодействия пиразолсодержащих диолов с тионилхлоридом // Ползуновский вестник. 2011. № 4-1. С. 6-9.

19. **Potapov A.S.**, Nudnova E.A., Khlebnikov A.I., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V. Synthesis of New Polydentate Pyrazolyl-ethene Ligands by Interaction of 1H-Pyrazole and 1,1,2,2-Tetrabromoethane in a Superbasic Medium // J. Heterocycl. Chem. 2011. Vol. 48. pp. 645-651.

20. **Potapov A.S.**, Chernova N.P., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V., Khlebnikov A.I. Synthesis and oxidation of some azole-containing thioethers // Beilstein J. Org. Chem. 2011. Vol. 7. pp. 1526-1532.

21. **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.

22. **Potapov A.S.**, Nudnova E.A., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V., Khlebnikov A.I. Synthesis and X-Ray crystal structure of the first binuclear 1,1,2-tris(pyrazol-1-yl)ethene – zinc chloride complex // Polyhedron. 2012. Vol. 32. pp. 252-256.

23. **Potapov A.S.**, Nudnova E.A., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V., Khlebnikov A.I. Synthesis of new bitopic tetra(pyrazolyl)-ligands with neopentane and o-xylene backbones // The Scientific World Journal. Organic Chemistry. 2012. Article ID 798271. doi:10.1100/2012/798271.

24. Патент RU 2322289 С1. Олигомеры, содержащие фрагменты бис(пиразол-1-ил)метана, в качестве сорбентов ионов лантаноидов и тяжелых металлов / **А.С. Потапов**, А.И. Хлебников. – № 2006128120/15; Заявл. 02.08.06; Опубл. 20.04.08, Бюл. № 11.

25. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Способ получения бис(3,5-диметилпиразол-4-ил)метана / Заявка на патент РФ № 2011100270/04, приоритет от 11.01.2011.

Статьи в других изданиях

26. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Подходы к синтезу макромолекулярных металлохелатов на основе бис-пиразолилметанов // Ползуновский вестник. 2004. № 4. С. 10-22.

27. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Чернов М.П. Электрохимические свойства комплексов меди(II) с бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метаном в растворе и в составе угольно-пастового электрода // Ползуновский вестник. 2006. № 2-1. С. 8-12.
28. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез битопных пиразолсодержащих лигандов с ароматическим линкером // Полифункциональные химические материалы и технологии. Сборник статей. Т. 1. / Под ред. Ю.Г. Слижова. – Томск, Изд-во ТГУ, 2007. С. 201-204.
29. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Взаимодействие пиразолов с 1,1,2,2-тетрабромэтаном в суперосновной среде // Полифункциональные химические материалы и технологии. Сборник статей. Т. 1. / Под ред. Ю.Г. Слижова. – Томск, Изд-во ТГУ, 2007. С. 204-206.
30. Домина Г.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез дикарбоксильных производных хелатообразующих пиразолсодержащих лигандов // Полифункциональные химические материалы и технологии. Сборник статей. Т. 1. / Под ред. Г.Е. Дунаевского. – Томск, Изд-во ТГУ, 2008. С. 183-185.
31. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез и строение комплекса 1,1,2-трис(пиразол-1-ил)этена с хлоридом цинка // Полифункциональные химические материалы и технологии. Сборник статей. Т. 2. / Под ред. Г.Е. Дунаевского. – Томск, Изд-во ТГУ, 2008. С. 70-72.
32. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Цзидэ В. Синтез и структура комплексов нитрата меди (II) с 1,4-бис[бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метил]бензолом // Ползуновский вестник. 2008. № 3. С. 8-10.
33. Домина Г.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Цзидэ В. Синтез комплексов 1,3-бис(пиразол-1-ил)пропанов с ионами переходных металлов // Ползуновский вестник. 2008. № 3. С. 10-14.
34. **Potapov A.**, Nudnova E., Khlebnikov A. Synthesis of new bitopic tetra(pyrazolyl)-ligands with neopentane and o-xylene backbones // Proceedings of the 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2011; Sciforum Electronic Conferences Series, 2011.

Тезисы докладов

35. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И., Василевский С.Ф. Синтез диазолилметанов на основе 3,5-диметилпиразола // Материалы II Всероссийской научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 26-28 ноября 2002 г. Т. 1. – Томск: Изд-во ТПУ, 2002. С. 279-281.
36. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез комплексов производных бис-(1-пиразолил)метана с ионами переходных металлов // Материалы III Всероссийской научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 2-4 сентября 2004 г. - Томск: Изд-во ТПУ, 2004. С. 84-85.
37. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез пиразолсодержащих альдегидов и

оснований Шиффа // Химия XXI век: новые технологии, новые продукты: доклады VIII международной научно-практической конференции – КузГТУ, г. Кемерово, 2005. С. 143-145.

38. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез и реакционная способность комплексов производных бис(1-пиразолил)метана с Си(II) // Химия XXI век: новые технологии, новые продукты: доклады VIII международной научно-практической конференции – КузГТУ, г. Кемерово, 2005. С. 155-157.

39. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез бис[2-(пиразол-1-ил)]этилового эфира и его производных // Материалы IV Международной научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 11-16 сентября 2006 г. Т. 1. Томск: Изд-во ТПУ, 2006. С. 291-292.

40. **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез комплексов меди(II) с бис[2-(пиразол-1-ил)]этиловым эфиром и его производными // Материалы IV Международной научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 11-16 сентября 2006 г. Т. 1. Томск: Изд-во ТПУ, 2006. С. 292-293.

41. **Потапов А.С.**, Нуднова Е.А., Хлебников А.И. Синтез комплексных соединений и координационных полимеров на основе пиразолсодержащих мультитопных лигандов // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. В 5 т.; т. 2. М.: Граница, 2007. С. 467.

42. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез битопных пиразолсодержащих лигандов в условиях межфазного катализа // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. – Уфа: изд-во “Реактив”, 2007. С. 53.

43. Домина Г.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез 1,11-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3,6,9-триоксаундекана и его производных // Материалы Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века», г. Санкт-Петербург, 2009. С. 354.

44. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Синтез несимметричных бисазолилалканов в суперосновной среде // Материалы Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века», г. Санкт-Петербург, 2009. С. 408.

45. Нуднова Е.А., **Потапов А.С.**, Хлебников А.И. Продукты конденсации азолов с глиоксалем как синтоны для получения поли(азолил)этенев // IV Молодежная конференция ИОХ РАН. Сборник тезисов докладов. Москва, 2010. С. 152-153.

46. **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.