



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЮЖНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Н. Т. Берберова, Е. В. Шинкарь, И. В. Смолянинов,
В. П. Осипова, Д. А. Бурмистрова

Синтез и биологическая активность органических моно-, ди- и полисульфидов

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЮЖНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Н. Т. Берберова, Е. В. Шинкарь, И. В. Смолянинов,
В. П. Осипова, Д. А. Бурмистрова

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ

Монография

Ростов-на-Дону
Издательство ЮНЦ РАН
2019



УДК 547.541.138:546.221
ББК [24.235.18/.28:24.12.6.2]:24.439.5
С32

*Издание утверждено
на заседании Ученого совета ЮНЦ РАН 06.09.2019, протокол № 6*

Рецензенты: доктор химических наук, профессор О. В. Федотова (Институт химии Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского);
доктор химических наук, профессор А. В. Аксенов (Северо-Кавказский федеральный университет)

С3 Синтез и биологическая активность органических моно-, ди- и полисульфидов : монография / Н. Т. Берберова, Е. В. Шинкарь, И. В. Смолянинов, В. П. Осипова, Д. А. Бурмистрова. – Ростов-на-Дону : Изд-во ЮНЦ РАН, 2019. – 268 с. – Ил.: 28. Табл.: 20. Библиогр.: 622 назв.
ISBN 978-5-4358-0186-6

Обобщены результаты фундаментальных исследований, посвященных актуальной проблеме современной органической химии – синтезу и изучению биологической активности моно-, ди- и полисульфидов. Проведен литературный анализ современных подходов к получению органических производных серы. Рассмотрены препаративные, электрохимические, фотоиндуцируемые, микроволновые и каталитические методы формирования C-S и S-S связей в органических соединениях, а также практические аспекты применения ди- и полисульфидов, особенно в медицине. Обсуждены новые способы электросинтеза полисульфидов на основе редокс-активации сероводорода, тиолов, диалкилдисульфидов и серы в реакциях с циклоалканами и ароматическими углеводородами в мягких условиях. Представленные результаты получены в ходе исследований, финансируемых Российским научным фондом (проект № 17-13-01168).

Для научных сотрудников, занимающихся проблемами органического синтеза и химии биологически активных веществ, специалистов, работающих в области химической технологии и биотехнологии, а также для студентов и аспирантов, обучающихся по данному научному направлению.

The results of fundamental research devoted to the actual problem of modern organic chemistry – the synthesis and study of the biological activity of mono-, di-, polysulfides are summarized. A literature analysis of modern approaches to the production of organosulfur derivatives has been carried out. Electrochemical, photoinduced, microwave, catalytic and preparative methods to the formation of C-S and S-S bonds in organic compounds are studied. The practical aspects of the use of di- and polysulfides, especially in medicine, are considered. The developed new methods for the electrosynthesis of polysulfides based on the redox activation of hydrogen sulfide, thiols, dialkyl disulfides and sulfur in the reactions with cycloalkanes and aromatic hydrocarbons, proceeding under mild conditions, are discussed. Presented results obtained in the course of research funded by the Russian Science Foundation (Project № 17-13-01168).

The monograph may be used by scientific researchers dealing with the problem of organic synthesis, of the chemistry of biological active compounds, by specialists in chemical technology and biotechnology, as well as by students, postgraduate students studying in this scientific field.

УДК 547.541.138:546.221
ББК [24.235.18/.28:24.12.6.2]:24.439.5

ISBN 978-5-4358-0186-6

- © Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Осипова В. П., Бурмистрова Д. А., 2019
- © ЮНЦ РАН, 2019
- © ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ	6
1.1. Способы синтеза органических сульфидов различного строения.....	7
1.2. Методы получения симметричных и несимметричных дисульфидов	41
1.3. Применение серы в синтезе органических производных серы.....	52
1.4. Способы получения органических полисульфидов и их практическое применение....	58
1.5. Направления практического применения органических полисульфидов.....	68
2. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ МОНО- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ	86
2.1. Методы синтеза моносulfидов.....	86
2.2. Методы синтеза органических дисульфидов	93
2.2.1. Окислительное сочетание тиолов.....	93
2.2.2. Тиоалкилирование серосодержащих соединений	100
2.3. Методы синтеза и свойства органических трисульфидов	101
2.4. Элементарная сера в синтезе моно- и полисульфидов	104
3. ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ В ОРГАНИЧЕСКОЙ СРЕДЕ.....	112
3.1. Электросинтез биологически активных дициклоалкилди- и трисульфидов с участием редокс-системы H_2S-S_8	113
3.2. Редокс-активация сероводорода, тиолов и серы в электросинтезе органических ди- и полисульфидов	120
3.3. Электросинтез моно- и полисульфидов при участии металлокомплексных редокс-медиаторов окисления сероводорода в реакциях с циклоалканами.....	135
3.4. Электросинтез моно- и дисульфидов на основе циклоалканов C_5-C_8 , сероводорода и изомерных дибутилдисульфидов.....	142
3.5. Редокс-свойства и реакционная способность органических трисульфидов в реакциях с алкенами	152
4. ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СУЛЬФИДНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ	165
4.1. Серосодержащие хиноидные соединения	171
4.2. Электросинтез биологически активных тиоэфиров	174
4.3. Редокс-превращения и антирадикальная активность несимметричных тиоэфиров с редокс-активным пирокатехиновым фрагментом	179
5. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЕРЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	217
5.1. Механизм окислительного стресса, сопровождающего различные патологии, и пути его предотвращения	217
5.2. Растительные продукты – источники фармакологически активных сераорганических соединений	224
5.3. Исследование фармакологической и биологической активности модифицированных аналогов природных сераорганических соединений	238

ВВЕДЕНИЕ

Химия органических производных серы привлекает исследователей ввиду возможности широкого использования данных соединений в различных областях промышленности, сельского хозяйства и медицины. В последнее время особый интерес вызывают органические моно-, ди- и полисульфиды, которые применяют для создания лекарственных препаратов различного спектра действия и лечебных косметологических средств. Серосодержащие органические фрагменты входят в состав антибактериальных, противотуберкулезных, противоопухолевых препаратов и веществ, обладающих антиневротической, противоастматической и антиаллергенной активностью.

Особенная ценность симметричных и несимметричных полисульфидов, отличающихся строением входящих в их структуру функциональных групп, с биологической точки зрения обусловлена осуществлением ими важнейших функций в живых организмах. Органические полисульфиды (R_2S_n , $n \geq 3$) также широко используются в качестве ускорителей вулканизации, антиоксидантов и стабилизаторов в резиновых смесях, агентов для улучшения свойств топлив и смазочных масел. В свою очередь, моносουλфиды являются промежуточными продуктами в синтезе лигандов и катализаторов различного типа, а дисульфиды находят применение в качестве регуляторов синтеза эластомеров, значительно улучшая прочностные характеристики данных материалов.

В настоящий момент в синтетической органической химии большое внимание уделяется разработке эффективных и экологически безопасных процессов получения сераорганических соединений, в которых атом серы или дисульфидный «мостик» связаны с различными по строению углеводородными заместителями. Несмотря на множество известных методов получения органических моно-, ди- и полисульфидов, поиск доступных способов синтеза данных соединений остается, по-прежнему, важной задачей и интересной областью как теоретических направлений в науке, так и прикладных разработок в промышленности.

Монография продолжает многолетние исследования кафедры химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет» (под руководством д-ра хим. наук, проф. Н. Т. Берберовой), посвященные изучению новых синтетических подходов к получению органических производных серы с применением редокс-активации сероводорода, тиолов и серы.

Проблемы, решаемые творческим коллективом в настоящей монографии, связаны с проведением фундаментальных исследований в области органического электросинтеза биологически активных полисульфидов на основе широко доступных серосодержащих реагентов. Актуальность тематики многочисленных научных работ авторов обусловлена тем, что в последние годы электрохимические процессы зарекомендовали себя как путь к малоотходному, малотоннажному и высокочистому синтезу практически полезных соединений.

Основная идея заключается в применении прямых (платиновые электроды) и косвенных (с участием органических электромедиаторов; комплексов металлов с редокс-активными лигандами) способов активации серосодержащих молекул для повышения их реакционной способности при взаимодействии с циклоалканами и ароматическими соединениями. Особое внимание в монографии уделено анализу современных методов получения моно-, ди- и полисульфидов, биологической активности некоторых органических производных серы и аспектам их практического применения в различных областях химической промышленности и сельского хозяйства. Приведенные схемы химических/электрохимических превращений и механизмы реакций позволяют оценить преимущество новых разработанных методов получения органических соединений серы по сравнению с имеющимися традиционными синтетическими способами. Данный научный труд интересен, познавателен и полезен для специалистов в области электрохимии органических соединений, медицинской и прикладной химии.

Представленные в монографии результаты получены в ходе проведения исследований в рамках проекта Российского научного фонда № 17-13-01168 «Направленная S-функционализация органических соединений в синтезе биологически активных моно-, ди- и полисульфидов» и достаточно полно отражают современное положение в области электросинтеза органических соединений серы.

1. ХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ

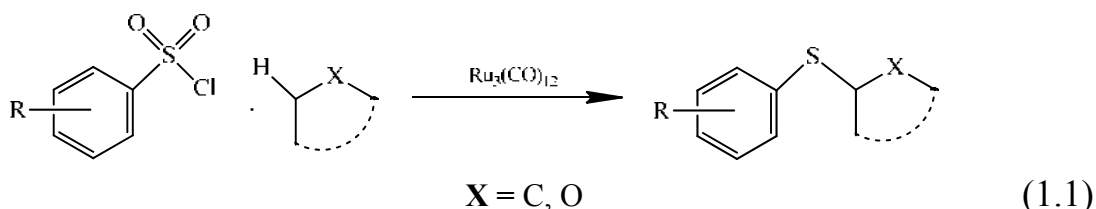
Сераорганические соединения широко распространены в природе, они встречаются повсеместно и широкомасштабно применяются в различных сферах деятельности человека. В телах живых существ органические соединения серы находятся в виде определенных незаменимых аминокислот, ферментов, коферментов, витаминов и гормонов. Коэнзим А (CoA), биотин, витамин В1, α -липоевая кислота, инсулин, окситоцин и сульфатированные полисахариды являются примерами важных природных серосодержащих соединений. Некоторые представители органических производных серы, которые содержатся в растениях (чесноке, луке, лук-порее, брокколи, капусте, редисе, спарже, грибах, горчице, трюфелях, кофе), употребляются человеком в качестве натуральных продуктов питания. Так, бис(β -хлорэтил)сульфид (или горчичный газ) является мощным химическим веществом, в то время как другие соединения серы – сульфаниламид, пенициллин и цефалоспорин, являются ценными лекарственными средствами класса антибиотиков. Серосодержащие функциональные группы входят в состав широкого спектра фармацевтических препаратов. В течение длительного времени сера сохраняет свой статус доминирующего гетероатома, входящего в состав 362 серосодержащих лекарственных средств, одобренных Food and Drug Administration (США). Синтетические органические соединения серы применяются в электронике, для получения сельскохозяйственных химикатов, красителей, компонентов смазочных масел и пищевых добавок. Сераорганические соединения также эффективно используются в промышленности в качестве реагентов для сульфидирования, повышающих активность катализатора и увеличивающих количество циклов его использования.

Сульфиды, дисульфиды и полисульфиды являются наиболее широко применяемыми серосодержащими соединениями. Известные способы получения моно-, ди- и полисульфидов достаточно многочисленны и разнообразны. В последнее время уделяется большое внимание методам синтеза сераорганических соединений, способствующим повышению экологической безопасности процесса и созданию безотходных производств, при снижении материальных и энергетических затрат на их реализацию. Фактически современный синтетический подход основан на концепции «зеленой» химии,

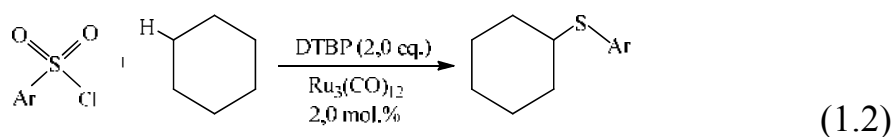
что подразумевает исключение токсичных компонентов, растворителей, достижение максимальной конверсии сырья, значительное снижение отходов и применение дешевых реагентов.

1.1. Способы синтеза органических сульфидов различного строения

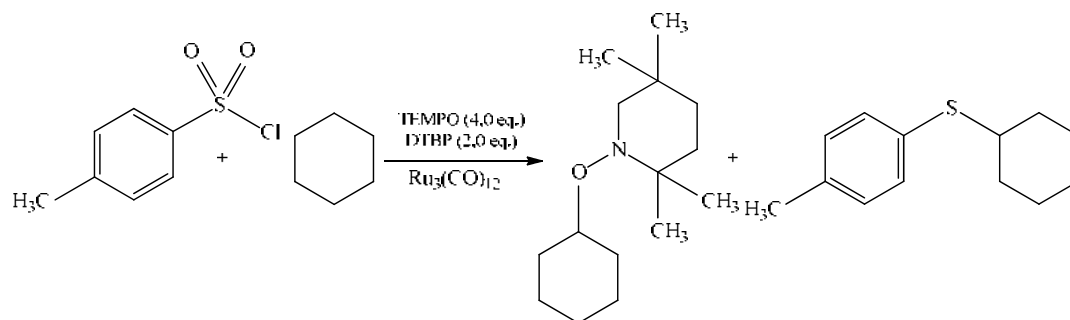
Для получения сульфидов симметричного и несимметричного строения применяют не только основные классы углеводородов (ароматические, алициклические и т. д.), но и их производные. Новый метод тиолирования циклоалканов и циклических эфиров при использовании хлоридов арилсульфония в качестве источника серы приводит к получению сульфидов с высоким выходом [1]. Реакция протекает при температуре 100 °С, в течение 12 ч, в качестве катализатора применяют $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (схема 1.1).



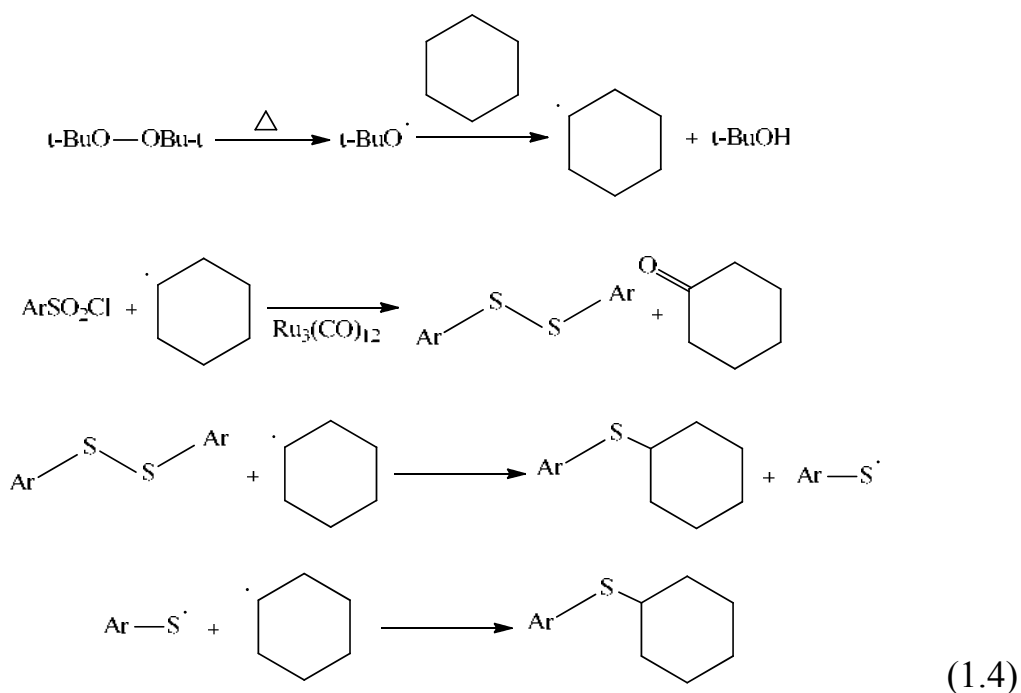
Хроматографический анализ и ЯМР-исследования подтвердили эффективность реакции, проведенной с участием циклогексана и TsCl , при использовании рутенивого катализатора, в присутствии окислителя ди-*трет*-бутилпероксида (DTBP) при температуре 100 °С, т. к. выход сульфида за 12 ч взаимодействия достигал 86 % (схема 1.2).



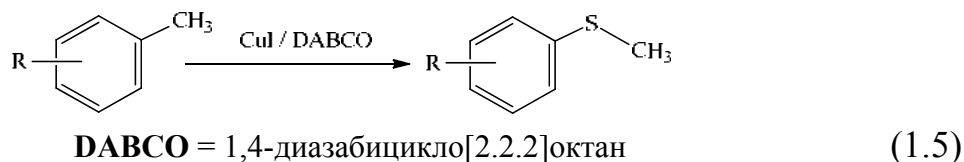
Наряду с циклогексаном достаточно успешно использовали и гомологи циклоалкана C_6 . Установлено, что циклопентан и циклооктан подвергаются аналогичным превращениям – вступают в реакции сочетания с арилсульфонилхлоридами, что ведет к получению соответствующих продуктов с умеренным выходом (до 79 %). Для подробного исследования механизма превращений проводили реакцию в оптимальных условиях – в присутствии (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксида (TEMPO), который применяется в данном синтезе как катализатор окисления и эффективно способствует реакции арилтиолирования циклоалканов циклогексильным радикалом (схема 1.3).



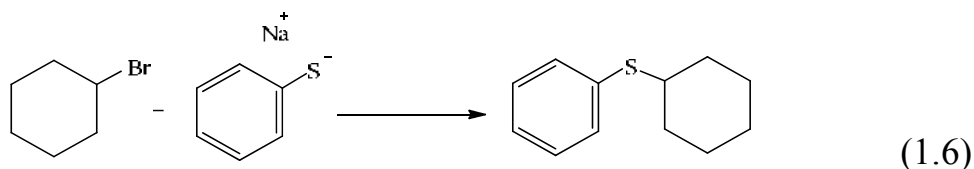
На первой стадии реакции при нагревании до 100 °С происходит разложение DTBP и образуется *трет*-бутоксильный радикал, далее генерируется алкильный радикал за счет отрыва атома водорода. В присутствии $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ аренсульфонилхлориды превращаются в целевой продукт взаимодействия дисульфида и алкильного радикала – сульфид. Разработанный подход представляет собой новый и простой путь для получения арилалкилсульфидов по радикальному механизму (схема 1.4).



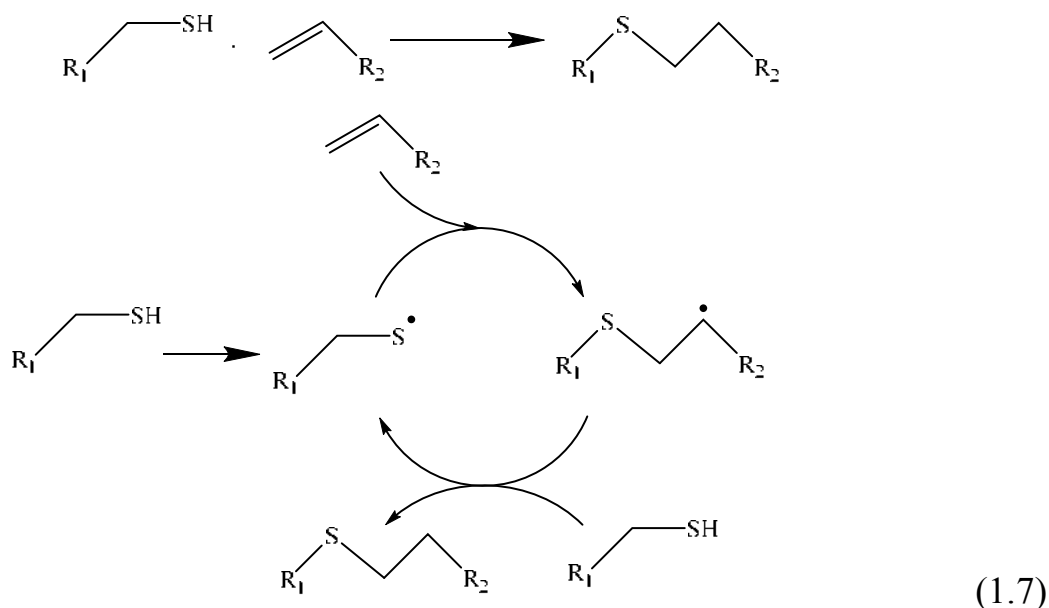
Взаимодействием арилгалогенидов с KSCN в присутствии $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и ДМАР в качестве комплексного катализатора получают симметричные сульфиды в ДМФА или полиэтиленгликоле при температуре 140 °С [2]. Каталитическая реакция метилтиолирования арил/гетероарилгалогенидов в ДМСО с образованием соответствующего сульфида [3] происходит в присутствии Cu(I) при повышенной температуре 130 °С (схема 1.5).



Получение циклоалкилфенилсульфида на основе бромзамещенных циклоалканов возможно при обработке их бензолтиолатом натрия [4]. Величина алицикла влияет на реакционную способность субстрата и, благодаря изучению геометрии промежуточных и переходных состояний расчетными методами, подтверждено, что реакция протекает по механизму S_N1 (схема 1.6).

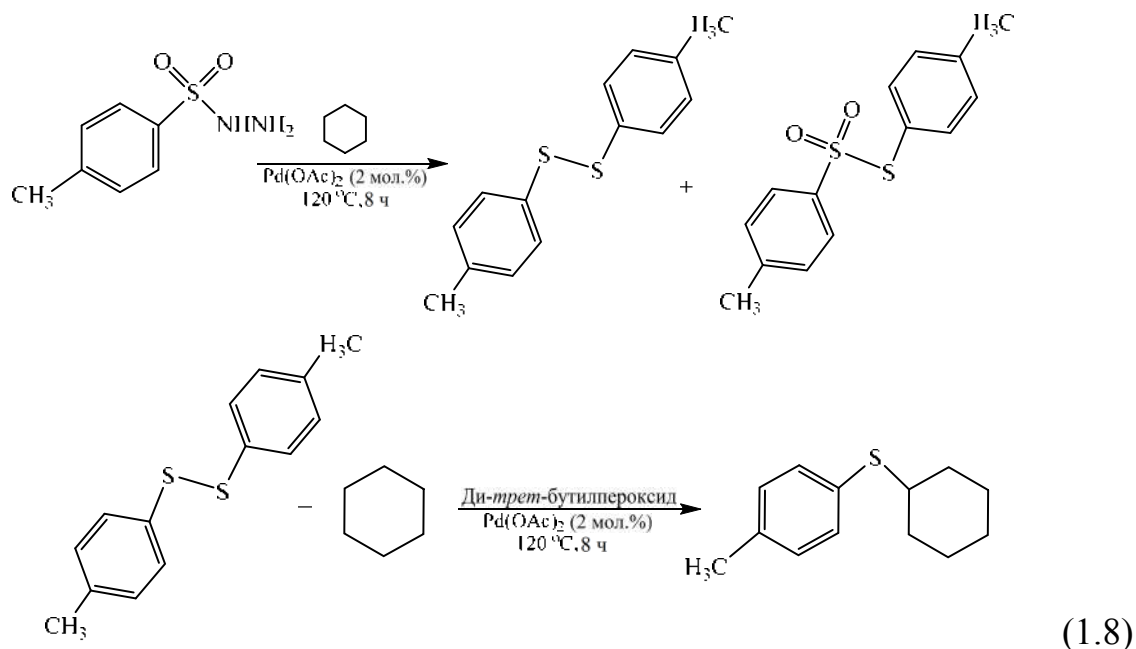


Фотохимические методы эффективно использовать для синтеза органических производных серы на основе гидрогелей, модифицированных биомолекулами, которые широко применяют в регенеративной медицине [5]. В настоящее время гидрогели нового поколения прошли апробацию в качестве материалов в офтальмологии, необходимых для создания искусственного хрусталика и стекловидного тела. Регулируя состав гидрогелей, получают разнообразные материалы и для восстановительной хирургии: искусственную кожу и органы. Способ реализуют путем проведения «фото-клик» реакции, которая подразумевает создание новых соединений из модульных элементов и протекает с высокой скоростью в водных растворах. Основной стадией является присоединение алкена к тиолу по радикальному механизму, инициируемое воздействием облучения (схема 1.7).



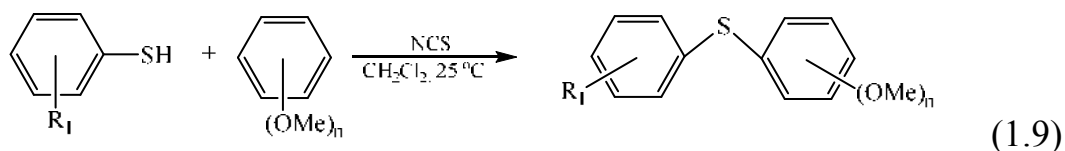
В качестве фотоинициаторов используют фенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат или ультрафиолетовое воздействие. Развитие цепи включает в себя взаимодействие алкилтиильного радикала с алкантиолом и последующее отщепление атома водорода от тиолсодержащей молекулы, что ведет к генерации нового сероцентрированного радикала.

Способ получения алкиларилсульфидов реализуется путем прямого окислительного тиолирования алканов или простых эфиров арилсульфонилгидразидами при использовании ди-*трет*-бутилпероксида в качестве окислителя [6]. Реакция катализируется ацетилацетонатом палладия при нагревании реакционной смеси до 120 °С в течение 4–8 ч. В результате С-Н связь в алканах и простых эфирах трансформируется в С-S связь, что приводит к получению сульфидов несимметричного строения с высоким выходом 93 % (схема 1.8).



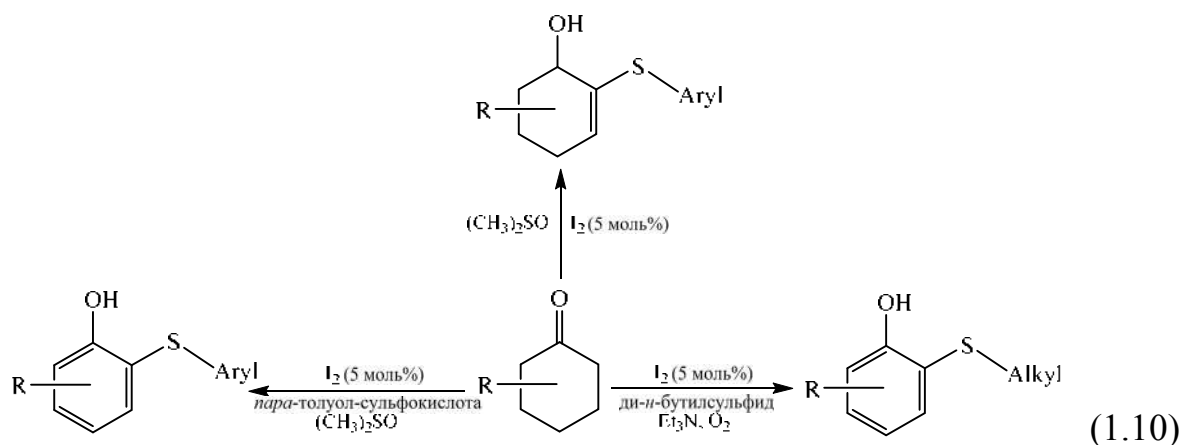
Замена заместителя при атоме серы в субстрате (например, атома галогена) на гидразильный радикал не влияет на структуру полученного продукта и механизм реакции.

Образование диарилсульфидов возможно путем прямой функционализации $C(sp^2)$ -Н связи в изомерных метоксибензолах [7]. В качестве эффективного источника атомов серы в данных превращениях используют алкил-, нитро- и галогензамещенные тиофенолы. В результате реакции получены асимметричные сульфиды с высоким выходом (схема 1.9).

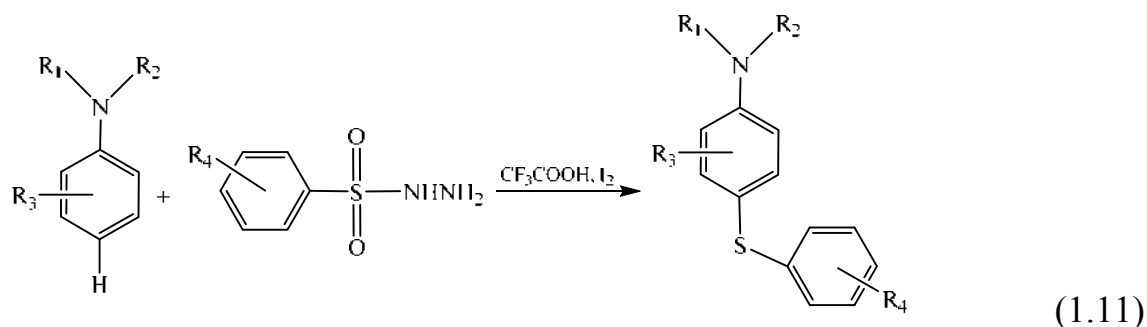


Рассмотренные реакции с применением N-хлорсукцинимида, N-бромсукцинимида и N-йодсукцинимида в хлористом метиле наиболее эффективно протекают в присутствии хлорпроизводного сукцинимида, при комнатной температуре. При увеличении концентрации N-хлорсукцинимида несимметричный сульфид образуется с наиболее высоким выходом 89 %, в то время как при использовании N-бромсукцинимида и йодзамещенного аналога выход целевого продукта реакции составляет 45 %.

Для селективного синтеза 2-сульфанилфенолов предложены катализируемые йодом реакции дегидроароматизации циклогексанонов [8]. Арил- и алкилдисульфиды используют в качестве реагентов каталитического процесса сульфанилирования, направленного на получение серосодержащих продуктов реакции с высоким выходом. В качестве окислителя применяют кислород во избежание привлечения катализаторов на основе переходных металлов. α -Сульфанилсодержащие фенолы получают с помощью каталитической окислительной системы на основе молекулярного йода из простых циклических кетонов в среде ДМСО (схема 1.10).



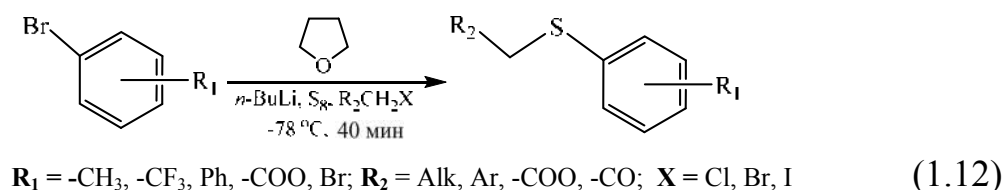
Разработанный способ синтеза тиоэфиров [9] на основе ароматических аминов посредством функционализации C(sp²)-H связи с участием йода в качестве медиатора и в присутствии трифторуксусной кислоты ведет к образованию C-S связи (схема 1.11).



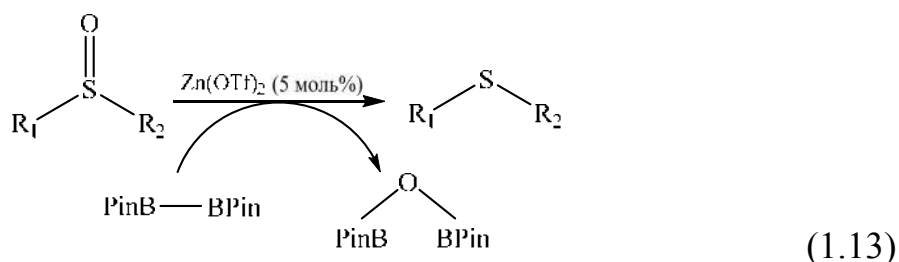
В структуре сульфонилгидразидов допускается наличие различных заместителей, например, алкильных, метоксильных, хлор-, бром- и фторгрупп. Авторами проведены реакции с участием 20-ти исходных соединений и синтезированы продукты с выходом до 93 %.

Органические несимметричные сульфиды получают, как правило, при повышенных температурах (до 400 °C) или в условиях катализа. Разработан новый простой и экономичный способ образования связи C-S путем прямой функционализации связи C(sp³)-H алканов в отсутствии металлосодержащего катализатора [10]. Использование ди-*трет*-бутилпероксида в качестве окислителя позволяет получать сульфиды с хорошим выходом путем взаимодействия дисульфидов с алканами.

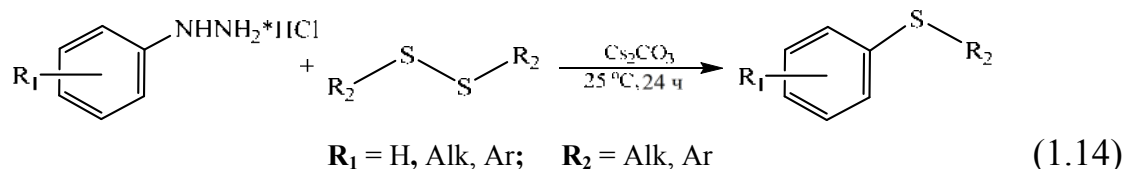
Метод получения алкиларилсульфидов из различных алкилгалогенидов и литийарилтиолатов, которые получают *in situ* путем прямого обмена атомов лития и галогена, относят к препаративно удобным способам синтеза [11]. Данный подход позволяет получить алкиларилсульфиды с высоким выходом (до 96 %) без использования катализатора, а также не требует применения нестабильных арилтиолов в качестве субстратов (схема 1.12).



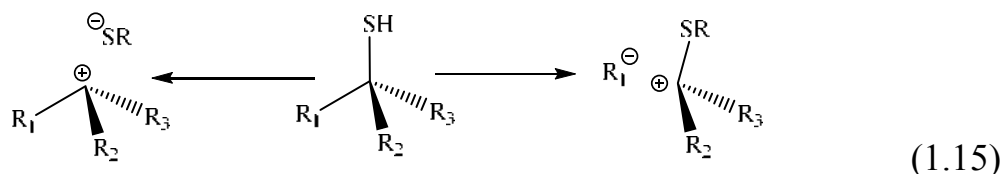
Для получения сульфидов с различными заместителями при атоме серы проводят реакцию дезоксигенирования алифатических и ароматических сульфоксидов в присутствии цинка [12]. Соединение Zn(OTf)₂ проявляет каталитическую активность при дезоксигенировании различных сульфоксидов, а 4,4,4',4',5,5,5',5'-октометил-2,2'-би-1,3,2-диоксоборолана ([B(Pin)]₂) выступает в роли восстановительного реагента. В результате проведенных экспериментальных исследований получены несимметричные сульфиды с выходом 99 % (схема 1.13).



Метод синтеза несимметричных арилсульфидов (выход 94 %), не требующий использования металлического катализатора или окислителя, основан на реакции кросс-сочетания арилгидразина и дисульфида в эквивалентных количествах, промотируемой основанием в анаэробных условиях [13] (схема 1.14).

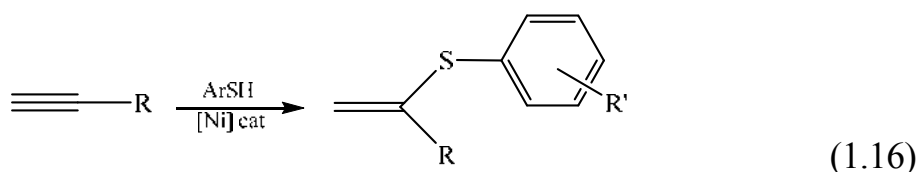


Большинство из известных способов асимметричного синтеза сульфидов на основе третичных тиолов протекают с их предварительной дополнительной функционализацией и приводят к дальнейшему использованию функциональных возможностей тиолов в той или иной форме. Наиболее перспективным является способ путем алкилирования и арилирования тиолкарбаматов с применением органических производных лития. Авторами работы [14] исследованы методы асимметричного синтеза с использованием третичных тиолов, основанные на формировании C-S связи в результате стереоселективной атаки карбокатиона сероцентрированным нуклеофилом, образующегося из молекулы исходного тиола. В качестве альтернативного варианта используют стереоселективное алкилирование, арилирование или ацилирование вторичного серосодержащего субстрата, при котором возможно генерировать четвертичный центр с образованием C-C связи (схема 1.15).



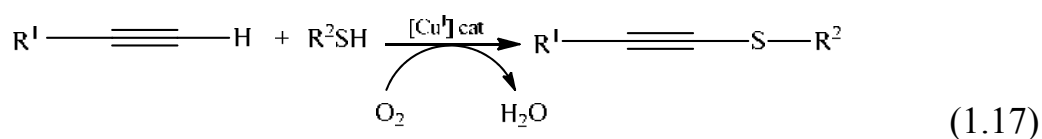
Оба альтернативных подхода ведут к получению сульфидов несимметричного строения с достаточно высоким выходом.

Эффективный способ синтеза β-винилсульфидов [15], базирующийся на использовании Ni-содержащей каталитической системы для инициирования реакции кросс-сочетания, позволяет получать несимметричные сульфиды с выходом 79–98 % (схема 1.16).

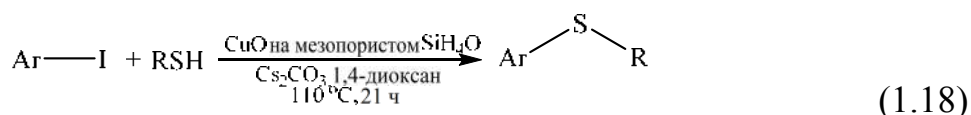


Предложенная новая каталитическая система включает ацетилацетонат никеля (II), что позволяет исключить применение органического растворителя. Реакция протекает в гетерогенных условиях, в ходе протекания основной стадии реакции алкин встраивается в группировку Ni-S за счет разрыва связи сера-металл.

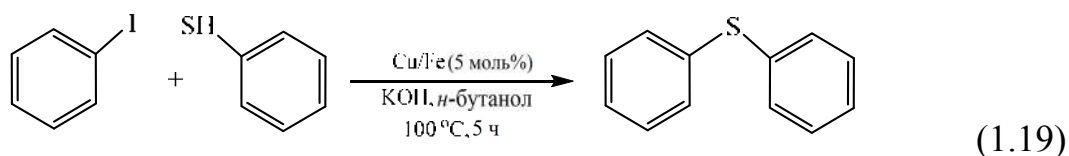
В работе [16] описан метод получения органических сульфидов с различными заместителями, основанный на способности концевых связей алкинов взаимодействовать с тиолами с образованием сульфида несимметричного строения (выход до 97 %) в результате межмолекулярного дегидрирования субстрата и реагента. В качестве катализатора реакции кросс-сочетания алкинов с тиолами в «мягких» условиях предложена Cu(I), а в роли окислителя – молекулярный кислород (схема 1.17).



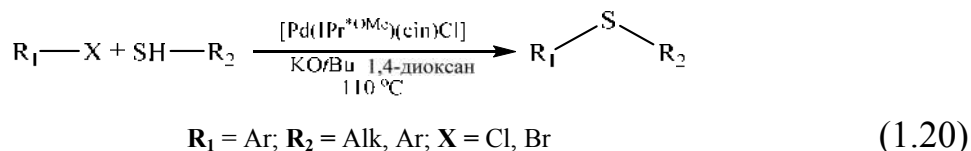
При использовании оксида меди (II), нанесенного на мезопористый адсорбент (SiH₄O), в результате реакции кросс-сочетания тиолов с арилйодидами получают сульфиды с различными заместителями при варьировании выхода от 66 до 97 % в зависимости от природы функциональных групп [17] (схема 1.18).



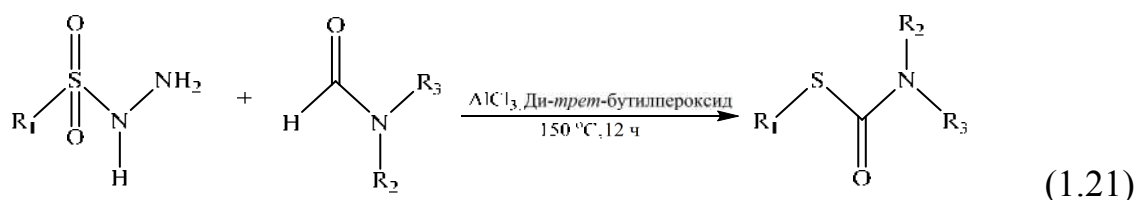
Примером применения биметаллического катализатора Cu/Fe для синтеза диарилсульфидов (выход до 91 %) является взаимодействие арилгалогенидов с тиолами, протекающее через промежуточную стадию получения дисульфида при температуре 100 °C [18] (схема 1.19).



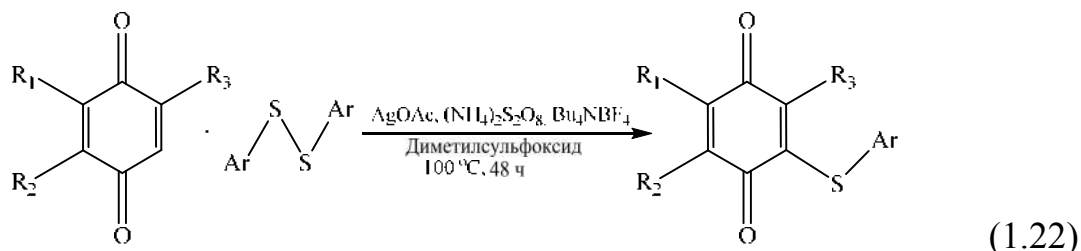
Каталитический способ получения сульфидов [19], основанный на реакции кросс-сочетания неактивированных арилгалогенидов с алкан- и аргентиолами, реализуется при участии комплекса на основе N-гетероциклического карбена и палладия (Pd-[Pd (IPr-OMe)(cin)(Cl)]) с высокой активностью (схема 1.20).



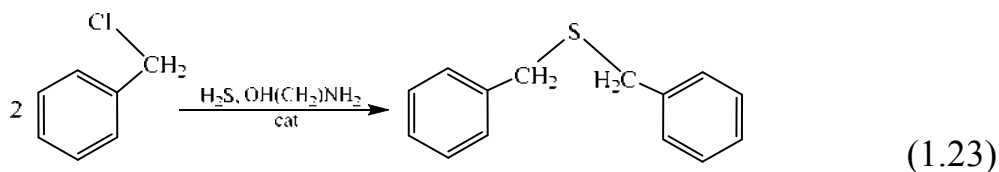
Для проведения функционализации С-Н связи ацильной группы в арил-сульфонилгидразинах предложен каталитический способ, включающий промотирование реакции с применением сильного окислителя – ди-*трет*-бутилпероксида [20]. В результате взаимодействия происходит образование С-S связи, что способствует эффективному синтезу S-арилтиокарбаматов при повышенной температуре (схема 1.21).



Взаимодействие хинонов с арилдисульфидами при соотношении 0,6:1 в присутствии ацетата серебра в качестве катализатора ведет к получению хинониларилтиоэфиров [21]. В роли окислителя использовали различные соединения: $(NH_4)_2S_2O_8$, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан и Bu_4NBF_4 . Выход сульфидов смешанного типа при комнатной температуре в ДМСО достигал 88 % (схема 1.22).



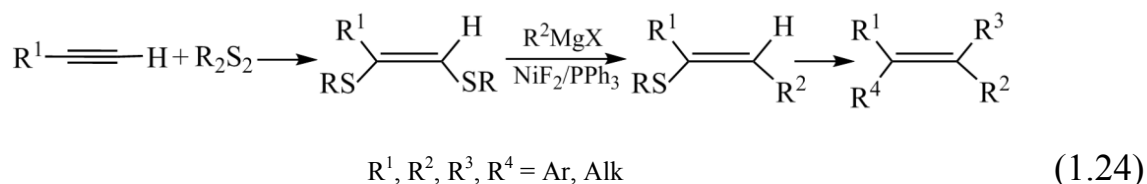
Метод получения дибензилсульфида на основе бензилхлорида требует применения H_2S в качестве сульфидирующего агента и моноэтаноламина для создания условий жидкофазного катализа [22] (схема 1.23).



Варьируемыми параметрами синтеза являются: молярное соотношение бензилхлорид/сульфид и моноэтаноламин/сульфид, температура и концен-

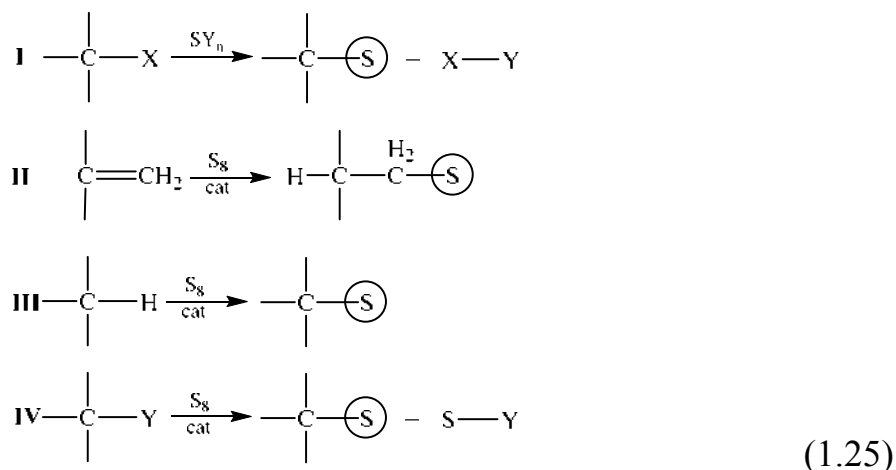
трация катализатора. Несмотря на различные условия проведения реакции, конверсия бензилхлорида и селективность реакции по направлению образования дибензилсульфида остаются постоянными. Проведенные исследования выявили максимальную степень превращения бензилхлорида (100 %) в серосодержащий продукт реакции и наибольшую селективность по дибензилсульфиду (95,2 %) при температуре 353 К, концентрации катализатора 0,14 кмоль/м³, мольных соотношениях бензилхлорид/сульфид – 2,8:1 и моноэтаноламин/сульфид – 3,7:1.

В работе [23] предложен эффективный метод синтеза (Z)-виниловых сульфидов посредством высокорегео- и стереоселективной реакции (Z)-1,2-бис(арил(алкил)тио)алкенов и реактивов Гриньяра в присутствии Ni-содержащего катализатора (схема 1.24).



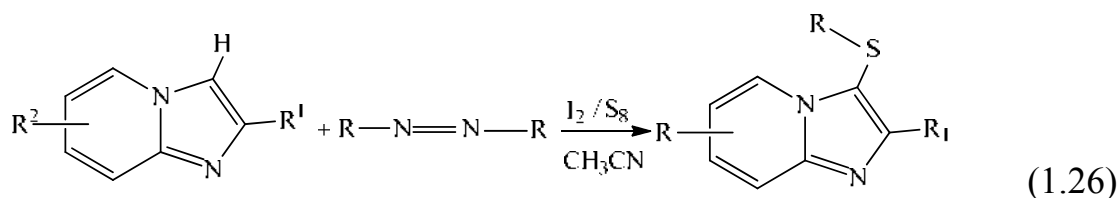
(Z)-Виниловые сульфиды являются важными промежуточными соединениями в синтезе три- и тетразамещенных алкенов, которые представляют собой строительные блоки для создания лекарственных средств и качественных современных материалов. Органические сульфиды удастся превратить далее в диарил(алкил)дисульфиды (выход ≈ 95 %) с использованием H₂O₂ в качестве окислителя. Достоинством разработанного метода синтеза является снижение негативных выбросов органических производных серы и повышение экологической безопасности данного синтетического подхода.

В синтезе органических соединений серы эффективными катализаторами являются комплексы родия, они ускоряют реакцию присоединения алкилтиильных групп к ненасыщенным соединениям, участвуют в реакции функционализации С-Н связи путем замещения водорода с использованием в качестве сульфидирующего агента элементной серы [24]. Комплексы родия расщепляют S-S связь и позволяют вводить SR-группы в различные органические соединения, включая алкины, изонитрилы, имины, дифосфины, с целью получения тиофосфинитов, 1-алкилтио-1-алкинов, тиоэфиров, аллилсульфидов и дисульфидов. Существует несколько вариантов реакций (I-IV), протекающих с участием данного типа катализаторов (схема 1.25).

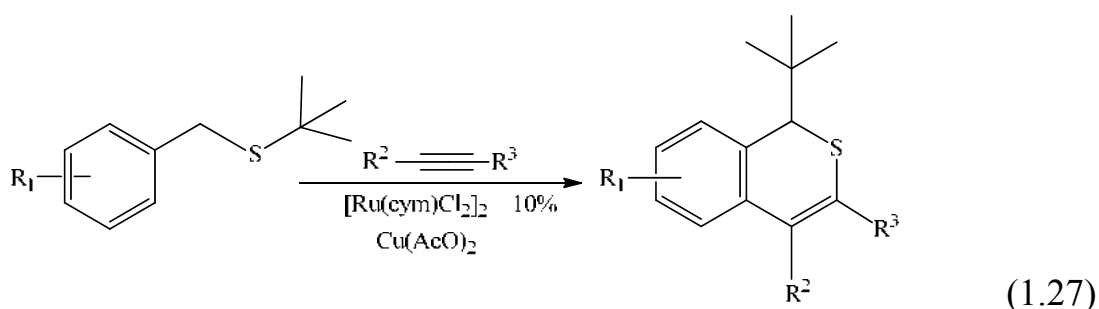


Впервые авторами работы [25] проведен синтез симметричных сульфидов с помощью оксованадиевого комплекса, содержащего L-цистеин (CysVO), нанесенный на мезопористый диоксид кремния MCM-41. Полученный гетерогенный катализатор зарекомендовал себя достаточно эффективным в процессах окисления различных сульфидов в сульфоксиды в присутствии окислителя – H_2O_2 при комнатной температуре. Катализатор удобен для промышленного применения, т. к. способен участвовать в последовательных циклах «реакция-регенерация» (≈ 7) без значительной потери каталитической активности, что делает его перспективным с экологической точки зрения.

Диалкилазосоединения являются эффективными источниками алкильных радикалов в процессе прямой алкилсульфидирования имидазопиридинов с участием элементарной серы в отсутствие металлических катализаторов [26]. Йод – недорогой и доступный реагент, выступающий катализатором реакции алкилсульфидирования при температуре 100 °С. Йод оказывает значительное влияние на связывание цианоалкильных радикалов, благодаря чему процесс сульфидирования происходит более эффективно. Сульфидирование С-Н связи в имидазопиридинах дает ряд разнообразных его производных, содержащих цианоалкилтиогруппу. Данные соединения образуются за счет генерирования различных четвертичных цианоалкильных радикалов в присутствии элементарной серы. Цианогруппу возможно модифицировать и дополнительно подвергать конденсации с 2-аминотиазолом, что ведет к получению гетероциклических амидов. В результате проведения трехкомпонентной реакции в среде ацетонитрила образуются асимметричные сульфиды с выходом до 85 % (схема 1.26).

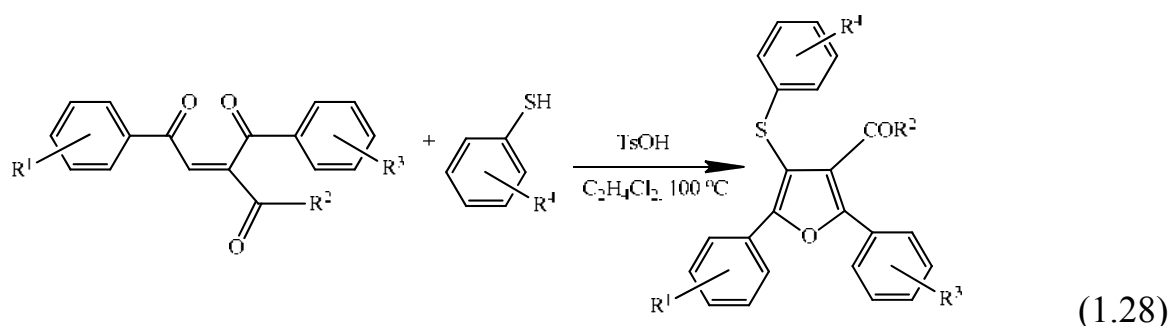


В процессе окислительного сочетания бензилтиоэфиров с алкинами [27], катализируемом Ru(II), при температуре 60 °С формируются (1*H*)-изотиохромены с выходом 30–96 % (схема 1.27).



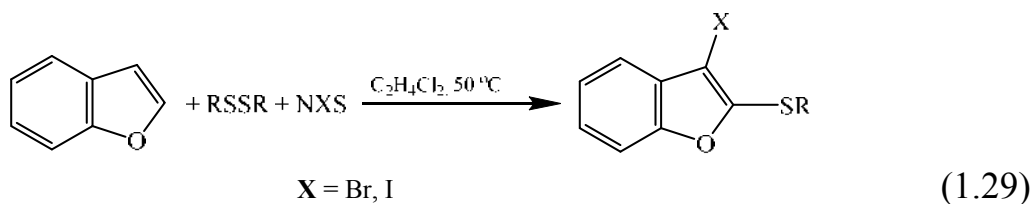
В качестве субстратов используют различные бензил(*трет*-бутил)тиоэфиры. Реакция протекает путем S-направленной активации C-H связи в *орто*-положении арильного кольца. Рутений способствует 1,2-тио-Виттига перегруппировке *трет*-бутильной группы с последующим восстановительным элиминированием в присутствии гексафтор-2-пропанола, посредством образования C-S связи между анионной формой сульфида и атомом углерода, при котором находится винильная группа.

Большой интерес представляют сульфиды, содержащие гетероциклические фрагменты, ввиду их повышенной биологической активности из-за наличия в структуре нескольких различных гетероатомов. Синтез сульфидов халькогенизированных фуранов на основе 1,4-ендионов $[-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-]$ и тиолов проводят без использования металлосодержащих катализаторов [28]. Процесс основан на реакции Михаэля/Паала-Кнорре: тиол взаимодействует с 1,4-ендионами в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфоновой кислоты (схема 1.28).



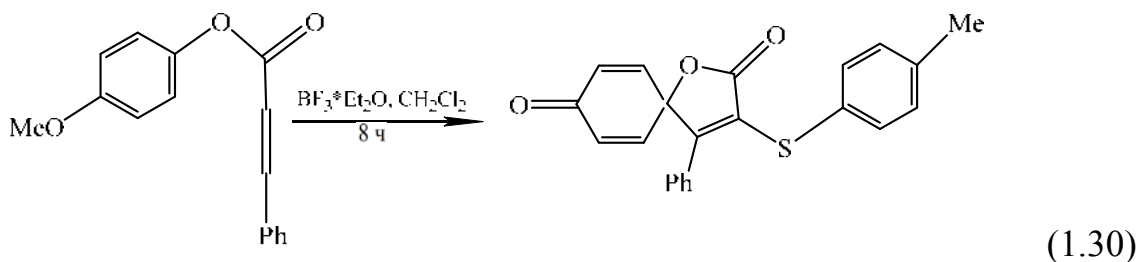
Реакция основана на присоединении тиолов к 1,4-енедионам с образованием новой C-S связи и последующим внутримолекулярным дегидратационным элиминированием, что ведет к получению гетероциклических сульфидов с выходом 50–99 %. В описанных превращениях возможно использовать широкий спектр субстратов и синтезировать сульфиды различного строения с высоким выходом.

Способ прямого галосульфенилирования бензо[*b*]фуранов [29] реализуется путем трехкомпонентной реакции при использовании коммерчески доступных дисульфидов и N-галосукцинимидов с целью получения 3-галоген-2-тиобензо[*b*]фуранов (выход 52–93 %) (схема 1.29):



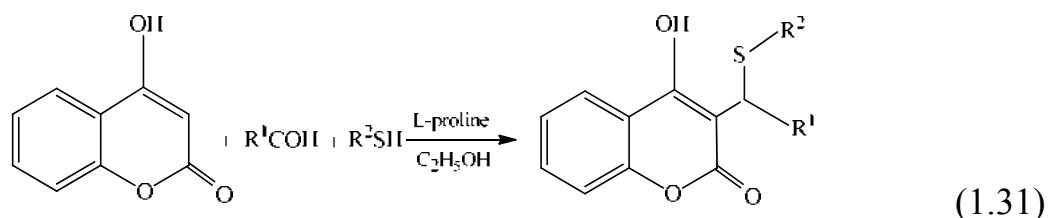
Наличие заместителя в бензо[*b*]фурановом кольце делает пригодным полученный продукт реакции для дальнейших синтетических превращений, расширяя разнообразие спектра практически полезных серосодержащих соединений.

Примером получения гетероциклических сульфидов является предложенный способ синтеза 3-сульфенилированных кумаринов [30] в хлористом метиле, проводимый посредством электрофильной циклизации арильных алкиноатов в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с применением N-сульфанилсукцинимидов (схема 1.30).



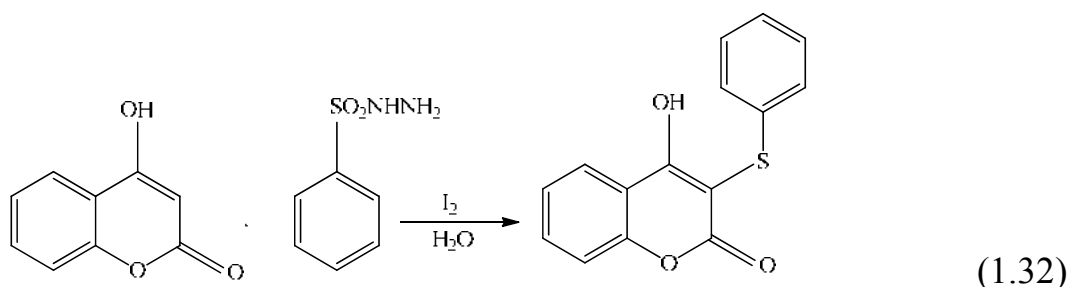
Данный способ циклизации арилалкиноатов позволяет получать 3-сульфенилированные кумарины с выходом 65–87 %. Стабильные и доступные N-сульфанилсукцинимиды в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ выступают в качестве электрофилов для индуцирования электрофильной циклизации алкиноатов.

Синтез функционализированных 4-гидрокси-3-тиометилкумаринов с участием альдегидов, тиолов и 4-гидроксикумарина катализируют L-пролином в этаноле, при комнатной температуре [31]. Посредством одностадийной трехкомпонентной реакции образуются сульфиды асимметричного строения – производные 4-гидрокси-3-тиометилкумарина с выходом 38–83 % (схема 1.31).

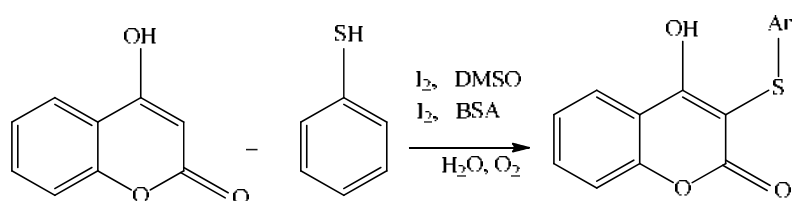


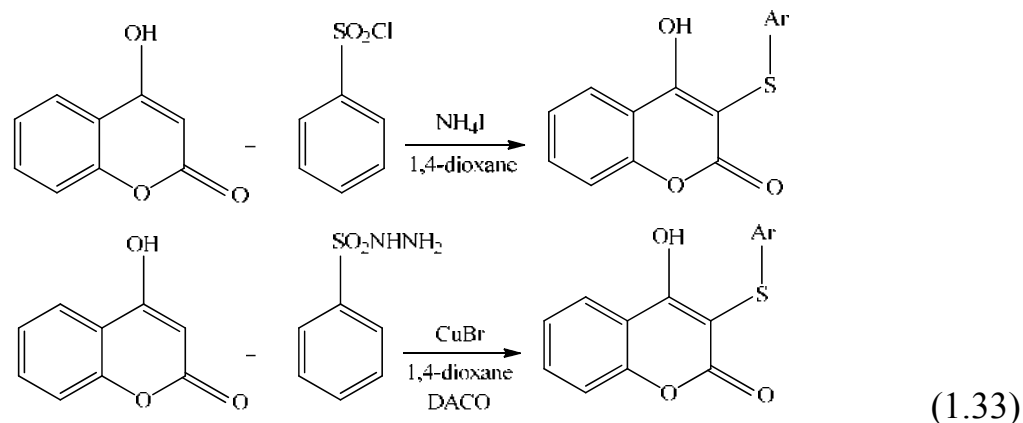
$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 2,4-MeOPh, 4-MeClPh, 4-BrPh, 4-OHPh, 4-CNPh, 4-NO}_2\text{Ph, 4-FPh, 2-ClPh, 2-BrPh, 2-NO}_2\text{Ph, 2-нафтаген, циклогексан, пропилен, 2-тиофен, 2-пиридил};$
 $\text{R}^2 = \text{Et, Pr, HOCH}_2\text{CH}_2, \text{PhCH}_2, o\text{-ClPhCH}_2, \text{Ph, } o\text{-ClPh, } o\text{-BrPh, } p\text{-MePh, } p\text{-OMePh, } p\text{-ClPh, } p\text{-BrPh, 2-нафтаген}$

Предложенный эффективный подход к получению сульфенилированного 4-гидроксикумарина в мягких условиях не требует использования металлсодержащих катализаторов [32]. Реакция региоселективного сульфенилирования 4-гидроксикумарина с арилсульфонилгидразидом протекает в присутствии йода в дистиллированной воде при комнатной температуре с образованием сульфидов смешанного типа (схема 1.32).

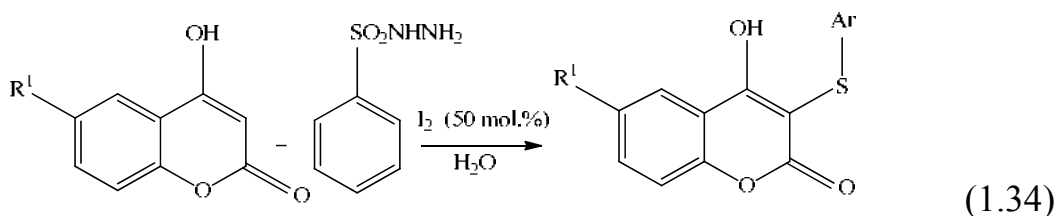


Ряд аналогичных взаимодействий 4-гидроксикумаринов с ароматическими серосодержащими соединениями (тиофенолом, арилсульфонилхлоридом и арилсульфонилгидразидом) реализован в неводной среде (бис(триметилсилил)ацетамиде (BSA), в 1,4-диазацикло[2,2,2]октане (DACO), 1,4-диоксане или диметилсульфоксиде) (схема 1.33).

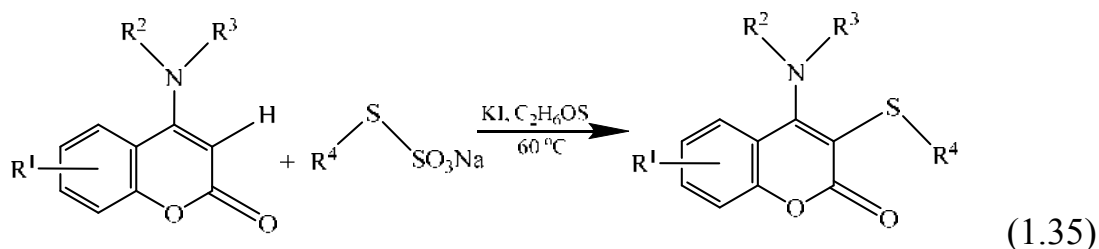




Настоящий подход при повышении температуры до 100 °С и увеличении содержания йода до 50 % мол. позволил получить спектр сульфенилированных производных замещенных 4-гидроксикумаринов с различным выходом (62–93 %) в зависимости от функциональных групп в субстрате и реагенте (схема 1.34).

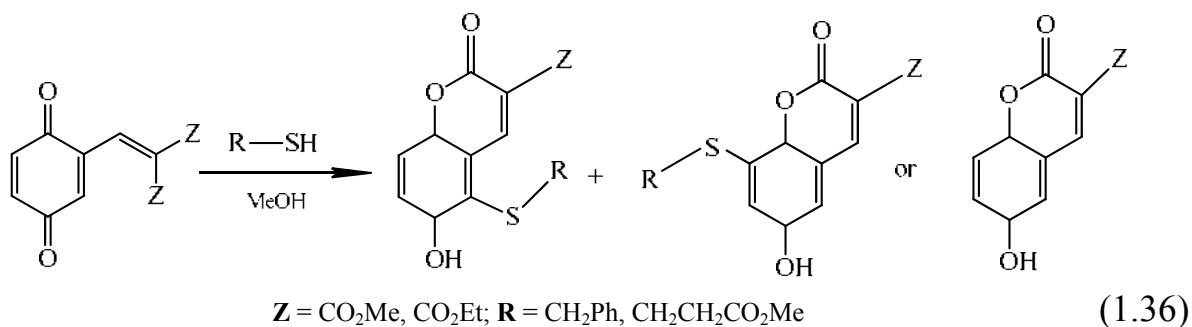


Введение S-функции в гетероциклические соединения лежит в основе перспективного и экологически безопасного процесса региоселективного сульфенилирования 4-анилинокумаринов солями Бунте, катализируемого KI [33]. Реакция протекает в отсутствии металлсодержащих катализаторов, в ДМСО, при небольшом нагревании, что обеспечивает получение широкого спектра сульфенилированных 4-анилинокумаринов с высоким выходом 63–97 % (схема 1.35).

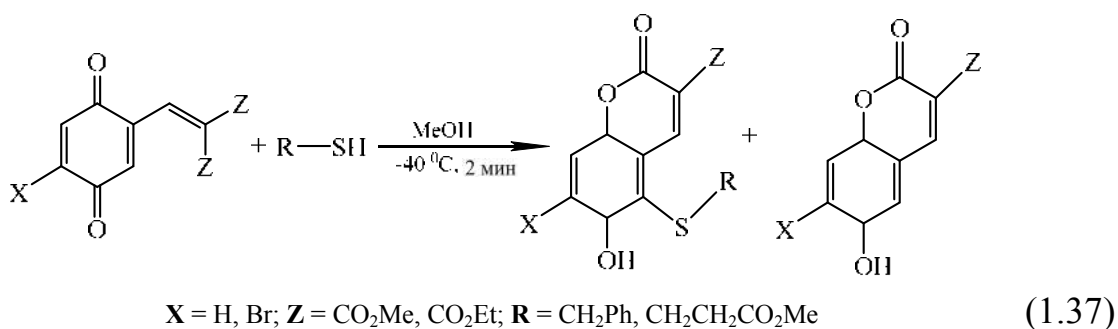


Синтезированные соединения обладают потенциальной биологической активностью, т. к. содержат в структуре два гетероатома (серу и азот). Данный метод расширяет возможности использования солей Бунте для синтеза серосодержащих производных кумарина путем образования C-S связи.

Способ синтеза аурилсульфидов кумарина на основе реакции тиолов с алкенил-*пара*-бензохинонами, которые предварительно получают из алкениленов, реализуется по реакции Михаэля при пониженной температуре ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) с последующей циклизацией [34] (схема 1.36).



Процесс протекает в метаноле региоселективно, с высокой скоростью, при этом образуется смесь продуктов реакции (замещенный кумарин и соответствующий сульфид) с выходом до 70 % (схема 1.37).



В условиях микроволнового облучения (МВО) проводят синтез биологически активных кумарин-тиазолиновых соединений [35], структура которых охарактеризована с использованием элементного и спектроскопического анализа, а также метода дифракции рентгеновских лучей на монокристалле (рис. 1.1).

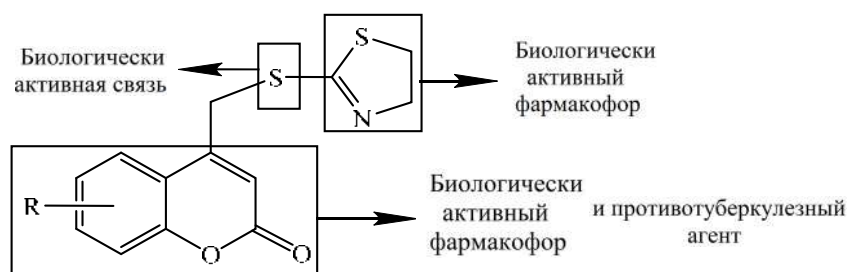
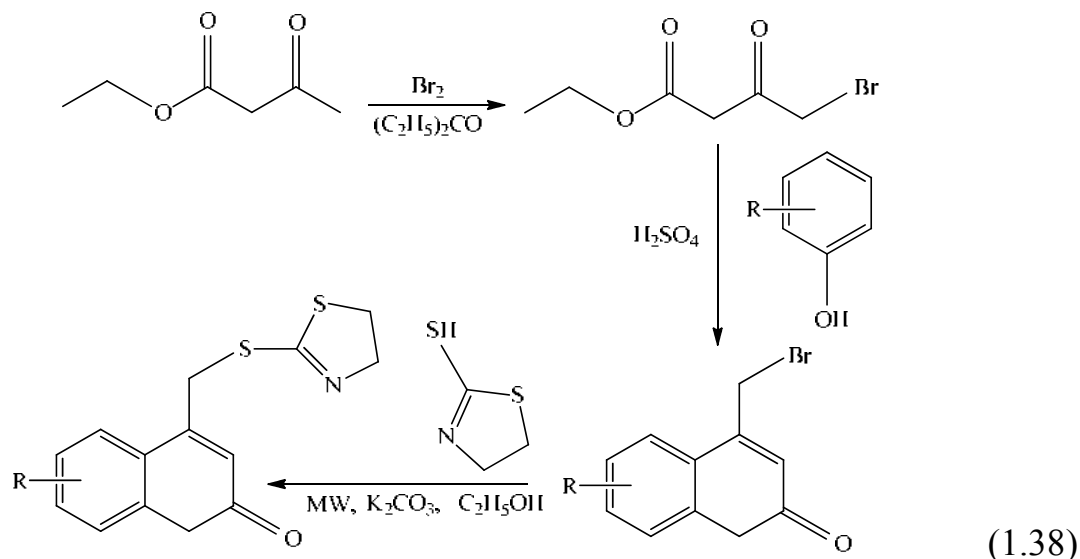


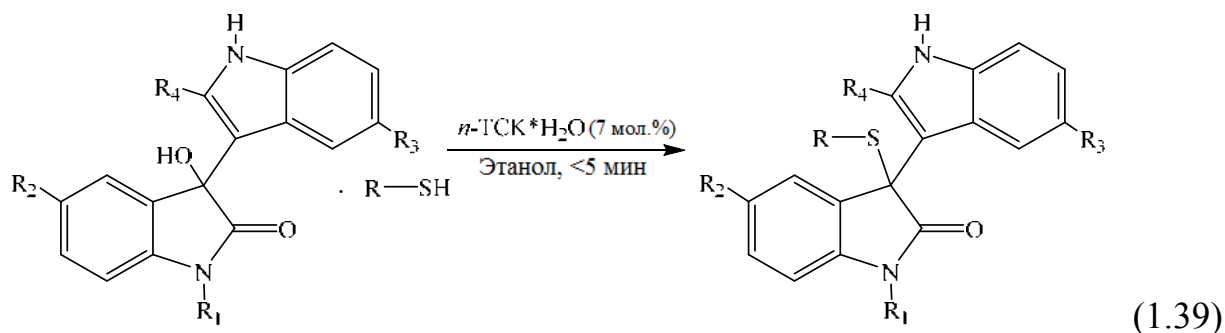
Рис. 1.1. Структура гетероциклических сульфидов, полученных на основе замещенных кумаринов

Конденсация эквимольных количеств 4-бромметилкумарина и 4,5-дигидротиазол-2-тиола в безводном K_2CO_3 приводит к получению производных 4-[(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-илтио)метил]-2Н-хромен-2-онов в среде этанола (схема 1.38).



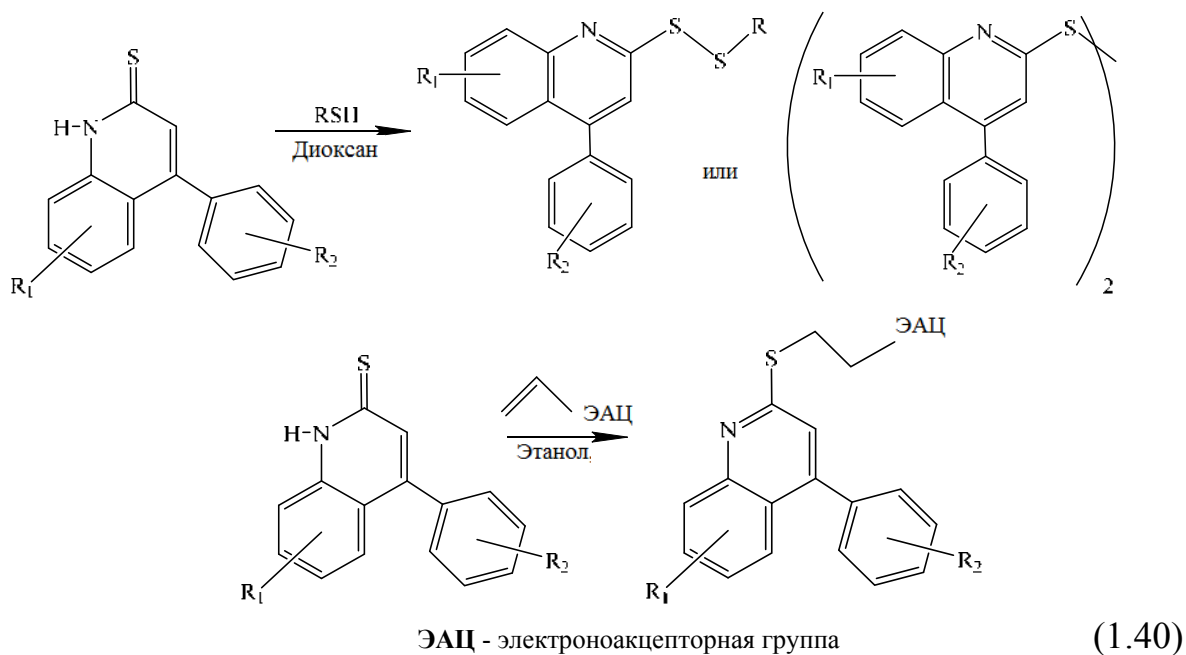
На основании полученных результатов сделан вывод, что микроволновый подход (100 Вт, 55 °С, 5–9 мин облучения) обеспечивает наиболее быстрый результат – высокий выход продуктов (81–91 %) по сравнению с традиционным методом синтеза (61–75 %). Наиболее заметным достижением условий МВО является скорость реакции 5–9 мин, которая в 90–120 раз быстрее по сравнению с обычным химическим методом. Синтезированные соединения оказались интересными для дальнейшего изучения с точки зрения основных представителей нового класса потенциальных противотуберкулезных лекарственных препаратов.

В работе [36] рассмотрены данные экспериментальных и теоретических исследований региоселективной функционализации 3-гидроксибисиндолов с участием алкан- и аргентиолов. Предложенный подход позволяет получать функционализированные по положению С-3 серосодержащие продукты реакции с выходом до 96 % (схема 1.39).



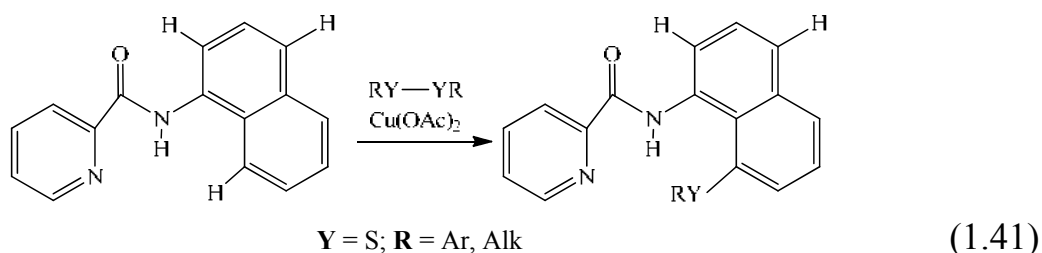
Катализируемая *n*-толуолсульфоновой кислотой ((*n*-ТСК)·H₂O) реакция сульфенилирования производных 3-гидроксисиндола проводится при комнатной температуре с образованием 2Н-индол-2-она как промежуточного соединения. Полученные экспериментальные данные подтверждаются результатами теоретических расчетов изученных превращений и подтверждают механизм S_{N1} реакции сульфенилирования 3-гидроксисиндолов.

Хемоселективное конструирование C-S и S-S связей посредством реакции Михаэля сочетания хинолин-2-тионов с тиолами контролируется природой растворителя [37] (схема 1.40).



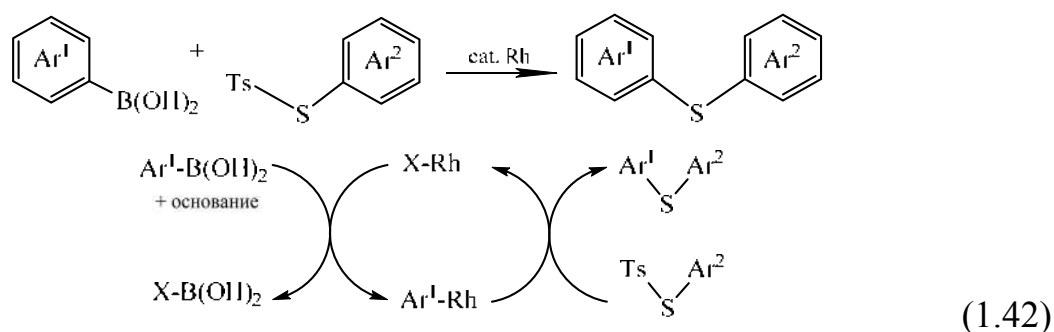
Используемый для оценки хемоселективного строения C-S и S-S связей процесс на основе хинолин-2-тионов и α, β-ненасыщенных карбонильных соединений реализуется в мягких условиях, катализируется K₂CO₃ в различных растворителях. Связь C-S показала лучшую хемоселективную устойчивость в этаноле (выход продуктов реакции до 90 %), а S-S связь в 1,4-диоксане (выход соединений до 80 %). Таким образом, на выход и соотношение продуктов реакции значительное влияние оказывает природа растворителя.

В исследовании [38] предложен способ прямого селективного сульфенилирования 1-нафтиламинов с участием дисульфидов, катализируемый медью и приводящий к образованию продуктов с выходом до 87 % (схема 1.41).



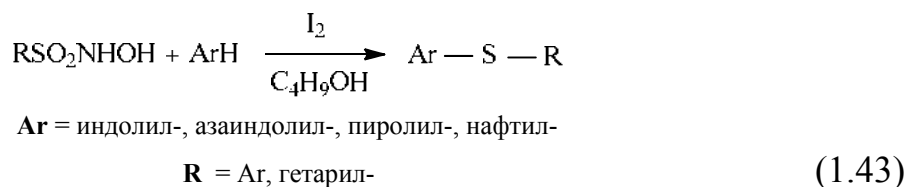
Прямое C-H – сульфенилирование 1-нафтиламинов дисульфидами предполагает использование в роли катализатора сравнительно недорогой органической соли – $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. В качестве окислителя применяется кислород воздуха. Реагентами для сульфенилирования, протекающего с высокой региоселективностью, выступают доступные диарил-(диалкил-)дисульфиды. Благодаря наличию различных функциональных групп полученные продукты реакции – 8-сульфенил-1-нафтиламины являются перспективными препаратами ввиду широкого спектра биологической активности.

Различные диарилсульфиды, в т. ч. гетероарил- и азотсодержащие сульфиды, успешно получают в ходе эффективной S-функционализации арилтиосульфонатами [39]. Доступность исходных реагентов и субстратов, возможность дальнейшего превращения образующихся сульфидов с получением широкого спектра сероорганических соединений подтверждают перспективность разработки предложенного метода синтеза (схема 1.42).



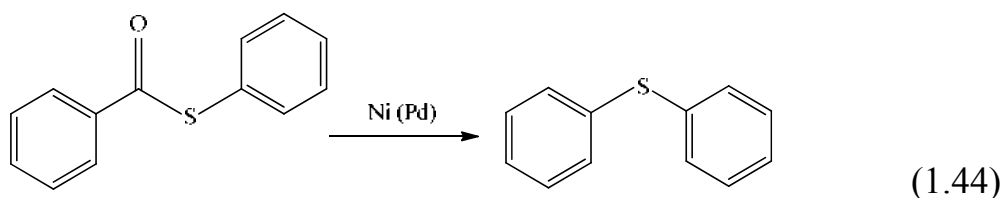
Сульфиды образуются при проведении реакции в метаноле при 50 °C (или комнатной температуре) с использованием родиевого катализатора (5–10 % мол. Rh), представляющего собой комплекс металла, координированного циклооктадиеном. Взаимодействие происходит в присутствии фосфата калия или более слабых оснований – карбоната калия (фторида цезия). Таким образом, авторами разработанный способ получения сульфидов различного строения на основе реакции деборилтиолирования бориларенов с использованием тиосульфонов отличают мягкие условия. Данный подход позволяет значительно расширить область применения диарилсульфидов, а также использовать его для синтеза сульфидов с гетероциклическими заместителями.

Установлена возможность использования N-гидроксисульфонамидов в качестве новых сульфенилирующих агентов [40], которые эффективны для функционализации ароматических соединений в присутствии N-гидроксисукцинимид (30 % мол.) в бутаноле при температуре 120 °C и при действии молекулярного йода (10 % мол.) (схема 1.43).



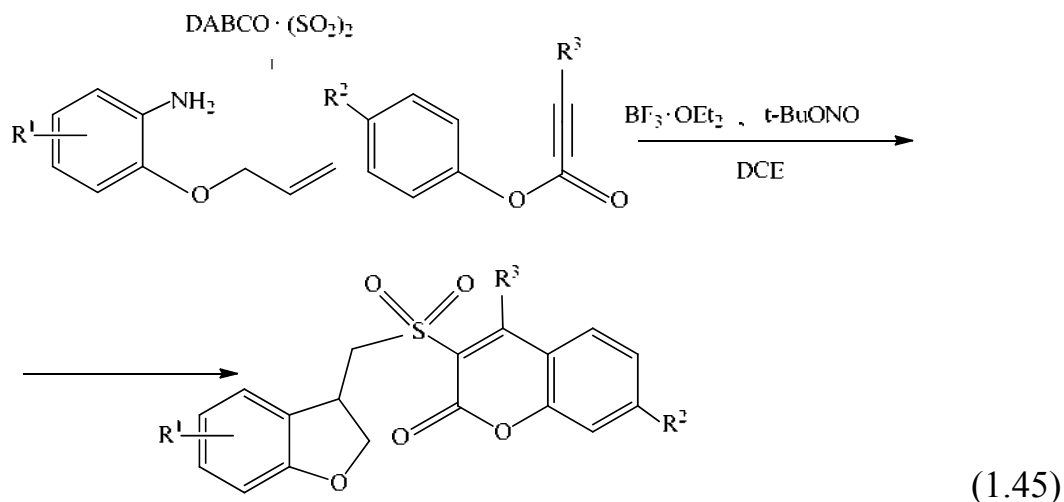
N-гидроксисульфонамиды вступают в реакцию сульфенилирования с производными индолов, N-метилпиррола и 2-нафтола. Синтез проводят в присутствии каталитических количеств йода и N-гидроксисукцинимиды, что дает возможность получать с высокой региоселективностью структурно разнообразные сульфиды (выход 56–99 %).

Катализируемое палладием или никелем химическое превращение [41] основано на реакции декарбонилировании серосодержащего ароматического соединения для получения органических сульфидов симметричного строения (схема 1.44).

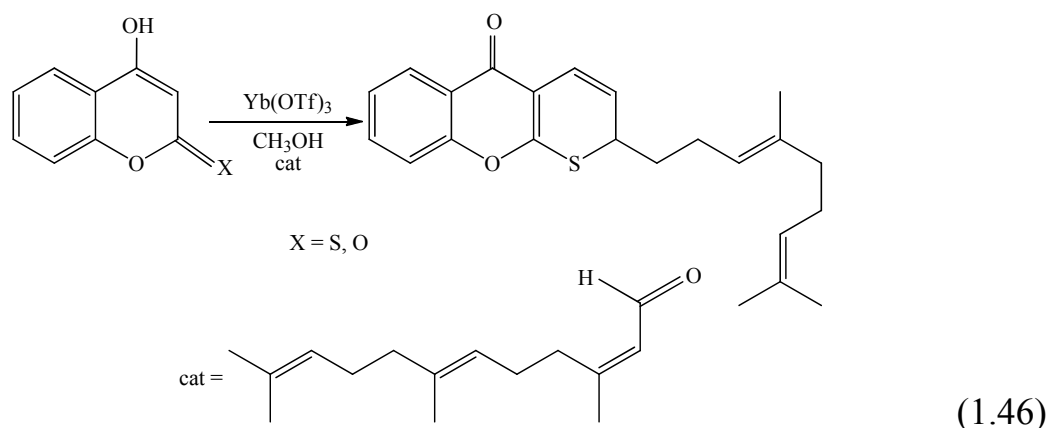


Каталитическая реакция декарбонилирования C-S связи протекает при повышенной температуре с использованием катализаторов на основе Pd (выход продукта реакции составляет 19–78 %) или Ni (выход 85–99 %). Данный способ удобно применять для создания диарильных, арилалкильных и гетероциклических органических сульфидов, обладающих высокой биологической активностью.

Синтез 3-(((2,3-дигидробензофуран-3-ил)метил)сульфонил)кумаринов проводят с участием 2-(аллилокси)анилинов, диоксида серы и арилпропиолатов [42]. В ходе взаимодействия *in situ* генерируется 2-(аллилокси)арильный радикал, который подвергается внутримолекулярному превращению с образованием двойной связи, способствующей получению промежуточного алкильного радикала. Дальнейшее введение диоксида серы приводит к образованию алкилсульфонильного радикала. Последующая комбинация с арилпропиолатами обеспечивает получение производных дигидробензофурана и кумарина за счет радикальной циклизации и перегруппировки с последующим получением сульфида, легко окисляющегося в сульфоксид при температуре 60 °C (схема 1.45).

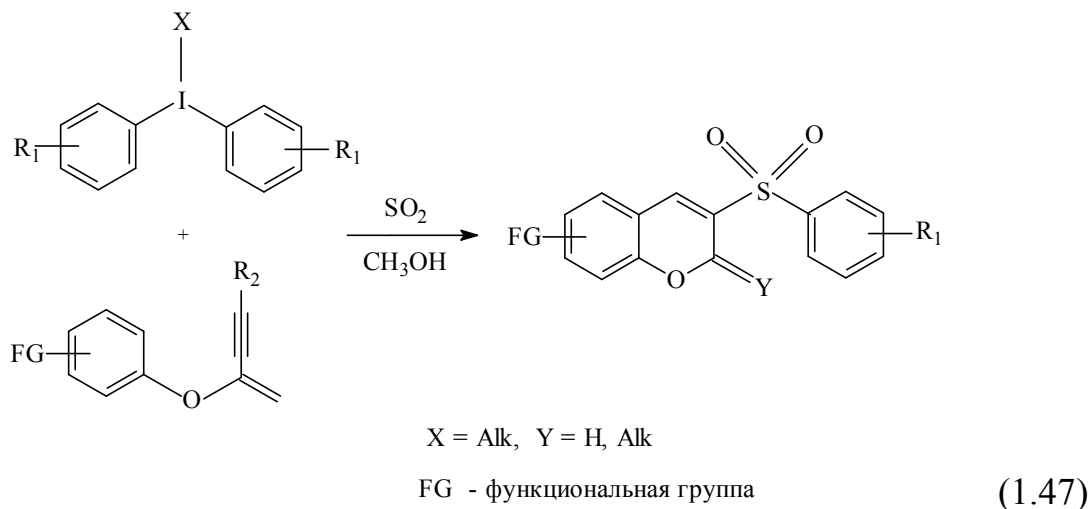


Авторами исследования [43] синтезировано несколько производных природных феруленола и родственных пренилкумаринов, содержащихся в растительном сырье *Ferula communis* с использованием серы. Предварительно установлена возможность данных соединений проявлять противотуберкулезную активность наряду с антитромбиновой активностью. В качестве катализатора реакции, проводимой в метиловом спирте, использовали фарнезал – длинноцепочечный альдегид (схема 1.46).



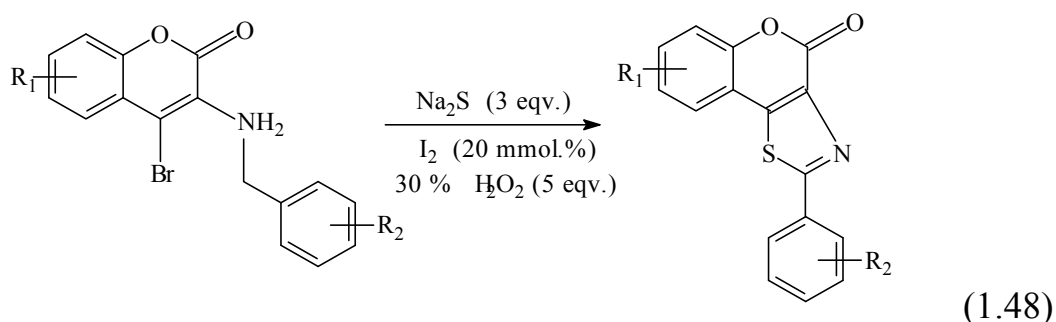
Прямое тиолирование ферпренина приводит к получению смеси производных исходного гетероциклического соединения (кумарина или соответствующего тиона). При взаимодействии 4-гидрокси-2-дезоксид-2-тиокумарина (в присутствии трифторметансульфоната иттербия с фарнезалом) и другими α , β -ненасыщенными альдегидами изостерическое замещение кислород-сера в положении 2 вызывает химическую инверсию, характеризующую высокую региоселективность в рассматриваемых tandemных превращениях. Полученный результат подтвержден данными квантовохимических расчетов энергетических эффектов реакций, учитывающих стерические и электронные факторы, а также возможность образования комплексных соединений реагентов с участием катализатора.

В работе [44] предложен новый трехкомпонентный синтез сульфонилированных кумаринов (выход 96 %) на основе солей диарилиодония, арилпропиноатов и диоксида серы, из которых далее возможно получить сульфиды несимметричного строения в метиловом спирте при комнатной температуре (схема 1.47).



Процесс происходит в мягких условиях: при комнатной температуре, в отсутствие катализаторов. Протекание реакции инициируется видимым светом. Данные превращения открывают новые возможности проведения трехкомпонентного синтеза сульфонов посредством прямого введения диоксида серы – высоко реакционноспособного сернистого реагента.

Реакция окислительного типа, в результате которой происходит перекрестное сочетание с применением каталитической пары конденсированных агентов I_2/H_2O_2 , позволяет успешно реализовать новый разработанный подход [45] к формированию C-S связи и получению тиопроизводных кумарина при температуре 120 °С, в диметилформамиде (схема 1.48).



Производные кумарина, содержащие тиазольный фрагмент и функциональные группы, образуются с выходом до 89 %. Различные производные 2-фенил-4*H*-хромено(3,4-*d*)тиазол-4-она были синтезированы путем активации связи C-H с использованием сульфида натрия в качестве источника ато-

мов серы. Молекулярный йод I_2 выступил в роли катализатора, а перекись водорода H_2O_2 выполняла функцию окислителя. Образование C-S связи без использования каталитических количеств переходных металлов является особенностью данной работы.

Наличие фрагментов арилсульфидов в структуре биологически активных соединений привело к разработке новых методов образования связи углерод-сера. В обзоре [46] обсуждается катализируемое металлом арилирование тиолов и использование дисульфидов в качестве предшественников металл-тиолата для формирования C-S связей. Необходимость в изучении и моделировании реакции образования связей углерод-сера обоснована преобладанием биарилсульфидов в природных и искусственных материалах, которые проявляют различные виды биологической активности в борьбе с раковыми опухолями, ВИЧ, болезнью Альцгеймера, воспалениями и астмой [47–54]. На рис. 1.2 представлены некоторые биологически активные сульфидсодержащие соединения.

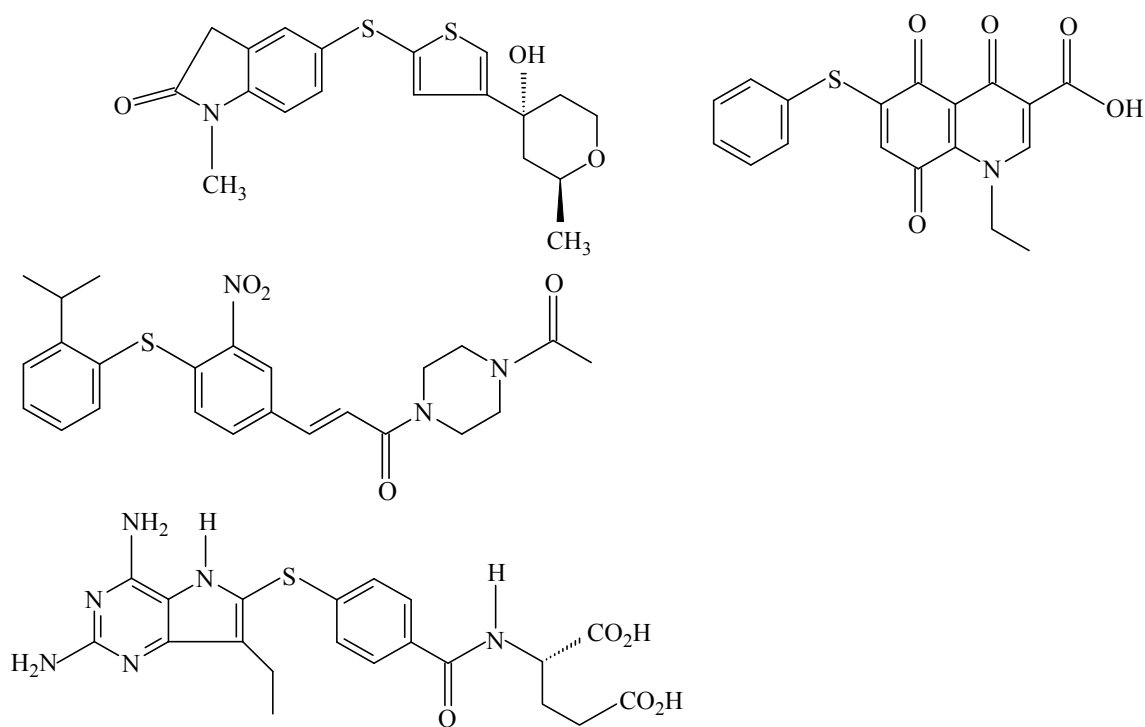
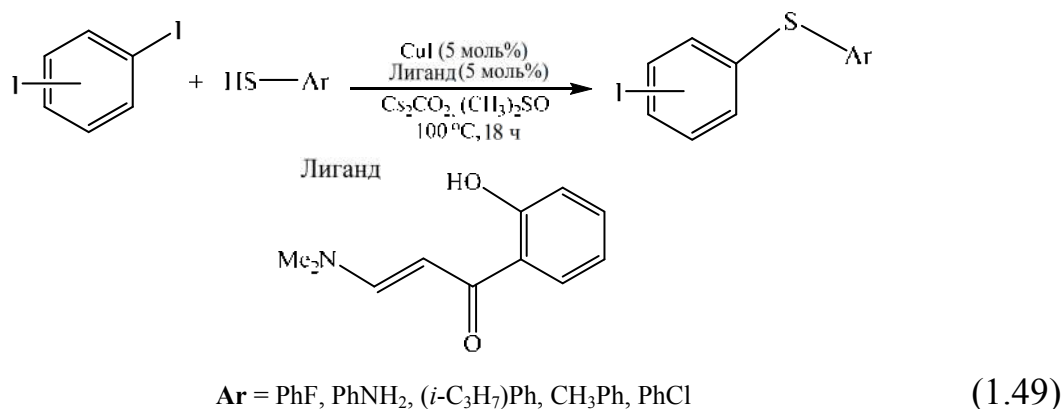


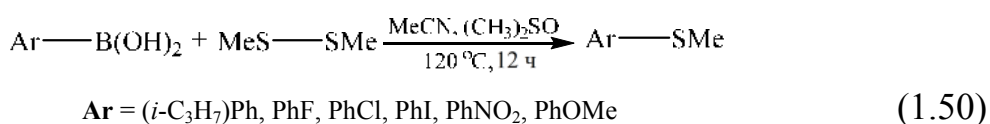
Рис. 1.2. Примеры биологически активных сульфидов несимметричного строения, являющихся фармацевтическими препаратами

Широкий спектр функционализированных йодом сульфидов с выходом 69–85 % получают путем проведения селективного арилсульфанилирования арилдиодидов ариллтиолами, катализируемого медью [55] (схема 1.49).



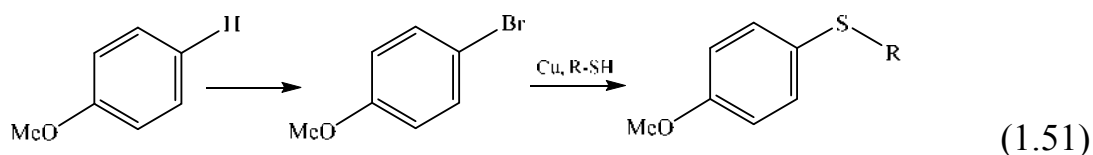
Перспективность разработки данного синтетического подхода определяется возможностью получения не только арил-, но и гетарилсульфидов посредством реакции сочетания.

Для получения сульфида несимметричного строения представляет интерес процесс метилтиолирования арилбороновых кислот диметилдисульфидом [56] в органическом растворителе с участием ди-*трет*-бутилпероксида и без использования металлсодержащих катализаторов (схема 1.50).



Предложенный подход в условиях отсутствия металлокомплексных катализаторов эффективен для направленного образования C-S связи посредством реакции сочетания арилбороновых кислот с диметилдисульфидом. Данный способ обеспечивает привлекательный путь для получения арилметилсульфидов, благодаря простоте проведения синтеза, удовлетворительным выходам (55–78 %), высокой устойчивости функциональных групп в исходных соединениях, а также мягким условиям протекания реакции.

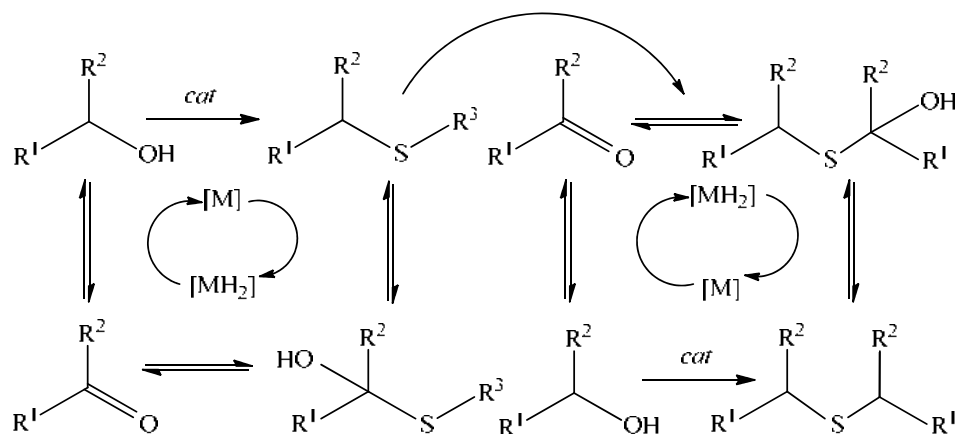
В исследовании [57] сообщается о разработке процесса *пара*-селективной тиоэтерификации C-H связей в молекулах замещенных аренов (схема 1.51).



Каталитический синтез несимметричного тиоэфира происходит в течение 4 ч и температуре 40 °С. Взаимодействие протекает с высокой региоселективностью через стадию бромирования и последующую реакцию перекрестного сочетания C-S связи, катализируемую медью/диамидом щавеле-

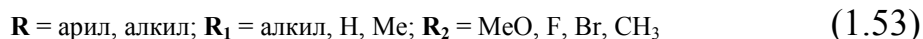
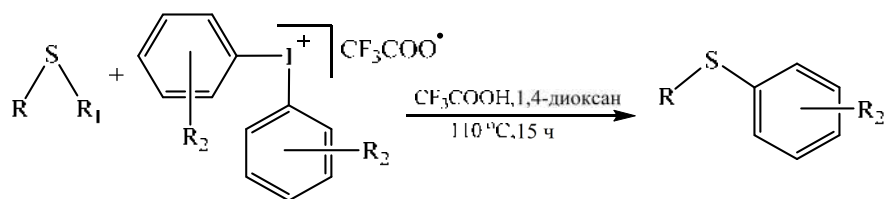
вой кислоты. Также возможно применение таких функциональных групп как фтор, хлор, трифторметил, нитро, незащищенный амин и пиридин в рассмотренных условиях проведения реакции.

Новым типом катализаторов реакций образования C-S связей с участием тиолов (или H₂S) и спиртов [58] являются сульфиды кобальта-молибдена (Co-Mo-S), нанесенные на поверхность традиционных носителей в виде нанослоев (схема 1.52).



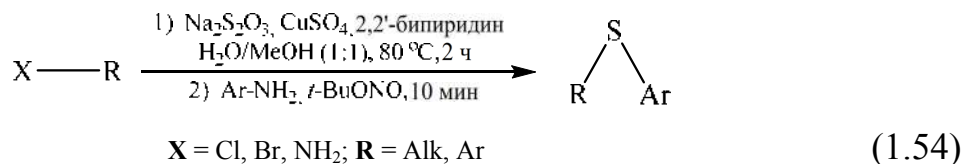
Нанослойные материалы с использованием сульфида кобальта-молибдена (Co-Mo-S) позволяют получать широкий спектр тиоэфиров с выходом 48–98 % на основе структурно разнообразных тиолов и легкодоступных первичных и вторичных спиртов. Продемонстрирована химическая селективность в присутствии чувствительных функциональных групп, таких как двойные связи, нитрилы, сложные эфиры карбоновых кислот и галогены. Реакция протекает по механизму автопереноса водорода, который включает Co-Mo-S-опосредованные реакции дегидрирования и гидрирования. Достаточно эффективным оказался разработанный новый каталитический процесс, основанный на тиоэтерификации спиртов с сероводородом для получения симметричных тиоэфиров с использованием аналогичных металлосульфидных катализаторов.

В работе [59] изучен способ синтеза арилсульфидов из тиолов (тиоэфиров) без использования переходных металлов в качестве катализаторов (схема 1.53).



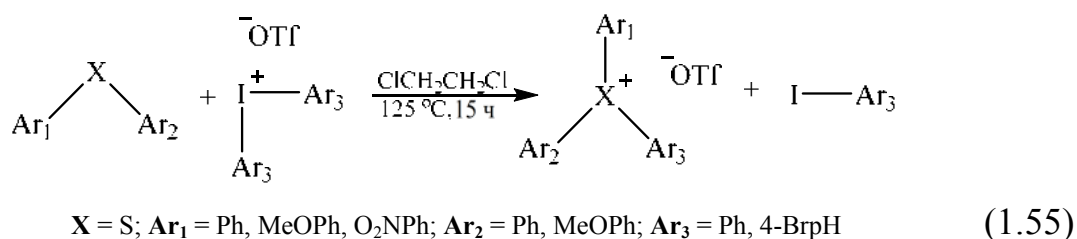
В реакции кислотно-опосредованного сочетания тиолов и тиоэфиров с солями диарилиодония образуются диарил- и алкиларилсульфиды с выходом 37–90 %.

Высокоэффективная реакция S-переноса от амина к сульфиду, катализируемая Cu, приводит к образованию двойных C-S связей [60]. Взаимодействие протекает в спирте и воде, на воздухе, в качестве реагента для сульфурации используется нетоксичный Na₂S₂O₃ (схема 1.54).

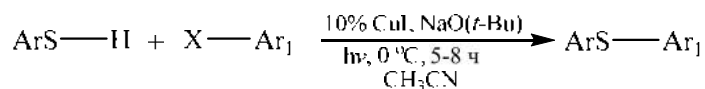


Разработанная стратегия синтеза обеспечивает удобный практический путь к конструированию тиоэфиров (выход 51–99 %) при использовании доступных ароматических аминов и алкилгалогенидов в качестве исходных реагентов. Применение данного метода в органическом синтезе окажет большое положительное влияние на развитие фармацевтической химии в данном направлении. Этот факт обусловлен возможностью успешного внедрения в молекулы практически полезных соединений, являющихся компонентами лекарственных препаратов, фрагментов глюкозы, аминокислот или хиральных лигандов с помощью использования данной стратегии сульфурации на определенной стадии превращений.

Процесс арилирования соединений диорганохалькогена трилататами диарилиодония в отсутствие металлических катализаторов [61] позволяет получить целевой продукт реакции с выходом 85–96 % (схема 1.55).



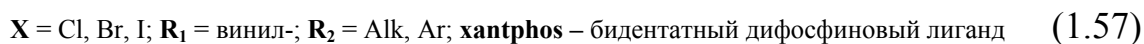
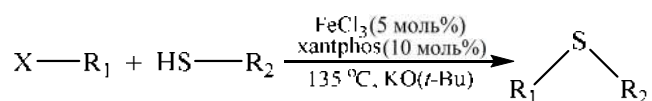
В ходе синтеза диарилиодониевые трифлаты при нагревании в растворе хлороформа (дихлорэтана) передают арильную группу атому халькогена органических сульфидов в отсутствие катализатора на основе переходного металла. Реакция тиолов с арилгалогенидами протекает в мягких условиях [62] при использовании нуклеофилов, атакующих фотоиндуцированные связи субстрата (схема 1.56).



Первоначальной стадией процесса является одноэлектронный перенос, катализируемый йодидом меди. Известны фотофизические свойства медь-карбазолидных комплексов и фотоиндуцированные реакции N-арилирования и N-алкилирования карбазолов, катализируемые медью. До настоящего времени в литературе отсутствовали примеры использования других типов гетероатомных нуклеофилов в аналогичных фотоиндуцированных процессах. Предложенный фотоиндуцированный каталитический способ сочетания арилтиолов с арилгалогенидами отличается универсальностью и доступностью, т. к. требует использования недорогого CuI в качестве катализатора (при отсутствии необходимости введения органического лиганда) и перспективен для широкого диапазона возможных сочетаний исходных веществ.

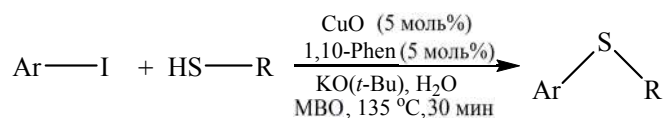
Впервые достигнуто катализируемое медью перекрестное сочетание C-S связи при температуре 0 °C, причем эффективность процесса с участием неактивированного арилиодида возрастает при дальнейшем понижении температуры до –40 °C. Исследования механизма реакции согласуются с фотоиндуцированными перекрестными C-S связями, приводящими к образованию SET/радикала, необходимого для разрыва связей C-X (через Cu(I)-тиолат), что контрастирует с нефотоиндуцированными процессами, катализируемыми медью.

В работе [63] изучено взаимодействие винилгалогенидов с тиолами при повышенной температуре, катализируемое хлоридом железа и приводящее к получению алкенилсульфидов (схема 1.57).



Существует множество примеров сочетания тиолов с алкилвинилиодидами, однако информация по S-функционализации винилбромидов или винилхлоридов ограничена исследованиями только 1-(2-бромвинил)бензола и 1-(2-хлорвинил)бензола. Реакцию тиолов с алкилвинилгалогенидами проводят в отсутствие катализатора. Взаимодействие приводит к получению сульфидов несимметричного строения с количественным выходом (до 98 %). В то же время изученная реакция 1-(хлорметилиден)-4-*трет*-бутилциклогексана с тиолами ведет к образованию конечных целевых продуктов сочетания

с умеренным выходом. Сульфиды аналогичного строения получают в условиях микроволнового синтеза [64] на основе перекрестного соединения тиолов с арильодидами (схема 1.58).



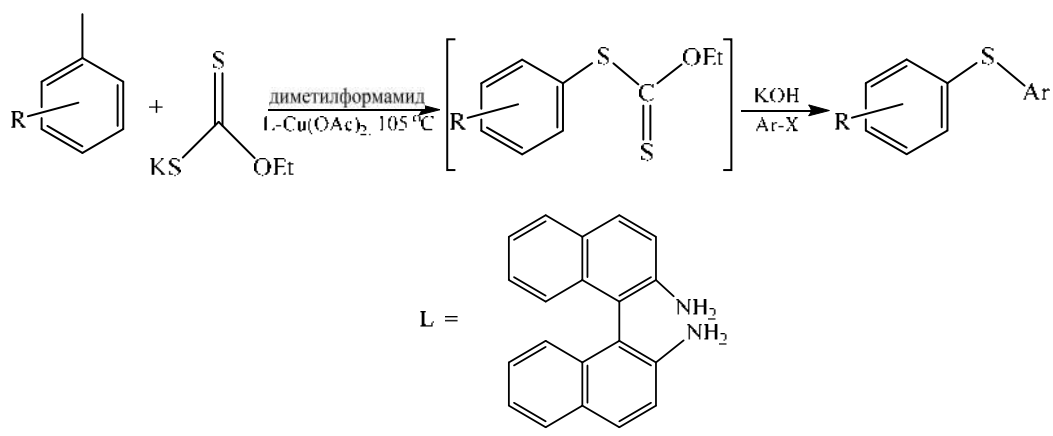
1,10-Phen = 1,10-фенантролин; **Ar** = Ph, PhCH₃, PhNO₂, MeOPh, PhBr;

R = Ph, PhCl, PhNH₂, *n*-C₁₂H₂₅, бензил-, циклогексил-

(1.58)

Эффективное формирование C-S связи при взаимодействии тиолов и арилиодидов происходит в присутствии медного катализатора под действием микроволнового облучения (МВО). Комбинация оксида меди(II) и 1,10-фенантролина инициирует начало реакции. Арилиодиды с различными функциональными группами без особых затруднений реагируют с тиолами с получением соответствующих арилсульфидов с хорошим выходом (64–94 %). Примечательно, что реакция протекает в воде с достаточно высокой скоростью. Представленная система демонстрирует широкую функционально-групповую толерантность, на условия протекания реакции не влияют амино-, хлор-, бром-, ацетил- и нитрогруппы в исходном ароматическом кольце.

Одностадийный синтез несимметричных тиоэфиров путем сочетания арилгалогенидов с замещенным тионом эффективен в полярном растворителе при использовании в качестве катализатора – комплекса меди с органическими лигандами [65] (схема 1.59).

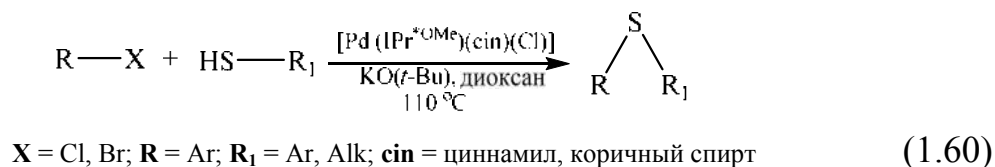


(1.59)

Разработанный подход позволяет исключить применение тиолов благодаря генерированию соединения с тиогруппой *in situ* из более доступного реагента – этилксантогената калия. В результате каталитического двойного

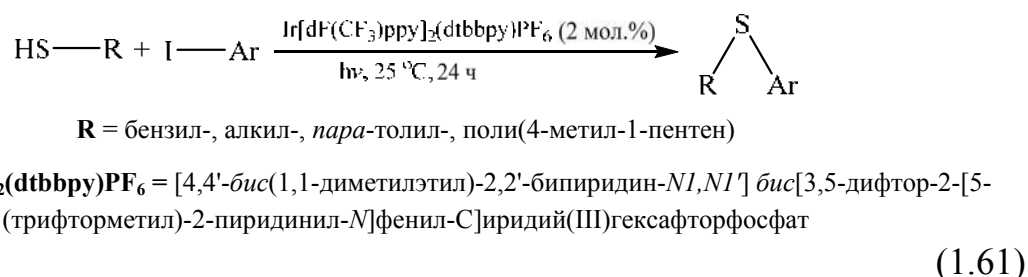
арилирования образуются диарилтиоэфиры с достаточно высоким выходом. Представленная стратегия может использоваться также в синтезе диарилтиоэфиров, арилалкилтиоэфиров и бензотиазолов.

Процесс образования связи углерод-сера эффективно катализировать комплексом палладия [66] (схема 1.60).



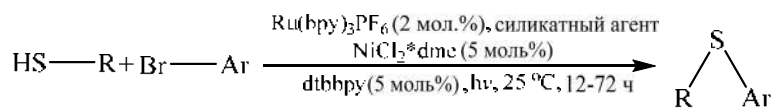
Комплекс N-гетероциклического карбена палладия – $[\text{Pd}(\text{IPr}^{\text{OMe}})(\text{cin})(\text{Cl})]$ обеспечивает высокую каталитическую активность в реакции перекрестного сочетания углерод-сера. Неактивированные арилгалогениды успешно соединяются с тиолами различного строения, что обеспечивает возможность получения широкого спектра арен- и алкантиолов (65–99 %).

Альтернативным вариантом проведения реакции сочетания тиолов с галогенаренами [67] является формирование фоторедокс-опосредованной перекрестной C-S связи, в присутствии металлокомплексного катализатора на основе иридия и бипиридинового лиганда (схема 1.61).



Перекрестные сочетания арил-, бензил- и алкилтиолов с арил- и гетероарилйодидами осуществляют в присутствии фоторедокс-катализатора по радикальному механизму. Исследования механизма реакции свидетельствуют о протекании процесса через образование промежуточных интермедиатов – тиильных радикалов. Формирование C-S связи характеризуется высокой хемоселективностью по сравнению с конкурентными перекрестными сочетаниями, ведущими к образованию соединениями C-O и C-N связей. Данный метод предоставляет возможность использования широкого спектра соединений с различными функциональными группами, реакция может проводиться в присутствии молекулярного кислорода.

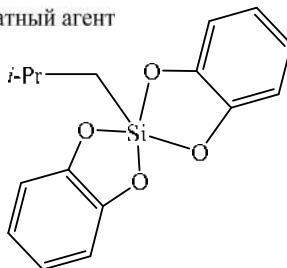
Реакция тиоэтерификации с участием тиолов реализуется с помощью фоторедокс-катализатора – никельсодержащего соединения [68] (схема 1.62).



R = алкил-, **pby** = 2,2'-бипиридин, **dme** = диметоксиэтан,

dtbbpy = 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил-

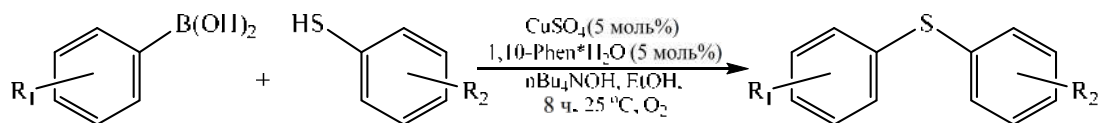
силикатный агент



(1.62)

Алкилсиликаты представляют собой новые и доступные источники алкильных радикалов в условиях фоторедокс-активации. Образующиеся алкильные радикалы служат эффективными «ловушками» атомов водорода тиолов, что обеспечивает образование тиольных радикалов. Полученные таким образом реакционноспособные частицы могут направляться в опосредованный никелем цикл перекрестного связывания с ароматическими бромидами, приводящего к получению тиоэфиров. Предложенный способ позволяет переносить различные функциональные группы, в т. ч. несущие протонные фрагменты. Данную реакцию возможно проводить для различных диарил- и гетероарилбромидов, что расширяет границы ее использования для создания широкого спектра сульфидов симметричного и несимметричного строения.

Реакцию S-арилирования замещенных ароматических тиолов борпроизводными ароматических углеводородов проводят при комнатной температуре [69] с получением несимметричных сульфидов с выходом 65–82 % (схема 1.63).



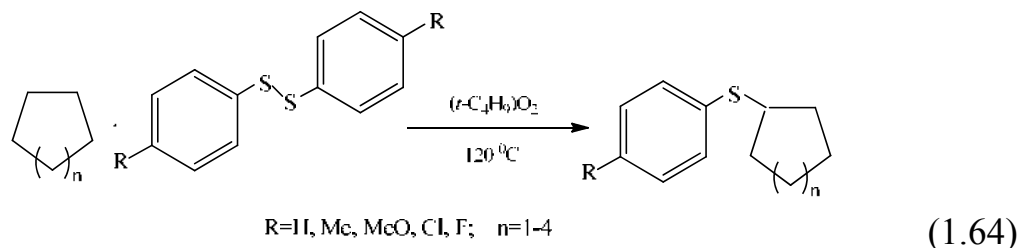
R₁ = H, OEt, Ph, OMe, CF₃; **R**₂ = OMe, F, CH₃, Ph;

1,10-Phen*H₂O = 1,10-фенантролин моногидрат

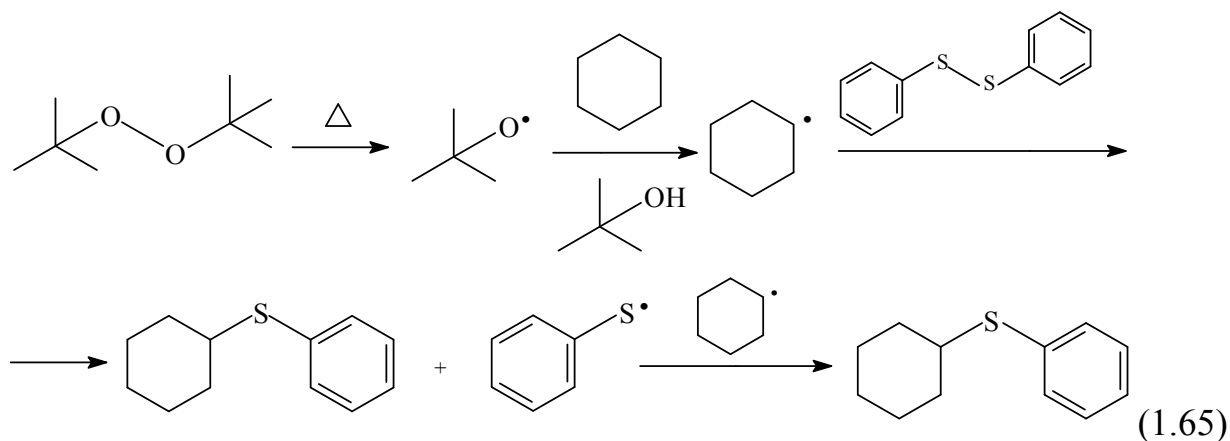
(1.63)

Разработанный эффективный метод S-арилирования тиолов арил- и гетероарилбороновыми кислотами катализируют CuSO₄ в паре со сравнительно недорогим 1,10-фенантролина моногидратом, выступающим в качестве лиганда. Предложенная каталитическая система используется в экологически чистом растворителе (EtOH) и в присутствии окислителя (кислорода).

Способ получения сульфидов несимметричного строения на основе циклоалканов C₅-C₈ и диарилдисульфидов различного строения реализуется в отсутствие дорогостоящих металлсодержащих катализаторов при повышенной температуре [70]. Реакция инициируется ди-*трет*-бутилпероксидом, который традиционно используют в роли химического окислителя (схема 1.64).



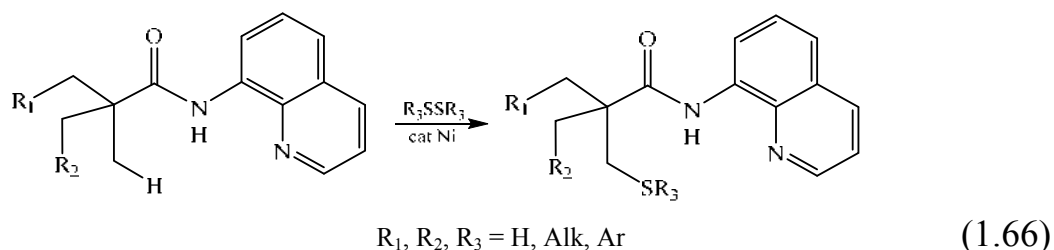
Механизм реакции тиолирования циклоалканов включает сочетание радикальных стадий с окислительными превращениями. На первой стадии при нагревании происходит гомолитический распад ди-*трет*-бутилпероксида с образованием соответствующего радикала. При взаимодействии с циклоалканом за счет расщепления C-H связи генерируется циклоалкильный радикал, который реагирует с диарилдисульфидом, что ведет к получению целевого продукта реакции. Димеризация образующихся свободных радикалов различной природы – арилтиильных и циклоалкильных также способствует накоплению сульфида несимметричного строения (схема 1.65).



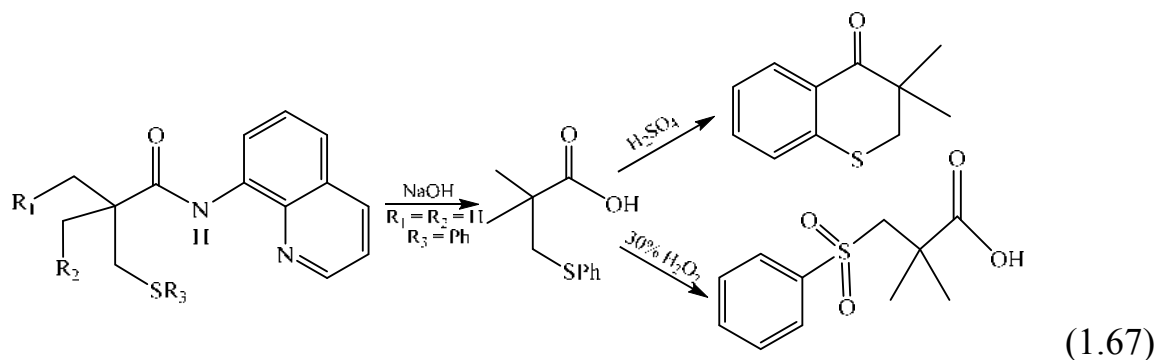
Новый эффективный метод C-S кросс-сочетания циклоалканов с диарилсульфидами, осуществляемый через прямую функционализацию C(sp³)-H связи в алицикле позволяет получать сульфиды смешанного типа с высоким выходом. Данный прямой метод формирования C-S связи привлекателен не только для исследований в области химии диарилдисульфидов, но и дисульфидов с гетероароматическими заместителями.

Интерес представляет формирование связи C-S в кислород- или азотсодержащих соединениях, что ведет к значительному повышению биологической активности синтезированных веществ за счет наличия в их структуре

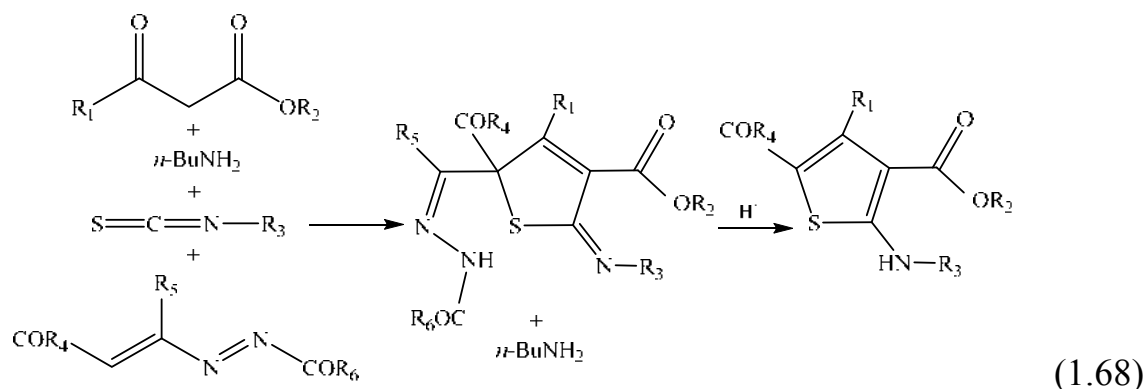
различных гетероатомов. Прямым сульфенилированием С-Н связи в ацилгидразах, катализируемым никелем [71], с участием симметричного дисульфида получают асимметричные сульфиды (схема 1.66).



В качестве реагента с бидентат-направляющей группой используют N-(пиридирил)гидразин, который после взаимодействия легко удаляется из реакционной смеси путем восстановительного N-N-расщепления. Эффективный метод синтеза позволяет варьировать продукты реакции обработкой сульфида в различных средах (схема 1.67).



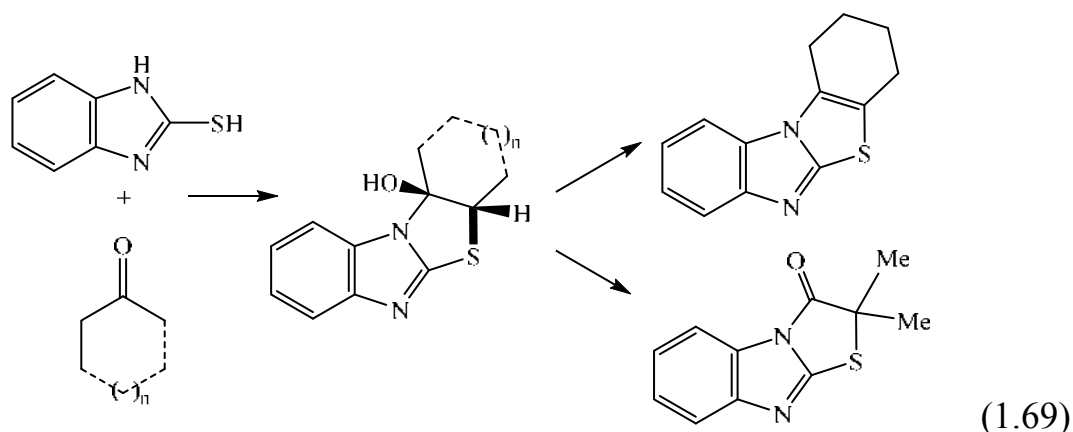
Введение атома серы в органическое соединение может сопровождаться циклизацией, что обнаружено при проведении многокомпонентной реакции с участием дикарбонильных соединений и изотиоцианатами в качестве донора серы [72] (схема 1.68).



Синтез полностью замещенного тиофена реализуется как двухстадийная последовательная реакция между первичными аминами, β-кетозфирами, арилизоотиоцианатами и 1,2-диаза-1,3-диенами. Тщательный подбор исход-

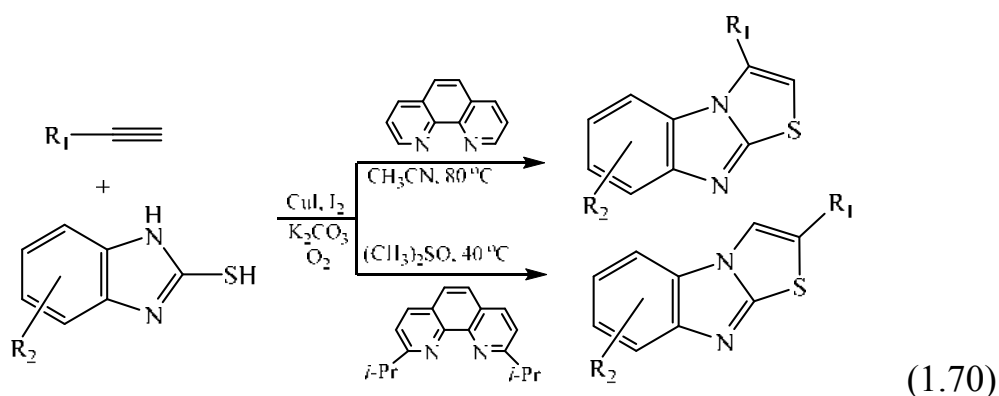
ных реагентов позволяет проводить синтез шести конечных продуктов различного строения. Обработка кислотой промежуточного соединения – тетразамещенного 2,5-дигидротиофена дает возможность получения на их основе 5-аминотиофен-2,4-дикарбоксилатов.

Для инициирования процесса формирования C-S связи в последнее время предложено использовать фотокатализ. В работе [73] исследована фотокаталитическая аэробная α -тиолизация/аннелирование карбонил меркаптобензимидазолами (схема 1.69).

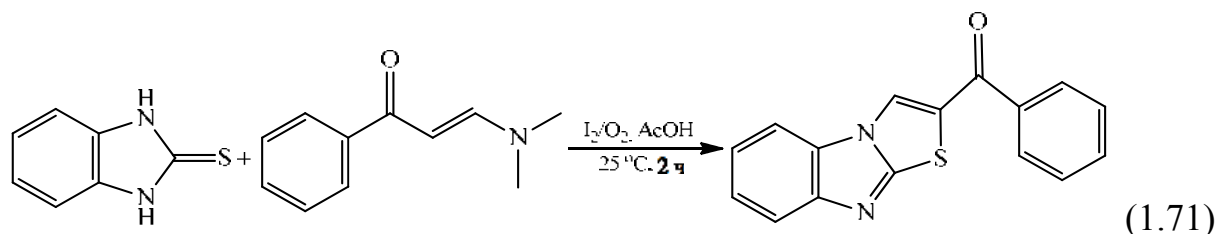


Фотокатализ проводится с применением синего светодиода в сочетании с кислотой Льюиса. Недорогой и нетоксичный реагент – 4,5,6,7-тетрахлор-2',4',5',7'-тетрайодофлюоросцеин хорошо зарекомендовал себя в качестве катализатора. Таким образом, данный способ не требует использования переходных металлов, позволяет вовлекать в реакции соединения, имеющие Csp^3-S связь как с кетонами, так и с алифатическими альдегидами для получения биологически активных соединений с различными функциональными группами.

Известен пример простого и эффективного метода аминотиолирования концевых алкинов [74], катализируемое медью(I) и характеризующееся высокой региоселективностью, который позволяет получить циклические ненасыщенные сульфиды (схема 1.70).

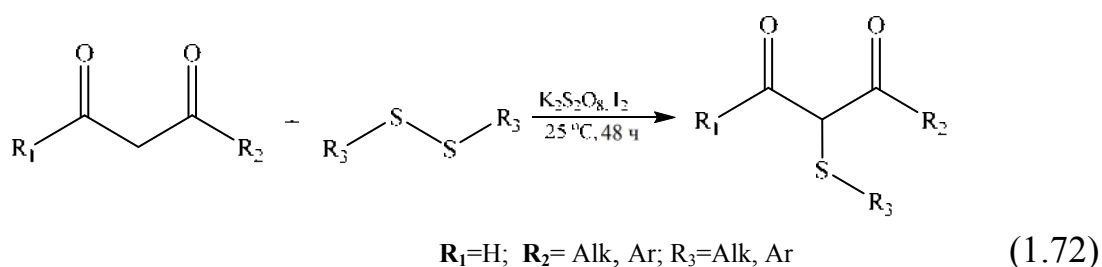


Каталитический способ аминотиолирования реализуется в мягких условиях и приводит к получению 2- и 3-замещенных тиазолобензимидазолов. Высокая региоселективность реакции обеспечивается путем использования стерически разнообразных лигандов на основе фенантролина. Метод опосредованного йодом образования C-S связей в региоселективном синтезе бензо[4,5]имидазо[2,1-b]тиазолов [75] не требует использования оснований или металлов (схема 1.71).



Предложенный подход осуществляется с применением недорогих катализаторов при непродолжительном времени реакции и в относительно мягких условиях.

В ходе проведения реакции окислительного C-S сочетания [76] изучено влияние системы $K_2S_2O_8/I_2$ на эффективность синтеза α -тио- β -дикарбонильных соединений при комнатной температуре (схема 1.72).

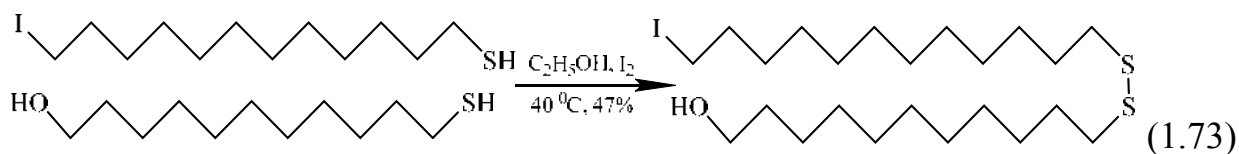


В данном примере формирования C-S связи в качестве сернистого реагента используют органические дисульфиды. Применение $K_2S_2O_8/I_2$ интенсифицирует реакцию C-S сочетания β -дикетонов с дисульфидами с получением α -тио- β -дикетонов с высоким выходом (51–99 %). Диарил- и диалкилдисульфиды хорошо сочетаются с различными β -дикетонами в условиях отсутствия переходных металлов и растворителей.

1.2. Методы получения симметричных и несимметричных дисульфидов

Синтез органических дисульфидов вызывает интерес ввиду возможности промышленного производства некоторых фармацевтических препаратов и агрохимикатов на их основе. Известны многочисленные методы получения дисульфидов с использованием различных реагентов и субстратов. Симметричные дисульфиды могут быть получены восстановительным сочетанием сульфонилхлоридов, реакцией монохлорида серы с ароматическими соединениями, алкинами или алкенами, обработкой органических тиоцианатов, раскрытием нуклеофильного кольца тиранов с последующим окислением, взаимодействием алкилгалогенидов с дисульфидными анионами, а также окислением соответствующих тиолов.

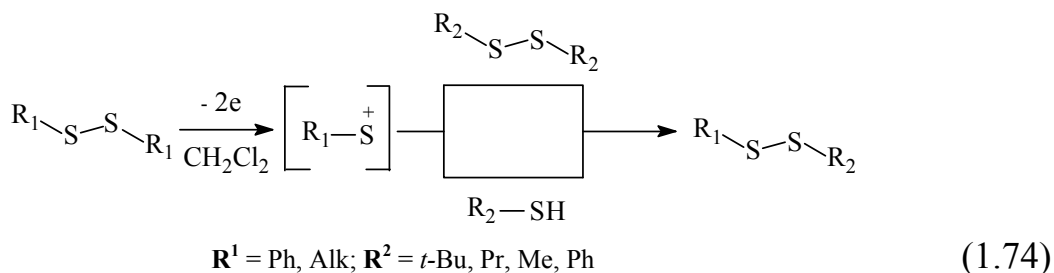
Молекулярный йод является наиболее часто используемым реагентом для превращения тиолов в симметричные дисульфиды с достаточно высоким выходом. Он применяется в различных средах, чаще в таких растворителях, как этанол [77], пентан [78] или ацетонитрил [79] без введения других реагентов. Йод также применяется в более инертных растворителях в сочетании с триэтиламином [80] или гептагидратом церия(III) [81]. Интересен тот факт, что окисление смеси двух разных тиолов с йодом обеспечивает получение реакционной смеси из трех дисульфидов в различных соотношениях. Этот синтетический подход может быть применен в случае, когда исходные тиолы являются недорогостоящими (это условие связано с низкой степенью превращения в несимметричный дисульфид) или когда смесь продуктов реакции может быть легко разделена. Такой результат [82] показан в ходе синтеза 11-(12-иоддодецил-1-дисульфанил)-ундекан-1-ола из 12-иоддодекан-1-тиола и 11-сульфанилундекан-1-ола (схема 1.73).



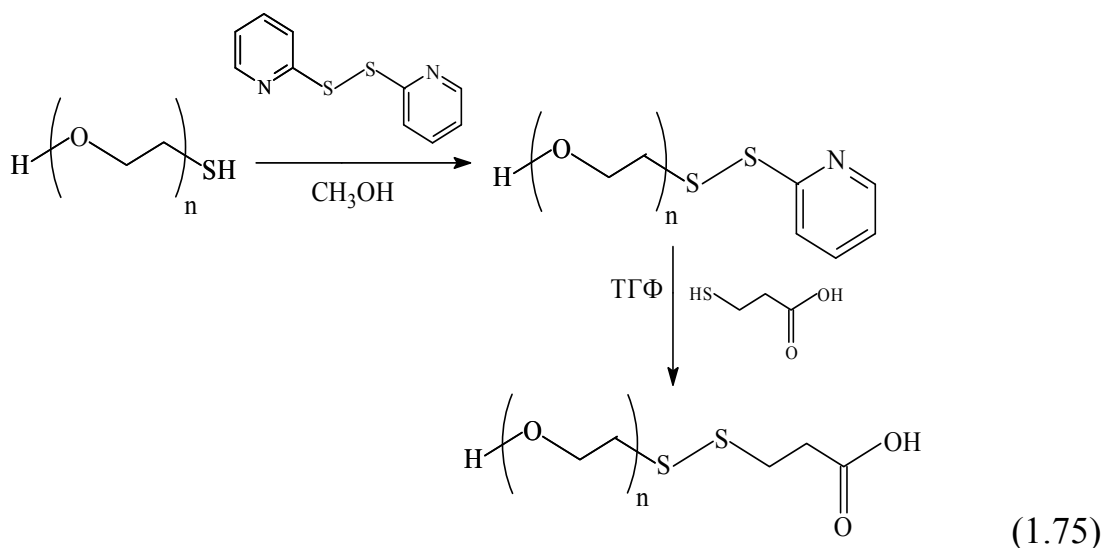
Успех данного типа реакции обусловлен большими различиями в строении радикалов симметричных и несимметричных дисульфидов. Однако, в большинстве случаев разделение смеси продуктов реакции не вызывает значительных затруднений.

Электрохимический способ синтеза несимметричных дисульфидов [83] при анодном потенциале 1,7 В в органическом растворителе с применением

перхлората тетра(*n*-бутил)аммония (фонового электролита) используют в реакции сульфенильного катиона, полученного из симметричного дисульфидана, с тиолом или исходным дисульфидом другого строения (схема 1.74).

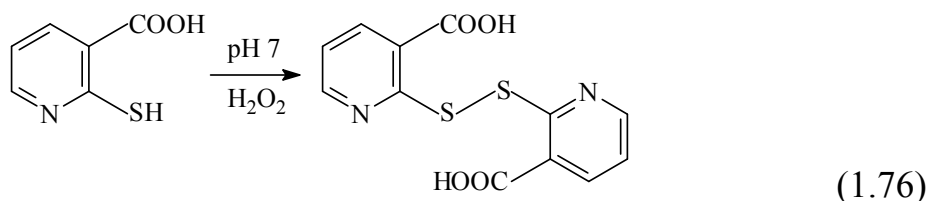


В роли противозэлектрода применяют углеродистый стержень, а в качестве электрода сравнения – насыщенный каломельный. Макроэлектролиз дисульфидов проводят в ячейке Н-типа, снабженной в качестве рабочего электрода платиновой пластиной в течение 20 ч, до достижения определенного расхода (2 моля электронов на 1 моль дисульфидана). Затем к раствору добавляют соответствующий тиол или дисульфид. Основным недостатком данного синтетического подхода является относительно невысокий выход продуктов реакций, дорогостоящее оборудование и длительное время электролиза, необходимое для электрохимической активации дисульфидов. Универсальным способом получения несимметричных дисульфидов с выходом 95 % [84] считается взаимодействие тиолов (1 экв.) с 2,2'-дитиодипиридином в метиловом спирте при комнатной температуре (2 экв.) (схема 1.75).



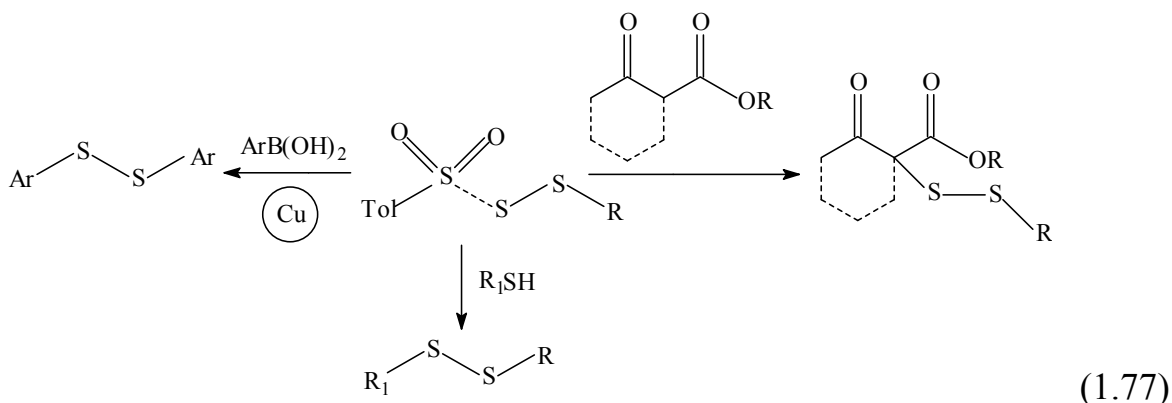
Образующийся дисульфид далее взаимодействует с тиолом (2 экв.) в ТГФ с получением несимметричного дисульфида другого строения (выход 93 %). Производные дитиодипиридина возможно синтезировать окислением 2-меркаптоникотиновой кислоты или 2,2'-дитиодинотиновой кислоты перексидом водорода в нейтральной среде [85]. Аналогичные условия [86] ис-

пользуют для получения симметричного дисульфида из тиолированного хитозана (схема 1.76).



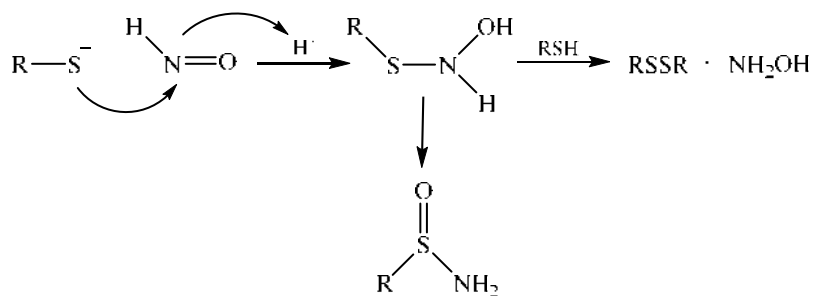
Синтез тиопроизводного хитозана проводят в 0,1 М растворе субстрата в хлористоводородной и тиогликолевой кислотах, предварительно активированного этил-(диметиламинопропил)-карбодиимидом при комнатной температуре.

Эффективный способ персульфирования [87] при катализе медью, ключевой стадией которого является электрофильный перенос, приводит к получению асимметричных дисульфидов (выход 68–95 %) и дисульфидов (выход 50–91%) (схема 1.77).



В качестве субстратов используют арилбороновые кислоты, β-кетозефир и тиолы. Применение катализаторов низкой стоимости для протекания реакции в «мягких» условиях является достоинством данного синтетического метода.

На сегодняшний день известно, что тиолы способствуют повышению реакционной способности восстановленной формы оксида азота – HNO, потенциальная биологическая активность которой проявляется ярче, чем у NO. HNO легко реагируют с тиолами или белками, содержащими тиогруппу, что ведет к образованию симметричных дисульфидов [88] (схема 1.78).

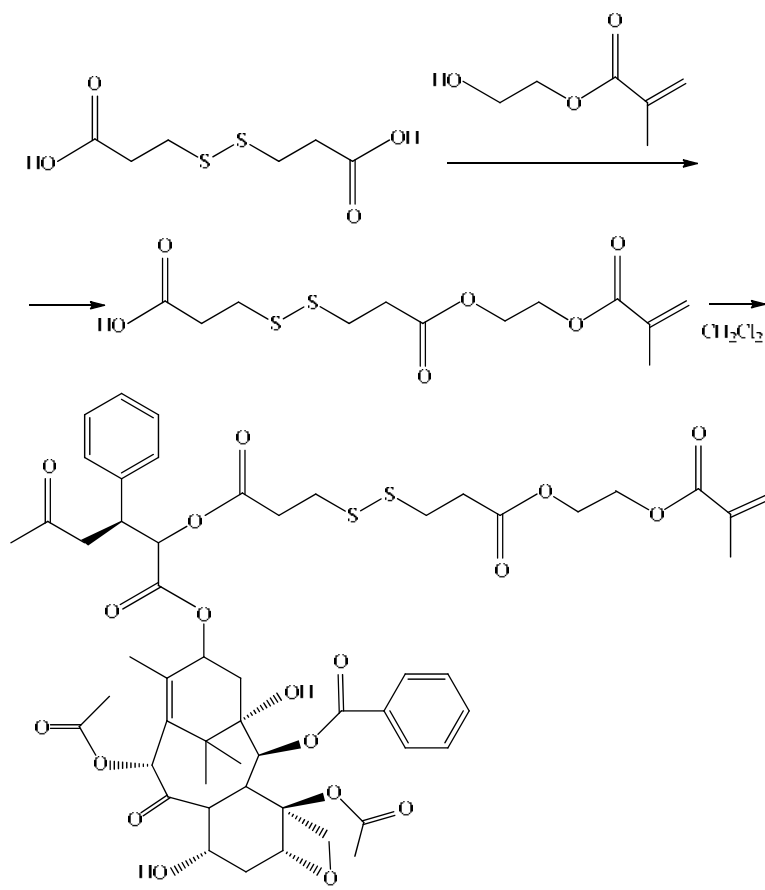


R – тиофенол, глутатион (GSH), N-ацетил-l-цистеин (NAC), дитиотреитол (DTT) (1.78)

Продукт реакции HNO с тиолом используют в качестве эффективного средства для лечения сердечной недостаточности, алкогольной зависимости, ишемической болезни сердца, концентрирования тромбоцитов и препаратов, улучшающих сосудистую функцию, в качестве антиоксиданта и противоракового препарата.

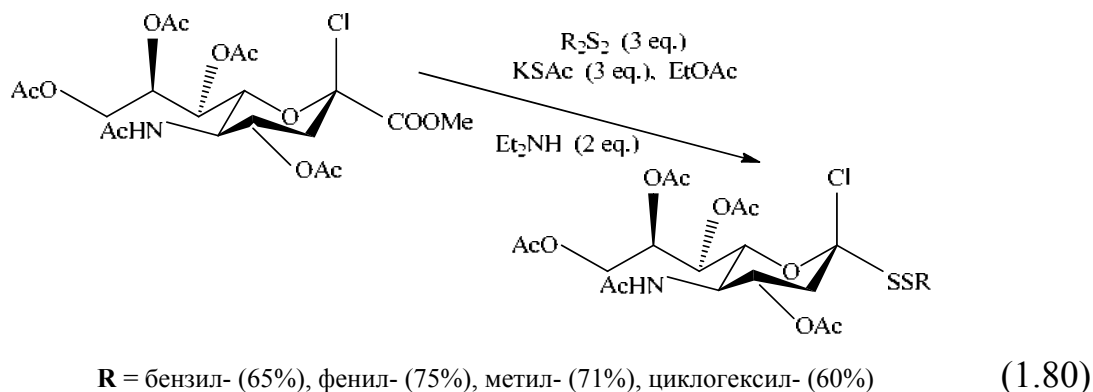
Взаимодействием 2-гидроксиэтилметакрилата, содержащего реакционноспособные карбоксильные группы [89], за счет последовательных реакций этерификации 3,3'-дитиодипропионовой кислоты возможно синтезировать полимерный продукт, содержащий фрагмент дисульфида паклитаксела. Данный метод позволяет повысить стабильность пролекарства при его применении, хранении в физиологических условиях, а также легко расщепляться во внутриклеточной структуре опухоли. Эти достоинства полученного лекарственного средства значительно повышают его качество и расширяют спектр его применения.

Применение метода получения пролекарственного средства путем реакции сополимеризации с использованием метакрилата (этиленгликоля) метилового эфира поли(этиленгликоля) приводит к созданию сополимер, содержащего гидрофильные боковые цепи полиэтиленгликоля, ковалентно связанные с основной цепью дисульфида. Взаимодействие осуществляется при комнатной температуре, выход продуктов взаимодействия составляет 48–72 % (схема 1.79).



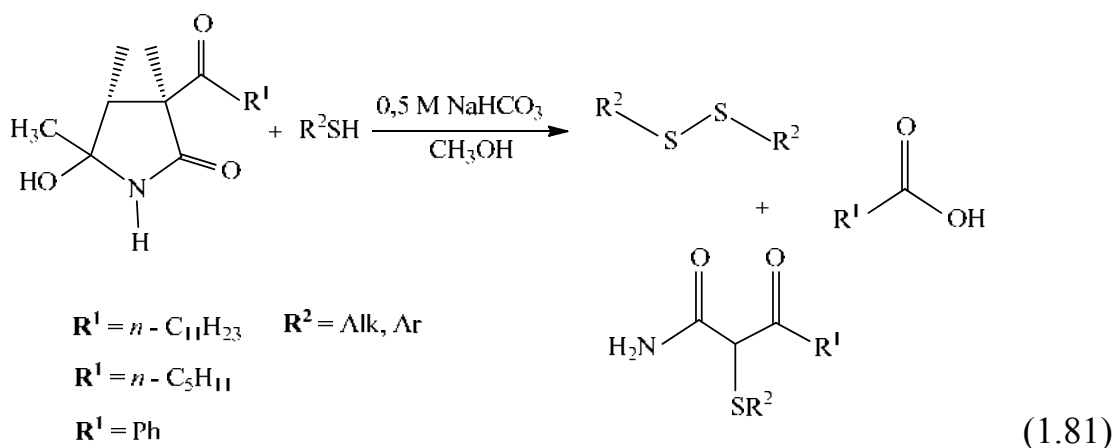
(1.79)

В последнее время разработка новой стратегии синтеза несимметричных гликозилдисульфидов достаточно актуальна в связи с тем, что данные соединения приобретают все большее значение для гликобиологии. Они нашли широкое применение в качестве эффективных гликомиметиков и молекулярных зондов [90]. Несимметричные дисульфиды синтезируют непосредственно из хлорсалиалида Neu₅Ac₂Cl реакцией тиол-дисульфидного обмена между сиадозилтиолятом и симметричными дисульфидами (схема 1.80).



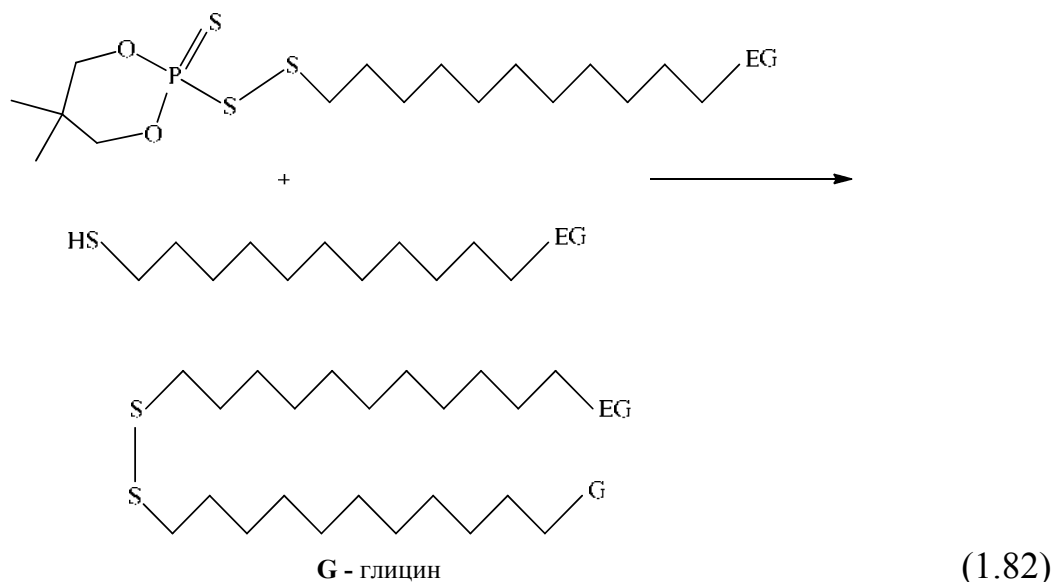
Таким образом, дисульфиды простого строения эффективно использовать для функционализации сложных органических соединений за счет формирования в них S-S связей.

Способ получения дисульфидов на основе взаимодействия тиолов с эполактамом или его производными [91] протекает в мягких условиях (pH = 7,3) в водном растворе метилового спирта (1:1), в присутствии 0,5M NaHCO₃ при комнатной температуре (схема 1.81).



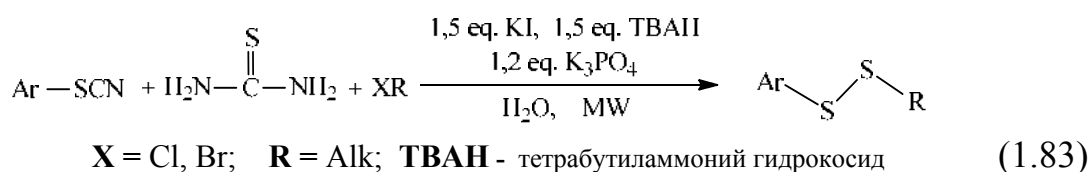
Строение ацильной боковой цепи гетероциклического субстрата значительно влияет на выход продуктов реакции, т. к. образуется смесь тиолов симметричного и асимметричного строения.

Метод синтеза ω -функционализированных асимметричных дисульфидов [92] с участием сульфенилбромидных аддуктов эффективен для получения дисульфидов, имеющих в составе нейтральные, кислотные и основные концевые функциональные группы, а также фрагменты биоспецифических самоорганизованных монослоев (схема 1.82).



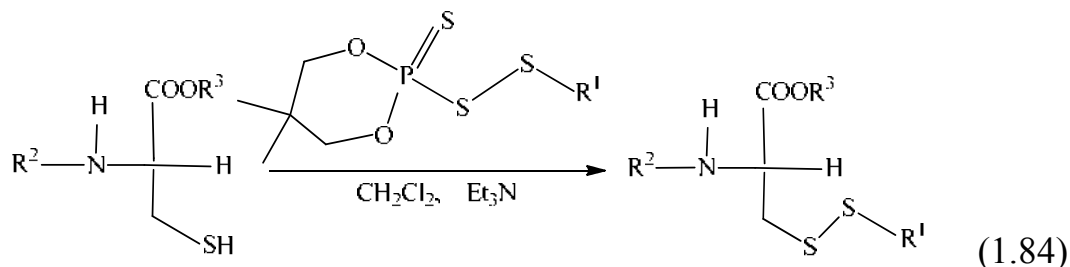
Дисульфиды различного строения образуются на основе производных диалкоксилтиофосфорансульфенилгалогенида с высоким выходом и в достаточно мягких условиях.

Микроволновый синтез асимметричных и симметричных дисульфидов [93], полученных на основе тиомочевины и ароматического тиоцианида, реализуется путем проведения трехкомпонентной реакции при температуре 90 °С в течение 15 мин (схема 1.83).



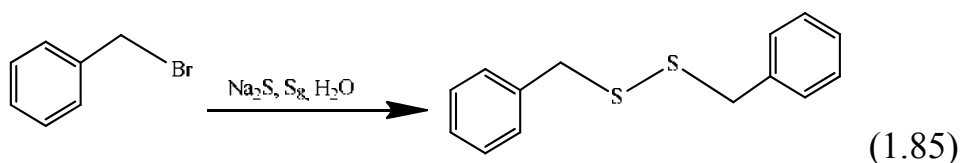
Взаимодействие происходит в водном растворе K_3PO_4 при оптимальном соотношении реагентов: бензилтиоцианат (1,0 экв.), тиомочевина (2,0 экв.) и алкилгалогенид (1,2 экв.). Выход бензилалкилдисульфидов превышал 80 %. Преимуществом микроволнового синтеза является высокая скорость протекания химической реакции по сравнению с химическим инициированием превращений.

Результативный способ микроволнового синтеза несимметричных дисульфидов с выходом 65–78 % [94] возможно реализовать на основе цистеинов и пеницилламинов (схема 1.84).



Использование диметилсульфоксида для опосредованного окисления, ускоренного микроволновым облучением (90 °С, 5 мин), обеспечивает одностадийное получение различных несимметричных дисульфидов с более высоким выходом (88–99 %). Предложен метод синтеза ди-*втор*-бутилдисульфида в условиях микроволнового облучения без применения растворителей [95].

Одностадийный способ синтеза симметричных дисульфидов [96] на основе реакции галогензамещенного бензола с элементарной серой и сульфидом натрия требует присутствия додецилдиметиламмоний бромида в качестве катализатора фазового переноса при комнатной температуре (схема 1.85).

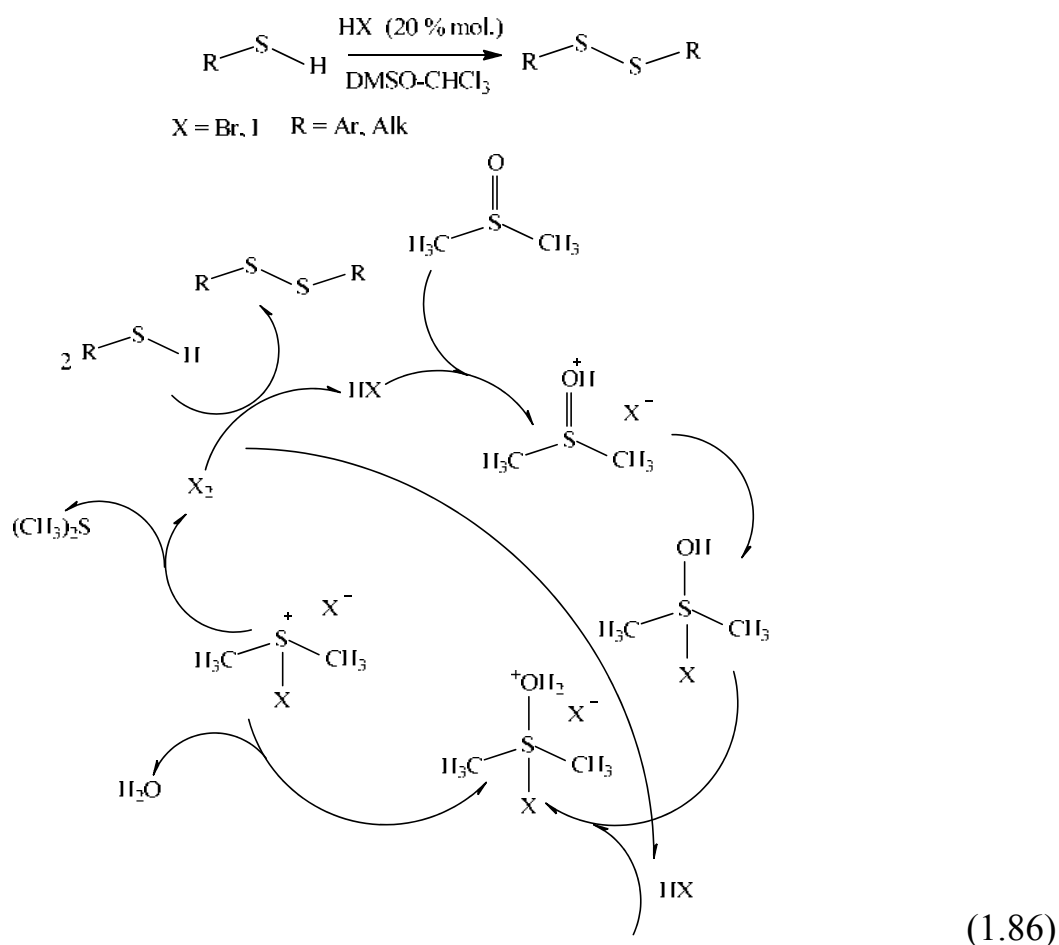


Процесс изучен с применением различных катализаторов фазового переноса в органическом растворителе для установления их влияния на скорость и селективность реакции. При использовании ДДАБ выход дибензилдисульфида составил 96 % при полной конверсии ароматического субстрата. Эффективность изученных катализаторов уменьшалась в следующем ряду: дидецилдиметиламмоний бромид > тетра-*n*-бутиламмоний бромид > 1,3,5-трис[бис(*n*-метоксифенил)амино]бензол > полиэтиленгликоль. Выход дибензилдисульфида в различных вариантах проведения реакции варьировался от 68 до 96 %, а конверсия бромметилбензола изменялась от 83 до 100 %. Для дополнительного изучения возможности использования предложенной каталитической системы (дидецилдиметиламмонийбромида), алкилгалогениды подвергали аналогичному взаимодействию при различной температуре реакции (44–152 °С).

Все исследованные вещества были превращены в соответствующие дисульфиды с достаточно высоким выходом. Значительное влияние на ход реакции оказывает атом галогена (галогенид-ион) и структура алкильной группы. Например, йодиды реагируют быстрее по сравнению с хлоридами. Установлена активность в следующем порядке: бензилгалогенид > первичный алкилгалогенид > вторичный алкилгалогенид > третичный алкилгалогенид >

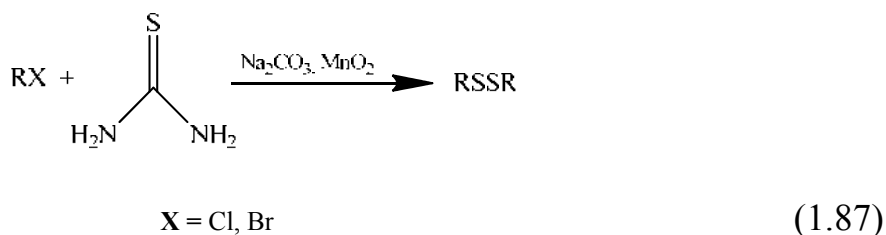
арилгалогенид. Бензилгалогениды быстрее взаимодействуют благодаря стабилизации начального положительного заряда. Низкая реакционная способность третичных галогенидов объясняется стерическими затруднениями. Для реакций арилгалогенидов данные условия не являются благоприятными. Среди алкилгалогенидов бромиды были более реакционноспособными по сравнению с соответствующими хлоридами, что позволило провести селективный синтез дисульфида 1-бром-3-хлорпропана.

Способ окисления тиолов до соответствующих дисульфидов с выходом 100 % с использованием 20 %-го раствора галогенкислот (HBr, HI) осуществляется в смеси органических растворителей при комнатной температуре [97] (схема 1.86).



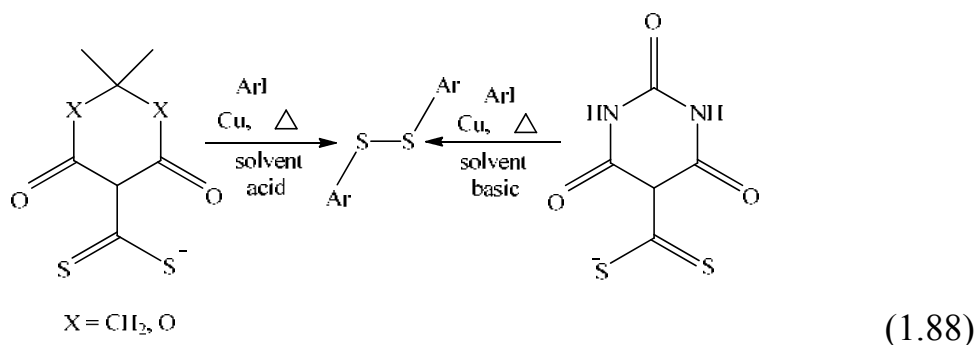
Преимуществами данного способа получения органических дисульфидов является высокая экономическая эффективность, простота процесса и широкий спектр функциональных групп, которые возможно вовлекать в синтез. Образование исключительно дисульфидов является основным достоинством разработанного подхода по сравнению с известными методами синтеза, в которых необходимо дополнительно окислять дисульфиды до сульфоксидов и других побочных продуктов реакции.

Метод одностадийного синтеза дисульфидов симметричного строения на основе алкилгалогенидов [98], реагирующих с тиомочевиной в смеси полиэтиленгликоля (ПЭГ-200), оксида марганца (IV) и карбоната натрия, реализуется при температуре 30–35 °С (схема 1.87).



Оптимальным мольным соотношением реагентов оказалось – бензилхлорид: тиомочевина: карбонат натрия = 2:3:3. Установлено, что для проведения реакции не подходят традиционные окисляющие агенты (H_2O_2 , оксон, натрий и калийный периодт, гипохлорит натрия, йод, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ и бромин). Однако в присутствии MnO_2 или BaMnO_4 (2 ммоль) удастся получить соответствующие дисульфиды (4 ч) с достаточно высоким выходом 65–88 % в зависимости от строения алкилгалогенида (аллильных и бензиловых) с различной степенью замещенности и времени реакции.

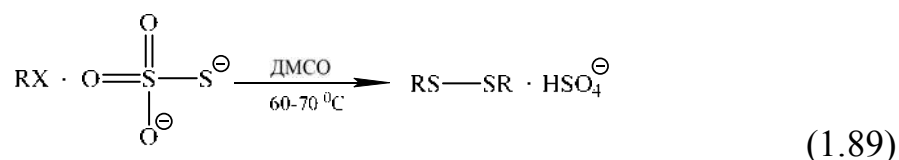
Превращения арильодидов в соответствующие диарилдисульфиды [99] в присутствии дитиоатов барбитуровой кислоты и кислоты Мельдрума в качестве реагентов для осуществления переноса серы катализируются медью (схема 1.88).



Дитиоаты образуются по реакции CS_2 с енолятным анионом СН-кислот в присутствии Et_3N . Для оптимизации условий реакции при варьировании различных параметров процесса (катализатор, основание, растворитель и температура) в качестве модельного субстрата был выбран йодбензол. Наибольшая активность меди обнаружена для дитиоатов барбитуровой кислоты при 100 °С и для кислоты Мельдрума и диметондитиоата при 60 °С. Различные источники меди исследовались с использованием CS_2 в ДМФА, причем наибольшая конверсия наблюдалась для реакции с участием CuCl при оптимальной концентрации 10 % мол. (относительно арильодида). При

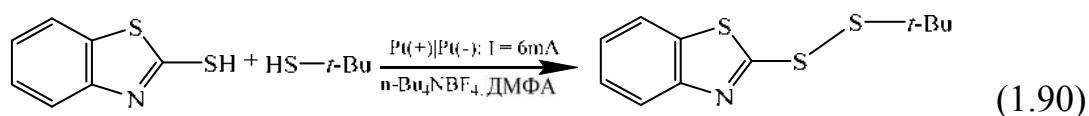
более низкой концентрации катализатора наблюдается неполное превращение, в то время как увеличение содержания катализатора не оказывает существенного влияния на эффективность реакции. ДМФА был лучшим растворителем для реакции дитиона и дитиоатов кислоты Мелдрума с иодбензолом, а в случае дитиоата барбитуровой кислоты лучшим растворителем оказался ДМСО.

Одностадийный и легкомасштабируемый способ получения симметричных дисульфидов [100] из первичных и вторичных, аллил- или бензилзамещенных галогенидов реализуется при повышенной температуре (схема 1.89).



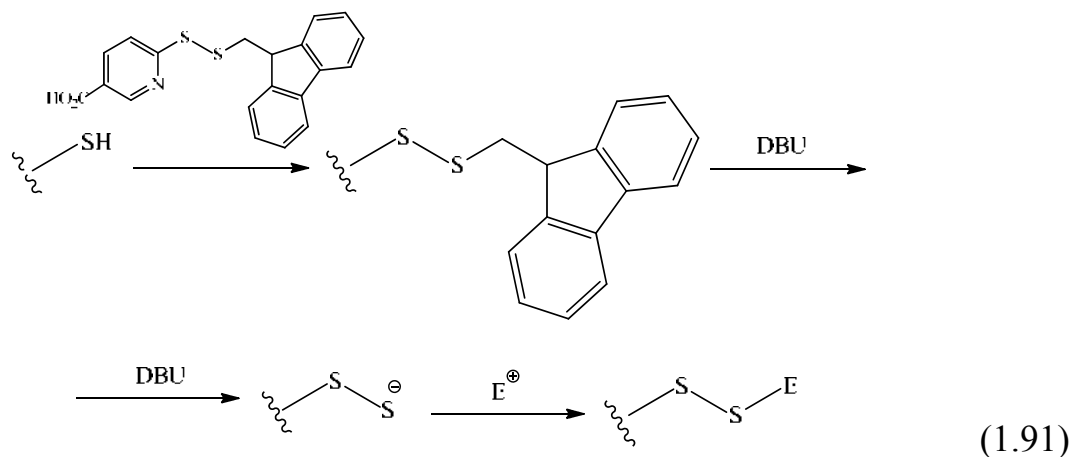
Органический дисульфид образуется взаимодействием алкилгалогенида с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в ДМСО с выходом 60–95 % в зависимости от природы заместителя в структуре исходного субстрата.

Сера является широко распространенным элементом в органических соединениях, потому что она входит в состав белковых молекул. Дисульфидная связь является важной частью многих органических веществ. Авторами работы [101] разработан новый подход к перекрестному соединению S-H / S-H с выделением водорода для создания несимметричных дисульфидов без использования окислителей и катализаторов. В результате получен ряд несимметричных дисульфидов (выход до 87 %) путем прямого сочетания арилмеркаптана и алкилмеркаптана в бездиафрагменной ячейке при комнатной температуре (схема 1.90).



В исследовании использовались 2-меркаптобензотиазол и 2-метил-2-пропантиол в качестве модельных соединений для поиска оптимальных условий реакции. Проведение реакции при постоянном токе, в N,N-диметилформамиде на фоне $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, приводит к образованию продукта реакции с S-S связью. Причем, более низкий выход наблюдается в случае замены ДМФА ацетонитрилом. Различные гетероциклические тиолы и тиофенолы являются подходящими субстратами для превращения при соотношении арен-/алкантиол = 1:1. Первичные, вторичные и третичные алкантиолы также могут вступать в данную электрохимическую реакцию.

Дисульфиды сложного строения получают на основе тиолсодержащих белков в мягких условиях в отсутствие сероводорода [102]. В качестве промежуточных продуктов реакции генерируются высокореакционноспособные персульфиды в анионной форме (схема 1.91).



Проведены многочисленные исследования взаимосвязи структуры и биологической активности органических дисульфидов сложного строения, позволившие рассматривать данный класс соединений как новые эффективные лекарственные препараты. Выявлено, что формимидоэфирные дисульфиды проявляют себя как мощные ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 [103]. Данные соединения предотвращают размножение клеток ВИЧ-1 в исследуемой клеточной культуре МТ-4. Доказано, что репликацию ВИЧ-1 в клеточных анализах эффективнее ингибируют соединения с *N*-*para*-замещенными фенильными фрагментами. Производные ароматических гликозилдисульфидов и некоторые дигликозилдисульфиды обладают ингибирующей активностью в борьбе с тропическими болезнями (штаммы *Trypanosoma cruzi*) [104]. Низкая цитотоксичность активных соединений, протестированных на культурах клеток *HeLa*, *Vero* и перитонеальных макрофагов, привела к значительно более высоким показателям селективности, чем у эталонного препарата – бензнидазола.

Несимметричные арилалкилдисульфиды являются эффективным средством контроля роста метициллина *Staphylococcus aureus* и *Bacillus anthracis*, т. е. обладают антибактериальными свойствами [105]. Данные соединения проявляли высокую биологическую активность *in vitro*. Механизм функционирования липофильных дисульфидов аналогичен механизму действия *N*-тиолированных β-лактамов, которые продуцируют алкил-КоА дисульфиды посредством тиол-дисульфидного обмена в цитоплазме, в конечном итоге, ингибируя синтез жирных кислот типа II. Дисульфиды являются перспективными компонентами в разработке эффективных антибактериальных

средств для инфекций MRSA и сибирской язвы. Роль дисульфидной связи в действии бис(диалкиламинокарбонил)дисульфидов используют в качестве мощного микробицидного средства для борьбы с инфекциями репродуктивной системы человека [106]. Трихомониаз и кандидоз являются одними из наиболее распространенных инфекций репродуктивной системы, вызывающие заболевания, требующие использования метронидазола и флуконазола. Однако небольшая эффективность местного применения, лекарственная устойчивость и неспермицидный характер ограничивают применение данного класса препаратов в качестве доминирующих лекарственных средств. Бис(диалкиламиноэтиокарбонил)дисульфиды сконструированы как активные молекулы двойственного строения и природы, не являющиеся поверхностно-активными веществами, поэтому способны элиминировать штаммы *Trichomonas vaginalis* и *Candida* в дозах, не являющихся цитотоксичными для эпителиальных клеток шейки матки человека и внутренней микрофлоры при применении *in vitro*. Исследованные соединения показали высокую активность *in vivo* в опытах с живыми организмами (на модели кролика), что свидетельствует о перспективности их использования для дальнейшей разработки в качестве микробицида благодаря улучшенной активности и безопасности наряду с заметной трихомоницидной активностью *in vivo*.

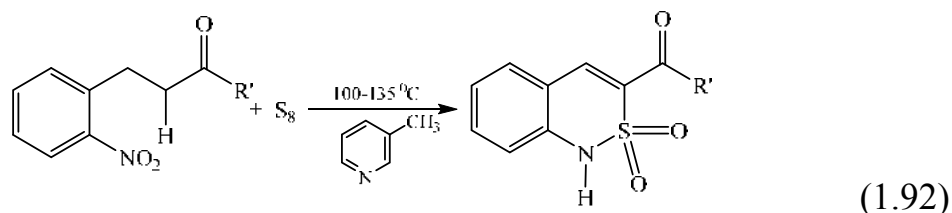
Роль дисульфидной группы подтверждается при исследовании соединений аналогичного строения, не имеющих S-S связи. Наблюдается значительное снижение биологической активности во всех химических модификациях в связи с тем, что дисульфиды нацелены на тиоловые группы, присутствующие в структуре клеточной мембраны бактерий. Эта особенность помогает лекарственному препарату преодолевать барьер, что необходимо для борьбы с инфекцией.

1.3. Применение серы в синтезе органических производных серы

Элементную серу достаточно широко используют в качестве сернистого реагента при взаимодействии с органическими веществами. Существует два основных направления применения серы в органическом синтезе. В первом случае элементная сера встраивается в структуру исходного органического соединения, что ведет к получению серосодержащего продукта. Во втором варианте протекания реакций с участием S₈ она является инициатором или катализатором синтеза органических и неорганических веществ. В большин-

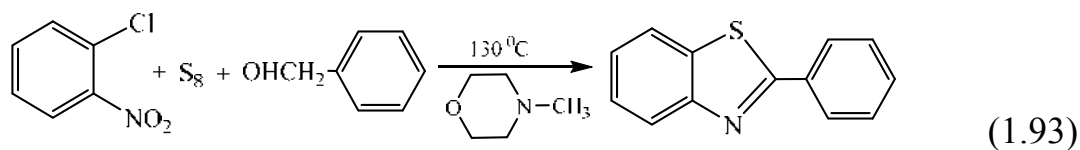
стве известных способов синтеза с участием элементарной серы для инициирования необходимо применение металлических катализаторов или достаточно токсичных агентов, а также часто требуется нагревание реакционной смеси или другого рода воздействия. Важной особенностью циклооктасеры является раскрытие цикла при действии различных факторов, что обеспечивает рост полисульфидной цепи в исходных соединениях.

Окислительно-нейтральный и полностью атомно-экономичный синтез циклических сульфаниламидов путем нагревания смеси 2-нитрохалькона с элементарной серой в 3-пикoline (или N-метилморфолине) проводят без использования катализатора [107]. При повышенной температуре связи S-N, C-S и S=O в молекуле сульфаниламида эффективно формируются между атомом азота 2-нитрогруппы, α -углеродом хальконов и элементарной серой. При этом происходит миграция двух атомов кислорода от нитрогруппы в положение 2 исходного субстрата к атому серы (схема 1.92).

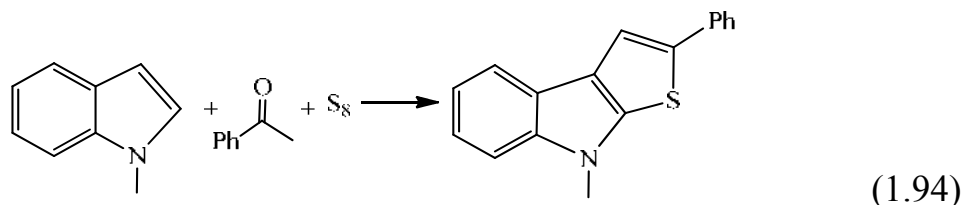


Для синтеза α -арилкетотииоамидов из ацетофенонов и элементарной серы предложена окислительно-восстановительная реакция в присутствии оксида меди и йода [108]. Реакция является легко масштабируемой и допускает вовлечение широкого спектра функциональных групп, обеспечивая эффективное средство доступности α -арилкетотииоамидов. В ходе реакции сера играет двойную роль: выступает в качестве нуклеофильной частицы и окислительно-восстановительного агента.

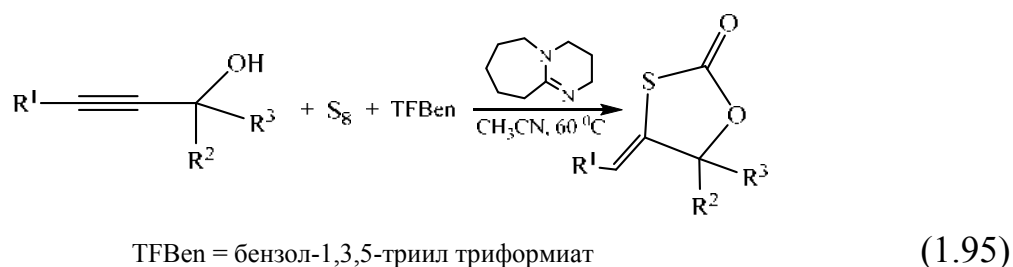
Сера является поливалентным реагентом в многокомпонентной окислительно-восстановительной реакции конденсации *o*-хлорнитробензолов в присутствии бензальдегидов [109]. Компоненты смеси – *o*-галонитробензол (1 ммоль), альдегид (1–1,2 ммоль), сера (3 ммоль) и N-метилморфолин (4 ммоль) реагируют в среде аргона при 130 °C (схема 1.93).



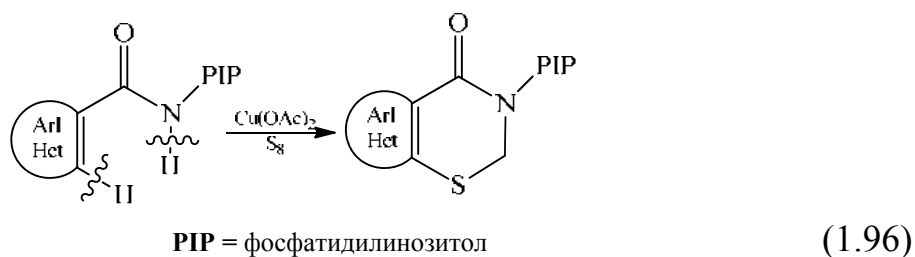
Эффективный способ трехкомпонентного синтеза полифункциональных 2- и 3-замещенных тиено[2,3-*b*]индолов при исключении металлических катализаторов характеризуется высокой региоселективностью [110]. Последовательная циклизация активируется кислотой и далее образуются продукты реакции путем реакции аннелирования (схема 1.94).



Циклизация пропаргиловых спиртов с участием S_8 в качестве источника атомов серы приводит к получению 1,3-оксатиолан-2-онов с выходом 61–98 % [111]. Активирующим агентом в мягких условиях выступает диазабициклоундецен в отсутствие металлических катализаторов (схема 1.95).

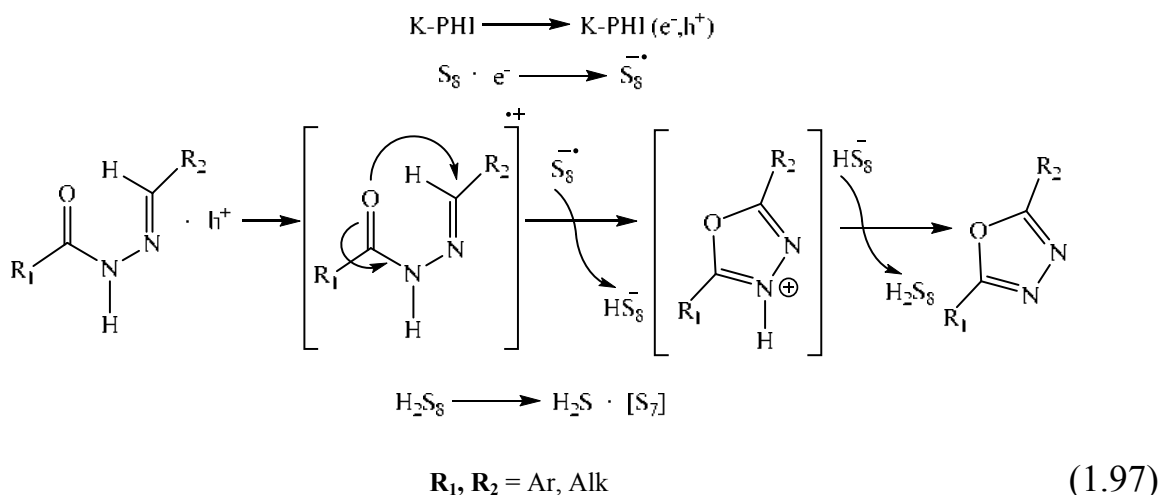


Каталитическая реакция образования полярных связей C-S (N-S) посредством активации слабополярной связи C-H при использовании элементарной серы возможна в присутствии ацетилацетоната меди(II) [112] (схема 1.96).



Добавление тетрабутиламмония йодида имеет решающее значение при проведении данного метода синтеза, который является масштабируемым, демонстрирует возможность перемещения функциональной группы в структуре соединения и применяется для реакций с участием гетероциклических соединений, обеспечивая эффективность практического использования бензоизотиазолонов.

Недавно разработаны новые подходы к синтезу 1,3,4-оксадиазолов (и их производных), обладающих значительной биологической активностью [113]. Имид полигептазина калия (K-PHI) используется в качестве гетерогенного фотокатализатора в реакции окислительной циклизации N-ацилгидразонов с участием активированной серы в условиях видимого освещения (схема 1.97).

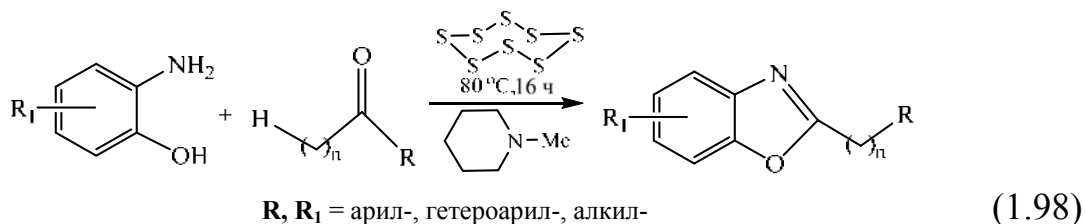


В предлагаемом синтетическом подходе элементарная сера является селективным акцептором электронов, при этом возникает анион-радикал серы, способный к отщеплению протона от исходного субстрата. Как следствие, происходит генерирование полисульфидного аниона с последующим образованием полисульфанов высокой молекулярной массы (H_2S_8), легко распадающихся на сероводород и серу. Таким образом, происходит циклизация субстрата по атому кислорода, а сера регенерируется и может циклически участвовать в реакции, протекающей в присутствии фотокатализатора. Выход продуктов реакции (2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов, содержащих арил-, гетарил- или алкильные заместители) достигает 42–84 %.

Новая многокомпонентная реакция между изоцианидами, серой и спиртами (или тиолами) в мягких условиях способствует получению О-тиокарбаматов и дитиокарбаматов с умеренным выходом. Каскад стадий реакции осуществляется в одном сосуде, в качестве промежуточного соединения образуется изотиоцианат в отсутствие катализатора. Синтетическая процедура удовлетворяет требованиям современного химика-органика, поскольку применима для широкого спектра функциональных групп, является экономически выгодной и легко масштабируемой [114].

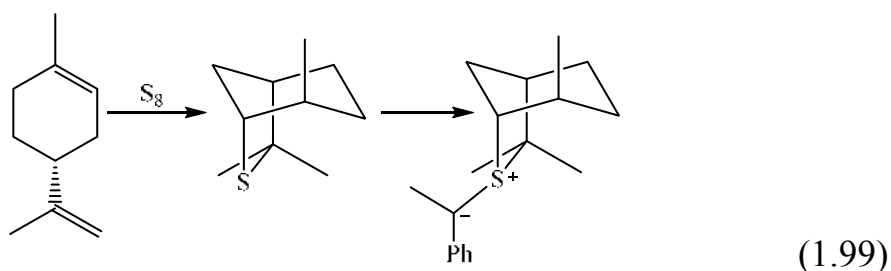
Получен широкий спектр 2-алкилбензоксазолов, которые широко используются в качестве синтетических «строительных блоков», биоактивных соединений и фармацевтических препаратов в мягких условиях с приме-

нием серы. Известно, что сера, будучи относительно неактивной, под воздействием активатора (нагревание или применение оснований Льюиса – аминов, аммиака или фосфинов) становится нуклеоэлектрофильным сульфлирующим агентом. В присутствии N-метилпиперидина элементная сера действует как превосходный окислитель, что способствует осуществлению окислительной перегруппировки за счет связи между *o*-аминофенолами и кетонами. Комбинация S₈ с органическим основанием приводит к образованию прочной связи между указанными участниками реакции с получением 2-алкилированных бензоксазолов (схема 1.98).



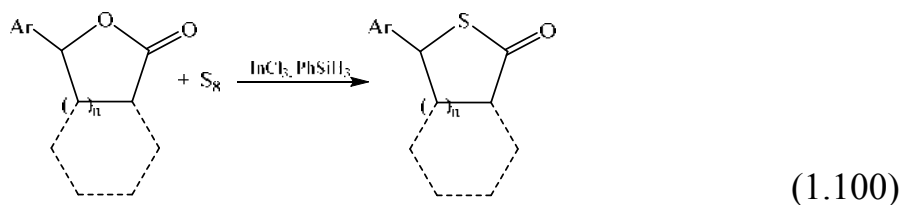
Метод окислительной циклизации 2-аминотиофенолов и арилацетиленов (или стиролов), приводит к синтезу 2-алкилбензотиазолов и 2-ацилбензотиазолов с хорошим выходом при использовании серы в качестве эффективного окислителя без применения катализаторов [115].

Нагрев элементной серы с одной из наиболее доступных гомохиральных молекул (лимонен) позволяет одностадийно получить оптически активный сульфид [116]. Проведение синтеза облегчается исключительной селективностью в направлении встраивания серы в азиридины путем реакции эпексидирования (схема 1.99).

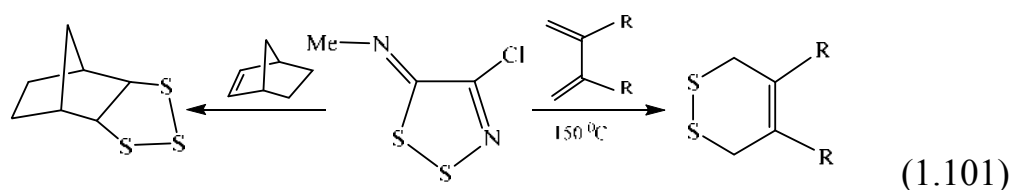


Кроме того, реакции S₈ с имидами ведут к получению соответствующего сульфида с количественным выходом, наибольшей энантиоселективностью и диастереоселективностью, и являются масштабируемыми.

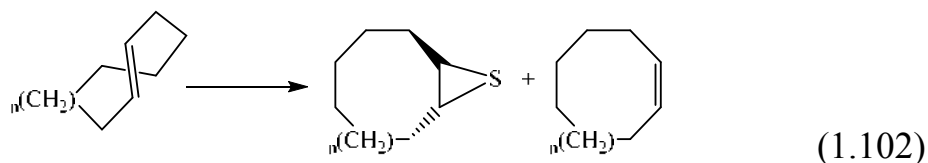
Прямая конверсия лактонов в тиолактоны в присутствии элементной серы с участием InCl₃/PhSiH₃ в роли катализатора протекает при нагревании с образованием продуктов S-рециклизации – тиааналогов исходных субстратов [117] (схема 1.100).



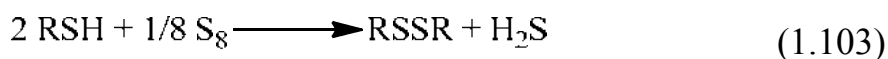
При проведении реакции галогензамещенного N-метиличина, содержащего дисульфидную связь, с 2,3-дифенил- и 2,3-диметилбутadiенами в условиях нагревания до 150 °С при использовании серы образуются 1,2-дитиины, выход которых варьируется в зависимости от природы заместителя (R = Ph (29 %); R = Me (19 %)) [118]. Реакция Дильса-Альдера аналогичного исходного соединения с циклическим ненасыщенным углеводородом ведет к получению трисульфида (62 %) (схема 1.101).



Новый подход к синтезу органических производных серы (выход до 87 %) основан на вовлечении полимерного соединения во взаимодействие с (E)-циклооктеном и (E)-циклононеном при температуре 56 °С при использовании в качестве катализатора реакции, проводимой в среде ацетона, оксокомплекса молибдена – Mo(O)(S₂CNEt₂)₂ (0,07 экв.) [119] (схема 1.102).



Эффективный способ получения дисульфидов с достаточно высоким выходом на основе алкилгалогенидов с использованием тиомочевина, элементной серы, в присутствии карбоната натрия и полиэтиленгликоля (ПЭГ 200) реализуется при температуре 40 °С [120]. Синтез дисульфидов различного строения происходит намного легче, чем соответствующих тиолов, и является более доступным, удобным, отлично поддается масштабированию и, следовательно, перспективным. Окисление тиолов до дисульфидов происходит с участием элементной серы, в присутствии катализатора основного типа (схема 1.103).



Данный синтетический подход возможно использовать для получения дисульфидов из алкилтозилатов, при этом нагревание реакционной смеси необходимо повысить до температуры 70 °С.

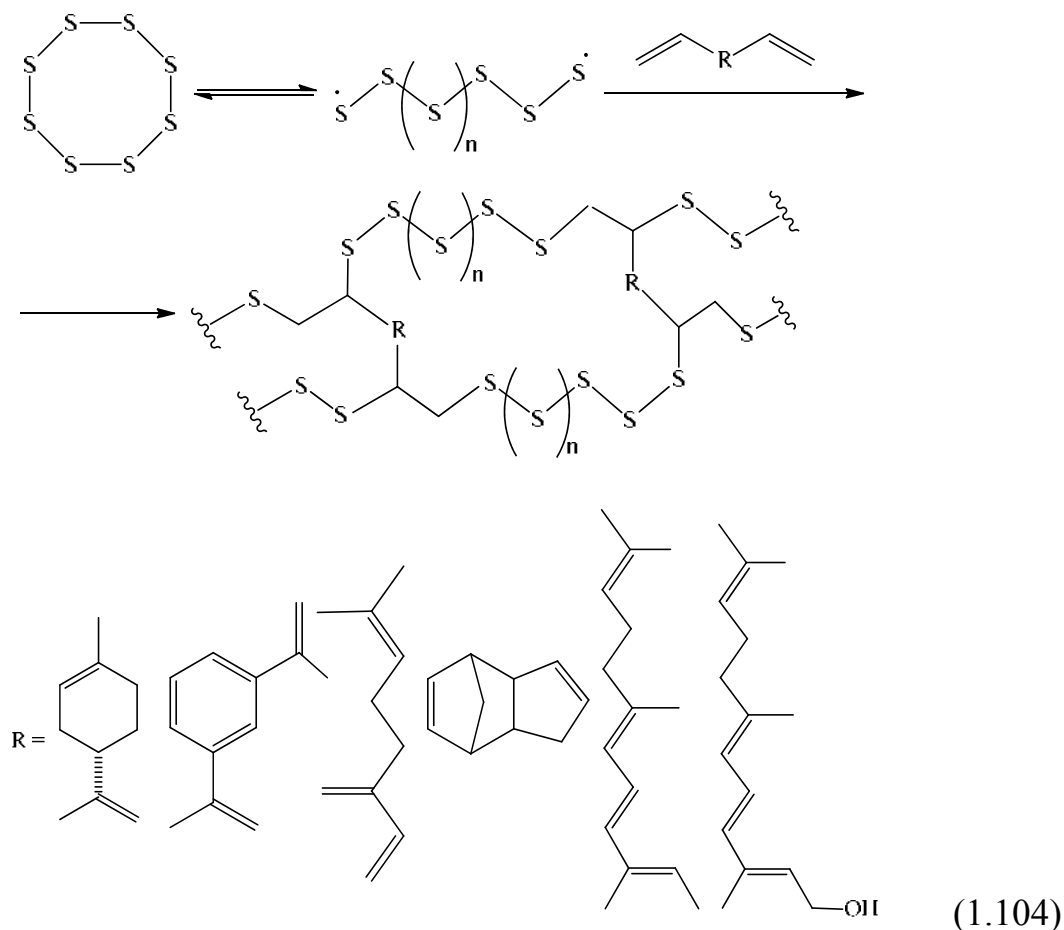
Таким образом, довольно распространенным направлением применения элементной серы в органическом синтезе является ее вовлечение в процесс получения ди- и полисульфидов.

1.4. Способы получения органических полисульфидов и их практическое применение

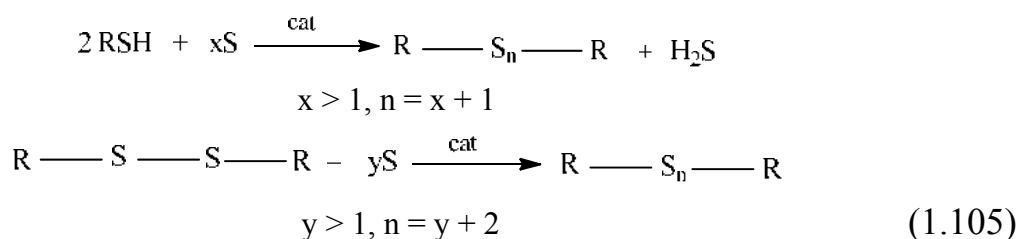
В настоящее время существует много новых методов синтеза полисульфидных органических соединений (R_2S_n , $n \geq 3$, $R \neq H$) и их модифицированных аналогов. Достаточно актуально применение элементной серы в синтезе полисульфидов, так ее использование согласуется с основными принципами «зеленой химии». Как правило, реакция полимеризации с участием серы способствует значительной экономии атомов и не требует применения растворителей. Сера способна к сополимеризации с различными органическими соединениями, при этом ее высокое содержание в полисульфидах придает им новые механические, химические и термические свойства, превосходящие характеристики элементной серы. Количество атомов серы в полисульфидной цепи, соединяющей органические фрагменты, влияет также на кинетику процесса разрушения сеточных структур. Более высокая скорость отмечена в случае тетрасульфидных звеньев по сравнению с дисульфидным мостиком. Это согласуется с высокими значениями констант обмена для тетрасульфидных групп и более низким временем релаксации, протекающей через химические стадии, в которых участвуют соответствующие полимеры.

Синтез полисульфидов на основе элементной серы, как доступного сырья, обоснован с экономической и экологической точек зрения: низкая себестоимость реагента (1,5–3,0 тыс. руб./т) и утилизация избыточной серы, образующейся в значительном количестве при переработке серосодержащих отходов нефтепереработки и содержащейся в попутных продуктах цветной металлургии (≈ 98 % от общего объема производства и добычи).

В результате взаимодействия элементной серы с дициклопентадиеном и различными терпенами (мирцен, фарнезол и фарнезин) при температуре выше 160 °С образуются полисульфиды, обладающие потенциальными свойствами, необходимыми для улавливания и фильтрации тяжелых металлов [121] (схема 1.104).

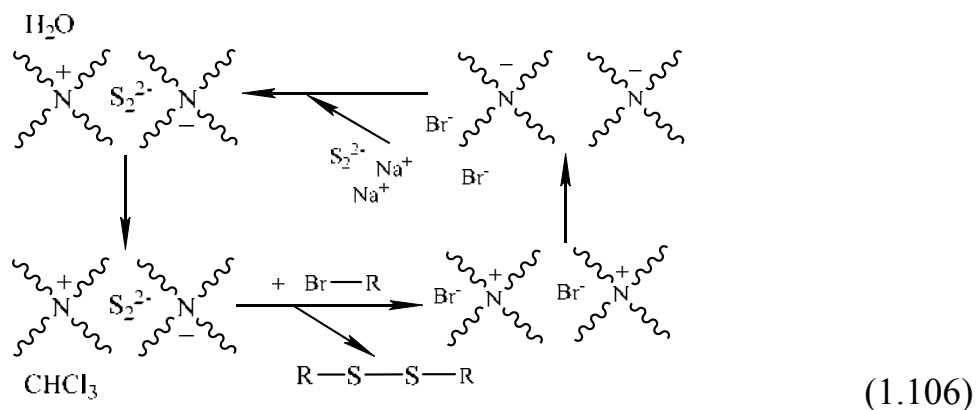


Каталитический способ синтеза диэтилполисульфидов из бромэтана, элементарной серы и сульфида натрия в присутствии тетрабутиламмоний бромида реализуется при мольном соотношении $S_8/Na_2S = 4:1$ и температуре реакции $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ [122]. Установлено, что концентрация серы, соотношение S_8/Na_2S и температура реакции влияют на выход серосодержащих продуктов реакции и содержание в них серы (схема 1.105).



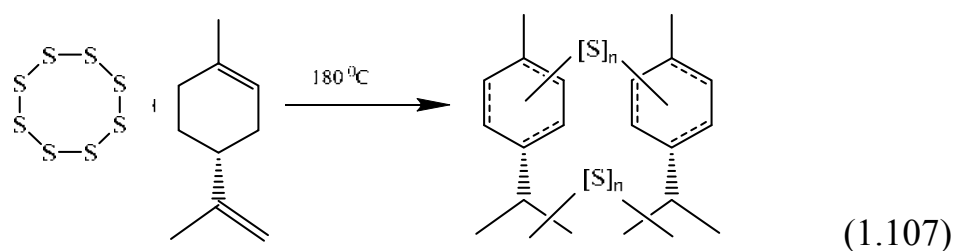
Выход образующихся соединений составляет 85,3 %, а содержание серы в них достигает 63,9 % (об.). Синтезированные продукты реакции являются экологически безопасными и используются в процессе сульфуризации катализаторов гидрирования.

Функциональные длинноцепочечные алкилдисульфиды возможно получать в жидкофазных условиях [123] (схема 1.106).

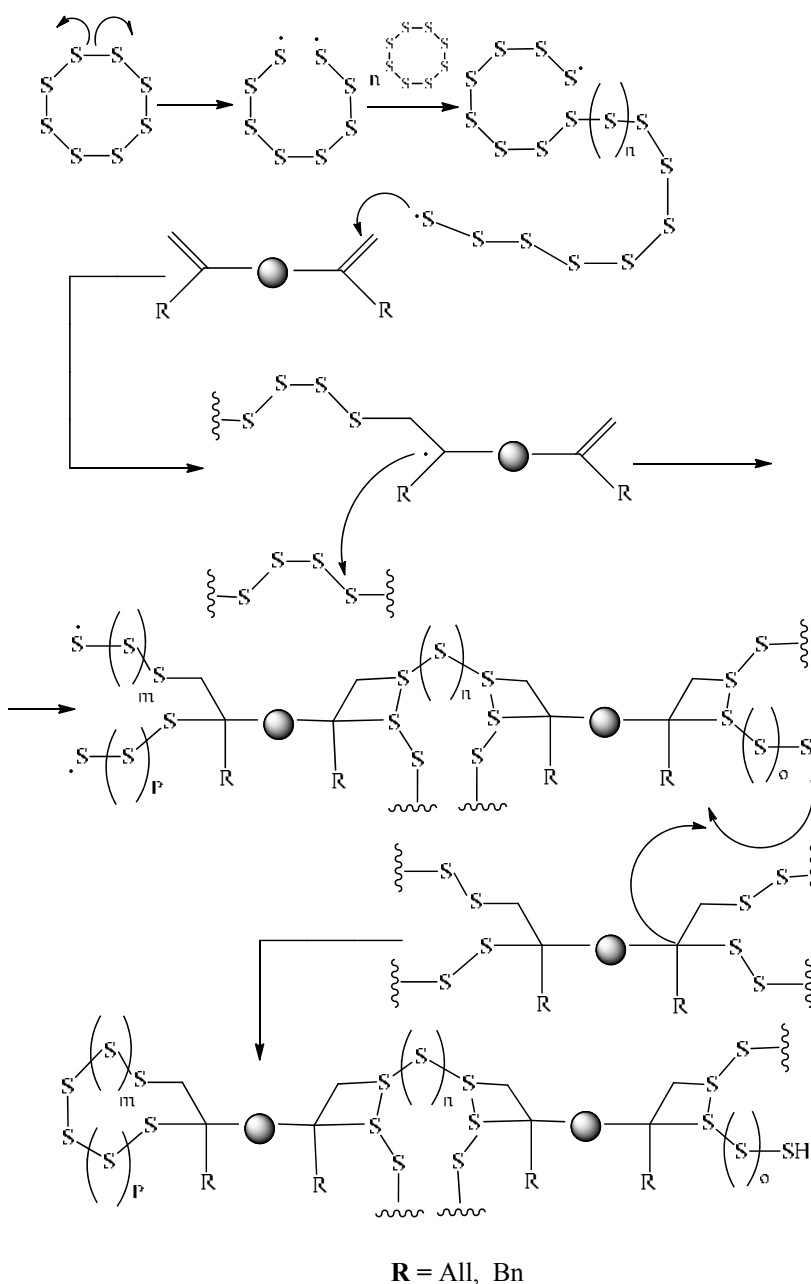


На состав конечных продуктов реакции значительное влияние оказывает молярное соотношение S/Na_2S , имеющее большое значение для химического равновесия между моно-, ди- и трисульфидными анионами. Связывающая способность анионов серы при взаимодействии с катионами диметилдидодециламмония увеличивается в ряду моносульфид < дисульфид < трисульфид. Данная характеристика анионов и концентрация серы определяют природу аниона, который будет быстрее диффундировать и способствовать образованию соответствующих продуктов реакции в условиях фазового переноса. Предложенный подход может быть использован для прямого получения функциональных длинноцепочечных алкилдисульфидов высокой степени чистоты.

Способ синтеза органического полисульфида из элементной серы и 1-метил-4-изопропенилциклогексена-1 не требует дополнительных реагентов или инициаторов, а также токсичных растворителей и является атомно-экономичным [124] (схема 1.107).

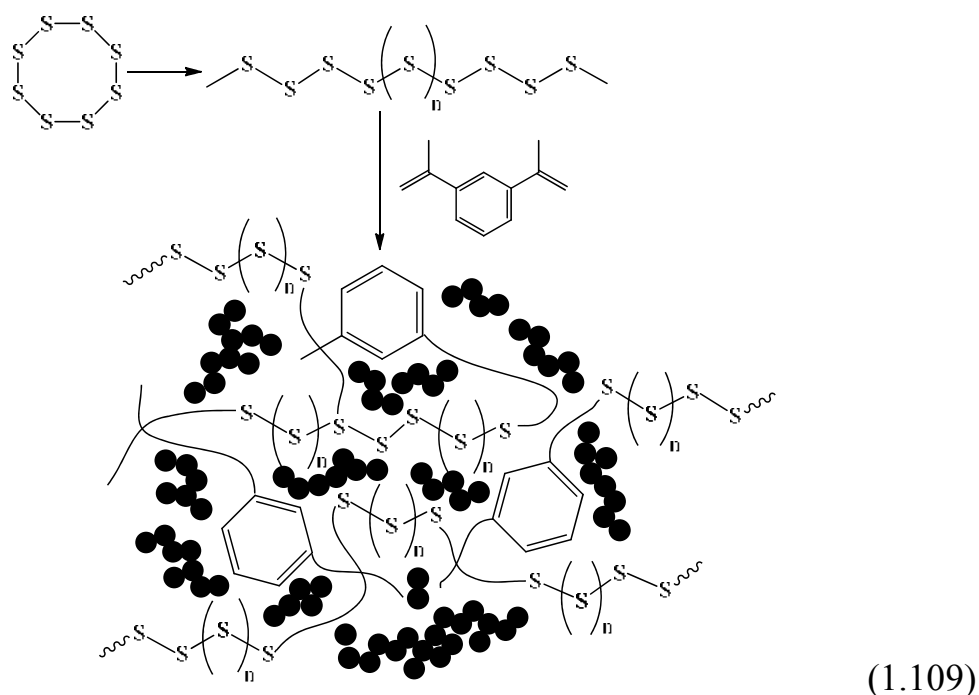


В условиях процесса вулканизации исходного монотерпена, содержащегося в цедре citrusовых, образуется полисульфидный воск, применяемый для улавливания палладиевых и высокотоксичных ртутных солей из воды. Палладий широко используют в качестве катализатора реакции, и его извлечение из отходов различных химических производств вызывает большой интерес с экономической точки зрения. При взаимодействии с солями ртути(II) полисульфид данного строения изменяет окраску от темно-красной до желтой. Селективность поглощения ртути(II), несмотря на примеси других металлов, открывает новые возможности применения данного соединения.



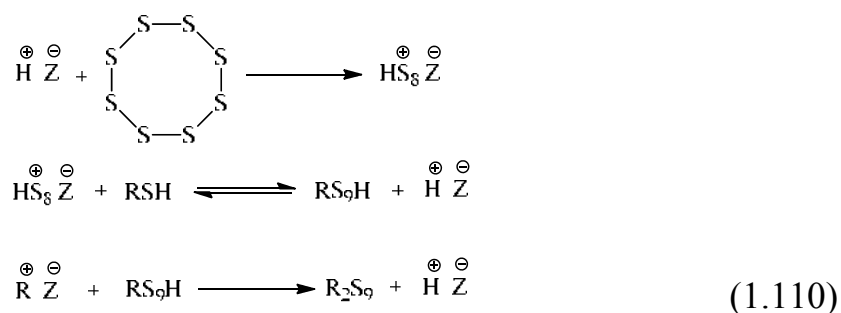
римолекулярной рекомбинации тиильных радикалов. В структурах, имеющих атомы водорода (аллильные или бензильные группы), тиильные группы могут быть превращены в тиольные. Данный синтетический процесс не требует применения органических растворителей или специфичных реагентов, т. к. сера и алкен одновременно используются в качестве сомономеров и реакционной среды.

Сополимер серы и 1,3-диизопропенилбензола синтезируют при температуре 185 °С путем радикальной полимеризации с раскрытием кольца и последующей гибридизацией углеродных связей, что ведет к процессу обратной вулканизации [126] (схема 1.109).



Полученные серосодержащие сополимеры (≈ 79 % масс. серы) обладают более высокой химической стабильностью и электрохимической циклической устойчивостью по сравнению с S_8 , могут быть использованы при изготовлении гибридных катодов «углерод-сера».

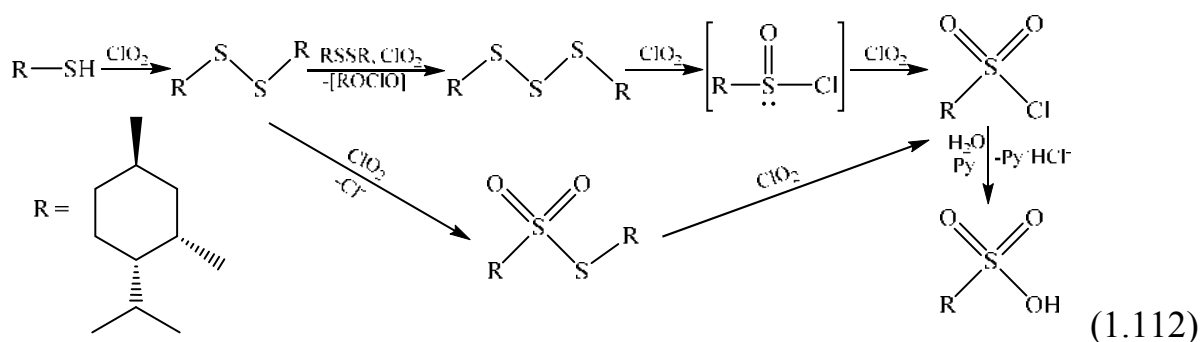
Синтез ди-*трет*-бутилполисульфида из изобутена, H_2S и элементарной серы проводят в автоклаве с применением цеолитных катализаторов MFI на основе Al, Ga и B [127] (схема 1.110).



Характеристики предложенных модифицированных катализаторов, которые хорошо себя зарекомендовали в процессе получения ди-*трет*-бутилполисульфида, изучались относительно жидкого дициклогексиламина. Наиболее высокий выход полисульфида достигается в присутствии Ga-содержащего цеолита. Состав смеси продуктов реакции не зависит от природы металла и практически идентичен во всех реакциях, проведенных с применением различных катализаторов. Ди-*трет*-бутилполисульфиды и элементарная сера способны обмениваться между собой атомами серы, что установлено путем использования радиоизотопа серы ^{35}S [128] (схема 1.111).

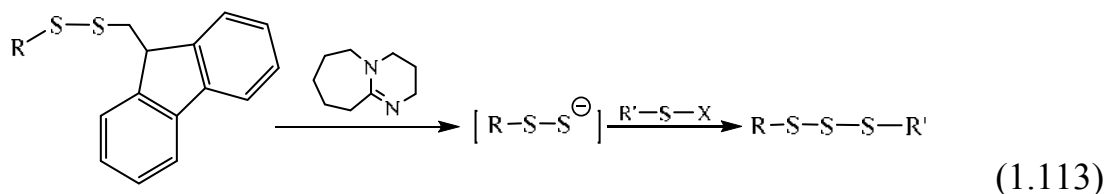


Несмотря на большое разнообразие методов получения полисульфидов с участием серы, существуют способы их синтеза при использовании в качестве сернистого реагента – тиолов, органических дисульфидов и неорганических моно- или полисульфидов. Окисление неоментантиола-1 при действии ClO_2 приводит к образованию органических трисульфидов [129]. В ходе реакции в среде дихлорметана или метанола с использованием двукратного избытка окислителя получают динеоментилдисульфид-1 с выходом 75 %. При увеличении количества окислителя до 3 моль происходит образование динеоментилтрисульфид (схема 1.112).

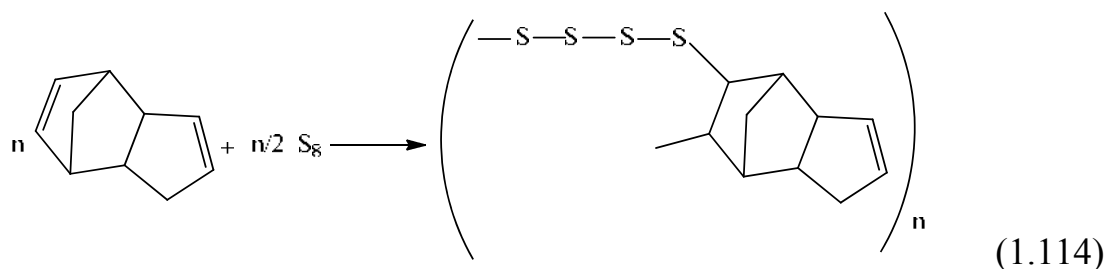


Первой стадией реакции является окисление исходного тиола до сульфида, который далее реагирует с другой молекулой окислителя, что ведет к синтезу соответствующего трисульфида, а далее сульфоксиды.

Известен способ получения несимметричных трисульфидов с хорошим выходом с использованием 9-флуоренилметилдисульфида в качестве исходного субстрата при участии 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) (схема 1.113).

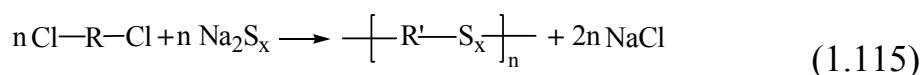


В настоящее время полисульфидные олигомеры в наибольшей степени востребованы в строительстве в качестве герметиков, уплотнительных компаундов и покрытий различного назначения [130]. Особое внимание химиков направлено на разработку способов получения полиметилениполисульфидов, перспективных как катодные материалы для изготовления литиевых источников тока, которые в зависимости от содержания серы (или средней степени сульфидности) могут находиться в различном состоянии (вязком, жидком, хрупком и каучукоподобном нерастворимом). Предложен способ получения серосодержащих олигомеров (с относительно низкой степенью сульфидности) по реакции сополимеризации дициклопентадиена с элементарной серой при нагревании (80–85 °С) в присутствии каталитических количеств третичного амина с последующей его нейтрализацией (схема 1.114).

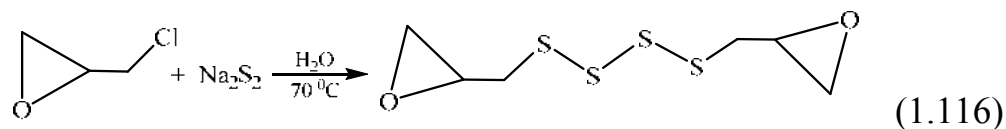


Для получения стандартной вязкости конечного продукта реакции добавлялась смесь ди- и трифункциональных полимеркаптанов на основе 2,2'-дихлордиэтилформаль и 1,2,3-трихлорпропана.

В качестве исходных мономеров часто используют ди- и тригалоидопроизводные углеводородов и полисульфиды натрия различного состава [131]. Полисульфиды натрия легко образуются в результате реакции элементарной серы с сульфидом натрия в этиловом спирте. Далее при взаимодействии с алкилдихлоридами получают органические полисульфиды $(\text{RS}_x)_n$ – химически стабильные соединения в твердом агрегатном состоянии (схема 1.115).

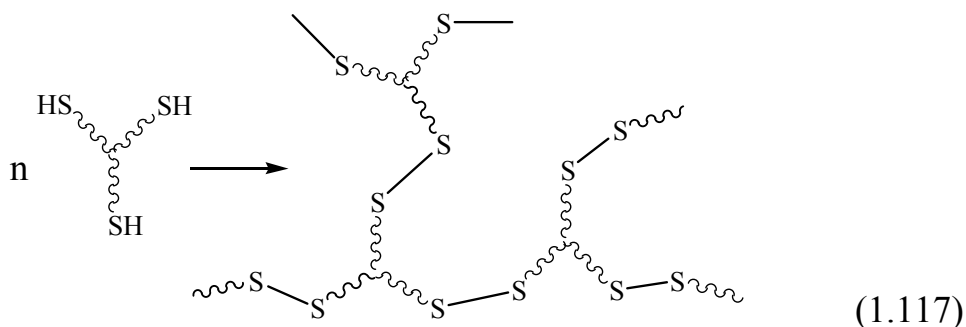


Полисульфиды натрия применяют для получения органических полисульфидов и изготовления нанокомпозитов на основе полимерных соединений, которые представляют собой модифицированные оксидные нанослои [132] (схема 1.116).



Результаты исследования различных свойств (структурных, теплофизических, тепловых и механических) полученных нанокомпозитов показывают, что температура стеклования, температура плавления и энтальпия плавления возрастают за счет увеличения количества атомов серы в структуре полимера до 0,7 мас. % и сопровождаются значительным повышением его термостойкости и прочности.

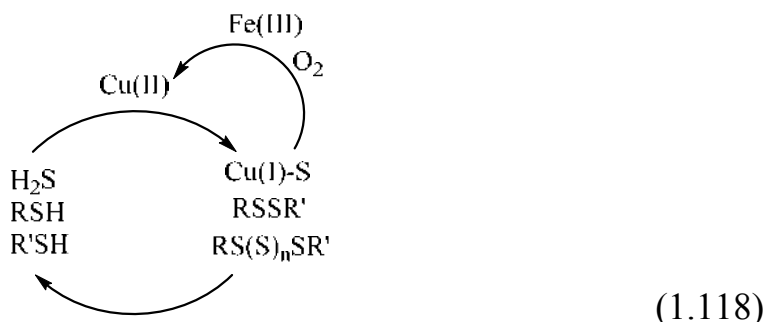
Полисульфиды представляют собой жидкие полимеры с низкой влагонепроницаемостью и высокой химической устойчивостью. Окисление тиольных групп полимера до дисульфидных звеньев ведет к получению высокомолекулярных эластомеров. Типичными отверждающими агентами являются кислородсодержащие соединения, такие как диоксид марганца, диоксид кальция, гидропероксид кумола и диоксим *para*-хинона [133]. Гидропероксиды, альдегиды и металлические агенты также могут функционировать в качестве вспомогательных реагентов в синтезе полисульфидов (схема 1.117).



Полученные таким способом полисульфиды обладают высокой гибкостью, низкой влажностью и газопроницаемостью, значительной устойчивостью ко многим маслам и растворителям, включая алифатические и ароматические углеводороды, простые эфиры, кетоны, разбавленные кислоты и щелочи. Они также обладают высокой устойчивостью к озону, окислению, солнечному свету и выветриванию. С другой стороны, они имеют плохую термическую стабильность, более низкую механическую прочность, а также меньшую упругость по сравнению с большинством других синтетических эластомеров и характеризуются неприятным запахом [134].

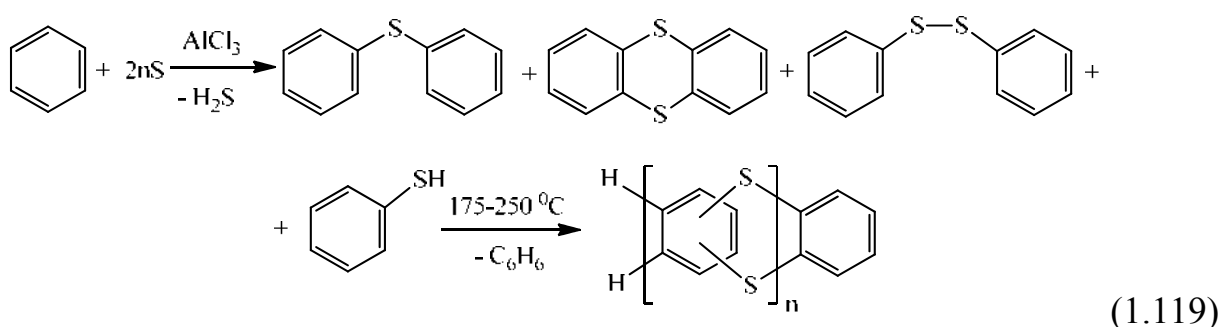
Возможно генерировать органические ди- и полисульфиды путем окисления сероводорода и тиолов, содержащихся в реальных системах (винных изделиях), в присутствии Cu(II) [135]. Результаты исследования подтвер-

ждают перспективность данного способа улучшения качества вина за счет удаления соединений, содержащих тиогруппу (H_2S , RSH), во время винного брожения (схема 1.118).



Разработан метод получения полисульфидной добавки (бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)полисульфида) для полимерных материалов с использованием элементарной серы, олефина и ди-*трет*-бутилфенола в присутствии фенольных оснований Манниха [136]. Синтезированный композит сочетает функции вулканизирующего агента и стабилизатора. Установлено влияние степени сульфидности и количества бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)полисульфида в составе бифункциональной добавки на ее стабилизирующую, вулканизирующую способности и физико-механические свойства резин на основе каучука.

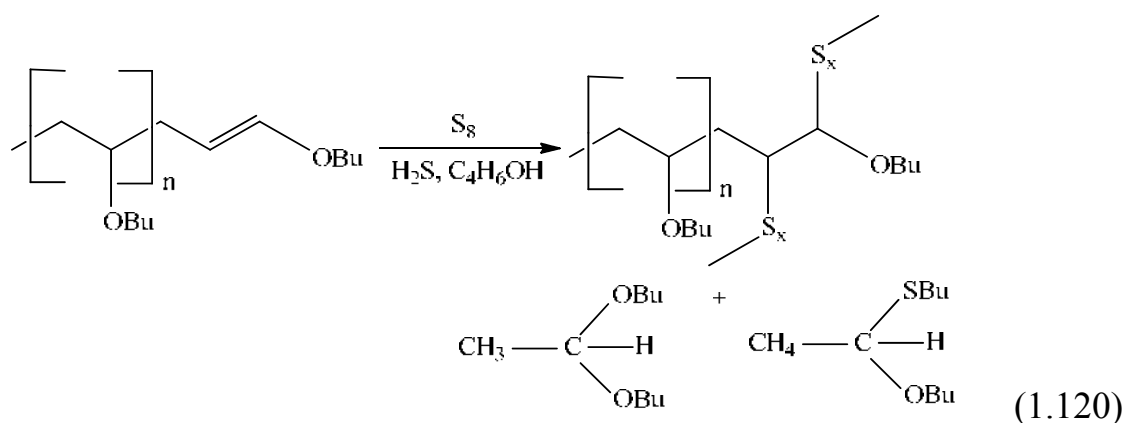
Реакции электрофильного сульфидирования ароматических углеводородов происходит в присутствии кислот Льюиса при температуре 80 °С, причем строение и свойства образующихся полисульфидов зависят от условий процесса поликонденсации [137]. Взаимодействие протекает в две последовательные стадии: на первой образуются продукты сульфидирования бензола, в результате второй стадии получают продукт полимеризации серо-содержащих соединений, сопровождающейся внутримолекулярной циклизацией фениленсульфидных звеньев (схема 1.119).



Эксплуатационные характеристики полиариленсульфидов – прочность, негорючесть, надежность, безопасность и термостойкость, определяют пер-

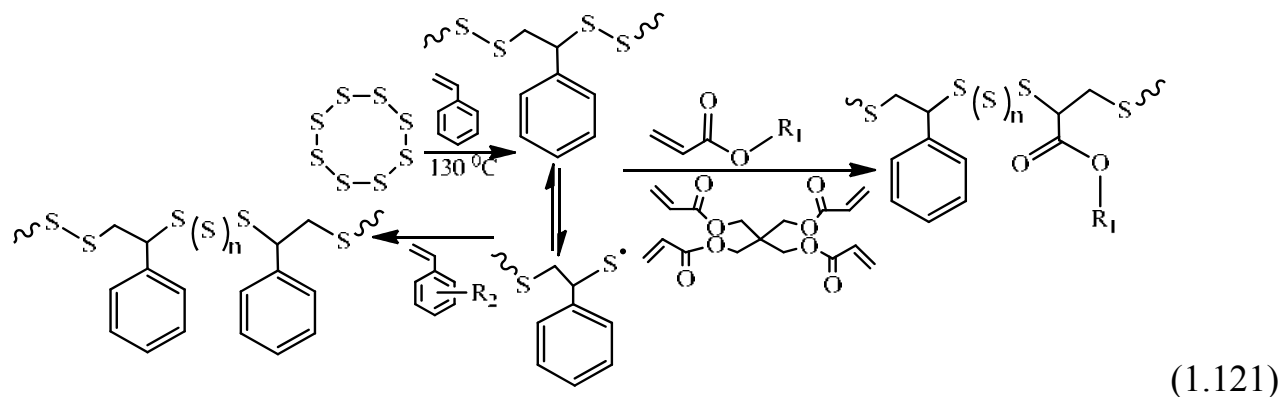
спективность их применения как конструкционного материала. В отличие от традиционного способа получения данных соединений поликонденсацией дигалогенпроизводных ароматических углеводов, предложенный метод электрофильного сульфидирования аренов имеет важные преимущества: уходящей группой является водород и количество образующихся побочных низкомолекулярных продуктов реакции минимально.

Для синтеза полисульфидных полимеров с участием элементарной серой применяют олигомеры простых виниловых эфиров в качестве макромономеров [138]. Сульфуризация олиго-*n*-бутилвинилового эфира протекает при повышенной температуре (145–210 °С) за счет концевых двойных связей ненасыщенных субстратов. В результате происходит дегидрирование эфира, сопровождающееся выделением сероводорода и встраиванием серы в макромолекулу исходного соединения (схема 1.120).



Подученные серосодержащие полимеры на основе олиго-*n*-бутилвинилового эфира и элементарной серы обладают высоким технологическим потенциалом и разнообразными физико-химическими свойствами.

Способ модификации органического полисульфидного полимера путем его вулканизации с участием элементарной серы приводит к получению термопластичных полимеров, которые используют в качестве химически активных жидких смол. Данный процесс является примером полимеризации, при которой динамические ковалентные связи S-S в жидких полисульфидах термически активируются. Этот процесс ведет к генерированию радикалов серы, необходимых в качестве добавки к виниловым сомономерам для подготовки новых блоков термополимера [139]. При проведении постадийной реакции образуются функциональные сомомеры, которые способны смешиваться с жидкой серой (схема 1.121).



Таким образом, довольно распространенным направлением применения элементарной серы в органическом синтезе и нефтехимии является ее вовлечение в синтез полисульфидных полимерных соединений.

1.5. Направления практического применения органических полисульфидов

Органические полисульфиды играют важную роль в различных сферах жизнедеятельности человека. Данные соединения применяют в сельском хозяйстве, нефтяной и газовой промышленности, органическом синтезе, строительстве и фармацевтической промышленности. Высокий интерес к полисульфидам обусловлен их высокой биологической активностью и расширением спектра их использования в синтезе лекарственных препаратов. Соединения серы (R_2S_n) представляют собой эндогенные нерадикальные виды серы, которые существуют в значительных концентрациях в биологических жидкостях. Они обладают специфическими физиологическими, патологическими, метаболическими, детоксицирующими и другими свойствами, могут иметь несколько защитных функций и некоторые из них являются важными метаболитами.

Биологическая активность полисульфидов основана на их уникальных свойствах: при модификации боковой цепи возможно получение синтетических R_2S_n , которые сохраняют или даже превосходят активность естественных аналогов. Они демонстрируют улучшенные физико-химические свойства, не имеют запаха (по сравнению с природными аналогами) и активно действуют на ряд грибковых организмов. Активность синтетических полисульфидов в сочетании с достаточно низкой экотоксичностью, химической стабильностью и хорошей растворимостью в воде делают возможным применение их против серьезных патогенов растений, что очень важно для

агрохимии и агрономии. Синтетические R_2S_n обладают значительным практическим потенциалом для широкого круга сельскохозяйственных вредителей – их используют в качестве инсектицидов и фунгицидов [140].

В промышленности актуально применять органическую серу (сульфиды и полисульфиды) в качестве твердого электролита, служащего пластификатором в межфазном слое, при создании нового типа батарей – литий-серного аккумулятора [141–143]. За счет полимерной природы электролита улучшается механическая гибкость и прочность батарей до 99 %, которые являются более безопасными, дешевыми и высокоэффективными по сравнению с литий-ионными батареями.

Органические полисульфиды представляют собой линейные цепи серы, которые являются привлекательным материалом для изготовления катодов в литиевых батареях [144, 145]. Литий-серная батарея привлекает большое внимание благодаря своей высокой теоретической плотности энергии (2 600 Вт/кг). «Энергетическая мощность» полисульфидов, в основном, зависит от длины сульфидной цепи, при увеличении которой способность к хранению заряда возрастает. Авторами успешно синтезирован длинноцепочечный органический полисульфид путем радикальных превращений, основной функцией которого является применение его в качестве катодного материала большой емкости для изготовления вторичных литиевых батарей. Полисульфид обеспечивает перенос заряда с высокой скоростью и, тем самым, обеспечивает большую производительность, чем сера в чистом виде. Кабель из такого материала с высокой емкостью является очень перспективным для использования в промышленности.

Полисульфидные полимеры как важный класс полимеров используются в различных областях применения в качестве герметиков, адгезивов и т. д. [146]. Наиболее важными преимуществами R_2S_n являются отличная адгезия к различным поверхностям, отсутствие дефектов герметика под воздействием давления и давления, стойкость к воздействию топлива и растворителей, очень низкая газо- и паропроницаемость, а также высокая стойкость к озону и ультрафиолету. Широкое применение герметики на полисульфидной основе, обладающие высокими эластичными и деформативными характеристиками, находят при изготовлении строительных материалов [147]. В последнее время распространение получили отверждающиеся герметики – серосодержащие олигомеры, термодинамическая гибкость которых и наличие серы (до 40 %) в полисульфидной цепи придают им высокую устойчивость к действию топлив, воздействию ультрафиолетового излучения, озона и радиации, газонепроницаемость и водостойкость. Такого типа герметики спо-

способны отверждаться на холоду и долговременно (до 20–30 лет) эксплуатироваться в температурном интервале от –60 до +80 °С. Необходимо отметить сравнительно высокую инертность сульфидных групп к кислороду и воде в условиях хранения ПСО в виде герметизирующей пасты [147].

Диорганилди- и полисульфиды [148], преимущественно, тетрасульфиды, с гексильными, децильными, бензильными и другими группами, благодаря высокой донорной способности серы и пониженной стабильности связей S-S характеризуются высокими смазывающими свойствами. Для улучшения качества присадок к смазочным маслам разработан метод введения элементной серы (до 70 %) в углеводородные фракции. Осерненная пипериленовая фракция используется в качестве противоизносной и противозатирной присадки к смазочным материалам в буровой технологии. В промышленности наиболее часто используемым связующим агентом для улучшения механических свойств резины является *бис*-(триэтоксисилил-пропил)-тетрасульфид. Высокосернистые полисопряженные композиты получают дегидросульфурризацией известных полимеров с использованием элементной серы.

Полисульфиды обязательно содержатся в составе смазывающих добавок при работе под большим давлением. Ди-*трет*-бутилполисульфид и ди-*трет*-нонилполисульфид могут выступать в качестве катализаторов процесса сульфидирования органических соединений. Полисульфиды разлагаются при 150–200 °С, что значительно ниже традиционно применяемых сульфидирующих агентов (диметилдисульфид или диметилсульфид), у которых температура разложения 200–250 °С. Начальное низкотемпературное сульфидирование может иметь место при 200–220 °С и обеспечить более благоприятные условия для предотвращения высокой скорости реакции сульфидирования как в случае применения диметилдисульфида или диметилсульфида.

В настоящее время в связи с тем, что сероводород признан важной биологической молекулой, которая играет разнообразную роль в различных патологических физиологических условиях, разрабатываются новые способы медленного высвобождения молекул H₂S специфическими серосодержащими соединениями-донорами [149]. К потенциальным донорам молекул H₂S, являющихся важным терапевтическим инструментом, относят органические полисульфиды, способные имитировать непрерывное высвобождение H₂S с низкой скоростью, характерное для ферментативного продуцирования организма. Сероводород, несмотря на свою высокую токсичность, на сегодняшний день признан очень важным биологическим агентом [150]. Дефицит сероводорода в организме человека ведет к патологическим изменениям: артериальная и легочная гипертензия, болезнь Альцгеймера, повреждение

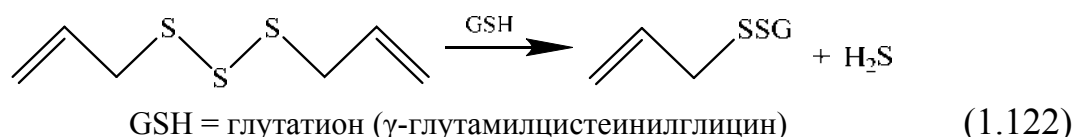
слизистой оболочки желудка и цирроз печени. Однако чрезмерное содержание H_2S , обусловленное использованием неорганических доноров сероводорода (например, $NaHS$) способствует патогенезу воспалительных заболеваний, септическому шоку, церебральному инсульту и развитию умственной отсталости у пациентов с синдромом Дауна. Неправильная регуляция H_2S связана с различными аспектами нарушения здоровья человека, включая диабет, атеросклероз, воспаление, нейродегенерацию, сепсис и астму. H_2S улучшает почечную дисфункцию, связанную с ишемическим повреждением, и обладает терапевтическим эффектом при поражении тканей в ходе процесса трансплантации донорских органов [151]. Поэтому в последнее время возрос интерес к органическим производным серы, которые могут выступать в качестве потенциальных доноров в процессе образования сероводорода, либо самостоятельно обладают биологической активностью.

Диалилтрисульфид оказывает влияние на функцию эндотелиальных клеток и процессы восстановления при ишемии задних конечностей мышей. Лечение с помощью диалилтрисульфида улучшает восстановление кровотока и плотность капилляров в конечностях мышей в случае их ишемического спазма. Это сопровождается снижением апоптотической активности и в результате окислительного стресса в мышцах, находящихся в тонусе из-за ишемического состояния [152]. Последние исследования доказали способность чеснока и других растений рода *Allium*, в которых содержатся диаллилди- и трисульфиды, снижать уровень канцерогенных нитрозаминов и бактериостатического действия *Helicobacter pylori*. Данные соединения обладают противомикробным, противовирусным, противогрибковым, кардиопротекторным, противовоспалительным, нейропротекторным, антиамнезическим, антиканцерогенным, антимутагенным, антиастматическим, иммуномодулирующим, гиполипидемическим, антигипертензивным, антидиабетическим и антиоксидантным действием [153–155]. Подтверждены также антиоксидантные и, наоборот, прооксидантные свойства серосодержащих соединений [156].

Полисульфиды обладают высокой биологической активностью и перисульфиды и играют основную роль регуляторов в окислительно-восстановительных биологических процессах [157]. Однако данные соединения нестабильны, поэтому исследовать их реакционную способность довольно затруднительно. Доказан терапевтический эффект применения полисульфидов для снижения нефротоксичности цисплатина, который в настоящее время является основным химиотерапевтическим препаратом для лечения твердых опухолей, однако он обладает побочным эффектом [158]. Коли-

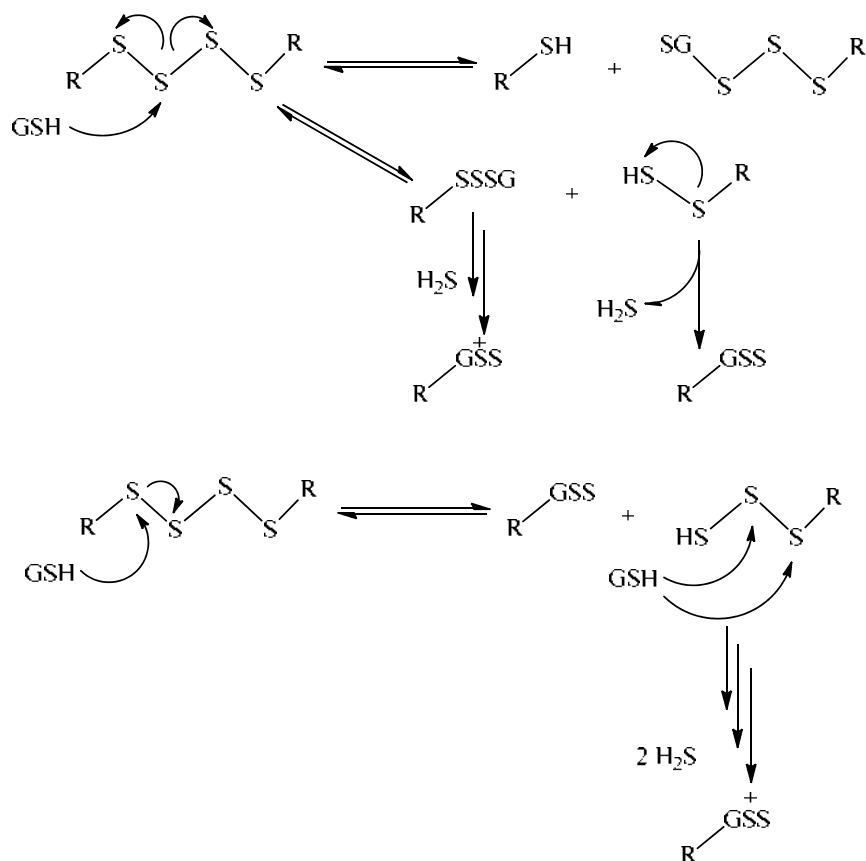
чество атомов серы в полисульфиде оказывает влияние на эффективность этих соединений не только в плане защиты клеток, но также и в ингибировании процесса разрастания раковой опухоли. При исследовании раковых клеток из экстракта мозга мышей использовали *трет*-бутилгидропероксид, обработанный полисульфидом, причем наблюдалось значительное снижение клеточной токсичности [159]. Быстрое поглощение полисульфидов индуцирует транслокацию белка, стимулирующего выработку веществ для борьбы с опухолями за счет угнетения клеток. Полисульфид обратимо модифицирует ген ДНК, который кодирует белок. Полисульфидная обработка ускоряет фосфорилирование внутриклеточного фермента, вовлеченного в регуляцию роста и выживания клеток. Таким образом, полисульфид может обеспечивать защитное действие организма против окислительного повреждения клеток.

Полисульфиды, полученные из чеснока, включая диаллилди- и трисульфид, способны к выделению H_2S (схема 1.122).



Механизм реакции диаллилди- и трисульфидов с органическими тиолами, включая цистеин (Cys) и глутатион (GSH) установлен расчетным методом с использованием теории функционала плотности [160]. С диаллилди- и трисульфидом реагируют анионные формы Cys и GSH. Тиолат-анионы гораздо легче атакуют атомы серы в ди- и трисульфидах, чем α -углеродные атомы аллильных групп. Нуклеофильная атака алкилтиолат-анионами периферических атомов серы трисульфида является кинетически и термодинамически более выгодной, чем атака центрального атома серы, что приводит к образованию аллилпертиольного аниона. В присутствии Cys или GSH сероводород высвобождается в результате миграции протонов из молекул тиолов в аллилпертиольный анион, после чего следует новая нуклеофильная атака алкилтиолат-анионом аллилперсульфида. Расчеты поверхности потенциальной энергии показали, что GSH и Cys способны эффективно выделять H_2S из диаллилтрисульфида, а диаллилдисульфид является гораздо более слабым донором H_2S по сравнению с трисульфидом.

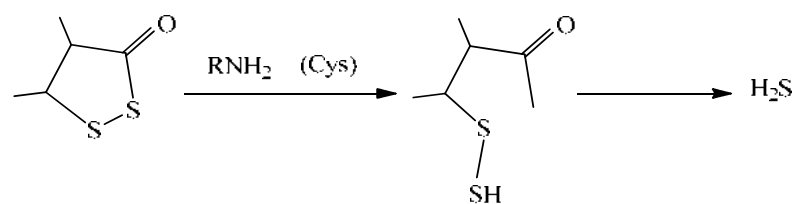
Исследована возможность применения синтетических органических тетрасульфидов в качестве доноров H_2S [161]. В попытке расширить доступность полисульфидов невысокой молекулярной массы для донорства H_2S , использованы бис(арил)- и бис(алкил)тетрасульфиды (схема 1.123).



R = Alk, Ar (1.123)

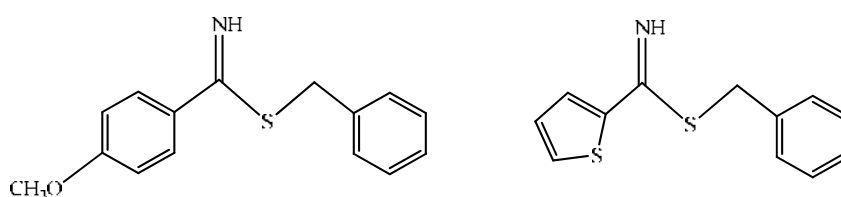
Тетрасульфиды легко высвобождают H_2S в зависимости от восстановленного глутатиона (GSH) и выделяют больше сероводорода, чем диаллил-трисульфиды. В целом, рассмотренный класс полисульфидов предоставит исследователям, заинтересованным в молекулах-донорах H_2S , более широкое разнообразие доступных соединений с различной способностью к высвобождению сероводорода и потенциальной биологической активностью.

Циклические ацилдиисульфиды целесообразно применять в качестве доноров сероводорода в мягких условиях [162] (схема 1.124).



(1.124)

Иминотиозефры [163] рассматривают как соединения, способные к выделению H_2S , оказывающие сосудорасширяющее действие (в эксперименте на аорте крыс):



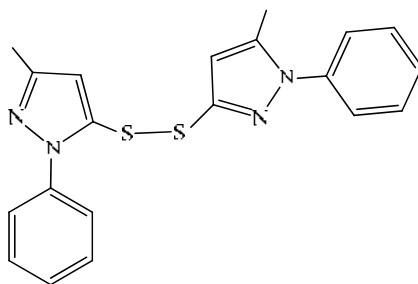
Полисульфиды, содержащие серу (II), сочетают возможность их получения на основе современных гибких технологий и уникальную способность взаимодействовать с окислителями [165]. Полисульфидная окислительная чувствительность актуальна в контексте развития новых противовоспалительных терапий, создания эффективных противовоспалительных методик и минимизации ответных реакций на чужеродные тела. В последнее время исследования полисульфидов направлены на разработку синтетических с окислительно-восстановительными свойствами на основе полимерных наночастиц, необходимых для достижения контролируемой доставки лекарственных средств в организме к определенной мишени [166]. Действие данных веществ активируется химическими (pH, низкое парциальное давление кислорода) и физическими (свет, ультразвук и электрический ток) стимулирующими факторами, которые необходимо учитывать для улучшения свойств лекарственного средства в условиях *in vitro* и/или *in vivo*.

Трисульфиды представляют собой посттрансляционную модификацию органических полисульфидов, образованную встраиванием атома серы в дисульфидную связь. Установлено наличие трисульфидных связей в небольших белках, таких как гормон роста человека [167], Интерлейкин (провоспалительный и противовоспалительный реагент) [168] и Cu, Zn-супероксиддисмутаза [169]. Трисульфиды были обнаружены в виде низко- и высокомолекулярных межцепочных фрагментов в зависимости от соединения и являются типичным фрагментом, содержащимся в природных и рекомбинантных антителах всех подтипов иммуноглобулина IgG [170]. Ряд факторов влияет на образование или элиминирование трисульфида, а также на активность и стабильность данной молекулы [171].

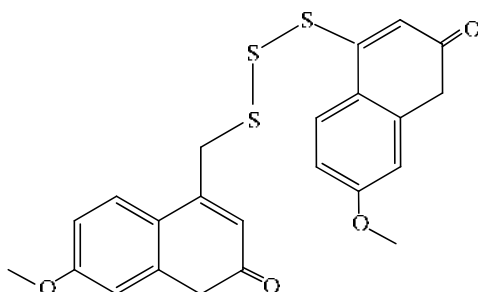
Диаллилсульфид, диаллилдисульфид и диаллилтрисульфид ингибируют гистонадеацетилазу – белок, который участвует в регуляции транскрипции генов, росте клеток и выживании организма [172]. Исследование клеточной адгезии эндотелиальных клеток в процессе заживления ран свидетельствует о том, что диаллилтрисульфид замедляет миграцию и ангиогенез раковых клеток, то есть перспективен для борьбы с раком молочной железы.

Производные пиразола, имеющие дисульфидные связи, ингибируют процесс адсорбции антител, стимулирующих фагоцитоз клеток крови на поверхности микроорганизмов [173]. Нарушения процесса свёртываемости крови, такие как иммунная тромбоцитопения, может быть вызвана продуцированием специфических антител, аутологичных тромбоцитам. Данное заболевание возможно лечить либо снижением скорости разрушения тромбоцитов, либо путем увеличения содержания тромбоцитов. Так, 4-метил-1-фенилпиразол замедляет

фагоцитоз клеток крови, но его активность при этом достаточно низкая. Наличие дисульфидных связей в структуре производных 1-фенилпиразола положительно влияет на указанный вид активности:



Производные кумарина с полисульфидными цепочками (2–4 атомов серы) [174] ингибируют рост раковых клеток толстой кишки НСТ116 и являются основой соответствующих противоопухолевых препаратов:



При тестировании на клеточной линии колоректального рака наблюдается заметное снижение жизнеспособности раковых клеток в зависимости от времени и концентрации полисульфидов. Полученные данные позволяют предположить, что полисульфиды кумарина индуцируют в клетках собственный путь апоптоза. Биологическая активность полученных соединений выше по сравнению с диаллильными полисульфидами.

Синтезированные 2',3'-дидезоксирибонуклеозид-3'-дисульфиды [175] проявляют антиретровирусную и цитостатическую активность, увеличивают анти-ВИЧ-активность в клеточных линиях СЕМ. Цитостатический эффект, вызываемый дисульфидами, зависит от природы ненуклеозидного дисульфидного фрагмента. Новый класс биологически активных гликоконъюгированных дисульфидов [176], проявляющих потенциальные противораковые свойства, получен на основе сульфеновых кислот, образующихся *in situ*, и дальнейшем термоллизе в присутствии тиолов. Процесс разработан для получения нескольких поливалентных дисульфидов, бензольный каркас которых содержит две или три связи S-S, соединяющие сахаридные фрагменты. Установлено, что дисульфидный фрагмент влияет на процесс обмена углеводов или углеводсвязывающих белков, что открывает новые возможности

терапевтического использования противораковых агентов. Предварительный скрининг для определения цитостатического/цитотоксического потенциала дисульфидов позволил определить, что данные соединения ускоряют процесс апоптоза в клетках гистиоцитарной лимфомы U937 и замедляют гибель клеток. Биотесты раковых клеток человека с различными уровнями злокачественности и устойчивостью к химиотерапевтическим агентам показали, что исследуемые соединения вызывают гибель клеток по отношению ко всем изученным видам опухолей.

Современные методы лечения опухолей головного мозга сильно ограничены из-за сложности проникновения в опухолевые клетки. Для злокачественных опухолей головного мозга часто характерны быстрый рост и высокая инвазивность. Наночастицы дисульфидсодержащего поли(β -аминоэфира), как потенциальные лекарственные носители, с инкапсулированным доксорубицином [177] являются комбинированным лекарственным препаратом для лечения опухолей головного мозга. В зависимости от окислительно-восстановительного потенциала препарат демонстрирует значительную способность к высвобождению *in vitro* и успешно переносит полезные вещества в монослой капиллярных эндотелиальных клеток мозга человека, при этом успешно ингибируя рост и индуцируя апоптоз клеток.

Сера присутствует в молекулах лекарственных препаратов во всех ее окислительных состояниях и в различных формах ее сочетания с другими атомами. Сераорганические соединения образуют широкий терапевтический ресурс, и потенциал их использования, по-прежнему, нуждается в дальнейшем более детальном изучении [178]. Некоторые из *бис*-ароматических и гетероциклических производных трисульфидов проявляют сильную противоопухолевую активность против восьми различных видов опухолевых клеток [179]. Сульфонамиды, тиоэфиры, сульфоны и пенициллин являются наиболее распространенными из серосодержащих препаратов [180]. Тиоэфирная группа входит в состав ряда фармацевтических препаратов различного спектра действия (Сероквель (антипсихотическое действие), Тринтелликс (антидепрессант), Тефларо (антибиотик), Инлита (антиканцерогенное)) и присутствует в большинстве агрохимикатов.

Органические соединения серы, полученные из растений, грибов или бактерий, могут служить химиопреventивными и/или химиотерапевтическими агентами и привлекают медицинский и исследовательский интерес в качестве перспективного источника для новых противораковых агентов [181, 182]. Такие вещества влияют на раковые клетки, не затрагивая здоровые, причем свойство органических производных серы препятствовать жиз-

неспособности раковых клеток тесно коррелирует с длиной цепи серы. Механизм задержания раковых клеток, возможно, обусловлен высокой реакционной способностью атомов серы полисульфидной цепи, контролирующей важнейшие регуляторные функции организма. Согласно исследованиям органические соединения серы могут быть использованы в синтезе S-аденозилметионина, глутатиона, таурина и N-ацетилцистеина [183], которые имеют клиническое применение при лечении ряда состояний: депрессия, фибромиалгия, артрит, интерстициальный цистит, спортивные травмы, застойные явления при сердечной недостаточности, диабет, рак и СПИД. Органические производные серы, являющиеся донорами H_2S , достаточно эффективны при почечных заболеваниях, потому что они оказывают благотворное влияние на транспортную систему почек и оказывают противовоспалительное действие [184].

На настоящий момент известно несколько видов коммерчески доступных полисульфидов:

- «Toray Industries, Inc.» THIOKOL-NPS-28 – жидкий полисульфидный полимер с низкой влагонепроницаемостью, устойчивый к воздействию химических агентов и масел, используется как строительный материал для изготовления конструкций в проектах гражданского строительства, играет важную роль в современных технологиях, включая возведение многоэтажных зданий, имеет применение как агент для эпоксидных смол и полиуретана, обеспечивая им гибкость, стойкость и сопротивление к негативному воздействию окружающей среды;

- «TW Polymers Sealants North America, Inc.» THIOKOL-2235M – стойкий промышленный полисульфидный герметик; устойчив к воздействию мягких кислот, щелочей и нефтепродуктов, солнечного света, дождя, снега, озона, старения, усадки и циклических изменений температуры; используется на водоочистных сооружениях, при строительстве мостов, входит в состав уплотнительных колец и бетонных плит;

- «AkzoNobel» ThioplastTM G – жидкий полисульфидный полимер, используемый для производства герметиков, обладающий отличными адгезионными свойствами, газонепроницаемостью, эластичностью и химической стойкостью; выполняет роль функционального компонента в герметиках авиационных топливных баков, на заправочных станциях, мостах, фасадах и взлетно-посадочных полосах, в производстве печатных покрытий и шлифовальных систем;

- «Chevron Phillips Chemical Company» занимается выпуском свыше 19 различных сульфидов, дисульфидов и полисульфидов, которые исполь-

зуются в качестве сельскохозяйственных удобрений, сульфидирующих агентов, катализаторов технологических процессов нефтепереработки, добавок к смазочным материалам, газированных одорантов и вспомогательных средств для обработки горных пород;

– Gabriel Chemie CAPCURE® 3-800 – низкотоксичный серосодержащий полимер, используемый для быстрого отверждения эпоксидных смол при температуре окружающей среды и обеспечивающий высокую скорость процесса в системах с пониженной температурой.

Таким образом, ввиду того, что полисульфиды являются донорами эндогенно образующегося сероводорода, современная терапевтическая стратегия направлена на создание фармацевтических препаратов для профилактики и лечения острых / хронических заболеваний на основе данных производных серы.

Список литературы

1. Guo S., He W., Xiang J., Yuan Y. // *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 2159.
2. Abbasi M., Nowrouzi N., Latifi H. // *J. Organomet. Chem.*, 2016, 822, 1, 112.
3. Ghosh K., Ranjit S., Mal D. A. // *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 37, 5199.
4. Masson E., Leroux F. // *Helvetica Chim. Acta*, 2005, 88, 6, 1375.
5. Grim J. C., Marozas I. A., Anseth K. S. // *J. Controlled Release*, 2015, 219, 95.
6. Guo S., He W., Xiang J., Yuan Y. // *Chem. Comm.*, 2014, 50, 62, 8578.
7. Raghavender R. M., Santosh K. G., Meshram H. M. // *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 32, 3622.
8. Ge W., Zhu X., Wei Y. // *Org. Chem.*, 2013, 355, 14-15, 3014.
9. Pang X., Xiang L., Yang X., Yan R. // *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2016, 358, 2, 321.
10. Du B., Jin B., Sun P. // *Org. Lett.*, 2014, 16, 11, 3032.
11. Ham J., Yang I., Kang H. // *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 9, 3236.
12. Enthaler S. // *Cat. Lett.*, 2012, 142, 11, 1306.
13. Taniguchi T., Naka T., Imoto M., Takeda M., Nakai T., Mizuno T., Nomoto A., Ogawa A. // *J. Org. Chem.*, 2017, 82, 13, 6647.
14. Clayden J., MacLellan P. // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, 7, 582.
15. Ananikov V., Orlov N., Beletskaya I. // *Organometallics*, 2006, 25, 8, 1970.
16. Yang Y., Dong W., Guo Y., Rioux R. M. // *Green Chem.*, 2013, 15, 3170.
17. Chen C., Chen Y., Lin C., Lin H., Lee C. // *Chem. Comm.*, 2010, 46, 282.
18. Kovácsa S., Novák P. // *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 711.
19. Bastug G., Nolan S. P. // *Org. Chem.*, 2013, 78, 18, 9303.
20. Chen J., Mao J., He Y., Shi D., Zou B., Zhang G. // *Tetrahedron*, 2015, 71, 50, 9496.
21. Zhang C., McClure J., Chou C. // *OrgChem*, 2015, 80, 10, 4919.
22. Sen S., Mondal U., Singh G. // *Org. Process Research and Development*, 2016, 20, 10, 1765.
23. Chen J., Chen S., Xu X., Tang Z., Au C.-T., Qio R. // *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 8, 3246.
24. Arisawa M., Yamaguchi M. // *Pure and Applied Chem.*, 2008, 80, 5, 993.

25. Noori N., Nikoorazm M., Ghorbani-Choghamarani A. // *Microporous and Mesoporous Materials*, 2016, 234, 166.
26. Gao Y., Huang Z., Xu L., Li Z., Laia Z., Tang R. // *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 2279.
27. Urriolabeitia E. P., Ruiza S. // *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 2542.
28. Rajeshkumar V., Neelamegama C., Anandana S. // *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 982.
29. Zhen Q., Huang D., Shao Y., Cheng T., Chen J. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 9204.
30. Gao W., Liu T., Zhang B., Li X. // *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 22, 11297.
31. Dar A. A., Hussain S., Dutta D., Iyer P. K., Khan A. T. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 57749.
32. Yang Z., Yan Y., Li A., Liao J., Zhang L., Yang T., Zhou C. // *New J. Chem.*, 2018, 42, 14738.
33. Li G., Zhang G., Deng X., Qu K., Wang H., Wei W., Yang D. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 8015.
34. Rama S. B., Peddinti K. // *Tetrahedron*, 2017, 73, 18, 2591.
35. Reddy D. S., Hosamani K. M., Devarajegowdab H. C., Kurjogic M. M. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 79, 64293.
36. Sharma N., Peddinti R. K. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 9259.
37. Zhang X., Wang T., Liu X., Wang X., Quan Z. // *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 9, 2379.
38. Xiong Y., Yu Y., Weng J., Lu G. // *Org. Chem. Front.*, 2018, 5, 982.
39. Kanemoto K., Sugimura Y., Shimizu S., Yoshida S., Hosoya T. // *Chem. Comm.*, 2017, 53, 10640.
40. Wang F., Zhou S., Wang C., Tian S. // *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 5284.
41. Ichiishi N., Malapit C. A., Woźniak Ł., Sanford M. S. // *Org. Lett.*, 2018, 20, 44.
42. Wang X., Liu T., Zheng D., Zhong Q., Wu J. // *Org. Chem. Front.*, 2017, 4, 2455.
43. Palmisano G., Toma L., Annunziata R., Tagliapietra S., Barge A., Cravotto G. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2007, 44, 2, 411.
44. Chen Z., Liu N., Bolte M., Ren H., Manolikakes G. // *Green Chem.*, 2018, 20, 3059.
45. Belal M., Khan A. T. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 104155.
46. Eichman C. C., Stambuli J. P. // *Molecules*, 2011, 16, 1, 590.
47. Nielsen S. F., Nielsen E. O., Olsen G. M., Liljefors T., Peters D. // *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2217.
48. Liu G., Huth J. R., Olejniczak E. T., Mendoza R., De Vries P., Leitza S., Reilly E. B. // *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1202.
49. Clader J. W., Billard W., Binch H., Chen L. Y., Crosby G., Duffy R. A., Ford J., Kozlowski J. A., Lachowicz J. E., Li S. J., Liu C., Mc Combie S. W., Vice S., Zhou G. W., Greenlee W. J. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 319.
50. Otzen T., Wempe E. G., Kunz B., Bartels R., Lehwark-Yvetot G., Hansel W., Schaper K. J., Seydel J. K. // *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 240.
51. Alcaraz M. L., Atkinson S., Cornwall P., Foster A. C., Gill D. M., Humphries L. A., Keegan P. S., Kemp R., Merifield E., Nixon R. A., Noble A. J., O'Beirne D., Patel Z. M., Perkins J., Rowan P., Sadler P., Singleton J. T., Tornos J., Watts A. J., Woodland I. A. // *Org. Process Res. Dev.*, 2005, 9, 555.
52. Llauger L., He H. Z., Kim J., Aguirre J., Rosen N., Peters U., Davies P., Chiosis G. // *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 2892.

53. Gangjee A., Zeng Y. B., Talreja T., Mc Guire J. J., Kisliuk R. L., Queener S. F. // *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 3046.
54. Labelle M., Belley M., Gareau Y., Gauthier J. Y., Guay D., Gordon R., Grossman S. G., Jones T. R., Leblanc Y., Mcauliffe M., Mcfarlane C., Masson P., Metters K. M., Ouimet N., Patrick D. H., Piechuta H., Rochette C., Sawyer N., Xiang Y. B., Pickett C. B., Fordhutchinson A. W., Zamboni R. J., Young R. N. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 283.
55. Liu Y., Wang H., Cao X., Fang Z., Wan J. // *Synthesis*, 2013, 45, 21, 2977.
56. Wu X., Lou J., Yan G. // *Synlett*, 2016, 27, 15, 2269.
57. Lee C., Hsu W. C., Li C. // *Asian J. Org. Chem.*, 2017, 6, 1667.
58. Sorribes I., Corma A. // *Chem Sci.*, 2019, 4, 10, 3130.
59. Wagner A. M., Sanford M. S. // *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 2263.
60. Li Y., Pu J., Jiang X. // *Org. Lett.*, 2014, 16, 2692.
61. Racicot L., Kasahara T., Ciufolini M. A. // *Org. Lett.*, 2014, 16, 6382.
62. Uyeda C., Tan Y., Fu G. C., Peters J. C. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 9548.
63. Lin Y., Wang Y., Lin C., Cheng J., Lee C. // *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 14, 6100.
64. Chen Y., Badsara S. S., Tsai W., Lee C. // *Synthesis*, 2015, 47, 181.
65. Prasad D. J., Sekar G. // *Org. Lett.*, 2011, 13, 5, 1008.
66. Bastug G., Nolan S. P. // *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 18, 9303.
67. Oderinde M. S., Frenette M., Robbins D. W., Aquila B., Johannes J. W. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 6, 1760.
68. Jouffroy M., Kelly C. B., Molanders G. A. // *Org Lett.*, 2016, 18, 4, 876.
69. Xu H., Zhao Y., Feng T., Feng Y. // *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 2649.
70. Zhao J., Fang H., Han J., Pan Y., Li G. // *Adv. Synth. Catal.*, 2014, 10, 11-12, 2719.
71. Li J. M., Yu Y., Weng J., Lu G. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 33, 6047.
72. Mari G., Verboni M., De Crescentini L., Favi G., Santeusanio S., Mantellini F. // *Org. Chem. Front.*, 2018, 5, 2108.
73. Ji X., Tan M., Fu M., Denga G., Huang H. // *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 4979.
74. Kuang J., Xia Y., Yang A., Zhang H., Su C., Lee D. // *Chem. Commun.*, 2019, 55, 12, 1813.
75. Ambethkar S., Vellimalai M., Padmini V., Bhuvanesh N. // *New J. Chem.*, 2017, 41, 75.
76. Liu Y., Badsara S. S., Liu Y., Lee C. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 44299.
77. Deng S. R., Wu T., Hu G. Q., Li D., Zhou Y. H. and Li Z. Y. // *Synth. Commun.*, 2007, 37, 71.
78. Priefer R., Lee Y. J., Barrios F., Wosnick J. H., Lebus A. M., Farrell P. G. and Harpp D. N. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 5626.
79. Zeynizadeh B. J. // *J. Chem. Res.*, 2002, 564.
80. Bourles E., Sousa R. A., Galardon E., Selkti M., Tomas A., Artaud I. // *Tetrahedron*, 2007, 63, 2466.
81. Silveira C. C., Mendes S. R. // *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 7469.
82. Cheng J., Miller J. C. // *J. Phys. Chem.*, 1997, 101, 1058.
83. Do Q. T., Elothmani D., Le Guillanto G., Simonet J. // *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 3383.
84. Oumzil K., Khiati S., Grinstaff M. W., Barthelemy P. // *J. Control. Release*, 2011, 151, 123.
85. Iqbal J., Shahnaz G., Dunnhaupt S., Muller C., Hintzen F., Bernkop-Schnurch A. // *Biomaterials*, 2012, 33, 1528.
86. Kast C. E., Bernkop-Schnurch A. // *Biomaterials*, 2001, 22, 2345.

87. Wang W., Lin Y., Ma Y., Tung Z., Xu C.-H. // *Org. Lett.*, 2018, 20, 13, 3829.
88. Shoman M. E., Aly O. M. // *Oxid. Med. and Cellular Longev.*, 2016, 4867124.
89. Ding Y., Chen W., Hu J., Du M., Yang D. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2014, 44, 386.
90. Morais G., Springett B. R., Pauze M., Schröder L., Northrop M., Falconer R. A. // *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 9, 2749.
91. Kuramochi K., Sunoki T., Tsubaki K., Mizushina Y., Sakaguchi K., Sugawara F., Ikeki ta M., Kobayashi S. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, 14, 4162.
92. Kowalczyk J., Barski P., Witt D., Grzybowski B. A. // *Langmuir*, 2007, 23, 5, 2318.
93. Lu X., Wang H., Gao R., Sun D., Bi X. // *RSC Advances*, 2014, 4, 54, 28794.
94. Görmer K., Waldmann H., Triola G. // *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 5, 1811.
95. Hu G., Wang X., Li H., Zhang Y. // *Asian J. Chem.*, 2010, 22, 9, 7213.
96. Sonavane S. U., Chidambaram M., Almog J., Sasson Y. // *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 34, 6048.
97. Natarajan P., Sharma H., Kaur M., Sharma P. // *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 41, 5578.
98. Firouzbadi H., Iranpoor N., Abbasi M. // *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 3, 508.
99. Habibi A., Baghersad M. H., Bilabary M., Valizadeh Y. // *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 559.
100. Abbasi M., Mohammadizadeh M., Saeedi N. // *New J. Chem.*, 2015, 40, 1, 89.
101. Huang P., Wang P., Tang S., Fu Z., Lei A. // *Angew. Chemie*, 2018, 57, 27, 8115.
102. Park C., Johnson B. A., Duan J., Park J., Day J. J., Gang D., Qian W., Xian M. // *Org. Lett.*, 2016, 18, 5, 904.
103. Cesarini S., Spallarossa A., Ranise A., Schenone S., Bruno O., La Colla P., Casula L., Collu G., Sanna G., Loddo R. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 12, 6353.
104. Gutiérrez B., Muñoz C., Osorio L., Fehér K., Illyés T. Z., Papp Z., Kumar A. A., Kö vér K. E., Sagua H., Araya J. E., Morales P., Szilágyi L., González J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 12, 3576.
105. Turos E., Revell K. D., Ramaraju P., Gergeres D. A., Greenhalgh K., Young A., Sathyanarayan N., Dickey S., Lim D., Alhamadsheh M. M., Reynolds K. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 13, 6501.
106. Lal N., Jangir S., Bala V., Mandalapu D., Sarswat A., Kumar L., Jain A., Kumar L., Kushwaha B., Pandey A. K., Krishna S., Rawat T., Shukla P. K., Maikhuri J. P., Siddiqi M. I., Gupta G., Sharma V. L. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 115, 275.
107. Nguyen T. B., Retailleau P. // *Org. Lett.*, 2017, 19, 14, 3887.
108. Liu W., Chen C., Zhou P. // *Chem. Select*, 2017, 2, 20, 5532.
109. Nguyen L. A., Ngo Q. A., Retailleau P., Nguyen T. B. // *Green Chem.*, 2017, 19, 4289.
110. Ni P., Li B., Huang H., Xiao F., Deng G. J. // *Green Chem.*, 2017, 19, 5553.
111. Ying J., Zhou C., Wu X.-F. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 7, 1065.
112. Chen F.-J., Liao G., Li X., Wu J., Shi B.-F. // *Org. Lett.*, 2014, 16, 21, 5644.
113. Kurpil B., Otte K., Antonietti M., Savateev A. // *Appl. Cat. B: Environmental*, 2018, 228, 97.
114. Németh A. G., Keserű G. M., Ábrányi-Balogh P. // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2019, 15, 1523.
115. Li G., Jiang J., Zhang F., Xiao F., Deng G.-J. // *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 10024.
116. Illa O., Arshad M., Ros A., Mc Garrigle E. M., Aggarwal V. K. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 6, 1828.
117. Sakai N., Horikawa S., Ogiwara Y. // *Synthesis*, 2018, 50, 3, 565.

118. Rakitin O. A., Rees C. W., Vlasova O. G. // J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1997, 201.
119. Adam W., Bargon R. M. // Chem. Commun., 2001, 19, 1910.
120. Abbasi M., Taghavi Z. K., Mohammadizadeh M. R. // J. Iran Chem. Soc., 2013, 10, 201.
121. Parker D. J., Jones H. A., Petcher S., Cervini L., Griffin J. M., Akhtar R., Hasell T. // J. Mater. Chem., 2017, 5, 11682.
122. Xu H., Xu S., Yang J. // Shiyu Huagong/Petrochemical Technology, 2014, 43, 8, 938.
123. Li D., Li J., Zhang Z., Yan L. // Cat. Comm., 2017, 89, 9.
124. Crockett M. P., Evans A. M., Worthington M. J. H., Albuquerque I. S., Slattey A. D., Gibson C. T., Campbell J. A., Lewis D. A., Bernardes G. J. L., Chalker J. M. // Angew. Chemie Int. Ed., 2016, 55, 1714.
125. Chung W. J., Griebel J. J., Kim E. T., Yoon H., Simmonds A. G., Ji H. J., Dirlam P. T., Glass R. S., Wie J. J., Nguyen N. A., Guralnick B. W., Park J., Somogyi Á., Theato P., Mackay M. E., Sung Y.-E., Char K., Pyun J. // Nat. Chem., 2013, 5, 518.
126. Choudhury S., Srimuk P., Raju K., Tolosa A., Fleischmann S., Zeiger M., Ozoemena K. I., Borchardt L., Presser V. // Sustainable Energy & Fuels, 2018, 1, 133.
127. Qian E., Hirabayashi K., Hirasawa S., Yamada S., Sakata H., Ishihara A. // J. Japan Petroleum Institute, 2009, 52, 128.
128. Yamada S., Wang D., Li S., Nishikawa M., Qian E. W., Ishihara A., Kabe T. // Chem. Comm., 2003, 7, 842.
129. Xu S., Wang Y., Radford M. N., Ferrell A. J., Xian M. // Org. Lett., 2018, 20, 2, 465.
130. Сафиуллина Т. Р. // Международ. науч. журн. «Инновационная наука», 2016, 12, 65.
131. Минкин В. С., Дебердеев Р. Я., Палютин Ф. М., Хакимуллин Ю. Н. Промышленные полисульфидные олигомеры: синтез, вулканизация, свойства. Казань: Новое знание, 2004. 176 с.
132. Kalantari H., Nosrati M., Shojaosadati S. A., Shavandi M. // Environmental Technology, 2018, 39, 12, 1597.
133. Fujimori T., Morelos-Gómez A., Zhu Z., Muramatsu H., Futamura R., Urita K., Terro nes M., Hayashi T., Endo M., Hong S., Chul C., Tománek D., Kaneko K. // Nat. Prod. Comm., 2013, 4, 2162.
134. Czepukojc B., Leroy M., Salm F., Viswanathan U. M., Burkholz T., Hahn M. // Nat. Prod. Comm., 2013, 8, 11, 1599.
135. Kreitman G. Y., Danilewicz J. C., Jeffery D. W., Elias R. J. // J. Agric. Food Chem., 2017, 65, 12, 2564.
136. Карасева Ю. С., Самуилов А. Я., Черезова Е. Н. // Бутлеров. сообщения, 2012, 29, 3, 66.
137. Корнеева Л. А., Неделькин В. И., Зачернюк Б. А. // Бутлеров. сообщения, 2015, 42, 4, 96.
138. Trofimov B. A., Morozova L. V., Markova M. V., Mikhaleva A. I., Myachina G. F., Tatarinova I. V., Skotheim T. A. // Appl. Polymer Science, 2006, 101, 4051.
139. Zhang Y., Konopka K., Glass R. S., Char K., Pyun J. // Polymer Chem., 2017, 8, 34, 5167.
140. Massalimov I. A., Vikhareva I. N., Kireeva M. S. // Inorg. Chem., 2008, 81, 2, 183.
141. Eftekhari A., Shulga Y. M., Baskakov S. A., Gutsev G. L. // Intern. J. Hydrogen Energy, 2018, 43, 4, 2307.
142. Rao R. P., Adams S. // J. Materials Science, 2016, 51, 11, 5556.

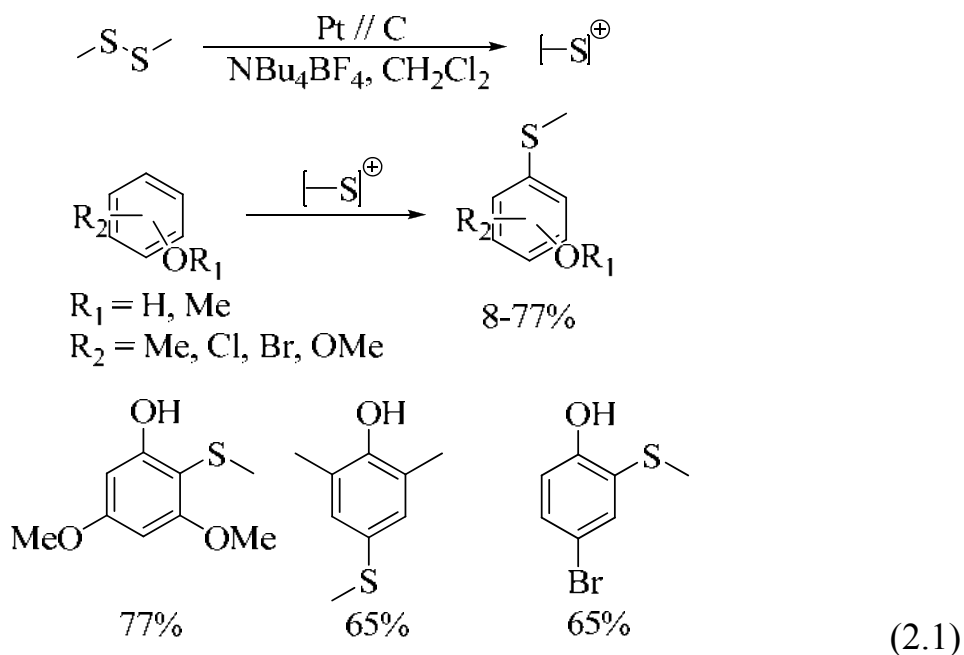
143. Lai C., Li G., Ye S., Gao X. // *Progress in Chem.*, 2011, 23, 2-3, 527.
144. Zeng Q. R., Li Y., Wu K., Huang N., Dalapati S., Su B., Jang L., Gentle I. R., Jiang D. I., Wang D.-W. // *Energy Storage Materials*, 2018, 12, 30.
145. Pirayesh A., Salami-Kalajahi M., Roghani-Mamaqani H., Najafi F. // *Polymer Reviews*, 2019, 59, 1, 1.
146. Novakov I. A., Pyl'nov D. V., Vaniev M. A., Medvedev V. P., Nistratov A. V., Petro-syan E. V., Korchagina E. A. // *Rus. J. Appl. Chem.*, 2013, 86, 7, 1056.
147. Novakov I. A., Pyl'nov D. V., Vaniev M. A., Nistratov A. V., Medvedev V. P., Petro-syan E. V. // *Rus. J. Appl. Chem.*, 2013, 86, 1, 76.
148. Биглова Р. З., Сырлыбаева Р. Р., Докичев Т. В., Насыров И. Ш., Талипов Р. Ф. // *Башкир. хим. журн.*, 2009, 16, 3, 162.
149. Pirayesh A., Salami-Kalajahi M., Roghani-Mamaqani H., Dehghani E. // *Diamond and Related Materials*, 2018, 86, 109.
150. Gu X., Zhu Y. Z. // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2011, 4, 123.
151. Pluth M. D., Bailey T. S., Hammers M. D., Hartle M. D., Henthorn H. A., Steiger A. K. // *Synlett*, 2015, 26, 19, 2633.
152. Hosgood S. A., Nicholson M. L. // *Brit. J. Surgery*, 2010, 97, 2, 202.
153. Hayashida R., Kondo K., Morita S., Unno K., Shintani S., Shimizu Y., Calvert J. W., Shi-bata R., Murohara T. // *Circulation J.*, 2017, 81, 6, 870.
154. Lanzotti V. // *J. Chromatography*, 2006, 21, 1112(1-2), 3.
155. Bisen P. S., Emerald M. // *Current Nutrition and Food Science*, 2016, 12, 3, 190.
156. Misak A., Grman M., Bacova Z., Rezuchova I., Hudecova S., Ondriasova E., Krizanova O., Brezova V., Chovanec M., Ondrias K. // *Nitric Oxide – Biology and Chem.*, 2018, 76, 136.
157. Kang J., Xu S., Radford M. N., Zhang W., Kelly S. S., Day J. J., Xian M. // *Angew. Che-mie. Int. Ed.*, 2018, 57, 20, 5893.
158. Cao X., Nie X., Xiong S., Cao L., Wu Z., Moore P. K., Bian J.-S. // *Redox Biology*, 2018, 15, 513.
159. Koike S., Ogasawara Y., Shibuya N., Kimura H., Ishii K. // *FEBS Lett.*, 2013, 587, 21, 3548.
160. Cai Y., Hu C. // *J. Phys. Chem.*, 2017, 121, 26, 6359.
161. Cerda M. M., Hammers M. D., Earp M. S., Zakharov L. N., Pluth M. D. // *Org. Lett.*, 2017, 19, 9, 2314.
162. Kang J., Ferrell A. J., Chen W., Wang D., Xian M. // *Org. Lett.*, 2018, 20, 3, 852.
163. Barresi E., Nesi G., Citi V., Piragine E., Piano I., Taliani S., Da Settimo F., Rapposelli S., Testai L., Breschi M. C., Gargini C., Calderone V., Martelli A. // *J. Med. Chem.*, 2017, 60, 17, 7512.
164. Zhao Y., Kang J., Park C., Bagdon P. E., Peng B., Xian M. // *Org. Lett.*, 2014, 16, 17, 4536.
165. Vo C. D., Kilcher G., Tirelli N. // *Special Issue: Dedicated to the 30th Anniversary of Ma-cromolecular Rapid Communications*, 2009, 30, 4-5, 299.
166. Alimoradi H., Matikonda S. S., Gamble A. B., Giles G. I., Griesk K. // *Nanostructures for Drug Delivery. Micro and Nano Technologies*, 2017, 327.
167. Jespersen A. M., Christensen T., Klausen N. K., Nielsen P. F., Sorensen H. H. // *Eur. J. Bio-chem.*, 1994, 219, 365.

168. Breton J., Avanzi N., Valsasina B., Sgarella L., La Fiura A., Breme U., Orsini G., Wenisch E., Righetti P. G. // *J. Chromatography*, 1995, 709, 135.
169. Okado-Matsumoto A., Guan Z., Fridovich I. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2006, 41, 1837.
170. Pristatsky P., Cohen S. L., Krantz D., Acevedo J., Ionescu R., Vlasak J. // *Anal. Chem.*, 2009, 81, 6148.
171. Gu S., Wen D., Weinreb P. H., Sun Y., Zhang L., Foley S. F., Kshirsagar R., Evans D., Mi S., Meier W., Pepinsky R. B. // *Anal. Biochem.*, 2010, 400, 1, 89.
172. Wei Z., Shan Y., Tao L., Liu Y., Zhu Z., Liu Z., Wu Y., Chen W., Wang A., Lu Y. // *Mol. Carcinog.*, 2017, 56, 10, 2317.
173. Purohit M. K., Scovell I., Neschadim A., Katsman Y., Branch D. R., Kotra L. P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 8, 2324.
174. Saidu N. E., Valente S., Bana E., Kirsch G., Bagrel D., Montenarh M. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 4, 1584.
175. Gerland B., Désiré J., Balzarini J., Décout J. L. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 14, 6824.
176. Bonaccorsi P., Marino-Merlo F., Barattucci A., Battaglia G., Papaiani E., Papalia T., Aversa M. C., Mastino A. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 10, 3186.
177. Feng R., Chen Q., Zhou P., Wang Y., Yan H. // *Nanotechnology*, 2018, 29, 495101.
178. Mitchard M. // *Drug. Metabol. Drug. Interact.*, 1988, 6, 183.
179. An H., Zhu J., Wang X., Xu X. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 4826.
180. Feng M., Tang B., Liang S. H., Jiang X. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, 16, 11, 1200.
181. Cerella C., Dicato M., Jacob C., Diederich M. // *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2011, 11, 267.
182. St-Gelais A., Legault J., Mshvildadze V., Pichette A. // *J. Nat. Prod.*, 2015, 78, 1904.
183. Parcell S. // *Altern. Med. Rev.*, 2002, 7, 22.
184. Al-Nimer Marwan S. M. // *Egypt. Pharmac. J.*, 2017, 16, 1, 1.

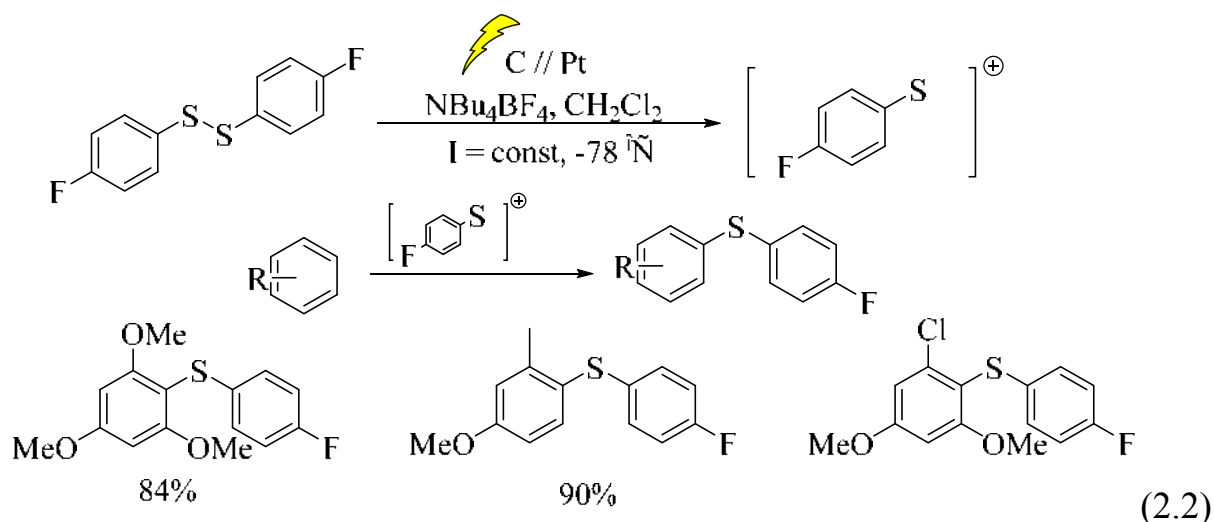
2. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ МОНО- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ

2.1. Методы синтеза моносουλфидов

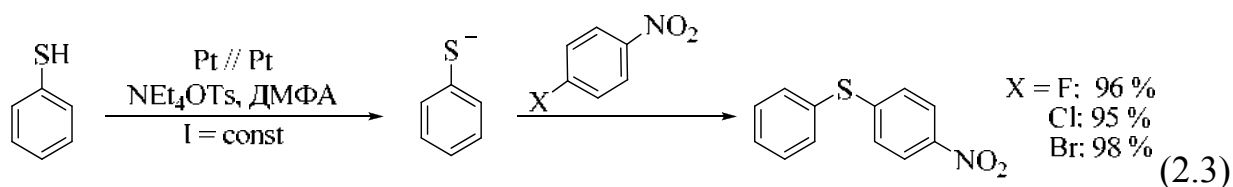
В результате реакций электрофильного замещения при взаимодействии аренов с сероцентрированными катионами, генерированными на основе дисульфидов, образуются тиоэфиры. Электрохимическое окисление диметилдисульфида при взаимодействии с рядом ароматических соединений приводит к метиларилсульфидам [1, 2]. Преимущественно в таких реакциях образуются монозамещенные производные, однако для 4-метиланизола и 3-метоксианизола характерно образование дизамещенных продуктов с выходом 11 и 26 % соответственно (схема 2.1).



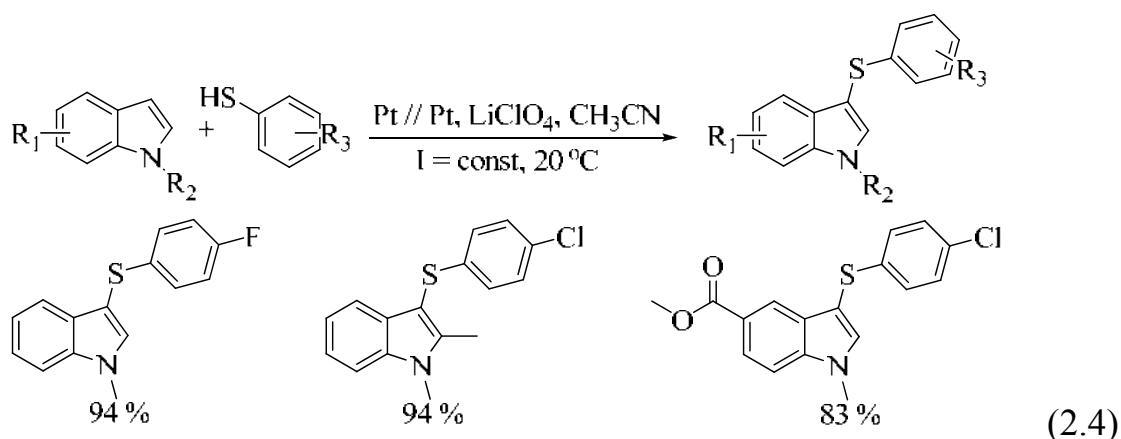
Аналогичным образом происходит синтез диарилсульфида при использовании электрогенерированных арил-бис(арилтио)сульфо-катионов (где Ar = 4-фторбензол) в качестве эквивалента катиону Ar-S⁺ для тиолирования трех различных ароматических субстратов [3–5] (схема 2.2).



Наряду с электроокислением сернистых соединений известны примеры использования катодной активации в синтезе диарилсульфидов. В гальваностатическом режиме восстановление тиофеноладо тиофенолят-аниона в присутствии активированных арилгалогенидов способствует протеканию реакций нуклеофильного замещения, что приводит к сульфидам с выходом 95–98 % (схема 2.3) [6].

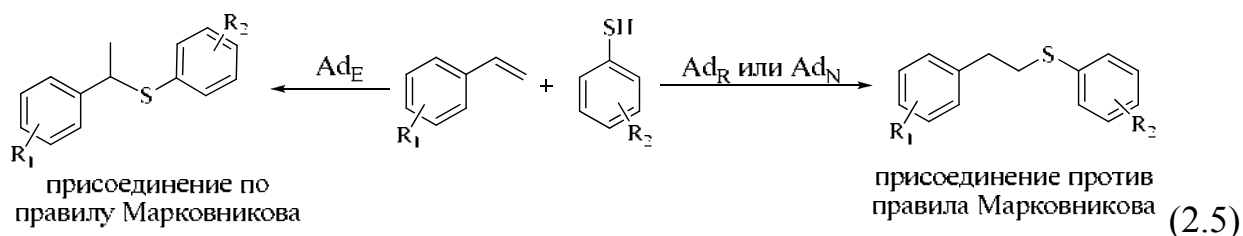


Разработан электрохимический способ получения различных тиоэфиров на основе производных индола и замещенных тиофенолов в гальваностатическом режиме (схема 2.4) [7].

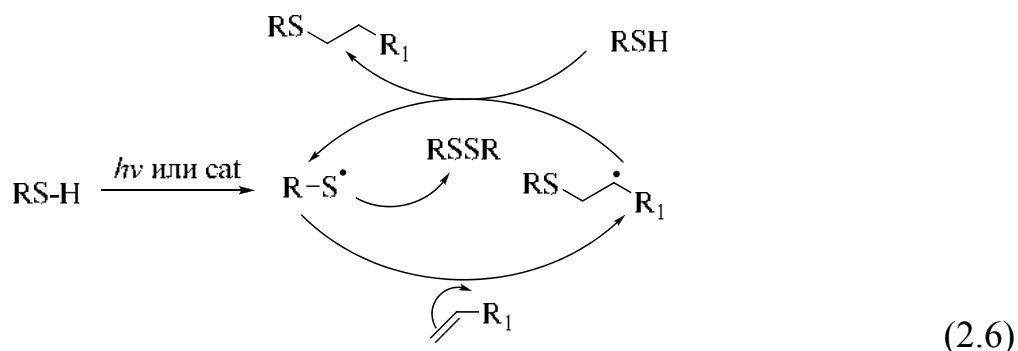


Реакция тиолирования олефинов, протекающая против правила Марковникова, широко используется для формирования C-S-связи благодаря ря-

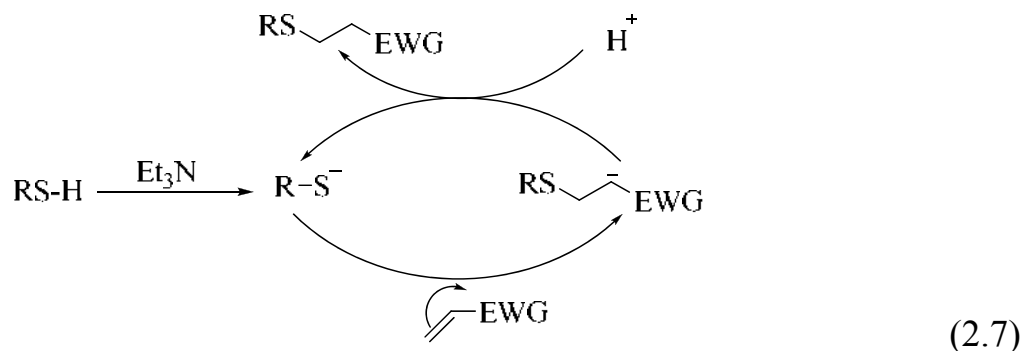
ду преимуществ, включающих простоту и атом-экономичность синтеза, а также легкость выделения целевых продуктов. Реакция может протекать по двум направлениям: радикальному (Ad_R) или нуклеофильному (Ad_N) с образованием линейных продуктов присоединения. Взаимодействие олефинов и тиолов по альтернативному маршруту – электрофильное присоединение (Ad_E) обеспечивает образование разветвленных продуктов (схема 2.5) [8].



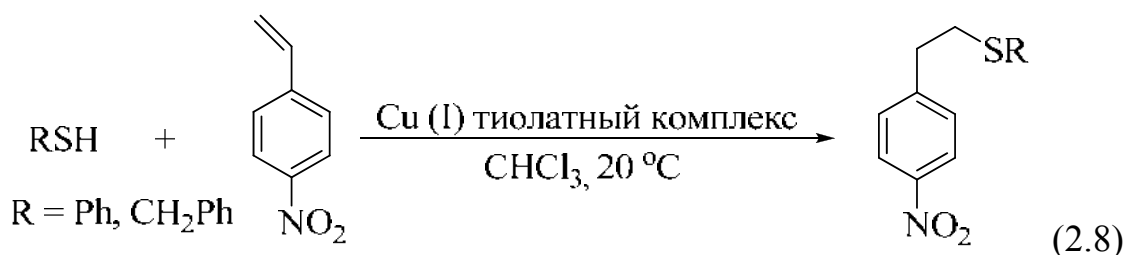
Реакция радикального присоединения протекают с участием тиильного радикала, который образуется в условиях фотоактивации или в присутствии катализатора. Взаимодействие RS^\bullet с алкеном по $C=C$ -связи сопровождается образованием сероцентрированного радикала, который отщепляет от второй молекулы тиола водород и образует целевой несимметричный сульфид, а также новый тиильный радикал, способный к дальнейшим превращениям (схема 2.6) [9].



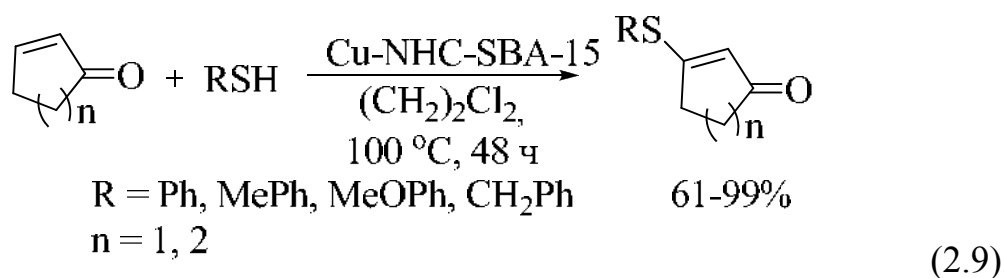
Известны тиол-ен реакции, способные протекать путем нуклеофильного присоединения тиола к алкену в присутствии основания (первичных/вторичных аминов, а также некоторых фосфинов) [10]. Например, депротонирование тиола в присутствии каталитического количества триэтиламина приводит к тиолат-аниону, который, в результате присоединения к алкену, образует промежуточный анион. Данный интермедиат способствует депротонированию тиола или катиона триэтиламмония для формирования продукта тиол-ен присоединения (схема 2.7) [11].



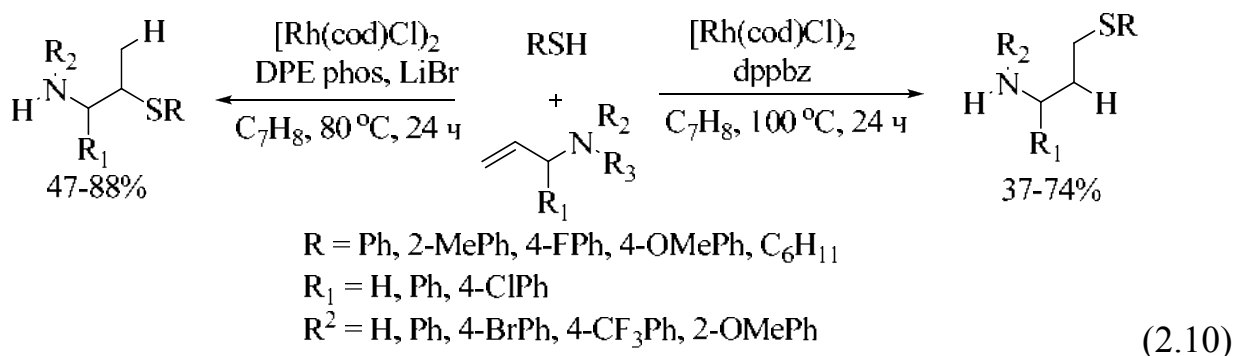
Применение тиолатного комплекса меди(I) в качестве катализатора тиол-ен реакции между электронно-дефицитным замещенным винил-ареном и тиолом благоприятствует образованию несимметричного сульфида при комнатной температуре (схема 2.8) [12].



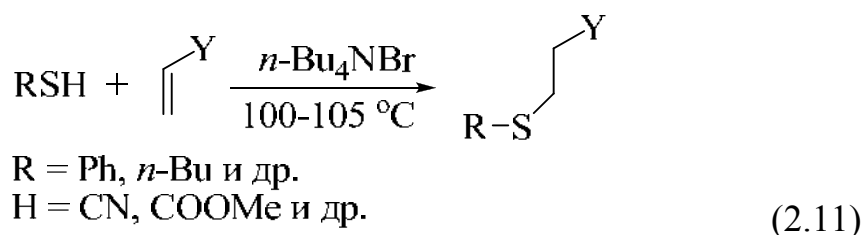
Использование гетерогенной каталитической системы на основе комплекса *N*-гетероциклического карбена меди (Cu-NHC), нанесенного на мезопористый кремнезем (SBA-15), приводит к протеканию высоко стереоселективного процесса гидротиолирования электронно-дефицитных алкенов (схема 2.9) [13].



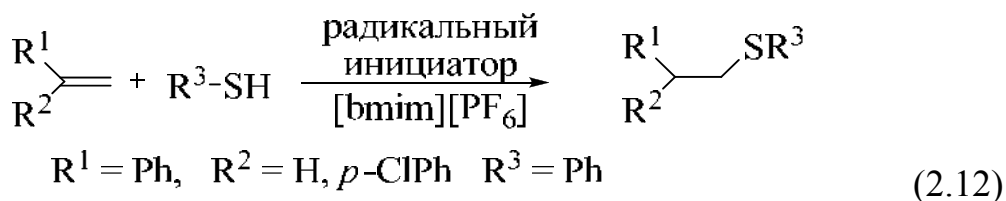
Применение родиевого катализатора в реакциях гидротиолирования аллиламинов тиолами способствует образованию целевых соединений против правила Марковникова с выходом до 74 % [14]. В свою очередь, продукты присоединения по правилу Марковникова получены с выходом 47–88 %. Реакция является хемо-, регио- и стереоселективной в зависимости от размера и угла расположения фосфинового лиганда (схема 2.10).



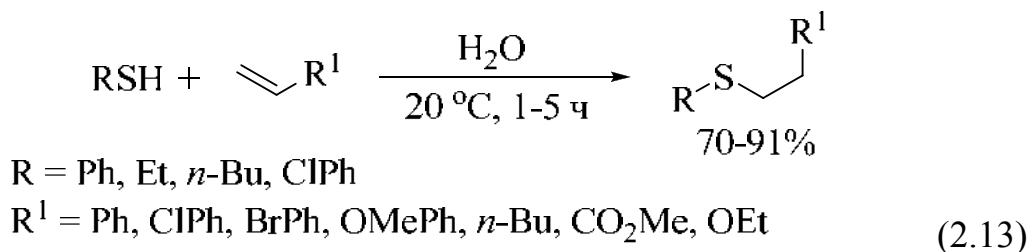
Использование бромиды тетрабутиламмония в качестве катализатора сопряженного присоединения тиолов к электронно-дефицитным алкенам приводит к получению линейного тиоэфира (схема 2.11) [15].



Недостатками этого метода являются необходимость активации алкенов при повышенной температуре и вероятность образования продуктов полимеризации при высокой температуре. Сочетание действия свободно-радикального инициатора и специфических свойств ионной жидкости позволило провести синтез тиоэфиров при взаимодействии тиолов с олефинами (схема 2.12) [16].



Разработан метод синтеза сульфидов, основанный на катализируемой водой реакции присоединения тиолов к неактивированным алкенам, протекающей против правила Марковникова при комнатной температуре (схема 2.13) [17].



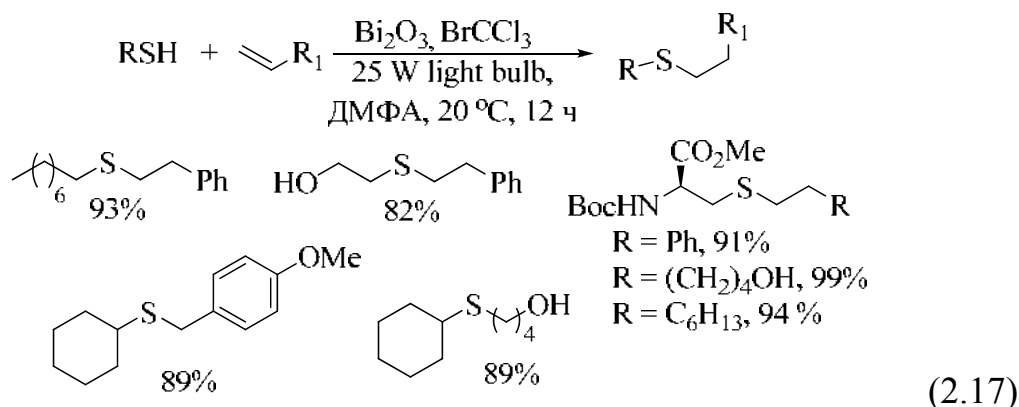
$$\text{PhSH} + \text{CH}_2=\text{Ph} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{PhS-CH}_2\text{-CH(Ph)-H} \quad (2.14)$$
$$\text{RSH} + \text{CH}_2=\text{CH-R}^1 \xrightarrow[20-80\text{ }^\circ\text{C, 4-10 ч}]{\text{глицерин}} \text{R-S-CH}_2\text{-CH(R}^1\text{)-CH}_2\text{OH} \quad 41-94\%$$

R = Ph, ClPh, Pr, MePh
R¹ = Ph, CH₂Br, C₅H₁₁

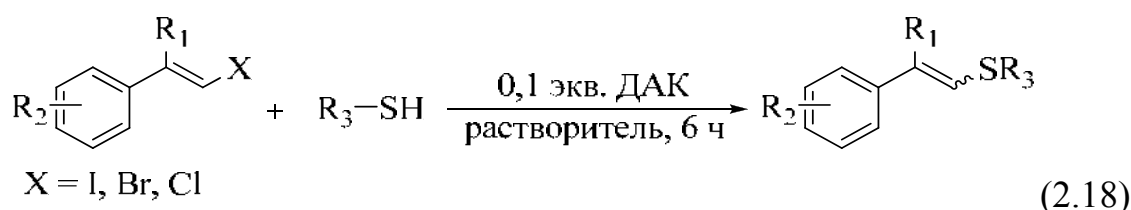
(2.15)

$$\begin{array}{c}
 \text{R-O-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH} + \text{CH}_2\text{=CH-C(=O)-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{тиол-ен реакция}]{\text{Me}_2\text{PPh}} \text{R-O-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-C}\equiv\text{CH} + \\
 + \text{R-O-C(=O)-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH(S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xleftarrow[\text{тиол-ин/тиол-ен реакция}]{\text{R}^\bullet} \text{HS-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}
 \end{array}
 \quad (2.16)$$

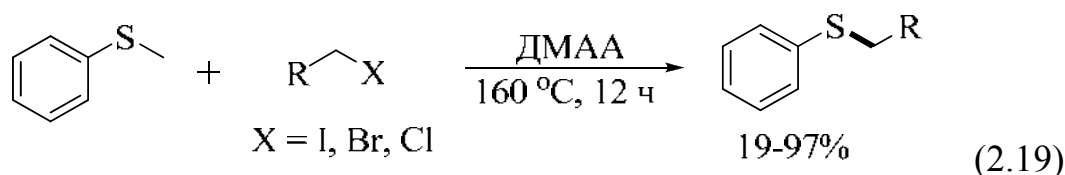
91



В качестве инициатора радикальных реакций винилгалогенидов с тиолами в протонных и апротонных растворителях выступает динитрил азобисмасляной кислоты (ДАК), что в результате приводит к винил- и алкилсульфидам с выходом до 96 % (схема 2.18) [20].



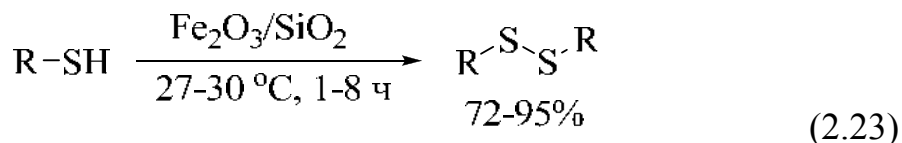
Арилалкилсульфиды и симметричные диалкилсульфиды могут быть получены в результате трансалкилирования исходных сульфидов алкилгалогенидами в присутствии *N,N*-диметилацетамида (ДМАА) по ионному механизму через образование сульфониевых интермедиатов (схема 2.19) [21].



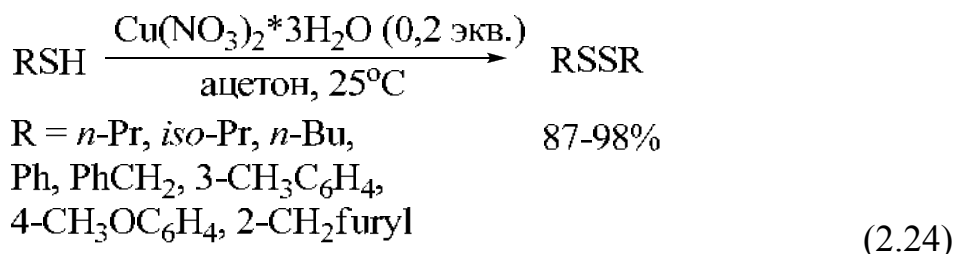
Несимметричные алкилсульфиды амино-, гидрокси- и карбоксильными группами образуются в ходе взаимодействия производных ацетиленида лития и 5,5-диметил-2-тиоксо-1,3,2-диоксафосфоринан-2-дисульфанила при комнатной температуре в среде тетрагидрофурана (схема 2.20) [22].



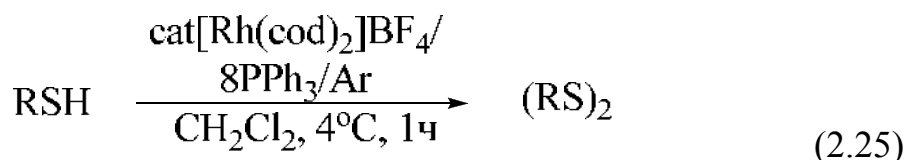
Оксид железа(III), нанесенный на диоксид кремния, применяют в качестве эффективного катализатора окисления тиолов до дисульфидов при комнатной температуре в отсутствие растворителей, что ведет к целевым продуктам с выходом 72–95 % (схема 2.23) [25].



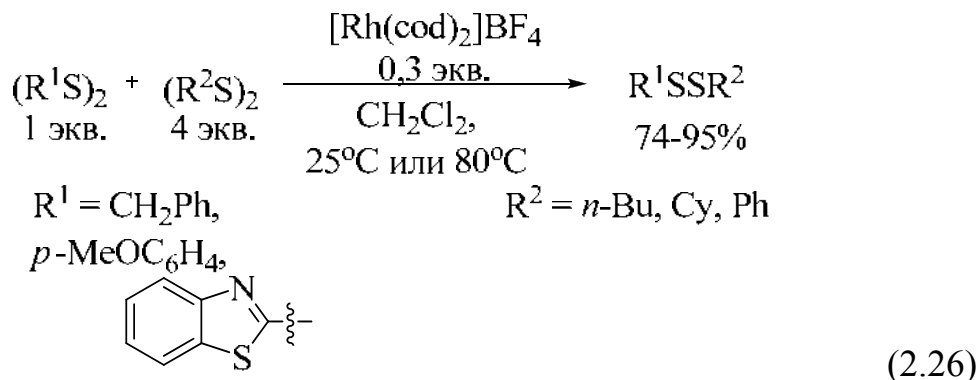
Каталитическое превращение тиолов в соответствующие дисульфиды происходит в присутствии $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (схема 2.24) [26, 27]. Механизм реакции предполагает образование промежуточного тионитрит-интермедиата и генерирование $\text{Cu}(\text{I})$. В качестве растворителя используется ацетон, и реакция протекает при комнатной температуре с каталитическим количеством окислителя (0,2 экв.).



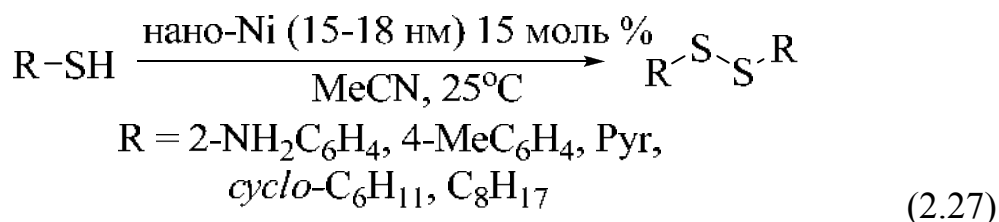
Наряду с соединениями меди и железа, комплексные соединения родия $[\text{Rh}(\text{Cod})_2]\text{BF}_4$ в присутствии PPh_3 -лиганда также используются как катализаторы в синтезе дисульфидов (схема 2.25) [28].



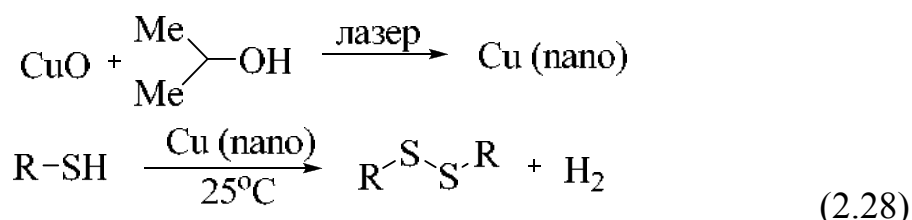
Комплекс $\text{Rh}(\text{I})$ играет роль катализатора в обменных реакциях между дисульфидами, что способствует образованию несимметричных дисульфидов в аэробных условиях (схема 2.26) [29].



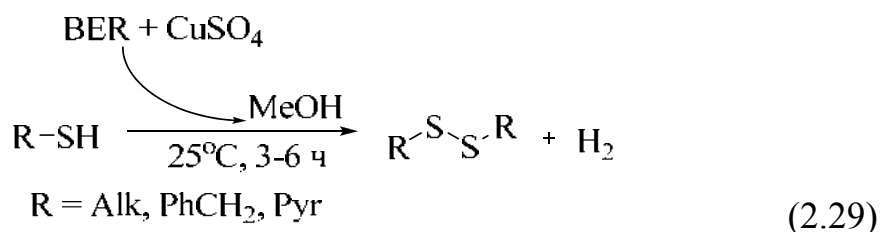
Наноразмерные частицы Ni являются «зеленым» регенерируемым катализатором, обеспечивающим селективный катализ при окислительном сочетании тиолов до дисульфидов без образования продуктов переокисления (схема 2.27) [30].



Генерируемые лазером из CuO наночастицы меди в изо-пропанолe применяют для окисления алифатических тиолов с длинной боковой цепью (схема 2.28) [31]. Коллоидный раствор наночастиц Cu изменяет окраску с винно-красного на коричневый после добавления тиола и выдержки в течение 12 часов с образованием игольчатых кристаллов дисульфидов.



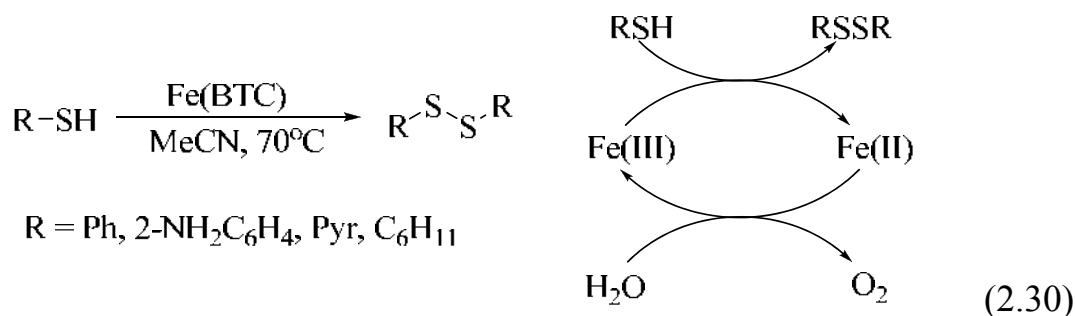
Медь, осажденная при восстановлении с использованием боргидридных ионообменных смол (BER), также может быть использована для реакции окисления тиолов до дисульфидов (схема 2.29) [32].



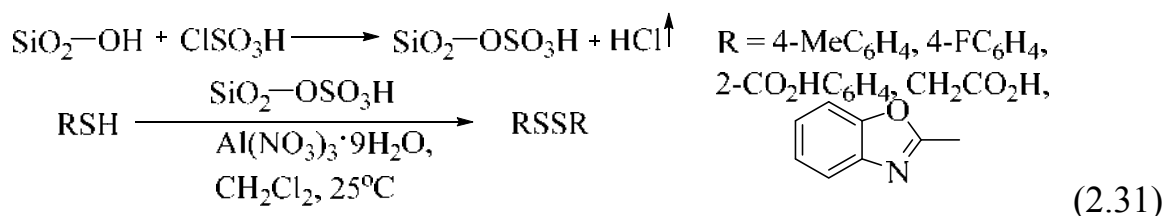
Установлено, что Cu-катализатор, приготовленный с использованием NaBH₄ с силикагелем и без него, а также медь, измельченная до порошка, проявляют гораздо меньшую эффективность по сравнению с системой BER-CuSO₄. В присутствии стирола при использовании данного катализатора диспропорционирование гексантиола ведет к образованию только соответствующего дисульфида.

В последнее время металлоорганические каркасные структуры (MOF) широко применяются в катализе, в том числе известны работы по использованию подобных объектов в реакциях окисления тиолов [33]. Коммерчески

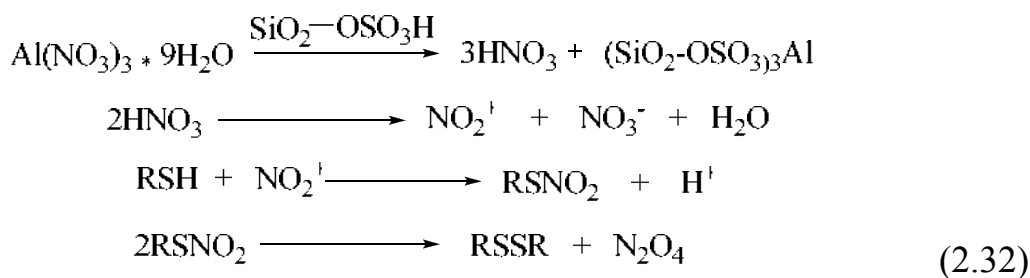
доступный 1,3,5-бензилтрикарбоксилат железа (Fe(BTC)) применяется в качестве катализатора при аэробном окислении тиолов до дисульфидов (схема 2.30) [34].



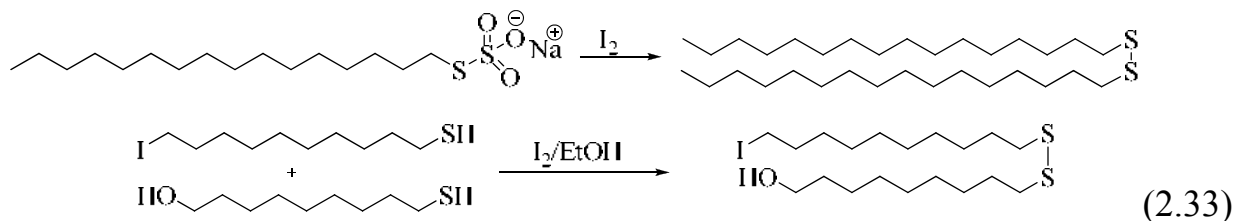
Гетерогенный кислотный катализатор на основе $[\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$ и кремний-сульфонової кислоты ($\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}$) (КСК) (1: 1,1) эффективен в реакциях окислительного сочетания тиолов (схема 2.31) [35].



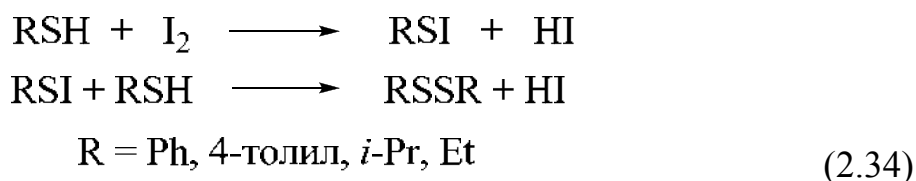
Особенностями используемого катализатора являются высокие выходы целевых дисульфидов (99 %) и отсутствие побочных продуктов сочетания. Предполагаемый механизм включает генерирование азотной кислоты из нитрата алюминия при воздействии КСК с последующим разложением азотной кислоты до катиона NO_2^+ , который реагирует с тиолом (схема 2.32).



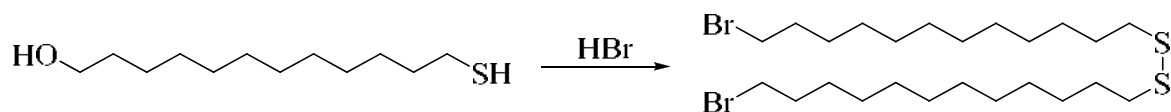
В синтезе дисульфидов с длинной боковой цепью одним из известных окислителей тиолов является йод. Например, натриевая соль тиосульфоновой кислоты и S-алкильный эфир (соль Бунте) при обработке йодом образуют дигексадецил дисульфид [36]. Несимметричный дисульфид 11-(12-йоддодецилдисульфанил)-ундека-1-ол может быть успешно синтезирован в этаноле при смешивании I_2 с 12-йод-додекан-1-тиолом и 11-меркапто-1-ундекаолом (схема 2.33) [37].



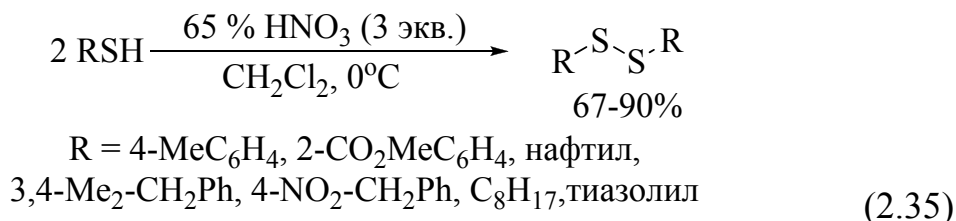
Для получения дисульфидов также используются каталитические количества йода или водного раствора HI в присутствии избытка ДМСО (схема 2.34) [38]. Реакция протекает в бензоле при комнатной температуре. Алкил- и арилтиолы быстро реагируют с йодом, однако наличие пространственно затрудненных заместителей негативно отражается на выходе дисульфидов.



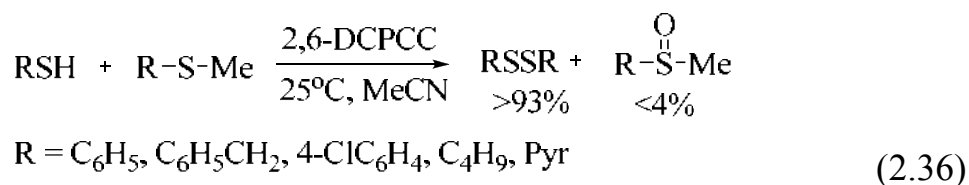
Наряду с йодом, HBr образованию дисульфидов благоприятствует наличие в реакционной смеси (схема 2.35) [39].



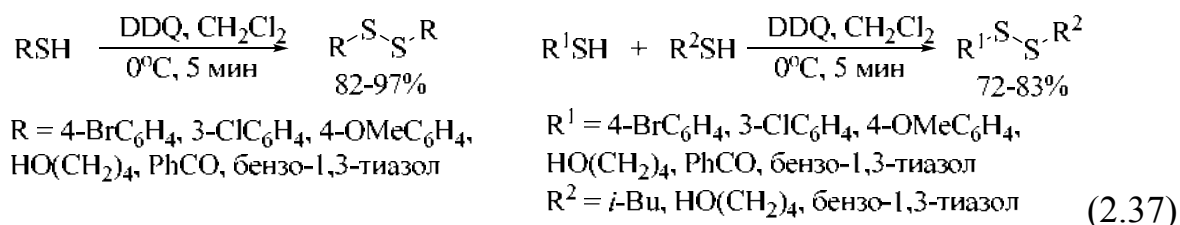
Окисление тиолов азотной кислотой протекает в CH_2Cl_2 по радикальному механизму при температуре 0°C в течение 1 часа (схема 2.35) [40].



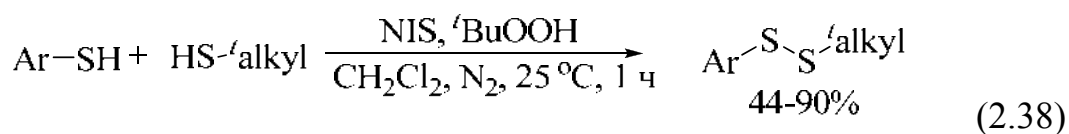
При использовании 2,6-дикарбоксипиридинхлорохромата (2,6-DCPCC) в качестве окислительного агента для получения дисульфидов из тиолов реакция идет в ацетонитриле, при комнатной температуре в течение 30 минут (схема 2.36) [41]. Алифатические, ароматические и гетероатомные тиолы окисляются независимо от присутствия сульфидов с образованием минимального количества сульфоксидов.



Применение в качестве окислителя 2,3-ди-хлор-5,6-ди-циано-1,4-бензохинона, известного как DDQ, в количестве 0,5 экв. способствует получению как симметричных, так и несимметричных дисульфидов [42]. Реакция протекает в CH_2Cl_2 при температуре 0 °C в течение 5 минут. Данный метод применим для вторичных тиолов, однако из-за пространственных затруднений не подходит для третичных тиолов, а также аминотиолов. Наибольший выход целевых несимметричных дисульфидов наблюдается в реакциях сочетания ароматических тиолов. Увеличение длины боковой цепи алифатического тиола в реакциях с ArSH приводит к снижению целевых продуктов реакции (схема 2.37).



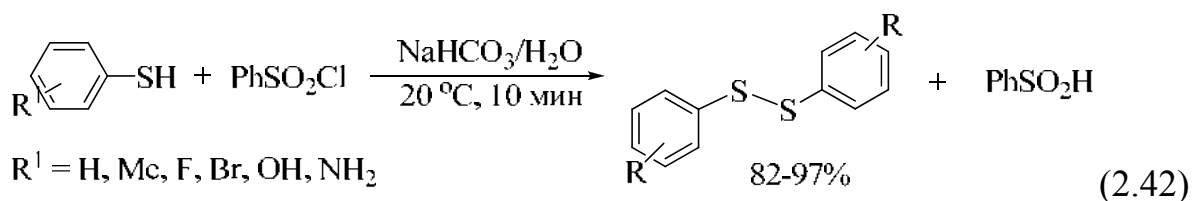
Несимметричные арил-*трет*-алкил дисульфиды могут быть получены при окислительном сочетании соответствующих тиолов в присутствии радикальных инициаторов *трет*-бутилгидропероксида ($t\text{BuOOH}$) и *N*-йодсукцинимиды (NIS) (схема 2.38) [43].



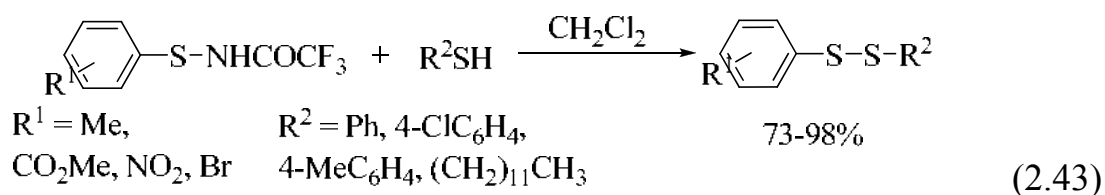
Электрохимическое окисление также представляет собой один из методов получения несимметричных дисульфидов [44]. Электрофильные частицы $\text{R}^1\text{S}^+=\text{S}^+\text{R}^1$ и R^1S^+ , генерируемые при электроокислении симметричных дисульфидов, реагируют с тиолом или другим дисульфидом с образованием несимметричных дисульфидов $\text{R}^1\text{S}_2\text{R}^2$. В CH_3CN дикатионный интермедиат фиксируется в большем количестве, чем монокатионный. В CH_2Cl_2 сероцентрированный монокатион генерируется при большем значении потенциала (схема 2.39).

2.2.2. Тиаалкилирование серосодержащих соединений

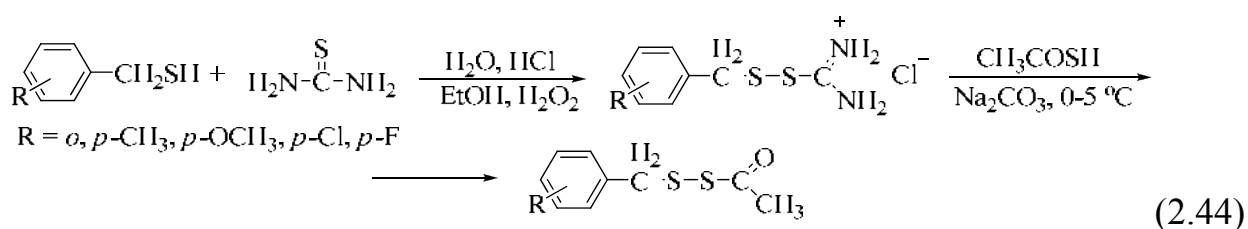
Синтез дисульфидов с использованием сульфонилхлорида протекает в мягких условиях в водной среде и при комнатной температуре [47]. Взаимодействие тиолов с фенилсульфонилхлоридом в мягкоосновной среде приводит к генерированию тиосульфонатного интермедиата, выполняющего роль переносчика тиольной группы. В результате реакции данного интермедиата с другой молекулой тиола формируется дисульфид (схема 2.42).



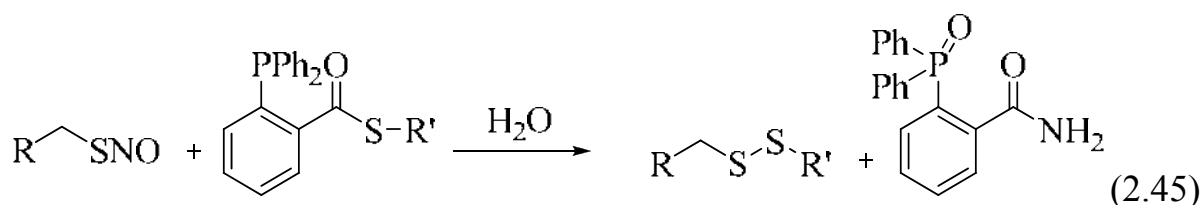
N-трифторметилацетил арилсульфонамиды предложены в качестве эффективных прекурсоров для получения несимметричных дисульфидов (схема 2.43) [48]. Прекурсор вступает в реакции нуклеофильного замещения с тиолами. Реакция протекает быстро и с высоким выходом.



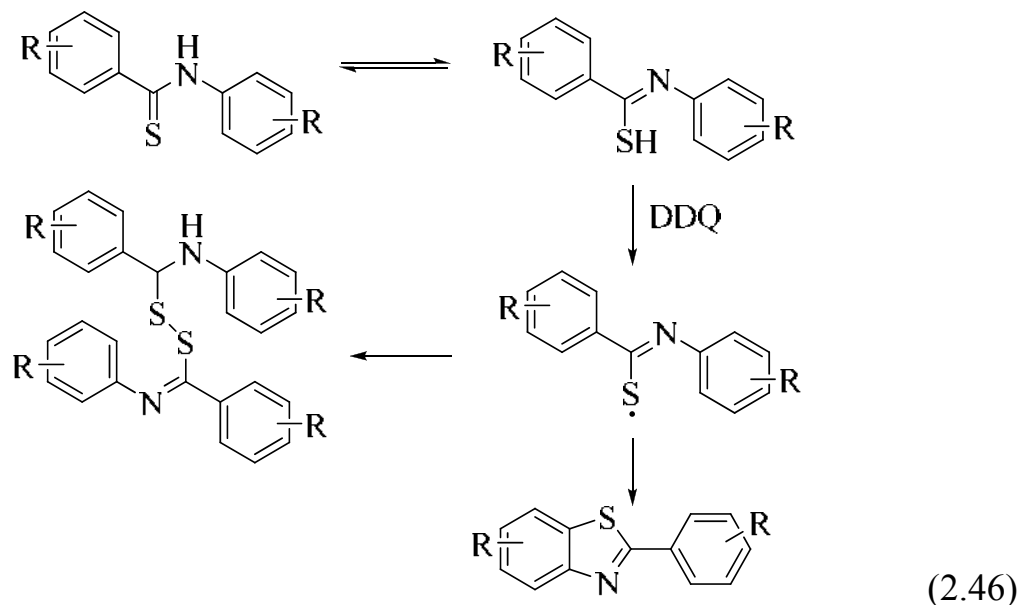
Известен метод синтеза несимметричных дисульфидов при взаимодействии тиола, тиомочевины и тиюксусной кислоты (схема 2.44) [49].



В работе [50] дисульфиды были получены в ходе реакции *S*-нитрозотиолов с *o*-фосфинозамещенным арилтиоэфиром при комнатной температуре, в среде ТГФ/фосфатный буфер (3:1, pH = 7,4) (схема 2.45).



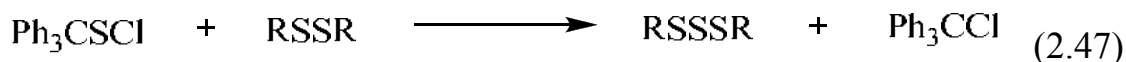
2,3-Ди-хлор-5,6-ди-циано-1,4-бензохинон (DDQ) также активно применяется для синтеза дисульфидов из арилтиоформанилидов [51]. Механизм реакции предполагает образование сероцентрированного радикала, который димеризуется или превращается в бензотиазольную форму в зависимости от природы заместителей в ароматическом кольце (схема 2.46).



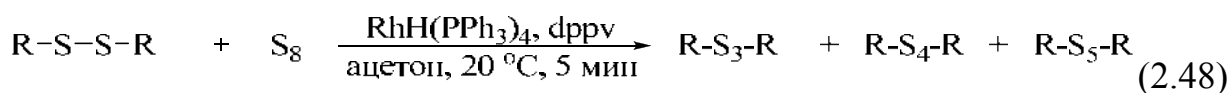
Реакция тиоалкилирования позволяет получать дисульфиды на основе серосодержащих соединений различного строения, что является преимуществом такого рода взаимодействий.

2.3. Методы синтеза и свойства органических трисульфидов

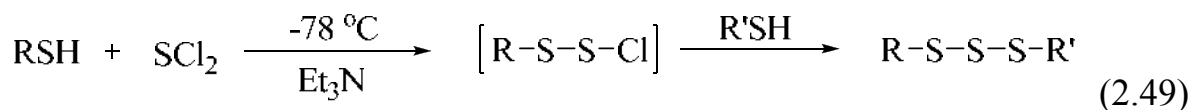
Взаимодействие трифенилметилсульфонилхлорида с ациклическим дисульфидом приводит к образованию трисульфидов с выходом 42–88 % (схема 2.47) [52].



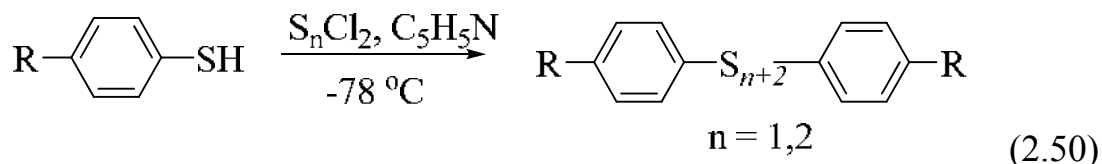
Катализатор на основе трифенилфосфинового комплекса родия ($\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$) способствует протеканию реакции обмена атомами серы между дисульфидом и элементарной серой с образованием смеси три-, тетра- и пента-сульфидов (схема 2.48) [53].



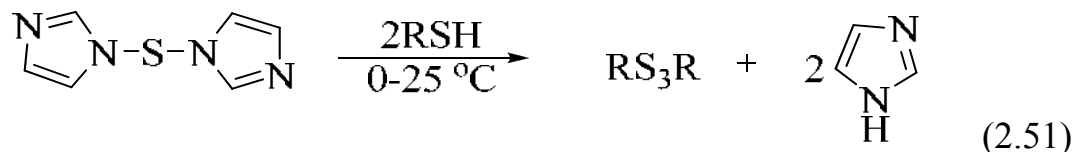
В присутствии триэтиламина, при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, взаимодействие тиолов с хлоридом серы способствует синтезу несимметричных трисульфидов (схема 2.49) [54].



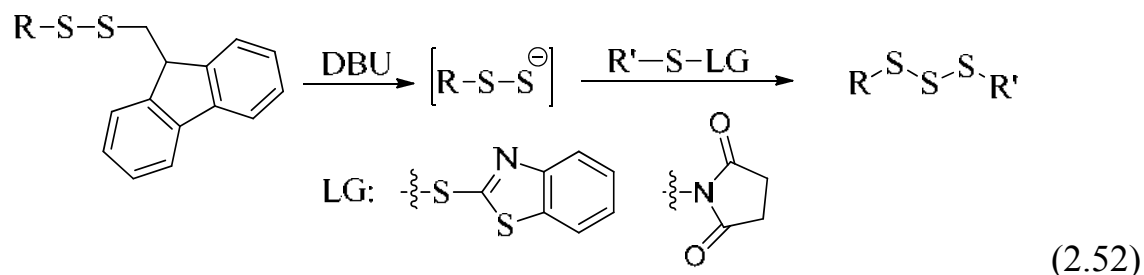
Смесь симметричных ароматических три- и тетрасульфидов получена в аналогичной реакции с S_nCl_2 с выходом 61–99 % (схема 2.50) [55].



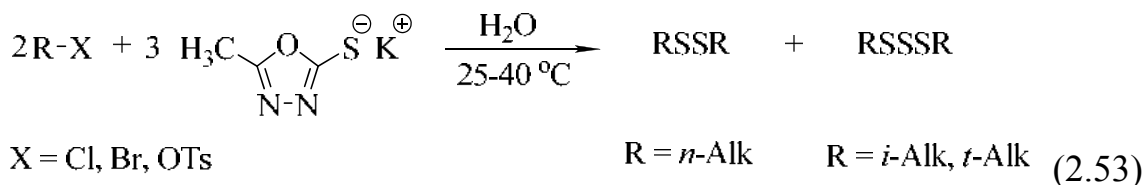
Синтез симметричных трисульфидов (66–90 %) протекает при взаимодействии 2 эквивалентов тиола с диимидазолсульфидом при температуре $0\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (схема 2.51) [56].



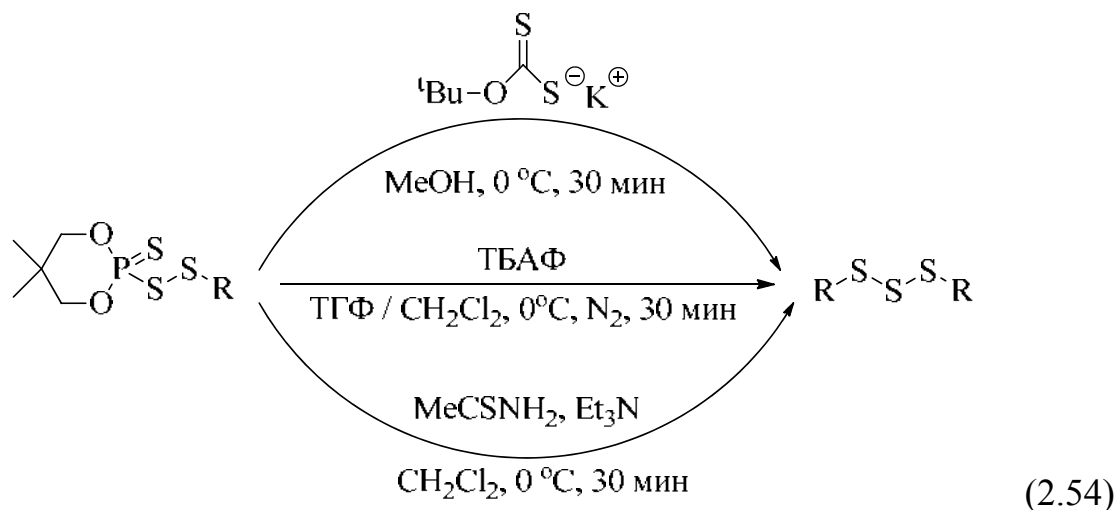
Продуктами реакции тиоэфиров ($\text{R}'\text{-S-LG}$) с 9-флуоренилметил дисульфидом, активированным основанием (1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU)), являются несимметричные трисульфиды различного строения (32–93 %) (схема 2.52) [57].



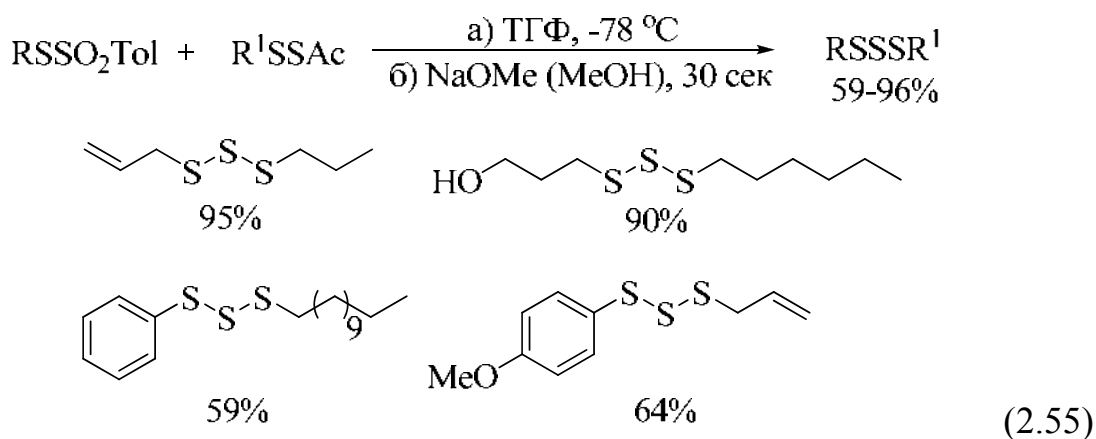
Диалкилди- и диалкилтрисульфиды получены в мягких условиях в водной среде при взаимодействии галогеналканов (и тозилатов) с 5-метил-1,3,4-оксидиазол-2-тиолатом калия в качестве источника атома серы (схема 2.53) [58].



Синтез симметричных трисульфидов протекает по реакции (5,5-диметил-2-тиоксо-1,3,2-диоксофосфорин-2-ил)дисульфанил производных с различными нуклеофильными агентами: *o*-*tert*-бутил-дитиокарбонатом калия, тиацетамидом, тетрабутиламмония фторидом (схема 2.54) [59, 60].



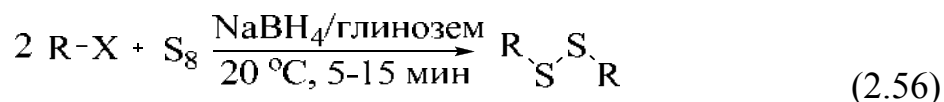
В работе [61] предложен новый способ получения несимметричных трисульфидов при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакция основана на генерировании дисульфанил аниона при взаимодействии дисульфанилацетата с метилатом натрия в тетрагидрофуране с последующей обработкой органическим тиосульфатом. В результате в реакционной смеси образуются целевые трисульфиды (59–96 %) (схема 2.55).



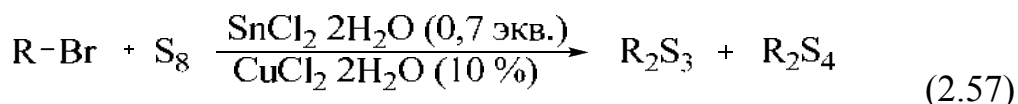
Таким образом, существующие методы синтеза трисульфидов осуществляются при комнатной температуре и в условиях низких температур.

2.4. Элементная сера в синтезе моно- и полисульфидов

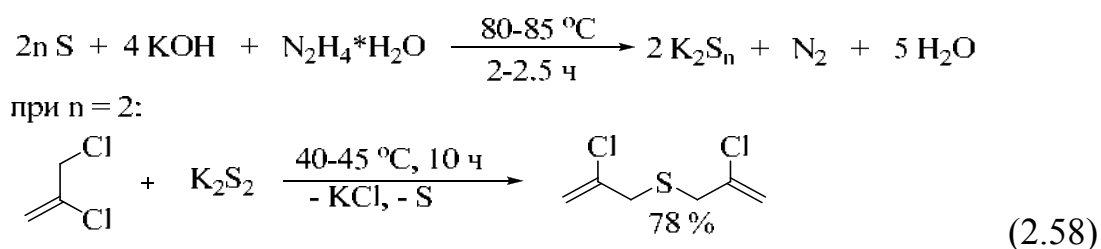
Одним из наиболее доступных способов получения органических полисульфидов является вовлечение в органический синтез элементной серы [62]. Дисульфиды различного строения (48–94 %) получают в мягких условиях, без использования растворителя при взаимодействии первичных галогеналканов и элементной серы в присутствии глинозема и NaBH_4 в качестве восстановителя (схема 2.56) [68].



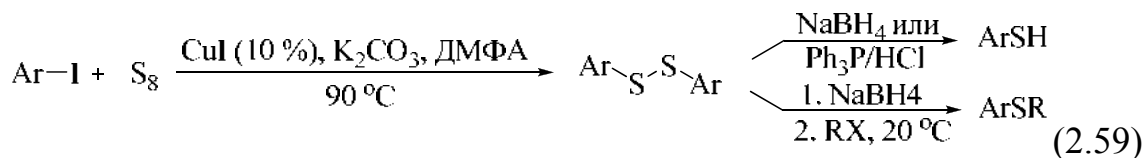
Аллилбромиды и йодиды реагируют с элементной серой в присутствии хлорида олова и каталитических количеств хлорида меди с образованием три- и тетрасульфидов. Предположительно, реакция протекает через образование тиолатов меди в качестве интермедиатов (схема 2.57) [64].



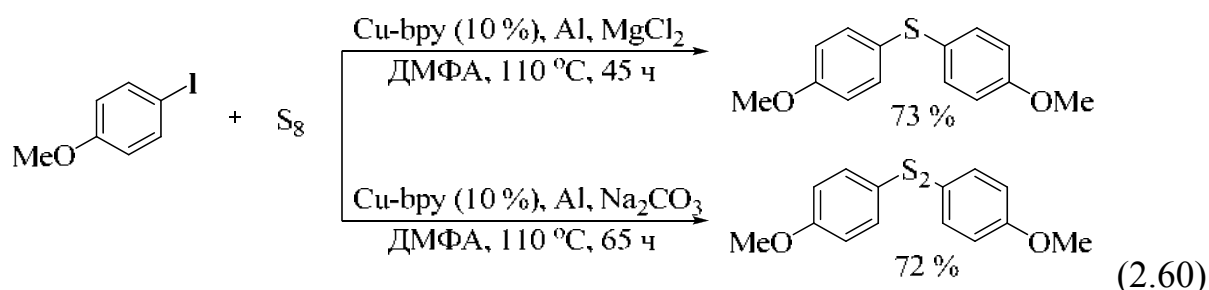
Элементная сера может быть переведена в анионную форму S_n^{2-} при воздействии смеси гидрата гидразина с гидроксидом калия [65]. Сера восстанавливается с образованием полисульфидов калия, длина полисульфидной цепи которых зависит от мольного соотношения $\text{KOH}:\text{S}$. В дальнейшем дисульфид калия может участвовать в синтезе сульфидов из 2,3-дихлор-1-пропена (схема 2.58) [66].



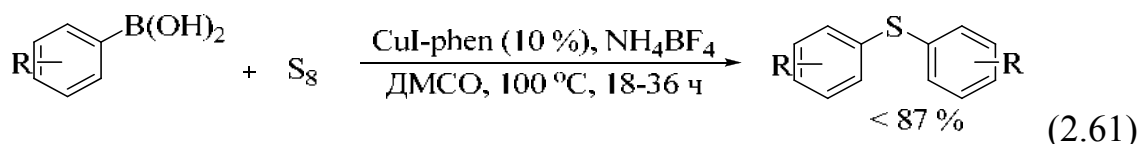
Реакции сочетания ароматических йодидов с серой в присутствии карбоната калия и йодида меди в качестве катализатора приводят к диарилдисульфидам [67]. Дисульфид-анион S_n^{2-} генерируется в результате реакции диспропорционирования элементной серы в щелочной среде. Добавление NaBH_4 или трифенилфосфина к полученным дисульфидам приводит их к восстановлению до тиолов (ArSH), которые в дальнейшем могут быть алкилированы *in situ* с образованием алкиларилсульфидов ArSR (схема 2.59).



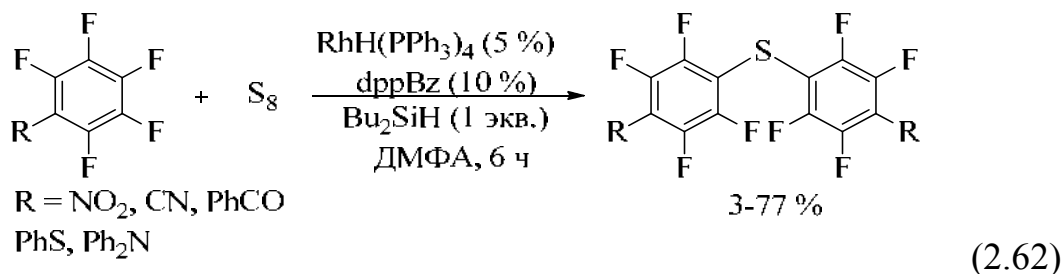
1-Йод-4-метоксибензол взаимодействует с элементарной серой с образованием моно- и дисульфидов в присутствии медного катализатора и алюминия. Указанное превращение протекает за счет внедрения атома меди в S-S-связь и высокой восстановительной способности алюминия [68, 69]. В свою очередь, число атомов серы в сульфиде регулируется добавлением MgCl_2 или Na_2CO_3 . Моносulfид преимущественно образуется в присутствии хлорида магния, а использование карбоната натрия приводит к синтезу ароматического дисульфида в качестве основного продукта (схема 2.60).



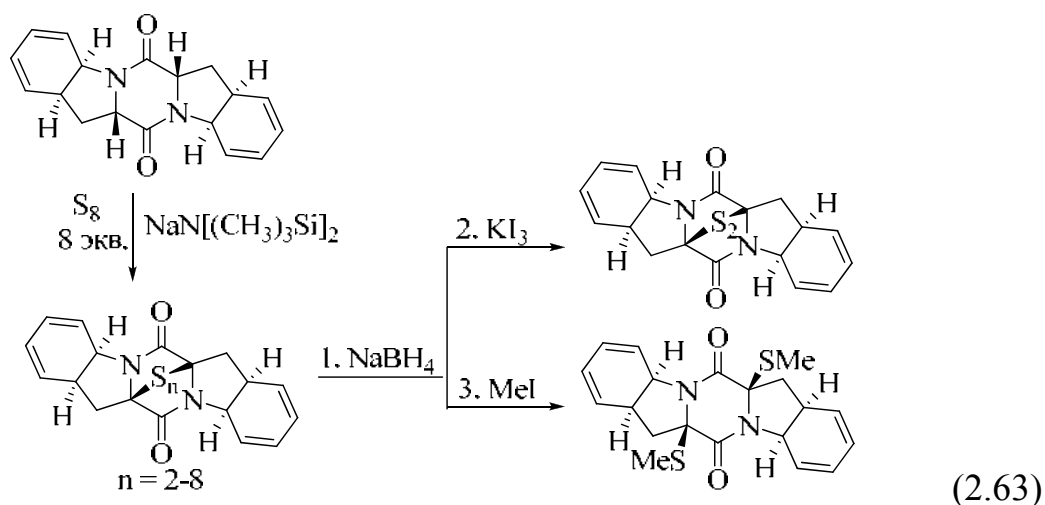
Симметричные диарилдисульфиды получают при взаимодействии арилборной кислоты с элементарной серой в присутствии меди в аэробных условиях [70]. Добавление NH_4BF_4 в реакционную систему увеличивает выход продуктов до 87 % (схема 2.61).



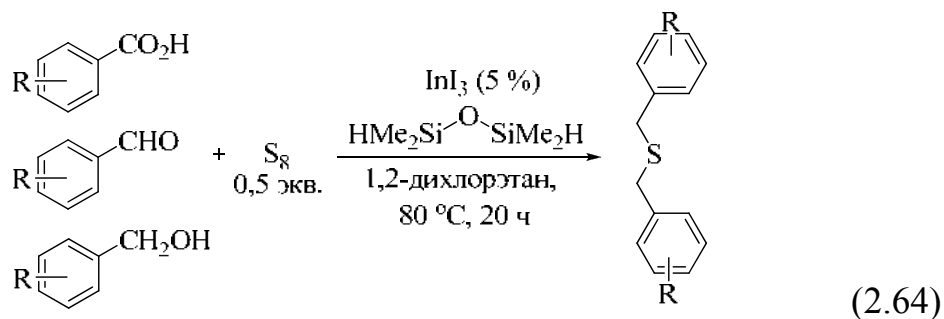
Замещенный пентафторбензол реагирует с элементарной серой с образованием бис(2,3,5,6-тетрафторфенил)сульфида (до 77 %) в присутствии каталитических количеств комплекса $\text{RhH(PPh}_3)_4$ с 1,2-бис(дифенилфосфин)бензолом в качестве лиганда [71]. Введение 1 эквивалента трибутилсилана в качестве восстановителя также приводит к образованию целевого сульфида. Субстраты, содержащие электроноакцепторный заместитель в *пара*-положении, эффективно реагируют как при комнатной температуре, так и при нагревании до 80°C . Однако для субстратов с электронодонорными заместителями требуется нагрев в связи с низким выходом ($\sim 3\%$) при температуре 20°C (схема 2.62).



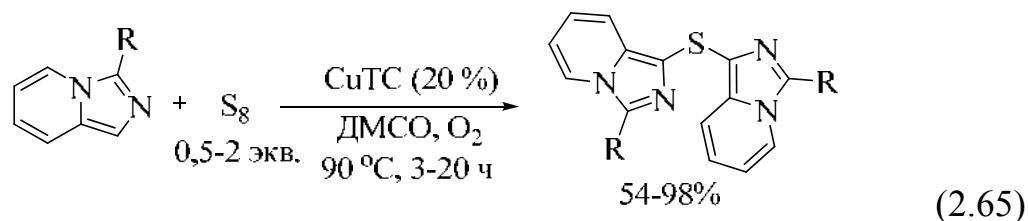
Взаимодействие дикетопиперазина с S_8 в присутствии гексаметилдисилазида натрия (NaHMDS) и родственного основания приводит к образованию смеси циклических олигосульфидов, которые могут превращаться по нескольким направлениям в ди- и моносульфид в результате последовательных процессов восстановления/реокисления или восстановления/метиляции (схема 2.63) [72].



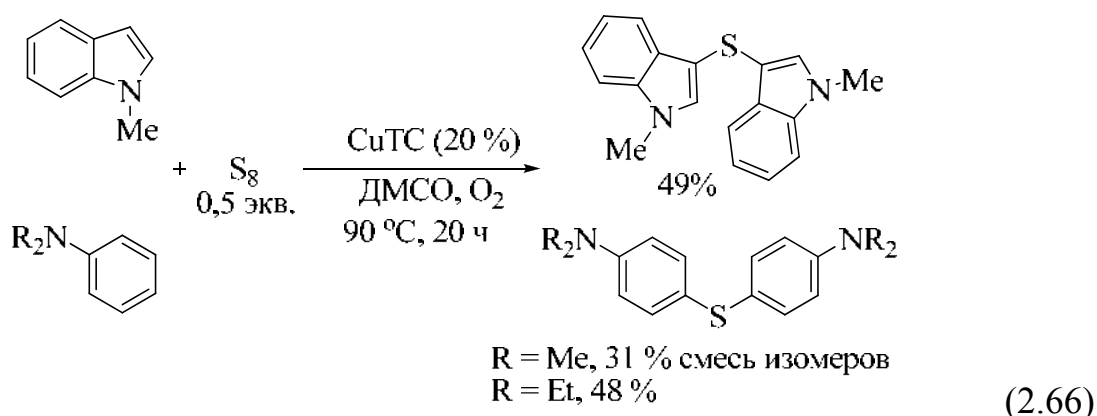
В присутствии InI_3 в качестве катализатора (5 %), 1,1,3,3-тетраметилдисилоксана и серы производные бензойной кислоты, бензилового спирта и бензальдегиды превращаются в соответствующие дибензилди-сульфиды (схема 2.64) [73–75].



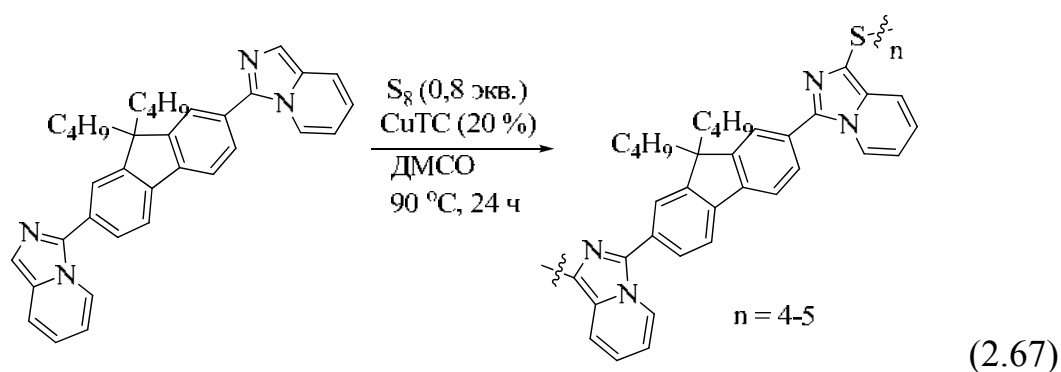
Реакция конденсированных гетероароматических соединений с элементарной серой, катализируемая тиофенкарбоксилатом меди (I) (CuTC), в среде кислорода воздуха приводит к бис-имидазолпиридил сульфидам с выходом 54–98 % (схема 2.65) [76].



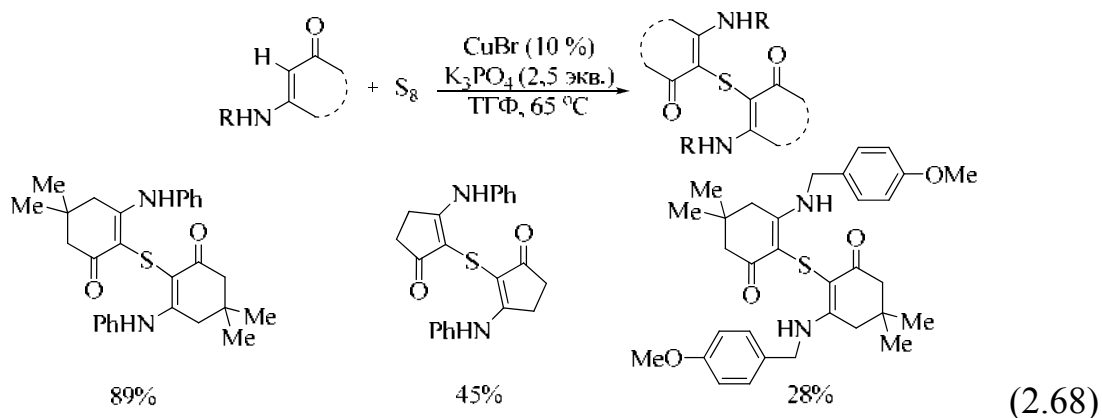
Указанный метод может быть применен также для *N*-метилиндола и *N,N*-диалкиланилина. В реакции с индолом образуется бис(1-метил-1H-индол-3-ил)сульфид. В случае взаимодействия *N,N*-диметиланилина с серой происходит образование смеси *орто*- и *пара*-продуктов, а для *N,N*-диэтиланилина характерно образование только *пара*-изомера (схема 2.66).



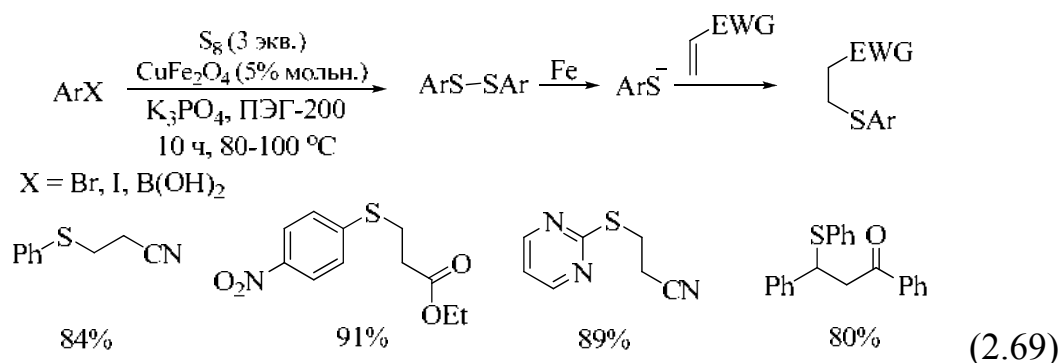
В аналогичных условиях может быть проведена олигомеризация бис-имидазопиридина в присутствии S_8 с образованием олигомера ($n = 4-5$) с выходом 97 % (схема 2.67).



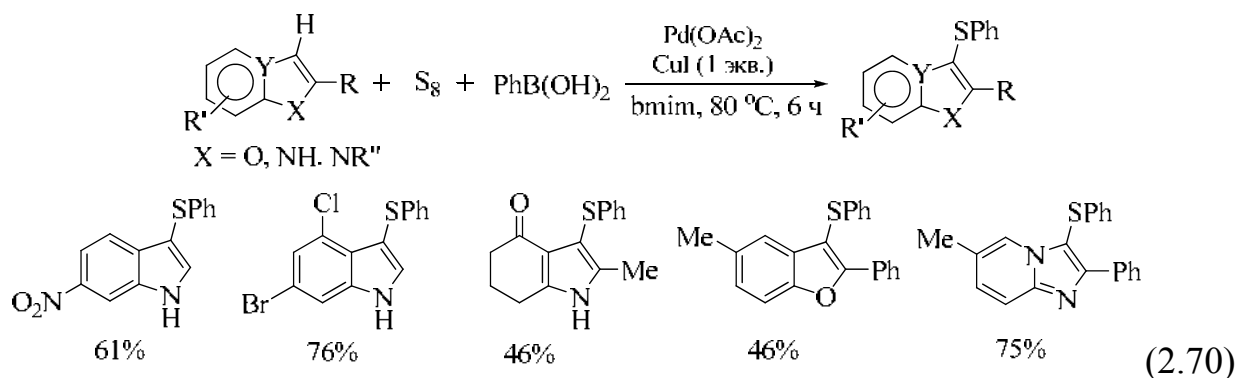
Взаимодействие енаминонов с элементарной серой в присутствии катализатора $CuBr$ и K_3PO_4 в качестве основания в качестве основного продукта дает симметричные сульфиды (схема 2.68) [77].



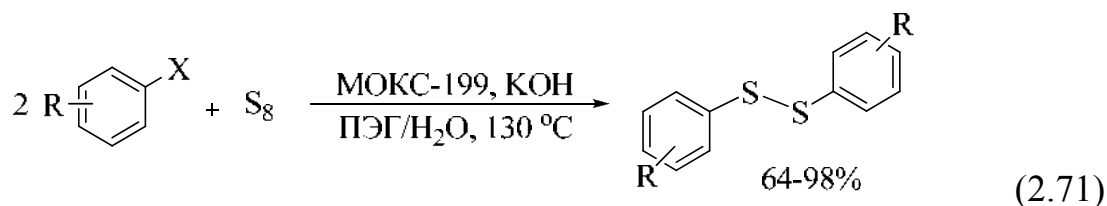
В работе [78] описан одnoreакторный синтез арилалкилсульфидов, включающий одновременное протекание нескольких последовательно-параллельных стадий. Реакция сочетания арилйодидов (бромидов или производных борной кислоты) с элементарной серой в присутствии медь-ферритных наночастиц как катализатора ведет к образованию диарилдисульфидов. Восстановление синтезированных дисульфидов порошком железа приводит к сероцентрированным анионам, которые на последнем этапе вступают в реакцию сопряженного присоединения по Михаэлю с алкенами с образованием целевых сульфидов (84–91 %) (схема 2.69).



Взаимодействие электрононасыщенных гетероаренов (индолов, бензофурана, имидазо[1,2-*a*]пиридинов) с фенилборной кислотой и элементарной серой, катализируемое палладием, благоприятствует реакции окислительного тиолирования по положению 3 гетаренов [79]. Данный способ представляет собой пример прямого синтеза разнообразных 3-тиогетероаренов (схема 2.70).



В работе [80] предложено использовать МОКС-199, содержащий ацетат меди(II), для получения симметричных дисульфидов из ароматических галогенидов и элементарной серы (схема 2.71).



Синтез органических серосодержащих соединений с участием элементарной серы способствует образованию не только моно- и дисульфидов, но и полисульфидов с числом атомов серы от 3 и более.

Список литературы

1. Do Q. T., Elothmani D., Le Guillanton G. // *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 4657.
2. Do Q. T., Elothmani D., Simonet J., Le Guillanton G. // *Electrochim. Acta*, 2005, 50, 4792.
3. Yoshida J.-I., Shimizu A., Hayashi R. // *Chem. Rev.*, 2018, 118, 4702.
4. Yoshida J.-I., Suga S. // *Chem. Eur. J.*, 2002, 8, 2650.
5. Matsumoto K., Kozuki Y., Ashikari Y., Suga S., Kashimura S., Yoshida J.-I. // *Tetrahedron Lett.*, 2012, 53, 1916.
6. Fuchigami T., Awata T., Nonaka T., Baizer M. M. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59, 2873.
7. Wang P., Tang S., Huang P., Lei A. // *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, 56, 3009.
8. Arun Sinha K., Equbal D. // *Asian J. Org. Chem.*, 2019, 8, 32.
9. Love D. M., Kim K., Goodrich J. T., Fairbanks B. D., Worrell B. T., Stoykovich M. P., Mugsgrave C. B., Bowman C. N. // *J. Org. Chem.*, 2018, 83, 2912.
10. Chan J. W., Hoyle C. E., Lowe A. B. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 5751.
11. Mather B. D., Viswanathan K., Miller K. M. and Long T. E. // *Progress in Polymer Science*, 2006, 31 (5), 487.
12. Munro-Leighton C., Delp S. A., Alsop N. M., Blue E. D., Gunnoe T. B. // *Chem. Commun.*, 2008, 111.
13. Yang Y., Rioux R. M. // *Green Chem.*, 2014, 16, 3916.
14. Kennemur J. L., Kortman G. D., Hull K. L. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 11914.
15. Ranu B. C., Dey S. S., Hajr A. // *Tetrahedron*, 2003, 59, 2417.
16. Lanza T., Minozzi M., Monesi A., Nanni D., Spagnolo P., Chiappe C. // *Curr. Org. Chem.*, 2009, 13, 1726.
17. Ranu B. C., Mandal T. // *Synlett.*, 2007, 6, 0925.
18. Lenarda E. J., Jacob R. G., Mesquita K. D., Lara R. G., Webber R., Martinez D. M., Savegnago L., Mendes S. R., Alves D., Perin G. // *Green Chem. Lett. Rev.*, 2013, 6, 269.
19. Fadeyi O. O., Mousseau J. J., Feng Y., Allais C., Nuhant P., Chen M. Z., Pierce B., Robinson R. // *Org. Lett.*, 2015, 17, 5756.
20. Shi Z-F., Xu L-N., Chen J., Luo H-X., Zhang J., Cao X-P. // *Asian J. Org. Chem.*, 2019, 8, 161.

21. Liu T., Qiu R., Zhu L., Yin S-F., Au C-T., Kambe N. // *Chem. Asian J.*, 2018, 13, 3833.
22. Doroszuk J., Musiejuk M., Demkowicz S., Rachon J., Witt D. // *RSC Adv.*, 2016, 6, 105449.
23. Reddy R. J., Waheed Md., Jagadesh Kumar J. // *RSC Adv.*, 2018, 8, 40446.
24. Dou Y., Huang X., Wang H., Yang L., Li H., Yuan B., Yang G. // *Green Chem.*, 2017, 19, 2491.
25. Islam S. and Paul S. // *RSC Adv.*, 2016, 6, 95753.
26. Firouzabadi H., Iranpoor N. and Zolfigol M. A. // *Synth. Commun.*, 1998, 280, 1179.
27. Dicks P., Swift H. R., Williams D. L. H., Butler A. R., Al-Sadoni H. H., Cox B. G. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 481.
28. Tanaka K., Ajiki K. // *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 25.
29. Tanaka K., Ajiki K. // *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 5677.
30. Saxena A., Kumar A. and Mozumdar S. // *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2007, 269, 35.
31. Chen T.-Y., Chen S.-F., Sheu H.-S., Yeh C.-S. // *J. Phys. Chem. B*, 2002, 106, 9717.
32. Choi J., Yoon N. M. // *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 3266.
33. Dhakshinamoorthy A., Alvaro M., Garcia H. // *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 711.
34. Dhakshinamoorthy A., Alvaro M., Garcia H. // *Chem. Commun.*, 2010, 46, 6476-6478.
35. Ghorbani-Choghamarani A., Nikoorazm M., Goudarziafshar H., Shokr A., Almasi H. // *J. Chem. Sci.*, 2011, 123, 453.
36. Steinfatt I., Hoffmann G. G., Brouwer L., Menzel F., Brockner W. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1998, 134, 31.
37. Cheng J., Miller J. C. // *J. Phys. Chem. B*, 1997, 101, 1058.
38. Aida T., Akasaka T., Furukawa N., Oae S. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1976, 49, 1441.
39. Ayer J. T. and Anderson S. R. // *Synth. Commun.*, 1999, 29, 351.
40. Misra A. K., Agnihotri G. // *Synth. Commun.*, 2004, 34, 1079.
41. Tajbakhsh M., Hosseinzadeh R., Shakoori A. // *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 1889.
42. Vandavasi J. K., Hub W.-P., Chen C.-Y., Wang J.-J. // *Tetrahedron*, 2011, 67, 8895.
43. Yuan J., Liu C., Lei A. // *Org. Chem. Front.*, 2015, 2(6), 677.
44. Do Q. T., Elothmani D., Le Guillanto G., Simonet J. // *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 3383.
45. Huang P., Wang P., Tang S., Fu Z., Lei A. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57 (27), 8115.
46. Eisner U. and Krishnamurthy T. // *Ind. J. Sulfur Chem. B*, 1972, 267.
47. Xiao H., Chen J., Liu M., Wu H., Ding J. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2009, 184, 2553.
48. Bao M., Shimizu M. // *Tetrahedron*, 2003, 59, 9655.
49. Ayodele E. T., Olajire A. A., Amuda O. S., Oladoye S. O. // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 2003, 17, 53.
50. Zhang J., Li S., Zhang D., Wang H., Whorton A. R., Xian M. // *Org. Lett.*, 2010, 12, 4208.
51. Lo W-S., Hu W-P., Lo H-P., Chen C-Y., Kao C-L., Vandavasi J. K., Wang J-J. // *Org. Lett.*, 2010, 12, 5570.
52. Hou Y., Abu-Yousef I. A., Doung Y., Harpp D. N. // *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 8607.
53. Arisawa M., Tanaka K., Yamaguchi M. // *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 4797.
54. Derbesy G., Harpp D. N. // *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 5381.
55. Zysman-Colman E., Harpp D. N. // *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 2487.
56. Banerji A., Kalena G. P. // *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 3003.
57. Xu S., Wang Y., Radford M. N., Ferrell A. J., Xian M. // *Org. Lett.*, 2018, 20, 465.

58. Soleiman-Beigi M., Mohammadi F. // *J. Sulfur Chem.*, 2016, 38 (2), 134.
59. Kertmen A., Lach S., Rachon J., Witt D. // *Synthesis*, 2009, 9, 1459.
60. Lach S., Witt D. // *Heteroatom Chem.*, 2014, 25 (1), 10.
61. Ali D., Hunter R., Kaschula C. H., De Doncker S., Rees-Jones S. C. M. // *J. Org. Chem.*, 2019, 84 (5), 2862.
62. Nguyen T. B. // *Adv. Synth. Catal.*, 2017, 359, 1066.
63. Kiasat A. R., Mokhtari B., Kazemi F., Yousefi S., Javaherian M. // *J. Sulfur Chem.*, 2007, 28, 171.
64. Sinha P., Kundu A., Roy S., Prabhakar S., Vairamani M., Sankar A. R., Kunwar A. C. // *Organometallics*, 2001, 20 (1), 157.
65. Deryagina E. N., Russavskaya N. V., Papernaya L. K., Levanova E. P., Sukhomazova E. N., Korchevin N. A. // *Russ. Chem. Bull.*, 2005, 54, 2473.
66. Levanova P., Grabel'nykh V. A., Russavskaya N. V., Klyba L. V., Zhanchipova E. R., Albanov A. I., Tarasova O. A., Korchevin N. A. // *Russ. J. Gen. Chem.*, 2009, 79, 1097.
67. Jiang Y., Qin Y., Xie S., Zhang X., Dong J., Ma D. // *Org. Lett.*, 2009, 11, 5250.
68. Taniguchi N. // *Synlett*, 2005, 11, 1687.
69. Taniguchi N. // *Tetrahedron*, 2012, 68, 10510.
70. Taniguchi N. // *Tetrahedron*, 2016, 72, 5818.
71. Arisawa M., Ichikawa T., Yamaguchi M. // *Org. Lett.*, 2012, 14, 5318.
72. Nicolaou K. C., Totokotsopoulos S., Giguere D., Sun Y.-P., Sarlah D., Nguyen T. H., Wolf I. C., Smee D. F., Day C. W., Bopp S., Winzeler E. A. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 8150.
73. Miyazaki T., Nishino K., Yoshimoto S., Ogiwara Y., Sakai N. // *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 1991.
74. Miyazaki T., Nishino K., Konakahara T., Sakai N. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2015, 190, 1378.
75. Miyazaki T., Katayama M., Yoshimoto S., Ogiwara Y., Sakai N. // *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 676.
76. Shibahara F., Kanai T., Yamaguchi E., Kamei A., Yamauchi T., Murai T. // *Chem. Asian J.*, 2014, 9, 237.
77. Yang L., Liu C., Xu X., Ji S. // *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 2993.
78. Gholinejad M., Firouzabadi H. // *New J. Chem.*, 2015, 39, 5953.
79. Li J., Li C., Yang S., An Y., Wu W., Jiang H. // *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 2875.
80. Soleiman-Beigi M., Yavarib I., Sadeghizadeh F. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 87564.

3. ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ В ОРГАНИЧЕСКОЙ СРЕДЕ

В настоящее время одно из перспективных направлений в органической и медицинской химии связано с получением линейных или циклических моно-, ди- и полиатомных соединений серы, а также изучением их биологической активности. Это обусловлено тем, что данные соединения и продукты их окисления являются важными «строительными» блоками в органическом синтезе. Производные серы с сульфидной цепью (от 2 до 5 атомов серы) можно полноправно отнести к соединениям-платформам, т. к. их удобно рассматривать в качестве основы в синтезе фармакологически активных веществ: противогрибковых, антибактериальных и противоопухолевых [1, 2], и что особенно актуально, потенциальных источников эндогенного сероводорода (pro-drugs) [3–9]. В последнее время сероводород признан важной биологической молекулой, которая играет определенную роль в различных физиологических процессах [10, 11]. Известно, что эндогенно образующийся сероводород относится к газам-медиаторам, способным модулировать множество клеточных функций через массив внутриклеточных сигнальных процессов [12].

Активация и формирование C-S связей в биологически активных соединениях представляют собой широкую и интересную область исследований в органическом синтезе [13, 14]. В рамках общей стратегии построения C-S связей имеется значительное число эффективных примеров металл-катализируемых реакций, которые протекают при активации C(sp³)-H связи и являются хорошей альтернативой известным способам получения сульфидов [15, 16]. Недавние исследования реакций тиолирования C(sp³)-H связи в молекулах азотсодержащих соединений и циклоалканов при действии ди-*трет*-бутилпероксида показали, что синтез сульфидов возможен без металлсодержащих катализаторов [17, 18].

Диаллилполисульфиды (R₂S_n) с количеством атомов серы 4–20, как правило, получают при температуре 115–120 °С реакцией дисульфидов с элементной серой [19]. Органические три- и тетрасульфиды получают также взаимодействием алкил(арил-)тиолов с дихлоридом серы в присутствии оснований, в неполярных растворителях [20].

Взаимодействие алкил-(алкенил-)галогенидов с серой в присутствии галогенидов олова(II) и меди(II) в роли катализаторов (70 °С) также приводит к образованию органических трисульфидов [21]. Следует отметить, что существует взаимосвязь между строением полисульфидных соединений и ско-

ростью выделения сероводорода при распаде R_2S_n , причем наиболее изученным в этом направлении является именно диаллилтрисульфид. Скорость выделения сероводорода из органических полисульфидов важна при разработке новых лекарственных средств [22].

3.1. Электросинтез биологически активных дициклоалкилди- и трисульфидов с участием редокс-системы H_2S-S_8

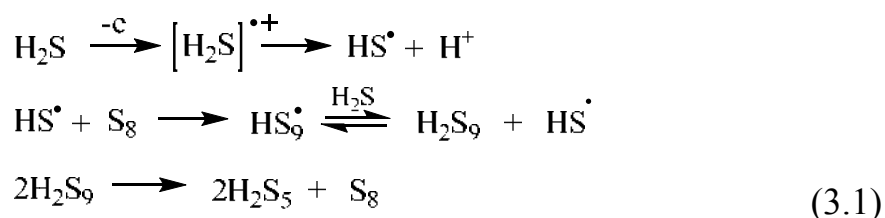
В данном разделе предложено использовать экологически чистый электрохимический способ SH-функционализации циклоалканов C_5-C_8 и их алкилпроизводных с участием H_2S для получения органических полисульфидов. Подход отличается отсутствием металлосодержащих катализаторов и нерегенерируемых окислителей, необходимых для активации субстратов. Использование электрохимической активации реагента в дихлорметане приводит к генерированию катион-радикала сероводорода и далее – тиильного радикала [23–25]. В электродных реакциях наряду с циклоалкантиолами были получены продукты их вторичных превращений – ди-, три- и полисульфиды с низким выходом, чему способствует образующаяся элементная сера. Следовательно, проведение однореакторного трехкомпонентного электросинтеза на основе смеси сероводорода, серы и циклоалканов в условиях окислительной активации H_2S будет повышать выход целевых продуктов реакции и ее селективности по дициклоалкилди- и трисульфидам (R_2S_3).

Элементная сера вовлекается в синтез полисульфидов путем ее активации при электрохимическом окислении или в условиях термолиза. Смесь органических ди-, три- и тетрасульфидов с алифатическими, ароматическими и жирноароматическими фрагментами получают при комнатной температуре и атмосферном давлении с участием электрогенерированного дикатиона серы и тиолов при потенциале окисления S_8 (2,20 В) [26]. Активация сероводорода (1,70 В) позволит снизить потенциал электросинтеза полисульфидов на 0,50 В. Система S_8-H_2S , в которой элементная сера инициирует цепную реакцию разложения сероводорода на тиильные радикалы, эффективна для получения органических производных серы при температуре 120–180 °С [27–29].

Предложенный подход к синтезу биологически активных дициклоалкилди- и трисульфидов основан на электрохимическом инициировании реакций сероводорода с инертными циклоалканами C_5-C_7 в присутствии серы при комнатной температуре. К преимуществам электросинтеза следует от-

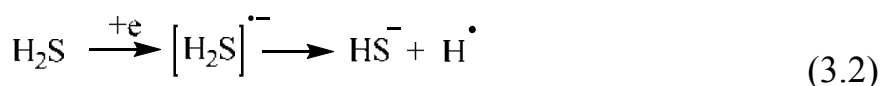
нести отсутствие дополнительных химических реагентов, например, металлосодержащих катализаторов, мягкие условия проведения реакций и высокую экологичность процесса. Изучены реакции циклоалканов **1-5** (циклопентан, циклогексан, циклогептан, метилциклопентан, метилциклогексан) с системой сероводород-сера в условиях электрохимической активации H_2S в дихлорметане при комнатной температуре. Плохая растворимость серы в растворителях, применяемых в органической электрохимии, служит причиной низкой востребованности серы в электросинтезе, несмотря на ее дешевизну и доступность. Растворимость серы в большинстве растворителей колеблется в диапазоне от 0,60 до 5,9 ммоль·л⁻¹, достигая максимального значения в диметилформамиде, часто используемом для катодного электросинтеза [30–33]. Оптимальным растворителем для настоящих исследований оказался дихлорметан, достоинством которого является высокая растворимость как серы (порядка 10 ммоль·л⁻¹), так и малополярных циклоалканов. Для изученных реакций варьировали способ редокс-активации сероводорода в трехкомпонентной реакционной смеси, время проведения электросинтеза и концентрацию элементной серы.

Электролиз системы H_2S - S_8 при соотношении 1:1 ($E_{\text{па}} = 1,70$ В, 0,5 ч) в отсутствие субстратов приводит к низшим неорганическим сульфам H_2S_2 , H_2S_3 (0,40–0,90 В) [34]. Увеличение продолжительности электролиза до 1,5 часа ведет к наращиванию полисульфидной цепи за счет одноэлектронного окисления ди- и трисульфанов с последующей деструкцией образующихся полисульфанов до элементной серы [35, 36]. Электрохимическое окисление H_2S при избытке серы (1:4) способствует образованию полисульфанов (1 ч) с более высокой молекулярной массой (H_2S_5 , H_2S_6), характеризующиеся потенциалами окисления, смещенными в анодную область (1,20–1,60 В), с выходом по току 15 и 26 % соответственно. Взаимодействие элементной серы с активированным H_2S приводит к генерированию тиильных (HS^\bullet) и гидрополисульфидных (HS_n^\bullet) радикалов (схема 3.1).

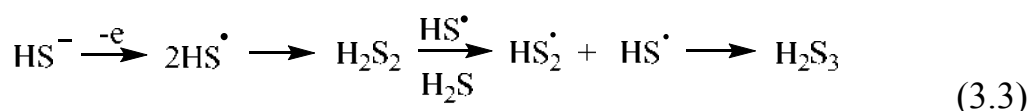


Следует отметить, что увеличение концентрации S_8 в реакционной смеси с сероводородом приводит к преобладанию в растворе гидрополисульфидных радикалов.

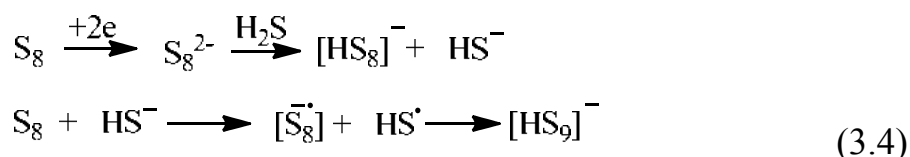
Катодная активация серы и вовлечение образующихся сероцентрированных интермедиатов в синтез органических соединений серы – широко изученная область исследований [37–39]. Электрохимическое восстановление алифатических тиолов способствует генерированию RS-нуклеофилов, участвующих в реакциях с алкилгалогенидами [40]. Электрохимическое восстановление H_2S на платиновом катоде в дихлорметане протекает при потенциале $-1,60$ В и ведет к образованию тиолат-аниона (схема 3.2).



В условиях импульсной циклической развертки потенциала в диапазоне от $0,50$ до $1,80$ В тиолат-анион окисляется ($0,1$ В) до тиильного радикала, который в результате олигомеризации превращается в низшие полисульфаны (схема 3.3).



При катодной активации сероводорода отмечается отсутствие элементной серы в смеси продуктов реакции. Выход H_2S_2 и H_2S_3 значительно возрастает при использовании системы H_2S - S_8 в результате одновременного восстановления как сероводорода, так и серы ($-1,10$ В) (схема 3.4).



Таким образом, редокс-активация сероводорода в системе с элементной серой положительно влияет на формирование полисульфидной цепи. Следовательно ожидать, что в рассматриваемых условиях в присутствии циклоалканов, тиолирование которых подробно изучено нами ранее [23–25], удастся получить более высокий выход дициклоалкилди- и трисульфидов.

Проведение электролиза системы сероводород-сера (1:1) с участием циклоалканов приводит к образованию органических трисульфидов, потенциал окисления ($E_{\text{пал}}$) которых варьируется от $1,67$ до $1,76$ В (рис. 3.1).

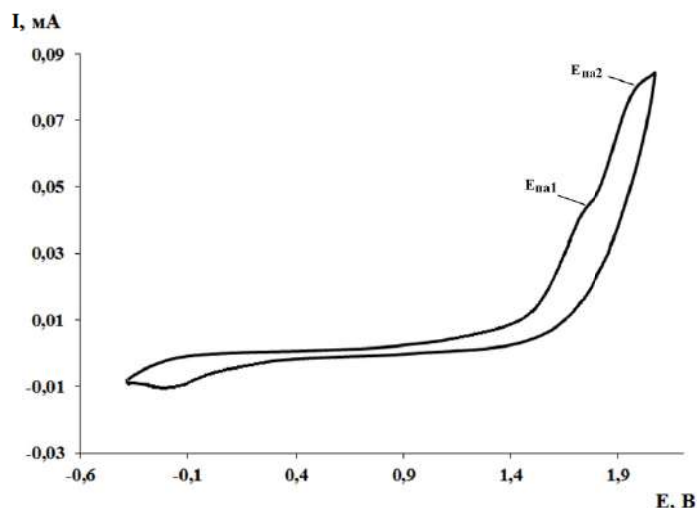


Рис. 3.1. ЦВА-кривая окисления продуктов электролиза (1 ч) системы сероводород-сера (1:1) с циклогексаном (CH_2Cl_2 , Pt-анод, $E = 1,90 \text{ В}$, $0,15 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1} \text{Bu}_4\text{NClO}_4$, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, $\text{C}(\text{H}_2\text{S}) = \text{C}(\text{S}_8) = 5,0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{12}) = 0,3 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$)

Следует отметить, что в реакционной смеси после электролиза не наблюдались дициклоалкилдисульфиды, являющиеся продуктами окисления первоначально образующихся циклоалкантиолов (табл. 3.1).

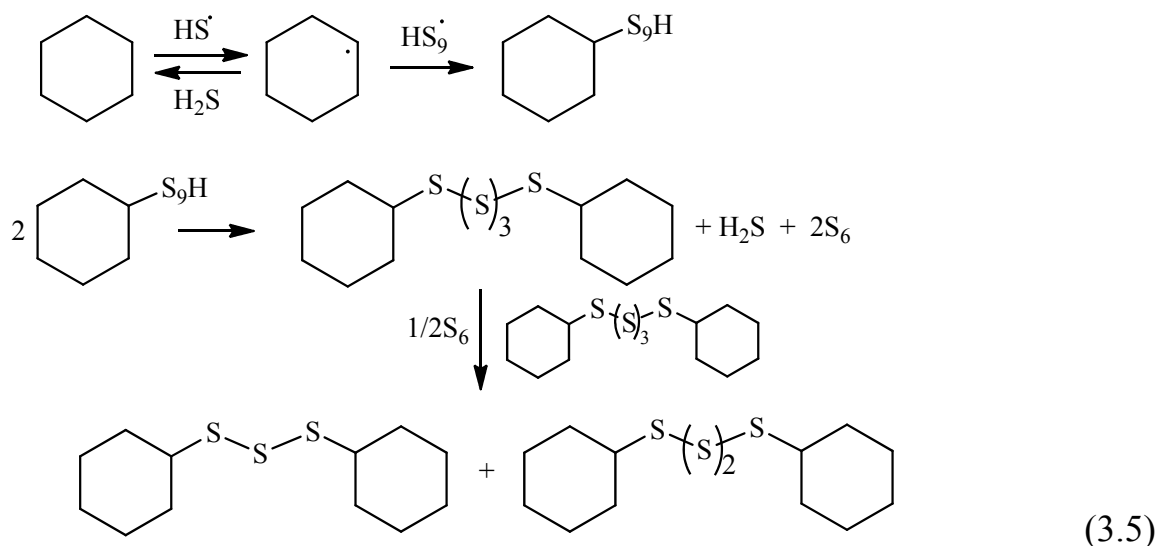
Таблица 3.1

Данные масс-спектрометрического анализа синтезированных ди- и трисульфидов

Соединение	m/z (I, %)
$(\text{C}_5\text{H}_9)_2\text{S}_2$	202 (M^+ , 11), 134 (21), 69 (100)
$(\text{C}_5\text{H}_9)_2\text{S}_3$	202 (M^+ , 11), 134 (21), 69 (100)
$(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{S}_2$	234 (M^+ , 15), 151 (16), 83 (100), 55 (27)
$(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{S}_3$	262 (M^+ , 16), 230 (3), 180 (8), 115 (32), 83 (100), 55 (25)
$(\text{C}_7\text{H}_{13})_2\text{S}_2$	262 (M^+ , 13), 163 (17), 131 (10), 57 (100)
$(\text{C}_7\text{H}_{13})_2\text{S}_3$	294 (M^+ , 14), 262 (4), 196 (10), 163 (28), 131 (100), 57 (44)

Данные соединения были ранее нами получены в результате реакции рекомбинации циклоалкильного и тиильного радикалов [24, 25]. Вероятно, в присутствии серы значительно возрастает концентрация гидрополисульфидных радикалов по сравнению с тиильными, что приводит к подавлению стадии образования циклоалкантиолов и, следовательно, отсутствию дициклоалкилдисульфидов. На вольтамперограммах окисления продуктов электролиза наблюдаются анодные пики ($E_{\text{па}2}$) в диапазоне потенциалов от 1,92 до 2,00 В, вероятно, отвечающие образованию полисульфидов (с четырьмя и более атомами серы) наряду с трисульфидами [41].

В избытке циклоалкана атака карбоцикла тиильным радикалом приводит к образованию циклоалкильного радикала. Как указывалось выше, окислительная активация H_2S при введении серы способствует генерированию гидрополисульфидных радикалов (HS_n^\bullet), которые далее реагируют с циклоалкильными радикалами. В результате образуются малостабильные алкилгидрополисульфиды RS_nH , способные к диспропорционированию до более устойчивых три- или тетрасульфидов, что представлено на схеме 3.5 (на примере циклогексана).



Размер карбоцикла не оказывает существенного влияния на электрохимические характеристики синтезируемых соединений (R_2S_3) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

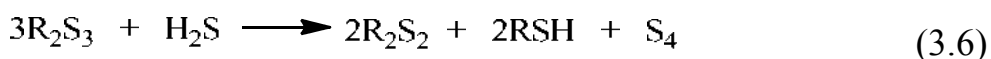
Зависимость выхода по току (на H_2S) продуктов реакции (1,80 В) системы сероводород – сера (1:1) в присутствии циклоалканов (0,3 моль·л⁻¹) от продолжительности электролиза (Pt-анод, CH_2Cl_2 , $\text{C}(\text{S}_8) = 5,0$ ммоль·л⁻¹)

Соединение	Выход по току продуктов реакции, %			
	1 ч		1,5 ч	
	R_2S_3	R_2S_4	R_2S_3	R_2S_4
C_5H_{10}	29,1	—	38,0	10,0
C_6H_{12}	52,6	35,2	—	54,3
C_7H_{14}	61,7	31,8	50,1	39,7

Из табл. 3.2 видно, что в ходе электролиза в течение 1 часа выход трисульфидов увеличивается в ряду циклоалканов C_5 - C_7 ; содержание R_2S_4 незначительно отличается для циклоалканов C_6 и C_7 . Для циклопентана суммарная концентрация продуктов реакции является минимальной, а для цик-

логептана имеет максимальное значение, что согласуется с ранее полученными результатами по реакционной способности карбоциклов при взаимодействии с активированным сероводородом [23–25]. Время проведения электролиза влияет на выход и соотношение продуктов реакции. Увеличение времени реакции до 1,5 часа для циклогексана и циклогептана способствует снижению выхода R_2S_3 , что обусловлено электрохимическим окислением образующихся трисульфидов при потенциале электролиза.

Увеличение соотношения сероводород-сера в пользу H_2S при взаимодействии с циклогептаном приводит к повышению селективности реакции по дисульфиду, как наиболее реакционноспособного в ряду рассмотренных субстратов. Проведение макроэлектролиза системы H_2S-S_8 (4:1) с циклогептаном в течение 2 часов ведет к накоплению продуктов реакции – дициклогептилдисульфида (24,5 %), циклогептантиола (52,6 %) и следовых количеств органических полисульфидов (< 5,0 %). Полученные результаты связаны с превращением R_2S_3 в соответствующие дисульфид и тиол при избытке сероводорода в реакционной смеси (схема 3.6).



При проведении реакции системы H_2S-S_8 с циклогептаном варьировали концентрацию серы: выход по току трисульфидов зависит от содержания S_8 (2,5; 5,0; 10,0 ммоль·л⁻¹) и равен 50,5; 61,7; 38,4 % соответственно. Следовательно, электросинтез трисульфидов целесообразно проводить при содержании серы 5 ммоль·л⁻¹. Соотношение (R_2S_3 : R_2S_4) остается практически неизменным и составляет 2:1 при использовании различных концентраций серы.

В зависимости от продолжительности реакции в случае метилциклогексана выход трисульфидов увеличивается от 41,5 до 62,0 % в отличие от циклогексана (табл. 3.2), для которого в ходе электролиза наблюдается полное превращение трисульфидов в тетрасульфиды. Подобное поведение метилциклогексана объясняется возможностью замещения атома водорода, которое протекает как в карбоцикле, так и в метильной группе. В результате образуется смесь различных по строению изомерных продуктов реакции. Трисульфиды с полисульфидной цепью, связанной с метиленовыми группами, окисляются при более анодном потенциале ($E_{па} > 1,80$ В).

Тип электрохимической активации сероводорода при взаимодействии с циклоалканами влияет на суммарный выход продуктов реакции (табл. 3.3), в случае анодной активации H_2S он оказался значительно выше.

Зависимость выхода по току продуктов реакции (1,5 ч) и конверсия (на H_2S) при использовании системы сероводород-сера (изб.) в присутствии циклоалканов ($0,3 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$) от типа активации (Pt-анод, CH_2Cl_2)

Субстрат	Выход продуктов реакции при различных способах редокс-активации H_2S , %					
	Анодная			Катодная		
	R_2S_2	R_2S_3	R_2S_4	R_2S_2	R_2S_3	R_2S_4
C_5H_{10}	10,2	23,1	44,3	11,4	9,4	16,6
$\text{C}_5\text{H}_9(\text{CH}_3)$	33,3	16,4	39,3	8,3	7,9	18,5
$\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{CH}_3)$	51,1	13,3	28,1	6,4	5,4	21,6

Избыток серы в растворе способствует накоплению в реакционной смеси наряду с три- и тетрасульфидами дициклоалкилдисульфидов независимо от типа редокс-активации H_2S . В выше рассмотренных условиях (табл. 3.2) не фиксируется образование дисульфидов. В смеси продуктов реакции заметно возрастает доля ди- и тетрасульфидов при снижении концентрации трисульфидов. В случае циклопентана увеличение концентрации серы в растворе практически не оказывает влияния на выход R_2S_3 (табл. 3.2 и 3.3), при этом содержание R_2S_4 увеличивается в 4 раза по сравнению с результатами, полученными при $\text{C}(\text{S}_8) = 5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$. Проведение реакции системы сероводород-сера (изб.) с алкилпроизводными циклоалканов C_5 , C_6 свидетельствует о преимущественном суммарном выходе ди- и тетрасульфидов по сравнению с выходом трисульфидов, в отличие от реакций с циклопентаном. Для реакции системы сероводород-сера с метилциклогексаном избыток серы в дихлорметане снижает выход трисульфидов за счет диспропорционирования на ди- и тетрасульфиды.

При катодной активации системы H_2S - S_8 образование ди- и полисульфидов происходит в условиях одновременного электрохимического восстановления сернистых реагентов, что ведет к генерированию полисульфидных моно- и дианионов различного строения. Данные интермедиаты являются нуклеофильными реагентами и в радикальных превращениях, независимо от выбранного циклоалкана, не принимают участия. Элементная сера не вовлекается в электросинтез ди- и полисульфидов, выход которых аналогичен данным, полученным при прямой катодной активации сероводорода в реакциях с вышеуказанными субстратами в отсутствие S_8 .

Таким образом, предложенный новый подход к редокс-активации сероводорода в присутствии серы и циклоалканов C_5 - C_7 позволяет проводить

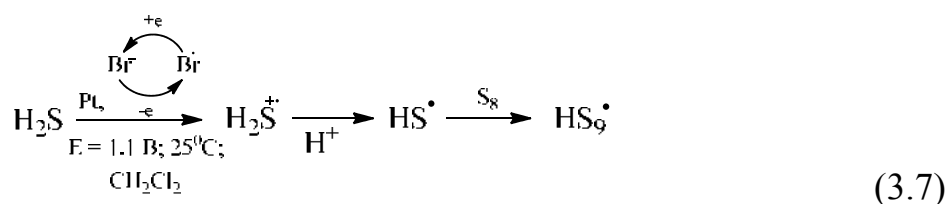
электросинтез дициклоалкилди-, три- и тетрасульфидов в мягких условиях. В дихлорметане редокс-активация системы $\text{H}_2\text{S}-\text{S}_8$ способствует доминированию гидрополисульфидных радикалов по сравнению с тиильными, что ведет к преобладанию выхода ди- и трисульфидов в смеси продуктов реакции. Анодная активация является более эффективной в синтезе дициклоалкилди- и трисульфидов при комнатной температуре. Увеличение продолжительности благоприятствует росту полисульфидной цепи и получению тетрасульфидов. Время электросинтеза влияет на состав и соотношение продуктов реакции, что связано с взаимными превращениями серы и ди-, три-, тетрасульфидов. Для повышения селективности реакции по трисульфидам целесообразно проводить взаимодействие циклоалканов с сероводородом при эквимольном соотношении $\text{H}_2\text{S}:\text{S}_8$. Независимо от способа редокс-активации (анодная, катодная) сероводорода значительный выход дисульфидов достигается при избытке серы в растворе. В ряду рассмотренных циклоалканов C_5-C_7 наибольшей реакционной способностью обладает циклогептан, для которого выход серосодержащих производных (R_2S_2 , R_2S_3 , R_2S_4) оказался максимальным.

3.2. Редокс-активация сероводорода, тиолов и серы в электросинтезе органических ди- и полисульфидов

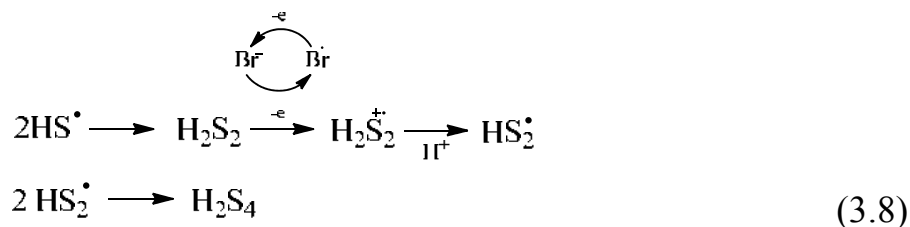
Ранее нами был предложен электрохимический метод получения R_2S_n ($n = 2-4$) на основе взаимодействия циклоалканов C_5-C_8 с сероводородом в условиях прямой (анод/катод) активации H_2S при комнатной температуре и атмосферном давлении [42]. Для снижения анодного перенапряжения электросинтеза применяли также косвенную активацию сероводорода в присутствии медиатора окисления $\text{H}_2\text{S} - n\text{-NBu}_4\text{Br}$ [25]. Эффективность бромиды тетрабутиламмония обусловлена его инертностью по отношению к реагенту и способностью к окислению при более низком значении потенциала; возможностью регенерации на противоэлектроде [43]. При использовании различных способов активации H_2S в реакции с циклоалканами (C_5-C_8) первоначально образуются продукты тиолирования алицикла – циклоалкантиолы и дисульфиды. Увеличение продолжительности электросинтеза способствовало в результате окисления H_2S формированию неорганических полисульфанов и серы, которые участвуют в синтезе три- и тетрасульфидов симметричного строения [44]. Таким образом, проведенные ранее исследования по-

казали, что различные серосодержащие соединения (сероводород, тиолы и сера) участвуют в электросинтезе органических ди-, три- и тетрасульфидов. К основным достоинствам данного метода можно отнести мягкие условия проведения реакций и высокую экологическую безопасность процесса. В связи с этим, целью работы является поиск эффективных способов вовлечения серосодержащих соединений путем их предварительной редокс-активации в синтез биологически активных R_2S_n ($n = 2-4$) в органическом растворителе.

В настоящей работе для эффективного электросинтеза R_2S_n ($n = 2-4$) использовалось несколько способов редокс-активации серосодержащих реагентов (сероводорода, циклопентантиола, циклогексантиола, тиофенола и серы) до реакционноспособных частиц. В реакциях с участием H_2S ($E_{па} = 1,7$ В) применяли электромедиаторное (n -NBu₄Br; ($E_{па1} = 0,9$; $E_{па2} = 1,2$ В) окисление до катион-радикала сероводорода, снижающее потенциал электролиза ($\Delta E = 0,8$ В). Генерирование тиильного радикала реализуется за счет циклических превращений редокс-пары Br^-/Br^\cdot при потенциале первого анодного пика. Взаимодействие HS -радикала с S_8 способствует формированию гидрополисульфидных радикалов в растворе (схема 3.7).

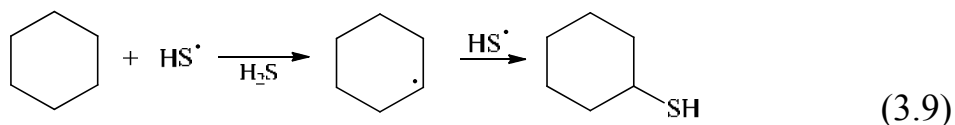


Димеризация тиильных радикалов как продуктов фрагментации нестабильного катион-радикала H_2S приводит к образованию неорганических полисульфидов (H_2S_n) с различным содержанием атомов серы. Электролиз при потенциале окисления медиатора благоприятствует одноэлектронному окислению H_2S_n (0,4–1,5 В) до HS_n -радикалов (схема 3.8).



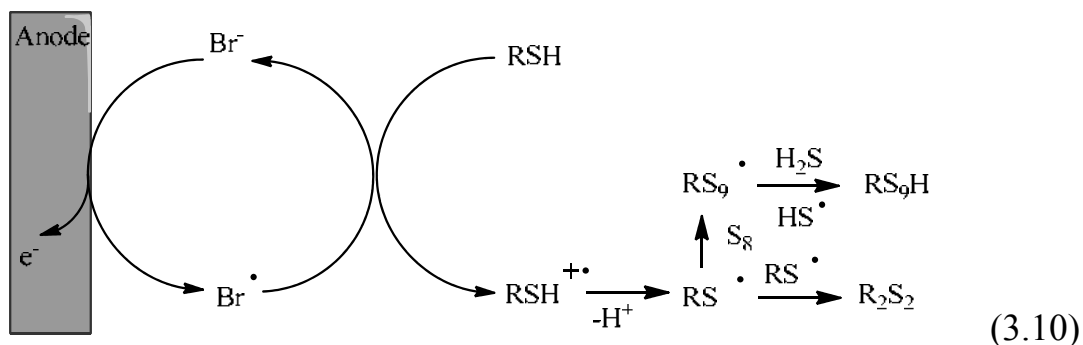
При длительном проведении реакции повышается концентрация полисульфидов с высокой молекулярной массой H_2S_n ($n \geq 4-8$), которые превращаются в S_8 [45, 46].

Систему Med-H₂S-S₈ использовали для синтеза ди- и полисульфидов в реакциях с циклогексаном, метилциклогексаном и бензолом в дихлорметане при комнатной температуре. В случае циклоалканов первично образуются соответствующие циклоалкантиолы (схема 3.9).



Сравнительная оценка реакционной способности тиильного и гидрополисульфидных радикалов HS_{*n*}• (*n* = 2–6) во взаимодействии с циклоалканами с использованием квантово-химических расчетов показала, что отрыв атома водорода от субстрата при действии тиильного радикала намного легче (≈ на 74–76 кДж/моль). Еще одной конкурирующей атакующей частицей является радикал брома, генерируемый на аноде. Однако концентрация медиатора в реакционной смеси значительно ниже содержания сероводорода, что способствует высокой степени регенерации Med в приэлектродной области. Следовательно, инициирование реакций с участием циклоалканов с большей вероятностью протекает благодаря тиильным радикалам (схема 3.9).

Образующиеся в ходе электролиза циклоалкантиолы (RSH) также окисляются активной формой медиатора до циклоалкилтиильных радикалов, способных к димеризации в приэлектродной области или взаимодействию с серой в растворе (схема 3.10).



В результате электромедиаторного окисления RSH образуются дисульфиды, а малостабильные циклоалкилгидрополисульфиды (RS_{*n*}H) превращаются в три- и тетрасульфиды, что сопровождается выделением сероводорода и серы. При проведении электролиза циклоалканов C₆, C₇ с системой Med-H₂S-S₈ при потенциале окисления первого анодного пика медиатора были получены R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) (табл. 3.4). Система Med-H₂S-S₈ позволяет понизить энерго- и временные затраты на получение R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) по сравнению с прямой анодной активацией H₂S в присутствии S₈.

Зависимость выхода продуктов взаимодействия циклогексана и метилциклогексана с системой Med-H₂S-S₈ от времени электролиза
(C(S₈) = C(Med) = 5 ммоль, E_{эл} = 1,10 В, CH₂Cl₂, Pt-анод)

Выход, %	C ₆ H ₁₂		(CH ₃)C ₆ H ₁₁	
	1,5 ч	2,5 ч	1,5 ч	2,5 ч
R ₂ S ₂	5,8	7,2	6,8	9,8
R ₂ S ₃	4,9	5,7	10,4	11,0
R ₂ S ₄	16,9	22,6	18,4	25,4
Σ	27,6	35,5	35,6	46,2

Примечание: Σ – общий выход полисульфидов.

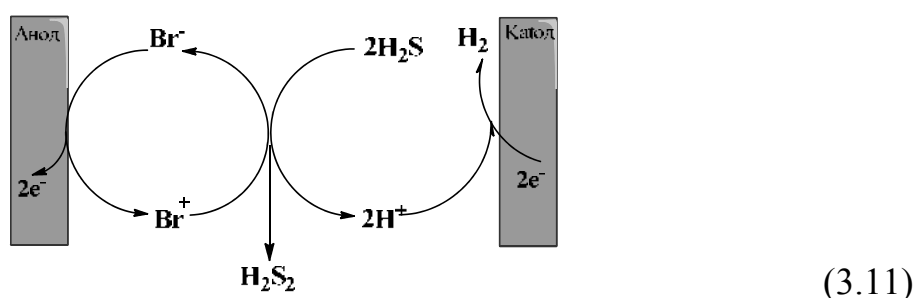
Для соединений C₆H₁₂, (CH₃)C₆H₁₁ общий выход продуктов реакции увеличивается при возрастании продолжительности электролиза до 2,5 часа. Проведение электролиза в течение 180 минут приводит к снижению выхода R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) до 24,6 и 37,7 %, для циклогексана и его гомолога соответственно. В результате электролиза отмечается уменьшение концентрации тетрасульфидов до 14,9 и 20,0 %. Подобное поведение может быть обусловлено взаимодействием R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) и H₂S, приводящим к RSH и RS_{*n-1*}H, которое легко протекает в биологических системах [47]. Значения тепловых эффектов реакций H₂S и R₂S_{*n*} с циклогексильными группами варьируются от –2,98 до 17,42 кДж/моль. Следует отметить, что подобные превращения с участием низкомолекулярных неорганических сульфидов H₂S_{*n*} (*n* = 2,3) протекают заметно легче (Δ*H* изменяется от –7,75 до 3,77 кДж/моль). Образующиеся малостабильные промежуточные соединения RS_{*n-1*}H диспропорционируют до ди- и трисульфидов с выделением серы. Кроме того, наличие бромид-аниона в реакционной смеси может способствовать распаду RS₂H до тиолов и серы [48]. Этот факт согласуется с расчетом величины конверсии серы, которая во всех проведенных реакциях незначительно изменяется во времени (25,8–32,3 %). При увеличении продолжительности электролиза содержание S₈ в реакционной смеси также возрастает за счет превращения сероводорода в неорганические полисульфиды, способные к деструкции с образованием серы.

Полученные данные свидетельствуют о наиболее высоком значении суммарного выхода ди-, три- и тетрасульфидов для реакции с участием метилциклогексана. Отличие в поведении данного субстрата объясняется участием тиильных радикалов в реакции дегидрирования по третичному атому углерода в цикле. Повышение выхода R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) происходит за счет значительного увеличения содержания тетрасульфидов (табл. 3.4).

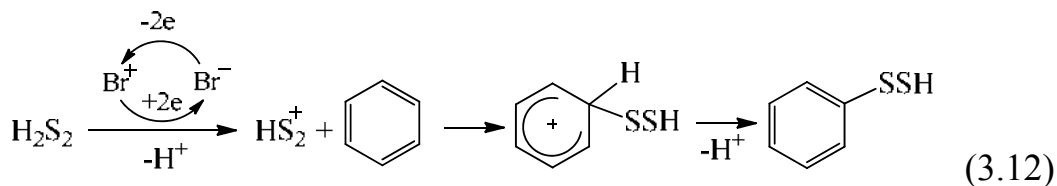
При проведении электромедиаторного синтеза (1,5 ч) в отсутствие серы в растворе наблюдается различное соотношение продуктов реакции: $R_2S_2/R_2S_3/R_2S_4 = 1,0/1,3/0,6$. Баланс компонентов реакционной смеси изменяется в пользу тетрасульфидов, следовательно, предварительное введение серы способствует возрастанию их концентрации. В реакции циклогексана с системой Med- H_2S-S_8 наблюдается незначительный выход R_2S_3 по сравнению с метилпроизводным. Более заметное накопление дисульфидов по сравнению с трисульфидами объясняется достаточно высокой скоростью димеризации циклоалкилтиильных радикалов. Экспериментальные данные согласуются с ранее полученными результатами по прямой анодной активации системы H_2S-S_8 в реакциях с циклоалканами C_5-C_7 [44].

Наряду с (метил-)циклогексаном были изучены превращения бензола с участием системы Med- H_2S-S_8 при потенциале электролиза, равном значению первого анодного пика $n-NBu_4Br$ (0,9 В). В рассматриваемых условиях электролиза бензол не реагирует с активированным сероводородом, т. к. реакции радикального замещения не характерны для данного субстрата. В связи с этим электролиз проводили при потенциале второго пика окисления медиатора (1,2 В), что позволило снизить на 0,5 В анодное перенапряжение процесса окисления сероводорода. В результате использования данного подхода генерируется электрофил (Br^+), который выступает атакующей частицей по отношению к сероводороду и бензолу. Это ведет к уменьшению степени регенерации медиатора на 15–20 % по сравнению с превращениями циклоалканов в аналогичных условиях (95–98 %).

Активация сероводорода как в условиях радикального инициирования (схема 3.8), так и при взаимодействии с электрофилом, приводит к образованию дисульфана (схема 3.11).



В условиях двухэлектронного окисления бромид-аниона при взаимодействии с H_2S предположительно генерируется сероцентрированный катион (HS_2^+), который реагирует с бензолом до промежуточного продукта – гидрофенилдисульфана (схема 3.12).

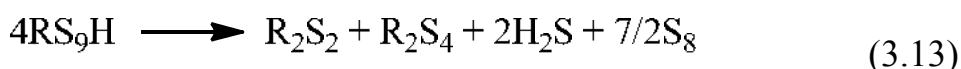


Представленный механизм электротииолирования бензола согласуется с изученными ранее превращениями ароматических и гетероциклических соединений с тиоцианат-анионом в электрохимических условиях [49, 50]. Электроокисление аниона способствует генерированию реакционно-способного интермедиата – тиоцианогена $(\text{SCN})_2$, атакующего (гетеро-) ароматическое ядро с образованием продуктов тиоцианирования [51].

В ходе электролиза бензола с системой Med- $\text{H}_2\text{S}-\text{S}_8$ в течение 1,5 часа получена смесь продуктов реакции R_2S_n ($n = 2-4$): R_2S_2 – 8,9 %, R_2S_3 – 17,3 %, R_2S_4 – 31,2 %. Увеличение времени реакции до 2,5 часа приводит к повышению суммарного содержания продуктов тииолирования до 66,1 % (R_2S_2 – 11,3 %, R_2S_3 – 18,8 %, R_2S_4 – 36,0 %), при этом основной вклад в прирост выхода происходит за счет преимущественного накопления тетрасульфидов. Этот факт объясняется тем, что нестабильный гидрофенилдисульфид окисляется до R_2S_4 или взаимодействует с серой с образованием высокомолекулярных полисульфидов. Как и в случае циклоалканов, увеличение продолжительности электролиза до 3 часов не благоприятствует повышению общего выхода продуктов реакции (52,8 %).

Для электросинтеза, направленного на получение полисульфидов R_2S_n ($n = 2-4$) без применения медиатора, были рассмотрены два альтернативных подхода: 1) анодная активации тиолов в реакциях с серой; 2) катодная активации серы в присутствии тиолов. В первом случае в условиях электролиза (1,85 В) окислению подвергаются тиолы (циклопентантиол – 1,68 В, циклогексантиол – 1,72 В, тифенол – 1,75 В), поскольку сера обладает более высоким анодным потенциалом (2,20 В). Во втором случае электрохимическое восстановление серы протекает в энергетически более выгодных условиях (–1,10; –1,40 В), чем катодная активация тиолов ($> -1,80$ В).

Анодная активация RSH , как и в присутствии медиатора, приводит к образованию алкилтиильных радикалов, реагирующих с серой. Гидрополисульфиды с высокой молекулярной массой (RS_9H) могут диспропорционировать до более устойчивых соединений – R_2S_2 и R_2S_4 (схема 3.13).



Результаты электросинтеза полисульфидов на основе анодной активации тиолов в присутствии серы представлены в табл. 3.5.

Выход продуктов реакций при анодной активации RSH в присутствии S₈
(соотношение RSH: S₈ = 2:1 (C(RSH) = 20 ммоль),
E_{эл} = 185 В, CH₂Cl₂, τ = 1,5 ч, Pt-анод)

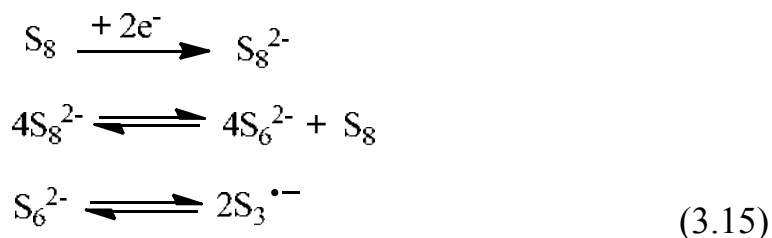
Соединение	Выход продуктов реакции, %		δ, %
	R ₂ S ₂	R ₂ S ₄	
<i>cyclo</i> -C ₅ H ₉ SH	16,0	25,4	20,1
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁ SH	12,3	30,0	33,5
C ₆ H ₅ SH	27,8	10,1	7,0

Примечание: δ – степень превращения серы.

Особенностью данной реакции является преобладание выхода тетра-сульфидов (25,0; 30,5 %) по сравнению с дисульфидами (16,5; 12,6 %) для циклопентан- и циклогексантиола соответственно. В то же время для тиофенола доминирующим направлением реакции является димеризация фенил-тиильных радикалов. Подобная картина ранее наблюдалась на примере реакции электрогенерируемого дикатиона серы с тиофенолом [41]. Значение конверсии серы согласуется с низким выходом тетрасульфидов, что связано с малой реакционной способностью фенилтиильного радикала по отношению к сере. Следует отметить, что не наблюдается образование трисульфидов в реакциях изученных тиолов. Это объясняется отсутствием в реакционной смеси сероцентрированных интермедиатов (HS-радикал, HS₂-катион), генерируемых из сероводорода. Таким образом, при использовании анодной активации тиолов в присутствии серы не образуются полупродукты – гидроциклоалкил-(фенил)дисульфаны, диспропорционирование которых способствует получению трисульфидов (схема 3.14) [47].



Для получения R₂S_n (n = 2–4) предложена также катодная активация S₈ в реакции с тиолами. Известно [52, 53], что при электрохимическом восстановлении серы образуется ряд реакционно-способных интермедиатов (схема 3.15).



Катодная активация серы в присутствии тиолов позволяет получить смесь полисульфидов различного состава (табл. 3.6).

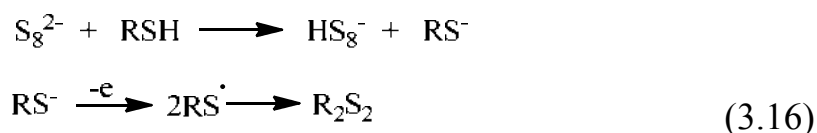
Таблица 3.6

Состав и выход продуктов реакции при катодной активации S_8 в присутствии RSH (соотношение RSH: $S_8 = 2:1$, $C(S_8) = 1,5$ ммоль, $E_{э.л} = -1,30$ В, CH_2Cl_2 , $\tau = 1,5$ ч, Pt-анод)

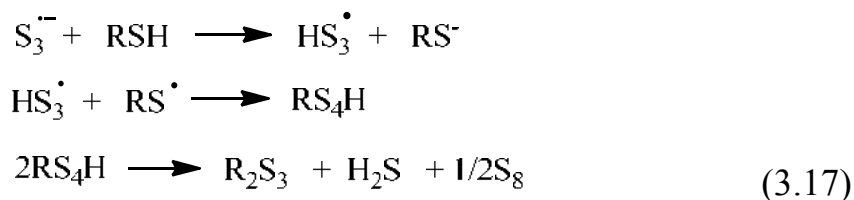
Соединение	Выход по току, %			δ , %
	R_2S_2	R_2S_3	R_2S_4	
<i>cyclo</i> - C_5H_9SH	30,0	29,0	–	42,0
<i>cyclo</i> - $C_6H_{11}SH$	43,0	39,0	–	41,7
C_6H_5SH	34,6	–	49,0	51,7

Примечание: δ – степень превращения серы.

Для циклоалкантиолов отмечается образование только ди- и трисульфидов, в то время как в реакции с тиофенолом трисульфиды не фиксируются. Подобная закономерность наблюдается в случае прямой анодной активации тиофенола в присутствии серы. Высокая концентрация образующихся дисульфидов обусловлена взаимодействием тиолов с нуклеофильными частицами серы, что приводит к окислению RS-анионов в ячейке с неразделенным катодно-анодным пространством (схема 3.16).



Для получения R_2S_3 необходимо формирование в растворе HS_3 -радикалов, рекомбинация которых с RS-радикалами ведет к RS_4H , диспропорционирующих на трисульфид, сероводород и серу (схема 3.17).



Тетрасульфиды с достаточно высоким выходом фиксируются только в реакции с участием тиофенола, что согласуется с большей степенью превращения серы. Следовательно, фенилтиильный радикал достаточно активен по отношению к различным полисульфидным частицам, образующимся при активации серы. К преимуществам указанного типа инициирования реакции

следует отнести возможность направленного электросинтеза ди- и трисульфидов и более высокую степень превращения серы по сравнению с анодной активацией циклоалкантиолов. Особенностью данного подхода является отсутствие тетрасульфидов в продуктах реакции, поскольку в условиях катодной активации серы не затрагивается область электроокисления R_2S_n ($n = 2,3$).

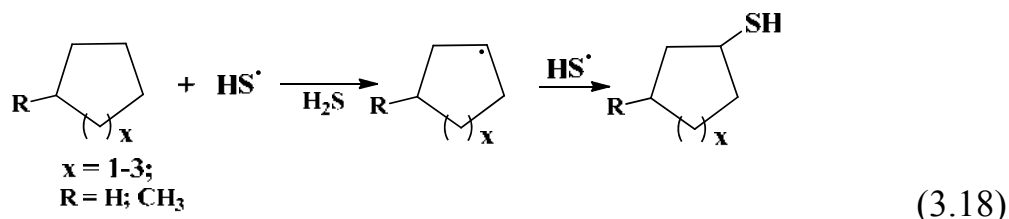
Таким образом, в работе предложены новые эффективные подходы к электросинтезу ди-, три- и тетрасульфидов с использованием различных способов активации серосодержащих реагентов в дихлорметане в при комнатной температуре. Применение редокс-системы Med- H_2S-S_8 в реакциях с циклоалканами (C_6, C_7) и бензолом при варьировании потенциала электролиза и времени взаимодействия позволило получить R_2S_n ($n = 2-4$) с достаточно высоким выходом. В зависимости от природы субстрата использование медиатора $n-Bu_4NBr$ способствовало снижению анодного перенапряжения на 0,8 или 0,5 В. Активация H_2S в присутствии S_8 ведет к генерированию тиольных и гидрополисульфидных радикалов, участвующих в реакции тиолирования. Данный подход целесообразен для получения тетрасульфидов с высоким выходом при наличии ди- и трисульфидов в смеси продуктов реакции.

В условиях анодного инициирования реакции тиолов с серой происходит преимущественное образование ди- и тетрасульфидов в отсутствие трисульфидов. Катодная активация серы в присутствии циклоалкантиолов благоприятствует образованию ди- и трисульфидов, а в реакции с тиофенолом получены ди- и тетрасульфиды. Таким образом, определяющими факторами в электросинтезе полисульфидов заданного строения являются способ активации используемого сернистого реагента (сероводорода или тиола) в присутствии серы и продолжительность взаимодействия. К основным достоинствам электросинтеза R_2S_n ($n = 2-4$) относят мягкие условия проведения реакций и высокую экологическую безопасность процесса.

Для проведения электросинтеза полисульфидов с участием сероводорода и циклоалканов, содержащихся в нефти и газовом конденсате, эффективно использовать косвенную активацию сернистого реагента в присутствии серы. Анодная активация сероводорода (+1,8 В) в смеси с серой более предпочтительно, чем прямое электрохимическое окисление серы до дикатиона, вследствие снижения потенциала проведения электролиза на 0,4 В. Окисление сероводорода активной формой медиатора ($n-Bu_4NBr$), генерируемой на платиновом аноде ведет к снижению анодного перенапряжения на 0,8 В по сравнению с прямой электрохимической активацией H_2S . Нами были использованы два подхода к электросинтезу R_2S_n ($n = 2-4$): 1) применение медиатора для снижения потенциала окисления сероводорода до тиольного радикала; 2) предварительное введение серы в реакционную смесь, необхо-

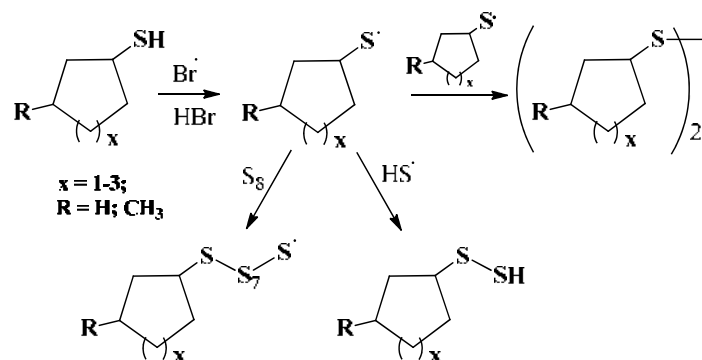
димое для генерирования гидрополисульфидных радикалов. Традиционно подобного рода частицы генерируются при участии галоген-ионов, молекулярных форм галогенов и галониевых катионов [54–56]. Избыток сероводорода в присутствии серы в системе позволяет генерировать HS₂· и HS_n·-радикалы в ходе электролиза (схемы 3.7 и 3.10).

Функционализация замещенных циклоалканов происходит в результате первичной атаки тиильного радикала по карбоциклу с образованием циклоалкильного радикала и последующей его рекомбинация с HS-радикалом (схема 3.18).



Активность тиильного радикала в реакциях переноса атома водорода недавно исследовалась на примере взаимодействия циклопентан-1,2-диола с сероводородом в условиях фотоинициирования реакций при различных значениях pH среды [57]. Тиильный радикал генерируется путем одноэлектронного окисления тиолат-аниона. Тепловой эффект реакции тиильного радикала с циклопентан-1,2-диолом составляет 3 ккал/моль. Эти данные согласуются с полученными нами результатами квантово-химических расчетов. Отрыв атома водорода от субстратов (циклопентан, метилциклопентан) при взаимодействии с тиильным радикалом является эндотермическим процессом (8,1 ккал/моль (C₅H₁₀), 5,5 ккал/моль (для третичного атома углерода в (CH₃)C₅H₉)). В реакциях с метилциклопентаном гидрополисульфидные радикалы (HS₂·, HS₃·) менее активны по сравнению с тиильным радикалом, поскольку значения энергетических эффектов составляют 23,0 и 23,6 ккал/моль. В то же время атомарный бром может реагировать по карбоциклу с образованием циклоалкильного радикала. Однако концентрация сероводорода намного превышает содержание медиатора в реакционной смеси, следовательно, тиильные радикалы являются основными инициаторами в реакциях с циклоалканами.

В случае непрямого электролиза (60 мин) смеси H₂S, S₈ и циклоалканов C₅-C₇ в присутствии медиатора (*n*-Bu₄NBr) в качестве основных продуктов реакции были получены RSH и R₂S₂, при незначительном выходе R₂S₃ (5–10 %). Опосредованное окисление циклоалкантиолов ведет к генерированию циклоалкилтиильных радикалов, которые способны участвовать в реакциях с сероцентрированными интермедиатами по трем направлениям (схема 3.19).



(3.19)

Образование дисульфидов происходит в результате димеризации циклоалкилтиильных радикалов, что характерно для данного типа интермедиатов в электрохимических условиях [58, 59]. Следующим маршрутом является взаимодействие серы с циклоалкильным радикалом. Аналогичная реакция протекает в присутствии радикального инициатора при температуре 120 °С с образованием также дисульфида [60]. Циклоалкилполисульфидные радикалы, формирующиеся в условиях электросинтеза, выступают в качестве источника различных полисульфидов (R_2S_n ($n = 3,4$)) при комнатной температуре. Альтернативное направление превращений – рекомбинация циклоалкилтиильных радикалов с тиильными, способствующая генерированию нестабильных циклоалкилгидродисульфидов ($RSSH$). Как известно, указанные соединения склонны к деструкции с получением смеси полисульфидов и тиолов в реакциях с галогенид-ионами [48, 61]. Кроме того, $RSSH$ могут взаимодействовать с дисульфидами с образованием трисульфидов как конечных продуктов реакции [47, 62]. Подобная реакционная способность $RSSH$ объясняется низким значением энергии разрыва связи S-H по сравнению с тиолами [63]. При проведении электролиза $RSSH$ легко окисляются до тетрасульфидов с высоким выходом, благодаря димеризации RSS -радикалов. Такого типа реакции известны в биологических системах [47]. Образование R_2S_n ($n = 3,4$) также возможно при взаимодействии циклоалкильных с гидрополисульфидными радикалами или с серой.

Ранее было показано, что потенциал окисления дисульфидов лежит в диапазоне от 1,3 до 1,5 В, трисульфиды окисляются в области потенциалов от 1,6 до 1,8 В, а анодный потенциал тетрасульфидов варьируется от 1,9 до 2,1 В (относительно $Hg/HgCl$) [41]. На ЦВА-кривых продуктов электролиза смеси H_2S , S_8 и циклоалканов C_5-C_7 наблюдаются три хорошо разрешенных пика окисления в диапазонах 1,50–1,60, 1,67–1,80, и 1,85–2,05 В (рис. 3.2).

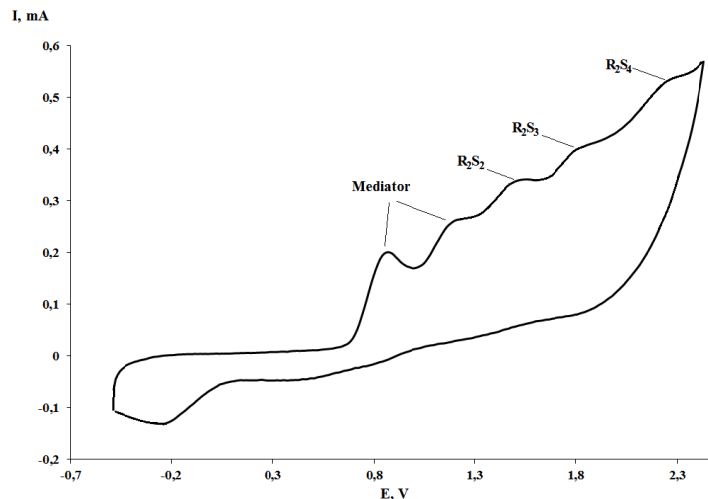
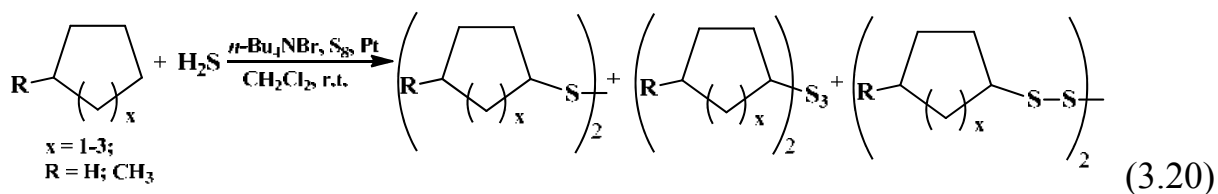


Рис. 3.2. ЦВА-кривая смеси продуктов электролиза циклопентана с сероводородом и серой в присутствии медиатора ($C(n\text{-Bu}_4\text{NBr}) = 5$ ммоль, $\tau = 90$ мин, $E = 1,1$ В, Pt-анод, CH_2Cl_2)

Анализ ЦВА-кривых коммерчески доступных ди- и трисульфидов, исследуемых при аналогичных условиях (Pt-анод, CH_2Cl_2 , относительно Ag/AgCl), позволил установить потенциалы полученных соединений. На примере следующих соединений: дибутил-, дигексил-, дициклогексилди-сульфиды имеют потенциал окисления 1,47, 1,48 и 1,50 В соответственно. Для трисульфидов (дипропил и метилпропил) анодные потенциалы равны 1,71 и 1,77 В. На полученных ЦВА-кривых продуктов электролиза первый и второй анодные пики окисления характеризуют окисления медиатора, а третий и четвертый отвечают окислению R_2S_2 и R_2S_3 . Фиксируемый при высоком анодном значении потенциала пик 1,85 к 2,05 В можно отнести к окислению тетрасульфидов. Регистрируемые значения анодных потенциалов продуктов реакций коррелируют с данными, представленными в источнике [41]. Следовательно, значения потенциалов окисления смещаются в анодную область при увеличении длины полисульфидной цепи. Вследствие этого циклическая вольтамперометрия является простым и удобным методом для определения состава смесей, содержащих R_2S_n ($n = 2-4$).

При проведении электролиза H_2S и циклоалканов $\text{C}_5\text{-C}_7$ в присутствии S_8 в течение 60 минут были получены преимущественно RSH и R_2S_2 при небольшом содержании R_2S_n ($n = 3,4$). Для повышения суммарного выхода R_2S_n ($n = 2-4$) время электросинтеза увеличивали до 90 минут, что способствовало полному превращению циклоалкантиолов в смесь ди-, три- и тетрасульфидов (схема 3.20).



Введение серы ($C(\text{S}_8) = 0,005 \text{ M}$) в реакционную смесь (циклоалкан + $\text{H}_2\text{S} + \text{S}_8$) при стационарной концентрации медиатора влияет на суммарный выход по току R_2S_n ($n = 2-4$), что рассмотрено на примере исследуемых циклоалканов (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Зависимость выхода по току продуктов реакции R_2S_n ($n = 2-4$) при взаимодействии циклоалканов с H_2S в присутствии $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ ($C = 0,005 \text{ M}$) от концентрации серы ($\tau = 90 \text{ мин}$, $E_{\text{на}} = 1,1 \text{ В}$, Pt-анод, CH_2Cl_2)

Соединение	Выход полисульфидов, %		
	R_2S_2	R_2S_3	R_2S_4
C_5H_{10}	11,0/24,6	5,2/11,5	16,5/22,0
$(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_9$	7,5/14,3	10,1/18,1	10,8/23,9
C_6H_{12}	10,6/16,4	13,9/12,8	6,2/14,7
C_7H_{14}	12,0/10,7	15,8/12,9	20,3/39,5

Примечание: $C(\text{S}_8) = 0 / C(\text{S}_8) = 5 \text{ ммоль}$.

Как видно из табл. 3.7, для всех субстратов (C_5H_{10} , $(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_9$, C_6H_{12} , C_7H_{14}) наблюдается повышение общего выхода продуктов реакции в присутствии S_8 (\approx в 1,2–2,4 раза). При предварительном введении серы перед электролизом соотношение серосодержащих соединений меняется. Общий выход R_2S_n ($n = 2-4$) заметно увеличивается для циклоалканов C_6 , C_7 за счет значительного возрастания содержания тетрасульфидов (на 18–21 %). В случае цикlopentана и метилциклопентана выход дисульфидов удваивался. Следовательно, скорость димеризации циклоалкилтильных радикалов выше, чем скорость их взаимодействия с гидрополисульфидными радикалами. В ходе реакции метилциклопентана с H_2S в присутствии серы выход по току всех продуктов реакции планомерно возрастает, что объясняется участием тильных радикалов в дегидрировании по третичному атому углерода. Суммарный выход продуктов реакции в случае циклогептана оказался наиболее высоким, а для циклогексана – минимальным. Степень превращения серы при взаимодействии с H_2S и S_8 с выбранными циклоалканами составляла $\approx 60,0 \%$. Таким образом, применение медиатора аналогично прямому электрохимическому инициированию реакции, но характеризуется более низким значением потенциала электролиза.

Варьирование концентрации серы неоднозначно влияло на суммарное содержание R_2S_n ($n = 2-4$). Колебание выхода продуктов реакции объясняется протеканием ряда последовательно-параллельных стадий, что связано с разложением тетрасульфидов или их взаимодействием с ди- и тетрасульфанами (рис. 3.3).

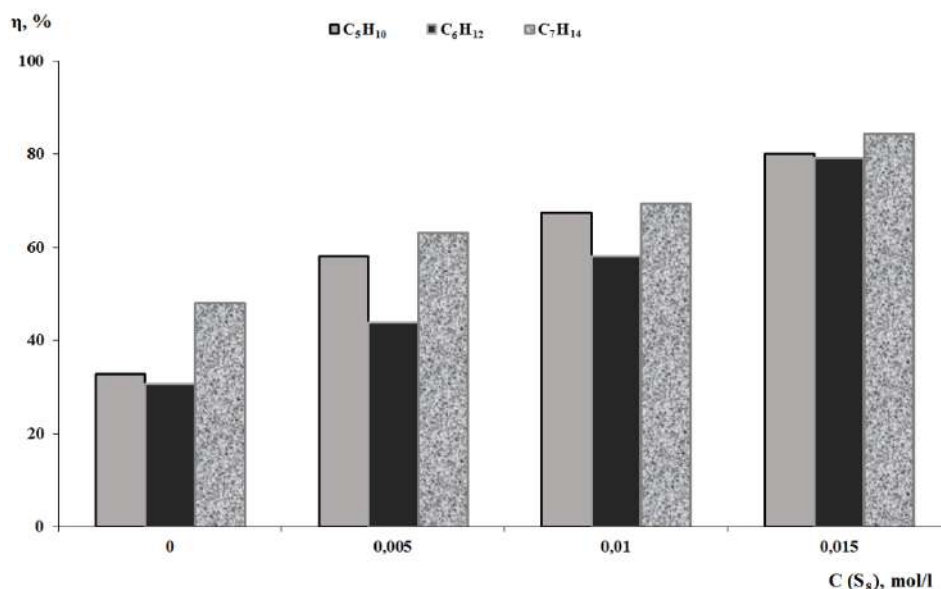


Рис. 3.3. Зависимость общего выхода полисульфидов (η , %) от концентрации серы в реакциях C_5 - C_7 с сероводородом H_2S (1:3) в присутствии медиатора ($C(n-Bu_4NBr) = 5$ ммоль, $\tau = 90$ мин, $E_{па} = 1,1$ В, Pt-анод, CH_2Cl_2)

Суммарный выход полисульфидов для циклоалканов C_5 - C_7 линейно зависит от концентрации серы в диапазоне от 0 до 15 ммоль. Увеличение размера карбоцикла способствует повышению выхода полисульфидов, при эквивалентном содержании серы. Общий выход R_2S_n ($n = 2-4$) достигал максимального значения 79,1–84,4 % при концентрации S_8 равной 15 ммоль. Возрастание выхода продуктов реакции обусловлено в основном повышением содержания R_2S_4 . Выход тетрасульфидов увеличивается, что связано с их более высоким потенциалом окисления по сравнению с ди- и трисульфидами. В реакции метилциклопентана с H_2S и S_8 изменение уровня полисульфидов имеет линейную зависимость, при этом общее содержание R_2S_n повышается незначительно до 65,0 % (табл. 3.8).

**Выход полисульфидов в реакциях циклоалканов C₅-C₇ с H₂S (1:3)
и серой ($\tau = 90$ мин, C(*n*-Bu₄NBr) = 5 ммоль, $E = 1,1$ V, Pt-анод, CH₂Cl₂)**

Соединения	Выход полисульфидов, %		
	R ₂ S ₃	R ₂ S ₄	Σ
C ₅ H ₁₀	28,9/28,6	35,5/24,4	80,1/69,5
(CH ₃)C ₅ H ₉	10,1/11,3	33,9/44,2	65,0/70,7
C ₆ H ₁₂	16,7/16,5	43,8/31,7	79,1/58,9
C ₇ H ₁₄	22,8/20,1	51,7/31,8	84,4/73,0

Примечание: C(S₈) = 15 ммоль / C(S₈) = 25 ммоль.

При увеличении концентрации серы до 20 (25) ммоль наблюдалось снижение выхода тетрасульфидов при стационарной концентрации трисульфидов [64]. Подобные превращения обусловлены увеличением концентрации серы в реакционной смеси при превалирующем образовании неорганических полисульфанов. Окисление сульфидов до серы в ходе электролиза протекает по двум направлениям: на аноде или при взаимодействии с окисленной формой медиатора, что приводит к формированию осадка. В результате этого процесса общий выход целевых продуктов реакции снижается.

Оптимальной концентрацией серы для достижения высокого выхода R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) на основе исследуемых циклоалканов оказалась C = 15 ммоль. Следует отметить, что содержание тетрасульфидов преобладает над выходом ди- и трисульфидов. На примере циклоалканов C₅H₁₀ и (CH₃)C₅H₉ нами было показано, что при различных концентрациях серы выход R₂S₃ зависит от наличия метильной группы в карбоцикле. В случае взаимодействия C₅H₁₀ с H₂S и S₈ были получены трисульфиды с высоким выходом (28,9 %), для достижения которого требовалась концентрация серы 15 ммоль. Увеличение содержания серы до 25 ммоль не способствовало повышению выхода трисульфидов.

Таким образом, нами предложен метод непрямого электросинтеза биологически активных дициклоалкилполисульфидов R₂S_{*n*} (*n* = 2–4) при использовании смеси H₂S с S₈ в реакциях с циклоалканами при комнатной температуре. Электрохимический способ является эффективным и удобным для генерирования тиольных и гидрополисульфидных радикалов путем одноэлектронного переноса между окисленной формой медиатора (*n*-Bu₄NBr) и H₂S в присутствии серы в растворе. Применение медиатора благоприятствует снижению анодного перенапряжения электросинтеза по сравнению с прямой анодной активацией сероводорода с участием серы. Первоначально образующиеся циклолактантиолы легко окисляются до дисульфидов. Генерируемые в условиях электролиза RSSH играют важную роль в синтезе трисуль-

фидов. Преимущественное образование тетрасульфидов связано с вовлечением серы в реакции сочетания с сероцентрированными интермедиатами. На выход целевых продуктов реакции оказывает влияние концентрация серы и размер карбоцикла. Разработанный нами экологически безопасный и энергетически эффективный метод синтеза характеризуется рядом преимуществ: дешевые и доступные реагенты (сероводород, сера и циклоалканы) и отсутствие инициаторов радикальной природы и металлосодержащих катализаторов.

3.3. Электросинтез моно- и полисульфидов при участии металлокомплексных редокс-медиаторов окисления сероводорода в реакциях с циклоалканами

На настоящем этапе координационная химия стремится комбинировать поиск новых реакций с оптимизацией эффективности известных синтетических методов получения практически полезных соединений. Экологические и экономические требования, предъявляемые к современным химическим процессам, направлены на увеличение селективности реакций и снижение загрязнений побочными продуктами при упрощении условий синтеза за счет применения гомогенного металлокомплексного катализа и, в частности, электрокатализа, имеющего значительный ряд преимуществ [43].

Применение электрохимически генерированных катализаторов в органических реакциях в последние годы приобретает все большее значение как в плане новых возможностей для органического синтеза, так и для более глубокого изучения реакций переноса электрона, разрыва связей, замещения, присоединения и др. [65, 66]. В результате достигается высокая селективность процесса при одновременном снижении затрат энергии и достижении более высоких плотностей тока. Кроме того, интерес к таким реакциям вызван целым рядом других факторов: мягкие условия (невысокая температура, нормальное давление), возможность их проведения в практически замкнутой системе с минимальным количеством циклически регенерируемого реагента-катализатора.

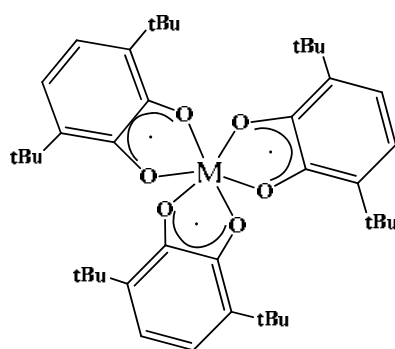
Комплексы металлов широко используют в качестве катализаторов химических реакций, в роли синтонов при получении различных полезных веществ, в синтезе материалов с заданными свойствами или систем с переносом заряда [67]. Особый интерес представляет использование комплексов металлов в медиаторных процессах, отличающихся высокой селективностью и мягкими условиями их проведения [68].

В последнее время большое внимание уделяется возможности применения координационных соединений для синтеза различных производных органических соединений с участием малых молекул, например, молекулярного азота, водорода, кислорода, диоксида углерода, белого фосфора и сероводорода [69–71]. Исследования в этом направлении непосредственно связаны с решением одной из проблем современного органического синтеза – активации инертных молекул реагентов. Среди имеющихся подходов к повышению реакционной способности соединений следует отметить окислительно-восстановительные реакции, катализируемые комплексами переходных металлов.

Редокс-активность комплексов переходных металлов с органическими лигандами обуславливает интерес к изучению их электрохимических свойств и применению в качестве эффективных электромедиаторов. Накоплен большой объем экспериментального материала по использованию комплексов и солей металлов в высоких степенях окисления для проведения реакций с участием электромедиаторных систем: окисление спиртов и эфиров, дегидроксилирование олефинов, окисление аренов до хинонов [72, 73].

Примеры, посвященные рассмотрению комплексов металлов с редокс-активными лигандами как электромедиаторов, в которых органический фрагмент участвует в электродной реакции с последующим изменением состояния окисления, малочисленны. Ранее нами показана эффективность использования комплексов хрома(III) и никеля(II) с O,O- и S,S-координированными лигандами в роли медиаторов окисления H₂S [74].

Изучены редокс-свойства новых медиаторов окисления сероводорода на основе комплексов хрома(III) и индия(III) (схема 3.21) и рассмотрено их применение для SH-функционализации инертных циклоалканов C₆–C₈. Анализ значений потенциалов редокс-переходов комплексов Cr(3,6-SQ)₃, In(3,6-SQ)₃ необходим для определения их устойчивости и оценки степени взаимодействия металл-лиганд.



M = Cr; In

(3.21)

Методом циклической вольтамперометрии исследованы редокс-свойства комплекса In(III) с редокс-активными трис-*о*-семихинолятными лигандами и редокс-пары 3,6-ди-*трет*-бутилпирокатехин (3,6-QH₂)/3,6-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинон (3,6-Q) в хлористом метиле на стеклоуглеродном и платиновом электродах (табл. 3.9).

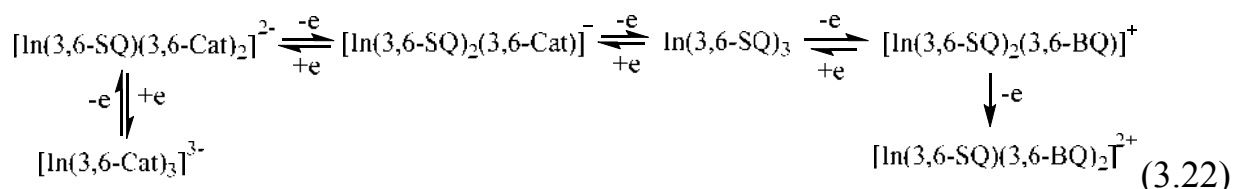
Таблица 3.9

Значения редокс-потенциалов комплексов хрома(III), индия(III) и редокс-пары 3,6-ди-*трет*-бутилпирокатехин/3,6-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинон по данным метода ЦВА

Соединение	$E_{1/2}^{3-/2-}, \text{В}$	$E_{1/2}^{2-/1-}, \text{В}$	$E_{1/2}^{1-/0}, \text{В}$	$E_{1/2}^{0/1+}, \text{В}$	$E_p^{1+/2+}, \text{В}$	$E_p^{2+/3+}, \text{В}$
Cr(3,6-SQ) ₃ *	-1,32	-0,86	-0,24	1,02	1,24	1,54
In(3,6-SQ) ₃	-0,94	-0,51	-0,11	0,96	1,37	—
3,6-QH ₂ /3,6-Q	—	—	-0,48	1,30	—	—

Примечание: СУ-электрод, CH₂Cl₂, V = 0,2 В/с, 0,15 М *n*-Bu₄NClO₄, C = 3 · 10⁻³ моль/л, Ar, относительно Ag/AgCl/KCl (нас.); $E_{1/2}$ – значение потенциала полуволны окисления/восстановления; E_p – значение потенциала пика окисления; * – данные из работы [75].

Восстановление комплекса индия(III) протекает в три квазиобратимые одноэлектронные стадии и сопровождается изменением состояния окисления органического лиганда. В анодной области фиксируются два редокс-процесса, первый из которых является квазиобратимым (схема 3.22).



Дальнейшее окисление комплекса приводит к декоординации свободного 3,6-Q. По сравнению с изученным ранее комплексом хрома(III) [75] электрохимическое восстановление комплекса In(3,6-SQ)₃ протекает при более низких значениях катодных потенциалов, что объясняется влиянием природы иона металла. В то же время в анодной области не наблюдается значительных различий в редокс-потенциалах перехода 3,6-QH₂/3,6-Q.

Наличие первой одноэлектронной квазиобратимой стадии и способность комплексов к образованию относительно устойчивой монокатионной формы позволяют рассматривать их в качестве медиаторов переноса электрона в реакции с сероводородом (схема 3.23).

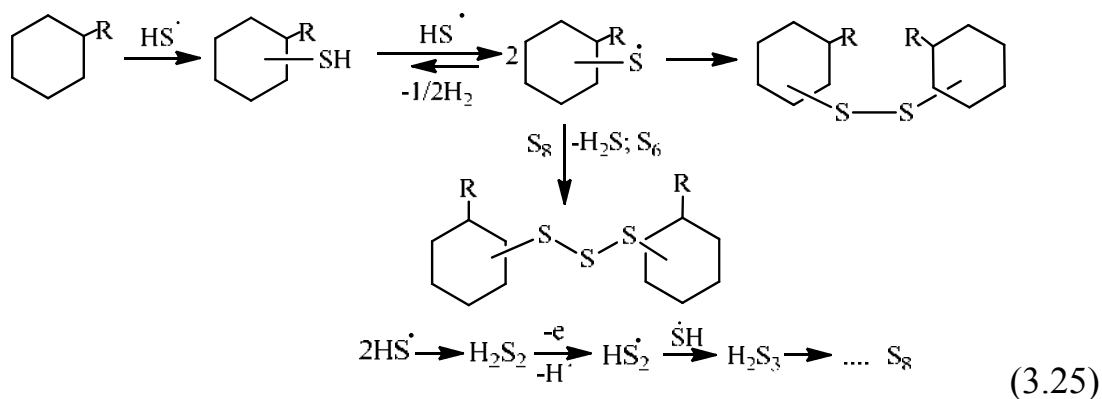


Известно, что пространственно-затрудненные *o*-бензохиноны являются эффективными одноэлектронными окислителями сероводорода, способными к реокислению QH₂ кислородом воздуха [35]. Однако негативным моментом их применения является ограниченное число циклов «реакция-регенерация», что не позволяет достигать количественного выхода продуктов реакции H₂S с органическими субстратами. В связи с этим, целесообразно было использовать электромедиаторные системы, включающие свободную или координированную редокс-пару – *o*-семихинон/*o*-бензохинон и платиновый анод, необходимый для циклической электрохимической регенерации 3,6-QH₂ или комплекса металла (схема 3.24).



138

активного лиганда металлоцентром. Реакции H_2S с циклоалканами (циклогексаном, метилциклогексаном, циклогептаном и этилциклогексаном) проводили в CH_2Cl_2 при температуре $25\text{ }^\circ\text{C}$ в условиях электролиза, значение потенциала которого варьировалось в зависимости от типа редокс-системы ($\text{Cr}(3,6\text{-SQ})_3$, $\text{In}(3,6\text{-SQ})_3$, $3,6\text{-QH}_2/3,6\text{-Q}$). Ключевым интермедиатом рассмотренных реакций в присутствии медиаторов является тиильный радикал, взаимодействующий с циклоалканами (схема 3.25).



В результате получены циклоалкантиолы (1,68–1,74 В), дальнейшие электрохимические превращения которых в присутствии медиаторов ведут к органическим дисульфидам (1,54–1,66 В) и трисульфидам (1,76–1,82 В) (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Выход по току серосодержащих соединений/циклоалкантиолов (%), полученных при взаимодействии сероводорода с циклоалканами в присутствии различных редокс-систем ($\tau = 90$ мин)

Соединение	$\text{Cr}(3,6\text{-SQ})_3$	$\text{In}(3,6\text{-SQ})_3$	$3,6\text{-QH}_2/3,6\text{-Q}$
C_6H_{12}	40,6/10,2	25,7/5,7	26,9/2,6
$\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{CH}_3)$	48,5/7,6	22,1/4,6	26,3/2,6
C_7H_{14}	52,1/8,4	27,7/5,3	29,9/4,6
$\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{C}_2\text{H}_5)$	45,8/17,8	19,9/4,0	16,8/3,4

Состав смеси продуктов реакции не зависит от типа электромедиаторной системы и степени замещенности субстрата. Из табл. 3.10 следует, что в ряду исследованных циклоалканов более высокой реакционной способностью при взаимодействии с тиильным радикалом обладает циклогептан. Наиболее эффективным медиатором оказался $\text{Cr}(3,6\text{-SQ})_3$, что объясняется его устойчивостью по отношению к сероводороду [76]. Комплекс индия(III) в ходе электролиза претерпевает превращения, сопровождающиеся декоор-

динацией пространственно-затрудненного *o*-бензохинона. В результате выход продуктов реакции при использовании данного медиатора незначительно отличается от показателей, полученных для редокс-пары 3,6-QH₂/3,6-Q.

На примере реакции сероводорода с циклогептаном в условиях электрохимического окисления комплекса Cr(3,6-SQ)₃ изучена зависимость выхода и состава продуктов реакции от времени электросинтеза (рис. 3.4).

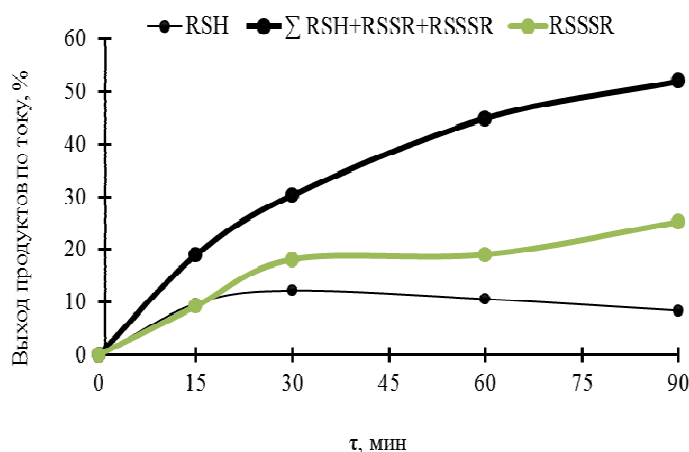


Рис. 3.4. Зависимость выхода серосодержащих соединений, полученных при взаимодействии сероводорода с циклогептаном при использовании комплекса хрома(III), от времени

Установлено, что выход циклогептантиола после 30 минут электролиза снижается ввиду превращения его в соответствующий дисульфид при синхронном увеличении выхода трисульфидов, что связано с образование неорганических сульфанов и серы из сероводорода в растворе (схема 3.23).

В случае применения комплекса In(3,6-SQ)₃, монокатионная форма которого нестабильна во времени, в качестве целевых продуктов реакции циклогептана и метилциклогексана с H₂S преимущественно образуются ди- и трисульфиды примерно в равных количествах: C₇H₁₄ – 11,4 и 12,9 %, C₆H₁₁(CH₃) – 11,6 и 10,5 %. В присутствии редокс-пары 3,6-QH₂/3,6-Q содержание дисульфидов, полученных из сероводорода и метилциклогексана, в 2 раза превышает их концентрацию по сравнению с результатом взаимодействия H₂S и циклогептана. Выход дисульфидов составляет 14,8 и 7,9 %.

На примере взаимодействия сероводорода с циклогексаном в присутствии электрохимически активированной формы комплекса In(3,6-SQ)₃ проведен анализ скорости накопления продуктов реакции (рис. 3.5).

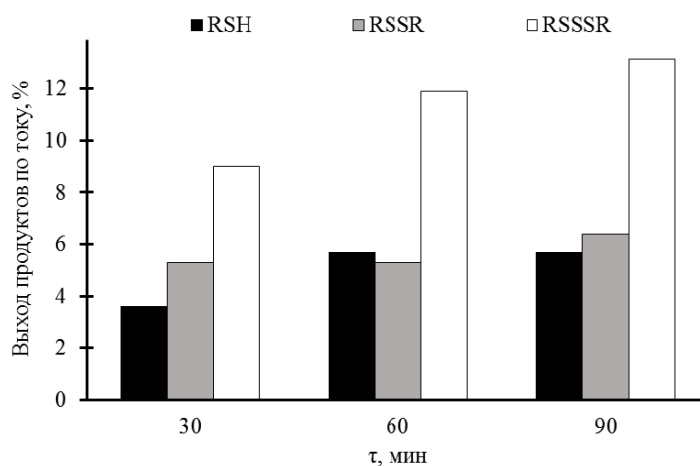
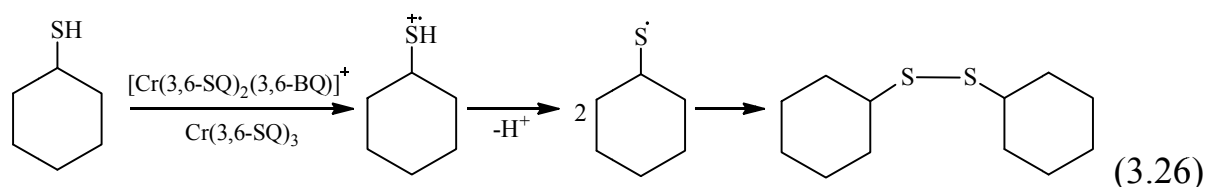


Рис. 3.5. Зависимость выхода серосодержащих соединений, полученных при взаимодействии сероводорода с циклогексаном при использовании комплекса индия(III), от времени

Как следует из рис. 3.5, при небольшой продолжительности реакции (30 мин) в смеси серосодержащих продуктов присутствуют все три компонента: RSH, RSSR, RSSSR. Это свидетельствует о последовательно-параллельных стадиях исследуемых превращений. Достаточно высокий выход дисульфидов в данный момент времени объясняется двумя маршрутами образования циклогексилтиильных радикалов: 1) взаимодействие HS-радикала с циклогексантиолом (схема 3.25); 2) окисление тиола медиатором (схема 3.26).



Выход дисульфида практически не изменяется во времени, что обусловлено более высокой скоростью взаимодействия циклогексилтиильных радикалов с серой и накоплением устойчивых трисульфидов.

Селективность по трем направлениям реакции (RSH, RSSR, RS₃R) практически не зависит от природы субстрата. На примере реакции сероводорода с этилциклогексаном показано, что селективность по тиолу варьируется в зависимости от типа медиатора: 38,8 % (Cr(3,6-SQ)₃); 20,0 % (In(3,6-SQ)₃); 15,4 % (3,6-QH₂/3,6-Q). В реакции H₂S с циклогептаном и метилциклогексаном при использовании Cr(3,6-SQ)₃ преимущественно образуются органические трисульфиды, поэтому селективность по данному направлению за 60 минут составляет 85,1 и 89,6 %.

В случае комплекса $\text{Cr}(3,6\text{-SQ})_3$ содержание образующейся серы (схема 4) примерно в 1,5 раза ниже, чем при использовании в качестве медиаторов комплекса индия(III) и *o*-хинона, что подтверждает участие S_8 в формировании трисульфидов. Степень регенерации комплекса $\text{Cr}(3,6\text{-SQ})_3$ достигает максимального значения (95,0 %) в отличие от редокс-пары 3,6-QH₂/3,6-Q (80,2 %), что объясняет более высокое значение выхода серы и серосодержащих соединений.

Таким образом, впервые в настоящем исследовании разработан перспективный способ непрямого окисления H_2S в присутствии медиаторов на основе комплексов хрома(III) и индия(III) с 3,6-ди-*трет*-бутил-*o*-семихинолятным лигандом, а также редокс-пары 3,6-ди-*трет*-бутилпирокатехин /3,6-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинон в реакциях с незамещенными и алкилзамещенными циклоалканами. Применение рассмотренных в работе медиаторов снижает энергозатраты по сравнению с прямой анодной активацией H_2S на 0,4–0,7 В. Использование комплексов металлов в качестве медиаторов переноса электрона в реакциях H_2S с циклоалканами эффективно, доступно и экологически безопасно, особенно в сравнении с традиционными методами органической химии.

Методом циклической вольтамперометрии изучено электрохимическое окисление 3,6-ди-*трет*-бутил-*o*-семихинолятных комплексов хрома(III) и индия(III), приводящее к образованию активных монокатионных форм. При взаимодействии их с сероводородом генерируется катион-радикал H_2S^+ , который фрагментируется на протон и тиильный радикал. Впервые данные комплексы предложены в качестве редокс-медиаторов для однореакторного тиолирования инертных циклоалканов $\text{C}_6\text{--C}_8$, что позволяет снизить энергию активации сероводорода по сравнению с прямым электрохимическим окислением. Основными продуктами функционализации циклоалканов с участием H_2S являются тиолы, органические ди- и трисульфиды. Выход полученных соединений зависит от типа медиатора: наибольшую эффективность в электрокаталитических превращениях проявляет комплекс хрома(III).

3.4. Электросинтез моно- и дисульфидов на основе циклоалканов $\text{C}_5\text{--C}_8$, сероводорода и изомерных дибутилдисульфидов

В последнее время потребность в создании препаративно доступных методов синтеза органических моно- и дисульфидов, представляющих особен-

ный интерес ввиду высокой биологической активности, заметно возросла [77]. Большую роль данные соединения играют в фармацевтической промышленности как составляющие лекарственных препаратов разнообразного спектра действия и специфических лечебных косметологических средств [78]. Так, диалилдисульфид защищает организм от апоптоза сердечной мышцы, который индуцируется высоким содержанием глюкозы в организме [79]. Органические соединения серы используют в синтезе N-ацетилцистеина, глутатиона и таурина, являющихся эффективными средствами при болевых синдромах, спортивных травмах и нарушениях функции почек и мочевого пузыря [80]. Моно- и дисульфиды обладают химиопреентивными и/или химиотерапевтическими свойствами, что повышает на них спрос благодаря перспективности применения в синтезе новых противораковых агентов, способствующих не только останавливать, но и предотвращать развитие онкологического процесса [81–83]. Важной особенностью указанных соединений является обеспечение защитного действия организма против окислительного повреждения клеток за счет их способности генерировать газ-трансмисмиттер – H_2S , который относят к внутриклеточным сигнальным молекулам, выполняющим специфические регуляторные функции [84–87].

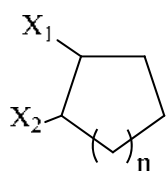
Известные методы получения органических моно- и дисульфидов, как правило, каталитические и реализуются при повышенной температуре. Диарилсульфиды получают взаимодействием арилгалогенидов с тиолами в присутствии катализатора Cu/Fe при температуре 100 °C [88]. Синтез дибензилсульфида на основе бензилхлорида с участием H_2S и моноэтаноламина проводят в условиях жидкофазного катализа [89]. В последнее время особый интерес представляет поиск новых путей синтеза сульфидов, применяемых в качестве прекурсоров при получении сульфоксидов, тиоэфиров и сульфонов, на основе которых изготавливают лекарственные препараты антиневротического, антиастматического и антиаллергенного действия [90]. Авторами [91] предложен способ синтеза алкиларилсульфидов взаимодействием алканов с арилсульфонилхлоридами в присутствии соли рутения (100 °C). Новым подходом к получению сульфидов асимметричного строения является использование пероксидов в качестве инициаторов радикальных превращений. Разработан новый способ получения алкиларилсульфидов путем прямого тиолирования алканов арилсульфонилгидразидами с использованием *ди-трет*-бутилпероксида в качестве окислителя [92]. Трансформация C-H связи алканов в C-S связь эффективно катализируется ацетилацетонатом палладия при нагревании реакционной смеси до 120 °C [93]. Каталитическое арил(алкил)тиолирование замещенных аренов в присутствии Pd(II) ведет

к получению различных асимметричных диарил(алкил)сульфидов благодаря генерированию электрофильного сернистого реагента из сукцинимидов в трифторуксусной кислоте [94]. Достаточно удобным способом получения бис-(2-фенилэтил)сульфида в условиях межфазного катализа является взаимодействие H_2S с 2-бромэтилбензолом в водном растворе N-метилдиэтанолamina в присутствии ионной жидкости – хлорида тригексилтетрадецилфосфония [95].

Указанные примеры демонстрируют актуальность разработки нового метода синтеза моно- и дисульфидов с участием доступного и дешевого сернистого реагента (H_2S) в мягких электрохимических условиях. Предлагаемый в работе подход с использованием окислительной активации H_2S до нестабильного катион-радикала и тиольного радикала (25 °C, 1 атм.) в реакциях с органическими соединениями характеризуется слабым негативным воздействием на окружающую среду и отвечает основным принципам современной «зеленой» химии [96].

Ранее нами был разработан метод электросинтеза тиолов, симметричных моно-, ди- и полисульфидов на основе циклоалканов $\text{C}_5\text{--C}_8$ (циклоалкенов C_5, C_6) и сероводорода, активированного различными способами (редокс-активацией и с применением медиаторов) [44, 45, 64, 70, 97]. Информация об электрохимических способах получения асимметричных моно- и дисульфидов на основе циклоалканов $\text{C}_5\text{--C}_8$ с участием H_2S и изомерных дибутилдисульфидов в современных литературных источниках отсутствует. Целью данного раздела изучить способ синтеза органических моно- и дисульфидов на основе реакций циклоалканов $\text{C}_5\text{--C}_8$ с ди(*n*-бутил)-/ди(*трет*-бутил)дисульфидом и анодно-активируемым H_2S , а также установить зависимость выхода полученных органических производных серы от реакционной способности циклоалканов $\text{C}_5\text{--C}_8$ различного строения.

Электрохимические реакции сероводорода с незамещенными и алкилзамещенными циклоалканами $\text{C}_5\text{--C}_8$ **I–VII** проводили в присутствии ди(*n*-бутил)дисульфида (ди(*трет*-бутил)дисульфида) в CH_2Cl_2 .



- $n = 1, \text{X}_1 = -\text{H}, \text{X}_2 = -\text{H}$ (**I**); $n = 2, \text{X}_1 = -\text{H}, \text{X}_2 = -\text{H}$ (**II**);
 $n = 2, \text{X}_1 = -\text{CH}_3, \text{X}_2 = -\text{H}$ (**III**); $n = 2, \text{X}_1 = -\text{C}_2\text{H}_5, \text{X}_2 = -\text{H}$ (**IV**);
 $n = 2, \text{X}_1 = -\text{CH}_3, \text{X}_2 = -\text{CH}_3$ (**V**);
 $n = 3, \text{X}_1 = -\text{H}, \text{X}_2 = -\text{H}$ (**VI**);
 $n = 4, \text{X}_1 = -\text{H}, \text{X}_2 = -\text{H}$ (**VII**)

Алициклические соединения **I–VII** инертны в исследуемом диапазоне анодных потенциалов (до 2,4 В). В связи с этим в условиях электролиза

трехкомпонентной смеси при потенциале 1,9 В анодной активации подвергаются реагенты – сероводород (1,70 В) и изомерные дисульфиды: $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ (1,42 В), $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ (1,54 В). Окисление H_2S протекает в одноэлектронную стадию с образованием нестабильного катион-радикала, который фрагментируется с отщеплением протона и образованием тиильного радикала [34]. Для дибутилдисульфидов также характерно одноэлектронное окисление (схема 3.27, рис. 3.6).

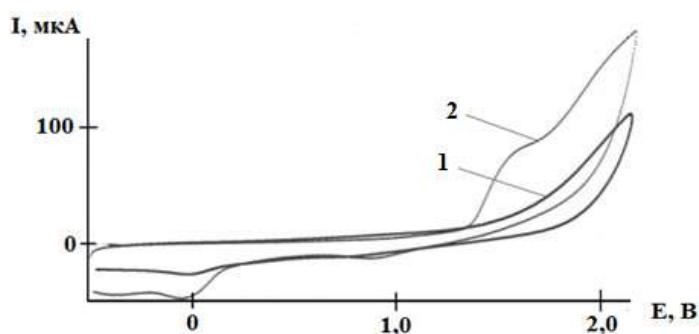
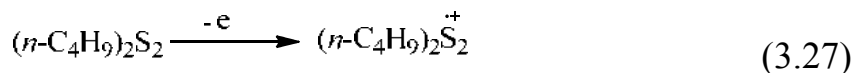
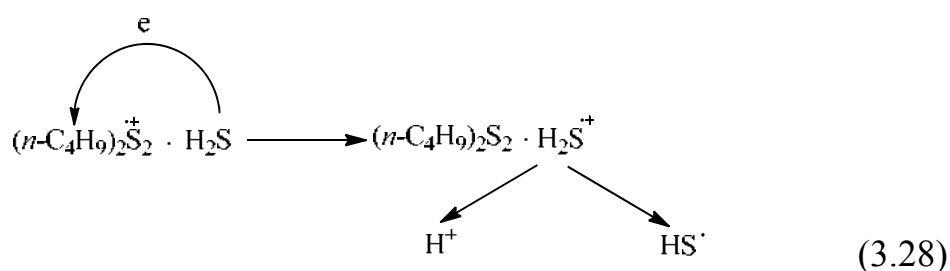


Рис. 3.6. ЦВА окисления: 1 – $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ ($C = 0,015$ моль·л $^{-1}$), 2 – $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($C = 0,005$ моль·л $^{-1}$) (CH_2Cl_2 , Pt-анод, Ag/AgCl, $v = 0,2$ В·с $^{-1}$)

Этот факт позволил предположить возможность катион-радикалов изомерных дибутилсульфидов выступать в роли медиаторов окисления H_2S (схема 3.28).



Ранее нами было обнаружено, что при прямом и непрямом (с применением медиаторов) электрохимическом окислении H_2S образуются неорганические сульфаны H_2S_n ($n = 2\text{--}8$, которые с увеличением продолжительности электролиза подвергаются циклизации в элементную серу) [33, 34]. После электролиза смеси $(\text{H}_2\text{S} + (t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2 ((n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2))$ при потенциале окисления дисульфидов, в отсутствие циклоалканов **I-VII** (1,5 ч) не фиксировали сульфанов и серы. На ЦВА окисления продуктов электролиза наблюдали пики вос-

становления сероцентрированных катионов при потенциале $-0,48-(-0,52)$ В в зависимости от строения бутильного радикала, образующихся через стадию димеризации катион-радикальных интермедиатов. Следовательно, ввиду неустойчивости катион-радикалов изомерных дибутилсульфидов и их способности к димеризации, генерирование тиильных радикалов из H_2S с участием $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) затруднено.

Проведение реакций циклоалканов **I-VII** с $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) в условиях электролиза при потенциале окисления дибутилсульфидов показало отсутствие бутилциклоалкилсульфидов. На следующем этапе исследования было изучено инициирование исследуемых трехкомпонентных реакций тиильным радикалом, образующимся при прямом одноэлектронном окислении сероводорода.

Электролиз (1,5–3 ч) смеси (H_2S + циклоалкан + $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$)) проводили при температуре 25°C . Реакция протекала при недостатке дибутилсульфида по сравнению с H_2S , что связано с участием $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) в инициировании промежуточной стадии превращений.

Реакции анодно-активируемого H_2S и изомерных дибутилсульфидов с циклоалканами **I-VII** протекают по радикальному механизму с образованием смеси продуктов реакции (циклоалкантиола ($\text{R}'\text{SH}$), моно-($\text{R}'\text{SR}''$) и дисульфида ($\text{R}'\text{S}_2\text{R}''$) асимметричного строения и симметричного дисульфида ($\text{R}'_2\text{S}_2$). Полученные соединения идентифицировали методами циклической вольтамперометрии (рис. 3.7), ИК-спектроскопии, и хроматомасс-спектрометрии.

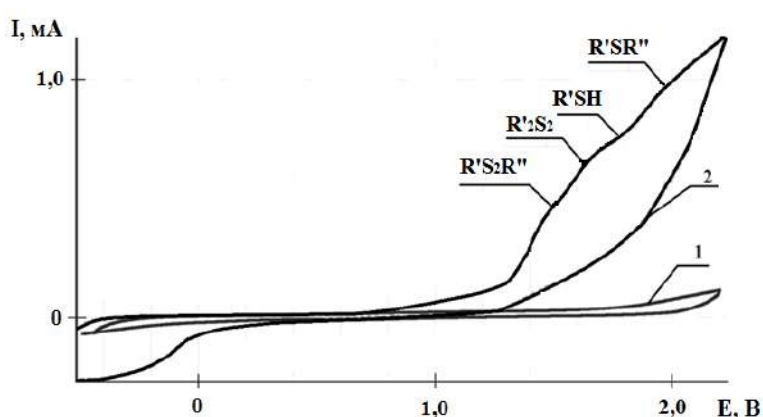
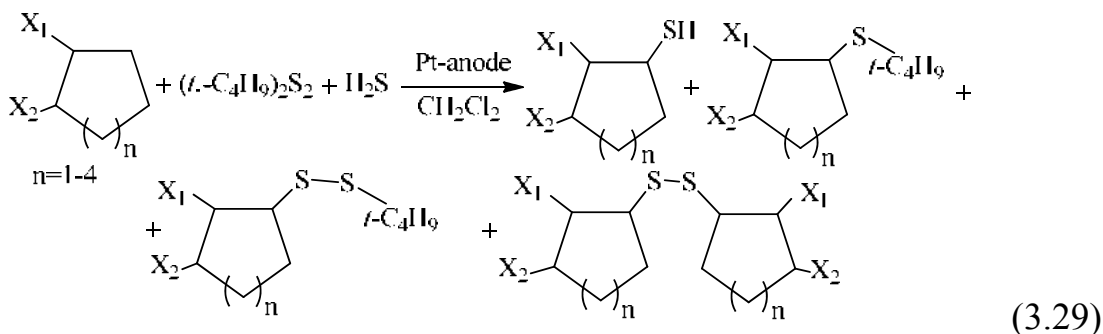
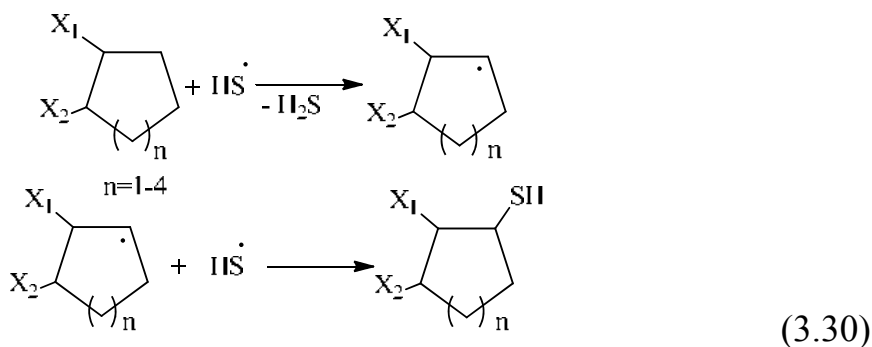


Рис. 3.7. ЦВА окисления: 1 – $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ ($C = 0,015$ моль/л);
2 – продуктов реакции H_2S и ди(n -бутил)дисульфида с циклогептаном
($\tau = 3$ ч, CH_2Cl_2 , Pt-анод, Ag/AgCl , $v = 0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$)

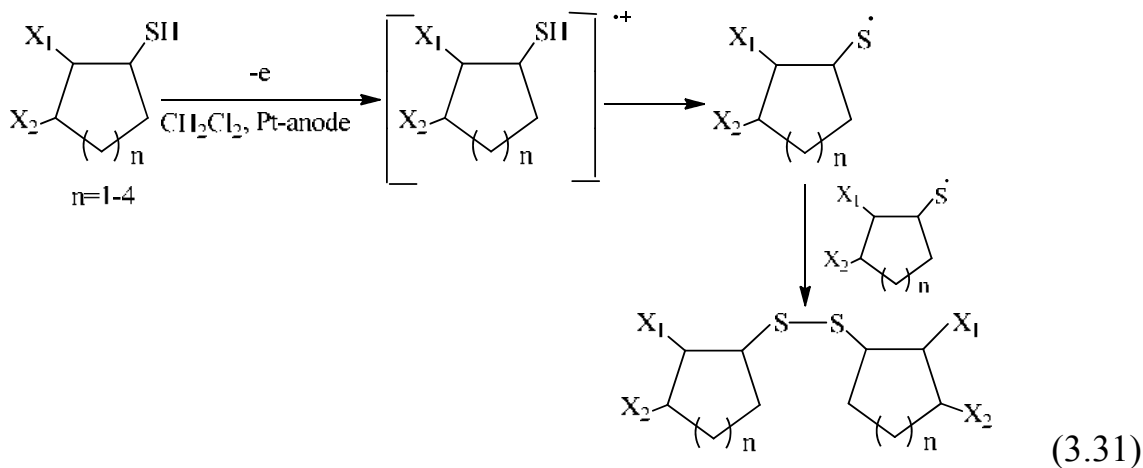
Электрохимические превращения, протекающие через ряд последовательно-параллельных стадий, аналогичны для всех изученных соединений **I-VII** и описываются следующим образом (схема 3.29 на примере $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$).



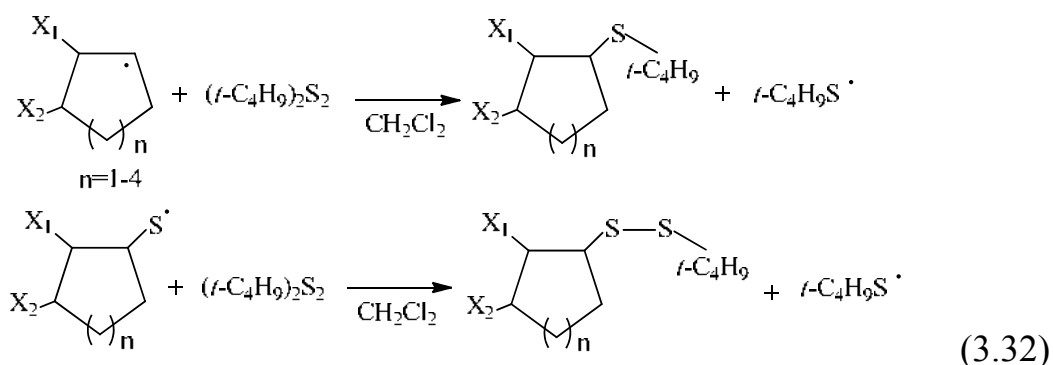
Генерируемый тиильный радикал атакует алицикл, что ведет к получению циклоалкантиолов как первичных продуктов реакции (схема 3.30).



Полученные продукты тиолирования циклоалканов C_5 - C_8 при потенциале электролиза способны к электрохимическому одноэлектронному окислению до дисульфидов симметричного строения (схема 3.31).



Образующийся циклоалкилтиильный радикал далее взаимодействует с $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$, при этом генерируется *трет*-бутильный радикал. Реакция диспропорционирования далее приводит к получению асимметричных моно- и дисульфидов (схема 3.32).



Полученные результаты исследований коррелируют с имеющимися данными по электрохимическим превращениям тиолов и дисульфидов [71]. Для подтверждения механизма изученных реакций (на примере циклогексана с H_2S и $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2/(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) были проведены квантово-химические расчеты с использованием программы Hyper Chem 8.0 методом функционала плотности (B3LYP/6-31++G(d,p)). Влияние растворителя (CH_2Cl_2) учитывали с помощью модели поляризуемого континуума (PCM). Энергетические эффекты реакций (ΔH) рассчитывали как разность полных энергий конечных и исходных структур. В связи с тем, что тиильный радикал может, наряду с циклогексаном, атаковать дибутилдисульфид, была произведена оценка участия HS^\bullet в генерировании циклогексильного и бутилтиильного радикалов. Оказалось, что значения теплового эффекта в первом случае превышает расчетную величину для второго направления превращений на 58,1 ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) и 45,6 кДж/моль ($(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$). Следовательно, инициирование трехкомпонентной реакции происходит за счет атаки циклогексана тиильным радикалом. Стадия генерирования бутилтиильного радикала при взаимодействии $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) с циклогексильным радикалом более термодинамически выгодна, чем реакция с циклогексилтиильным радикалом на 44,0 (29,3) кДж/моль. Это значение свидетельствует о том, что образование асимметричного дисульфида энергетически более затруднено по сравнению с формированием бутилциклогексилсульфида. Результаты проведения электролиза смеси $((t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2 + \text{H}_2\text{S} + \text{циклоалкан } \text{C}_5\text{-C}_8)$, позволившего получить $\text{R}'\text{S}_2\text{R}''$ (1,52–1,56 В), $\text{R}'_2\text{S}_2$ (1,66–1,69 В), $\text{R}'\text{SH}$ (1,78–1,82 В), $\text{R}'\text{SR}''$ (1,95–1,99 В), представлены в табл. 3.11.

Выход продуктов реакции H_2S , ди(*трет*-бутил)дисульфида с циклоалканами $\text{C}_5\text{-C}_8$
($t = 25^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2 , $\tau = 180$ мин, $E_{\text{эл}} = 1,9$ В)

Соединения	Выход полученных соединений η , %				
	$\text{R}'\text{S}_2\text{R}''$	$\text{R}'_2\text{S}_2$	$\text{R}'\text{SH}$	$\text{R}'\text{SR}''$	Σ
I	12,9	4,7	9,4	14,0	41,0
II	11,2	8,8	16,2	17,9	54,1
III	11,7	5,3	20,6	10,7	48,3
IV	14,9	5,6	14,5	25,8	60,8
V	6,1	5,8	8,9	7,7	28,5
VI	11,1	6,6	7,5	10,1	30,8
VII	2,5	6,6	9,9	5,3	24,3

Примечание: Σ – суммарный выход сераорганических продуктов реакции, определенный по данным ЦВА в расчете на ди(*трет*-бутил)дисульфид.

Из табл. 3.11 следует, что размер алицикла влияет на активность субстрата и общий выход продуктов реакции. Наибольший суммарный выход серосодержащих соединений достигался в реакции H_2S и $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ с этилциклогексаном, что объясняется протеканием параллельных реакций радикального замещения по алициклу и в заместителе. В ряду незамещенных циклоалканов по сравнению с их алкилпроизводными выход циклоклантиолов оказался ниже, при соизмеримом суммарном выходе серосодержащих продуктов реакции. В реакции тиолирования также активно участвовали незамещенные циклогексан и его монопроизводные. Достаточно высокий общий выход серосодержащих соединений в случае циклогексана был соизмеримым с данной величиной для метилциклогексана. В случае диметилпроизводного циклогексана наблюдалось заметное снижение выхода продуктов реакции, что определяется стерическим фактором, определяющим реакционную способность субстрата при его атаке тиильным радикалом. Во всех рассмотренных взаимодействиях выход асимметричных сульфидов преобладал над концентрацией дисульфидов аналогичного строения. При этом выход дисульфидов симметричного строения для всех изученных соединений оказался ниже, чем содержание $\text{R}'\text{SR}''$ и $\text{R}'\text{S}_2\text{R}''$. Для циклооктана наблюдался низкий выход продуктов димеризации циклоалкилтиильных радикалов и их рекомбинации с *трет*-бутильными радикалами. Следовательно, размер и степень насыщения алицикла влияют на выход полученных серосодержащих соединений.

Результаты электрохимического эксперимента согласуются с данными квантово-химических расчетов. Так, суммарный выход продуктов реакции (табл. 3.11) оказался выше для C_5H_{10} (41,0 %) по сравнению с C_7H_{14} (30,8 %)

при одинаковом значении конверсии $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($\approx 79,0\%$), что подтверждается разницей значений теплового эффекта реакций (ΔH) тиильного радикала с соответствующими циклоалканами ($5,7$ кДж/моль) в пользу гомолога C_5 .

Степень превращения $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ также варьируется примерно в аналогичных пределах – от 60 до 85 %. Селективность реакции ди(*трет*-бутил)дисульфида с незамещенными циклоалканами $\text{C}_5\text{-C}_8$ в присутствии H_2S по двум направлениям – образование асимметричных сульфида и дисульфида, также зависит от строения субстрата (рис. 3.8).

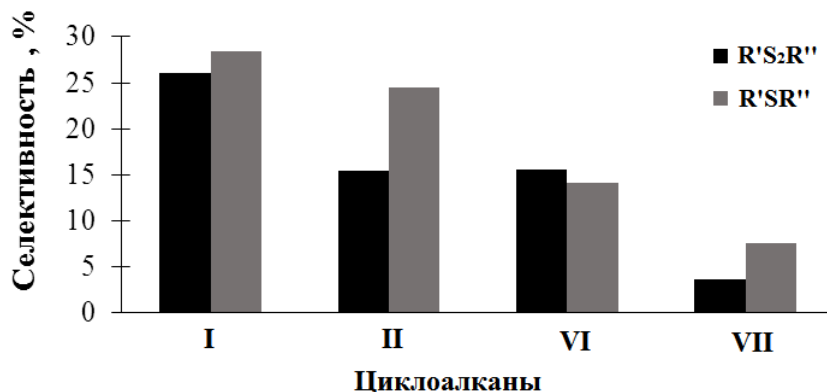


Рис. 3.8. Зависимость селективности реакций образования асимметричных моно- и дисульфидов при взаимодействии H_2S и ди(*трет*-бутил)дисульфида с циклоалканами $\text{C}_5\text{-C}_8$ от размера алицикла

Как следует из диаграммы, с увеличением размера алицикла снижается вероятность образования моно- и дисульфидов асимметричного строения. Незамещенные циклоалканы по реакционной способности в рассматриваемых трехкомпонентных превращениях можно расположить в следующий ряд: $\text{C}_6\text{H}_{12} > \text{C}_5\text{H}_{10} > \text{C}_7\text{H}_{14} > \text{C}_8\text{H}_{16}$.

На примере реакции 1,2-диметилциклогексана с H_2S в присутствии ди(*н*-бутил)дисульфида изучена зависимость выхода и соотношения серосодержащих продуктов реакции от продолжительности электролиза (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Зависимость выхода продуктов реакции 1,2-диметилциклогексана с H_2S , $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ от времени ($t = 25\text{ }^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2 , $E_{\text{эл}} = 1,9\text{ В}$)

τ , мин	Выход полученных соединений η , %				
	R'S ₂ R''	R' ₂ S ₂	R'SH	R'SR''	Σ
60	2,1	2,5	5,2	3,1	12,9
120	5,5	4,0	8,3	4,8	22,7
180	7,8	4,6	10,0	5,4	27,8

Примечание: Σ – суммарный выход сераорганических продуктов реакции.

Из табл. 3.12 видно, что в течение 180 минут суммарный выход продуктов реакции увеличивался. Наибольший выход характерен для стадии образования циклоалкантиола, являющегося промежуточным продуктом реакции. Заметное накопление $R'SH$ в ходе электролиза свидетельствует о высокой скорости стадии тиолирования субстрата. Соотношения $R'SH:R'_2S_2$ ($\approx 1,0:0,5$) и $R'SH:R'SR''$ ($\approx 1,0:0,6$) оставались во времени постоянными, что объясняется участием циклоалкильного радикала в обоих направлениях превращений циклоалкантиолов. В присутствии $(n-C_4H_9)_2S_2$ доминировала реакция диспропорционирования с участием циклоалкилтильных радикалов в отличие от димеризации последних. Для рассмотренной трехкомпонентной реакции увеличение продолжительности электролиза повышало выход асимметричных моно- и дисульфидов.

В ходе электролиза смеси $(H_2S + 1,2\text{-диметилциклогексан})$ в присутствии $(n-C_4H_9)_2S_2$ соотношение продуктов реакции составляло — $R'S_2R'':R'_2S_2:R'SH:R'SR'' \approx 0,8:0,5:1:0,6$. При использовании $(t-C_4H_9)_2S_2$ баланс изменялся ($0,7:0,7:1:0,9$) по сравнению с применением $(n-C_4H_9)_2S_2$ в пользу образования асимметричного сульфида, что, вероятно, связано с более высокой стабильностью *трет*-бутильного радикала. В случае $(n-C_4H_9)_2S_2$ соотношение $R'S_2R''$ и R'_2S_2 было смещено в пользу асимметричного дисульфида, а в реакции с участием $(t-C_4H_9)_2S_2$ выход двух соединений оказался соизмеримым. Экспериментальные данные для соединения **V** и двух изомерных дисульфидов (табл. 3.11, 3.12) указывают на равноценный суммарный выход продуктов реакции, при этом наблюдалось различное соотношение компонентов смеси. В присутствии $(t-C_4H_9)_2S_2$ селективность по каждому направлению с увеличением продолжительности реакции (от 1,5 до 2 часов) повышалась следующим образом: $R'S_2R''$ — в 1,3, R'_2S_2 — 2,3, $R'SH$ — 1,2 и $R'SR''$ — 1,6 раза. Таким образом, наибольшей селективностью отличаются два пути реакции — образование симметричного дисульфида и асимметричного сульфида. Этот факт объясняется тем, что оба соединения формируются за счет стадий димеризации или рекомбинации радикалов, достаточно выгодных с позиций энергетических затрат. Следует отметить, что степень превращения изомерных ди(*трет*-бутил)дисульфидов отличалась для реакций H_2S с соединениями **I-VII**, что согласуется со значениями выхода полученных $R'S_2R''$ и $R'SR''$.

При возрастании продолжительности электролиза смеси (циклоалкан + $H_2S + (t-C_4H_9)_2S_2$ ($(n-C_4H_9)_2S_2$)) образуются неорганические полисульфаны H_2S_n (0,3–1,2 В) с различным содержанием атомов серы ($n = 2-5$) и элементная сера как побочные продукты исследуемых превращений.

Среди полученных серосодержащих продуктов трехкомпонентных реакций с точки зрения применения в качестве компонентов лекарственных препаратов наибольший интерес вызывают асимметричные моно- и дисульфиды. В связи с этим, для данных соединений с помощью компьютерной программы PASS была произведена оценка их потенциальной биологической активности. Оказалось, что $R'SR''$ и $R'S_2R''$ способны проявлять противоопухолевую активность, их возможно использовать в качестве мукоембранных протекторов, ингибиторов широкого ряда ферментов: супероксиддисмутазы, тиоредоксина, ацилкарнитин-гидролазы, гастрина, сахарфосфатазы и ацетил-эстеразы.

Таким образом, электрохимическая окислительная активация H_2S позволила провести трехкомпонентные реакции с ди(*n*-бутил)дисульфидом (ди(*трет*-бутил)дисульфидом) и циклоалканами C_5-C_8 в мягких условиях (атмосферное давление и комнатная температура). Генерирование реакционноспособного интермедиата – тиильного радикала в ходе электрохимического окисления сероводорода оказалось идеальным инструментом для процесса одностадийного тиолирования циклоалканов C_5-C_8 . В результате изученных электрохимических реакций получены циклоалкантиолы, дибутилциклоалкилсulfиды и соответствующие дисульфиды, а также дициклоалкилдисульфиды. Суммарный выход органических производных серы для циклоалканов различного строения варьируется \approx от 24 до 60 %. В качестве наиболее перспективных соединений из ряда циклоалканов C_5-C_8 для целенаправленного синтеза асимметричных моно- и дисульфидов рекомендованы циклогексан и этилциклогексан. Эффективность разработанного метода электросинтеза определяется строением дибутилдисульфида, размером и степенью насыщения алицикла, а также продолжительностью реакции. Основными преимуществами предложенного подхода являются его доступность и экологическая безопасность, что обеспечивается исключением использования химических инициаторов реакции (путем замены их на анодную активацию H_2S) и снижением энергозатрат по сравнению с имеющимися синтетическими способами, реализуемыми при повышенной температуре.

3.5. Редокс-свойства и реакционная способность органических трисульфидов в реакциях с алкенами

В настоящее время значительное внимание уделяется синтезу и свойствам биологически активных полисульфидов [98–101]. Особый интерес вызывают органические трисульфиды, проявляющие противоопухолевую

активность [102], антиоксидантное действие на живые организмы [103], а также являющиеся источниками эндогенного сероводорода [104]. Биологическая активность сераорганических соединений, содержащих полисульфидные фрагменты, обусловлена наличием нескольких редокс-состояний атомов серы, что делает привлекательным использование электрохимических методов при изучении свойств подобного рода соединений [105].

Электрохимические подходы к формированию новых C-C, C-S, C-N, C-O связей в последние несколько лет являются особо востребованными [106]. Электросинтез соединений серы относится к одному из активно развивающихся направлений органической химии [107, 108]. Наиболее изученными являются редокс-превращения ди- и моносulfидов [109, 110]. Исследовано влияние заместителей на величину потенциалов окисления и условий проведения электрохимических реакций для тиоэфиров различного строения [111, 112]. Электроокисление симметричных дисulfидов в смеси с тиолом или другим дисulfидом приводит к образованию несимметричного дисulfида [113]. В условиях электрохимической активации $(\text{CH}_3)_2\text{S}_2$ происходит тиолирование антрацена и фенантрена [114]. Анодная активация арилдисulfидов способствует генерированию катионов $\text{ArS}(\text{ArSSAr})^+$, где Ar – aryl, участвующих в реакциях с алкенами, что ведет к получению продуктов присоединения [115]. Реакция электрохимического кросс-сочетания арил- и алкантиолов приводит к образованию несимметричных дисulfидов [59]. Во многих случаях состав продуктов электрохимического окисления дисulfидов зависит от природы заместителей, растворителя и условий синтеза [109].

Существует несколько основных подходов к получению трисульфидов:

- 1) взаимодействие тиолов с дихлоридом серы [116–118];
- 2) реакции галогеналканов с тио-производным 1,3,4-оксодиазола [119];
- 3) использование фосфорорганических тиопроизводных при взаимодействии с нуклеофильными агентами [62, 120].

Электрохимические превращения ди- и моносulfидов являются хорошо изученной областью [109], в то же время редокс-свойствам и реакционной способности трисульфидов уделено значительно меньше внимания. Актуальность применения электрохимической активации трисульфидов, рассматриваемых в настоящей работе, связана с возможностью генерирования короткоживущих интермедиатов, участвующих в различных реакциях. Подобного рода частицы могут потенциально формироваться в биологических системах в результате редокс-превращений полисульфидов. На основании полученных данных можно предложить механизм фрагментации интермедиатов и оценить дальнейшие пути их взаимодействия с различными субстратами. Данный подход позволяет обеспечить формирование C-S связи,

а также прямое введение S-S-фрагмента в молекулу углеводорода путем экологически чистой электрохимической активации R_2S_3 без использования металлосодержащих катализаторов при комнатной температуре. Процесс анодной активации трисульфидов в реакциях с алкенами изучен мало, хотя представляет практическую значимость для синтеза ценных сераорганических соединений.

Исследованы редокс-превращения серии органических трисульфидов, содержащих ароматические, ациклические и алифатические углеводородные группы: $(C_6H_5)_2S_3$ (1), $(C_6H_{11})_2S_3$ (2), $(C_4H_9)_2S_3$ (3) и $(CH_3)_3S_3(C_3H_7)$ (4). Вольтамперограммы окисления трисульфидов 1-4 имеют одинаковую морфологию (рис. 3.9).

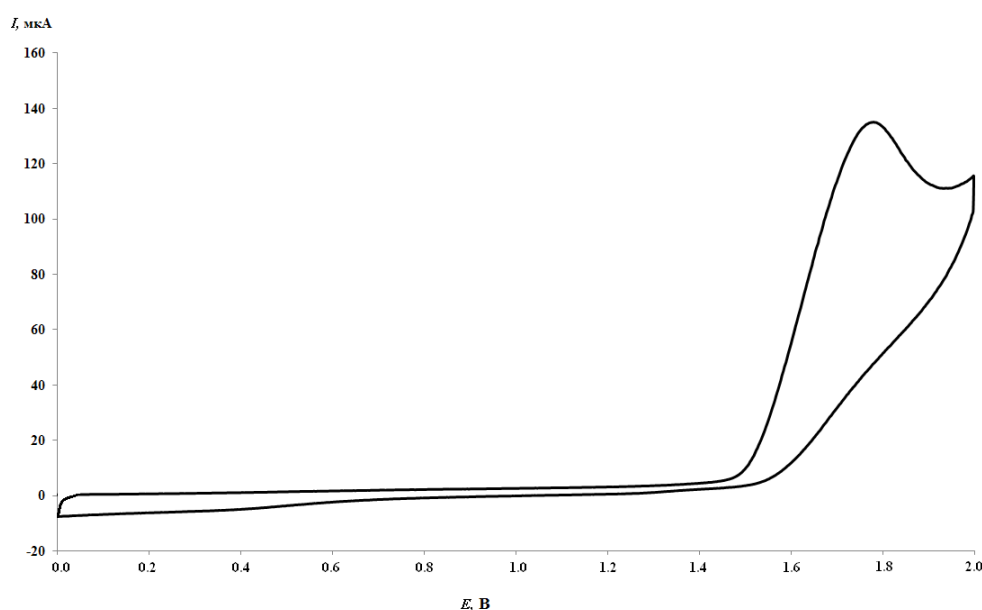


Рис. 3.9. ЦВА-кривая окисления $(C_6H_5)_2S_3$
(CH_3CN , 0,15 М $n-Bu_4NClO_4$, $C = 2,5$ ммоль·л⁻¹, $v = 0,2$ В·с⁻¹, Pt-анод, Ag/AgCl/KCl)

Электроокисление трисульфидов представляет собой необратимый процесс в диапазоне скорости развертки потенциала до $1,0$ В·с⁻¹. Ток пика $I_{па}$ соответствует переносу двух электронов в расчете на молекулу относительно стандарта – ферроцена и пропорционально возрастает с увеличением концентрации вещества в интервале $2,5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-3}$ М. Анодный пик имеет диффузионную природу, что определяется линейной зависимостью величины тока пика $I_{па}$ от $v^{1/2}$. Методом ЦВА определены значения потенциалов окисления исследуемых соединений, которые на платиновом аноде фиксируются в диапазоне от 1,68 до 1,80 В, а на СУ-аноде – от 1,57 до 1,75 В (табл. 3.13). Независимо от природы рабочего электрода $(C_6H_{11})_2S_3$ окисляется при по-

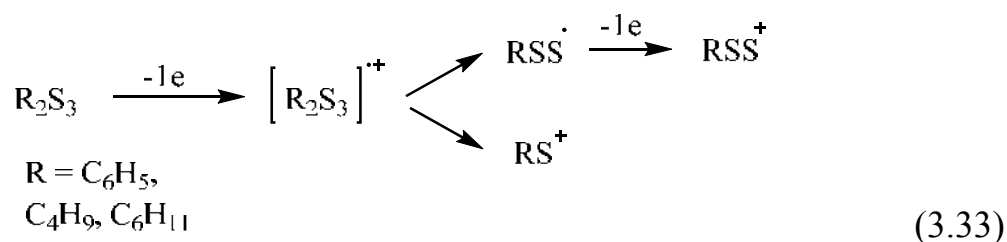
тенциале, смещенном в катодную область по сравнению с $(C_6H_5)_2S_3$ и $(C_4H_9)_2S_3$. Таким образом, не наблюдается корреляция между значениями $E_{па}$ и природой углеводородных групп в исследуемых трисульфидов.

Таблица 3.13

Редокс-потенциалы три- и дисульфидов по данным метода ЦВА
(Pt- и СУ-электроды, CH_3CN , 0,15 М $n-Bu_4NClO_4$,
 $C = 3$ ммоль·л⁻¹, $v = 0,2$ В·с⁻¹, Ar, отн. Ag/AgCl/KCl (нас.))

№	Соединение	Pt-электрод		СУ-электрод			
		$E_{па}$, В	$I_{па}$, мкА	$E_{па}$, В	$I_{па}$, мкА	$E_{пк}$, В	$I_{пк}$, мкА
1	$(C_6H_5)_2S_3$	1,77	165	1,64	176	-1,62	-83
2	$(C_6H_{11})_2S_3$	1,68	160	1,55	153	-1,96	-71
3	$(C_4H_9)_2S_3$	1,80	178	1,75	180	-1,96	-85
4	$(CH_3)_3S_3(C_3H_7)$	1,77	253	1,57	191	-1,94	-90
5	$(C_6H_5)_2S_2$	1,67	200	1,64	175	-1,62	-82
6	$(C_6H_{11})_2S_2$	1,53	193	1,50	170	-1,66	-73
7	$(C_4H_9)_2S_2$	1,47	217	1,41	198	-1,65	-93

Известно, что механизм электроокисления дисульфидов симметричного строения предполагает первоначальное образование катион-радикала с последующей его димеризацией в димерный дикатион [121]. Для электроокисления трисульфидов 1-3 можно предположить механизм ЕСЕ, учитывающий генерирование неустойчивого катион-радикала на первой стадии, диссоциация которого способствует образованию соответствующих катиона и радикала. Последующее окисление радикала до катиона приводит суммарному двухэлектронному процессу окисления (схема 3.33).



Подобное поведение R_2S_3 в условиях анодной активации позволяет рассматривать симметричные трисульфиды 1-3 в качестве источника двух видов электрофильных частиц (RS^+ и RSS^+). Электроокисление несимметричного трисульфида 4 в аналогичных, условиях приводит к смеси электрофильных частиц (CH_3S^+ , $C_3H_7S_2^+$, $CH_3S_2^+$, $C_3H_7S^+$). На вольтамперограммах окисления продуктов микроэлектролиза трисульфидов ($E = 1,85$ В, $\tau = 2$ ч)

фиксируются пики, характерные для ди- и тетрасульфидов: R_2S_2 (1,45–1,67 В) и R_2S_4 (1,96–2,05 В). Подобные превращения трисульфидов наблюдали ранее в процессе их электросинтеза [44].

Как ранее отмечалось, метод ЦВА эффективен для разделения и идентификации ди-, три- и тетрасульфидов [41]. Сравнительный анализ значений потенциалов пиков окисления исследуемых трисульфидов и ряда соответствующих дисульфидов показал, что потенциалы пиков окисления трисульфидов 1-3 смещены в анодную область по сравнению с дисульфидами 5-7 (табл. 3.13). Разность потенциалов $\Delta E_{\text{па}}$ пиков окисления R_2S_3 и R_2S_2 для $(C_4H_9)_2S_2$ составила 0,35 В, $(C_6H_5)_2S_2$ – 0,10 В, $(C_6H_{11})_2S_2$ – 0,15 В, что согласуется с полученными ранее данными.

Известны примеры электрохимического восстановления серы, тиолов и дисульфидов [26], однако данных по катодной активации R_2S_3 недостаточно. Для трисульфидов 1-4 в катодной области на Pt-электроде не обнаружена какая-либо электрохимическая активность. Замена платинового электрода на стеклоуглеродный позволила зафиксировать на ЦВА-кривых выраженные пики восстановления для всех исследуемых соединений. Подобное поведение R_2S_3 , возможно, связано с меньшей адсорбцией сераорганических соединений на поверхности СУ-электрода по сравнению с Pt-катодом. Электровосстановление трисульфидов представляет собой необратимый одно-электронный процесс. Величины потенциалов восстановления $E_{\text{пк}}$ для $(C_6H_{11})_2S_3$ и $(C_4H_9)_2S_3$ равны и составляют –1,96 В, для $(CH_3)S_3(C_3H_7)$ значение $E_{\text{пк}} = -1,94$ В. Для $(C_6H_5)_2S_3$ потенциал восстановления смещен на 0,34 В в область положительных значений, что связано с электроноакцепторным характером фенильных групп (табл. 3.13, рис. 3.10).

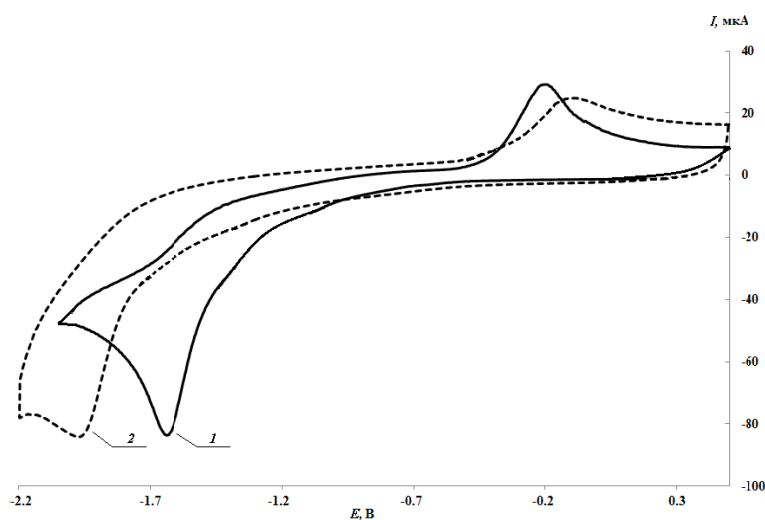
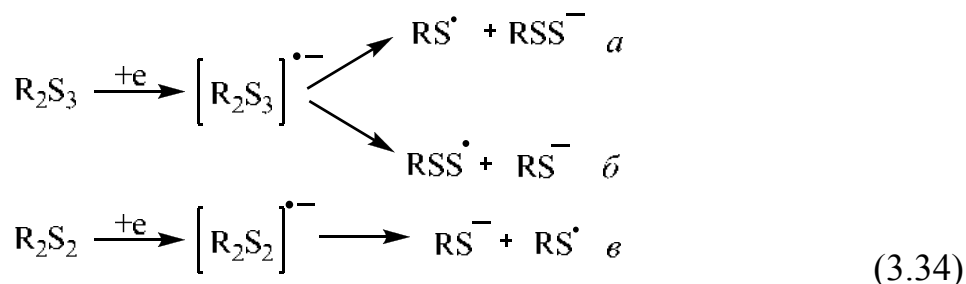


Рис. 3.10. ЦВА-кривая восстановления трисульфидов: 1 – $(C_6H_5)_2S_3$; 2 – $(C_4H_9)_2S_3$ (CH_3CN , 0,15 М $n-Bu_4NClO_4$, $C = 3$ ммоль·л $^{-1}$, $v = 0,2$ В·с $^{-1}$, СУ-анод, Ag/AgCl/KCl)

Одноэлектронное восстановление трисульфидов приводит к образованию нестабильного анион-радикала, способного фрагментироваться по двум возможным направлениям, ведущим к генерированию: а) RS-радикала и RSS-аниона; б) пертильного радикала (RS_2^\bullet) и RS-аниона (схема 3.34а, б).



На обратной ветви ЦВА-кривой восстановления трисульфидов 1-4 фиксируется пик окисления $E'_{\text{па}}$ в диапазоне значений $-0,22 \dots -0,11$ В, отвечающий продукту распада анион-радикала. Помимо генерирования на катоде сероцентрированных анионов одновременно происходит процесс образования радикальных частиц (RS^\bullet или RS_2^\bullet), способных к димеризации до R_2S_2 и R_2S_4 .

Электрохимические потенциалы восстановления дисульфидов 5-7 смещены в область положительных значений относительно потенциалов восстановления трисульфидов 2-4 и находятся в диапазоне $-1,66 \dots -1,62$ В (табл. 3.13). В отличие от установленной для процесса окисления зависимости величины потенциала от числа атомов серы в R_2S_n ($n = 2,3$), при электрохимическом восстановлении данных молекул наблюдается обратная зависимость. При переходе от ди- к трисульфидам происходит смещение значения $E_{\text{пк}}$ в катодную область.

Электрохимическое восстановление $(C_6H_5)_2S_2$ приводит к фиксации на обратной ветви ЦВА-кривой пика окисления генерированного C_6H_5S -аниона при $E_{\text{па}} = -0,09$ В (схема 3.33в). Аналогичный пик при $E_{\text{па}} = -0,1$ В наблюдается в модельной реакции тиофенола с $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ (1 экв.), что подтверждает образование тиофенолят-аниона. Различие значений потенциалов окисления анионов, образующихся в ходе восстановления R_2S_2 и R_2S_3 , позволяет сделать вывод, что анион-радикал $[R_2S_3]^{\bullet-}$ расщепляется преимущественно с образованием RSS-аниона (схема 3.33а). Квантово-химические расчеты тепловых эффектов реакций фрагментации анион-радикала трисульфида, проведенные на примере $(C_6H_5)_2S_3$, также подтверждают распад по направлению 2а с формированием соответствующего аниона ($\Delta H = -9,42$ кДж/моль). Фрагментация по направлению 2б менее термодинамически благоприятна ($\Delta H = 17,36$ кДж/моль).

Электрохимическое восстановление R_2S_3 в присутствии уксусной кислоты ($C = 0,01$ М), используемой в качестве донора протона, приводит к исчезновению пиков реокисления RSS-анионов. При этом фиксируется новый анодный пик в диапазоне потенциалов от 0,26 до 0,32 В (рис. 3.11).

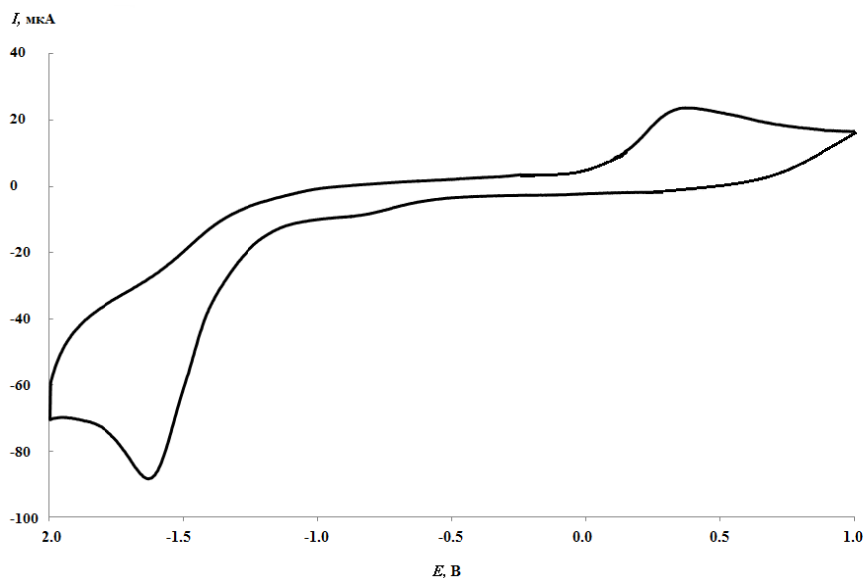
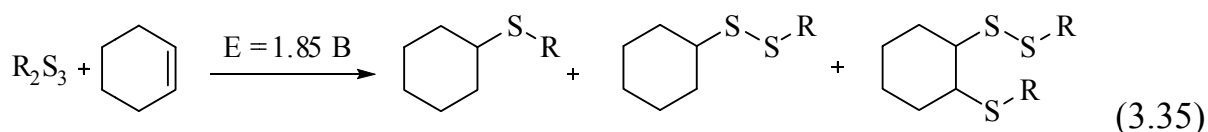


Рис. 3.11. ЦВА-кривая восстановления $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{S}_3$ в присутствии CH_3COOH (CH_3CN , $0,15 \text{ M } n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$, $C = 3 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $v = 0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, СУ-анод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$)

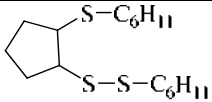
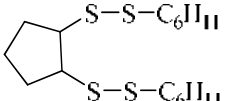
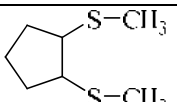
Полученные значения потенциалов пиков смещены в катодную область по сравнению с данными для неорганических полисульфидов ($0,4\text{--}1,5 \text{ В}$) [45]. Фиксируемые пики продуктов взаимодействия предположительно соответствуют образованию органических гидродисульфидов RSSH , биологическая ценность которых заключается в выполнении роли прекурсоров эндогенного сероводорода в живых организмах [48].

Изучена реакционная способность электрогенерированных электрофильных частиц, образующихся при окислительной активации R_2S_3 , в реакциях с алкенами. В результате проведения микроэлектролиза трисульфидов в присутствии избытка алкена получена смесь моно- и дисульфидов различного строения (схема 3.35).



Известна реакция присоединения серосодержащих электрофильных частиц, образующихся при электроокислении диарилсульфида, к молекуле циклогексена, что позволяет получать наряду с моносulfидами, 1,2-бис-арил-тиопродукты [121]. На ЦВА-кривой окисления продуктов микроэлектролиза трисульфидов с алкенами зарегистрированы пики окисления в диапазоне потенциалов от $1,45$ до $1,90 \text{ В}$, отвечающие окислению смеси несимметричных ди- и моносulfидов. В результате проведения препаративного электролиза исследуемых трисульфидов ($1,85 \text{ В}$) с алкенами получен ряд серосодержащих продуктов (табл. 3.14).

Выходы и состав продуктов электролизов в условиях анодной активации R_2S_3 в присутствии алкенов (CH_2Cl_2 , 0,15 М $n-Bu_4NClO_4$, Pt-анод, $E = 1,85$ В, Ag/AgCl)

Трисульфид	Алкен	Выход продуктов реакции, %	
$(C_6H_5)_2S_3$	C_6H_{10}	$C_6H_{11}SSC_6H_5$	6,6
	C_5H_8	$C_5H_9SSC_6H_5$	7,8
$(C_6H_{11})_2S_3$	C_5H_8	$(C_6H_{11})_2S_2$	67,6
		$C_6H_{11}SC_5H_9$	12,4
		$C_6H_{11}SSC_5H_9$	4,5
			10,0
			3,0
	C_7H_{14}	Продукт полимеризации	78,8
		$C_6H_{11}SC_7H_{15}$	10,2
		$(C_6H_{11})_2S_2$	8,0
$(CH_3)_3S_3(C_3H_7)$	C_5H_8	$(C_3H_7)_2S_2$	7,8
		$CH_3SSC_3H_7$	3,8
		$C_5H_9SSCH_3$	9,9
		$C_5H_9SSC_3H_7$	10,6
			7,5
	C_7H_{14}	$(C_3H_7)_2S_2$	23,5
		$CH_3SSC_3H_7$	19,2
		$CH_3SC_7H_{15}$	5,1
		$C_3H_7SSC_7H_{15}$	3,3

Электролиз $(C_6H_5)_2S_3$ в присутствии избытка циклогексена (циклопентена) приводит к несимметричным дисульфидам: $C_6H_{11}SSC_6H_5$ и $C_5H_9SSC_6H_5$ с выходом 6,6 и 7,8 % соответственно. Невысокий выход продуктов присоединения по кратной связи обусловлен адсорбцией на поверхности рабочего электрода продуктов полимеризации. Окислительная активация смеси $(C_6H_{11})_2S_3$ с циклопентеном в аналогичных условиях способствует накоплению продуктов присоединения $C_6H_{11}S^+$ и $C_6H_{11}S_2^+$ к циклопентену. Выход несимметричного сульфида $C_6H_{11}SC_5H_9$ составил 12,4 %, содержание дисульфида $C_6H_{11}SSC_5H_9$ не превышает 4,5 %. Продукты присоединения двух видов сероцентрированных катионов по циклопентеновому кольцу представлены следующими соединениями: 1-циклогексил-2-(2-(циклогексилтио))

циклопентил)дисульфаном (3 %) и 1,2-бис(циклогексил-дисульфанил) циклопентаном (10 %). Однако наибольший выход наблюдается для $(C_6H_{11})_2S_2$ (67,6 %), что обусловлено превращением R_2S_3 в R_2S_2 в условиях электролиза.

Образование $C_6H_{11}SC_7H_{15}$ (10,2 %) происходит при анодной активации $(C_6H_{11})_2S_3$ в присутствии гептена-1 в результате электрофильного присоединения катиона $C_6H_{11}S^+$ к алкену. В то же время содержание $(C_6H_{11})_2S_2$ не превышает 7–8 %. Преобладающим продуктом электросинтеза является малорастворимый в CH_2Cl_2 серосодержащий продукт олигомеризации алкена (78,8 %), инициируемой катионом $C_6H_{11}SS^+$. Содержание серы в молекуле олигомера по данным рентгено-флуоресцентного анализа составляет 9,5 %, что соответствует формуле $(C_6H_{11}S_2)_2(C_7H_{14})_n$ ($n = 11$).

Следует отметить, что электролиз метилпропилтрисульфида в смеси с гептеном-1 не приводит к образованию полимерных продуктов. Основным направлением реакции является процесс превращения несимметричного $(CH_3)S_3(C_3H_7)$ в дисульфиды: $(C_3H_7)_2S_2$ (23,5 %) и $CH_3SSC_3H_7$ (19,2 %). Зафиксированы также продукты присоединения катионов CH_3S^+ и $C_3H_7SS^+$ к гептену-1: метилгептилсульфид (5,1 %), пропилгептилдисульфид (3,3 %). Электролиз $(CH_3)S_3(C_3H_7)$ в присутствии избытка циклопентена способствует образованию смеси несимметричных дисульфидов: метилциклопентилдисульфида (9,9 %), пропилциклопентилдисульфида (10,6 %) и 1,2-бис(метилтио)циклопентана (7,5 %). В данной реакции выход дисульфидов составил 7,8 % ($CH_3SSC_3H_7$) и 4,8 % ($(C_3H_7)_2S_2$). Возможность восстановления RS^+ до RS^{\bullet} на противоэлектроде в процессе препаративного электролиза в ячейке с неразделенными катодно-анодным пространством обуславливает возможность образования соответствующих дисульфидов.

Таким образом, электрохимическое окисление органических трисульфидов ($(C_6H_5)_2S_3$, $(C_6H_{11})_2S_3$, $(C_4H_9)_2S_3$, $(CH_3)S_3(C_3H_7)$) протекает необратимо по механизму ECE и приводит к генерированию катионов RS^+ и RSS^+ . Электрохимическое восстановление R_2S_3 является одноэлектронным процессом, в результате которого преимущественно генерируются RS -радикал и RSS -анион, который в присутствии уксусной кислоты образует органические гидродисульфиды $RSSH$. Наличие в реакционной среде алкенов способствует протеканию реакции электрофильного присоединения с получением несимметричных моносулфидов, а также обеспечивает прямое введение дисульфидного мостика в молекулу углеводорода без участия металлосодержащих катализаторов при комнатной температуре.

Список литературы

1. Steudel R. // Chem. Rev., 2002, 102, 11, 3905.
2. Bisen P. S., Emerald M. // Curr. Nutr. Food. Sci., 2016, 12, 190.
3. Vrudhula V. M., Mac Master J. F., Zhengong L., Kerr D. E., Senter P. D. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 359.
4. Mu Y., Nodwell M., Pace J. L., Shaw J. P., Judice J. K. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 735.
5. Jurkowska H., Wrobel M. // Amino Acids, 2008, 34, 231.
6. Filomeni G., Aquilano K., Rotilio G., Ciriolo M. R. // Cancer Res., 2003, 63, 5940.
7. Jacob C., Anwar A. // Physiol. Plant., 2008, 133, 469.
8. Lee B. C., Park B. H., Kim S. Y., Lee Y. J. // J. Cell. Biochem., 2011, 112, 118.
9. Zhao Y., Wang H., Xian M. // J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 15.
10. Pluth M. D., Bailey T. S., Hammers M. D., Hartle M. D., Henthorn H. A., Steiger A. K. // Synlett., 2015, 26, 2633.
11. Hartle M. D., Pluth M. D. // Chem. Soc. Rev., 2016, 45, 6108.
12. Li L., Rose P., Moore P. K. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2011, 51, 169.
13. Gangjee A., Zeng Y., Talreja T., McGuire J. J., Kisliuk R. L., Queener S. F. // J. Med. Chem., 2007, 50, 3046.
14. Ley S. V., Thomas A. W. // Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 5400.
15. Beletskaya I. P., Ananikov V. P. // Chem Rev., 2011, 111, 1596.
16. Zou L. H., Reball J., Mottweiler J., Bolm C. // Chem. Commun., 2012, 48, 11307.
17. Tang R. Y., Xie Y. X., Xie Y. L., Xiang J. N., Li J. H. // Chem. Commun., 2011, 47, 12867.
18. Zhao J., Fang H., Han J., Pan Y., Li G. // Adv. Synth. Catal., 2014, 356, 2719.
19. Groom M., Block E. Patent US № 8101802, 2012.
20. Gundermann K.-D., Humke K. In Methoden der Organischen Chemie // Klamann D., Stuttgart Ed.: Thieme. 1985, 11 (Teilband 1), P. 148.
21. Sinha P., Roy S. Patent US № 6555712, 2003.
22. Zhang D. D. // Antioxid. Redox Signal., 2010, 13, 1623.
23. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Абдулаева В. Ф. // Журн. общ. химии, 2015, 85, 697.
24. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Пашенко К. П. // Доклад АН, 2015, 465, 683.
25. Шинкарь Е. В., Швецова А. В., Сидики Д. Б., Берберова Н. Т. // Электрохимия, 2015, 51, 1182.
26. Le Guillanton G. // Sulfur Reports, 1992, 12, 405.
27. Паперная Л. К., Панова Г. М., Дерягина Э. Н., Воронков М. Г. // Журн. орг. химии, 1993, Т. 29, Вып. 11, С. 2238.
28. Дерягина Э. Н., Паперная Л. К., Воронков М. Г. // Журн. орг. химии, 1995, Т. 31, Вып. 4, С. 627.
29. Дерягина Э. Н., Паперная Л. К. // Журн. орг. химии, 1997, Т. 33, Вып. 8, С. 1189.
30. Байзера М. М., Лунда Х. Органическая электрохимия. М.: Химия, 1988, 1023 с. [Baizer M. M., Lund H. // Organicelectrochemistry. NewYork; MarcelDekker, 1983].
31. Paris J. // Electrochimica Acta, 1981, 26, 1823.

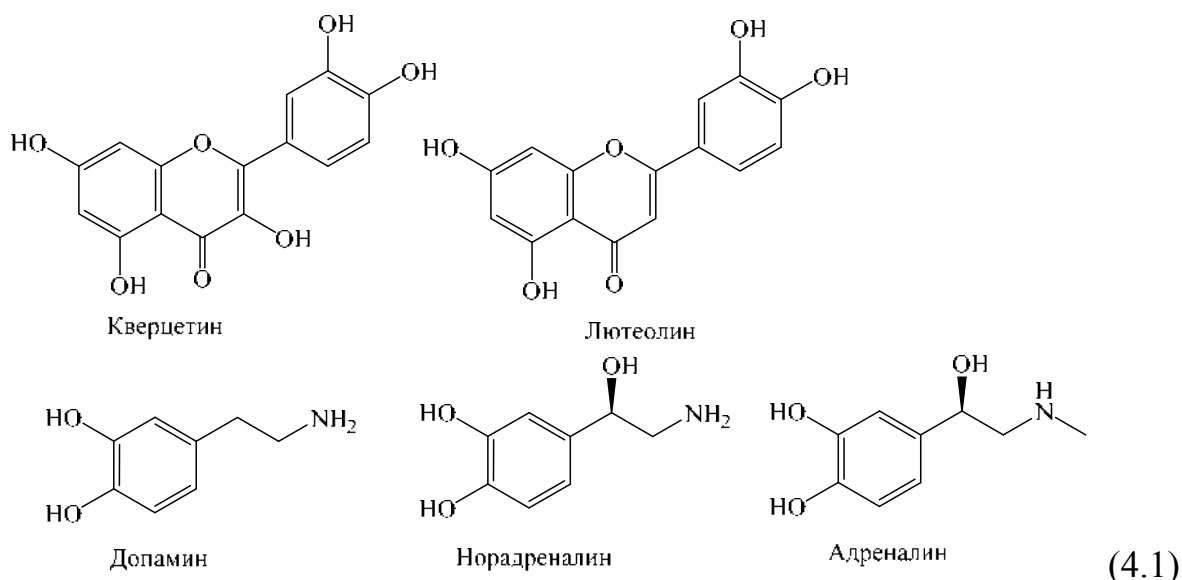
32. Levallain E., Gaillard F., Leghie P., Demortier A., Lelievre J. P. // J. Electroanal. Chem., 1997, 420, 167.
33. Han D-H., Kim B-S., Choi S-J., Jung Y., Kwak J., Park S-M. // J. Electroanal. Soc., 2004, 151, 283.
34. Летичевская Н. Н., Шинкарь Е. В., Берберова Н. Т., Охлобыстин О. Ю. // Журн. общ. химии, 1996, 66, 1785.
35. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Фоменко А. И., Осипова В. П., Маняшин А. О., Зиньков Ф. Е. // Изв. вузов. Сер.: Химия и хим. технология, 2003, 46, 74.
36. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Васильева Е. А., Кабылова Р. Х. Патент РФ № 2516480, 2014.
37. Bosser G., Paris J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1992, 2057.
38. Robert J., Anouti M., Paris J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 1997, 473.
39. Ahrika A., Robert M. A., Paris J. // Acta Chemica Scandinavica, 1999, 53, 513.
40. Ниязимбетов М. Е., Лисих Л. И., Конюшкин Л. Д., Литвинов В. П., Петросян В. А. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия, 1992, 41, 2539.
41. Le Guillanton G., Do Q. T., Ellothmani D. // J. Electrochem. Soc., 1996, 143, 223.
42. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Швецова А. В., Седики А. Б., Кузьмин В. В. Патент РФ № 2614151, Б. И. 2017. № 9.
43. Francke R., Little R. D. // Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 2492.
44. Берберова Н. Т., Смолянинов И. В., Шинкарь Е. В., Кузьмин В. В., Швецова А. В., Седики А. Б. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия, 2018, 67, 108.
45. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия, 2000, 49, 1182.
46. Robert J., Anouti M., Abarbri M., Paris J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1997, 9, 1759.
47. Bianco C. L., Chavez T. A., Sosa V., Saund S. S., Nhu Nguyen N. Q., Tantillo D. J., Ichimura A. S., Toscano J. P., Fukuto J. M. // Free Rad. Biol. Med., 2016, 101, 20.
48. Bailey T. S., Zakharov L. N., Pluth M. D. // J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 10573.
49. Gitkis A., Becker J. Y. // J. Electroanal. Chem., 2006, 593, 29.
50. Kokorekin V. A., Yaubasarova R. R., Neverov S. V., Petrosyan V. A. // Mendeleev Commun., 2016, 26, 413.
51. Gitkis A., Becker J. Y. // Electrochimica Acta, 2010, 55, 5854.
52. Kunugi A., Kuwamura K., Inoue M., Kawamura Y., Abe K. // Electrochimica Acta, 1996, 41, 1987.
53. Izumi I., Yasuzawa M., Kunugi A. // Electrochemistry, 2006, 74, 691.
54. Jiang Y. Y., Liang S., Zeng C-C., Hua L-M., Sun B-G. // Green Chem., 2016, 18, 6311.
55. Liu K., Song C., Lei A. // Org. Biomol. Chem., 2018, 16, 2375.
56. Chen C., Niu P., Shen Z., Li M. // J Electrochem Soc., 2018, 165, G67.
57. Barata-Vallejo S., Ferreri C., Golding B. T., Chatgililoglu C. // Org Lett., 2018, 20, 4290.
58. Lund H., Hammerich O. // Organic Electrochemistry: Fourth edition Revised and Expanded, Marcel Dekker Inc, (2001), New York, USA.
59. Huang P., Wang P., Tang S., Fu Z., Lei A. // Angew ChemInt Ed Engl., 2018, 57, 8115.
60. Zhang J-R., Liao Y-Y., Deng J-C., Feng K-Y., Zhang M., Ning Y-Y., Lin Z-Y., Tang R-Y. // Chem Commun., 2017, 53, 7784.
61. Bailey T. S., Pluth M. D. // Free Radic Biol Med., 2015, 89, 662.
62. Kertmen A., Lach S., Rachon J., Witt D. // Synthesis, 2009, 1459.

63. Chauvin J-P. R., Grisser M., Pratt D. A. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, 6484.
64. Berberova N. T., Smolyaninov I. V., Shinkar' E. V., Burmistrova D. A., Andzhigaeva V. V., Sultanova M. U. // *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2019, 14, 531.
65. Магдесиева Т. В., Бутин К. П. // *Успехи химии*, 2002, 71, 255.
66. Огибин Ю. Н., Элинсон М. Н., Никишин Г. И. // *Успехи химии*, 2009, 78, 99.
67. Бутин К. П., Белоглазкина Е. К., Зык Н. В. // *Успехи химии*, 2005, 74, 585.
68. Магдесиева Т. В. *Электрохимия органических соединений в начале XXI века* / под ред. В. П. Гулятья, А. Г. Кривенко, А. П. Томилова. М.: Компания «Спутник+», 2008, 147.
69. Будникова Ю. Г. // *Успехи химии*, 2002, 71, 126.
70. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Охлобыстин А. О. Вовлечение сероводорода, тиолов и полисульфанов в синтез органических соединений серы: монография. Ростов н/Д.: ЮНЦ РАН, 2009. 256 с.
71. Охлобыстин А. О., Охлобыстина А. В., Шинкарь Е. В., Берберова Н. Т., Еременко И. Л. // *Докл. Акад. наук*, 2010, 435, 1.
72. Steckhan E. // *Top. Curr. Chem.*, 1987, 142, 1.
73. Steckhan E. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 683.
74. Смолянинов И. В., Охлобыстин А. О., Поддельский А. И., Берберова Н. Т., Еременко И. Л. // *Координацион. химия*, 2011, 36 (1), 14.
75. Охлобыстин А. О., Смолянинов И. В., Охлобыстина А. В., Берберова Н. Т., Колдаева Ю. Ю., Абдулаева В. Ф. // *Координацион. химия*, 2013, 39 (1), 36.
76. Берберова Н. Т., Шинкарь Е. В., Смолянинов И. В., Охлобыстина А. В. Сероводород и алкантиолы в синтезе биологически активных органических производных серы: монография. Ростов н/Д.: Изд-во ЮНЦ РАН, 2016, 260 с.
77. Feng M., Tang B., Liang S. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, 16(11), 1200.
78. Parcell S. // *Altern. Med. Rev.*, 2002, 7(1), 22.
79. Hayashida R., Kondo K., Morita S., Unno K., Shintani S., Shimizu Y., Calvert J. W., Shibata R., Murohara T. // *Circulation Journal*, 2017, 81 (6), 870.
80. Marwan Al-Nimer S. M. // *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 2017, 16 (1), 1.
81. St-Gelais A., Legault J., Mshvildadze V., Pichette A. // *Journal Nat. Prod.*, 2015, 78 (8), 1904.
82. Gu X., Zhu Y. Z. // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2011, 4 (1), 123.
83. Cerella C., Dicato M., Jacob C., Diederich M. // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2011, 11(3), 267.
84. Pluth M. D., Bailey T. S., Hammers M. D., Hartle M. D., Henthorn H. A., Steiger A. K. // *Synlett*, 2015, 26 (19), 2633.
85. Hosgood S. A., Nicholson M. L. // *British Journal of Surgery*, 2010, 97 (2), 202.
86. Misak A., Grman M., Bacova Z. B., Rezuchova I., Hudecova S., Ondriasova E., Krizanova O., Brezova V., Chovanec M., Ondrias K. // *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*, 2018, 76 (1), 136.
87. Kang J., Xu S., Radford M. N., Zhang W., Kelly S. S., Day J. J., Xian M. // *Angewandte-Chemie – International Edition*, 2018, 57 (20), 5893.
88. Kovács S., Novák S. // *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, 9, 711.
89. Singh G., Nakade P. G., Mishra P., Jha P., Sen S., Mondal U. // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2016, 411, 78.

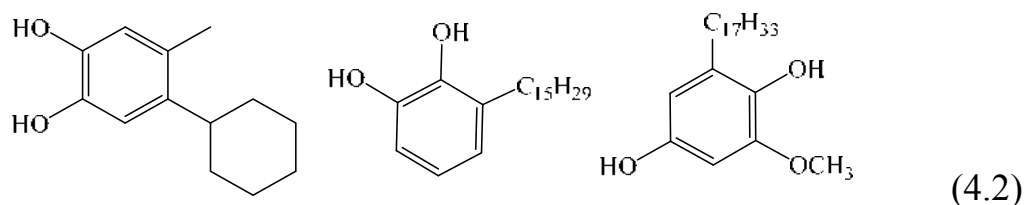
90. Yu B., Diao Z.-F., Liu A.-H., Han X., Li B., He L.-N., Liu X.-M. // *Current Organic Synthesis*, 2014, 11 (1), 156.
91. Guo S., He W., Xiang J., Yuan Ya. // *Tetrahedron Letters*, 2015, 56 (17), 2159.
92. Zhao J., Fang H., Song R., Zhou J., Han J. and Pan Y. // *Chem. Commun.*, 2015, 51 (3), 599.
93. Guo S., He W., Xiang J., Yuan Ya. // *Chem. Commun.*, 2014, 50, 8578.
94. Saravanan P., Anbarasan P. // *Org. Lett.*, 2014, 16 (3), 848.
95. Mishra P., Kumari S., Sen S. // *Journal of Molecular Liquids*, 2018, 271, 580.
96. Моисеев И. И. // *Успехи химии*, 2013, 82, 616.
97. Shinkar' E. V., Kudryavtsev D. A., Pashchenko K. P., Berberova N. T., Okhlobystina A. V. // *Mendeleev Commun.*, 2017, 27, 1.
98. Vo C. D., Kilcher G., Tirelli N. // *Macromol. Rapid Commun.*, 2009, 30, 299.
99. Wu D., Hu Q., Zhu Y. // *Front. Med.*, 2016, 10, 18.
100. Saidu N. E. B., Valente S., Bana E., Kirsch G., Bagrel D., Montenarh M. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 1584.
101. Putnik P., Gabrić D., Roohinejad S., Barba F. J., Granato D., Mallikarjunan K., Lorenzo J. M., Kovačevića D. B. // *Food Chem.*, 2019, 276, 680.
102. An H., Zhu J., Wang X., Xu X. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 4826.
103. Fukao T., Hosono T., Misawa S., Seki T., Ariga T. // *Food Chem. Toxicol.*, 2004, 42, 743.
104. Cerda M. M., Zhao Y., Pluth M. D. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140, 12574.
105. Sochor J., Dobes J., Krystofova O., Ruttkay-Nedecky B., Babula P., Pohanka M., Jurikova T., Zitka O., Adam V., Klejdus B., Kizek R. // *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2013, 8, 8464.
106. Tang S., Liu Y., Lei A. // *Chem*, 2018, 4, 27.
107. Yuan Y., Yu Y., Qiao J., Liu P., Yu B., Zhang W., Liu H., He M., Huang Z., Lei A. // *Chem. Comm.*, 2018, 54, 11471.
108. Wang Y., Deng L., Mei H., Du B., Han J., Pan Y. // *Green Chem.*, 2018, 20, 3444.
109. Lund O., Hammerich O. // *Organic electrochemistry*, Taylor & Francis Group, 2016, 1736.
110. Do Q. T., Elothmani D., Simonet J., Guillanton G. L. // *Electrochim. Acta*, 2005, 50, 4792.
111. Manmode S., Matsumoto K., Nokami T., Itoh T. // *Asian J. Org. Chem.*, 2018, 7, 1719.
112. Manmode S., Kato M., Ichiyanagi T., Nokami T., Itoh T. // *Asian J. Org. Chem.*, 2018, 7, 1802.
113. Mandal B., Basu B. // *RSC Adv.*, 2014, 4, 13854.
114. Glass R. S., Jouikov V. V., Bojkova N. V. // *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 4440.
115. Matsumoto K., Suga S., Yoshida J. // *J. Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 2586.
116. Banerji A., Kalena G. P. // *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 3003.
117. Derbesy G., Harpp D. N. // *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 30, 5381.
118. Zysman-Colman E., Harpp D. N. // *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 2487.
119. Soleiman-Beigi M., Mohammadi F. // *J. Sulfur Chem.*, 2017, 38, 134.
120. Xu S., Wang Y., Radford M. N., Ferrell A. J., Xian M. // *Org. Lett.*, 2018, 20, 465.
121. Lam K., Geiger W. E. // *J. Org. Chem.*, 2013, 78 (16), 8020.

4. ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СУЛЬФИДНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Пирокатехиновый фрагмент встречается в структуре физиологически активных соединений, включая флавоноиды, амины, алкалоиды (схема 4.1).



Известно, что пирокатехины и гидрохиноны, с одной стороны, являются ингибиторами свободнорадикальных процессов [1, 2], а с другой – выступают в роли генераторов активных форм кислорода (АФК – супероксид анион-радикал, пероксид водорода). Пирокатехины, содержащие гидрофобные органические группы, оказывают антипролиферативное действие на серии раковых клеток, проявляют цитотоксичность и обеспечивают антибактериальный эффект [3–5] (схема 4.2).

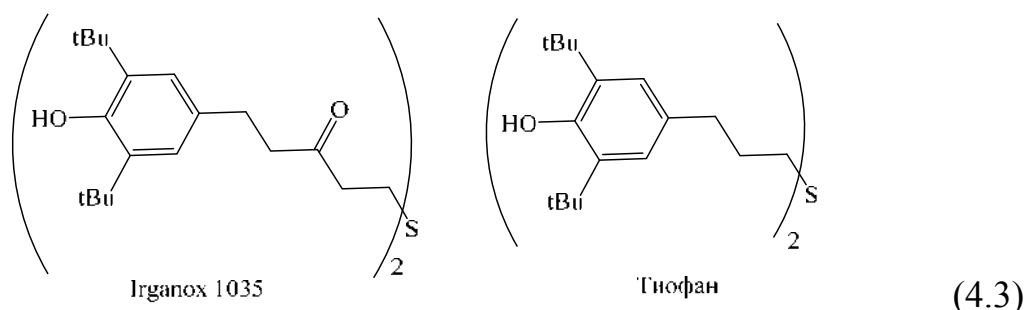


Гидрохиноны сходного строения являются источниками АФК и потенциальными цитостатиками [6].

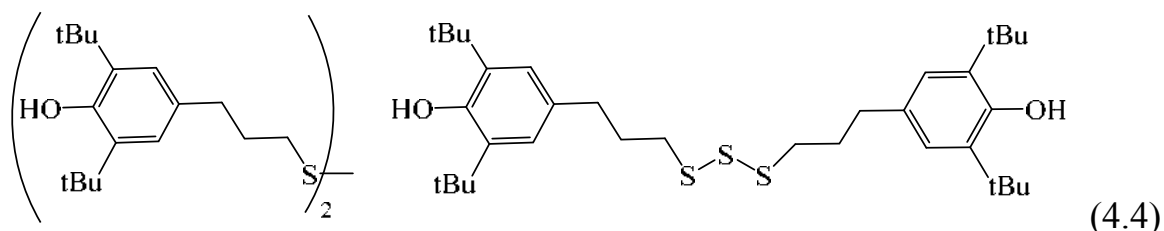
Сульфиды относят к антиоксидантам, участвующим в процессе деструкции гидропероксидов без образования радикальных частиц [7]. Тиоэфиры преобладают в структуре биологически активных соединений, фармацевти-

ческих препаратов [8]. Сульфиды, содержащие ароматические группы, являются подходящими строительными блоками для синтеза потенциальных лекарственных препаратов [9], органических материалов и полимеров [10].

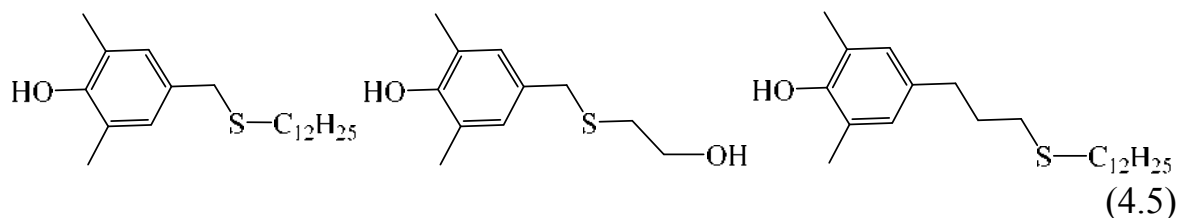
Введение атомов халькогенов (S, Se, Te) в структуру фенольных антиоксидантов способствует расширению диапазона редокс-свойств соединений и возникновению множественного механизма антиоксидантного действия, включая первичную, вторичную антиоксидантную активность, антирадикальные свойства, хелатирующую способность. Вещество Irganox 1035 – полифункциональный антиоксидант, обладающий способностью к обрыву цепных радикальных реакций за счет фенольных фрагментов, а также играющий роль деструктора пероксидов (схема 4.3). Близкий по структуре аналог – тиофан также проявляет выраженную антиоксидантную активность [11, 12].



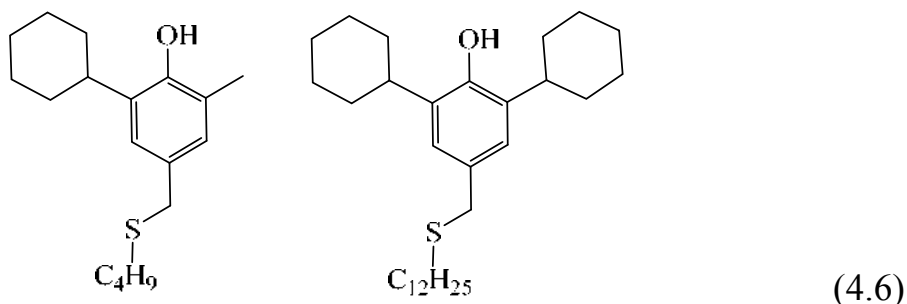
Модификация подобного рода полифункциональных соединений может происходить по нескольким направлениям: наращивание полисульфидной цепи, получение несимметричных тиоэфиров, варьирование углеводородных групп в фенольном фрагменте, изменение состояния окисления атома серы, замена атома серы на селен. Обнаружено, что ди- и трисульфиды, содержащие фенольные фрагменты, являются эффективными ингибиторами аутоокисления липидов [13] (схема 4.4).



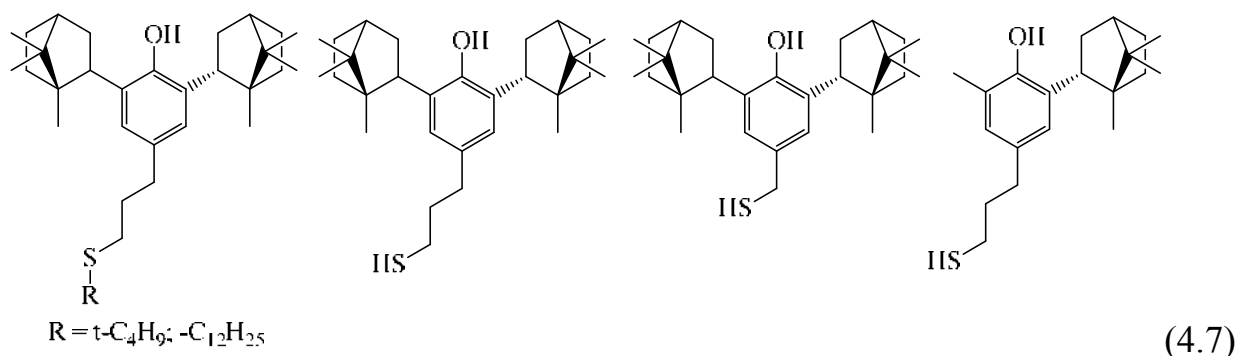
Несимметричные тиоэфиры на основе 4-тиоалкил-2,6-диметилфенола характеризуются выраженным антиоксидантным эффектом, не проявляют генотоксичность и мутагенные свойства [14] (схема 4.5).



Обнаружено, что 4-тиоалкилфенолы с метильными и циклогексильными группами, находящимися в *орто*-положении по отношению к гидроксилу фенольного кольца, являются эффективными ингибиторами аутоокисления минеральных масел [15] (схема 4.6).

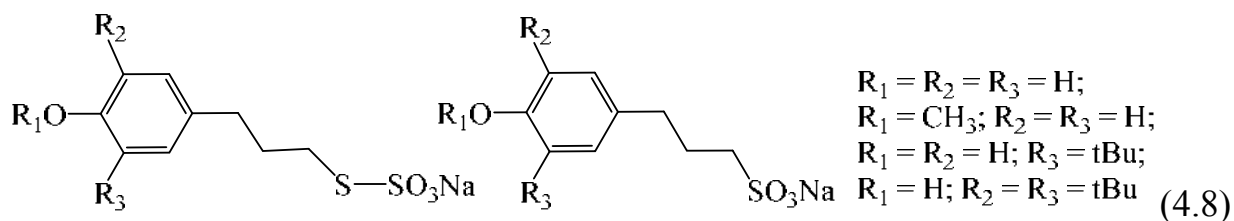


Недавно были получены изоборнилфенолы, в *пара*-положении которых находятся различные серосодержащие группы [16] (схема 4.7).

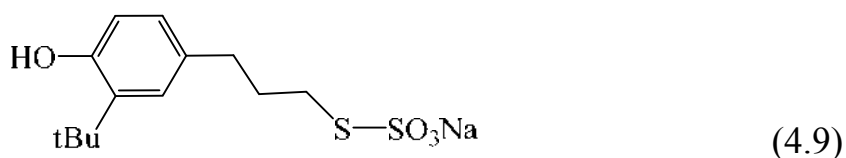


Исследования антиоксидантных свойств на примере ряда модельных реакций показали, что наибольшую активность проявляют фенольные производные с дополнительной тиольной группой. Число терпеновых заместителей в ароматическом кольце и длина мостикового углеводородного спейсера оказывают влияние на проявляемый антиоксидантный эффект.

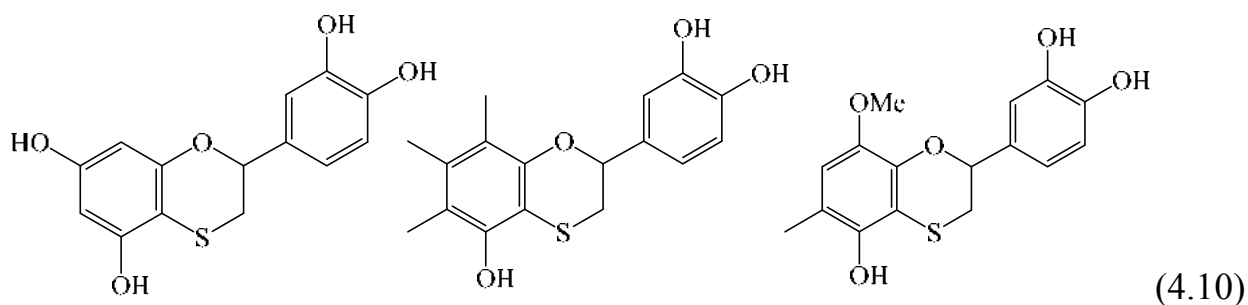
Замена 4-алкилтиогруппы на S-алкилтиосульфатную и S-алкилсульфонатную привела к получению серии замещенных фенолов, обладающих широким спектром действия (схема 4.8). Данные соединения способны ингибировать процесс ПОЛ и проявлять противовоспалительную и антиоксидантную активность [17–19].



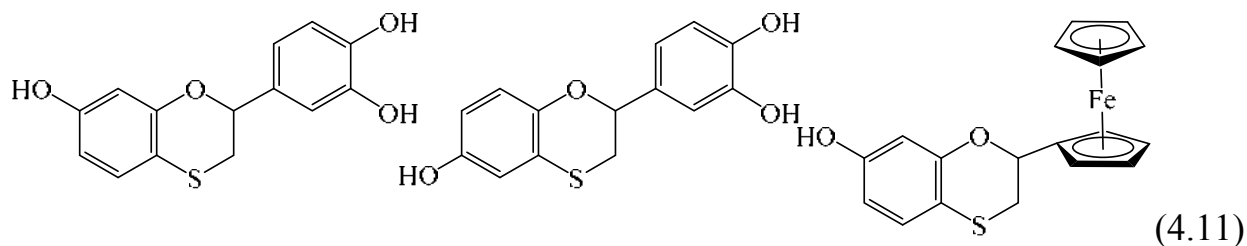
Для вышеуказанных соединений получены аналоги (S-(3-гидроксиарилпропил) тиосульфаты и [3(гидроксиарил)пропил]-1-сульфонаты натрия), содержащие гидрофобные циклогексильные и *трет*-бутильные группы в положениях 3,5-фенольного кольца. Обнаружено, что синтезированные антиоксиданты эффективно нейтрализуют липопероксидные радикалы [20]. В ряду изученных фенольных антиоксидантов выявлено водорастворимое соединение – лидер (ТС-13), обладающее выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активностью на различных моделях *in vitro*, *in vivo* [21–23] (схема 4.9). Сочетание данного фенольного антиоксиданта с известными противоопухолевыми агентами увеличивает их активность [24].



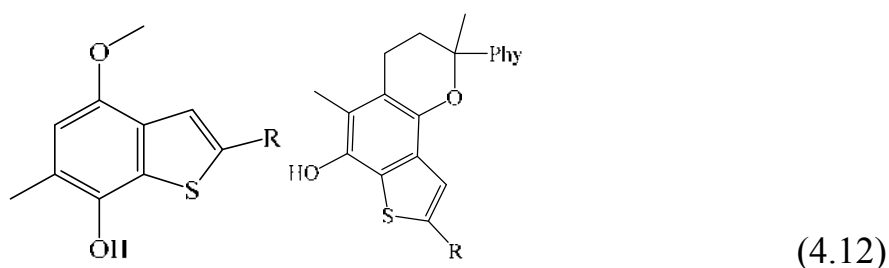
Синтетические производные флавоноидов – 4-тиафлаваны спирокатехиновыми фрагментами (схема 4.10). Данные о константах скорости реакции с пероксильными радикалами и энергия диссоциации связи О-Н этих соединений сопоставимы с данными, полученными для витамина Е [25].



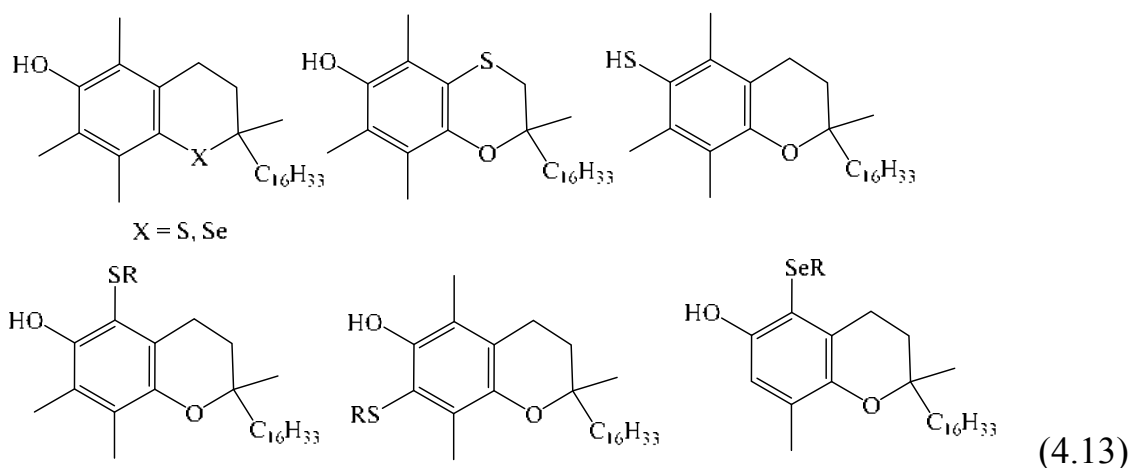
Модификация тиафлаванового фрагмента может достигаться путем введения редокс-активных фенольных и пирокатехиновых групп, а также ферrocенильного фрагмента [26], который сочетает в себе ряд свойств: высокую липофильность; наличие циклопентдиенильных колец, являющихся биоизостерами фенильных групп; редокс-активность; цитотоксичность в окисленном состоянии; способность генерировать активные формы кислорода [27] (схема 4.11).



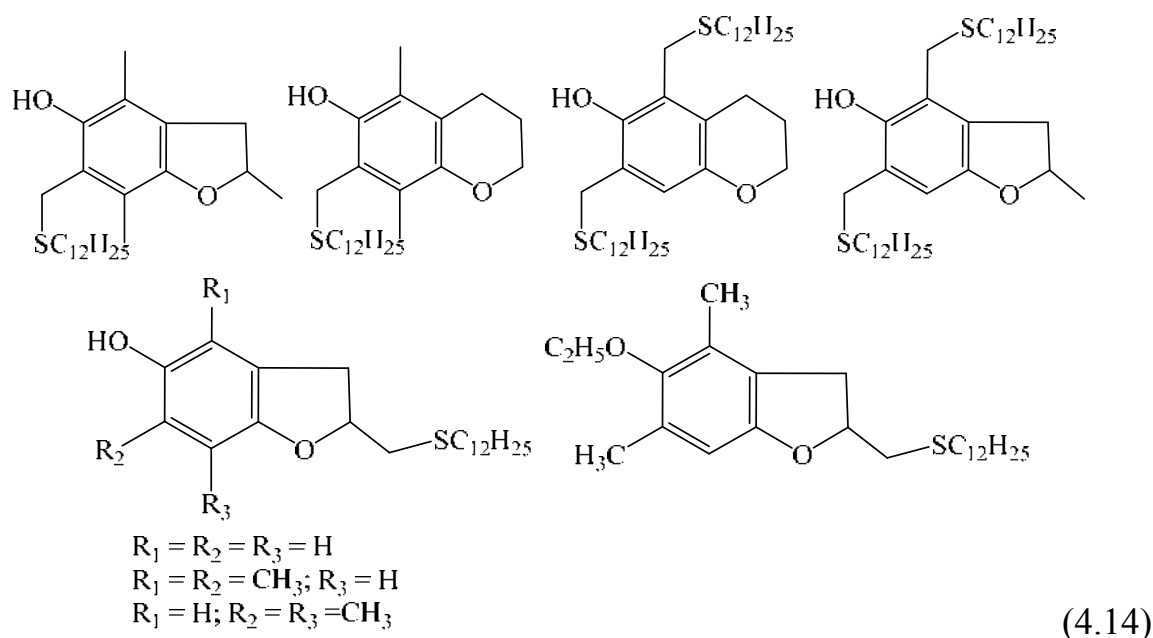
Особое внимание исследователей привлекают серосодержащие синтетические аналоги витамина Е, особенностью которых является возможность образования нековалентных взаимодействий сера – кислород, стабилизирующих генерируемые в радикальных реакциях феноксильные радикалы [28] (схема 4.12).



Для повышения антиоксидантной емкости токоферолов их модификация ведется путем замены атома кислорода на серу, селен или введением алкилтио-, алкилселеногрупп [29] (схема 4.13).

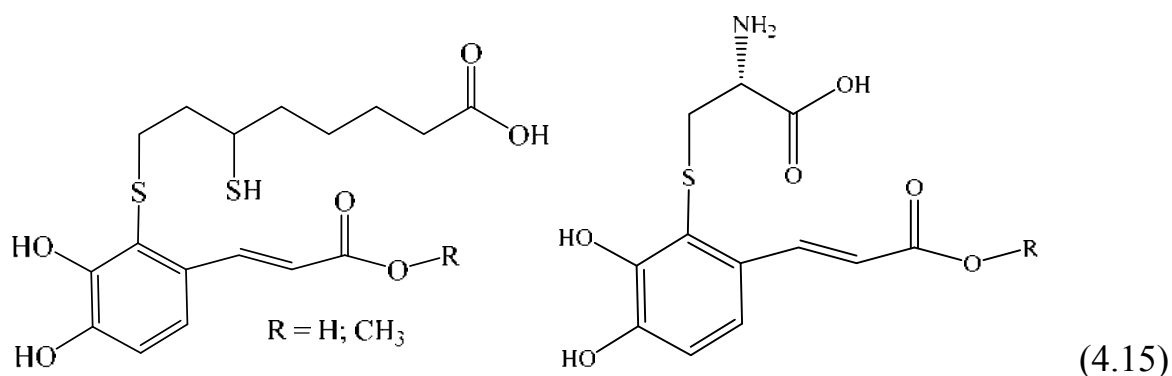


Группой исследователей под руководством А. Е. Просенко и Н. В. Кандалицевой были синтезированы алкилтио-замещенные аналоги витамина Е (схема 4.14) и на примере реакции аутоокисления метилолеата показана их антиоксидантная активность [30–32].



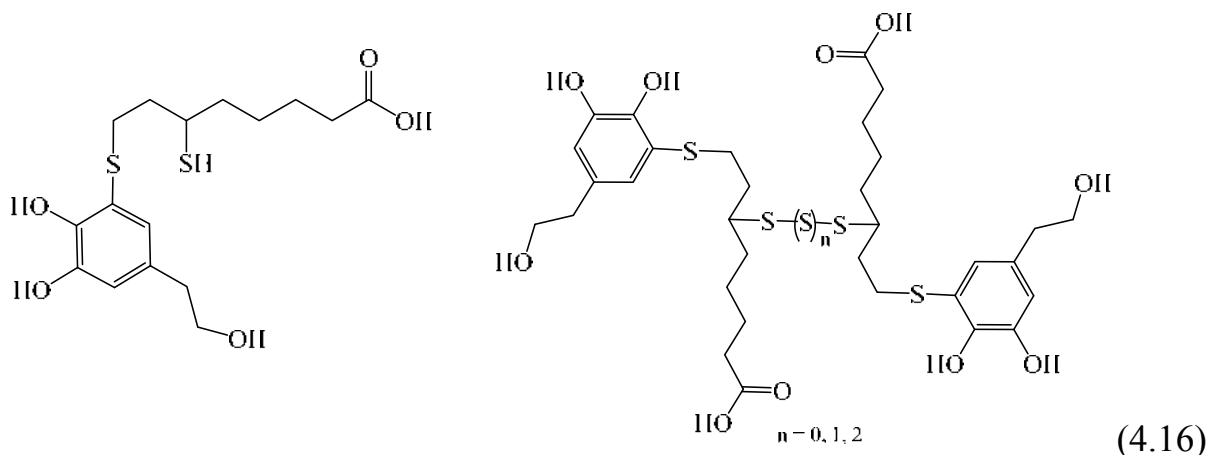
Большинство антиоксидантов являются электрохимически активными соединениями, поэтому введение дополнительного редокс-центра в виде тиоэфирной группы приводит к росту числа доступных редокс-состояний. Сульфиды при окислении образуют сульфоксиды, сульфоны, что способствует увеличению их биологической активности [33].

В последнее время особый интерес вызывают антиоксиданты, сочетающие несколько биологически активных фрагментов. Ярким примером служат производные кофеиновой кислоты, объединяющие фрагменты дигидролипоевой кислоты или цистеина [34] (схема 4.15).



Соединения на основе дигидролипоевой кислоты являются эффективными ингибиторами тирозингидролазы, допаоксидазы и тирозиназы [35, 36].

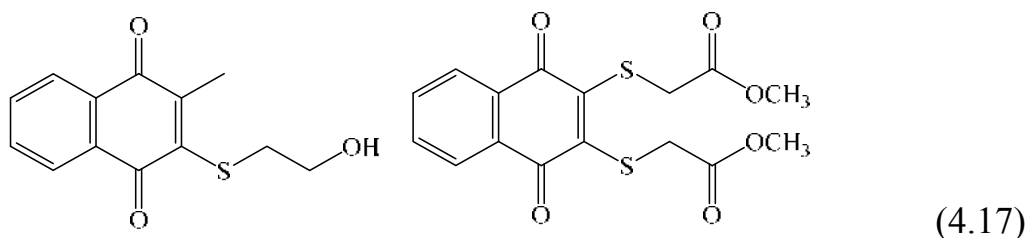
Синтезированы близкие по строению производные гидрокситирозола при взаимодействии с дигидролипоевой кислотой. 5-*S*-липоилгидрокситирозол проявляет выраженную антирадикальную активность по отношению к пероксильным радикалам [37]. В присутствии серы получены и охарактеризованы ди-, три- и тетрасульфиды (схема 4.16).



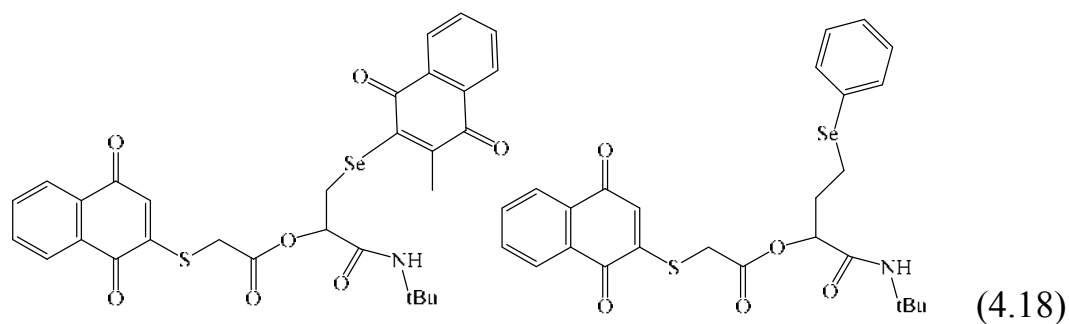
Серосодержащие производные гидрокситирозола обладают повышенной антиоксидантной емкостью, являются более эффективными перехватчиками дифенилпикрилгидразильного радикала (ДФПГ) по сравнению с троллоном. Вещества эффективно нейтрализуют гидроксильные радикалы, образующиеся в реакции Фентона, оказывают протекторное влияние в клетках против активных форм кислорода и значительно превышают активность исходного гидрокситирозола [38]. Кроме того, 5-*S*-липоилгидрокситирозол является хелатором ионов тяжелых металлов и ему свойственен цитопротекторный эффект, что было показано на примере взаимодействия с сулемой [39].

4.1. Серосодержащие хиноидные соединения

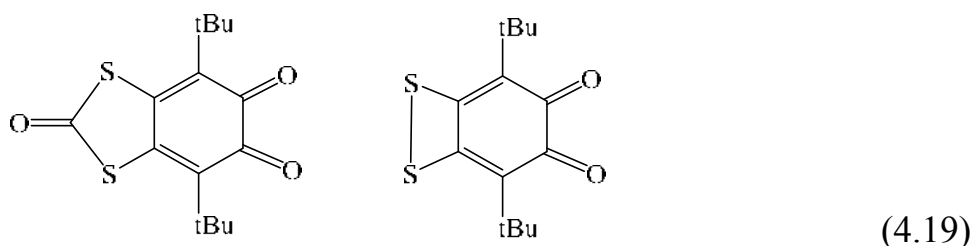
Фенолы, пирокатехины, гидрохиноны, будучи редокс-активными соединениями, участвуют в реакциях переноса электрона, образуя окисленные формы. Окисленные формы пирокатехинов (гидрохинонов), содержащие тиогруппы, *o*- и *p*-бензохиноны, также обладают выраженной биологической активностью. Тиоэфиры на основе нафтохинонов проявляют CDC25 фосфатазную ингибирующую активность [40] (схема 4.17).



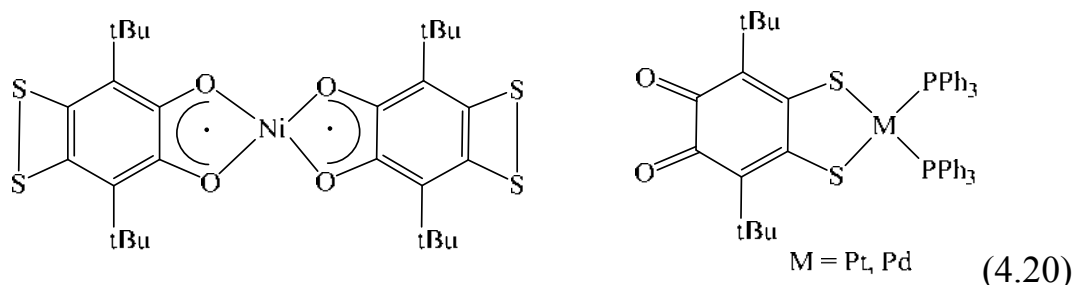
На серии раковых клеток показано, что халькоген содержащие хиноны (схема 4.18) индуцируют апоптоз раковых клеток, опосредованный генерацией активных форм кислорода, снижением концентрации глутатиона и протеканием окислительного стресса [41].



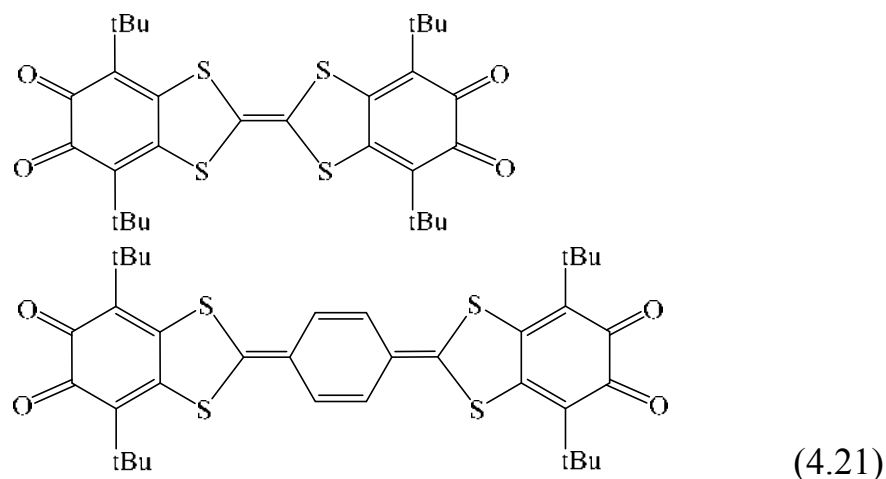
Серосодержащие *o*-бензохиноны привлекают внимание исследователей ввиду возможности хелатирования ионов переходных металлов и создания комплексов, обладающих необычными свойствами [42]. Наличие дополнительного редокс-центра позволяет не только генерировать в электрохимических условиях одно- и двухэлектронно восстановленные формы соединений, но и фиксировать катион-радикалы при одноэлектронном окислении. Пространственно-затрудненный *o*-хинон, аннелированный дитиетным циклом, является бифункциональным лигандом, сочетающим в своей структуре два халькогеновых редокс-активных координационных центра: диоксоленовый и дитиолоновый [43] (схема 4.19).



На примере комплексов никеля, платины и палладия было показано (схема 4.20), что данный *o*-хинон может образовывать комплексы различного строения, в которых задействованы диоксоленовый или дитиолоновый координационные сайты [44, 45].

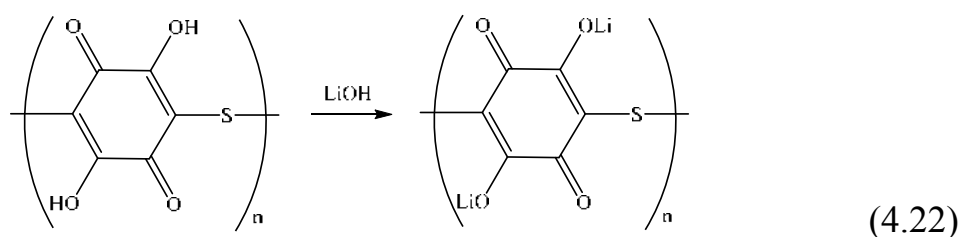


Введение тетратиафульваленового или расширенного *n*-фенилен тетратиафульваленового мостикового фрагмента, взаимодействующего непосредственно с двумя *o*-хиноновыми группами, приводит к созданию лигандов, содержащих донор-акцептор-донорную триаду (схема 4.21).

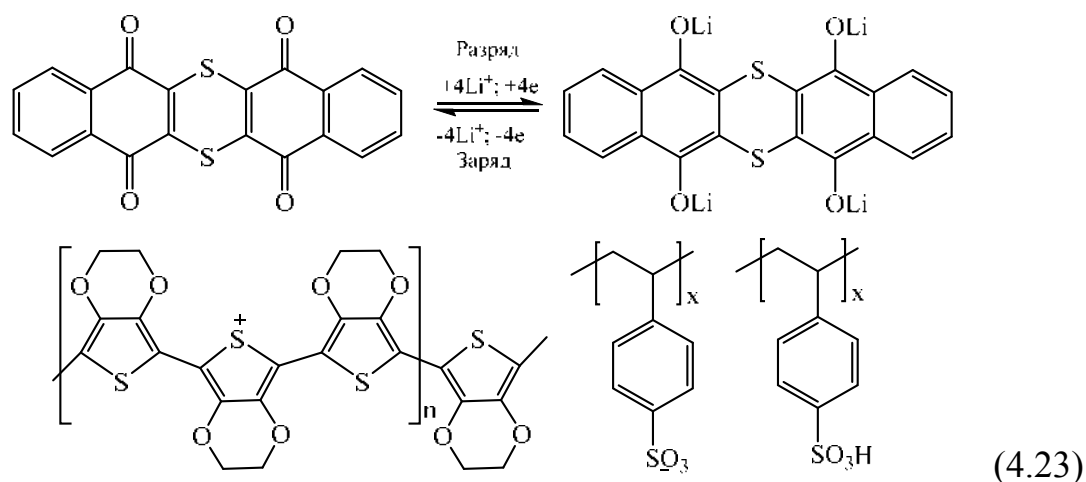


Подобного рода соединения выступают в качестве основы для построения линейных, 2D или 3D молекулярных ансамблей и рассматриваются в качестве строительных блоков для создания молекулярных устройств [46–49].

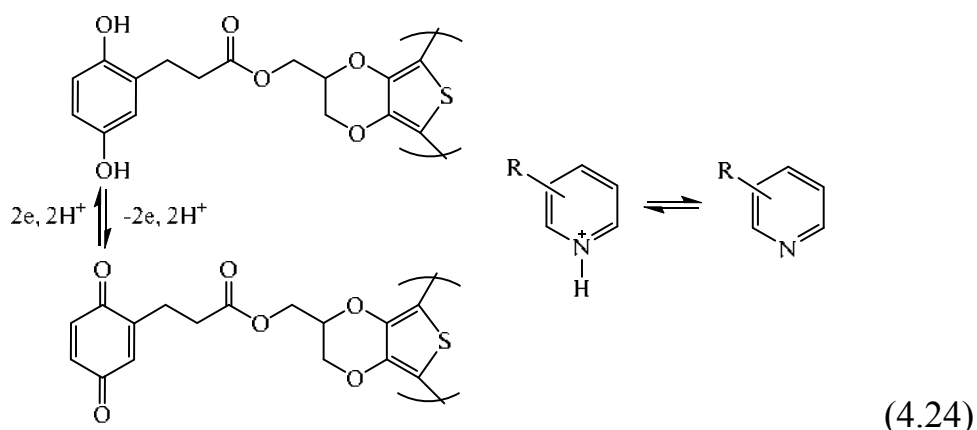
Хиноны представляют собой особый класс соединений, используемых при разработке систем для хранения электрохимической энергии и создания органических электродных материалов [50, 51]. При создании литий-, натрий-ионных аккумуляторных катодов часто применяются хиноны различного строения [52]. Серосодержащие хиноны широко используются в качестве основы для создания литий-ионных батарей [53] (схема 4.22).



Серосодержащие гетероциклические хиноны (схема 4.23) широко используются как катоды в комбинации с проводящим полимером на основе тиюфена, выступающего в роли многофункционального связующего для перезаряжаемых литий-ионных батарей [54].



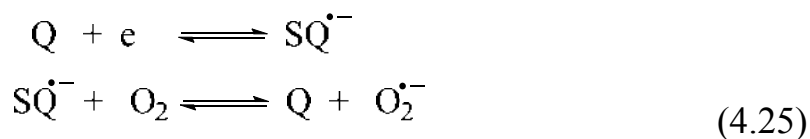
Сочетание редокс-активного хинонового фрагмента с серосодержащим проводящим редокс-полимером позволило получить полностью органическую батарею (схема 4.24).



Двехиноновые группы, объединенные редокс-полимером, были использованы в качестве положительного и отрицательного электродных материалов при сборке протонной батареи с использованием полужидкой смеси органических кислот и оснований в качестве электролита, обладающего свойствами ионной жидкости [55].

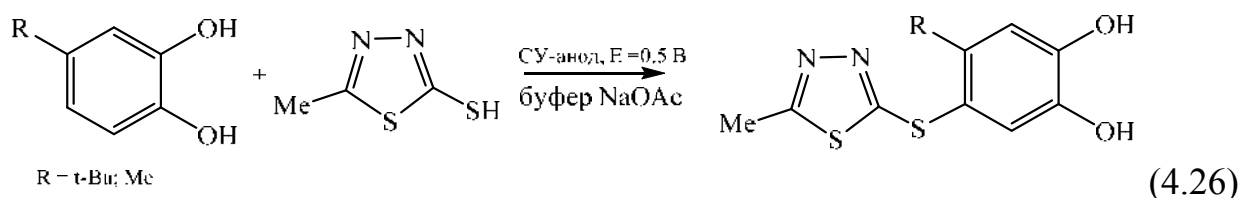
4.2. Электросинтез биологически активных тиозэфиров

Электрохимические методы являются общепризнанными для изучения свойств и создания редокс-модулирующих агентов [56, 57] и рассматриваются в качестве полезного инструментария для моделирования различных биологических (метаболических) редокс-реакций [58, 59]. Электрохимические подходы позволяют не только оценить потенциальную антирадикальную активность [60, 61], но и объяснить возможный механизм действия исследуемых соединений [62, 63]. В присутствии кислорода циклические редокс-превращения пирокатехин/*o*-семихинон (SQ) /*o*-бензохинон (Q) обуславливают анти/прооксидантную активность данной редокс-пары ввиду возможности генерации супероксид анион-радикала [64] (схема 4.25).

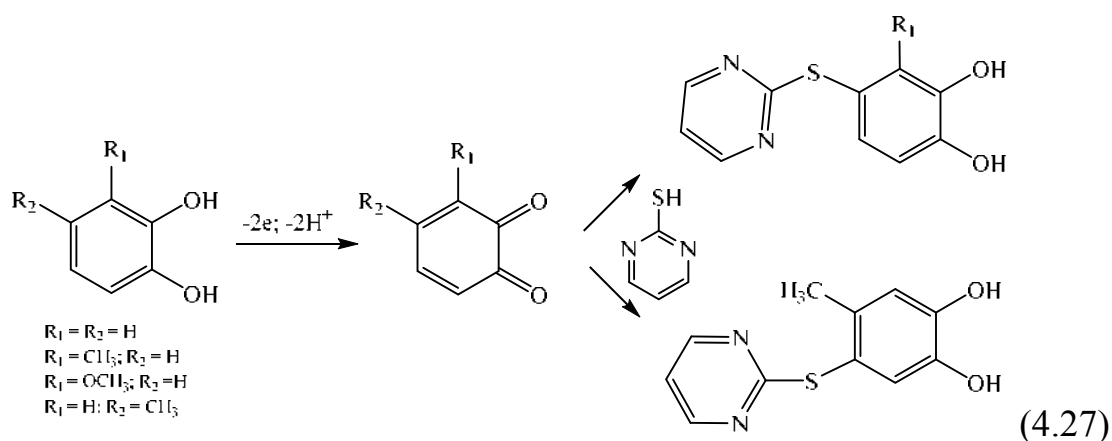


Тиозэферы, содержащие пирокатехиновый/*o*-бензохиноновый фрагменты, являются объектом особого внимания ввиду возможности варьирования

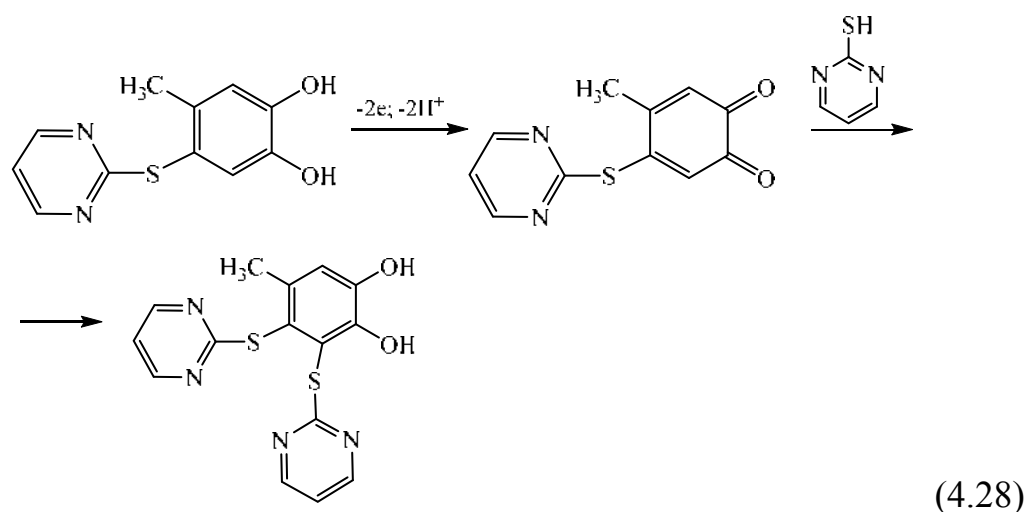
их редокс-свойств путем сочетания различных дополнительных редокс-групп в пределах одного соединения. Существует несколько основных способов получения подобного рода соединений. Электросинтез пирокатехин тиоэфиров преобладает среди наиболее часто используемых методов. Анодная активация пирокатехинов в присутствии 5-метил-2-меркапто-1,3,4-тиадиазола приводит к образованию продуктов функционализации пирокатехина с выходом до 92 % [65, 66] (схема 4.26).



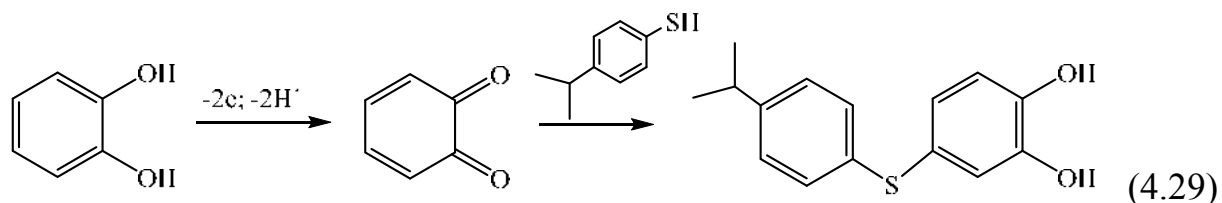
Электроокисление пирокатехинов при наличии нуклеофильного агента – 2-меркаптопиримидина в водной среде приводит к реакциям нуклеофильного присоединения тиола к электрогенерированному *o*-хинону с первоначальным образованием монозамещенных пирокатехинов [67] (схема 4.27).



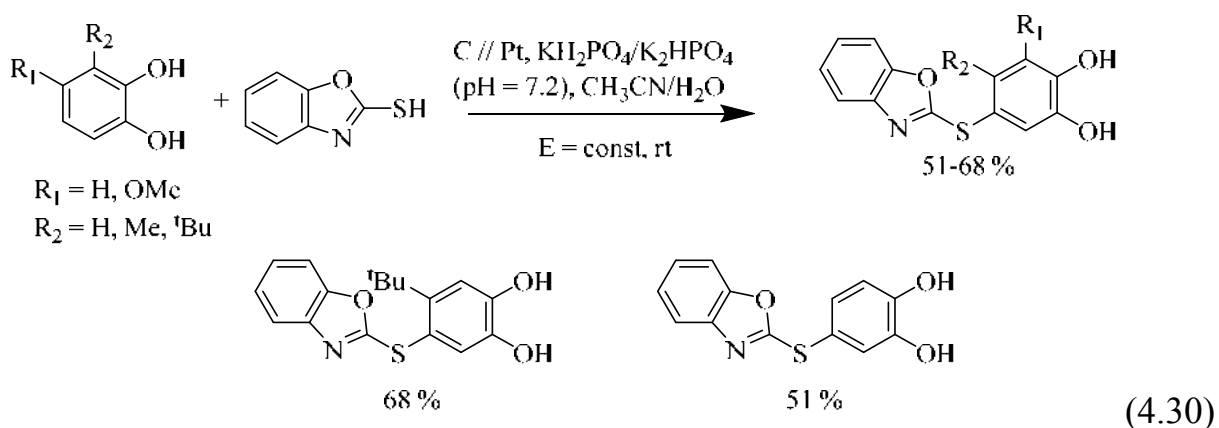
Дальнейшее протекание реакции электроокисления полупродуктов способствует накоплению дизамещенных пирокатехинов (схема 4.28).



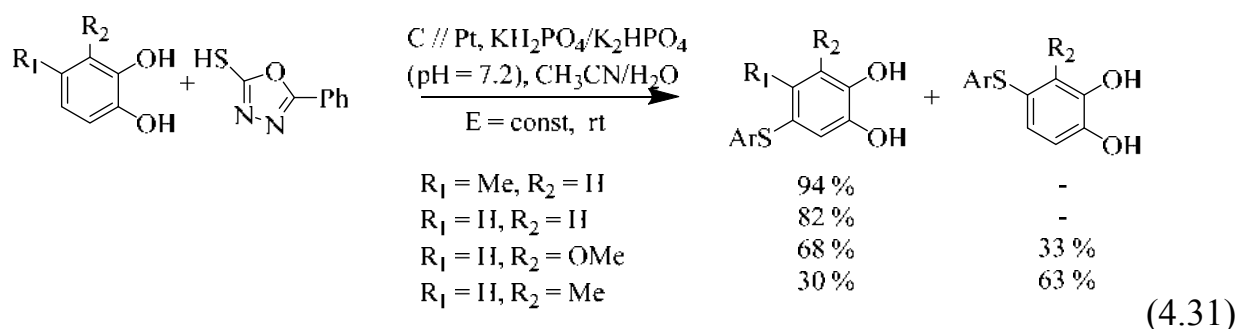
Использование микропоточного электрохимического реактора позволяет получать в ацетонитриле монозамещенный пирокатехин тиоэфир ввиду малого времени контакта [68] (схема 4.29).



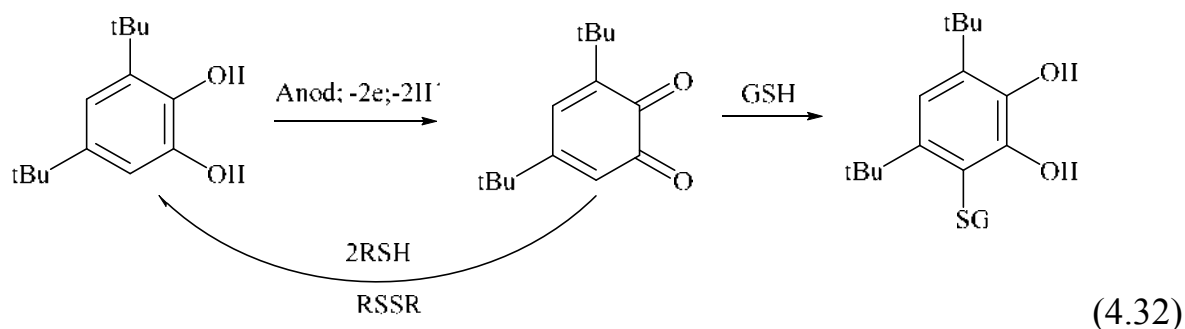
o-Бензохиноны, генерированные при электроокислении соответствующих пирокатехинов, легко вступают в реакции с 2-меркаптобензоксазолом при pH 7,2, образуя пирокатехинтиоэфиры по механизму ЕС [69] (схема 4.30).



Аналогичная реакция замещенных пирокатехинов в присутствии 5-фенил-1,3,4-оксазол-2-тиола приводит к получению целевых тиоэфиров (схема 4.31). Наличие в ароматическом кольце заместителя в положении 3 способствует образованию двух видов продуктов, а в случае незамещенного пирокатехина и 4-метил-пирокатехина образуется лишь продукт присоединения по положению 4 [70].

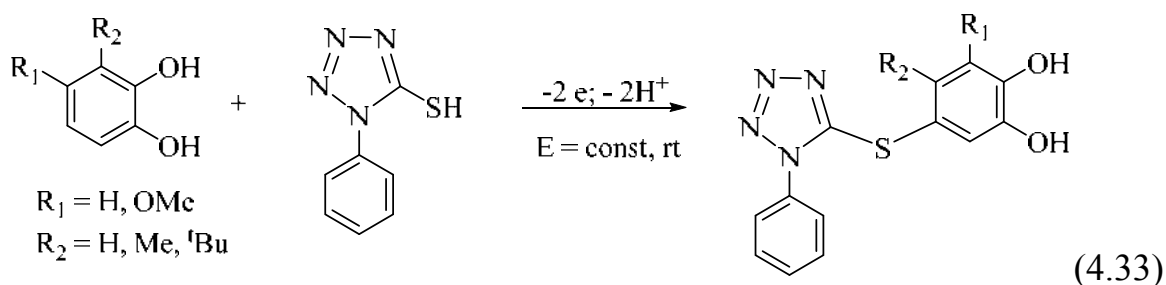


Взаимодействие электрогенерированного 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинона с гомоцистеином и цистеином (RSH) протекает по каталитическому механизму ЕС, приводящему к образованию исходного пирокатехина и дисульфидам (RSSR) (схема 4.32).

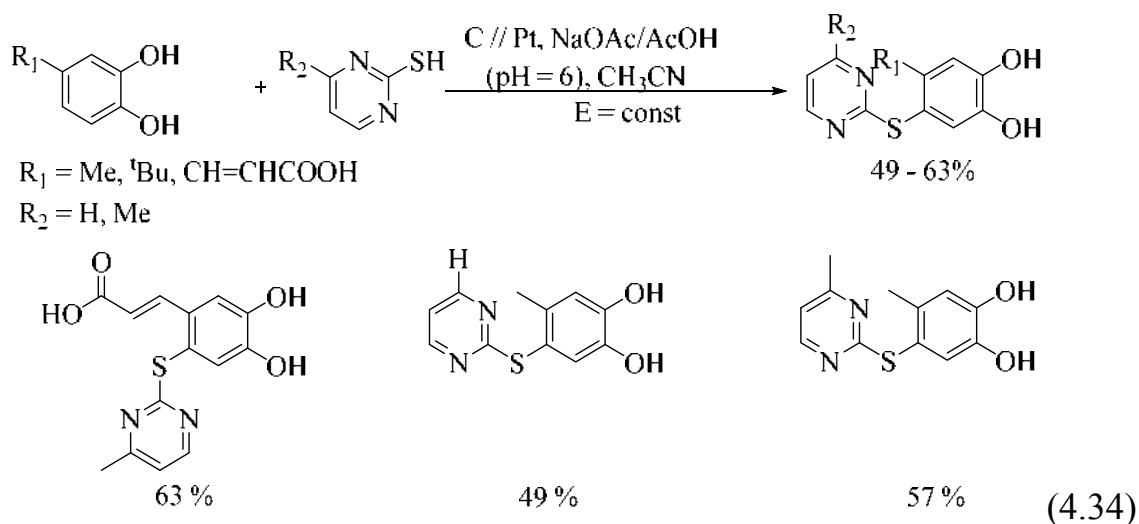


Согласно данным исследования [71], в случае взаимодействия пространственно-затрудненного *o*-бензохинона с глутатионом (GSH) наблюдалось образование продукта функционализации пирокатехина, что согласуется с результатами по взаимодействию 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинона с глутатионом [72].

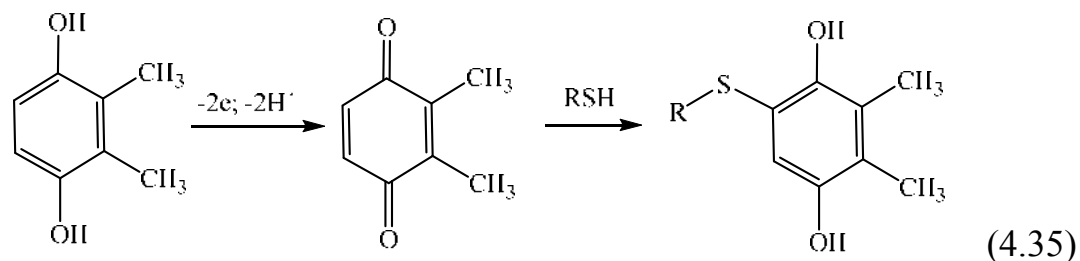
Электросинтез активно используется для получения пирокатехинтиоэфиров, содержащих бензоксазолитетразольные фрагменты (схема 4.33). Подобного рода соединения проявляют антибактериальную и антиоксидантную активность [73].



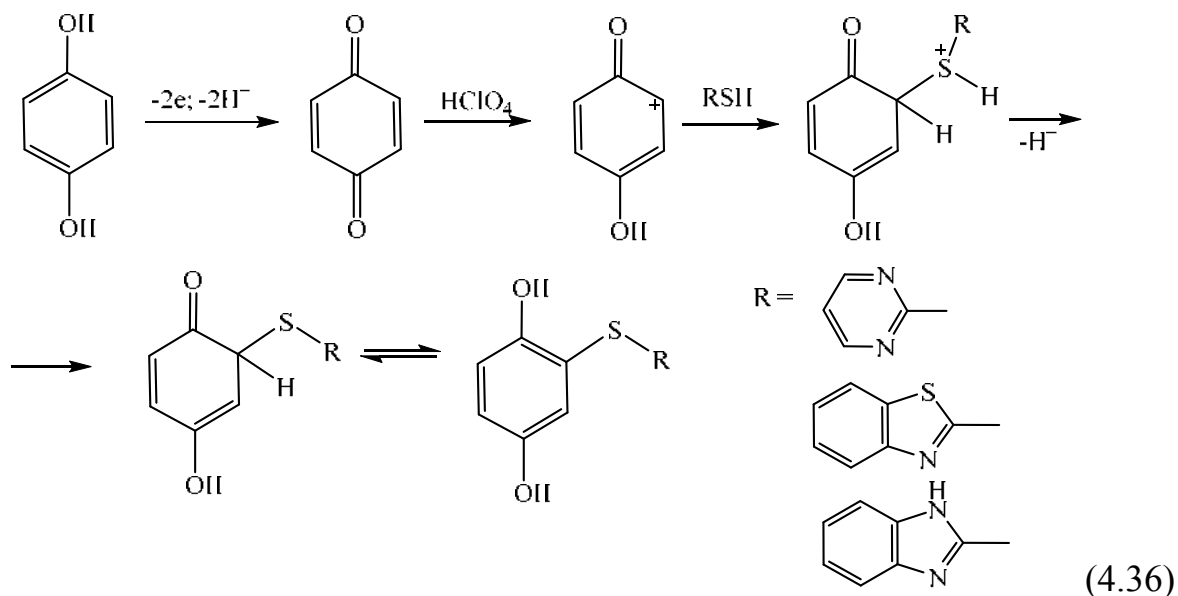
В работе [74] успешно проведена реакция с 2-тиопиримидина и некоторыми производными пирокатехина (схема 4.34). Для пирокатехинов, имеющих заместитель в положении 4, генерируются только монопириимидилтиоэфиры. Однако, если заместитель находится в положении 3, наблюдается образование моно- и дипириимидилтиоэфиров.



Наряду с реакциями пирокатехинов широко исследованы реакции анодно-активируемых гидрохинонов с серосодержащими нуклеофилами. Взаимодействие окисленной формы 2,3-диметилгидрохинона с 2-меркаптобензотиазолом, 2-меркаптобензоксазолом (RSH) приводит к образованию продуктов присоединения по Михаэлю [75] (схема 4.35).



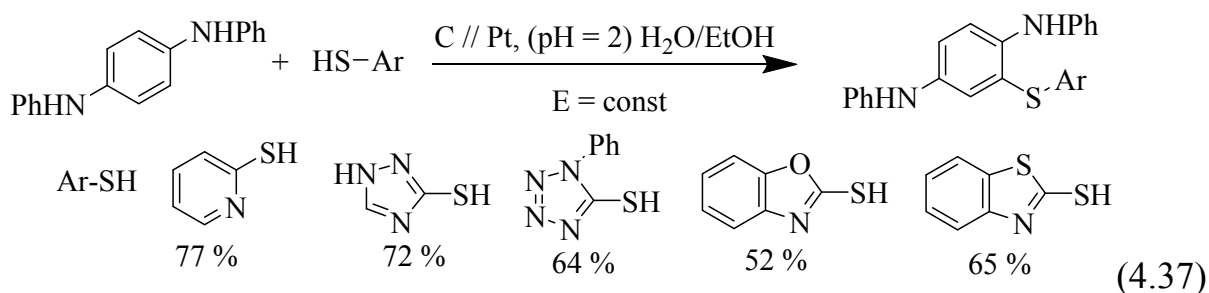
Сходные электросинтезы были проведены для незамещенного гидрохинона в ацетонитриле при взаимодействии с 2-меркаптобензотиазолом [76]. Электролизгидрохинона в присутствии хлорной кислоты позволил значительно увеличить выход тиоэфиров [77] (схема 4.36).



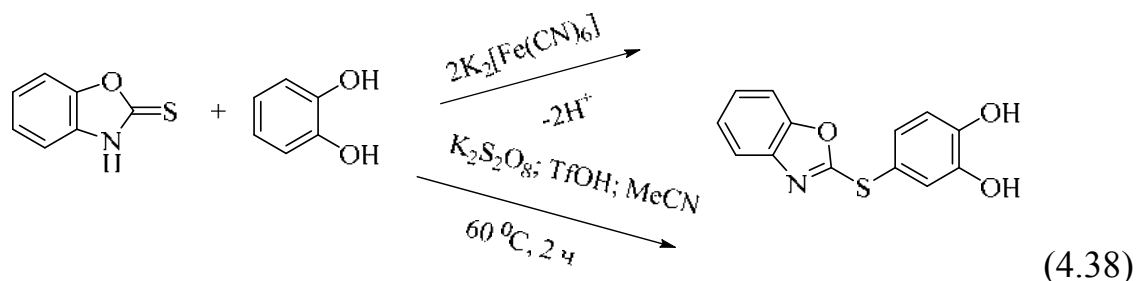
Взаимодействие электрохимически генерированного антрадихинона с 2-меркаптобензотиазолом и 2-меркаптобензоксазолом в смеси этанол-вода приводит к образованию соответствующих дизамещенных антрахионтиоэфиров по механизму ЕСЕС [78], аналогичному для ранее рассмотренного на примере пирокатехинов [67].

Электроокисление ацетаминофена приводит к образованию реакционноспособного N-ацетил-*n*-бензоиминохинона, который может вступать и в реакции с серосодержащими нуклеофилами [79]. На примере взаимодей-

ствия *n*-бензоиминохинона с глутатионом и N-ацетилцистеином показано, что протекает каталитическая реакция, приводящая к образованию исходного ацетаминифена и соответствующих дисульфидов, как и в случае реакции 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона с глутатионом [72]. Анодная активация N,N-дифенил-1,4-диамина в присутствии различных тиолов протекает по механизму, идентичному механизму реакций с пирокатехинами: электрохимически генерируемый хинондиимин (сильный акцептор по Михаэлю) атакуется тиолом с последующим образованием тиоэфира [80] (схема 4.37).

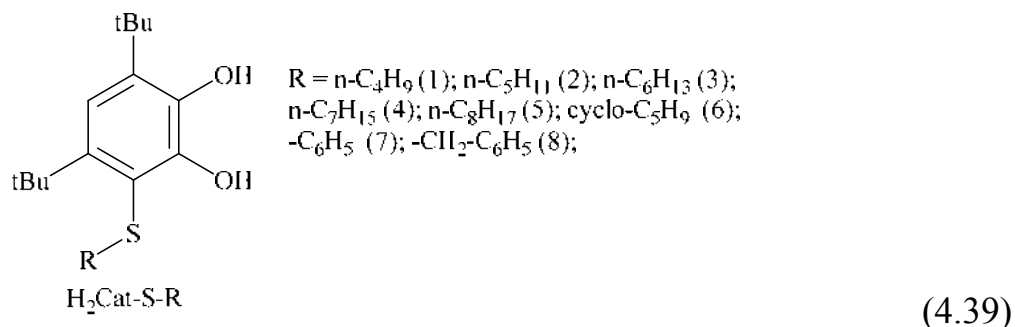


В качестве замены действия электрического тока могут использоваться химические окислители, например ферроцианид калия или калия персульфат (схема 4.38), для генерирования соответствующих хинонов в реакциях с серосодержащими нуклеофилами [81, 82].



4.3. Редокс-превращения и антирадикальная активность несимметричных тиоэфиров с редокс-активным пирокатехиновым фрагментом

Для синтеза несимметричных тиоэфиров удобной является реакция непосредственно 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона с различными тиолами [83]. В результате взаимодействия этих соединений была получена серия тиоэфиров, содержащих различные гидрофобные углеводородные группы (схема 4.39).



Информации по электросинтезу подобного рода соединений достаточно много, но данные о редокс-свойствах, механизме электрохимических превращений тиоэфиров, о влиянии тиоэфирной группы на реакционную способность по отношению к супероксид анион-радикалу, KO_2 , дифенилпикрилгидразилу отсутствуют.

Методом ЦВА нами были изучены электрохимические свойства вышеуказанных пирокатехинов в ацетонитриле на СУ-электроре. Значения редокс-потенциалов исследуемых соединений представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Потенциалы окисления соединений 1-8 по данным метода ЦВА
 (СУ-электрод, CH_3CN , $\nu = 0,20 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, $0,1 \text{ М NBU}_4\text{ClO}_4$,
 $\text{C} = 3 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $\text{Ar, Ag/AgCl/KCl (нас.)}$)

№	E^{ox1} , В	$E^{\text{ox2}} / E^{\text{ox}}_{1/2}$, В	I_c / I_a	$E^{\text{red}}_{1/2} (\text{Q/SQ})$, В	$E^{\text{ox}} (\text{CatH-S-R})$, В
1	1,20	1,60 / 1,55	0,38	−0,40	−0,07
2	1,21	1,59 / 1,54	0,33	−0,41	−0,06
3	1,19	1,60 / 1,55	0,33	−0,40	−0,07
4	1,20	1,59 / 1,55	0,40	−0,39	−0,08
5	1,20	1,59 / 1,54	0,39	−0,40	−0,08
6	1,21	1,59 / 1,55	0,58	−0,41	−0,06
7	1,23	1,63 / 1,60	0,40	−0,37	0,01
8	1,18	1,54 / 1,51	0,70	−0,40	−0,05
Q2	1,58	—	—	−0,41	—

Примечания: E^{ox1} , E^{ox2} – значения потенциалов анодных пиков; $E_{1/2}$ – значение потенциала полуволны для второго квазиобратимого пика окисления; I_c / I_a – отношение значений токов обратного катодного и прямого анодного пиков; $E^{\text{red}}_{1/2} (\text{Q/SQ})$ – значение потенциала полуволны восстановления электрогенерированных *o*-бензохинонов (Q); $E^{\text{ox}} (\text{CatH-S-R})$ – значение потенциала пика окисления однократно депротонированной формы пирокатехин тиоэфиров.

В ацетонитриле электроокисление сульфидов 1-8 при развертке потенциала до +1,80 В протекает для всех соединений однотипно – в две последовательные стадии (рис. 4.1, кривые 1, 2).

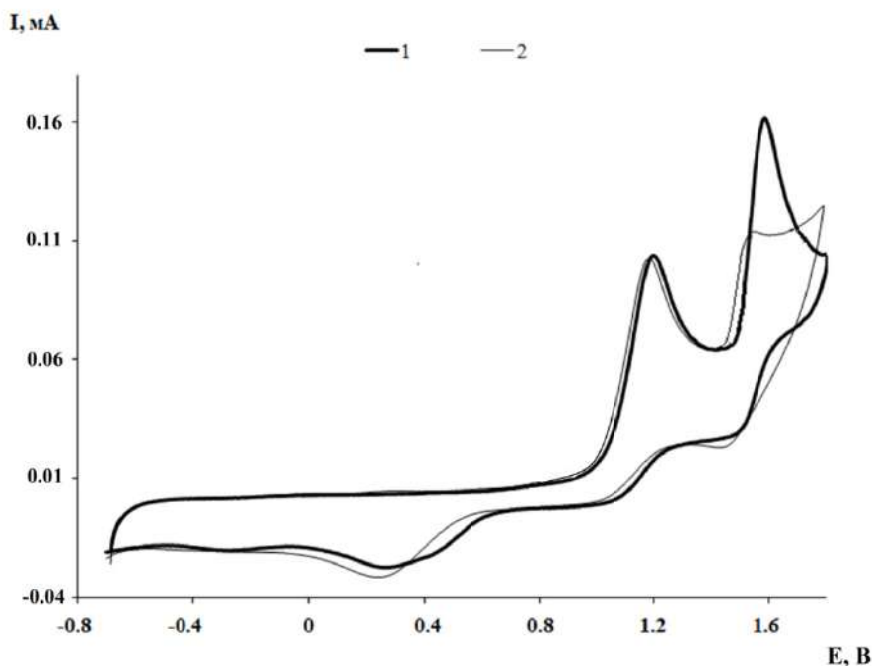
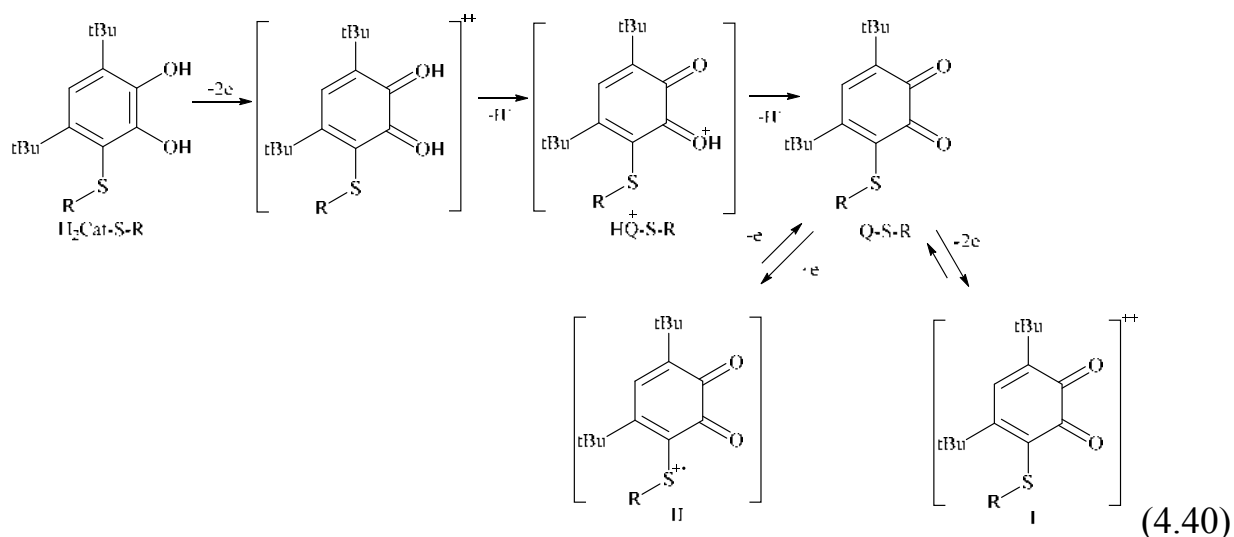


Рис. 4.1. ЦВА окисления тиоэфиров 4 (кривая 1) и 8 (кривая 2) – в диапазоне развертки потенциала от $-0,7$ до $+1,8$ В (CH_3CN , СУ-анод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, $0,1 \text{ M NBu}_4\text{ClO}_4$, $C = 3 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $\nu = 0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, аргон)

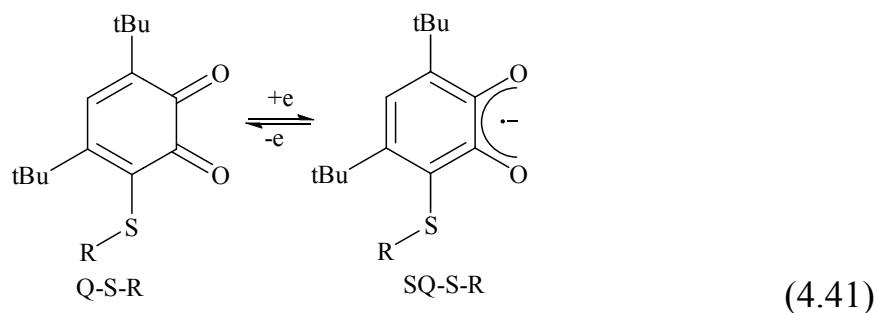
Первый двухэлектронный пик является необратимым и отвечает окислению пирокатехинового фрагмента. На значение потенциалов окисления соединений 1-5 не влияет длина цепи углеводородной группы. При переходе от соединения 3 к соединению 7 происходит незначительное смещение потенциала окисления в анодную область ($0,04 \text{ В}$). Присутствие тиоэфирной группы в пирокатехиновом фрагменте способствует анодному сдвигу потенциалов окисления соединений 1-8 по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином ($+1,11 \text{ В}$), что указывает на ее электроноакцепторный характер. Катодный пик, наблюдаемый на обратных ветвях вольтамперограмм в диапазоне от $0,44$ до $0,30 \text{ В}$, предположительно отвечает восстановлению $\text{H}^+\text{Q-S-R}$ формы, которая образуется в результате химической реакции, следующей за переносом электрона [81]. В апротонных органических растворителях для пирокатехинов реализуется ЕСЕ-механизм, при этом наблюдается сливание двух ЕС стадий (Е – электрохимическая; С – химическая) в один электродный процесс [84, 85]. Электрохимическое окисление тиоэфиров 1-8 первоначально приводит к генерированию нестабильного дикатиона, подвергающегося частичному депротонированию в растворе (схема 4.40).



Введение тиоэфирной группы приводит к расширению диапазона редокс-свойств исследуемых соединений за счет появления дополнительного редокс-перехода при потенциале окисления 1,54–1,63 В (табл. 4.1). Известно, что электрохимическое окисление сульфидов в зависимости от строения, природы растворителя, наличия нуклеофильного реагента протекает как одно- или двухэлектронный процесс [86]. Исследуемые тиоэфиры можно разделить на две группы: первая – соединения 1-5 (рис. 4.1, кривая 1), которым свойственно участие двух электронов во втором анодном процессе (схема 4.40 (I)); вторая – тиоэфиры 6-8 (рис. 4.1, кривая 2), характеризующиеся одноэлектронным уровнем по току.

Низкая стабильность дикатионов (I), генерируемых при электроокислении соединений 1-5 (I_c / I_a , табл. 4.1), указывает на следующую за переносом электрона химическую стадию: разрыв связи C-S, образование сульфоксидов, сульфонов или сульфониевых солей [84]. Для соединений с циклопентильной или бензильной группами регистрируется образование относительно стабильных катион-радикалов (схема 4.40 (II)). Подобная электрохимическая картина фиксировалась ранее в диметилформамиде при потенциале 1,65 В ($I_c / I_a = 0,53$) для 3,6-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона, содержащего аннелированное 1,2-дителиетное кольцо [46].

Микроэлектролиз соединений 1-8 (2 ч) при контролируемом значении потенциала +1,40 В приводит к снижению интенсивности первого пика окисления по пирокатехиновому фрагменту (степень превращения достигает 80 %), а второй анодный пик остается неизменным по току и потенциалу. В катодной области фиксируется квазобратимый одноэлектронный пик, отвечающий редокс-переходу *о*-бензохинон/*о*-бензосемихинон (Q-S-R /SQ-S-R) (схема 4.41).



В ИК-спектрах продуктов электролиза наблюдаются полосы, отвечающие валентным колебаниям связей C=O в *o*-хинонах (1 740 и 1 640–1 670 см⁻¹). В УФ-видимом спектре поглощения продуктов электролиза регистрируется интенсивный максимум поглощения в диапазоне 500–510 нм (рис. 4.2).

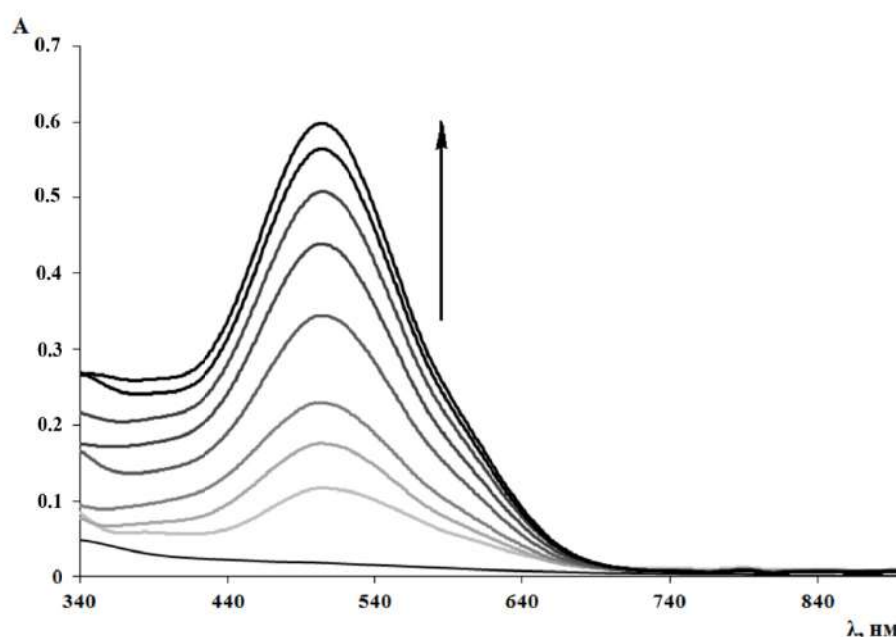
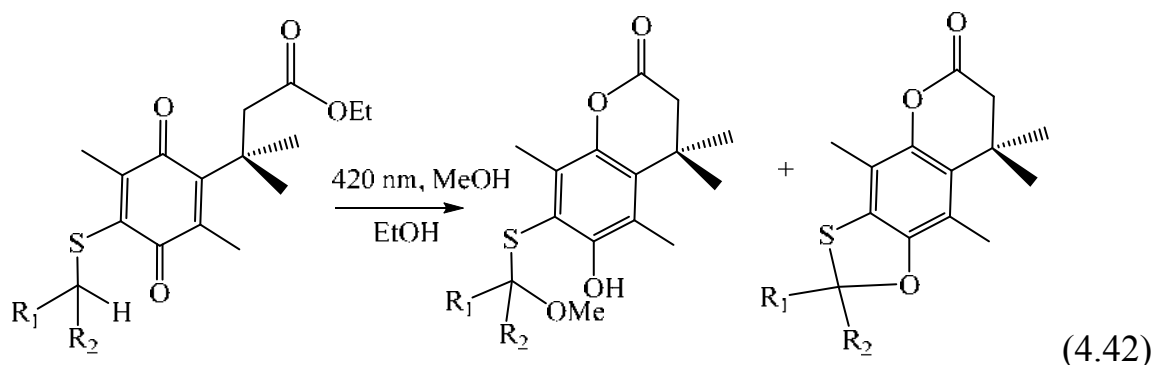


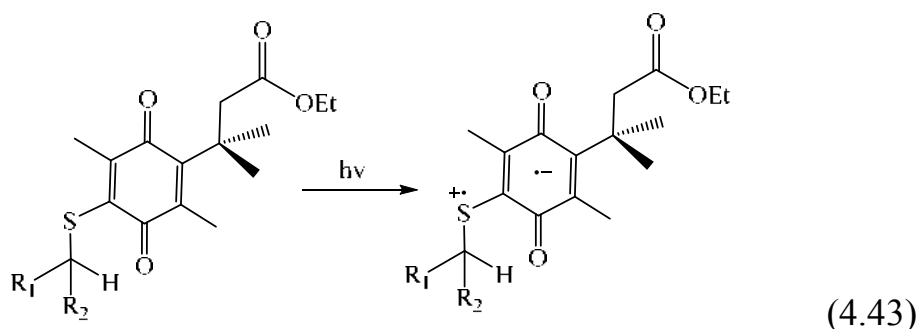
Рис. 4.2. Изменение во времени электронного спектра поглощения соединения 1 в ходе электролиза при контролируемом значении потенциала +1,40 В (Ag/AgCl/KCl) в течение 45 минут ($C = 0,5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, CH_3CN)

Спектроэлектрохимические исследования соединений 1 и 8 при потенциале окисления +1,40 В сопровождаются появлением в видимой области спектра максимума поглощения при длине волны 505 нм, интенсивность которого возрастает во времени, что подтверждает образование соответствующих *o*-бензохинонов.

Соединения, содержащие хиноидный фрагмент и тиоэфирную группу, рассматриваются в качестве эффективных фототриггеров, механизм действия которых основан на внутримолекулярной редокс-реакции бензохинонов, несущих сульфидный заместитель [87] (схема 4.42).



Широкая полоса поглощения в видимом диапазоне спектра является характерной особенностью для подобного типа соединений и отвечает переносу заряда между двумя фрагментами молекулы: донорным – тиоэфирным и акцепторным – *o*-бензохиноновым (схема 4.43).



Для электрогенерированных серосодержащих *o*-бензохинонов полоса поглощения в видимой области спектра также соответствует частичному внутримолекулярному переносу заряда между граничными редокс-орбиталями (ВЗМО – НВМО), вовлекающими тиоэфирную группу и *o*-хиноновый фрагмент. Величина энергетической щели (ΔE), рассчитанная на основании спектральных данных (показатель краевого поглощения абсорбционного спектра), для полученных *o*-хинонов составляет в среднем 2,2 эВ. Электрохимические данные могут использоваться также для определения $\Delta E = E_{1/2}^{\text{ox}} - E_{1/2}^{\text{red}}$ только в случае *o*-хинонов, генерируемых из соединений 6-8, для которых характерно одноэлектронное окисление. В результате получены значения 1,96, 1,97 и 1,91 эВ близкие со спектральными данными. Для электрогенерированных *o*-хинонов природа углеводородной группы при атоме серы не оказывает выраженного влияния на значения потенциалов для редокс-пары – *o*-хинон/*o*-семихинон. Введение атома серы в *o*-хиноидное кольцо приводит к смещению потенциала восстановления в анодную область на 0,1 В по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохиноном, что согласуется с электроноакцепторным эффектом гетероатома.

Значение редокс-потенциала пары хинон/гидрохинон (пирокатехин) используется при прогнозировании анти/прооксидантной активности. Соот-

ношение окисленной/восстановленной форм влияет на баланс цитотоксичных и цитопротекторных свойств соединений данного класса [88, 89]. Особенностью гидрохиноновых/пирокатехиновых тиоэфиров является легкость окисления по сравнению с исходными незамещенными ароматическими диолами. Одним из интермедиатов, вовлекаемых в редокс-цикл хинонов, является супероксид анион-радикал, который входит в пул активных форм кислорода (АФК), находит применение в электрокатализе, синтезе органических соединений, нейтрализации опасных химических отходов [90, 91]. Вследствие этого, изучено взаимодействие пирокатехин-тиоэфиров с супероксид анион-радикалом.

На ЦВА-кривых восстановления кислорода (рис. 4.3) при введении в раствор пирокатехинов наблюдается изменение электрохимической картины. На прямой ветви вольтамперограммы возникает предпик (А) при потенциале, смещенном в анодную область.

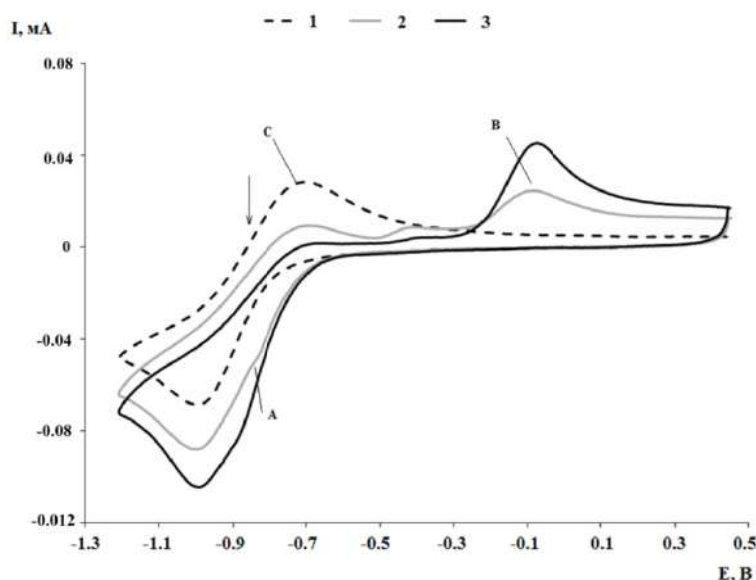


Рис. 4.3. ЦВА-кривые восстановления кислорода при различных концентрациях соединения 4: кривая 1 ($0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$); кривая 2 ($2 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$), кривая 3 ($4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) (при развертке потенциала от $+0,5$ до $-1,20 \text{ В}$) (CH_3CN , СУ-электрод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, $0,1 \text{ MNBu}_4\text{ClO}_4$, $\nu = 0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$)

На реверсной ветви вольтамперограммы анодный пик окисления супероксид анион-радикала (С) снижается по току, также появляется дополнительный пик (В) в диапазоне потенциалов от $-0,08$ до $0,01 \text{ В}$. Увеличение концентрации пирокатехинов снижает обратимость процесса восстановления кислорода при уменьшении тока анодного пика (С). Этот факт объясняется участием электрогенерированного супероксид анион-радикала в гомогенной химической реакции в растворе. Для оценки эффективности перехва-

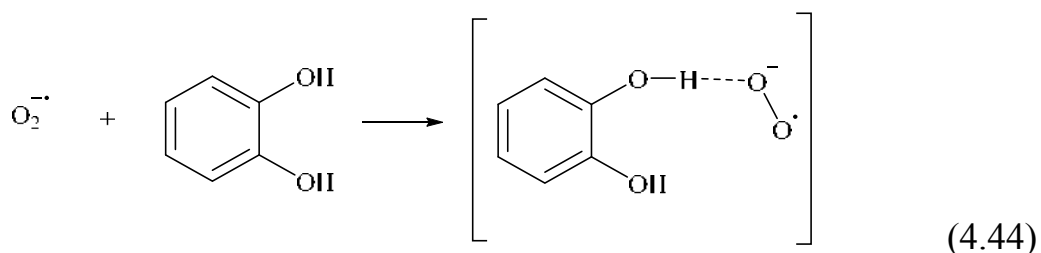
та $O_2^{\cdot -}$ использовали ранее предложенную формулу для расчета IC_{50} по изменению анодного тока окисления супероксид анион-радикала в присутствии добавок пирокатехинов [92]:

$$\Delta I_{pa} (\%) = ((I_{pa}^i - I_{pa}^0) / I_{pa}^0) \cdot 100 \%$$

Для пирокатехин тиозфиров 1-5 данный показатель фиксируется в узком диапазоне значений от 3,8 до 4,2 ммоль·л⁻¹. Минимальное значение IC_{50} получено для сульфидов 6 и 7 (3,6 и 3,2 ммоль·л⁻¹ соответственно). Для соединения 8 данный показатель составляет 4,5 ммоль·л⁻¹. Пирокатехин-тиозфиров 1-8 проявляют умеренную активность по отношению к $O_2^{\cdot -}$, которая находится на уровне ретиноевой кислоты и биотина, превышая данные для α -токоферола [92].

Для оценки антиоксидантных свойств исследуемых соединений также может служить значение ΔE_p , равное разности потенциалов предпика (А) (при концентрации пирокатехина IC_{50}) и катодного пика кислорода. На примере флавоноидов – эпикатехин, рутин, кверцетин – показано, что большее ΔE_p указывает на увеличение реакционной способности по отношению к супероксид анион-радикалу [93]. По изменению данного показателя исследуемые соединения можно расположить в следующем порядке: 3 (95 мВ) < 2 (100 мВ) < 1 \approx 4 (110 мВ) < 5 (116 мВ) < 8 (102 мВ) < 6 (125 мВ) < 7 (140 мВ). Соединения 6 и 7 проявляют максимальную активность, как и в случае показателя IC_{50} .

Предпик (А) на ЦВА-кривых был зафиксирован для флавоноидов, содержащих пирокатехиновый фрагмент и пирокатехинов с электроноакцепторными группами. Формирование данного пика обусловлено образованием комплекса между анион-радикалом кислорода и субстратом, стабилизированного водородными связями [94] (схема 4.44).



Недавно проведенные квантово-химические расчеты для незамещенного пирокатехина также подтверждали существование подобного комплекса [95].

Для установления природы образующегося интермедиата (В) изучено взаимодействие соединений 1-8 с гидроксидом тетрабутиламмония. Введение двух эквивалентов основания в раствор пирокатехинов 1-8 приводит к исчезновению редок-перехода по пирокатехиновому фрагменту и появле-

нию нового пика окисления в диапазоне потенциалов от 0,01 до –0,08 В. Для 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина ранее регистрировалось аналогичное поведение, которое объясняется образованием моноаниона [96]. Формирование дианиона возможно в результате диспропорционирования *о*-семихинонового радикала или в процессе его одноэлектронного восстановления на электроде. Дианион, обладая высокой основностью, протонируется до моноаниона спиртом или следами воды в растворителе.

Изучено взаимодействие пирокатехин тиозэфиров 4,5 с KO_2 в диметилформамиде в присутствии *цис*-дициклогексан-18-краун-6 эфира. Введение KO_2 в раствор пирокатехина 4 приводит к окрашиванию раствора в течение 30–90 минут, что сопровождается быстрыми изменениям спектра поглощения: возникает широкая полоса ($\lambda = 500\text{--}510$ нм), и плечо в диапазоне 320–330 нм. Фиксируемые изменения аналогичны выше рассмотренным и отвечают образованию *о*-хинона и соответствующего моноаниона [96].

о-Бензохиноны, наблюдаемые в реакции, являются конечными продуктами взаимодействия супероксид анион-радикала с пирокатехинами, поэтому принципиальным остается вопрос о механизме их образования. В качестве основных интермедиатов, приводящих к *о*-бензохинонам, могут выступать 2-гидроксифеноксильный радикал, возникающий при отрыве атома водорода, или *о*-семихиноновый анион-радикал, генерируемый при одноэлектронном переносе, сопряженном с отщеплением двух протонов. Реакция с пероксидом калия приводит к окислению пирокатехина с образованием соответствующего *о*-семихинонового производного, спектр ЭПР которого представляет собой дублет с изотропным g -фактором равным 2,0049 (рис. 4.4).

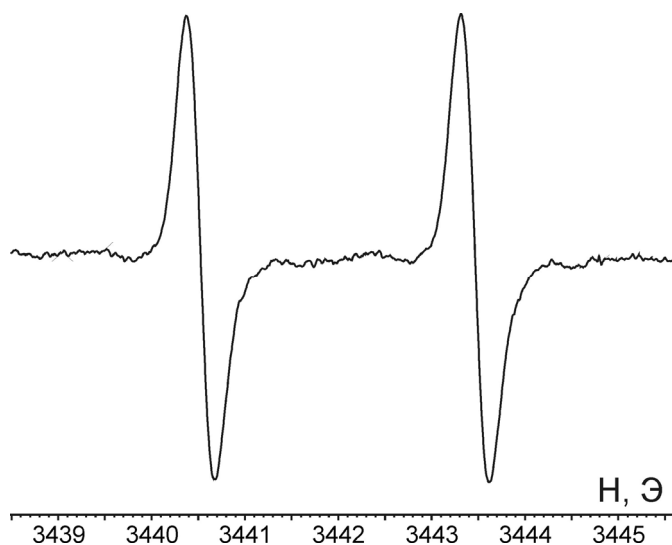
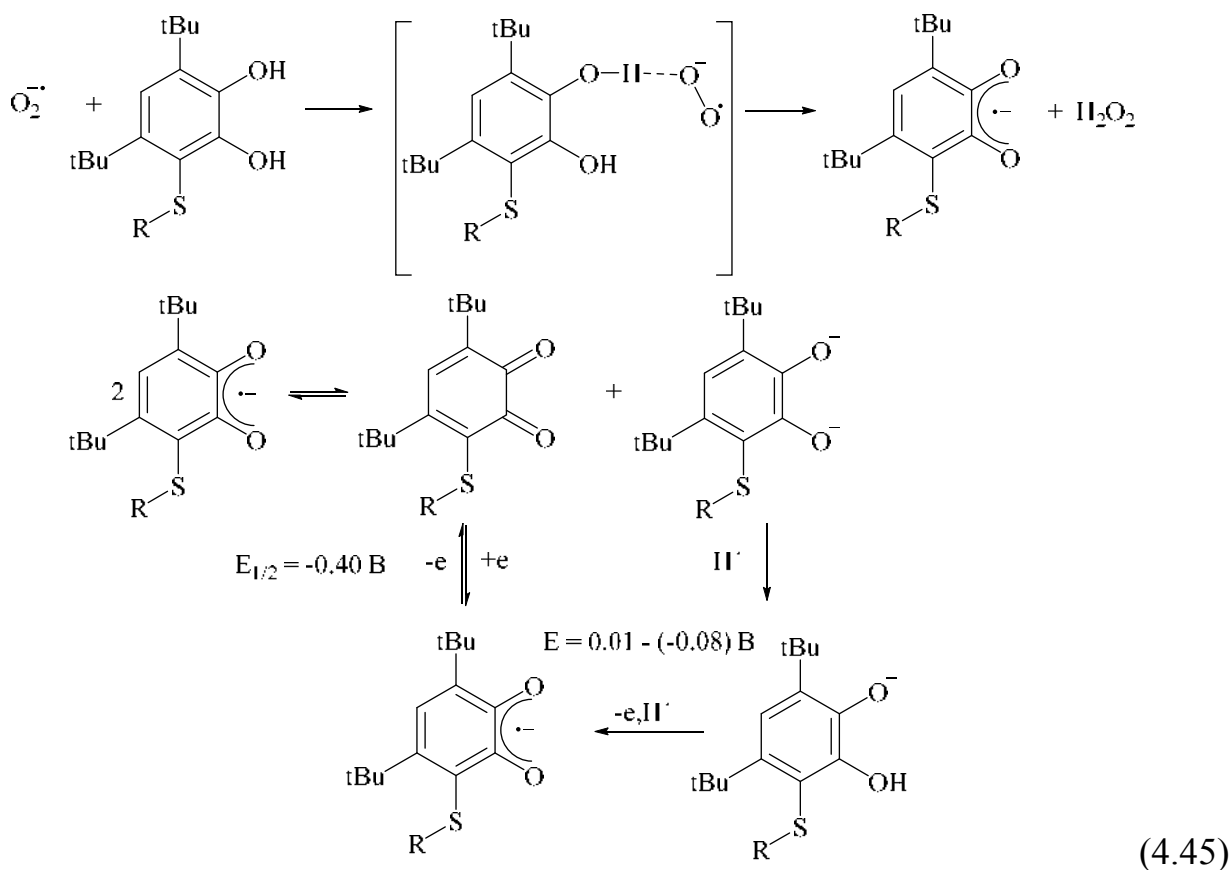


Рис. 4.4. Спектр ЭПР *о*-семихинолята калия – производного $\text{H}_2\text{Cat-S-C}_5\text{H}_{11}$ в ДМФА, образующийся при взаимодействии 2 ($C = 1$ ммоль·л $^{-1}$) с KO_2 ($C = 2$ ммоль·л $^{-1}$), в присутствии *цис*-дициклогексан-18-краун-6 эфира ($C = 0,05$ моль·л $^{-1}$) 293 К

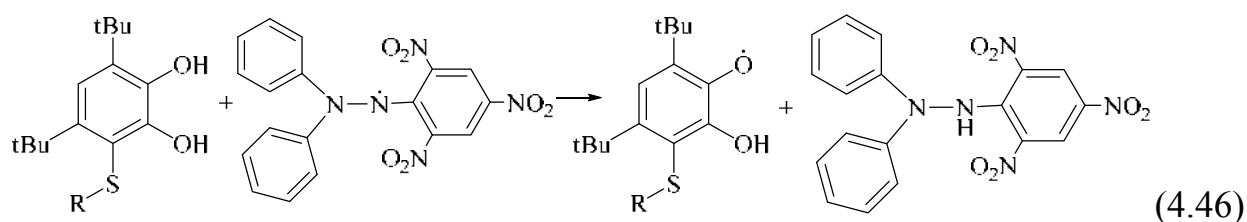
Константа сверхтонкого взаимодействия (СТВ) неспаренного электрона с протоном в положении 5 ароматического кольца *o*-семихинонового радикала составляет $a_i(^1\text{H}) = 2,95$ Э. С течением времени интенсивность спектра быстро падает и за 15 минут снижается примерно в 20 раз, что связано с диспропорционированием *o*-семихинонового радикала до *o*-хинона.

Таким образом, зафиксированно образование именно *o*-семихинонового анион-радикала, что в совокупности с электрохимическими и спектральными данными дает представление о механизме реакции супероксид анион-радикала с исследуемыми пирокатехинами (схема 4.45).



Первоначально образуется комплекс между супероксид анион-радикалом и пирокатехином, фиксируемый только во времени ЦВА эксперимента, далее следует перенос электрона и двух протонов, приводящий к *o*-семихиноновому анион-радикалу. Диспропорционирование последнего способствует генерированию *o*-хинона, наблюдаемого в УФ-видимом спектре, на вольтамперограммах, и дианиона легко протонируемого до моноаниона, окисление которого наблюдается на обратных ветвях ЦВА-кривых. Предложенная схема превращений пирокатехин тиоэфиров согласуется с недавними результатами, учитывающими перенос электрона, сопряженный с отрывом двух протонов [95, 96].

Для пирокатехинов 1-8 показано, что различные заместители в тиоэфирной группе оказывают влияние на реакционной способности по отношению к супероксид анион-радикалу. Интересно было оценить существует ли подобная зависимость при нейтрализации стабильного 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильного радикала (ДФПГ), часто используемого для оценки антирадикальной активности моно- и полифенольных соединений [97]. Реакцию тиоэфиров 1-8 с ДФПГ проводили в деаэрированном растворе CH_3CN (298 К) (схема 4.46).



Антирадикальную активность тиоэфиров определяли по изменению EC_{50} , TEC_{50} и АЕ, как комплексного показателя, позволяющего оценить не только способность вещества к отрыву атома водорода, но и скорость реакции с радикалом ДФПГ. Сравнительные данные по антирадикальной активности представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Показатели антирадикальной активности соединений 1-8
в тесте с ДФПГ радикалом (CH_3CN , 298 К)

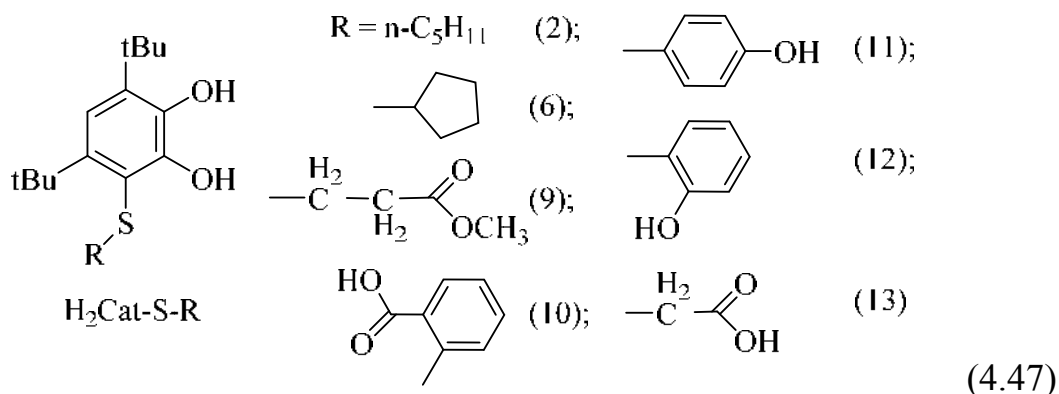
№	Соединение	EC_{50} , $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$	TEC_{50} , мин	АЕ, 10^{-3}
1	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_4\text{H}_9$	$12,0 \pm 0,5$	50	1,67
2	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_5\text{H}_{11}$	$16,0 \pm 0,4$	40	1,56
3	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_6\text{H}_{13}$	$15,9 \pm 0,7$	40	1,57
4	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_7\text{H}_{15}$	$12,8 \pm 0,3$	50	1,56
5	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_8\text{H}_{17}$	$14,5 \pm 0,6$	40	1,72
6	$\text{H}_2\text{Cat-S-cyclo-C}_5\text{H}_9$	$11,1 \pm 0,9$	35	2,57
7	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_6\text{H}_5$	$12,0 \pm 0,7$	40	2,08
8	$\text{H}_2\text{Cat-S-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$11,5 \pm 0,4$	32	2,71
	3,5-ди- <i>трет</i> -бутилпирокатехин	$13,1 \pm 1,3$	60	1,33

Пирокатехин тиоэфиры в целом проявляют достаточно высокую антирадикальную активность, которая сопоставима с эфирами галловой кислоты [98]. Минимальные значения EC_{50} получены для соединений 6-8, что согласуется данными по их взаимодействию с супероксид анион-радикалом.

Для тиоэфиров 1-5 увеличение числа атомов углерода в гидрофобной углеводородной группе не ведет к значительному изменению как показателя ЕС₅₀, так и ТЕС₅₀. Присутствие тиоэфирной группы способствует снижению времени достижения равновесного состояния по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином, что указывает на увеличение антирадикальной активности тиоэфиров. Следует отметить, что снижение параметра ТЕС₅₀ для тиоэфиров 6-8, что будет значительно влиять на их реакционную способность по отношению к короткоживущим радикалам, образующимся в биологических системах, что находит подтверждение в реакции с супероксид анион-радикалом. Число превращенных молекул дифенилпикрилгидразила для соединений 2, 3 и 5 составляет менее двух. Для большинства соединений $n_{\text{дфпг}} \geq 2$. Полученные результаты согласуются с электрохимическими данными по числу электронов, участвующих в первой анодной стадии. Эффективность антирадикального действия (АЕ), как комплексный показатель, позволяет провести сравнительную оценку исследуемых соединений. В соответствии с ранее предложенной классификацией [99] тиоэфиры 1-8 характеризуются средней величиной показателя АЕ ($\text{АЕ} > 1 \cdot 10^{-3}$). Наличие тиоэфирной группы с цикlopентильным, фенильным и бензильным заместителями в случае соединений 6-8 приводит к увеличению реакционной способности пирокатехинового фрагмента по отношению к супероксид анион-радикалу дифенилпикрилгидразилу.

Таким образом, введение дополнительной функциональной группы способствует расширению диапазона редокс-свойств соединений 1-8 за счет возможности окисления сульфидного мостика. С привлечением совокупности электрохимических и спектральных методов анализа изучено взаимодействие соединений 1-8 с супероксид анион-радикалом и КО₂. Сравнительная оценка реакционной способности позволила установить, что заместители в тиоэфирной группе – цикlopентильный, фенильный и бензильный оказывают большее влияние на антирадикальную активность, чем алкильные фрагменты. Механизм взаимодействия супероксид анион-радикала пирокатехинами предполагает одноэлектронный перенос, сопряженный с отрывом двух протонов. Определены основные показатели антирадикальной активности соединений 1-8 в тесте ДФПГ радикалом. Установлено, что наличие тиоэфирной группы способствует сокращению времени реакции, а, следовательно, увеличению показателя АЕ.

Для оценки влияния различных групп при атоме серы были получены тиоэфиры, сочетающие пирокатехиновый фрагмент с различными малополярными, полярными и редокс-активными группами (схема 4.47).



Исследованы электрохимические свойства и антиоксидантная активность в реакциях с ДФПГ радикалом, промотированном окислении глутатиона, окислительном повреждении ДНК и пероксидном окислении липидов гомогената печени крыс Wistar.

Методом ЦВА изучены электрохимические свойства вышеуказанных пирокатехинов в ацетонитриле на СУ-электроре. Значения редокс-потенциалов исследуемых соединений представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Потенциалы окисления соединений 9-13 по данным метода ЦВА и результаты антирадикальной активности тиоэфиров в реакции с ДФПГ радикалом (СУ-электрод, $CH_3CN, \nu = 0,20 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, $0,1 \text{ MNBu}_4\text{ClO}_4$, $C = 3 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, Ar, Ag/AgCl/KCl (нас.))

Соединение	$E^{ox1}, \text{ В}$	$E^{ox2}, \text{ В}$	$EC_{50}, \text{ ммоль}$	$TEC_{50}, \text{ мин}$	$AE \cdot 10^3$
9	1,21	1,64	$13,0 \pm 0,6$	$13,3 \pm 0,3$	$5,78 \pm 0,35$
10	1,00	1,63	$14,0 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,2$	$7,14 \pm 0,40$
11	1,13	1,26 1,61	$11,5 \pm 0,8$	$30,1 \pm 0,5$	$2,90 \pm 0,24$
12	1,21	1,34 1,59	$13,0 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,2$	$17,10 \pm 1,58$
13	1,21	1,67	$13,2 \pm 0,9$	$10,0 \pm 0,4$	$7,61 \pm 0,80$
CatH₂	1,11	—	$13,5 \pm 1,3$	$60,0 \pm 1,0$	$1,33 \pm 0,15$
α-Токоферол	0,97	—	$12,0 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,4$	$5,55 \pm 0,1$

Для соединений 9, 10 и 13 фиксируется электрохимическое поведение аналогичное поведению ранее рассмотренных тиоэфиров с гидрофобными углеводородными группами: на ЦВА наблюдаются два пика окисления, первый из которых отвечает электроокислению пирокатехинового фрагмента, а второй – редокс-превращениям сульфидного мостика (рис. 4.5). Особенностью соединений 11 и 12 является присутствие дополнительной электроактивной фенольной группы, что оказывает влияние на редокс-поведение.

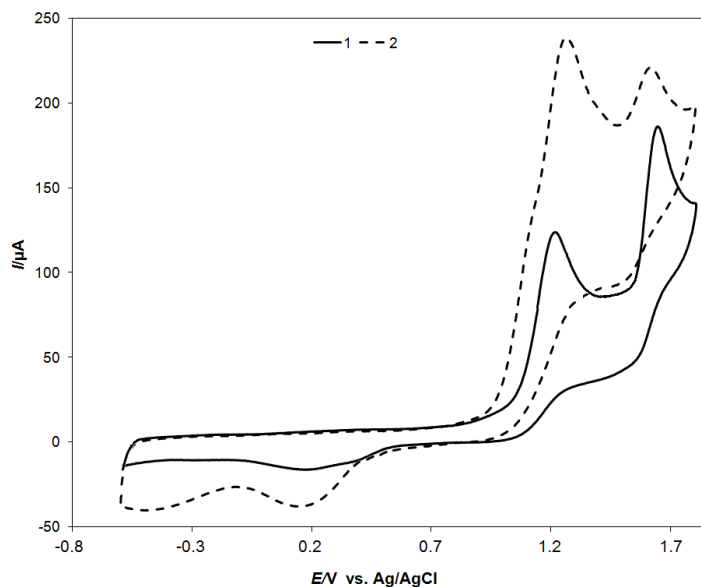


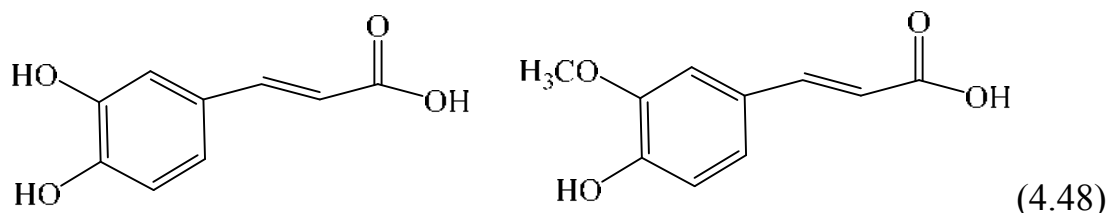
Рис. 4.5. ЦВА окисления тиоэфиров 9 (кривая 1) и 11 (кривая 2) – в диапазоне развертки потенциала от $-0,6$ до $+1,8$ В (CH_3CN , СУ-анод, Ag/AgCl/KCl , $0,1\text{MNBu}_4\text{ClO}_4$, $C = 3 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $\nu = 0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, аргон)

Электроокисление соединений 11 и 12 протекает в три последовательные стадии (рис. 4.5 (2)). Первый редокс-переход вовлекает пирокатехиновую группу и ведет к генерированию *o*-бензохинона. Значение E^{ox1} для соединения 11 смещается в катодную область на $0,08$ В по сравнению с другими пирокатехинами. Несмотря на более катодный потенциал окисления соединение 11 является термодинамически более стабильным по сравнению с тиоэфиром 12, который имеет тенденцию к аутоокислению в аэробных условиях. Второй анодный пик при $1,26$ В ($1,34$ В) наблюдается только соединений 11 и 12, что предполагает участие фенольной группы в электрохимической реакции. Значение потенциала третьего пика идентично вышеописанным соединениям и указывает на вовлечение тиоэфирного линкера в редокс-процессе. Однако низкая интенсивность тока третьего анодного характеризует протекание химических реакций в растворе, приводящих к частичной деструкции электрогенерированных интермедиатов.

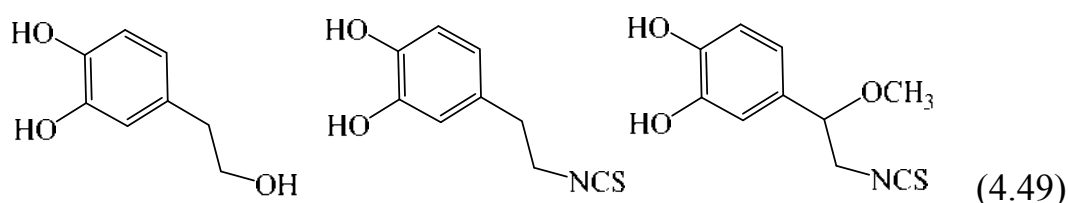
Значения редокс-потенциалов часто используются для прогнозирования антиоксидантной активности, поскольку величины потенциалов окисления взаимосвязаны с электронодонорными свойствами молекул, которые определяют антирадикальные свойства. Соединения с менее положительным потенциалом окисления обладают большей антирадикальной активностью. Однако не только значение редокс-потенциала влияет на антиоксидантный эффект, но и способность к ионизации полярных групп, возможное число доступных редокс-состояний, стабильность образующихся интермедиатов, генерируемых при окислении. В случае соединений 11 и 12 комбинация пи-

рокатехинового и фенольного фрагментов приводит к смещению второго потенциала окисления в катодную область по сравнению с известным фенольным антиоксидантом – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом (1,50 В) [100].

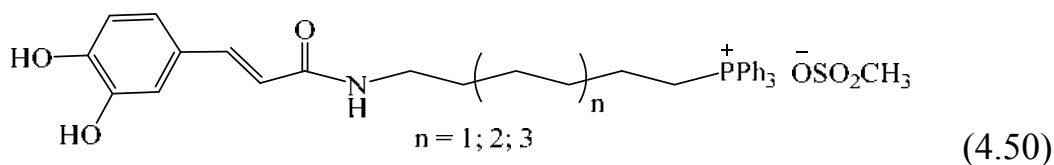
Реакция с ДФПГ-радикалом одна из наиболее часто используемых для оценки антирадикальных свойств природных и синтетических антиоксидантов. Вследствие этого продолжены исследования тиоэфиров 9-13 в тесте с ДФПГ. Ранее на примере реакции ДФПГ с аскорбиновой кислотой и витамином Е было показано, что достижение равновесного состояния происходит быстро и параметр EC_{50} позволяет рассчитать стехиометрию реакции, т. е. количество радикалов нейтрализуемых одной молекулой антиоксиданта [101]. Для всех исследуемых тиоэфиров наблюдаются близкие значения данного параметра в диапазоне 4,5–60 минут при комнатной температуре. Исследуемые соединения имеют более низкие значения показателя EC_{50} , чем коффеиновая и феруловая кислоты, также содержащие пирокатехиновый фрагмент [102] (схема 4.48).



Результаты, полученные для соединений 9-13, сопоставимы с данными для ряда соединений с пирокатехиновым фрагментом: природный аналог – гидрокситирозол ($13,4 \pm 0,6$ ммоль), синтетические производные с тиоцианатной группой ($16,6 \pm 1,0$ ммоль) и гидрохлоридом допамина [103] (схема 4.49).



В тоже время значение EC_{50} для тиоэфиров 9-13 снижается вдвое по сравнению с синтетическими митохондриотопными антиоксидантами, также характеризующимися наличием пирокатехинового кольца и различных линкерных групп (углеводородной цепи или фрагмента полиэтиленгликоля) [104–106] (схема 4.50).



Анализ вышеперечисленных данных свидетельствует о выраженной антирадикальной активности полученных тиоэфиров. В то же время достижения равновесного состояния значительно различаются для исследуемых соединений. Наличие тиоэфирного мостикового фрагмента благоприятствует снижению TEC_{50} по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином. Варьирование полярности заместителей при атоме серы пентил (2), циклопентил (6), 4-гидроксифенил (11), эфирной (9) или карбоксильных (10,13) способствует понижению показателя TEC_{50} . Данный параметр связан с реакционной способностью соединений по отношению к короткоживущим радикальным интермедиатам, генерируемым в биологических системах. Положение гидроксильной группы в фенильном кольце также влияет на TEC_{50} , поскольку соединение 12 имеет минимальное значение, в то время как пирокатехин 11 менее активен.

Показатель эффективности антирадикального действия (АЕ) сочетает два параметра EC_{50} и TEC_{50} , что позволяет оценить и способность к отдаче электрона (или атома водорода) и скорость реакции с ДФПГ радикалом. В соответствии с предложенной классификацией [99] тиоэфиры 9, 10, 12 и 13 характеризуются высоким значением АЕ, превосходящим данные для алкилгаллатов и α -токоферола [107]. Наиболее активным соединением в тесте с ДФПГ радикалом является тиоэфир 12, содержащий гидроксильную группу в *орто*-положении фенильного кольца. Возможность ионизации по кислотному типу в случае соединений 10 и 13 значительно снижает показатель TEC_{50} , что обуславливает рост эффективности антирадикального действия.

Число превращенных молекул ДФПГ радикала ($n_{ДФПГ}$) согласуется с результатами, полученными для пирокатехинов в ацетонитриле [108, 109]. Для соединений 9, 10 и 13 данный показатель близок к двум, что предполагает окисление пирокатехинового фрагмента до *о*-бензохинона и согласуется с данными электрохимических исследований.

Для соединений 11 и 12 данный показатель не превышает значение 2,2, что также указывает на участие только пирокатехинового фрагмента в реакции с ДФПГ.

В целях установления механизма окисления тиоэфиров 11 и 12 проведена реакция с оксидом свинца (IV) [110]. Окисление соединения 11 протекает сообразованием *о*-семихинолятных производных свинца и спектр ЭПР с дублетом ($g_i = 2,0004$) и сателлитным расщеплением является типичным для *о*-семихинолятов свинца(II) (рис. 4.6).

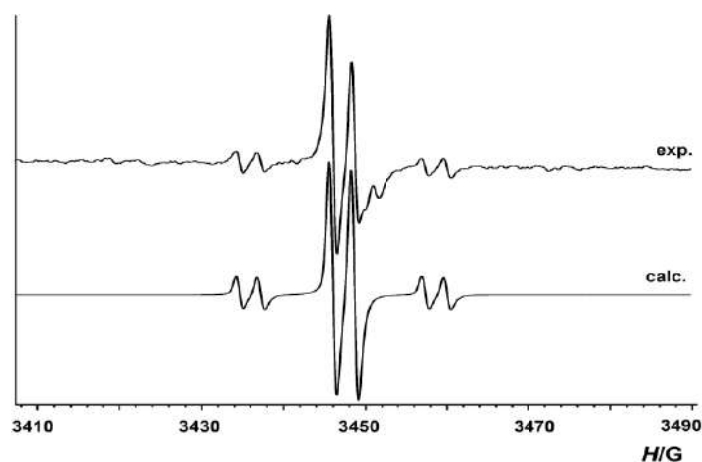
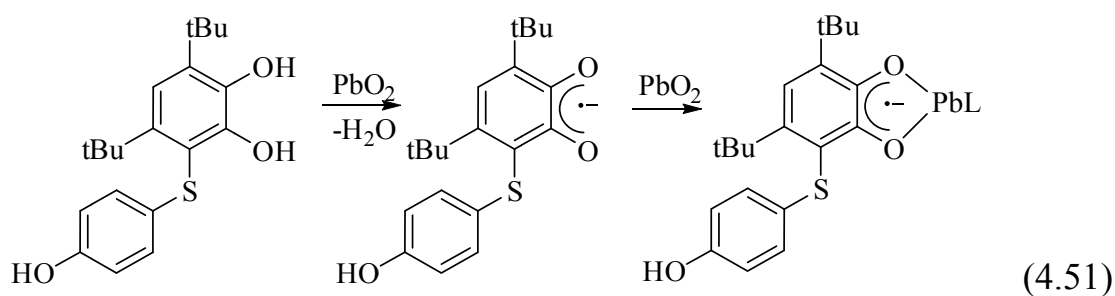


Рис. 4.6. Спектр ЭПР системы «11 + PbO₂» в толуоле при нагревании при 60 °С в течение 30 минут

Подобное поведение можно объяснить первоначальным образованием *o*-семихинонового анион-радикала, который далее координируется на металл (схема 4.51).



Сверхтонкая структура спектра обусловлена расщеплением сигнала на ядре протона в 5-м положении *o*-семихинонового шестичленного кольца с сателлитным расщеплением на магнитном изотопе свинца (²⁰⁷Pb, 22,1%, $I = 1/2$): $a_i(^1\text{H}) = 2,65 \text{ G}$, $a_i(^{207}\text{Pb}) = 22,75 \text{ G}$ [91]. Кроме основного сигнала наблюдаются также сигналы меньшей интенсивности, свидетельствующие об образовании *o*-семихиноновых производных свинца различного строения. Реакция тиоэфира 12 с оксидом свинца(IV) протекает без нагревания и приводит к образованию *o*-семихинолятных производных. Эти данные согласуются с большей реакционной способностью пирокатехина 12 по отношению к ДФПГ радикалу. Следует отметить, что в данном случае при окислении образуется смесь большего числа парамагнитных продуктов. Основной спектр представляет собой дублет с сателлитами на магнитном изотопе свинца (рис. 4.7).

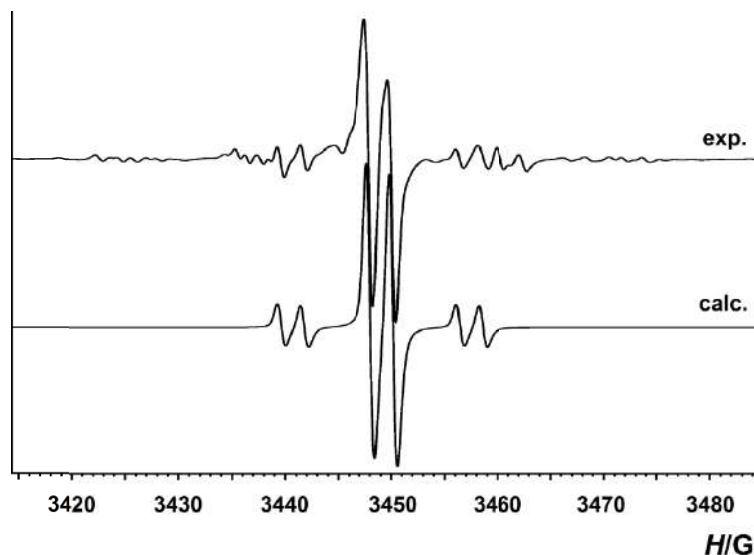
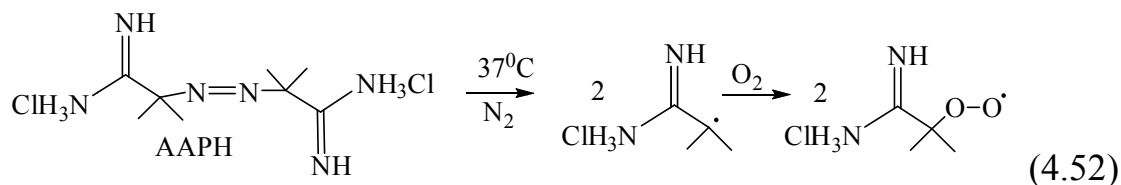


Рис. 4.7. Спектр ЭПР системы «12 + PbO₂» в толуоле при комнатной температуре в течение 1 часа

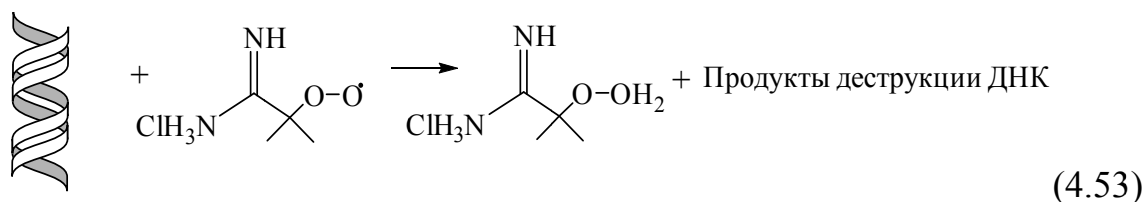
Параметры данного спектра близки к параметрам спектра, полученного для пирокатехина 11: $g_i = 2,0000$, $a_i(^1\text{H}) = 2,2 \text{ G}$, $a_i(^{207}\text{Pb}) = 16,8 \text{ G}$. Некоторое уменьшение константы СТВ на магнитном изотопе свинца может свидетельствовать о дополнительной координации гидроксильной группы в *орто*-положении фенильного кольца на атом свинца.

Нарушение структуры молекулы ДНК соединениями, обладающими пирокатехиновым структурным фрагментом, обусловлено генерацией *о*-семихиноновых анион-радикалов, которые далее легко трансформируются в соответствующие *о*-бензохиноны. Редокс-превращения *о*-семихиноновых радикалов в присутствии кислорода приводят к образованию активных форм кислорода (АФК), неконтролируемое генерирование которых способствует нарушениям в структуре ДНК [111]. Влияние исследуемых тиоэфиров 2, 6, 9-13, а также 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина (CatH₂) и тролокса (водорастворимого аналога витамина Е) на промотируемое окислительное повреждение ДНК в реакции с 2,2'-азобис(2-амидинпропан) дигидрохлоридом (AAPH) оценивали по количеству образующихся карбонильных соединений, формирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) окрашенный комплекс (TBARS) [112, 113].

Инициатор (AAPH) разлагается при температуре 37 °С с образованием алкильных радикалов, которые в присутствии кислорода превращаются в пероксильные радикалы (ROO•) (схема 4.52).



Радикальный инициатор промотирует окислительные повреждения молекул ДНК, что приводит к образованию продуктов деструкции ДНК, образующих окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) (схема 4.53).



В присутствии добавок тиоэфиров и тролокса наблюдается снижение концентрации TBARS по сравнению с контрольным экспериментом (рис. 4.8), что указывает на ингибирующее влияние соединений.

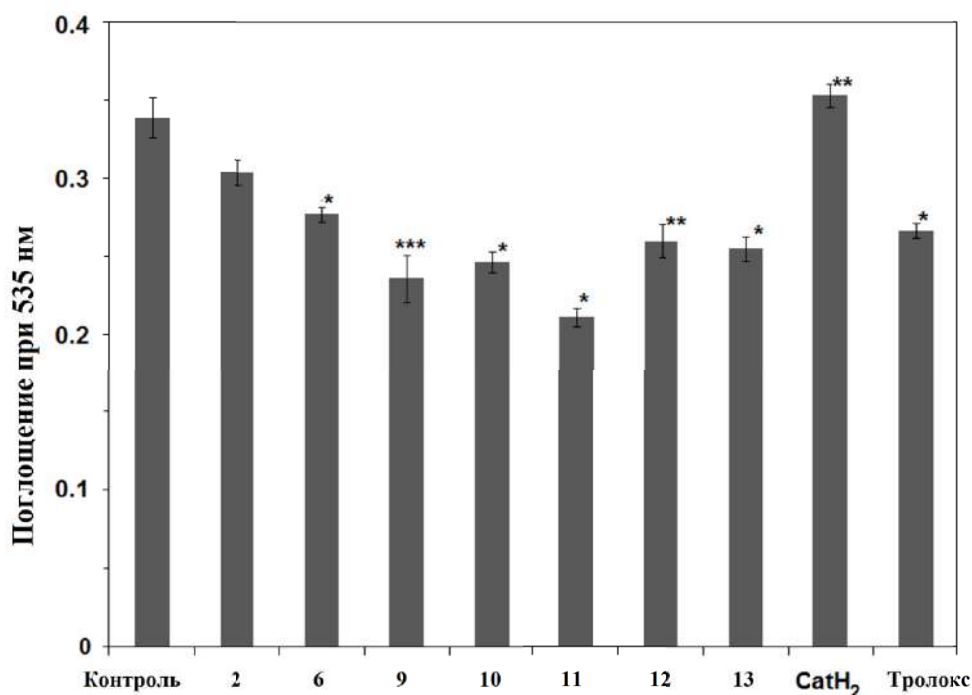
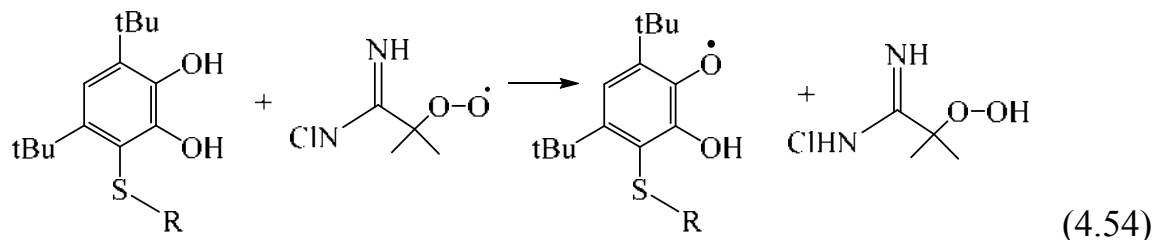


Рис. 4.8. Изменение поглощения TBARS в процессе промотированного повреждения ДНК (мг·мл) индуцированного 40 ммоль AAPH в присутствии исследуемых соединений, CatH₂ и тролокса (50 ммоль) (* $p < 0,005$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$)

Следовательно, в данном тесте целевые вещества выступают в роли антиоксидантов, ингибируя окислительные повреждения молекул ДНК (схема 4.54).



Гидрофобные тиоэфиры 2 и 6 являются менее активными: концентрация TBARS снижается незначительно на 10,3 и 18,2 %. Соединения 9-11, содержащие полярные группы проявляют более выраженное антиоксидантное действие, уменьшая содержание TBARS: $69,6 \pm 4,4$ % (9), $72,7 \pm 1,9$ % (10), $62,3 \pm 1,8$ % (11). Антиоксидантная активность соединений 12 и 13 сопоставима с данными, полученными для тролокса. В данном эксперименте показано, что введение тиоэфирной группы в пирокатехиновое кольцо способствует появлению ингибирующих свойств у исследуемых соединений по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином, который характеризуется слабым промотирующим эффектом ($103,1 \pm 3,8$ %). Наиболее многообещающие результаты получены для соединения 11 с дополнительной фенольной группой, в то же время тиоэфир 12 не проявляет подобной высокой активности ($76,8 \pm 2,9$ %). Как и в случае реакции с ДФПГ радикалом наиболее активными соединениями являются вещества 9-11 с полярными группами.

Для оценки влияния тиоэфиров, содержащих различные гидрофобные группы при атоме серы, на концентрацию TBARS исследованы соединения 1-4, 7, 8 (рис. 4.9).

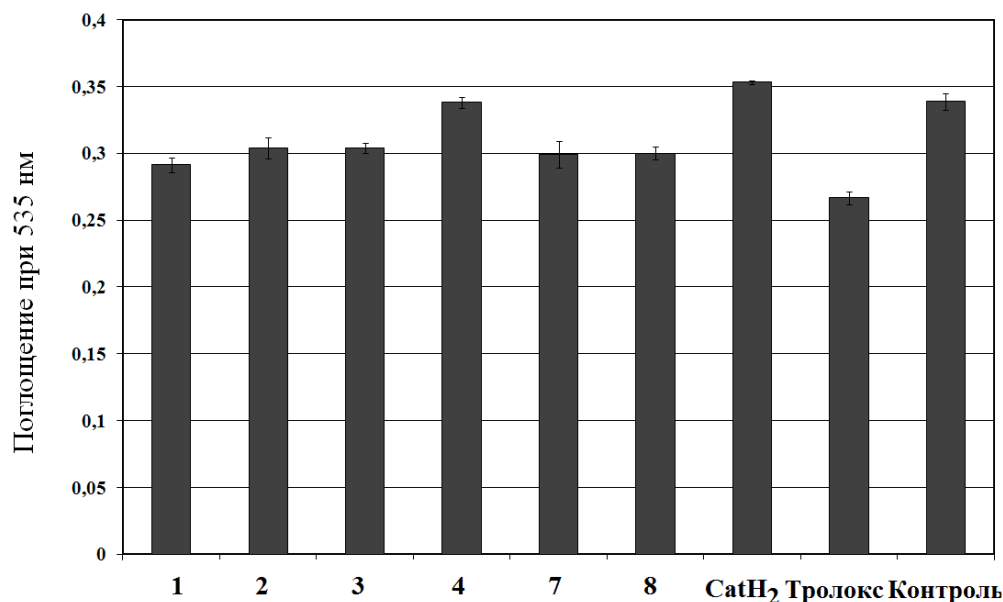
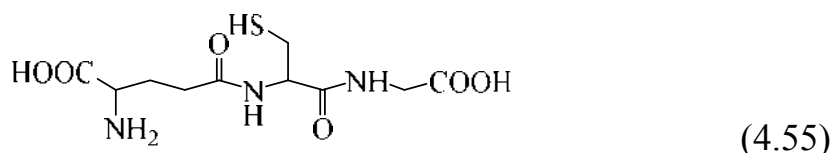


Рис. 4.9. Изменение поглощения TBARS

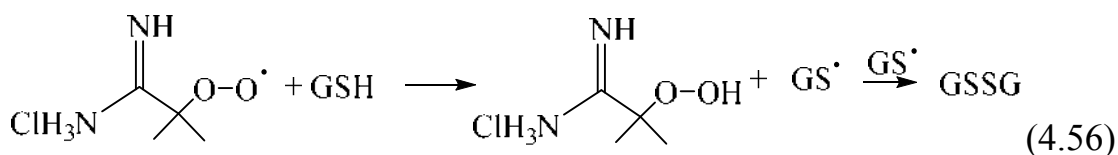
в процессе промотированного повреждения ДНК (мг·мл) индуцированного 40 ммоль ААРН в присутствии исследуемых соединений, CatH₂ и тролокса (50 ммоль)

Обнаружено, что все исследуемые тиозфиры оказывают слабый ингибирующий эффект, в отличие от 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина. Повышенная липофильность данных соединений значительно снижает их антиоксидантную активность в гидрофильных средах.

Полученные результаты указывают на то, что исследуемые соединения могут действовать в качестве антиоксидантов в присутствии радикальных частиц. Однако, известно, что гидрохиноны, пирокатехины и их окисленные формы могут участвовать в редокс-превращениях, ведущих к генерированию АФК – гидропероксильный радикал, супероксид анион-радикал, перекись водорода [2, 7]. Следовательно, рассматриваемые тиозфиры могут выступать в качестве потенциальных прооксидантов. Генерированные при окислении пирокатехинов *о*-бензохиноны легко вступают в реакции с глутатионом (GSH) (схема 4.55), аскорбиновой кислотой, НАДН, что может вызывать нарушение внутриклеточного редокс-баланса, индуцировать пероксидное окисление липидов (ПОЛ).



Глутатион занимает особое место в ряду биологически активных серо-содержащих соединений, поскольку он участвует в функционировании антиоксидантной защитной системы живых организмов. Соотношение восстановлено/окисленного глутатиона (GSSG) напрямую связано с поддержанием редокс-баланса в клетках [114, 115]. Для установления прооксидантного эффекта тиозфиров изучено их влияние на процесс промотированного ААРН окисления глутатиона. Образующиеся при распаде инициатора пероксильные радикалы взаимодействуют с глутатионом, что приводит к образованию дисульфида (схема 4.56).



Введение промотора в реакционную смесь способствует планомерному снижению концентрации глутатиона во времени на 60 ммоль от исходного значения (табл. 4.4).

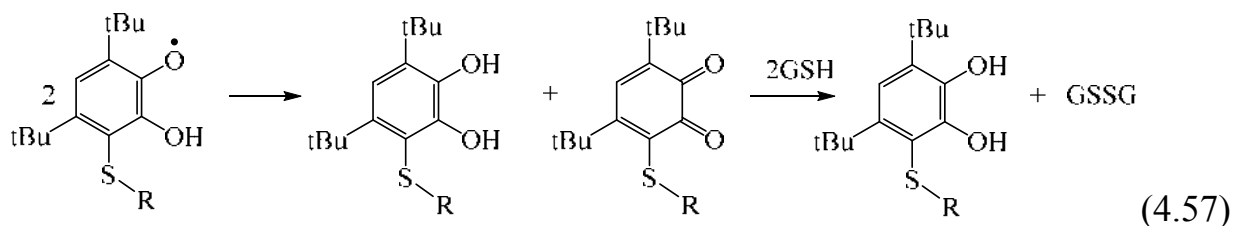
**Изменение концентрации глутатиона во времени в присутствии инициатора ААРН и исследуемых тиоэфиров, CatH₂, Тролокса (С = 0,1 ммоль).
Реакционную смесь (GSH + ААРН), содержащую 2,0 ммоль ААРН и 0,1 ммоль GSH в фосфатном буфере рН 7,4, инкубировали при температуре 37 °С в течение 180 минут**

Соединение	1 ч	2 ч	3 ч
2	80,6 ± 1,8	67,2 ± 1,4	43,1 ± 1,5
6	80,2 ± 0,9	70,7 ± 2,9	48,2 ± 0,7
9	70,9 ± 0,8	58,8 ± 1,2	37,9 ± 0,5
10	46,3 ± 2,3	27,2 ± 0,5	9,8 ± 1,1
11	57,5 ± 0,6	37,9 ± 1,1	21,1 ± 1,0
12	77,5 ± 0,9	68,2 ± 1,6	40,9 ± 1,5
13	59,1 ± 1,3	42,0 ± 1,2	29,6 ± 0,8
CatH ₂	59,6 ± 0,8	42,6 ± 0,6	30,3 ± 0,7
Тролокс	80,2 ± 0,4	68,3 ± 0,4	46,6 ± 0,3
Контроль	75,3 ± 0,8	62,4 ± 3,0	40,2 ± 2,8

В зависимости от проявляемого эффекта исследуемые тиоэфиры можно разделить на две группы. Первая группа содержит вещества 2, 6 и 12, в присутствии которых наблюдается слабый ингибирующий эффект: концентрация глутатиона незначительно превышает данные контрольного эксперимента. Полученные результаты указывают на протекторное влияние соединений по отношению к промотируемому окислению глутатиона. Наилучшие показатели получены для соединения 6, поскольку концентрация глутатиона уменьшается только на 18 % от исходный за первый час. В ходе длительно протекающего процесса антиоксидатная эффективность соединения 6 практически не изменяется. Все три соединения имеют сопоставимую с Тролоксом ингибирующую активность.

Вторую группу соединений представляют вещества 9-11 и 13, а также 3,5-ди-трет-бутилпирокатехин, оказывающие значительный промотирующий эффект. Концентрация глутатиона снижается до 10 и 30 ммоль по сравнению с контрольным экспериментом. Подобное поведение можно объяснить образование соответствующих *o*-бензохинонов. При взаимодействии пироктехинов с пероксильными радикалами наличие полярных групп способствует быстрому диспропорционированию первоначально образующихся 2-гидроксифеноксильных радикалов до *o*-бензохинонов. Наличие инициатора в растворе и восстанавливающего агента (GSH) благоприятствует цикли-

ческим превращениям пирокатехи/*o*-бензохинон, что ведет к значительному снижению концентрации глутатиона (схема 4.57). Подобное поведение ранее наблюдалось для производных галловой кислоты [116].



Антиоксидантный эффект соединений 2,6 и 12 можно объяснить их большей гидрофобностью. Соединения 2 и 6 в ряду рассмотренных являются наиболее гидрофобными, но, тем не менее, проявляют антиоксидантную активность в гидрофильной среде. Ранее подобные закономерности наблюдались для природных антиоксидантов, содержащих пирокатехиновые фрагменты гидрофобные углеводородные группы [117]. Способностью соединений 2 и 6 к образованию мицелл или других агрегатов в водной фазе возможно объяснить подобное поведение. Образование мицелл может потенциально благоприятствовать увеличению стабильности генерированных интермедиатов. Для соединения 12 свойственно протекание процесса ауто-окисления, кроме того реакция с окислителями – оксидом свинца(IV) протекает легко, без нагревания. Присутствие пирокатехинового и дополнительного фенольного фрагмента позволяет эффективно нейтрализовать радикальные частицы, что приводит к появлению выраженного антиоксидантного действия.

В реакции глутатиона с ААРН несколько соединений оказались прооксидантами, вследствие этого интересно оценить их прооксидантный потенциал в процессе пероксидного окисления липидов гомогената печени крыс (Wistar), как неферментативного процесса, протекающего при наличии $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ и аскорбиновой кислоты в растворе. Интенсивность процесса ПОЛ оценивал и по количеству продуктов TBARS [118]. Окисление полиненасыщенных жирных кислот в радикально-цепных процессах приводит к образованию карбонильных соединений, формирующих окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой (TBARS), что позволяет дать приблизительную оценку интенсивности окислительного стресса, обусловленного реакцией пероксидного окисления липидов. Концентрацию TBARS определяли методом УФ-видимой спектроскопии при длине волны 535 нм (рис. 4.10).

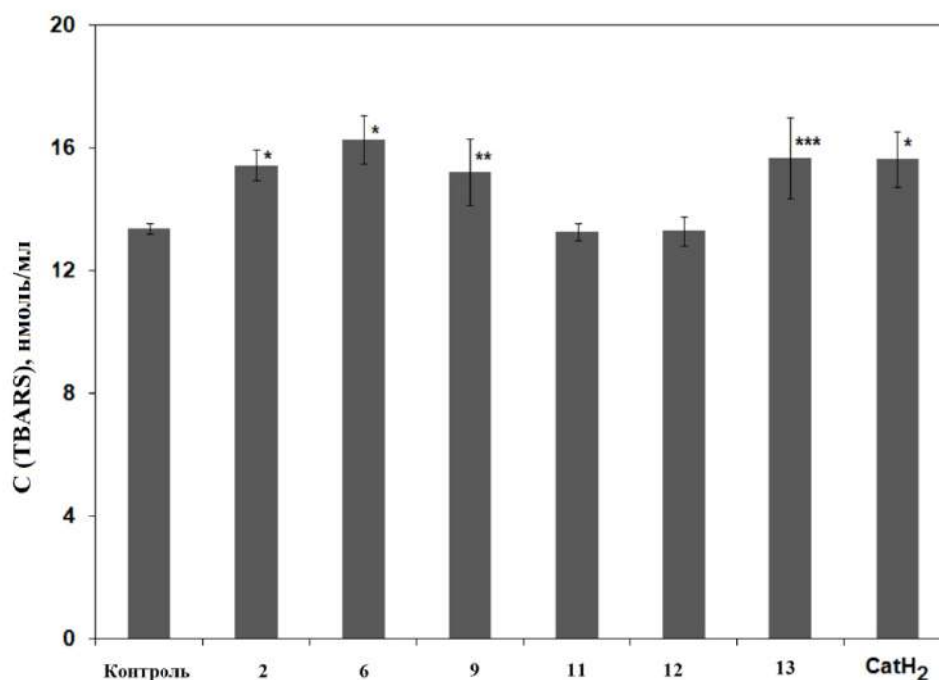


Рис. 4.10. Содержание TBARS в гомогенатах печени крыс (Wistar) *in vitro*, в присутствии целевых соединений и CatH₂ (концентрация тиоэфиров в реакционной среде 0,1 ммоль, 1 ч, без добавок – контроль (* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$))

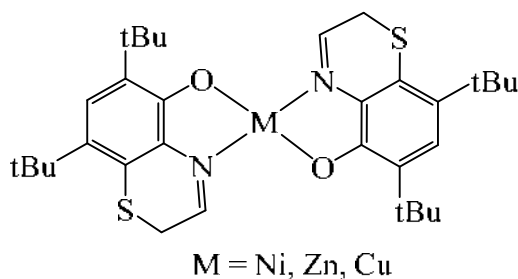
В противоположность эксперименту по промотированному окислительному повреждению молекул ДНК, незначительное повышение концентрации TBARS (13–20 %) наблюдалось при инкубации соединений 2, 6, 9 и 13 с гомогенатом печени крыс. Полученные данные указывают на слабое промотирующее влияние соединений на процесс ПОЛ. В тоже время для растворов, содержащих соединения 11 и 12, уровень ПОЛ остается идентичным контрольному эксперименту. Для соединений фенольного типа свойственна инверсия свойств с течением времени, поэтому на примере соединения 11 было увеличено время инкубации до трех часов. В результате в контрольном опыте концентрация TBARS увеличилась до $17,02 \pm 0,28$ нмоль/мл, а для раствора, содержащего тиоэфир 11 данный показатель составил $14,24 \pm 0,40$ нмоль/мл. Таким образом, показано, что в целом тиоэфир с фенольной группой с течением времени проявляет слабое антиоксидантное действие, снижая уровень TBARS на 17 %.

Антиоксиданты, часто являясь редокс-активными молекулами, в определенных условиях могут оказывать прооксидантное действие. Соединения 9 и 13, а также 3,5-ди-трет-бутилпирокатехин имеют склонность к промотированию реакции окисления глутатиона и интенсификации процесса ПОЛ гомогената печени крыс. В отличие от них тиоэфиры с фенольными группа-

ми оказывают противоположный эффект на реакцию промотора с глутатионом, но в тоже время не проявляют выраженный антиоксидатный эффект в реакции пероксидного окисления липидов. Кроме того, для тиоэфиров 10, 13 и 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина свойственно промотировать реакцию окисления глутатиона, что может указывать на их потенциальное токсическое действие на живые организмы.

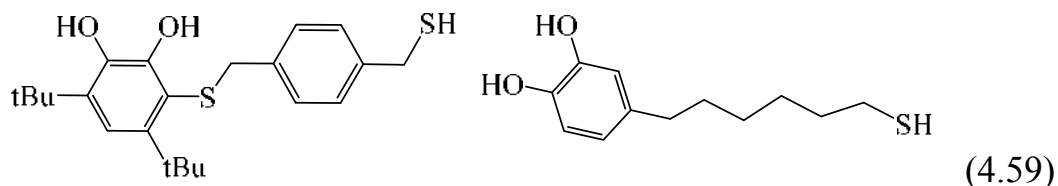
Таким образом, для пирокатехин тиоэфиров с различными функциональными группами характерно две стадии окисления по пирокатехиновой группе и тиоэфирному линкеру. Наличие фенольной группы при атоме серы приводит к появлению дополнительного редокс-перехода. В реакции с ДФПГ радикалом присутствие полярных групп при атоме серы не влияет на стехиометрию реакции, но значительно снижает время достижения равновесного состояния. В процессе окислительного повреждения ДНК все исследуемые тиоэфиры проявляют выраженную ингибирующую активность. В большинстве модельных реакций соединениям 2, 6 и 11 свойственно антиоксидантное действие. Вещества 9, 10 и 13 с полярными ионизируемыми группами при атоме серы обладают двойственным действием: антиоксиданты в реакциях с ДФПГ радикалом и процессе ингибирования промотированного повреждения молекул ДНК, прооксиданты в реакции промотированного окисления глутатиона и пероксидного окисления липидов печени крыс. Варьирование природы вспомогательных групп в тиоэфирном фрагменте позволяет модулировать свойства подобного рода соединений, что, в свою очередь, открывает перспективы для создания веществ с заданной активностью.

Синтез новых тиоэфиров, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного пирокатехина, представляет интерес, как с точки зрения исследования антиоксидантных свойств полифункциональных соединений, так и новых объектов координационной химии. В ряду подобного рода лигандов наиболее активно исследуемыми являются производные 4,6-ди-*трет*-бутилпирокатехина, содержащие в положении 3 тиоэфирные группы. Получены комплексы Cu(II), Zn(II), Ni(II) на основе производных пространственно-затрудненного пирокатехина с фрагментами цистамина и цистеина [119, 120] (схема 4.58).

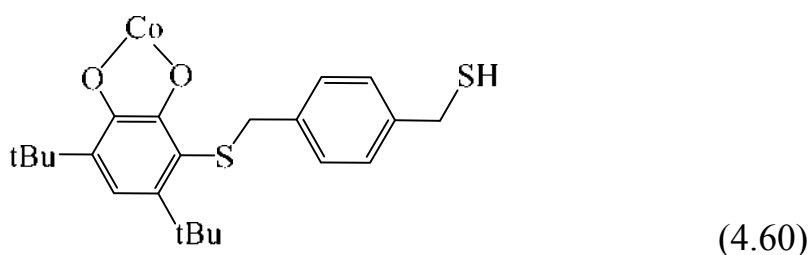


(4.58)

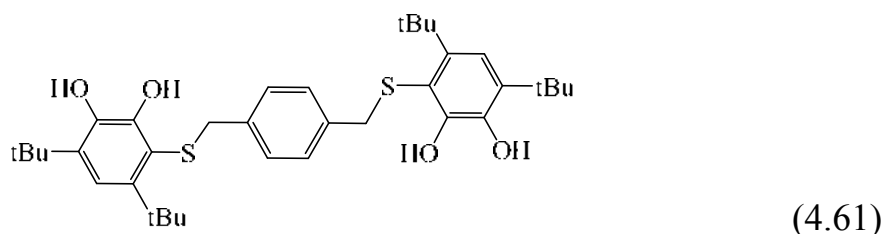
Сочетание пирокатехинового фрагмента и свободной меркапто-группы позволяет получать бифункциональные соединения, обладающие как хелатирующими свойствами, так и способностью к адсорбции на поверхности [121] (схема 4.59).



Тио-линкер позволяет образовывать также ковалентные связи с металлом, в частности с золотом. Для комплексов кобальта с катехолатным лигандом подобного типа свойственно явление редокс-изомерии [122] (схема 4.60).



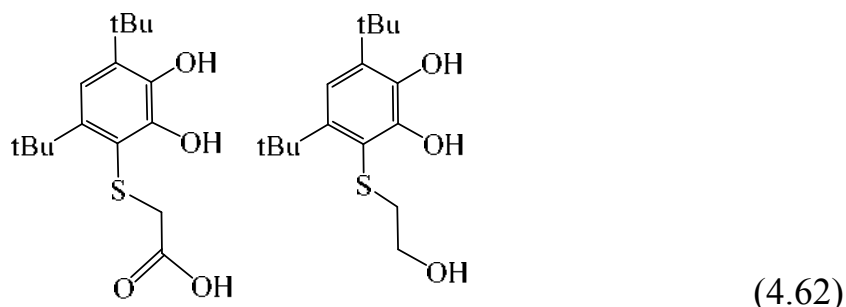
Взаимодействие свободной тиокси-группы со второй молекулой 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона приводит к образованию мостикового бис-пирокатехина (схема 4.61).



На основе данного лиганда получен биядерный комплекс кобальта. В зависимости от используемого вспомогательного азотсодержащего тетрадентатного лиганда наблюдается различное распределение заряда между низкоспиновым Co(III)-катехолатным фрагментом и высокоспиновой Co(II)-*о*-семихинолятной формой лиганда. Серосодержащие функционализированные диоксоленовые лиганды являются новыми строительными блоками для дизайна молекулярных переключателей [123].

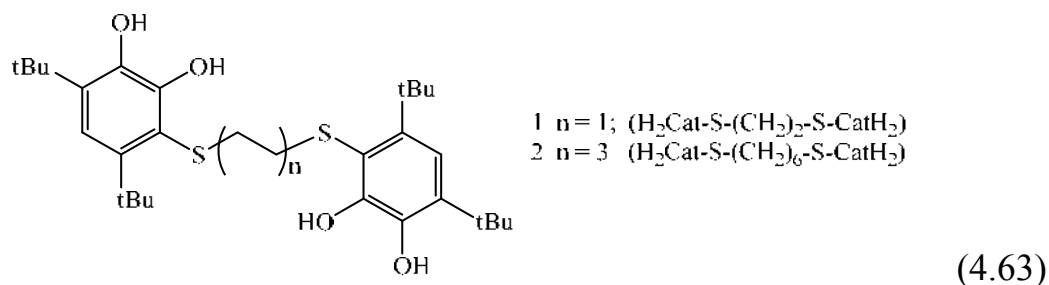
Соединения металлов на основе серосодержащих катехолатных/*о*-семихинолятных лигандов наряду с возможностью проявления редокс-изомерии обладают биологической активностью. Комплексы меди(II)(CuL₂) с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,2-бензолдитиолом и

2-[4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил] уксусной кислотой характеризуются выраженной антигрибковой активностью [124] (схема 4.62).



Для соединений железа(II), меди(II), а также родственных комплексов кобальта(II), никеля(II) и цинка(II), содержащих производные 2-[4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил] уксусной и 2-[4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил] уксусной кислот обнаружена антибактериальная активность [125]. Комплексы меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,2-бензолдитиолом наряду с антигрибковой активностью оказывают ингибирующее влияние на репликацию вируса иммунодефицита человека [126].

Ввиду широкого спектра активности, выявленной для данного типа функционализированных пирокатехинов, были новые бис-пирокатехины (1,2), содержащие тиоэфирную связь (схема 4.63).



1 $n = 1$; $(\text{H}_2\text{Cat-S-(CH}_2)_2\text{-S-CatH}_2)$
 2 $n = 3$ $(\text{H}_2\text{Cat-S-(CH}_2)_6\text{-S-CatH}_2)$

Изучены их антиоксидантные свойства в реакциях со стабильным дифенилпикрилгидразильным радикалом (ДФПГ), в процессе аутоокисления олеиновой (*цис*-октадекаеновой) кислоты, в ходе индуцированного 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлоридом (ААПГ) окисления глутатиона по сравнению с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)-уксусной кислотой (3) и 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином (4).

Бис-пирокатехины 1,2 получены по реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю алкандитиолов к 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинону в гексане. Исследование антирадикальной активности соединений 1-4 с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильным радикалом проведено в деаэрированном растворе CH_2Cl_2 при температуре 298 К (рис. 4.11).

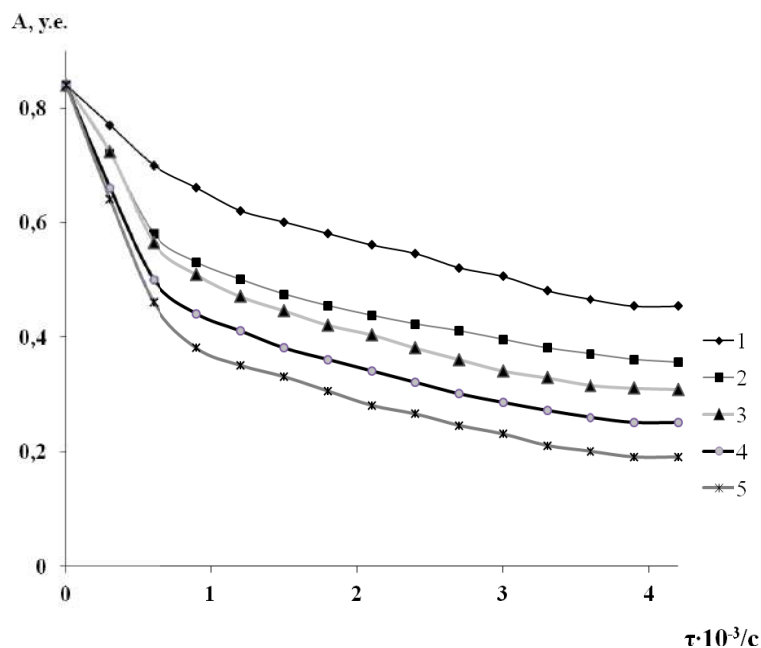


Рис. 4.11. Изменение оптической плотности раствора ДФПГ радикала ($C_0 = 50$ ммоль) от времени в присутствии различных концентраций соединения 1 ($C_1 = 10$ ммоль; $C_2 = 20$ ммоль; $C_3 = 30$ ммоль; $C_4 = 40$ ммоль; $C_5 = 50$ ммоль) при 527 нм в CH_2Cl_2 , 298 К

Сравнительные данные по антирадикальной активности представлены в табл. 4.5. Бис-пирокатехины 1,2 проявляют высокую антирадикальную активность в реакции со стабильным радикалом.

Таблица 4.5

Показатели антирадикальной активности соединений 1-4 в тесте с ДФПГ радикалом (CH_2Cl_2 , 298 К)

№	Соединение	EC_{50} , ммоль/л	TEC_{50} , мин	AE , 10^{-3}
1	$\text{H}_2\text{Cat-S-(CH}_2)_2\text{-S-CatH}_2$	$6,3 \pm 0,5$	70	2,26
2	$\text{H}_2\text{Cat-S-(CH}_2)_6\text{-S-CatH}_2$	$5,4 \pm 0,2$	120	1,54
3	$\text{H}_2\text{Cat-S-CH}_2\text{COOH}$	$13,2 \pm 0,9$	10	7,61
4	H_2Cat	$13,5 \pm 1,3$	60	1,33
	α -токоферол	$12,5 \pm 0,4$	50	1,63

Значения показателя EC_{50} значительно превосходят данные для соединений 3 и 4, а также α -токоферола. Увеличение числа метиленовых фрагментов в $-\text{S-(CH}_2)_n\text{-S-}$ линкере способствует незначительному снижению EC_{50} . Показатель $n_{\text{ДФПГ}}$ для тиоэфиров 1 и 2 составляет 3,9 и 4,6 соответственно. В то же время для 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)-уксусной кислоты данное значение равно 1,9. Полученные результаты по числу $n_{\text{ДФПГ}}$ для соединений 1 и 2 указывают на участие двух пирокатехино-

вых фрагментов в реакции. Завышение числа превращенных молекул дифенилпикрилгидразила в случае соединения 2 предполагает возможное вовлечение атома серы во взаимодействие. Увеличение значения TEC_{50} для соединений 1 и 2 по сравнению с 3 и 4 указывает на снижение эффективности антирадикального действия бис-пирокатехинов, что, соответственно, будет влиять на их реакционную способность по отношению к короткоживущим радикалам, образующимся в биологических системах.

В соответствии предложенной классификацией соединениям 1 и 2 свойственны средние значения антирадикальной активности ($AE > 1 \cdot 10^{-3}$), как и для α -токоферола. Завышенный показатель эффективности антирадикального действия для $H_2Cat-S-CH_2COOH$ обусловлен низким значением TEC_{50} , что связано с превращением пирокатехинового фрагмента в *o*-хинон и возможностью последующего протекания внутримолекулярной циклизации. В заданных экспериментальных условиях по ряду показателей (EC_{50} , $n_{ДФПГ}$) антирадикальная активность бис-пирокатехинов 1 и 2 превышает значения характерные для α -токоферола, однако по значениям эффективности антирадикального действия (AE), как комплексного показателя, только соединение 1 превосходит по активности стандартный антиоксидант [127].

Изучено влияние пирокатехинов 1-4 на скорость накопления гидропероксидов (LOOH) олеиновой (*цис*-9-октадекаеновой) кислоты (LN) в ходе неферментативной реакции аутоокисления при температуре 60 °C в течение 5 часов. Кинетическая кривая накопления LOOH без добавок исследуемых соединений имеет экспоненциальный характер, что свойственно цепным радикальным реакциям с вырожденным разветвлением (рис. 4.12 (6)).

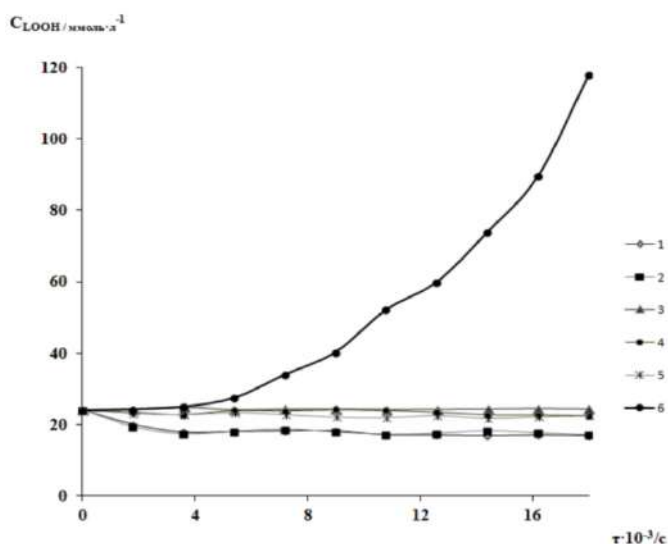
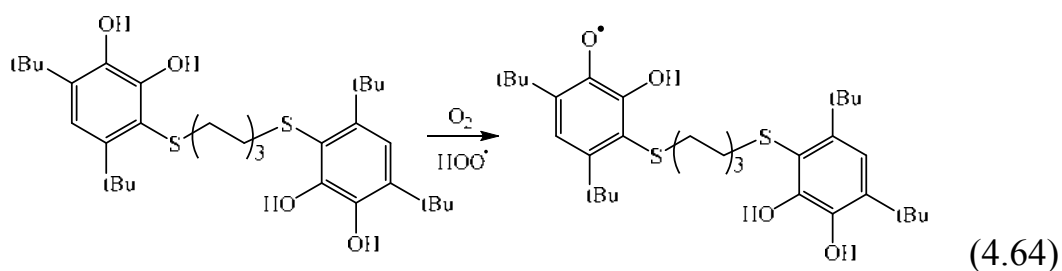


Рис. 4.12. Кинетические кривые накопления LOOH в процессе аутоокисления олеиновой кислоты при температуре 60 °C в присутствии добавок соединений 1-4 (кривые 1-4), α -токоферола (5) ($1 \text{ мМ} \cdot \text{л}^{-1}$); в отсутствие соединений – контроль (6)

Введение добавок соединений приводит к ингибированию процесса аутоокисления олеиновой кислоты (рис. 4.12 (1–5)). Однако влияние бис-пирокатехинов 1, 2 на изменение концентрации гидропероксидов отлично от действия соединений 3, 4 и α -токоферола. Для соединений 1, 2 первоначально наблюдается снижение исходного уровня LOOH, при этом далее концентрация гидропероксидов практически не изменяется (рис. 4.12 (1, 2)). Фиксируемое снижение концентрации LOOH указывает на то, что бис-пирокатехины 1,2 можно рассматривать не только как ингибиторы радикально-цепного процесса, но и как деструкторы гидропероксидов. В то же время для α -токоферола, $\text{H}_2\text{Cat-S-CH}_2\text{COOH}$ и пространственно-затрудненного пирокатехина наблюдается период индукции в течение всего времени проведения эксперимента (рис. 4.12 (3–5)), что указывает на поведение свойственное антиоксидантам, выступающим в роли прерывателей цепных процессов. Анализ результатов по эффективности ингибирования реакции аутоокисления олеиновой кислоты (ЭИ, %) рассмотренными соединениями показал, что для бис-пирокатехинов 1 и 2 данный показатель незначительно превышает значения, характерные для соединений 3, 4, α -токоферола ($80,5 \pm 2,1 \%$), и составляет $85,6 \pm 3,4 \%$.

Обнаружено, что соединения 1, 2 в присутствии кислорода воздуха склонны к реакциям аутоокисления в растворе с образованием стабильного при комнатной температуре радикала (схема 4.64).



При аутоокислении пирокатехина 2 в растворе на воздухе появляется спектр ЭПР, представляющий собой дублет дублетов с $g_i = 2,0046$ с константами СТВ $a_i(^1\text{H}) = 3,68 \text{ Э}$ и $a_i(^1\text{H}) = 1,41 \text{ Э}$ (рис. 4.13). Регистрируемый спектр отвечает образованию в растворе соответствующего 2-гидроксифеноксильного радикала. С одной стороны, склонность к аутоокислению кислородом воздуха и образование стабильного радикала характеризует полученные пирокатехины 1, 2, как антиоксиданты.

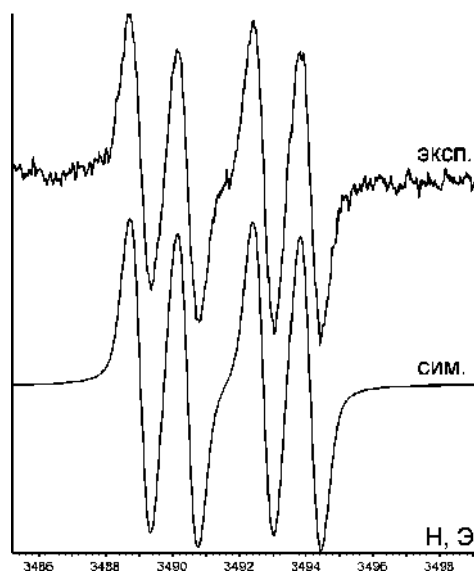


Рис. 4.13. Спектр ЭПР раствора бис-пирокатехина 2 после экспозиции на воздухе в течение 24 часов (CHCl_3 , 298 К)

Для оценки потенциального прооксидантного эффекта изучено влияние тиозэфиров на процесс промотированного окисления глутатиона. В качестве радикального инициатора реакции окисления глутатиона использовали водорастворимый 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (ААПГ), который распадается при физиологической температуре (37 °С) с генерированием алкильного радикала. В присутствии кислорода воздуха происходит образование соответствующего пероксильного радикала ($\text{ROO}\cdot$), способного снижать уровень глутатиона в системе. Добавка промотора ведет к закономерному снижению концентрации глутатиона в реакционной среде на 60 мкмоль от исходного значения (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Изменение концентрация глутатиона ($\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$) во времени в присутствии промотора окисления – ААПГ и соединений 1-4 (37 °С, $C_{\text{GSH}}^0 = 97,72 \pm 2,32 \text{ мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$, $C_{\text{ААПГ}} = 1 \text{ мМ}\cdot\text{л}^{-1}$, $C_{1-4} = 0,1 \text{ мМ}\cdot\text{л}^{-1}$)

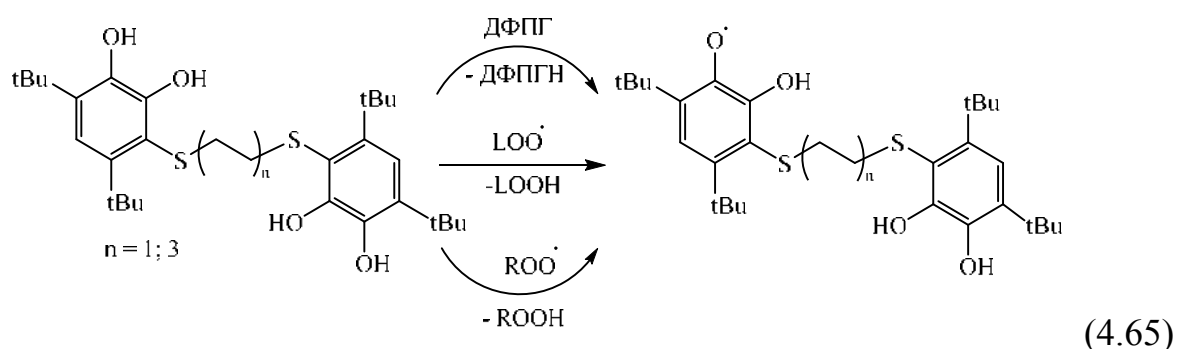
Соединение	1 ч	2 ч	3 ч
ААПГ+ 1	$95,58 \pm 1,89$	$85,35 \pm 1,58$	$75,64 \pm 1,41$
ААПГ+ 2	$88,50 \pm 2,78$	$70,46 \pm 2,39$	$56,01 \pm 1,88$
ААПГ+ 3	$59,14 \pm 1,31$	$42,03 \pm 1,18$	$29,60 \pm 0,79$
ААПГ+ 4	$59,60 \pm 0,83$	$42,60 \pm 0,58$	$30,30 \pm 0,68$
ААПГ	$75,32 \pm 0,82$	$62,36 \pm 3,04$	$40,20 \pm 2,78$

При совместном введении ААПГ и соединений 1, 2 наблюдается выраженное антиоксидантное действие (табл. 4.6). Наибольший ингибирующий эффект проявляет первый тиозэфир, для которого концентрация глутатиона

в реакционной среде через 1 час практически не изменяется от начального значения. В случае соединения 1 с течением времени (через 3 часа) наблюдается снижение содержания GSH на 25 мкмоль от исходного уровня, для второго соединения на 44 мкмоль. В отличие от тиоэфиров 1,2 соединения 3 и 4 оказывают выраженный промотирующий эффект на процесс окисления глутатиона, уменьшая концентрацию последнего на 40–70 мкмоль. Антиоксидантное действие тиоэфиров 1 и 2 можно объяснить образованием устойчивых 2-гидроксифеноксильных радикалов при взаимодействии с генерируемыми пероксильными радикалами ($\text{ROO}\cdot$).

Для синтезированных тиоэфиров 1, 2 большее антиоксидантное действие, по сравнению с соединениями 3, 4 в исследуемых реакциях, объясняется совокупностью ряда факторов:

1) как и в случае фенольных соединений, тиоэфиры 1, 2 способны образовывать в ходе отрыва атома водорода стабильный радикал при взаимодействии с дифенилпикрилгидразилом, $\text{LOO}\cdot$ -, $\text{ROO}\cdot$ -радикалами (схема 4.65);



2) наличие двух фрагментов пространственно-затрудненного пирокатехина обуславливает возможность нейтрализации большего числа радикальных частиц, что подтверждают данные по числу превращенных молекулДФПГ радикала;

3) присутствие двух тиоэфирных групп увеличивает активность данных соединений по отношению к гидропероксидам, концентрация которых в ходе аутоокисления олеиновой кислоты снижается.

Таким образом, получены пространственно-затрудненные бис-пирокатехинтиоэфиры 1, 2, содержащие $-\text{CH}_2-$ линкеры, варьирование числа которых позволяет регулировать пространственную удаленность двух редокс-активных пирокатехиновых фрагментов, что может найти применение в синтезе координационных соединений. При исследовании антиоксидантного действия соединений 1, 2 обнаружено, что данные тиоэфиры в реакции сДФПГ радикалом проявляют более высокую активность и по ряду показателей превосходят природный антиоксидант – α -токоферол. В ходе

аутоокисления олеиновой кислоты в присутствии соединений 1, 2 наблюдается ингибирование реакции, сопровождающееся частичным разложением гидроперекисей олеиновой кислоты. В процессе промотированного 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлоридом окисления глутатиона исследуемые вещества 1, 2 проявляют выраженное антиоксидантное действие. Следовательно, соединения 1, 2 проявляют себя в рассмотренных тестах в качестве ингибиторов окисления комбинированного типа и выступают в роли потенциальных перехватчиков активных LOO-, ROO-радикалов, органических гидропероксидов, инициирующих окислительный стресс.

Список литературы

1. Kim J. Y., Cho J. Y., Ma Y. K., Lee Y. G., Moon J. H. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, 71, 379.
2. Roginsky V., Barsukova T., Loshadkin D., Pliss E. // *Chem. Phys. Lipids*, 2003, 125, 49.
3. Liu X., Ou Y., Chen S., Li X., Cheng H., Jia X., Wang D., Zhou G.-C. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 2147.
4. Ryckewert L., Sacconnay L., Carrupt P.-A., Nurisso A., Simoes-Pires C. // *Toxicology Lett.*, 2014, 229, 374.
5. Cho J.-Y., Park K. Y., Kim S.-J., Oh S., Moon J.-H. // *J. Microbiol. Biotechnology*, 2015, 79, 1915.
6. Hong Y., Sengupta S., Hur W., Sim T. // *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 3739.
7. Denisov E. T., Afanas'ev I. B. // *Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology*. CRC Press, Boca Raton, New York, 2005, 981.
8. Feng M., Tang B., Liang S., Jiang X. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, 16, 1200.
9. Ilardi E. A., Vitaku E., Njardarson J. T. // *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 2832.
10. Boyd D. A. // *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 15486.
11. Kumar S., Yan J., Poon J., Singh V. P., Lu X., Karlsson Ott M., Engman L., Kumar S. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 3729.
12. Ovchinnikova L. P., Rotskaya U. N., Vasyunina E. A., Sinitsina O. I., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Nevinskii G. A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2009, 35(3), 379.
13. Prosenko A. E., Terakh E. I., Kandalintseva N. V., Pinko P. I., Gorokh E. A., Tolstikov G. A. // *Russ. J. Appl. Chem.*, 2001, 74 (11), 1899.
14. Kemeleva E. A., Vasyunina E. A., Sinitsina O. I., Khomchenko A. S., Gross M. A., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Nevinskii G. A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2008, 34 (4), 499.
15. Prosenko A. E., Markov A. F., Khomchenko A. S., Boiko M. A., Terakh E. I., Kandalintseva N. V. // *Petroleum Chem.*, 2006, 46 (6), 442.
16. Щукина О. В., Чукиева И. Ю., Шевченко О. Г., Кучин А. В. // *Биоорг. химия*, 2018, 44 (6), 678.
17. Zenkov N. K., Menshchikova E. B., Kandalintseva N. V., Oleynik A. S., Prosenko A. E., Gusachenko O. N., Shklyayeva O. A., Vavilin V. A., Lyakhovich V. V. // *Biochemistry*, 2007, 72 (6), 644.

18. Menshchikova E. B., Zenkov N. K., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2008, 146 (6), 741.
19. Kolesnikova O. P., Krasnov E. A., Klepikova S. Yu., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E. // *Pharm. Chem. J.*, 2010, 44 (8), 418.
20. Oleynik A. S., Kuprina T. S., Pevneva N. Yu., Markov A. F., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Grigor'ev I. A. // *Russ. Chem. Bull.*, 2007, 56 (6), 1135.
21. Zenkov N. K., Menshchikova E. B., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2009, 147 (5), 595.
22. Menshchikova E. B., Tkachev V. O., Zenkov N. K., Lemza A. E., Sharkova T. V., Kandalintseva N. V. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2013, 155 (3), 366.
23. Menshchikova E. B., Zenkov N. K., Tkachev V. O., Lemza A. E., Kandalintseva N. V. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2013, 155 (3), 330.
24. Богатыренко Т. Н., Кандалинцева Н. В., Сашенкова Т. Е., Мищенко Д. В. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2018, 67 (4), 700.
25. Viglianisi C., Bartolozzi M., Pedulli G. F., Amorati R., Menichetti S. // *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, 12396.
26. Lai H-W., Liu Z-Q. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 81, 227.
27. Kowalski K. // *Coord. Chem. Rev.*, 2018, 366, 91.
28. Menichetti S., Amorati R., Meoni V., Tofani L., Caminati G., Viglianisi C. // *Org. Lett.*, 2016, 18, 5464.
29. Poon J., Singh V. P., Yan J., Engman L. // *Chem. Eur. J.*, 2016, 21, 2447.
30. Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2013, 62 (6), 1395.
31. Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2017, 66 (6), 1024.
32. Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2018, 67 (5), 844.
33. Jardim G. A. M., Oliveira W. X. C., de Freitas R. P., Menna-Barreto R. F. S., Silva T. L., Goulart M. O. F., da Silva Junior E. N. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 1686.
34. Bassil D., Makris D. P., Kefalas P. // *Food Research International*, 2005, 38, 395.
35. Micillo R., Sirés-Campos J., García-Borrón J. C., Panzella L., Napolitano A., Olivares C. // *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19, 2156.
36. Micillo R., Pistorio V., Pizzo E., Panzella L., Napolitano A., d'Ischia M. // *Biomimetics*, 2017, 2, 15.
37. Amorati R., Valgimigli L., Panzella L., Napolitano A., d'Ischia M. // *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 9857.
38. Panzella L., Verotta L., Goya L., Ramos S., Martin M. A., Bravo L., Napolitano A., d'Ischi M. // *J. Agric. Food Chem.*, 2013, 61, 1710.
39. Officioso A., Panzella L., Tortora F., Alfieri M. L., Napolitano A., Caterina Manna // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, ID 9042192, 9.
40. Besset T., Braud E., Jarray R., Garbay C., Kolb S., Leo P-M., Morin C. // *Chem. Eur. J.*, 2011, 2(4), 423.
41. Shaaban S., Diestel R., Hinkelmann B., Muthukumar Y., Verma R. P., Sasse F., Jacob C. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 58, 192.

42. Kuropatov V. A., Cherkasov V. K., Kurskii Yu. A., Fukin G. K., Abakumova L. G., Abakumov G. A. // *Russ. Chem. Bull.*, 2006, 55, 708.
43. Cherkasov V., Abakumov G., Fukin G., Klementieva S., Kuropatov V. // *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, 13821.
44. Martyanov K. A., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Samsonov M. A., Khrizanforova V. V., Budnikova Y. H., Kuropatov V. A. // *Dalton Trans.*, 2016, 45, 7400.
45. Martyanov K. A., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Baranov E. V., Shavyrin A. S., Kuropatov V. A. // *Dalton Trans.*, 2017, 46, 16783.
46. Kuropatov V., Klementieva S., Fukin G., Mitin A., Ketkov S., Budnikova Y., Cherkasov V., Abakumov G. // *Tetrahedron*, 2010, 66, 7605.
47. Chalkov N. O., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Romanenko G. V., Ketkov S. Yu., Smolyaninov I. V., Starikov A. G., Kuropatov V. A. // *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 4571.
48. Chalkov N. O., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Starikov A. G., Kuropatov V. A. // *New J. Chem.*, 2016, 40, 1244.
49. Pointillart F., Klementieva S., Kuropatov V. A., Le Gal Y., Golhen S., Cador O., Cherkasov V., Ouahab L. // *Chem. Commun.*, 2012, 48, 714.
50. Schon T. B., Mc Allister B. T., Li P-F., Seferos D. S. // *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45, 6345.
51. Son E. J., Kim J. H., Kim K., Park C. B. // *J. Mater. Chem. A*, 2016, 4, 11179
52. Park M., Shin D-S., Ryu J., Choi M., Park N., Hong S. Y., Cho J. // *Adv. Mater.*, 2015, 27, 5141.
53. Song Z., Qian Y., Liu X., Zhang T., Zhu Y., Yu H., Otani M., Zhou H. // *Energy Environ. Sci.*, 2014, 7, 4077.
54. Ma T., Zhao Q., Wang J., Pan Z., Chen J. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 6428.
55. Emanuelsson R., Sterby M., Strømme M., Sjödin M. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139 (13), 4828.
56. Kovacic P. // *Medical Hypotheses*, 2007, 69, 510.
57. Kovacic P., Somanathan R. // *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2011, 11, 658.
58. Hillard E. A., de Abreu F. C., Ferreira D. C. M., Jaouen G., Goulart M. O. F., Amatore C. // *Chem. Commun.*, 2008, 2612.
59. De Paiva Y. G., Ferreira F. R., Silva T. L., Labbé E., Buriez O., Amatore C., Goulart M. O. F. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2015, 15, 136.
60. Peyrat-Maillard M. N., Bonnely S., Berset C. // *Talanta*, 2000, 51, 709.
61. Born M., Carrupt P. A., Zini R., Bree F., Tillement J. P., Hostettmann K., Testa B. // *Helv. Chim. Acta*, 1996, 79, 1147.
62. Антонова Н. А., Осипова В. П., Коляда М. Н., Смолянинов И. В., Берберова Н. Т., Тюрин В. Ю., Яохуань У., Милаева Е. Р. // *Докл. АН*, 2010, 432, 629.
63. Смолянинов И. В., Поддельский А. И., Смолянинова С. А., Берберова Н. Т. // *Электрохимия*, 2015, 51, 1155.
64. Смолянинов И. В., Кузьмин В. В., Арсеньев М. В., Смолянинова С. А., Поддельский А. И., Берберова Н. Т. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2017, 66, 1217.
65. Zeng C-C., Liu F-J., Ping D-W., Hu L-M., Cai Y-L., Zhong R-G. // *Tetrahedron*, 2009, 65, 4505.
66. Zeng C-C., Liu F-J., Ping D-W., Cai Y-L., Zhong R-G., Becker J. Y. // *J. Electroanal. Chem.*, 2009, 625, 131.

67. Fotouhi L., Behrozi L., Heravi M. M., Nematollahi D. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2009, 184, 2749.
68. Kashiwagi T., Amemiya F., Fuchigami T., Atobe M. // *Chem. Commun.*, 2012, 48, 2806.
69. Nematollahi D., Tammari E. // *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 7769.
70. Fakhari A. R., Hosseiny Davarani S. S., Ahmar H., Hasheminasab K., Khavasi H. R. A. // *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, 46, 443.
71. Salehzadeh H., Mokhtari B., Nematollahia D. // *Electrochim. Acta*, 2014, 123, 353.
72. Масловская Л. А., Петрикевич Д. К., Тимошук В. А., Шадыро О. И. // *Журн. общ. химии*, 1996, 66, 1899.
73. Adibi H., Rashidi A., Khodaei M. M., Alizadeh A., Majnooni M. B., Pakravan N., Abiri R., Nematollahi D. // *Chem. Pharm. Bull.*, 2011, 59 (9), 1149.
74. Zeng C-C., Ping D-W., Zhang S-C., Zhong R-G., Becker J. Y. // *J. Electroanal. Chem.*, 2008, 622, 90.
75. Hosseiny Davarani S. S., Ramyar S., Masoumi L., Fumani N. S., Moghaddam A. B. // *J. Electrochem. Soc.*, 2008, 155, 120.
76. Kokorekin V. A., Solomatin Y. A., Gening M. L., Petrosyan V. A. // *Mendeleev Commun.*, 2016, 26, 540.
77. Kokorekin V. A., Solomatin Y. A., Gening M. L., Petrosyan V. A. // *Mendeleev Commun.*, 2017, 27, 586.
78. Nematollahi D., Moradi B., Varmaghani F. // *Chin. Chem. Lett.*, 2012, 23, 553.
79. Shayani-Jam H., Nematollahi D. // *Chem. Commun.*, 2010, 46, 409.
80. Nematollahi D., Mahdinia S., Karimi P., Salehzadeh H., Kaihani S. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 29209.
81. Tammari E., Mirazi N., Nematollahi D. // *Mendeleev Commun.*, 2006, 16 (5), 285.
82. Varun B. V., Ramaiah Prabh K. // *J. Org. Chem.*, 2014, 79 (20), 9655.
83. Смолянинов И. В., Питикова О. В., Поддельский А. И., Берберова Н. Т. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2018, 67 (10), 1857.
84. Astudillo P. D., Tiburcio J., Gonzalez F. J. // *J. Electroanalytical Chem.*, 2007, 604, 57.
85. Beiginejad H., Nematollahi D., Bayat M. // *J. Electrochem. Soc.*, 2013, 160 (10), H693.
86. *Organic Electrochemistry 4th Edition Revised and Expanded Ed.* by H. Lund, O. Ham-mrich, New York, Marcel Dekker Inc. 2001, 1393.
87. Regan C. J., Walton D. P., Shafaat O. S., Dougherty D. A. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139 (13), 4729.
88. Satoh T., Stadler R., Mc Kercher S. R., Williamson R. E., Roth G. P., Lipto S. A. // *ASN Neuro*, 2015, 7 (4), 1759091415593294.
89. Bolton J. L., Dunlap T. // *Chem. Res. Toxicol.*, 2017, 30, 13.
90. Hayyan M., Hashim M. A., Al Nashef I. M. // *Chem. Rev.*, 2016, 116 (5), 3029.
91. Pegis M. L., Wise C. F., Martin D. J., Mayer J. M. // *Chem. Rev.*, 2018, 118 (5), 2340.
92. Lauw S. J. L., Yeo J. Y. H., Chiang Z., Webster R. D. // *Chem Electro Chem.*, 2017, 4, 1190.
93. Rene A., Abasq M-L., Hauchard D., Hapiot P. // *Anal. Chem.*, 2010, 82, 8703.
94. Nakayama T., Uno B. // *Electrochimica Acta*, 2016, 208, 304.
95. Quintero-Saumeth J., Rincon D. A., Doerr M., Daza M. C. // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19, 26179.

96. Stallings M. D., Morrison M. M., Sawyer D. T. // *Inorg Chem.*, 1981, 20, 2655.
97. Foti M. C. // *J. Agric. Food Chem.*, 2015, 63, 8765.
98. Смолянинов И. В., Поддельский А. И., Корчагина Е. О., Смолянинова С. А., Берберова Н. Т. // *Докл. Акад. наук*, 2015, 460 (5), 561.
99. Sanchez-Moreno C., Larrauri J. A., Saura-Calixto F. // *J. Sci. Food Agric.*, 1998, 76, 270.
100. Williams L. L., Webster R. D. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 12441.
101. Bondet V., Brand-Williams W., Berset C. // *Food Sci Technol.*, 1997, 28, 25.
102. Chavarria D., Silva T., Martins D., Bravo J., Summavielle T., Garrido J., Borges F. // *Med. Chem. Commun.*, 2015, 6, 1043.
103. Begines P., Oliete A., Lopez O., Maya I., Plata G. B., Padron J. M., Fernandez-Bolanos J. G. // *Future Med. Chem.*, 2018, 10 (3), 319.
104. Teixeira J., Cagide F., Benfíto S., Soares P., Garrido J., Baldeiras I., Ribeiro J. A., Pereira C. M., Silva A. F., Andrade P. B., Oliveira P. J., Borges F. M. // *J. Med. Chem.*, 2017, 60 (16), 7084.
105. Oliveira C., Cagide F., Teixeira J., Amorim R., Sequeira L., Mesiti F., Silva T., Garrido J., Remiao F., Vilar S., Uriarte E., Oliveira P. J., Borges F. M. // *Frontiers Chem.*, 2018, 6, 126.
106. Fernandes C., Benfeito S., Amorim R., Teixeira J., Oliveira P. J., Remião F., Borges F. // *Bioconjugate Chem.*, 2018, 29 (8), 2723.
107. Смолянинов И. В., Поддельский А. И., Смолянинова С. А., Лужнова С. А., Берберова Н. Т. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2015, 64, 2223.
108. Saito S., Kawabata J. // *Helv. Chim. Acta.*, 2006, 89, 1395.
109. Saito S., Kawabata J. // *Helv. Chim. Acta.*, 2006, 89, 821.
110. Smolyaninov I., Pitikova O., Korchagina E., Berberova N., Poddel'sky A., Luzhnova S. // *Monatsh. Chem.*, 2018, 149 (10), 1813.
111. Samuni A. M., Chuang E. Y., Krishna M. C., Stein W., De Graff W., Russo A., Mitchell J. B. // *PNAS*, 2003, 100, 5390.
112. Zhao F., Liu Z-Q. // *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, 22, 791.
113. Dizdaroglu M., Jaruga P., Birincioglu M., Rodriguez H. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, 32, 1102.
114. Udupi V., Rice-Evans C. // *Free Rad. Res. Commun.*, 1992, 16, 315.
115. Grinberg L., Fibach E., Amer J., Atlas D. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2005, 38, 136.
116. Ximenes V., Lopes M. G., Petronio M. S., Regasini L. O., Siqueira Silva D. H., Da Fonesca L. M. // *J. Agric. Food. Chem.*, 2010, 58, 5355.
117. Shahidi F., Zhong Y. // *J. Agric. Food. Chem.*, 2011, 59, 3499.
118. Callaway J. K., Beart P. M., Jarrott B. // *J. Pharmacological. Toxicol. Methods*, 1998, 39, 155.
119. Tesema Y. T., Pham D. M., Franz K. J. // *Inorg. Chem.*, 2006, 45, 6102.
120. Tesema Y. T., Pham D. M., Franz K. J. // *Inorg. Chem.*, 2008, 47, 1087.
121. Guardingo M., Bellido E., Miralles-Llumà R., Faraudo J., Sedó J., Tatay S., Verdaguer A., Busqué F., Ruiz-Molina D. // *Small*, 2014, 10 (8), 1594.
122. Poneti G., Poggini L., Mannini M., Cortigiani B., Sorace L., Otero E., Saintavit P., Magnani A., Sessolia R., Dei A. // *Chem. Sci.*, 2015, 6, 2268.
123. Poneti G., Mannini M., Cortigiani B., Poggini L., Sorace L., Otero E., Saintavit P., Sessoli R., Dei A. // *Inorg. Chem.*, 2013, 52(20), 11798.

124. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A., Chernyavskaya A. A., Osipovich N. P., Glushonok G. K., Polozov G. I., Povalishev V. N., Sorokin V. L., Shadyro O. I. // Polyhedron, 2006, 25, 3603-3610.
125. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Faletrov Y. V., Halauko Y. S., Osipovich N. P., Polozov G. I., Zheldakova R. A., Gres A. T., Halauko A. S., Azarko I. I., Shkumatov V. M., Shadyro O. I. // Polyhedron, 2011, 30, 2581-2591.
126. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Polozov G. I., Osipovich N. P., Rytik P. G., Kucherov I. I., Chernyavskaya A. A., Sorokin V. L., Shadyro O. I., Eur J. // Med. Chem., 2008, 43, 1536-1542.
127. Смолянинов И. В., Питикова О. В., Рычагова Е. С., Рычагова Е. О., Смолянинова С. А., Поддельский А. И., Берберова Н. Т. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия, 2016, 65 (12), 2861-2867.

5. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЕРЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

5.1. Механизм окислительного стресса, сопровожающего различные патологии, и пути его предотвращения

В живых организмах кислород может проявлять токсические свойства из-за образования активных форм кислорода (АФК). В процессе жизнедеятельности аэробных организмов постоянно образуются АФК, которые являются необходимыми метаболитами, обеспечивающими протекание многих физиологических реакций (рис. 5.1) [1–4].

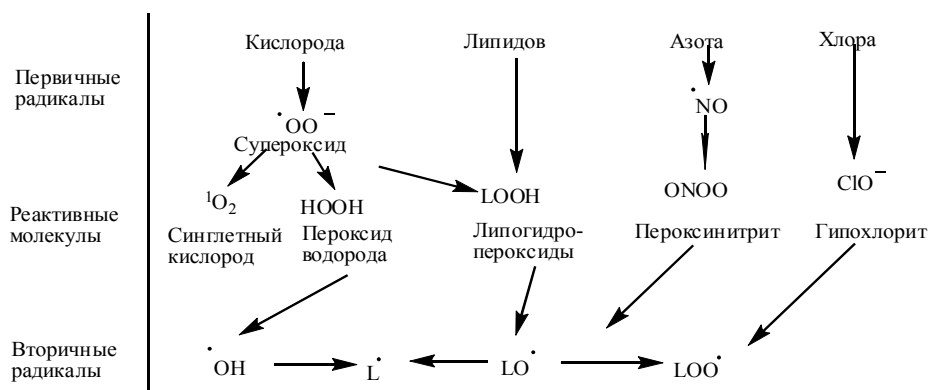


Рис. 5.1. Классификация активных форм кислорода

Повышенное образование активных радикалов, главным образом, за счет генерации АФК, и одновременное снижение эндогенной антиоксидантной защиты способствуют развитию окислительного стресса и смещению баланса анти-/прооксиданты (рис. 5.2).

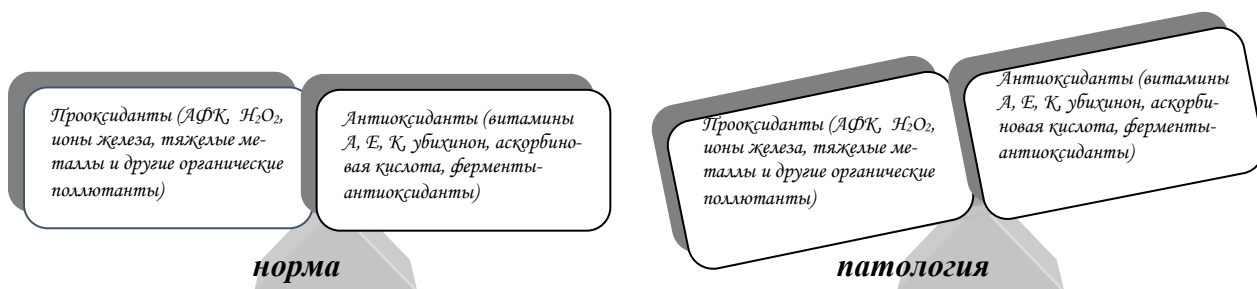
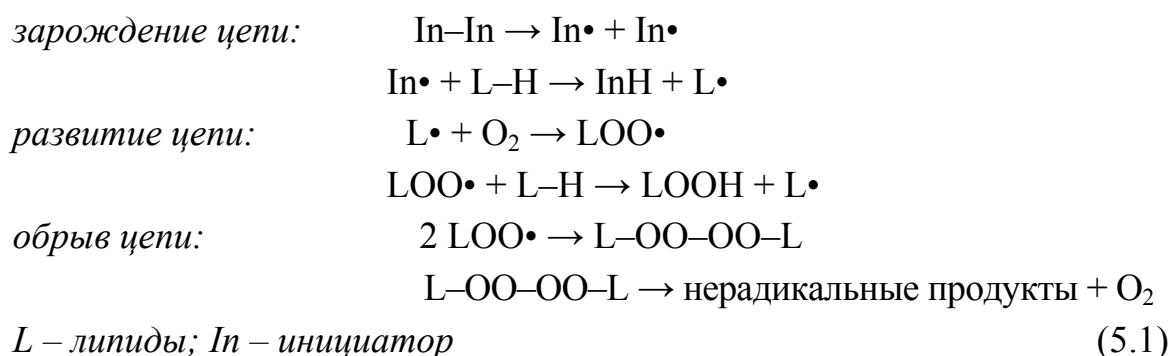


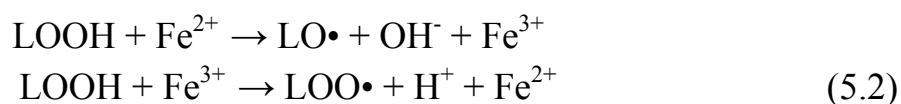
Рис. 5.2. Антиоксидантно-прооксидантный баланс в норме и при патологии
в живом организме

Последние данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс участвует в патогенезе различных трудноизлечимых заболеваний [5–7]. В частности, известно, что такие заболевания, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания, сосудистые осложнения при сахарном диабете, катаракта, аутоиммунные и воспалительные заболевания, заболевания печени, СПИД, рак, ревматоидный артрит, эпилепсия и многие другие сопровождаются развитием окислительного стресса [8–11]. Интенсивность свободно-радикального окисления при данных патологиях практически во всех случаях повышена в той или иной степени [12–17]. Окислительные стрессы повреждают молекулы липидов, белков и ДНК, приводя в конечном итоге к гибели клеток и некрозу ткани. При отсутствии патологий в организме аэробных животных уровень АФК поддерживается на оптимальном уровне благодаря работе сложной, многоуровневой системы антиоксидантной защиты (рис. 5.2).

Известно, что пероксидное окисление липидов (ПОЛ) протекает по механизму сходному с процессом жидкофазного окисления углеводов и относится к цепным радикальным процессам [18–21]. Общепринятой является схема окисления, представленная в виде ряда следующих элементарных реакций (схема 5.1) [22, 23].



Известно, что под действием ионов металлов переменной валентности, таких как Fe^{2+} и Cu^{2+} , ускоряется распад гидропероксидов, присутствующих в клетках и внеклеточных средах (схема 5.2) [24].

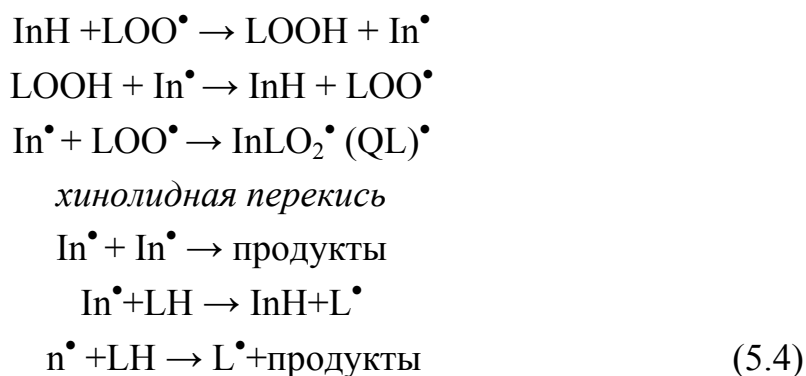


Суммарно реакция выглядит согласно схеме 5.3:

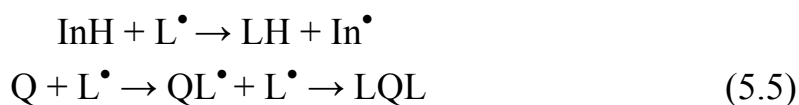


В процессе окисления образуются свободные радикалы, которые рекомбинируют с образованием малоактивных продуктов. Однако в живых организмах в реальных условиях вероятность рекомбинации мала из-за низкой концентрации свободных радикалов, поэтому с высокой скоростью идет взаимодействие активных радикалов с молекулами субстрата или с ингибиторами, которые могут присутствовать в биологических системах.

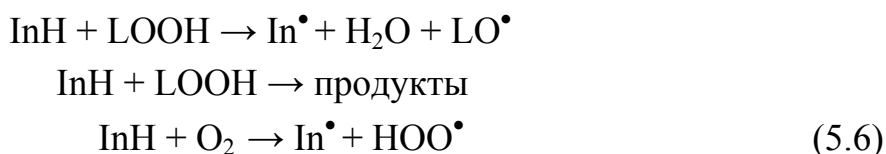
В присутствии ингибиторов, преимущественно фенольного типа, возможны следующие элементарные реакции (схема 5.4) [25, 26].



В присутствии непосредственно фенолов и хинонов обрыв цепей может происходить по схеме 5.5:



Последний механизм ингибирования реализуется в условиях недостаточности кислорода, когда количество $\text{L}^\bullet \gg \text{LOO}^\bullet$ [27]. Возможны также реакции с участием ингибитора и пероксидов, а также реакции окисления ингибитора (схема 5.6).



В случае применения смеси антиоксидантов между ними может происходить реакция обмена атомом водорода, приводящая к эффекту синергизма, что характерно для тех случаев, когда регенерируется более активный ингибитор (схема 5.7).



Эффективность применения ингибиторов процесса ПОЛ зависит от множества факторов. Например, вещества способны непосредственно взаимодействовать с пероксильными радикалами, ведущими цепной процесс, уменьшая их концентрацию, могут реагировать с алкильными радикалами, способны разлагать пероксиды без образования активных свободных радикалов.

Для предотвращения развития окислительных повреждений широко применяются антиоксиданты синтетического и природного происхождения, обладающие способностью в малых концентрациях нейтрализовать АФК различными путями [28]. Многие антиоксиданты используются в медицине, но некоторые из них недостаточно эффективны или имеют нежелательные побочные эффекты, поэтому следует изучить новых представителей этого класса [29, 30].

Ощутимую роль в защите организма от окислительного стресса играют комплексообразователи (хелаторы ионов металлов), которые препятствуют развитию окислительного процесса. Недостатком данных соединений является то, что они способны ингибировать только металлозависимые окислительные реакции за счёт образования комплексов с катионами металлов переменной валентности, которые катализируют реакции образования активных кислородных метаболитов [31].

Участие в реакциях свободно-радикального окисления образовавшихся комплексов зависит от множества факторов, в том числе от природы самого комплекса. Металлокомплексы могут проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства, в зависимости от условий эксперимента, но в большей степени их активность зависит от химической природы вещества и от природы инициаторов окислительных процессов [32].

Самой распространенной группой антиоксидантов, которые применяются в медицине в качестве терапевтических препаратов, являются соединения – доноры протона. Механизм антиоксидантного действия соединений данной группы объясняется взаимодействием подвижного атома водорода от одной или нескольких функциональных групп, имеющих в составе молекулы, с активными радикалами $\text{LOO}\cdot$ и $\text{LO}\cdot$, образовавшимися в ходе пероксидации по схеме 5.8 [33]:



где RH – соединение – донор протона; $\text{A}\cdot$ – инициатор радикальный или радикальный промежуточный продукт реакции.

Образовавшиеся радикалы R^\bullet могут рекомбинироваться взаимодействием с радикалами R^\bullet или A^\bullet , либо R^\bullet продолжают цепной свободно-радикальный процесс окисления, вступая в побочные реакции. Дальнейшее поведение R^\bullet зависит от соотношения концентраций реагирующих веществ и условий протекания реакции. Интересный факт, что не наблюдается корреляции между антирадикальной активностью подобных антиоксидантов и их эффективностью ингибирования ПОЛ [34].

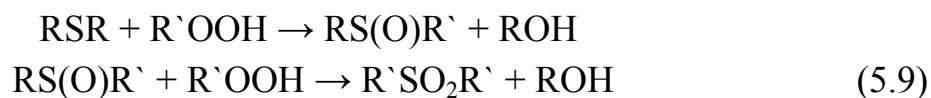
Распространенными антиоксидантами – донорами протона являются фенолы, тиоспирты. Наибольшая эффективность антиоксидантного действия установлена для пространственно-затруднённых фенолов [35]. Благодаря сочетанию термодинамического и кинетического факторов стабильности, образующиеся пространственно-затруднённые ароксильные радикалы, обладают высокой устойчивостью, что объясняет их высокую эффективность ингибирования радикальных реакций данными соединениями.

В настоящее время регулярно проводятся работы по модификации фенольных антиоксидантов с мишенью ориентированными свойствами. Например, фенольные антиоксиданты должны обладать ограниченной диффузией в полимерной матрице и биомембранах, высокой реакционной способностью по отношению к алкильным радикалам.

Водородная связь внутримолекулярная или с близлежащей средой оказывает значительное влияние на активность природных и синтетических фенольных антиоксидантов, благодаря модуляции их реакционной способности с радикалами, такими как перекисные [36]. Различают внутри- или межмолекулярные водородные связи с участием *ОН*-группы. Антиоксидантная активность понижается, если *ОН*-группа действует как донор Н-связи, и наоборот действует как акцептор Н-связи. В случае полифенолов внутри- и межмолекулярная Н-связь может увеличить или уменьшить реакционную способность антиоксидантов по отношению к свободным радикалам, в зависимости от того, производится ли стабилизация связи.

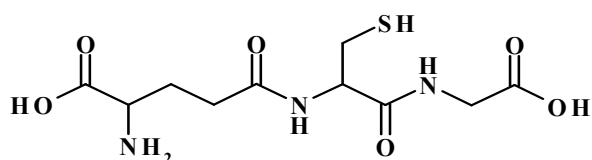
Эффективными ингибиторами окислительных процессов являются доноры протона – тиоспирты, которые обладают двойственным механизмом действия, т. к. помимо обрыва радикальных реакций за счёт образования стабильного тиильного радикала способны еще хелатировать катионы переходных металлов. Тиолы, по сравнению с фенольными антиоксидантами, более эффективны в защите белков от окислительного разрушения. Но тиолы, как и фенольные антиоксиданты, обладают схожим существенным недостатком – способностью проявлять прооксидантное действие за счёт генерирования активных тиильных радикалов.

В 1970-х годах механизм антиоксидантного действия тиолов интенсивно изучался и оказался достаточно непростым. В этом механизме основное место занимает реакция тиолов с гидропероксидами ($R'OOH$) [37]. В 1945 г. Денисон впервые показал способность диалкилсульфидов окисляться гидропероксидами $R'OOH$ до сульфоксидов, которые дальше окисляются до сульфонов, а $R'OOH$ восстанавливается до спирта согласно реакциям по схеме 5.9:



Данная реакция протекает бимолекулярно в присутствии спиртов и кислот, где, предположительно, кислота выполняет каталитическую роль. Таким образом, сераорганические соединения являются потенциально эффективными ингибиторами окислительного повреждения благодаря множественному механизму антиоксидантного действия. Данный факт побуждает исследователей вести целенаправленный поиск лидеров в ряду серосодержащих соединений с целью дальнейшего применения в комплексной терапии различных заболеваний.

Известным тиолом является глутатион, который определяет редокс-статус внутриклеточной среды, защищает клетку от активных свободных радикалов, поэтому важность данного тиола определяется не только его антиоксидантными свойствами [38, 39].



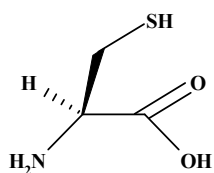
Глутатион защищает клетки печени и головного мозга от токсического действия алкоголя, некоторых лекарственных препаратов и токсикантов, содержащихся в сигаретном дыме. Глутатион может ускорять процессы выздоровления при заболеваниях органов дыхания, активизировать лейкоциты и лимфоциты [40]. Известно, что диаллилполисульфиды увеличивают количество глутатиона в клетках и действуют как мощные индукторы ферментов детоксикации [41].

Тиоловые группы глутатиона в клетке находятся в высокой концентрации, примерно 5 мМ в восстановленной форме (SH), что позволяет восстановить любую дисульфидную связь между цистеинами цитозольных белков (S-S). При этом восстановленный глутатион GSH превращается в окисленную форму

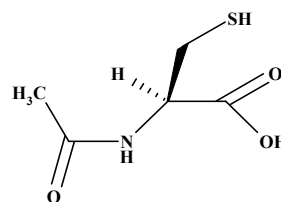
GSSG. Восстановление окисленного глутатиона происходит под действием глутатионредуктазы, постоянно находящейся в клетке в активном состоянии, и индуцирующей при окислительном стрессе. Важнейшим параметром, отражающим состояние внутриклеточной токсичности, а именно уровень окислительного стресса, является соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона внутри клетки.

Протеиногенная аминокислота цистеин является предшественником глутатитона и также способствует обезвреживанию токсических веществ, попавших в организм, защищая от радиоактивного повреждающего действия. Было проведено определение антиоксидантной активности типичных серосодержащих аминокислот с использованием различных методов *in vitro*: антирадикальная активность (ДФПГ-тест и ABTS), определение супероксидных радикалов, хелатирующая активность и т. д. [42]. Из трех серосодержащих аминокислот цистеин обладал наивысшей антирадикальной активностью, за исключением способности хелатировать Fe^{2+} . Метионин и таурин не проявили радикал перехватывающую активность в тестах ДФПГ и ABTS. Авторами предлагается использование данных серосодержащих аминокислот, обладающих высокой антиоксидантной активностью, в качестве дополнительных фармакологических препаратов, помогающих противостоять повреждениям клеток, которые были вызваны окислительным стрессом.

Цистеин является сам по себе мощным низкомолекулярным эндогенным антиоксидантом, но при одновременном приеме аскорбиновой кислоты и селена, обнаружено усиление антиоксидантного действия цистеина. Производное цистеина – N-ацетилцистеин способен защищать печень от токсического воздействия некоторых веществ.



цистеин



N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин – мощное средство для подавления рака и замедления старения, способное снижать у гипертоников кровяное давление, вызывая расслабление кровеносных сосудов и улучшая кровоток [43, 44].

Установление взаимосвязи между структурой химического соединения и его непосредственным антиоксидантным действием является необходимой предпосылкой для целенаправленного поиска новых мишеней ориентирован-

ных ингибиторов окислительных процессов с заранее заданными целями в определенных процессах. Определяющую роль в решении этой задачи играют те или иные ступени цепного свободно радикального процесса.

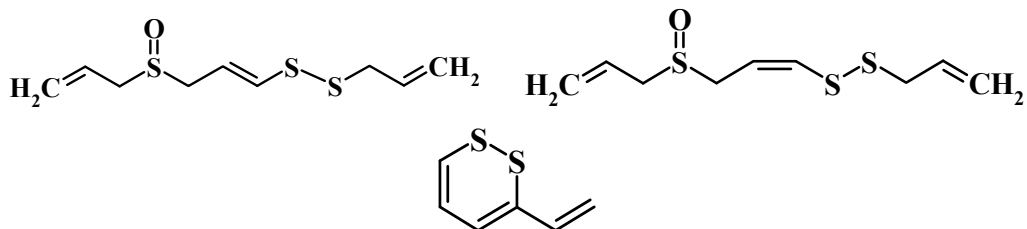
В настоящее время повышен интерес к продуктам природного происхождения, обладающих антиоксидантными свойствами. В работе [45] были изучены лекарственные травы, показавшие хороший терапевтический эффект, но определить, какие соединения являются самыми активными компонентами, до сих пор не удаётся для большинства растений.

5.2. Растительные продукты – источники фармакологически активных сераорганических соединений

Медицина не ограничивается использованием синтетических лекарств, направленных на конкретные расстройства, а ищет инклюзивные и комбинированные методы лечения, сочетающие в себе элементы традиционной медицины и новые компоненты, полученные из природных источников. Биологически активные составляющие натуральных продуктов постоянно тестируются в ходе экспериментальных и клинических испытаний и полученные данные свидетельствуют о том, что они могут облегчать и предотвращать патологические состояния.

Особое внимание уделяется тем природно-химическим соединениям, которые содержатся в овощах, традиционно используемых для приготовления разнообразных блюд. Это, в частности, чеснок (*Allium sativum* L.), используемый во всем мире не только благодаря особому запаху и вкусу, но и благодаря многим целебным свойствам. Биологически активные соединения чеснока обладают антиоксидантными свойствами, что определяет его терапевтические свойства [46].

Чеснок считается одним из самых важных овощей, с различным использованием во всем мире, т. к. является одним из самых богатых источников фенольных соединений, среди обычно потребляемых овощей. Вклад в рацион человека фенольных соединений чеснока был высоко оценен, но особый акцент был сделан на содержание сераорганических соединений (аллиин, аллицин, аджоен ((E,Z)-4,5,9-тритадека-1,6,11-триен-9 оксид), аллилсульфиды и 1,2-винилдитиин), т. к. они способствуют эффективному проявлению биологической активности чеснока [47].



(E)-аждоен

(Z)-аждоен

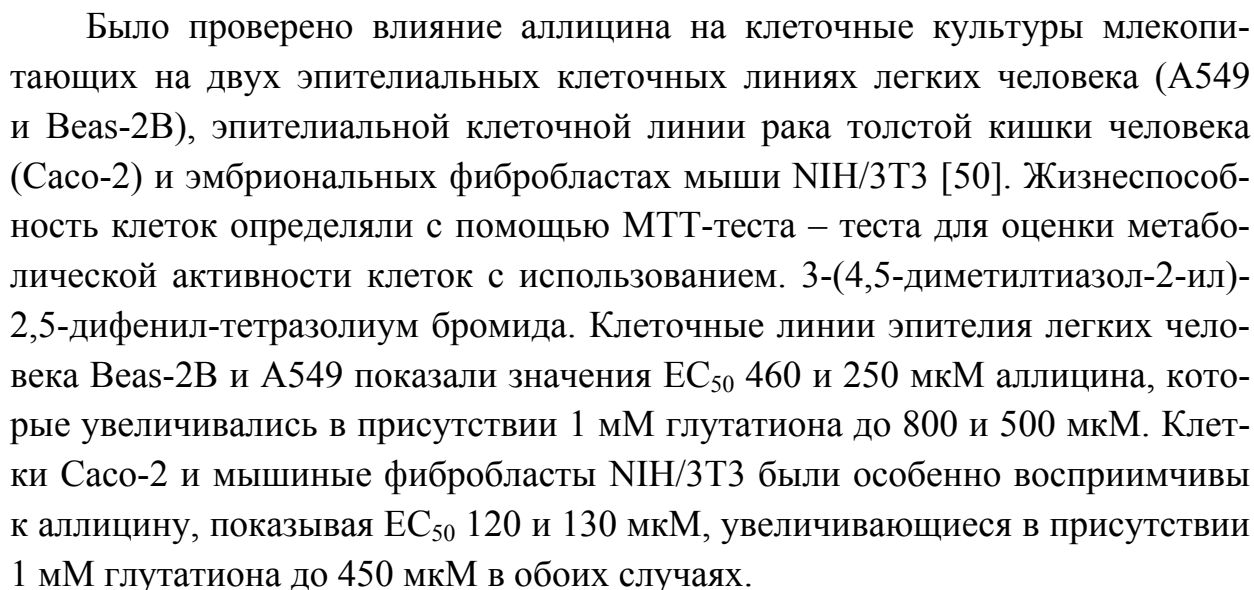
1,2-винилдитиин

Тем не менее, не все употребляют сырой чеснок из-за его неприятного запаха и вкуса, поэтому разрабатывается различные варианты чесночных препаратов, которые не обладают нежелательными признаками, но при этом сохраняют свою биологическую ценность. Например, был получен и исследован *in vitro* и *in vivo* выдержанный черный чеснок – чесночный препарат с кисло-сладким вкусом, без сильного запаха. Было установлено [48], что выдержанный чёрный чеснок обладает антиоксидантной, противовоспалительной, противораковой, противодиабетической, противоаллергической активностями, кардио- и гепатопротекторными свойствами. В то же время, сравнение биологической активности и функций выдержанного чёрного чеснока с обычным чесноком показало, что черный чеснок проявляет более низкий противовоспалительный, антикоагулянтный, иммуномодулирующий и противоаллергический эффекты.

Польза для здоровья чеснока и других серосодержащих продуктов объясняется их анти- и/или прооксидантной активностью. Действие чеснока удивительно похоже на воздействие сероводорода (H_2S), который выделяется из чеснока при определенных условиях. Однако последние данные свидетельствуют о том, что именно полисульфиды, а не H_2S , могут быть фактическим медиатором физиологической передачи сигналов [49]. В данном исследовании было показано, что для выделения H_2S из чесночного масла требуются другие низкомолекулярные тиолы, такие как цистеин или глутатион, тогда как полисульфиды легко обнаруживаются только в чесночном масле.

Введение чесночного масла в клетки быстро увеличивает концентрацию внутриклеточных полисульфидов, но не оказывает практически влияния на содержание H_2S , если только цистеин или глутатион не присутствуют во внеклеточной среде. Отмечено, что чесночное масло и диаллилтрисульфид участвуют в прямом окислении органических субстратов, где полисульфид выступает в качестве медиатора, без образования промежуточных АФК. В то же время, применительно к клеткам, чесночное масло становится эффективным внутриклеточным восстановителем, независимым от наличия внеклеточного цистеина или глутатиона. Это свидетельствует о том, что

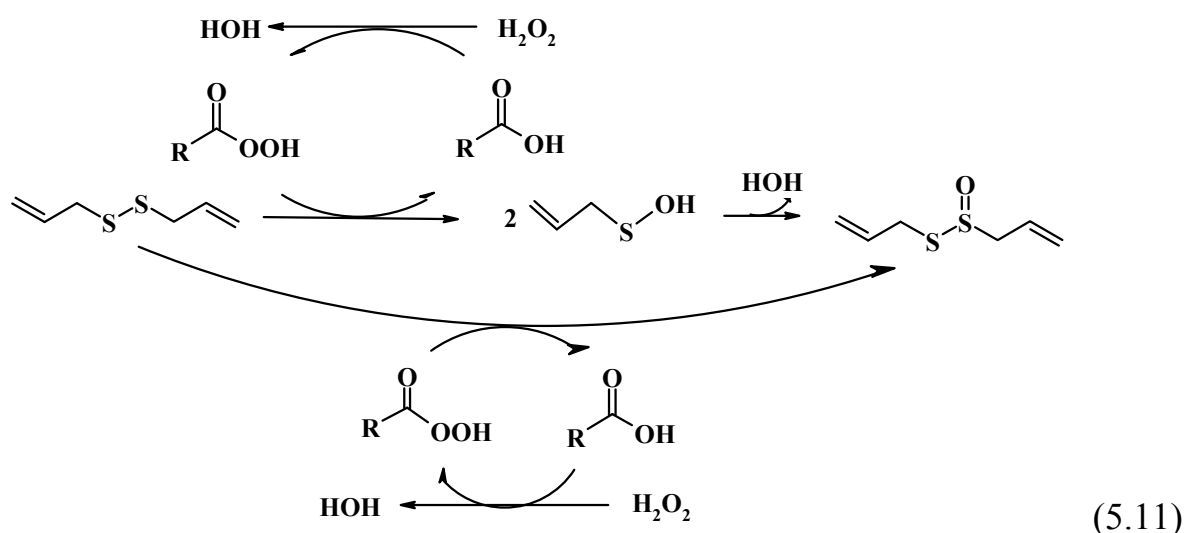
Антибактериальная активность чеснока была идентифицирована Каваллито ещё в 1944 году и обусловлена диаллилтиосульфидом, которому было дано тривиальное название аллицин. *In vivo* аллицин образуется в результате каталитического действия аллиин-лиазы на аллиин (S-аллил-L-цистеинсульфоксид), который получается из γ -глутамилцистеина (схема 5.10) [46].



Аллицин представляет собой основной компонент чеснока с широкими антимикробными активностями в диапазоне низких концентраций против грамположительных и отрицательных бактерий, включая штаммы, устойчивые к антибиотикам и грибкам. Аллицин реагирует с тиольными группами и может инактивировать ферменты. Однако аллицин нестабилен при комнатной температуре, антимикробная активность теряется в течение нескольких минут при нагревании свыше 80 °С. Антимикробная активность аллицина в первую очередь обусловлена тиосульфатной группой.

В связи с этим был синтезирован ряд аналогов аллицина (диметил-, диэтил-, диаллил-, дипропил- и дибензилтиосульфиды) и оценены их антимикробные свойства и термическая стабильность [51]. Летучие соединения проявляли значительные антимикробные свойства в газовой фазе. Химико-генетический скрининг показал, что способ действия аналогов был идентичен способу действия аллицина. Тиосульфиды отличались по своей эффективности против определённых микроорганизмов, а некоторые были термически более стабильными, чем аллицин. Исследованные аналоги аллицина могут быть пригодны для применения в медицине и сельском хозяйстве по отдельности или в сочетании с другими противомикробными средствами.

Исследователи систематически занимаются усовершенствованием методов получения фармакологически активного аллицина и поиском его новых терапевтических эффектов. Так, аллицин был синтезирован модернизированным методом с хорошими выходами и высокой степенью чистоты окислением диаллил дисульфида H_2O_2 с использованием уксусной кислоты в качестве катализатора (схема 5.11) [52].



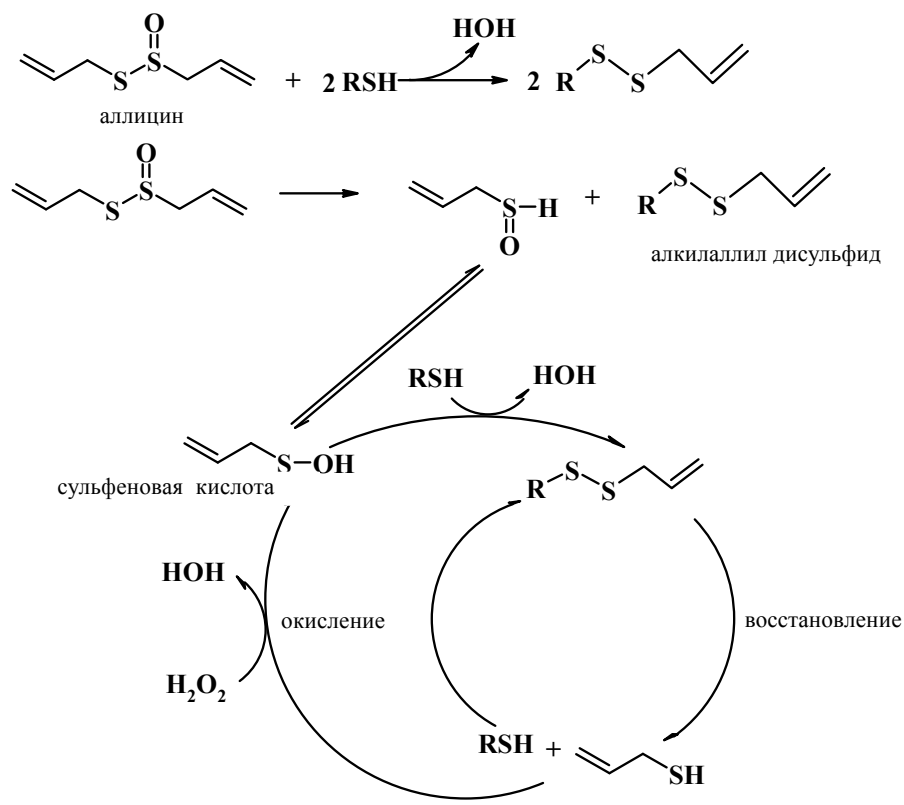
Эффективность экстракта чеснока в отношении ряда патогенных для растений организмов была проверена *in vitro* в отношении прототрофного изолята *E. coli* в сравнении с активностью обычных антибиотиков ампицилина и канамицина [53]. Была установлена антибактериальная активность

против различных патогенных бактерий для риса, картофеля, что позволяет рассматривать возможность разработки чесночных препаратов чеснока для альтернативного использования в качестве фунгицидов при выращивании органических продуктов питания.

Препараты на основе луковых растений являются наиболее продаваемыми травяными добавками для лечения многих заболеваний. Кроме того, данные препараты на основе рода луковых продемонстрировали перспективу их применения в качестве экологически чистых пестицидов [54]. Уникальные свойства рода луковых объясняются авторами наличием целого ряда относительно простых серосодержащих химических соединений, которые гениально упакованы природой в эти растения.

В работе [50] аллицин был синтезирован путем окисления диаллил сульфида пероксидом водорода H_2O_2 с использованием муравьиной кислоты в качестве катализатора и исследована его цитотоксичность в отношении клеток эпителия легких, толстой кишки человека, фибробластов мышей *in vitro*. Показано, что аллицин в виде паров ингибирует рост бактерий, а его активность увеличивается в присутствии глутатиона. Авторами отмечено, что поскольку для лечения легочных инфекций отсутствуют антибиотики, применяемые путем прямого вдыхания, то аллицин в сублетальных дозах и в сочетании с пероральными антибиотиками, может стать ценным дополнением к доступным в настоящее время методам лечения.

Аллицин является активным видом серы, способным к тиол-дисульфидному обмену (схема 5.12).



(5.12)

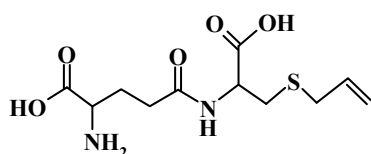
В результате реакции аллицина с одной молекулой RSH, образуется одна аллилтиольная молекула и одна молекула смешанного аллил дисульфида. Аллилтиольная молекула находится в таутомерном равновесии с аллилсульфеновой кислотой, которая легко реагирует с еще одной молекулой RSH с образованием второго алкилаллил дисульфида. Образующийся алкилаллил дисульфид может вступать в дальнейшие реакции обмена с RSH без образования воды, в результате чего может образоваться окислительно-восстановительный каскад, который в клетках стимулируется различными каталитическими ферментами, например, тиоредоксинами и глутаредоксинами. Если рассматриваемые RSH являются остатками цистеина в белках, то образующиеся дисульфиды белка будут потенциальными субстратами для тиоредоксинов и/или глутаредоксинов. Полученные RSH, в том числе аллилмеркаптан, могут быть повторно окислены до сульфеновых кислот пероксиредоксином. Влияние аллицина на клеточный тиоловый гомеостаз белков и клеточных окислительно-восстановительных буферов, таких как глутатион, может быть достаточно глубоким. Например, аллицин реагирует с доступными в белках цистеинами и способен инактивировать незаменимые ферменты, также аллицин вступает в реакцию с глутатионом, сдвигая окислительно-восстановительный потенциал клеток в более окисленное состояние, вызывая тем самым дисульфидный стресс. В связи с этим аллицин считается внутриклеточным окислительно-восстановительным токсином.

Один зубчик чеснока весом примерно 10 г производит до 5 мг аллицина, но в зависимости от получаемой дозы аллицин может вызывать апоптоз или некроз ткани и даже биосовместимые дозы влияют на клеточный метаболизм. Считается, что окисление белковых тиолов и истощение запасов глутатиона отвечают за физиологические эффекты аллицина. Аллицин вызывает ингибирование активности фермента енолазы, которая является мишенью для лечения онкологии.

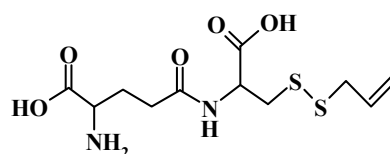
Аллицин и его производные (аджоены и винилдитиины) являются биологически активными компонентами чеснока, проявляя высокую антимикробную, противовирусную, антиоксидантную и антиканцерогенную активность. Но для данных фармакологически активных соединений есть существенные недостатки – высокая летучесть и нестабильность, что значительно ограничивает их коммерческое применение [55]. В связи с этим последние исследования были посвящены стабилизации аллицина за счет комплексообразования с циклодекстринами, которое способствует сохранению аллицина и его микробиологической активности в течение 60 дней. Также было продемонстрировано, что аллицин не теряет свою антимикробную активность при включении в гидрофобный гель.

В исследовании [56] было продемонстрировано влияние аллицина на основные клеточные функции выбранных мишеней, многие из которых выступают мишенями для терапии рака. Окислительный стресс может привести к окислению белковых тиолов с последующим выделением иона Zn^{2+} . Аллицин также приводит к высвобождению из клеток подопытных мышей иона Zn^{2+} , который является вторым наиболее распространенным микроэлементом в организме человека и незаменимым кофактором для многих ферментов, необходимым для правильной работы иммунной системы. Остатки цистеина и гистидина в белках функционируют как Zn^{2+} -связывающие лиганды в клеточных белках.

В исследовании [57] был проанализирован химический состав репчатого лука и чеснока и изучены их антимикробные свойства. Было установлено, что основными составляющими, ответственными за антимикробную активность чеснока, являются сераорганические соединения (N-γ-глутамил-S-аллилцистеин, N-γ-глутамил-S-аллилтаиоцистеин), а в репчатом луке – флавоноиды.



N-γ-глутамил-S-аллилцистеин

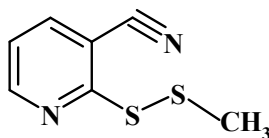


N-γ-глутамил-S-аллилтаиоцистеин

Лиофилизированные образцы лука и чеснока показали более сильную антимикробную активность по сравнению с высушенными образцами, в целом была отмечена и большая активность чеснока.

Антибактериальная активность чеснока и лука определяется наличием сераорганических соединений, но некоторые из них могут быть потенциально опасны. Например, были исследованы *in vitro* цитотоксичность и мутагенный/генотоксический потенциал пропилпропантиосульфидата и показано отсутствие его мутагенности, при этом зарегистрированы генотоксические эффекты на клетках млекопитающих [58].

Устойчивость к антибиотикам – это глобальная проблема настоящего и будущего времени, которая продолжает бросать вызов здравоохранению, особенно в отношении таких клинически значимых патогенов, как устойчивый к метициллину золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*. В работе [59] было описано выделение и выяснение структуры биоактивного соединения из рода луковых *Allium Conditionitum* с антимикробной активностью. Установлена структура активного соединения, как 2-(метилдитио)пиридин-3-карбонитрил, и подвергнута скринингу на антимикробную активность.



Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) данного соединения составили от 0,5 до > 64 мкг/мл для тестируемых видов бактерий и от 0,25 до 2 мкг/мл для *Candida spp.*

В исследовании [60] был изучен профилактический эффект чесночного масла и его сераорганического компонента диаллилдисульфида на воспаление дыхательных путей, вызванное сигаретным дымом. Было установлено ингибирование инфильтрации воспалительных клеток в ткани легких, индуцированной табачным дымом. Полученные результаты показали, что чесночное масло и диаллилдисульфид являются потенциальными профилактическими средствами при индуцированном сигаретным дымом воспалении дыхательных путей.

Было исследовано протекторное действие диаллилдисульфида в случае почечной токсичности, вызванной трихлорметаном (CHCl_3) [61]. Введение перорально CHCl_3 в дозе 200 мг/кг крысам приводило к снижению в почках активности каталазы и глутатионпероксидазы, одновременно увеличивался уровень экспрессии TUNEL-положительных клеток (апоптоз), а также концентрация перекиси водорода, оксида азота. Обработка диаллилдисульфидом способствовала увеличению активности антиоксидантных ферментов и снижению апоптотически положительных клеток, уровней H_2O_2 и NO, что подтверждает протекторные свойства диаллилдисульфида от индуцированной CHCl_3 почечной токсичности.

Было исследовано противовоспалительное и сосудорасширяющее действие диаллилдисульфида, диметилдисульфида и пропилдисульфида, которые были выделены из рода луковых [62]. Соединения продемонстрировали противовоспалительную активность в анализе индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы. В сосудорасширяющем анализе исследуемые дисульфиды были неэффективны в продуцировании NO в клетках SVEC4-10, но они увеличили производство простагландина. Предварительная обработка клеток с диаллилдисульфидом, диметилдисульфидом и пропилдисульфидом уменьшала генерацию АФК в H_2O_2 -индуцированных клетках SVEC4-10. В совокупности установлено было, что исследуемые дисульфиды являются потенциальными противовоспалительными и сосудорасширяющими медиаторами.

Аллилметилсульфид, содержащийся в чесноке, демонстрирует широкий диапазон лекарственного действия при различных заболеваниях. В работе [63] была исследована его потенциальная роль в смягчении последствий

окислительного стресса и, как следствие, патологических изменений в печени подопытных крыс, индуцированных стрептозотоцином. Добавки аллилметилсульфида способствовали снижению уровня глюкозы в крови, также заметно увеличивалась активность антиоксидантов ферментативной и неферментативной природы печеночной ткани, что приводило к значительным снижениям образования пероксидов и гидропероксидов липидов. Патологические нарушения в печеночных тканях диабетических крыс были значительно исправлены добавкой аллилметилсульфида, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования данного соединения в качестве препарата для терапии печеночной дисфункции.

Показана способность тиосульфата, являющегося фитонутриентом чеснока снижать уровень глюкозы в крови после приема пищи [64]. У крыс с диабетом, получавших тиосульфат, наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы в крови, поэтому авторы предположили, что тиосульфат является перспективным средством для лечения постпрандиальной гипергликемии.

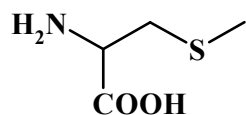
Продуктом разложения аллицина является диаллилдисульфид, который содержится также в чесноке. Изучены защитные эффекты диаллилдисульфида против нефротоксичности, индуцированной ацетаминофеном у крыс [65]. Введение подопытным животным ацетаминофена приводило к снижению содержания глутатиона и активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза). В то же время содержание малонового диальдегида значительно увеличилось, что указывает на то, что вызванное ацетаминофеном повреждение почек было косвенно вызвано окислительным стрессом. Обработка диаллилдисульфидом способствовала снижению нефротоксических эффектов, включая окислительное повреждение, гистопатологические поражения и апоптотические изменения в почке. Таким образом, было показано, что диаллилдисульфид может предотвращать индуцированную нефротоксичность, а его протекторные свойства обусловлены в большей степени антиоксидантными свойствами.

Существование серосодержащей аминокислоты – S-1-пропенил-L-цистеина в выдержанном экстракте чеснока известно с 1960-х годов, но до 2016 года не было сообщений о биологической и/или фармакологической активности данного соединения. В работе [66] было показано, что S-1-пропенил-L-цистеин продемонстрировал иммуномодулирующие эффекты *in vitro* и *in vivo*, а также снижал артериальное давление у животных с гипертонической патологией. Основываясь на полученных результатах, было предложено применение S-1-пропенил-L-цистеина, фармакологически активного и безопасного компонента чеснока, в качестве потенциального лекарственного препарата.

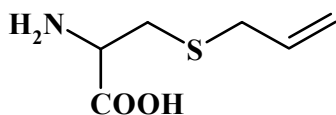
Легочный фиброз является серьезным заболеванием с высокой смертностью. Поскольку в настоящее время нет эффективных методов его лечения, глобальным является разработка новых стратегий для улучшения терапевтических результатов. S-аллилцистеин является одним из компонентов чесночного экстракта, который продемонстрировал эффективность в качестве антиоксиданта и противовоспалительного средства. Было изучено влияние S-аллилцистеина на легочный фиброз, вызванный однократной интратрахеальной инстилляцией блеомицина (2,5 мг/кг) [67]. При введении S-аллилцистеина крысам в виде 0,15 % раствора было установлено, что данное соединение может проявлять эффективность в качестве антифиброзного средства путем ослабления дифференцировки миофибробластов. Таким образом, было показано, что S-аллилцистеин может быть использован для профилактики или лечения легочного фиброза.

В работе [68] исследована антипаразитарная активность чеснока и лука в отношении трипаносом и лейшманий. Оба экстракта эффективно убивали данные типы паразитов и необратимо ингибировали трипанотионредуктазу. Механизм биологической активности чеснока и лука, объясняется авторами наличием серосодержащих соединений разного строения и количества. Предполагается, что трипанотионредуктаза ингибируется путем образования дисульфидных связей между SH-группами жизненно важных окислительно-восстановительных соединений и серосодержащими вторичными метаболитами чеснока и лука.

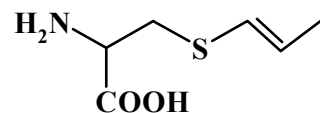
Авторами [69] проведена оценка химического состава, антиоксидантных и противовоспалительных свойств эфирных масел коры стеблей *Drypetes gossweileri* (Euphorbiaceae), корней *Pentadiplandra brazzeana* (Capparidaceae), красных лукович *Allium cepa* и *Allium sativum* (Liliaceae), собранных в Камеруне (Центральная Африка). Установлено, что эфирные масла богаты фенольными и сераорганическими соединениями: диаллилтрисульфид, диаллилдисульфид, аллилметилсульфид, диаллилсульфид, диаллилтетрасульфид, дипропилтрисульфид, 2-метил-3,4-дитиагептан, метилпропилтрисульфид, дипропилтетрасульфид и 2-пропенилпропилдисульфид, а также бензилизотиоцианат, которые, вероятнее всего, были ответственны за проявление высокой антиоксидантной и противовоспалительной активности. Благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам эфирные масла некоторых из этих растений могут использоваться в качестве натуральных добавок в фармацевтической, косметической и агропромышленной отраслях.



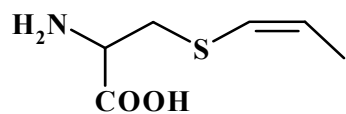
S-метил-*L*-цистеин



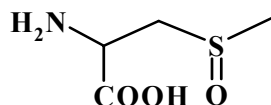
S-аллил-*L*-цистеин



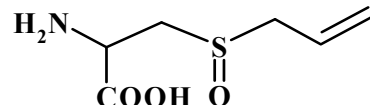
транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



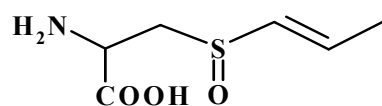
цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



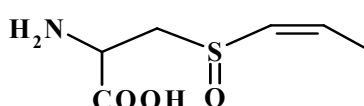
S-метил-*L*-цистеин сульфоксид



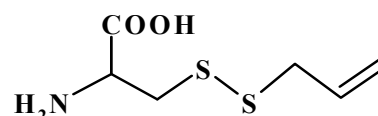
S-аллил-*L*-цистеин сульфоксид



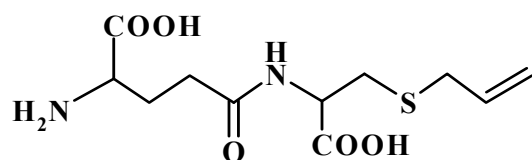
транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид



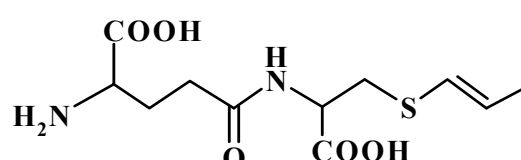
цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид



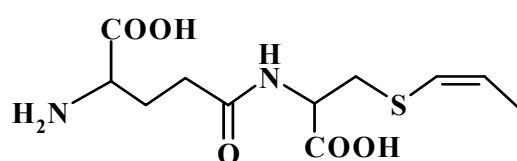
S-аллилмеркапто-*L*-цистеин



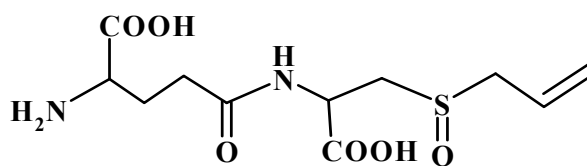
γ -глутамил-*S*-аллил-*L*-цистеин



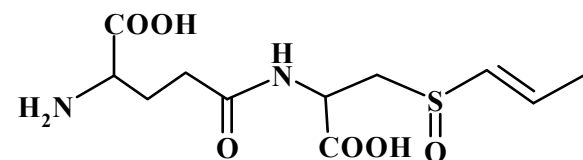
γ -глутамил-транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



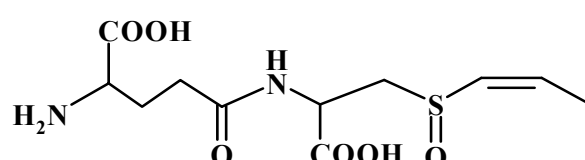
γ -глутамил-цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин



γ -глутамил-*S*-аллил-*L*-цистеин сульфоксид



γ -глутамил-транс-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид



γ -глутамил-цис-*S*-1-пропенил-*L*-цистеин сульфоксид

В качестве кардиопротектора были оценены различные дозы чесночного масла и его основного составляющего диаллилдисульфида на подопытных крысах с дисфункцией миокарда [70]. Добавки чесночного масла и диаллилдисульфида вызывали значительное снижение уровней ПОЛ (TBARS), активности лактатдегидрогеназы сердечной ткани и увеличение уровней эндогенных антиоксидантов. На основании проведенных исследований был сделан вывод, что диаллилдисульфид играет важную роль в уменьшении повреждений миокарда.

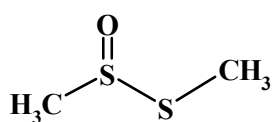
Окислительный стресс, индуцированной генерацией свободных радикалов, способствует развитию и прогрессированию диабета и осложнений, связанных с ним. В последнее время растет интерес к природным антиоксидантам для смягчения окислительных повреждений. Богатые содержанием сераорганических соединений лук (*Allium* сера) и семена пажитника (*Trigonella foenum-graecum*) привлекли внимание исследователей с целью использования данных растений для лечения хронических заболеваний [71]. Комбинация семян пажитника и лука оказало благоприятное влияние на гипергликемию и связанные с ней метаболические нарушения, которые были оценены на крысах с диабетом, индуцированным стрептозотоцином. Антиоксидантная активность семян пажитника объясняется наличием флавоноидов, а нефропротекторная активность обусловлена синергизмом антиоксидантного действия и способностью перехватывать свободные радикалы. Антидиабетическое действие лука объясняется антиоксидантными свойствами его компонентов, а именно наличием сераорганических соединений (алк(ен)илцистеинсульфоксиды) и флавоноидов, в основном кверцетина, которые могут способствовать нефропротективному действию.

Экстракт репчатого лука был проанализирован на антибактериальную активность в отношении девяти эталонных бактериальных штаммов американского типа клеточной культуры (*Shigella flexneri*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) [72]. Значения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) находились в диапазоне от 1,87 до 7,5 мг/мл. Было доказано, что лук обладает хорошей антибактериальной активностью, что позволяет использовать его для лечения различных инфекционных заболеваний.

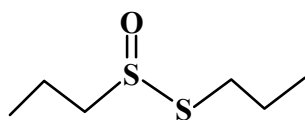
Был получен экстракт эфирного масла из белокочанной капусты, для которого определен качественный и количественный состав основных химических компонентов, оценены антиоксидантная способность и гепатопротекторные свойства [73]. Антиоксидантную активность оценивали по уровню ПОЛ в гомогенатах мозга крыс. Гепатопротекторное действие, вызванное CCl_4 , определено на подопытных крысах с использованием биохимических маркеров и гистологического анализа. В качестве контроля для сравнения в работе использовали диаллил дисульфид в концентрации 1 ммоль/кг. Установлено, что эфирное масло из белокочанной капусты в качестве основных компонентов содержит органические полисульфиды, такие как диметилтрисульфид и диметилдисульфид. Обнаружено, что эфирное масло и диметилтрисульфид являются мощными ингибиторами процесса ПОЛ со значениями IC_{50} 0,51 и 3 мг/л соответственно. Эфирное масло продемонстрировало более

высокие гепатопротекторные свойства, чем диаллилдисульфид. Антиоксидантные свойства эфирного масла и диметилтрисульфида могут объяснить их гепатопротекторное действие.

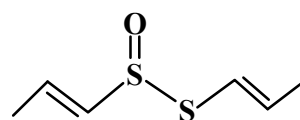
Необходимо отметить, что остается глобальной проблемой здравоохранения стабильное и стойкое загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами. Свинец считается одним из распространенных промышленных загрязнителей, обладающий высокой токсичностью даже при низких концентрациях. Ежедневное кормление крыс раствором ацетата свинца в дозе 10 мг/кг в день в течение месяца привело к неблагоприятному изменению параметров крови, сыворотки и тканей, включая увеличение уровня ПОЛ (TBARS) и уменьшение активности антиоксидантных ферментов (каталаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза). В качестве детоксицирующих агентов были исследованы активные фракции масел лука и чеснока и установлено снижение токсичности по всем параметрам. В чесноке присутствует аллилдисульфидная оксидная группа, а в луке насыщенные метильная и пропильная группы и ненасыщенная пропенильная группа вместо аллильных групп.



диметилдисульфид оксид



дипропилдисульфид оксид



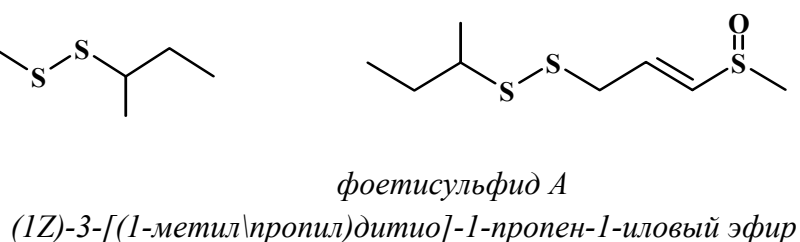
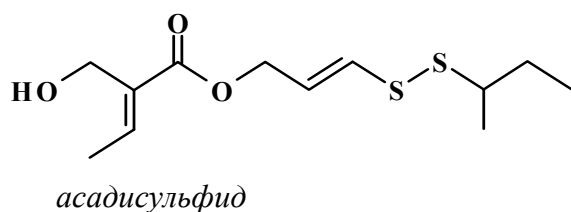
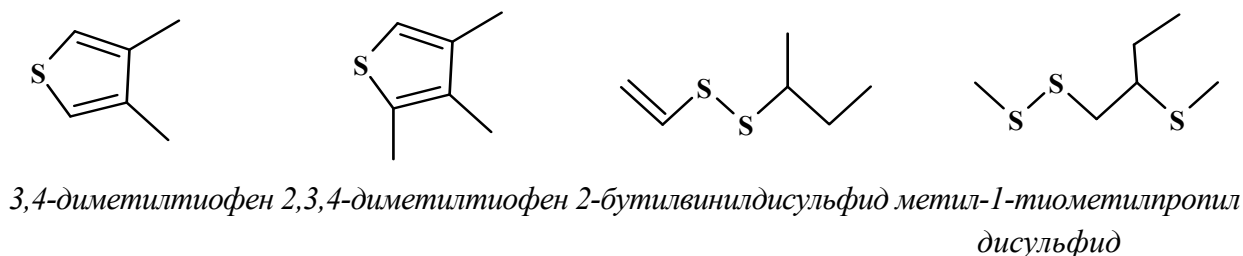
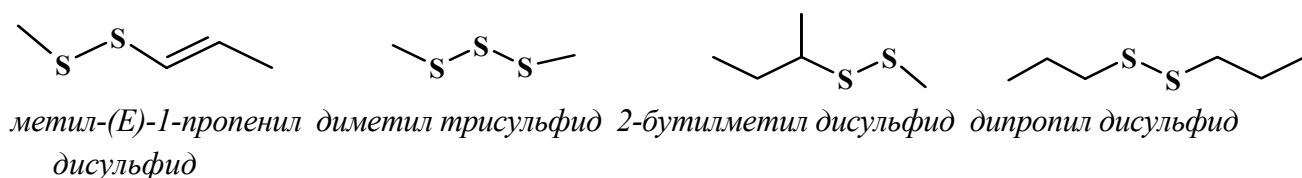
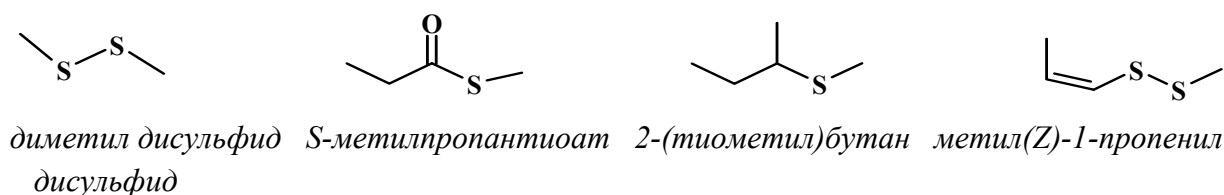
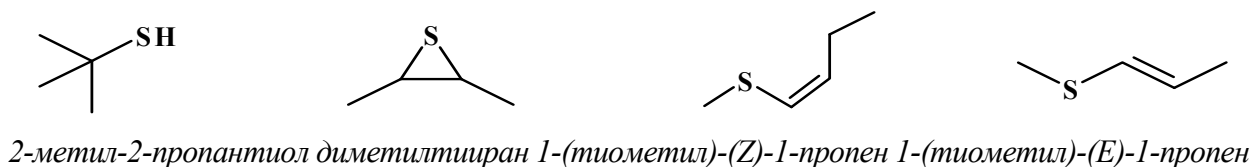
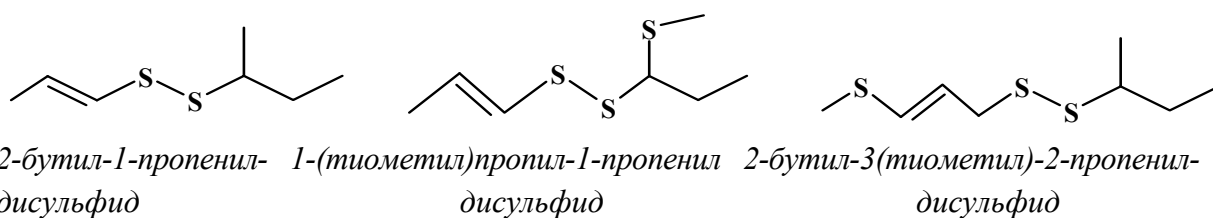
дипропенилдисульфид оксид

Антиоксидантная и детоксицирующая активность объясняется тем, что масла содержат природные дисульфоксидные соединения, которые действуют как антиоксиданты и детоксиканты за счет наличия двойных связей и дисульфидных оксидных связей в их молекулах [74].

Травяные препараты используются для лечения многочисленных окислительных стрессов и связанных с этим процессом заболеваний. В работе была проведена оценка антиоксидантных и противовоспалительных свойств политравяных настоек *in vitro* [75] и было установлено, что экстракты трав обладают высокой антиоксидантной способностью, ингибированием ПОЛ (TBARS), поглощением активных радикалов в ДФПГ-тесте, также установлен хороший противовоспалительный эффект. Было показано, что терапевтическое действие данных политравяных препаратов может быть связано с их антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что способствует снижению воспалительных эффектов.

На протяжении веков в народной медицине в качестве лекарственного препарата и в кулинарии в качестве пряности употребляется многолетнее травянистое растение семейства зонтичных – асафетида. В исследовании

[76] авторы представили несколько новых многообещающих фармакологических действий асафетиды. В частности, установлено, что асафетида обладает релаксантным, нейропротекторным действием, способна повышать память, работает как пищеварительный фермент, антиоксидант, спазмолитик, гепатопротектор. Также было показано, что экстракт асафетиды обладает антимикробным, антиканцерогенным, противоопухолевым, антицитотоксическим, антигельминтным и антагонистическим эффектами. Множество терапевтических эффектов объясняется авторами наличием большого количества биологически активных серосодержащих соединений, в том числе и полисульфидов, представленных ниже.



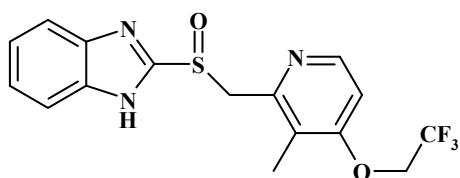
В большинстве работ установлено, что терапевтический эффект многих растительных препаратов основывается на их антиоксидантном действии за счет содержания сераорганических и фенольных соединений, дополняемых другими веществами. Данный факт побуждает химиков к созданию и изучению потенциальных лекарственных препаратов на основе серосодержащих антиоксидантов, проявляющих большую эффективность в микроконцентрациях и не обладающих нежелательными побочными действиями.

5.3. Исследование фармакологической и биологической активности модифицированных аналогов природных сераорганических соединений

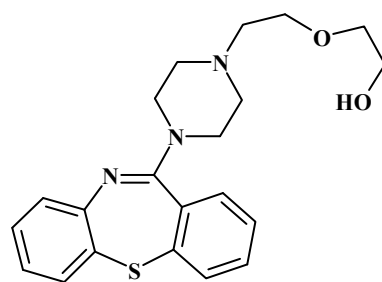
Несмотря на достигнутые успехи в области химии антиоксидантов, по сегодняшний день остается актуальной проблема создания новых высокоэффективных препаратов с комплексом антиоксидантных свойств, поэтому получение и исследование свойств потенциальных ингибиторов окислительных процессов с фармакологической активностью является первостепенной задачей. Перспективный подход в области создания новых органических соединений заключается в получении гибридных молекул, объединяющих в одной структуре различные редокс-активные функциональные группы. Результаты исследований подтверждают, что сочетание в молекуле биомиметических групп, различающихся по механизму антиоксидантного действия, помогает создать новые соединения, обладающие комплексом полезных свойств, в том числе проявляющие биологическую активность направленного действия.

В настоящее время активно развивается фармацевтическая промышленность на основе серосодержащих соединений. Сам по себе сероводород является токсичной газообразной молекулой, но в живом организме продуцируется ферментами из цистеина и выполняет важную физиологическую роль в регуляции гомеостаза и клеточной сигнализации в ЦНС, а также в борьбе с активными формами кислорода и азота. H_2S имеет решающее значение для поддержания баланса антиоксидантов, защищающих организм от окислительного стресса. В обзоре [77] описана роль H_2S как антиоксиданта, уменьшающего чрезмерное количество АФК, в защите ЦНС от окислительных повреждений. Помимо этого, обсуждается роль H_2S в регуляции передачи сигналов в клетках для борьбы с нейровоспалением и защиты от центральных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз.

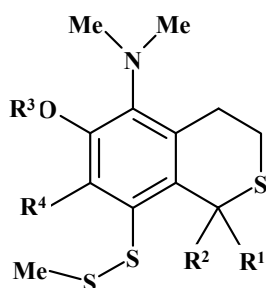
Физиологически активные препараты, содержащие серу, можно встретить в широком спектре фармацевтических и натуральных продуктов. На протяжении веков и до настоящего времени сера продолжает сохранять свой статус доминирующего гетероатома, помимо кислорода или азота, интегрированного в набор из 362 серосодержащих лекарств, одобренных управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Сульфонамиды, тиозефир, сульфоны и пенициллин являются наиболее распространенными каркасами в серосодержащих препаратах, которые хорошо изучены в течение последних десятилетий как в области синтеза, так и их применения [78].



превацид (лансопразол)

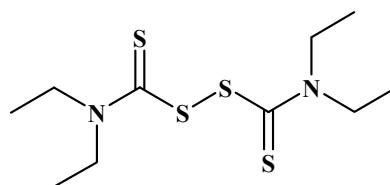


сероквель (кветиапін)

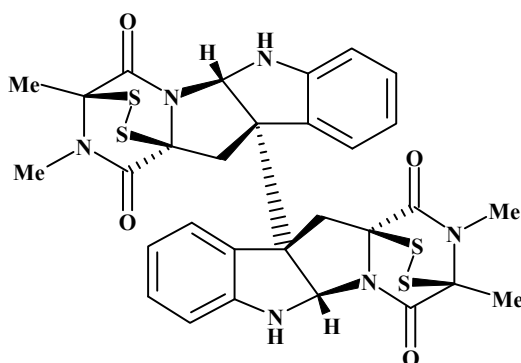


поликарпины A ($R^1=H$, $R^2=R^3=R^4=OMe$)

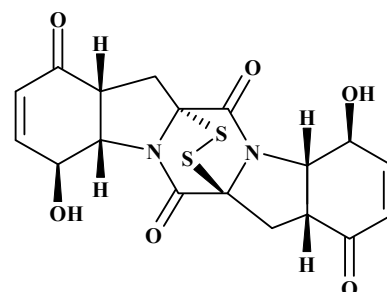
поликарпины B ($R^1=R^2=O$, $R^3=R^4=OMe$)



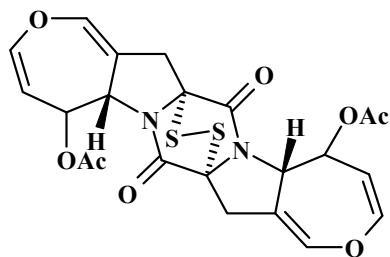
дисульфрам



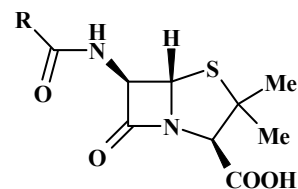
(+)-11,11'-дидеоксивертицилин



эпикоразин B



(-) *ацетиларанотин*



пенициллин

Тиоэфиры представляют собой третий наиболее распространенный компонент серосодержащих терапевтических препаратов (8,8 %).

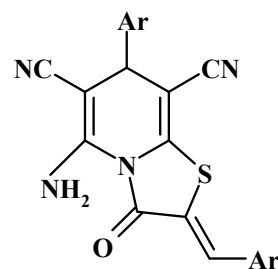
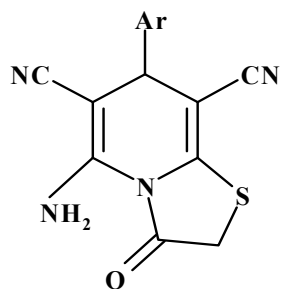
В последнее время намечается тенденция использования так называемых антиоксидантных коктейлей – синергических смесей, которые суммарно обладают высокой эффективностью действия. Например, было установлено, что смешивание лекарственных препаратов, таких как глутамат, антагонисты кальция, анти-апоптотические агенты с антиоксидантами приводит к усилению синергического эффекта [79].

В настоящее время актуальным направлением в химии фармакологически активных соединений является синтез полиядерных гетероциклических соединений, в частности серосодержащих, в составе которых имеется несколько физиологически активных фрагментов.

Вызывает наибольший интерес возможность выявления соединений, которые специфически действуют на определенные звенья свободно радикального процесса в целом и на ПОЛ в частности. Особо важен выбор таких соединений, которые проявляли бы минимум побочных эффектов наравне с высокой эффективностью их антиоксидантного действия.

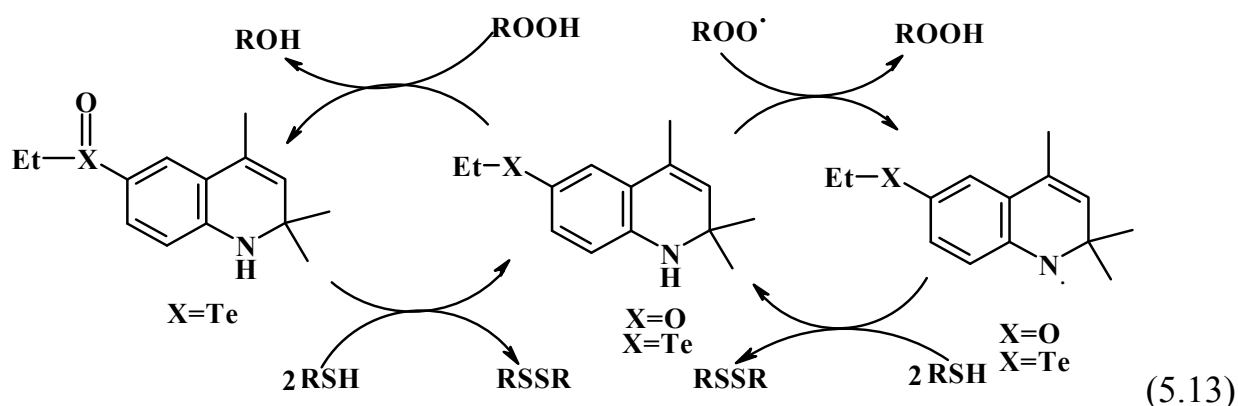
Исследование антиоксидантной активности новых бензтиазолов и тиадиазолов показало проявление выраженного антиоксидантного действия тиолов, тиосульфоновых кислот и фосфортиолатов [80]. В опытах *in vivo* была установлена радиопротекторная активность полученных соединений, и выдвинута новая гипотеза о взаимосвязи *SH*-группы, перехватывающей радикалы и ароматическим кольцом, захватывающим этот радикал. Данные результаты позволили рекомендовать новые бензтиазолы и тиадиазолы для применения в качестве радиопротекторов.

Исследования производных пиридина, содержащих атом серы, в сравнении с аскорбиновой кислотой показали проявление большей антирадикальной активности в тестах с *ОН*- и ДФПГ-радикалами [81]. Серосодержащие соединения с фенил-, 4-фторбензил и 4-метилбензиларильными группами проявляли наибольшую радикал-перехватывающую активность.



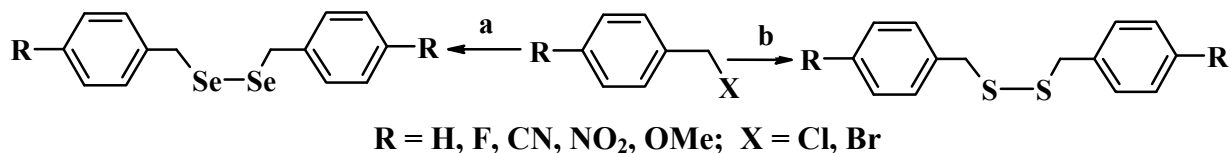
В работе было зафиксировано, что заметно изменяется эффективность антиоксидантного действия в зависимости от того, содержит ли арильная группа электронодонорные или электроноакцепторные заместители.

В качестве ингибиторов в реакциях разложения H_2O_2 в присутствии тиоловых восстановителей, взятых в стехиометрических количествах, были изучены известный антиоксидант жиросодержащих продуктов, фунгицид – 6-этоксидигидрохинолин и его производные 6-(этилтио)-, 6-(этилселено)-, и 6-(этилтеллур)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, участвующих в реакциях по схеме 5.13 [82].



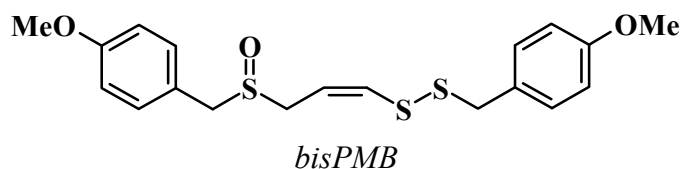
Наилучшим ингибитором окислительной деструкции линолевой кислоты в смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ оказался сам 6-этоксидигидрохинолин. В отсутствие N-ацетилцистеина, как соантиоксиданта в водной фазе, 6-этоксидигидрохинолин эффективно тормозил цепной радикальный процесс, как и α -токоферол, но в отличие от токоферола превышено время ингибирования в два раза. Аналогичным действием обладал аналог 6-этоксидигидрохинолина, содержащий теллур. Авторами зафиксирован многофункциональный характер теллурсодержащего аналога 6-этоксидигидрохинолина, т. к. установлено предупреждение и обрыв радикальных цепных реакций, а также действие как катализатора, разрушающего органические гидропероксиды, пероксильные радикалы при добавлении соответствующих тиоловых восстановителей.

Учитывая, что противораковая активность чеснока объясняется многими исследователями присутствием различных сераорганических соединений, включая диаллилсульфид, диаллилдисульфид и диаллилтрисульфид, в работе [83] был получен ряд 4-замещенных бензильных аналогов диаллилдисульфида и подобных селеновых производных, для которых исследована антипролиферативная активность на клеточных линиях рака молочной железы человека и приводятся соотношения структура-активность.



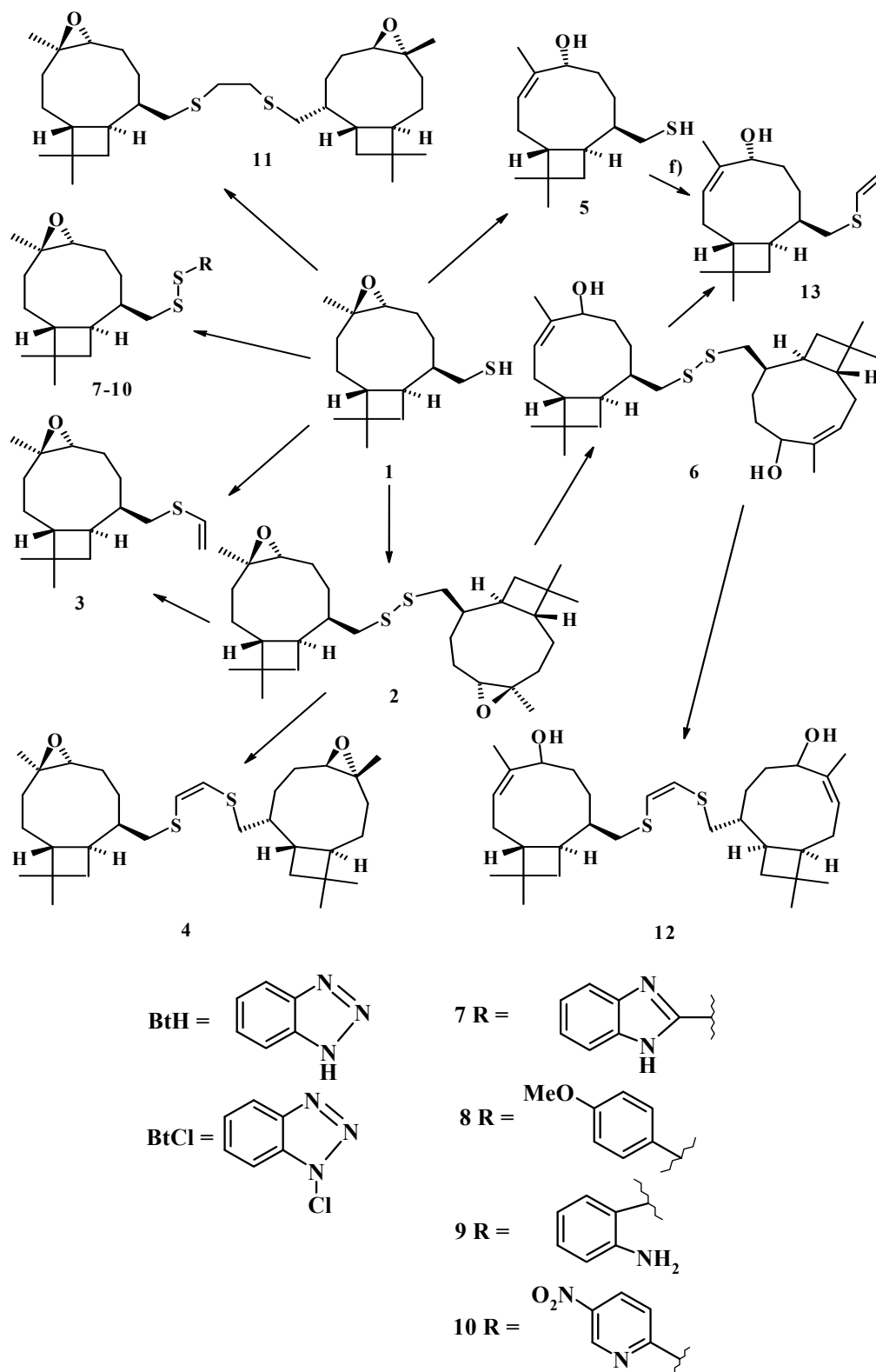
Авторами установлено, что дисульфид, имеющий 4-цианогруппу, проявлял наибольшую активность среди всех дисульфидов. Все диселениды проявляли лучшую антипролиферативную активность, чем диаллилдисульфид. Кроме того, в отличие от дисульфидов, диселениды были более избирательными по отношению к раковым клеткам по сравнению с нормальными клетками. Повышенный уровень внутриклеточных АФК у большинства бензилдиселенидов показывает возможный механизм их действия. Таким образом, было показано, что антипролиферативная активность диаллилдисульфида может быть значительно повышена путем подбора соответствующих структурных модификаций.

Аджоен (2-пропенил-3[3-(2-пропенилсульфинил)-1-пропенил] дисульфид), образующийся при измельчении чеснока, является одним из многих полезных биологически активных соединений, обладающих противораковой активностью. В исследовании был получен синтетический аналог аджоена BisPMB [84] и обнаружено, что bisPMB ингибирует глобальный синтез белка и приводит к повышению уровня убиквитинированных белков.



Полученный аналог является цитотоксичным для раковых клеток в более низком микромолярном диапазоне, чем аджоен и, предположительно, имеет селективность в отношении раковых клеток, не затрагивая здоровые клетки. Авторами отмечено, что манипулирование окислительным стрессом синергетически повышает эффективность химиотерапевтических препаратов.

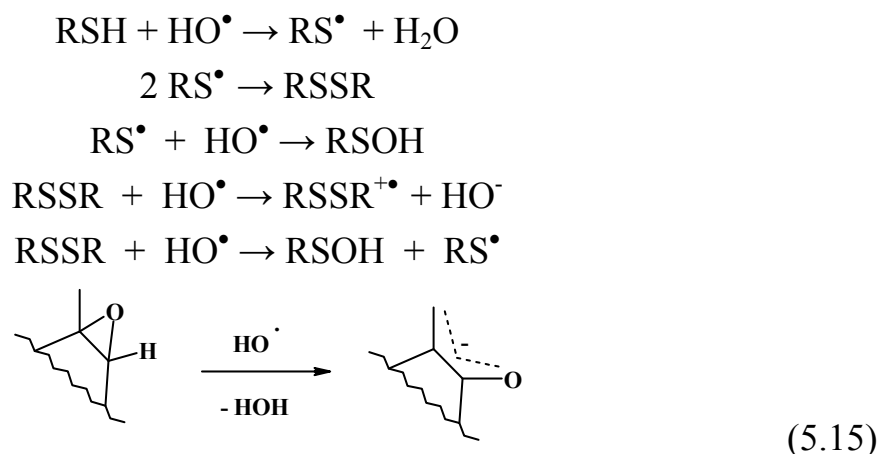
Серия новых серосодержащих соединений терпеновой природы, содержащих фрагмент кариофиллена (схема 5.14), была получена и исследована их антиоксидантная активность с использованием липидов мозга и эритроцитов крови [85].



(5.14)

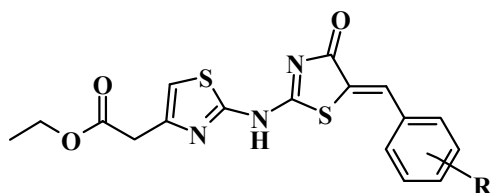
Установлена высокая активность полученных несимметричных дисульфидов с ароматическими заместителями и симметричных дисульфидов с двойными связями в циклононановых кольцах. Эпокситиол и несимметричный дисульфид, содержащий NH_2 -группу (9), продемонстрировали самую высокую радикал поглощающую активность в ДФПГ-тесте.

Механизмы взаимодействия тиолов, дисульфидов и эпоксидов с АФК описаны ранее (схема 5.15) [86]. В случае сесквитерпеновых соединений эти реакции могут осложняться перестройками терпенового скелета.



Эпокситиол также оказался наиболее активным в процессе ингибирования гемолиза, вызванного H_2O_2 , что объясняется авторами прямой реакцией тиола с АФК. Дисульфид, содержащий NH_2 -группу, обладает высокой антиоксидантной активностью во внеклеточной среде (липиды мозга) и проявляет умеренную мембранопротекторную активность эритроцитов. Противоречивые данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода для изучения антиоксидантной активности новых синтезированных тиосесквитерпеноидов с использованием различных модельных систем.

В разработке новых лекарственных препаратов важными этапами является синтез новых соединений и их доклиническое исследование в опытах *in vitro* и *in vivo*. В работе [87] были синтезированы и протестированы на антиоксидантную активность производные тиазолидинона. Соединения на основе 1,3-тиазола и 1,3,4-тиадиазола проявили радикал-перехватывающую активность в ДФПГ-тесте. Все исследуемые соединения снижали уровень накопления вторичных продуктов ПОЛ (TBARS). Было установлено, что соединение на основе 1,3,4-тиадиазола превосходило по активности другие протестированные производные тиазолидинона.

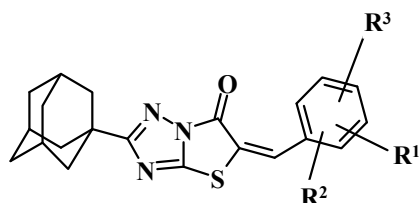
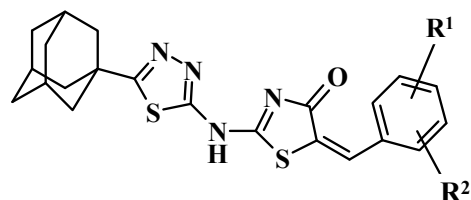


R = 2-метокси

R = 3-метокси

R¹ = 4-гидрокси, R² = H

R¹ = 3-метокси, R² = 4-гидрокси

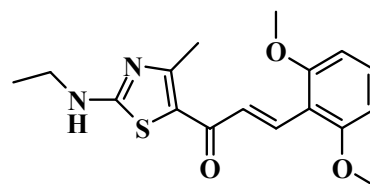


R¹ = 4-гидрокси, R² = 3-метокси, R³ = H

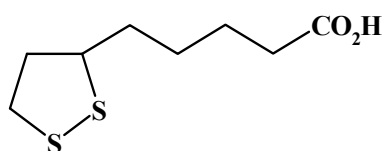
R¹ = 4-метокси, R² = H, R³ = H

R¹ = 3-гидрокси, R² = H, R³ = H

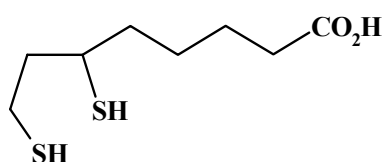
R¹ = 4-гидрокси, R² = 3-метокси, R³ = 5-метокси



Липоевая кислота является эффективным антиоксидантом и обладает терапевтическими свойствами при лечении различных заболеваний, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет, снижение когнитивных функций, депрессию, потерю памяти и кровоизлияние [88].



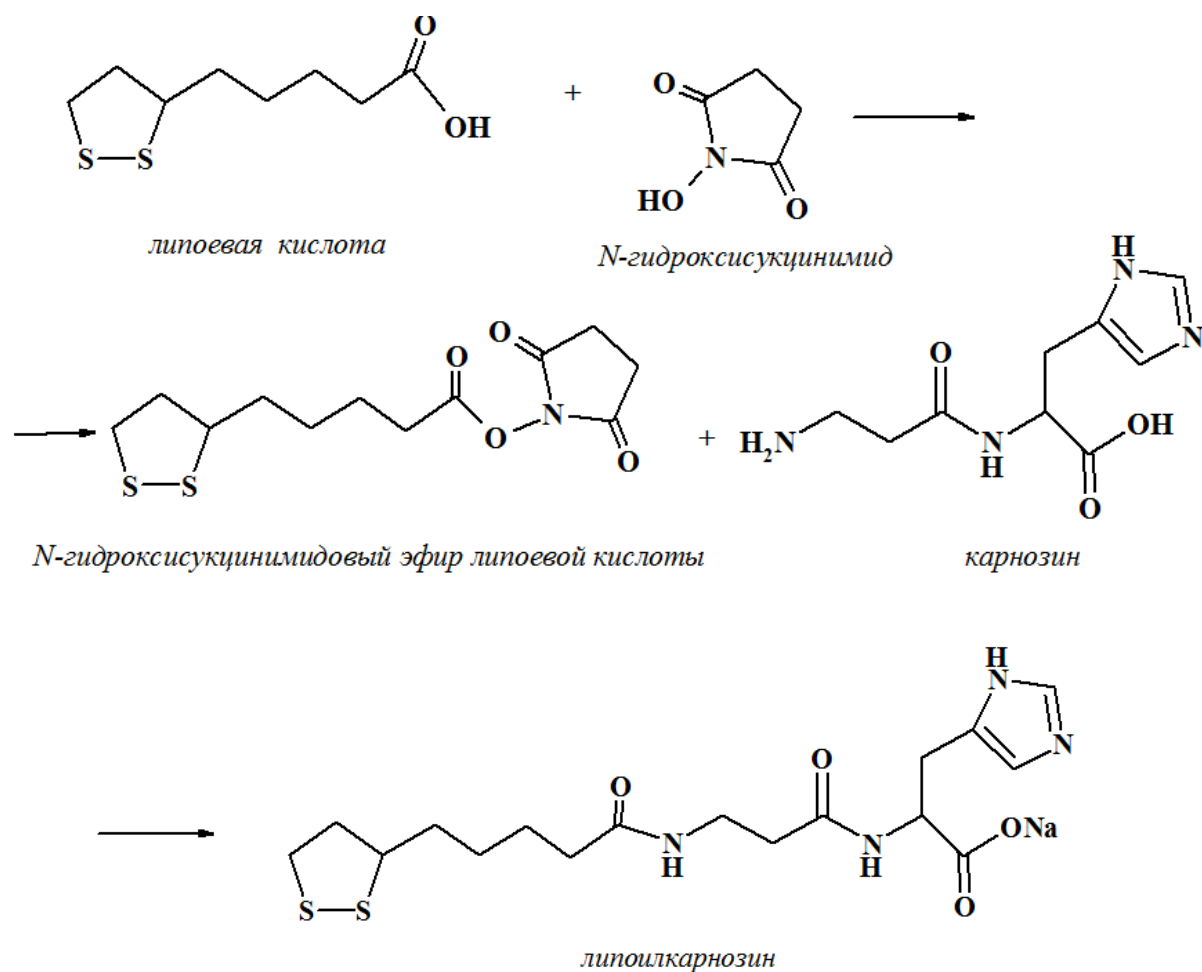
липовая кислота



дигидролиповая кислота

Было установлено защитное действие липоевой кислоты, которое выразилось в снижении окислительного стресса и предотвращения апоптоза. Дитиольное производное липоевой кислоты обладает еще более мощным антиоксидантным потенциалом. Было проведено исследование протекторного действия при окислительном стрессе, являющимся фактором развития многих патологий, таких антиоксидантов, как липоевая кислота, N-ацетилцистеин и витамин Е. Липоевая кислота проявила хорошее протекторное действие в случае таких заболеваний головного мозга, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, что объясняется её антиоксидантной активностью. Полученные результаты позволяют предложить использование липоевой кислоты и дигидролиповой кислоты в качестве перспективного терапевтического агента при лечении нейродегенеративных заболеваний, диабета и других серьезных патологий.

Для улучшения терапевтических свойств, основанных на антиоксидантной активности, был получен конъюгат двух природных антиоксидантов – L-карнозина и α -липоевой кислоты (схема 5.16) [89].



(5.16)

Полученный липоилкарнозин характеризуется высокой устойчивостью к ферментативному гидролизу. На различных модельных системах была проведена оценка антиоксидантного действия липоилкарнозина и показано, что полученный конъюгат обладает более выраженной антиоксидантной активностью в сравнении с исходными карнозином и липоевой кислотой. Установлено отсутствие цитотоксичности липоилкарнозина на клетках нейробластомы человека в концентрации 5 мМ и продемонстрирован нейропротекторный эффект при повреждениях, вызванных болезнью Паркинсона. Авторами отмечается, что представленные преимущества липоилкарнозина по сравнению с исходными антиоксидантами позволяют рассматривать данное соединение в качестве эффективного протекторного агента при различных патологиях.

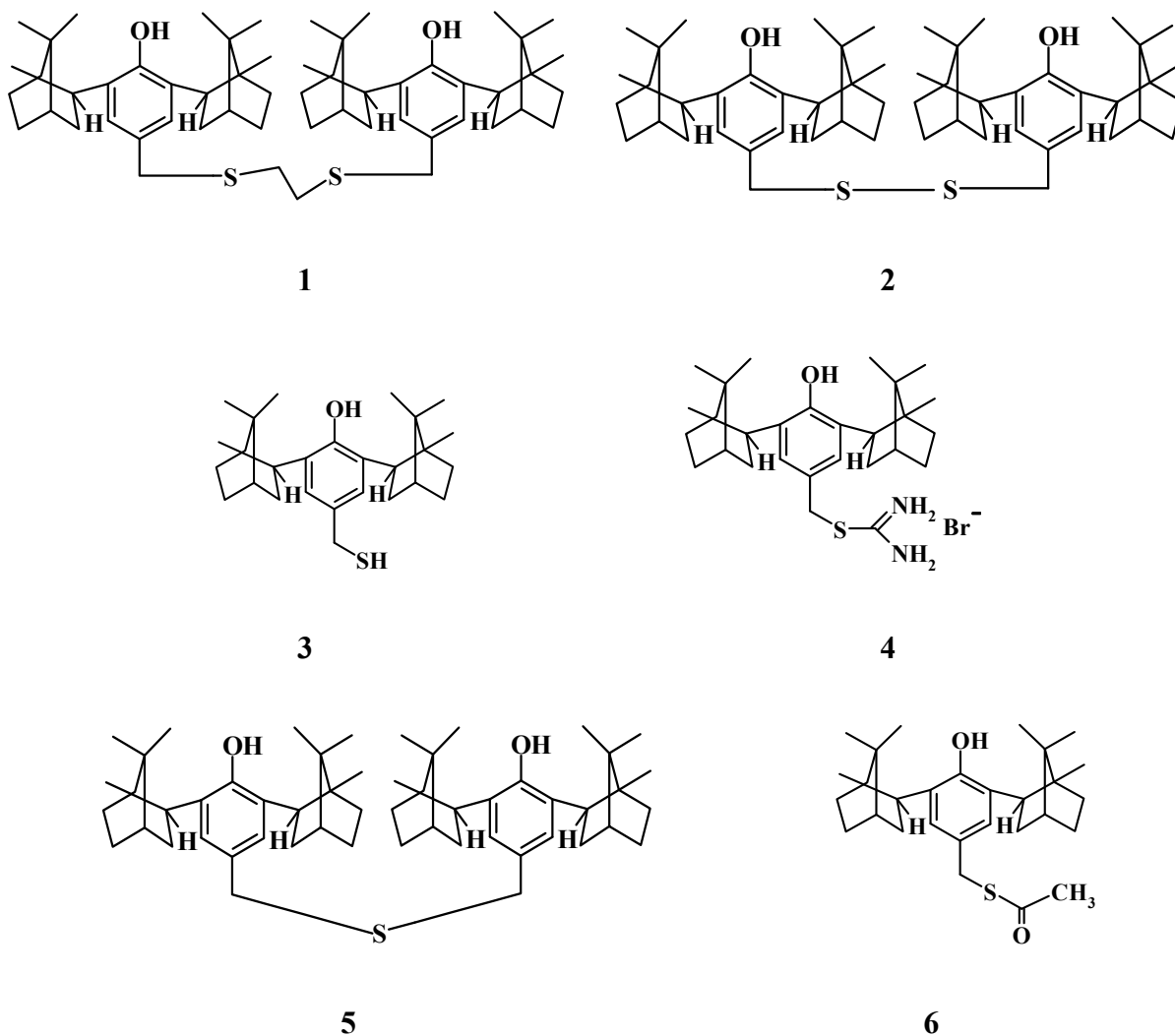
Серосодержащие производные алкилфенола проявляют высокую антиоксидантную активность благодаря синергизму антирадикальной активности фенольного фрагмента и антипероксидного действия серосодержащей функциональной группы. Ранее было установлено, что 4-гидроксифенилпропилсульфонаты натрия и тиосульфонаты с *трет*-бутил-орто-заместителями обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью, в частности бис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (тиофан) оказывает защитное действие при репродуктивных расстройствах и усиливает терапевтический эффект некоторых лекарств [90].

В настоящее время наибольшее распространение в качестве ингибиторов окислительных процессов получили алкилированные фенолы, в первую очередь пространственно-затруднённые фенолы, что обусловлено их способностью эффективно тормозить развитие цепного механизма радикальных реакций, а, следовательно, ингибировать окислительный распад широкого спектра органических соединений. К таким пространственно-затруднённым фенолам относятся и терпенофенолы, которые являются высокоэффективными физиологически активными веществами [91]. Например, 2,6-диизоборнил-4-метилфенол проявляет фармакологическое действие при гемореологии, сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, обладает антиоксидантной, нейропротекторной и ретинопротекторной активностью, что позволяет рассматривать данное соединение как перспективное лекарственное средство для профилактики и терапии тромбофилических состояний, синдрома повышенной вязкости крови и эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете [92, 93].

Введение дополнительных функциональных групп, работающих по различным механизмам ингибирования ПОЛ, в молекулу пространственно-затруднённого фенола позволяет увеличить спектр применения антиоксидантов, повысить их эффективность и снизить нежелательные эффекты. В связи с этим, в настоящее время активно проводятся работы по модернизации терпенофенолов, в частности 2,6-ди-изоборнил-4-метилфенола, введением серосодержащих фрагментов.

В работе [94] были получены новые серосодержащие производные на основе 2,6-ди-изоборнил-4-метилфенола. Данные соединения потенциально полезны для разработки профилактических или терапевтических фармацевтических средств для лечения тромбофлебитических состояний, синдрома гипервязкости крови и эндотелиальной дисфункции при сердечно-

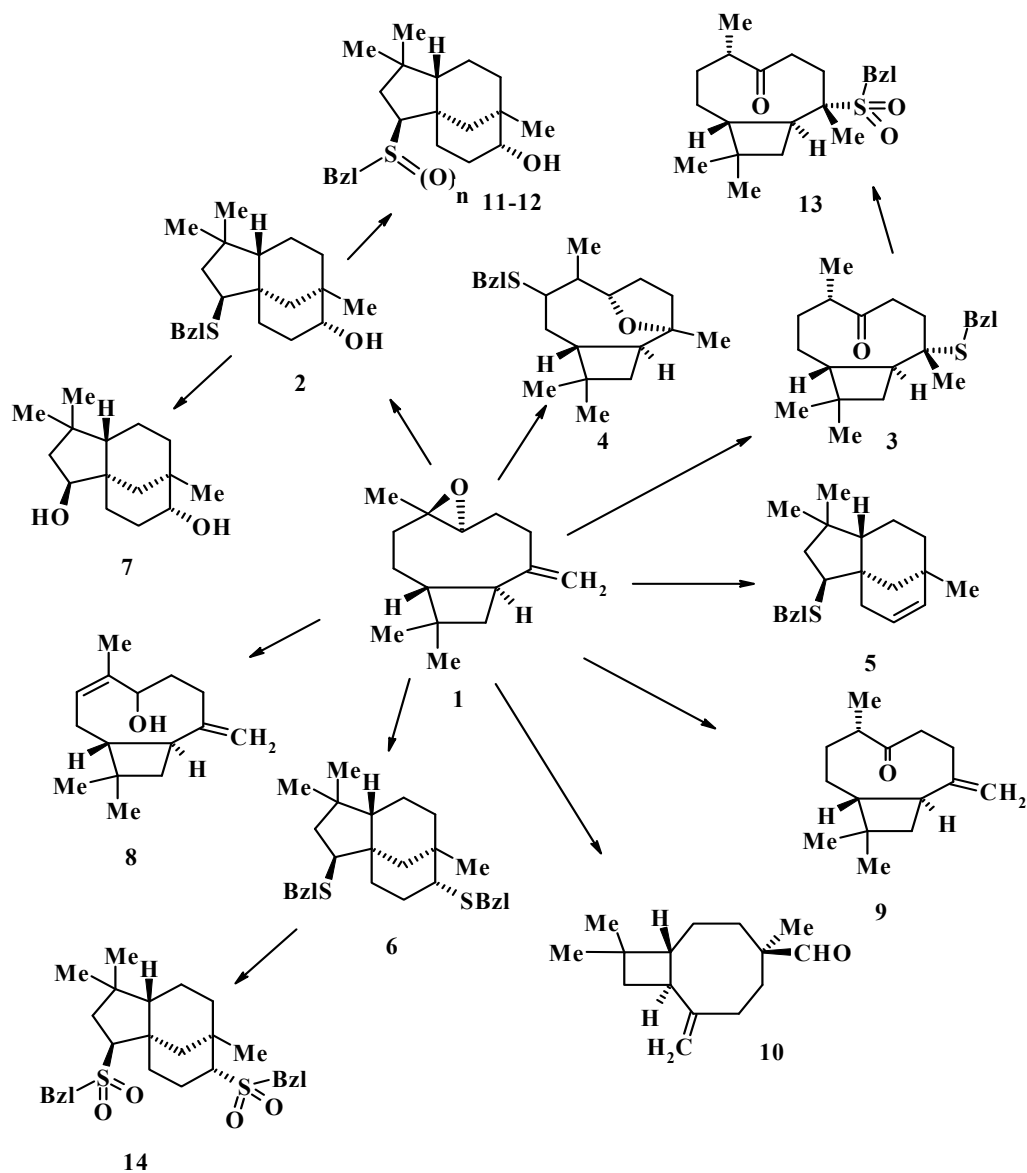
сосудистых заболеваниях и диабете. Была исследована их мембранно-защитная и антиоксидантная активность и показано, что все полученные серосодержащие производные 2,6-диизоборнилфенола в концентрации 10 мкмоль/л не обладали выраженной токсичностью по отношению к эритроцитам, но проявляли антиоксидантную, нейропротекторную и ретинозащитную активность.



Оценка мембранопротекторной активности на модели H₂O₂-индуцированного гемолиза эритроцитов показала, что соединение **2** может рассматриваться в качестве высокоактивного агента, ингибирующего H₂O₂-индуцированный гемолиз на уровне широко применяемого антиоксиданта – ионола (ВНТ). Высокая активность данного соединения объясняется наличием двух атомов серы в молекуле, благодаря которым происходит инактивация свободных радикалов.

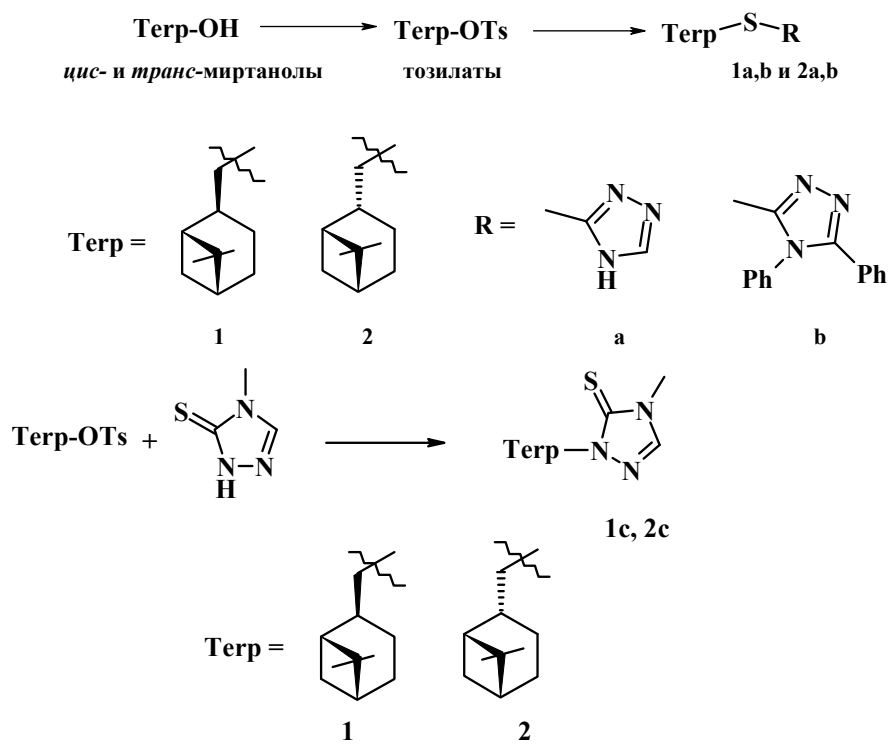
С целью получения биологически активных соединений были синтезированы новые серосодержащие терпеновые углеводороды со структурой

клована и кариофиллена в катализируемой кислотой Льюиса реакции оксида кариофиллена с фенилметантиолом, которые далее были окислены до соответствующих сульфоксидов и сульфонов (схема 5.17) [95].



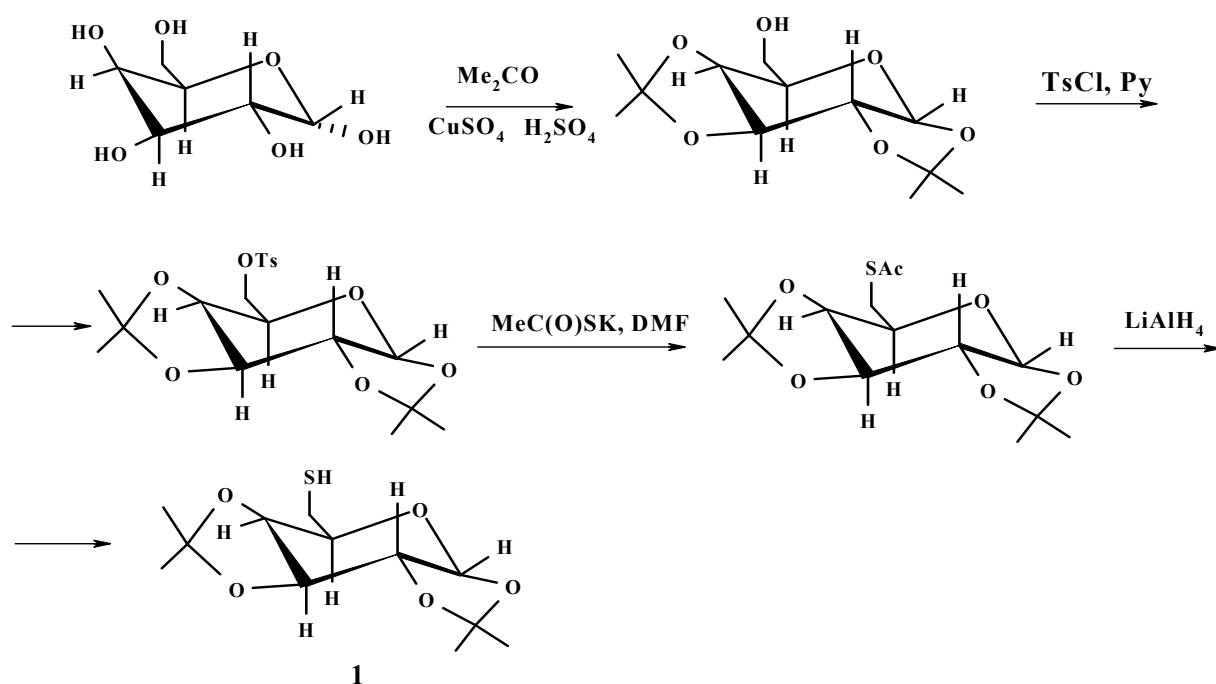
(5.17)

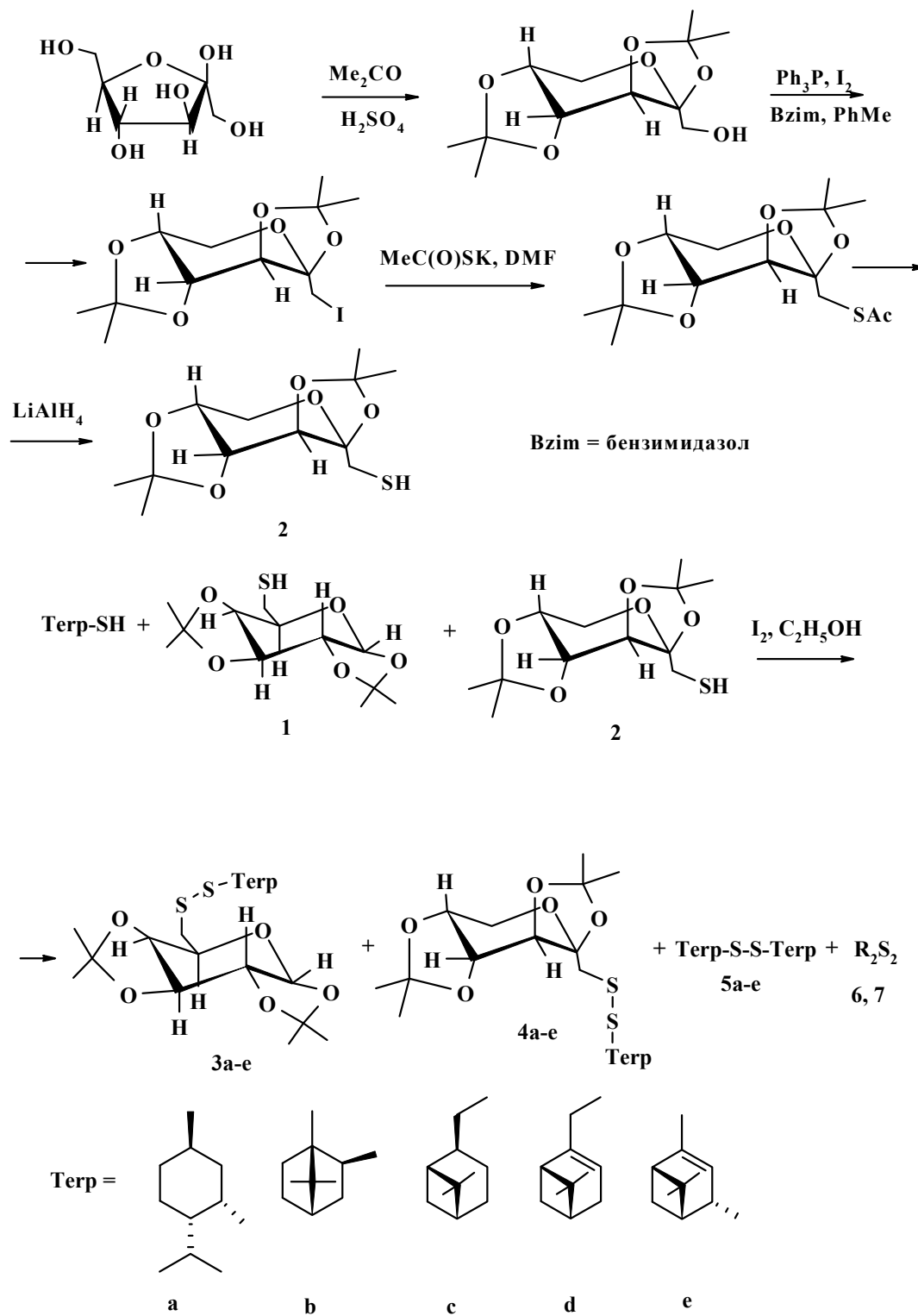
Также были синтезированы тио-производные терпенов – триазолзамещённые миртанолы и продемонстрирована их способность обладать мембранно-протекторными и антиоксидантными свойствами, основанными на способности ингибировать H_2O_2 -индуцированный гемолиз эритроцитов и процессы ПОЛ в липидах головного мозга *in vitro* (схема 5.18) [96].



(5.18)

Как показано в работе [97], совместное окисление углеводов и терпеновых тиолов позволило получить смесь дисульфидов, содержащих 51–90 % несимметричного продукта (схема 5.19).

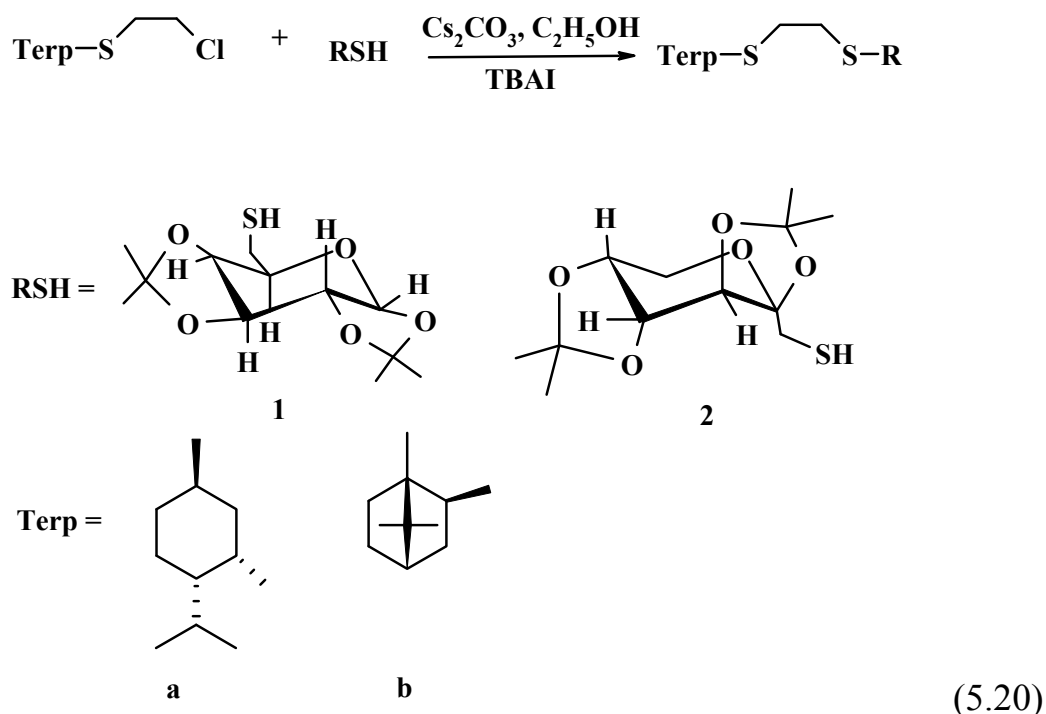




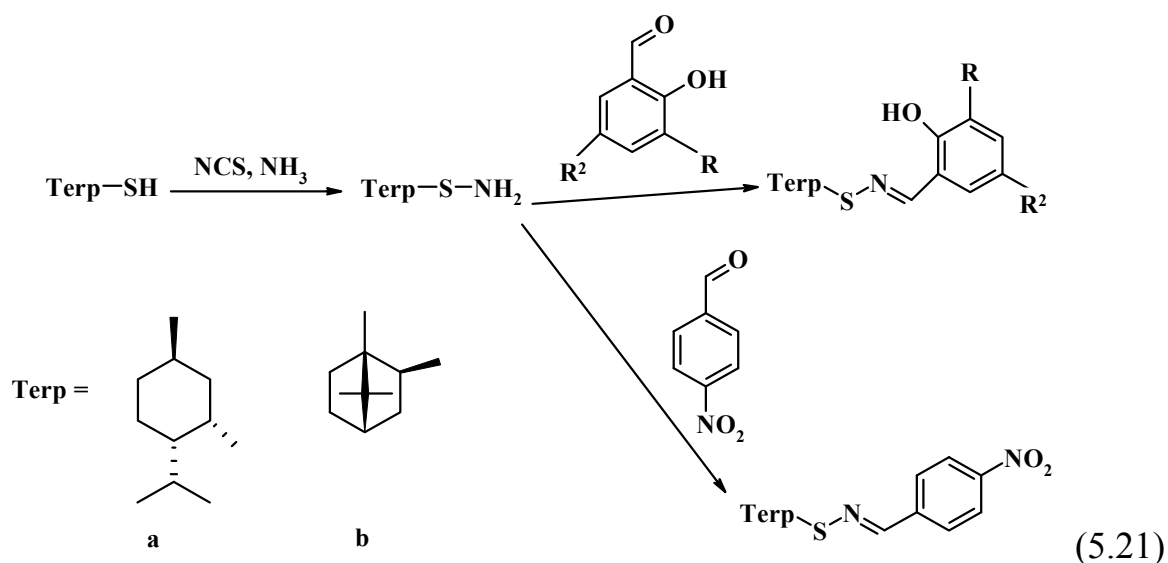
Несимметричные и симметричные дисульфиды были оценены по способности ингибировать H_2O_2 -индуцированный гемолиз эритроцитов, а также накапливать вторичные продукты пероксидного окисления липидов и окисления гемоглобина, что позволило определить их мембранопротекторные и антиоксидантные свойства.

В работе [98] были синтезированы гидроксильные и хлорэтильные производные терпеновых углеводов – неоментон и изоборнантиол с выходом до 80 %, которые послужили основой для получения новых бисульфидов.

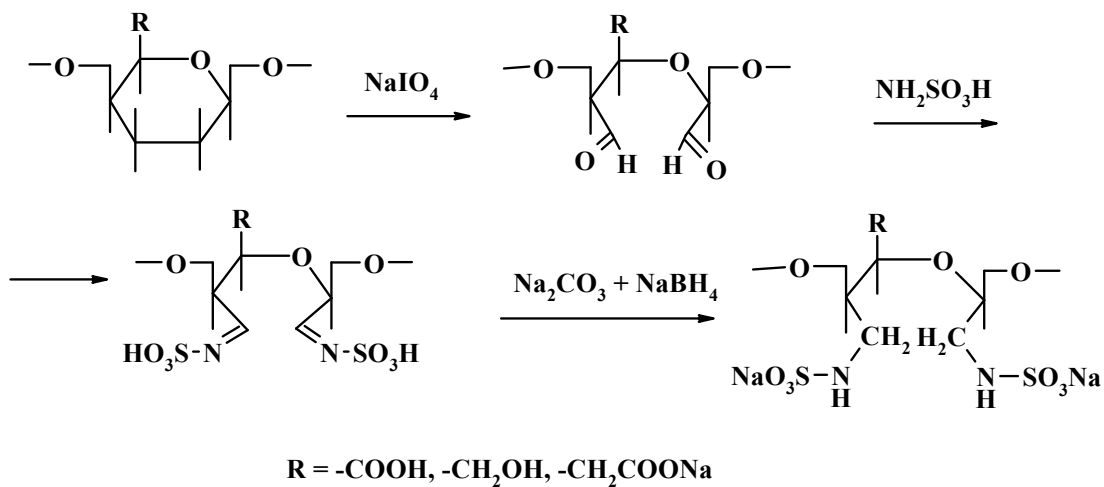
дов с диацетон-защищенными галакто- и фруктопиранозными фрагментами с выходом до 98 % (схема 5.20). Синтезированные бисульфиды исследовали *in vitro* на наличие мембранопротекторных и антиоксидантных свойств по их способности ингибировать H_2O_2 -индуцированный гемолиз эритроцитов и замедлять окисление оксигемоглобина.



Изоментон и изоборнантириолсульфаниламины были получены с выходом до 85 % (схема 5.21). На основании способности полученных сульфаниламинов ингибировать вызванный H_2O_2 гемолиз эритроцитов и препятствовать накоплению вторичных продуктов ПОЛ и гемоглобина, было показано, что они также обладают мембрано-протекторными и антиоксидантными свойствами [99].

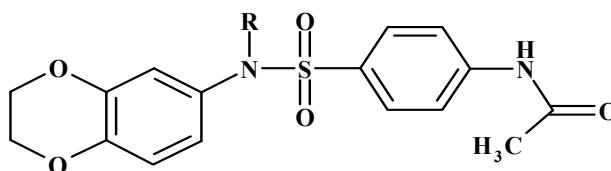


Реакцией сульфаминовой кислоты с производными диальдегидного полисахарида были синтезированы новые водорастворимые производные крахмала, пектина с различным содержанием сульфаминовых групп (схема 5.22) [100].



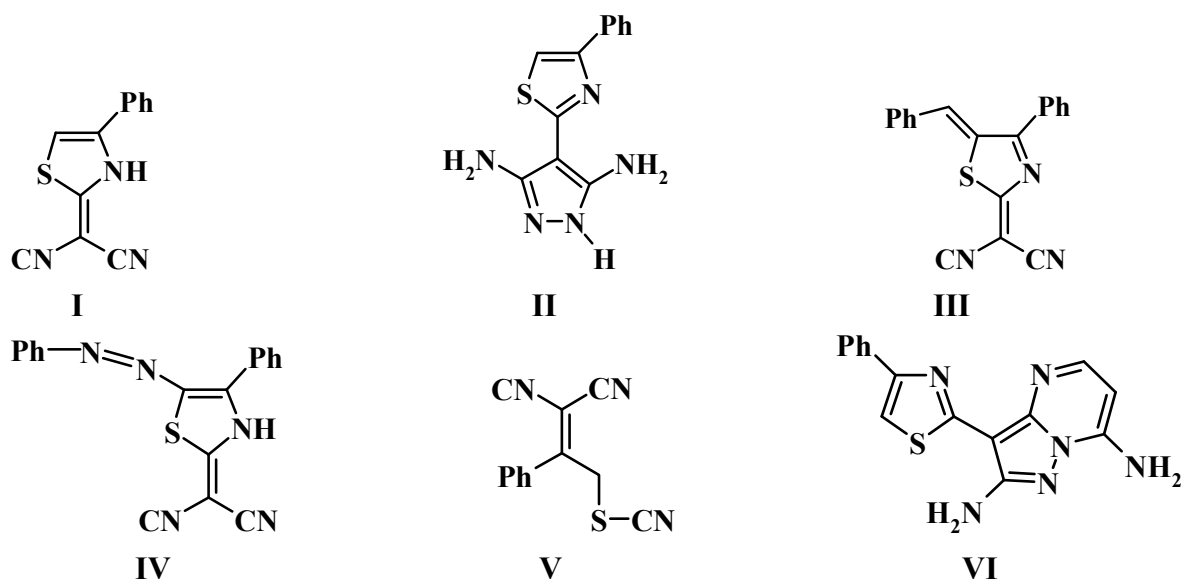
Оценены их антибактериальные и противогрибковые эффекты против грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов диффузионным методом в различных концентрациях (10, 25, 50 мг/мл). Синтезированные соединения не обнаружили противогрибковой активности в отношении *Candida albicans*, но проявили антибактериальную активность в концентрации 50 мг/мл в отношении различных видов стафилококков и стрептококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus faecalis*). Установлено, что антибактериальная активность препаратов напрямую зависит от содержания сульфаминовых групп в полисахаридах. Для сульфаминовых производных полисахаридов была определена острая токсичность и установлено, что соединения можно отнести к малотоксичным веществам V класса.

Был изучен антибактериальный потенциал некоторых N-замещенных сульфонамидов, содержащих бензодиоксанный фрагмент [101]. Соединения были синтезированы реакцией N-2,3-дигидробензо-[1,4]-диоксин-6-амина с 4-ацетамидобензол-1-сульфонилхлоридом в присутствии 10 % водного раствора Na_2CO_3 с получением N-(2,3-дигидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамида, который затем подвергали взаимодействию с алкил/аралкилгалогенидами в ДМФА и гидридом лития в качестве основания с получением N-замещенных N-(2,3-дигидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамидов.



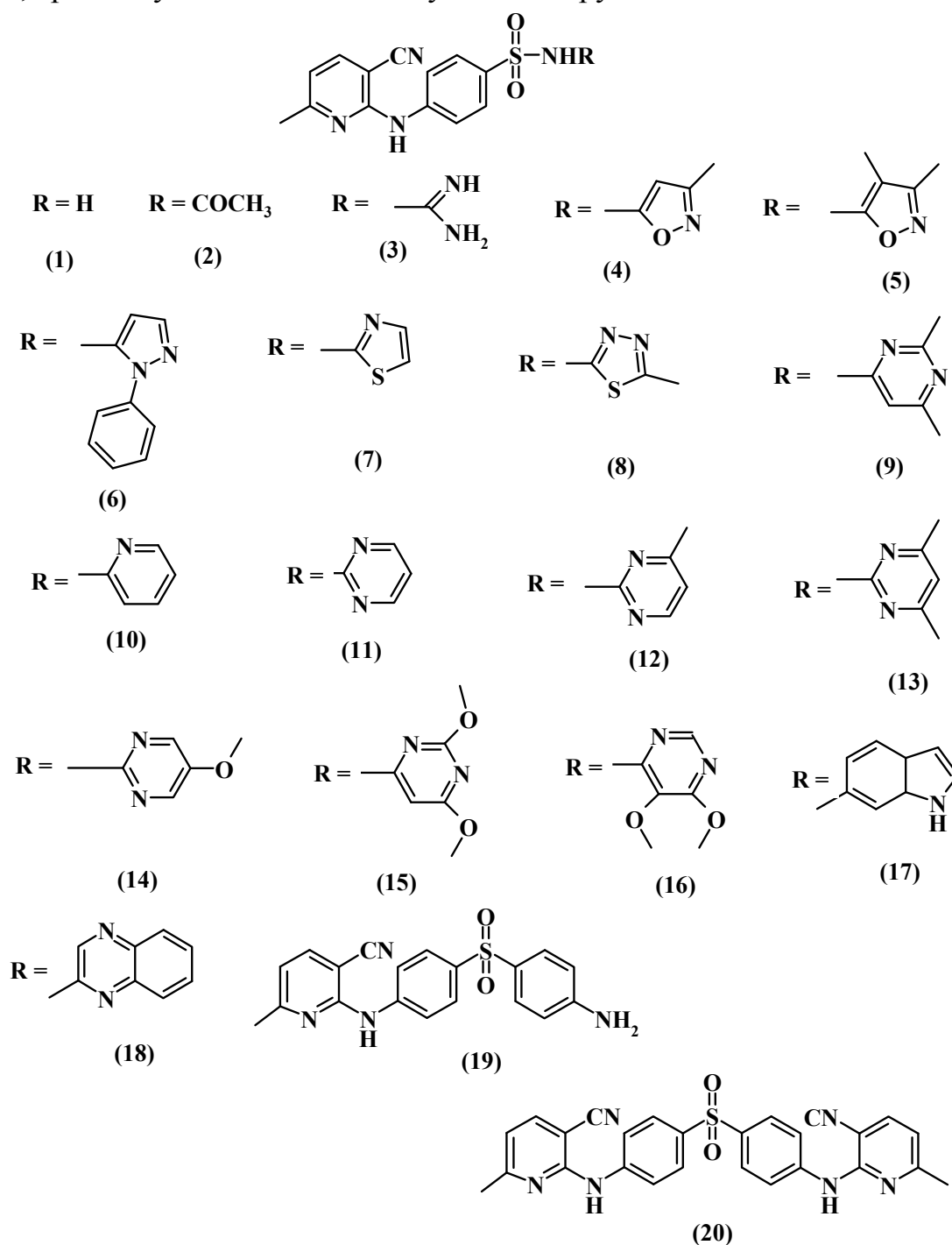
Данные соединения были протестированы на антибактериальную активность и большинство из них проявили мощный терапевтический потенциал в отношении различных грамотрицательных и грамположительных штаммов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, and *Staphylococcus aureus*). В сравнении со стандартным ципрофлоксацином N-замещенные сульфонамиды показали мощный антибактериальный потенциал, например, N-(1-метилпропил)-N-(2,3-дигидро-[1,4]-бензодиоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамид проявил хорошее ингибирование штаммов *Salmonella typhi* (MIC = $8,62 \pm 0,09$ мкг/мл), N-(2-бромэтил)-N-(2,3-дигидро-[1,4]-бензодиоксин-6-ил)-4-ацетамидобензолсульфонамид также обладал высоким потенциалом ингибирования роста кишечной палочки со значение минимальной ингибирующей концентрации MIC = $8,27 \pm 0,73$ мкг/мл, которая была очень близка значениям ципрофлоксацина.

Появление устойчивых к антибиотикам патогенных микроорганизмов требует открытия новых антимикробных агентов для контроля над потенциальными угрозами для здоровья. Тиазолы являются биологически важными молекулами, обладающими антимикробной и другими видами фармакологической активности, но несмотря на многочисленные исследования в данной области, биологическая активность производных арилазоцианометилтиазола не является достаточно изученной. В работе [102] сообщается о доступном синтезе интересных тиазолов и их антимикробной активности, включая 2-(4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)малононитрил (I), 4-(4-фенилтиазол-2-ил)-1H-пиразол-3,5-диамин (II), 2-(5-бензилиден-4-фенил-5H-тиазол-2-илиден)малононитрил (III), 2-(4-фенил-5-фенилазо-3H-тиазол-2-илиден)малононитрил (IV) и 3-(4-фенилтиазол-2-ил)-пиразоло-[1,5-a]пиримидин-2,7-диамин (V), которые показали высокую антимикробную активность в диапазоне MIC = 5–750 мкг/мл.

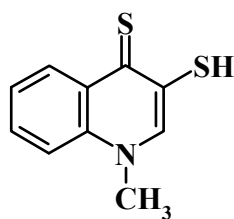


Авторами отмечается, что антимикробная активность коррелирует с их гидрофобностью. В ряду исследуемых соединений наиболее сильным противомикробным соединением обладал 2-(4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)малонитрил (I).

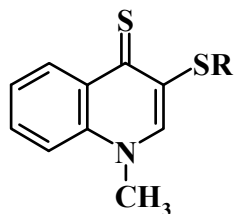
С использованием 2-хлор-6-метилникотинитрила в качестве исходного материала была синтезирована новая серия производных 3-пиридинкарбонитрила, включающих сульфонамидные фрагменты и сульфонильные производные [103]. Все полученные соединения были оценены на их противоопухолевую активность *in vitro* в отношении линии клеток рака молочной железы (MCF-7). Большинство соединений проявляли активность, сравнимую или даже большую с доксорубицином.



Новый метод расщепления дитиинового кольца в 5,12-(диметил)-тиокинантрения бис-хлориде через реакцию с гидросульфидом натрия приводит к 1-метил-3-меркаптохинолин-4(1H)-тиону (**1**) [104]. Дальнейшее превращение тиоловых и тионовых групп соединения **1** приводит к ряду сульфидных и дисульфидных производных солей хинолиния **3** и **5**. Соединение **6** – 1-метил-4-хлор-3-бензилтиохинолинхлорид было получено путем N-алкилирования 4-хлор-3-бензилтиохинолина с использованием диметилсульфата.

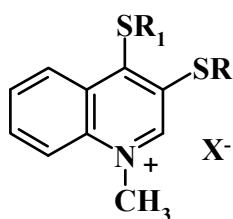


1



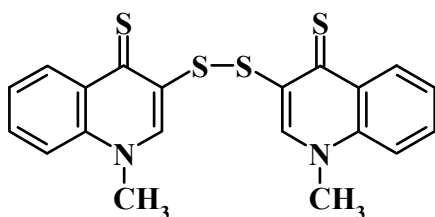
2a-c

R = Аллил (**2a**), бензил (**2b**), бензоил (**2c**)

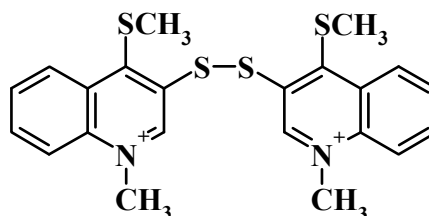


3a-f

	R	R ₁	X
3a	Аллил	Метил	CH ₃ SO ₄ ⁻
3b	Аллил	Бутил	Br
3c	Аллил	Бензил	Cl
3d	Бензил	Бутил	Br
3e	Бензоил	Метил	CH ₃ SO ₄ ⁻
3f	Бензоил	Бутил	Br

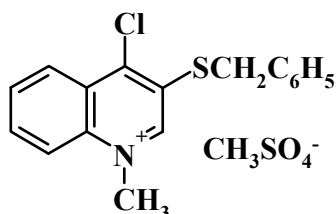


4



5

2CH₃SO₄⁻

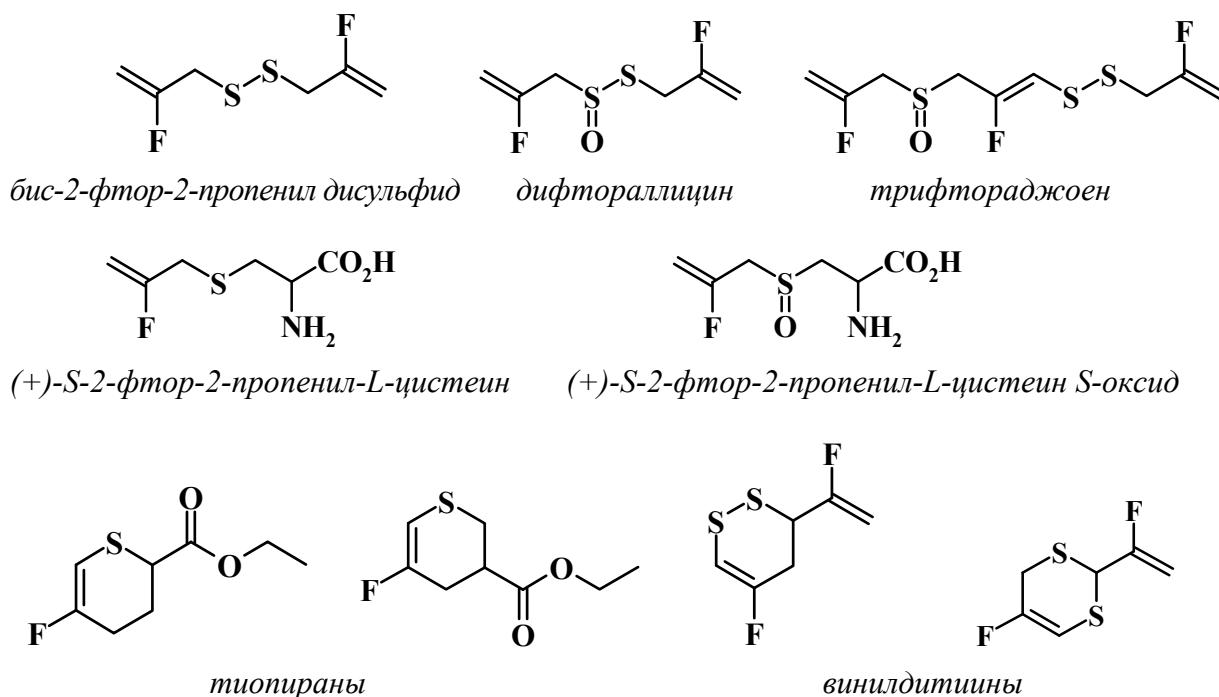


6

Антимикробная активность полученных соединений была исследована с использованием шести грамположительных и шести грамотрицательных бактериальных штаммов, а также дрожжей *Candida albicans*. Большая активность была продемонстрирована в отношении грамположительных штаммов. Уста-

новлено, что значения МИС для соединений и заместителей бензилтио **3d** и бензоилтио **3f** в положении 3-хинолина находятся в диапазоне 0,5–1,0 мкг/мл, на уровне, аналогичном уровню ципрофлоксацина. Соединения **3d** и **3f** также продемонстрировали интересные противогрибковые свойства (МИС = 1).

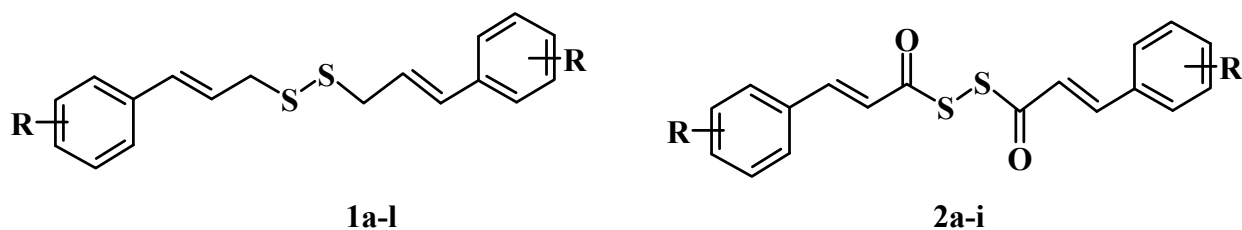
Известно, что введение фтора существенно увеличивает биологическое действие фармакологически активных соединений. В связи с этим был проведён синтез дифтораллицина (S-(2-фтораллил)2-фторпроп-2-ен-1-сульфинотиоата) и S-2-фтор-2-пропенил-цистеина из коммерчески доступного 3-хлор-2-фторпропена-1, а также синтез других сераорганических соединений, представленных ниже [105].



Была проведена оценка их реакционной способности, антитромботической и антиангиогенной активностей. Все протестированные сераорганические соединения продемонстрировали высокую антиангиогенетическую активность. По сравнению со всеми исследуемыми сераорганическими соединениями дифтораллицин продемонстрировал наибольшее дозозависимое ингибирование. Аллицин и дифтораллицин проявили больший эффект в подавлении агрегации тромбоцитов по сравнению с другими протестированными сераорганическими соединениями. При свертывании тромбоцитов/фибрина (антикоагулянтная активность) дифтораллицин проявлял дозозависимое ингибирование прочности сгустка по сравнению с аллицин и другими протестированными сераорганическими соединениями.

Диаллилдисульфид известен своими лекарственными свойствами, включая противораковое действие. Предыдущие исследования показали, что соединения, содержащие диаллил дисульфидные фрагменты, проявляли раз-

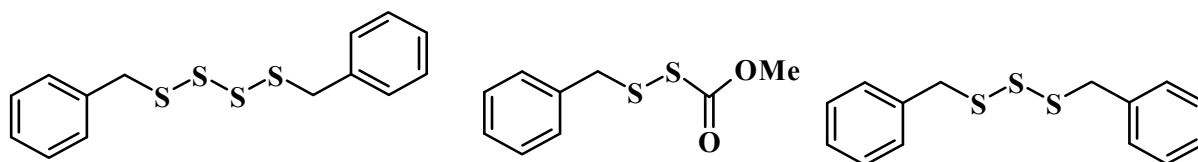
нообразный терапевтический потенциал с многообещающими биологическими активностями. В работе была исследована противоопухолевая активность производных диаллил дисульфида *in vitro* против линий раковых клеток человека [106].



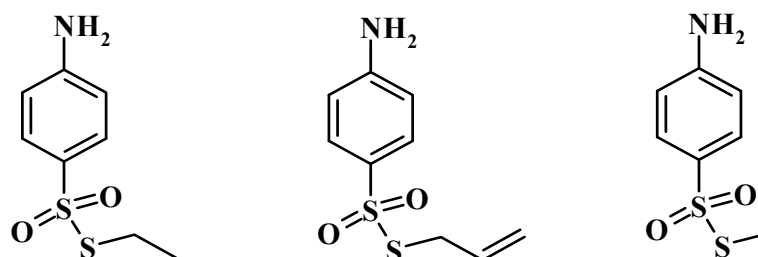
R = 2-F (**1a**); 3-F (**1b**); 3-Cl (**1c**); 3,5-ди-Cl (**1d**); 2,6-ди-F (**1e**); 4-Cl (**1f**); 3-Br (**1g**); 4-Br (**1h**); 4-OH (**1i**); 4-OCH₃ (**1j**); 3,4-ди-OCH₃ (**1k**); 4-OH, 3-OCH₃ (**1l**); 4-F (**2a**); 4-Cl (**2b**); 3-Br (**2c**); 4-Br (**2d**); 4-OH (**2e**); 4-OCH₃ (**2f**); 3,4-ди-OCH₃ (**2g**); 4-OH, 3-OCH₃ (**2h**); 2,4-ди-OCH₃ (**2i**).

Влияние аналогов диаллил дисульфида на различные линии раковых клеток измеряли с помощью МТТ-теста. Бис[3-(3-фторфенил)проп-2-ен]дисульфид (**1b**) оказался наиболее сильнодействующим соединением среди протестированных производных DADS. Анализ показал, что увеличение выработки АФК данным соединением сопровождался остановкой клеточного цикла в фазе G2/M и апоптозом в клетках MIA PaCa-2. Кроме того, измененные уровни АФК запускают собственный апоптотический каскад, о чем свидетельствует диссипативный потенциал мембраны митохондрий, снижение соотношения Bcl-2/Bax, высвобождение цитохрома c и расщепление прокаспазы-3. Удаление АФК антиоксидантом N-ацетилцистеином полностью изменяло индуцированное бис[3-(3-фторфенил)проп-2-ен]дисульфидом повышенное образование внутриклеточных АФК и гибель клеток. Таким образом, сделано было заключение, что антипролиферативные эффекты бис[3-(3-фторфенил)проп-2-ен]дисульфида объясняются избыточным накоплением внутриклеточных АФК, которые, в свою очередь, запускают апоптоз.

Исследования сигнальных путей сероводорода продемонстрировали как образование, так и биологическое значение персульфидов, которые являются активными разновидностями серы, содержащими как восстановленную, так и окисленную серу. Эти наблюдения привели исследователей к предположению, что окисленные виды серы, включая сульфановую серу, являются ответственными за многие физиологические свойства, изначально приписываемые H₂S. Распространенным методом введения серы в биологические системы является введение органических полисульфидов, таких как диаллил трисульфид. В работе [107] показано, что H₂S высвобождается только из три- и тетрабензилсульфидов в присутствии тиолов, таких, как цистеин или восстановленный глутатион. Продемонстрирована пролиферативная активность три- и тетрасульфидов на мышинных эпителиальных клетках bEnd.3.

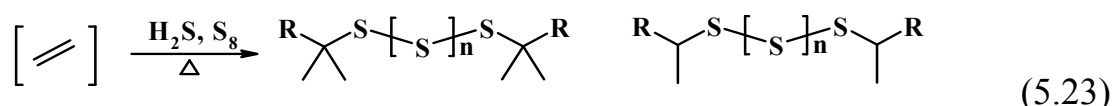


Сложные эфиры тиосульфокислот демонстрируют широкий спектр биологической активности и одним из эффектов является их влияние на метаболизм белков и липидов в организме. В работе были получены тиосульфонаты [108] и исследовано их влияние на общее содержание белков и фосфолипидов. Для эксперимента использовались аллильные, этильные и метиловые эфиры тиосульфокислоты.



Было показано, что кратковременное введение тиосульфонатов в дозе 300 мг/кг массы тела не вызывало значительных изменений содержания общего белка и его фракций в ткани печени, тогда как эффект аллиловых и этиловых эфиров тиосульфокислоты сопровождался увеличением общего белка и альбумина в плазме крови. Полученные соединения не способствовали значительным изменениям общего содержания фосфолипидов в плазме крови и тканях крыс, за исключением метилтиосульфоната, действие которого сопровождалось увеличением общего количества фосфолипидов в печени крыс. Действие аллилового эфира тиосульфокислоты вызывало снижение коэффициента асимметрии мембран гепатоцитов, что свидетельствует о повышении насыщенности липидного бислоя и повышении микровязкости мембран.

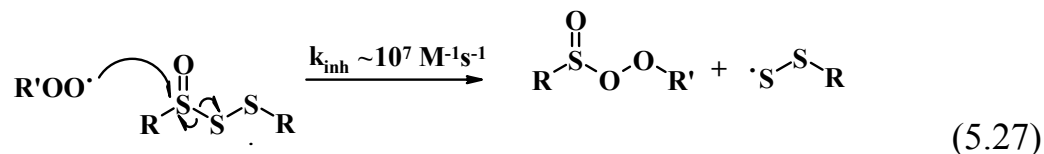
Полисульфиды, полученные путем обработки алкенов элементарной серой при повышенных температурах (схема 5.23), являются одними из самых распространенных биологически активных сераорганических соединений, встречающихся в растительных продуктах [109].



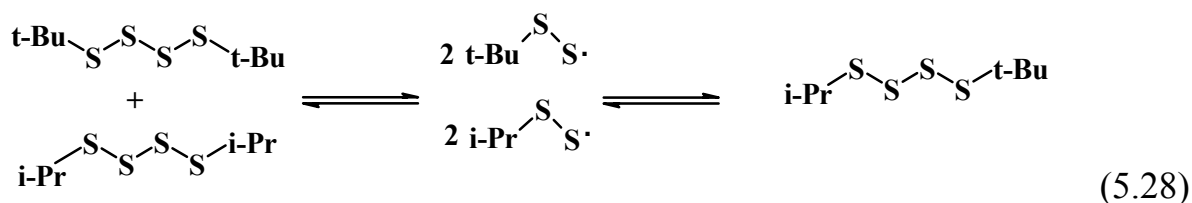
Лечебные свойства полисульфидов общепризнанны, но механизм их антиоксидантного действия до сих пор не однозначен. Например, считается, что полисульфиды могут, как «вторичные антиоксиданты» реагировать с гидропероксидами с образованием спиртов, подавляя развитие цепных ре-

[illegible]
$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{C(CH}_3)_3\text{S-C(CH}_3)_3 \\
 \downarrow \\
 \left[\text{C(CH}_3)_3\text{S} \cdots \text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{C(CH}_3)_3 \right]^{++} \rightarrow \text{C(CH}_3)_3\text{S}^+\text{OH} + \text{C(CH}_3)_2=\text{CH}_2 \\
 \downarrow \\
 \text{C(CH}_3)_3\text{S}^+\text{OH} + \text{ROO}\cdot \xrightarrow{k_{\text{in}} \sim 10^7} \text{C(CH}_3)_3\text{S}^+\text{O}^\cdot + \text{ROOH}
 \end{array}
 \quad (5.25)$$
$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow{++} \left[\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O}^+)=\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \right] \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\
 \\
 \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{ROO}^\bullet \xrightarrow{k_{\text{inh}} \sim 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O}^\bullet)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{ROOH}
 \end{array}
 \quad (5.26)$$

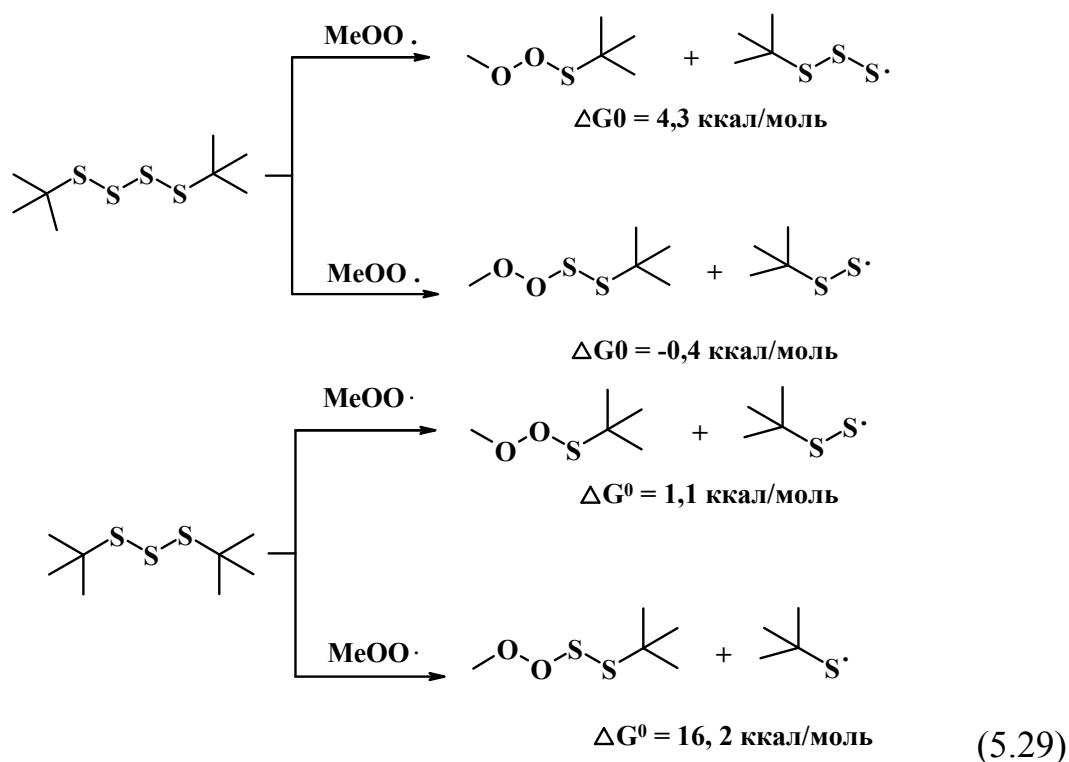
При температуре 37 °С тиосульфаты являются неактивированными, поэтому не проявляют себя как перехватчики активных радикалов, а три-сульфид-1-оксиды реагируют с пероксильными радикалами по схеме 5.27.



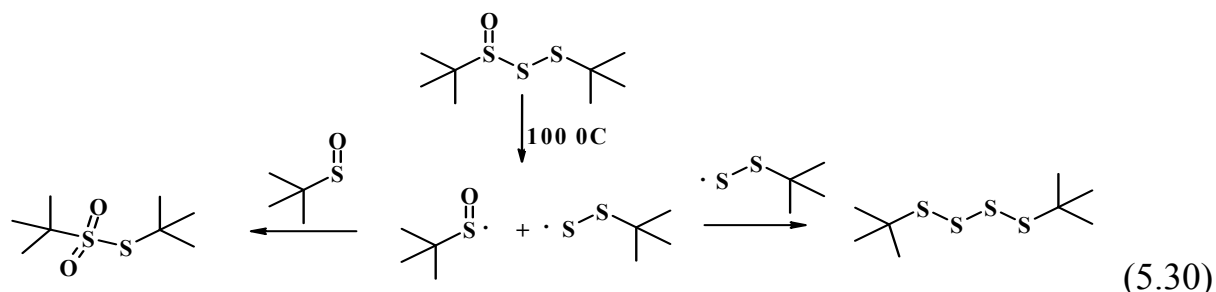
Считается, что скорость реакции полисульфидов с пероксидами пропорциональна количеству атомов серы в полисульфиде. Было показано авторами, что при окислении эквимольных растворов диизопропилтетрасульфида и ди-трет-бутилтетрасульфида при 100 °С на воздухе образуются равные количества ди-трет-бутилтетрасульфида, диизопропилтетрасульфида и трет-бутилизопропилтетрасульфида (схема 5.28), это в свою очередь подтверждает, что пертильные радикалы не реагируют с кислородом.



Компьютерный расчет предполагаемой реакции пероксильного радикала с три- и тетрасульфидами по S-S связи показал, что атака пероксильного радикала наиболее благоприятна при S2 в тетрасульфида при S1 в трисульфиде при температуре 25 °С (схема 5.29).

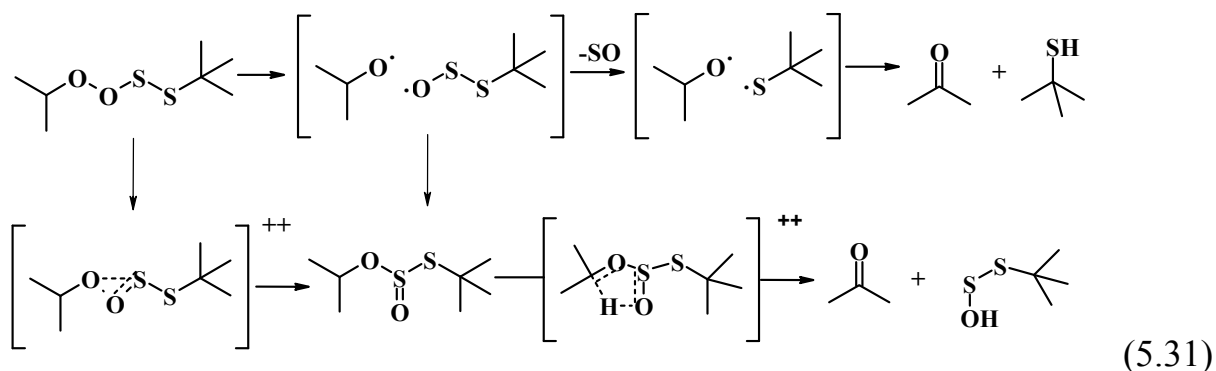


При повышенных температурах трисульфид-1-оксид и тетрасульфид-1-оксид могут подвергаться β-элиминированию аналогично тиосульфату и сульфоксиду (схемы 5.25 и 5.26). Например, сульфинильный радикал, образующийся при гомолизе трисульфида-1-оксида, реагирует с O₂, предотвращая образование тиосульфоната (схема 5.30).



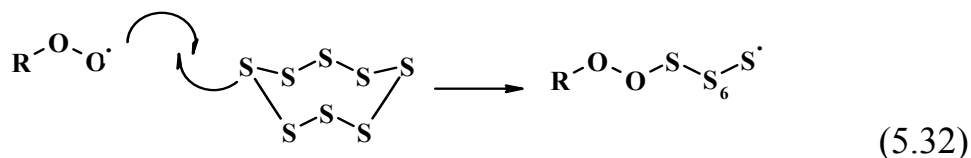
Было сделано предположение, что радикал перехватывающая активность трисульфид-1-оксида и тетрасульфид-1-оксида при 100 °C обусловлена, главным образом, гомолитическим замещением полученных из них полисульфидов, а не самими 1-оксидами, которые являются нестабильными.

При гомолитическом замещении пероксильного радикала на тетрасульфид образуется пероксилпертильный аддукт, для которого возможны превращения – разрыв связи O-O, последующая потеря монооксида серы и затем пропорциональное распределение тиильных и алкоксильных радикалов в клетке с получением тиола и карбонила, представленные на схеме 5.31.



Наиболее вероятно, что пертил-пероксидный аддукт перегруппируется в диэфир тиосерной кислоты путем поэтапного гомолиза связи и радикальной рекомбинации в клетке или согласованной алкоксильной миграции.

Авторами работы [109] обнаружен также интересный факт, что элементная сера (S₈) не ингибирует реакцию автоокисления, даже если представить её аналогичной реакции замещения между серой и пероксильным радикалом (схема 5.32).



Таким образом, полисульфиды могут окисляться до соответствующих оксидов, которые являются высоко эффективными антиоксидантами, захватывающими радикалы при температуре окружающей среды. Установлено, что реакционная способность полисульфидов сохраняется даже при повышенной температуре (160 °C), что позволяет тетрасульфидам превосходить по антиоксидантной активности, а именно по способности перехватывать свободные радикалы, не только их оксиды, но и фенолы и алкилированные дифениламины, широко применяемые в промышленности и медицине в качестве антиоксидантных добавок. Реакционная способность полисульфидов объясняется тем, что гомолитическое расщепление связи S-S приводит к образованию стабильных пертильных радикалов, благодаря которым полисульфиды могут проявлять высокую антиоксидантную активность.

Множество исследований по оценке антиоксидантной активности различными доступными методами показывают противоречивые результаты, т. к. есть много факторов, влияющих на этот эффект. Существует огромное количество антиоксидантов, которые специфично действуют по отношению к определенному виду радикалов, эффективность действия значительно определяется средой и условиями, также нужно учитывать эффекты синергизма и антагонизма. Все перечисленное создает проблемы в определении антиоксидантной активности соединений в опытах *in vitro* и *in vivo*, поэтому особо актуальны работы по разработке надежного метода оценки антиоксидантной способности, прежде всего в опытах *in vitro* [110].

Исходя из выше написанного, можно сделать вывод, что до сих пор не существует «идеального» антиоксиданта, который обладал бы мишень-ориентированным действием с регулируемой активностью, т. к. известно, что для потенциального антиоксиданта всегда вероятна инверсия в прооксидантное действие, в зависимости от условий среды и других факторов. Следовательно, при комплексном исследовании в системах *in vitro* и *in vivo* новых потенциальных ингибиторов радикальных окислительных процессов это обязательно нужно учитывать. Антиоксиданты применяются в различных областях промышленности, в том числе и при искусственном разведении рыб для повышения их жизнеспособности. Во избежание нежелательных побочных эффектов при практическом применении потенциальных антиоксидантов, особенно в качестве биологически активных добавок необходимо проведение комплексного исследования.

Список литературы

1. Yin H., Xu L., Porter N. A. // Chem. Rev., 2011, 111, 5944.
2. Gupta D. // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2016, 2, 546.
3. Yadav N., Sharma S. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2016, 8, 5, 595.
4. Iqbal A., Khan Z. A., Shahzad S. A., Usman M., Khan S. A. et al. // Turkish Journal of Chemistry, 2018, 42, 6, 1518.
5. Toyokuni S. // Pathology International, 1999, 49, 2, 91.
6. Olennikov D. N., Kashchenko N. I., Chirikova N. K. // Molecules, 2014, 19, 18296.
7. Dontha S. // Asian J. Pharm. Clin. Res., 2016, 9, 2, 14.
8. Kirkham P., Rahman I. // Pharmacology & Therapeutics, 2006, 111, 476.
9. Shih A. Y., Li P., Murphy T. H. // Journal of Neuroscience, 2005, 25, 44, 10321.
10. Hammad L. A., Wu G., Saleh M. M., Klouckova I., Dobrolecki L. E., Hickey R. J., Schnaper L., M. V. Novotny, Mechref Y. Rapid // Commun. Mass Spectrom., 2009, 23, 863.
11. Wu R. P., Hayashi T., Cottam H. B., Jin G., Yao S., Wu C. C. N., Rosenbach M. D., Corr M., Schwab R. B., Carson D. A. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2010, 107, 7479.
12. Silverstein R. L., Febbraio M. // Sci. Signaling, 2009, 2, re 3.
13. Yang L., Latchoumycandane C., Mc Mullen M. R., Pratt B. T., Zhang R., Papoucha do B. G., Nagy L. E., Feldstein A. E., Mc Intyre T. M. // J. Biol. Chem., 2010, 285, 22211.
14. Imai Y., Kuba K., Neely G. G. et al. // Cell, 133, 2, 235.
15. Nonas S., Miller I., Kawkitinarong K. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2006, 173, 1130.
16. Montine T. J., Montine K. S., Mc Mahan W. et al. // Antioxid. Redox Signaling, 2005, 7, 269.
17. Porter F. D., Scherrer D. E., Lanier M. H. et al. // Sci. Translational Med., 2010, 2, 56 ra 81.
18. Gill S. S., Tuteja N. // Plant Physiology and Biochemistry, 2010, 48, 909.
19. Das K., Roychoudhury A. // Frontiers in Environmental Science. Environmental Toxicology, 2014, 2, 1.
20. Чудинова В. В., Алексеев С. М., Захарова Е. И., Евстигнеева Р. П. // Биоорг. химия, 1994, 20, 10, 1029.
21. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 360438.
22. Visioli F., Colombo C., Galli C. // Biochem. Biophys. Res. Comm., 1998, 245, 487.
23. Repetto M., Semprine J., Boveris A. // Lipid Peroxidation, Angel Catala, Intech Open, 2012.
24. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Кандалинцева Н. В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине // Строение, свойства, механизмы действия, 2012, 496.
25. Choe E., Min D. B. // Comprehensive reviews in food science and food safety, 2009, 8, 345.
26. Wassal S. R., Yang R. C., Wand L., Pholps T. M. // Bull. Magnetic Resonance, 1990, 12, 1, 127.
27. Эмануэль Н. М. // Успехи химии, 1981, 50, 10, 1721.
28. Singh K., Bhoori M., Kasu Y. A., Bhat G., Marar T. // Saudi Pharmaceutical Journal, 2018, 26, 2, 177.
29. Sharma N. // Biology and Medicine, 2014, 6, 3.
30. Denisov E., Afanas'ev I. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. New York, USA: CRC Press, 2005.

31. Васильева О. В., Любицкий О. Б., Клебанов Г. И., Владимиров Ю. А. // Биол. мембраны, 1998, 15, 2, 177.
32. Floyd R. A., Carney J. M. // Ann. Neurol., 1992, 32, 22.
33. Nardini M., Pisu P., Gentili V., Natella F., Di Felice M., Piccolella E., Scaccini C. // Free Radic. Biol. Med., 1998, 25, 9, 1098.
34. Бурлакова Е. Б., Крашаков С. А., Храпова Н. Г. // Биол. мембраны, 1998, 15, 2, 137.
35. Rohn T. T., Hinds T. R., Vincenzi F. F. // Biochem. Pharmacol., 1996, 51, 4, 471.
36. Amorati R., Valgimigli L. // Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 4147.
37. Prosenko A. E., Markov A. F., Khomchenko A. S., Boiko M. A., Terakh E. I., Kandalintseva N. V. // Petroleum Chemistry, 2006, 46, 6, 442.
38. Strużńska L., Chalimoniuk M., Sulkowski G. // Toxicology, 2005, 212, 3, 185.
39. Mukwevho E., Ferreira Z., Ayeleso A. // Molecules, 2014, 19, 19376.
40. Rhodes C. J. Toxicology of the human environment – the critical role of free radicals. London, 2000, 285.
41. Oosthuizen C., Arbach M., Meyer D., Hamilton C., Lall N. // Journal of medicinal food, 2017, 20, 7, 685.
42. Kim J.-H., Jang H.-J., Cho W.-Y., Yeon S.-J., Lee Ch.-H. // Arabian Journal of Chemistry, 2018.
43. Fulghesu A. // Fertility and Sterility, 2001, 77, 6, 1128.
44. Berk M., Copolov D., Dean O. et al. // Biological Psychiatry, 2008, 64, 6, 468.
45. Zhu Y. Z., Huang S. H., Tan B. K. H. et al. // Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 478.
46. Colín-González A. L., Santamaría A. // Gastrointestinal Tissue, 2017, 275.
47. Martins N., Petropoulos S., Ferreira I. C. F. R. // Food Chemistry, 2016, 211, 41.
48. Ryu J. H., Kang D. // Molecules, 2017, 22, 6, 919.
49. DeLeon E. R., Gao Y., Huang E., Olson K. R. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2016, 310, 1212.
50. Reiter J., Levina N., Linden M. et al. // Molecules, 2017, 22, 10, 1711.
51. Leontiev R., Hohaus N., Jacob C. et al. // Scientific Re Port S, 2018, 8, 6763.
52. Albrecht F., Leontiev R., Jacob C., Slusarenko A. J. // Molecules, 2017, 22, 5, 770.
53. Curtis H., Noll U., Störmann J., Slusarenko A. J. // Physiol. Mol. Plant Pathol., 2004, 65, 79.
54. Block E. Garlic and the Other Alliums. The Lore and the Science, 1st ed.; RSC Publishing: Cambridge, UK, 2010.
55. Ilić D. P., Nikolić V. D., Nikolić L. B. et al. // Phys. Chem. Technol., 2011, 9, 9.
56. Gruhlke M. C. H., Antelmann H., Bernhardt J. et al. // Free Radic. Biol. Med., 2019, 131, 144.
57. Farag M. A., Ali S. E., Hodaya R. H. et al. // Molecules, 2017, 22, 5, 761.
58. Mellado-García P., Maisanaba S., Puerto M. et al. // Food and Chem. Toxicology, 2017, 99, 231.
59. Karunanidhi A., Ghaznavi-Rad E., Nathan J. J. et al. // Molecules, 2019, 24, 1003.
60. Ko J.-W., Jeong S.-H., Kwon H.-J. et al. // Nutrients, 2018, 10, 1659.
61. Somade O. T. et al. // Clinical Nutrition Experimental, 2018, 10, 7.
62. Chu Ch.-Ch., Wu W.-Sh., Shieh Ja-P. et al. // J. Funct. Biomater., 2017, 8, 5.
63. Sujithraa K., Srinivasana S., Indumathia Dh., Vinothkumara V. // Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 107, 292.
64. Al-Malki A. L. // Complementary and Alternative Medicine, 2016, 7687915.

65. Ko J.-W., Shin J.-Y., Kim J.-W. et al. // Food and Chemical Toxicology, 2017, 2, 21.
66. Koderá Y., Ushijima M., Amano H., Suzuki J., Matsutomo T. // Molecules, 2017, 22, 4, 570.
67. Tsukioka T., Takemura Sh., Minamiyama Y. et al. // Molecules, 2017, 22, 4, 543.
68. Krstin S., Sobeh M., Braun M. S., Wink M. // Medicines, 2018, 5, 37.
69. Foe F. M.-Ch. N., Tchinang T. F. K., Nyegue A. M. et al. // BMC Complementary and Alternative Medicine, 2016, 16, 117.
70. Asdaq S. M. B., Avula P. R. // Journal of Pharmaceutical Biology, 2015, 5, 1, 44.
71. Pradeep S. R., Srinivasan K. // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 2017, 140.
72. Sharma D., Rani R., Chaturvedi M., Yadav J. P. // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2018, 10, 2.
73. Morales-López J., Centeno-Álvarez M., Nieto-Camacho A. et al. // Pharmaceutical Biology, 2016, 55, 1, 233.
74. Sajitha G. R., Augusti K. T., Regi Jose // Ind. J. Clin. Biochem., 2016, 31, 3, 260.
75. Anyasor G. N., Ogunbiyi B., Akinlusi I. A. // Oxidants and Antioxidants in Medical Science, 2017, 106.
76. Amalraj A., Gopi S. // Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2016, 11, 4.
77. Shefa U., Kim M.-S., Jeong N. Y., Jung J. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 1873962.
78. Feng M., Tang B., Liang S. H., Jiang X. // Curr. Top. Med. Chem., 2016, 16, 11, 1200.
79. Gilgunsherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D. // Pharmacol Rev., 2002, 54, 271.
80. Cressier D., Prouillac C., Hernandez P. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17, 5275.
81. Shi F., Li Ch., Xia M. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 5565.
82. Kumar S., Engman L., Valgimigli L. et al. // J. Org. Chem., 2007, 72, 6046.
83. Bhattacharjee D., Basu C., Bhardwaj Q. et al. // Chemistry Select, 2017, 2, 24, 7399.
84. Siyo V., Schäfer G., Hunter R. et al. // Molecules, 2017, 22, 6, 892.
85. Gyrdymova Yu. V., Sudarikov D. V., Shevchenko O. G. et al. // Chem. Biodiversity, 2017, 14, e1700296.
86. Jacob C., Giles G. I., Giles N. M., Sies H. // Angew. Chem., 2003, 115, 4890.
87. Djukic M., Fesatidou M., Xenikakis I. et al. // Chemico-Biological Interactions, 2018, 286, 119.
88. Kovacic P., Weston W. // Nov. Appro. Drug Des. Dev., 2018, 3, 3.
89. Stvolinsky S. L., Antonova N. A., Kulikova O. I. et al. // Biochemistry, Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2018, 12, 4, 308.
90. Prosenko A. E., Terakh E. I., Gorokh E. A., Nikulina V. V., Grigor'ev I. A. // Russian Journal of Applied Chemistry, 2003, 76, 2, 248.
91. Чукичева И. Ю., Буравлев Е. В., Федорова И. В., Борисенков М. Ф., Кучин А. В. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия, 2010, 12, 2220.
92. Чукичева И. Ю., Федорова И. В., Буравлев Е. В., Лумпов А. Е., Вихарев Ю. Б., Аникина Л. В., Гришко В. В., Кучин А. В. // Химия природ. соед., 2010, 402.
93. Buravlev E. V., Chukicheva I. Yu., Suponitsky K. Yu., Vikharev Yu. B., Grishko V. V., Kutchin A. V. // Lett. Org. Chem., 2011, 8, 301.
94. Chukicheva I. Yu., Shumova O. A., Shevchenko O. G. et al. // Russian Chemical Bulletin, 2016, 65, 3, 721.

95. Gyrdaymova Yu. V., Izmet's'ev E. S., Rubtsova S. A., Kutshin A. V. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2016, 52, 3, 332.
96. Gyrdaymova Yu. V., Demakova M. Ya., Shevchenko O. G. et al. // Chemistry of Natural Compounds, 2017, 53, 5.
97. Pestova S. V., Izmet's'ev E. S., Shevchenko O. G. et al. // Russian Chemical Bulletin, 2015, 64, 3, 723.
98. Pestova S. V., Izmet's'ev E. S., Shevchenko O. G. et al. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, 43, 3, 302.
99. Izmet's'ev E. S., Sudarikov D. V., Shevchenko O. G. et al. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2015, 41, 1, 77.
100. Akhmedov O. R., Shomurotov Sh. A., Rakhmanova G. G., Turaev A. S. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, 43, 7, 716.
101. Abbasi M. A., Tariq S., Aziz-ur-Rehman et al. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42, 2, 198.
102. Al Mousawi S. M., Moustafa M. Sh., Al Saleh E. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42, 4, 428.
103. Ghoraba M. M., Alsaïd M. S. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2016, 42, 4, 441.
104. Empel A., Kisiel E., Wojtyczka R. D. et al. // Molecules, 2018, 23, 1, 218.
105. Block E., Bechand B., Gundala S. et al. // Molecules, 2017, 22, 12, 2081.
106. Saini V., Manral A., Arora R. et al. // Pharmacological Reports, 2017, 69, 813.
107. Bolton S. G., Cerda M. M., Gilbert A. K., Pluth M. D. // Free Radical Biology and Medicine, 2019, 131, 393.
108. Lubenets V. I., Havryliak V. V., Pylypets A. Z., Nakonechna A. V. // Regul. Mech. Biosyst., 2018, 9, 4, 495.
109. Chauvin J.-Ph. R., Griesser M., De A. // Chem. Sci., 2019, 1.
110. Takashima M., Horie M., Shichiri M. et al. // Free Radic. Biology & Medicine, 2012, 52, 1242.

Научное издание

Берберова Надежда Титовна
Шинкарь Елена Владимировна
Смолянинов Иван Владимирович
Осипова Виктория Павловна
Бурмистрова Дарья Александровна

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ МОНО-, ДИ- И ПОЛИСУЛЬФИДОВ

Монография

Компьютерная верстка А. В. Калмыкова
Дизайн обложки Е. А. Панюшкина

Подписано в печать 15.10.2019.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная.
Усл. печ. 15,57. Тираж 500 экз. Заказ № 365.

**Издательство Южного научного центра
Российской академии наук**
344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41
Тел.: 8 (863) 250-98-21
E-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru
www.ssc-ras.ru

Отпечатано в типографии издательства АГТУ
414056, г. Астрахань, ул. Савушкина, 3
Тел. 8 (8512) 61-45-23, 8 (8512) 54-01-30
E-mail: berberova@astu.org

