

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади

**Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с
потенциальной противораковой активностью**

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
профессор, д.х.н. Офицеров Е.Н.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. Литературный обзор.....	12
1.1. Гидантоин и его производные.....	15
1.1.1. Гидантоин.....	15
1.1.2. Производные гидантоина	16
1.2. Тиогидантоины.....	17
1.2.1. Синтез производных тиогидантоина	18
1.2.2. Фотопереключаемые лиганды.....	23
1.3. Координационные соединения.....	27
1.3.1. Медьсодержащие координационные соединения	27
1.3.2. Ароматические тиазолы.....	32
1.3.3. Комплексные соединения на основе тиазолидин-4-она	34
1.3.4. Димерные комплексы.....	36
1.3.5. Гомомультиметаллические молекулярные комплексы	38
1.3.6. Оловоорганические соединения	40
1.3.7. Металлорганические координационные полимеры.....	42
1.4. Селеногидантоины и их производные.....	45
1.4.1. Селен.....	45
1.4.2. Методы образования связей C–Se	46
1.4.3. Селеносодержащие, теллурсодержащие и палладийсодержащие соединения.....	48
2. Обсуждение результатов.....	52
2.1. Синтез производных 2-тиогидантоинов.....	52
2.1.1. Синтез 2-тиогидантоинов с алкильными и арильными заместителями в 3 положении.....	52
2.1.2. Синтез 3-замещенных 5-((Z)-2-пиридилметил)-2-тиогидантоинов.....	54
2.1.3. Алкилирование производных 2-тиогидантоинов.....	77
2.1.3.1. Алкилирование соединений 9-14 иодистым метилом	77
2.1.3.2. Алкилирование соединений 9, 11 1,2-дибромэтаном	86
2.2. Синтез проиводных 2-селеногидантоинов.....	88
2.2.1. Синтез этил-2-[3-(4-этоксифенил)селенуреидо]ацетатов.....	88
2.2.2. Синтез 2-селеногидантоинов	89

2.2.3. Синтез 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1H-имидазол-5(4H)-онов).....	90
2.3. Получение координационных соединений	92
2.3.1. Получение координационных соединений с лигандами типа 1	97
2.3.2. Получение координационных соединений с лигандами типа 2	104
2.3.3. Получение координационных соединений с лигандами типа 3	109
3. Экспериментальная часть.....	123
4. Заключение.....	179
5. Список литературы.....	181

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень разработанности.

Обнаружение противораковых свойств цисплатина в 1965 году привело к разработке многочисленных металлсодержащих препаратов с целью терапии злокачественных новообразований. Однако, широкое и безопасное использование платиносодержащих препаратов ограничено дозозависящими побочными эффектами, и кроме того наследственной или приобретенной устойчивостью к терапии такими препаратами. Можно ожидать, что координационные соединения на основе эндогенных металлов Cu(II), Co(II), Zn(II), Fe(II) станут менее токсичными по сравнению с платиновыми аналогами. Исходя из этого детальные исследования в области синтеза комплексов металлов с органическими полидентатными лигандами и выявление спектра их физиологической активности в организме человека в последние десятилетия стали основой для разработки стратегий создания новых лекарственных средств и поиска приемлемых экспериментальных методов синтеза. На сегодняшний день химиотерапия является основным подходом к лечению социально-значимых заболеваний во всем мире. Среди таких социально-значимых заболеваний как гипертония, ишемия миокарда, инфекционные заболевания и т.д. – выделяются онкологические, для лечения которых исторически используется цисплатин. По этим причинам поиск других синтетических подходов к получению новых комплексов, устойчивых как в твердой, так и жидкой фазах и эффективно блокирующих целевые ферменты в водных и физиологических растворах *in vivo*, является актуальной задачей, на решение которой направлено, в том числе, и данное исследование.

В диссертационной работе в качестве функциональных серосодержащих лигандов, широко известных в качестве как противоопухолевых, антибактериальных, противовирусных и антитуберкулезных средств, выбраны циклические производные тио- и селеномочевины. Такие полифункциональные производные, т. е. имеющие несколько различных гетероатомов и функциональных групп, обладают высокой комплексообразующей способностью по отношению к атомам биогенных металлов и образуют стабильные соли $[\text{Fe}(\text{L})_n]^{2+}$, где L – производные тиомочевины. К тому же, как сама тиомочевина, так и ее производные могут быть представлены различными формами - тиоамидной, тиоимидной и цвиттер-ионной тиоимидной, что обуславливает функциональное разнообразие получаемых на основе этих лигандов новых комплексов и широту их биологической активности.

Путь создания гибридных молекул на основе биометаллов, включающих в своем составе два активных фармакофора (атом металла и производные тиомочевины), дает возможность получения фармацевтических веществ с обширным спектром биологической активности.

Исходя из вышеизложенного класс 2-тио(селено)гидантоинов и их S-алкилированных и Se-алкилированных производных представляет несомненный интерес для исследователей из разных областей, из-за того, что содержат высоко реакционные как электрофильные, так и нуклеофильные углеродные атомы, а помимо этого обладает широким спектром биологической активности. Наличие в 5 положении тио(селено)гидантоинового цикла нуклеофильного атома углерода позволяет вводить в цикл экзоциклические заместители различной химической природы.

На основе замещенных 2-тиогидантоинов синтезируются новые типы антибактериальных лекарственных средств, к которым микроорганизмы демонстрируют низкую устойчивость даже при малых концентрациях, также тиогидантоины могут выступать в качестве гербицидных и фунгицидных средств.

Комплексные соединения переходных металлов с лигандом 2-тиогидантоинового типа проявляют бóльшую противоопухолевую активность. В свою очередь, 5-замещенные тиогидантоины также проявляют различные типы фармакологической активности, в том числе противосудорожную, противотромботическую и противоопухолевую.

S-Алкилированные тиогидантоины проявляют так же антивирусную и противоопухолевую активность, что подтверждает отмеченную выше широту проявления биологических свойств, увеличивая перспективы целенаправленного поиска продуктов.

Координация сера- и азотсодержащих соединений с ионами переходных металлов, как известно из многочисленных литературных данных, повышает эффективность их антивирусного и противоопухолевого действия. С этой точки зрения 2-тио(селено)гидантоины и их S- и Se-алкилированные лиганды, содержащие эндо- и экзоциклические донорные гетероатомы атомы (серы, селена, азота) различной природы или их содержащие функциональные группы, и способные существовать в форме либо нейтральных молекул, либо анионов, представляют интерес в качестве лигандов для получения хелатных комплексов. Введение в 5-положение тио(селено)гидантоинового цикла дополнительных заместителей, содержащих эффективные донорные атомы, расширяет координационные возможности этих соединений.

Такие системы, как мы полагаем, представляют большой интерес не только в области фармации, но и в ряде других далёких от фармации областей, поскольку введение

иона переходного металла в супрамолекулярные кристаллические системы придает таким системам оптические, проводящие и магнитные свойства вводимого иона, что делает создаваемые материалы перспективными для использования не только в фармации, но и в нелинейной оптике, в качестве проводников и ферромагнетиков.

И, наконец, что важно с точки зрения фундаментальной химии, изменение природы заместителей в тиогидантоиновых лигандах, обуславливающее изменение их координационных возможностей, а также получение разного уровня стерической загруженности атома комплексообразователя, может оказать влияние на строение координационного узла, т.е. атома металла, и геометрию комплекса в целом. В связи с этим, данный фактор в перспективе откроет возможности для управления магнитным поведением указанных металлокомплексных соединений, что и наблюдали в данной работе.

Следовательно, разработка методов получения координационных соединений на основе функционализированных производных 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов, а также исследование их физико-химических свойств и биологической активности, является актуальной задачей.

Объект и предмет исследования.

Объектами исследования являются потенциально биологически активные вещества:

1. 46 лигандов, синтезированных как по известным, так и по оригинальным методикам.
2. 22 комплексных соединений на основе синтезированных лигандов.

Предмет исследования – поиск методов синтеза и синтез потенциально активных структур, установление их строения различными физико-химическими методами, а также выяснение причин высокой стереоизбирательности процесса с привлечением различных расчетных методов и исследование биологической активности на клеточных моделях *in vitro*.

Цели работы.

Целями данной диссертационной работы являются: Синтез и выявление биологически активных соединений в ряду лигандов и комплексов металлов, где в качестве лигандов выступают производные 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов.

Задачи, решаемые в ходе достижения цели.

- 1) Разработка синтетических подходов к получению 2-тио(селено)гидантоинов, содержащих в 5-положении пиридиновые заместители;
- 2) Исследование возможности алкилирования таких 2-тиогидантоинов с получением серии би- и тетрадентатных N-, S-содержащих лигандов и исследование особенностей механизма реакций, приводящих к высокой стереоспецифичности образования искомым продуктам;
- 3) Изучение реакций комплексообразования полученных соединений с солями ряда металлов и изучение молекулярной и кристаллической структуры синтезированных комплексов методом рентгеноструктурного анализа;
- 4) Изучение физико-химических характеристик лигандов и их комплексов методами ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрии и квантово-химическое моделирование узловых структур;
- 5) Исследование цитотоксической активности полученных соединений *in vitro* на культурах клеток различного генеза: A549, VA 13, MCF-7, HEK293T.

Научная новизна.

Предложены новые и оптимизированы известные методы направленного синтеза 2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-онов, 2-аминоимидазолин-4-онов. Исследованы координационные свойства ряда 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов.

Предложено использовать препаративно удобную click-реакцию между азидом и алкином для введения векторных фрагментов в 3-е положение тиогидантоинового цикла. Используя модифицированную методику синтеза, нами были впервые получены шесть 5 (Z)-пиридилметилзамещенных-2-тиогидантоинов **16–22**, содержащих в третьем положении тиогидантоинового цикла алкилазидные и пропаргильные фрагменты.

На основании анализа ИК- и ЯМР-спектров показана высокая лабильность электронной системы тиогидантоинового цикла, приводящая к изменению силовых постоянных связей. Изменение положения полосы 1660-1690 cm^{-1} в амидах сильно зависит от заместителей при атоме азота, а алкилирование атома серы приводит к увеличению ароматичности цикла и ослаблению связи C=O.

Предложен метод синтеза новых бис(селено-имидазолоновых) производных, содержащих алкильные и ароматические заместители при атоме N(1) пятичленного цикла.

Проведена оценка цитотоксичности полученных 4-алкилиден- и 4-арилиден-замещенных соединений на основе димеризованных 2-селеногидантоинов с использованием клеточных линий A549, VA 13, MCF-7, HEK293T.

Впервые показано, что электростатическое взаимодействие центроидов НЭП атомов брома и серы приводит к существенной деформации валентных углов атома комплексообразователя, выражающееся в изменении квадратной (плоской) координации атома меди на тетраэдрическую.

В комплексах тиогидантоинов с атомами меди в кристаллическом состоянии обнаружено явление конформационной хиральности.

Впервые установлены детали механизма конденсации, приводящие к образованию одного из двух вероятных стереоизомеров.

Положения, выносимые на защиту:

1) Оптимизация и модификация структуры новых замещенных биологически активных соединений на основе производных 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-амино имидазолин-4-онов и их селеноаналогов и синтез 3 комплексных соединений с переходными металлами и синтезированными соединениями как лигандами;

2) Природа стереоспецифичности образования продуктов конденсации тио- и селеногидантоинов с пиридилальдегидом;

3) Особенности кристаллической упаковки конформационно изомерных соединений в ряду тиогидантоинов;

4) Существование молекулярных разновалентных координационных соединений в ряду тиогидантоинов;

5) Биологическая активность производных 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов, их селеноаналогов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

С использованием методов квантовой химии и литературных данных впервые обоснованы причины стереоселективности конденсации тиогидантоинов с функциональнозамещенными альдегидами, что расширяет наши представления о деталях механизма конденсации по активной метиленовой группе – используемые растворители принимают участие в образовании реакционного комплекса и входят в состав переходного состояния, что ещё раз подтверждает тезис об отсутствии чистых бимолекулярных процессов в химии.

Расширены границы использования click-реакции производных 2-алкилтио-5-(пиридилметилени)имидазолин-4-онов.

Изучено комплексообразование полученных лигандов с бромидом меди(II) с получением биядерных координационных соединений, имеющих атомы координирующего металла в разных степенях окисления, что вносит новые данные в механизмы функционирования медьсодержащих оксидаз.

Изучена цитотоксическая активность полученных соединений на основе 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1H-имидазол-5(4H)-онов и показана перспективность развития работ в направлении как синтеза новых соединений, так и синтеза комплексов металлов с такими лигандами.

Показанная ранее в ряде работ способность биядерного гетерокоординационного соединения Cu(II), (I) на основе 2-алкилтиоимидазолин-4-она проникать сквозь клеточную мембрану и накапливаться в клеточном ядре расширена нами синтезом нового комплекса на основе другой соли меди - дибромиды меди (II). Данный результат открывает возможности для получения селективных ДНК – взаимодействующих препаратов.

Методология и методы исследования. В работе использованы следующие химические и физико-химические методы исследования: элементный анализ, ядерный магнитный резонанс углерода-13, протонный ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия Малди, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Методология проведения исследования включала произведение оценки цитотоксичности *in vitro* по стандартному методу МТТ с использованием клеточных линий MCF-7, A549, VA-13 и HEK293T.

Степень достоверности результатов.

Строение всех полученных соединений было подтверждено широким спектром современных физико-химических методов анализа, за исключением некоторых парамагнитных комплексов, включающих спектроскопию ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрию высокого разрешения. Некоторые тонкие детали электронного строения полученных соединений были выявлены с использованием ИК-спектроскопии.

Биологическая активность полученных соединений измерялась согласно стандартным протоколам и подтверждается статистически значимой воспроизводимостью экспериментальных данных, полученных в ходе работы.

Отдельные выводы, полученные при анализе экспериментальных результатов подтверждены расчётными методами квантовой химии и привлечением к доказательствам характеристик вращательной степени свободы.

Предполагаемое строение ряда лигандов и комплексов было так же подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Апробация результатов.

Основные результаты диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на XXVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, Россия, 2020; на XXVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, Россия 2021, на XXIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, Россия 2022, на XIII International Multidisciplinary Conference “Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World”, 2021, в Школе Молодых Ученых 2022 «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва, Россия, 2022, а так же докладывались на заседаниях кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И.Менделеева.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей: 4 в изданиях, рекомендуемых ВАК и индексируемых Scopus, Web of Science, а также тезисы 5 докладов на конференциях 2020-2022 гг.

Личный вклад автора.

В основу диссертационного сочинения положены результаты, полученные лично автором или при его непосредственном участии в период с 2017-2021 гг., как на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева, так и на кафедре органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова под руководством проф., д.х.н. Е.К. Белоглазкиной, доцента, к.х.н. Финько А.В., к.х.н Гук Д.А., которым автор выражает свою искреннюю благодарность и признательность за большой вклад и руководство в выполнении работы.

Автором лично проведен сбор и анализ литературных данных, лично выполнен синтез 46 лигандов, в том числе 27 новых, 22 комплексных соединений. Автор принимал непосредственное участие в постановке задач, подготовке образцов для анализов, расшифровке данных физико-химических методов анализа. Так же автор занимался подготовкой статей и тезисов докладов к публикациям совместно с научным руководителем, консультантами и соавторами, участвовал со стендовыми докладами в конференциях.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 197 листах машинописного текста, содержит 104 рисунка и 24 таблицы. Список цитируемой литературы включает 278 наименований.

1. Литературный обзор

Часто первый шаг в проекте открытия новых лекарств включает в себя выявление соединений, которые обычно проявляют слабое или умеренное сродство к биологической мишени. Эти попадания обычно обнаруживаются либо с помощью высокопроизводительного скрининга больших коллекций разнообразных молекул, либо с использованием технологии на основе фрагментов, в которой рассматриваются небольшие химические библиотеки низкомолекулярных фрагментов.

В настоящее время широко используемый подход к поиску новых биологически активных молекул, объединенный понятием Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) или фрагментарный подход, начинается с фазы оптимизации hit соединения из доступных библиотек или наработок лаборатории. Этап улучшения молекулы с получением наиболее подходящей для последующих испытаний молекулы называется hit-to-lead-оптимизацией.

Типичный процесс hit-to-lead включает в себя химические модификации вокруг проверенного попадания, чтобы оптимизировать его сродство к цели. Эти этапы оптимизации могут быть завершены путем использования стратегии проб и ошибок. При этом требуется несколько циклов, чтобы достичь подходящего средства [1].

В нашем случае проверенным попаданием оказались молекулы, построенные из тиогидантоина и пиридина, обнаруженные в лаборатории биологически активных органических соединений (БАОС) в группе проф. Белоглазкиной Е.К., поэтому для реализации первого цикла был осуществлен синтез новых лигандов и комплексов на их основе.

Актуальной задачей медицинской химии является поиск и синтез эффективных и в то же время наименее вредных препаратов для лечения заболеваний, в том числе и для терапии злокачественных опухолей. Для лечения последних используются координационные соединения, интерес к которым возрос в последние годы, хотя цисплатин, чисто неорганическое соединение, используется более полувека.

Комплексные соединения в настоящее время проникли во многие разделы химии. Так, если в XX веке химия координационных соединений считалась разделом неорганической химии, то в настоящее время она рассматривает также проблемы органической и металлоорганической химии. Без знания основ химии комплексных соединений невозможно понять строение биокоординационных соединений и описать свойства биологических процессов с участием комплексных соединений металлов, в том числе металлозависимых ферментов. Принципы химии координационных соединений лежат так же в основе дизайна супрамолекулярных структур. Теория химической связи,

стереохимия и стереодинамика, молекулярный дизайн, координационные полимеры, теория активных центров в катализе — вот неполный перечень вопросов, в трактовку которых вклад представлений координационной химии трудно переоценить. Координационная химия сегодня — это самостоятельный раздел химии, имеющий множество направлений, опирающийся на синтетическую органическую химию, ибо структурное богатство координационной химии определяется органическими лигандами, в первую очередь, полиидентатными. Она рассматривает процессы образования координационных соединений — соединений, состав которых не обусловлен непосредственно валентностью образующих их атомов, а также их свойства, в первую очередь, биологическую активность [2].

Наиболее широко используемые в клинической практике цисплатин и его производные являются доступными и эффективными, но также оказывают высокотоксичное влияние на организм человека. С другой стороны, цисплатин в России не выпускается, несмотря на большую известность и доступность химического синтеза субстанции, поэтому не прекращаются попытки синтеза новых комплексных соединений на основе оригинальных лигандов и других металлов. Среди металлов наиболее широко используются медь, цинк, железо, никель и ряд других переходных металлов, соединения которых отличаются умеренной токсичностью и могут использоваться в медицине.

Большое разнообразие биологических функций переходных металлов определяет основные критерии разработки потенциальных металл содержащих лекарств. Они должны быть более эффективными, менее токсичными, обладать целевыми свойствами доставки и способными связываться с ДНК и РНК, так как известно, что переходные металлы имеют значительное сродство к нуклеиновым кислотам и обладают сайтспецифической активностью [3,4].

Как отмечалось, противоопухолевая активность на различных видах опухолевых клеток была исследована для различных соединений на основе платины [5,6]. Наряду с чрезвычайно высокой селективностью к раковым клеткам, многочисленные комплексы платины продемонстрировали высокую токсичность, что, следовательно, привело к дальнейшему обширному поиску других соединений на основе переходных металлов в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов, но с меньшей токсичностью для организма [7-9].

Комплексы меди доказали свою эффективность при лечении различных нейродегенеративных заболеваний, а также злокачественных опухолей мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки и ряда других патологий [10-14].

Также было продемонстрировано, что неорганические комплексы меди могут быть эффективны в терапии рака вследствие их цитотоксического действия на опухолевые клетки [15]. Будучи существенным эндогенным элементом, медь в своих соединениях, по сравнению с другими элементами типа платины почти нетоксична, но активна в раковых клетках [16,17].

Недавно было показано, что новый класс химиотерапевтических средств на основе меди, Casiopeinas (II-gly (CSII) или Casiopeina III-i-a (CSIII)), увеличивает гибель раковых клеток через механизм апоптоза [18,19].

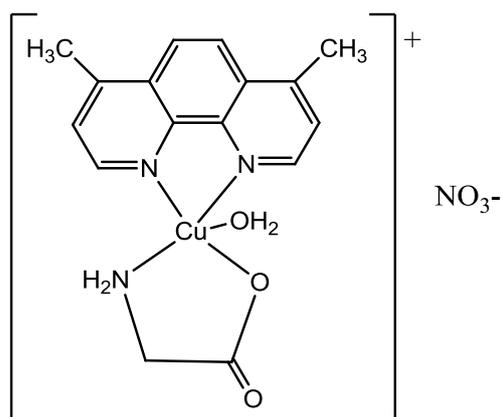


Рисунок 1 – Химическая структура Casiopeinas II-gly

Комплексные соединения Casiopeinas являются привлекательными для доклинических и клинических исследований на различных линиях раковых клеток, и несколько представителей проходят клинические испытания [20-25].

Было подчеркнuto [26], что молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности и противоопухолевой активности этих агентов, до конца не изучены. Ранее предполагалось, что Casiopeinas могут связывать ДНК через взаимодействия с аденином и тиминном и могут также блокировать окислительное фосфорилирование [27].

Также было показано [24], что эти комплексы меди взаимодействуют с ДНК через различные механизмы связывания; на режим и интенсивность взаимодействия влияют оба лиганда, координированных с медью, что свидетельствует в пользу того, что варьирование лигандов так же может оказаться полезным при достижении терапевтического эффекта.

Особенно интересным представляется исследование комплексных соединений с лигандами, содержащими атомы серы и селена. Наиболее перспективным представляется использование селена, соединения которого сами по себе обладают биологической активностью и используются в качестве БАД как в медицине, так и животноводстве.

Поэтому в работе нашел отражение и этот аспект синтеза и биологической активности соединений, содержащих атом селена.

При подходе к выбору лигандов мы руководствовались следующими положениями:

- лиганды должны содержать фрагменты природных соединений или продукты их метаболизма, на роль которых больше всего подходит мочевины;

- лиганды должны содержать донорные гетероатомы, например, азота, серы, селена;

- лиганды должны быть бидентатными (в данной работе используется термин дентатный, как производное от лат. *dentatus* — зубчатый), т. е. обладать способностью занимать определенное число координационных мест около центрального иона металла.

- иметь разработанные методы синтеза и проверенную биологическую активность.

Наиболее подходящими нам показались производные гидантоинов, химия которых и комплексообразующая способность разрабатываются на кафедре органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова, поэтому литературный обзор посвящен именно этим проблемам.

1.1. Гидантоин и его производные

1.1.1. Гидантоин

Одними из перспективных, по нашему мнению, лигандов являются гидантоины, имеющие несколько донорных центров.

Гидантоин (гликолилмочевина) — гетероциклическое соединение, которое можно рассматривать как циклический продукт двойной конденсации гликолевой кислоты и мочевины.

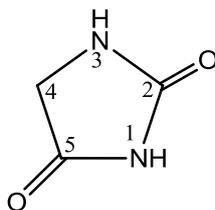


Рисунок 2 – Имидазолидин-2,4-дион (гидантоин)

Гидантоин имеет пять потенциальных заместителей, включая два акцептора водородных связей и два донора водородных связей. Двумя дополнительными привлекательными особенностями гидантоинов являются их синтетическая осуществимость для основных каркасов с помощью установленных реакций циклизации и простота введения различных заместителей. Благодаря этим характеристикам были разработаны и синтезированы многие производные гидантоина с различными заместителями, которые проявляют широкий спектр биологической и фармакологической

активности, например, против рака, микробных инфекций, заболеваний обмена веществ и эпилепсии [28].

Гидантоин был впервые выделен в 1861 году Адольфом Байером в ходе исследований мочевой кислоты и её производных. Он получил его гидрированием аллантаина, что и дало название соединению. Urech в 1873 году получил производное — 5-метилгидантоин из сульфата аланина и цианата калия по нижеприведенной схеме.

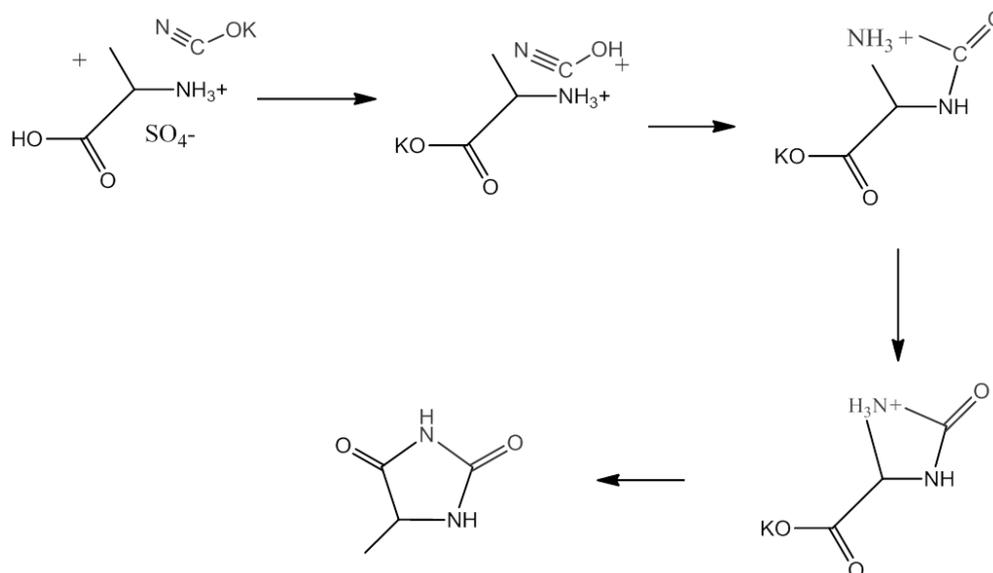


Рисунок 3 – Схема синтеза исходного гидантоина

1.1.2. Производные гидантоина

Соединение с торговой маркой «Дантролен» или (1-[[5-(4-нитрофенил)-2-фурил] метилиденамино]имидазолидин-2,4-дион) используется при лечении злокачественной гипертермии, злокачественного синдрома мышечной спастичности и интоксикации метилendiоксиметамфетином (MDMA) [27].

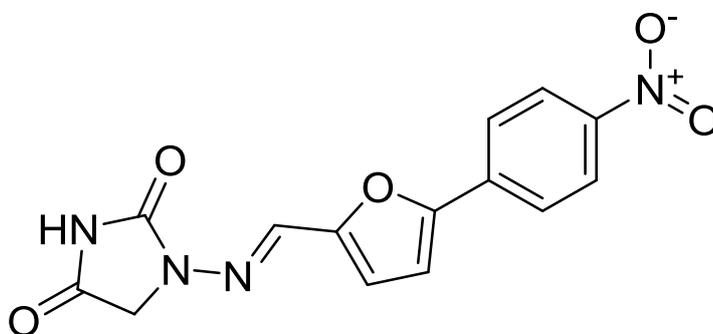


Рисунок 4 – Дантролен

Необходимо отметить, что некоторые N-галогенированные производные гидантоина используются как хлорирующие или бромлирующие агенты в дезинфицирующих

средствах. Тремя основными N-галогенированными производными являются дихлорметилгидантон, бромхлорметилгидантон и дибромметилгидантон.

Фенитоин или (5,5-дифенилилимидазолидин-2,4-дион) – известное противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных гидантоина, оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта, также используется как антиаритмическое средство и мышечный релаксант [30].

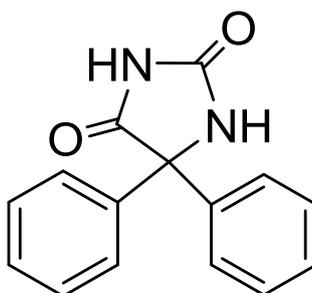


Рисунок 5 – Химическая структура Фенитоина

1.2. Тиогидантоины

Другими распространенными производными гидантоинов являются тиогидантоины. Тиогидантоины являются серными аналогами гидантоинов (2,4-имидазолидинедионы) с одной или двумя карбонильными группами, замененными тиокарбонильными группами. Много исследований было проведено и опубликовано в химии гидантоинов в том числе тиогидантоинов [31].

Впервые 2-тиоксоимидазолидин-4-он был получен в 1890 году Клейсоном [30].

Производные 2-тиоксоимидазолидин-4-она относятся к гетероциклическому классу соединений, обладающему широким спектром биологических и фармакологических свойств [33], таких как противомикробная активность (противогрибковая, противобактериальная) [34], противоопухолевая [35], противовоспалительная [36], анти-ВИЧ [37]. Они обладают так же противосудорожным и гипогликемическим эффектами. Тиоксоимидазолидин – это пятичленное гетероциклическое кольцо с двумя атомами азота и содержащее две группы: (C=S) и карбонил (C=O) в положении 2 и 4 соответственно [38].

Координационные свойства 2-тиоксоимидазолидин-4-она и его производных позволяют производить перспективные биологически активные вещества [39,40].

2-Тиогидантоины (4-оксоимидазолидин-2-тионы) широко используются в исследованиях в качестве удобных синтетических интермедиатов или синтонов, так как содержат как электрофильные, так и нуклеофильные углеродные атомы и имеют широкий

спектр проявляемой ими биологической активности. Гидантоиновый и тиогидантоиновый фрагменты в молекуле обуславливают наличие антиаритмической и антигипертензивной [39] активности. Необходимо отметить, что тиогидантоины также нашли применение в качестве фунгицидов и гербицидов [42].

Историческим методом синтеза 2-тиогидантоинового фрагмента является реакция взаимодействия эфиров α -аминокислот с тиоцианатом калия в уксусном ангидриде (рисунок 6). Реакцию можно осуществить и без применения растворителей, нагревая смесь тиоцианата калия и этилового эфира глицина до 150°C.

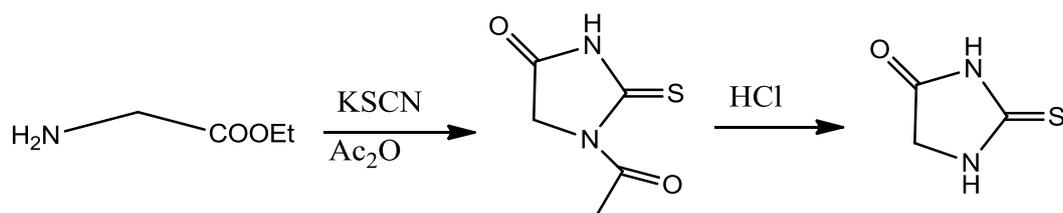


Рисунок 6 – Схема синтеза 2-тиогидантоинового фрагмента

1.2.1. Синтез производных тиогидантоина

Гетероциклические соединения, такие как роданин (HRd) и 2-тиогидантоин (HTd), которые, несмотря на наличие только пятичленных колец, содержат несколько различных эндо-и экзоциклических доступных электронов атомов, интересны как лиганды, потому что они могут существовать как нейтральные молекулы или как анионы, и в растворе также участвуют в таутомерных равновесиях [43].

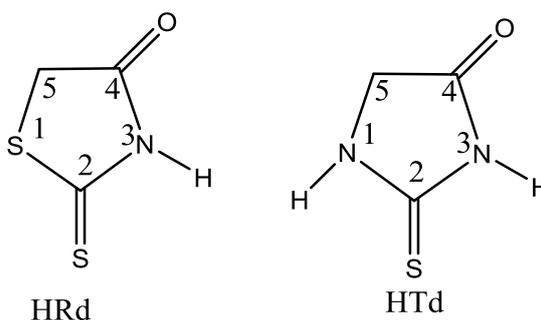


Рисунок 7 – Роданин и 2-тиогидантоин

Кроме того, метиленовый углерод в положении 5 в этих соединениях является нуклеофильным, облегчая синтез 5-замещенных производных, с наличием или без

дополнительных атомов-доноров, имеющих большие, но выбираемые при синтезе стерические требования.

Был получен комплекс диметил[5-(*p*-диметиламинобензилиден)роданинато]таллия (III) ([TiMe₂-(DABRd)]) и определена его кристаллическая структура для оценки влияния громоздкого заместителя С (5) на координацию Rd-TiMe₂ [44]. В данной работе получены комплексы диметилталлия(III) с роданином и 2-тиогидантоиновыми лигандами, несущими 2-пиридинилметиленовые заместители при С(5), и определены их кристаллические структуры. 5-(2-пиридинилметил)роданин (HPyRd) образовал комплекс, который показывает значительные структурные отличия от других комплексов TiMe⁺ с роданином или лигандами на основе роданина, даже если атом пиридина N не участвует в координации и лиганд, как в [TiMe₂ (DABRd)], связан с металлом через его атомы O, N(3) и S(2) [44].

HPyTd (5-(2-пиридинилметил)-2-тиогидантоин), в котором эндоциклический S атом HPyRd заменяет группы =NH, дал кристаллический диметилталлий (III) комплекс, который неожиданно содержит лиганд их двух прототропных протонированных форм при N(1) или N(3): лиганды с N(1)H группой координируются в один TiMe₂ ион через их N(3) и S(2) атомы и в другой через атом кислорода; в то время как лиганды с N(3)H группой координируются к одному TiMe₂ иону через их N(1)- и пиридинил-N(4) атомы и слабо через S атом.

В работе [45] была получена серия новых комплексов переходных и редкоземельных металлов с (*Z*)-4-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-дiazенил)-1,5-диметил-2-фенил-1H-пиразол-3(2H)-оном (HL), которые были выделены и идентифицированы с помощью Фурье, ИК, ЭПР, ¹H-ЯМР и УФ-спектроскопией.

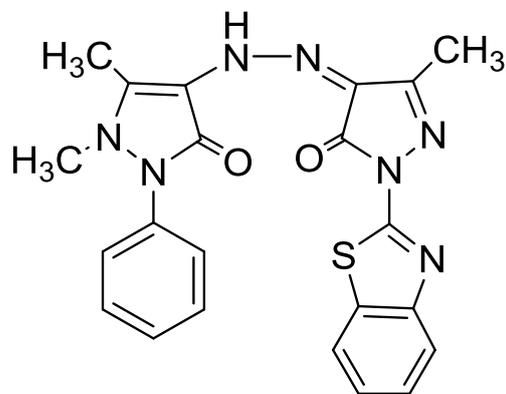


Рисунок 8 – (*Z*)-4-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)дiazенил)-1,5-диметил-2-фенил-1H-пиразол-3(2H)-он (HL)

Были получены кристаллографические данные для комплекса $\text{Cu}_2\text{Cl}_3(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (Рисунок 9).

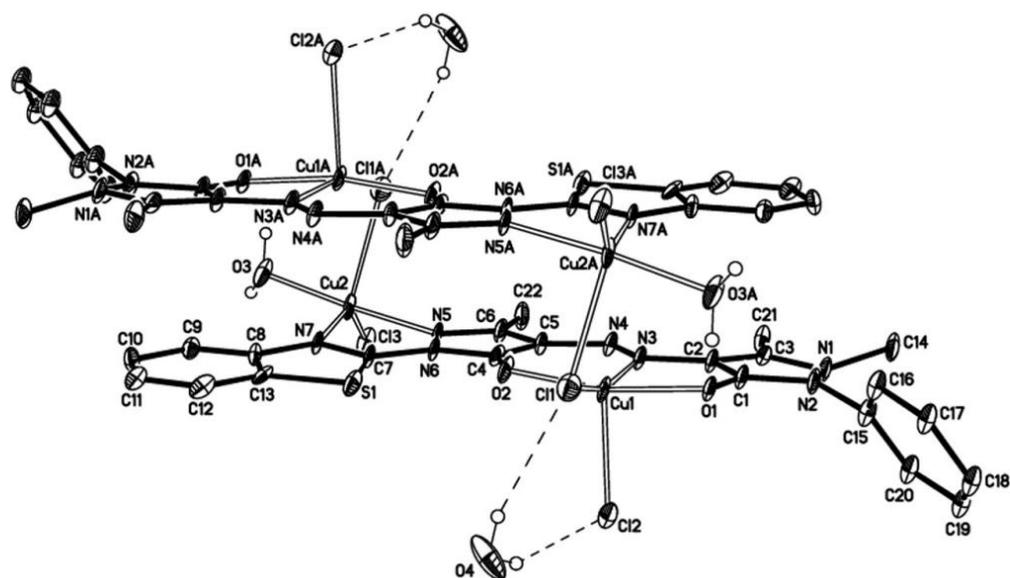


Рисунок 9 – Кристаллографическая структура комплекса $[\text{Cu}_2\text{Cl}_3(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

Соединение существует в виде тетраядерного агрегата с двумя различными типами координации металлов. Координационные многогранники двух катионов можно описать как несколько искаженные тетрагональные пирамиды, в которых два других атома Cu тетрамерной молекулы принимают тригональную бипирамидальную координацию. Мостиковые хлоридные лиганды связывают по-разному скоординированные катионы металлов. Квантово-химические расчеты указывают на существование ферромагнитного обменного взаимодействия в парах, несмотря на достаточно большое удаление атомов меди друг от друга. Это согласуется со спектром ЭПР вещества. Определены константы комплексообразования в водно-этанольных растворах.

Серия гибридных гетероциклов, включающая как пиперидиновые, так и тиогидантоиновые кольцевые системы, например, 3-(3-алкил-2,6-диарилпиперидин-4-илиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-оны (2), были получены путем обработки соответствующих тиосемикарбазонов (1) хлорметилацетатом и безводным ацетатом натрия с добавлением этанола [46]. Эти соединения были проверены на антимикробные свойства против спектра клинически изолированных микробных организмов. Соединения 2 с фтор-, хлор-, метокси- или метильными группами в пара-положении фенильных колец, присоединенных к C-2 и C-6 углеродам пиперидиновой группы вместе с метильным заместителем и без него в положении C-3 пиперидинового кольца оказывает мощную биологическую активность против *Staphylococcus aureus*, *β -hemolytic streptococcus*, *Vibrio*

cholerae, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Candida 6* и *Candida 51* при минимальной ингибирующей концентрации [47].

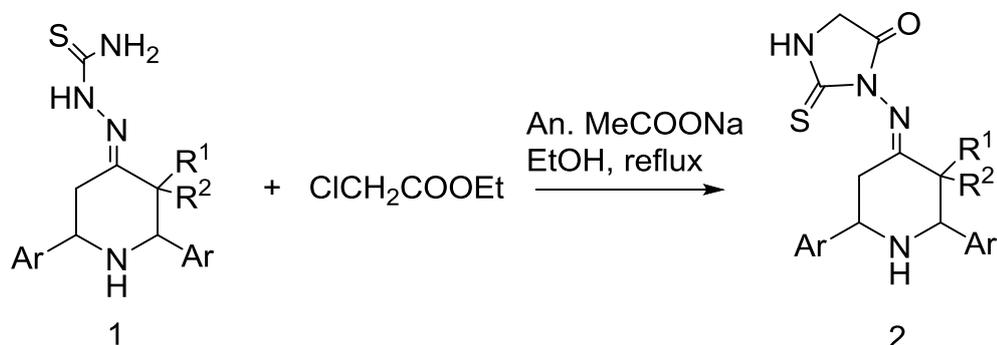
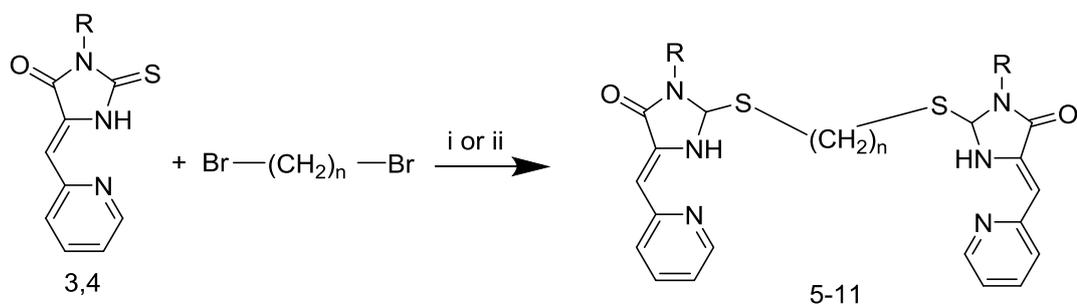


Рисунок 10 – Синтез 3-(3-алкил-2,6-диарилпиперидин-4-илиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-онов

В работе [48] были получены серии S-алкилированных производных 2-тиогидантоина, содержащих два 5-(2-пиридилметилена)-2-сульфанил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он и другие фрагменты, которые связаны через полиметиленовый мост с различным числом атомов углерода. Такие соединения были получены алкилированием 3-фенил-5-(2-пиридилметилена)-2-тиогидантоина или 3-метил-5-(2-пиридилметилена)-2-тиогидантоина различными α , ω -дибромалканами в ацетоне или ДМФ в присутствии карбоната калия, так как представлено ниже:

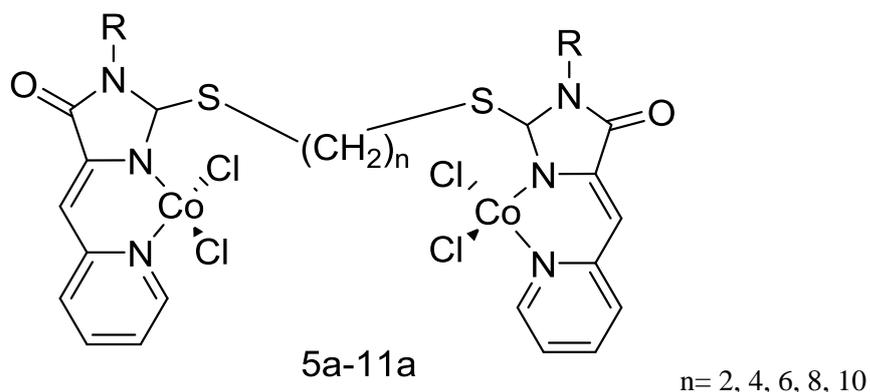


R=Ph (3,5-8), Me (4,9-11), n= 2 (5), 4 (9), 6 (6,10), 8 (7), 10 (8, 11)

i. Метод А: K_2CO_3 , ацетон Et_3BnNCl , 20 °С; ii. Метод В: K_2CO_3 , DMF, 20 °С.

Рисунок 11 – Метод получения S-алкилированных производных 2-тиогидантоина

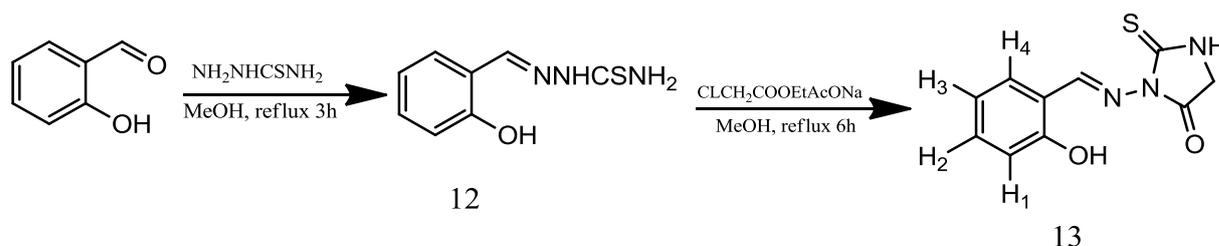
При использовании этих соединений в качестве лигандов были синтезированы комплексы соединений с $CoCl_2$. Во всех случаях двухлигандные комплексы $L(CoCl_2)_2$ формировались независимо от соотношения L и неорганической соли, вводимых в реакцию. Согласно электронно-спектроскопическим данным, атом кобальта в комплексах имеет тетраэдрическую координационную структуру.

Рисунок 12 – Двухлигандные комплексы $L(\text{CoCl}_2)_2$

Полученные лиганды и комплексы изучались методом циклической вольтамперометрии.

Исследователи [49] синтезировали полиидентатный лиганд 3-[(2-гидроксibenзилиден)амино]-2-тиоксоимидазолидина-4-он с помощью реакции межмолекулярной циклоконденсации 2-гидроксibenзальдегидтиосемикарбазона и этилхлорацетата.

Новый комплекс палладия (II) был получен из цис-[Pd(DMSO)₂Cl₂] путем нуклеофильного замещения обоих лигандов ДМСО с иминовым азотом и тиолактической серой из лиганда.

Рисунок 13 – Схема синтеза 3-[(2-гидроксibenзилиден)амино]-2-тиоксоимидазолидин-4-он **13**

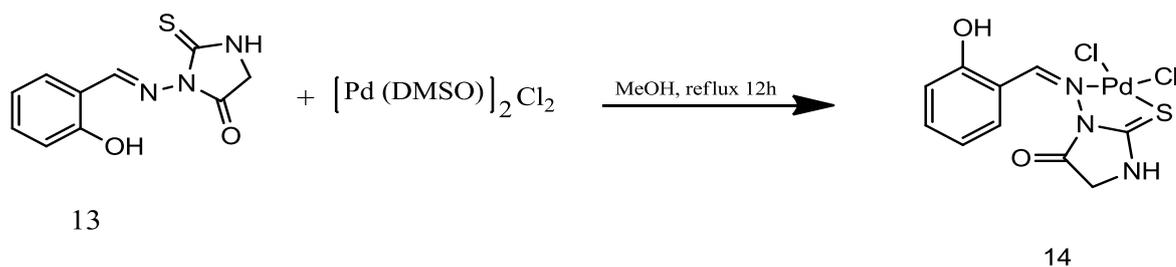


Рисунок 14 – Схема синтеза комплекса палладия(II) с 3-[(2-гидроксibenзилиден)амино] 2-тиоксоимидазолидин-4-он **14**

Структуры соединений были охарактеризованы на основе их спектральных данных. Цитотоксическую активность лиганда и комплекса палладия(II) изучали на линиях опухолевых клеток: толстой кишки человека, клетки карциномы HCT116 и SW480 с использованием теста жизнеспособности МТТ. Эти результаты показали, что исследуемый комплекс палладия(II) имел значительно больший цитотоксический эффект, который был намного ярче выражен, чем у исходного лиганда. Эта наблюдаемая цитотоксичность может быть использована для получения потенциальных химиотерапевтических лекарств.

1.2.2. Фотопереключаемые лиганды

Фотопереключаемые молекулы, которые демонстрируют существенные изменения в структуре и функциональных свойствах при облучении светом, имеют различные применения, такие как молекулярные переключатели, переключение катализа, биоимиджинга и контролируемое высвобождение препарата [50]. В последние годы значительные усилия были приложены в дизайне и синтезе металлокомплексов, включающих фотопереключаемые лиганды, с целью объединения присущих им магнитных, электрохимических, каталитических, и биологических свойств комплексов металлов с фотопереключаемой возможностью фотохромизма [51]. Так использовали производные азобензола как фотохромные лиганды, благодаря их эффективной обратимой фотоиндуцированной транс-цис-изомеризации, создание двух изомеров, которые проявляют заметно разные свойства [52].

Однако фотопереключающие молекулы на основе аналогичных гетероареновых азосоединений, интегрирующих в себе как фотохромную функцию, так и металлосвязывающие единицы, практически не исследованы [53].

Фуктер и соавторы сообщили о новом арилазопиразоле на основе молекулярной фотопереключаемости, в котором свойства переключения части азомолекул могут быть легко модулироваться по схеме замещения в пиразольном кольце [54]. Исследователи

показали, что арилазопиразолы обладают эффективной фотоиндуцированной обратимостью транс-изомеризации в цис и проявляют превосходные свойства по сравнению с их азобензольными аналогами [54]. Эти новые соединения также имеют хорошо разделенные полосы поглощения $\pi-\pi^*$ - и $n-\pi^*$ -переходов и обладают выдающимся периодом полураспада цис-изомера в условиях окружающей среды. Изомеризация этих фотореактивных единиц индуцирует конформационное изменение вокруг двойной связи $N=N$, аналогичное азобензолу.

Поскольку пиразолы широко используются в качестве лигандов для различных металлокомплексов [55], эти успешные результаты свидетельствуют о том, что арилазопиразолы, имеющие дополнительные донорские группы, могут быть благоприятными лигандами для изучения синтеза гибридных металлорганических соединений с фотопереключаемыми свойствами.

Полусэндвичевые комплексы арена рутения (II) предлагают универсальную платформу для проектирования и синтеза новых соединений с потенциальными применениями в катализе, медицинской и супрамолекулярной химии. Они широко использованы как катализаторы в синтетической органической химии [56], и теперь все больше рассматриваются для развития новых химических инструментов и металл-содержащих лекарств [57]. Комплексы рутения в настоящее время широко признаны вторым наиболее перспективным типом новых видов противоопухолевых металлов, помимо платинового семейства металло-препаратов [58]. Изменение сложной структуры путем модификации арена ($\eta^6\text{-R-арен}$) и других вспомогательных лигандов имеет решающее значение для настройки химической реактивности и биоактивности.

Много различных вспомогательных лигандов были использованы в комбинации с арил-Ru(II), для того чтобы обеспечить различные реакционную способность и биоактивность. Возможна функционализация η^6 -аренового мотива, позволяющая модулировать электронные и стерические свойства получаемых комплексов и придающая другие интересные особенности их использованию в катализе и медицинской химии [59]. Химия комплексов аренов рутения (II), которые обладают фотопереключаемыми лигандами, по-прежнему остается в значительной степени неисследованной [60].

В работе [61] представлен синтез и характеристика новых фотопереключаемых комплексов аренов рутения(II), присоединенных к функционализированным лигандам на основе арилазопиразола (AAPz). AAPzs представляют собой новые формирующие молекулярные фотопереключатели со структурным мотивом пиразола, предоставляющие широкие возможности для проектирования лигандов и дальнейших модификаций.

Эти новые комплексы разработаны с целью изучения того, могут ли фотопереключаемые комплексы аренов рутения(II) быть получены путем соединения арилазопиразольных групп и изучить, как картина замещения лигандов влияет на их фотохромные свойства.

Структуры аренов рутения(II) были выбраны в качестве моделей для изучения координационной химии новых лигандов из-за их многочисленных применений в катализируемых металлами органических превращениях, потенциальной терапевтической активности в устоявшихся химических структурах [62].

Синтезировано и охарактеризовано новое семейство донорно-функционализированных фотопереключаемых лигандов на основе арилазопиразола (17-19) [61].

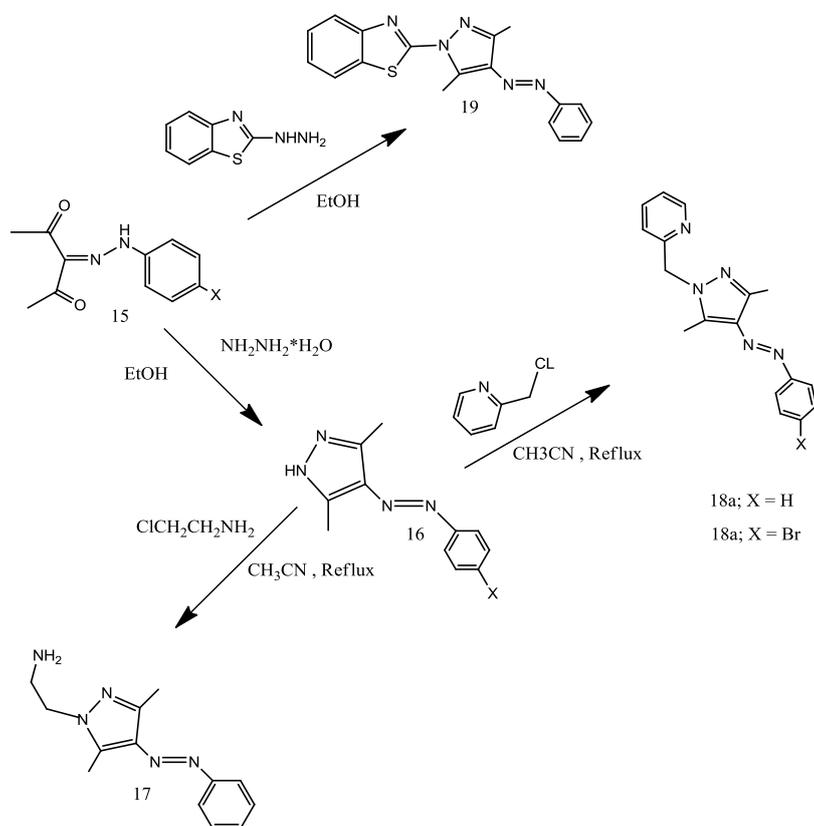


Рисунок 15 – Схема общего синтетического метода получения фотопереключаемых лигандов **17-19** на основе арилазопиразола

Новые лиганды были использованы для подготовки ряда новых фотопереключаемых полусэндвичевых комплексов цименрутения(II) типа $[(\eta^6\text{-цимен})\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]^+$ ($\text{L}=1\text{-}(2\text{-метилпиридил})\text{-}4\text{-}(\text{фенилдиазенил})\text{-}3,5\text{-диметил-}1\text{H-пиразол}$ (**20a**), $1\text{-}(2\text{-метилпиридил})\text{-}4\text{-}((4\text{-бромфенил})\text{ диазенил})\text{-}3,5\text{-диметил-}1\text{H-пиразол}$ (**20b**), $1\text{-}(2\text{-бензотиазолил})\text{-}3,5\text{-диметил-}4\text{-арилазопиразол}$ (**21**)).

Все комплексы были охарактеризованы ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, и спектроскопией УФ-спектроскопией и элементными анализами. Структура комплекса 6а определялась методом рентгеновской кристаллографии.

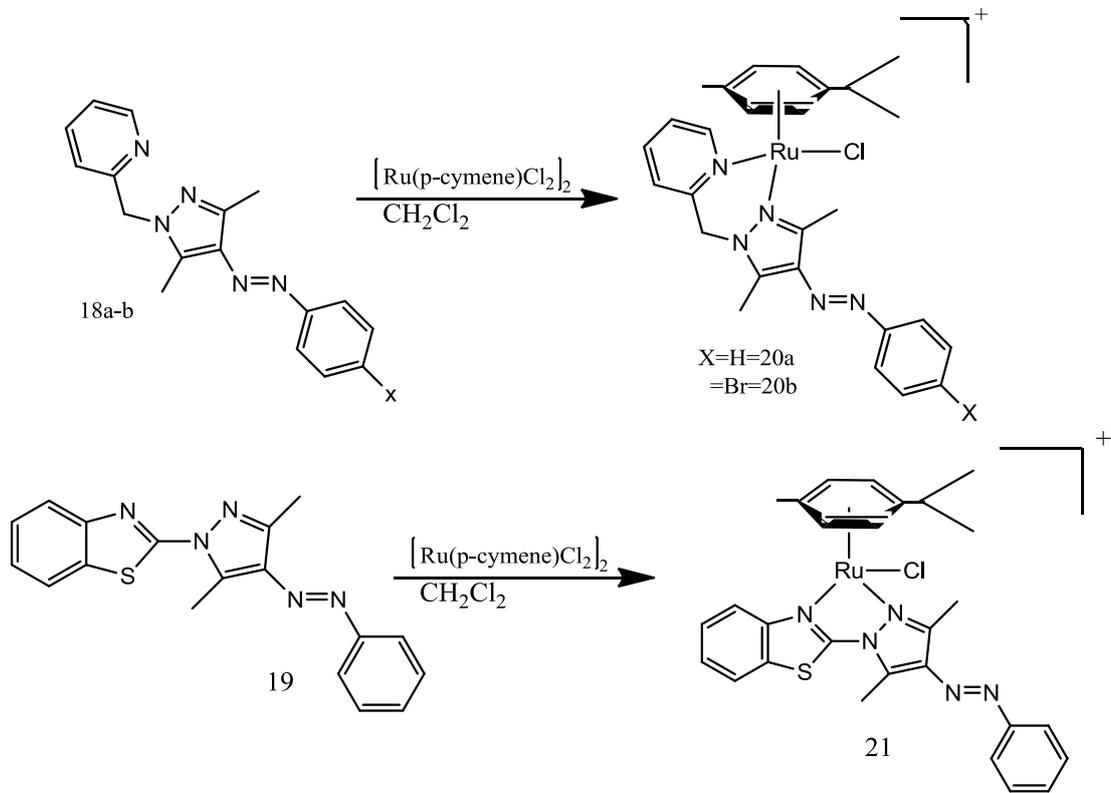


Рисунок 16 – Схема синтеза фотопереключаемых п-цименовых комплексов рутения (II), содержащих ариазопиразол

УФ-спектроскопические исследования показывают, что как лиганды, так и комплексы металлов проявляют отличную транс-цис-фотоизомеризацию ариазопиразольной части при облучении УФ-светом при длине волны 365 нм.

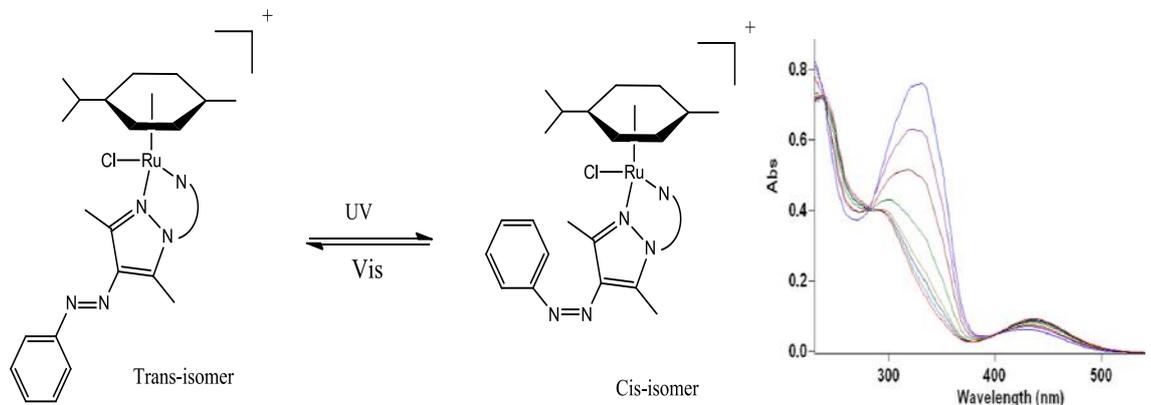


Рисунок 17 – Цис- и транс-изомеризации фотопереключаемых п-цименовых комплексов рутения (II), содержащих ариазопиразол

Цис-изомер соединений можно переключить обратно к более стабилизированной форме транс при облучении при длине волны 530 нм. Координация иона металла не оказывает существенного влияния на фотоперключаемые свойства лигандов. Расчеты методами DFT и TD-DFT были выполнены для оптимизации геометрии лигандов и дополнения экспериментальных результатов наблюдаемых электронных переходов и полос поглощения. Данные, полученные в результате этих исследований, хорошо согласуются с экспериментальными результатами. Эти превосходные фотоперключаемые свойства делают новые катионоактивные азосоединения Ru(II), описанные в этих исследованиях, интересными кандидатами для их потенциального применения как фотоперключаемые системы в каталитической и медицинской химии.

1.3. Координационные соединения

1.3.1. Медьсодержащие координационные соединения

В настоящее время продолжается исследование медьсодержащих координационных соединений, так как они являются не только эффективными противоопухолевыми агентами [63], но также эффективны в качестве противомикробных [64], противотуберкулезных, [65], противомаларийных [66], противогрибковых [67] и противовоспалительных [68] препаратов. ^{64}Cu -маркероносные координационные соединения являются перспективными средствами ПЭТ-визуализации для позитронно-эмиссионной томографии для диагностики злокачественных патологий, включая рак головы и шеи [69], а также отличительной чертой болезни Альцгеймера заболевание, амилоид- β (A β) [70-72].

Окислительно-восстановительные свойства ионов меди, их способность к внутриклеточному восстановлению, их избирательное накопление в зонах гипоксии и их стабильность в кровотоке означают, что медьсодержащие терапевтические средства могут использоваться не только в терапевтических целях, но также в качестве диагностических и тераностических средств [73].

Из-за более высокой биосовместимости медьсодержащих противоопухолевых препаратов по сравнению с классическими платиновыми препаратами предполагается, что терапия на основе Cu хорошо переносится и не вызывает значительной потери массы тела [74]. В настоящее время продолжается несколько клинических испытаний различных комбинаций редокс-активного дисульфирама и глюконата меди [75-77].

Ключевым фактором токсичности лекарств является высокое поглощение клетками [78]. На усвоение препарата влияют такие факторы, как стерическая подвижность, степень окисления катиона металла, геометрия координационного соединения, липофильность лиганда и окислительно-восстановительная активность [79]. координационных соединений Cu^{+1} проявляют более высокую цитотоксичность и накопление клеток, чем аналоги Cu^{+2} [80]. Как правило, одновалентные координационные соединения Cu^{+1} являются на основе фосфина из-за их высокой стабильности [81], другие Cu^{+1} координационные соединения плохо описаны.

Внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы определяют жизнеспособность клеток, где нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза может повлиять на гибель клеток [82]. На биологическую активность координационного соединения меди в основном влияет его внутриклеточная окислительно-восстановительная активность, поэтому окислительно-восстановительный потенциал Cu^{+2}/Cu^{+1} является одним из наиболее важных физико-химических параметров, от которых зависит эффективность препарата на основе меди. Взаимосвязь между окислительно-восстановительные потенциалы, а также координационная геометрия и природа атомов-доноров уже давно представляют интерес в химии меди [83], особенно потому, что эффективность противоопухолевых препаратов, содержащих медь, коррелирует с вышеупомянутыми физико-химическими параметрами.

В работе [84] была поставлена задача стабилизировать нестабильное состояние Cu^{+1} путем изменения природы атомов-доноров и заместителей лигандов в органическом ядре, а также геометрии и окислительно-восстановительной активности координационных соединений. Было проведено крупномасштабное исследование того, как исходная структура лиганда влияет на степень окисления меди и механизм цитотоксичности.

До этого было доказано, что комплексы меди 2 - тиоксоимидазолон проявляют противоопухолевую активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Двухъядерная смешанная валентность комплекс Cu^{+1}/Cu^{+2} продемонстрировал способность ингибировать теломеразу наряду с самым высоким ингибированием роста опухоли SA-755 *in vivo* [85].

В работе [84] было синтезировано 73 лиганда и 73 комплекса трех типов координационных соединений на основе 2-тиоксоимидазолонов: на основе 2-тиоксоимидазолидин-4-онов (тип 1, 22-36, 38,-45, 49, 50), 2-(метилтио)-1H-имидазол-5(4H)-оны (тип 2, 51-72) и 2,2'-(этан-1,2-диилбис(сульфандиил))бис-1H-имидазол-5(4H)-оны (тип 3, 73-94) получали по схеме (рисунок 18), которые отличаются геометрией,

степенью окисления ионов меди, окислительно - восстановительное поведение и механизм цитотоксической активности.

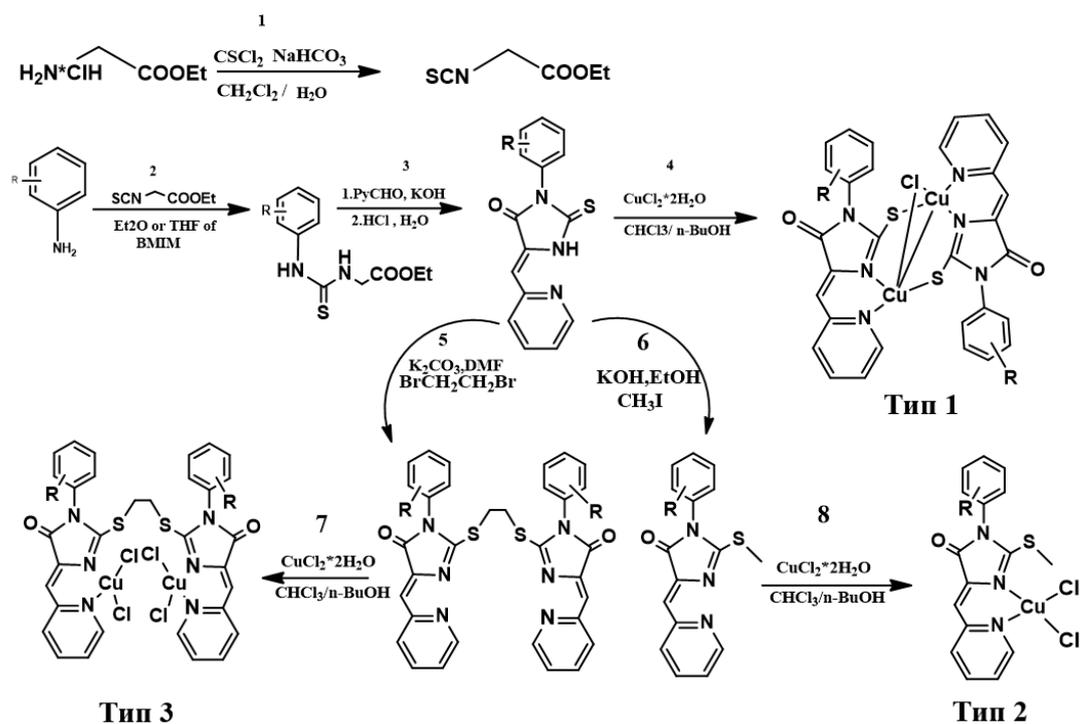


Рисунок 18 – Схема синтеза типов 1-3 координационных соединений

Среди трех типов координационных соединений (таблица 1), влияние заместителя в третьем положении кольца 2-тиоксоимидазолидин-4-он на степень окисления меди является наиболее сильным в типе 3, где присутствуют все три возможных подтипа ($\text{Cu}+2/\text{Cu}+2$, $\text{Cu}+2/\text{Cu}+1$, $\text{Cu}+1/\text{Cu}+1$).

Таблица 1 – Выбранные длины связей Å для координационных соединений 24k, 56k, 62k, 67k, 93k [86]

	24k	56k	62k	67k	93k
Cu1-Cl1	2.345(5)	2.214(1)	2.229(2)	2.198(2)	2.154(6)
Cu1-Cl2	-	2.222(1)	2.216(2)	2.231(1)	-
Cu1-N1	2.05(1)	2.038(3)	2.029(5)	2.029(4)	1.99(2)
Cu1-N2	1.94(1)	1.981(3)	2.025(4)	1.964(4)	1.90(1)
Cu1-Cl1A	2.519(4)	-	-	-	-
Cl1-S1A	2.291(5)	-	-	-	-
Cl1-Cu1A	2.409(5)	-	-	-	-
S1-C10	1.65(1)	1.709(3)	1.707(5)	1.708(5)	1.67(3)
S1A-C10A	1.68(1)	-	-	-	1.70(3)

Структуры пяти координационных соединений 24k (тип 1), 56k, 62k, 67k (тип 2) и 93k (тип 3) в твердом состоянии были установлены с использованием монокристаллической рентгеновской кристаллографии. Их тепловые эллипсоидные

графики и номера атомов показаны на рисунке 19, а выбранные длины связей приведены в таблицах 1.

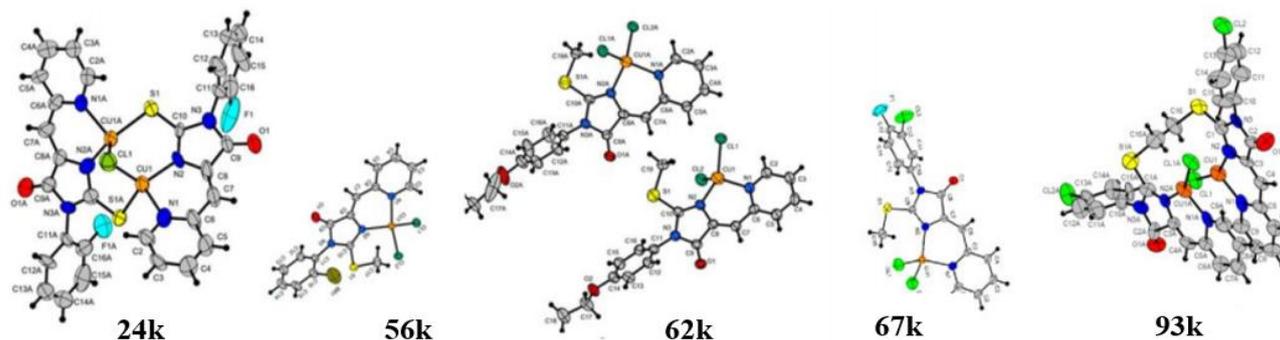


Рисунок 19 – ORTEP рентгеновские кристаллические структуры 24k, 56k, 62k, 67k, 93k

В координационных соединениях типа 1 медь координируется двумя атомами азота и атомом серы, что приводит к образованию двухъядерного координационного соединения с Cu – Cu расстоянием 2,519 Å плюс один мостиковый атом хлора, равноудаленный от обоих металлических центров (2,346 Å и 2,409 Å).

В координационных соединениях типа 2 медь координируется через два атома N, образуя комплекс тетраэдрической геометрии. Координационный состав 93k представляет собой двухъядерное соединение Cu+1/Cu+1 с тригональной плоской координационной геометрией, с ограничением Cu-Cl 2.151 Å, Cu-N, ограничивающий 1,95 Å и 1,97 Å.

Цитотоксичность *in vitro*, тнакопление/распределение клеток, связывание белков, интеркаляция ДНК, активность нуклеазы, тест на апоптоз, ингибирование теломеразы, образование активных форм кислорода в 2D - клеточном монослое и 3D-сфероидной модели комплексов меди (все три типа) были изучены для уточнения механизма цитотоксичности синтезированной координации соединения с противоопухолевой активностью *in vitro*. МТТ данные по координационным соединениям представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Цитотоксичные данные для координационных соединений

														IC ₅₀ , μM	
	HEK-293	MCF-7	A-549	Va-13		HEK-293	MCF-7	A-549	Va-13		HEK-293	MCF-7	A-549	Va-13	
22k	1.9±0.1	3.4±0.4	4.4±0.3	2.6±0.2							75k	9.35±8.23	7.04±1.05	17.08±2.07	5.84±1.95
23k	1.6±0.2	2.8±0.6	4.7±0.3	2.6±0.2	45k	15.3±1.8	18.1±2.2	31.4±4	17.7±1.4	76k	3±1	55±20	102±50	10±2.8	
24k	2.1±0.2	9.2±8.1	5.2±0.6	2.5±0.1	49k	-	~10	~14	~16	77k	~14	~12	~54	~17	
25k	1.3±0.5	9.6±2.9	24±6.5	9.2±1.8	50k	-	~9	~15	~17	78k	6.48±1.17	19.4±17.87	31.66±3.7	18.17±4.4	
26k	2.4±0.4	2.8±0.4	3.0±0.5	2.7±0.5	51k	11±9	1.8±0.5	~10	1.5±0.7	79k	6.8±3.0	6.6±1.4	5.4±2	8.1±2.5	
27k	0.9±0.1	2.9±0.3	4.2±1.2	0.9±0.1	52k	3.6±0.5	5±1	7±1	4.0±0.5	80k	1.8±0.2	2.4±0.2	5.1±0.4	~3	
28k	6.0±2.5	9.5±0.8	8.3±1.8	2.25±0.1	53k	3.6±0.2	5.2±0.8	6.6±0.4	4.3±0.4	81k	0.8±0.0	2.6±0.4	1.7±0.1	1.1±0.1	
29k	2.3±0.3	1.9±0.4	5.7±0.6	1.3±0.2	54k	2.9±0.2	4.4±0.1	9.6±5.3	3.3±0.3	82k	0.3±0.1	0.5±0.1	1±0.4	2.2±0.8	
30k	1.1±0.1	1.4±0.1	1.7±0.1	1.9±0.3	55k	4.9±0.6	9.5±0.7	9.8±0.9	9.4±0.7	83k	1.7±0.3	9.2±0.7	8.2±1.3	5.7±0.6	
31k	0.8±0.1	2.5±0.5	3.3±0.7	>	56k	4.6±0.6	8.5±0.7	9.8±0.9	9.0±0.7	84k	4.1±0.2	5.1±0.2	8.1±2.3	3.5±0.2	
32k	1.6±0.1	2.3±0.2	3.8±1.4	1.7±0.3	57k	1.02±0.47	2.04±0.54	1.85±0.54	0.91±0.23	85k	2.87±1.81	12.11±1.18	18.68±1.32	10.24±3.14	
33k	2.6±0.4	6.8±0.6	7.7±0.5	0.2±0	58k	1.05±0.40	~5	1.93±0.40	1.19±0.30	86k	0.49±0.10	1.24±0.20	2.24±0.20	0.73±0.10	
34k	5.1±2.4	5.2±0.1	6.7±1.5	3.8±1	59k	-	~12	~54	~48	87k	-	1.6±0.6	1.3±4.7	1±2	
36k	6.3±0.3	6.8±0.6	8.1±2.3	4.3±0.3	60k	1.6±0.1	2.6±0.3	4±1	1.4±0.2	88k	-	1.0±2.8	1.4±0.9	2.8±1.2	
37	4.1±0.2	5.2±1.0	2.3±0.4	3.50.2	61k	1.6±0.1	2.3±0.2	3.8±1.4	1.7±0.3	89k	-	~8	~23	~12	
37k	0.07±0.0	1.5±0.2	2.3±0.4	2.3±0.3	62k	2.1±0.3	4.2±0.2	4.6±0.6	2.4±0.1	90k	-	~12	~54	~48	
38k	-	~15	~11		67k	-	~19	~14	~16	91k	-	~6	~11	~8	
39k	58±4	95±32	45±14	24±7	68k	-	~3	~22	~13	92k	1.5±0.5	2.0±0.4	1.7±00.5	1.3±0.2	
40k	-	~13	~57	~31	69k	-	~3	~12	~14	93k	0.5±0.0	0.6±0.0	1.3±0.2	0.8±0.1	
41k	-	~3	~8	~4	70k	-	~9	~2	~3	94k	-	~6	~11	~7	
42k	-	~55	~75	~66	71k	-	~3	~10	~14						
43k	-	~65	~3	~3	73k	3.38±0.55	5.61±1.21	7.89±0.38	3.03±0.07	Dox	0.01	0.06	0.37±0.19	0.2±0.04	
44k	2.9±0.9	4.2±1.0	9.7±2.9	10.7±2.1	74k	10.8±3.7	19.7±2.4	>50	21.1±2.7	CDDP	0.50±0.05	0.62±0.15	10.96±1.42	5.48±1.44	

Большинство соединений 22k - 94k обладают цитотоксичностью, сравнимой с цисплатином. Смешанное валентное координационное соединение Cu⁺²/Cu⁺¹ 61k и Cu⁺²/Cu⁺¹ 72k можно рассматривать как соединения свинца.

Двухвалентные координационные соединения Cu⁺²/Cu⁺², как правило, менее токсичны, чем аналоги со смешанной валентностью и одновалентностью. Изменение природы заместителя и его положения оказывает сильное влияние на цитотоксическую активность; задачей было установить природу этого влияния и механизм цитотоксичности.

73 лиганда и комплексов на основе 2-тиоксоимидазолидин--4-онов (тип 1), 2-(метилтио)-1H-имидазол-5(4H)-онов (тип 2) и 2,2'-(Этан-1,2-диилбис(сульфанедиил))бис-1H-имидазол-5(4H)-онов (тип3) были синтезированы и охарактеризованы ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР спектры, КСАНЕС (поглощение рентгеновского излучения вблизи краевой структуры), ЭПР-спектроскопия и циклической вольтамперометрией.

Детальное исследование взаимосвязи структуры и активности позволило предположить механизм цитотоксического действия для каждого типа, а также факторы, влияющие на любую антипролиферативную активность.

Наличие одновалентной меди и высокого окислительно-восстановительного потенциала пары $\text{Cu}^{+2}/\text{Cu}^{+1}$ способствует внутриклеточному накоплению препарата и, как следствие, его цитотоксической деятельности. Высокая эффективность препарата является следствием сочетания физико-химических свойств, которые могут быть оптимизированы путем изменения структуры лиганда и природы атомов-доноров.

1.3.2. Ароматические тиазолы

Антибиотики широко применяются против различных видов заболеваний, однако в настоящее время существуют большие опасения относительно потери эффективности антибиотиков, вызванной их злоупотреблением и неправильным использованием, так называемая приобретенная резистентность.

Поэтому поиск соединений с потенциальным антимикробным действием, обусловленный мировым развитием и распространением микробиологической устойчивости к различным антибиотикам [87], имеет приоритетное значение. Однако открытие новых препаратов с новыми химическими структурами занимает много времени и имеет довольно высокую стоимость.

Таким образом, модификация молекулярной структуры считается наилучшим методом получения желаемых соединений путем изменения физико-химических свойств по результатам анализа лекарственно-ацепторных взаимодействий.

Ароматические тиазолы, особенно бензотиазолы, благотворно влияют на метаболизм животных и на различные природные или морские соединения [88-90]. Производные бензотиазола, как известно, обладают интересными биологическими свойствами, которые показывают противомикробное, противоопухолевое, противосудорожное, противоаллергическое, противовоспалительное и фунгицидные действия [91-93].

Согласно этим преимуществам, это мотивирует к изучению различных типов комплексов переходных металлов биологически активного бензотиазольного лиганда.

В работе [94] синтезированы и охарактеризованы N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-оксо-3-фенилпропанамид (рисунок 20) и его комплексы с катионами Ni(II) и Mn(II), а также приведены результаты исследования их антимикробных свойств, чтобы продолжить исследования в направлении синтеза новых соединений с антимикробной активностью и понять модуляцию антимикробного поведения хелатирующего бензотиазольного лиганда.

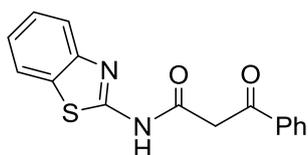


Рисунок 20 – N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-оксо-3-фенилпропанамид

С использованием квантово-химического метода DFT/B3LYP/6-31G(d) были проведены геометрическая оптимизация, расчет электронной конфигурации и электронной компоновки помимо оптимизации геометрии. Исследованы их структурные свойства методами элементного и термического анализа, магнитного момента, молярной проводимости, ИК, UVeVis и спектрального отражения твердых тел. Характер взаимодействующих орбиталей (NBO) был использован для того, чтобы определить эффект резонирующих делокализованных p-электронов, обнаруженных в различных участках молекулы. Эту делокализацию можно объяснить p-p*-сопряжением по молекулярному скелету.

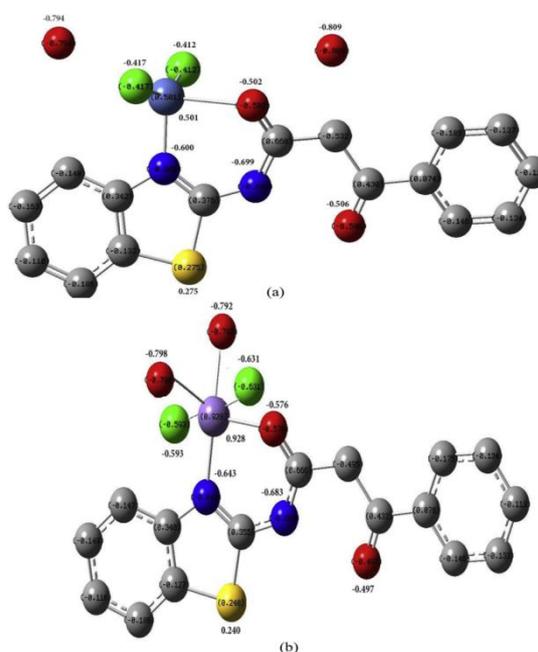


Рисунок 21 – Оптимизированные молекулярные структуры полученных комплексов, комплекс Ni (a), комплекс Mn (b) с распределением заряда, атомы водорода опущены для простоты

Синтезированные комплексы были проверены на антимикробную активность и установлено, что комплекс Ni(II) (a) обладает наибольшей активностью в отношении *Candida albicans* и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*. Более высокая биологическая активность по сравнению с комплексом Mn(II) (b) может быть обусловлена различными свойствами ионов металлов при хелатировании.

Высокая поляризуемость ионов металлов в комплексах играет жизненно важную роль в регуляции метаболической активности, основанную на лабильном "электронном облаке", которое может притягиваться и взаимодействовать с лигандом [95-97].

Расчеты методом теории функционала плотности (DFT) показали, что дипольный момент комплекса Ni (a) (9.69 Дебая) выше, чем дипольный момент комплекса Mn (b) (7.39 Дебая), следовательно, активность комплекса Ni (a) повышается за счет его более высокой полярности; следовательно, увеличиваются гидрофильные свойства, что способствует проникновению его через бактериальную/грибковую мембраны, что приводит к изменению клеточной проницаемости, приводящее клетки к повреждению и, наконец, к гибели.

1.3.3. Комплексные соединения на основе тиазолидин-4-она

Соединения на основе тиазолидин-4-она обладают высокой биологической активностью и лечебными свойствами, среди которых можно отметить противораковую, противомикробную и противогрибковую активности [98-100], а также ингибирование деградации хряща [101,102] и EGFR и HER-2 киназы [103].

Производные тиазолидинона нашли применение в аналитике в качестве аналитических агентов, в частности для обнаружения анионов CN^- и AsO_4^{3-} в растворах фотометрическим методом [104]. Кроме того, эти соединения могут обладать люминесценцией [105] и нелинейно-оптическими свойствами [106], применяемые в оптоэлектронике.

Благодаря присутствию нескольких потенциальных координационных центров производные тиазолидинона могут быть специфически связаны с координационным центром металла. Например, в недавно изученном π -комплексе меди с N-аллильными производными псевдотиогидантоина (2-имино-4-тиазолидинона) органический лиганд координируется с ионом меди (I) через гетероциклический атом донора, а также через π -систему ненасыщенной связи $\text{C}=\text{C}$ аллильной группы [107].

Интерес к медным комплексам обусловлен их потенциальной пользой как противомикробными, противовирусными, противовоспалительными реагентами, энзим ингибиторами или химическими нуклеазами [108]. Комплекс Cu(I) также имеет противоопухолевую активность в отношении клеток молочной железы человека (HCF-7) [109].

Повышенный уровень меди в организме человека связан с различными заболеваниями, такими как болезни Вильсона и Альцгеймера. Таким образом, в медицине

существуют определенные методы, направленные на снижение уровня меди и существуют соответствующие антиминые препараты.

Медь требуется для активации многих ангиогенных промоторов (например, FGF и SPARC), предполагая, что «антиминые» препараты могут быть основой эффективной антиангиогенной терапией рака. Существует также мнение, что многие заболевания, такие как фиброз, воспаление и аутоиммунитет помимо рака могут лечиться с помощью медь-понижающей терапии [110]. Вышеуказанная терапия действует путем формирования стабильного комплекса, делающего комплексообразующую медь недоступной для клеточного поглощения [111]. Исследование их нелинейно-оптических особенностей может быть полезно для мониторинга уровней Cu и её комплексов в организме человека и указанных биохимических механизмов.

Работа [112] ориентирована на синтез, структурную характеристику и изучение оптических свойств нового π -комплекс меди(I) с производными псевдотиогидантоина, а именно (2Z)-3-аллил-2-(аллиламино)-1,3-тиазолидин-4-он (dapt) состава $[\text{Cu}_4(\text{dapt})_2\text{Cl}_4] \cdot 0.38\text{EtOH}$ (1·0.38EtOH).

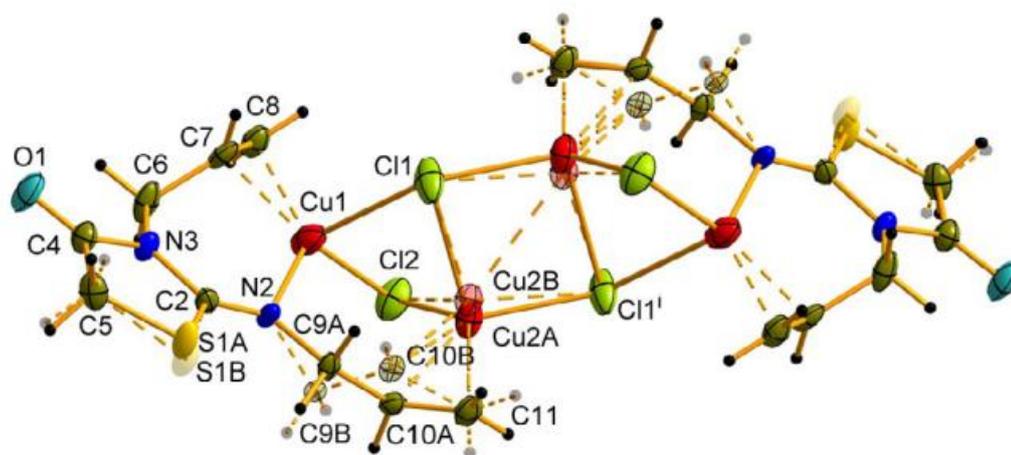


Рисунок 22 – Тетраядерный фрагмент $[\text{Cu}_4(\text{dapt})_2\text{Cl}_4]$ в кристаллической структуре 1·0,38EtOH. Код симметрии: (i) 1 x, 1 y, 1 z

Особое внимание было уделено генерации когерентных лазерных индуцированных вторых гармоник (SHG), которые тесно связаны с наличием локализованных состояний $3d\text{Cu}$, вызывающих дополнительное поглощение, способствующее увеличению дипольных моментов и гиперполяризуемости основного состояния.

С помощью переменного тока - электрохимического синтеза получен новый Cu(I) π -комплекс состава $[\text{Cu}_4(\text{dapt})_2\text{Cl}_4] \cdot 0.38(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$. Его структура определена и изучена методом рентгеновской монокристаллической дифракции и ИК-спектроскопии.

Молекула для двойной антитромбоцитарной терапии в своей структуре выступает как тридентатный хелатирующий лиганд и играет связующую роль в объединении одновременно двух кристаллографически независимых атомов Cu, образуя димерные тетраядерные $[\text{Cu}_4(\text{dapt})_2\text{Cl}_4]$ фрагменты. Фотоиндуцированные нелинейно-оптические свойства $[\text{Cu}_4(\text{dapt})_2\text{Cl}_4] \cdot 0.38(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ так же были изучены.

1.3.4. Димерные комплексы

Димерные комплексы Cu (II), содержащие простые, но эффективные $\{\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-Cl})_2\}$ фрагменты, привлекли внимание химиков в последние несколько десятилетий. Многие из этих полинуклеарных комплексов были исследованы из-за их актуальности в качестве моделей для активных участков биомолекул [113], а также из-за их интересных магнитных характеристик [113]. Изучение магнитного взаимодействия между центральными ионами Cu (II) в этих комплексах было предметом различных магнитоструктурных исследований [115,116]. Однако несколько попыток, о которых сообщается в литературе, установления общей магнито-структурная корреляция для этих соединений не были успешными, вероятно, потому, что нелегко установить простую магнито-структурную связь между значением постоянной магнитной обменной связи J и структурными параметрами, такими как углы моста Cu–Cl–Cu, мостовая связь Cu–Cl, длины или расстояния Cu–Cu [117]. Причины этих трудностей, вероятно, связаны с большим количеством существующих соединений с огромными вариациями в структурных особенностях (т. е. расстояниях связей и углов, включая ионы Cu (II)), которые позволяют разнообразить пути возникновения магнитных взаимодействий [118]. Тем не менее, рациональное проектирование новых магнитных материалов будет способствовать более глубокому пониманию магнито-структурных соотношений для дальнейшего их использования.

Структуры димерных комплексов Cu (II) могут изменяться введением небольших изменений в структуру лиганда. Эти небольшие структурные изменения могут оказывать влияние на магнитные свойства системы. В результате комплексы с очень похожими структурными особенностями изменяются от антиферромагнитного к ферромагнитному поведению или характеру [119].

В работе [120] представлен синтез, структурная характеристика и магнитные свойства при переменной температуре для димерных комплексов Cu(II) $[\{\text{CuCl}(\text{PzTz})\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (PzTz = 2 - (1-пиразолил)-1,3-тиазин), $[\{\text{CuCl}(\text{DMPzTz})\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (DMPzTz = 2 - (3,5-диметил-1-пиразолил) - 1,3-тиазин) и $[\{\text{CuCl}(\text{DPhPzTz})\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (DPhPzTz=2-(3,5-дифенил-1-пиразолил)-1,3-тиазин). При исследовании данной серии лигандов проведена оценка

влияния, которое может оказывать объемность заместителей в положениях 3 и 5 пиразольного кольца на структуру и магнитные свойства соответствующих комплексов Cu(II).

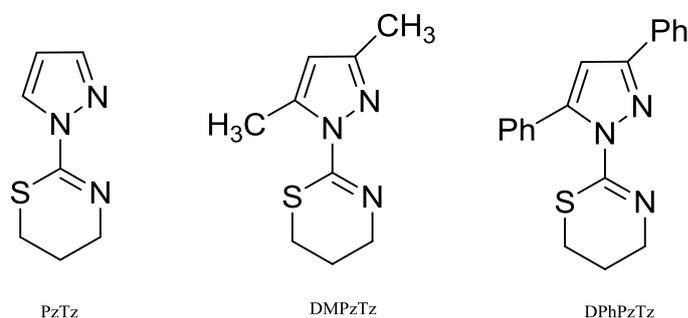


Рисунок 23 – Органические лиганды пиразола/триазина, изученные в работе [120]

Также сообщается о кристаллической структуре мономерного комплекса Cu(II) $[\text{CuCl}_2(\text{DMPzTz})]$ [120]. Магнитные свойства комплексов были исследованы и обсуждены на основе спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (EPR) и измерений магнитной восприимчивости в сочетании с DFT-исследованиями и мультikonфигурационными расчетами на основе метода полного самосогласованного поля активного пространства (CASSCF).

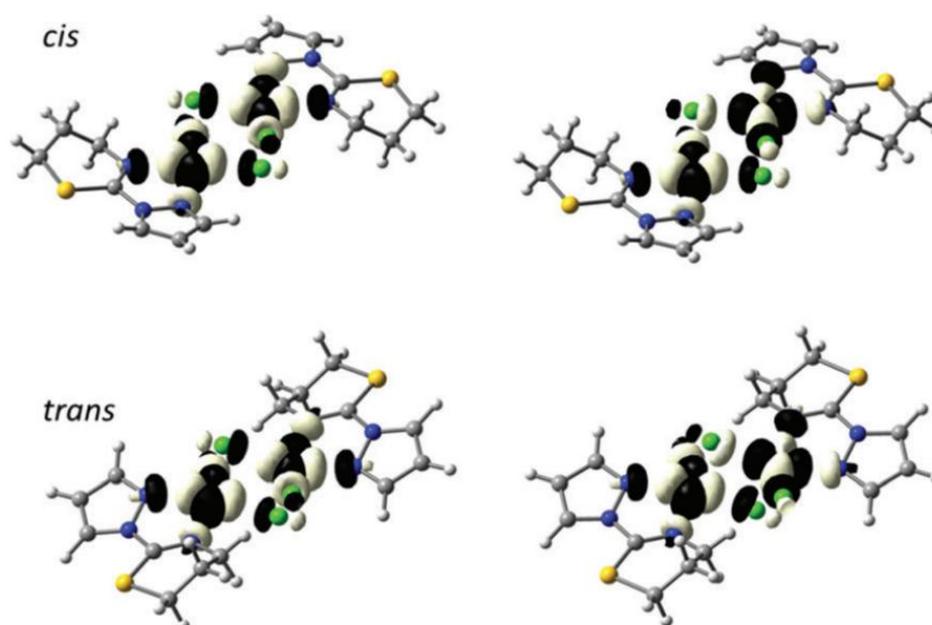


Рисунок 24 – Активные магнитные орбитали $[\text{CuCl}(\text{PzTz})](\mu\text{-Cl})_2$ (получено с помощью CASSCF(2,2) расчетов)

Монокристаллические рентгеновские дифракционные исследования показывают, что геометрия вокруг центра меди (II) в димерных единицах представляет собой искаженную квадратную пирамиду, в то время как мономерное соединение представляет

собой искаженную квадратную плоскую координацию. Обсуждаются электронные и магнитные свойства комплексов на основе их рентгеноструктур и ЭПР-спектральных исследований в сочетании с расчетами DFT.

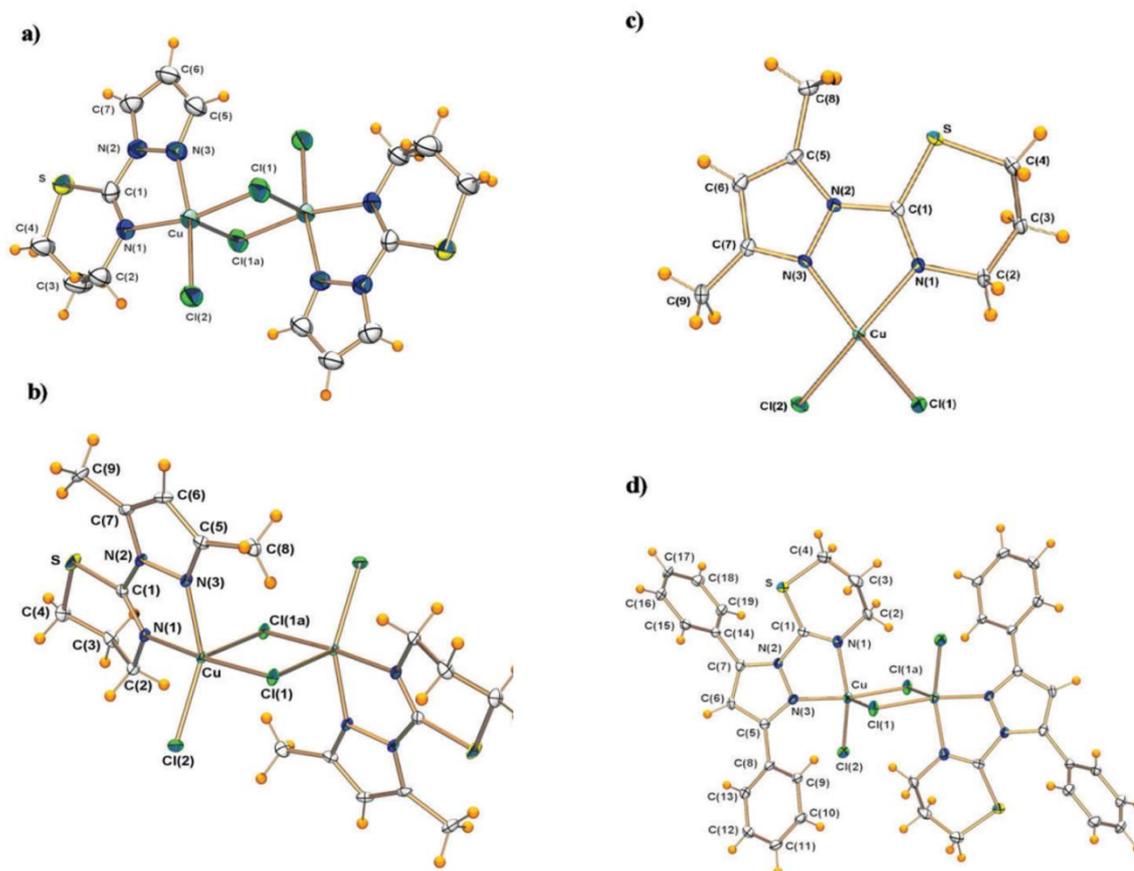


Рисунок 25 – Молекулярные структуры (a) $[\{\text{CuCl}(\text{PzTz})\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (b) $[\{\text{CuCl}(\text{DMPzTz})\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (c) $[\text{CuCl}_2(\text{DMPzTz})]$ (d) $[\{\text{CuCl}(\text{DPhPzTz})\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$

Магнитоструктурные сравнения со структурно подобными комплексами меди (II) также были выполнены. DFT расчеты показывают, что двуйдерные формы являются более стабильными, чем одноядерные, хотя включение метильных или фенильных заместителей детерминирует стабилизацию мононуклеарных форм.

1.3.5. Гомомультиметаллические молекулярные комплексы

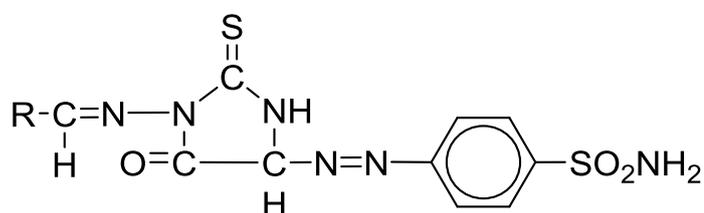
Полиметаллическим комплексам было уделено много внимания в связи с их биологической активностью и отношением к бионеорганической химии. Полидентатные и компартментарные лиганды могут образовывать мультиметаллические кластеры, связывая два или более металлических центра в непосредственной близости.

Гомомультиметаллические молекулярные комплексы представляют интерес в таких областях, как мультиметаллические ферменты, гомогенный катализ и гетерогенный

катализ. Многие ферменты в биологической системе по структуре гомо-металлические, выполняют свою биологическую функцию за счет редокс-кооперативности [121]. Токсикологическое значение лигандов, содержащих $-N-C=S$ -группу, и их металлокомплексов хорошо установлено. Они используются как потенциально противогрибковые и антибактериальные средства.

Таким образом, значимость и перспективы результатов исследования таких биоактивных лигандов и их поведение комплексообразования получили в настоящее время большое значение.

Исследователи в работе [122] синтезировали и характеризовали такого типа неизвестные гомобинуклеарные комплексы с заглавными лигандами, $L = 3$ -бензилидин-имино-5-*p*-сульфонамидофенил-азо-2-тиогиатоин (bispt), 3-фурфурилидин-имино-5-*p*-фенил-сульфонамидоазо-2-тиогидантоин (fispt), 3-пиридил-2'-метиленимино-5-*p*-сульфонамидофенилазо-2-тиогидантоин (pmispt) и 3-тиенил-2'-метиленимино-5-*p*-сульфоанамидо-фенилазо-2-тиогидантоин (tmispt). Они получены путем замены одного Н-атома метиленовой группы в 5-м положении тиогидантоиновой части в 3-бензилидин/фурфурилиден-(пиридил/тиенил-2'-метилени)-имино-2-тиогидантоине на *p*-сульфонамидо-фенил-азо группу, как показано на рисунке 26 с ионами $UO_2(VI)$, $ZrO(IV)$ и $Th(IV)$.



R= фенил, фурил, пиридил, тиенил

Рисунок 26 – 3-бензилидин/фурфурилиден-(пиридил/тиенил-2'-метилени)-имино-2-тиогидантоин

Серия гомобинуклеарных комплексов типа $[M_2L(NO_3)_n(H_2O)_m]$, где $M=UO_2(VI)$, $ZrO(IV)$, $Th(IV)$; $L=3$ -бензилидин-имино-5-*p*-сульфонамидо-фенилазо-2-тиогиатоин (bispt), 3-фурфурилидин-имино-5-*p*-фенилсульфонамидоазо-2-тиогидантоин (fispt), 3-пиридил-2'-метиленимино-5-*p*-сульфонамидофенилазо-2-тиогидантоин (pmispt) и 3-тиенил-2'-метиленимино-5-*p*-сульфоанамидо фенилазо-2-тиогидантоин (tmispt); $n=8$ для $Th(IV)$ и 4 для других, $m=4$ для bispt и 3 для других были синтезированы и охарактеризованы на основе элементного анализа, термического анализа, молярной

проводимости, магнитный момент и спектроскопические данные (ИК, электронные и ^1H -ЯМР).

В свете этой информации лиганды можно визуализировать как тетрадентат, координируя через азометиназот, карбонильный кислород к одному центру металла, а азоазот и азот тииоимидо – к другому центру металла, что производит к гомобиядерным комплексам вышеуказанного состава.

1.3.6. Оловоорганические соединения

В последние десятилетия биологические свойства оловоорганических соединений были в центре внимания химиков-неоргаников. Интерес к этим химическим веществам связан с биомедициной [123].

Исследования [124] были связаны с разработкой новых оловоорганических соединений, использующих лиганды амбидентатного характера. В этом контексте (S,N)-соединения из-за гибкости лиганда представляют интерес в сравнении структурной жесткости и мягкости между атомами серы и азота.

Получены комплексы первого и второго ряда переходных металлов с трис- и бис-(пиридин-2-илтио)метаном [125]. Эти лиганды способны координировать атом металла, приводя к стабильности хелатных колец.

Например, реакция между хлоридом меди (II) и трис-(пиридин-2-ил-тио)метаном привела к первому примеру стабильного соединения, содержащего связь Cu-C(sp₃) [126]. При этом 5-координированный металл образует три хелатных кольца с тремя координирующими атомами азота из лиганда.

Следуя интересу к координационной химии олова, три бис-(пиримидин-2-илтио)алкана общей формулой (pymS)₂(CH₂)_n (n=1,2,6) (Рисунок 27) были подготовлены для дальнейших реакций комплексообразования с предшественниками органоцинка в виде (SnCl_xPh_{4-x}; x = 1, 2, 3) и SnCl₄. Эти лиганды обозначенные как бис(пиримидин-2-илтио)метан (ptm), 1,2-бис-(пиримидин-2-илтио)этан (pte) и 1,6-бис(пиримидин-2-илтио)гексан (pth) были использованы для получения новых комплексов.

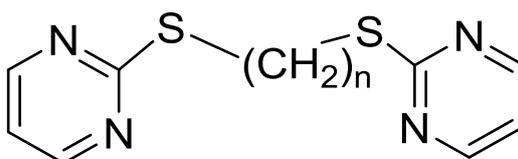


Рисунок 27 – Молекулярная структура бис-(пиримидин-2илтио)алканов, где n=1, 2, 6

Серия органических производных олова(IV) с использованием лигандов бис(пиримидин-2-илтио)метан (ptm), 1,2-бис(пиримидин-2-илтио)этан (pte) и 1,6-бис(пиримидин-2-илтио)гексан (pth) была получена в дихлорметане при комнатной температуре при соотношении 2: 1 (M/L). Соединения имеют общую формулу $[\text{Sn}_2\text{Cl}_x\text{Ph}_{8-x}\text{L}]$ ($x = 2, 4, 6, 8$; $L = \text{ptm}, \text{pte}$ и pth). Комплекс 1:1 был также получен путем реакции SnClPh_3 с pth. Оловоорганические производные характеризовались многоядерным ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn) и инфракрасной спектроскопией, гельпроникающей хроматографией (GPC), микроанализом и температурой плавления.

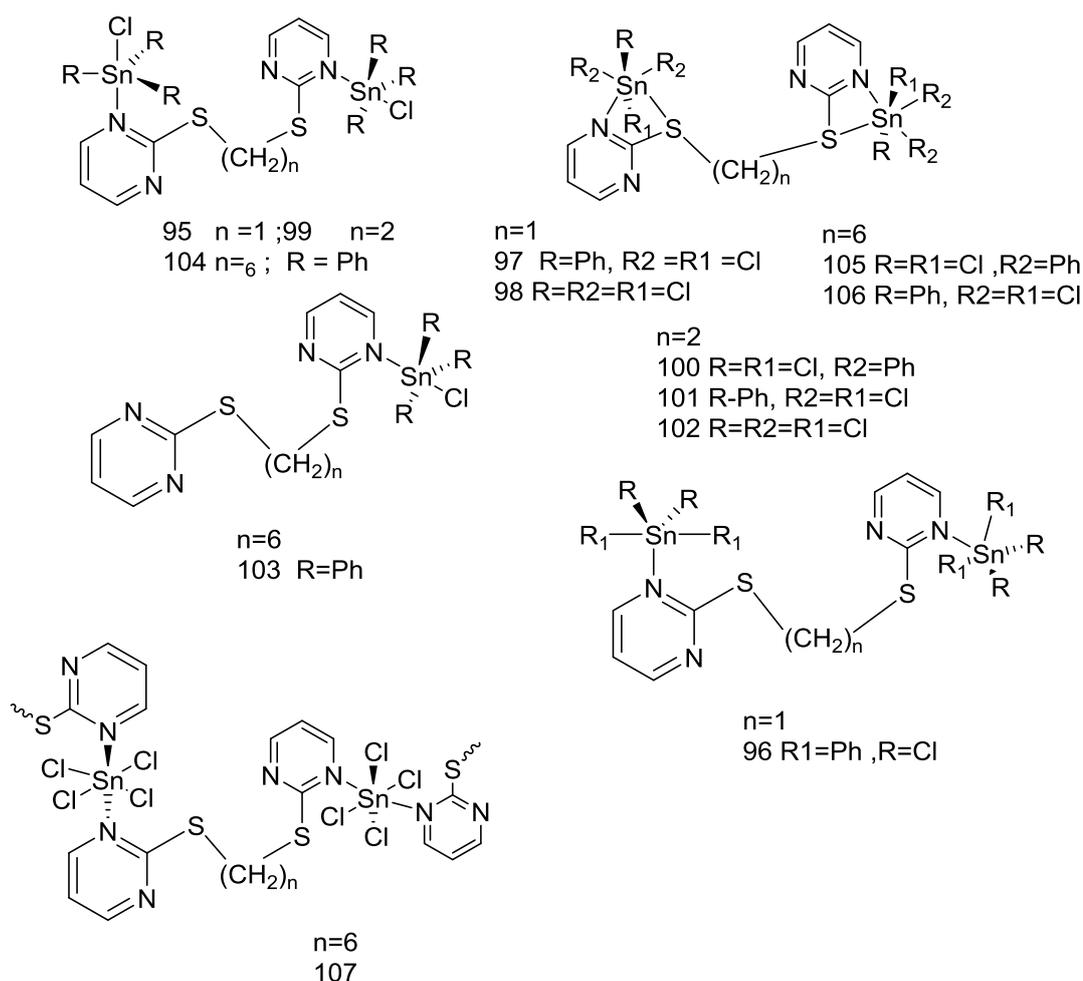


Рисунок 28 – Возможные структурные схемы олово(IV)-бис(пиримидин-2-илтио) алканов

В оловотрифенилпроизводных 95, 99, 103 и 104 атомы олова показывают искаженную тригонально-бипирамидальную конфигурацию, где лиганд является монодентатным по отношению к атому металла. В соединениях 96 – 98, 100 – 102 и 105 – 107 атомы олова имеют искаженную октаэдрическую конфигурацию. Комплексообразование реализуется между ядром олова и координирующими атомами

серы и азота. Корреляция между 1J ($^{13}\text{C} - ^{119}\text{Sn}$) и углом связи C-Sn-C указывает на образование 5-координационных соединений.

Бис(пиримидин-2-илтио)алканы растворимы в полярных органических растворителях, таких как метанол, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан, диметилформамид (ДМФ) и диметилсульфоксид (ДМСО), также как и их оловопроизводные, за исключением комплекса 101. Последний растворим только в ДМФ и ДМСО. Растворимость этих оловоорганических соединений напоминает аналоги бис(пиримидин-2-илтио)алканов [127]. Все производные бис(пиримидин-2-илтио)алканолова синтезируется в молярном соотношении 2:1, за исключением комплекса 103. Эти соединения стабильны на воздухе, за исключением комплекса 101. Хороший выход комплекса 95 был также достигнут нагреванием твердой смеси хлорида трифенилолова(IV) с бис(пиримидин-2-илтио)метаном в инертной атмосфере.

1.3.7. Металлорганические координационные полимеры

Металлорганические координационные полимеры привлекают все большее внимание не только своим структурным разнообразием, но и уникальными химическими и физическими свойствами, а также потенциальным применением в качестве оптоэлектронных, магнитных и пористых материалов [128]. Многие факторы определяют формирование металлорганического каркаса, например, такие как металл и его координирующие возможности, природа противоиона, соотношение металл–лиганд, гибкость органических строительных блоков и растворитель рекристаллизации и другие.

Свойства мостиковых лигандов, такие как конфигурация, координационная способность и количество и ориентация донорских групп в органических спейсерах, играют ключевую роль в определении структуры и геометрии полимеров. В этом отношении наиболее широко изучены жесткие линейные лиганды, которые, как правило, образуют высокомерные координационные полимеры [129]. В отличие от этого, изогнутые лиганды по-прежнему являются большой проблемой в самосборке и относительно реже используются в качестве строительных блоков для высокомерных координационных полимеров. Фактически, изогнутые и гибкие конформации склонны образовывать новые олигомеры или низкоразмерные полимеры, такие как спирали, клетки, макроциклы и другие красивые и новые супрамолекулы, в зависимости от угла связывания хелатных лигандов [130].

Однако недавние исследования дитопических лигандов, содержащих азольные доноры и тиоэфирные спейсеры, показали их перспективное использование в качестве подходящих строительных блоков в синтезе металлоорганического каркаса [131].

Несколько лет назад были разработаны лиганды, содержащие различные донорные атомы, с целью получения полимеров с новыми структурами [132]. Были изучены координационные возможности лигандов с гибкими прокладками между донорскими комплексообразующими центрами, такими как 1,4-бис((3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-метил)бензол, который, как было установлено, обеспечивает пористые и термостойкие координационные полимеры с Co, Ni, Zn и Cd [133].

Недавно был разработан мультитопический лиганд (L на рисунке 29), включающий как пиримидиновые кольца, так и тиоэфирные связи, а также его аддукты 1 : 1 с некоторыми солями серебра(I) [134].

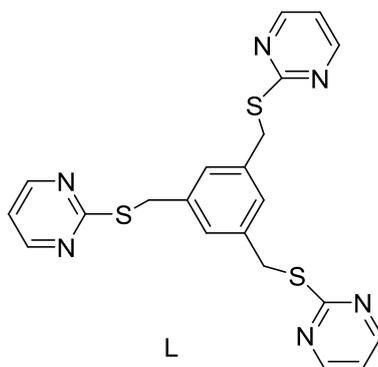
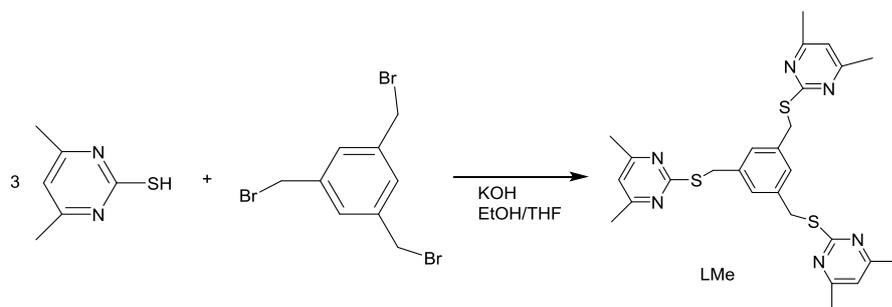


Рисунок 29 – Мультитопический лиганд

Эти аддукты серебра(I) были идентифицированы как ди- или полиядерные в твердом состоянии, и один из них также показал яркую люминесценцию при 50 К, постепенно уменьшающуюся при увеличении температуры [134]. Для дальнейшего изучения того, как способствовать образованию Ag(I) координационных полимеров путем изменения заместителя на этом типе гибких мультитопических лигандов, был получен аналогичный лиганд, несущий метильный заместитель в пиримидиновых кольцах и исследование его координирующей способности к некоторым солям серебра(I). Из реакции 4,6-диметилпиримидин-2-тиола с 1,3,5-трис(бромметил)бензолом в этаноле/ТГФ был выделен целевой продукт (рисунок 30) [135].

Рисунок 30 – Схема получения L^{Me}

Был так же синтезирован новый гибкий лиганд с метилзамещенными пиримидиновыми кольцами и тиоэфирными спейсерами и получены соответствующие аддукты серебра(I) взаимодействием 1:1 с различными солями серебра(I) AgX (где $X = NO_3^-$, BF_4^- , ClO_4^- , $CH_3SO_3^-$, $CF_3CO_2^-$ и $CF_3CF_2CF_2CO_2^-$).

Рентгеновское определение монокристаллической структуры двух новых аддуктов серебра (I) ($X = NO_3^-$ и $CF_3CO_2^-$) доказало образование координационных полимеров с ионами Ag (I), почти линейно координированными с двумя атомами азота пиримидиновых колец, используемого мультидонорного или мультитопического лиганда.

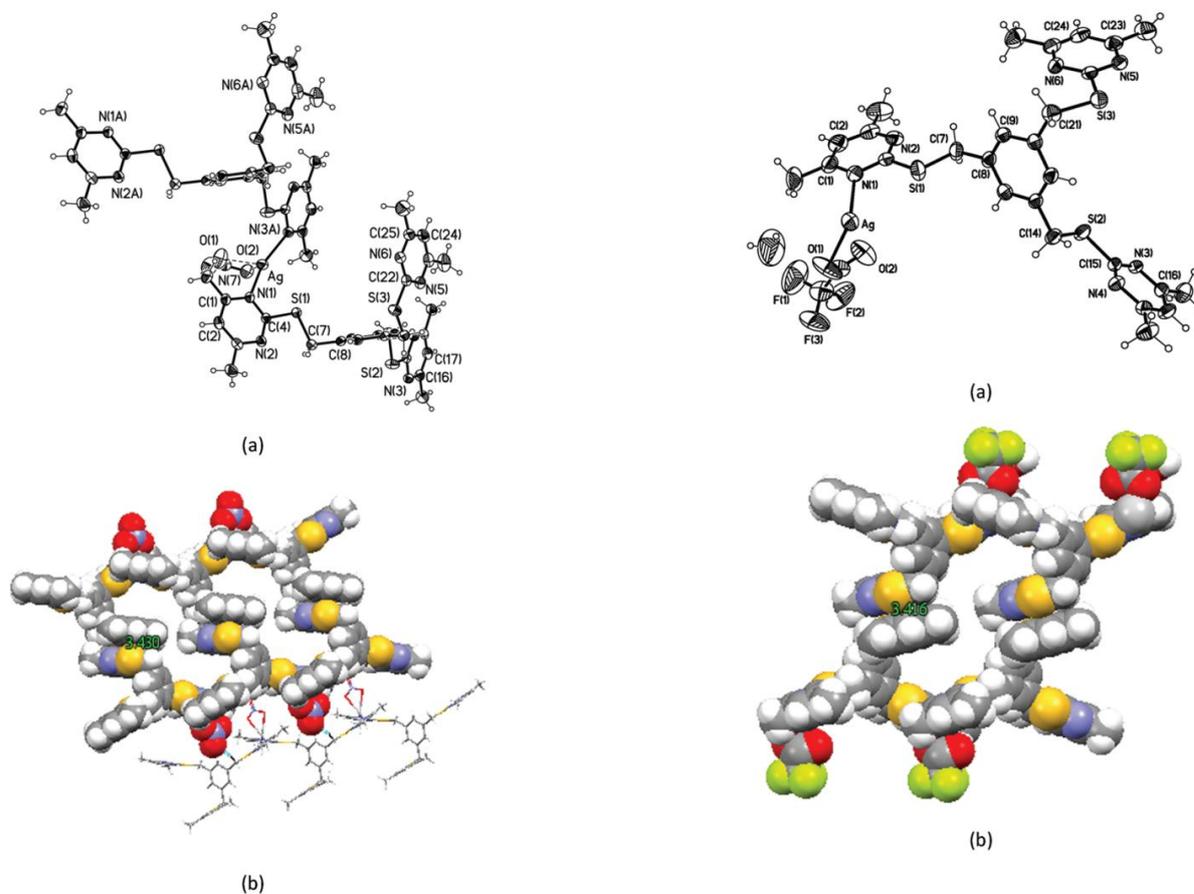


Рисунок 31 – Перспективный вид кристалла 108 с тепловыми эллипсоидами

(вероятность 40%) и схемой нумерации (a) и представлением 3D-

координационного полимера в плоскости ab с межплоскостным расстоянием между сложенными ароматическими кольцами (b)

тепловыми эллипсоидами (вероятность 40%) и схемой нумерации (a) и представлением 3D-координационного полимера в плоскости ab с межплоскостным расположением между сложенными ароматическими кольцами (b)

Рисунок 32 – Перспективный вид асимметричной единицы кристалла 109 с

Метод линейной координации показал, что новый гибкий лиганд индуцируется наличием заместителей на пиримидиновых кольцах независимо от типа соли AgX , используемой при образовании соответствующих производных серебра(I). Это наблюдение представляет собой четкое изменение по сравнению с уже опубликованной серией комплексов с незамещенными (и другими идентичными) лигандами, в которых неизменно получались двухъядерные координационные производные.

С целью объяснения такого наблюдаемого изменения были проведены вычислительные исследования. Компьютерная работа позволила предложить некоторые интерпретации наблюдаемые изменения в структуре координационного переходе от структуры двойной ядерной последовательности $[(L)AgNO_3]_2$ в полиядерную структуру, отображаемую в виде $[(LMe)AgNO_3]_n$.

Замещение двух атомов Н двумя группами CH_3 в пиримидиновых циклах приводит к большим изменениям в способе взаимодействия лигандов в их внутренней координационной сфере. Фактически, эти атомы Н порождают относительно стабилизирующее взаимодействие с атомами О лиганда NO_3^- , с последующим планарным расположением лигандов вокруг центрального металла и расположением лигандных цепей, которое подходит для образования динуклеарных комплексов. Вычислительная оценка коротких контактных энергий в кристалле 108 выявила общее ослабление межмолекулярных взаимодействий.

1.4. Селеногидантоины и их производные

1.4.1. Селен

Селен – неметалл, который играет структурную и ферментативную роль. Селен влияет на ряд эндокринных процессов; добавление селена в последнее время продемонстрировало некоторые важные фармакологические вмешательства, особенно в химиотерапии рака.

Селен (Se) - это микроэлемент, который необходим для здоровья человека. Селен в форме селенопротеинов выполняет различные функции в нормальном состоянии здоровья и обмене веществ [136]. В частности, глутатионпероксидаза (G-Px), селенопротеин,

обладает антиоксидантной активностью, которая защищает от активных форм кислорода и азота. Йодтирониндейодиназы, которые преобразуют неактивный тироксин (Т4) в активный гормон щитовидной железы, трийодтиронин (Т3), зависят от селена [137]. Селен играет важную роль в функционировании иммунной системы и прогрессировании ВИЧ до СПИДа. Дефицит селена связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, бесплодием, миодегенеративными заболеваниями и снижением когнитивных функций. В настоящее время изучается роль селена в лечении рака. За 200 лет, прошедших с момента его открытия в 1817 году, роль селена в здоровье человека изменилась. Ранее оклеветанный как канцероген, он теперь понимается как жизненно важное питательное вещество, хотя и с низким уровнем от терапевтического до токсичного [138].

Селен присутствует в растительной пище в органической форме в виде селенометионина, который обладает 90% биодоступностью. Неорганические формы, такие как селенат и селенит, используются в дополнительных формах и также обладают высокой биодоступностью [139].

1.4.2. Методы образования связей C–Se

В исследовании [140] была разработана привлекательная стратегия образования связей C–Se с помощью поперечной связи типа Ульмана, стимулируемой медью (I). Широкий спектр арилйодидов реагирует с различными дизамещенными 2-селеногидантоинами в мягких условиях и обеспечивает получение сеарилированных имидазолов с умеренными и высокими выходами.

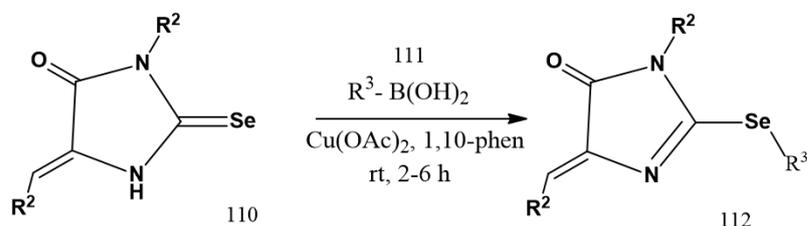
Классическая реакция Ульмана–Голдберга [141-144] – это не просто первая обнаруженная реакция перекрестного соединения; она была и разрабатывается для широкого спектра применений, включая синтезы натуральных продуктов и кандидатов на лекарственные препараты [145-147]. В то время как катализируемая медью связь хорошо разработана для C–C [148-152], C–N [148,149,152,153], C–O, [148,152,154,155], C–P, [152,156], C–Hal [149,152], и C–S [152,157-159], мало работы по связям C–Se, и почти единственными используемыми реагентами являются диарилдиселениды [152,160-167].

Молекулы, содержащие селен, привлекают все большее внимание [168,169], также в поисках новых цитотоксических противоопухолевых агентов [170,171]; таким образом, необходимы новые синтетические методологии для достижения большего разнообразия такого рода соединений.

Была расширена реакция Чана–Эванса–Лама до связей C–Se, связав 2-селеногидантоины 110 с арилбороновыми кислотами [172], которые часто работают в

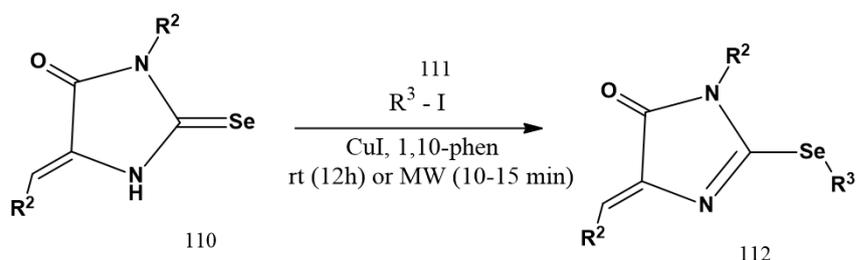
мягких условиях с хорошими выходами (рисунок 33), но в меньшей степени для борных кислот, содержащих группы, удерживающие электроны, и не подходит для гетероарилбороновых кислот и 5-алкилидин-3-замещенных-2-селеногидантоинов класс перспективных мишеней.

Реакция Чана–Эванса–Лама



R^1 – алкил, арил
 R^2, R^3 – арил

Реакция Ульмана



R^1, R^2 – алкил, арил
 R^3 – арил, гетероарил

Рисунок 33 – Две методики синтеза гидантоина, связанного с Se

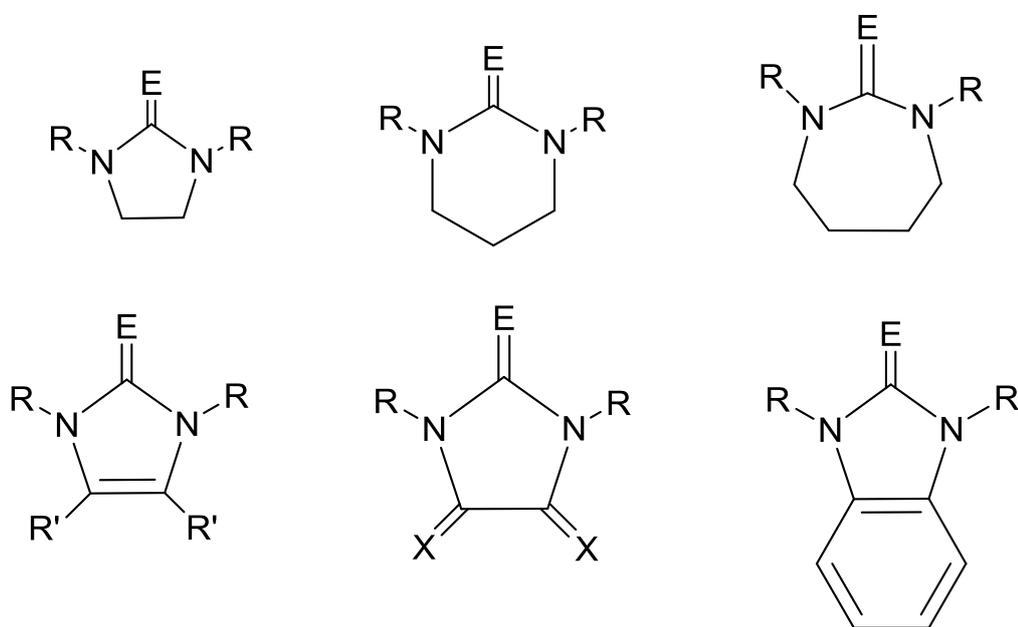
Здесь решали эту проблему с помощью дополнительного подхода, используя перекрестное соединение арил- и гетероарилйодидов типа Ульмана. Расширенный таким образом спектр продуктов 111 и 112 ожидает дальнейшего тестирования на противоопухолевую и другую биологическую активность.

Эти арилированные представители семейства гидантоинов менее изучены, чем их аналоги S и O, но перспективны в качестве биологически активных синтетических мишеней. Здесь мы разработали новый процесс перекрестного соединения типа Ульмана, который дополняет методологию типа Чана-Эванса-Лама [172, 173], тем самым прокладывая путь к разнообразному спектру селенорганических соединений. Изолированные выходы варьируются от 50 до 94 % для 43 веществ 112 с толерантностью как к электроноотводящим, так и к донорским группам. Все они были протестированы на цитотоксичность с многообещающими результатами. Вычислительные исследования механизма реакции показывают, что он относится к типу окислительного

присоединения/восстановительного устранения, и дают надежду на поиск условий, при которых эта реакция может стать замкнутым каталитическим циклом.

1.4.3. Селеносодержащие, теллурсодержащие и палладийсодержащие соединения

Селен - и теллурсодержащие аналоги мочевины и ее N-замещенных производных в последние десятилетия получают все большее внимание. Эти тяжелые халькогеномочевины (HCUs) были исследованы во многих областях от фундаментальной структурной и координационной химии до применения в материаловедении [174], медицине [175] и биохимии [176].



$E = \text{Se, Te}$

$R =$ алкил, арил; $R' = \text{H, Me, Cl}$; $X = \text{O, NR, CR}_2$

Рисунок 34 – Основные HCU соединения с одной $\text{C} = \text{E}$ функциональной группой

Химия мочевины и тиомочевины хорошо развита, так же, как и HCUs с меньшим количеством замещения. Существует множество исследований с участием ациклических HCUs, такие как N, N-диметилселеномочевина, или те, которые являются циклическими, но содержащими NH-заместители (например, 2-селено-имидазолидин).

Следует отметить, что в литературе существует несколько названий этого класса соединений, при этом ни один конкретный термин не является общепринятым. Популярными примерами включают халькон (селон или селенон, теллон или теллурон) и халькогеномочевину (селеномочевину, теллуromочевину).

Циклические HCU с селеном и теллуром доступны по ряду надежных синтетических путей, основанных на хорошо изученной химии NHCs. Их можно конструировать с различными гетероциклическими ядрами и органическими заместителями на азоте.

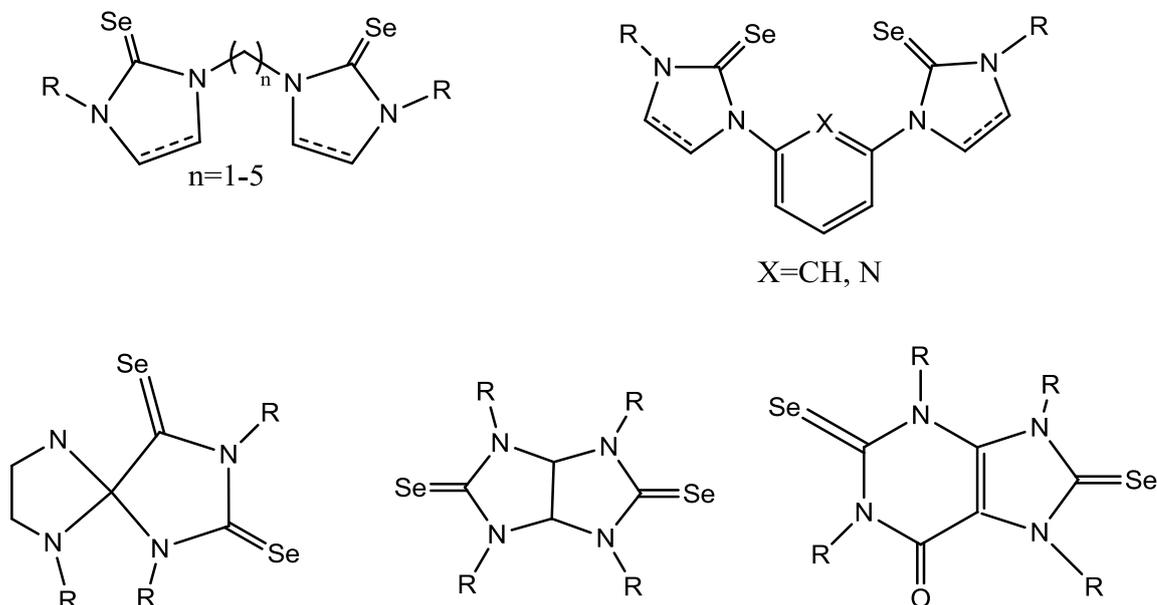


Рисунок 35 – HCU соединения с множественными $C = E$ функциональными группами

Координационная химия HCUs показывает предпочтение более мягким металлам, особенно металлам d-блока. Остается много металлов, для которых комплексы HCU не известны. Кристаллографические исследования металлокомплексов s-блока и f-блока полностью отсутствуют. Производные теллура едва представлены в кристаллографических исследованиях координационной химии с единственным сообщенным примером. Эта скудость данных вполне объяснима, учитывая более низкую растворимость теллурамочевин по сравнению с селеномочевинами и их более низкую химическую стабильность. Однако, это представляет большую возможность для будущих исследований этих соединений. Возможно, координационная химия как селено-, так и теллурамочевин может быть значительно расширена с помощью многофункциональных гибридных лигандов (т.е. хелатируя лиганды бидентата или тридентата) отличающиеся сильными донорами как фосфины или карбены, увеличивая ряд доступных стабилизированных комплексов металла. Проблемы растворимости теллурамочевины могут быть устранены путем установки липофильных заместителей на азот. Более низкая химическая стабильность связи $C=Te$ может быть использована при создании новых неинвазивных лигандов, которые могут переносить теллур в халькофильные соединения.

Например, недавно было показано, что реакция 1,3-диизопропилимидазолтеллона с прекурсором Mn^0 дает продукты внедрения, в которых кластеры $(MnTe)_n$ образуют кубановые и дикубановые мотивы, лигированные оставшимся фрагментом NHC [177]. Этот тип химии имеет потенциал для генерации других новых кластеров халькогенидов металлов.

В целом, химия циклических HCUs остается очень активной, и многие недавние исследования разрабатывают новые аспекты синтетической и структурной химии этих лигандов и их результирующих комплексов металлов [178]. Учитывая эти темпы, будущее выглядит весьма перспективным для открытия новых типов структур и исследования реакционной способности.

В работе [179] были изучены селеносодержащие и палладийсодержащие соединения, селено-гидантоин *цис*-7а-этил-5-метил-5-фенилселанилметил-тетрагидро-пироло[1,2-с]имидазол-1,3-дион (Hid-Se) и комплекс палладия(II), *транс*-бис-(*цис*-7а-этил-5-метил-5-фенилселанилметил-тетрагидро-пироло[1,2-с]имидазол-1,3-дионато)-палладий(II) хлорид $((Hid-Se)_2Pd)$. Исследовали биологические эффекты бициклического соединения на человеческих клетках рака толстой кишки HCT-116 и груди MDA-MB-231. По отдельности селеносодержащие и палладийсодержащие соединения оказывают многофункциональное действие на клетки. В то время как селеносодержащие соединения обычно обладают антиоксидантными свойствами, палладий(II)-содержащие вещества проявляют цитостатические и прооксидантные свойства.

Синтез лиганда, селено-производного бициклического соединения гидантоин (*цис*-7а-этил-5-метил-5-фенилселанилметилтетрагидро)-пирроло[1,2-с]имидазол-1,3-дион; Hid-Se), показан на схеме (рисунок 36). В реакции лиганда с $PdCl_2$, получен комплекс со стехиометрией $[PdCl_2(\text{лиганд})_2]$.

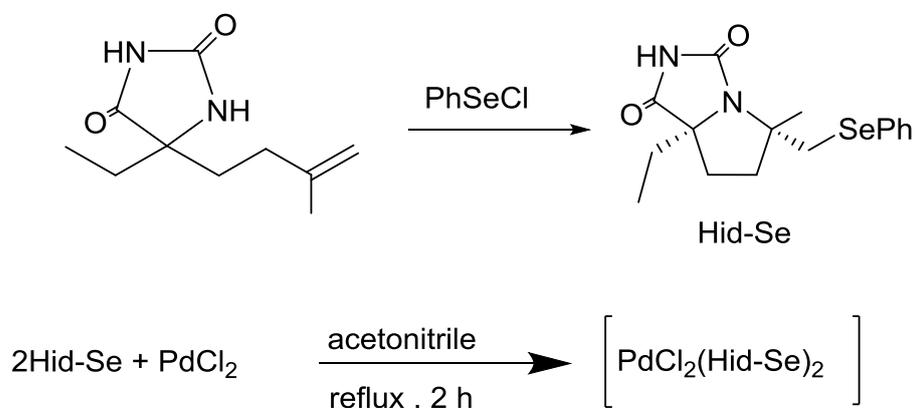


Рисунок 36 – Схема синтеза *цис*-7а-этил-5-метил-5-фенилселанилметил-тетрагидро-пироло[1,2-с]имидазол-1,3-диона и *транс*-бис-(*цис*-7а-этил-5-метил-5-

фенилселанилметил-тетрагидро-пироло[1,2-с]имидазол-1,3-дионато)- палладий(II)
хлорида

Комплексы Hid-Se и $(\text{Hid-Se})_2\text{Pd}$ показали прооксидативный и цитотоксический характер. Во всех проведенных экспериментах $(\text{Hid-Se})_2\text{Pd}$ оказался более активным, т. е. это вещество оказало больший эффект, демонстрируя прооксидантность, цитотоксичность и влияние на перевиваемость клеток. Hid-Se и $(\text{Hid-Se})_2\text{Pd}$ увеличили миграцию HCT-116 клеток, также очень важной особенностью этих веществ является то, что они оказываются мощными потенциальными ингибиторами метастатических клеток MDA-MB-231.

В работе [180] серия тетрадентатциклометаллированных комплексов платины (II) (Pt1, Pt2 и Pt3) на основе 2-фенилбензимидазола- содержащих лигандов была получена. Исследованы их фотофизические свойства с помощью абсорбционной и эмиссионной спектроскопии, а также расчетов теории функционала плотности.

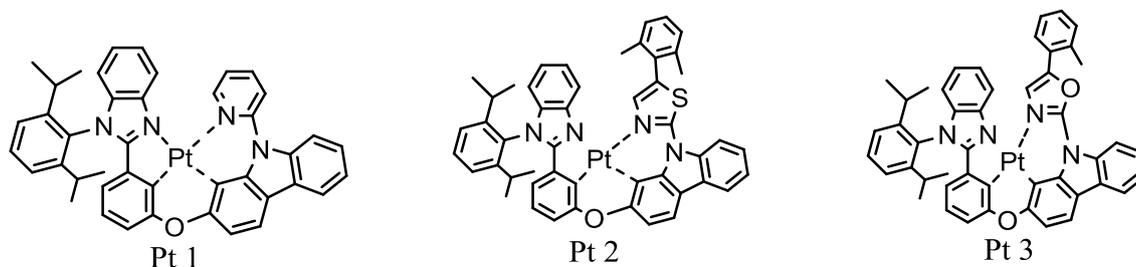


Рисунок 37 – Молекулярные структуры комплексов Pt(II)

Из-за робастности их координации интегрированных систем, эти комплексы Pt (II) показали превосходные термальные стабильности с температурами разложения выше 400°C . Функционализирован мотив 2-фенилбензимидазола с арильной группой, который обеспечивает близкие межмолекулярные взаимодействия, что приводит к постоянным константам CIE при различных коэффициентах допинга. Эффект замены координирующей пиридиновой группы тиазола и оксазола влияет на их фотофизические свойства, электрохимическое поведение и электролюминесцентный выход.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллического Pt1 показал слабые внутримолекулярные взаимодействия, в частности незначительное взаимодействие Pt Pt, в твердом состоянии, которое соответствовало электролюминесцентным свойствам при высоком уровне допинга.

Среди трех комплексов Pt (II), соединение Pt1 на основе пиридина показало самую высокую электролюминесценцию с максимальным CE, PE, и EQE 78.5 cd A^{-1} , 66.4 lmW^{-1} , и 22.3%, соответственно.

2. Обсуждение результатов

2.1. Синтез производных 2-тиогидантоинов

Тиогидантоины, имеющие в своём составе несколько электроно-донорных центров, тем не менее, представляют собой ододентантные лиганды в реакциях комплексообразования и нуждаются в химической модификации – переводу в производные с дополнительным количеством донорных центров. Нумерация атомов цикла тиогидантоина приведена ниже:

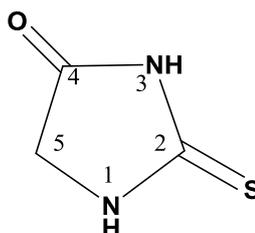
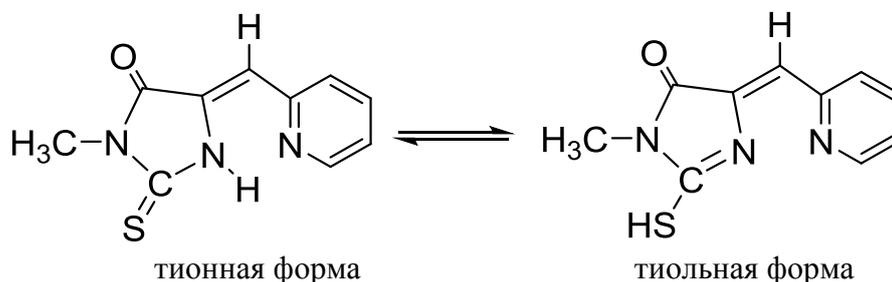


Рисунок 1 – Формула тиогидантоина с нумерацией атомов цикла

2.1.1. Синтез 2-тиогидантоинов с алкильными и арильными заместителями в положении 3

Исходные для модификации по положениям 3 и 5 лиганды для последующих реакций комплексообразования и исследований биологической активности получались нами на основе тиогидантоинов классическим методом реакцией 5-арилметилена-замещенных 2-тиогидантоинов с дополнительными донорными атомами посредством альдольно-кетоново конденсации в щелочной среде (2% KOH в спирте). 2-Тиогидантоины содержат тиоамидную связь и предрасположены к тион-тиольной таутомерии $\text{NH-C=S} \rightleftharpoons \text{N=C-SH}$ [181]:



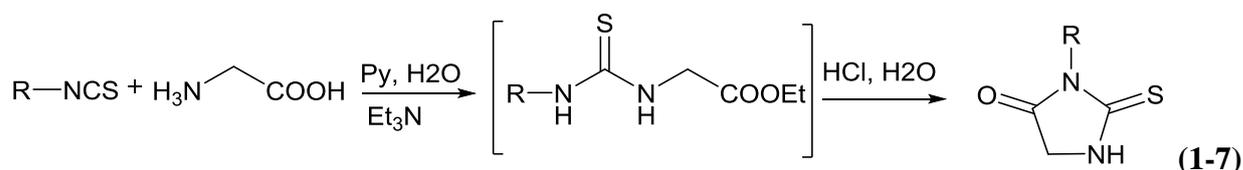
Из этого следует, что атом азота или атом серы, или одновременно два атома азота и серы, в зависимости от таутомера, могут координировать атом металла. Необходимо отметить различную способность к комплексообразованию атомов азота и серы в тионной и тиольных таутомерных формах.

В тионной форме НЭП атома азота находится в сопряжении с кратной C=S-связи и недоступна к образованию ДА-связи при комплексообразовании, в отличие от тиольной

формы, в которой НЭП атома азота находится в плоскости цикла и является ортогональной пи-системе.

Соединения этого типа синтезируют преимущественно реакцией алкил- или арилизоцианатов с глицином в смеси пиридин-вода в присутствии триэтиламина. Отметим, что описанный ранее классический метод синтеза тиогидантоинов предусматривал использование в качестве основания гидроксида натрия. Преимущества используемой нами модификации носят преимущественно препаративный характер, заключающийся в образовании более удобных для отделения осадков по сравнению с хлоридом натрия, который образует в условиях реакции очень мелкие кристаллы, затрудняющие процесс фильтрации, что позволяет упростить экспериментальную процедуру на стадии фильтрации и немного повысить выход изолированного продукта.

Сначала были синтезированы замещенные тиомочевины, которые затем циклизовали в целевые продукты добавлением соляной кислоты (рисунок 2):



№	Заместитель	Выход, %
1	R = метил	61
2	R = аллил	73
3	R = циклопропил	70
4	R = фенил	84
5	R = бензил	91
6	R = 4-метоксифенил	87
7	R = 3-хлорфенил	75

Рисунок 2 – Схема синтеза 2-тиогидантоинов (1-7) с алкильными и арильными заместителями в положении 3

Всего было синтезировано 7 производных с различными заместителями в третьем положении цикла. Как следует из схемы, были использованы как алкильные, циклопропильные и бензильные производные, так и замещенные фенильные, находящиеся в сопряжении с амидным атомом азота и влияющие на электронную структуру тиогидантоинового цикла, что найдет своё отражение в их химическом поведении в реакциях конденсации и комплексообразования.

Отметим, что описанный ранее классический метод синтеза тиогидантоинов предусматривал использование в качестве основания гидроксида натрия [182].

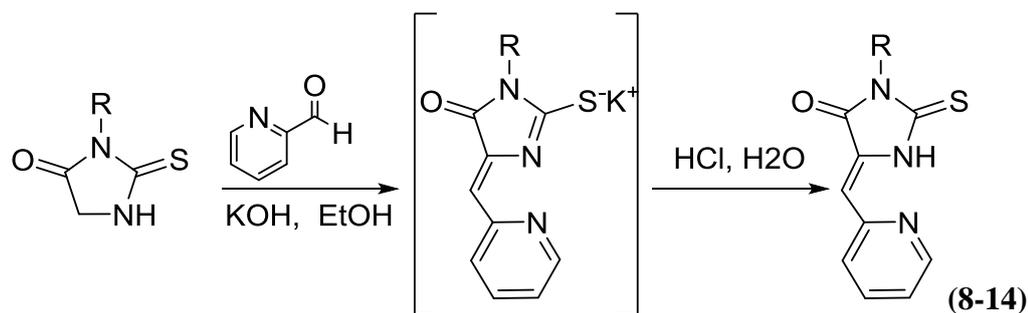
Все полученные 2-тиогидантоины были охарактеризованы данными ЯМР ^1H и ИК спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа, и, в свою очередь, были использованы для введения второго донорного центра в виде атома азота пиридина реакцией конденсации по активным метиленовым протонам положения 5-тиогидантоинового цикла.

2.1.2. Синтез 3-замещенных 5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиогидантоинов

Классический метод получения 5-арилметилен-замещенных 2-тиогидантоинов с дополнительными донорными атомами – альдольно-кетоновая конденсация в щелочной среде (2% KOH в спирте). В результате происходит добавление заместителя в пятое положение имидазолонного цикла.

Наличие в каркасе синтезируемых молекул двух атомов азота также позволяет использовать полученные соединения в качестве связывающих линкеров (компоновщиков) для получения новых координационных молекул и полимеров.

С помощью этого метода были получены производные, содержащие 5-(2-пиридил)метиленовый заместитель, с дополнительным донорным атомом азота, который может обеспечить при соответствующей ориентации образование прочного хелатного координационного соединения с различными металлами, в первую очередь – биогенными. Для получения 5-Z-пиридилметилен-3-алкил- и 3-арил-2-тиогидантоинов в реакцию конденсации с 2-пиридинкарбальдегидом были введены соответствующие 2-тиогидантоины **1-7**. Промежуточно образующаяся калиевая соль превращается в соответствующее тионное производное **8-14** действием соляной кислоты с высокими выходами от 67 до 92% (рисунок 3):



№	Радикал	Выход, %
8	R = метил	83
9	R = аллил	75
10	R = циклопропил	67
11	R = фенил	92
12	R = бензил	89
13	R = 4-метоксифенил	72
14	R = 3-хлорфенил	82

Рисунок 3 – Схемка получения 5-Z-пиридилметилензамещенных 2-тиогидантоинов **8-14**

Строение всех выделенных соединений подтверждено данными физико-химических исследований, приведенных в экспериментальной части, состав некоторых – элементарным анализом и масс-спектрометрией.

В данном разделе мы считаем необходимым обсудить некоторые детали ИК-спектра выделенных соединений на примере фенилзамещенного пиридилметиленамещенного тиогидантоина **11**, спектр которого приведен на рисунке 4, а отнесение частот приведено в таблице 1.

Целесообразность такого подхода инициирована идеей исследования изменений электронной системы цикла, а соответственно и атомов, его образующих, в том числе донорных центров, определяющих прочность связей образующихся комплексов. Такой подход оправдал себя, так как удалось выявить отдельные тонкие детали строения лигандов, ускользающие при исследовании этих систем другими физико-химическими методами, в частности, ЯМР-спектроскопией. Для решения этой задачи было проведено отнесение практически всех полос в ИК спектрах. Отнесение полос было подтверждено квантово-химическими расчетами спектров соединений с предварительной оптимизацией геометрии программным комплексом “ORCA”.

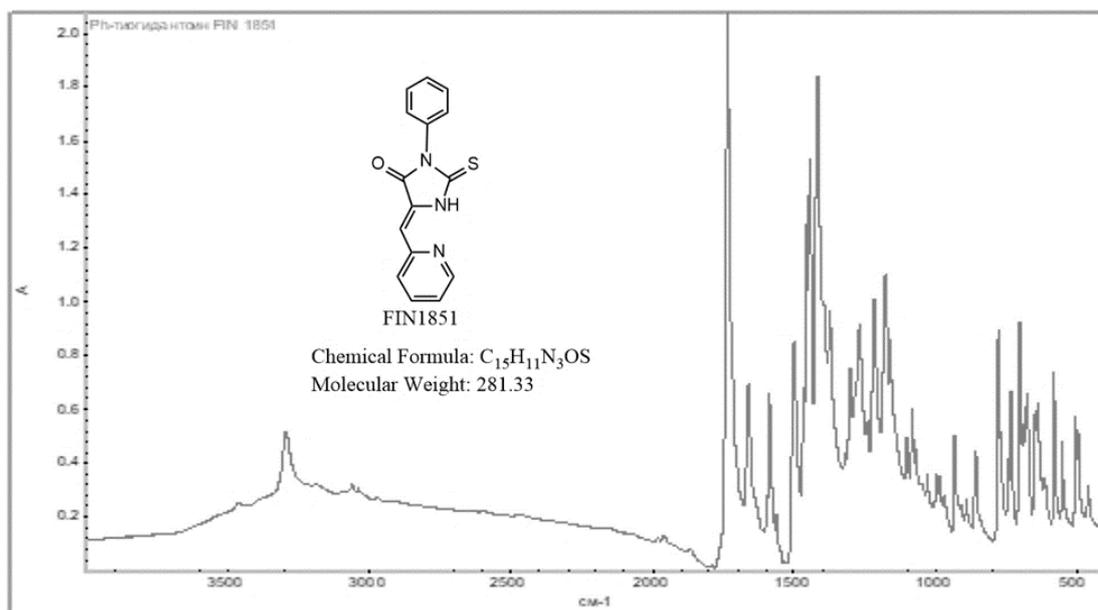


Рисунок 4 – ИК-спектр 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилена)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она **11**

Выявлены характеристические частоты, сохраняющие своё значение при переходе от одного соединения к другому, в том числе при переходе свободного лиганда в комплекс, которые в дальнейшем использовались для описания спектров и подтверждения структур как лигандов, так и комплексных соединений, что особенно важно для последних вследствие отсутствия спектров ядерного магнитного резонанса из-за наличия

парамагнитных атомов металлов в комплексах, или из-за малой растворимости комплексов.

Таким образом проведенное отнесение практически всех полос поглощения в спектрах ключевых соединений, сделанное нами впервые, использовалось в ходе всего исследования.

Таблица 1 – Данные ИК-спектра (FTIR) (KBr, см^{-1}) и отнесение полос к отдельным типам колебаний в тиогидантоине **11**

№	Волновые числа, см^{-1}	Типы колебаний, интенсивность	Комментарии
1	3294	$\nu_{\text{N-H}}$, ассоциированное	3460-3420 свободная 3330-3070 ассоциированная 3175-3070 – лактамы, ассоциированная
2	3070, оч. сл.	$\nu_{\text{C-H}}$ в пиридине	3080-3030 в бензолах. Обычно несколько либо слабых, либо переменной интенсивности полос
3	3033, оч. сл.	$\nu_{\text{C-H}}$ ср. в RRC=CHR	Обычно 3040-3010
4	2988, оч. сл.	$\nu_{\text{C-H}}$ в замещенном пиридине	
5	2967, оч. сл.		Обычно для CH_3 2975-2950 (3,36-3,39) 2885-2860
6	1735, оч. сил. 1723 плечо	$\nu(\text{C=O})$; непонятное смещение в сторону высоких частот	Обычно 1660-1690 см^{-1} в амидах. Положение полосы очень чувствительно к заместителям у атома азота цикла и алкилированию атома серы.
7	1661/1662, ср.	$\nu_{\text{C=C}}$ в RRC=CHPуг, сопряжение привело к понижению частоты незначительно	Обычно 1675-1665 Тризамещение при двойной связи C=C, сопряженная с C=O, 1660-1580. Частота характеристична, мало зависит от заместителей
8	1587, ср.	Составная частота: частота колебания C-C-связей и углы колебаний C-C-H-связей в пиридиновом кольце	Колебания никотинамида на частоте 1573 см^{-1} соответствуют колебаниям пиридина на частоте 1572 см^{-1} . С такой частотой меняются длины C-C-связей и углы колебаний C-C-H-связей в пиридиновом кольце.
9	1500/1505 ср.	ν 1510-1480 колебания кольца	1570-1515 Полоса Амид II (составные частоты деформационных колебаний NH и колебаний C-N).
10	1464, пл. 1453, сл. 1446, ср.	V_{as} (C-N-C), τ (NH)	V_{as} (C-N-C), τ (NH) 1460 – тиомочевина,
11	1418	V_{as} (C-N-C), τ (NH)	1420 – полоса V_{as} (C-N-C), τ (NH) в диметиллтиомочевине
12	1392/1394	(III- амидная полоса)	V (C=S) (III- амидная полоса)
13	1375/0	V (C=S)	V (C=S) в мочевилах от 1350 до 1400. Замещение понижает частоту
14	1300	Не отнесено	Это колебание присутствует во всех остальных замещенных тиогидантоинах
15	1266,6		1400-1100 Сильная полоса в тиомочевинах
16	1216	ν^{as} C-N-S + деформационные колебания углов N-C-H- и C-C-H-связей в пиридиновом кольце	Валентное асимметричное колебание C-N в тиомочевинах, в том числе метиллтиомочевине, а так же колебания 1230 см^{-1} в спектре никотинамида соответствует частоте колебаний 1226 см^{-1} в спектре пиридина и связано с изменением углов N-C-H- и C-C-H-связей в пиридиновом кольце

Продолжение таблицы 1

№	Волновые числа, см ⁻¹	Типы колебаний, интенсивность	Комментарии
17	1179	Не отнесено. Вероятно колебания связаны с пиридином	колебания на частоте 1199 см ⁻¹ у никотинамида и колебания на частоте 1216 см ⁻¹ у пиридина
18	1159	вверные колебания С-С-Н-связей в пиридиновом кольце	Частота вверных колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце 1153 см ⁻¹ у никотинамида и 1147 см ⁻¹ у пиридина
19	1100	δ N-H	
20	1082, 1075	δC-H ср. или νC-N	
21	1029 1000/0	ν ^s C-N	Валентное симметричное колебание C-N в тиомочевинах. Высокая степень характеристичности
22	984	Плоскостные деформационные колебания δ C-H	Обычно в области 1000-960. Прослеживается постоянство полосы поглощения, что позволяет её приписать пиридину
23	932	Деформационные колебания ρC-H-связей относительно плоскости пиридинового кольца	В никотинамиде и пиридине наблюдаются колебания, точно совпадающие по частоте (702 см ⁻¹ , 937 см ⁻¹).
24	899	Не отнесено	
25	889	Вне плоскостные деформационные колебания δ C-H в 1,2,4- замещ.	860-800 (11,63-12,50) 900-860 (11,11-11,63)
26	860/870	Вне плоскостного деформационного колебания δ C-H в 1,2,4- замещ.	860-800 (11,63-12,50) 900-860 (11,11-11,63)
27	0/803	δCH неплоское в RRC=CHPуг	Обычно 850-790. Тризамещение при двойной связи, слабая полоса.
28	777.7 775 плечо	Вне плоскостные вверные колебания N-H	Внеплоскостные вверные колебания N-H дают широкую полосу 800-700 см-1
29	732	Не отнесено	Положение постоянно и в других производных. 730 в диметилoltiомочевине
30	702	Деформационные колебания ρC-H- связей относительно плоскости пиридинового кольца	В никотинамиде и пиридине наблюдаются колебания, практически совпадающие по частоте (702 см ⁻¹ , 937 см ⁻¹).
31	686	Не отнесено	
33	670/	Не отнесено	
34	642 582.0	Не отнесено	
35	552 506 500.0	δN-C=S	Частота деформационного колебания δ _{N-C=S} сильно зависит от остальных заместителей

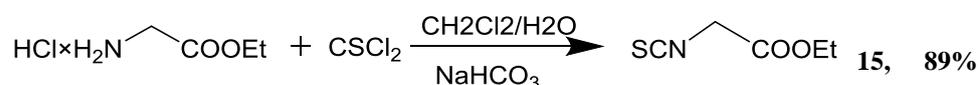
Приведенный выше метод получения 5-Z-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов не является легкодоступным, так как ограничена доступность исходных изотиоцианатов и на первой стадии синтеза необходимо кипячение с соляной кислотой, из-за этого становится сложно ввести кислотнo-чувствительные функциональные группы в третье положение тиогидантоинового цикла.

Альтернативный метод синтеза 5-Z-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов заключается в разработанной в научной группе проф. Е.К. Белоглазкиной (МГУ им.

М.В.Ломоносова) one-pot процедуре конденсации с альдегидом не 2-тиогидантоинов, а их синтетических предшественников – тиомочевин.

Данный подход значительно снижает время синтеза по сравнению с классическим подходом, упрощает проведение реакции, а также открывает путь к синтезу 5-Z-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов, содержащих в третьем положении тиогидантоинового цикла кислоточувствительные функциональные группировки. Также, данный подход позволяет заменить труднодоступные изотиоцианаты на коммерчески доступные амины.

Тиомочевины могут быть получены с высоким выходом путем взаимодействия амина с изотиоцианатоэтилацетатом. Исходный изотиоцианатоэтилацетат **15** был получен по реакции гидрохлорида этилового эфира глицина с тиофосгеном:



Как было отмечено во введении, одной из целей данной работы является синтез лигандов, содержащих векторные фрагменты, отвечающие за направленную доставку препаратов к опухолевым тканям. Было предложено вводить векторные фрагменты в 3-е положение тиогидантоинового цикла, а в качестве метода их введения использовать препаративно удобную click-реакцию между азидом и алкином. Для этой цели, используя модифицированную методику синтеза, нами были получены несколько 5 (Z)-пиридилметилзамещенных-2-тиогидантоинов **16–22**, содержащие в третьем положении тиогидантоинового цикла алкилазидные и пропаргильные фрагменты (рисунок 5):

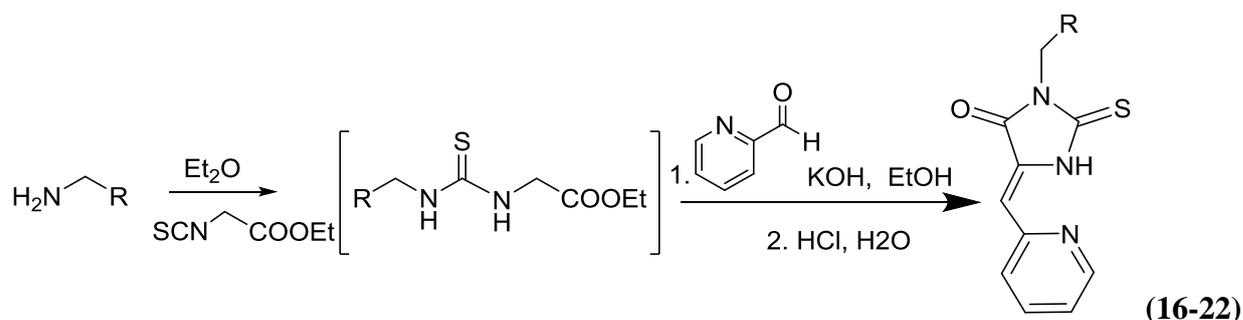
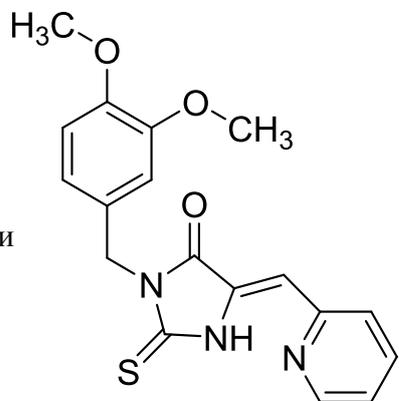


Рисунок 5 – Схема получения 5-Z-пиридилметилзамещенных 3-бензил-2-тиогидантоинов **16-22** из соответствующих тиомочевин

№	Радикал	Выход, %
16	R = 3-бромфенил	77
17	R = 4-хлорфенил,	81
18	R = 2-бромфенил,	54
19	R = 2-фторфенил,	75
20	R = 2,5-диметоксибензил,	51
21	R = 3,4-диметоксибензил	55
22	R = CH ₂ N ₃ ,	64

Строение всех выделенных соединений подтверждено данными физико-химических исследований, приведенных в экспериментальной части, состав некоторых – элементарным анализом и масс-спектрометрией.

Как следует из схемы (рисунок 5), в данной работе нами проведён синтез новых



производных бензильного типа, имеющего в качестве заместителя 3,4-диметокси и 2,5-диметоксибензильные радикалы, присутствующие во многих природных соединениях, в первую очередь, в агликонах флавоноидов непредельных карбоновых кислот, а также гуматах.

Особенностью ароматических производных тиогидантоинов было отклонение от плоскости арильного фрагмента и отсутствие сопряжения между бензольным кольцом и тиогидантоиновым циклом в кристалле. Ориентация арильного фрагмента в растворе не исследовалась. В данном случае, как в кристалле, так и в растворе заведомо отсутствует сопряжение, меняющее электронную структуру тиогидантоина.

С точки зрения строения подобного типа соединений удивительной является частота валентного колебания дизамещенной амидной группы. Вместо обычного значения в 1660 см^{-1} , в большинстве соединений наблюдается очень интенсивная полоса при 1750 см^{-1} , природа которой остаётся неясной до сих пор. Поэтому представлялось интересным попытаться получить дополнительную информацию об электронной структуре таких соединений и внести предположение о факторах, способствующих увеличению частоты валентного колебания карбонильной группы.

На рисунках 6-10 приведены ЯМР и ИК-спектры полученного соединения 21.

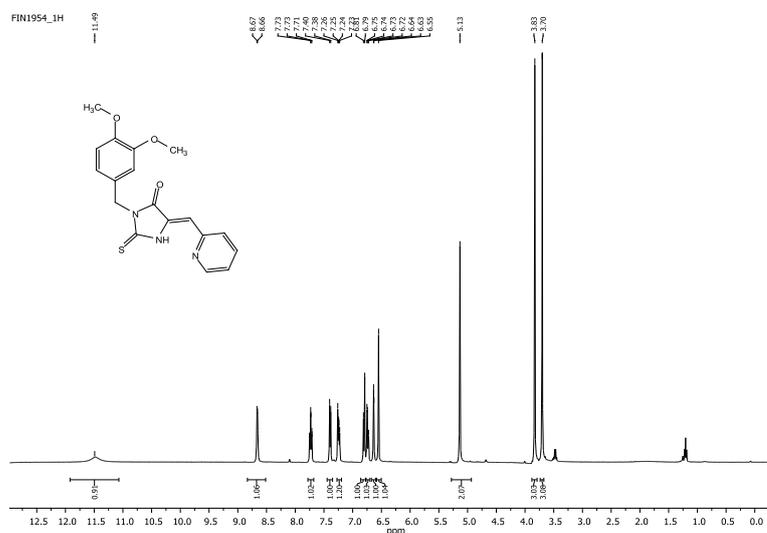
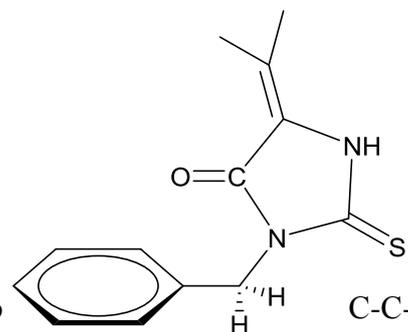


Рисунок 6 – ЯМР ^1H спектр тиогидантоина 21

Сигналы амидного протона в низком поле при 11.49 м.д. свидетельствует об образовании достаточно прочной внутримолекулярной водородной связи, что согласуется и с ИК-спектрами соединений: полоса валентных колебаний $\nu(\text{N-H}) < 3250 \text{ см}^{-1}$.

Эквивалентность метиленовых протонов свидетельствует о симметричной ориентации фенильного кольца относительно указанных протонов, как на рисунке. Любая другая ориентация приведет к неэквивалентной анизотропии кольца и разным химсдвигам из-за заторможенного вращения фенильного кольца относительно связи в соединениях **20-21**.



Эта особенность структуры тиогидантоина отмечена нами впервые. Так же впервые нами отмечена перпендикулярная ориентация бензольного и тиогидантоинового циклов в растворе.

Нами так же проведено отнесение сигналов и КССВ протонов ароматических систем ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.13 (s, 2H, CH_2), 6.55 (s, 1H, CH), 6.63 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.74 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.80 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, $J = 7.8, 5.5$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.39 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.5$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.66 (d, $J = 4.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 11.49 (s, 1H, NH). (рисунок 6). Синглет при 6.79 м.д. относится протону H_3 бензольного кольца. Протоны H_1 и H_2 имеют сигналы в виде дублетов при 8.665 м.д. и 6.63 м.д. с $^3J_{\text{HH}} = 3$ Гц. Протоны H_5 и H_6 должны резонировать в виде дублета дублетов и такие сигналы присутствуют при 6.74 и 7.24 м.д., соответственно, с константами $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 8.4$ Гц и $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 2.8$ Гц и $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 7.8$ и 5.5 Гц.

Ещё одна особенность – это положение химсдвига протона при кратной связи, попадающего в диапазон ароматических протонов (6.55 м.д.), что свидетельствует о цис-ориентации заместителей относительно кратной связи. Этот химсдвиг использовался нами в качестве критерия при установлении структуры, так как транс расположение ароматического цикла относительно двойной связи даёт другой химсдвиг [184].

В соответствие с предложенной структурой находятся данные и ^{13}C -ЯМР спектра, замещенного тиогидантоина. Расшифровка спектра приведена в экспериментальной части работы.

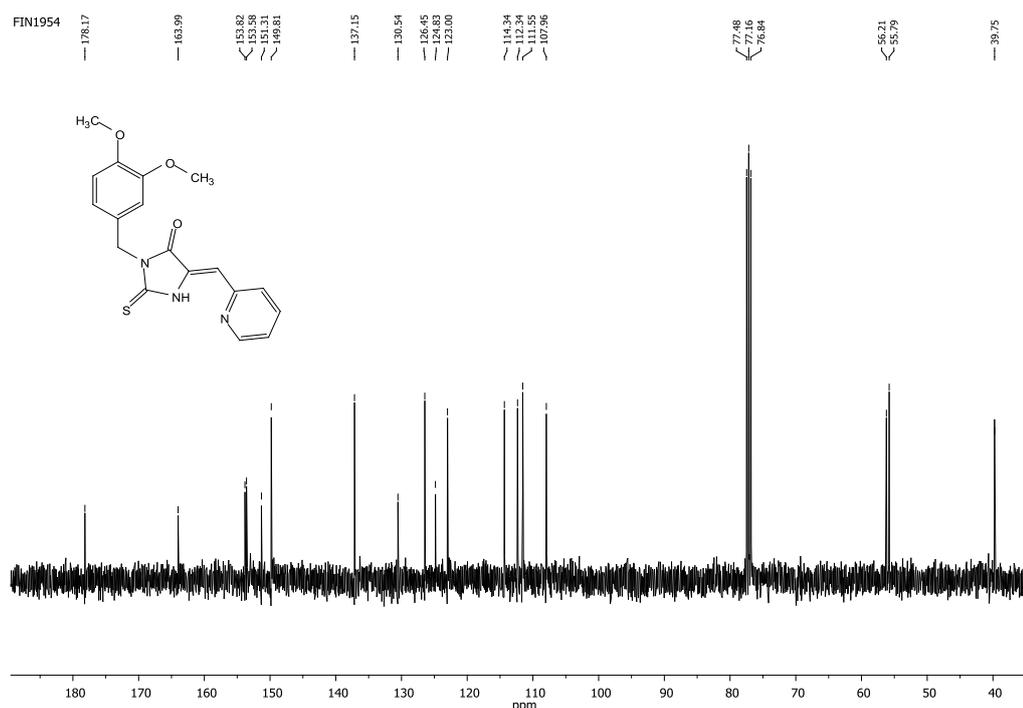


Рисунок 7 – ЯМР ¹³C-спектр замещенного тиогидантоина. Отнесение сигналов в экспериментальной части

Одним из эффективных способов исследования органических веществ является спектральный анализ. Определив характерные полосы поглощения отдельных веществ, можно судить о наличии их в смесях нескольких веществ, выделять их в этих смесях и определять количество. Спектр позволяет делать выводы о структуре вещества, наличии тех или иных связей, определенных фрагментов молекул, и самое главное, судить об электронной структуре, определяющей реакционную способность и большинство физических и биологических свойств. Отдельного упоминания заслуживает возможность фиксации спектров отдельных конформеров и определение их числа, что невозможно сделать другими методами – ЯМР и рентгеноструктурным анализом. Поэтому для уточнения структуры полученного соединения необходимо исследовать и анализировать ИК- и КР-спектры как комплементарное дополнение к указанным методам.

ИК-спектры поглощения записывали в области 4000-500 см⁻¹. Образцы готовили в виде таблеток, прессованных с КВг. Концентрация исследуемого вещества около 0,5 мас.%. Волновые числа полос поглощения в спектрах и их отнесения представлены в таблице 2.

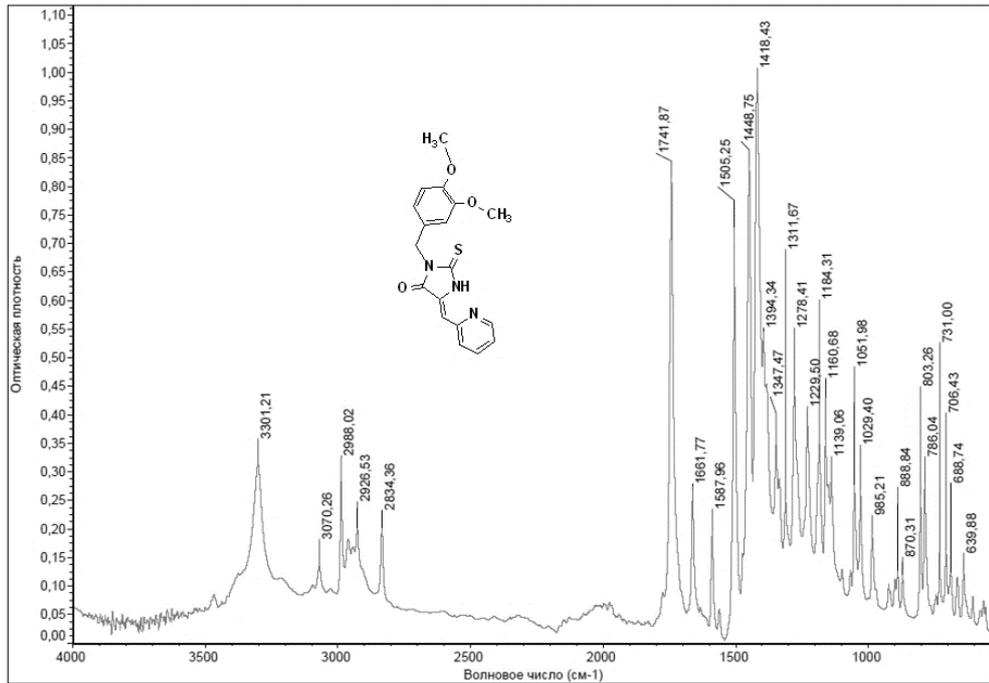


Рисунок 8 – ИК-спектр замещенного тиогидантоина **21**

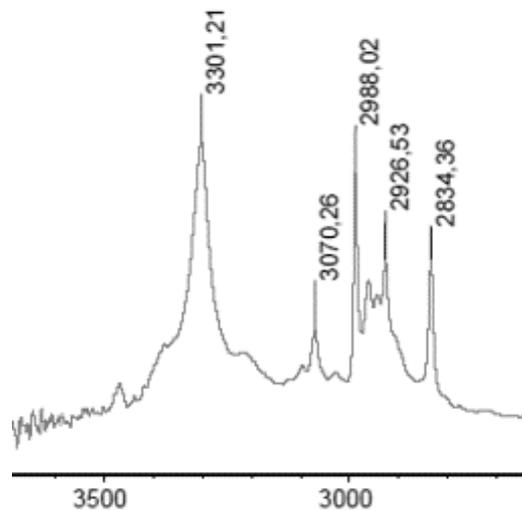


Рисунок 9 – ИК-спектр замещенного тиогидантоина: область валентных колебаний С-Н

Как следует сравнение спектров соединений **11** и **21** (рисунках 6 и 9), введение двух метильных групп и метиленового фрагмента обогатило область валентных колебаний С-Н целым рядом полос, отражающих симметричные и асимметричные колебания этих групп при 3000 см^{-1} . Чётко идентифицируются шесть полос, отнесение которых к определённым типам колебаний приведено в таблице 2.

Таблица 2 – Данные ИК-спектра (FTIR) (KBr, cm^{-1}) и отнесение полос к отдельным типам колебаний в тиогидантоине **21**

№	Волновые числа, cm^{-1}	Типы колебаний, интенсивность	Комментарии
1	3301	$\nu_{\text{N-H}}$, ассоциированное	3460-3420 свободная 3330-3070 ассоциированная 3175-3070 – лактамы, ассоциированная
2	3210	Не определено	
3	3100	Не определено	
4	3070	ν_{CH} в пиридине	3080-3030 в бензолах. Обычно несколько либо слабых, либо переменной интенсивности полос
5	3033	$\nu_{\text{C-H}}$ ср. в $\text{RRC}=\text{CHR}$	Обычно 3040-3010
6	2988	$\nu_{\text{C-H}}$ в замещенном пиридине	
7	2967		Обычно для CH_3 2975-2950 (3,36-3,39) 2885-2860 Для присоединённых к гетероатомам CH_3 групп: O-CH_3 2830-2815 cm^{-1}
8	2942	ν^{as} (с.) CH_2	
9	2926	Не отнесено	
10	2916		Обычно CH_2 2940-2915, 2870-2845
11	2900	ν^{s} (с) CH_2	
12	2834	ν (C-H) в (O- CH_3)	Для присоединённых к гетероатомам CH_3 групп: O-CH_3 2830-2815 cm^{-1}
13	1742	$\nu(\text{C}=\text{O})$; непонятное смещение в сторону высоких частот	Обычно 1660-1690 cm^{-1} в амидах. В случае фенильного заместителя и сопряжения полоса смещается в сторону меньших частот, до 1735 cm^{-1}
14	1662	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$ в $\text{RRC}=\text{CH}$ уг, сопряжение привело к понижению частоты незначительно	Обычно 1675-1665 cm^{-1} Тривалентное при двойной связи $\text{C}=\text{C}$, сопряженная с $\text{C}=\text{O}$, 1660-1580
15	1588	Составная частота: частота колебания C-C-связей и углы колебаний C-C-H-связей в пиридиновом кольце	Колебания никотинамида на частоте 1 573 cm^{-1} соответствуют колебаниям пиридина на частоте 1 572 cm^{-1} [там же]. С такой частотой меняются длины C-C-связей и углы колебаний C-C-H-связей в пиридиновом кольце.
16	1505	ν 1510-1480 колебания кольца	1570-1515 cm^{-1} Полоса Амид II (составные частоты деформационных колебаний NH и колебаний C-N).
17	1449	δ^{as} (ср.) (CH_3) в O- CH_3 1455 cm^{-1}	Обычно 1455 cm^{-1} (CH_3) в O- CH_3
18	1418	δ , (ср.), CH_2 ножничное, но более вероятно отнесение к $\nu_{\text{as}}(\text{C-N-C})$	1420 cm^{-1} – полоса в диметилмочевине
19	1394	δ^{s} (с.) CH_3 в O- CH_3 , в эту же область попадают $\nu(\text{C}=\text{S})$ Ш-амидная полоса	Обычно δ^{s} (с.) 1385-1370 cm^{-1} . Влияние гетероатома. В эту же область попадают и колебания $\nu(\text{C}=\text{S})$
20	1347	Не отнесено	ν
21	1312	Не отнесено	
22	1278	Не отнесено	1400-1100 Сильная полоса в тиомочевинах
23	1229	ν^{as} C-N + деформационные колебания углов N-C-H- и C-C-H-связей в пиридиновом кольце	Валентное асимметричное колебание C-N в тиомочевинах, в том числе метилотиомочевине, а также колебания 1230 cm^{-1} в спектре никотинамида соответствует частоте колебаний 1226 cm^{-1} в спектре пиридина и связано с изменением углов N-C-H- и C-C-H-связей в пиридиновом кольце

Продолжение таблицы 2

№	Волновые числа, см ⁻¹	Типы колебаний, интенсивность	Комментарии
24	1184	Не отнесено. Вероятно, колебания связано с пиридином	колебания на частоте 1199 см ⁻¹ у никотинамида и колебания на частоте 1216 см ⁻¹ у пиридина
25	1161	всерные колебания С-С-Н-связей в пиридиновом кольце	Частота всерных колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце 1153 см ⁻¹ у никотинамида и 1147 см ⁻¹ у пиридина
26	1139	δ N-H	
27	1052	δC-H ср. или νC-N	
28	1029	ν ^s C-N	Валентное симметричное колебание C-N в тиомочевинах
29	985	Плоскостные деформационные колебания δ C-H в 1,2,4- замещ.	Обычно в области 1000-960
30	924	Деформационные колебания ρC-H-связей относительно плоскости пиридинового кольца	В никотинамиде и пиридине наблюдаются колебания, точно совпадающие по частоте (702 см ⁻¹ , 937 см ⁻¹).
31	899	Не отнесено	
32	889	Вне плоскостные деформационные колебания δ C-H в 1,2,4- замещ.	860-800 (11,63-12,50) 900-860 (11,11-11,63)
33	870	Вне плоскостные деформационные колебания δ C-H в 1,2,4- замещ.	860-800 (11,63-12,50) 900-860 (11,11-11,63)
34	803	δCH неплоское в RRC=CHPуг	Обычно 850-790. Тризамещение при двойной связи, слабая полоса.
35	786	Вне плоскостные всерные колебания N-H	Внеплоскостные всерные колебания N-H дают широкую полосу 800-700 см ⁻¹
36	731	ρCH ₂	730 в диметилоттиомочевине
37	706	Деформационные колебания ρC-H- связей относительно плоскости пиридинового кольца	В никотинамиде и пиридине наблюдаются колебания, практически совпадающие по частоте (702 см ⁻¹ , 937 см ⁻¹).
38	689	Не отнесено	Эта же полоса присутствует и в других производных, следовательно, она не обусловлена бензильным заместителем.
39	665	Не отнесено	
40	640	Не отнесено	
41	520	δN-C=S	Частота деформационного колебания δN-C=S сильно зависит от остальных заместителей

Приведённые в таблице частоты и их отнесение в дальнейшем нами использовались для описания спектров и подтверждения структур как лигандов, так и комплексных соединений, что особенно важно для последних вследствие отсутствия спектров ядерного магнитного резонанса.

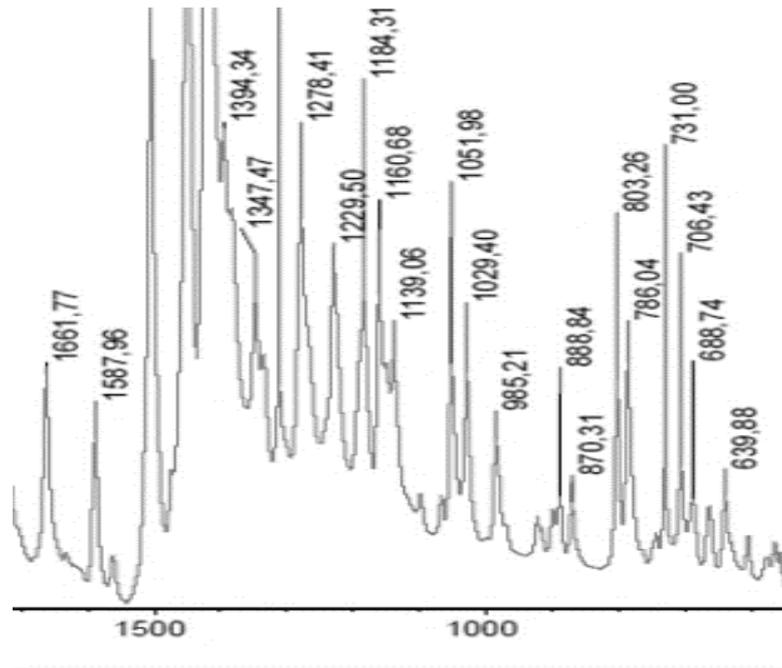


Рисунок 10 – Область ИК спектра, замещенного тиогидантоина **21** от 600 до 1700 cm^{-1} .

У всех синтезированных и обсуждаемых нами молекулах – лигандах и комплексах – присутствует пиридиновый цикл, который можно использовать в качестве реперного фрагмента как при расшифровке спектров, так и объяснении электронных изменений, происходящих в системе как при введении заместителей, так и происходящих при комплексообразовании. Поэтому представляется целесообразным как провести сравнения спектров пиридина и никотинамида со спектром тиогидантоина, так и проанализировать нестандартную частоту колебаний карбонильной группы лактама.

Относительно валентных колебаний $\nu_{\text{N-H}}$ тиоамидного фрагмента тиолактаманного цикла можно отметить, что свободная группа имеет колебания в области 3460-3420 cm^{-1} , а ассоциированная - 3330-3070 cm^{-1} . В данном спектре мы имеем полосу 3301 cm^{-1} , что соответствует полосе 3175-3070 cm^{-1} – ассоциированным лактамам, следовательно, NH-группа образует водородную связь с акцептором протона, роль которого могут выполнять атом азота пиридина, и в этом случае образуется внутримолекулярная ВС, либо другие гетероатомы другой молекулы. Учитывая, что рентгеноструктурные и расчетные данные для аналогичных молекул свидетельствуют о *цис*-расположении атомов азота относительно экзоциклической кратной C=C-связи предпочтительным кажется предположение о внутримолекулярной водородной связи. Для подтверждения этого, нами с использованием метода квантовой химии были рассчитаны) альтернативные структуры, которые приведены ниже.

В спектре тиогидантоина происходит резкое изменение интенсивности частот валентных колебаний $\nu(\text{C-H})$ ароматических циклов (рисунок 9). Происходит

существенное падение интенсивности, что свидетельствует о значительном уменьшении полярности С-Н связей в тиогидантоине, обусловленное изменением электронного строения ароматической системы циклов.

Наиболее характеристичными являются полосы неплоских деформационных колебаний в области $1000 - 650 \text{ см}^{-1}$.

Для надёжного отнесения полос в Ик-спектрах нами использовались как расчётные данные, так и спектры соединения, являющихся фрагментами наших тиогидантоинов, как описанные ранее производные тиомочевины, так производные пиридина. Такие исследования амида пиридинкарбоновой кислоты и NAD проводились в работах [183-186]. При интерпретации спектров так же использовали литературу [187-190].

В результате измерений спектров пиридина [191] было выявлено, что пиридин обладает большим количеством полос поглощения в диапазоне от 700 до 1800 см^{-1} , а также ярко выраженной широкой полосой поглощения в области $3\ 000 \text{ см}^{-1}$, что находит отражение и в приведенном спектре выделенного производного тиогидантоина **21**. Как видно из представленных в таблице 2 результатов, в экспериментально измеренных спектрах никотинамида, пиридина и соединения **21** наблюдаются колебания, практически точно совпадающие по частоте ($702-706 \text{ см}^{-1}$ и $924-937 \text{ см}^{-1}$). Эти частоты соответствуют колебаниям С-Н-связей относительно плоскости пиридинового кольца в молекулах никотинамида и пиридина.

Частоты веерных колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце никотинамида смещены относительно частот тех же колебаний в пиридине. Так, колебания с частотой 1161 см^{-1} у тиогидантоина **21** соответствуют частоте 1153 см^{-1} у никотинамида и колебаниям с частотой 1147 см^{-1} у пиридина; а колебания на частоте 1199 см^{-1} у никотинамида – колебаниям на частоте 1216 см^{-1} у пиридина и 1189 см^{-1} у тиогидантоина **21**. Есть ещё ряд низкочастотных полос, характеризующих деформационные колебания структур. Так, в спектре никотинамида колебания на частоте 408 см^{-1} соответствуют колебаниям на частоте 405 см^{-1} в спектре пиридина [192,193]. На этих частотах наблюдаются колебания С-Н-связей относительно пиридинового кольца и изменения угла колебаний С-С-связей в пиридиновом кольце. Частота колебаний 601 см^{-1} в спектре никотинамида соответствует частоте колебаний 604 см^{-1} в спектре пиридина [192,193] и изменению угла N-C-C- и С-С-С-связей в пиридиновом кольце. К сожалению, этот диапазон колебаний нам недоступен. Необходимо отметить, что в этот низкочастотный диапазон попадают и колебания связей металл-лиганд.

Колебания никотинамида на частоте 1573 см^{-1} соответствуют колебаниям пиридина на частоте 1572 см^{-1} и повышаются на 15 см^{-1} в тиогидантоине **21** до 1588 см^{-1} , что свидетельствует о сопряжении пиридина с кратной связью в тиогидантоине и увеличении электронной плотности в цикле и усилении донорных свойств атома азота при комплексообразовании. С такой частотой меняются длины С-С-связей и углы колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце.

Данное расхождение экспериментально полученных нами частот по сравнению с ранее известными для пиридина может использоваться в качестве количественной характеристики изменения донорных свойств в синтезированных нами гидантоинах и может рассматриваться как интегральный параметр тиогидантоина, отражающий его влияние на пиридиновый цикл.

Строение полученного лиганда подтверждает и его состав, определенный методом масс-спектрологии. Из рисунка 10а следует, что масса протонированного лиганда точно соответствует теоретически рассчитанной.

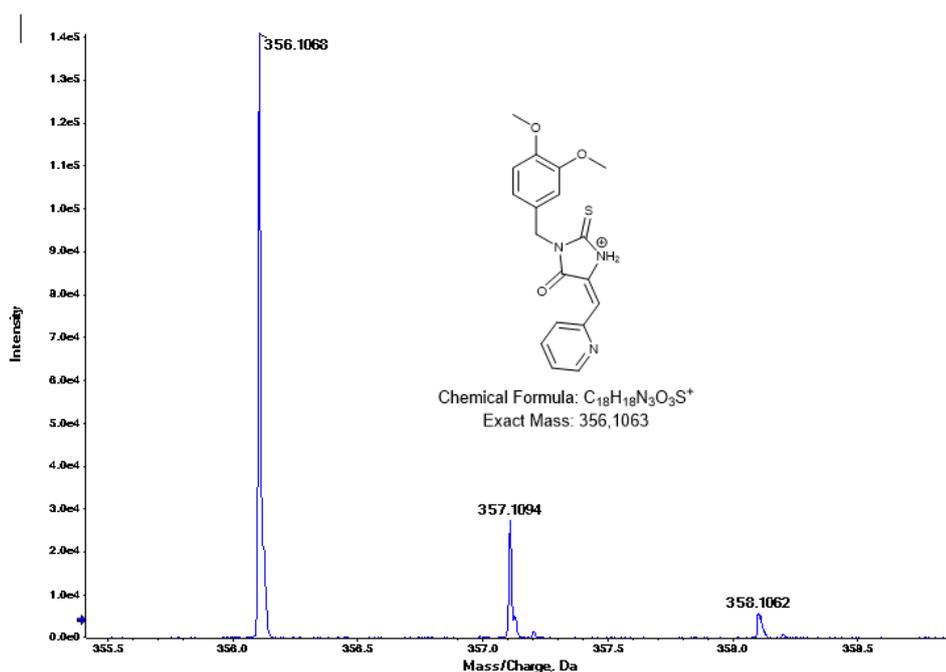


Рисунок 10а – Масс-спектр молекулярного иона, замещенного тиогидантоина **21** с $M = 356.1063$ и его изотопомеров

5-Пиридилметиленовые производные 2-тиогидантоинов теоретически могут образовываться в виде двух изомеров **8a** и **8c** (*Z*- или *E*-конфигурация относительно экзоциклической С=С связи):

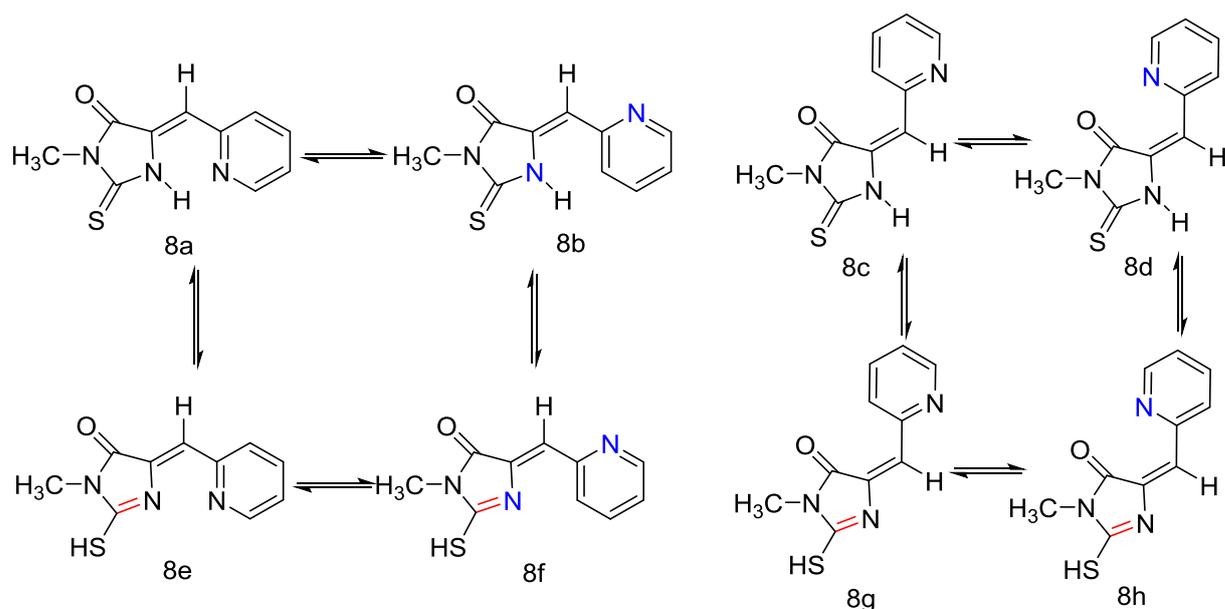


Рисунок 11 – Теоретически возможные изомеры 3-метил-5-((*Z*)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она

Однако, во всех реакциях продуктом был единственный выделенный геометрический *Z*-изомер. Отнесение изомеров было сделано на основании отнесения сигналов в ПМР-спектрах продуктов. Ранее в работе [194] было проведено отнесение сигналов винильных протонов в спектрах ^1H -ЯМР *E*- и *Z*-изомеров производных 2-тиогидантоинов, содержащих в 5 положении пиридилметиленовый фрагмент. Было установлено, что сдвиги винильных протонов в спектрах ^1H -ЯМР *Z*- или *E*-изомеров лежат в диапазонах 6,40-6,85 и 6,10-6,35, соответственно. Исходя из этого, все полученные нами соединения 8-22 являются *Z*-изомерами.

И так, необходимо отметить главную особенность, сопровождающую синтез целевых продуктов, а именно, 3-алкил(арил или гетероарил)-замещенных тиогидантоинов. Синтез 5-(пиридилметилен)-3-алкил(арил)-2-тиогидантоинов сопровождается образованием продуктов с высокой степенью стерео-5-*Z*-ориентацией вступившего в конденсацию радикала альдегида (последняя стадия схемы (рисунок 12)):

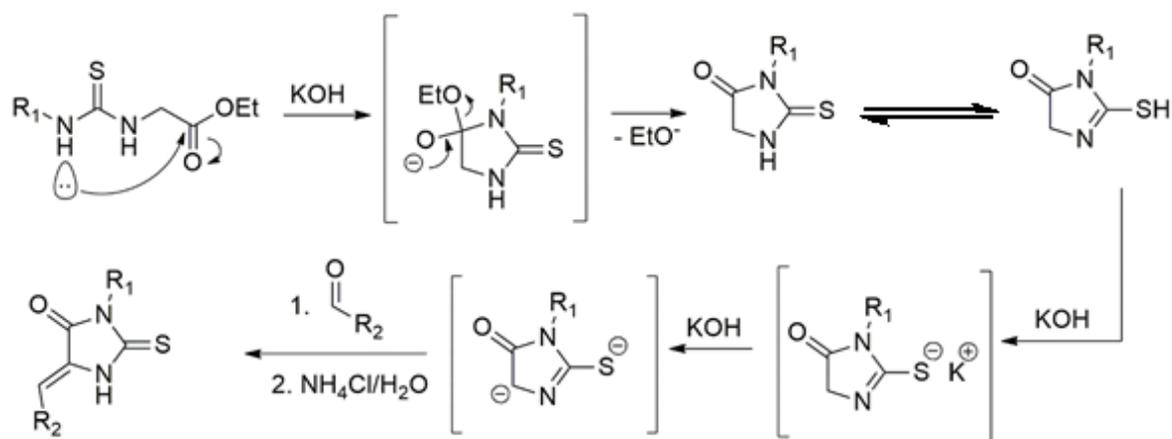


Рисунок 12 – Схема синтеза 5-(пиридилметиленил)-3-алкил(арил)-2-тиогидантоинов

Именно такая ориентация необходимо для реакций комплексообразования, в которых 3-гетероарил-2-тиогидантоины выступают в качестве бидентантных лигандов.

Применительно к нашему случаю возможны несколько вариантов протекания реакции, в первую очередь, с точки зрения стереохимии, 5-арилметиленовые производные 2-тиогидантоинов теоретически могут образовываться в виде двух изомеров с *Z*- или *E*-конфигурацией экзоциклической C=C связи; однако, во всех реакциях, отмечалось выше, продуктом был единственный геометрический *Z*-изомер.

В данной работе теоретически рассмотрены особенности второй стадии реакции конденсации, протекающей через образование реакционного комплекса из реагентов, катализатора (KOH) и сольватной оболочки из молекул растворителя и дан ответ на вопрос: «Является ли образование 5-*Z* продукта так же и термодинамически лимитируемым?» С целью поиска ответа на этот вопрос нами были просчитаны полуэмпирическими методами Хартри-Фока с надстройками, а также методом DFT (базис triple-zeta качества серии def2/J, сетка точности уровня 5, финальный расчет энергии на уровне точности 7 (максимальный)), используя программный пакет ORCA (Neese, F. “The ORCA program system”), просчитаны энергии образования двух стереоизомеров и их поворотных конформеров *цис-транс-5-Z* и *цис-транс-5-E*, а также тиоенольных форм как исходных, так и промежуточных и продуктов 8a-h, дипольные моменты и моменты инерции вращательного движения *J*, проанализированы полученные результаты расчетов и сопоставлены с литературными данными. Из восьми теоретически возможных и приведенных выше структур комплекс с металлами может образовать только конформер 8a *Z*-структуры или конформер 8b, переходящий в процессе комплексообразования в свой антипод 8a. Полученные расчетные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Расчетные данные энергии образования, дипольные моменты и моменты инерции вращательного движения структур 8a-8h

Структура	Энергия, E _h	Дипольный момент, D	J _x	J _y	J _z
8a	-1024.0282	4.43	443.06	1710.51	2150.41
8b	-1024.0161	3.49	437.52	1805.62	2211.80
8c	-1024.0066	4.00	312.23	1929.44	2167.36
8d	-1024.0147	2.60	317.13	1999.10	2313.08
8e	-1023.9846	0.97	439.60	1803.77	2240.15
8f	-1023.9917	4.23	444.82	1789.86	2231.47
8g	-1023.9790	1.15	319.41	1939.79	2204.31
8h	-1023.9866	3.52	325.63	1989.14	2311.55

В таблице 4 приведены длины связей и углы (валентные и диэдральные) оптимизированных структур 8a-8h. Нумерация атомов приведена на рисунке 13.

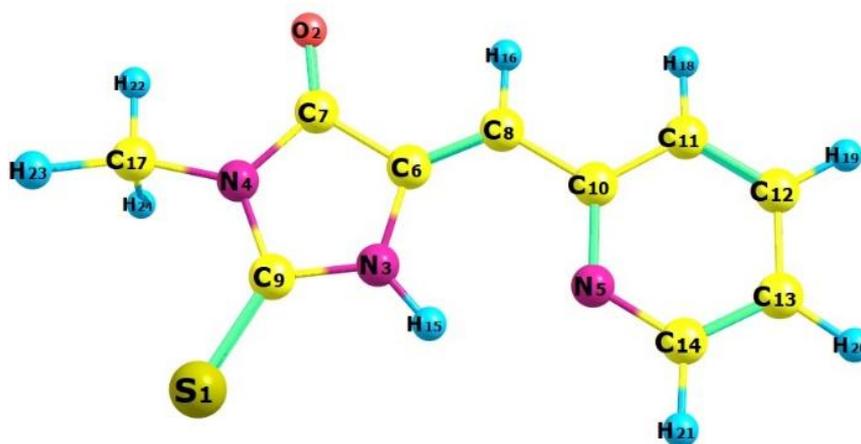


Рисунок 13 – Нумерация атомов на примере соединения 8a

На примере структуры 8a видно, что расстояние между атомами азота N₅ и N₃ благоприятствует образованию водородной связи кислотного протона тиаמידной группы и НЭП N₅, лежащих в одной плоскости: (рисунок 14).

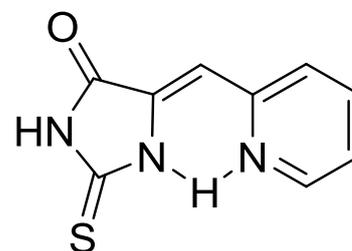


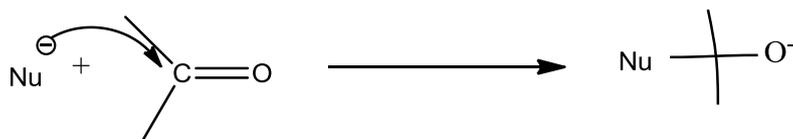
Рисунок 14 – Водородная связь между атомами азота N₅ и N₃ и соответствующие ей расстояния

Таблица 4 – Длины связей (\AA^0) и углы (валентные и диэдральные) оптимизированных структур 8a-8h

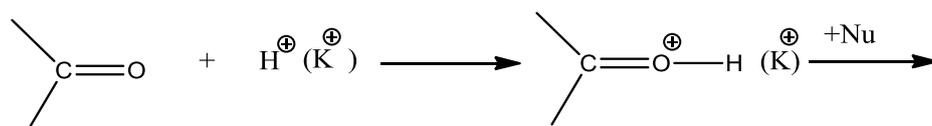
Фрагмент	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h
S(1)-C(9)	1.642	1.642	1.644	1.644	1.746	1.746	1.749	1.748
C(9)-N(3)	1.367	1.372	1.367	1.361	1.293	1.295	1.291	1.288
N(3)-C(6)	1.375	1.387	1.390	1.395	1.392	1.398	1.402	1.405
C(6)-C(7)	1.490	1.491	1.502	1.493	1.498	1.491	1.504	1.495
C(7)-O(2)	1.209	1.207	1.203	1.212	1.210	1.209	1.205	1.215
C(7)-N(4)	1.394	1.397	1.402	1.391	1.403	1.410	1.412	1.400
C(9)-N(4)	1.386	1.378	1.376	1.382	1.389	1.383	1.383	1.389
N(4)-C(-17)	1.448	1.448	1.448	1.449	1.444	1.449	1.443	1.444
C(6)-C(8)	1.346	1.343	1.343	1.349	1.349	1.348	1.347	1.353
C(8)-C(10)	1.448	1.455	1.462	1.455	1.452	1.452	1.458	1.455
C(10)-N(5)	1.350	1.346	1.340	1.351	1.344	1.348	1.341	1.352
N(5)-C(14)	1.329	1.327	1.327	1.325	1.325	1.326	1.086	1.325
C(14)-C(13)	1.390	1.392	1.392	1.392	1.394	1.392	1.393	1.393
C(13)-C(12)	1.390	1.388	1.388	1.388	1.388	1.389	1.388	1.387
C(12)-C(11)	1.383	1.386	1.384	1.386	1.385	1.385	1.385	1.386
C(11)-C(10)	1.402	1.403	1.400	1.401	1.404	1.403	1.402	1.402
S(1)-C(9)-N(4)	126.86	127.44	127.53	127.24	124.03	124.36	123.83	124.08
S(1)-C(9)-N(3)	127.06	126.39	126.57	127.21	120.75	120.85	120.98	121.40
C(9)-N(4)-C(17)	124.52	124.49	124.38	124.26	129.71	110.95	111.96	107.49
C(9)-N(4)-C(7)	111.74	111.84	112.34	112.27	106.81	112.65	112.47	106.85
N(4)-C(7)-C(6)	104.27	104.67	104.19	104.85	103.04	104.67	104.07	103.59
C(17)-N(4)-C(7)	123.74	123.66	123.22	123.48	123.48	104.81	105.74	105.43
N(4)-C(7)-O(2)	126.48	126.12	124.93	124.62	125.29	126.12	127.16	127.16
C(7)-C(6)-N(3)	105.43	104.81	104.23	103.89	108.83	129.21	129.25	129.25
C(6)-N(3)-C(9)	112.48	112.45	113.18	113.44	106.1	128.65	128.65	128.95
N(3)-C(9)-N(4)	106.08	106.17	105.90	105.55	115.23	125.87	125.61	125.61
N(3)-C(6)-C(8)	128.95	131.23	124.70	122.46	130.46	128.81	121.28	119.85
C(6)-C(8)-C(10)	125.31	128.53	127.35	133.68	130.16	129.14	129.21	133.76
C(8)-C(10)-N(5)	118.47	114.91	118.41	112.49	119.99	114.48	119.08	112.79
C(10)-N(5)-C(14)	118.56	118.61	118.23	118.66	118.24	118.42	118.29	118.69
N(5)-C(14)-C(13)	123.62	123.68	123.69	123.50	123.93	123.54	123.74	123.52
C(14)-C(13)-C(12)	118.15	118.00	118.17	118.00	118.12	118.17	118.16	118.03
C(13)-C(12)-C(11)	118.95	118.99	118.72	119.45	118.63	119.18	118.70	119.38
C(12)-C(11)-C(10)	119.38	119.26	119.08	118.74	119.41	118.79	119.19	118.83
C(11)-C(10)-N(5)	121.35	121.41	122.06	121.65	121.67	121.89	121.89	121.55
S(1)-C(9)-N(4)-C(17)	-0.016	1.46	2.95	0.005	-0.007	0.023	3.781	-0.154
N(5)-C(10)-C(8)-C(6)	0.031	-23.36	-35.13	0.028	-0.219	0.023	-30.180	0,352

Имея исходные данные, попробуем предложить на основе когерентных умозаключений возможный механизм образования именно соединения 8a или 8b, а не шести других возможных, но имеющих неблагоприятную для комплексообразования структуру.

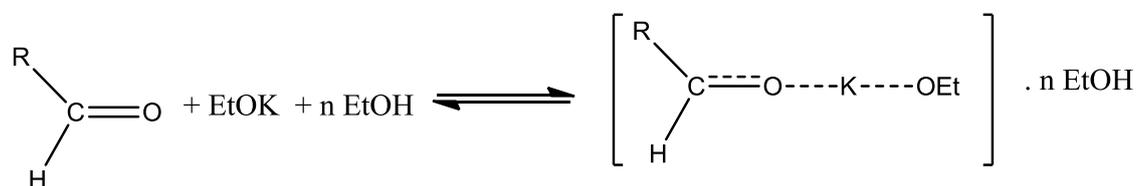
Как известно, реакции конденсации относят к реакциям нуклеофильного присоединения по карбонильной группе, с образованием промежуточного аниона:



Что, на наш взгляд, не совсем справедливо, так как на самом деле реакция, если ориентироваться на последовательность элементарных стадий, а не на скорость-определяющую стадию, является реакцией электрофильного присоединения, так как первоначально быстро происходит активация карбонильной группы протоном или катионом щелочного металла схема:



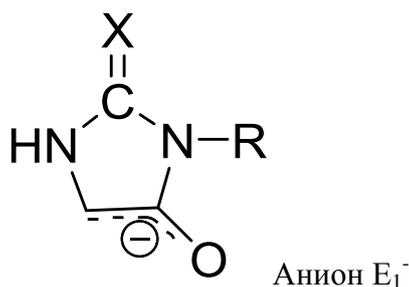
Или для гетерогидантоинного и карбонильного соединения:



Активированный в результате электрофильного присоединения комплекс

Активированный комплекс выступает в качестве независимой кинетической частицы, но его образование не вносит вклад в константу реакции, поэтому, в целом, реакцию относят к Ad_{Nu} , что не вполне справедливо. Реакция имеет полную аналогию с реакциями электрофильного присоединения по $C=C$ -связи.

В качестве нуклеофильного реагента выступает амбидентный анион E_1^-



Локализация заряда в анионе распределена как на атоме кислорода, так и на атоме углерода, представляя трехцентровую четырехэлектронную молекулярную орбиталь.

Катион калия (K^+), можно предположить, выступает не только в качестве активатора карбонильной группы или катализатора, но и в качестве связующего звена между реагентами, ориентируя взаимодействующие частицы соответствующим образом, так как показано на схеме:

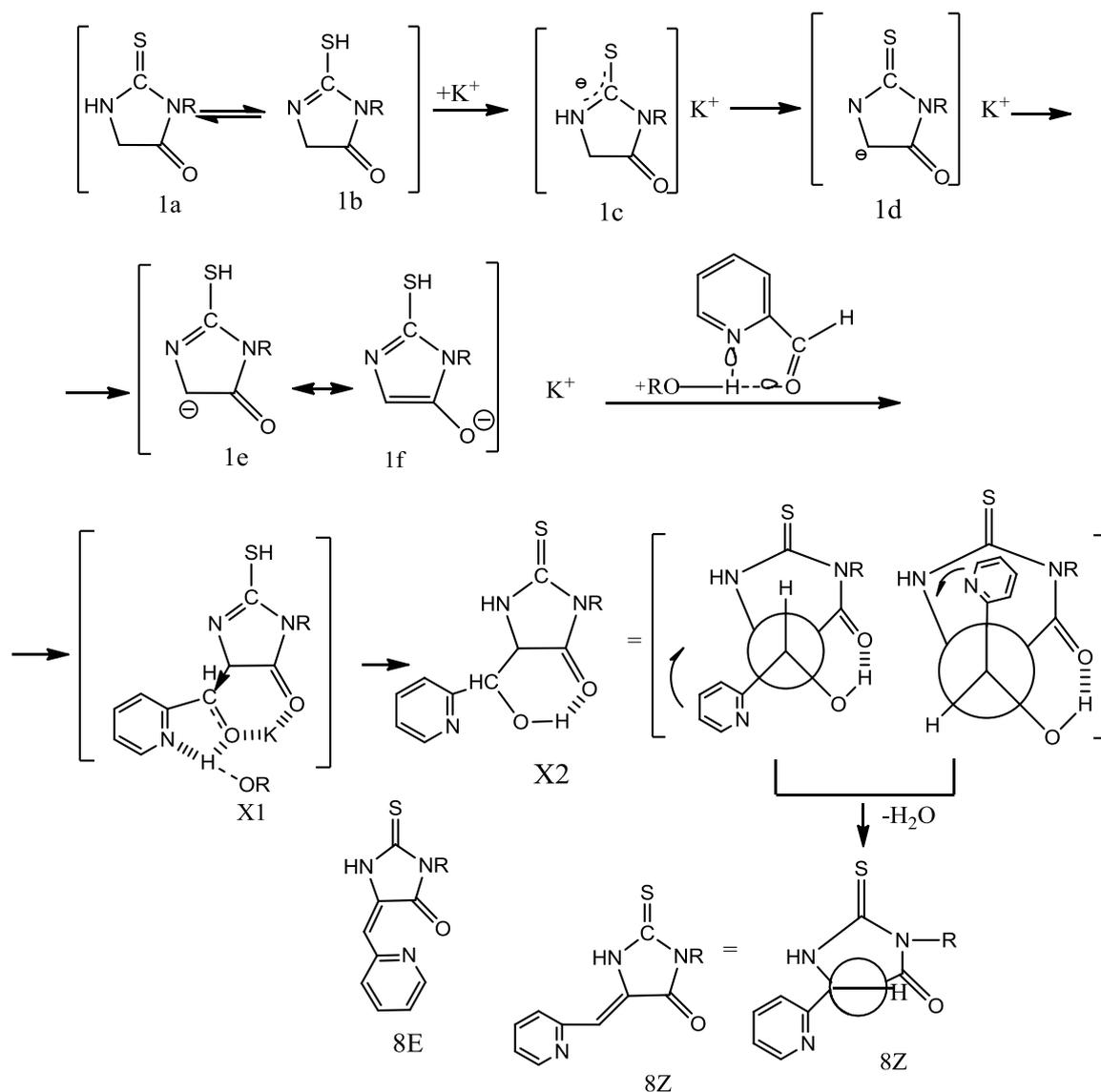
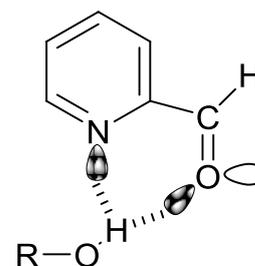


Рисунок 15 – Предполагаемый механизм образования Z-продукта

Образовавшийся продукт присоединения Π_1 имеет конформацию, в которой OH-группа и эндоциклический атом азота N_1 находятся в транс-положении. Можно полагать, что, барьер вращения за счет энергии водородной связи (как энтальпийная и энтропийная составляющая свободной энергии системы) достаточно высок, и других конформеров в смеси не образуется: кроме как А и Б.



Лимитирующей стадией с точки зрения стереохимии и термодинамики процесса является образование промежуточного продукта X2, в котором, независимо от ориентации пиридина (структуры X2 в скобках), образуется Z-продукт 8Z, а не E-продукт 8E. Именно ВС в X2 оказывают превалирующее значение на стереохимию отщепления воды. Ещё одной особенностью процесса, установленной нами, является то, что исходный альдегид находится в условиях избытка спирта в Z конформации, существенно отличающейся по полярности от E, однако последняя не оказывает влияния на стереохимию продукта.

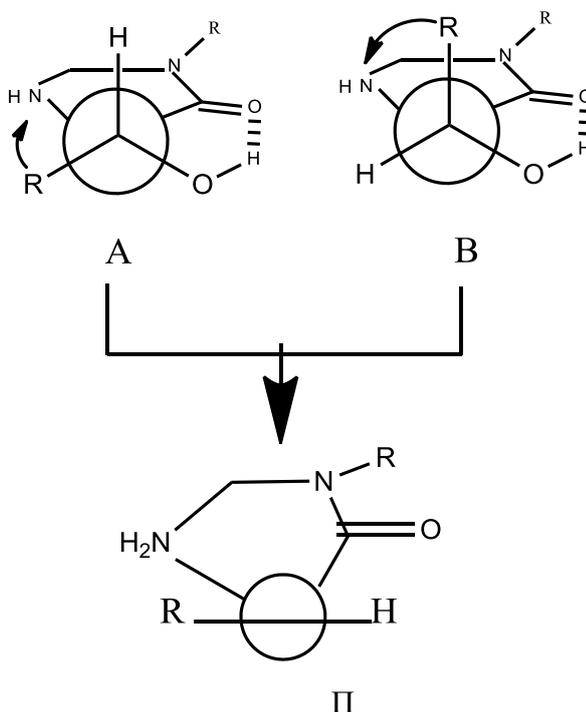


Рисунок 16 – Ориентирующее влияние образовавшихся водородных связей в стадии элиминирования воды и образования кратной связи C=C

Отщепление (элиминирование) воды может происходить в конформациях А и Б и приводить к одному продукту II с Z-ориентацией заместителя в пятом положении.

Цис-конформер обладает большим дипольным моментом и его реализация возможна в полярных растворителях, с другой стороны, транс-конформер является менее полярным и должен реализоваться в неполярных растворителях.

Как следует из условий реакции, она протекает в спирте, имеющем достаточно большую полярность.

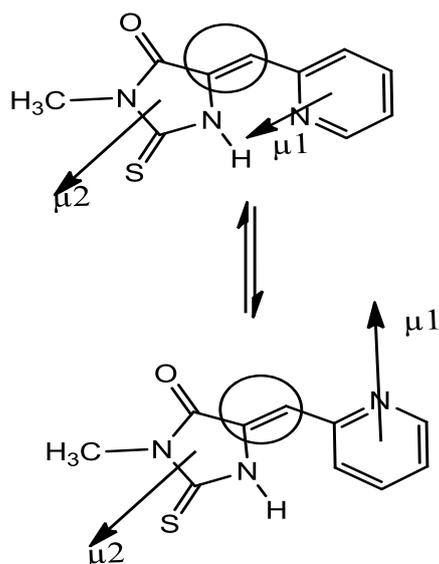


Рисунок 17 – Диполь-дипольные взаимодействия в цис- и транс-конформерах метилтиогидаптоина

Ещё одну стереохимическую особенность реакции образования целевых продуктов необходимо рассмотреть. Так в реакция конденсации с участием бензальдегида ориентация карбонильной группы относительно цикла не играет роли и не оказывает влияния на стереохимию реакции. В случае же 2-пиридинкарбальдегида возникают два варианта образования продуктов с участием как Z- так и E-ориентаций карбонильной группы относительно C₈-C₁₀-связи:

В одном изомере карбонильная группа и азот смотрят в одну сторону (Z-изомер), а в другом – в противоположную (E-изомер)

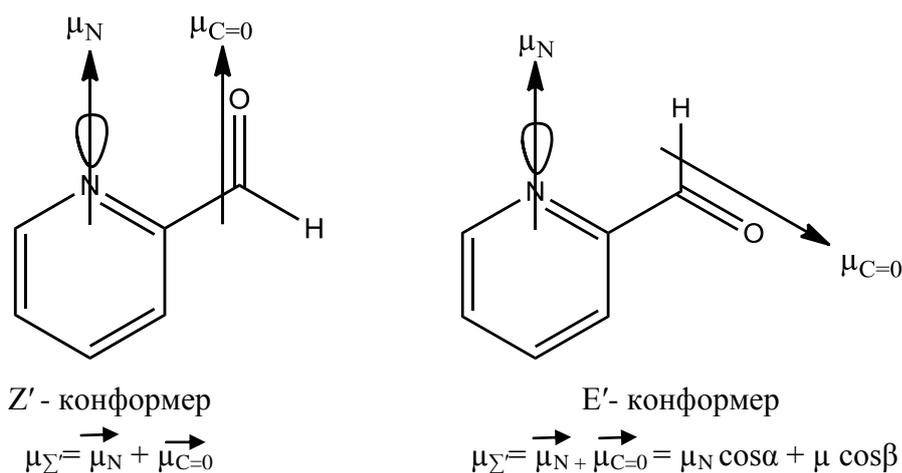


Рисунок 18 – Конформеры Z и E: Z- и E-ориентации карбонильной группы относительно C₈-C₁₀-связи

Эти конформеры различаются величинами дипольных моментов и не только классическим орто-эффектом, где главную роль играют стерические взаимодействия, но, в

первую очередь, - стереоэлектронные взаимодействия диполей карбонильной группы и атома азота и электростатическими взаимодействиями НЭП атомов азота и кислорода карбонильной группы (рисунок 19).

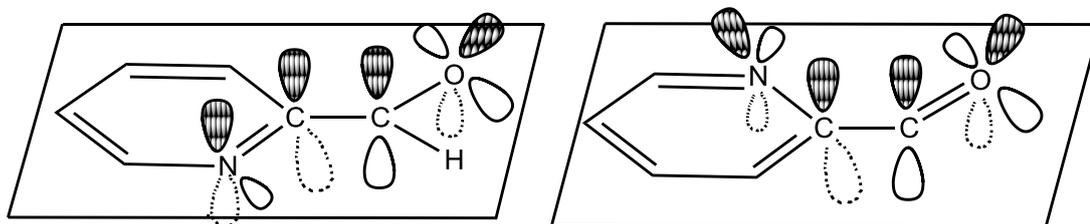


Рисунок 19 – Стереоэлектронные взаимодействия в 2-пиридинкарбальдегиде

Можно допустить, что эти взаимодействия должны приводить к стабилизации *Z*-конформера и стабилизации переходного состояния реакции конденсации, приводящего к цис-изомеру продукта. Как было отмечено, в результате реакции образуется совершенно другой изомер – транс-изомер.

Можно предположить, что на самом деле в этиловом спирте образуется цис- или *Z*¹-конформер 2-пиридинкарбальдегида за счет образования водородных связей, где донорными центрами являются одновременно НЭП атомов азота и кислорода (рисунок 20)

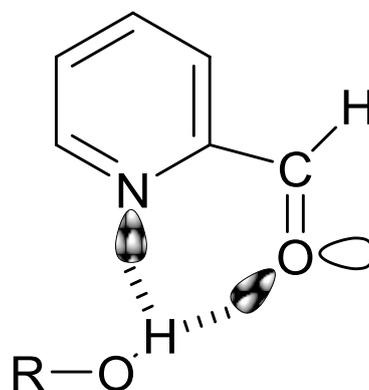


Рисунок 20 – Водородные связи в комплексе со спиртом

Необходимо отметить, что в пользу образования такого комплекса работает и энтропийный фактор.

В результате нуклеофильной атаки приведенного на рисунке 20 комплекса с водородными связями образуется приведенное на рисунке 15 промежуточное соединение П₁, превращающееся в результате дегидратации в конечный продукт П.

Как и энергии образования структур, так и моменты инерции вращательного движения J_x и J_z , оказывают, как и дипольные моменты, детерминирующую роль на положение конформационного равновесия и стабилизацию отдельных форм. Однако определяющее влияние на структуру образующихся продуктов оказывает комплекс с водородными связями, приведенный на рисунке 20.

Таким образом, анализ полученных данных и их сравнение с результатами эксперимента свидетельствует, что образование Z-продукта является симбатным сочетанием как ориентационных взаимодействий в реакционном комплексе, предшествующим ПС, так и термодинамической предпочтительностью образовавшегося продукта (предпочтительность 8 а и б относительно 8 с и d), а большой дипольный момент 8а указывает на то, что в полярных растворителях предпочтительной будет эта форма и вода будет содействовать комплексообразованию (в растворе по данным ПМР – один конформер).

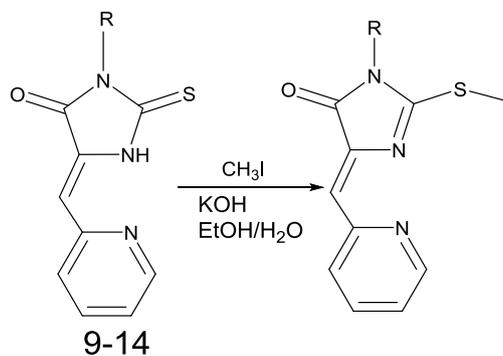
2.1.3. Алкилирование производных 2-тиогидантоинов

Алкилирование алкилгалогенидами тионной группировки, которая содержится в молекуле 2-тиогидантоина, позволяет модифицировать молекулу [195].

Координационные свойства тиогидантоиновых лигандов заметно изменяются при помощи данной реакции. Из литературы известно, что 2-тиогидантоины могут вступать в реакции алкилирования как по атому серы, так и по атому азота [196].

2.1.3.1. Алкилирование тиогидантоинов 9-14 йодистым метилом до имидазолонов 23-28

Для определения влияния структуры лиганда на способность к комплексообразованию проведен синтез имидазолонов 23-28 методом алкилирования 5-Z-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов йодистым метилом в присутствии гидроксида калия в качестве основания:



№	Заместитель	Выход, %
23	R = аллил	78
24	R = циклопропил	73
25	R = фенил	65
26	R = бензил	74
27	R = 3-хлорфенил	31
28	R = 4-метоксифенил	61

Рисунок 21 – Схема получения S-алкилированных тиогидантоинов или имидазолонов **23-28**

В результате реакции были получены продукты S-алкилирования, структура которых подтверждена данными ЯМР, ИК спектроскопии и элементного анализа.

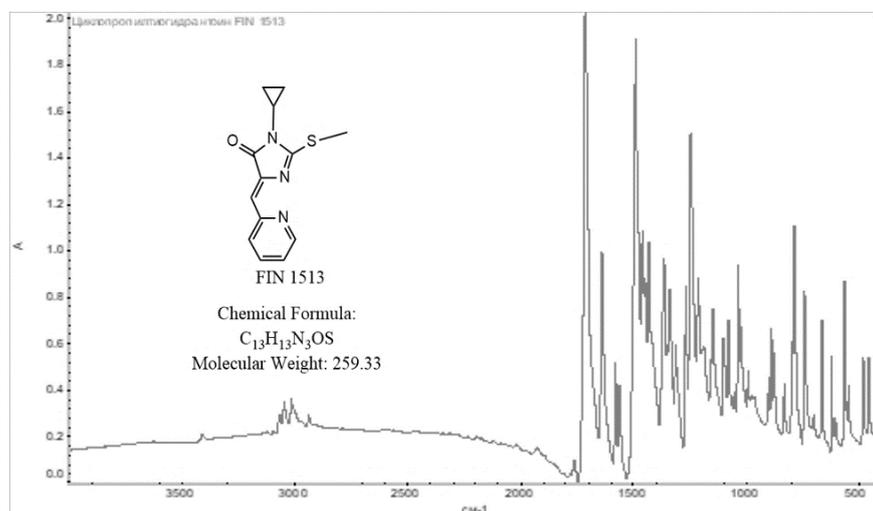


Рисунок 22 – ИК-спектр замещенного тиогидантоина **24**

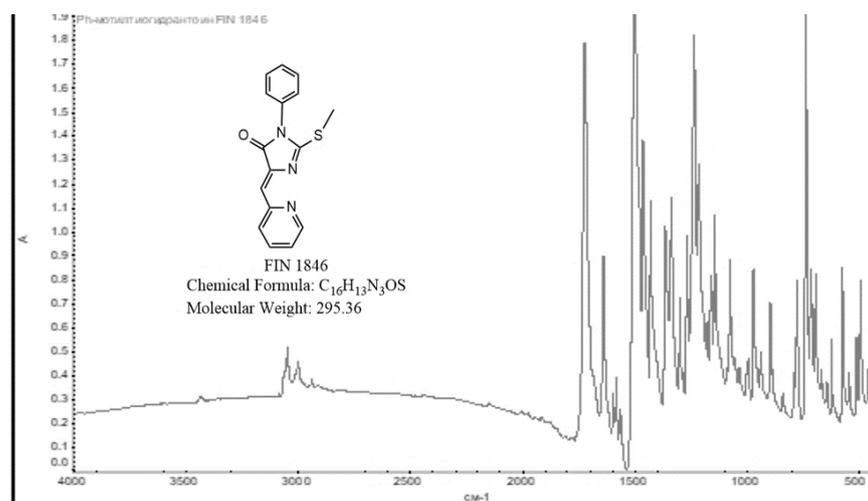
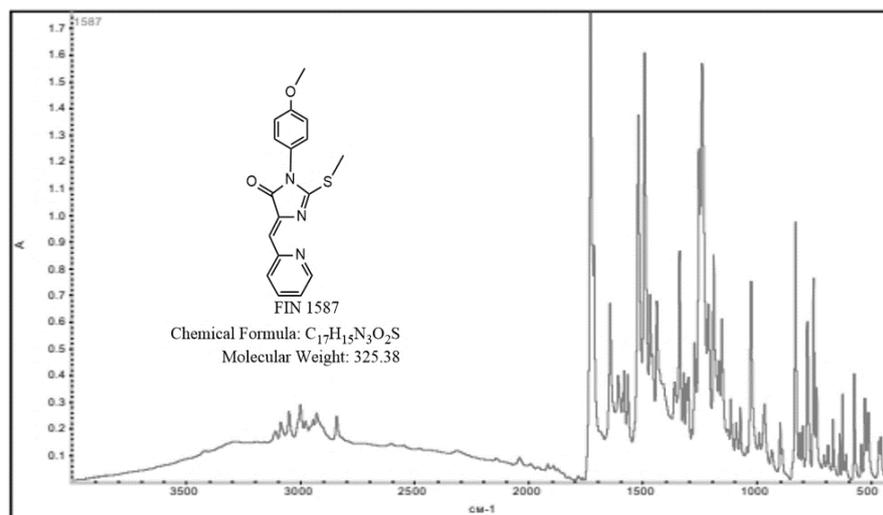


Рисунок 23 – ИК-спектр замещенного тиогидантоина **25**

Рисунок 24 – ИК-спектр замещенного тиагидантоина **28**

Представлялось интересным проследить влияние алкилирования на изменение электронного строения тиагидантоинового кольца, что могло найти отражение в изменении силовых постоянных, соответственно, частот колебаний экзоциклических и эндоциклических фрагментов цикла на фоне усиления ароматичности кольца. Полученные результаты ИК-спектра приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Данные ИК-спектра (FTIR) (KBr, см^{-1}) и отнесение полос к отдельным типам колебаний в тиагидантоине **25**

№	Волновые числа, см^{-1}	Типы колебаний, интенсивность	Комментарии
1	3070, оч. сл.	$\nu\text{C-H}$ в пиридине	3080-3030 в бензолах. Обычно несколько либо слабых, либо переменной интенсивности полос
2	3048 оч. сл.	$\nu\text{C-H}$ ср. в RRC=CHR	Обычно 3040-3010 В неалкилированном производном было 3033, оч. сл. Сдвиг на 15 см^{-1} в сторону высоких частот свидетельствует об усилении связи C-H
3	2988, оч. сл.	$\nu\text{C-H}$ в замещенном пиридине	
4	1723, оч. сил.	$\nu(\text{C=O})$; смещение в сторону низких частот	Обычно $1660\text{-}1690 \text{ см}^{-1}$ в амидах. Положение полосы очень чувствительно к заместителям у атома азота цикла и алкилированию атома серы. В исходном соединении частота равнялась 1735. Сдвиг на 12 см^{-1} в сторону низких частот свидетельствует об ослаблении связи C=O за счет участия атома C в единой электронной системе пятичленного цикла
5	Полоса 1661/1662, ср.	$\nu_{\text{C=C}}$ в RRC=CHP уг, сопряжение привело к понижению частоты незначительно	Обычно 1675-1665 Тризамещение при двойной связи C=C , сопряженная с C=O , 1660-1580. Частота характеристична, мало зависит от заместителей

6	1639	Не отнесено	
7	1600	Не отнесено	
8	1587, сл.	Составная частота: частота колебания С-С-связей и углы колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце	Колебания никотинамида на частоте 1573 см ⁻¹ соответствуют колебаниям пиридина на частоте 1 572 см ⁻¹ . С такой частотой меняются длины С-С-связей и углы колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце.
9	1500/1505 ср.	ν 1510-1480 колебания кольца	1570-1515 Полоса Амид II (составные частоты деформационных колебаний NH и колебаний С-N).
10	1464, пл. 1453, сл. 1446, ср.	V_{as} (C-N-C), τ (NH)	V_{as} (C-N-C), τ (NH) 1460 – тиомочевина,
11	1418	V_{as} (C-N-C), τ (NH)	1420 – полоса V_{as} (C-N-C), τ (NH) в диметилполтиомочевине
12	1392/1394	(III- амидная полоса)	V (C=S) (III- амидная полоса)
13	1375/0	V (C=S)	V (C=S) в мочевилах от 1350 до 1400. Замещение понижает частоту

Продолжение таблицы 5

№	Волновые числа, см ⁻¹	Типы колебаний, интенсивность	Комментарии
14	1300	Не отнесено	Это колебание присутствует во всех остальных замещенных тиогидантоинах
15	1266,6		1400-1100 Сильная полоса в тиомочевинах
16	1216	ν^{as} C-N-S + деформационные колебания углов N-C-N- и С-С-Н-связей в пиридиновом кольце	Валентное асимметричное колебание С-N в тиомочевинах, в том числе метилполтиомочевине, а так же колебания 1230 см ⁻¹ в спектре никотинамида соответствует частоте колебаний 1226 см ⁻¹ в спектре пиридина и связано с изменением углов N-C-N- и С-С-Н-связей в пиридиновом кольце
17	1179	Не отнесено. Вероятно колебания связано с пиридином	колебания на частоте 1199 см ⁻¹ у никотинамида и колебания на частоте 1216 см ⁻¹ у пиридина
18	1159	веерные колебания С-С-Н-связей в пиридиновом кольце	Частота веерных колебаний С-С-Н-связей в пиридиновом кольце 1153 см ⁻¹ у никотинамида и 1147 см ⁻¹ у пиридина
19	1100	δ N-H	
20	1082, 1075	δ С-Н ср. или ν С-N	
21	1029 1000/0	ν^s C-N	Валентное симметричное колебание С-N в тиомочевинах. Высокая степень характеристичности
22	984	Плоскостные деформационные колебания δ С-Н	Обычно в области 1000-960. Прослеживается постоянство полосы поглощения, что позволяет её приписать пиридину
23	932	Деформационные колебания ρ С-Н-связей относительно плоскости пиридинового кольца	В никотинамиде и пиридине наблюдаются колебания, точно совпадающие по частоте (702 см ⁻¹ , 937 см ⁻¹).
24	899	Не отнесено	
25	889	Вне плоскостные деформационные колебания δ С-Н в 1,2,4- замещ.	860-800 (11,63-12,50) 900-860 (11,11-11,63)
26	860/870	Вне плоскостные деформационные колебания δ С-Н в 1,2,4- замещ.	860-800 (11,63-12,50) 900-860 (11,11-11,63)
27	0/803	δ СН неплоское в RRC=СНРуг	Обычно 850-790. Тризамещение при двойной

			связи, слабая полоса.
28	777.7 775 плечо	Вне плоскостные веерные колебания N-H	Внеплоскостные веерные колебания N-H дают широкую полосу 800-700 см ⁻¹
29	732	Не отнесено	Положение постоянно и в других производных. 730 в диметилтиоимочевине
30	702	Деформационные колебания ρC-H- связей относительно плоскости пиридинового кольца	В никотинамиде и пиридине наблюдаются колебания, практически совпадающие по частоте (702 см ⁻¹ , 937 см ⁻¹).
31	686	Не отнесено	
32	670/	Не отнесено	
33	642 582.0	Не отнесено	
34	552 506 500.0	δN-C=S	Частота деформационного колебания δ _{N-C=S} сильно зависит от остальных заместителей

Относительно валентных колебаний ν_{N-H} тиаамидного фрагмента тиолактамного цикла можно отметить, что свободная группа имеет колебания в области 3460-3420 см⁻¹, а ассоциированная - 3330-3070 см⁻¹. В данном спектре мы имеем полосу 3301 см⁻¹, что соответствует полосе 3175-3070 см⁻¹ – ассоциированным лактамам, следовательно, NH-группа образует водородную связь с акцептором протона, роль которого могут выполнять атом азота пиридина, и в этом случае образуется внутримолекулярная ВС, либо другие гетероатомы другой молекулы.

Учитывая, что рентгеноструктурные и расчетные данные для аналогичных молекул свидетельствуют о цис-расположении атомов азота относительно экзоциклической кратной C=C-связи предпочтительным кажется предположение о внутримолекулярной водородной связи. Для подтверждения этого и других предположений, сделанных при обсуждении экспериментальных данных ИК-спектроскопии, нами с использованием метода квантовой химии – программы «Ogса» - были рассчитаны альтернативные структуры:

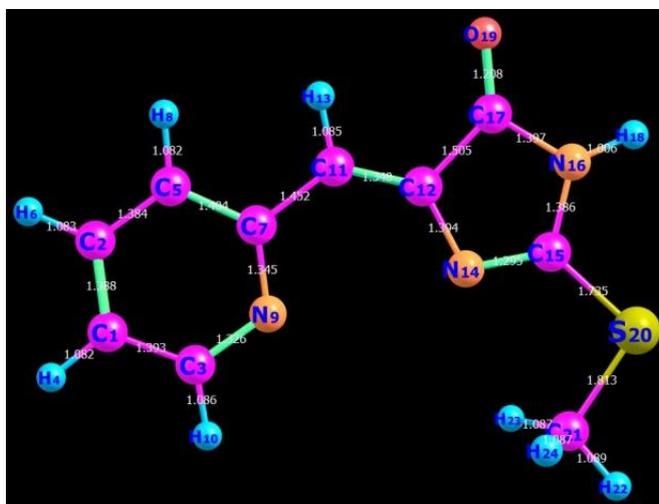


Рисунок 25 – (Z)-2-(метилтио)-4-(пиридин-2-илметилен)-1H-имидазол-5(4H)-он

В таблице 6 в качестве примера приведены расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а также координаты атомов T_x , T_y и T_z после оптимизации геометрии соединения. Данные для остальных соединений приведены в экспериментальной части.

Таблица 6 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а также координаты атомов T_x , T_y и T_z

№	Частота, см^{-1}	T^{**2}	T_x	T_y	T_z
6:	25.48	2.273354	(0.072483	0.058502	-1.504885)
7:	57.18	0.074526	(-0.073132	0.241652	0.103838)
8:	62.96	0.765628	(-0.056648	0.873137	-0.007123)
9:	81.66	2.823662	(-0.160822	-0.112372	1.668883)
10:	97.48	0.108497	(0.197325	0.258695	-0.051350)
11:	145.97	0.105034	(0.041960	0.073812	-0.312770)
12:	164.74	4.841873	(-2.171247	0.357156	0.000004)
13:	166.03	2.984425	(-0.142938	0.038450	-1.721196)
Продолжение таблицы 6					
14:	230.27	1.100191	(-0.274197	1.012400	-0.007340)
15:	271.38	0.704114	(0.047738	0.091361	-0.832759)
16:	285.81	0.692593	(0.821242	-0.074110	0.112523)
17:	328.62	0.680577	(0.296395	0.769748	0.014664)
18:	410.80	27.429361	(0.475235	0.051862	-5.215441)
19:	413.80	30.027346	(0.443360	0.058297	-5.461445)
20:	481.01	41.847246	(0.718143	0.217848	-6.425267)
21:	484.64	35.151605	(2.987219	5.084724	0.611319)
22:	557.10	21.573776	(1.632809	4.346209	0.134825)
23:	572.86	0.145573	(-0.000642	-0.042596	-0.379154)
24:	629.58	3.531497	(1.862583	0.200243	0.148944)
25:	673.62	1.860822	(1.346602	-0.188772	0.108856)
26:	691.46	3.550033	(-1.602476	0.982592	-0.128907)
27:	695.78	0.003780	(-0.055348	0.020740	0.016936)
28:	707.43	1.494103	(-1.173105	0.326876	-0.105257)
29:	752.91	21.253049	(-0.461567	-0.017569	4.586905)
30:	782.94	0.936631	(-0.015207	0.042450	0.966746)
31:	806.05	28.344175	(0.572953	0.013697	-5.292987)
32:	870.72	1.184077	(-0.707667	0.826042	-0.030653)
33:	896.48	21.844189	(-2.486391	3.953576	-0.176871)
34:	899.45	0.414120	(0.467586	-0.350834	0.269070)
35:	940.10	10.070390	(-0.279793	-0.133688	3.158201)
36:	959.43	10.185558	(1.623284	2.742296	0.174120)
37:	982.12	3.500260	(-0.094948	-0.184593	1.859347)
38:	983.52	0.524001	(0.271148	-0.184094	-0.645437)
39:	998.17	7.479481	(-0.529278	-2.682720	-0.048601)
40:	1003.42	0.021063	(-0.029127	0.013724	-0.141516)
41:	1009.73	3.134490	(-1.224640	1.276334	-0.075629)
42:	1063.13	29.608366	(2.166686	-4.987575	0.194767)
43:	1075.75	22.079538	(3.240200	-3.393734	0.251423)
44:	1122.76	6.760643	(-1.918246	1.744456	-0.194549)
45:	1177.25	63.327141	(7.907571	0.576328	0.682133)
46:	1180.56	142.597427	(10.225005	6.102536	0.897642)
47:	1205.41	3.989729	(-0.302637	-1.974338	-0.011343)

48:	1261.34	143.505986	(-8.572448	-8.333411	-0.757215)
49:	1295.12	32.602868	(-3.042626	-4.824425	-0.264986)
50:	1339.77	3.275187	(0.490308	1.741664	0.037301)
51:	1355.85	16.094160	(3.535424	1.872429	0.298246)
52:	1398.63	127.305415	(-2.326643	11.039163	-0.170352)
53:	1409.43	161.659617	(12.626821	-1.040213	1.068154)
54:	1452.77	10.079235	(-0.056375	-0.090701	-3.172984)
55:	1466.29	23.097740	(4.031832	-2.599828	0.288043)
56:	1468.89	4.850575	(-1.757854	1.321182	-0.122483)
57:	1505.41	66.450789	(2.874922	7.623960	0.246655)
58:	1534.05	467.183676	(-14.955292	-15.551594	-1.292609)
59:	1602.23	26.198217	(4.841205	1.622771	0.357160)
60:	1622.09	18.829698	(1.641313	4.015019	0.124146)
61:	1699.34	75.297969	(-3.183655	8.067816	-0.269544)
62:	1799.09	423.368446	(-14.612679	14.433711	-1.227205)
63:	3062.55	14.665193	(3.351592	-1.820087	0.345412)
64:	3138.36	28.165986	(3.258352	-4.182735	0.232079)
65:	3153.39	1.926533	(1.064288	0.889483	0.051428)
66:	3160.15	0.774754	(0.018685	0.556516	0.681686)
67:	3162.69	0.095566	(0.067429	-0.291641	0.077230)
Продолжение таблицы 6					
68:	3172.36	6.884372	(1.735252	1.965381	0.102711)
69:	3187.26	14.587895	(-3.224314	2.030974	-0.258538)
70:	3197.03	15.774363	(1.152584	3.799707	0.090223)
71:	3638.92	81.291097	(1.310260	8.919593	0.123158)

В целях выяснения влияния кратной связи C=N на частоты валентных колебаний связей атомов тиогиддантоинового цикла в случае алкилирования атома серы нами был рассчитан так же ИК-спектр восстановленной молекулы без двойной C=N-связи в тиогиддантоиновом цикле.

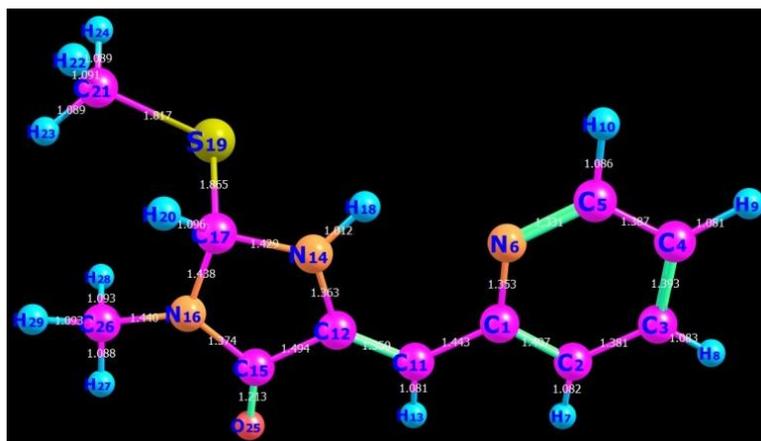


Рисунок 26 – 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметил)-2-метилмеркапто тетрагидро-4H-имидазол-4-она

Таблица 7 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а также координаты атомов T_x , T_y и T_z восстановленной молекулы без двойной C=N-связи в тиогиддантоиновом цикле

№	Частота, см^{-1}	T^{*2}	T_x	T_y	T_z
---	---------------------------	----------	-------	-------	-------

6:	37.52	2.331627	(-1.105343	0.123126	1.046272)
7:	55.78	0.859796	(0.555984	-0.671454	0.315956)
8:	66.29	1.136242	(-0.143433	0.788233	-0.703105)
9:	78.69	2.284334	(-1.188005	-0.418547	0.835341)
10:	96.57	0.326128	(-0.137563	-0.466442	-0.299394)
11:	120.00	1.986481	(-0.826689	-0.451081	1.048615)
12:	131.84	0.696281	(0.497449	-0.524564	-0.416723)
13:	144.87	3.815107	(0.489055	1.888124	-0.104495)
14:	180.76	0.649702	(-0.098778	0.785985	0.148903)
15:	209.39	2.480870	(-1.168094	-0.459015	-0.951699)
16:	227.67	0.086258	(-0.073101	0.113822	0.260689)
17:	259.38	1.901524	(1.031950	0.261739	-0.876410)
18:	267.36	1.500563	(-0.310367	1.162222	0.231247)
19:	292.61	5.610171	(1.333585	1.678013	1.007965)
20:	349.10	30.431837	(3.640626	3.833396	1.575675)
21:	361.28	2.696246	(0.787560	-1.311809	0.595947)
22:	419.02	0.850024	(0.814726	0.235820	-0.361434)
23:	485.81	4.216648	(0.113857	-1.134928	-1.707520)
Продолжение таблицы 7					
24:	537.53	22.520121	(0.985898	-4.017761	-2.325021)
25:	566.42	49.161376	(5.242428	1.008648	-4.545432)
26:	606.19	20.315999	(3.496083	-0.322461	-2.826556)
27:	612.53	20.797084	(1.304474	0.410934	-4.350467)
28:	649.76	1.709337	(-0.036086	0.996773	0.845268)
29:	700.26	10.961088	(-1.441942	1.906297	-2.290835)
30:	709.08	2.338759	(0.238560	0.925202	1.194089)
31:	723.78	38.591283	(6.025433	0.858800	1.244148)
32:	739.52	6.814219	(1.336163	-1.920117	-1.158464)
33:	754.54	8.919302	(-2.423218	0.114968	1.741867)
34:	765.90	25.100566	(-4.060326	0.210941	2.927426)
35:	800.99	25.212213	(3.437398	-0.320754	- 3.646042)
36:	851.41	16.105477	(-3.198269	0.379657	2.394247)
37:	865.90	5.753701	(-1.612741	1.663930	0.619762)
38:	874.82	1.757883	(-0.229407	-1.302743	-0.090090)
39:	897.09	7.037505	(-1.906655	0.221822	1.831111)
40:	970.44	3.454631	(-0.934777	0.931304	-1.309006)
41:	977.58	0.754011	(0.116595	-0.456460	-0.729425)
42:	978.06	2.286969	(-0.812085	-0.998127	-0.794501)
43:	998.78	0.102466	(-0.296373	0.047129	0.111390)
44:	1011.29	1.527139	(1.042573	0.237417	-0.619528)
45:	1014.91	39.024702	(3.966995	-4.685692	1.154099)
46:	1054.83	60.148843	(-6.220380	-3.678467	-2.815067)
47:	1071.21	7.971287	(-1.603317	-2.119280	-0.953579)
48:	1104.63	18.567012	(2.540879	-0.734669	3.401648)
49:	1124.46	0.652765	(0.690726	0.351075	0.228929)
50:	1152.50	1.867904	(0.136693	0.411960	1.295958)
51:	1178.34	23.223611	(-0.774074	-4.748947	0.268189)
52:	1187.99	119.599606	(-7.438138	-6.942010	-4.010262)
53:	1236.92	83.649968	(3.964663	7.998866	1.987349)
54:	1268.75	70.510879	(7.556361	-2.636590	2.541785)

55:	1293.36	27.696885	(-3.924573	-3.060980	-1.710267)
56:	1301.23	222.792375	(-9.206971	-11.342782	-3.060287)
57:	1314.26	20.819486	(-2.037840	-3.220955	-2.508414)
58:	1328.53	3.836000	(-1.353086	-0.972503	-1.029270)
59:	1356.53	0.485094	(-0.539898	0.390551	-0.202667)
60:	1365.12	7.505527	(1.901367	-1.769394	0.871537)
61:	1418.88	350.411043	(-10.291067	-14.103756	-6.751967)
62:	1446.66	229.191039	(-7.015936	-12.732555	-4.224893)
63:	1451.61	37.325126	(-0.153058	-6.097722	-0.345671)
64:	1467.87	16.462599	(0.227450	-3.419006	2.172847)
65:	1483.19	16.195543	(3.748346	1.415399	-0.376951)
66:	1486.60	78.719677	(-6.957661	-1.969813	-5.141057)
67:	1491.91	7.723118	(-1.308276	0.105275	2.449582)
68:	1508.28	66.099918	(0.453287	-7.937890	1.698338)
69:	1519.94	25.393590	(3.567868	0.645066	3.499685)
70:	1591.42	36.925863	(0.679075	6.003138	-0.653494)
71:	1633.51	176.285404	(4.968070	11.929673	3.047390)
72:	1709.07	355.055953	(-11.495249	-11.973372	-8.919280)
73:	1781.88	373.264093	(10.758227	-11.319866	11.374765)

Продолжение таблицы 7

74:	2985.94	53.325112	(1.240572	3.604980	6.228179)
75:	3022.38	56.109763	(3.270722	6.264934	2.482487)
76:	3037.67	49.020982	(-2.666205	-4.228943	-4.901874)
77:	3071.36	19.598812	(-2.178097	1.013679	3.718489)
78:	3111.64	9.199054	(-1.019114	-2.332131	1.649735)
79:	3128.26	5.563331	(0.808395	-2.075027	-0.777235)
80:	3138.12	0.750441	(-0.332900	0.692653	-0.399814)
81:	3143.37	21.843486	(1.779766	-3.593519	2.400529)
82:	3171.05	7.688195	(1.490023	1.923409	1.329859)
83:	3188.46	13.694357	(2.419144	-1.266476	2.497626)
84:	3198.82	10.391406	(0.250611	3.208489	-0.184934)
85:	3200.96	1.882615	(-0.206627	1.308058	-0.359033)
86:	3535.06	79.735205	(-0.908346	8.627843	-2.114339)

Как следует из приведенных данных, происходят существенные изменения частот в области 1500-1800 см^{-1} , которые приведены ниже:

см^{-1}	1505	1519	1591	1633	1709	1781	без C=N
см^{-1}	1505	1534	1602	1622	1699	1799	с C=N

Квантовая химия даёт обычные значения полосы валентных колебаний амидной группы в пределах 1696-1709 см^{-1} , что существенно ниже экспериментальных данных, однако появляется в расчетах ещё одна полоса 1781 и 1799 см^{-1} , отнесение которой возможно только в случае привлечения резонанса Ферми. Высокие значения частоты колебаний карбонильной группы согласуются, однако, с экспериментальными данными

по длине связи. Методы квантовой химии достаточно хорошо воспроизводят классические молекулы, в которых нет сильных полевых взаимодействий. В данном случае можно предположить, что C-N через пространство влияет на характеристики карбонильной группы, увеличивая частоту колебаний амидной группы в лактамном кольце, причем этот эффект зависит от кратности связи C-N.

Известно, что существует зависимость между длиной связи, силовой постоянной связи и частотой связи. Предпринятые нами попытки провести корреляцию между указанными величинами, исходя из классических значений одинарных, двойных и тройных связей между C и O, так же не смогли объяснить появление частот 1750 см^{-1} в экспериментальных спектрах.

Полученные соединения **23-28** являются потенциальными лигандами для реакций комплексообразования и последующего исследования биологической активности.

2.1.3.2. Алкилирование тиогидантоинов **9, 11** 1,2-дибромэтаном до имидазолонов

При алкилировании 5-(Z)-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов **9,11** 1,2-дибромэтаном были получены имидазолы **29, 30** с двумя донорными хелатирующими фрагментами, соединенными двухуглеродным линкером. Реакцию проводили в диметилформамиде в присутствии карбоната калия:

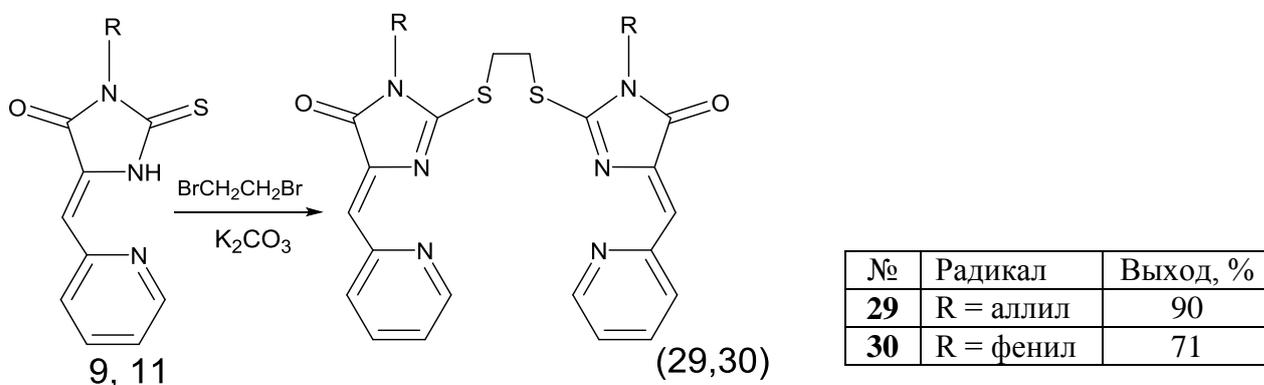


Рисунок 27 – Схема получения имидазолонов **29,30** реакцией соединения **9,11** с дибромэтаном

После окончания реакции (контроль по ТСХ) для увеличения выходов продуктов реакции алкилирования реакционную смесь смешивали с равным количеством льда, перемешивали 10 минут, выпавший осадок отфильтровывали, промывали раствором щелочи и затем большим количеством воды. Данный подход позволил получить чистые продукты, не требующие хроматографической очистки, а также не загрязненные примесями [197]. Строение образовавшихся продуктов было подтверждено физико-

химическими методами, состав – элементным анализом.

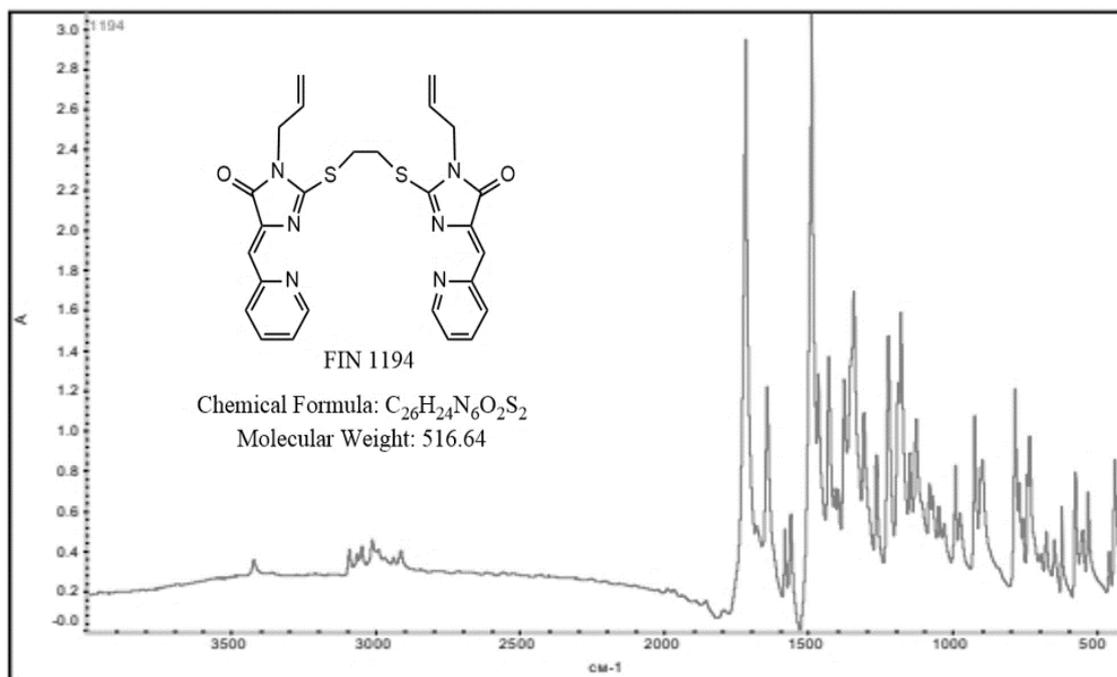


Рисунок 28 – ИК-спектр замещенного тиагидантоина **29**

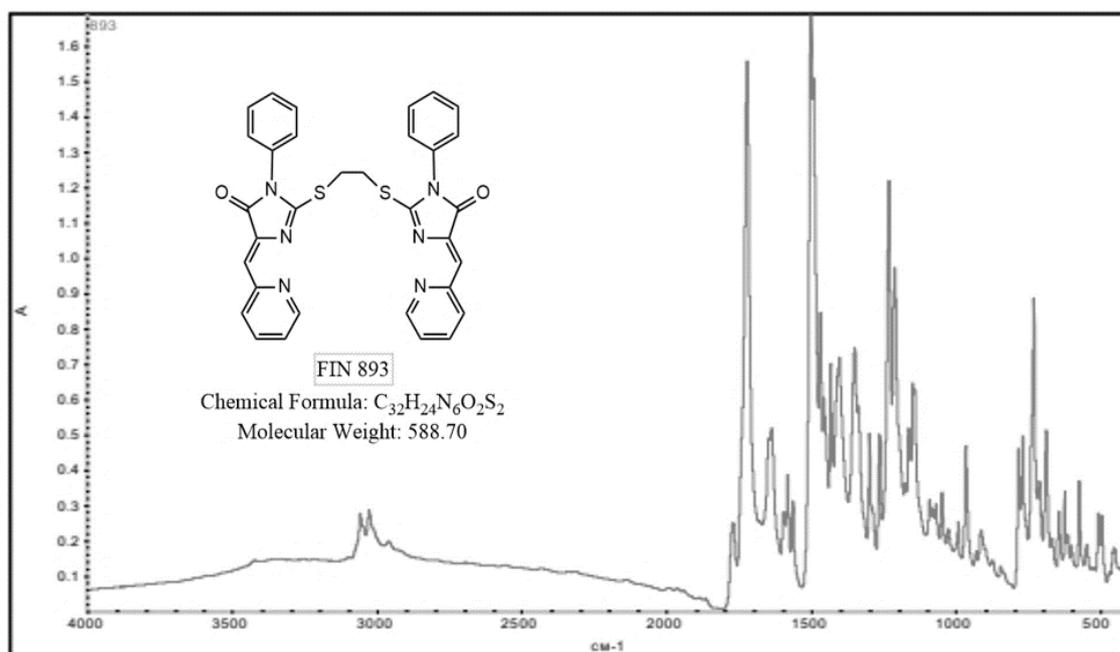


Рисунок 29 – ИК-спектр замещенного тиагидантоина **30**

Таким образом, нами были синтезированы соединения ряда 2-тиогидантоинов и 2-алкилтиогидантоинов, которые перспективны для изучения их биологических свойств, а также являются потенциальными лигандами для исследования в реакциях комплексообразования.

Следующим этапом нашей работы была модификация структуры полученных лигандов путем замены атома серы на атом азота, а также введения векторных

фрагментов, отвечающих за направленную доставку к опухолевым клеткам, получение их координационных соединений с Cu и Co и изучение соотношения структура-активность для лигандов и комплексов.

2.2. Синтез производных 2-селеногидантоинов

К настоящему времени описан широкий круг органических производных селена, проявляющих антиоксидантные [198–203], противоопухолевые [204], противовирусные [205], противомикробные [206], антитиреодные [207] и другие типы биологической активности [208]. Интерес к химии селенорганических соединений существенно возрос после обнаружения селена в составе глутатионпероксидазы — фермента млекопитающих, ответственного за регуляцию концентрации активных форм кислорода внутри клетки [209].

В работе [210] описан способ получения металлоорганических координационных полимеров N-донорного Se-производного лиганда, люминесценция которых обусловлена наличием внутрелигандных переходов. Бис-тиопроизводные имидазолна [211,212] используются в качестве лигандов в комплексообразовании с различными металлами (Cu^{+1} , Cu^{+2} , Co^{+2}), [213-219] а некоторые из них разрабатывались как вещества, обладающие потенциальной фунгицидной активностью [220]. Бис-селенопроизводные имидазолна и их биологические свойства изучены менее подробно.

Впервые комплексные соединения бис-селенопроизводных имидазолна с Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} и Cu^{+1} были описаны в работе [221], в которой проведено также электрохимическое исследование полученных селенорганических соединений с установлением их потенциалов окисления и восстановления. В работе [222] была изучена биологическая активность 3-арил-5-арилиден-2-селеногидантоинов. Оказалось, что в парах соединений производных 2-тиогидантоина и 2-селеногидантоина, имеющих одинаковый набор заместителей, последние проявляют большую биологическую активность.

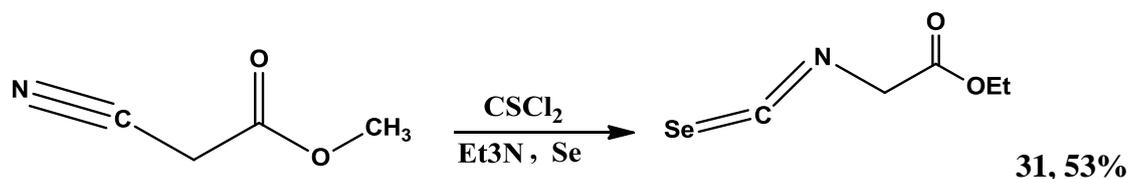
2.2.1. Синтез этил-2-[3-(4-этоксифенил)селенуреидо]ацетатов (32-34)

Настоящее исследование посвящено синтезу новых модифицированных 2-селеногидантоины. Последним этапом нашего синтетического подхода является процесс арилирования, для которого требуется 3-замещенный 5-арилиден-2-селеногидантоины в качестве исходного компонента для реакции перекрестного соединения C–Se.

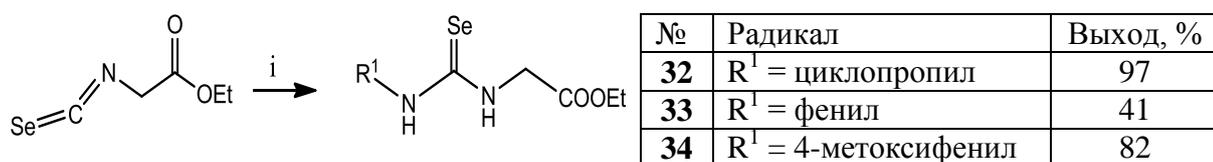
Классический метод синтеза 3-замещенных 5-арилиден-2-селенгидантоинов основан на реакции селеномочевин с ароматическими альдегидами [221]. В этой работе

селеномочевины были получены в результате реакции между изоселеноцианатом этилацетата и ароматическими аминами [223, 224].

Исходный этил 2-изоцианоацетат получали по схеме [222]:



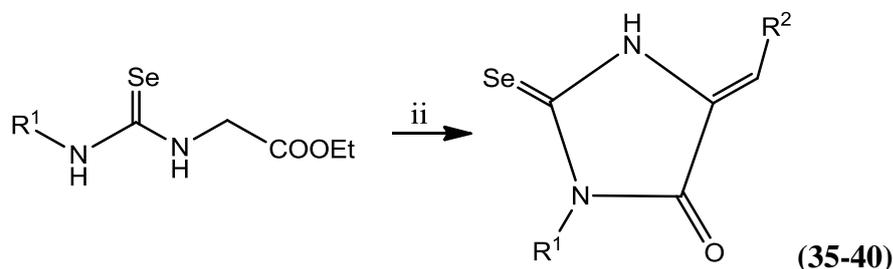
Из-за низкой растворимости производных селеномочевины в качестве растворителя используется диэтиловый эфир вместо THF₅ или DCM₈, поскольку это позволяет упростить процесс очистки и уменьшить количество примесей.



(32-34)

i – R¹ – NH₂, ДМАП (1 мол. %) или без основания, Et₂O

2.2.2. Синтез 2-селеногидантоинов 35-40



ii – 1) R² – CHO, КОН (2%), EtOH; 2) NH₄Cl/H₂O

№	Радикал 1	Радикал 2	Выход, %
35	R ¹ = циклопропил	R ² = этил	69
36	R ¹ = циклопропил	R ² = фенил	91
37	R ¹ = фенил	R ² = фенил	58
38	R ¹ = циклопропил	R ² = 4-этоксифенил	98
39	R ¹ = фенил	R ² = этил	76
40	R ¹ = 4-метоксифенил	R ² = этил	55

Промежуточные селеногидантоины **35-40** способны к селенол-селеноновой таутомерии, за счет чего обладают достаточно высокой SeH-кислотностью (ср.: pK_a (Me—SeH) [225] = 5.2; pK_a (Ph—SeH) [226] = 5.9). Они легко депротонируются под действием неорганических оснований в полярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА).

При обработке соединений **35-40** избытком K_2CO_3 в ДМФА окраска реакционной смеси становится красной, что обусловлено образованием селенолята. К полученному раствору при температуре $-10\text{ }^\circ\text{C}$ порциями добавляли α , ω -дибромалкан, который вступал в реакцию с селенолятом, связывая два селеногидантоиновых ядра полиметиленовой цепью. Время достижения полной конверсии составило 8—9 ч.

2.2.3. Синтез 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1Н-имидазол-5(4Н)-онов **41-46**

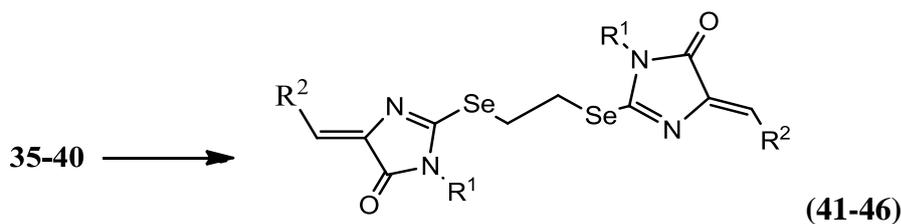
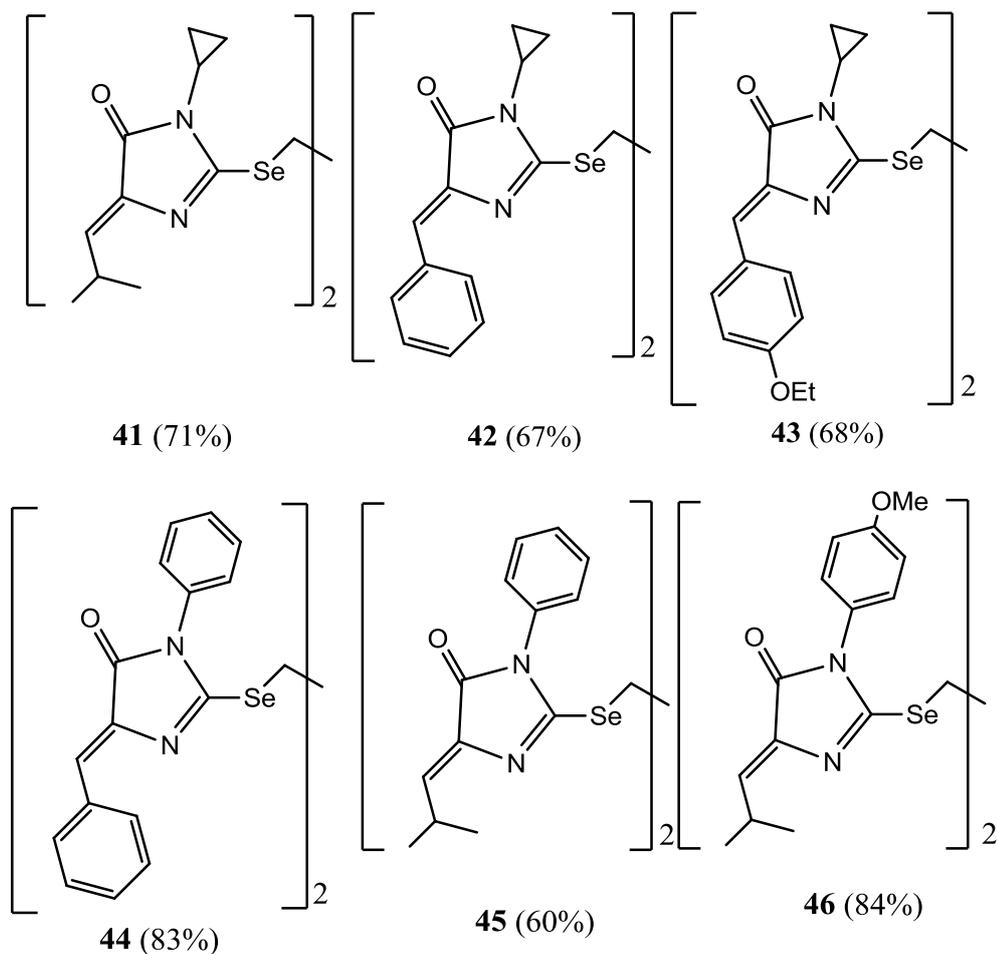


Рисунок 30 – Схема получения 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1Н-имидазол-5(4Н)-онов



Для оптимизации условий получения соединений **41-46** использовали такие основания, как Cs_2CO_3 и K_2CO_3 , а в качестве растворителей брали ДМСО и ДМФА. Разница в выходе при использовании Cs_2CO_3 и K_2CO_3 была несущественной, и мы отдали предпочтение последнему ввиду его более низкой стоимости. В среде ДМСО возрастала доля продукта моноалкилирования, а при увеличении продолжительности проведения реакции смесь осмолялась.

Таким образом, нами была получена серия димеризованных 2-селеногидантоинов **41-46** с алифатическими и ароматическими заместителями при атомах азота N(1).

Оценка цитотоксичности 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1H-имидазол-5(4H)-онов

Для всех новых соединений произведена оценка их цитотоксичности *in vitro* по стандартному методу МТТ [227] (таблица 8) с использованием клеточных линий MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), A549 (аденокарцинома легкого), VA-13 (фибробласты легкого с низкой скоростью роста) и HEK293T (высоко-трансфицируемое производное клеток 293 эмбриональной почки человека, содержит T-антиген SV40). В качестве соединений сравнения - Энзалутамид (антагонист андрогенов) [228,229] и Нутлин-3а (ингибитор взаимодействия белков p53 и MDM2) [230,231].

Таблица 8 – Цитотоксичность (CC_{50}) полученных соединений **41-46**

Соединение	$(\text{CC}_{50})/\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$			
	VA - 13	A549	MCF-7	HEK293T
41	3.3 ± 0.5	2.7 ± 0.4	17.5 ± 2.3	9.9 ± 0.7
42	7.5 ± 1.4	25.0 ± 5.8	52.7 ± 16	54.1 ± 12.5
43	13.9 ± 3.1	8.0 ± 0.7	32.7 ± 5.5	4.7 ± 0.7
44	16.9 ± 3.2	4.6 ± 1	131.8 ± 46.4	3.1 ± 0.9
45	1.9 ± 0.3	1.7 ± 0.1	4.8 ± 0.5	4.5 ± 0.3
46	14.4 ± 1.1	11.6 ± 0.9	33.5 ± 5.1	12.5 ± 0.8
Нутлин-3а	-	15.1	8.3	-
Энзалутамид	63.4	21.2	>100	5.1 ± 0.3

Все исследованные соединения показали высокую неспецифичную токсичность по отношению к перечисленным выше клеточным линиям. Соединения **43** и **44** продемонстрировали селективность к линиям HEK293T и A549 по сравнению с нераковой клеточной линией VA-13. Наиболее токсичным оказалось соединение **45**, для которого величина CC_{50} почти на порядок превышает цитотоксичность контрольных соединений, а также соединения **41** и **46** с изопропилиденовым

заместителем в положении 5 имидазолонового цикла. Для более детальной оценки цитотоксического потенциала синтезированных соединений требуется расширение панели мишеней, а также проведение дополнительных исследований механизма действия, например, изучение связывания комплексов с БСА, их способности к интеркалированию ДНК и ингибированию протеасом и т.д.

2.3. Получение координационных соединений

Комплексные соединения биогенных металлов представляют интерес ввиду разнообразия биологического воздействия на живой организм [232]. Медь, являясь биогенным металлом, принимает участие во внутриклеточном обмене веществ. Благодаря этому факту все больше привлекают внимание комплексные соединения меди, которые помогали бы при лечении разного рода заболеваний [233,234]. В частности, медьсодержащие соединения могут стать более безопасной альтернативой платиновым цитотоксическим препаратам, обладающим рядом побочных эффектов, как-то: нефротоксичность, миелотоксичность, нейротоксичность.

С другой стороны, комплексные соединения меди, определяющие активность металлозависимых ферментов, могут найти применение и в органическом синтезе, заменяя катализаторы на основе металлов платиновой группы. Безусловно, активность таких комплексов будет определяться структурой лигандов. Последние детерминируют электронную плотность на атомах меди, изменяя энергию донорно-акцепторного взаимодействия металл-реагент и, соответственно, энергию активации иницирующей стадии реакции.

Производные имидазол-4-она известны биологической активностью [235-239] и способностью образовывать комплексные соединения с различными переходными металлами: кобальт, никель, медь [240-242]. Координирование лигандов металлом может происходить различными способами, так как соединения данного класса обладают тремя типами донорных атомов - N, O и S (в случае 2-тиоксоимидазолидин-4-он).

Хорошо известно, что тиомочевина и её производные являются универсальными комплексообразующими агентами и способна образовывать стабильные координационные соединения с различными металлами. В 1906 году Розенгейм (Rosenheim) и Мейер (Meuer) сообщили о получении комплексов тиомочевины с атомами некоторых металлов: Hg, Pb, Ni, Fe, Cd, Zn, Mn, Ca [242], а с середины прошлого века стали появляться работы, посвященных установлению структуры и исследованию физико-химических свойств

новых комплексов железа с тиомочевинной и ее производными [244-247]. Многие комплексы Fe (II) с серосодержащими лигандами могут быть описаны общей формулой $[\text{FeLnX}_2]$, где L – тиомочевина и ее аналоги, бензотиазол, тиоацетамид, $n=2$ или 4, $X=\text{SCN}^-$, Cl^- , Br^- , I^- , ClO_4^- . Первым соединением этого ряда, структура которого была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа, был октаэдрический комплекс $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_4\text{Cl}_2]$, в котором атом железа связан с двумя хлорид-лигандами и четырьмя молекулами тиомочевины. С конца 80-х годов начинают активно публиковаться надежно установленные методом РСА структуры комплексов Fe (II) с алифатическими производными тиомочевины.

Возможность модификации структуры гидантоина [248] (а также его серных и селеновых аналогов [249,250] путем варьирования заместителей практически по всем его положениям позволяет получать на основе этого пятичленного гетероциклического каркаса разнообразные молекулы, ряд которых может быть перспективен в качестве лигандов в комплексообразовании.

Исследования реакций комплексообразования мы начали с аналогов уже известных комплексов, показавших свою биологическую активность, в том числе и высокую цитотоксичность. Так комплексные соединения на основе производных бис (2-тиоимидазол-4-онов) и солей Co^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{1+} at al. хорошо известны научному сообществу [247-249]. Ранее был синтезировали бис-(5-пиридилметилден-2-тиоимидазолоновый) лиганд **29** (рисунок 27) и было показано, что его взаимодействие с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в спиртовых растворителях приводит к образованию биядерного смешанновалентного медного комплекса **29a**, для которого была продемонстрирована высокая цитотоксичность *in vitro* и *in vivo* в результате ингибирования фермента теломеразы [253].

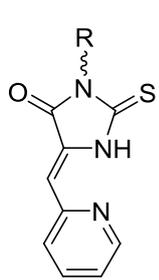
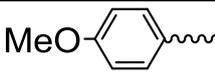
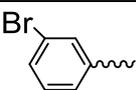
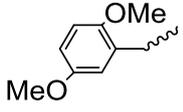
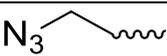
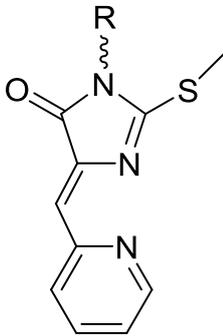
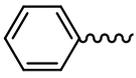
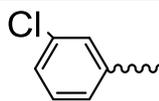
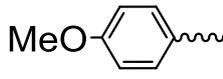
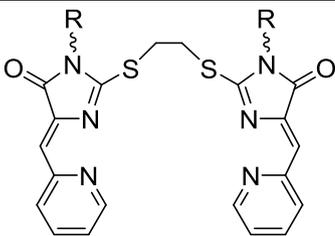
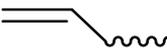
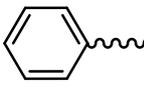
Позднее было показано, что для смешанновалентных координационных соединений меди с 2-тиоимидазолоновыми лигандами общая цитотоксичность чаще всего оказывается выше, чем для гомовалентных, за счет одновременного действия нескольких механизмов цитотоксичности, характерных, как для Cu(I), так и Cu(II) [251].

В настоящей работе мы исследовали влияние замены аниона в исходной соли меди с хлорида на бромид на структурный тип образующегося в реакции с лигандом **29** комплекса и степень окисления ионов меди в нем. Результаты этого исследования представлялись важными для установления того, какие факторы являются определяющими для структуры образующегося координационного соединения – влияют ли атомы галогенов на строение комплекса, а именно, переход от атома хлора к атому брома или йода. Наши предположения основывались на том, что очень часто атомы брома

и йода, в отличие от атомов хлора, участвуют в образовании галогенных связей, которые деформируют структуры центрального атома, а соответственно, и его магнитные свойства, и биологическую активность.

Синтезированные лиганды исследовались нами в реакциях комплексообразования с солями Cu(II), Co(II), Ni(II), Cd(II), Sn(II), La(III), Cr(III), Ag(I). На основании результатов исследований, полученные лиганды можно разделить на 3 типа (Таблица 9).

Таблица 9 – Полученные координационные соединения

Лиганд	Заместитель, R	Соль	№
		CuCl ₂ *2H ₂ O	13a
		NiCl ₂ *6H ₂ O	13b
		CuCl ₂ *2H ₂ O	16a
		CoCl ₂ *6H ₂ O	20a
		NiCl ₂ *6H ₂ O	20b
		CuBr ₂	22b
		CuBr ₂	24a
		CuCl ₂ *2H ₂ O	25a
		CuBr ₂	25 b
		La(NO ₃) ₃	27a
		CuBr ₂	27b
		Cd(NO ₃) ₂ *4H ₂ O	28a
		CrCl ₃	28b
		SnCl ₂	28c
	La(NO ₃) ₃	28d	
		NiCl ₂ *6H ₂ O	29a
		CuCl ₂ *2H ₂ O	29b
		CuBr ₂	29c
		CuCl ₂ *2H ₂ O	30a
		CoCl ₂ *6H ₂ O	30b
		AgCl	30c
		CuBr ₂ *2H ₂ O	30d

Как отмечалось ранее, широкая и многоплановая модификация структуры гидантоина [248], а также его серных и селеновых аналогов [249,250], путем варьирования заместителей практически по всем его положениям, позволяет получать на основе этого пятичленного гетероциклического каркаса разнообразные молекулы, ряд которых перспективен в качестве лигандов в комплексообразовании.

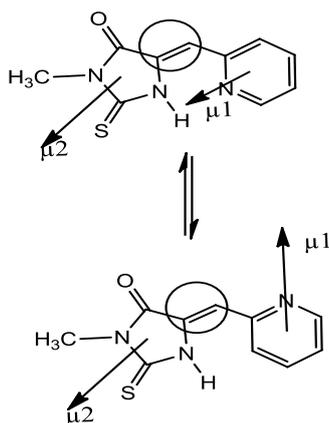
Необходимо отметить, что химическая модификация может менять принципиально электронную структуру тиогидантоинового цикла и донорные свойства и дентантность лигандов.

Из-за пространственного строения синтезированных лигандов в силу стереохимических особенностей протекания реакции конденсации, механистические особенности которой были детально нами разобраны ранее, амидный атом кислорода исключён из комплексообразования и поэтому, как оказалось, варьирование заместителей у амидного атома азота в меньшей степени сказалось на итоговом процессе комплексообразования.

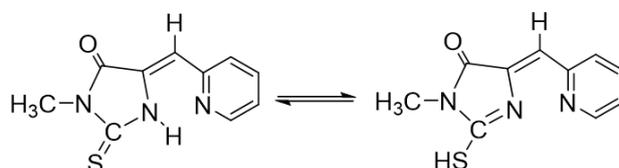
Как отмечалось ранее, 3-замещенные-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-оны в ходе процесса комплексообразования существенно перестраивают свою электронную структуру в процессе комплексообразования, особенно атом азота в положении 1. В ходе комплексообразования его НЭП из сопряженного с экзоциклическими кратными связями р-состояния трансформируется в формальную sp^2 -гибридную орбиталь, способную к образованию донорно-акцепторных связей с вакантными орбиталями металла.

Такая трансформация возможна вследствие реализации амин-иминной прототропии с образованием π -сопряженной электронной системы пятичленного цикла. Возможность реализации такого процесса была нами подтверждена квантово-химическими расчётами, которые были приведены ранее в разделе о механизме реакции конденсации.

Подводя итог рассмотрению комплексообразующих свойств 3-замещенных-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов можно констатировать, что процессу комплексообразования должна предшествовать конформационная ротация одного конформера в другой (низкополярный в высокополярный конформере):



Реакция амид-иминной прототропной изомеризации и уже образовавшийся таутомер вступает в комплексообразование:



Последний процесс так же можно рассматривать как тион-тиольную прототропную изомеризацию.

Легкость протекания процесса была нами подтверждена и соответствующими квантово-химическими расчетами, которые так же были приведены ранее в разделе, посвященном реакциям образования 5-замещенных тиогидантоинов.

Эти процессы приводят к тому, что исходный тиогидантоин превращается в тридентатный лиганд N-N-S. Подтверждением этому положению служит образование такими лигандами, названными нами лигандами типа 1, биядерных комплексов состава $(L-H)_2M_2\text{Соль}$ [254]. При этом они координируют ионы металлов атомами азота тиогидантоинового и пиридинового циклов, а также атомом серы и имеют следующую структуру:

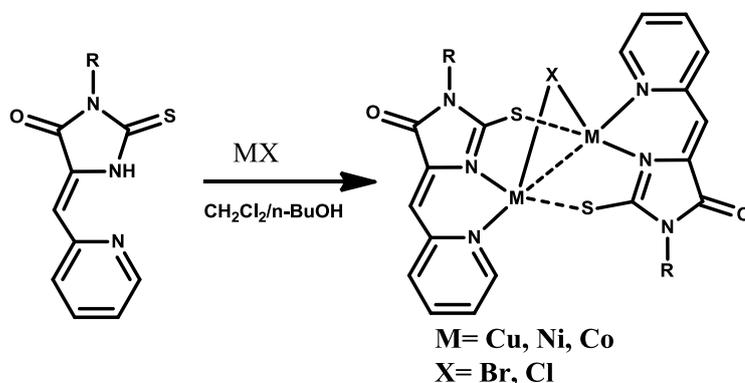


Рисунок 32 – Схема образования комплексов типа 1

Кроме лигандов типа 1 нами использовались лиганды типа 2, принципиально отличающиеся от лигандов первого типа по электронному строению и способностям к комплексообразованию.

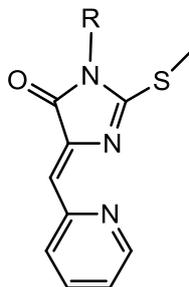


Рисунок 33 – Строение лигандов типа 2

Как следует из приведенной структуры, лиганды типа 2 уже не имеют атома серы, способного к образованию чисто ковалентной связи с замещением протона. Они могут образовывать более слабую донорно-акцепторную связь. Вследствие этого они образуют биядерные комплексы типа LMСоль и имеют следующую структуру:

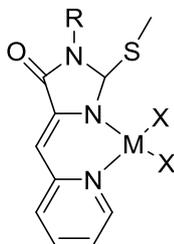


Рисунок 34 – Один из вариантов комплексов, образованных лигандами типа 2

Лиганды типа 3, содержащие в своем составе два алкилированных тиогидантоиновых фрагмента, на самом деле по своему электронному строению относятся ко второму типу и должны образовывать биядерные комплексы типа LM₂Соль. В этих комплексах координация ионов металла осуществляется по двум пиридиновым атомам азота и двум атомам азота N(1) тиогидантоинового цикла и их общая структура должна соответствовать удвоенной структуре комплексов первого типа. Однако, простого удвоения структуры не происходит, а реализуется дополнительный окислительно-восстановительный процесс и образуется комплекс с металлами в различных степенях окисления:

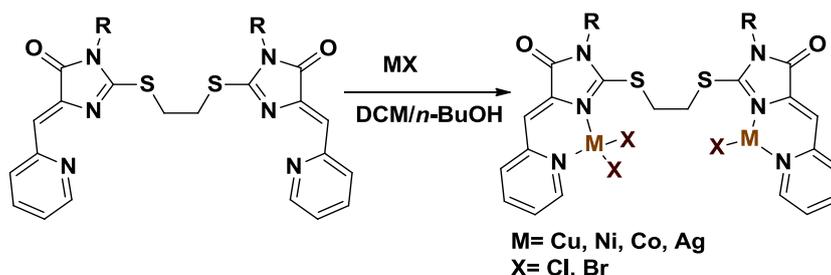


Рисунок 35 – Схема образования комплексов типа 3

Соединения имели глубокую окраску, что так же подтверждает образование комплексов, которое сопровождается Redox-процессами и существенной пространственной перестройкой лиганда.

2.3.1. Получение координационных соединений с лигандами типа 1

Как ранее было показано в работах группы Е.К. Белоглазкиной [254], лиганды типа 1 в реакциях с солями меди(II), а именно с хлоридами, дают биядерные комплексы типа $(L-H)_2Cu_2Cl$, в которых ионы металлов координированы пиридиновым атомом азота, атомом азота N(1) тиогидантоинового цикла, а также атомом серы. С целью расширения круга соединений, имеющих спейсерный радикал для последующих реакций химической модификации и введения дополнительных фармакофорных групп, было получено координационное соединение **22a** с этилазидной группой у N₃:

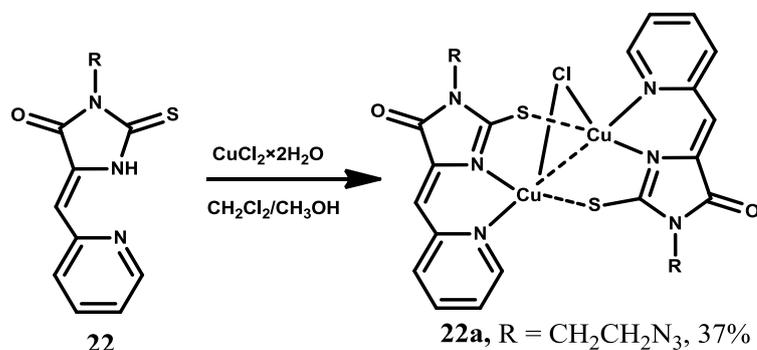


Рисунок 36 – Молекулярная структура координационного соединения **22a** [254].

Координационные соединения представляет собой димер с расстоянием Cu–Cu 2,477 Å и одним мостиковым атомом хлора, расположенным практически на одинаковом расстоянии (в пределах ошибок) по отношению к обоим атомам металла (2,41 Å и 2,33 Å). Плоские органические лигандные фрагменты не копланарны друг другу [197].

Интересной представляется структурная организация атомов меди – искаженная тригональная пирамида, в которой атомы меди и атомы азота N 16a и 16b имеют аксиальное расположение, а в качестве третьего лиганда выступает атом серы в том и другом случае.

По-видимому, восстановителем является используемый в качестве растворителя метанол. Подобные реакции восстановления меди(II) в реакциях комплексообразования под действием спирта или дитионита натрия были описаны в литературе [255].

Аналогичный вид электронного спектра был зафиксирован ранее для комплексов аналогичного типа $(L-H)_2Cu_2Cl$ [256].

Не было неожиданностей и при реакции лиганда **13** с заместителем *p*-MeOPh-. В ходе взаимодействия образуется комплекс **13a**, который и был нами выделен. Строение комплекса подтверждено масс-спектроскопией, состав – элементным анализом. Доказательства приведены в экспериментальной части.

Аналогично ведет себя с дихлорид меди и с лигандом **16**. Строение выделенного комплекса подтверждено физико-химическими методами, состав – элементным анализом.

Мы попытались повторить эти эксперименты с использованием дибромид меди, надеясь получить аналогичные комплексы, в которых трехчленный цикл будет менее напряженным и могла бы появиться галогенная связь между атомами серы и бромом, что приводило бы к стабилизации комплекса:

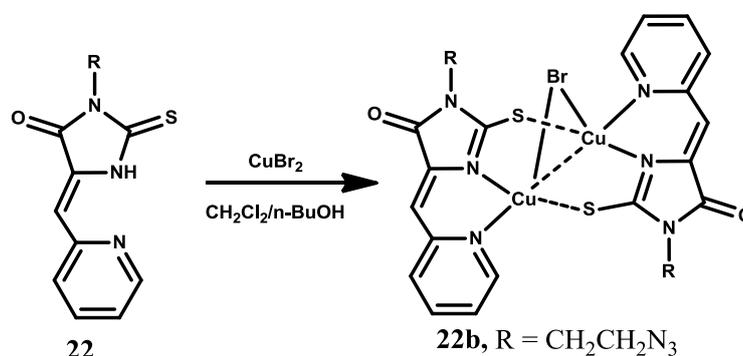


Рисунок 37 – Молекулярная структура координационного соединения **22b**

Условия проведения реакции были следующими: путем медленной диффузии раствора соли меди в дихлорметане в раствор лиганда **22** в *n*-BuOH.

Однако получить кристаллический продукт не удалось. Был получен порошок **черного цвета**, что указывало на неоднозначный характер протекания реакции.

На самом деле полученный нами масс-спектр однозначно указывает на образование смеси комплексов двух типов, приведенных ниже, плюс выделенный в работе [254]:

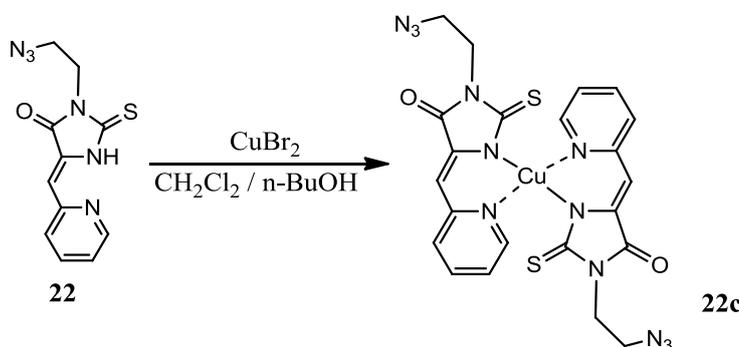
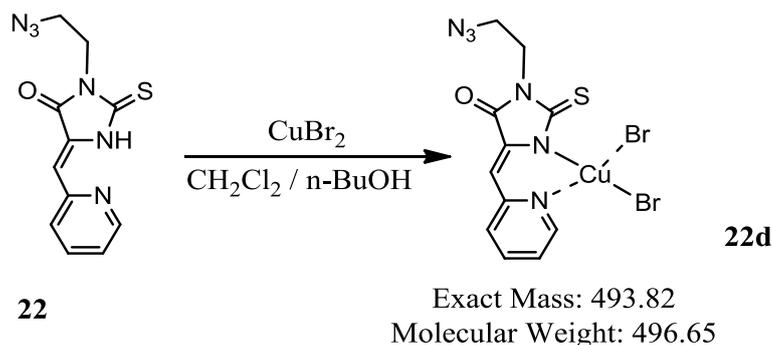
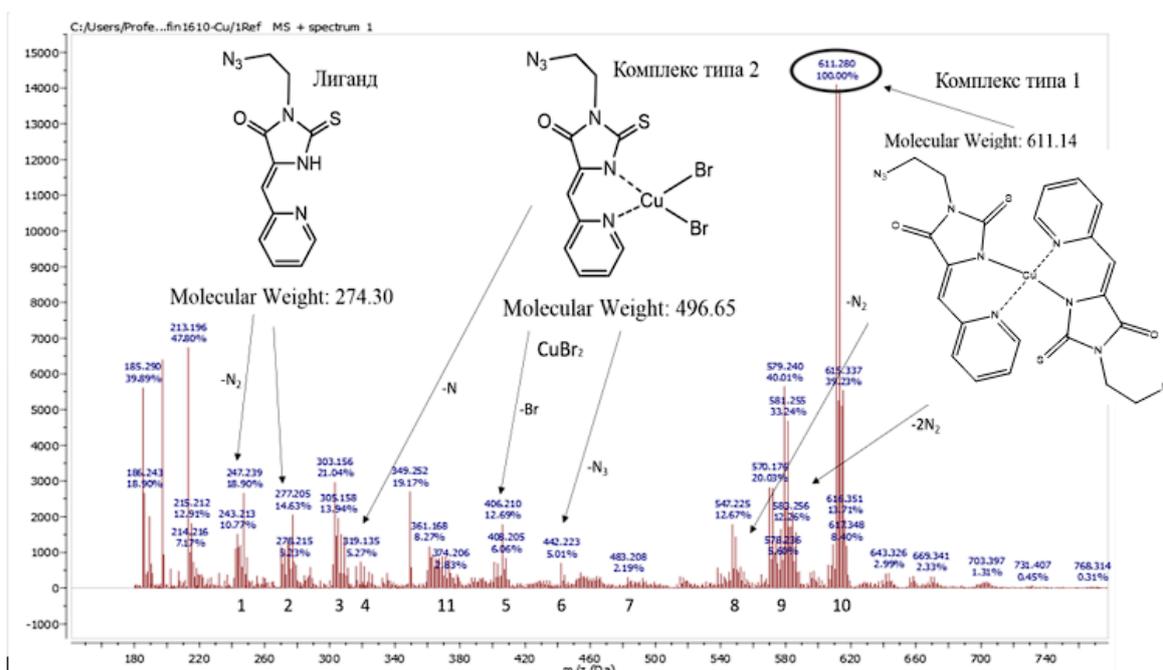


Рисунок 38 – Схема образования комплекса **22c**

Рисунок 39 – Схема образования комплекса **22d**

На масс-спектре (рисунок 40) присутствуют как пики от исходных комплексов (пики 7 и 10), так и пики образовавшихся ионов при отщеплении как N_2 , так и N_3 (пики 1, 6, 8,9).

Рисунок 40 – Масс-спектр смеси комплексов **22b-d**, лиганда и продуктов их распада при ионизации

Как следует из спектра, состав продуктов распада однозначно подтверждает образование всех трех указанных комплексов, поэтому и данные элементного анализа существенно отличаются от расчётных.

Вероятно, так же ведёт себя и лиганд с пропилазидным заместителем.

Полученный на основе рассмотрения масс-спектров материал по продуктам распада комплексов объединен на рисунке 41:

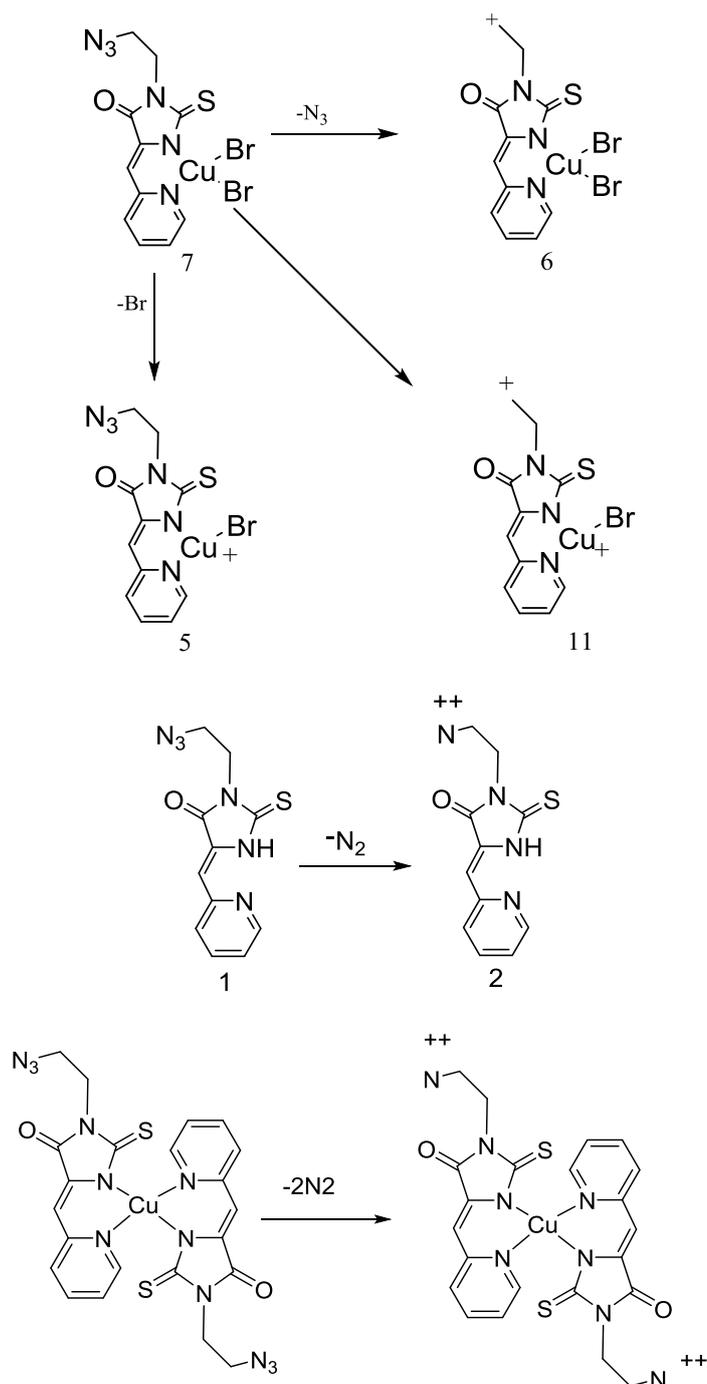


Рисунок 41 – Схемы распада исходного лиганда **22** и комплексов **22c**, **22d**. Нумерация соединений соответствует нумерации на масс-спектре

Из рисунка 41 следует, что несмотря на существенно большую молекулярную массу, комплекс **22d** оказался намного более устойчивым по сравнению с комплексом **22c**, что и не удивительно, так как энергия связи Cu-Br меньше энергии связи Cu-Cl и свободная энергия образования комплекса со вторым лигандом оказывается больше энергий двух связей меди с бромом.

В ходе реакции выделяется достаточно сильная кислота HBr , которая приводит к разрушению комплекса **22c** и появлению соли лиганда, поэтому и не удается в этой реакции получить чистый комплекс **22c** или комплекс **22d**.

Мы видим, что замена хлорида меди на бромид существенным образом меняет направление взаимодействия и требует поиска новых условий получения комплекса, которые не обязательно приведут к успеху.

Получив такие данные, мы вернулись к работе [254] и обнаружили, что выход идентифицированного комплекса **22a** составил всего лишь 37%.

Учитывая высокие выходы комплексов в других реакциях, а также наши данные по комплексам с дибромидом меди, которые указывают на образование нескольких различных комплексов, мы повторили реакцию нашего лиганда **22** с дихлоридом меди. Нам не удалось получить кристаллических продуктов, поэтому анализировался образовавшийся порошок черного цвета. На рисунке 34 приведен масс-спектр полученного порошка, из которого однозначно следует, что на самом деле образуется, по крайней мере три координационных соединения: безусловно, выделенное авторами [254] в кристаллическом виде соединение **22a**, а также комплексы **22b** и **22c**.

Таким образом, авторам работы [254] улыбнулось «синтетическое счастье», когда из смеси трех соединений закристаллизовалось только одно.

В настоящее время нам неясны причина отличного влияния алкилазидного заместителя на структуру образующихся комплексов, но оно, безусловно, очень сильно детерминирует направление взаимодействия, либо нам не удалось создать условия для кристаллизации одного из образующихся соединений, хотя нами было сделано достаточно много попыток с варьированием условий проведения взаимодействия.

Подводя итоги нашим попыткам исследовать комплексообразование лигандов первого типа, можно заключить, что в силу динамической подвижности структуры лиганда (наличие прототропии и конформационного равновесия) реакции протекают неоднозначно с образованием как минимум трех соединений, наличие которых подтверждается масс-спектрами и данными элементного анализа, которые отличаются значительно от вычисленных для одного комплекса.

Поэтому комплексы **13b**, **20a**, **20b**, **22b**, приведенные в таблице, в индивидуальном виде выделить не удалось, так как в ходе реакции образуется смесь комплексов, на что указывают данные масс-спектрометрии и данные элементного анализа (расхождение до 5%). Причиной такого поведения является структура лиганда, который может выступать в различных ипостасях:

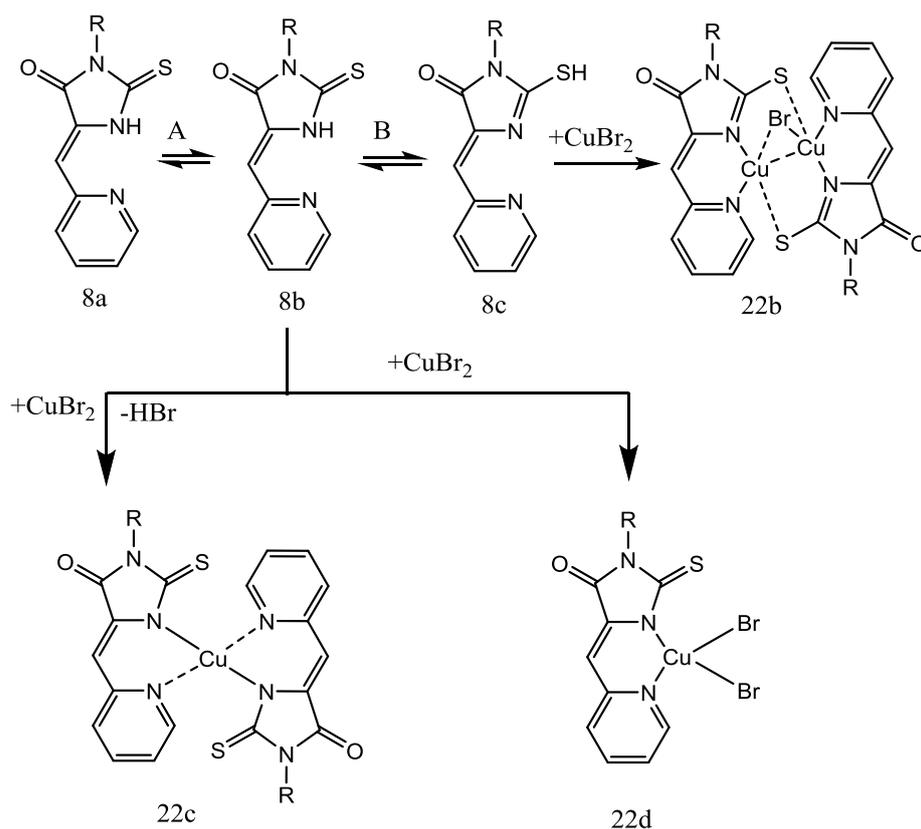


Рисунок 42 – Схема возможных направлений образования комплексов лигандом 8.

Поэтому лиганды этого гетеродентантного строения (**13**, **16**, **20**, **22**) отнесены нами к лигандам первого типа.

На рисунке 42 представлена обобщенная схема взаимодействия лиганда 8 с CuBr_2 . Потенциально возможны 4 варианта образования комплексов с CuBr_2 . Реализация этих вариантов зависит от скоростей установления равновесия А и В и последующих скоростей стадий комплексообразования. Если они оказываются сравнимыми между собой, тогда должно происходить образование нескольких комплексов.

Рассмотрим отдельные стадии:

Стадия А.

Самым устойчивым среди возможных структур является конформер 8a (подтверждено нами квантохимическими расчетами) как наименее полярный. Однако он не может участвовать в реакции комплексообразования. В свою очередь этот конформер может участвовать в двух процессах:

В конформационном равновесии А с образованием конформера 8b;

В прототропии с образованием изомера 8c (схема 36, структура 8c).

Безусловно, образование 8b протекает достаточно легко по сравнению с прототронным переходом В. Последний является каталитическим, и в данном случае

автокаталитическим, так как при образовании, например, конкретного комплекса 22с выделяется галогеноводородная кислота HBr.

Стадия В

Стадия В протекает с меньшими скоростями, так как является уже настоящей реакцией и требует катализатора. Равновесие В смещено в сторону 8b, так как последний по проведенным нами квантово-химическим расчетам являются более стабильными.

Таким образом, наиболее быстро должны образовываться продукты 22с и 22d. И только после начала образования продукта 22с и выделения HBr начинает реализовываться равновесие В, которое приводит к комплексу 22b.

Выше было отмечено, что возможно образование комплексов четырех типов, а на рисунке 42 представлены только три. Четвертый тип включает окислительно-восстановительное взаимодействие, которое реализуется в случае комплексов второго типа, однако, мы в масс-спектрах не увидели продуктов такого типа и потому и не включили в схему. С другой стороны, равновесия А и В были промоделированы нами метами квантовой химии и имеют под собой доказательную базу.

Поэтому лиганды этого гетеродентантного строения (**13**, **16**, **20**, **22**) отнесены нами к лигандам первого типа.

Принципиально отлично ведут себя лиганды второго типа, не способные к тион-тиольной таутомерии. Для них комплексообразование протекает однозначно, и комплексы можно выделить в индивидуальном виде. Для комплекса **24a** структура доказана методом рентгенографии.

2.3.2. Получение координационных соединений с лигандами типа 2

Координационные соединения с лигандами типа 2 представляли наибольший интерес для изучения, поскольку ранее было показано, что комплексы этого типа проявляют не только высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам, но и должны обладать целым рядом магнетохимических и спектроскопических отличий [197].

К настоящему моменту значительное число научных работ, описывающих химию комплексов переходных металлов, посвящено производным Cu(II). В частности, повышенное внимание исследователей к указанному классу координационных соединений обусловлено наличием множества интересных аспектов не только с точки зрения их биологических свойств, но и их магнетохимических и спектроскопических характеристик. Так, большой интерес в качестве гетероспиновых многоцентровых систем

представляют соединения Cu(II) на базе лигандных платформ, находящихся в парамагнитной анион-радикальной форме ($SR = 1/2$). Указанные металлокомплексы представляют собой удобные модельные объекты для изучения взаимосвязи структурных модификаций и магнитного поведения, поскольку содержат парамагнитные центры различной природы (ион переходного металла и органические радикалы) с одинаковой мультиплетностью ($S = 1/2$). Немаловажным является то обстоятельство, что характер обменного взаимодействия (ферромагнитный/антиферромагнитный) между магнитными центрами существенно зависит от молекулярной структуры металлокомплекса, обуславливающей симметрию и относительное расположение взаимодействующих молекулярных орбиталей, содержащих неспаренные электроны. На основании анализа широкого многообразия комплексов Cu(II) можно заключить, что реализация высоких координационных чисел (5 и 6) для таких соединений не характерна. В большинстве случаев производные Cu(II) являются четырехкоординационными, характеризующимися плоскоквадратным, реже тетраэдрическим строением координационного узла [257].

Посредством детального исследования координационных соединений Cu(II) наиболее ярко продемонстрирована возможность направленного изменения магнитных свойств в зависимости от структурных модификаций в металлокомплексе в целом. Как было отмечено выше, характер магнитного обменного взаимодействия «металл-лиганд» в четырехкоординационных металлокомплексах Cu(II) существенно зависит от того, является ли соединение плоскоквадратным, либо характеризуется той или иной степенью отклонения координационного полиэдра от планарности, что было показано ранее на примере родственных о-бензосемихиноновых производных Cu(II) [258]. Известно, что плоскоквадратная геометрия комплексов металлов, имеющих электронную конфигурацию d^9 , предполагает наличие единственного неспаренного электрона на dx^2-y^2 магнитной орбитали металла независимо от силы поля лиганда. Молекулярная орбиталь о-иминобензосемихинонового радикала (πSQ^*), содержащая неспаренный электрон, ортогонально направлена по отношению к dx^2-y^2 орбитали металла, что исключает антиферромагнитный характер обменного взаимодействия «металл-лиганд» в соединении с планарным координационным окружением. 14 К примеру, ранее показано, что плоскоквадратный бис-о-иминобензосемихиноновый комплекс CuII, не содержащий заместителей в анилиновом фрагменте лиганда [259] (рисунок 43, о-аминофенол A1), характеризуется сильным ферромагнитным обменом «металл-лиганд» (рисунок 43, (B); рисунок 43, (A)) и преобладающим антиферромагнитным обменным взаимодействием между анион-радикальными лигандами ($J_{Cu-R} = +195 \text{ см}^{-1}$, $J_{R-R} = -400 \text{ см}^{-1}$). Как

результат, в замороженной матрице CH_2Cl_2 ($T = 30 \text{ K}$) данное соединение демонстрирует анизотропный металл-центрированный ЭПР-сигнал ($S = 1/2$), характеризующийся аксиальной симметрией g -тензора с небольшими ромбическими искажениями.

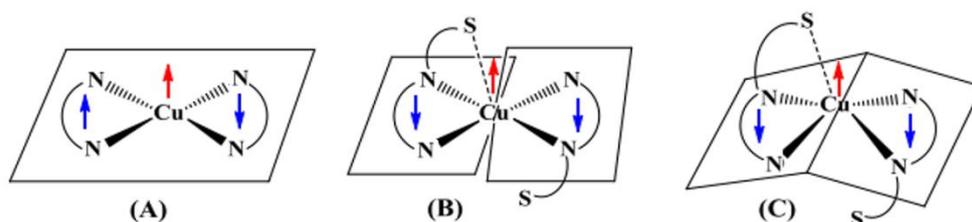


Рисунок 43 – Геометрия лигандов N, N

Напротив, отклонение геометрии металлокомплекса от планарности должно способствовать возможности прямого перекрывания магнитных орбиталей металлоцентра ($d_{x^2-y^2}$) и лигандов (π^*_{S-Q}) (рисунок 43, (A)), тем самым приводя к значительному возрастанию вклада антиферромагнитной составляющей в обменное взаимодействие «металл-лиганд» и сопутствующему ослаблению антиферромагнитного обмена между анион-радикальными лигандами. Поэтому геометрия атома Cu(II) в комплексах представляет определенный интерес с точки зрения не только парамагнитных свойств, но в первую очередь, в реакциях с молекулярным кислородом, являющимся бирадикалом.

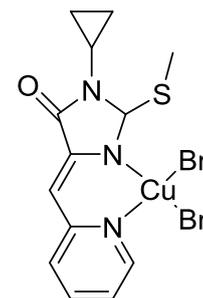
Именно, наличие различных неплоских комплексов сможет помочь в выяснении не только биологической активности комплексов, но и их роли в реализации окислительного потенциала кислорода. Другими словами, структура координационного центра – атома меди, определяет его поведение в реакциях окисления.

Универсальным способом для получения координационных соединений, обладающих искажением плоскоквадратной геометрии, следует считать внедрение в состав лиганда заместителей разной природы (в том числе хемилабильных и пространственной затрудненности).

Свои исследования комплексов второго типа мы начали с замены атома хлора на атом брома, надеясь, что в этом случае не будет происходить образование сильной кислоты HBr , как в случае комплексов типа 1, а уменьшение донорных свойств атома серы приведет к упрощению структуры комплекса. Наши ожидания полностью оправдались.

Так на основе 3-циклопропил-5-((Z)-2-пиридилметил)-2-метилмеркапто тетрагидро-4H-имидазол-4-она в реакции с CuBr_2 с хорошим выходом в 57% был получен комплекс **24a** в виде кристаллов темно-коричневого цвета. Строение комплекса было доказано методами ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрией.

В ходе рентгеноструктурных исследований были обнаружены некоторые интересные особенности, связанные со строением комплексов в кристалле. Так, использование в имидазолонх в качестве R циклопропильного заместителя приводит к неожиданным последствиям в структуре молекулярного кристалла, который образован двумя типами зеркальных антиподов А и В, последние, в свою очередь, являются контактными конформерами.



Комплекс 24а

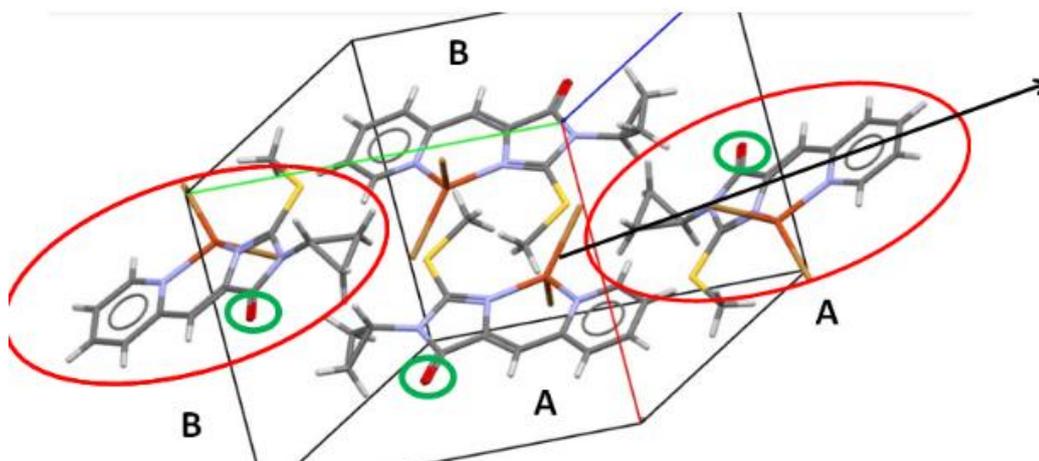


Рисунок 44 – Комплекс CuBr_2 и 2-циклопропил-тио-5-(пиридилметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она (упаковка в кристалле) 24а

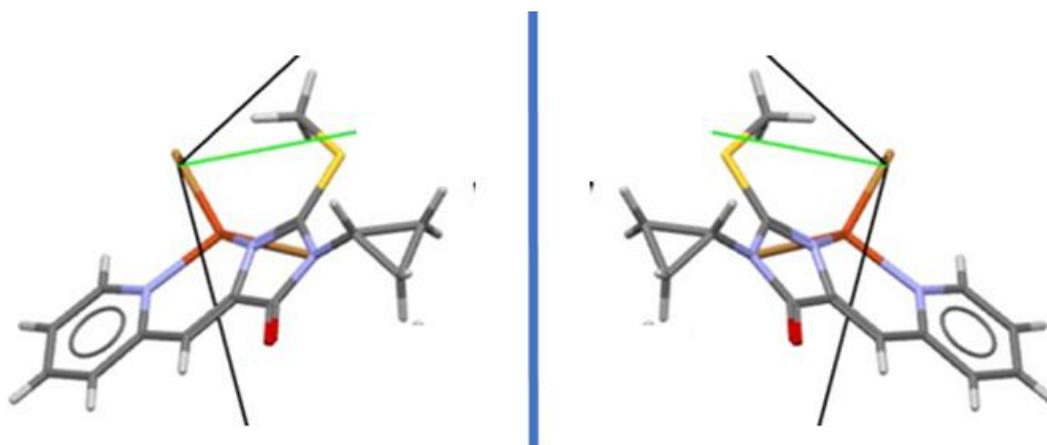


Рисунок 45 – Молекулы А и В являются хиральными, не имея асимметрических атомов, и различаются только ориентацией циклопропильного заместителя

Как следует из данных рентгеноструктурного анализа в нашем случае закристаллизовалась пара разных молекул. В молекулярной ячейке находятся разные молекулы. Мы полагаем, что обнаружили редкий случай, когда молекула та же самая, но совершенно разные конформеры и в итоге разные соединения. Если бы удалось сохранить такую конформацию в растворе, то такие соединения были бы антиподами, однако, в растворе реализуется конформационное равновесие. Эти две молекулы-антипода в кристалле имеют центр инверсии (и не только, а также ось 21, плоскость π . Пространственная группа $P21/\pi$. Асимметричность сохраняется и при допущении плоскостного строения эндоциклического атома азота. Из структуры следует, что на самом деле атом азота имеет не плоскостное строение, несмотря на его амидный характер. Так как в соединении нет асимметрических атомов, то применить R, S-номенклатуру не удастся.

Упаковку молекул можно представить, как два стэка, лиганды в которых параллельны, а между лигандами в соседних стэках угол около 18 град. В стэке расстояния между соседними лигандами не одинаковы. От каждой среднеквадратичной плоскости, проведенной через атомы лиганда отклонения атомов соседних лигандов с одной стороны 3.44-3.66Å, а с другой 3.86-4.09Å.

Представляет интерес взаимная ориентация циклопропанов относительно друг друга в молекулярной ячейке. Ориентаций две. Половина всех циклопропанов в кристалле параллельны друг другу, а циклопропаны из другой половины с первой образуют угол около 60 град, а точнее 64.87 град и, естественно, параллельны друг другу в каждом стэке.

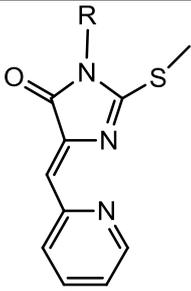
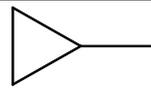
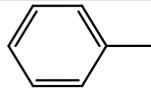
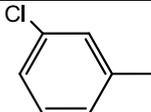
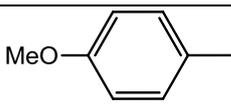
И ещё - это причины укладки молекул в молекулярной ячейке кристалла голова к хвосту. Причин определяющих упаковку молекул определенным образом - множество. Это направленные связи (водородные, пи-пи стэкинг и т.д.), ван-дер-ваальсово взаимодействие. И, конечно, электростатика - превыше всего (в том числе диполь-дипольное взаимодействие). Нельзя забывать и о энтропийном факторе. В данном случае можно отметить, что здесь превалирует диполь-дипольное взаимодействие, которое играет роль в минимизации энергии кристалла.

Учитывая плоскостное строение цикла, относительно которого происходит образование конформеров, необходимо отметить, что они соответствуют окрестности одного минимума на ППЭ и топологически эквивалентны.

Обнаруженное явление можно отнести к контактной конформерии - сосуществование разных конформеров в одном кристалле. В нашем случае эти конформеры являются ещё и антиподами, имеющими попарно центр инверсии.

Детально изучить контактную конформерию в кристаллическом состоянии вещества позволяют данные рентгеноструктурного анализа. Следует отметить, что, говоря о контактной конформерии в кристалле, обычно исключают из рассмотрения случай сосуществования оптических конформеров. При этом принятая логика заставляет выделять «собственно оптические изомеры» – зеркально равные молекулы, взаимное превращение которых невозможно осуществить без разрыва химических связей. В нашем случае переход одного оптического антипода в другой как раз и возможен без разрыва химических связей. Оптические изомеры можно разделить, используя как физические, так и химические методы. В данном случае это сделать невозможно.

По подобной схеме нами были сделаны попытки синтеза комплексов, приведенных в таблице:

		CuBr ₂	(RA)CuBr ₂	24a
		CuCl ₂ *2H ₂ O	(RA)CuCl ₂	25a
		CuBr ₂	(RA)CuBr ₂	25 b
		La(NO ₃) ₃	(RA)La(NO ₃) ₃	27a
		CuBr ₂	(RA) ₂ Cu	27b
		Cd(NO ₃) ₂ *4H ₂ O	(RA)Cd(NO ₃) ₂	28a
		CrCl ₃	(RA)CrCl ₃	28b
		SnCl ₂	(RA)SnCl ₂	28c
		La(NO ₃) ₃	(RA)La(NO ₃) ₃	28d

Не все попытки оказались удачными: комплексы **28a**, **28b**, **28c**, **28d** не удалось выделить.

2.3.3. Получение координационных соединений с лигандами типа 3

Лиганд **29** был исследован нами в реакции комплексообразования с CuBr₂.

В отличие от ожидаемого биядерного парамагнитного комплекса с двумя атомами Cu(II), нами впервые получен смешанно валентный биядерный комплекс Cu (I/II) в

реакции бис-(5-пиридилметилден-2-тиоимидазолон) **29** с CuBr_2 , обладающий рядом уникальных свойств:

- цветом,
- высоким значением частоты валентного колебания $\text{C}=\text{O}$ амидного фрагмента (сдвиг почти на 100 см^{-1}),
- отклонениями структуры атомов меди от классически образцовых комплексов меди (I/II).

Сравнение структуры полученного координационного соединения с продуктом реакции того же лиганда с CuCl_2 показывает, что строение образующегося комплекса определяется, в первую очередь, структурой лиганда, а не противоиона исходной соли.

Для синтеза координационного соединения **29c** (рисунок 46) применялась методика, аналогичная использованной ранее для получения хлоридного комплекса меди **29b**. Целевой комплекс был получен путем медленной диффузии раствора соли меди в дихлорметане в раствор лиганда **29** в *n*-BuOH. Состав и структура полученного металлического комплекса были установлены по данным X-Ray, HRMS и элементного анализа.

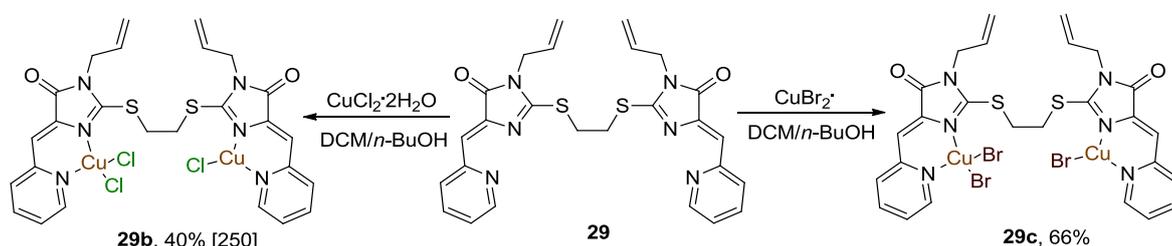


Рисунок 46 – Схема получения координационных соединений **29b** и **29c**

В результате нам впервые удалось получить комплексное соединение со смешанной валентностью бис-тиоимидазолонового лиганда с бромидом меди. Молекулярная структура соединения **29c**, установленная на основании данных РСА, приведена на рисунке 47; для сравнения на этом рисунке также приведены молекулярные структуры лиганда **29** и ранее полученного хлорсодержащего комплекса **29b**.

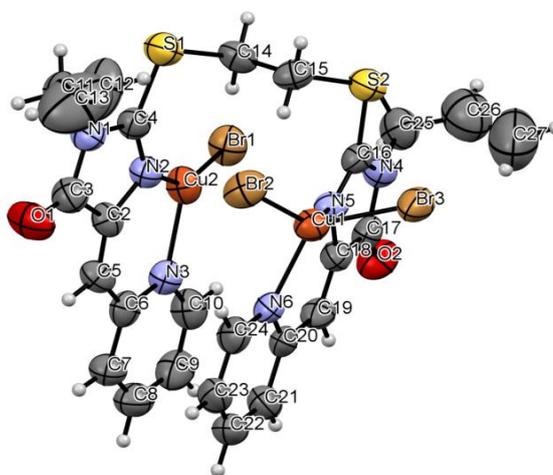
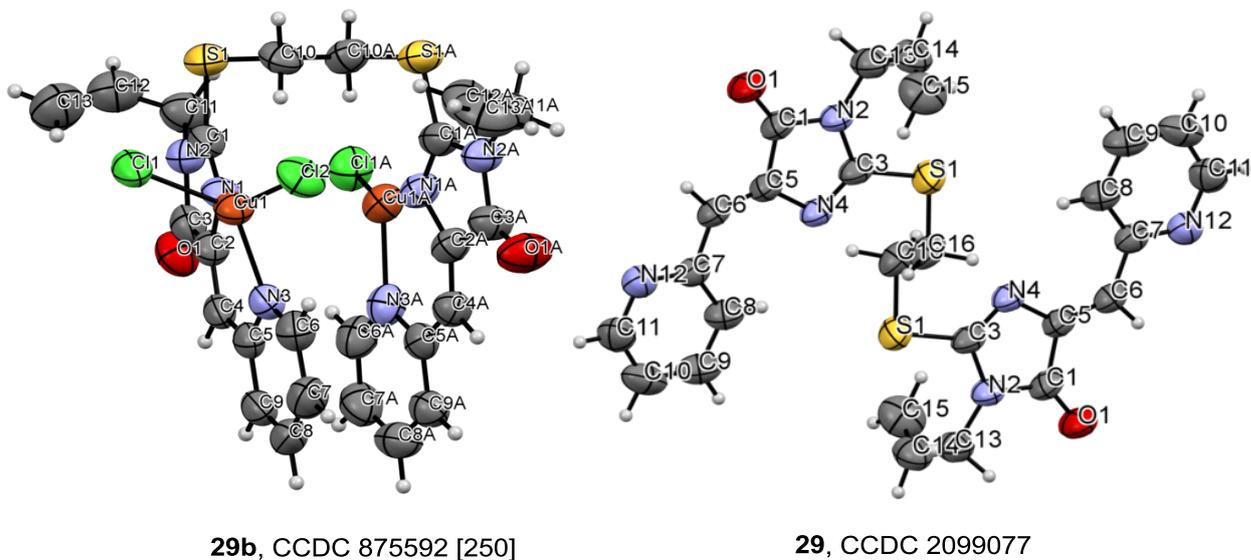
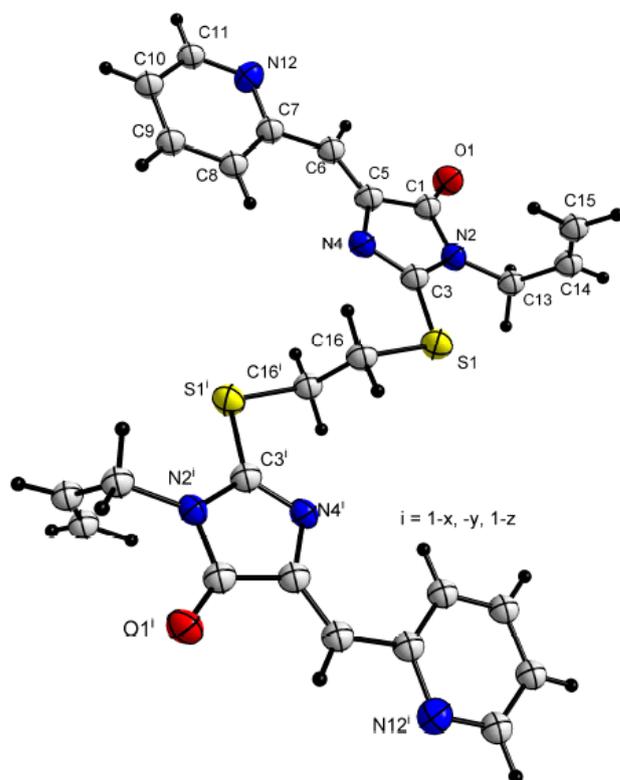


Рисунок 47 – Молекулярная структура лиганда **29** и комплексов **29b**, **29c**

Данные о (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилбис(сульфандиил))бис(3-аллил-5-(пиридин-2-илметил)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он) **1** и двухядерные комплексы меди смешанной валентности(I,II) **3** были получены с помощью дифрактометра STOE (таблица 11), детектора Pilatus100K, фокусирующего зеркального коллимационного излучения Cu Ka (1,54086 Å) и режима метода вращения. Структуры были решены и уточнены с помощью программы SHELX. Молекулярная графика была подготовлена с использованием программного обеспечения MERCURY. В таблицах 12-16 показаны длины связей [Å], углы [°], углы кручения [°] и водородные связи, на рисунках 41 и 42 показаны графики теплового эллипсоида с уровнем вероятности 50% для лиганда **29**.

Из полученных данных видно, что комплексы, образующиеся в реакции лиганда **29** с хлоридом и бромидом меди(II) (соединения **29b** и **29c**) структурно подобны, хотя, ожидаемо, длины связей медь-галоген различаются из-за разных ковалентных радиусов хлора и брома. Наиболее заметными различиями в молекулярной структуре лиганда **29** и его биядерных медных комплексов является то, что в исходном лиганде пиридиновый атомы азота находится в *анти*-положении по отношению к атому N(1) имидазолонового цикла, вероятно, из-за отталкивания неподеленных электронных пар атомов азота. Напротив, в комплексах **29b** и **29c** неподеленные пары азотных атомов располагаются в *син*-положении из-за возможности в такой конформации хелатировать ион металла.

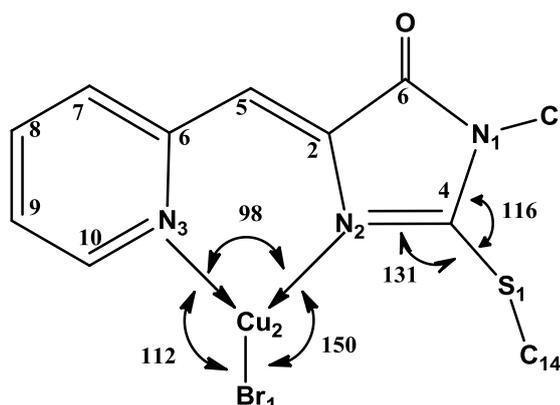


происходит не за счёт поворота атомов серы, как можно было допустить, так как это характерно для гош-эффекта, относительно связи С-С этиленового фрагмента, а за счет поворота относительно не принадлежащих этилену С-S-связей, например, в нашем комплексе это C_1-S_1 $C_{16}-S_2$. Диэдральный угол $S(1)-C(14)-C(15)-S(2) = 177.9(4)$, т.е. практически транс расположение сохраняется при переходе от лиганда к комплексу.

Ионы меди в комплексах также располагаются друг над другом (рисунок 49), хотя расстояние медь-медь в комплексах **29b** и **29c** составляет 4.32Å , что больше суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов ионов меди и соответствует отсутствию прямого взаимодействия между ними в биядерных комплексах, необходимого для внутримолекулярного взаимного обмена электронами, как это часто происходит в биядерных комплексах Cu (II).

Интерес представляет строение атомов меди в комплексе, как Cu(II), так и Cu(I).

Для Cu(I) сумма валентных углов составляет практически 360^0 , т.е. строение плоское.



- ∠ $Br_1 - Cu_2 - N_2 \sim 150^\circ$
- ∠ $Br_1 - Cu_2 - N_3 \sim 112^\circ$
- ∠ $N_3 - Cu_2 - N_2 \sim 98^\circ$
- ∠ $Cu_2 - N_2 - C_4 \sim 134^\circ$
- ∠ $N_2 - C_4 - S_1 \sim 131^\circ$
- ∠ $C_4 - S_1 - C_{14} \sim 103^\circ$
- ∠ $N_1 - C_4 - S_1 \sim 116^\circ$

Рисунок 50 – Валентные углы во фрагменте комплекса с Cu (I)

Углы $N_2-Cu_2-N_3$, $Br-Cu_2-N_2$ и $Br-Cu_2-N_3$ равны 98, 149.4 и 112^0 , соответственно, хотя теоретически они должны быть по 130^0 , учитывая практически плоское строение меди. Атомы азота имеют по представлениям гибридизации sp^2 -строение и бидентатный лиганд также образует шестичленный плоский цикл с углами в 120^0 . Однако длины связей Cu-N намного больше длин связей C-C и C-N ($Cu(2)-N(2) - 1.967(5)$ и $Cu(2)-N(3) - 2.048(6)$), что приводит к выталкиванию атома меди из цикла и уменьшению угла от 120 до 98^0 из-за жесткости остальных валентных углов цикла: $C(6)-N(3)-Cu(2) - 123.3(5)$, $C(10)-N(3)-Cu(2) - 119.9(5)$, $C(4)-N(2)-Cu(2) - 134.5(5)$ и $C(2)-N(2)-Cu(2) - 116.0(5)$.

Но удивительно не это изменение валентного угла, а фантастические величины остальных двух углов: $N_3-Cu_2-Br_1$ $N_2-Cu_2-Br_1$, которые равны 112 и 150^0 , соответственно, и

это при практически симметричном лиганде N-C-C-C-N. Разница составляет 38° . Это очень большая величина, при отсутствии видимых причин, обуславливающих деформацию валентных углов. Необходимо отметить, что деформация валентных углов атома меди приводит к изменению его магнитных свойств при сохранении лигандного окружения, поэтому чрезвычайно важно понять или выявить причины такого изменения. До наших работ на этот уникальный факт не обращалось должного внимания. Предпримем усилия по выяснению причин таких деформаций. Как уже отмечалось, бидентатный лиганд практически симметричен, поэтому необходимо искать другие причины, в основе которых могут лежать либо стерические, либо электростатические взаимодействия. Как видно из приведенного рисунка 49 два ближайших атомных слоя атома меди идентичны ($N_3-C_{10} = N_2-C_4$), следовательно, и электростатические взаимодействия этих фрагментов можно не рассматривать в качестве основной причины, что подтверждают и длины связей Cu_2-N_2 и Cu_2-N_3 , равные 1.967 и 2.048 \AA , соответственно.

Остаётся вернуться к теории химического строения органических соединений, к одному из её постулатов о взаимном влиянии атомов. Следовательно, если какой-то атом или фрагмент подействовал на валентные углы меди, отталкивая атом брома, то этот же атом или фрагмент должен испытать такое действие по силе, но противоположное по направлению со стороны атома брома. Анализируя валентные углы в этой части лиганда нетрудно выявить симметричную аномалию в валентных углах $N_2-C_2-S_1$ и $N_1-C_2-S_1$, которые равны 131° и 116° , соответственно, при так же практически симметричном расположении связи C-S относительно пятичленного цикла.

Таким образом, можно сделать однозначный вывод о том, что отрицательное электростатическое взаимодействие НЭП атомов брома и серы через пространство (между этими атомами нет других, блокирующих это взаимодействие атомов или центров электронной плотности) приводит к существенному изменению валентных углов соответствующих атомов меди и углерода.

Выяснив основную причину изменения валентных углов атома Cu(I), мы перешли ко второй части комплекса, связанной с Cu(II). Как правило, эти комплексы имеют плоскую структуру А. Введение атомов серы в лиганд может вносить дополнительные искажения, приводящие к изменениям в сторону тетраэдрической структуры В или тетрагональной пирамиды С.

К настоящему моменту синтезирован широкий ряд производных Cu(II) на основе функционализированных лигандных систем с целью изучения зависимости магнитных

свойств соединения от структурных модификаций. Показано, что при достаточно больших значениях диэдрального угла (34.99, 32.95, и 43.96, соответственно) между плоскостями лигандов (рисунок 43 (А)) обменные взаимодействия типа «металл-лиганд» имеют антиферромагнитную природу и являются превалирующими (рисунок 43(С)). Как результат, характерной чертой таких производных Cu(II) является существование анизотропных лигандцентрированных ЭПР-спектров при низких температурных значениях и отсутствие ЭПР-сигнала при комнатной температуре. На рисунке 5ё приведены валентные углы атома Cu₁(II) и углы атома C₁₆. В случае, если структура атома меди была бы плоскоквадратной, тогда взаимодействие одного из атомов брома и серы было бы максимальным (рисунок 52). На самом деле электростатические взаимодействия центроидов НЭП атомов брома и серы приводят к тому, что атом меди принимает практически тетраэдрическую структуру, в которой взаимодействия минимальны. Об уменьшении взаимодействий можно судить и по валентным углам C₁₆, сумма которых равна точно 360⁰ (128.9⁰ + 118.8⁰ + 112.3⁰), однако угол N₅-C₁₆-S₂ больше угла N₄-C₁₆-S₂ на 10⁰. Необходимо отметить, что это значение на 5⁰ меньше искажения валентных углов углерода лиганда, скоординированного с одновалентной медью. Это различие так же подтверждает правильность выбора, детерминирующего или превалирующего взаимодействия, и позволяет исключить из рассмотрения взаимодействия центроидов связи C-S π-составляющей связи C=N.

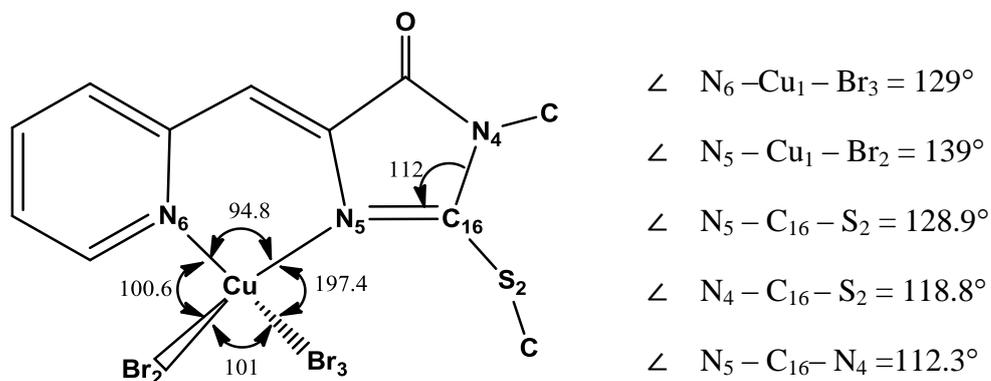


Рисунок 51 – Валентные углы атома Cu (II)

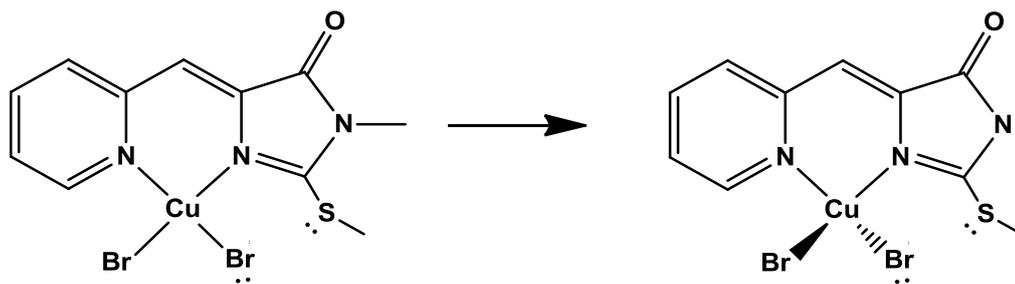


Рисунок 52 – Электростатические взаимодействия НЭП Br и НЭП S

Таким образом, анализ валентных углов атомов меди и атомов углерода связи C-S в полученных нами комплексах однозначно указывает на детерминирующее влияние невалентных взаимодействий центроидов электронной плотности НЭП атомов брома и атомов серы, приводящих к изменению плоской структуры атома меди (II) в сторону тетраэдрической с вероятным изменением магнитохимических свойств атома меди, причём угол поворота плоскостей (рисунок 43 структура В) составляет почти 90° . Это взаимодействие противоположно тому, которое принято называть образованием галогенной связи. В данном случае – это антигалогенная связь [260].

Наибольший интерес исследователей вызывают биядерные координационные соединения меди(II), обладающие цитотоксической активностью или способностью ингибирования ферментов и, таким образом, имеющие противоопухолевые свойства. Описано значительное число координационных соединений — потенциальных противораковых агентов, имеющих в своем составе два атома меди(II). Другой особенностью таких пинцерных комплексов является их способность моделировать активные формы медьсодержащих ферментов 3-го типа за счет наличия пары медных центров, разделенных оптимальным расстоянием для связывания молекулярного кислорода.

Основные функции, выполняемые ферментами данного типа – окисление аминокислот и транспорт кислорода.

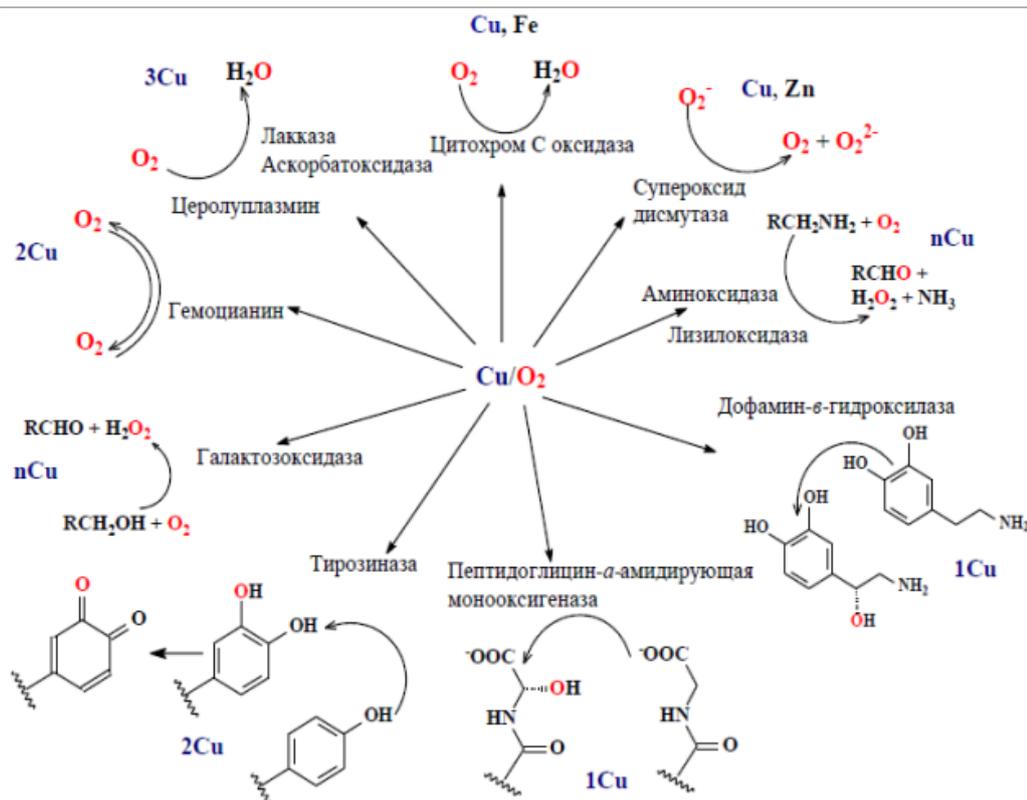
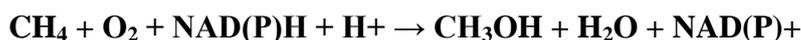


Рисунок 53 – Медьсодержащие ферменты, участвующие в окислительном катализе различных субстратов

В последние годы интерес вызывают монооксигеназы для окисления метана. Суммарная реакция, протекающая при катализе монооксигеназой, может быть представлена следующим образом:



Наиболее известным и изученным ферментом среди медьсодержащих диоксигеназ является фермент кверцетин-2,3-диоксигеназа.

Геометрия сайта ферментов типа 3 – тетрагональная. Необходимо отметить, что ферменты, относящиеся к третьему типу, ЭПР-неактивны, так как взаимодействие двух парамагнитных ионов меди ($S=1/2$) приводит к диамагнитному состоянию ($S=0$) [261].

К третьему типу относятся три фермента: *тирозидаза, катехолоксидаза и гемоцианин*.

Тирозидаза – биядерный медьсодержащий белок, подобный гемоцианину. Тирозидаза активирует кислород и действует как монооксигеназа, гидроксилируя фенолы в орто-положение и далее окисляя пирокатехин в о-хинон, что важно при метаболизме не только тирозина, но и растительных флавоноидов [262]. Главной особенностью тирозидазы является ее способность катализировать окисление аминокислоты тирозина, в результате чего образуется черный пигмент меланин. Тирозин окисляется этим

ферментом не только в свободном виде, но и даже тогда, когда он находится в составе белка.

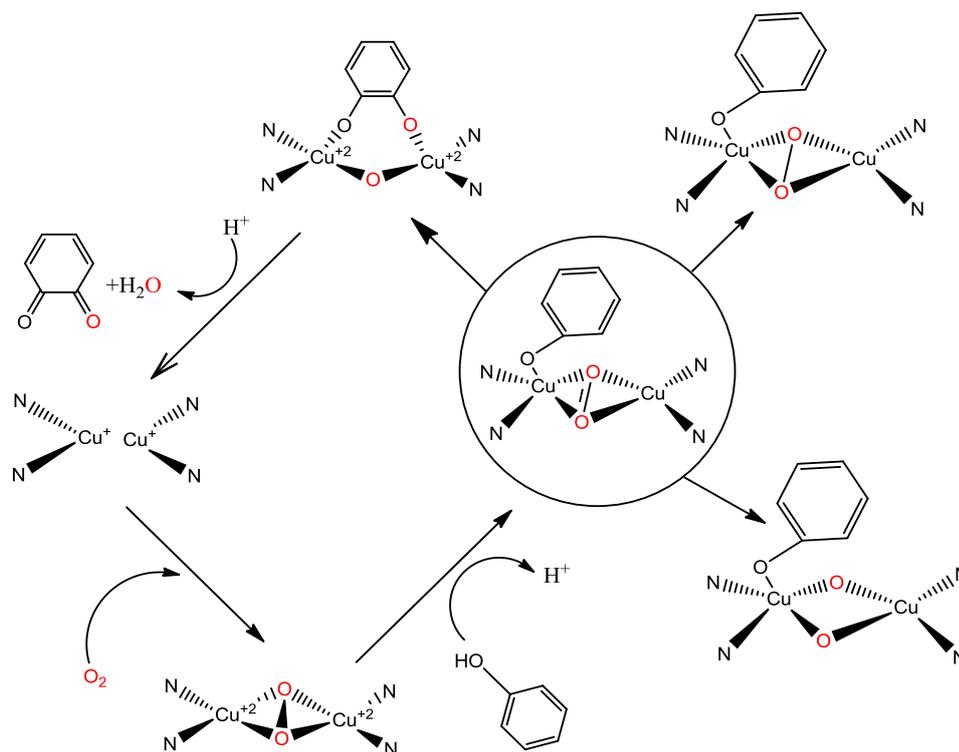


Рисунок 54 – Предполагаемый механизм окисления фенольных соединений
Механизм действия тирозиназы приведен в работах [262,263].

Начиная с начала 80-х годов прошлого века, когда была получена первая модель тирозиназы, проведено много исследований по этой теме и синтезирован ряд биомиметиков тирозиназы [262-266].

Гемоцианин – другой пример третьего типа - представляет собой дыхательный пигмент гемолимфы некоторых беспозвоночных животных и привлекает внимание ученых с конца 80-х годов [267]. В его состав входят два атома меди, которые связываются с молекулярным кислородом. При связывании с кислородом бесцветный центр, содержащий ионы Cu(I), переходит в голубой, содержащий Cu(II), чем объясняется синий цвет крови большинства моллюсков и некоторых видов членистоногих. Данный фермент обеспечивает транспорт кислорода в крови, его функции аналогичны функциям гемоглобина. Активный центр белка содержит два близко расположенных друг к другу катиона меди ($1 \text{ Cu-Cu} = 3.6 \text{ \AA}$), которые обратимо связывают молекулу кислорода в комплекс. При этом сами катионы меди прочно связаны в структуре белка шестью атомами азота имидазольных колец гистициновых остатков двух разных цепей. В данном случае атомы меди связаны между собой через гидроксильную группу. Каждый атом меди находится в искаженном тетраэдрическом лигандном окружении. Были синтезированы

низкомолекулярные аналоги активного центра данного фермента, а также получены продукты взаимодействия комплексов с кислородом [268].

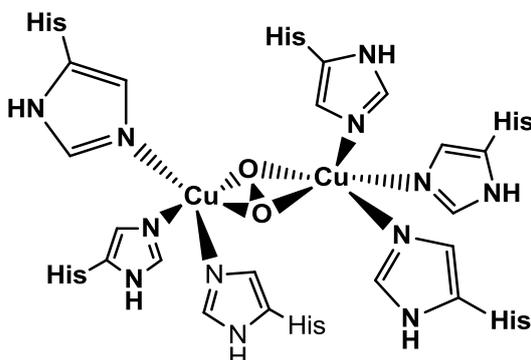


Рисунок 55 – Структура активного центра гемоцианина: (А) окси-форма

Как следует из приведенных примеров, наш комплекс ближе к активному центру тирозиназы. Равновесное расстояние между атомами меди составляет 4.3\AA , однако, учитывая шарнирность соединения двух лигандов за счет подвижного спейсера CH_2CH_2 можно полагать, что в нашем случае комплекс очень легко может подстраиваться под кислород, сближая атомы меди при координировании кислорода до 3.6\AA .

Учитывая всё вышесказанное, необходимо допустить, что первоначально образуется биядерный комплекс двухвалентной меди, который в условиях реакции начинает фиксировать и активировать кислород, который затем окисляет используемый в качестве растворителя спирт. При этом происходит восстановление одного из атомов меди. Образовавшийся комплекс и был выделен нами. Безусловно, он является неустойчивым при хранении, так как может окисляться.

Подтверждением сказанному служит проведённый эксперимент. Восстановление одного из атомов меди при образовании комплекса **29c**, как и в случае комплекса **29b**, по-видимому, происходит под действием растворителя (спирта), поскольку при проведении реакции комплексообразования в смеси DCM/ацетон образования координационных соединений не происходит. Известно, что взаимодействие солей Cu(II) с азотсодержащими органическими лигандами часто сопровождается полным или частичным восстановлением до Cu(I) [269-273] при этом образуются биядерные координационные соединения - либо смешанновалентные, содержащие атомы меди Cu(II) и Cu(I) , либо гомовалентные, имеющие в составе два атома Cu(II) , или, реже, два атома Cu(I) [274,275]. Природа восстановителя часто не обсуждается в статьях; однако, как правило, донором электронов является или молекула органического лиганда, или растворителя [276].

Таким образом, несмотря на различные окислительно-восстановительные

потенциалы хлорид- и бромид-аниона, в реакции бис-5-пиридилметилден-2-тиоимидазолонового лиганда **29** и с хлоридом, и с бромидом меди образуются смешанно-валентные комплексы одной и той же структуры. То есть строение образующегося комплекса определяется в первую очередь структурой лиганда, а не атома галогена используемой соли, хотя искажения валентных углов в случае бромидов больше.

С сильноосновными высокополяризованными или легко поляризуемыми лигандами медь(I) образует двухкоординированные линейные комплексы, которые в данном случае так же принимают участие в формировании цвета данного биядерного комплекса. Несколько слов о цвете образовавшегося комплекса. В соединениях меди(I) ион имеет конфигурацию $3d^{10}$, поэтому они диамагнитны и бесцветны. С другой стороны, мооядерные комплексы двухвалентной меди, имеющие электронную конфигурацию $3d^9$, парамагнитны, имеют интенсивную окраску, но не черный цвет. Можно предположить, что цвет данного комплекса обусловлен дополнительными взаимодействиями Cu-Cu, имеющими, вероятно, межмолекулярную природу, так как внутри молекулы расстояние между атома меди чуть более 4 \AA .

Необходимо отметить, что будучи относительно мало стабильными, комплексы Cu(I) при стоянии на воздухе постепенно окисляются.

Ранее было показано [255], что в процессе комплексообразования подобных лигандов с хлоридом меди(II) происходит восстановление Cu(II) до Cu(I) с образованием смешанновалентных биядерных координационных соединений. В случае лигандов **29**, **30** нами были выделены координационные соединения ожидаемого строения:

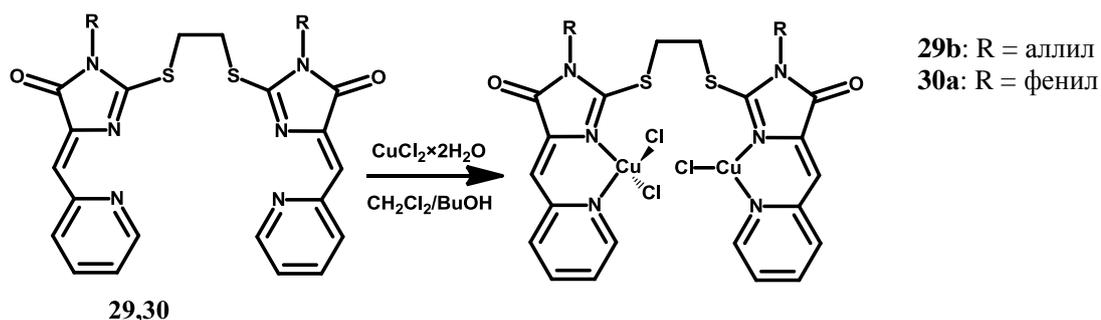
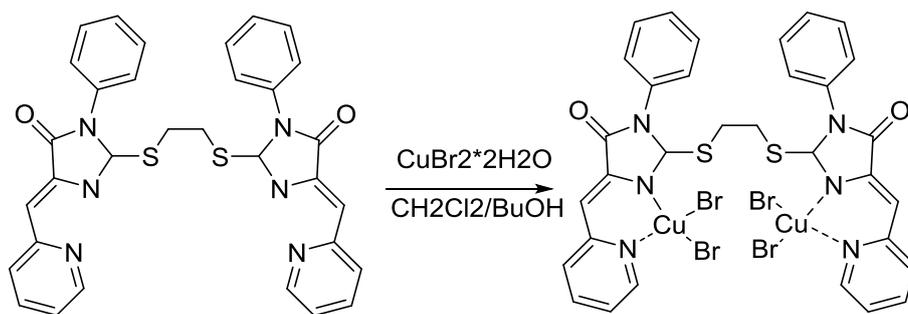
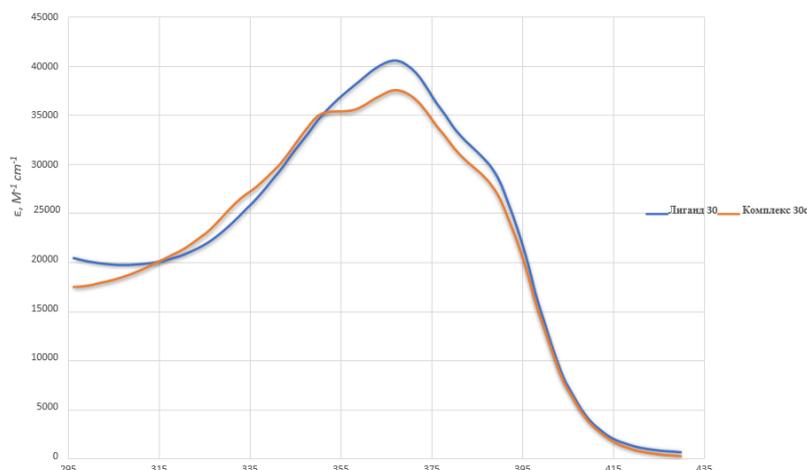


Рисунок 56 – Схема получения координационных соединений, ожидаемого строения.

Впервые нами, в отличие от ранее проведенных экспериментов, был выделен комплекс с двумя атомами Cu(II) и определена его структура (рисунок 57).

Рисунок. 57. Схема получения комплекса **30d**

В тетрадентатных производных с 1,2-дитиоэтилен-2,2'-этан-1,2-диилбис(сульфандиил) мостиком лиганд претерпевает переход от развернутой структуры к напряженной каркасной форме даже в растворе. Произведена попытка изменить структуру комплекса с клешневой на линейную, увеличив стерическую составляющую. При этом атомы хлора были заменены на бром. Эта замена не повлияла на структуру, т.е. пинцера форма была сохранена. Тем не менее, некоторые аспекты заслуживают обсуждения. УФ-спектры показали поглощение при 366 нм ($0,203\text{\AA}$) и 368 нм ($0,188\text{\AA}$) для лиганда **30** и комплекса **30d** (рисунок 58).

Рисунок 58. UV-vis спектр лиганда **30** и комплекса **30d** ($5 \cdot 10^{-8}\text{M}$, ДМФ)

Поразительной является высокий коэффициент молярного погашения и сохранение положения максимума поглощения при переходе от лиганда к комплексу, несмотря на формальное перераспределение электронной плотности в лиганде.

ИК-спектры продемонстрировали смещение максимума $\text{C}=\text{O}$ при 1720 cm^{-1} для лиганда **30** и 1738 cm^{-1} для комплекса **30d** в коротковолновую область (рисунок 59).

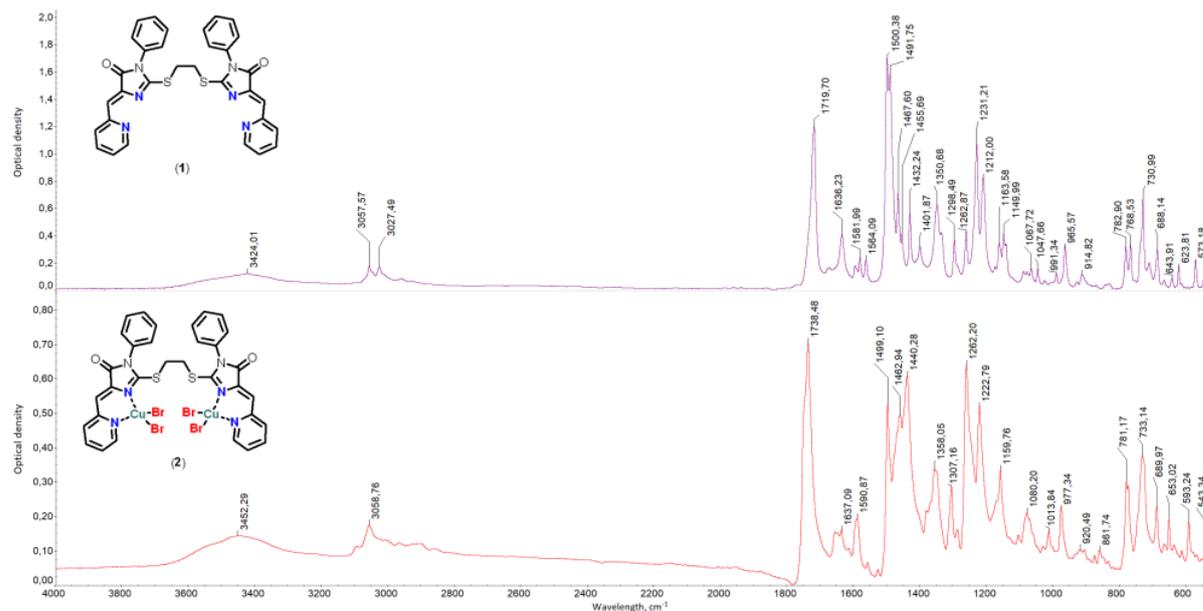


Рисунок 59 – ИК спектр лиганда **30** и комплекса **30d** (KBr, cm^{-1})

Это нетривиальное открытие указывает на координацию иона меди с атомами азота. Эксперимент MALDI показал результат с распределением m/z , равным $651,40[\text{L} + \text{Cu}]^+$, что типично для таких комплексных соединений (рисунок 60).

Причины высокочастотного сдвига амидной полосы карбонильной группы в ИК-спектрах была обсуждена нами ранее.

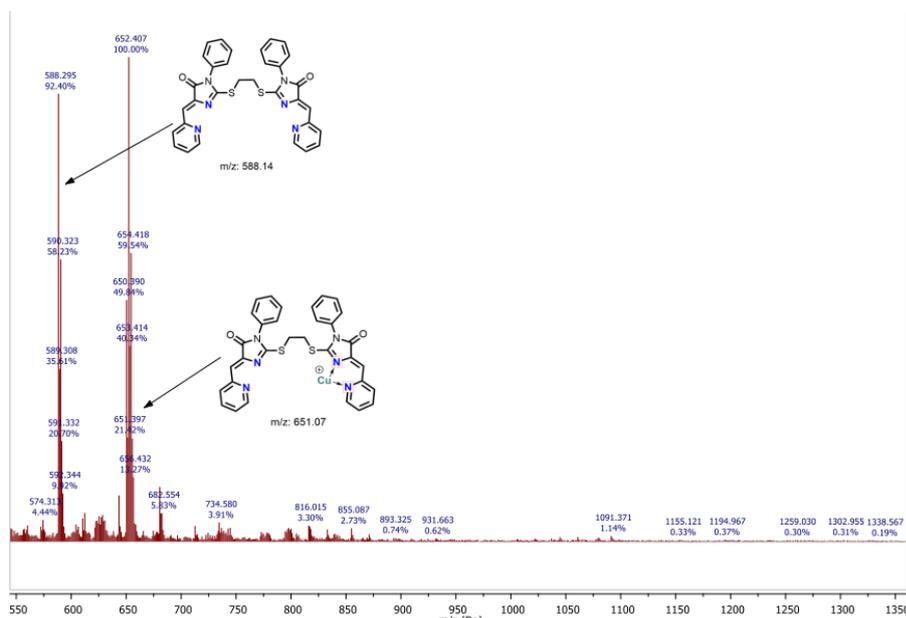


Рисунок 60 – MALDI спектр лиганда **30** и комплекса **30d**

Полученные кристаллы соединения **30d** были пригодны для рентгеноструктурного анализа (рисунок 61) Полученные данные представлены в таблицах (эксп. часть).

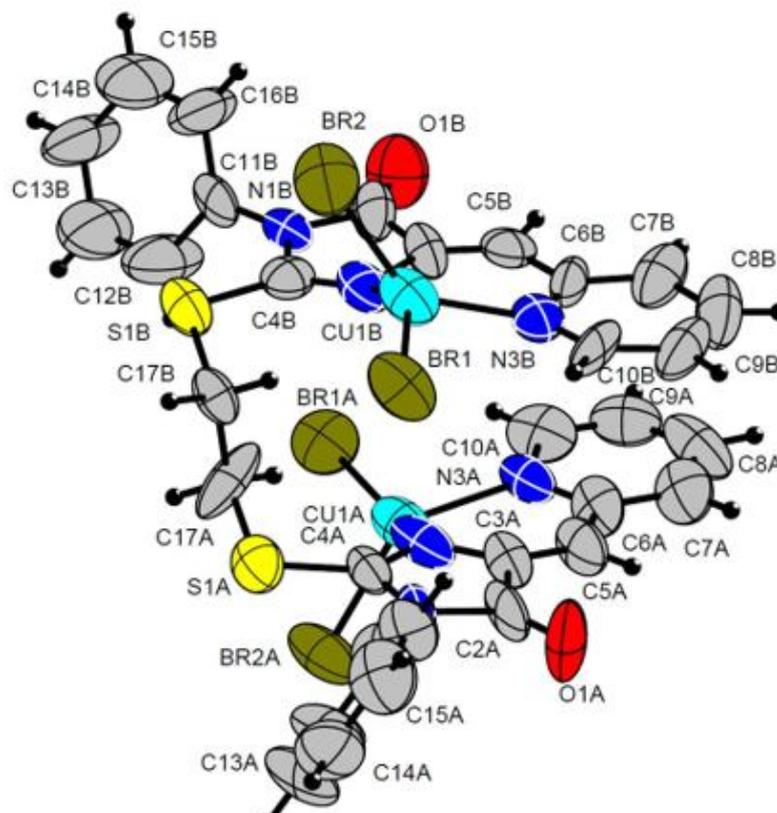


Рисунок 61 – Молекулярная структура комплекса **30d**

Тетраэдрическая структура иона меди была значительно искажена, в то время как внутримолекулярный угол N-Cu-N, равный 93-94 °С, был сохранен. Такое искажение является самым большим среди структур такого типа. Таким образом, сравнение комплексов меди, полученных в аналогичных реакциях бис-пиридилметилениленимидозолонового лиганда с CuCl_2 и CuBr_2 , показывает, что как природа галогениданиона в исходной соли меди определяет структуру комплекса, так и условия проведения процесса, которые позволяют выделить один из образовавшихся комплексов в кристаллическом виде.

3. Экспериментальная часть

Общие сведения

Контроль за ходом реакций и индивидуальности продуктов осуществляли методом тонкослойной хроматографии на закрепленном слое силикагеля (Silufol).

Спектры ЯМР ^1H были зарегистрированы на приборе Bruker Avance с рабочей частотой 400 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерохлороформ и диметилсульфоксид- d_6 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта.

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в вазелиновом масле и на ИК

спектрометре с преобразованием Фурье IR200 (ThermoNicolet, USA) с разрешением 4 см^{-1} .

ИК-спектры регистрировали на приборах UR-20 в вазелиновом масле или на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье ThermoNicolete IR200 в KBr. Регистрация оптических спектров в УФ и видимой области, а также кинетические и точечные эксперименты проводились на приборах Thermo Scientific Multiskan GO, SpectraMax M5, Beckman Coulter DU 720. Анализ методом ГХ-МС проводили на хроматомасс-спектрометре Finnigan MAT S5Q 7000 (энергия ионизации – 70 эВ, кварцевая капиллярная колонка OV-1 (25м), температурный режим: 70оС (2 мин.) – 20оС/мин – 280оС (10 мин)).

Спектры флуоресценции были зарегистрированы на приборе Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer.

Рентгеноструктурный анализ образцов проводился на дифрактометре ДРОН-4 (СоК α излучение с $\lambda = 0,179 \text{ нм}$, напряжение трубки 40 кВ, ток – 30 мА) в диапазоне дифракционных углов 2θ от 20° до 120° с шагом $0,1^\circ$; время экспозиции на точку съёмки 3 с. Использованные растворители были очищены и абсолютированы по методикам, приведенным в руководстве [196].

Температуры плавления определяли в блоке с открытым капилляром. Приведены неисправленные величины температур плавления.

Элементный анализ синтезированных соединений был выполнен на CHN-анализаторе фирмы MicroCube.

Квантово-химические расчеты проведены по программе Neese, F. “The ORCA program system” Wiley interdisciplinary Reviews - Computational Molecular Science, 2012, Vol 2., Issue 1, Pages 73–78 при участии И. Дудкина.

3.1. Синтез 3-замещенных 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов

Общая методика:

В смеси вода-пиридин (1:1) растворили 1 экв. глицина, затем добавили 1 экв. триэтиламина и прибавили 1,1 экв. изотиоцианата. Образовавшуюся смесь нагрели до 55°C , непрерывно перемешивали в течение часа, далее охладили до комнатной температуры. Пиридин и избыток изотиоцианата удалили экстракцией равным количеством толуола. К водной фазе добавили концентрированную соляную кислоту до pH 6 - 7 и кипятили 2,5 часа. Реакционную смесь упарили до половины объема при пониженном давлении и охладили до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой [197].

3.1.1. Синтез 3-метил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (1)

В результате реакции 1,125 г (15 ммоль) глицина и 1,65 г (22,5 ммоль) метилизотиоцианата получили 1,765 г (61%) 3-метил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (1).

$T_{пл} = 138\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7,31 (уш.с, 1Н, NH), 4,12 (с, 2Н CH_2NH), 3,30 (с, 3Н, N- CH_3).

ИК спектр (cm^{-1}): 3180 (NH), 1730 (C=O).

Брутто-формула: $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 36,91; Н 4,65; N 21,25; S 24,63.

Найдено, %: С 37,24; Н 4,31; N 21,18; S 24,85.

3.1.2. Синтез 3-аллил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (2)

В результате реакции 2,55 г (0,034 моль) глицина и 3,7 г (3,65 мл, 0,037 моль) аллилизотиоцианата получили 3,87 г (73%) 3-аллил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (2).

$T_{пл} = 97\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 7,44 (уш. с. 1Н, NH), 5,88 (м, 1Н, =CH), 5,27 (м, 2Н, = CH_2), 4,46 (д, $J = 5,8$ Гц, 2Н, CH_2), 4,1 (с, 2Н, CH_2).

ИК спектр (cm^{-1}): 3280 (NH), 1750 (C=O), 1650 (C=C).

Брутто-формула: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 46,13; Н 5,16; N 17,93; S 20,53.

Найдено, %: С 46,45; Н 5,23; N 18,01; S 20,35.

3.1.3. Синтез 3-циклопропил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (3)

В результате реакции 2,55 г (0,034 моль) глицина и 3,7 г (3,15 мл, 0,037 моль) циклопропилизотиоцианата получили 1,8 г (70%) циклопропил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (3).

$T_{пл} = 103\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 7,43 (уш. с. 1Н, NH), 4,16 (д, $J = 5,6$ Гц, 2Н, CH_2), 2,33 (м, 1Н, CH), 0,84 (дд, 2Н, $J_1 = 2,4$ Гц, $J_2 = 7,5$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 0,82 (дд, 2Н, $J_1 = 2,4$ Гц, $J_2 = 7,1$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$).

ИК спектр (cm^{-1}): 3280 (NH), 1750 (C=O), 1650 (C=C).

Брутто-формула: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 46,13; Н 5,16; N 17,93; S 20,53.

Найдено, %: С 46,06; Н 5,09; N 18,10; S 20,39.

3.1.4. Синтез 3-фенил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (4)

В результате реакции 1,125 г (15 ммоль) глицина и 3 г (2,7 мл, 22,5 ммоль) фенилизотиоцианата получили 2,43 г (84%) 3-фенил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (4).

$T_{пл} = 143 \text{ } ^\circ\text{C}$.

ИК спектр (cm^{-1}): 3180 (NH), 1730 (C=O).

Брутто-формула: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 56,23; Н 4,19; N 14,57; S 16,68.

Найдено, %: С 56,26; Н 4,19; N 14,11; S 16,69.

3.1.5. Синтез 3-(2-бензил)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (5)

В результате реакции 0,23 г (3,05 ммоль) глицина и 0,5 г (0,45 мл, 3,35 ммоль) бензилизотиоцианата получили 0,57 г (91%) 3-бензил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (5). $T_{пл} = 140 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10,25 (уш. с, 1H, NH), 7,25 (м, 5H, Ph), 4,88 (с, 2H, N- CH_2 -Ph), 4,20 (с, 2H, CH_2).

ИК спектр (cm^{-1}): 3280 (NH), 1750 (C=O)

Брутто-формула: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 58,25; Н 4,85; N 13,59; S 15,56.

Найдено, %: С 58,44; Н 4,8; N 13,39; S 15,30.

3.1.6. Синтез 3-(4-метоксифенил)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (6)

В результате реакции 0,5 г (3,0 ммоль) глицина и 0,2 г (2,7 ммоль) 4-метоксиизотиоцианата получили 0,58 г (87%) 3-(4-метоксифенил)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (6).

Брутто-формула: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 54,04; Н 4,53; N 12,60; S 14,43.

Найдено, %: С 54,09; Н 4,49; N 12,58; S 14,48.

3.1.7. Синтез 3-(3-хлорфенил)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (7)

В результате реакции 0,5 г (2,9 ммоль) глицина и 0,2 г (2,6 ммоль) 3-хлорфенилизотиоцианата получили 0,48 г (75%) 3-(3-хлорфенил)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (7).

Брутто-формула: $C_9H_7N_2ClOS$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 47,69; Н 3,11; N 12,36; S 14,15.

Найдено, %: С 47,66; Н 3,08; N 12,39; S 14,20.

3.2. Синтез 3-замещенных 5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-онов

3.2.1. Синтез 3-замещенных 5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-онов из 3-замещенных 2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-онов и 2-пиридинкарбальдегида

Общая методика

3-Замещенный 2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-он (1-7) растворили в 10 мл 2%-го спиртового раствора KOH при интенсивном перемешивании. После полного растворения по каплям добавили 1,1 экв. 2-пиридинкарбальдегида. Смесь перемешивали 3 часа. К полученной смеси при интенсивном перемешивании прибавили разбавленную соляную кислоту до pH 7. Выпавший осадок отфильтровали, промыли этиловым спиртом, затем высушили и промыли диэтиловым эфиром [197].

3.2.1.1. Синтез 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (8)

В результате реакции 1 г (7,5 ммоль) 3-метил-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол 4-она **1** и 0,69 мл (0,78 г, 0,7 ммоль) г 2-пиридинкарбальдегида получили 1,36 г (83%) 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (8).

$T_{пл} = 227$ °C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12,01 (уш. с, 1H, NH), 8,75 (д, $J = 3,9$, 1H, H_{α} -Py), 7,89 (дд, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 2,2$ Гц, 1H, H_{γ} -Py), 7,74 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H_{β} -Py), 7,39 (дд, $J_1 = 4,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H, H_{β} -Py), 6,72 (с, 1H, =CH), 3,23 (с, 3H, N-CH $_3$).

ИК спектр (cm^{-1}): 3290 (NH), 1750 (C=O), 1600 (C=C).

3.2.1.2. Синтез 3-аллил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (9)

Из 0,25 г (1,735 ммоль) 3-(аллил)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол 4-она **2** и 0,181

мл (0,2 г, 1,1экв, 1,9ммоль) 2-пиридинкарбальдегида было получено 0,255 г (75%) 3-(аллил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**9**).

$T_{пл} = 180\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12,0 (уш.с, 1H, NH), 8,75 (д, J = 3,9 Гц, 1H, H_{α} -Py), 7,89 (т, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 2,2$ Гц, 1H, H_{γ} -Py), 7,74 (д, J = 7,8 Гц, 1H, H_{β} -Py), 7,39 (дд, $J_1 = 4,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H, H_{β} -Py), 6,75 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 5,85 (м. 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5,3 (м. 2H, $\text{CH}_2=\text{}$), 4,4 (д. J = 5,8 Гц, 2H, CH_2).

ИК спектр (cm^{-1}): 3280 (NH), 1750 (C=O), 1650 (C=C) 1605 (C=C).

3.2.1.3. Синтез 3-(циклопропил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**10**)

В результате реакции 0,18 г (1,18 ммоль) 3-циклопропил-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она **3** и 0,1 мл (0,112 г, 1,28 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида получили 0,19 г (67%) 3-(циклопропил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**10**).

$T_{пл} = 201\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11,55 (уш. с, 1H, NH), 8,76 (д, 1H, J = 4,95 Гц, H_{α} -Py), 7,93 (тд, 1H, $J_1 = 7,99$ Гц, $J_2 = 2,09$ Гц, H_{γ} -Py), 7,68 (д, 1H, J = 7,61 Гц, H_{β} -Py), 7,37 (тд, 1H, $J_1 = 5,14$ Гц, $J_2 = 1,52$ Гц, H_{β} -Py), 6,65 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 1,23 (с, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 1,04 (дд, 4H, $J_1 = 6,28$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$).

ИК спектр (cm^{-1}): 3260 (NH), 1740 (C=O), 1630 (C=C).

Брутто-формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 60,46; H 4,65; N 16,27.

Найдено, %: C 60,33; H 4,80; N 16,12.

3.2.1.4. Синтез 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**11**)

Из 1 г (5 ммоль) 3-фенил-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол 4-она **4** и 0,5 мл (0,56г, 0,525 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида было получено, 1,38 г (92%) 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**11**)

$T_{пл} = 244\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $T_{пл} = 243\text{ }^{\circ}\text{C}$ [193]).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11,95 (уш. с, 1H, NH), 8,79 (д. J = 4,7 Гц, 1H, H_{α} -Py), 7,94 (т, J = 8,3 Гц, 1H, H_{γ} -Py), 7,8 (д. J = 7,9 Гц, 1H, H_{β} -Py), 7,47 (м, 6H, H_{β} -Py, H-Ph), 6,81 (с.1H, $=\text{CH}$).

ИК спектр (cm^{-1}): 3290 (NH), 1740 (C=O), 1600 (C=C).

3.2.1.5. Синтез 3-бензил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (12)

В результате реакции 0,15 г (0,755ммоль) 3-бензил-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она **5** и 0,755 мл (0,0855 г, 0,8 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида получили 0,4 г (89%) 3-бензил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**12**).

$T_{пл} = 131\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 11,81 (уш. с, 1H, NH) 8,77 (д, 1H, J = 4,38 Гц, H $_{\alpha}$ -Py), 7,91 (тд, 1H, J₁ = 7,75 Гц, J₂ = 1,46 Гц, H $_{\gamma}$ -Py), 7,77 (д, 1H, J = 7,75 Гц, H $_{\beta}$ -Py), 7,41 (дд, 1H, J₁ = 4,79 Гц, J₂ = 1,10 Гц, H $_{\beta'}$ -Py), 7,34 (м, 3H, Ph), 7,29 (м, 2H, Ph) 6,76 (с, 1H, -CH=), 5,03 (с, 2H, CH₂-Ph).

Брутто-формула: C₁₆H₁₃N₃OS

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 65,08; Н 4,40; N 14,23; S 10,84.

Найдено, %: С 60,03; Н 4,55; N 14,01; S 11,62.

3.2.1.6. Синтез 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (13)

В результате реакции 0,5 г (2,2 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она **7** и 0,26 г (2,4 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида получили 0,49 г (72%) 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**13**).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 8,46 (д, 1H, J=3.7 Гц, H $_{\alpha}$ -Py), 7,73 (тд, 1H, J₁=6.9 Гц, J₂=1.7 Гц, H $_{\beta}$ -Py), 7,39 (д, 1H, J=6.8 Гц, H $_{\beta'}$ -Py), 7,25 (дд, 1H, J₁=7.5 Гц, J₂=2.0 Гц, H $_{\gamma}$ -Py), 7,17 (м, 2H, H $_{\alpha}$, H $_{\alpha'}$ -Ph), 6,87 (м, 2H, H $_{\beta}$, H $_{\beta'}$ -Ph), 6,83 (с, 1H, -CH=), 3,90 (с, 3H, p-OCH₃).

ЯМР¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 178.2, 163.6, 159.4, 153.3, 149.9, 137.6, 130.0, 129.9, 126.7, 125.5, 123.3, 114.1, 108.4, 55.5.

3.2.1.7. Синтез 3-(3-хлорфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (14)

В результате реакции 0,5 г (2,2 ммоль) 3-(3-хлорфенил)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она **8** и 0,26 г (2,4 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида получили 0,57 г (82%) (3-хлорфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**14**).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.78 (д, 1H, $J=4.3$ Гц, $\text{H}\alpha\text{-Py}$), 8.58 (м, 1H, $\text{H}\beta\text{-Py}$) 8.45 (м, 1H, $\text{H}\beta'\text{-Py}$), 7.45 – 7.34 (м, 5H, $J=7.6$ Гц, $\text{H}\gamma\text{-Py}$, $\text{H}\alpha$, $\text{H}\alpha'$, $\text{H}\beta$, $\text{H}\beta'\text{-Ph}$), 6.83 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) 177.3, 163.2, 153.3, 150.3, 137.9, 132.8, 132.3, 131.9, 131.2, 130.3, 128.6, 127.3, 123.9, 116.6, 109.9.

HRMS (отр.) вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{OS}$ –: 316.0125 (9–H изотопный)–, 314.0155 (9–H) –, найдено 316.0125 (9–H изотопный)–, 314.0158 (9–H) –.

3.2.2. Синтез 3-замещенных 5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-онов из N, N' - замещенных тиомочевин

3.2.2.1. Синтез исходных соединений

Синтез изотиоцианатоэтилацетата (15) [194]

В трехгорлой колбе растворили 6,75 г (0,048 моль) гидрохлорида этилового эфира глицина в смеси 20 мл H_2O и 20 мл CH_2Cl_2 . Через две капельные воронки при перемешивании одновременно добавили растворы 12,6 г (0,15 моль) NaHCO_3 в 50 мл H_2O и 11,5 г (0,1 моль) CSCl_2 в 20 мл CH_2Cl_2 . По окончании реакции органический раствор имел светло-желтый цвет (водный слой - бесцветный).

Органический слой отделили на делительной воронке, промыли H_2O (3×30 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученное масло перегнали в вакууме ($T=76$ °C/3 мм. рт. ст.). Получили 5,55 г (89 %) изотиоцианатоэтилацетата (**15**) в виде светло-желтого прозрачного масла.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4,28 (кв, $J_1 = 7,09$ Гц, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,23 (с, 2H, CH_2NCS), 1,32 (т, 3H, $J = 7,09$ Гц, CH_3-).

3.2.2.2. Синтез 3-(3-бромфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро -4H-имидазол-4-она (16)

Из 200 мг (1,16 ммоль) 3-броманилина путем реакции со 168 мг (1,16 ммоль) этилизоотиоцианатоацетата с последующим добавлением 137 мг (1,28 ммоль) пиридин-2-карбальдегида и 72 мг (1,28 ммоль) твердого KOH , (**16**) было получено в виде желтого порошка. Выход: 321 мг (77%) после колоночной хроматографии [86].

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.77 (д, 1H, $J=4.37$ Гц, $\text{H}\alpha\text{-Py}$), 7.91 (td, 1H, $J_1=7.79$ Гц, $J_2=1.78$ Гц, $\text{H}\beta\text{-Py}$), 7.72 – 7.78 (м, 3H, $\text{H}\gamma\text{-Py}$, $\text{H}\alpha$, $\text{H}\alpha'\text{-Ph}$), 7.41 (м, 3H, $\text{H}\beta'\text{-Py}$, $\text{H}\beta\text{-Ph}$, $\text{H}\gamma\text{-Ph}$), 6.81 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 169.9, 155.8, 154.9, 150.3, 137.8, 135.4, 132.0, 131.1, 128.6, 126.9, 121.4, 109.2.

Брутто-формула: $C_{15}H_{11}BrN_3OS^+$

Элементный анализ:

Вычислено: 361.9806 (5 + Н изотопный) + 359.9801 (5+Н) +.

Найдено: 361.9779 (5+Н) + 359.9804 (5+Н) +.

3.2.2.3. Синтез 3-(4-хлорфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксо тетрагидро-4Н-имидазол-4-она (17)

Из 200 мг (1,57 ммоль) 4-хлоранилина путем реакции с 228 мг (1,57 ммоль) этилизотиоцианатоацетата с последующим добавлением 185 мг (1,72 ммоль) пиридин-2-карбальдегида и 97 мг (1,72 ммоль) твердого КОН, (**17**) был получен в виде бело-желтого порошка. Выход: 401 мг (81%) после колоночной хроматографии [86].

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ppm): 8.78 (d, 1H, $J=4.34$ Гц, $H\alpha$ -Py), 8.58 (m, 1H, $H\beta$ -Py) 8.45 (m, 1H, $H\beta'$ -Py), 7.45 – 7.34 (m, 5H, $J=7.63$ Гц, $H\gamma$ -Py, $H\alpha$, $H\alpha'$, $H\beta$, $H\beta'$ -Ph), 6.83 (s, 1H, -CH=).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 177.3, 163.2, 153.3, 150.3, 137.9, 132.8, 132.3, 131.9, 131.2, 130.3, 128.6, 127.3, 123.9, 116.6, 109.9.

Брутто-формула: $C_{15}H_9ClN_3OS^-$

Элементный анализ:

Вычислено: 316.0125 (8 - Н изотопный) -, 314.0155 (8-Н)-.

Найдено 316.0125 (8-Н изотопный)-, 314.0158 (8-Н)-.

3.2.2.4. Синтез 3-(2-бромфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксо тетрагидро-4Н-имидазол-4-она (18)

Из 200 мг (1,16 ммоль) 2-броманилина путем реакции со 168 мг (1,16 ммоль) этилизотиоцианатоацетата с последующим добавлением 137 мг (1,28 ммоль) пиридин-2-карбальдегида и 72 мг (1,28 ммоль) твердого КОН, (**18**) был получен в виде желтого порошка. Выход: 225 мг (54%) после колоночной хроматографии [86].

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ppm): 8.86 (d, 1H, $J=4.69$ Гц, $H\alpha$ -Py), 7.99 (td, 1H, $J_1=8.03$ Гц, $J_2=1.66$ Hz, $H\beta$ -Py), 7.65 (m, 3H, $H\beta$, $H\beta'$ -Ph, $H\beta'$ -Py), 7.31 (m, 3H, $H\gamma$ -Py, $H\alpha$, $H\gamma$ -Ph), 6.78 (s, 1H, -CH=).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 177.3, 163.1, 153.3, 150.4, 137.9, 133.4, 132.9, 132.38, 132.37, 132.0, 130.0, 129.2, 127.3, 123.9, 109.8.

Брутто-формула: $C_{15}H_{11}BrN_3OS^+$

Элементный анализ:

Вычислено: 361.9786 (6 +Н изотопный) +, 359.9806 (6+Н) +.

Найдено: 361.9782 (6+Н изотопный) +, 359.9812 (6+Н) +.

3.2.2.5. Синтез 3-(2-фторфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксо тетрагидро-4Н-имидазол-4-она (19)

Из 200 мг (1,45 ммоль) 2-фторанилина путем реакции с 210 мг (1,45 ммоль) этилизотиоцианатоацетата с последующим добавлением 171 мг (1,59 ммоль) пиридин-2-карбальдегида и 90 мг (1,59 ммоль) твердого КОН, (**19**) был получен в виде желтого порошка. Выход: 325 мг (75%) после колоночной хроматографии.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ppm): 12.06 (brs, 1H, NH), 8.76 (d, 1H, $J=4.89$ Hz, $\text{H}\alpha\text{-Py}$), 7.90 (td, 1H, $J_1=7.83$ Hz, $J_2=1.76$ Hz, $\text{H}\beta\text{-Py}$), 7.77 (m, 1H, $\text{H}\beta'\text{-Py}$), 7.53 (m, 2H, $\text{H}\beta$, $\text{H}\beta'\text{-Ph}$), 7.35 – 7.40 (m, 3H, $\text{H}\gamma\text{-Py}$, $\text{H}\alpha$, $\text{H}\gamma\text{-Ph}$), 6.85 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{}$).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 177.3, 163.1, 153.3, 150.4, 145.1, 137.9, 133.4, 132.1, 127.3, 123.9, 116.9, 110.0.

Брутто-формула: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_3\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено: 298.0451 (3 - Н)-.

Найдено: 298.0453 (3 - Н)-.

3.2.2.6. Синтез (Z)-3-(2,5-диметоксибензил)-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксо имидазолидин-4-она (20)

Из 200 мг (1,20 ммоль) 2,5-диметоксибензиламина путем реакции с 174 мг (1,20 ммоль) этилизотиоцианатоацетата с последующим добавлением 141 мг (1,32 ммоль) пиридин-2-карбальдегида и 74 мг (1,32 ммоль) твердого КОН, (**20**) был получен в виде светло-желтого порошка. Выход: 217 мг (51%) после колоночной хроматографии.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ppm): 9.49 (br.s., 1H, NH), 8.76 (d, 1H, $J=3.93$ Гц, $\text{H}\alpha\text{-Py}$), 7.88 (td, 1H, $J_1=7.67$ Hz, $J_2=1.87$ Гц, $\text{H}\gamma\text{-Py}$), 7.74 (d, 1H, $J=7,83$ Гц, $\text{H}\beta'\text{-Py}$), 7.38 (m, 1H, $\text{H}\beta\text{-Py}$), 7.02 (m, 2H, $\text{H}\beta$, $\text{H}\gamma\text{-Ph}$), 6.89 (dd, 1H, $J_1=8.42$ Гц, $J_2=2.24$ Гц, $\text{H}\alpha\text{-Ph}$), 6.76 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 3.78 (s, 3H, $\alpha\text{-OMe}$), 3.70 (s, 3H, $\beta'\text{-OMe}$), 2.47 (m, 2H, CH_2).

Брутто-формула: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$

Элементный анализ:

Вычислено: 354.0917 (3-Н)-.

Найдено: 354.0916 (3-Н)-.

3.2.2.7. Синтез 3-(3,4-диметоксибензил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксо тетрагидро-4Н-имидазол-4-она (21)

Из 0,5г (2,9 ммоль) 3-(3,4-диметоксибензил)анилина путем реакции со 0,42 г (2,9 ммоль) этилизотиоцианатоацетата с последующим добавлением 0,34 г (3,19 ммоль)

пиридин-2-карбальдегида и 0,46г (3,19 ммоль) твердого КОН, (**21**) было получено в виде желтого порошка. Выход: 0,57г (55%) после колоночной хроматографии.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.70 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.13 (s, 2H, CH₂), 6.55 (s, 1H, CH), 6.63 (d, J = 2.5 Гц, 1H, HAr), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 1H, HAr), 6.80 (d, J = 8.8 Гц, 1H, HAr), 7.24 (dd, J = 7.8, 5.5 Гц, 1H, HAr), 7.39 (d, J = 7.8 Гц, 1H, HAr), 7.73 (td, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H, HAr). 8.66 (d, J = 4.3 Гц, 1H, HAr), 11.49 (s, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO , δ , м.д.): 39.7, 55.8, 56.2, 108.0, 111.5, 112.3, 114.3, 123.0, 124.8, 126.4, 130.5, 137.1, 149.8, 151.3, 153.6, 153.8, 164.0, 178.2.

FTIR (KBr, cm^{-1}) 640, 689, 706, 731, 786, 803, 870, 889, 985, 1029, 1052, 1139, 1161, 1184, 1229, 1278, 1312, 1347, 1394, 1418, 1449, 1588, 1505, 1662, 1742, 2834, 2926, 2988, 3070, 3301.

3.2.2.8. Синтез 3-азидоэтил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (**22**)

К раствору гидрохлорида хлорэтиламина (2 г, 17,2 ммоль) в 20 мл воды при перемешивании добавили азид натрия (1,12 г, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С 15 часов, затем добавили твердый гидроксид натрия (2 г, 34 ммоль) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2x35 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным сульфатом натрия. Затем к раствору азидоэтиламина в диэтиловом эфире при интенсивном перемешивании по каплям добавили избыток изотиоцианатоэтилацетата (2,5 г, 17,2 ммоль). Смесь перемешивали 3 часа, затем упарили эфир, к полученному маслу добавили 75 мл этилового спирта, 0,96 г (17,2 ммоль) твердого гидроксида калия, затем по каплям прибавили 1,84 г (1,63 мл, 17,2 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида и перемешивали ночь. Затем раствор подкислили до pH 7 разбавленной соляной кислотой, осадок отфильтровали и высушили на воздухе. В результате получили 2,96 г (63%) 3-азидоэтил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (**22**) в виде темно-желтого порошка.

$T_{\text{пл}} = 130$ °С (с разл.)

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11,47 (уш.с, 1H, NH), 8,66 (д, 1H, J = 4,70 Гц, H $_{\alpha}$ -Py), 7,73 (тд, 1H, J₁ = 7,83 Гц, J₂ = 1,57 Гц, H $_{\gamma}$ -Py), 7,40 (д, 1H, J = 7,83 Гц, H $_{\beta}$ -Py), 7,25 (ддд, 1H, J₁ = 7,83 Гц, J₂ = 4,70 Гц J₃ = 1,57 Гц, H $_{\beta}$ -Py), 6,56 (с, 1H, CH=), 4,13 (т, 2H, J = 5,87 Гц, CH₂CH₂N₃), 3,65 (т, 2H, J = 6,26 Гц, CH₂CH₂N₃).

ИК, cm^{-1} : 3340 (NH), 2102 (N₃), 1720 (C=O), 1614 (C=C).

Брутто-формула: C₁₁H₁₀N₆OS

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 48,17; Н 3,67; N 30,64; S 11,69.

Найдено, %: С 47,96; Н 3,72; N 30,20; S 11,96.

3.3. Алкилирование 3-замещенных 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов

3.3.1. Алкилирование соединений 8-14 йодистым метилом

Общая методика

К водно-спиртовой взвеси исходного 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (1 мл воды и 1 мл EtOH на 0,1 г в-ва) добавили 1,2 экв. KOH, затем по каплям при перемешивании добавили 1,1 экв. метилиодида и перемешивали 2 часа. Получившийся осадок отфильтровали, промывали водным раствором KOH, водой и диэтиловым эфиром.

3.3.1.1. Синтез 3-аллил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (23)

В результате реакции 0,5 г (2 ммоль) 3-аллил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4-Н-имидазол-4-она **9** с 0,17мл (2,25 ммоль) метилиодида получили 0,4 г (80%) 3-аллил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (**23**).

$T_{пл} = 184\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8,81 (д, 1Н, $J = 8,02$ Гц, H_{α} -Py), 8,72 (д, 1Н, $J = 4,00$ Гц, H_{β} -Py), 7,80 (т, 1Н, $J = 7,70$ Гц, H_{γ} -Py), 7,25 (д, 1Н, $J = 6,62$ Гц, H_{β} -Py), 7,17 (с, 1Н, $-\text{CH}=\text{N}$), 5,84 (ддд, 1Н, $J_1 = 15,60$ Гц, $J_2 = 11,06$ Гц, $J_3 = 5,60$ Гц, $\text{CH}=\text{All}$), 5,27 (дд, 2Н, $J_1 = 13,60$ Гц, $J_2 = 2,50$ Гц, $\text{CH}_2 = \text{All}$), 2,77 (с, 3Н, S- CH_3).

ИК спектр (cm^{-1}): 1730 (C=O), 1650 (C=N), 1660 (C=C), 1600 (C=C).

3.3.1.2. Синтез 3-циклопропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (24)

В результате реакции 0,5 г (2 ммоль) 3-циклопропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4-Н-имидазол-4-она **10** с 0,17 мл (2,25 ммоль) метилиодида получили 0,37 (73%) 3-циклопропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (**24**).

$T_{пл} = 159\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8,85 (д, 1Н, $J = 7,5$ Гц, H_{α} -Py), 8,73 (д, 1Н, $J = 4,90$ Гц, H_{β} -Py), 7,79 (тд, 1Н, $J_1 = 7,6$ Гц, $J_2 = 1,51$ Гц, H_{γ} -Py), 7,25 (дд, 1Н, $J_1 = 4,88$ Гц, $J_2 = 1,52$ Гц, H_{β} -Py), 6,77 (с, 1Н, $-\text{CH}=\text{N}$), 3,73 (д, 2Н, $J = 6,60$ Гц, N- CH_2 -CH(CH₂)₂), 1,25 (м,

1H, N-CH₂-CH(CH₂)₂, 0,48 (м, 2H, -CH(CH₂)₂), 0,38 (м, N-CH₂-CH(CH₂)₂), 2,75 (с, 3H, S-CH₃).

Брутто-формула: C₁₃H₁₃N₃OS

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 60,21; H 5,05; N 16,20; S 12,36.

Найдено, %: C 60,10; H 5,01; N 16,28; S 12,18.

ИК спектр (см⁻¹): 1730 (C=O), 1650 (C=N), 1660 (C=C), 1600 (C=C).

3.3.1.3. Синтез 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркапто тетрагидро-4H-имидазол-4-она (25)

Из 0,6 г (2,1 ммоль) 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она **11** и 0,54 мл (2,35 ммоль) метилиодида было получено 0,42 г (65%) 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**25**).

T_{пл} = 205 °C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8,69 (д, J = 8,3 Гц, 1H, H_α-Py), 8,53 (д, J = 4,4 Гц, 1H, H_β-Py), 8,03 (т, J = 4,4 Гц, 1H, H_γ-Py), 7,46 (м, 6H, H_β-Py, Ph), 6,88 (с, 1H, -CH=), 2,70 (с, 3H, S-CH₃).

ИК спектр (см⁻¹): 1710 (C=O), 1670 (C=N), 1610 (C=C).

3.3.1.4. Синтез 3-бензил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркапто тетрагидро-4H-имидазол-4-она (26)

Из 0,5 г (1,65 ммоль) 3-бензил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она **12** и 0,14 мл (1,85 ммоль) метилиодида получили 0,39 г (75%) 3-бензил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4H-имидазол-4-она (**26**).

T_{пл} = 169 °C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8,95 (д, 1H, J = 7,0 Гц, H_α-Py), 8,91 (д, 1H, J = 5,9 Гц, H_β-Py), 8,15 (м, 1H, H_γ-Py), 7,71 (м, 6H, Ph + H_β-Py), 6,75 (с, 1H, -CH=), 5,10 (с, 2H, -CH₂-Ph), 2,70 (с, 3H, S-CH₃).

ИК спектр (см⁻¹): 1730 (C=O), 1650 (C=N), 1600 (C=C).

Брутто-формула: C₁₇H₁₄N₃OS

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 66,00; H 4,89; N 13,58; S 10,36.

Найдено, %: C 66,10; H 5,01; N 13,48; S 10,15.

3.3.1.5. Синтез 5-(Z)-3-(3-хлорфенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-1H-имидазол-4-она (27)

Из 100 мг (0,32 ммоль) 3-(4-хлорфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-

тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-он **9** в результате реакции со 104 мг (0,73 ммоль) йодистого метила в присутствии 21 мг (0,38 ммоль) твердого КОН, было получено (**27**) в виде бело-желтого порошка. Выход: 33 мг (31%) после колоночной хроматографии [86].

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , ppm): 8.86 (d, 1H, $J=7.83$ Гц, $\text{H}\alpha\text{-Py}$), 8.73 (d, 1H, $J=3.91$ Гц, $\text{H}\beta'\text{-Py}$), 7.85 (t, 1H, $J=7.83$ Гц, $\text{H}\gamma\text{-Py}$), 7.44 (m, 2H, $\text{H}\alpha$, $\text{H}\alpha'\text{-Ph}$), 7.38 (m, 1H, $\text{H}\beta\text{-Py}$), 7.28 (m, 3H, $\text{H}\beta$, $\text{H}\gamma\text{-Ph}$, $-\text{CH}=\text{}$), 3.05 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$).

Брутто-формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}+$

Элементный анализ:

Вычислено: 330.0463 (38 + H) +.

Найдено 330.0454 (38 + H) +.

3.3.1.6. Синтез 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имидазол-4-она (**28**)

Из 100 мг (0,32 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилиден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-он **11** в результате реакции со 105 мг (0,74 ммоль) йодистого метила в присутствии 21 мг (0,38 ммоль) твердого КОН было получено (**28**) в виде бело-желтого порошка. Выход: 63 мг (61%) после колоночной хроматографии.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , ppm): 8.87 (d, 1H, $J=8.11$ Гц, $\text{H}\alpha\text{-Py}$), 8.76 (d, 1H, $J=4.45$ Hz, $\text{H}\beta'\text{-Py}$), 7.93 (t, 1H, $J=8.42$ Гц, $\text{H}\gamma\text{-Py}$), 7.27 (m, 4H, $\text{H}\alpha$, $\text{H}\alpha'$, $\text{H}\beta$, $\text{H}\beta'\text{-Ph}$), 6.96 (m, 2H, $\text{H}\beta\text{-Py}$, $-\text{CH}=\text{}$), 2.72 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 169.0, 165.1, 160.3, 153.6, 150.4, 140.6, 137.0, 129.6, 126.8, 125.0, 124.8, 122.4, 115.2, 56.0, 13.38.

Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+$

Элементный анализ:

Вычислено: 326.0958 (40 + H) +

Найдено: 326.0963 (40 + H) +.

3.3.2. Алкилирование соединений **7,9** 1,2-дибромэтаном

Общая методика

К смеси 3-замещенного-5-((Z)-2-пиридилметилден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она (2 экв.) (**7,9**) и сухого K_2CO_3 (3 экв.) в диметилформамиде при перемешивании и охлаждении до 0 °С добавили 1,2-дибромэтан (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали ночь, затем к смеси добавили 50 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли водой, сушили, затем суспендировали в диэтиловом эфире, отфильтровали и высушили на воздухе [197].

3.3.2.1. Синтез (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она)(29)

В результате реакции 1 г (4 ммоль) 2-тиоксо-3-аллил-5 ((*Z*)-2-пиридилметилен)-тетрагидро-4*H*-имидазол-4-она **7** и 0,174 мл (2 ммоль) 1,2-дибромэтана получили 0,92 г (90%) (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она) (**29**).

$T_{пл} = 185\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8,65 (м, 2H, H_{α} -Py + H_{β} -Py), 7,62 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц, H_{γ} -Py), 7,19 (м, 1H, H_{β} -Py), 7,14 (с, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7,12 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 5,82 (м, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5,23 (м, 2H, $\text{CH}_2=\text{}$), 4,23 (м, 2H, CH_2N) 3,89 (с, 2H, S- CH_2).

ИК спектр (cm^{-1}): 1720 (C=O), 1680 (C=N), 1640 (C=C).

3.3.2.2. Синтез (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она)(30)

Из 0,6 г (2 ммоль) 2-тиоксо-3-фенил-5 ((*Z*)-2-пиридилметилен)-тетрагидро-4*H*-имидазол-4-она **9** и 0,2 г (1 ммоль) 1,2-дибромэтана получили 0,46 г (71%) (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она) (**30**).

$T_{пл} = 259\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8,75 (д, 2H, H_{α} -Py, $J = 7,9$ Гц), 8,66 (д, 2H, H_{β} -Py, $J = 4,0$ Гц), 7,81 (тд, 2H, H_{γ} -Py, $J_1 = 7,3$ Гц, $J_2 = 2,3$ Гц), 7,42 (м, 6H, H-Ph), 7,29 (м, 4H, H-Ph), 7,11 (тд, 2H, H_{β} -Py, $J_1 = 7,5$ Гц, $J_2 = 1,0$ Гц), 7,18 (с, 2H, $-\text{CH}=\text{}$), 3,11 (т, 4H, S- CH_2 -, $J = 7,5$ Гц).

ИК спектр (cm^{-1}): 1710 (C=O), 1670 (C=N), 1640 (C=C).

3.4. Синтез производных 2-селеногидантоинов

3.4.1. Синтез этил-2-[3-(4-этоксифенил)селенуреидо]ацетатов (32-34)

3.4.1.1. Синтез этил 2-изоселеноцианатоацетата (31)

Этил 2-изоцианоацетат (2 г, 0,0176 моль) растворяли в ТГФ ((60 мл), затем в раствор добавляли триэтиламин (3,48 мл) и черный порошок Se (1,68 г, 0,021 моль). Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч при интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль ТСХ) сырую смесь подвергали подложке из целита и далее концентрировали выделенный фильтрат. Полученный осадок растворяли в этилацетате

(50 мл) и органический слой промывали водой (50 мл* 2). Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а образовавшийся остаток затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле 60 (0,04–0,063 мм/сетка 230-400, этилацетат/гексан, 1:4), чтобы получить желаемый этил 2-изоселеноцианатоацетат (**31**). (1,8 г, 53%).

Брутто-формула: $C_5H_7NO_2Se$

Элементный анализ:

Вычислено: С, 31,27; Н, 3,67; N, 7,29.

Найдено: С, 31,24; Н, 3,59; N, 7,33.

3.4.1.2. Синтез этил-2-[3-(4-этоксифенил)селенуреидо]ацетатов (**32-34**)

К раствору амина (1 экв.) в безводном диэтиловом эфире по каплям добавляли этил-2-изоселеноцианатоацетат (1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течении 30 мин, после чего к ней добавляли 1 мол. % 4-диметилами-нопиридина и продолжали перемешивание еще в течении 2—12 ч. В результате выпадал осадок селеномочевин (**32-34**), который фильтровали через стеклянный пористый фильтр и промывали небольшим количеством охлажденного диэтилового эфира, затем сушили в вакууме водоструйного насоса.

3.4.1.3. Синтез (циклопропил)селенуреидо)ацетата (**32**)

Высушенная в духовке колба с круглым дном была заполнена циклопропиланилином (1 ммоль) и безводным диэтиловым эфиром (5 мл). По каплям добавляли этил 2 – изоселеноцианатоацетат (1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре. После завершения реакции в соответствии с ТСХ, полученный осадок фильтровали и промывали 20 мл диэтилового эфира для получения чистого продукта. Получили коричневое твердое вещество (**32**). Выход: 0,24 гр, 97%.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) d: 0.8 (br s, 2H, CH_2), 0.91–0.96 (m, 2H, CH_2), 1.34 (t, 3H, CH_3), 2.55 (br s, 1H, CH), 4.26–4.31 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH_2), 4.52 (s, 2H, NCH_2), 7.28 (br s, 2H, 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $CDCl_3$) d: 6.99, 14.11, 23.85, 49.36, 61.89, 169.71, 180.61.

Брутто-формула: $C_8H_{14}N_2O_2Se$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С, 38.56; Н, 5.66; N, 11.24.

Найдено, %: С, 38.52; Н, 5.85; N, 11.16.

3.4.1.4. Синтез 2-(3-фенил-2-селеноуреидо)этилацетата (33)

Высушенная в духовке колба с круглым дном была заполнена фениланилином (1 ммоль) и безводным диэтиловым эфиром (5 мл). По каплям добавляли этил 2 – изоселеноцианатоацетат (1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре. После завершения реакции в соответствии с ТСХ, полученный осадок фильтровали и промывали 20 мл диэтилового эфира для получения чистого продукта. Получили коричневое твердое вещество (33). Выход: 0,12 гр, 41%.

Брутто-формула: $C_{11}H_{14}N_2O_2Se$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С, 46.32; Н, 4.95; N, 11.22.

Найдено, %: С, 46.23; Н, 4.91; N, 11.24.

3.4.1.5. Синтез (4-Метоксифенил)селеноуреидо)ацетата (34)

Высушенная в духовке колба с круглым дном была заполнена 4-метоксианилином (1 ммоль) и безводным диэтиловым эфиром (5 мл). По каплям добавляли этил 2 – изоселеноцианатоацетат (1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре. После завершения реакции в соответствии с ТСХ, полученный осадок фильтровали и промывали 20 мл диэтилового эфира для получения чистого продукта. Получили коричневое твердое вещество (34). Выход: 274 мг, 82%

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО): δ 1.21 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H, OEt), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.11 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, OEt), 4.34 (d, $J = 5.3$ Гц, 2H, CH_2), 6.96 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.20 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H, H_{Ar}), 8.00 (s, 1H, NH), 10.10 (s, 1H , NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО): δ 14.2, 48.6, 55.4, 60.6, 114.5 (2C), 126.6 (2C), 130.8, 157.5, 169.6, 180.1. ^{77}Se NMR (76 МГц, $CDCl_3$): δ 217.01. FTIR (ZnSe, cm^{-1}): 552, 633, 710, 781, 829, 874, 955, 1026, 1126, 1172, 1238, 1255, 1298, 1373, 1405, 1444, 1459, 1512, 1443, 1591, 1716, 1761, 2837, 2988, 3230, 3336, 3358.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS+cESI) m/z: [M + H]⁺ + вычислено для $C_{12}H_{16}N_2O_3Se$: 317.0399; Найдено 317.0394

3.4.2. Синтез 2-селеногидантоинов (35-40) (общая методика)

Полученные селеномочевины (32-34) (1 экв.) вводили в 10 мл 2%- ного раствора гидроксида калия в этиловом спирте при интенсивном перемешивании. Смесь в течение 5 мин приобретала насыщенную фиолетовую окраску. Затем добавляли 1.2

экв. соответствующего альдегида. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч при 20 °С, после чего нейтрализовали насыщенным раствором гидрохлорида аммония до pH = 4.5. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединенные органические фракции.

3.4.2.1. Синтез этил N-[(циклопропиламино)карбонселеноил]глицината (35)

В результате реакции 0.5 г 2-(3-циклопропилселеноуреидо)этилацетата (32) и 0.19 г изобутирала получено 0.34 г соединения (35) (69%). Кристаллы оранжевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ: 0,8 (br s, 2H, CH₂), 0,91–0,96 (m, 2H, CH₂), 1,34 (t, 3H, CH₃), 2,55 (br s, 1 Ч, CH), 4,26–4,31 (q, J = 7,0 Гц, 2 Ч, OCH₂), 4,52 (s, 2 Ч, N CH₂), 7,28 (br s, 2 Ч, 2NH).

Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, CDCl₃) δ: 6.99, 14.11, 23.85, 49.36, 61.89, 169.71, 180.61.

Брутто-формула: C₈H₁₄N₂O₂Se

Элементный анализ:

Вычислено, %: С, 38.56; Н, 5.66; N, 11.24.

Найдено, %: С, 38.52; Н, 5.85; N, 11.16.

3.4.2.2. Синтез (Z)-5-Бензилиден-3-циклопропил-2-селеноксоимидазолидин-4-она(36)

В результате реакции 0.25 г 2-(3-циклопропилселеноуреидо)этилацетата (32) и 0.115 мл бензальдегида получено 0.28 г соединения (36) (91%). Кристаллы оранжевого цвета.

Т.пл. 155—156 °С.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.95—1.01 (м, 4 Н, CH₂_{Cyclo}); 2.86 (д.д.д, 1 Н, CH_{Cyclo}, J = 11.1, J = 7.3, J = 4.1); 6.65 (с, 1 Н, CH); 7.41—7.41 (м, 3 Н, H_{Ar}); 7.78—7.80 (м, 2 Н, H_{Ar}); 12.80 (с, 1 Н, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 6.7 (2 С), 25.4, 113.2, 126.7, 128.8 (2 С), 129.5, 130.3 (2 С), 132.4, 164.0, 180.6. ИК-спектр (KBr), ν/см⁻¹: 451, 554, 579, 690, 724, 760, 821, 874, 958, 925, 1027, 1054, 1088, 1169, 1206, 1236, 1313, 1266, 1326, 1435, 1497, 1461, 1651, 1728, 1740, 3011, 3058, 3200.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено m/z 293.0188 [M + H]⁺; вычислено для C₁₃H₁₂N₂OSe 293.0188.

3.4.2.3. Синтез (Z)-3-фенил-5-бензилиден-2-селеноксоимидазолидин-4-она (37)

В результате реакции 0.25 г 2-(3-фенил-2-селеноуреидо)этилацетата (33) и 0.115 мл бензальдегида получено 0.28 г соединения (37) (58%). Кристаллы оранжевого цвета.

Брутто-формула: $C_{16}H_{12}N_2OSe$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С, 58.72; Н, 3.70; N, 8.56.

Найдено, %: С, 58.67; Н, 3.79; N, 8.48.

3.4.2.5. Синтез (Z)-3-циклопропил-5-(4-этоксипбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (38)

В результате реакции 0.5 г 2-(3-циклопропилселенуридо)этилацетата (32) и 0.36 гр 4-этоксипбензальдегида получено 0.66 г продукта (38) (98%). Кристаллы желтого цвета.

Брутто-формула: $C_{15}H_{16}N_2O_2Se$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С, 53.74; Н, 4.81; N, 8.36.

Найдено, %: С, 53.67; Н, 4.85; N, 8.42.

3.4.2.6. Синтез (Z)-5-(2-Метилпропилиден)-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она (39)

В результате реакции 0.35 г 2-(3-фенил-2-селенуридо)этилацетата (33) и 0.125 мл изобутирала получено 0.274 г продукта (39) (76%). Кристаллы желтого цвета.

Т.пл. 202—203 °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.07 (д, 6 Н, 2 Me, J = 6.5); 3.01 (кв.д, 1 Н, СН, J = 13.0, J = 6.6); 5.84 (д, 1 Н, СН, J = 10.5); 7.34 (д, 2 Н, H_{Ar} , J = 7.1); 7.47 (м, 3 Н, H_{Ar}); 12.95 (с, 1 Н, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.6 (2 С), 26.5, 125.7, 128.2, 128.7 (2 С), 128.8, 128.9 (2 С), 134.0, 162.2, 177.8. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 409, 440, 501, 522, 607, 627, 668, 687, 734, 754, 860, 880, 903, 943, 968, 989, 1015, 1056, 1084, 1123, 1145, 1156, 1171, 1211, 1242, 1272, 1308, 1369, 1382, 1433, 1452, 1471, 1483, 1576, 1645, 1700, 2937, 3222.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено m/z 293.0196 [M – H] $^-$; вычислено для $C_{13}H_{14}N_2OSe$ 293.0198.

3.4.2.7. Синтез (Z)-3-(4-метоксипфенил)-5-(2-метилпропилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (40)

В результате реакции 0.5 г (4-Метоксипфенил)селенуридо)ацетата (34) и 0,15 гр изобутирала получено 0.27 г продукта (40) (55%). Кристаллы желтого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): $\delta = 1.07$ (d, J = 6.6, 6H), 3.01 (qd, J=13.0, 6.5, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.82 (d, J = 10.6, 1H), 7.02 (d, J = 8.8, 2H), 7.24 (d, J = 8.8, 2H), 12.89 (s, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (175 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): $\delta = 21.7$ (2°), 26.5, 55.4, 114.0 (2C), 125.6, 126.5, 128.2, 130.1 (2C), 159.3, 162.4, 178.2.

FTIR (алмаз, cm^{-1}): 596, 626, 644, 682, 729, 748, 800, 832, 876, 894, 954, 978, 1031, 1079, 1106, 1164, 1186, 1226, 1248, 1299, 1327, 1403, 1440, 1470, 1512, 1607, 1663, 1720, 2835, 2866, 2927, 2966, 3255.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI) вычислено m/z: [M – H] $^-$, для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$ 323.0304; найдено: 323.0303.

3.4.3. Синтез 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1H-имидазол-5(4H)-онов (41-46) (общая методика)

К раствору 1 экв. (Z)-3-замещенного-5-[(алкил/арил)иден]-2-селеноксоимидазолидин-4-она (35-40) в ДМФА добавляли 1.5 экв. K_2CO_3 . Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем охлаждали до -10°C . К охлажденному раствору порционно добавляли 0.5 экв. 1,2-дибромэтан. Через 3—4 ч реакцию смесь нагревали до $\sim 20^\circ\text{C}$, при этом наблюдали переход окраски раствора от красной к желтой. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) смесь разбавляли дистиллированной водой, выпавший осадок фильтровали на стеклянном пористом фильтре, промывали последовательно этанолом и диэтиловым эфиром. Полученный сухой порошок наносили на силикагель, а целевые продукты (41-46) выделяли методом колоночной хроматографии. Объединенные органические фракции упаривали на вакуумном роторном испарителе, сухой остаток подвергали перекристаллизации (дихлорметан/петролейный эфир).

3.4.3.1. Синтез (4Z,4'Z)-2,2'-(Этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис[4-(2-метилпропилиден)-1-циклопропил-1H-имидазол-5(4H)-она] (41)

В результате реакции 90 мг (Z)-3-циклопропил-5-(2-метилпропилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (35) с 33 мг дибромэтана получен продукт (41) 67 мг (71%). Кристаллы белого цвета.

Т.пл. $172\text{—}173^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-}d_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.96 (д.д.д, 8 H, 2 $\text{CH}_2_{\text{Cycl}}$; J = 6.5, J = 3.8, J = 2.5); 1.11 (д, 12 H, 2 Me, J = 6.7); 2.57 (д.кв, 2 H, CH_{Cycl} , J = 6.5, J = 4.2); 3.18 (кв.д, 2 H, $\text{CH}_{i\text{-but}}$, J = 13.3, J = 6.6); 3.72 (с, 4 H, CH_2); 6.14 (д, 2 H, CH, J = 9.6).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 6.5 (4 C), 22.4 (4 C), 22.5 (2 C), 26.6 (2 C), 27.5 (2 C), 138.0 (2 C), 139.8 (2 C), 160.9 (2 C), 169.0 (2 C).

ИК-спектр (алмаз), ν/cm^{-1} : 577, 662, 712, 755, 826, 934, 971, 1032, 1100, 1114, 1131, 1180, 1229, 1286, 1370, 1397, 1455, 1509, 1663, 1719, 1728, 2866, 2963, 3015.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено 543.0766 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}_2$ 543.0772.

3.4.3.2. Синтез (4Z,4'Z)-2,2'-(Этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис(4-бензилиден)-4-циклопропил-1H-имидазол-5(4H)-она] (42)

В результате реакции 80 мг (Z)-3-циклопропил-5-бензилиден-2-селеноксоимидазолидин-4-она (36) с 22 мг дибромэтана получено 56 мг продукта (42) (67%). Кристаллы желтого цвета.

Т.пл. 236—237 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 1.02—1.07 (м, 4 H, $\text{CH}_{2\text{Cycl}}$); 2.64—2.70 (м, 2 H, CH_{Cycl}); 3.91 (с, 4 H, 2 CH_2); 6.87 (с, 2 H, CH); 7.37—7.41 (м, 6 H, H_{Ar}); 8.10—8.12 (м, 4 H, H_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 6.5 (4 C), 22.6 (2 C), 26.7 (2 C), 124.5 (2 C), 128.7 (4 C), 130.1 (2 C), 132.0 (4 C), 134.5 (2 C), 139.0 (2 C), 163.4 (2 C), 169.9 (2 C).

ИК-спектр (алмаз), ν/cm^{-1} : 539, 552, 581, 617, 656, 693, 727, 783, 765, 829, 873, 938, 954, 1007, 1029, 1107, 1153, 1179, 1196, 1212, 1288, 1315, 1329, 1237, 1374, 1351, 1399, 1427, 1449, 1570, 1491, 1636, 1717, 3047.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено m/z 611.0450 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}_2$ 611.0459.

3.4.3.3. Синтез (4Z,4'Z)-2,2'-(Этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис[4-(4-этоксibenзилиден)-2-циклопропил-1H-имидазол-5(4H)-она] (43)

В результате реакции 73 мг (Z)-3-циклопропил-5-(4-этоксibenзилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (37) с 18 мг дибромэтана получено 51 мг продукта (43) (68%). Кристаллы желтого цвета.

Т.пл. 231—232 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.01 (с, 4 H, $\text{CH}_{2\text{Cycl}}$); 1.42—1.45 (т, 6H, OEt, $J = 6.2$); 2.63—2.69 (с, 2 H, CH_{Cycl}); 3.90 (с, 4 H, 2 CH_2); 4.07 (кВ, 4 H, OEt, $J = 11.8$, $J = 6.0$); 6.85 (с, 2 H, CH), 6.89 (д, 4 H, H_{Ar} , $J = 7.4$); 8.07 (д, 4 H, H_{Ar} , $J = 7.2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 6.52 (4 С), 14.9 (2 С), 22.6 (2 С), 26.7 (2 С), 63.7 (2 С), 114.8 (4 С), 124.8 (2 С), 127.2 (2 С), 133.9 (4 С), 137.2 (2 С), 160.6 (2 С), 161.4 (2 С), 170.0 (2 С).

ИК-спектр (алмаз), ν/cm^{-1} : 488, 540, 560, 581, 660, 724, 757, 811, 834, 873, 893, 923, 954, 1003, 1031, 1042, 1085, 1109, 1148, 1175, 1211, 1240, 1306, 1348, 1253, 1369, 13196, 1423, 1443, 1495, 1565, 1508, 1630, 1599, 1710, 2925, 2982, 3083.

Масс-спектр высокого разрешения: (FTMS + + cESI): найдено m/z 699.0974 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2$ 699.0984.

3.4.3.4. Синтез (4Z,4'Z)-2,2'-(Этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис[4- бензилиден-4-фенил-1H-имидазол-5(4H)-она] (44)

В результате реакции 100 мг (Z)-3-фенил-5-бензилиден-2-селеноксоимидазолидин-4-она (38) с 28 мг дибромэтана получено 86 мг продукта (44) (83%). Кристаллы желтого цвета.

Т.пл. 245—246 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 3.94 (с, 4 Н, 2 CH_2); 7.00 (с, 2 Н, CH); 7.33—7.38 (м, 10 Н, H_{Ar}); 7.47—7.55 (м, 6 Н, H_{Ar}); 8.14 (д, 4 Н, H_{Ar} , $J = 4.1$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 26.9 (2 С), 125.5 (2 С), 127.2 (4 С), 128.8 (4 С), 129.5 (2 С), 129.8 (4 С), 130.3 (2 С), 132.2 (4 С), 133.0 (2 С), 134.4 (2 С), 138.3 (2 С), 160.9 (2 С), 168.7.

ИК-спектр (алмаз), ν/cm^{-1} : 559, 639, 658, 689, 717, 760, 727, 774, 891, 925, 946, 1026, 1063, 1107, 1152, 1206, 1228, 1284, 1304, 1320, 1349, 1361, 1398, 1448, 1488, 1571, 1595, 1634, 1728, 3021, 3423.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено m/z 683.0470 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}_2$ 683.0459

3.4.3.5. Синтез (4Z,4'Z)-2,2'-(Этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис[4- метилпропилиден)-1-фенил-1H-имидазол-5(4H)-она] (45)

В результате реакции 80 мг (Z)-3-фенил-5-(2-метилпропилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (39) с 26 мг дибромэтана получено 42 мг продукта (45) (60%). Кристаллы белого цвета.

Т.пл. 166—167 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.14 (д, 12 Н, $\text{Me}_{i\text{-but}}$, $J = 6.7$); 3.24 (кв.д, 2 Н, $\text{H}_{i\text{-but}}$, $J = 13.5$, $J = 6.7$); 3.74 (с, 4 Н, CH_2); 6.30 (д, 2 Н, CH , $J = 9.7$); 7.26—7.30 (м, 4 Н, H_{Ar}); 7.43—7.50 (м, 6 Н, H_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 22.3 (4 C), 26.9 (2 C), 27.7 (2 C), 127.2 (4 C), 127.3 (2 C), 129.4 (2 C), 129.7 (4 C), 129.82 (2 C), 129.84 (2 C), 133.0 (2 C), 139.2 (2 C).

ИК-спектр (алмаз), ν/cm^{-1} : 422, 506, 585, 613, 631, 660, 707, 750, 721, 842, 767, 881, 921, 943, 971, 1026, 1055, 1073, 1112, 1129, 1173, 1211, 1285, 1356, 1383, 1397, 1452, 1596, 1513, 1662, 1733, 2869, 2928, 2965, 3052.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено m/z 615.0764 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}_2$ 615.0772.

3.4.3.6. Синтез (4Z,4'Z)-2,2'-(Этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис[4-метилпропилен)-1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-5(4H)-она] (46)

В результате реакции 70 мг (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(2-метилпропилен)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (40) с 21 мг дибромэтана получено 61 мг продукта (46) (84%). Кристаллы белого цвета.

Т.пл. 119—120 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.13 (д, 12 H, $\text{Me}_{i\text{-but}}$, $J = 6.7$); 3.18—3.27 (м, 2 H, $\text{CH}_{i\text{isobut}}$); 3.72 (с, 4 H, CH_2); 3.83 (с, 6 H, OMe); 6.28 (д, 2 H, CH, $J = 9.7$); 6.97 (д, 4 H, H_{Ar} , $J = 8.8$); 7.19 (д, 4 H, H_{Ar} , $J = 8.7$).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, δ , м.д.): 22.3 (4 C), 26.7 (2 C), 27.7 (2 C), 55.7 (2 C), 114.9 (4 C), 125.4 (2 C), 128.7 (4 C), 128.8 (2 C), 138.9 (2 C), 139.3 (2 C), 160.3 (2 C), 168.0 (2 C).

ИК-спектр (алмаз), ν/cm^{-1} : 534, 593, 734, 745, 754, 834, 936, 947, 1024, 1108, 1131, 1172, 1185, 1211, 1299, 1283, 1259, 1360, 1446, 1454, 1506, 1514, 1606, 1655, 1729, 2864, 2961.

Масс-спектр высокого разрешения (FTMS + cESI): найдено m/z 675.0976 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2$ 675.0983.

3.5. Реакции комплексообразования соединений 13, 16, 20, 22, 28-30

Общая методика

К раствору лиганда в 2 мл дихлорметана медленно прибавили раствор $\text{CuBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{CoBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) в 2 мл метанола (бутанола). Реакционную смесь плотно закрыли и оставили на 5 дней до выпадения осадка. Затем раствор декантировали, полученные кристаллы промывали диэтиловым эфиром [197].

3.5.1. Получение комплекса 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**13a**)

Из 0,0100 г 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она **13** и 0,0054 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ получили кристалл **13a** черного цвета (40%).

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$

Элементный анализ:

Найдено, %: С 51,10; Н 3,42; N 11,15.

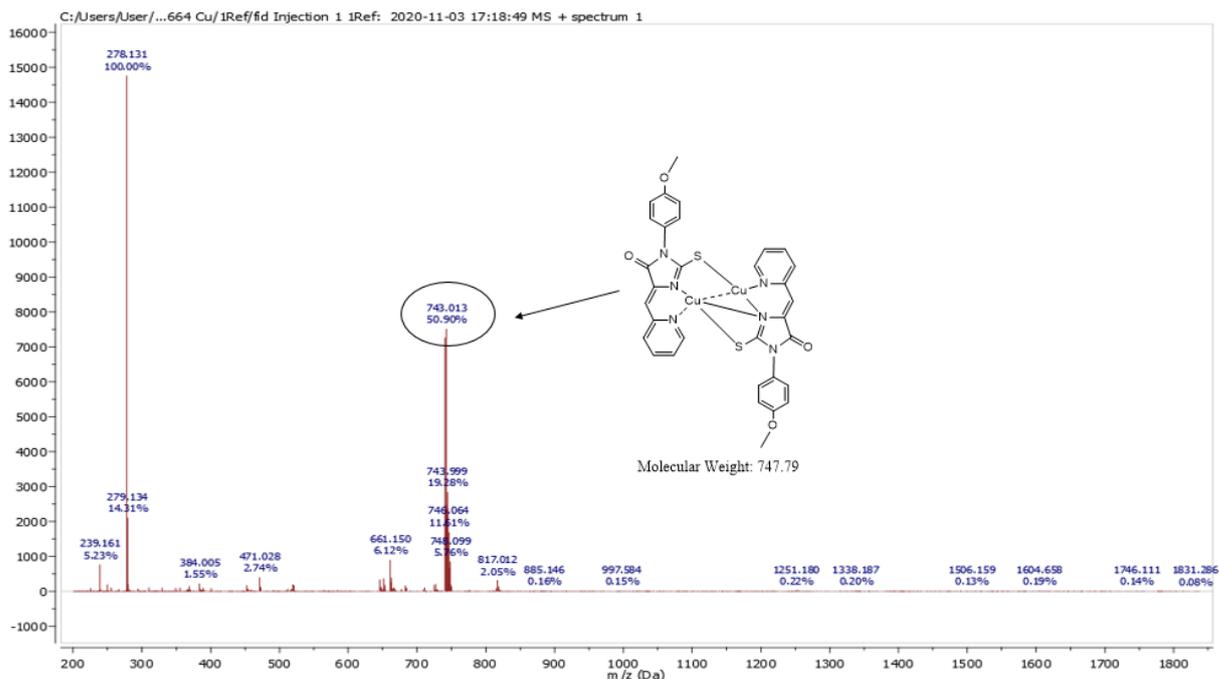
Вычислено, %: С 51,26; Н 3,50; N 11,21.

Расчет M комплекса по процентному содержанию элементов:

6N – 1175 а.е.м.

34С – 1199; 28Н – 1120 а.е.м. и 1200 с учётом молекулы воды. Учитывая массу лиганда равную 668, на металл и атомы хлора приходится 530-540 а.е.м., что соответствует трем молекулам CuCl_2 и молекуле CuCl . Следовательно, выделенные кристаллы представляют смесь комплекса и исходной соли меди в соотношении 1:1, а именно: $\text{ClCu} \square \text{LS-C-C-SL} \square \text{CuCl}_2 + \text{CuCl}_2$.

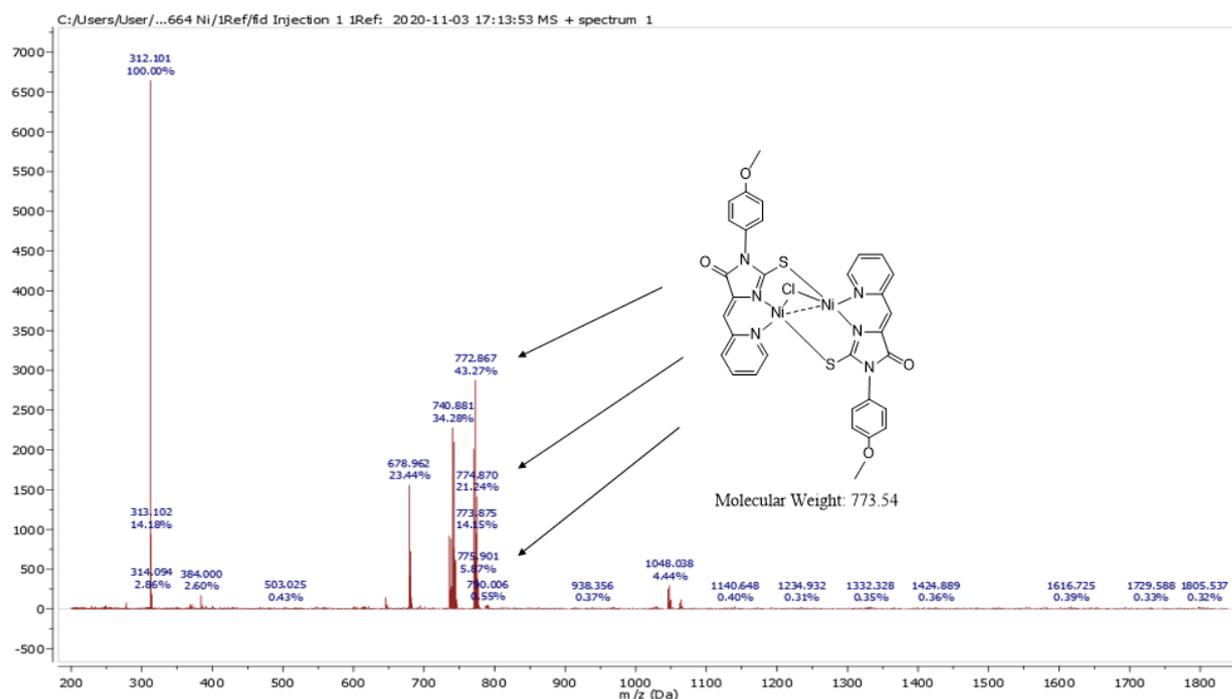
Масс-спектр очень хорошо согласуется с предлагаемой структурой комплекса, а черный цвет комплекса подтверждает наличие взаимодействия медь-медь. Ниже приведён масс-спектр полученного комплекса и продукта его диссоциации – лиганда с M 278.131 а.е (очень трудно подобрать условия ионизации, чтобы не было осколков и продуктов диссоциации комплекса):



3.5.2. Получение комплекса 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она с NiCl₂*6H₂O (13b)

Из 0,0100 гр 3-(4-метоксифенил)-5-((Z)-2-пиридилметилден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она **13** и 0,0076 гр NiCl₂*6H₂O получили кристалл **13b** насыщенного коричневого цвета (41%), что является косвенным указанием на наличие связи металл-металл. Ниже представлен масс-спектр молекулярного иона 772 а.е.м. и иона лиганда без метокси группы 312 а.е.м. (312 а.е.м. + 30 а.е.м = 342 а.е.м.)

Масс-спектр молекулярного иона комплекса и лиганда без метокси группы.



Брутто-формула комплекса: C₃₂H₂₄ClN₆Ni₂O₄S₂

Элементный анализ:

Найдено, %: С 51,57; Н 4,26; N 12,45.

Вычислено, %: С 49,69; Н 4,58; N 10,86.

Расчет М комплекса по процентному содержанию элементов:

6N – 662 а.е.м.

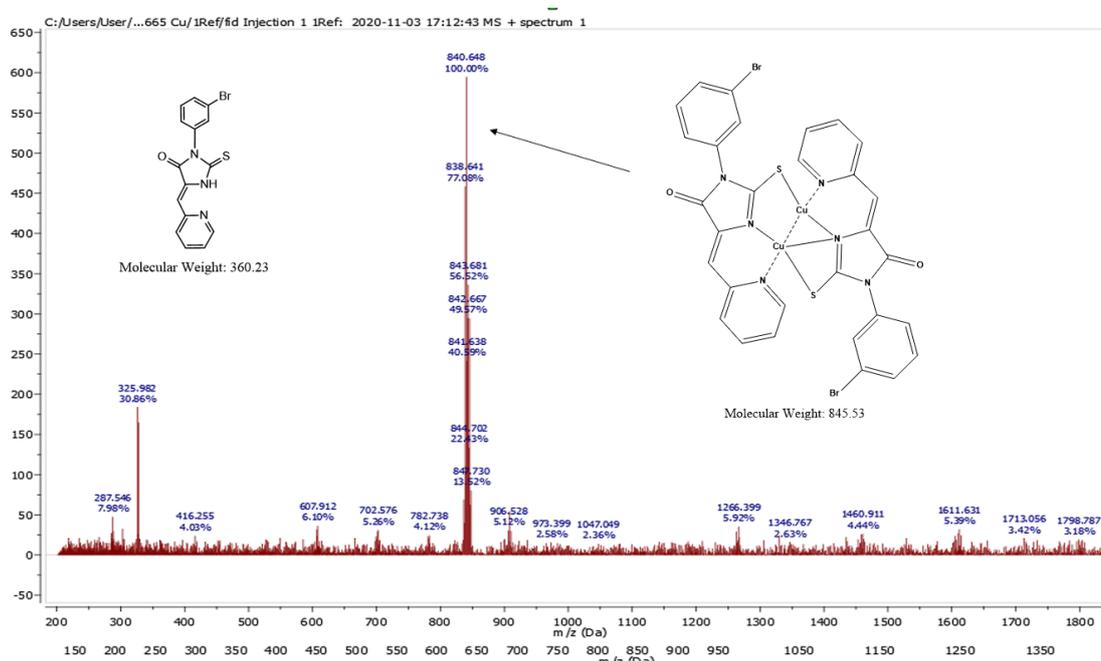
26С – 612; 24Н – 605 а.е.м. (с учётом молекулы воды). Следовательно, комплекс немного загрязнён исходным лигандом, который увеличивает содержание элементов-органиогенов. Вместе с тем молекулярный массовый пик однозначно соответствует предложенной структуре

3.5.3. Получение комплекса 3-(3-бромфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она с CuCl₂*2H₂O (16a)

Из 0,0100 г 3-(3-бромфенил)-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-

4Н-имидазол-4-она **16** и 0,0048 гр $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ получили кристалл **16a** черного цвета (37%).

Масс-спектр: В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона комплекса. Комплекс оказался достаточно устойчивым в этих условиях.



Брутто-формула: $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$

Элементный анализ:

Найдено, %: С 25,9; Н 1,45; N 5,83.

Вычислено: С 42,61; Н 2,15; N 9,94. Смесь соединений.

Комплекс оказался достаточно сильно загрязнён исходной солью металла. Попытки перекристаллизовать не привели к успеху, поэтому он не имел чёткой температуры плавления. Цвет комплекса также свидетельствует как в пользу его образования, так и предложенной структуры. ИК-спектр полученного комплекса в области $600\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ мало отличается от ИК спектра лиганда.

3.5.4. Получение комплекса (Z)-3-(2,5-диметоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она **20** с $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**20a**)

Из 0,0100 г (Z)-3-(2,5-диметоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она **20** и 0,0066 г $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ получили кристалл **20a** черного цвета (33%).

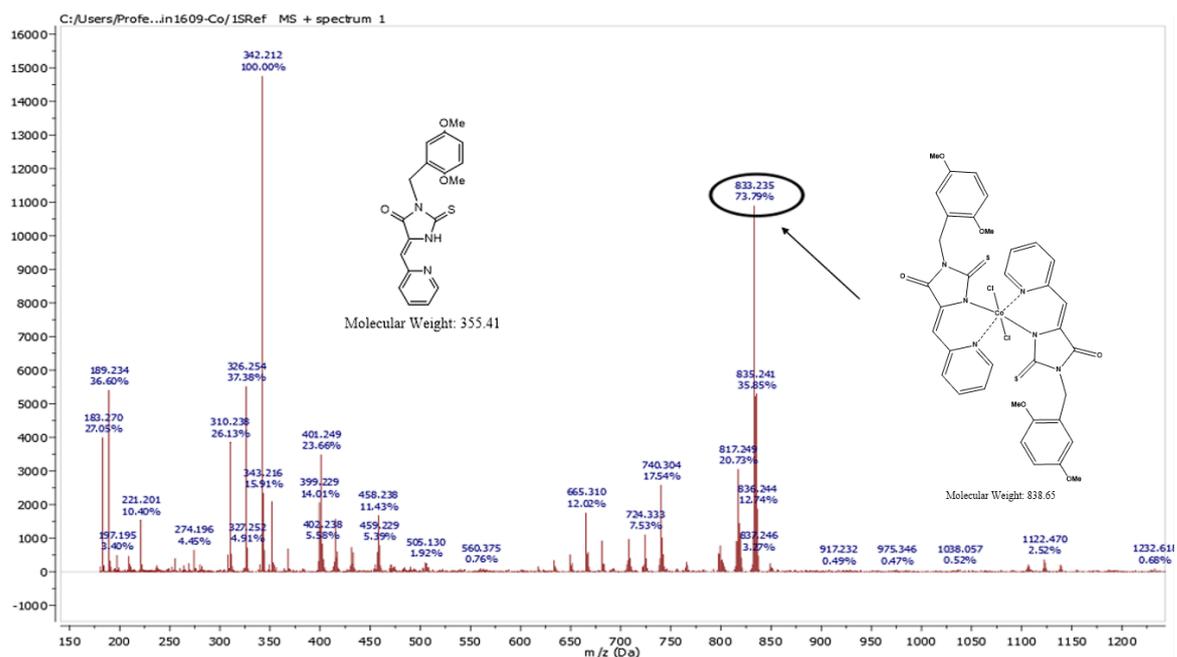
Брутто-формула: $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClCoN}_6\text{O}_6\text{S}_2$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 54,71; Н 4,71; N 10,07;

Найдено, %: С 58,94; Н 4,62; N 11,90.

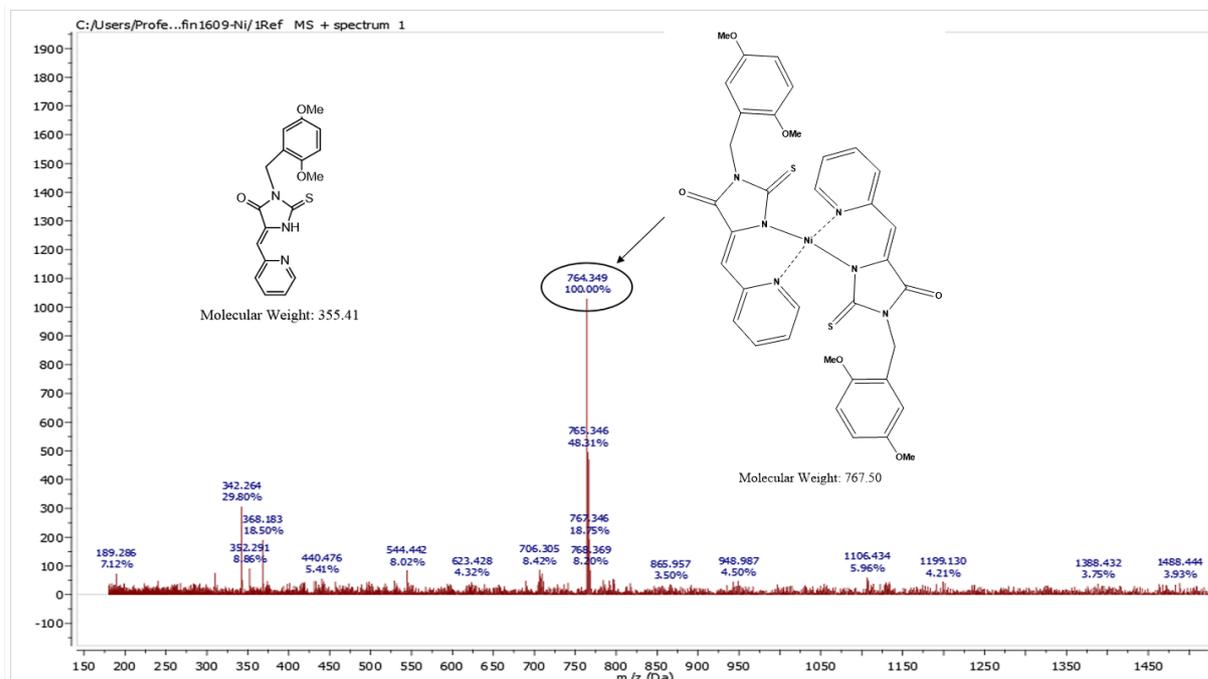
Масс-спектр:



3.5.5. Получение комплекса (Z)-3-(2,5-диметоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она с NiCl₂*6H₂O (20b)

Из 0,0100 г (Z)-3-(2,5-диметоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она **20** и 0,0066 г NiCl₂*6H₂O получили кристалл **20b** коричневого цвета (42%).

Масс-спектр:



Брутто-формула: C₃₆H₃₃N₆NiO₆S₂

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 56,26; Н 4,33; N 10.94.

Найдено, %: С 56,64; Н 4,40; N 11,10.

Доказательство состава комплекса:

$M_{\text{комплекса}}$ по % N: 42: 11.08 x 100 = 379

$M_{\text{комплекса}}$ по % С: 216: 56.64 x 100 = 381

$M_{\text{комплекса}}$ по % Н: 16: 4.41 x 100 = 362

Среднее значение молекулярной массы комплекса около 380 или кратное этой цифре. С другой стороны, масс-спектр даёт значение в два раза больше. Следовательно, в состав комплекса входят два лиганда. Остаётся вычислить - входят ли атомы хлора в состав комплекса.

Масса лиганда составляет 354 а.е.м. Удвоенная 708 а.е.м.

Молекулярная масса комплекса, исходя из данных приведенного масс-спектра, составляет 764 а.е.м.

Тогда разница масс составляет 764 а.е.м. – 708 а.е.м. = 56 а.е.м., что практически соответствует массе атома никеля (58.7). Следовательно, в состав комплекса атомы хлора уже не входят.

3.5.6. Получение комплекса 3-азидоэтил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она с CuBr_2 (**22b**)

Из 0,01 г (0,037 ммоль) 3-азидоэтил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она **22** и 0,008 г (0,037 ммоль) бромид меди(II) получили 0,009 г (50%) комплекса **22b** черного цвета.

Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrCu}_2\text{N}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 34.88; Н 2.93; N 22.19.

Найдено, %: С 34.70; Н 3.02; N 22.38.

3.5.7. Получение комплекса 3-циклопропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркапто тетрагидро-4Н-имидазол-4-она с CuBr_2 (**24a**)

Из 0,01 г 3-циклопропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркапто тетрагидро-4Н-имидазол-4-она **24** и 0,085г CuBr_2 . Получили кристалл **24a** темно-коричневого цвета (57%).

Брутто-формула: $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{NiO}_6\text{S}_2$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 56,26; Н 4,33; N 10.94.

Найдено, %: С 56,64; Н 4,40; N 11,10.

3.5.9. Получение комплекса 3-фенил-5-((Z)-2-пиридилметилден)-2-метил-меркапто тетрагидро-4Н-имидазол-4-она с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**25a**)

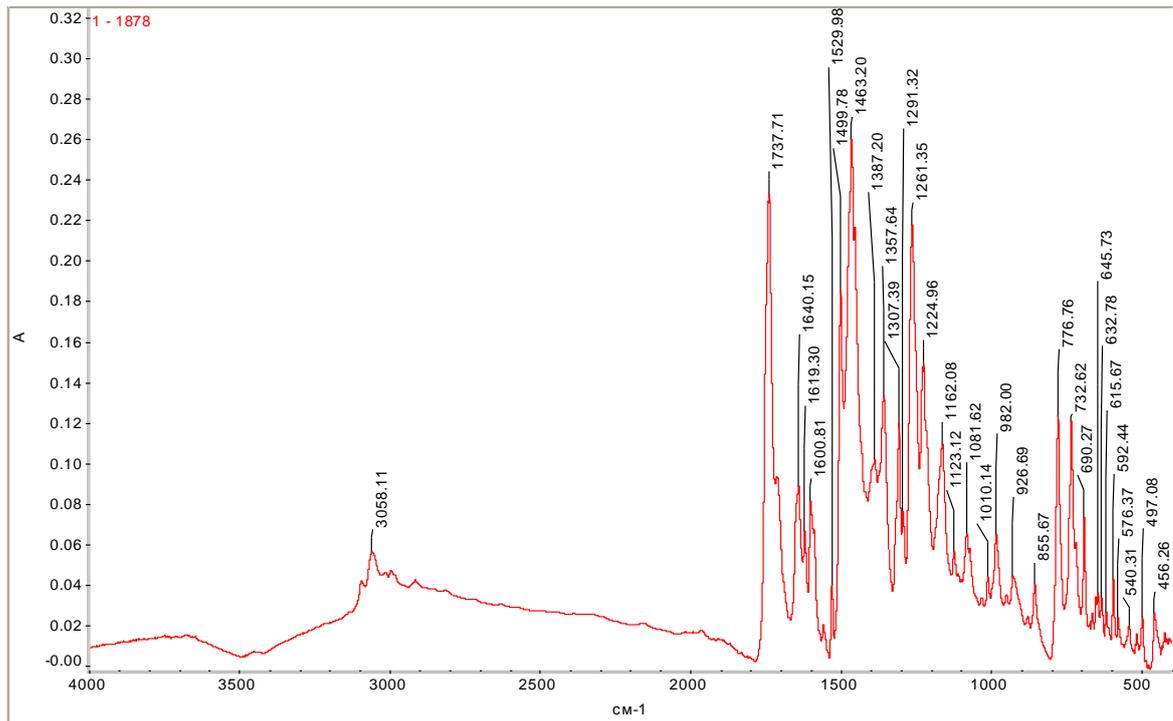
Из 0,0100 г 5-(Z)-3-(3-фенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-1Н-имидазол-4-она **25** и 0,0093 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ получили кристаллы **25a** черного цвета (43%).

Брутто-формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 44,61; Н 3,28; N 9,75.

Найдено, %: С 45,2; Н 3,16; N 9,97.



Спектр: 1 - 1878

Область: 4000.00 400.00

Порог: 0.018

Чувствительность 50

Таблица пиков:

Положение:	456.26	Интенсивность:	0.0255
Положение:	497.08	Интенсивность:	0.0240
Положение:	540.31	Интенсивность:	0.0193
Положение:	576.37	Интенсивность:	0.0230
Положение:	592.44	Интенсивность:	0.0419
Положение:	615.67	Интенсивность:	0.0258
Положение:	632.78	Интенсивность:	0.0328
Положение:	645.73	Интенсивность:	0.0359
Положение:	690.27	Интенсивность:	0.0728
Положение:	732.62	Интенсивность:	0.120
Положение:	776.76	Интенсивность:	0.123

Положение:	855.67	Интенсивность:	0.0406
Положение:	926.69	Интенсивность:	0.0437
Положение:	982.00	Интенсивность:	0.0641
Положение:	1010.14	Интенсивность:	0.0439
Положение:	1081.62	Интенсивность:	0.0645
Положение:	1123.12	Интенсивность:	0.0559
Положение:	1162.08	Интенсивность:	0.109
Положение:	1224.96	Интенсивность:	0.149
Положение:	1261.35	Интенсивность:	0.217
Положение:	1291.32	Интенсивность:	0.0762
Положение:	1307.39	Интенсивность:	0.119
Положение:	1357.64	Интенсивность:	0.132
Положение:	1387.20	Интенсивность:	0.102
Положение:	1463.20	Интенсивность:	0.260
Положение:	1499.78	Интенсивность:	0.186
Положение:	1529.98	Интенсивность:	0.0401
Положение:	1600.81	Интенсивность:	0.0809
Положение:	1619.30	Интенсивность:	0.0665
Положение:	1640.15	Интенсивность:	0.0887
Положение:	1737.71	Интенсивность:	0.232
Положение:	3058.11	Интенсивность:	0.0555

3.5.10. Получение комплекса 5-(Z)-3-(3-фенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имидазол-4-она с CuBr_2 (**25b**)

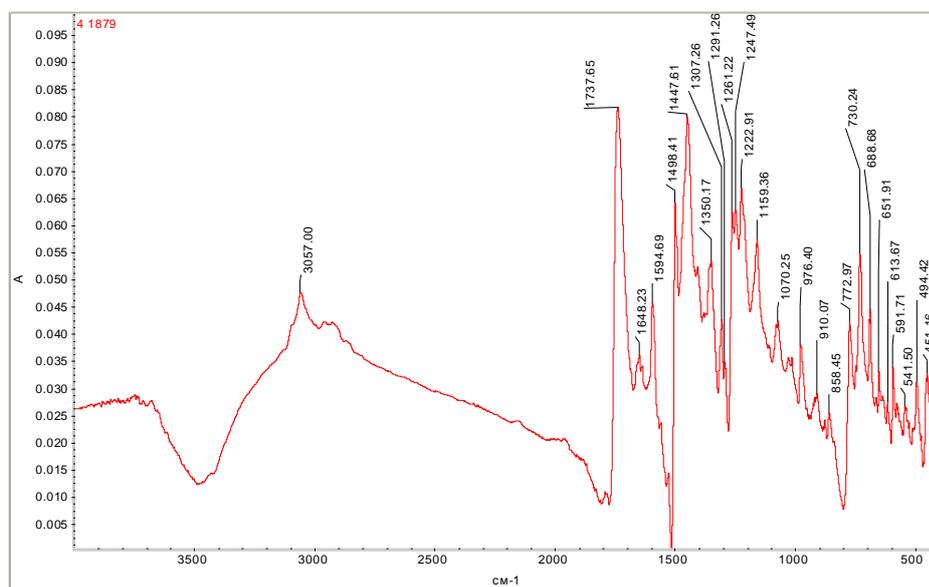
Из 0,0100 г 5-(Z)-3-(3-фенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имидазол-4-она **25** и 0,0057 г CuBr_2 получили кристалл **25b** черного цвета (38%).

Брутто-формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{CuN}_3\text{OS}$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 36,98; Н 2,72; N 9,09.

Найдено, %: С 37,16; Н 2,59; N 9,23.



Спектр: 4 1879
 Область: 4000.00 350.00
 Порог: 0.015
 Чувствительность 50

Таблица пиков:

Положение:	451.16	Интенсивность:	0.0326
Положение:	494.42	Интенсивность:	0.0310
Положение:	541.50	Интенсивность:	0.0263
Положение:	591.71	Интенсивность:	0.0337
Положение:	613.67	Интенсивность:	0.0273
Положение:	651.91	Интенсивность:	0.0328
Положение:	688.68	Интенсивность:	0.0444
Положение:	730.24	Интенсивность:	0.0548
Положение:	772.97	Интенсивность:	0.0420
Положение:	858.45	Интенсивность:	0.0251
Положение:	910.07	Интенсивность:	0.0290
Положение:	976.40	Интенсивность:	0.0380
Положение:	1070.25	Интенсивность:	0.0421
Положение:	1159.36	Интенсивность:	0.0574
Положение:	1222.91	Интенсивность:	0.0666
Положение:	1247.49	Интенсивность:	0.0627
Положение:	1261.22	Интенсивность:	0.0621
Положение:	1291.26	Интенсивность:	0.0348
Положение:	1307.26	Интенсивность:	0.0425
Положение:	1350.17	Интенсивность:	0.0532
Положение:	1447.61	Интенсивность:	0.0798
Положение:	1498.41	Интенсивность:	0.0638
Положение:	1594.69	Интенсивность:	0.0457
Положение:	1648.23	Интенсивность:	0.0359
Положение:	1737.65	Интенсивность:	0.0816
Положение:	3057.00	Интенсивность:	0.0473

3.5.11. Получение комплекса 5-(Z)-3-(3-хлорфенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имидазол-4-она с $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ (**27a**)

Из 0,0100 г 5-(Z)-3-(3-хлорфенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имидазол-4-она **27** и 0,0083 г $\text{La}(\text{NO}_2)_3$ получили кристалл **27a** бледно-желтого цвета (40%).

Брутто-формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClLaN}_6\text{O}_{10}\text{S}$

Элементный анализ:

Найдено, %: С 30,72; Н 2,53; N 11,01.

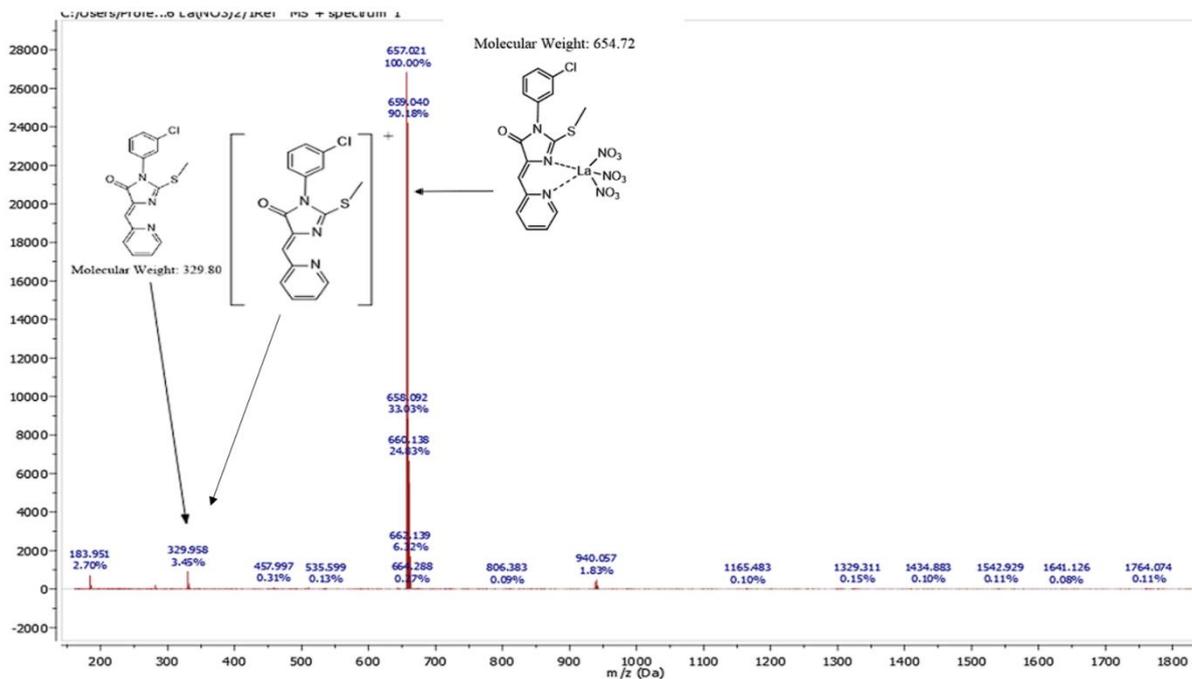
Вычислено, %: С 29,31; Н 2,00; N 12,82.

Расчет M комплекса по процентному содержанию элементов:

3N – 387; 4N – 516; **5N – 645**; 6N – 770 а.е.м.

16С – **603**; 14Н – **556** а.е.м. (с учётом молекулы воды). Следовательно, состав комплекса можно представить, как **LLa(NO₃)₃** с небольшой примесью исходной соли лантана. Масс-спектр подтверждает соотношение атомов азота в комплексе.

Масс-спектр соединения 27а:

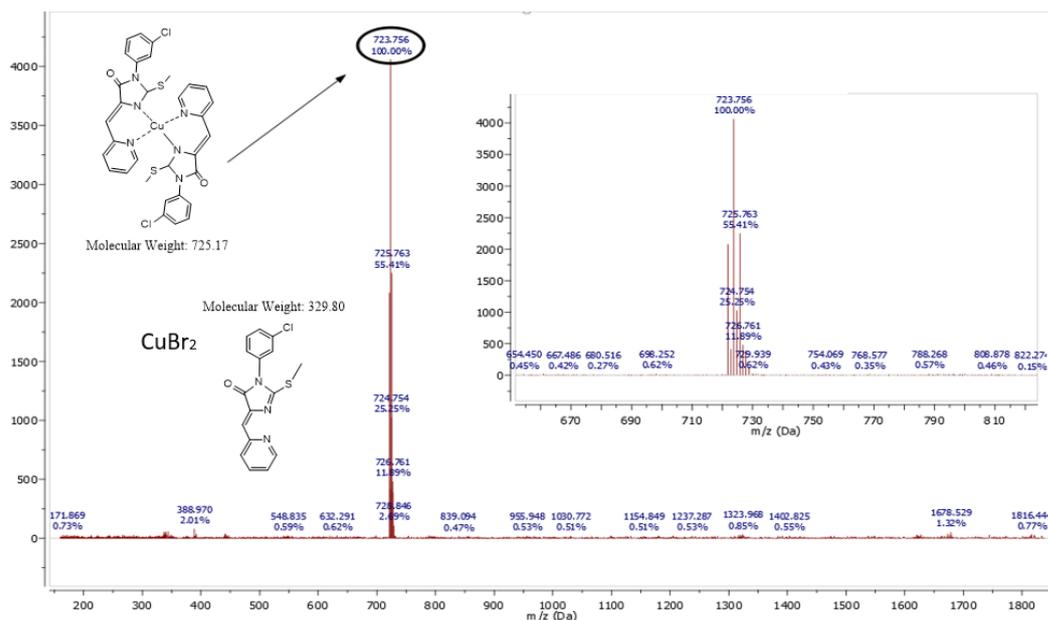


Очень интересный масс-спектр комплекса. Массовый 657 а.е.м. был приписан нитратному комплексу с тремя нитрогруппами, однако молекулярная масса комплекса 654.72 а.е.м., и комплекс должен давать пик катиона с массой 653. Расхождение в три единицы большое и пик с массой 657 а.е.м. почти точно соответствует димеру исходного лиганда. Однако элементный анализ согласуется с комплексом, а не с димером.

3.5.12. Получение комплекса 5-(Z)-3-(3-хлорфенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она с CuBr₂ (27b)

Из 0,01 г 5-(Z)-3-(3-хлорфенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она **27** и 0,0067 г CuBr₂ получили кристалл **27b** темно-коричневого цвета (51%).

Масс-спектр:



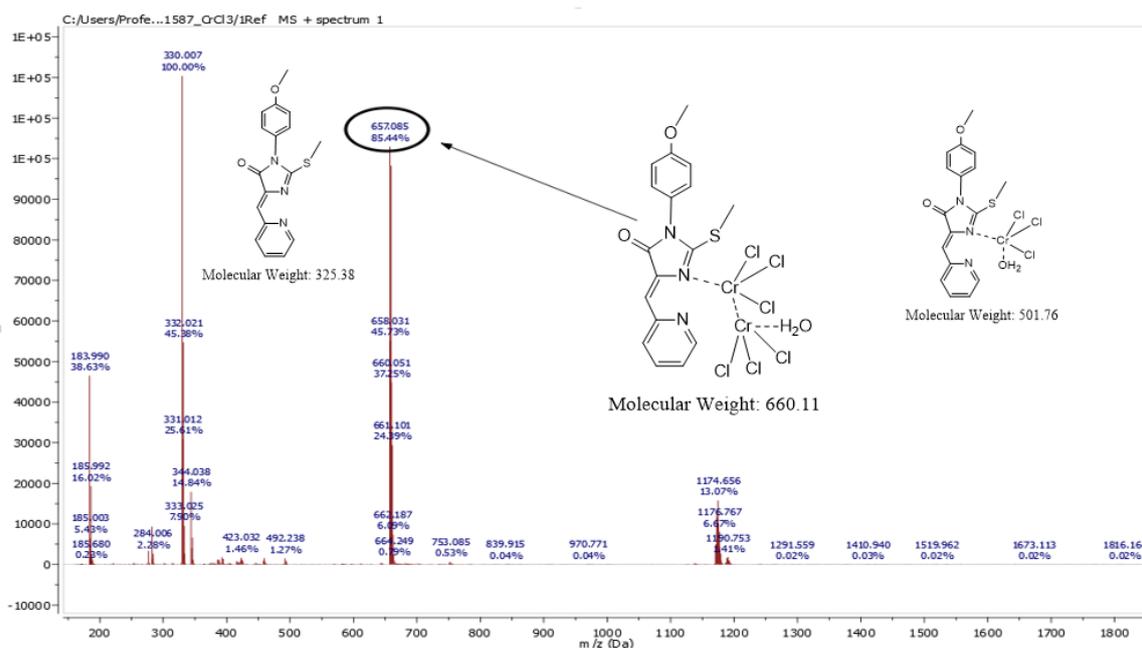
3.5.13. Получение комплекса 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она с $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**28a**)

Из 0,01 г 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она и 0,0094 г $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ получили кристалл белого цвета (36%).

3.5.14. Получение комплекса 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она с CrCl_3 (**28b**)

Из 0,0100 г 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она **28** и 0,0048 г CrCl_3 получили кристалл **28b** темно-коричневого цвета (41%).

Масс-спектр:



3.5.15. Получение комплекса 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она с SnCl₂ (28c)

Из 0,01 г 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она **28** и 0,0058 г SnCl₂ получили кристалл **28c** светло-желтого цвета (37%).

3.5.16. Получение комплекса 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она с La(NO₃)₃ (28d)

Из 0,01 г 5-(Z)-3-(4-метоксифенил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1H-имидазол-4-она **28** и 0,0085 г La(NO₃)₃ получили прозрачный кристалл **28d** (32%).

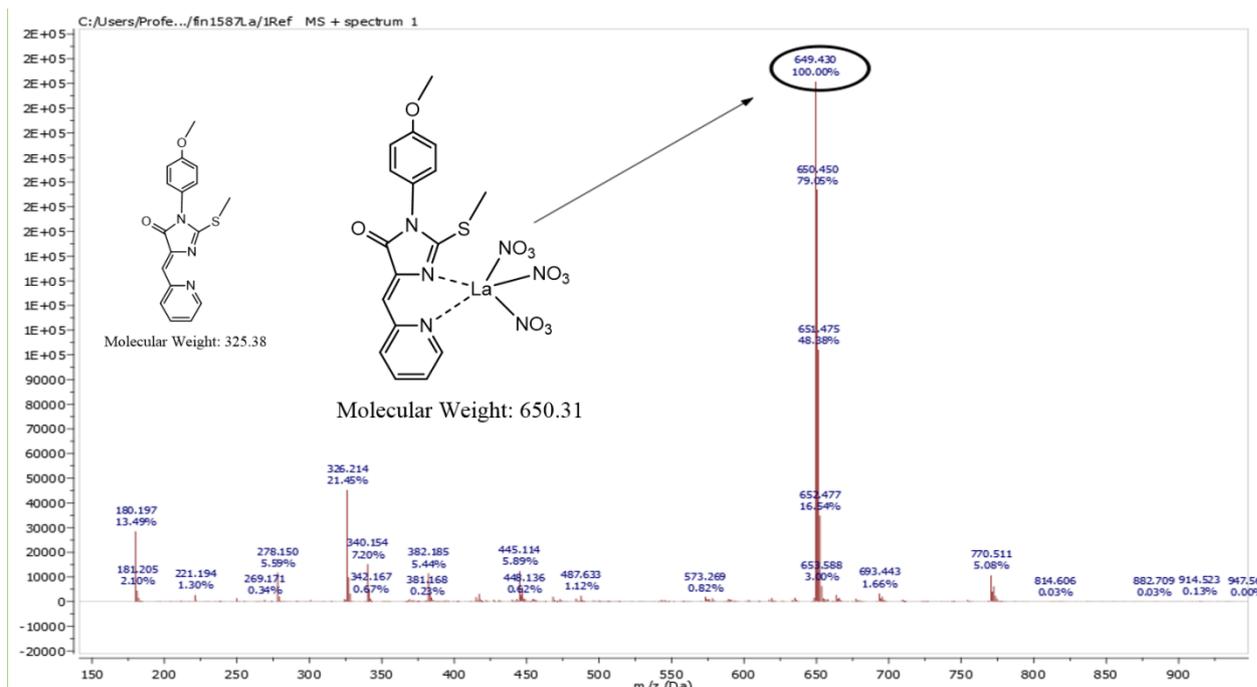
Брутто-формула: C₁₇H₁₅LaN₆O₁₁S

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 33,84; H 2,67; N 13,93.

Найдено: C 27,31%; H 3,05%; N 11,56%. Примесь побочного соединения

Масс-спектр:



3.5.17. Получение комплекса (5Z,5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)-бис-(5-(2-пиридилметилден)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) с NiCl₂·6H₂O (29a)

Из 0,0100 г (5Z,5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилден)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) **29** и 0,0091 г NiCl₂·6H₂O получили кристаллы **29a** коричневого цвета (49%).

3.5.18. Получение комплекса (5Z, 5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) с CuCl₂·2H₂O (29b)

Из 0,05 г (5Z, 5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) **29** и 0,03 г CuCl₂·6H₂O получили 0,03 г (40%) комплекса **29b** черного цвета.

T_{пл} = 214 °C

Брутто-формула: C₂₆H₂₄N₆O₂S₂Cu₂Cl₃

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 41,63; H 3,23; N 11,15.

Найдено, %: C 41,36; H 3,23; N 11,85.

3.5.19. Получение комплекса (5Z, 5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) с CuBr₂ (29c).

К раствору 0,01 г (5Z, 5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) **29** медленно добавляли раствор 0,086 г CuBr₂. Получили черные кристаллы **29c** (66%);

T_{пл} 192-193 °C.

FTIR (алмаз, см⁻¹): 590, 660, 745, 780, 881, 927, 989, 1018, 1157, 1203, 1249, 1312, 1336, 1373, 1429, 1455, 1469, 1558, 1593, 1640, 1725, 1744, 2987, 3054.

Брутто-формула: C₂₆H₂₄N₆O₂S₂Cu₂Br₃

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 41.63, H 3.23, N 11.15.

Найдено, %: C 41.38, H 3.30, N, 10.97.

3.5.20. Получение комплекса (5Z, 5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) с CuCl₂·2H₂O (30a)

Из 0,05 г (5Z, 5'Z)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она) **30** и 0,03 г CuCl₂·6H₂O получили 0,03 г (55%) комплекса **30a** черного цвета.

T_{пл} = 188 °C

Брутто-формула: C₃₂H₂₄N₆O₂S₂Cu₂Cl₃

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 46,75; H 2,94; N 10,22.

Найдено, %: C 46,67; H 2,14; N 10,77.

3.5.21. Получение комплекса (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она) с $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**30b**)

Из 0,05 г (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она) **30** и 0,04 г $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ получили 0,037 г (38%) комплекса **30b** темно-зеленого цвета.

$T_{\text{пл}} = 276 \text{ }^\circ\text{C}$.

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Co}_2\text{Cl}_4$

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 45,30; Н 2,85; N 9,91.

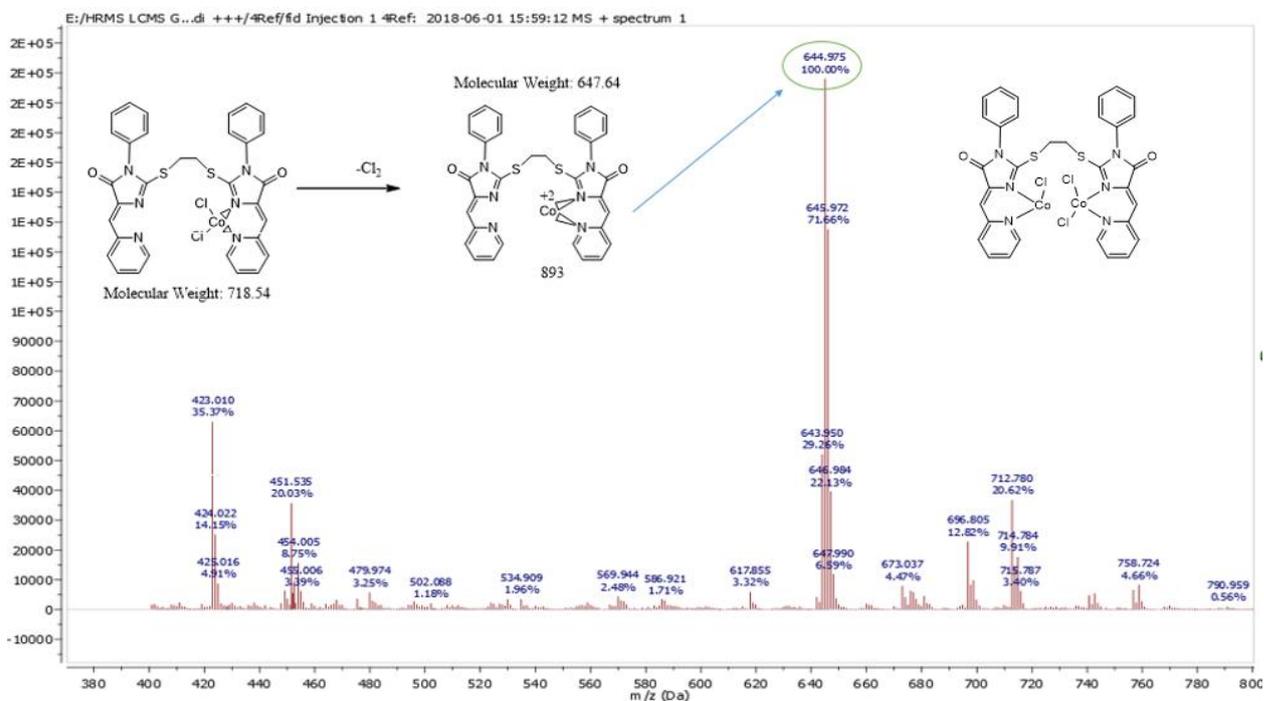
Найдено, %: С 45,45; Н 3,00; N 9,85.

Расчет М комплекса по процентному содержанию элементов:

6N – 852 а.е.м.

32С – 844; 24Н – 800 а.е.м. (836 с учётом молекулы воды). Средняя масса 844, причём на лиганд приходится 588. Разница составляет 264, что практически точно соответствует двум молекулам CoCl_2 (260). Следовательно, состав комплекса можно представить, как $\text{Cl}_2\text{Co} \square \text{LS-C-C-SL} \square \text{CoCl}_2$.

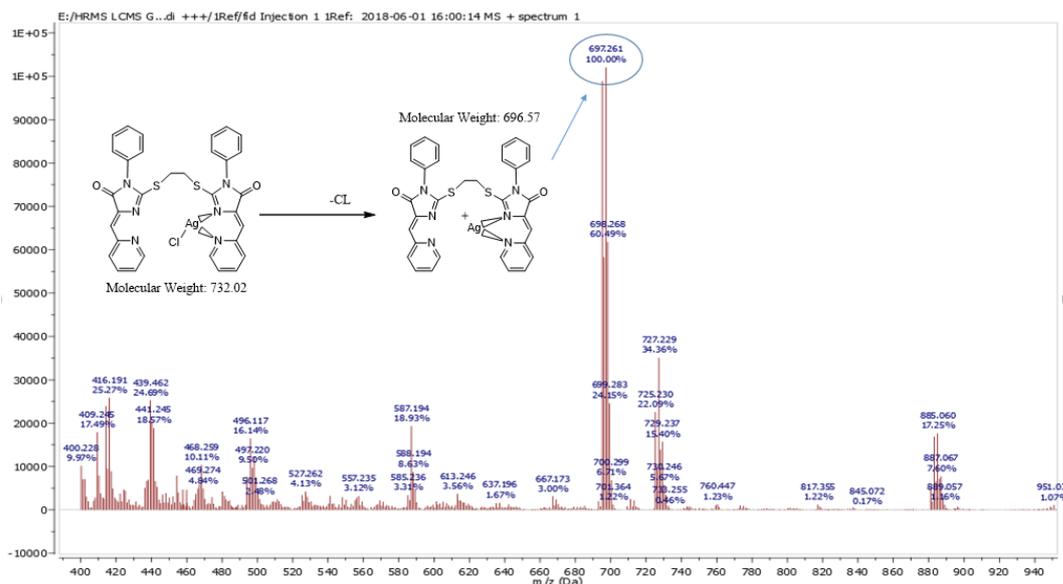
Масс-спектр:



3.5.22. Получение комплекса (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилден)-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она) с AgCl (30с)

Из 0,01 г (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилден)-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она) **30** и 0,0048 г AgCl получили кристалл **30с** темно-коричневого цвета (39%).

Масс-спектр:



3.5.23. Получение комплекса (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилден)-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она) с CuBr₂·2H₂O (30d)

Из 0,01 г (5*Z*, 5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилден)-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она) **30** и 0,004 г CuBr₂·2H₂O получили кристаллический порошок **30d** черного цвета (41%).

$T_{\text{пл}} = 214\text{--}215\text{ }^{\circ}\text{C}$.

FTIR (KBr, ν/cm^{-1})—543, 593, 653, 690, 733, 781, 862, 920, 977, 1014, 1080, 1160, 1223, 1262, 1307, 1358, 1440, 1463, 1499, 1591, 1637, 1738, 3059, 3452.

UV–Vis (λ , nm, (ϵ , $1\text{ mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$))—368 (37600); MALDI m/z —651.40 [L + Cu]⁺.

Данные по кристаллу для C₃₃H₂₄Br₄Cu₂N₆O₂S₂ (M = 1035,41 г/моль): триклинный, пространственная группа-1, $a = 11.2798(8)\text{ \AA}$, $b = 12.8610(10)\text{ \AA}$, $c = 14.4480(10)\text{ \AA}$, $\alpha = 99.265(6)^{\circ}$, $\beta = 105.814(6)^{\circ}$, $\gamma = 95.406(6)^{\circ}$, $V = 1969.2(3)\text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T = 295(2)\text{ K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 8.652\text{ mm}^{-1}$, $D_{\text{calc}} = 1.889\text{ Mg/m}^3$, $F(000) = 1092$.

Таблица 10 – Экспериментальные данные кристаллических структур **29b, 29c**

Кристаллические данные	29b , CCDC 2099077	29 , CCDC 875592 [250]	29c , CCDC 2099078
Химическая формула	C ₂₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S ₂	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₃ Cu ₂ N ₆ O ₂ S ₂	C ₂₆ H ₂₄ Br ₃ Cu ₂ N ₆ O ₂ S ₂
<i>M_r</i>	516,64	750.06	883.44
Кристаллическая система, группа	Triclinic, P-1	Monoclinic, P 21/c	Monoclinic, P 21/c
Температура (К)	293(2)	100(2) К	295(2) К
Размеры элементарной ячейки	a = 7.9009(6) Å, α = 86.492(5) °. b = 8.6428(6) Å, β = 69.884(5) °. c = 10.0910(7) Å, γ = 82.163(6) °.	a = 14.508(2) Å α = 90°. b = 15.845(3) Å β = 110.362(3) °. c = 13.610(2) Å γ = 90°.	a = 14.9064(8) Å α = 90°. b = 16.0459(7) Å β = 112.651(4) °. c = 14.1511(7) Å γ = 90°.
Объем	640.92(8) Å ³	2933.2(8) Å ³	3123.7(3) Å ³
<i>Z</i>	1	4	4
Плотность (рассчитанная)	1.339 мг/м ³	1.699 мг/м ³	1.879 мг/м ³
Коэффициент поглощения	2.175 мм ⁻¹	1.903 мм ⁻¹	7.719 мм ⁻¹
<i>F</i> (000)	270	1516	1732
Тета-диапазон для сбора данных	6.010 to 70.728°.	1.97 to 28.00°.	5.514 to 68.091°.
Диапазоны индексов	-9 ≤ h ≤ 8, -9 ≤ k ≤ 10, -9 ≤ l ≤ 12	-18 ≤ h ≤ 19, -20 ≤ k ≤ 20, -17 ≤ l ≤ 17	-15 ≤ h ≤ 17, -19 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16
Накопленная рефлексия	6003	21536	22337
Свободная рефлексия	2013 [R(int) = 0.0455]	7064 [R(int) = 0.0666]	5637 [R(int) = 0.1153]
Completeness to theta	67.686°, 81.9 %	28.00°, 99.8 %	67.686°, 99.3 %
Способ уточнения	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²		
Данные / ограничения / параметры	2013 / 0 / 191	7064 / 0 / 370	5637 / 1 / 370
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.884	1.010	0.749
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0434, wR2 = 0.1041	R1 = 0.0457, wR2 = 0.1011	R1 = 0.0451, wR2 = 0.0841
R indices (all data)	R1 = 0.0824, wR2 = 0.1169	R1 = 0.0771, wR2 = 0.1174	R1 = 0.1308, wR2 = 0.1008
Самая большая разница. вершина и отверстие	0.173 and -0.246 e.Å ⁻³	0.861 and -0.581 e.Å ⁻³	0.520 and -0.626 e.Å ⁻³

Таблица 11 – Длины связей [Å] и углы [°] для соединения **29b**

S(1)-C(3) – 1.725(3)	C(7)-C(8) – 1.383(4)	C(14)-H(14) – 0.95(4)
S(1)-C(16) – 1.808(3)	C(8)-C(9) – 1.379(5)	C(15)-H(151) – 1.01(4)
O(1)-C(1) – 1.219(3)	C(8)-H(8) – 0.9300	C(15)-H(152) – 0.98(4)
N(2)-C(3) – 1.380(4)	C(9)-C(10) – 1.364(5)	C(16)-C(16)#1 – 1.481(6)
N(2)-C(1) – 1.380(3)	C(9)-H(9) – 0.9300	C(16)-H(161) – 1.00(3)
N(2)-C(13) – 1.461(4)	C(10)-C(11) – 1.375(5)	C(16)-H(162) – 1.01(3)
N(4)-C(3) – 1.305(3)	C(10)-H(10) – 0.9300	C(3)-S(1)-C(16) – 100.29(15)
N(4)-C(5) – 1.395(3)	C(11)-N(12) – 1.332(4)	C(3)-N(2)-C(1) – 107.4(2)

Продолжение таблицы 11

C(1)-C(5) – 1.483(4)	C(11)-H(11) – 0.9300	C(3)-N(2)-C(13) – 128.3(2)
C(5)-C(6) – 1.339(4)	C(13)-C(14) – 1.488(5)	C(1)-N(2)-C(13) – 124.3(3)
C(6)-C(7) – 1.460(4)	C(13)-H(131) – 0.96(3)	C(3)-N(4)-C(5) – 105.1(2)
C(6)-H(6) – 0.9300	C(13)-H(132) – 1.01(4)	O(1)-C(1)-N(2) – 125.4(3)
C(7)-N(12) – 1.347(4)	C(14)-C(15) – 1.269(5)	O(1)-C(1)-C(5) – 131.1(3)
Валентные углы N(2)-C(1)-C(5) – 103.5(2)	C(9)-C(8)-C(7) – 118.8(3)	N(2)-C(13)-C(14) – 113.9(3)
N(4)-C(3)-N(2) – 114.8(2)	C(9)-C(8)-H(8) – 120.6	N(2)-C(13)-H(131) – 107.6(18)
N(4)-C(3)-S(1) – 126.0(2)	C(7)-C(8)-H(8) – 120.6	C(14)-C(13)-H(131) – 111.3(16)
N(2)-C(3)-S(1) – 119.1(2)	C(10)-C(9)-C(8) – 119.4(4)	N(2)-C(13)-H(132) – 102.2(18)
C(6)-C(5)-N(4) – 129.0(3)	C(10)-C(9)-H(9) – 120.3	C(14)-C(13)-H(132) – 114.7(18)
C(6)-C(5)-C(1) – 121.8(3)	C(8)-C(9)-H(9) – 120.3	H(131)-C(13)-H(132) – 106(2)
N(4)-C(5)-C(1) – 109.1(2)	C(9)-C(10)-C(11) – 118.6(3)	C(15)-C(14)-C(13) – 127.2(4)
C(5)-C(6)-C(7) – 130.7(3)	C(9)-C(10)-H(10) – 120.7	C(15)-C(14)-H(14) – 125(2)
C(5)-C(6)-H(6) – 114.6	C(11)-C(10)-H(10) – 120.7	C(13)-C(14)-H(14) – 108(2)
C(7)-C(6)-H(6) – 114.6	N(12)-C(11)-C(10) – 123.5(3)	C(14)-C(15)-H(151) – 123(2)
N(12)-C(7)-C(8) – 122.2(3)	N(12)-C(11)-H(11) – 118.2	C(14)-C(15)-H(152) – 124(2)
N(12)-C(7)-C(6) – 113.7(3)	C(10)-C(11)-H(11) – 118.2	H(151)-C(15)-H(152) – 112(3)
C(8)-C(7)-C(6) – 124.1(3)	C(11)-N(12)-C(7) – 117.5(3)	C(16)#1-C(16)-S(1) – 112.3(3)
C(16)#1-C(16)-H(161) – 108.3(17)	S(1)-C(16)-H(161) – 102.3(18)	C(16)#1-C(16)-H(162) – 112.0(18)
S(1)-C(16)-H(162) – 107(2)	H(161)-C(16)-H(162) – 115(2)	

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов:
#1 -x+1,-y, -z+1

Таблица 12 – Диэдральные углы или углы кручения [°] для соединения **29b**

Диэдральный угол	Значение угла	Диэдральный угол	Значение угла
C(3)-N(2)-C(1)-O(1)	-179.7(3)	N(2)-C(1)-C(5)-N(4)	-1.2(4)
C(13)-N(2)-C(1)-O(1)	0.4(4)	N(2)-C(1)-C(5)-N(4)	-1.2(3)
C(3)-N(2)-C(1)-C(5)	0.6(3)	N(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-2.5(4)
C(13)-N(2)-C(1)-C(5)	-179.3(2)	C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.6(2)
C(5)-N(4)-C(3)-N(2)	-1.1(3)	C(5)-C(6)-C(7)-N(12)	175.5(2)
C(5)-N(4)-C(3)-S(1)	176.88(19)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-5.5(4)
C(1)-N(2)-C(3)-N(4)	0.3(3)	N(12)-C(7)-C(8)-C(9)	1.2(4)
C(13)-N(2)-C(3)-N(4)	-179.8(2)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.7(2)
C(1)-N(2)-C(3)-S(1)	-177.81(18)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.5(4)
C(13)-N(2)-C(3)-S(1)	2.1(4)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.6(4)
C(16)-S(1)-C(3)-N(4)	5.5(3)	C(9)-C(10)-C(11)-N(12)	1.2(5)
C(16)-S(1)-C(3)-N(2)	-176.61(19)	C(10)-C(11)-N(12)-C(7)	-0.5(4)
C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	-176.0(3)	C(8)-C(7)-N(12)-C(11)	-0.7(4)
C(3)-N(4)-C(5)-C(1)	1.4(3)	C(6)-C(7)-N(12)-C(11)	178.3(2)
O(1)-C(1)-C(5)-C(6)	-3.3(4)	C(3)-N(2)-C(13)-C(14)	-82.5(4)
N(2)-C(1)-C(5)-C(6)	176.4(2)	C(1)-N(2)-C(13)-C(14)	97.4(3)
O(1)-C(1)-C(5)-N(4)	179.1(3)	N(2)-C(13)-C(14)-C(15)	1.5(5)
		C(3)-S(1)-C(16)-C(16)#1	78.8(4)

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов: #1 -x+1, -y, -z+1

Таблица 13 – Длины связей [Е] и углы [°] для соединения **29c**

Br(1)-Cu(2) – 2.2797(12)	C(14)-H(14B) – 0.9700	C(24)-N(6)-C(20) – 116.9(6)	C(14)-C(15)-S(2) – 111.8(5)
Br(2)-Cu(1) – 2.3531(12)	C(15)-H(15A) – 0.9700	C(24)-N(6)-Cu(1) – 119.5(5)	C(14)-C(15)-H(15A) – 109.2
Br(3)-Cu(1) – 2.3523(13)	C(15)-H(15B) – 0.9700	C(20)-N(6)-Cu(1) – 122.7(5)	S(2)-C(15)-H(15A) – 109.2
Cu(1)-N(5) – 1.981(5)	C(17)-C(18) – 1.475(9)	C(5)-C(2)-N(2) – 131.3(6)	C(14)-C(15)-H(15B) – 109.2
Cu(1)-N(6) – 2.036(6)	C(18)-C(19) – 1.321(9)	C(5)-C(2)-C(3) – 121.0(7)	S(2)-C(15)-H(15B) – 109.2
Cu(2)-N(2) – 1.967(5)	C(19)-C(20) – 1.465(9)	N(2)-C(2)-C(3) – 107.6(6)	H(15A)-C(15)-H(15B) – 107.9
Cu(2)-N(3) – 2.048(6)	C(19)-H(19) – 0.9300	O(1)-C(3)-N(1) – 126.7(7)	N(5)-C(16)-N(4) – 112.3(6)
S(1)-C(4) – 1.727(8)	C(20)-C(21) – 1.387(10)	O(1)-C(3)-C(2) – 129.5(8)	N(5)-C(16)-S(2) – 128.9(5)
S(1)-C(14) – 1.807(7)	C(21)-C(22) – 1.377(10)	N(1)-C(3)-C(2) – 103.7(7)	N(4)-C(16)-S(2) – 118.8(6)
S(2)-C(16) – 1.714(7)	C(21)-H(21) – 0.9300	N(2)-C(4)-N(1) – 112.8(6)	O(2)-C(17)-N(4) – 126.0(7)
S(2)-C(15) – 1.793(7)	C(22)-C(23) – 1.360(10)	N(2)-C(4)-S(1) – 131.0(5)	O(2)-C(17)-C(18) – 130.7(8)
O(2)-C(17) – 1.206(8)	C(22)-H(22) – 0.9300	N(1)-C(4)-S(1) – 116.1(6)	N(4)-C(17)-C(18) – 103.3(6)
O(1)-C(3) – 1.215(8)	C(23)-C(24) – 1.369(11)	C(2)-C(5)-C(6) – 130.7(7)	C(19)-C(18)-N(5) – 128.8(6)
N(1)-C(3) – 1.371(10)	C(23)-H(23) – 0.9300	C(2)-C(5)-H(5) – 114.7	C(19)-C(18)-C(17) – 122.9(7)
N(1)-C(4) – 1.381(8)	C(24)-H(24) – 0.9300	C(6)-C(5)-H(5) – 114.7	N(5)-C(18)-C(17) – 108.4(6)
N(1)-C(11) – 1.473(9)	C(25)-C(26) – 1.425(14)	N(3)-C(6)-C(7) – 121.5(7)	C(18)-C(19)-C(20) – 129.2(7)
N(2)-C(4) – 1.314(8)	C(25)-H(25A) – 0.9700	N(3)-C(6)-C(5) – 118.7(7)	C(18)-C(19)-H(19) – 115.4
N(2)-C(2) – 1.395(8)	C(25)-H(25B) – 0.9700	C(7)-C(6)-C(5) – 119.8(7)	C(20)-C(19)-H(19) – 115.4
N(3)-C(10) – 1.353(9)	C(26)-C(27) – 1.256(9)	C(8)-C(7)-C(6) – 119.6(7)	N(6)-C(20)-C(21) – 121.8(7)
N(3)-C(6) – 1.372(8)	C(26)-H(26) – 0.9300	C(8)-C(7)-H(7) – 120.2	N(6)-C(20)-C(19) – 120.4(7)
N(4)-C(16) – 1.375(8)	C(27)-H(27A) – 0.9300	C(6)-C(7)-H(7) – 120.2	C(21)-C(20)-C(19) – 117.8(7)
N(4)-C(17) – 1.397(9)	C(27)-H(27B) – 0.9300	C(9)-C(8)-C(7) – 119.8(8)	C(22)-C(21)-C(20) – 119.0(8)
N(4)-C(25) – 1.453(9)	Углы	C(9)-C(8)-H(8) – 120.1	C(22)-C(21)-H(21) – 120.5
N(5)-C(16) – 1.319(8)	N(5)-Cu(1)-N(6) – 94.8(2)	C(7)-C(8)-H(8) – 120.1	C(20)-C(21)-H(21) – 120.5
N(5)-C(18) – 1.399(8)	N(6)-Cu(1)-Br(3) – 128.98(16)	C(8)-C(9)-C(10) – 119.1(8)	C(23)-C(22)-C(21) – 119.6(8)
N(6)-C(24) – 1.338(8)	N(5)-Cu(1)-Br(2) – 139.65(17)	C(8)-C(9)-H(9) – 120.4	C(23)-C(22)-H(22) – 120.2
N(6)-C(20) – 1.355(8)	N(6)-Cu(1)-Br(2) – 100.63(16)	C(10)-C(9)-H(9) – 120.4	C(21)-C(22)-H(22) – 120.2
C(2)-C(5) – 1.327(9)	Br(3)-Cu(1)-Br(2) – 101.13(5)	N(3)-C(10)-C(9) – 123.4(7)	C(22)-C(23)-C(24) – 118.4(8)
C(2)-C(3) – 1.498(10)	N(2)-Cu(2)-N(3) – 98.3(2)	N(3)-C(10)-H(10) – 118.3	C(22)-C(23)-H(23) – 120.8
C(5)-C(6) – 1.469(9)	N(2)-Cu(2)-Br(1) – 149.39(19)	C(9)-C(10)-H(10) – 118.3	C(24)-C(23)-H(23) – 120.8
C(5)-H(5) – 0.9300	N(3)-Cu(2)-Br(1) – 111.93(16)	C(12)-C(11)-N(1) – 113.0(7)	N(6)-C(24)-C(23) – 124.2(7)
C(6)-C(7) – 1.387(10)	C(4)-S(1)-C(14) – 103.8(4)	C(12)-C(11)-H(11A) – 109.0	N(6)-C(24)-H(24) – 117.9
C(7)-C(8) – 1.366(10)	C(16)-S(2)-C(15) – 101.6(3)	N(1)-C(11)-H(11A) – 109.0	C(23)-C(24)-H(24) – 117.9
C(7)-H(7) – 0.9300	C(3)-N(1)-C(4) – 108.8(6)	C(12)-C(11)-H(11B) – 109.0	C(26)-C(25)-N(4) – 119.8(8)
C(8)-C(9) – 1.355(10)	C(3)-N(1)-C(11) – 122.6(6)	N(1)-C(11)-H(11B) – 109.0	C(26)-C(25)-H(25A) – 107.4
C(8)-H(8) – 0.9300	C(4)-N(1)-C(11) – 128.6(7)	H(11A)-C(11)-H(11B) – 107.8	N(4)-C(25)-H(25A) – 107.4
C(9)-C(10) – 1.373(11)	C(4)-N(2)-C(2) – 107.0(5)	C(13)-C(12)-C(11) – 122.3(12)	C(26)-C(25)-H(25B) – 107.4
C(9)-H(9) – 0.9300	C(4)-N(2)-Cu(2) – 134.5(5)	C(13)-C(12)-H(12) – 118.9	N(4)-C(25)-H(25B) – 107.4
C(10)-H(10) – 0.9300	C(2)-N(2)-Cu(2) – 116.0(5)	C(11)-C(12)-H(12) – 118.9	H(25A)-C(25)-H(25B) – 106.9
C(11)-C(12) – 1.440(12)	C(10)-N(3)-C(6) – 116.5(6)	C(12)-C(13)-H(13A) – 120.0	C(27)-C(26)-C(25) – 126.4(14)
C(11)-H(11A) – 0.9700	C(10)-N(3)-Cu(2) – 119.9(5)	C(12)-C(13)-H(13B) – 120.0	C(27)-C(26)-H(26) – 116.8
C(11)-H(11B) – 0.9700	C(6)-N(3)-Cu(2) – 123.3(5)	H(13A)-C(13)-H(13B) – 120.0	C(25)-C(26)-H(26) – 116.8
C(12)-C(13) – 1.318(15)	C(16)-N(4)-C(17) – 108.9(6)	C(15)-C(14)-S(1) – 111.5(5)	C(26)-C(27)-H(27A) – 120.0
C(12)-H(12) – 0.9300	C(16)-N(4)-C(25) – 127.7(6)	C(15)-C(14)-H(14A) – 109.3	C(26)-C(27)-H(27B) – 120.0
C(13)-H(13A) – 0.9300	C(17)-N(4)-C(25) – 122.0(6)	S(1)-C(14)-H(14A) – 109.3	H(27A)-C(27)-H(27B) – 120.0
C(13)-H(13B) – 0.9300	C(16)-N(5)-C(18) – 107.0(5)	C(15)-C(14)-H(14B) – 109.3	
C(14)-C(15) – 1.505(10)	C(16)-N(5)-Cu(1) – 132.5(5)	S(1)-C(14)-H(14B) – 109.3	
C(14)-H(14A) – 0.9700	C(18)-N(5)-Cu(1) – 117.8(5)	H(14A)-C(14)-H(14B) – 108.0	

Таблица 14 – Углы кручения [°] для лиганда **29**

Диэдральный угол	Значение угла	Диэдральный угол	Значение угла
C(4)-N(2)-C(2)-C(5)	174.5(8)	C(16)-S(2)-C(15)-C(14)	-81.3(6)
Cu(2)-N(2)-C(2)-C(5)	9.7(9)	C(18)-N(5)-C(16)-N(4)	0.9(7)
C(4)-N(2)-C(2)-C(3)	-1.1(7)	Cu(1)-N(5)-C(16)-N(4)	161.2(4)
Cu(2)-N(2)-C(2)-C(3)	-165.8(4)	C(18)-N(5)-C(16)-S(2)	-178.0(5)
C(4)-N(1)-C(3)-O(1)	179.2(8)	Cu(1)-N(5)-C(16)-S(2)	-17.6(9)
C(11)-N(1)-C(3)-O(1)	1.1(12)	C(17)-N(4)-C(16)-N(5)	0.4(7)
C(4)-N(1)-C(3)-C(2)	-2.9(8)	C(25)-N(4)-C(16)-N(5)	166.8(7)
C(11)-N(1)-C(3)-C(2)	178.9(6)	C(17)-N(4)-C(16)-S(2)	179.4(5)
C(5)-C(2)-C(3)-O(1)	4.2(12)	C(25)-N(4)-C(16)-S(2)	-14.2(9)
N(2)-C(2)-C(3)-O(1)	-179.7(8)	C(15)-S(2)-C(16)-N(5)	-37.4(7)
C(5)-C(2)-C(3)-N(1)	-173.6(7)	C(15)-S(2)-C(16)-N(4)	143.8(5)
N(2)-C(2)-C(3)-N(1)	2.5(7)	C(16)-N(4)-C(17)-O(2)	176.3(6)
C(2)-N(2)-C(4)-N(1)	-0.8(7)	C(25)-N(4)-C(17)-O(2)	9.0(11)
Cu(2)-N(2)-C(4)-N(1)	159.8(5)	C(16)-N(4)-C(17)-C(18)	-1.4(7)
C(2)-N(2)-C(4)-S(1)	-178.2(6)	C(25)-N(4)-C(17)-C(18)	-168.7(6)
Cu(2)-N(2)-C(4)-S(1)	-17.5(10)	C(16)-N(5)-C(18)-C(19)	178.6(7)
C(3)-N(1)-C(4)-N(2)	2.5(8)	Cu(1)-N(5)-C(18)-C(19)	14.9(9)
C(11)-N(1)-C(4)-N(2)	-179.5(7)	C(16)-N(5)-C(18)-C(17)	-1.8(7)
C(3)-N(1)-C(4)-S(1)	-179.7(5)	Cu(1)-N(5)-C(18)-C(17)	-165.5(4)
C(11)-N(1)-C(4)-S(1)	-1.7(10)	O(2)-C(17)-C(18)-C(19)	4.0(12)
C(14)-S(1)-C(4)-N(2)	-20.7(8)	N(4)-C(17)-C(18)-C(19)	-178.4(6)
C(14)-S(1)-C(4)-N(1)	162.0(5)	O(2)-C(17)-C(18)-N(5)	-175.6(7)
N(2)-C(2)-C(5)-C(6)	0.8(13)	N(4)-C(17)-C(18)-N(5)	2.0(7)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	175.8(7)	N(5)-C(18)-C(19)-C(20)	4.0(12)
C(10)-N(3)-C(6)-C(7)	-1.1(9)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-175.5(6)
Cu(2)-N(3)-C(6)-C(7)	172.4(5)	C(24)-N(6)-C(20)-C(21)	-2.7(10)
C(10)-N(3)-C(6)-C(5)	-179.4(6)	Cu(1)-N(6)-C(20)-C(21)	166.6(5)
Cu(2)-N(3)-C(6)-C(5)	-5.9(8)	C(24)-N(6)-C(20)-C(19)	175.8(6)
C(2)-C(5)-C(6)-N(3)	-3.1(11)	Cu(1)-N(6)-C(20)-C(19)	-15.0(8)
C(2)-C(5)-C(6)-C(7)	178.5(8)	C(18)-C(19)-C(20)-N(6)	-4.0(11)
N(3)-C(6)-C(7)-C(8)	2.4(11)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	174.5(7)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-179.3(7)	N(6)-C(20)-C(21)-C(22)	0.5(10)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.0(11)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-178.0(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.6(12)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	0.6(11)
C(6)-N(3)-C(10)-C(9)	-1.6(10)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.4(11)
Cu(2)-N(3)-C(10)-C(9)	-175.3(6)	C(20)-N(6)-C(24)-C(23)	4.0(11)
C(8)-C(9)-C(10)-N(3)	3.0(12)	Cu(1)-N(6)-C(24)-C(23)	-165.7(6)
C(3)-N(1)-C(11)-C(12)	89.8(10)	C(22)-C(23)-C(24)-N(6)	-2.9(12)
C(4)-N(1)-C(11)-C(12)	-88.0(10)	C(16)-N(4)-C(25)-C(26)	98.2(10)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-121.1(12)	C(17)-N(4)-C(25)-C(26)	-97.0(10)
C(4)-S(1)-C(14)-C(15)	-84.5(6)	N(4)-C(25)-C(26)-C(27)	4(2)
S(1)-C(14)-C(15)-S(2)	177.9(4)		

Таблица 15 – Водородные связи для **29c** [A⁰ и °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(5)-H(5)...O(2)#1	0.93	2.48	3.225(9)	137.3
C(7)-H(7)...O(2)#1	0.93	2.47	3.202(9)	135.6
C(10)-H(10)...Br(1)	0.93	3.12	3.707(9)	122.7
C(11)-H(11B)...Br(2)#2	0.97	3.07	3.829(8)	135.7
C(14)-H(14A)...Br(1)	0.97	2.98	3.905(7)	159.4
C(15)-H(15A)...Br(2)	0.97	2.90	3.809(7)	156.9
C(15)-H(15B)...Br(3)#3	0.97	2.86	3.666(7)	141.5
C(19)-H(19)...O(1)#4	0.93	2.46	3.316(9)	153.3
C(21)-H(21)...O(1)#4	0.93	2.54	3.353(10)	145.9
C(24)-H(24)...Br(2)	0.93	2.75	3.397(9)	127.6

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов:

#1 -x+1, y+1/2, -z+1/2 #2 x, -y+3/2, z-1/2 #3 -x+2, -y+1, -z+1

#4 -x+1, y-1/2, -z+1/2

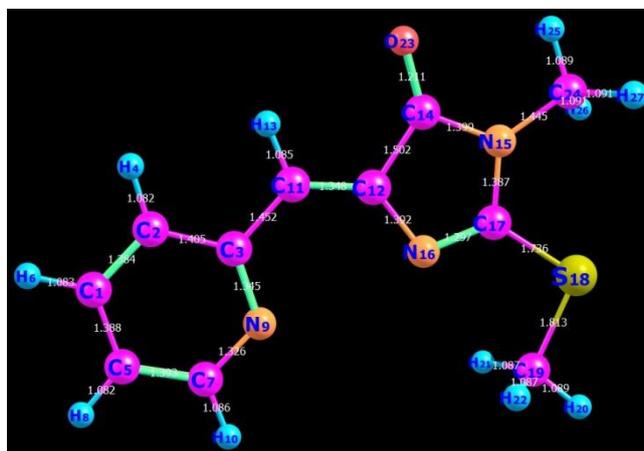


Рисунок 62 – Структура 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркапто тетрагидро-4Н-имидазол-4-она

Таблица 16 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см⁻¹, а также координаты атомов T_X, T_Y и T_Z для 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-метилмеркаптотетрагидро-4Н-имидазол-4-она

№	Частота, см ⁻¹	T**2	T _X	T _Y	T _Z
6:	21.26	2.435526	(0.000106	-0.000071	1.560617)
7:	51.43	1.231310	(0.000155	-0.000102	-1.109644)
8:	63.19	1.033217	(0.279796	-0.977206	-0.000206)
9:	81.37	2.233593	(0.000195	0.000045	1.494521)
10:	107.55	0.047414	(0.000610	0.000052	0.217748)
11:	114.55	0.974530	(0.000055	0.000008	-0.987183)
12:	121.18	1.585731	(0.000215	-0.000139	1.259258)
13:	152.92	0.508247	(0.000761	-0.000045	-0.712914)
14:	162.89	4.558913	(-2.129157	0.160014	-0.000203)
15:	212.26	0.286789	(0.000128	-0.000132	-0.535526)
16:	215.58	0.106879	(0.325899	0.025872	0.000081)

Продолжение таблицы 16

17:	266.30	2.886402	(0.013147	1.698891	-0.000207)
18:	275.10	3.933542	(-0.000086	0.000111	1.983316)
19:	287.18	1.072401	(-1.016302	-0.198824	-0.000272)
20:	342.25	1.841613	(0.910482	1.006298	0.000023)
21:	413.31	2.906156	(0.000215	-0.000002	-1.704745)
22:	461.69	45.562780	(2.910824	6.090146	0.000219)
23:	470.59	4.928736	(-0.000339	-0.000356	2.220076)
24:	567.96	2.065205	(0.000313	-0.000797	-1.437082)
25:	577.91	16.600900	(-0.219064	-4.068527	0.000366)
26:	615.16	9.349433	(-2.969614	-0.728579	-0.000051)
27:	651.66	0.752097	(-0.722715	0.479353	-0.000132)
28:	691.05	2.594682	(-0.000046	0.000043	1.610802)
29:	706.49	0.503718	(-0.577718	-0.412262	0.000211)
30:	732.28	4.813171	(-2.182072	-0.227450	0.000118)
31:	751.01	20.720314	(-0.000273	0.000009	4.551957)
32:	768.78	16.460721	(1.626475	-3.716894	-0.000045)
33:	782.47	1.396747	(-0.000021	-0.000127	-1.181841)
34:	805.75	26.053705	(-0.000037	0.000067	-5.104283)
35:	871.27	0.148094	(-0.180967	0.339624	0.000015)
36:	897.70	0.011874	(-0.000109	0.000001	0.108968)
37:	928.06	15.359311	(-3.789407	-0.999854	-0.000323)
38:	937.00	7.752526	(-0.000751	-0.000137	2.784336)
39:	981.10	1.209065	(-0.000235	-0.000170	1.099575)
40:	982.13	1.400014	(0.000090	0.000043	1.183222)
41:	999.02	7.307090	(-0.619017	-2.631332	-0.000345)
42:	1000.83	0.034112	(0.000497	0.003495	0.184660)
43:	1008.39	5.009668	(-1.890800	1.197725	0.000088)
44:	1033.29	15.921015	(3.920208	-0.743632	-0.000028)
45:	1072.53	4.916746	(2.213238	0.135364	-0.000087)
46:	1109.67	57.395044	(-0.422131	7.564182	-0.000069)
47:	1124.48	27.233343	(2.286625	-4.690916	0.000089)
48:	1152.98	0.704082	(0.000216	0.000265	-0.839096)
49:	1169.40	171.201163	(12.035694	5.132566	0.000052)
50:	1178.37	20.524938	(-1.571004	-4.249339	-0.000035)
51:	1246.57	78.071834	(-3.677685	-8.034082	-0.000116)
52:	1293.53	28.329402	(-2.917545	4.451666	0.000016)
53:	1299.69	128.060871	(11.260290	1.125493	-0.000014)
54:	1339.66	3.068760	(0.681011	1.613996	-0.000069)
55:	1356.35	17.096454	(-3.853386	-1.499291	-0.000235)
56:	1376.19	81.139652	(5.730851	-6.949605	-0.000080)
57:	1408.18	130.165173	(8.819194	7.237886	0.000024)
58:	1452.77	8.998689	(0.000386	0.000086	2.999782)
59:	1458.19	48.894196	(6.793338	-1.656729	-0.000281)
60:	1466.37	18.300162	(3.355641	-2.653269	0.000121)
61:	1468.37	18.191149	(2.685493	-3.313499	-0.000084)
62:	1495.15	9.151635	(-0.000208	-0.000485	-3.025167)
63:	1503.11	194.278181	(2.875157	13.638609	-0.000267)
64:	1507.94	8.372303	(0.532701	-2.844035	-0.000086)
65:	1533.90	437.573400	(-13.801320	-15.719318	0.000107)
66:	1601.64	23.141413	(4.652284	1.223794	-0.000011)
67:	1621.96	22.206207	(1.902830	4.311084	0.000083)
68:	1699.37	62.374846	(2.892570	-7.349006	-0.000004)
69:	1783.52	318.805876	(-11.987613	13.232649	-0.000055)
70:	3035.77	43.815223	(-2.723534	-6.033041	0.000021)

Продолжение таблицы 17

22:	336.02	1.389254	(0.966451	0.674575	-0.013203)
23:	414.99	3.321255	(-0.269043	0.030363	1.802207)
24:	442.99	34.576010	(-2.673459	-5.226595	-0.333661)
25:	469.66	5.725306	(0.693547	0.752061	-2.163031)
26:	539.70	12.100400	(-3.209183	0.584291	-1.208367)
27:	560.87	3.370884	(1.459426	-1.102978	-0.156202)
28:	569.14	4.141130	(-0.327841	-0.355932	1.976604)
29:	594.61	27.969080	(3.552995	3.742933	1.155751)
30:	633.78	1.525075	(-0.922221	0.813012	-0.116602)
31:	669.81	2.890495	(0.756005	-1.330733	0.740339)
32:	697.63	3.548399	(0.735035	-0.240364	-1.717658)
33:	705.99	0.310013	(0.194290	0.490695	0.177433)
34:	740.51	10.337524	(3.003936	-0.668265	0.931298)
35:	754.51	22.874200	(0.891183	0.441810	-4.678119)
36:	774.48	13.757471	(0.099980	-3.610499	0.843666)
37:	785.83	4.390333	(0.476312	-1.935684	-0.645435)
38:	807.21	28.203953	(0.871230	0.175820	-5.235838)
39:	871.35	0.243675	(0.288364	-0.354369	0.186933)
40:	900.67	0.163764	(-0.078648	-0.222523	0.328729)
41:	909.55	5.786496	(2.122538	-1.131781	-0.019993)
42:	918.55	8.591350	(1.557155	2.469132	-0.264591)
43:	939.10	10.664195	(-0.455626	-0.311896	3.218590)
44:	957.30	30.317583	(5.070354	-1.278812	1.724451)
45:	981.62	2.309369	(0.083489	-0.197195	1.504498)
46:	983.70	0.915754	(-0.210151	-0.132326	0.924165)
47:	997.45	4.625247	(0.874609	1.964721	0.013296)
48:	1002.79	0.050746	(0.130026	0.133491	-0.126569)
49:	1005.39	14.846569	(2.904235	-2.409267	0.779371)
50:	1015.25	9.330117	(-2.483833	1.530736	-0.904178)
51:	1025.29	2.142885	(1.092094	-0.729479	0.646588)
52:	1057.77	14.904199	(-0.693710	-3.606659	-1.189527)
53:	1071.56	3.155779	(1.649166	0.338735	0.566825)
54:	1094.17	4.966116	(1.073307	-1.420041	-1.340751)
55:	1119.43	6.485634	(1.798534	1.802819	-0.027447)
56:	1145.20	117.449273	(-4.932259	-9.626047	-0.679201)
57:	1178.19	14.101905	(-0.173956	3.745847	0.200677)
58:	1209.45	148.478831	(-11.197458	4.127575	-2.461480)
59:	1258.87	160.592353	(-11.224471	-5.219650	-2.712723)
60:	1294.70	33.442446	(-3.660336	-4.355408	-1.036730)
61:	1322.58	0.973671	(-0.594260	0.617049	0.489671)
62:	1337.84	7.375919	(-2.659694	0.361396	0.413935)
63:	1339.81	2.544246	(-0.636194	-1.436140	-0.277499)
64:	1355.48	13.778361	(-3.471745	-0.867094	-0.986658)
65:	1383.56	126.063090	(3.381282	-10.488672	2.148903)
66:	1404.98	31.744825	(3.928874	-4.037852	-0.067257)
67:	1408.71	142.955555	(-9.864942	-6.563783	-1.598505)
68:	1452.65	4.380910	(1.537463	0.285678	-1.391224)
69:	1452.78	9.598604	(-0.679338	0.104156	-3.020969)
70:	1465.89	29.789846	(4.620778	-2.902468	-0.118038)
71:	1467.94	9.968990	(-0.705611	2.956787	-0.853529)
72:	1470.74	29.325025	(-4.130125	2.323692	2.620601)
73:	1504.45	128.269981	(-4.926531	-10.076831	-1.567399)
74:	1524.46	505.141485	(-14.974314	-16.417793	-3.371568)
75:	1601.50	22.566664	(4.642840	0.677004	0.743211)

Продолжение таблицы 17

76:	1621.99	23.549970	(-2.341841	-4.181814	-0.760384)
77:	1698.78	61.103368	(2.198999	-7.491078	-0.389264)
78:	1717.45	8.237079	(-1.597666	-0.465812	2.338282)
79:	1786.35	301.977467	(-10.288935	14.003935	0.071227)
80:	3028.09	23.646039	(-1.420779	-3.201569	-3.373038)
81:	3062.57	16.357434	(-3.276563	2.243339	-0.767464)
82:	3064.17	1.610486	(-0.395952	-1.123008	0.438818)
83:	3137.56	29.802527	(-2.735791	4.723957	-0.046994)
84:	3140.28	17.965450	(0.606702	3.992401	1.287671)
85:	3151.04	4.167203	(0.718007	1.601152	-1.043064)
86:	3152.38	1.665303	(-1.195414	-0.485321	-0.027424)
87:	3159.58	0.674848	(0.136902	0.103120	-0.803413)
88:	3163.04	0.162319	(-0.090392	0.383139	0.085749)
89:	3171.96	7.542755	(-1.944495	-1.867940	-0.522008)
90:	3187.03	14.500985	(-2.969167	2.369472	-0.265777)
91:	3196.84	17.359700	(1.590969	3.801681	0.612974)
92:	3228.43	13.079977	(1.068314	3.194567	-1.316596)

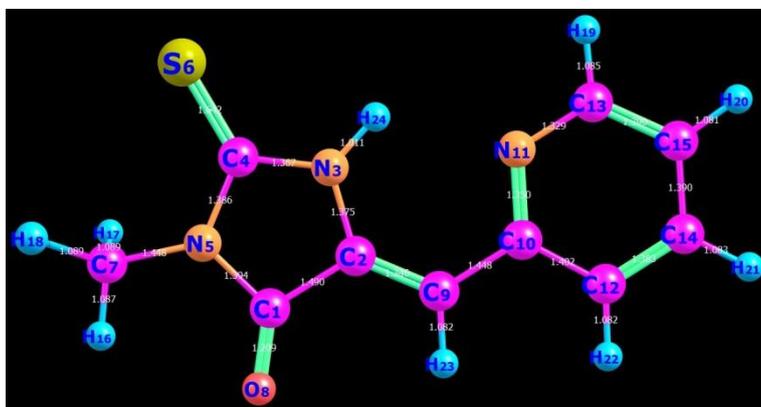


Рисунок 64 – Структура 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметил)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она

Таблица 18 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а так же координаты атомов T_x , T_y и T_z для 3-метил-5-((Z)-2-пиридилметил)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она

№	Частота, см^{-1}	T^{*2}	T_x	T_y	T_z
6:	51.22	1.700552	(-0.004498	1.294568	-0.156930)
7:	69.90	0.175495	(0.002631	0.410965	-0.081218)
8:	83.08	0.170654	(-0.350135	-0.003513	-0.219197)
9:	90.23	0.104149	(-0.188179	-0.255299	-0.059669)
10:	125.13	5.080400	(0.051365	2.237486	-0.267246)
11:	133.25	0.774838	(0.159141	-0.857477	0.119353)
12:	224.21	0.909741	(0.112332	-0.057173	-0.945438)
13:	229.49	0.456745	(0.116131	0.655144	-0.118511)
14:	238.77	4.542897	(1.414702	0.158965	1.586268)
15:	270.12	3.340245	(-0.084640	-1.815639	0.191139)
16:	292.73	0.819203	(0.505490	-0.042963	-0.749558)

Продолжение таблицы 18

17:	342.34	18.276676	(4.247449	-0.009880	0.485550)
18:	418.80	2.219868	(-0.021743	-1.486870	0.092808)
19:	478.38	6.238695	(0.048213	2.475394	-0.329837)
20:	501.56	38.685570	(-6.218561	0.028713	0.119371)
21:	575.11	6.144230	(-0.062739	-2.462165	0.279354)
22:	577.22	18.004440	(4.031310	0.075533	1.321845)
23:	615.74	9.502247	(-0.948026	0.180898	2.927588)
24:	652.16	1.234245	(-0.871293	0.015137	-0.689104)
25:	661.66	24.969623	(0.046100	-4.970836	0.508220)
26:	700.36	32.345737	(-0.192532	5.661409	-0.507066)
27:	718.47	13.893596	(-1.502663	-0.370057	-3.390967)
28:	760.46	11.159346	(0.150567	-3.314360	0.389477)
29:	770.26	3.857222	(1.701713	0.106085	0.974751)
30:	772.23	6.743469	(-0.127576	-2.580885	0.257339)
31:	805.19	30.876173	(-0.060583	5.522425	-0.612640)
32:	878.69	0.695138	(-0.128157	0.024531	0.823476)
33:	883.66	8.414953	(0.139145	2.879933	-0.318709)
34:	913.08	8.731051	(0.137327	2.937631	-0.287256)
35:	933.06	5.470234	(-0.380330	0.128861	2.304122)
36:	986.27	0.563924	(0.135738	0.698268	-0.240669)
37:	1008.29	0.225465	(-0.233198	0.411193	0.044761)
38:	1015.22	5.138586	(0.957964	-0.158843	-2.048331)
39:	1047.80	65.631926	(-6.025427	0.337316	5.404848)
40:	1073.46	7.047942	(1.980087	-0.139522	-1.762876)
41:	1124.20	0.505619	(-0.211515	0.052702	0.676833)
42:	1145.15	84.060888	(-6.442300	-0.633642	-6.492778)
43:	1159.78	1.290218	(-0.362613	-1.076427	-0.005885)
44:	1178.20	22.070456	(4.536183	0.143551	1.213627)
45:	1196.52	37.802684	(5.271207	-0.218120	-3.157449)
46:	1197.80	78.868888	(7.438521	-0.341459	-4.839494)
47:	1259.13	136.505942	(10.931838	0.550859	4.086246)
48:	1292.76	25.607033	(-1.983646	-0.472011	-4.631348)
49:	1309.74	167.326167	(9.368178	-0.823528	-8.881735)
50:	1338.33	24.526572	(-4.291797	0.228701	2.460639)
51:	1396.92	106.211894	(-9.395482	-0.572277	-4.196344)
52:	1426.66	8.576525	(2.893324	0.027304	-0.452166)
53:	1449.38	738.524503	(26.751357	-0.304752	4.774572)
54:	1470.17	38.490700	(-3.551079	-0.228511	-5.082157)
55:	1486.59	46.187734	(4.213953	2.547391	-4.684137)
56:	1487.21	202.169764	(-9.671900	1.990661	10.230415)
57:	1507.16	42.933380	(-5.841597	-0.313590	-2.951403)
58:	1515.30	92.548666	(6.400600	-1.087268	-7.099214)
59:	1599.52	12.427796	(-2.664587	-0.235342	-2.296168)
60:	1629.56	72.830708	(-8.532288	-0.066589	-0.162289)
61:	1709.45	113.783880	(-7.644098	0.666091	7.409991)
62:	1793.92	370.771933	(5.528685	1.803475	18.356281)
63:	3072.75	36.197188	(5.843315	0.208176	1.417576)
64:	3121.87	15.609571	(-0.688359	-3.881860	0.258637)
65:	3151.31	0.621600	(0.191550	0.126193	-0.754310)
66:	3153.81	15.732164	(-1.499300	-0.373428	-3.653056)

Продолжение таблицы 18

67:	3176.43	4.977389	(-2.164811	0.044631	0.537580)
68:	3191.23	9.518855	(-1.010962	0.268283	2.902557)
69:	3196.99	2.610574	(1.254246	0.111249	1.012454)
70:	3202.30	8.846421	(2.673042	0.134947	1.297327)
71:	3555.87	128.392035	(-8.927351	-0.680358	-6.944894)

В целях выяснения влияния кратной связи C=N на частоты валентных колебаний связей атомов тиогидантоинового цикла в случае алкилирования атома серы нами был рассчитан так же ИК-спектр восстановленной молекулы без двойной C=N-связи в тиогидантоиновом цикле.

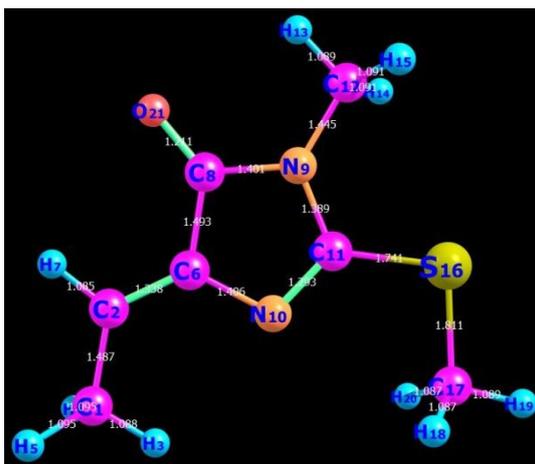


Рисунок 65 – Структура (Z)-4-этилиден-1-метил-2-(метилтио)-1H-имидазол-4H-она

Таблица 19 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а также координаты атомов T_x , T_y и T_z для (Z)-4-этилиден-1-метил-2-(метилтио)-1H-имидазол-4H-она

№	Частота, см^{-1}	T^{**2}	T_x	T_y	T_z
6:	73.25	0.005051	(0.028017	0.033751	0.055915)
7:	94.04	8.714632	(-0.085392	-0.274712	2.938005)
8:	121.01	0.280771	(-0.113032	-0.082300	0.511098)
9:	124.04	0.614274	(-0.644290	-0.446087	-0.013074)
10:	129.53	0.756869	(0.000508	0.197686	0.847224)
11:	144.65	0.072998	(0.047853	-0.066568	0.257443)
12:	160.65	0.238827	(0.040078	0.027116	0.486298)
13:	196.62	3.845502	(1.957026	0.100511	0.073825)
14:	213.73	0.549231	(-0.006312	0.106866	0.733328)
15:	229.66	0.772558	(-0.024004	0.031643	-0.878055)
16:	257.07	1.634933	(-0.500813	1.176486	0.000482)
17:	327.85	4.774454	(-1.390667	-1.683783	-0.073311)
18:	378.66	4.769339	(-0.823215	-2.021981	-0.056993)
19:	451.51	13.118393	(1.808616	3.136332	0.103537)
20:	501.45	3.463097	(-0.074547	-0.055201	1.858627)
21:	572.80	18.370430	(-1.430558	4.040233	0.021240)

Продолжение таблицы 19

22:	687.28	9.300210	(-0.074238	-0.044645	3.048394)
23:	698.45	1.971744	(-1.360283	0.346014	-0.040608)
24:	712.09	1.457237	(1.190114	-0.197391	0.043624)
25:	757.66	10.588580	(-0.023576	-3.253268	-0.065347)
26:	774.31	8.130948	(0.001272	0.011307	2.851459)
27:	869.09	7.468626	(2.293326	1.482208	0.111086)
28:	877.61	2.282924	(0.056373	-0.036835	1.509433)
29:	972.57	94.430890	(-8.496212	-4.703697	-0.347126)
30:	982.51	2.510036	(-0.007357	-0.021424	1.584147)
31:	995.16	4.244886	(0.825473	-1.887716	-0.002856)
32:	1033.39	21.610014	(2.217412	4.083798	0.125251)
33:	1063.38	0.665665	(-0.057437	0.034631	-0.813121)
34:	1117.00	15.018899	(2.604695	-2.869269	0.041960)
35:	1131.96	81.137432	(8.991149	-0.467705	0.279156)
36:	1153.20	0.390383	(-0.056123	-0.176158	-0.596826)
37:	1207.05	71.584251	(-7.824616	-3.204013	-0.306494)
38:	1297.03	139.477668	(-11.648632	1.912723	-0.358518)
39:	1354.24	31.924408	(-5.495433	-1.298360	-0.197179)
40:	1359.01	58.321932	(-7.578991	-0.901302	-0.261699)
41:	1375.58	62.275681	(-1.247797	7.791636	0.095351)
42:	1408.21	11.139455	(-0.983777	-3.188441	-0.074056)
43:	1454.91	8.598950	(-0.076724	0.079151	-2.930324)
44:	1457.71	41.712882	(5.748124	-2.941557	0.138564)
45:	1471.89	12.039398	(-2.753223	2.110926	-0.056142)
46:	1475.88	9.521865	(-3.076652	-0.126499	-0.200191)
47:	1483.26	7.001948	(0.030436	-0.024452	-2.645831)
48:	1495.87	12.728181	(0.031136	0.128965	-3.565190)
49:	1508.09	37.530821	(-2.171683	5.728096	0.059388)
50:	1557.36	298.467823	(-10.959444	-13.345718	-0.500226)
51:	1725.77	110.955427	(2.814352	-10.150502	-0.046385)
52:	1787.39	272.648254	(-15.103266	6.662661	-0.385407)
53:	3016.50	20.847209	(-1.210600	-4.400489	-0.131725)
54:	3034.29	41.235436	(2.041617	6.085324	0.189924)
55:	3050.81	11.740736	(-0.125451	-0.089362	3.423012)
56:	3061.41	14.269399	(3.385596	-1.670930	0.122999)
57:	3089.36	14.326852	(-0.077083	0.490659	3.752354)
58:	3125.13	3.265593	(-1.683056	0.656918	-0.037083)
59:	3132.84	0.478192	(0.430685	-0.540485	-0.024059)
60:	3150.06	1.287831	(-0.864077	-0.734042	-0.048842)
61:	3155.43	1.646451	(-0.047162	-0.028412	1.281959)
62:	3165.05	2.408410	(-1.219559	0.958410	-0.050358)

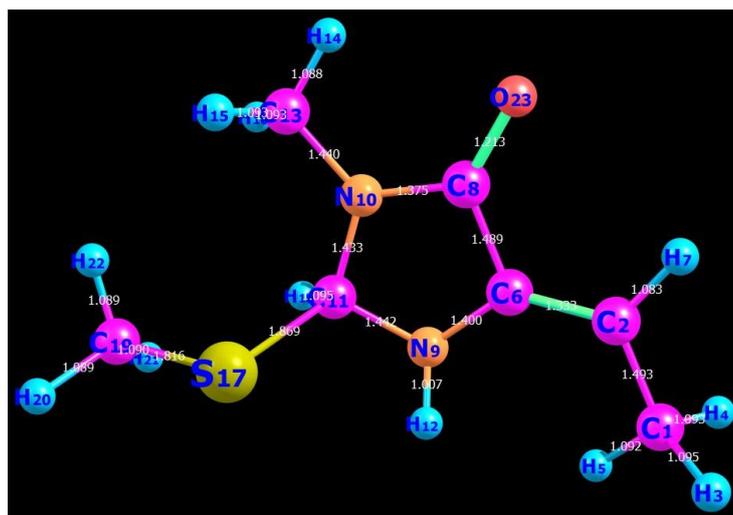


Рисунок 66 – Структура (Z)-5-этилиден-3-метил-2-(метилтио)имидазолидин-4-она

Таблица 20 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а так же координаты атомов T_x , T_y и T_z для (Z)-5-этилиден-3-метил-2-(метилтио)имидазолидин-4-она

№	Частота, см^{-1}	T^{**2}	T_x	T_y	T_z
6:	49.65	0.913781	(-0.805748	0.487072	-0.165266)
7:	67.93	0.317948	(-0.399368	0.380758	0.116091)
8:	81.36	0.358707	(0.121520	0.098134	0.578195)
9:	92.19	4.514068	(-0.719051	-0.219857	1.987133)
10:	118.52	1.585039	(-0.597681	0.170744	1.094835)
11:	142.92	1.777404	(-0.312464	-1.282754	0.185236)
12:	165.68	0.719392	(0.388514	0.708869	-0.256816)
13:	183.14	1.101853	(0.287353	0.971773	0.273749)
14:	217.60	2.348417	(-1.133942	0.014473	1.030719)
15:	219.89	0.088719	(-0.271217	-0.095669	-0.077513)
16:	276.88	2.523154	(0.583296	-0.456943	1.405035)
17:	316.37	24.024701	(3.347847	2.886361	-2.117911)
18:	353.34	2.608357	(-1.130772	0.954379	0.647204)
19:	376.58	1.488832	(-0.983511	-0.130245	0.710334)
20:	465.99	36.102543	(-1.512414	1.844638	-5.514749)
21:	539.21	16.532538	(-1.849787	-2.870675	-2.206819)
22:	567.63	57.276028	(2.361508	-3.329958	6.372652)
23:	657.75	10.414384	(2.534825	-1.757378	0.949035)
24:	706.71	34.105879	(-5.201383	-0.621677	2.581667)
25:	711.94	22.818450	(2.968310	-0.697156	-3.677167)
26:	734.47	33.862159	(-0.276823	0.706945	5.769381)
27:	760.36	4.621473	(-1.123639	0.984449	1.545888)
28:	804.76	10.901932	(3.012549	-1.004712	-0.903900)
29:	848.98	6.294364	(-0.911071	0.707427	2.227973)
30:	961.56	13.178353	(1.487944	3.125857	1.092424)
31:	973.15	4.892266	(-1.992633	-0.097104	-0.955117)

Продолжение таблицы 20

32:	983.75	34.358397	(-4.254401	-3.684009	-1.639069)
33:	1027.63	68.265899	(8.163108	-1.141193	-0.572051)
34:	1037.41	5.836913	(2.348984	-0.544102	-0.152126)
35:	1052.73	2.436987	(0.887209	0.830935	-0.979486)
36:	1126.09	2.221561	(1.274926	-0.500749	0.587687)
37:	1132.70	74.223679	(-7.655315	-3.912001	0.562205)
38:	1152.57	1.333509	(-0.233164	-0.424923	-1.048133)
39:	1206.21	49.945680	(6.499432	2.760755	0.285123)
40:	1272.91	60.888851	(-6.363881	4.187347	1.689968)
41:	1288.86	74.763337	(8.274425	2.405503	-0.714687)
42:	1318.01	48.874416	(4.340640	4.945216	-2.361799)
43:	1356.09	1.745062	(1.273391	0.173195	-0.305844)
44:	1369.55	14.427639	(-2.690636	-2.114541	-1.648282)
45:	1417.57	113.588245	(9.480443	4.869111	0.034536)
46:	1422.69	76.347322	(6.080535	6.125122	1.362830)
47:	1426.66	255.371722	(-13.966356	-7.765986	0.045651)
48:	1454.74	41.565112	(-0.970408	6.309002	0.905494)
49:	1468.13	12.000264	(-1.093789	3.019143	-1.299486)
50:	1482.38	1.197574	(0.489466	0.038927	0.977999)
51:	1483.24	16.425220	(-3.145627	-1.099150	2.306972)
52:	1491.38	7.781753	(0.209968	-0.033856	-2.781460)
53:	1494.05	4.053542	(1.066537	0.372786	1.666455)
54:	1519.73	25.452905	(-4.913872	0.128110	-1.135938)
55:	1751.06	145.306310	(-10.943781	3.708142	-3.433607)
56:	1781.41	267.512919	(13.456799	-8.482956	3.803541)
57:	2994.18	44.393889	(4.259628	2.255450	4.600261)
58:	3011.89	37.391801	(-1.196645	-5.991108	-0.257818)
59:	3019.78	50.301947	(4.343289	5.590592	0.427855)
60:	3041.04	26.941160	(3.995646	2.647848	1.991200)
61:	3052.94	16.439866	(1.381415	1.034998	-3.668833)
62:	3067.59	21.315046	(0.051524	1.229454	4.449813)
63:	3086.07	18.577785	(-3.943681	0.568142	-1.643892)
64:	3115.81	12.600745	(0.288623	2.986126	-1.897496)
65:	3129.77	3.511501	(0.734795	-1.325295	-1.102349)
66:	3137.04	0.563702	(0.212447	-0.687470	0.214367)
67:	3178.66	0.473159	(-0.093699	0.603304	-0.316867)
68:	3607.77	20.670648	(-2.813020	3.553554	0.360307)

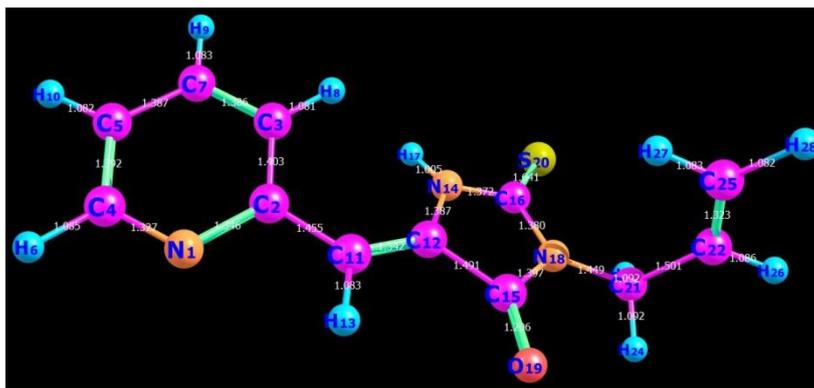


Рисунок 67 – Структура 3-пропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она

Таблица 21 – Расчетные частоты деформационных и валентных колебаний в см^{-1} , а так же координаты атомов T_x , T_y и T_z для 3-пропил-5-((Z)-2-пиридилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она

№	Частота, см^{-1}	T^{**2}	T_x	T_y	T_z
6:	35.26	0.588962	(0.327393	0.210922	-0.661278)
7:	38.89	0.851973	(0.341440	0.216180	-0.829854)
8:	50.87	0.212588	(0.347422	0.017433	0.302626)
9:	75.45	0.691466	(-0.012884	0.408042	0.724432)
10:	95.20	0.189557	(0.075686	0.143095	0.404168)
11:	99.40	0.757348	(-0.829877	0.105281	0.239932)
12:	122.10	2.309785	(0.736522	0.180526	-1.317092)
13:	152.60	0.524389	(-0.234818	0.674792	-0.117923)
14:	203.89	2.209890	(-0.508801	-0.685494	-1.217008)
15:	240.71	2.434472	(0.376800	-1.218357	0.898944)
16:	264.06	2.880875	(0.861064	-1.357717	-0.544104)
17:	300.80	3.056222	(0.524787	0.954865	1.367133)
18:	321.86	8.456740	(1.181466	2.429213	-1.076941)
19:	336.25	12.470664	(1.100563	3.349939	-0.193214)
20:	418.92	6.935448	(-1.089774	-0.325450	2.375273)
21:	470.97	11.347781	(-1.710684	1.239922	2.623725)
22:	487.22	29.098848	(-1.541144	-5.140396	-0.547771)
23:	509.94	39.970253	(4.474481	-0.584140	-4.428098)
24:	530.99	16.483291	(1.688462	-0.423031	3.667892)
25:	552.82	5.332942	(2.238538	-0.567319	-0.006190)
26:	570.96	2.383669	(0.356109	-0.096127	1.499205)
27:	587.76	32.995286	(1.099997	5.190837	2.200114)
28:	638.96	8.382885	(2.506559	0.512893	1.355355)
29:	657.10	5.605135	(-1.673303	1.592369	-0.519184)
30:	686.90	5.337824	(-1.504671	1.546581	-0.825758)
31:	728.41	9.079318	(2.679963	0.212165	1.360920)
32:	762.68	25.617918	(0.418740	0.898419	-4.963408)
33:	767.22	3.426049	(0.849865	1.610512	0.331706)
34:	782.04	3.908888	(0.137832	1.780512	-0.848331)

Продолжение таблицы 21

35:	806.73	23.574800	(-2.114160	1.389597	4.144170)
36:	858.25	0.632576	(0.167038	0.022831	0.777273)
37:	905.88	2.870810	(-0.311271	-0.210047	-1.652211)
38:	911.82	5.591035	(-1.530957	1.608735	0.811897)
39:	918.92	11.559260	(0.186655	-0.436954	3.366525)
40:	926.08	6.870313	(-1.219529	-2.165068	-0.833992)
41:	950.79	31.740221	(4.673630	-0.065216	3.145338)
42:	987.78	1.072868	(-0.172275	-0.494450	-0.893705)
43:	1004.77	2.467072	(-0.679468	0.100728	-1.412533)
44:	1009.91	2.530012	(-0.707981	0.073121	-1.422472)
45:	1014.75	22.511669	(-4.090185	-0.390283	-2.372707)
46:	1023.73	3.573221	(1.289289	1.002847	0.951448)
47:	1069.15	22.971604	(0.660864	4.428345	1.710153)
48:	1072.95	5.948866	(-2.385981	0.416801	-0.286775)
49:	1103.86	9.475131	(-3.013383	0.337277	0.529999)
50:	1121.20	13.002351	(0.066034	-3.521989	-0.770446)
51:	1162.16	140.599381	(-0.456929	-11.834744	-0.573966)
52:	1182.91	5.144321	(-1.955298	-0.783150	-0.841314)
53:	1218.52	25.451340	(-3.172694	2.906919	-2.633472)
54:	1234.17	190.385211	(-10.014345	-4.894122	-8.132999)
55:	1274.24	83.253313	(6.086667	4.891721	4.719837)
56:	1312.09	13.474390	(-1.872788	-2.819605	-1.420170)
57:	1325.40	9.836059	(-2.114405	-1.507524	-1.758614)
58:	1325.66	9.062111	(-2.285918	-1.349203	-1.419979)
59:	1351.07	37.812746	(-4.909949	-0.727798	-3.629801)
60:	1395.42	72.187983	(-0.142287	-8.329145	1.671252)
61:	1400.53	13.368507	(-1.229938	-3.244005	1.154207)
62:	1415.09	300.845507	(-3.558289	-16.855005	-2.023090)
63:	1449.10	216.758680	(-4.493957	-12.756577	-5.816594)
64:	1458.43	140.527695	(-2.372770	-9.482238	-6.707072)
65:	1469.70	11.445688	(-0.008390	-3.372440	0.268825)
66:	1480.28	404.774622	(-14.301653	-10.979980	-8.926218)
67:	1509.90	63.276768	(6.388630	-0.016291	4.739399)
68:	1608.09	25.990103	(-4.764228	-1.621656	-0.813919)
69:	1623.07	43.852094	(-0.763443	6.497926	1.022842)
70:	1713.69	77.489874	(-7.660868	-0.530067	-4.303487)
71:	1719.96	8.403328	(1.477885	0.574383	2.426781)
72:	1804.97	314.641389	(12.766468	-10.538971	6.370931)
73:	3050.41	13.920065	(-1.480489	3.117889	1.416682)
74:	3088.59	0.017946	(0.085578	-0.080560	-0.064283)
75:	3143.76	16.707058	(1.015825	-3.823013	-1.029432)
76:	3149.85	27.991516	(-2.785448	-4.449670	-0.658202)
77:	3151.69	2.519493	(0.396003	1.318018	-0.790887)
78:	3177.82	3.396907	(-1.647504	0.825741	-0.028082)
79:	3194.43	7.286972	(-1.557774	-1.988612	-0.951702)
80:	3197.05	16.500000	(1.423376	3.792314	0.303906)
81:	3202.38	4.923814	(1.865935	-1.189369	0.165838)
82:	3226.77	12.353909	(-0.720413	-3.264247	1.086095)
83:	3647.74	43.345592	(2.961593	-5.237473	2.672719)

Таблица 22 – Кристаллические данные и уточнение структуры комплекса **30d**.

Идентификационный код	CCDC 2221326
Эмперическая формула	C ₃₂ H ₂₄ Br ₄ Cu ₂ N ₆ O ₂ S ₂
Молекулярная масса	1120.35
Температура плавления	295 К
Длина волны	1.54186 Å
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	P-1
Размеры элементарной ячейки	a = 11.2798(8) Å α = 99.265(6)°. b = 12.8610(10) Å β = 105.814(6)°. c = 14.4480(10) Å γ = 95.406(6)°.
Объем	1969.2(3) Å ³
Плотность (расчетная)	1.889 мг/м ³
Z	2
Коэффициент поглощения μ(CuKα)	8.652 мм ⁻¹
F(000)	1092
Тета-диапазон для сбора данных	От 3.241 до 60.851°.
Диапазоны индексов	-12<=h<=12, -14<=k<=14, -15<=l<=16
Собрано отражений	23815
Независимых отражений	23815 [R(int) = ?]
Полнота до тета = 60.851°	99.1 %
Метод уточнения	Метод наименьших квадратов с полной матрицей F ₂
Данные / ограничения / параметры	23815 / 0 / 437
Соответствие по F ₂	0.758
Итоговые R-индексы [I>2σ(I)]	R1 = 0.0769, wR2 = 0.1797
R-индексы (все данные)	R1 = 0.1906, wR2 = 0.2192
Самая большая разница. пик и лунка	1.081 and -1.058 e.Å ⁻³

Таблица 23 – Длины связей [Å] и углы [°] комплекса **30d**.

Br(1A)-Cu(1A)	2.348(4)	C(17A)-H(17A)	0.9700	C(16B)-H(16B)	0.9300
Br(2A)-Cu(1A)	2.338(4)	C(17A)-H(17B)	0.9700	C(17B)-H(17C)	0.9700
Cu(1A)-N(2A)	1.974(18)	Br(1)-Cu(1B)	2.365(4)	C(17B)-H(17D)	0.9700
Cu(1A)-N(3A)	2.022(18)	Br(2)-Cu(1B)	2.339(4)	C(30)-Cl(2)	1.55(4)
S(1A)-C(4A)	1.70(2)	Cu(1B)-N(2B)	1.977(17)	C(30)-Cl(1)	1.87(4)
S(1A)-C(17A)	1.814(19)	Cu(1B)-N(3B)	2.04(2)	C(30)-H(30A)	0.9700
O(1A)-C(2A)	1.25(2)	S(1B)-C(4B)	1.71(2)	C(30)-H(30B)	0.9700
N(1A)-C(4A)	1.36(2)	S(1B)-C(17B)	1.781(19)		
N(1A)-C(2A)	1.38(2)	O(1B)-C(2B)	1.20(3)	N(2A)-Cu(1A)-N(3A)	94.0(8)
N(1A)-C(11A)	1.46(2)	N(1B)-C(2B)	1.39(3)	N(2A)-Cu(1A)-Br(2A)	94.8(5)
N(2A)-C(4A)	1.31(2)	N(1B)-C(4B)	1.40(2)	N(3A)-Cu(1A)-Br(2A)	136.9(5)
N(2A)-C(3A)	1.39(2)	N(1B)-C(11B)	1.434(18)	N(2A)-Cu(1A)-Br(1A)	144.6(4)
N(3A)-C(10A)	1.35(3)	N(2B)-C(4B)	1.31(2)	N(3A)-Cu(1A)-Br(1A)	99.5(6)
N(3A)-C(6A)	1.38(2)	N(2B)-C(3B)	1.41(2)	Br(2A)-Cu(1A)-Br(1A)	97.18(15)

C(2A)-C(3A)	1.44(3)	N(3B)-C(10B)	1.34(3)	C(4A)-S(1A)-C(17A)	103.3(11)
Продолжение таблицы 23					
C(3A)-C(5A)	1.33(3)	N(3B)-C(6B)	1.35(3)	C(4A)-N(1A)-C(2A)	109.8(19)
C(5A)-C(6A)	1.42(3)	C(2B)-C(3B)	1.46(3)	C(4A)-N(1A)-C(11A)	130.0(17)
C(5A)-H(5A)	0.9300	C(3B)-C(5B)	1.34(2)	C(2A)-N(1A)-C(11A)	120.1(17)
C(6A)-C(7A)	1.39(3)	C(5B)-C(6B)	1.43(3)	C(4A)-N(2A)-C(3A)	106.8(17)
C(7A)-C(8A)	1.39(3)	C(5B)-H(5B)	0.9300	C(4A)-N(2A)-Cu(1A)	130.1(15)
C(7A)-H(7A)	0.9300	C(6B)-C(7B)	1.39(3)	C(3A)-N(2A)-Cu(1A)	116.5(14)
C(8A)-C(9A)	1.36(3)	C(7B)-C(8B)	1.42(3)	C(10A)-N(3A)-C(6A)	114(2)
C(8A)-H(8A)	0.9300	C(7B)-H(7B)	0.9300	C(10A)-N(3A)-Cu(1A)	122.0(18)
C(9A)-C(10A)	1.33(3)	C(8B)-C(9B)	1.37(4)	C(6A)-N(3A)-Cu(1A)	122.9(15)
C(9A)-H(9A)	0.9300	C(8B)-H(8B)	0.9300	O(1A)-C(2A)-N(1A)	125(2)
C(10A)-H(10A)	0.9300	C(9B)-C(10B)	1.38(3)	O(1A)-C(2A)-C(3A)	132(2)
C(11A)-C(12A)	1.3900	C(9B)-H(9B)	0.9300	N(1A)-C(2A)-C(3A)	103(2)
C(11A)-C(16A)	1.3900	C(10B)-H(10B)	0.9300	C(5A)-C(3A)-N(2A)	127(2)
C(12A)-C(13A)	1.3900	C(11B)-C(12B)	1.3900	C(5A)-C(3A)-C(2A)	124(2)
C(12A)-H(12A)	0.9300	C(11B)-C(16B)	1.3900	N(2A)-C(3A)-C(2A)	109.2(19)
C(13A)-C(14A)	1.3900	C(12B)-C(13B)	1.3900	N(2A)-C(4A)-N(1A)	111.1(17)
C(13A)-H(13A)	0.9300	C(12B)-H(12B)	0.9300	N(2A)-C(4A)-S(1A)	132.1(17)
C(14A)-C(15A)	1.3900	C(13B)-C(14B)	1.3900	N(1A)-C(4A)-S(1A)	116.6(18)
C(14A)-H(14A)	0.9300	C(13B)-H(13B)	0.9300	C(3A)-C(5A)-C(6A)	133(2)
C(15A)-C(16A)	1.3900	C(14B)-C(15B)	1.3900	C(3A)-C(5A)-H(5A)	113.7
C(15A)-H(15A)	0.9300	C(14B)-H(14B)	0.9300	C(6A)-C(5A)-H(5A)	113.7
C(16A)-H(16A)	0.9300	C(15B)-C(16B)	1.3900	N(3A)-C(6A)-C(7A)	122(2)
C(17A)-C(17B)	1.51(2)	C(15B)-H(15B)	0.9300	N(3A)-C(6A)-C(5A)	117(2)
C(7A)-C(6A)-C(5A)	120(2)	N(2B)-Cu(1B)-N(3B)	92.4(8)	C(8B)-C(9B)-C(10B)	116(3)
C(8A)-C(7A)-C(6A)	119(3)	N(2B)-Cu(1B)-Br(2)	95.9(5)	C(8B)-C(9B)-H(9B)	122.0
C(8A)-C(7A)-H(7A)	120.7	N(3B)-Cu(1B)-Br(2)	135.5(5)	C(10B)-C(9B)-H(9B)	122.0
C(6A)-C(7A)-H(7A)	120.7	N(2B)-Cu(1B)-Br(1)	141.4(5)	N(3B)-C(10B)-C(9B)	127(3)
C(9A)-C(8A)-C(7A)	119(3)	N(3B)-Cu(1B)-Br(1)	101.6(6)	N(3B)-C(10B)-H(10B)	116.5
C(9A)-C(8A)-H(8A)	120.6	Br(2)-Cu(1B)-Br(1)	98.51(17)	C(9B)-C(10B)-H(10B)	116.5
C(7A)-C(8A)-H(8A)	120.6	C(4B)-S(1B)-C(17B)	102.9(11)	C(12B)-C(11B)-C(16B)	120.0
C(10A)-C(9A)-C(8A)	119(3)	C(2B)-N(1B)-C(4B)	108.7(19)	C(12B)-C(11B)-N(1B)	121.8(12)
C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.3	C(2B)-N(1B)-C(11B)	121.6(19)	C(16B)-C(11B)-N(1B)	118.2(12)
C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.3	C(4B)-N(1B)-C(11B)	129.7(18)	C(11B)-C(12B)-C(13B)	120.0
C(9A)-C(10A)-N(3A)	127(3)	C(4B)-N(2B)-C(3B)	105.4(18)	C(11B)-C(12B)-H(12B)	120.0
C(9A)-C(10A)-H(10A)	116.7	C(4B)-N(2B)-Cu(1B)	130.6(15)	C(13B)-C(12B)-H(12B)	120.0
N(3A)-C(10A)-H(10A)	116.7	C(3B)-N(2B)-Cu(1B)	116.8(14)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	120.0
C(12A)-C(11A)-C(16A)	120.0	C(10B)-N(3B)-C(6B)	116(2)	C(14B)-C(13B)-H(13B)	120.0

C(12A)-C(11A)-N(1A) 120.6(14)	C(10B)-N(3B)-Cu(1B) 119.3(18)	C(12B)-C(13B)-H(13B) 120.0
Продолжение таблицы 23		
C(16A)-C(11A)-N(1A) 119.3(14)	C(6B)-N(3B)-Cu(1B) 123.9(16)	C(15B)-C(14B)-C(13B) 120.0
C(13A)-C(12A)-C(11A) 120.0	O(1B)-C(2B)-N(1B) 126(2)	C(15B)-C(14B)-H(14B) 120.0
C(13A)-C(12A)-H(12A) 120.0	O(1B)-C(2B)-C(3B) 132(3)	C(13B)-C(14B)-H(14B) 120.0
C(11A)-C(12A)-H(12A) 120.0	N(1B)-C(2B)-C(3B) 103(2)	C(14B)-C(15B)-C(16B) 120.0
C(14A)-C(13A)-C(12A) 120.0	C(5B)-C(3B)-N(2B) 126(2)	C(14B)-C(15B)-H(15B) 120.0
C(14A)-C(13A)-H(13A) 120.0	C(5B)-C(3B)-C(2B) 123(2)	C(16B)-C(15B)-H(15B) 120.0
C(12A)-C(13A)-H(13A) 120.0	N(2B)-C(3B)-C(2B) 110.4(19)	C(15B)-C(16B)-C(11B) 120.0
C(13A)-C(14A)-C(15A) 120.0	N(2B)-C(4B)-N(1B) 112.7(18)	C(15B)-C(16B)-H(16B) 120.0
C(13A)-C(14A)-H(14A) 120.0	N(2B)-C(4B)-S(1B) 130.3(18)	C(11B)-C(16B)-H(16B) 120.0
C(15A)-C(14A)-H(14A) 120.0	N(1B)-C(4B)-S(1B) 117.0(17)	C(17A)-C(17B)-S(1B) 113.9(14)
C(16A)-C(15A)-C(14A) 120.0	C(3B)-C(5B)-C(6B) 131(2)	C(17A)-C(17B)-H(17C) 108.8
C(16A)-C(15A)-H(15A) 120.0	C(3B)-C(5B)-H(5B) 114.5	S(1B)-C(17B)-H(17C) 108.8
C(14A)-C(15A)-H(15A) 120.0	C(6B)-C(5B)-H(5B) 114.5	C(17A)-C(17B)-H(17D) 108.8
C(15A)-C(16A)-C(11A) 120.0	N(3B)-C(6B)-C(7B) 123(2)	S(1B)-C(17B)-H(17D) 108.8
C(15A)-C(16A)-H(16A) 120.0	N(3B)-C(6B)-C(5B) 118(2)	H(17C)-C(17B)-H(17D) 107.7
C(11A)-C(16A)-H(16A) 120.0	C(7B)-C(6B)-C(5B) 118(2)	Cl(2)-C(30)-Cl(1) 111(2)
C(17B)-C(17A)-S(1A) 113.0(14)	C(6B)-C(7B)-C(8B) 118(3)	Cl(2)-C(30)-H(30A) 109.5
C(17B)-C(17A)-H(17A) 109.0	C(6B)-C(7B)-H(7B) 121.1	Cl(1)-C(30)-H(30A) 109.5
S(1A)-C(17A)-H(17A) 109.0	C(8B)-C(7B)-H(7B) 121.1	Cl(2)-C(30)-H(30B) 109.5
C(17B)-C(17A)-H(17B) 109.0	C(9B)-C(8B)-C(7B) 120(3)	Cl(1)-C(30)-H(30B) 109.5
S(1A)-C(17A)-H(17B) 109.0	C(9B)-C(8B)-H(8B) 119.9	H(30A)-C(30)-H(30B) 108.0
H(17A)-C(17A)-H(17B) 107.8	C(7B)-C(8B)-H(8B) 119.9	

Таблица 24 – Водородные связи комплекса **30d** [Å и °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(5A)-H(5A)...O(1A)#1	0.93	2.38	3.25(3)	155.7
C(7A)-H(7A)...O(1A)#1	0.93	2.53	3.34(3)	145.9
C(9A)-H(9A)...Br(2A)#2	0.93	3.15	3.80(3)	128.4
C(10A)-H(10A)...Br(1A)	0.93	2.71	3.37(3)	128.1
C(17A)-H(17A)...Br(1A)	0.97	2.98	3.85(2)	151.1
C(17A)-H(17A)...N(2A)	0.97	2.61	3.12(3)	113.0
C(5B)-H(5B)...O(1B)#3	0.93	2.36	3.29(3)	172.5
C(10B)-H(10B)...Br(1)	0.93	2.73	3.41(3)	130.7
C(10B)-H(10B)...Cl(2)#1	0.93	3.02	3.87(3)	152.0
C(12B)-H(12B)...Br(1A)	0.93	3.02	3.766(14)	138.6
C(16B)-H(16B)...Br(2A)#4	0.93	2.88	3.673(13)	143.5
C(17B)-H(17C)...Br(1)	0.97	2.88	3.80(2)	157.0
C(17B)-H(17D)...S(1A)#5	0.97	2.99	3.72(2)	133.1
C(30)-H(30B)...Br(1A)#2	0.97	3.11	3.70(4)	120.6

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов:
 #1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 -x+1,-y+2,-z+1 #3 -x,-y+2,-z+1 #4 x-1,y,z #5 -x,-y+1,-z

Заключение

Таким образом, можно заключить, что соединения на основе 5-пиридилметилентио(селено)гидантоина оказываются специфическими лигандами в реакциях комплексообразования и экзоциклический заместитель у атома азота N1 цикла, независимо от $\pm I$ и $\pm M$ -эффектов, не влияет на эту специфику. Аналогичные изменения претерпевают валентные углы и у второго атома Си в бикомплексных соединениях: плоская квадратная структура превращается в пирамидальную за счет чисто электростатических взаимодействий.

Выводы

1. Соединения на основе 5-пиридилметилентиогидантоина оказываются специфическими лигандами в реакциях комплексообразования и экзоциклический заместитель у атома азота цикла, независимо от $\pm I$ и $\pm M$ -эффектов, не влияет на эту специфику, а наличие тион-тиольной таутомерии приводит к образованию смесей из трех комплексов.

2. Частота валентных колебаний пиридиниевого цикла при 1580 см⁻¹ как расхождение экспериментально полученных нами частот по сравнению с ранее известными для пиридина может использоваться в качестве количественной характеристики изменения донорных свойств в синтезированных нами гидантоинах и может рассматриваться как интегральный параметр тиогидантоина, отражающий его влияние на пиридиниевый цикл.

3. Отрицательное электростатическое взаимодействие НЭП атомов брома и серы через пространство (между этими атомами нет других, блокирующих это взаимодействие атомов или центров электроннои плотности) приводит к существенному изменению валентных углов соответствующих атомов меди и углерода, выражающееся в изменении квадратной (плоской) координации атома меди на тетраэдрическую;

4. В ИК-спектрах наблюдаются колебания, практически точно совпадающие по частоте (704 +/- 2 см⁻¹). Эти частоты соответствуют деформационным колебаниям С-Н-связей относительно плоскости пиридинового кольца в приведенных молекулах тиогидантоинов, никотинамида и пиридина; они могут служить репером при идентификации пиридинового цикла в многочисленных производных 2-метилениридилтиогидантоинов.

5. Наиболее токсичным оказалось соединение 45, для которого величина CC_{50} почти на порядок превышает цитотоксичность контрольных соединений, а также

соединения 41 и 46 с изопропилиденовым заместителем в положении 5 имидазолонового цикла.

Перспективы развития работ

Полученные данные по цитоактивности ряда полученных соединений открывают широкие возможности расширения панелей мишеней для более детальной оценки цитотоксического потенциала как синтезированных соединений, так и новых производных тиогидантоинов. Можно полагать перспективным проведение дополнительных исследований механизма действия, например, изучение связывания комплексов с БСА, их способности к интеркалированию ДНК и ингибированию протеосом и т.д.

Полученные данные о электронной лабильности тиогидантоинового цикла под влиянием отдельных заместителей представляют определенный интерес в расширении круга исследований, направленных на выявление приоритетности электронной структуры молекул над геометрической и в других рядах органических соединений.

Список литературы

1. Церковникова Н.А. Синтез и исследование фармакологической активности новых ингибиторов фактора Ха: дис, кандидат хим. наук: 1.4.16. – Институт физиологически активных веществ РАН, Москва, 2021 – 225 с.
2. Неудачина Л.К. Физико-химические основы применения координационных соединений Неудачина Л.К. Лакиза Н.В. Издательство Уральского университета, Екатеринбург, 2014 – 120 с.
3. Perumana S. Perspectives in Cancer Prevention-translational / S. Perumana, V. Oommen, M.R. Pillai // *Cancer Research*. - Springer India. - 2013. P. 168.
4. Majouga A.G. Mixed Valence Copper (I,II) Binuclear Complexes with Unexpected Structure: Synthesis, Biological Properties and Anticancer Activity / Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A.V., Azhibek D.M., Krasnovskaya O.O., Gerasimov V.M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Leonid A., Mikhina L.V., Tretyakova A.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Kabanov A.V., Dontsova O.A. // *J. of Med. Chem.* – V. 57. – 2014. P. 6252-6258.
5. Gasser G. Organometallic anticancer compounds / Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. // *J. Med. Chem.* – V. 54. - 2011. P. 3–25.
6. Gordon M. Review of platinum anticancer compounds / Gordon M., Hollander S. // *J. Med.* - V.24. - 1993 - P. 209.
7. Lippert B. Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug - John Wiley & Sons -1999.
8. Hartmann T. Toxicity of Platinum Compounds / Hartmann T. Lipp H.-P. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. V. 4. - N. 6. – 2003. - P. 889-901.
9. van Zutphen S. Targeting platinum anti-tumour drugs: Overview of strategies employed to reduce systemic toxicity / van Zutphen S., Reedijk J. // *Coord. Chem. Rev.* – V.249 - 2005. - P. 2845–2853.
10. Santini C. Advances in copper complexes as anticancer agents / C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzan // *Chem. Rev.* - V. 114 . – 2013. – P. 815–862.
11. Liu W. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs / W. Liu, R. Gust // *Chem. Soc. Rev.* – V.42. – 2013. P. 755–773.
12. Tisato F. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies / F. Tisato, C. Marzano, M. Porchia, M. Pellei, C. Santini // *Med. Res. Rev.* – V.30 – 2010. – P.708–749.
13. Paranjpe A. Disulfiram is a direct and potent inhibitor of human O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) in brain tumor cells and mouse brain and markedly increases the alkylating DNA damage / A. Paranjpe, R. Zhang, F. Ali-Osman, G.C. Bobustuc, K.S. Srivenugopal // *Carcinogenesis*. - V.35. -2014. – P. 692–702.
14. Freestone D. Copper and lactational hormones influence the CTR1 copper transporter in PMC42-LA mammary epithelial cell culture models / D. Freestone, M.A. Cater, M.L. Ackland, D. Paterson, D.L. Howard, M.D. de Jonge, A. Michalczyk // *J. Nutr. Biochem.* - V. 25. -2014. - P. 377–387.
15. Tishchenko K. Copper-containing enzymes: Site types and low-molecular-weight model compounds / K. Tishchenko, E. Beloglazkina, A. Mazhuga, N. Zyk // *Rev. J. Chem.* – V.6. -2016. – P.49–82.
16. Marzano C. Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry / C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato, C. Santini // *Anti-cancer Agents*. V.9. - 2009- P. 185–211.
17. Santini C. Advanced in copper complexes as anticancer agents / C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114 – P. 815–862.

18. Mejia C. Casiopeinas IIgly and IIIia induce apoptosis in meduloblastoma cells / C. Mejia, L. Ruiz-Azuara // *Pathol. Oncol. Res.* – 2008. – V. 14. – P. 467–472.
19. Hernández-Esquivel L. Cardiotoxicity of copper-based antineoplastic drugs casiopeinas is related to inhibition of energy metabolism / L. Hernández-Esquivel, A. Marín-Hernández, N. Pavón, K. Carvajal, R. Moreno-Sánchez // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2006. – V. 212. – P. 79–88.
20. Carvallo-Chaigneau F. Casiopeina III-ia induces apoptosis in HCT-15 cells in vitro through caspase-dependent mechanisms and has antitumor effect in vivo / F. Carvallo-Chaigneau, C. Trejo-Solís, C. Gómez-Ruiz, E. Rodríguez-Aguilera, L. Macías-Rosales, E. Cortés-Barberena, C. Cedillo-Peláez, I. Gracia-Mora, L. Ruiz-Azuara, V. Madrid-Marina, F. Constantino-Casas // *Biometals.* – 2008. – V. 21. – P. 17–28.
21. Rivero-Müller. Mixed chelate copper complex, Casiopeina IIgly, binds and degrades nucleic acids a mechanism of cytotoxicity / Rivero-Müller, A. De Vizcaya-Ruiz, N. Plant, L. Ruiz, M. Dobrota // *Chem. Biol. Interact.* – 2007. – V. 165. – P.189–199.
22. Rodríguez-Mercado J.J. In vitro DNA damage by Casiopeina II-gly in human blood cells / J.J. Rodríguez-Mercado, D. Florín-Ramírez, L. Álvarez-Barrera, M.A. Altamirano-Lozano // *Drug Chem. Toxicol.* – 2016. – P. 1–7.
23. Marín-Hernández A. Casiopeina II-gly and bromo-pyruvate inhibition of tumor hexokinase, glycolysis, and oxidative phosphorylation / A. Marín-Hernández, J.C. Gallardo-Pérez, S.Y. López-Ramírez, J.D. García-García, J.S. Rodríguez-Zavala, L. Ruiz-Ramírez, I. Gracia-Mora, A. Zentella-Dehesa, M. Sosa-Garrocho, M. Macías-Silva // *Arch. Toxicol.* – 2012. V. 86. – P.753–766.
24. Bravo-Gómez M.E. DNA-binding mode of antitumoral copper compounds (Casiopeinas) and análisis of its biological meaning / M.E. Bravo-Gómez, C. Campero-Peredo, D. García-Conde, M.J. Mosqueira-Santillán, J. Serment-Guerrero, L. Ruiz-Azuara // *Polyhedron.* – 2015. – V. 102. – P. 530–538.
25. Galindo-Murillo R. Intercalation processes of copper complexes in DNA / R. Galindo-Murillo, J.C. García-Ramos, L. Ruiz-Azuara, T.E. Cheatham, F. Cortés-Guzmán // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – V. 43. – P. 5364-5376.
26. Silva-Platas C. Antineoplastic copper coordinated complexes (Casiopeinas) uncouple oxidative phosphorylation and induce mitochondrial permeability transition in cardiac mitochondria and cardiomyocytes / C. Silva-Platas, C.E. Guerrero-Beltrán, M. Carrancá, E.C. Castillo, J. Bernal-Ramírez, Y. Oropeza-Almazán, L.N. González, R. Rojo, L.E. Martínez, J. Valiente-Banuet, L. Ruiz-Azuara, M.E. Bravo-Gómez, N. García, K. Carvajal, G. García-Rivas // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2016. – V. 48. – P. 43–54.
27. Marín-Hernández A. / Toxic effects of copper-based antineoplastic drugs (Casiopeinas) on mitochondrial functions / A. Marín-Hernández, I. Gracia-Mora, L. Ruiz-Ramírez, R. Moreno-Sánchez // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. V. 65. – P.1979–1989.
28. Silvânia M. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoinas / M. Silvânia, J. Silva, M. Zaldini Hernandes, M. Alves de Lima, S. Galdino, I. Pitta // *Quim. Nova.* – 2008. – V. 31. – № 3. – P. 614-622.
29. Krause, T. Dantrolene - A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments / Krause, T., Gerbershagen, M. U., Fiege, M., Weißhorn, R., & Wappler, F. // *Anaesthesia.* – 2004. – V. 59. – №4. – P. 364–373.
30. McEvoy, GK. AHFS drug information 2004 // *American Society of Health-System Pharmacists.* – 2004. – P. 2117–2120.
31. Abdullah SAH. Synthesis, characterization, and enzyme activity of Co (II), Ni (II), Cu (II), Pd (II), Pt (IV) and Cd (II) complexes with 2-thioxoimidazolidin-4-one derivative / SAH Abdullah, R. Hassani, AJK Atia, AA. Hussein // *Acta Chim. Pharm. Indica.* – 2016. – V. 6. – №3. – P. 80-91.

32. Ghorbanifaraz M. Initio Investigation of Physicochemical, Thermodynamical and Spectroscopic Characteristics of Hydantoin Structures / M. Ghorbanifaraz and A. Jafari // *Int. J. Innov. Res. Sci. Engg. Tech.* V.4. - №1. - 2015.
33. Delgado G. E. Synthesis, Crystal and Supramolecular Structure of *rac*-N-acetyl-2-thiohydantoin-asparagine / G. E. Delgado, K. N. Varela, R. V. Araque, J. A. Rodríguez, A. J. Mora and L. E. Seijas, // *Avances en Química.* - 2014. - V. 9. №1. - P. 3-6
34. Vengurlekar S. A Study on the Biological Activity of 2-thioxiimidazolidin-4-ones / S. Vengurlekar, R. Sharma and P. Trivedi // *Let. Drug. Des. Disc.* – 2012. - V.9. - P. 549-555.
35. Al-Obaid A. A. 5-Substituted-2-thiohydantoin Analogs as a Novel Class of Antitumor Agent / A. A. Al-Obaid, H. I. El-Subbagh, A. I. Khodair and M. M. El-Mazar // *Anti-Cancer Drugs.* – 1996. - V.7. – P. 873-880.
36. Guerra A. S. Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of Indole-Imidazolidine Derivatives / A. S. Guerra, D. J. Malta, L. P. Laranjeira, M. B. Maia, N. C. Colaço, C. Mdo, S. L. Galdino, Pitta, Ida, R. and T. Gonçalves-Silva // *Int. Immunopharmacol.* – 2011. V. 11. – P.1816-1822.
37. Jamal A. N. Synthesis of Some 2-Thioxoimidazolidin-4-one Derivatives and its Antimicrobial Activity / A. N. Jamal, A. Idhayadhulla, K. Surendra and J. Selvin // *E-J. Chem.* – 2010. - V. 7. - P.1320-1325.
38. A. J. A. Nasser, A. I. Adhulla, R. S. Kumar and J. Selvin, Synthesis of Some 2-Thioxoimidazolidin-4-one Derivatives and its Antimicrobial Activity // *E-J. Chem.* – 2010 - V.7. – P.1320-1325.
39. Puszynska-Tuszkano M. HSAB Principle and Nickel(II) Ion Reactivity Towards 1-Methylhydantoin / M. Puszynska-Tuszkano, M. Daszkiewicz, G. Maciejewska, Z. Staszak, J. Wietrzyk, B. Filip and M. Cieslak-Golonka // *Polyhedron.* – 2011. V. 30. – P. 2016-2025.
40. Shipra B. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some New 2-thioxoimidazolidin-4-one Derivatives / B. Shipra, C. Sumitra, P. Hemali and R. Paras // *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* – 2015. V. 5. - P. 196-202.
41. Beloglazkina E.K. Conversion of 2-thiohydantoins and their derivatives to the corresponding hydantoins in the processes of complexation reactions with copper(II) chloride dehydrate / E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, A.V. Mironov, A. V. Yudina, O. Yu. Kuznetsova, N. V. Zyk. // *Polyhedron.* – 2014. - V.76. - P. 45-50.
42. Carreaux, F. U.S. Patent 8 563 588 B2 // *Chem. Abstr.* – 2013. - V. 22.
43. Katritzky A.R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* // Pergamon. – 1984. – V. 5. – P. 370.
44. Casas J. Coordination compounds of dimethylthallium (III) with 5-(2-pyridinylmethylene)rhodamine or 5-(2-pyridinylmethylene)-2-thiohydantoin an unusual case of desmotropic isomerism / J. Casas, E. Castellano, A. Macfas, N. Playa, A. Sanchez, J. Sordo, and J. Zukerman-Schpector // *Inorg. Chim. Acta.* – 1995. – V. 238. – P.129.
45. Kovalchukova O. V. An unusual coordination of a 4-azopyrazol-5-one heterocyclic derivative with metals, synthesis, X-RAY studies, spectroscopic characteristics and theoretical modeling / O.V. Kovalchukova, P. V. Dorovatovskii, Y. V. Zubavichus, K. V. Bozhenko, A. N. Utenyshev, R. Alabada, O. V. Volyansky, V. N. Khrustalev // *Inorganica Chimica Acta.* – 2017. – V. 466. – P. 266–273.
46. Thanusu, J. Synthesis, spectral analysis and in vitro microbiological evaluation of 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperin-4-ylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-ones as a new class of antibacterial and antifungal agents / Thanusu, J.; Kanagarajan, V.; Gopalakrishnan, M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. V. 20. - N2. – P. 713–717.
47. Rehab Abdul Mahdi Al-Hassani. Synthesis, Structural, Antimicrobial activities and Theoretical Studies of Some New Trivalent Metal Complexes with Thiocarbamide Derivative // *International Journal of ChemTech Research.* – 2016. - V.9 - N.05. – P.723-737.

48. Beloglazkina E. K. Synthesis and electrochemistry of (5Z,5'Z)-2,2'-(alkane- $\alpha\omega$ -diyl)disulfanyldiyl)-bis(5-(2-pyridylmethylene)-3, 5-dihydro-4H-imidazol-4-one) complexes with cobalt (II) chloride / E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, I. V. Yudin, N. V. Zyk, A. A. Moiseeva, K. P. // *Butin Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2005. – V. 54. – N. 9. – P.2163–2168.
49. Smit B. Synthesis, characterization and cytotoxicity of palladium (II) complex of 3-[(2-hydroxy-benzylidene)-amino]-2-thioxo-imidazolidin-4-one / B. Smit, R. Z. Pavlovic, A. R. Jevic-Mihailovic, A. Dosen, M. G. Curcid, D. S. Seklic, M. N. Zivanovic // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2013. V. 78. - №2. – P. 217–227.
50. Xiong, Y. Photoswitchable spiropyran dyads for biological imaging / Xiong, Y., Rivera-Fuentes, P., Sezgin, E., Jentsch, A. V. Eggeling, C., Anderson, H. L. // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – P.3666–3669.
51. Moustafa, M. E. Photoswitchable organoplatinum (IV) complexes / Moustafa, M. E.; McCready, M. S.; Puddephatt, R. // *J. Organometallics*. – 2013. – V. 32. – N. 9. – P. 2552–2557.
52. Kaiser, M. Azobenzene-functionalized N-heterocyclic carbenes as photochromic ligands in silver (I) and gold (I) complexes / Kaiser, M., Leitner, S. P., Hirtenlehner, C., List, M., Gerisch, A., Monkowius U. // *Dalton Trans.* – 2013. – V. 42. – P. 14749–14756.
53. Schütt, C. Design and synthesis of photodissociable ligands based on azoimidazoles for light-driven coordination-induced spin state switching in homogeneous solution / Schütt, C.; Heitmann, G.; Wendler, T.; Krahwinkel, B.; Herges, R. // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P.1206–1215.
54. Weston, C. E. Arylazopyrazoles: Azoheteroarene Photoswitches Offering Quantitative Isomerization and Long Thermal Half-Lives / Weston, C. E.; Richardson, R. D.; Hayock, P. R.; White, A. J., Fuchter, M. J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – P. 11878–11881.
55. Kashiwame Y. Synthesis, structure and proton-transfer reactions of Brensted acidic pyridylpyrazole complexes of ruthenium / Kashiwame, Y.; Watanabe, M.; Araki, K.; Kuwata, S.; Ikariya // *T. Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2011. - V.84. - P. 251–258.
56. DePasquale, J. Variations on an NHC theme which features enhance catalytic transfer hydrogenation with ruthenium complexes? / DePasquale, J.; Kumar, M.; Zeller, M.; Papish, E. T. // *Organometallics*. – 2013. – V. 32. – P. 966–979.
57. Ghebreyessus, K. Ruthenium (II)-Arene Complexes with Naphthalimide-Tagged N,O-and N, N-Chelating Ligands: Synthesis and Biological Evaluation / Ghebreyessus, K.; Peralta, A.; Katdare, M.; Prabhakaran, K.; Paranawithana, S. // *Inorg. Chim. Acta.* - 2015. – V. 434. – P. 239–251.
58. Bergamo, A. Ruthenium anticancer compounds myths and realities of the emerging metal-based drugs / Bergamo, A.; Sava, G. // *Dalton Trans.* – 2011. – V. 40. – P. 7817–7823.
59. Sangilipandi, S. Synthesis, structure, antibacterial studies and DFT calculations of arene ruthenium, Cp*Rh, Cp*Ir and tricarbonylrhenium metal complexes containing 2-chloro-3-(3-(2-pyridyl)-pyrazolyl)-quinoxaline ligand / Sangilipandi, S.; Sutradhar, D.; Bhattacharjee, K.; Kaminsky, W.; Joshi, S. R.; Chandra, A. K.; Rao, K. M. // *Inorg. Chim. Acta.* – 2016. – V. 441. – P. 95–108.
60. Telleria, A. Azobenzene-based ruthenium (II) catalysts for light-controlled hydrogen generation / Telleria, A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Freixa, Z. // *Dalton Trans.* – 2017. - V. 46. - P. 3569–3578.
61. Ghebreyessus K. Photoswitchable arylazopyrazole-based ruthenium (II) arene complexes / K. Ghebreyessus, S. M. Cooper // *J. Organometallics*. – 2017. – V. 36. - №17. – P. 3360-3370.

62. Ang, W. H. Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action / Ang, W. H.; Casini, A.; Sava, G.; Dyson, P. // *J. J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – P. 989–998.
63. Cvek B. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells // *Br. J. Cancer.* – 2013. – V.108. – P.993.
64. Beeton M. L. The antimicrobial and antibiofilm activities of copper (II) complexes / Beeton M. L.; Aldrich-Wright J. R.; Bolhuis A. // *J. Inorg. Biochem.* - 2014. - V. 140. - P. 167-172.
65. Shah S. 8- Hydroxyquinolines are boosting agents of copper-related toxicity in *Mycobacterium tuberculosis* / Shah S.; Dalecki A. G.; Malalasekera A. P.; Crawford C. L.; Michalek S. M.; Kutsch O.; Sun J.; Bossmann S. H.; Wolschendorf F. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – V. 60. - №10. – P. 5765-5776.
66. Gokhale N. H. Synthesis and characterization of copper (II) complexes of pyridine-2- carboxamidrazones as potent antimalarial agents / Gokhale N. H.; Padhye S. B.; Billington D. C.; Rathbone D. L.; Croft S. L.; Kendrick H. D.; Anson C. E.; Powell A. K. // *Inorg. Chim. Acta.* – 2003. – V. 349. – P. 23-29.
67. Shoair A. F. Synthesis, characterization, DNA binding and antitumor activities of Cu (II) complexes / Shoair A. F.; El-Bindary A. A.; El-Ghamaz N. A.; Rezk G. N. // *J. Mol. Liq.* – 2018. - V. 269. - P. 619-638.
68. Hussain A. Copper (II) complexes as potential anticancer and nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies / Hussain A.; Al Ajmi M. F.; Rehman Md. T.; Amir S.; Husain F. M.; Alsalmeh A.; Siddiqui M. A.; AlKhedhairi A. A.; Khan R. A. // *Sci. Rep.* – 2019. - V. 9. – P. 5237.
69. Bonnitche P. D. Nitroimidazole conjugates of bis (thiosemicarbazonato) ^{64}Cu (II) – Potential combination agents for the PET imaging of hypoxia / Bonnitche P. D.; Bayly S. R.; Theobald M. B. M.; Betts H. M.; Lewis J. S.; Dilworth J. R. // *J. Inorg. Biochem.* – 2010. – V.104. - P. 126–135.
70. Lim S. C. A copper radiopharmaceutical for diagnostic imaging of Alzheimer's disease: a bis(thiosemicarbazonato)copper(II) complex that binds to amyloid- β plaques / Lim S. C.; Paterson B. M.; Fodero-Tavoletti M. T.; O'Keefe G. J.; Cappai R.; Barnham K. J.; Villemagne V. L.; Donnelly P. S. // *Chem. Commun.* – 2010. - V. 46. - P.5437–5439.
71. Hickey J. L. Diagnostic imaging agents for Alzheimer's disease: copper radiopharmaceuticals that target A β plaques / Hickey J. L.; Lim S. C.; Hayne D. J.; Paterson B. M.; White J. M.; Villemagne V. L.; Roselt P.; Binns D.; Cullinane C.; Jeffery C. M.; Price R. I.; Barnham K. J.; Donnelly P. S. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. V. 135. - P. 16120–16132.
72. McInnes L. E. Potential diagnostic imaging of Alzheimer's disease with copper-64 complexes that bind to amyloid- β plaques / McInnes L. E.; Noor A.; Kysenius K.; Cullinane C.; Roselt P.; McLean C. A.; Chiu F. C. K.; Powell A. K.; Crouch P. J.; White J. M.; Donnelly P. S. // *Inorg. Chem.* - 2019. - V. 58. - № 5.- P. 3382–3395.
73. Krasnovskaya O. O Copper coordination compounds as biologically active agents / Krasnovskaya O. O; Naumov A. E.; Guk D. A.; Gorelkin P. V.; Erofeev A. S.; Beloglazkina E. K.; Majouga A. G. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. - V. 21. №11. - P.3965.
74. Carcelli M. In vitro and in vivo anticancer activity of tridentate thiosemicarbazone copper complexes: Unravelling an unexplored pharmacological target / Carcelli M.; Tegoni M.; Bartoli J.; Marzano C; Pelosi G.; Salvalaio M. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. - V. 194. - P.112266-112281.
75. U.S. National Library of Medicine. <https://Clinicaltrials.gov> (Identifier: NCT03323346).
76. U.S. National Library of Medicine. <https://ClinicalTrials.gov> (Identifier: NCT03950830).

77. U.S. National Library of Medicine. <https://ClinicalTrials.gov> (Identifier: NCT04265274).
78. Zhang R. Improving cellular uptake of therapeutic entities through interaction with components of cell membrane / Zhang R.; Qin X.; Kong F.; Chen P.; Pan G. // *Drug Deliv.* – 2019. V. 26. - №1. - P. 328–342.
79. Haas K. L. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology / Haas K. L.; Franz K. J. // *Chem. Rev.* – 2009. - V. 109. №10. - P. 4921–4960.
80. Pellei M. Syntheses and biological studies of nitroimidazole conjugated heteroscorpionate ligands and related Cu(I) and Cu (II) complexes / Pellei M.; Gandin V.; Cimarelli C.; Quaglia W.; Mosca N.; Bagnarelli L.; Marzano C.; Santini C. // *J. Inorg. Biochem.* – 2018. - V. 187. - P. 33- 40.
81. Khan S. I. Heteroleptic copper(I) halides with triphenylphosphine and acetylthiourea: synthesis, characterization and biological studies (experimental and molecular docking) / Khan S. I.; Ahmad S.; Altaf A. A.; Rauf M. K.; Badshah A.; Azam S. S.; Tahir M. N. // *New J. Chem.* – 2019. - V. 43. - P. 19318-19330.
82. Trachootham D. Redox regulation of cell survival / Trachootham D.; Lu W.; Ogasawara M. A.; Nilsa R. D.; Huang P. // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. - V. 10. - №8. - P. 1343- 1374.
83. Ambundo E. A. Influence of coordination geometry upon copper (II/I) redox potentials. physical parameters for twelve copper tripodal ligand complexes / Ambundo E. A.; Deydier M.-V.; Grall A. J.; Aguera-Vega N.; Dressel L. T.; Cooper T. H.; Heeg M. J.; Ochrymowycz L. A. // *Inorg. Chem.* – 1999. - V. 38. - №19. - P. 4233-4242.
84. Krasnovskaya O. Novel copper-containing cytotoxic agents based on 2-thioxoimidazolones / O. Krasnovskaya, D. A. Guk, A. Naumov, V. N. Nikitina, A. Semkina, K. Yu. Vlasova, V. Pokrovsky, O. O. Ryabaya, S. Karshieva, D. A. Skvortsov, I. Zhirkina, R. R. Shafikov, P. Gorelkin, A. Vaneev, A. Erofeev, D. Mazur, V. A. Tafenko, V. I. Pergushov, M. Melnikov, M. A. Soldatov, V. V. Shapovalov, A. V. Soldatov, R. Akasov, V. Gerasimov, D.A. Sakharov, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2020. V. 63. - №21. - P.13031 - 13063.
85. Majouga A. G. Mixed valence copper(I,II) binuclear complexes with unexpected structure: synthesis, biological properties and anticancer activity / Majouga A. G.; Zvereva M. I.; Rubtsova M. P.; Skvortsov D. A.; Mironov A. V.; Azhibek D. M.; Krasnovskaya O. O.; Gerasimov V. M.; Udina A. V.; Vorozhtsov N. I.; Beloglazkina E. K.; Agron L.; Mikhina L. V.; Tretyakova A. V.; Zyk N. V.; Zefirov N. S.; Kabanov A. V.; Dontsova O. A. // *J. Med. Chem.* – 2014. - V. 57. - №14. - P.6252-6258.
86. Гук Д.А. Медьсодержащие производные тиогидантоинов и их конъюгаты с редокс-активными группировками: дис, кандидат хим. наук: 02.00.-03. – МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 2021 – 245 с.
87. Rice L.B. The clinical consequences of antimicrobial resistance // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2012. – V. 12. – P. 476-481.
88. Turan-Zitouni G. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetylamino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, A. €Ozdemir, Z.A. Kaplancikli, M.T. Yildiz, // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – V.39. – P. 267-272.
89. Neelakantan M.A. Spectral, XRD, SEM and biological activities of transition metal complexes of polydentate ligands containing thiazole moiety / M.A. Neelakantan, S.S. Marriappan, J. Dharmaraja, T. Jeyakumar, K. Muthukumaran // *Spectrochim. Acta A.* – 2008. – V. 71. – P. 628-635.
90. Vicini P. Synthesis and biological evaluation of benzo[d]isithiazole and thiazole Schiff bases / P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, B. Busonera, G. Poni, C.A. Cabras, P. La Colla // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. - V.11.- P. 4785-4789.

91. Huang S.-T. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles / S.-T. Huang, I.-J. Hsei, C. Chen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V.14. – P. 6106-6119.
92. Lion C.J. Antitumour properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones / C.J. Lion, C.S. Matthews, G. Wells, T.D. Bradshaw, M.F.G. Stevens, A.D. Westwell // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P.5005-5008.
93. Siddiqui N. A convenient synthesis of ethyl 1-amino-3-(substituted phenyl)-2-cyano-3-H-benzo[4,5]thiazolo-[3,2-a]pyridine-4-carboxylate derivatives and some of their reactions / N. Siddiqui, S.N. Pandeya, S.A. Khau, J. Stables, A. Rana, M. Alam, M.D.F. Arshad, M.A. Bhat // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 17. – P. 255-259.
94. El-Gamel N. E.A. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT calculations and biological evaluation of benzothiazole derivative bearing Mn(II) and Ni(II) metal ions / N. E.A. El-Gamel, K. A. Ali // *Journal of Molecular Structure.* – 2017. – V. 1147. – P. 167-176.
95. El-Gamel N. E.A. Design and synthesis of novel complexes containing N-phenyl-1H-pyrazole moiety: Ni complex as potential antifungal and antiproliferative compound / N.E.A. El-Gamel, T.A. Farghaly // *Spectrochim. Acta A.* – 2013. – V. 115. – P. 469-475.
96. El-Gamel N. E.A. Thermal studies, structural characterization and antimicrobial evaluation of coordinated metal complexes containing salen moiety // *Monatsh. Chem.* – 2013. – V. 144. – P. 1627-1634.
97. El-Gamel N. E.A. / Coordination behaviour and biopotency of metal NN salen complexes // *RSC Adv.* – 2012. – V. 2. – P.5870-5876.
98. Zhang Q. Antitumor selectivity of a novel Tubulin and HSP90 dual-targeting inhibitor in non-small cell lung cancer models / Q. Zhang, S. Zhai, L. Li, X. Li, H. Zhou, A. Liu, G. Su, Q. Mu, Y. Du, B. Yan // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. - V. 86 - P. 351-360.
99. Tsyalkovsky V.M. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(R1-benzyl)-2-(R2-benzylidenehydrazono)-3-(2-furylmethyl)Thiazolidin-4-ones / V.M. Tsyalkovsky, R.V. Kutsyk, V.S. Matiychuk, N.D. Obushak, T.I. Klyufnskaya // *Pharm. Chem. J.* - 2005. - V.39 - P. 245-247.
100. Omar K. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs / K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Sokovi // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V.18. - P. 426-432.
101. Pánico A.M. Heteroarylimino-4-thiazolidinones as inhibitors of cartilage degradation / A.M. Panico, P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, V. Cardile, L. Crascì, R. Messina, S. Ronsisvallea // *Bioorg. Chem.* – 2011. V. 39. – P.48-52.
102. Crascì L. 2-Benzisothiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones as protective agents against cartilage destruction / L. Crascì, P. Vicini, M. Incerti, V. Cardile, S. Avondo, A. Pánico // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. V. 23 P. 1551-1556.
103. Lv P.C. Design, synthesis and biological evaluation of thiazolidinone derivatives as potential EGFR and HER-2 kinase inhibitors / P.C. Lv, C.F. Zhou, J. Chen, P.G. Liu, K.R. Wang, W.J. Mao, H.Q. Li, Y. Yang, J. Xiong, H.L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. P. 314-319.
104. Mohammadi A. A selective and sensitive optical probe featuring with a bioactive thiazolidinone ring for detection of CN and AcO / A. Mohammadi, R. Sahragard, M. Rassa // *J. Photochem. Photobiol. Chem.* – 2017. - V. 344. P.114-120.
105. Gautam D. Synthesis, X-ray, DFT and photophysical properties of some new ferrocenyl hydrazono thiazolidin-4-ones and their derivatives / D. Gautam, R.P. Chaudhary // *Spectrochim. Acta.* – 2015. - V. 143. - P. 256-264.
106. Smokal V. Nonlinear optical properties of thiazolidinone derivatives / V. Smokal, B. Derkowska, R. Czaplicki, O. Krupka, A. Kolendo, B. Sahraoui // *Opt. Mater.* – 2009. V.31. - P.554-557.
107. Fedorchuk A.A. Unexpected complexation of allylpseudothiohydantoin hydrochlorides towards CuX (X j Cl, NO₃, ClO₄, BF₄, 1/2SiF₆). The first known examples of

joint CuI(Cl,ClO₄) and CuI(Cl,BF₄) p-complexes / A.A. Fedorchuk, V.V. Kinzhybalov, Yu I. Slyvka, E.A. Goreshnik, T.J. Bednarchuk, T. Lis, M.G. Mys'kiv, // *J. Coord. Chem.* – 2017. - V. 70. - P. 871-884.

108. Iakovidis I. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach / I. Iakovidis, I. Delimaris, S.M. Piperakis // *Mol. Biol. Inter.* – 2011. - P.594529-594542.

109. El-Boraey H.A. Coordination behavior of tetraaza [N₄] ligand towards Co(II), Ni(II), Cu(II), Cu(I) and Pd(II) complexes: synthesis, spectroscopic characterization and anticancer activity // *Spectrochim. Acta.* – 2012. - V.97. - P.255-262.

110. Brewer G.J. Copper in Wilson's and Alzheimer's Diseases, Copperlowering Therapy in Cancer and Other Diseases, and Copper Deficiency, Molecular, Genetic, and Nutritional // *Aspects of Major and Trace Minerals.* - 2017. - P. 115-129.

111. Brewer G.J. Copper lowering therapy with tetrathiomolybdate as an antiangiogenic strategy in cancer // *Curr. Cancer Drug Targets.* – 2005. - V.5. - P.95-202.

112. Fedorchuk A.A. Crystal structure and NLO properties of the novel tetranuclear copper (I) chloride π -complex with 3-allyl-2-(allylimino)-1,3-thiazolidin-4-one / A.A. Fedorchuk, Yu.I. Slyvka, E.A. Goreshnik, I.V. Kityk, P. Czaja, M.G. Mys'kiv // *Journal of Molecular Structure.* – 2018. – V. 1171. – P.644-649.

113. Drew S. C. Probing the quaternary structure of metal-bridged peptide oligomers // *J. Inorg. Biochem.* – 2016. – V. 158.

114. Z'ilic' D. Crystal structures and magnetic properties of a set of dihalobridged oxalamidato copper (II) dimers / D. Z'ilic', B. Rakvin, D. Milic', D. Pajic', I. Dilovic', M. Camettid, Z. Dz'olic' // *Dalton Trans.* – 2014. – V. 43. – P.11877.

115. Yraola F. [$\{Cu(pz^{Ph})(Opo)\}_2(\mu-Cl)_2$] A new dinuclear copper (II) complex with a chloride bridge and mixed blocking ligands / F. Yraola, F. Albericio, M. Corbella, M. Royo // *Inorg. Chim. Acta.* – 2008. –V. 361. –P. 2455-2461.

116. Gungor E. Chiral one-dimensional hydrogen bonded, antiferromagnetic chloro-bridged dinuclear copper(II) complex with tridentate Schiff base ligand / E. Gungor, H. Kara // *Inorg. Chim. Acta.* – 2012. – V. 384. – P. 137-142.

117. Skorda K. Copper (II) chloride/1-methylbenzotriazole chemistry: influence of various synthetic parameters on the product identity, structural and magnetic characterization, and quantum-chemical studies / K. Skorda, T. C. Stamatatos, A. P. Vafiadis, A. T. Lithoxidou, A. Terzis, S. P. Perlepes, J. Mrozinski, C. P. Raptopoulou, J. C. Plakatouras, E. G. Bakalbassis // *Inorg. Chim. Acta.* – 2005. – V. 358. – P. 565-582.

118. Thakurta S. Ferromagnetic exchange coupling in a new bis(μ -chloro)-bridged copper(II) schiff base complex Synthesis, structure, magnetism, structure, magnetic properties and catalytic oxidation of cycloalkanes / S. Thakurta, P. Roy, G. Rosair, C. J. Gómez-García, E. Garribba, S. Mitra, // *Polyhedron.* - 2009. – V. 28. – P. 695-702.

119. Sharma R. P. Magnetic behaviour vs. structural changes in an isomeric series of binuclear copper(II) complexes an experimental and theoretical study / R. P. Sharma, A. Saini, P. Venugopalan, V. Ferretti, F. Spizzo, C. Angeli, C. J. Calzado // *New J. Chem.*, - 2014. – V. 38. – P. 574.

120. Torres-García P. Effects of the substituents of pyrazole/thiazine ligands on the magnetic properties of chloro-bridged Cu (II) complexes / P. Torres-García, F. Luna-Giles, A. Bernalte-García, C. Platas-Iglesias, D. Esteban-Gomez, E. Vinuelas-Zahinos // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P.8818-8827.

121. Zouni, A. Crystal structure of photosystem II from *Synechococcus elongatus* at 3.8 Å resolution / Zouni, A., Witt, H. T., Kern, J., Fromme, P., Kraub, N., Saenger, W., Orth, P. // *Nature.* – 2001. – V. 409. – P. 739.

122. Dash D. C. Synthesis and characterization of homobinuclear complexes of UO₂(VI), ZrO (IV) and Th(IV) ions with 3-benzylidene/furfurylidine/(pyridyl/thienyl-2-methylene) imino-5-p-sulphonamido phenyl azo-2-thiohydantoins / D. C. Dash, A. Mahapatra,

P. Naik, R. K. Mohapatra, and S. K. Naik // *Journal of the Korean Chemical Society*. – 2011. - V. 55. - N. 3. – P. 412-417.

123. Gielen, M. Organotin compounds: from kinetics to stereochemistry and antitumour activities / Gielen, M.; Biesemans, M.; Willem, R. // *Appl. Organomet. Chem.* – 2005. – V.19. – P. 440 – 450.

124. Chagas R. Synthesis and characterization of organotin (IV) derivatives of ambidentale ligands containing nitrogen and sulphur donor atoms / R. Chagas, Jos é Roberto Maia, V. Ferraz // *Main Group Metal Chemistry*. – 2011 V. 34. – P.131-137.

125. Chou, J. L. Dinuclear copper (II) complexes incorporating a new pyrazolo-based sulfur-containing binucleating ligand / Chou, J. L.; Horng, D. N.; Chyn, J. P.; Lee, K. M.; Urbach, F. L.; Lee, G. H.; Tsai, H. L. // *Inorg. Chem. Commun.* – 1999. - V. 2. - P.392 – 395.

126. Miyamoto, R. A complete series of copper (II) halide complexes (X = F, Cl, Br, I) with a novel Cu (II)-C(sp³) bond / Miyamoto, R.; Santo, R.; Matsushita, T.; Nishioka, T.; Ichimura, A.; Teki, Y.; Kinoshita, I. // *Dalton Trans.* - 2005. - P.3179 – 3186.

127. Pellei, M. Synthesis and characterization of new organotin (IV) complexes with polyfunctional ligands / Pellei, M.; Lobbia, G. G.; Mancini, M.; Spagna, R.; Santini, C. // *J. Organomet. Chem.* – 2006. - V. 691. - P.1615 – 1621.

128. Eddaoudi M. Modular chemistry Secondary building units as a basic for the design of highly porous and robust metal-organic carboxylate frameworks / M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O'keeffe and O. M. Yaghi // *Acc. Chem. Res.* – 2001. – V. 34. – P. 319–330.

129. Erxleben A. Structures and properties of Zn(II) coordination polymers // *Coord. Chem. Rev.* – 2003. – V. 246. – P. 203–228.

130. Wie K.-J. Self-assembly of a 3-D porous solid based on a 1-D Ag(I) coordination polymer / K.-J. Wei, Y.-S. Xie, J. Ni, M. Zhang and Q.-L. Liu // *Inorg. Chem. Commun.* – 2006. - V. 9. - P. 926–930.

131. Voo J. K. Tris(imidazolyl) cadmium and zinc complexes: structural and spectroscopic characterization of M-OH₂ motifs / J. K. Voo, C. D. Incarvito, G. P. Yap, A. L. Rheingold, C. G. Riordan, // *Polyhedron*. – 2004. - V. 23. - P. 405–412.

132. Reger D. L. Structural impact of infinite water chains on the self-assembly of an inorganic-metal-organic architecture / D. L. Reger, R. F. Semeniuc, C. Pettinari, F. Luna-Giles, M. D. Smith // *Cryst. Growth Des.* -2006. - V.6. – P. 1068–1070.

133. Tabacaru A. Pro=porous coordination polymers of the 1,4-bis((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)benzene ligand with late transition metals / A. Tabacaru, C. Pettinari, N. Masciocchi, S. Galli, F. Marchetti, M. Angjellari // *Inorg. Chem.* – 2011. – V. 50. – P. 11506–11513.

134. Mizar A. Di- and polynuclear silver (I) derivatives with a new multitopic pyrimidine-base tri-thiether ligand / A. Mizar, C. Pettinari, F. Marchetti, I. Timokhin, A. Crispini // *Inorg. Chem. Commun.* – 2012. – V. 24. - P.20–23.

135. Marchetti F. Effects of methyl groups in a pyrimidine-based flexible ligand on the formation of silver(I) coordination networks / F. Marchetti, R. Pettinari, C. Di Nicola, C. Pettinari, A. Paul, A. Crispini, E. Giorno, F. Lelj, S. Stoia, M. Amati // *New J. Chem.* – 2018. – V. 42. – P.13998-14008.

136. Foster, L.H. Selenium in health and disease: A review / Foster, L.H., Sumer, S. // *Crit. Rev. Food Sci. Nuts.* – 1997. – V. 37. – P. 211-228.

137. Zagrodzki P. Selenium and immune system // *Post Hig Med. Dośw.* - 2004. - V. 58. - P.140–149.

138. Robinson M.F. Selenium levels in human vs. environmental sources. In: *Selenium in Biology and Medicine* / Robinson M.F. Thompson C.D. // Inc., Westport, Connecticut. -1981. – P.283-302.

139. Arthur JR. The effects of selenium depletion and repletion on the metabolism of thyroid hormones in the rat / Arthur JR, Nicol F, Hutchinson AR, Beckett GJ. // *J Inorg Biochem.* - 1990. V. 39(2). - P.101-108.
140. Vyhivskiy O. Ullmann-type C-Se cross-coupling in the hydantoin family: Synthesis, mechanistic studies and tests of biological activity / O. Vyhivskiy, D. N. Laikov, A. V. Finko, D. A. Skvortsov, I. V. Zhirkina, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk, A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina // *J. Org. Chem.* – 2020. - V. 85. - P.3160–3173.
141. Ullmann F. Ueber Synthesen in der Biphenylreihe / Ullmann, F., Bielecki, J. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1901. - V. 34. - P.2174–2185.
142. Ullmann F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1903. V. 36. P. 2382–2384.
143. Ullmann F. Ueber die Phenylirung von Phenolen / Ullmann, F., Sponagel, P. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1905. - V. 38. - P.2211–2212.
144. Goldberg, I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1906. - V. 39. - P.1691–1692.
145. Evano, G. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis / Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. // *Chem. Rev.* – 2008. - V. 108. - P. 3054–3131.
146. Lam, P. Y. S. Chan–Lam Coupling Reaction: Copper-promoted C–Element Bond Oxidative Coupling Reaction with Boronic Acids. In *Synthetic Methods in Drug Discovery* // Royal Society of Chemistry. - 2016. - V. 52. - P. 242–273.
147. Cho, S. H. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry / Cho, S. H.; Kim, S.-H.; Shin, D. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V.164. - P.517–545.
148. Monnier, F. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions / Monnier, F.; Taillefer, M. // *Dr. Angew. Chem., Int. Ed.* - 2009. - V.48. - P.6954–6971.
149. Gilbertson, S. R. Synthesis of Thiophosphoryl Derivatives of Proline: Building Blocks for Phosphanyl-Substituted Peptides with β -Turns / Gilbertson, S. R.; Pawlick, R. V. // *Angew. Chem.* -2019. - V. 131. - P.902–906.
150. Hassan, J. Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction / Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. // *Chem. Rev.* – 2002. - V.102. - P.1359–1469.
151. Yin, L. Carbon–Carbon Coupling Reactions Catalyzed by Heterogeneous Palladium Catalysts / Yin, L.; Liebscher, J. // *Chem. Rev.* – 2007. - V. 107. P. 133–173.
152. Beletskaya, I. P. Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry / Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. // *Coord. Chem. Rev.* – 2004. - V. 248. - P.2337–2364.
153. Zhou, G. A Newly Designed Carbohydrate-Derived Alkylamine Promotes Ullmann Type C–N Coupling Catalyzed by Copper in Water / Zhou, G.; Chen, W.; Zhang, S.; Liu, X.; Yang, Z.; Ge, X.; Fan, H.-J. // *Synlett.* – 2019. V. 30. – P.193–198.
154. Minnick, J. L. C–X (X = N, O) Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Copper-Pincer Bis(N-Heterocyclic Carbene) Complexes / Minnick, J. L.; Domyati, D.; Ammons, R.; Tahsini, L. // *Front. Chem.* – 2019. - 7:12, DOI: 10.3389/fchem.2019.00012.
155. Chen, J. Ligand-free copper-catalyzed O-arylation of arenesulfonamides with phenols: An unusual approach to biaryl ether synthesis / Chen, J.; Wang, J.; Chen, X.; Huang, Y.; Shouzhi, P. // *Synth. Commun.* – 2019. - V. 49. - P. 836–843.
156. Zhang, S.-L. Theoretical Insights into Mechanisms for Copper (I)-Catalyzed C–P Coupling of Diarylphosphines with Aryl Halides: A Combined Solvent and Ancillary Ligand Effect on the Identity of Active Catalyst and Reaction Mechanism / Zhang, S.-L.; Bie, W.-F.; Huang, L. // *Organometallics.* – 2014. - V. 33. - P. 5263–5271.
157. Mondal, S. Recent advancement of Ullmann-type coupling reactions in the formation of C–C bond // *ChemTexts.* – 2016. – V. 2. - No. 17.

158. Cui, J. Synthesis of imidazobenzothiazine and primidobenazothiazine derivatives via the classic Ullmann cross-coupling reaction of 1,8- diiodonaphthalene with 1H-benzo[d]imidazole-2-thiols or 2-thiouracils / Cui, J.; Zhang, T.; Wang, J.; Liu, D.; Wang, J.; Liu, J.; Shen, G. // *Synth. Commun.* – 2019. - V. 49. - P. 1076–1082.
159. Sambiagio, C. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development / Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. - V. 43. – P. 3525–3550.
160. Taniguchi, N. Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Selenide from Aryl Iodide and Diphenyl Diselenide Using Magnesium Metal / Taniguchi, N.; Onami, T. // *Synlett.* – 2003. - P. 0829–0832.
161. Taniguchi, N. Magnesium-Induced CopperCatalyzed Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenide Compounds from Aryl Iodide via Cleavage of the Se–Se or S–S Bond / Taniguchi, N.; Onami, T. // *J. Org. Chem.* – 2004. - V. 69. – P. 915–920.
162. Li, Y. CuS/Fe: a novel and highly efficient catalyst system for coupling reaction of aryl halides with diaryl diselenides / Li, Y.; Wang, H.; Li, X.; Chen, T.; Zhao, D. // *Tetrahedron.* – 2010. V. 66. – P. 8583–8586.
163. Kumar, S. Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Preparation of Diaryl Chalcogenides / Kumar, S.; Engman, L. // *J. Org. Chem.* – 2006. V. 71. P. 5400– 5403.
164. Reddy, V. P. Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Coupling of Diaryl Diselenide with Aryl Halides under Ligand-Free Conditions / Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. P. 951– 953.
165. Sahani, A. J. Cross-Coupling Reactions of Aryltriethoxysilanes and Diaryldiselenides - A New Route for the Synthesis of Diarylselenides / Sahani, A. J.; Burange, A. S.; Narasimhan, S.; Jayaram, R. V. // *ChemistrySelect.* – 2018. V. 3. P. 12291–12296.
166. Sharma, A. A convenient synthetic route for alkynylselenides from alkynyl bromides and diaryl diselenides employing copper(I)/imidazole as novel catalyst system / Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixao, M. W. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V.49. P. 5172–5174.
167. Chang, D. Stereoselective Synthesis of Vinyl Selenides by Coupling of Vinyl Bromides with Diorgano Diselenides Catalyzed by Copper (I) in [Bmim]BF₄ / Chang, D.; Bao, W. // *Synlett.* – 2006. V. – 11. P. 1786–1788.
168. Papp, L. V. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health / Papp, L. V.; Lu, J.; Holmgren, A.; Khanna, K. K. // *Antioxid. Redox Signaling.* – 2007. – V. 9. – P. 775–806.
169. Jacob, C. Sulfur and selenium: the role of oxidation state in protein structure and function / Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2003. - V.42. – P. 4742–4758.
170. Bartolini, D. Selenocompounds in Cancer Therapy / Bartolini, D.; Sancineto, L.; Fabro de Bem, A.; Tew, K. D.; Santi, C.; Radi, R.; Toquato, P.; Galli, F. // *An Overview. Adv. Cancer Res.* – 2017. – V. 136. – P. 259–302.
171. Fernandes, A. P. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer / Fernandes, A. P.; Gandin, V. // *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* – 2015 - V.1850. - P. 1642–1660.
172. Vyhivskiy, O. Copper-Promoted C–Se CrossCoupling of 2-Selenohydantoins with Arylboronic Acids in an Open Flask. ACS / Vyhivskiy, O.; Dlin, E. A.; Finko, A. V.; Stepanova, S. P.; Ivanenkov, Y. A.; Skvortsov, D. A.; Mironov, A. V.; Zyk, N. V.; Majouga, A. G.; Beloglazkina, E. K. // *Comb. Sci.* – 2019. - V.21. - P. 456–464.
173. Dlin, E. A. Reaction of arylboronic acids with 5-aryl-3-substituted-2-thioxoimidazolin-4-ones / Dlin, E. A.; Averochkin, G. M.; Finko, A. V.; Vorobyeva, N. S.; Beloglazkina, E. K.; Zyk, N. V.; Ivanenkov, Y. A.; Skvortsov, D. A.; Koteliansky, V. E.; Majouga, A. G. // *Tetrahedron Lett.* – 2016. V. 57. P. 5501–5504.

174. Campos M.P. A library of selenourea precursors to PbSe nanocrystals with size distributions near the homogeneous limit / Campos MP, Hendricks MP, Beecher AN, Walravens W, Swain RA, Cleveland GT, et al. // *J Am Chem Soc.* – 2017 V. 139. P.2296–2305.
175. Lippolis V. The relevant chemistry of imidazoline-2-selone donors with potential biological applications. In: Jain V.K., Priyadarsini K.I., editor(s). *Organoselenium compounds in biology and medicine* // London, UK: Royal Society of Chemistry. – 2017. – P.122-149.
176. Stadelman BS. Thione- and selone-containing compounds, their late first row transition metal coordination chemistry, and their biological potential. In: Bayse C.A., Brumaghim J.L., editor(s). *Biochalcogen chemistry: The biological chemistry of sulfur, selenium, and tellurium* / Stadelman BS, Brumaghim JL. // American Chemical Society. - 2013. P. 33–70.
177. Choi B. Ligand control of manganese telluride molecular cluster core nuclearity / Choi B, Paley DW, Siegrist T, Steigerwald ML, Roy X. // *Inorg Chem.* – 2015. - V.54. - P.8348–8355.
178. Jamie S. Ritch. Synthesis and coordination chemistry of cyclic seleno- and telluoureas // *Physical Sciences Reviews.* – 2018. - V. 4.
179. Marko N. Živanović Novel seleno-hydantoin palladium(II) complex-antimigratory, cytotoxic and prooxidative potential on human colon HCT-116 and breast MDA-MB-231 cancer cells / Marko N. Živanović, Jelena V. Košarić, Biljana Šmit, Dragana S. Šeklić, Radoslav Z. Pavlović and Snežana D. Marković // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2017. – V. 36. – P. 187–196.
180. Jing Li. Highly phosphorescent cyclometalated platinum (II) complexes based on 2-phenylbezimidazole- containing ligands / Jing Li, Feng Liang, Yue Zhao, Xiang-Yang Liu, Jian Fan, Liang-Sheng Liao // *J. Mater. Chem.* – 2017. - V.5. - P. 6202–6209.
181. Casas J. Coordination compounds of dimethylthallium (III) with 5-(2-pyridinylmethylene)rhodanine or 5-(2-pyridinylmethylene)-2-thiohydantoin: an unusual case of desmptropic isomerism / Casas J., Castellano E., Macfas A., Playa N., Sanchez A., Sordo., Zukerman-Schpector J. // *Inorg. Chim.Acta.* – 1995. - V.238. - P.129-137.
182. Edman P. Preparation of Phenyl Thiohydantoins from Some Natural Amino Acids // *Acta Chem. Scand.* - 1950. - V. 4 - P. 277-282.
183. Затрудина, Р. Ш. Изменение дипольного момента молекулы никотинамида в воде по данным полуэмпирических расчетов / Р. Ш. Затрудина, Е. П. Конькова // *Лазеры. Измерения. Информация: сб. докл. 20-й Междунар. конф. Т. 2.* – СПб., 2010. – С. 132–141.
184. Затрудина, Р. Ш. Изменение спектра поглощения никотинамида в водном растворе / Р. Ш. Затрудина, Е. П. Конькова // *Вестн. ВолГУ. Сер. 1, Математика. Физика.* – Волгоград: Изд-во ВолГУ, 2010. – Вып. 13. – С. 98–101.
185. Затрудина, Р. Ш. Расчет электронных спектров амидов пиридинкарбоновых кислот и их конформационный анализ/Р. Ш. Затрудина, М. А. Корнаухова // *Лазеры. Измерения. Информация: сб. докл. 22-й Междунар. конф. Т. 2.* – СПб., 2012.
186. Затрудина, Р. Ш. Спектр поглощения NADH как суперпозиция спектров аденина и никотинамида / Р. Ш. Затрудина, Е. П. Конькова//*Химическая физика и мезоскопия.* – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 425–431.
187. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. – М.: ИЛ, 1963. – С. 508-511.
188. Бранд Дж., Эглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. – М.: Мир, 1967. – С. 128-133.
189. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высшая школа, 1971. – С. 235-250.
190. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М.: Мир, 1965. – С. 22-40.

191. Pyridine. – Electronic text data. – Mode of access: <http://ed.augie.edu/~mahelber/ChemistryResearch/Spectra/Pyridine.html>.
192. Свeрдлов, Л. М. Колебательные спектры многоатомных молекул / Л. М. Свeрдлов, М. А. Ковнер, Е. П. Крайнов. – М.: Наука, 1970. – 560 с.
193. Баранов, В. И. Расчет и интерпретация электронно-колебательных спектров пиридина и транс-1,2-ди(2'-пиридил)этилена во втором приближении параметрического метода / В. И. Баранов, А. Н. Соловьев // Оптика и спектроскопия. – 2008. – Т. 104, № 3. – С. 357–364.
194. Nakano K. Self-assembling monolayer formation of glucose oxidase covalently attached on 11-aminoundecanethiol monolayers on gold / Nakano K., Doi K., Tamura K. // *Chem. Commun. (Camb)*. - 2003. - V. 13 - P. 1544-1545.
195. Cherouvrier J.-R. A practical and eco-friendly synthesis of stereocontrolled alkylaminomethylidene derivatives of 2-thiohydantoins by dimethylamine substitution / Cherouvrier J.-R., Carreaux F., Bazureau J. P. // *Tetrahedron Lett.* - 2002. - V. 43 - P. 8745-8749.
196. Kiec-Kononowicz K. Synthesis and spectroscopic properties of fused 5-arylidene-2-thiohydantoin derivatives / Kiec-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* – 1992. – V.73 – P.235-238.
197. Красновская О.О. Синтез, физико-химическое исследование координационных соединений Co(II), Cu(II), Cu(I) на основе имидазолин-4-онов для биомедицинского применения: дисс. кандидат хим. наук: 02.00.03, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 2016 – 150 с.
198. Muges G. Synthetic organoselenium compounds as antioxidants glutathione peroxidase activity / G. Muges, H. Singh // *Chem. Soc. Rev.* – 2000. – V. 29. P. 347.
199. Narajji C. Biological importance of organoselenium compounds / C. Narajji, M. D. Karvekar, A. K. Das // *Indian J. Pharm. Sci.*, -2007. – V. 69. P. 344-351.
200. Plano D. Antioxidant-prooxidant properties of a new organoselenium compound library / D. Plano, Y. Baquedano, E. Ibáñez, I. Jiménez, J. A. Palop, J. E. Spallholz, C. Sanmartín // *Molecules*. – 2010. – V. 15. – P. 7292-7312.
201. Bortolatto C. F. 2,2'-diethienyl diselenide, an organoselenium compound, elicits antioxidant action and inhibits monoamine oxidase activity in vitro / C. F. Bortolatto, P. M. Chagas, E. A. Wilhelm, G. Zeni, C. W. Nogueira, // *J. Enzyme Inhib.* - 2013. – V.28. – P. 677-684.
202. Stefanello S. T. Evaluation of in vitro antioxidant effect of new mono and diselenides / S. T. Stefanello, A. S. Prestes, T. Ogunmoyole, S. M. Salman, R. S. Schwab, C. R. Brender, L. Dornelles, J. B.T. Rocha, F. A.A. Soares // *Toxicol. In Vitro*. – 2013. – V. 27. P. 1433-1439.
203. Sauer A. C. Synthesis and antioxidant properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-2-thiols / A. C. Sauer, J. G. Leal, S. T. Stefanello, M. T. B. Leite, M. B. Souza, F. A. A. Soares, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 87-91.
204. El-Bayoumy K. Effects of organoselenium compounds on induction of mouse forestomach tumors by benzo(a)pyrene // *Cancer Res.* – 1985. – V.45. – P. 3631-3635.
205. Sahu P. Stereoselective synthesis of 4'-selenonucleosides via selenomichael reaction as potent antiviral agents / P. Sahu, G. Kim, J. Yu, J. Ahn, J. Song, Y. Choi, X. Jin, J. Kim, S. Lee, S. Park, L. Jeong // *Org. Lett.* – 2014. V. 16. – P. 5796-5799.
206. Radhakrishna M. Synthesis and antibacterial activity of novel organoselenium compounds / M. Radhakrishna, C. Sharadamma, M. Vagdevi, M. Abhilekha, S. Rubeena, K. Nischal // *Int. J. Chem.* – 2010. – V. 2. – P. 149.

207. Roy G. Anti-thyroid drugs and thyroid hormone synthesis: effect of methimazole derivatives on peroxidase-catalyzed reactions / G. Roy, G. Mugesh // *J. Am. Chem. Soc.* / 2005. – V. 127. – P.15207-15217.
208. Nogueira C. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology / C. Nogueira, G. Zeni // *J. Rocha, Chem. Rev.* – 2004. – V. 104. – P. 6255-6286.
209. Epp O. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0,2 - nm resolution / O. Epp, R. Ladenstein, A. Wendel // *Eur. J. Biochem.* – 1983. – V. 133. – P. 51.
210. Lysova A. A. Metal-organic frameworks based on 1,5-bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-selenapentane: synthesis, structure and properties / A. A. Lysova, R. D. Marchenko, D. G. Samsonenko, A. S. Potapov, V. P. Fedina // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2020. – V. 69. – P. 1122-1129.
211. Sun Y. An efficient synthesis of double imidazolinones / Y. Sun, M.-W. Ding // *Chin. J. Syn. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 546-548.
212. El-Barbary A. A. Reactions of some 5-arylidene-3-phenyl-2-thiohydantoins / A. A. El-Barbary, A. A. Saffan, M. A. Sakran, A. I. Khodair // *Delta J. Sci.*, 1990, 14, 601-622.
213. Beloglazkina E. K. Synthesis and electrochemistry of (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(alkane- α,ω -diyldisulfanyldiyl)-bis(5-(2-pyridylmethylene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one) complexes with cobalt (II) chloride / E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, I. V. Yudin, N. V. Zyk, A. A. Moiseeva, K. P. Butin, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2005. – V. 54. – P. 2163-2168.
214. Beloglazkina E. K. The preparation, crystal structure and electrochemistry of (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(alkane- α,ω -diyldisulfanyldiyl)-bis(5-(2-pyridylmethylene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones) and their complexes with cobalt (II) chloride / E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, R. B. Romashkina, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk // *Polyhedron*. – 2007. – V. 26. – P. 797-802.
215. Majouga A. G. Tetradentate nitrogen-containing ligands bis-5-(2-pyridylmethylidene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones and their coordination compounds with CuI and CuII / A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, O. V. Shilova, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2009. – V. 58. – P. 1392-1399.
216. Beloglazkina E. K. Conversion of 2-thiohydantoins and their derivatives to the corresponding hydantoins in the processes of complexation reactions with copper (II) chloride dihydrate / E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, A. V. Mironov, A. V. Yudina, O. Yu. Kuznetsova, N. V. Zyk // *Polyhedron*. / 2014. – V. 76. – P.45.
217. Majouga A. Mixed valence copper (I,II) binuclear complexes with unexpected structure: synthesis, biological properties and anticancer activity / A. Majouga, M. Zvereva, M. Rubtsova, D. Skvortsov, A. Mironov, D. Azhibek, O. Krasnovskaya, V. Gerasimov, A. Udina, N. Vorozhtsov, E. Beloglazkina, L. Agron, L. Mikhina, A. Tretyakova, N. Zyk, N. Zefirov, A. Kabanov, O. Dontsova // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 6252-6258.
218. Beloglazkina E. K. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of binuclear copper(II) complexes with tetradentate nitrogen-containing ligands bis-5-(2-pyridylmethylidene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones / E. K. Beloglazkina, O. O. Krasnovskaya, D. A. Guk, V. A. Tafeenko, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, A. G. Majouga // *Polyhedron*. – 2018. – V. 148. – P. 129-137.
219. Krasnovskaya O. O. Novel copper-containing cytotoxic agents based on 2-thioxoimidazolones / O. O. Krasnovskaya, D. A. Guk, A. E. Naumov, V. N. Nikitina, A. S. Semkina, K. Yu. Vlasova, V. Pokrovsky, O. O. Ryabaya, S. S. Karshieva, D. A. Skvortsov, I. V. Zhirkina, R. R. Shafikov, P. V. Gorelkin, A. N. Vaneev, A. S. Erofeev, D. M. Mazur,

V. A. Tafeenko, V. I. Pergushov, M. Ya. Melnikov, M. A. Soldatov, V. V. Shapovalov, A. V. Soldatov, R. A. Akasov, V. M. Gerasimov, D. A. Sakharov, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga // *J. Med. Chem.* – 2020. – V. 63. – P.13031-13063.

220. Sun Y. Synthesis of bis-imidazolone condensed ring derivatives bearing potential fungicidal activities / Y. Sun, L. Gao, M. Ding // *Heterocycl. Comm.* – 2005. – V. 11. – P. 69-74.

221. Steklov M. Yu. Synthesis and coordinating properties of 5-phenyl- and 5-pyridylmethylidene-substituted 2-selenohydantoines and 2-selenoimidazol-4-ones / M. Yu. Steklov, A. N. Chernysheva, R. L. Antipin, A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, A. A. Moiseeva, E. D. Strel'tsova, N. V. Zyk // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2012. – V.61. – P.1182-1192.

222. Ivanenkov Y. A. Synthesis, isomerization and biological activity of novel 2-selenohydantoin derivatives / Y. A. Ivanenkov, M. S. Veselov, I. G. Rezekin, D. A. Skvortsov, Y. B. Sandulenk, M. V. Polyakova, D. S. Bezrukov, S. V. Vasilevsky, M. E. Kukushkin, A. A. Moiseeva, A. V. Finko, V. E. Koteliansky, N. L. Klyachko, L. A. Filatova, E. K. Beloglazkina, N. V. Zyk, A. G. Majouga // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – P.802-811.

223. Vyhivskiy O. Copper-promoted C-Se cross-coupling of 2-selenohydantoins with arylboronic acids in an open flask / O. Vyhivskiy, E. A. Dlin, A. V. Finko, S. P. Stepanova, Y. A. Ivanenkov, D. A. Skvortsov, A. V. Mironov, N. V. Zyk, A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, // *ACS Comb. Sci.* – 2019. - V. 21. – P. 456-464.

224. Vyhivskiy O. Ulmann-type C-Se cross-coupling in the hydantoin family synthesis, mechanistic studies, and tests of biological activity / O. Vyhivskiy, D. N. Laikov, A. V. Finko, D. A. Skvortsov, I. V. Zhirkina, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk, A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina // *J. Org. Chem.* - 2020. - V. 85. - P. 3160-3173.

225. Wessjohann L. A. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur / L. A. Wessjohann, A. Schneider, M. Abbas, W. Brandt // *Biol. Chem.* - 2007. - V. 388. - P. 997.

226. Sonoda N. Benzeleneselenol / N. Sonoda, A. Ogawa, F. Recupero // *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. – 2005. - P. 1—7.

227. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *J. Immunol. Methods.* -1983. - V.65. - P. 55.

228. Antonarakis E. S. Enzalutamide: The emperor of all anti-androgens // *Transl. Androl. Urol.* - 2013. - V.2. - P.119.

229. Payton S. Enzalutamide impresses in European studies // *Nat. Rev. Urol.* – 2014. – V. 11. – P. 243.

230. Moran D. M. Nutlin-3a induces cytoskeletal rearrangement and inhibits the migration and invasion capacity of p53 wild-type cancer cells / D. M. Moran, C. G. Maki // *Mol. Cancer. Ther.* – 2010. – V. 9. – P. 895-905.

231. Shen H. Persistent p21 expression after nutlin-3a removal is associated with senescence-like arrest in 4N cells / H. Shen, C. G. Maki // *J. Biol. Chem.* – 2010. – V. 285. – P. 23105.

232. Guo W. et al. ROS-mediated autophagy was involved in cancer cell death induced by novel copper (II) complex // *Exp. Toxicol. Pathol. Off. J. Ges. Für Toxikol. Pathol.* – 2010. – V. 62 – P. 577-582.

233. Zhang H. et al. Synthesis and characterization of new copper thiosemicarbazone complexes with an ONNS quadridentate system: cell growth inhibition, S-phase cell cycle arrest and proapoptotic activities on cisplatin-resistant neuroblastoma cells // *J. Biol. Inorg. Chem. JBIC Publ. Soc. Biol. Inorg. Chem.* – 2008. – V. 13 – P. 47-55.

234. Alemón-Medina R. et al. Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopéinas) // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2007. – V. 60 – P. 219-228.
235. Kuldeep S. Design, regioselective synthesis and cytotoxic evaluation of 2-aminoimidazolequinoline hybrids against cancer and primary endothelial cells / Kuldeep S., Vikas V., Kavita Y., Vedagopuram S., Devinder K., Avinash B., Vinod K. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – V. 87 – P. 150-158.
236. Raghu R. Discovery of highly selective 7-chloroquinoline-thiohydantoin with potent antimalarial activity / Raghu R., Vishu M., Jiri G., Philip J., Kathryn J., Timothy J., Melissa H., Lisa A., Kirkwood M. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – V. 84 – P. 425-432.
237. Blanc M. Synthesis and immunomodulating activity of 1-amino-2-thiohydantoin derivatives / Blanc M., Cussac M., Boucherlel A., Leclercl G. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1992. – V. 27 – P. 839-843.
238. Sibel S. Evaluation of anti-HIV activity of 5-(2-phenyl-3'-indolal)-2-thiohydantoin / Sibel S., Buyukbingol E. // *Il Farmaco.* – 1998. – V. 53 – P. 525-527.
239. Rogers S. Synthesis and biological evaluation of 2-aminoimidazole/carbamate hybrid anti-biofilm and anti-microbial agents / Rogers S., Lindsey E., Whitehead D., Trey M., Christian M. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2011. – V. 21 – P. 1257-1260.
240. Federica T. Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives / Federica T., Filippo A. // *Journal of applied biomedicine.* – 2015. - V.13 - P. 79 – 103.
241. Carlo S. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents / Carlo S., Maura P., Valentina G. // *Chemical Review.* – 2014. – V. 114 – P.815–862.
242. Maurya R.C. Mixed-ligand cobalt (II) complexes of bioinorganic and medicinal relevance, involving dehydroacetic acid and β -diketones: Their synthesis, hyphenated experimental-DFT, thermal and bactericidal facets / R.C. Maurya, B.A. Malik, J.M. Mir, P.K. Vishwakarma, D.K. Rajak, N. Jain. // *Journal of Molecular Structure.* – 2015. – V. 1099 – P. 266-285.
243. Rosenheim A. Über die Thiokarbamidverbindungen rweiwertiger Metallsalze / A. R Rosenheim, V. J. Meyer // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* – 1906. – Vol. 49. – № 13. – P. 13-27.105.
244. Baily R.A. Some complexes of Fe (II) with thiourea ligands / R. A. Bailey, T. R. Peterson // *Canadian Journal of Chemistry* – 1967. – Vol. 45. – P. 1135-1142.
245. Birchall T. Mössbauer and Infrared Spectra of Octahedral Complexes of Iron (II) Halides with Amides and Related Ligands / T. Birchall, M. F. Morris // *Canadian Journal of Chemistry* – 1972. – Vol. 50. – P. 201-210.
246. Russo U. Characterization of some High-Spin Iron (II) Complexes with Urea Derivatives. The Crystal Structure of Dichlorotetrakis(thiourea)iron (II) / U. Russo, R. Graziani, S. Calogero, U. Casellato // *Transition Metal Chemistry* – 1979. – Vol. 4. – P. 82-86.
247. Russo U. Mössbauer Characterization of some new High-Spin Iron Complexes with Urea and Thiourea Derivatives / U. Russo, S. Calogero, N. Burriesci, M. Petrera // *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* – 1979. – Vol. 41.
248. Robert E. A flexible approach to 1,4-di-substituted 2- aminoimidazoles that inhibit and disperse biofilms and potentiate the effects of β -lactams against multi-drug resistant bacteria / Robert E., Andrew A., Christian M. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2013. – V. 62 – P. 59-70.
249. Majumdar P. Design, synthesis and evaluation of thiohydantoin derivatives as potent topoisomerase I (Top1) inhibitors with anticancer activity / Majumdar P., Bathula C., Das S., Agarwal R., Hati S., Singh A., Sen S., Das BB. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2015. – V. 102 – P. 540-551.

250. Мажуга А.Г. Дизайн и синтез бифункциональных аурофильных органических лигандов и координационных соединений на их основе для биологического применения: дис, доктор хим. наук: 02.00.10. - Моск. гос. университет, Москва, 2013 - 500 с.

251. Beloglazkina E.K. Synthesis and electrochemical study of complexes of 2-methylthio-5-(pyridylmethylidene)-3, 5-dihydro-4H-imidazol-4-ones with 149 transition metals (Co, Ni, and Cu). Molecular structures of Cu(II)L1Cl2 (L1 is (5Z)-2-methylthio-3-phenyl-5-(α -pyridylmethylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one) and Co(II)L2Cl2 (L2 is (5Z)-3-methyl-2-methylthio-5-(α -pyridylmethylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one) / Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Zyk N.V. // *Russ. Chem. Bull.* – 2005. - V. 54 - P. 2771–2782.

252. Palanisamy Uma M. Structure, Cytotoxicity, and DNA-Cleavage Properties of the Complex [CuII(pbt)Br2] // *Inorg. Chem.* – 2008. – V. 47 – P.3719-3727. 179.

253. Белоглазкина Е. 5-(Пиридилметилен)замещенные тиогидантоины и их комплексы с Cu(II), Ni(II) и Co(II): синтез, электрохимическое исследование и адсорбция на модифицированной цистамином поверхности золота / Белоглазкина Е., Мажуга А., Зык Н. // *Известия академии наук, Сер. Хим.* – 2006. – с. 978 – 980.

254. Majouga A.G. Mixed Valence Copper (I,II) Binuclear Complexes with Unexpected Structure: Synthesis, Biological Properties and Anticancer Activity / Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A., Azhibek D. M., Krasnovskaya O. O., Gerasimov V. M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Agron L., Mikhina L.V., Tretyakova A. V., Zyk N. V., Zefirov N. S., Kabanov A.V., Dontsova O. A. // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. - V.57. - P. 6252-6258.

255. Beloglazkina E. K. 5-(pyridylmethylidene)-substituted 2-thiohydantoin and their complexes with CuII, NiII, and CoII: Synthesis, electrochemical study and adsorption on the cystamine-modified gold surface / E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, I. V. Yudin, N. V. Zyk, A. A. Moiseeva, K. P. Butin // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2005. - V. 54. - P. 2163.

256. Majouga A. G. Tetradentate nitrogen-containing ligands bis-5-(2-pyridylmethylidene)-3, 5-dihydro-4H-imidazol-4-ones and their coordination compounds with CuI and CuII / A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, O. V. Shilova, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. - 2009. - V.58. - P. 1392-1399.

257. Пашанова К.И. Комплексы переходных металлов 3d-ряда с функционализированными о-иминобензохиновыми лигандами: дисс. кандидат наук: 02.00.08, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет, Нижний Новгород, 2019 - 208 с.

258. Bartolini, D. Selenocompounds in Cancer Therapy / Bartolini, D.; Sancineto, L.; Fabro de Bem, A.; Tew, K. D.; Santi, C.; Radi, R.; Toquato, P.; Galli, F. // *An Overview. Adv. Cancer Res.* – 2017. - V.136. P. 259–302.

259. Fernandes, A. P. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer / Fernandes, A. P.; Gandin, V. // *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* – 2015 V.1850. – P.1642–1660.

260. Аль-Хазраджи А.С.Х. «Антигалогенные» связи как фактор, определяющий тетраэдрическую структуру меди в её комплексах с (5Z, 5'Z)- 2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-оном) / Аль-Хазраджи А.С.Х., Дудкин И.Ю., Офицеров Е.Н., Финько А.В., Белоглазкина Е.К. // *Национальная ассоциация ученых, Ежемесячный научный журнал* – №74 – т. 3 – 2021 – с. 38-41.

261. Lewis E. A. Reactivity of Dioxygen–Copper Systems / Lewis E. A., Tolman W. B. // *Chemical Reviews.* - 2004. - V. 104. - P.1047-1076.

262. Gamez P. Homogeneous bio-inspired coppercatalyzed oxidation reactions / Gamez P., Aubel P. G., Driessen W. L., Reedijk J. // *Chemical Society Reviews*. - 2001. - V. 30. - P.376-385.
263. Mirica L. M. $\mu\eta^2$ -Peroxodicopper(II) Complex with a Secondary Diamine Ligand: A Functional Model of Tyrosinase / L. M. Mirica, D. J. Rudd, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. O. Hodgson, B. Hedman // *Journal of the American Chemical Society*. - 2006. - V. 128. - P. 2654-2680.
264. Mirica L. M. A Stabilized $\mu\eta^2$: η^2 Peroxodicopper(II) Complex with a Secondary Diamine Ligand and Its Tyrosinase-like Reactivity / L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, et al. // *Journal of the American Chemical Society*. - 2002. - V. 124. - P. 9332-9333.
265. Palavicini S. Hydroxylation of Phenolic Compounds by a Peroxodicopper(II) Complex: Further Insight into the Mechanism of Tyrosinase / S. Palavicini, A. Granata, E. Monzani, and L. Casella // *Journal of the American Chemical Society*. - 2005. - V. 127. - P.18031-18036.
266. Sotomayor M. D. P. T Tris (2,2'-bipyridil) copper (II) chloride complex: a biomimetic tyrosinase catalyst in the amperometric sensor construction / M. D. P. T. Sotomayor, A. A. Tanaka, and L. T. Kubota. // *Electrochimica Acta*. - 2003. - V. 48. - P.855-865.
267. Tommerdahl A. P. Respiratory Properties of Hemocyanin From Wild and Aquacultured Penaeid Shrimp and the Effects of Chronic Exposure to Hypoxia / A. P. Tommerdahl, K. G. Burnett, and L. E. Burnett // *The Biological Bulletin*. - 2015. - V. 228. - P 242-252.
268. Mirica L. M. Structure and Spectroscopy of Copper–Dioxygen Complexes / L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, and T. D. P. Stack. // *Chemical Reviews*. - 2004. - V. 104. - P.1013-1046.
269. Feng S. The first example of rhombic dodecahedral CuBr clusters in a novel mixed-valence Cu(I,II) – benzimidazole complex / S. Feng, H. Lv, Z. Li, G. Feng, L. Lu, M. Zhu // *CrystEngComm*. – 2012. - V. 14. – P. 98-102.
270. Ording-Wenker E. C. M. Cu(I) thiolate reactivity with dioxygen: the formation of Cu(II) sulfinate and Cu(II) sulfonate species via a Cu(II) thiolate intermediate / E. C. M. Ording-Wenker, M. A. Siegler, M. Lutz, E. Bouwman // *Inorg. Chem.* – 2013. - V.52. - №22. – P.13113.
271. Majouga A. G. Cleavage of the C-S bond with the formation of a binuclear copper complex with 2-thiolato-3-phenyl-5-(pyridine-2-ylmethylene)-3,5-dihydro-4H-imidazole-4-one. A new mimic of the active site of N₂O reductase / A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, A. A. Moiseeva, O. V. Shilova, E. A. Manzheliy, M. A. Lebedeva, E. S. Davies, A. N. Khlobystov, N. V. Zyk // *Dalton Trans.* – 2013. – V.42. - P. 6290.
272. Vinogradova K. A. Mixed-valence copper(I,II) complexes with 4-(1H-H-pyrazol-1-yl)-6-R-pyrimidines: from ionic structures to coordination polymers / K. A. Vinogradova, V. P. Krivopalov, E. B. Nikolaenkova, N. V. Pervukhina, D. Yu. Naumov, E. G. Boguslavskya, M. B. Bushuev // *Dalton Trans.* - 2016. - V.45. – P. 515-524.
273. John V. D. Synthesis, characterization, and antitumour studies of some curcuminoid analogues and their aluminium complexes / V. D. John, M. B. Ummathur, K. Krishnankutty // *J. Coord. Chem.* - 2013. - V. 66. - P.1508-1518.
274. Harkins S. B. Probing the electronic structures of [Cu₂(μ -XR₂)]ⁿ⁺ diamond cores as a function of the bridging X atom (X = N or P) and charge (n = 0, 1, 2) / S. B. Harkins, N. P. Mankad, A. J. M. Miller, R. K. Szilagy, J. C. Peters // *J. Am. Chem. Soc.* - 2008 V. 130. - № 11. - P. 3478-3485.
275. McMoran E. P. Synthesis and characterization of copper complexes with CuICuI, Cu_{1.5}Cu_{1.5} and CuIICuII core structures supported by a flexible dipyritylamide ligand / E. P. McMoran, D. R. Powell, F. Perez, G. T. Rowe, L. Yang // *Inorg. Chem.* – 2016. - V. 55. - P. 11462.

276. Beloglazkina E. K. Formation of $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ in the reaction copper (II) perchlorate with acetonitrile in the presence of sulfur-containing organic compounds / E. K. Beloglazkina, A. V. Shimorsky, A. G. Mazhuga, O. V. Shilova, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk // Russ. J. Gen. Chem. – 2009. - V.7. - P. 1504-1508.