

На правах рукописи



БУРМИСТРОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ХИМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К
ФОРМИРОВАНИЮ C-S И S-S СВЯЗЕЙ В СИНТЕЗЕ
НЕСИММЕТРИЧНЫХ МОНО- И ДИСУЛЬФИДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Астрахань – 2020

Работа выполнена на кафедре химии Института нефти и газа
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»

**Научный
руководитель:**

Смолянинов Иван Владимирович

кандидат химических наук, доцент кафедры химии
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
технический университет»

**Официальные
оппоненты:**

Демидов Олег Петрович

доктор химических наук, старший научный
сотрудник, доцент кафедры химии Института
математики и естественных наук ФГБОУ ВО
«Северо-Кавказский федеральный университет»
(г. Ставрополь)

Арсеньев Максим Вячеславович

кандидат химических наук, научный сотрудник
лаборатории фотополимеризации и полимерных
материалов ФГБУН «Институт металлоорганической
химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук»
(г. Нижний Новгород)

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский государственный
университет нефти и газа (национальный
исследовательский университет) им. И.М. Губкина»

Защита диссертационной работы состоится «22» октября 2020 г. в 14.00 часов
на заседании диссертационного совета Д 307.001.04 при Астраханском
государственном техническом университете (АГТУ) по адресу: 414056,
г. Астрахань, ул. Татищева, 16, АГТУ, 2 учебный корпус, ауд. 201

С диссертацией можно ознакомиться на сайте
<http://www.astu.org/Content/Page/4705> и в библиотеке Астраханского государственного
технического университета (ул. Татищева, 16, главный учебный корпус)

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор химических наук, доцент



Е.В. Шинкарь

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Диссертационная работа посвящена разработке селективных химических и электрохимических методов формирования связей углерод-серы и сера-сера в синтезе несимметричных моно- и дисульфидов на основе реакций окислительного сочетания или нуклеофильного/электрофильного присоединения.

Интерес к сераорганическим соединениям обусловлен не только их широким использованием в промышленности и сельском хозяйстве, но и большим терапевтическим потенциалом, поскольку атом серы в различных окислительных состояниях входит в состав четверти действующих веществ лекарственных препаратов. Моносulfиды (тиоэфиры) превалируют в структуре биологически активных соединений. Одной из особенностей органических дисульфидов является возможность генерирования эндогенного сероводорода в клетках организма, который выступает в роли газа-медиатора, участвующего в различных физиологических процессах. Практическая ценность несимметричных моно- и дисульфидов заключается в наличии двух различных функциональных групп, связанных между собой атомом серы, что расширяет спектр потенциального биологического действия указанных соединений.

Поиск новых химических и электрохимических подходов к формированию связей C-S и S-S представляет собой актуальную область исследований в органическом синтезе. В последние годы процессы окислительного сочетания широко применяются для образования C-S и S-S связей. В результате взаимодействия окислителей с субстратами генерируются реакционноспособные интермедиаты, участвующие в целевых реакциях сочетания. В роли окислителя могут выступать как неорганические, так и органические окислительные агенты. Альтернативой использованию химических окислителей является электрохимический метод как один из наиболее перспективных, экологичных и атом-экономичных способов физического воздействия на соединения, способствующих их направленному преобразованию.

Наряду с процессами окислительного сочетания перспективными являются реакции нуклеофильного/электрофильного присоединения, заключающиеся в прямом одностадийном введении дисульфидного фрагмента в органическую молекулу. Сложность данной задачи заключается в трудности сохранения целостности связи S-S в такого рода реакциях.

Предлагаемые в диссертации подходы основаны на вовлечении дешевых сернистых реагентов – сероводорода и тиолов, являющихся нежелательными продуктами нефтегазовых и нефтехимических производств, в органический синтез посредством S-функционализации доступных органических соединений ((цикло-) алкенов, алкинов, аренов). Разработанные методы не требуют дополнительного введения функциональных групп, что значительно уменьшает число синтетических стадий и упрощает процесс получения моно- и дисульфидов симметричного и несимметричного строения.

Цель работы. Разработка химических и электрохимических подходов к синтезу несимметричных моно- и дисульфидов путем формирования новых C-S и S-S связей

при использовании одноэлектронных окислителей (редокс-медиаторов) или прямой электрохимической активации сернистых реагентов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) определение оптимальных условий проведения реакции окислительного сочетания тиолов до несимметричных дисульфидов, содержащих (цикло-)алкильные, арильные и гетарильные фрагменты, в присутствии пространственно-затрудненных *о*-(имино-)бензохионов;
- 2) изучение эффективности использования замещенных *о*-аминофенолов в качестве редокс-медиаторов окисления тиолов до дисульфидов различного строения;
- 3) разработка одnoreакторного синтеза несимметричных пирокатехин-тиоэфиров, основанного на взаимодействии H_2S , 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохиона и ненасыщенных углеводородов;
- 4) синтез новых несимметричных тиоэфиров на основе пирокатехина с алкильными, алкилгидроксильными и гетарильными заместителями при атоме серы, потенциально обладающих антирадикальной активностью;
- 5) изучение электрохимических свойств органических трисульфидов и реакционной способности их окисленных форм по отношению к (цикло-)алкенам.

Научная новизна работы:

- изучена возможность использования пространственно-затрудненных *о*-(имино-)бензохионов в реакциях окислительного сочетания тиолов для получения несимметричных дисульфидов. Определены оптимальные условия реакции: селективный окислитель – 3,6-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохион и растворитель – *N*-метилпирролидон (NMP);
- впервые предложено применять замещенные *о*-аминофенолы в качестве редокс-медиаторов окисления тиолов до дисульфидов. Установлено, что окисленная форма 2,4-ди-*трет*-бутил-6-(*трет*-бутиламино)фенола проявляет наибольшую активность в реакции окислительного сочетания тиолов;
- разработан новый способ получения несимметричных тиоэфиров на основе трехкомпонентного одnoreакторного синтеза с участием H_2S , 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохиона и ненасыщенных углеводородов;
- впервые установлено, что электроокисление трисульфидов протекает необратимо по механизму *ECE* с образованием сероцентрированных интермедиатов RS^+ и RSS^+ . Генерированные катионы вступают в реакции электрофильного присоединения с (цикло-)алкенами с образованием несимметричных ди- и моносulfидов.

Практическая значимость работы. Вовлечение в органический синтез коррозионно-активных и токсичных низкомолекулярных тиолов и H_2S – нежелательных компонентов продуктов нефтегазовых производств, позволяет утилизировать сернистые отходы в ценные органические моно- и дисульфиды, потенциально обладающие биологической активностью. Выбор селективного окислителя и растворителя для реакции окислительного сочетания тиолов до несимметричных дисульфидов в ряде случаев минимизирует образование продуктов гомосочетания тиолов. Применение 2,4-ди-*трет*-бутил-6-(*трет*-бутиламино)фенола в качестве редокс-медиатора окисления

тиолов до дисульфидов обеспечивает снижение анодного перенапряжения реакции на 1.1-1.4 В, что эффективнее известных редокс-медиаторов. Разработанный электрохимический метод позволяет проводить прямое введение S–S-фрагмента в структуру молекулы (цикло-)алкенов путем окислительной активации трисульфидов без использования металлосодержащих катализаторов при комнатной температуре.

На защиту выносятся следующие положения:

- оптимизация реакции окислительного сочетания тиолов в синтезе несимметричных дисульфидов с участием пространственно-затрудненных *o*-(имино-)бензохинонов;
- возможность использования замещенных *o*-аминофенолов в качестве эффективных редокс-медиаторов окисления тиолов до несимметричных дисульфидов;
- разработка трехкомпонентного *one-pot* синтеза несимметричных тиоэфиров при взаимодействии H₂S, 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинона и ненасыщенных углеводородов;
- синтез новых моносulfидов с редокс-активным пирокатехиновым фрагментом и алкильными, алкилгидроксильными и гетарильными заместителями при атоме серы;
- электрофильное присоединение RS- и RSS-катионов, электрогенерированных из трисульфидов, к (цикло-)алкенам в синтезе несимметричных моно- и дисульфидов.

Личный вклад автора. Анализ литературных данных по теме исследования, экспериментальные работы по синтезу, выделению и очистке целевых продуктов, обработка и интерпретация экспериментальных данных и результатов физико-химических исследований были выполнены лично автором. Постановка задач исследования, обсуждение полученных результатов и подготовка публикаций были проведены совместно с научным руководителем и соавторами работ. Регистрация ЯМР-, ЭПР-, масс-спектров высокого разрешения выполнены д.х.н. Поддельским А.И. (ИМХ РАН, Нижний Новгород), квантово-химические расчеты проведены к.х.н. Пашенко К.П. и Сенкевичем М.А. (АГТУ, Астрахань), цитотоксические исследования выполнены Альмяшевой Н.Р. (НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва).

Благодарности. Автор выражает благодарность за ценные советы и рекомендации научному руководителю кандидату химических наук Смолянинову И.В. и научному консультанту доктору химических наук, профессору Берберовой Н.Т.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на I Всероссийской молодежной школе конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), VIII и IX международных научных конференциях «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии» (Плещ, 2016, 2017 гг.), XX и XXI Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2019), XIX Всероссийском Собрании с международным участием – «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2018 (Новочеркасск, 2018), Russian Cluster of Conferences on Inorganic Chemistry “InorgChem 2018” (Астрахань, 2018), VII Всероссийской конференции по структуре и энергетике молекул (Иваново, 2018), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow – Kazan, 2019).

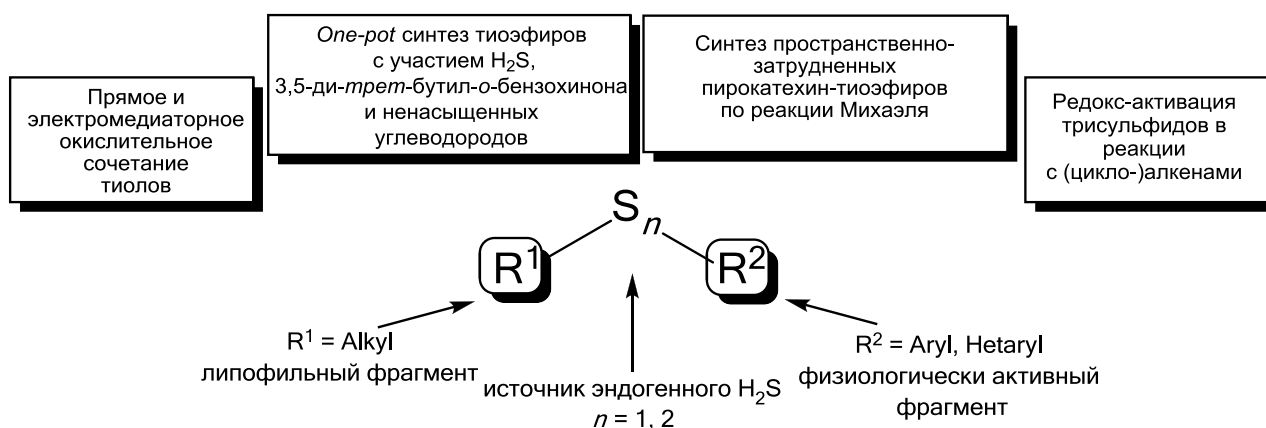
Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 13 научных работ, в том числе 1 монография, 4 статьи и 8 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 206 наименований. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста и включает 15 таблиц, 107 схем и 18 рисунков.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Изложенный материал и полученные результаты соответствуют пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений, 3. Развитие рациональных путей синтеза органических соединений – паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия.

Работа выполнена в рамках реализации научных грантов РНФ (17-13-01168) и РФФИ (18-29-24001).

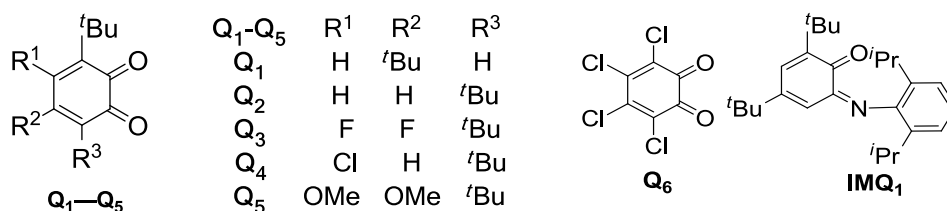
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ



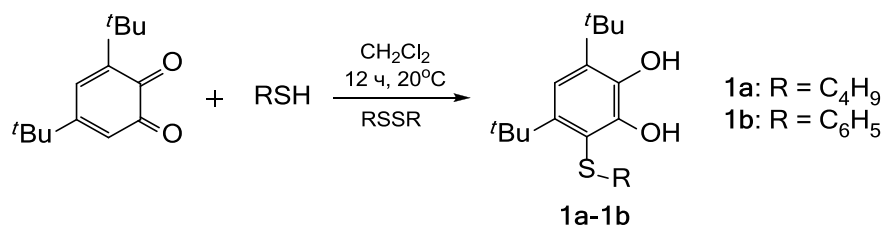
1.1 Направленное окислительное сочетание тиолов в синтезе несимметричных дисульфидов

В работе исследована возможность применения пространственно-затрудненных *o*-бензохинонов (**Q₁-Q₆**) и *o*-иминобензохинона (**IMQ₁**) в синтезе несимметричных дисульфидов в качестве окислительных агентов для инициирования реакции сочетания тиолов (Схема 1).

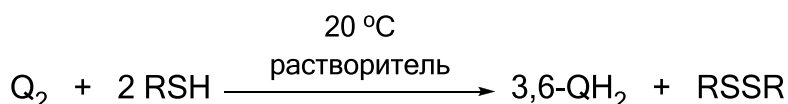
Схема 1



Для определения влияния положения *трет*-бутильных групп в *o*-хиноидном кольце и замены атома кислорода в структуре хинона на атом азота изучена модельная реакция окисления бутан-1-тиола или тиофенола в присутствии хинонов **Q₁**, **Q₂** и *o*-иминохинона **IMQ₁**. Для соединения **Q₁** свойственны реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю, которые протекают в CH_2Cl_2 и сопровождаются образованием пирокатехин-тиоэфиров **1a** (93%) и **1b** (96%), а также незначительных количеств дисульфидов (Схема 2).



Взаимодействие исследуемых тиолов с **Q₂** или **IMQ₁** приводит к соответствующим симметричным дисульфидам и пространственно-затрудненному пирокатехину (**3,6-QH₂**) или *o*-аминофенолу, при отсутствии продуктов S-функционализации ароматического кольца (Схема 3).



В целях оптимизации условий протекания S-функционализации **Q₁** тиолами, изучено его взаимодействие с циклогексантиолом в различных растворителях (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние растворителя на выход продуктов реакции **Q₁** и C₆H₁₁SH при мольном соотношении 1.0 : 1.2 ($\tau = 2$ ч), Ag

№	Растворитель	Выход продуктов реакции*, %		
		1c	(C ₆ H ₁₁ S) ₂	3,5-QH ₂
1	C ₆ H ₅ CH ₃	12	38	41
2	C ₆ H ₁₄	28	35	33
3	NMP	17	42	37
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	37	29	34
5	C ₄ H ₈ O ₂	10	43	40
6	CH ₃ CN	30	35	27
7	CH ₂ Cl ₂	35	32	30

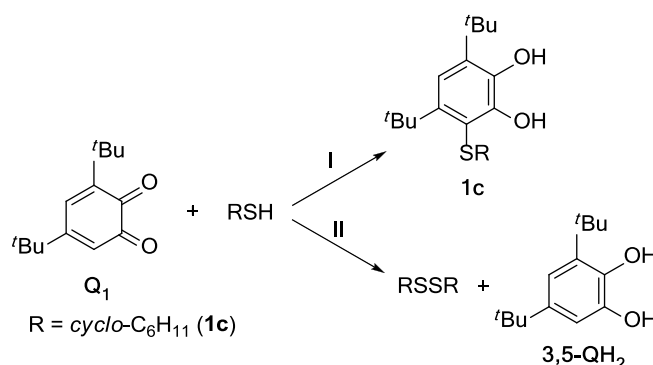
* - По данным хроматомасс-спектрометрии

В малополярных растворителях (C₆H₁₄, C₆H₅CH₃, C₄H₈O₂) реакция преимущественно протекает по направлению II (Схема 4) с преобладающим выходом 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина (**3,5-QH₂**) (33-41%) и дисульфида (35-43%). В апротонных растворителях – CH₃CN, CH₂Cl₂ – наблюдается сопоставимый выход (C₆H₁₁S)₂ (32-35%) и тиоэфира

(30-35%). NMP благоприятствует преимущественному образованию дисульфида (42%), тогда как изопропанол является оптимальной средой для протекания реакции присоединения тиолов по Михаэлю (Схема 4, I).

В зависимости от используемого растворителя можно повышать селективность реакции окислительного сочетания тиолов по несимметричным дисульфидам. Для этого рассмотрено взаимодействие 4-метокситиофенола и 1-пропантиола в присутствии **Q₂** в различных растворителях (Таблица 2).

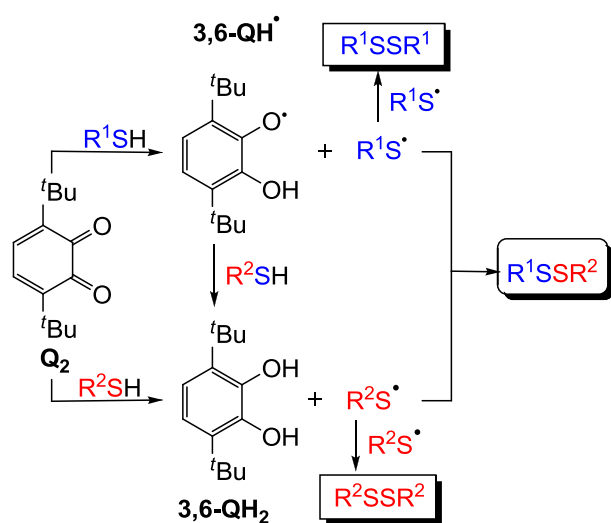
Во всех растворителях преимущественно происходит формирование симметричного 1,2-бис(4-метоксифенил) дисульфида **2** (32-53%). В то же время в NMP



0.4 экв. 0.8 экв. **2** **3**

№	Растворитель	Выход продуктов реакции*, %		Конверсия R ¹ SH*, %
		2	3	
1	C ₆ H ₅ CH ₃	53	6	62
2	NMP	15	51	72
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	44	следы	46
4	C ₄ H ₈ O ₂	51	14	69
5	CH ₃ CN	43	следы	47
6	CHCl ₃	32	17	51
7	CH ₂ Cl ₂	32	17	54

Для оценки эффективности действия окислительных агентов **Q₃-Q₆**, **IMQ₁** в NMP проведена аналогичная реакция. В случае использования галогензамещенных хинонов **Q₃-Q₄**, **Q₆** содержание соединения **3** снижается в 2-3 раза (22-32%). Для менее акцепторных **IMQ₁** и **Q₅** концентрация образующегося продукта **3** составляет 16% и 10% соответственно. Таким образом, среди исследуемых *o*-бензохинонов наибольшую активность проявляет соединение **Q₂**, в присутствии которого выход целевого дисульфида **3** составил 51%.

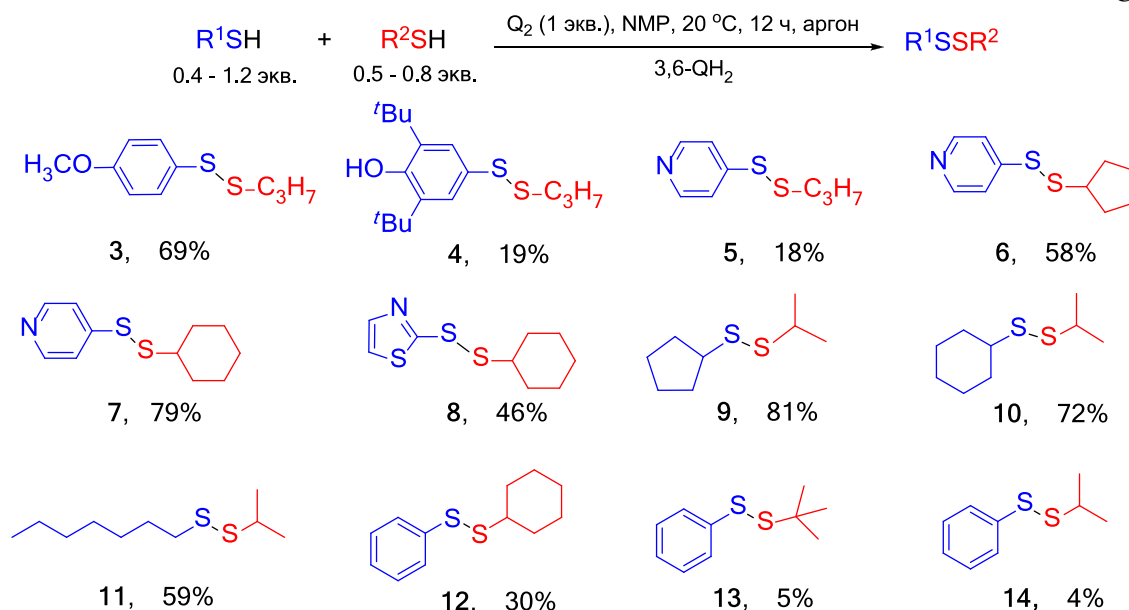


Дальнейший синтез несимметричных дисульфидов при окислительном сочетании различных тиолов проводили в присутствии $\mathbf{Q}_2$ в NMP. Реакция $\mathbf{Q}_2$ с тиолом протекает по радикальному механизму, что подтверждается данными ЭПР. Взаимодействие $\mathbf{Q}_2$ с *t*-BuSH приводит к фиксации известного спектра 3,6-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифеноксильного радикала (**3,6-QH $\cdot$**), восстановление которого сопровождается образованием 3,6-ди-*трет*-бутилпирокатехина (**3,6-QH $_2$**).

Рекомбинация сероцентрированных радикалов ведет к образованию трех дисульфидов различного строения, соотношение которых зависит от заместителей и реакционной способности тиолов (Схема 5).

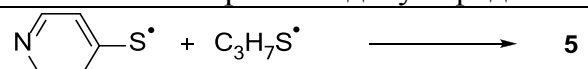
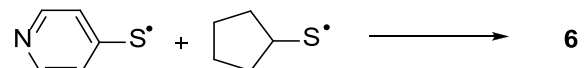
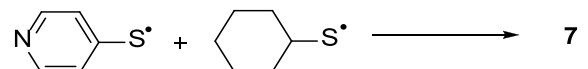
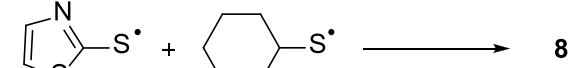
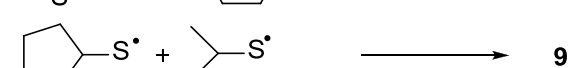
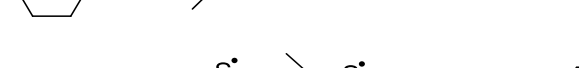
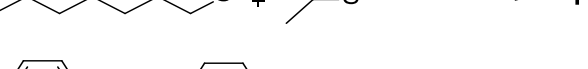
В результате окислительного сочетания тиолов были получены дисульфиды **3-14** различного строения, сочетающие (цикло-)алкильные группы с анизольным, фенольным или гетероароматическим фрагментами, с выходом до 81% (Схема 6).

Схема 6



Проведены квантово-химические расчёты тепловых эффектов реакций рекомбинации сероцентрированных радикалов (Таблица 3), которые согласуются с высоким выходом несимметричных продуктов **6-8, 10-11**.

Таблица 3 - Тепловые эффекты (ΔH) реакции рекомбинации сероцентрированных радикалов в $\text{R}^1\text{SSR}^{2*}$

Схема реакции рекомбинации радикалов в несимметричный дисульфид	ΔH , кДж/моль
	-191.55
	-231.35
	-232.37
	-217.73
	-229.47
	-228.86
	-223.60
	-189.29

* -Квантово-химические расчеты проведены в программе Nupur Chem 8.0.8 методом функционала плотности (DFT) (базис: B3LYP/6-31++G(d,p)).

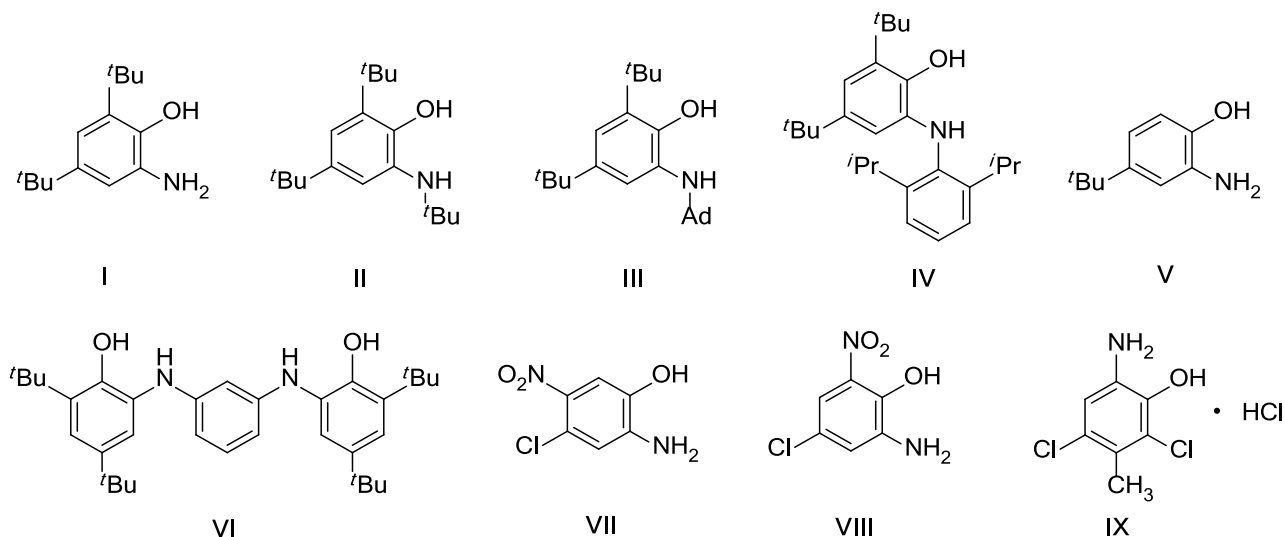
Преимуществом предложенного способа получения несимметричных дисульфидов является возможность регенерации окислителя путем электрохимического реокисления (1.3 В) восстановленной формы Q_2 – пирокатехина **3,6-QH₂** в среде NMP в присутствии дисульфидов, при этом степень регенерации составляет 55%.

Таким образом, проведенное исследование реакции окислительного сочетания тиолов позволило предложить селективный окислитель – 3,6-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинон, и растворитель – N-метилпирролидон для получения несимметричных дисульфидов при комнатной температуре.

1.2 Замещенные *о*-аминофенолы – редокс-медиаторы реакции окислительного сочетания тиолов до дисульфидов

В работе впервые предложено использовать редокс-медиаторы на основе замещенных *о*-аминофенолов (**APh**) в реакции окислительного сочетания тиолов до несимметричных дисульфидов. В качестве объектов исследования был выбран ряд замещенных *о*-аминофенолов **I-IX** (Схема 7).

Схема 7



Определены значения редокс-потенциалов *о*-аминофенолов **I-IX** и их окисленных форм методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) (Таблица 4). ЦВА-кривые окисления *о*-аминофенолов **I-V**, **VII-IX** имеют одинаковую морфологию: фиксируется один необратимый пик окисления в диапазоне от 0.48 до 0.66 В. Для бис-*о*-аминофенола **VI** зарегистрированы два необратимых пика окисления.

Наличие донорных заместителей при атоме азота в соединениях **II** и **III** приводит к незначительному сдвигу показателя $E_{па}$ в анодную область по сравнению с *о*-аминофенолом **I** (Таблица 4). Присутствие электроноакцепторных заместителей в соединениях **VII** и **VIII** способствует сдвигу потенциала пика окисления в сторону более положительных значений по сравнению с *о*-аминофенолом **I**, при этом положение NO_2 -группы не влияет на величину потенциала окисления.

Таблица 4 – Значения редокс-потенциалов *o*-аминофенолов **I-IX** и электрогенерированных форм *o*-иминобензохинонов (CH_3CN , $\nu = 0.2$ В/с, Ag/AgCl , $C = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, Pt -электрод, 0.15 М NaClO_4)

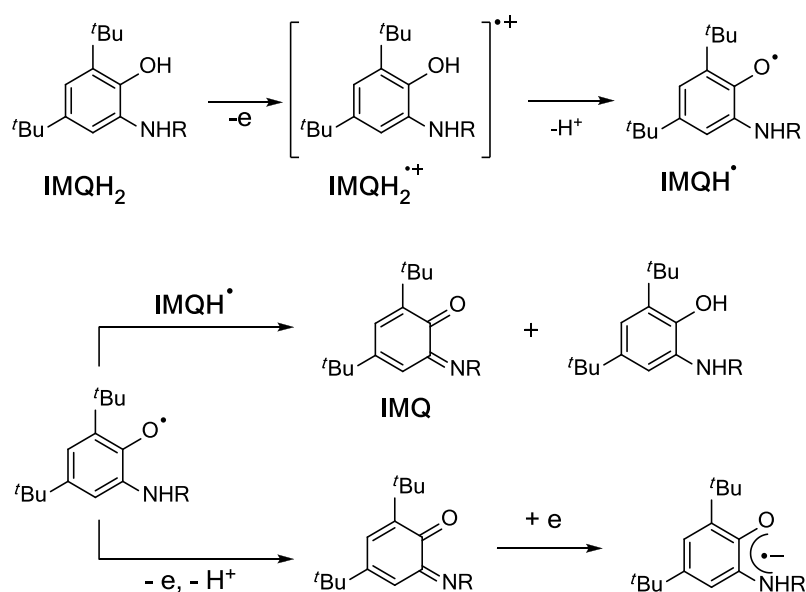
Соединение	I	II	III	IV	V	VI*	VII	VIII	IX**
$E_{\text{па}}, \text{В}$	0.48	0.56	0.56	0.66	0.50	0.81; 1.10	1.16	1.16	0.62
$E_{\text{пк}}, \text{В}$	-0.82	-0.85	-0.85	-0.90	-0.85	-	-0.45	-0.45	-

* $\text{CH}_3\text{CN} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$.

** данные получены в присутствии 1 экв. Et_3N ($n\text{-Bu}_4\text{NOH}$).

На основании данных ЦВА и проведенных электролизов соединений **I-V** в CH_3CN (0.7 В) предложен механизм электроокисления, заключающийся в генерировании нестабильного катион-радикала, депротонирование которого приводит к соответствующему радикальному интермедиату **IMQH*** (Схема 8).

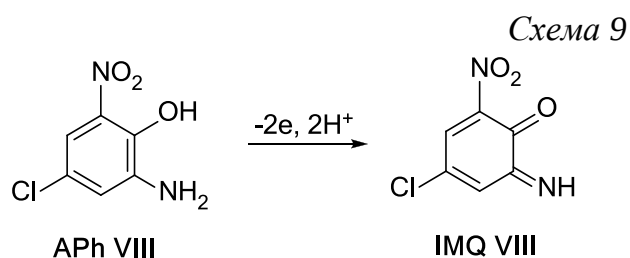
Схема 8



Данный радикал способен диспропорционировать до исходного *o*-аминофенола и соответствующего *o*-иминобензохинона (**IMQ**), а также окисляться в электрохимических условиях до **IMQ**. Конечным продуктом окисления соединений **I-V** в CH_3CN являются **IMQ**, образование которых подтверждается появлением в УФ-видимом спектре максимумов поглощения при 390-395 нм, и пиков восстановления в катодной области развертки потенциалов, отвечающих переходу *o*-иминобензохинон/*o*-иминосемихинон.

Электролиз *o*-аминофенолов **VI-IX** в CH_3CN в потенциостатическом режиме протекает с переносом двух электронов. В результате реакции образуются соответствующие *o*-иминохиноны (Схема 9). Подобные различия в числе

переносимых электронов обусловлены присутствием электроноакцепторных заместителей, которые дестабилизируют катион-радикальные интермедиаты.



Полученные $E_{\text{па}}$ для *o*-аминофенолов соответствуют условию: $E_{\text{Med}} \ll E_{\text{R}}$, где E_{Med} и E_{R} – анодные потенциалы медиатора и реагента, что делает энергетически привлекательным использование *o*-аминофенолов **I-V**, **IX** в медиаторном электросинтезе дисульфидов (Рисунок 1).

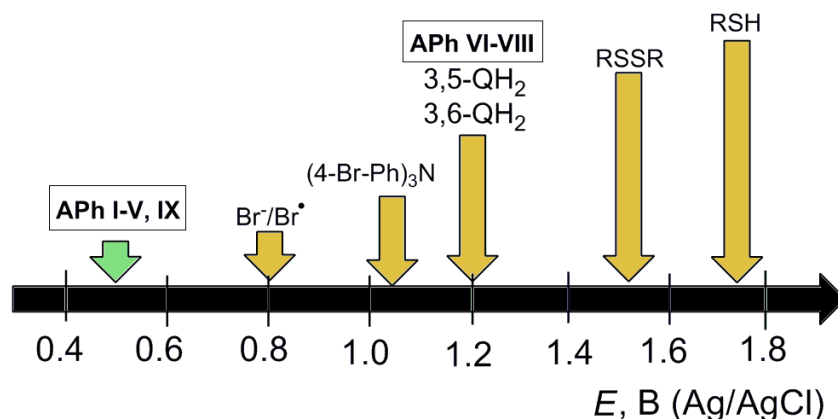


Рисунок 1 – Потенциалы окисления известных редокс-медиаторов в сравнении с исследуемыми *o*-аминофенолами (CH₃CN, Pt-анод, Ag/AgCl)

На примере соединения **II** рассмотрен цикл работы редокс-медиатора в ходе его электролиза (0.7 В) в присутствии C₃H₇SH с генерированием **IMQ II** ($\lambda_{\text{max}} = 390$ нм) (Схема 10). Введение C₃H₇SH (2 экв.) приводит к постепенному обесцвечиванию раствора и исчезновению максимумов поглощения в УФ-видимом спектре ($\lambda_{\text{max}} = 390$ нм) (Рисунок 2).

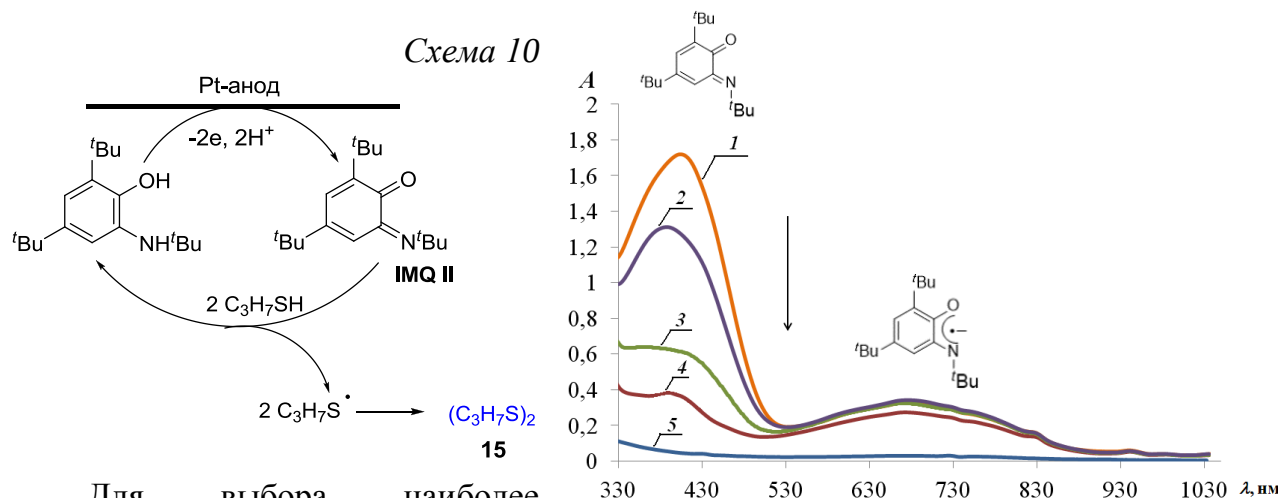


Рисунок 2 – Изменение электронного спектра поглощения продукта окисления **Aph II** в присутствии C₃H₇SH (2 экв.) во времени ($E = 0.7$ В, CH₃CN). 1 – электрогенерированный **IMQ II**, 2 – 1 час после добавления C₃H₇SH, 3 – 3 часа, 4 – 4 часа, 5 – 5 часов.

Для выбора наиболее эффективного редокс-медиатора изучено поведение *o*-аминофенолов **I-IX** (0.01 М) в присутствии избытка C₃H₇SH (0.1 М) в условиях проведения электролиза в потенциостатическом режиме (Таблица 5). За

счет меньшей величины E_{Med} по сравнению с потенциалом окисления C₃H₇SH (1.8 В, CH₃CN) перенапряжение процесса электрохимического окисления тиола (ΔE) снижается на 0.5–1.1 В в отличие от пирокатехинов (3,5-QH₂ и 3,6-QH₂), для которых указанный параметр не превышает 0.4 В.

Исходя из полученных данных (Таблица 5) в ходе медиаторного электролиза наблюдается эффективная регенерация только соединений **II** и **IV**. Однако

использование *o*-аминофенола **II** приводит к целевому дисульфиду **15** с выходом в два раза большим, чем в присутствии **APh IV** (Таблица 5). Максимальный выход $(C_3H_7S)_2$ (67%) наблюдается в случае соединения **VIII** за счет наличия у редокс-медиатора каталитического эффекта, возникающего в присутствии тиола. Недостатком **APh I, III, VII-IX** является недостаточная степень регенерации, свидетельствующая о протекании побочных процессов, что не позволяет рассматривать данные соединения в качестве редокс-медиаторов окисления тиолов.

Таблица 5 – Показатели эффективности действия замещенных *o*-аминофенолов (0.01 M) как редокс-медиаторов процесса окисления C_3H_7SH (0.1 M) до дисульфида **15** ($E = \text{const}$, $\tau = 3$ ч, CH_3CN , Pt-анод ($S = 32$ мм²), $Ag/AgCl$, 0.1 M $NaClO_4$), Ar

Показатели процесса	Редокс-медиатор										
	I	II	III	IV	V	VI [†]	VII	VIII	IX [‡]	3,5-QH ₂	3,6-QH ₂
Выход* $(C_3H_7S)_2$, %	31	36	5	18	4	36	30	67	8	14	26
Степень конверсии* C_3H_7SH , %	85	77	55	64	98	78	88	98	85	83	66
Степень регенерации редокс-медиатора*, %	67	96	66	96	7	97	32	28	25	48	97
$E_{эл}$, В	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.2	1.2	1.2	0.7	1.4	1.4
ΔE , В	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0.5	0.5	0.5	1.1	0.4	0.4
Q, F/моль	0.4	0.6	0.2	0.4	1.4	1.1	2.7	3.1	0.3	1.8	1.5

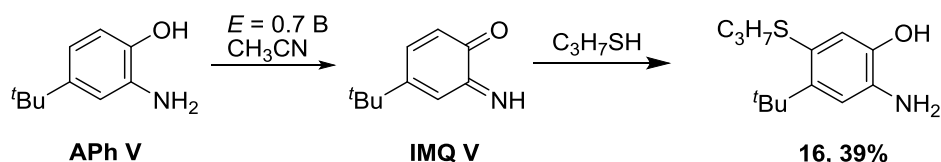
$E_{эл}$ – потенциал проведения электролиза, ΔE – разность потенциалов $E(C_3H_7SH)$ и E_{Med} .

[†] $CH_3CN : CH_2Cl_2 = 1 : 1$; [‡] - результаты получены в присутствии 1 экв. Et_3N ($n\text{-Bu}_4NOH$).

* по данным хроматомасс-спектропии.

Для *o*-аминофенола **V** преобладающим процессом является S-функционализация ароматического кольца в результате нуклеофильного присоединения тиола к электрогенерируемому *o*-иминобензохинону с образованием продукта **16** (39%) (Схема 11) и незначительного количества целевого дисульфида. Согласно квантово-химическим расчетам присоединение RS-фрагмента более вероятно по положению 5 ($\Delta H = -83.40$ кДж/моль).

Схема 11

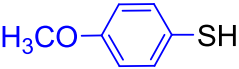
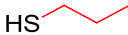
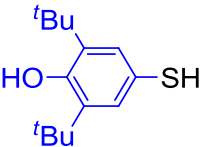
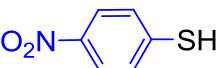
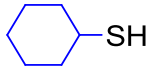
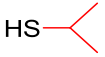
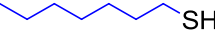
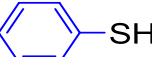
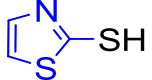
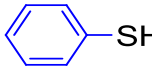


Для **3,5-QH₂** свойственна реакция функционализации тиолом генерируемого в электрохимических условиях **Q₁**, что приводит к невысокому выходу целевого дисульфида (14%) и увеличению конверсии медиатора. В свою очередь, активная форма медиатора **3,6-QH₂** не функционализируется C_3H_7SH и способствует накоплению $(C_3H_7S)_2$ (26%), выход которого ниже, чем в случае применения *o*-аминофенола **II**. Было предположено, что электролиз бис-*o*-аминофенола **VI** при потенциале окисления

второго пика (1.2 В) обеспечит повышенную эффективность за счет генерирования двух несопряженных *o*-иминобензохиноновых групп, соединенных *m*-фениленовым мостом, однако, окисление C_3H_7SH в присутствии **Aph VI** привело к образованию 36% $(C_3H_7S)_2$ и сопоставимо с выходом R_2S_2 при использовании **Aph I-II** (31-36%).

Анализ полученных результатов позволил установить соединение-лидер **Aph II**, обладающее оптимальными для редокс-медиатора свойствами: высокой степенью регенерации, низким анодным потенциалом и большей величиной ΔE относительно C_3H_7SH . С участием **Aph II** проведены медиаторные электросинтезы ряда несимметричных дисульфидов путем окислительного сочетания тиолов с выходом целевых продуктов 15-83% (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели эффективности окислительного сочетания тиолов R^1SH и R^2SH в условиях электрохимической активации **Aph II** ($E = 0.7$ В, $\tau = 4$ ч, CH_3CN , Pt-анод ($S = 3.5$ см²), $Ag/AgCl$, 0.1 М $NaClO_4$), Ar

$E = 0.7$ В $R^1SH + R^2SH \xrightarrow{Aph II (0.01 M), MeCN, 20^\circ C} R^1SSR^2 + R^1SSR^1$								
№ опыта	R^1SH	R^2SH	ΔE , В	Q, F/моль	Конверсия R^1SH , %	Выход дисульфидов, %		Селективность по R^1SSR^2 , %
						R^1SSR^2	R^1SSR^1 *	
1			0.8	5	90	77	9	81
2			0.5	2	85	27	57	20
3			0.8	2	98	78	20	66
4			1.4	1	98	83	10	81
5			1.1	1	88	40	46	30
6			1.1	1	84	26	55	19
7			1.1	3	51	18	30	23
8			0.2	6	81	72	7	84
9			1.1	3	58	15	41	15

* - выход R^1SSR^1 рассчитан с учетом конверсии R^1SH .

Результаты анализа потенциальной биологической активности полученных несимметричных дисульфидов в программе PASS предсказали высокую вероятность ($0.5 < P_a < 0.7$) проявления противоопухолевого действия соединениями **6-8**,

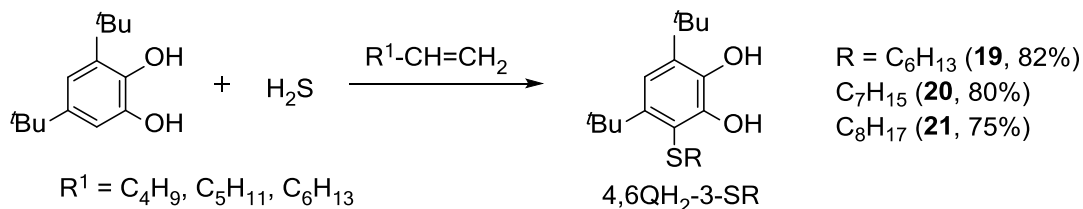
содержащими в своем составе тиазольный или пиридиновый фрагмент, а также дисульфидами **9-11** с (цикло-)алкильными заместителями при атомах серы.

Таким образом, впервые показано, что замещенные *o*-аминофенолы могут быть использованы в роли редокс-медиаторов окисления тиолов до дисульфидов. В случае окислительного сочетания ряда (гетеро-)ароматических тиолов с алифатическими тиолами в присутствии редокс-медиатора *o*-аминофенола **II** была достигнута высокая селективность (66-84%) по целевым несимметричным дисульфидам **3, 8, 17, 18**.

1.3 Трехкомпонентный одnoreакторный синтез пирокатехин-тиоэфиров на основе реакции H_2S с ненасыщенными углеводородами в присутствии 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинона

Рассмотренная в разделе 1.1. способность 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинона (**Q₁**) к функционализации тиолами позволила нам предположить возможность проведения последовательного тиолирования алкенов и **Q₁** в условиях трехкомпонентного одnoreакторного (*one-pot*) синтеза. Разработанный подход позволяет проводить S-функционализацию **Q₁** с использованием простых и дешевых реагентов – ненасыщенных углеводородов (гексена-1, гептена-1, октена-1, циклопентена, циклогексена, 1,3-циклогексадиена, гексина-1, гептина-1) и H_2S , являющихся продуктами нефтепереработки и нефтехимии. Получение пирокатехин-тиоэфиров (4,6-QH₂-3-SR) основано на реакции **Q₁** с H_2S в среде (цикло-)алкенов (алкинов) при комнатной температуре, в которой **Q₁** играет роль и окислителя, и субстрата.

Схема 12



В результате взаимодействия H_2S с линейными алкенами в присутствии **Q₁** получена смесь продуктов с преобладанием тиоэфиров (**19-21**, 79-86%, Схема 12) при незначительном содержании алкантиолов (6-10%) и **3,5-QH₂** (2-7%) (Таблица 7).

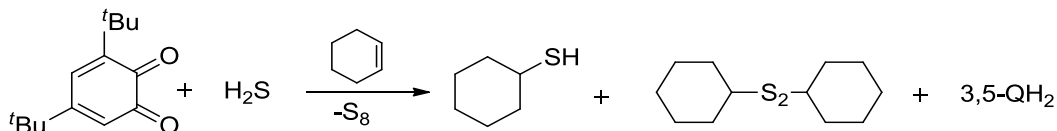
Таблица 7 – Выход продуктов одnoreакторного синтеза пирокатехин-тиоэфиров при реакции H_2S с непредельными углеводородами в присутствии **Q₁***

№	Субстрат	Выход продуктов, % масс.		
		4,6-QH ₂ -3-SR	RSH	3,5-QH ₂
1	Гексен-1	86	10	2
2	Гептен-1	84	6	7
3	Октен-1	79	6	6
4	Циклопентен	65	23	10
5	Циклогексен	-	14	70
6	1,3-циклогексадиен	-	5	56
7	Гексин-1	54	30	3
8	Гептин-1	16	39	32

* по данным хроматомасс-спектропии.

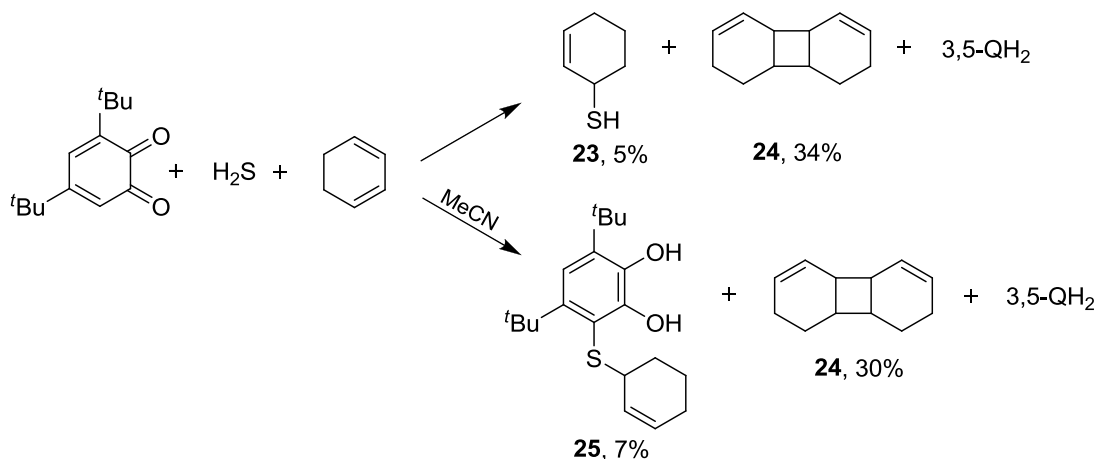
В реакции с циклопентеном фиксируется образование тиоэфира **22** (65%). При проведении *one-pot* синтеза в среде циклогексена основным продуктом реакции является **3,5-QH₂** (70%), а также циклогексантиол (14%) и дициклогексилдисульфид (13%) (схема 13). Значительный выход **3,5-QH₂** указывает на преобладающую реакцию окисления H₂S до S₈.

Схема 13



При взаимодействии с 1,3-циклогексадиеном и H₂S **Q₁** выступает инициатором димеризации 1,3-циклогексадиена. В ходе реакции был получен **3,5-QH₂** (56%), циклогекс-2-ен-тиол **23** (5%) и 1,2,4a,4b,7,8,8a,8b-октагидробифенилен (**24**, 34%, m/z = 160) (Схема 14).

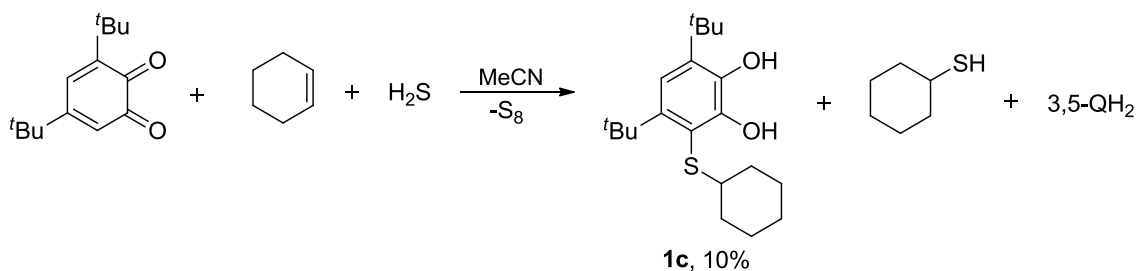
Схема 14



Проведение реакции **Q₁** с H₂S и 1,3-циклогексадиеном в MeCN привело к целевому тиоэфиру **25** с незначительным выходом (Схема 14). Применение растворителя не позволило избежать образования продукта димеризации 1,3-циклогексадиена – выход бифенилена **24** составил 30%.

Взаимодействие **Q₁** с H₂S и циклогексеном в MeCN ведет к целевому сульфиду **1c** (10%), **3,5-QH₂** (25%) и незначительному количеству циклогексантиола (3%), серы (4%) при снижении конверсии **Q₁** до 40% (Схема 15).

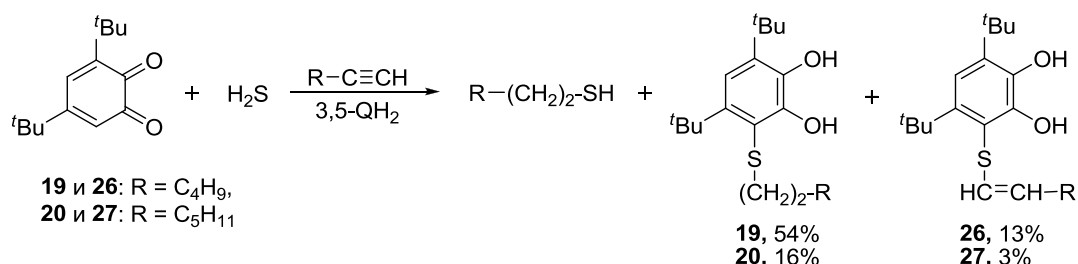
Схема 15



Реакция **Q₁** с H₂S в гексине-1 или гептине-1 способствует образованию пирокатехин-тиоэфиров как с насыщенными (**19** (54%), **20** (16%)), так и с ненасыщенными углеводородными заместителями (**26** (13%), **27** (3%)) у атома серы

(Схема 16). Данный результат подтверждает возможность реакции гидрирования кратных связей в алкинах с участием H_2S .

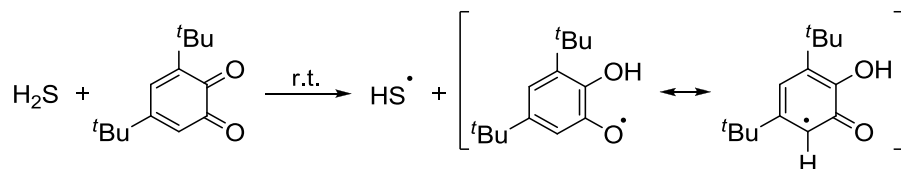
Схема 16



Таким образом, пирокатехин-тиоэфиры **19** и **20** могут быть получены не только в реакции сероводорода с **Q₁** в алкенах, но и с меньшим выходом в среде соответствующих терминальных алкинов.

На примере реакции с цикlopентеном предложен следующий механизм *one-pot* синтеза пирокатехин-тиоэфиров. На первой стадии генерируется тиильный и 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифеноксильный радикалы (Схемы 17).

Схема 17



На второй стадии образуется тиол, что согласно расчетам теплового эффекта, является термодинамически выгодным процессом ($\Delta H = -72.04$ кДж/моль) (Схема 18).

В ходе дальнейшего взаимодействия тиола и находящегося в избытке тиильного радикала образуется алкилтиильный радикал и H_2S ($\Delta H = -12.16$ кДж/моль). На третьей стадии протекает реакция

радикального сочетания между алкилтиильным и 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифеноксильным радикалами с образованием целевого продукта реакции (Схема 19).

Схема 18

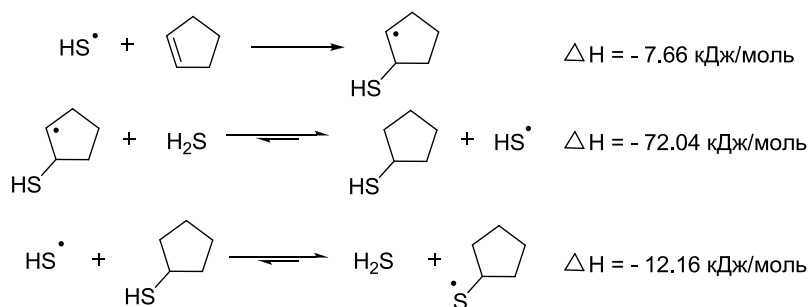
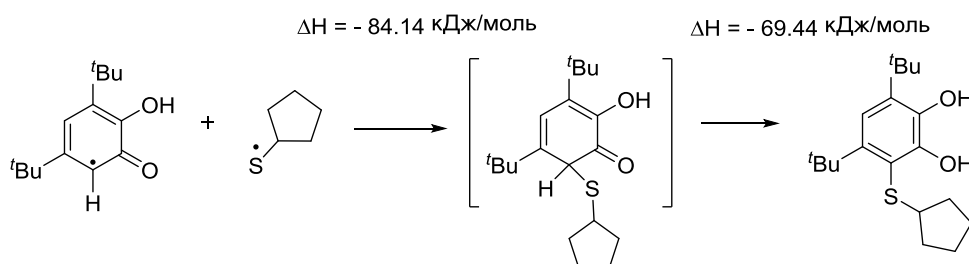


Схема 19



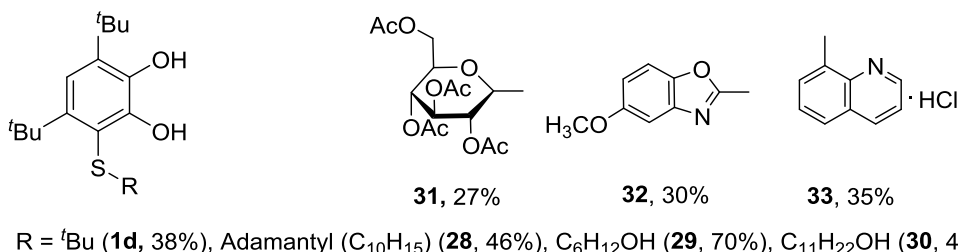
Таким образом, одnoreакторный подход к синтезу пирокатехин-тиоэфиров на основе **Q₁** в среде углеводородов в присутствии алкенов для соединений **19-21** оказался эффективнее (75-82%), чем ранее описанная реакция **Q₁** с тиолами в этаноле (45-66%) за

счет подавления процессов гомосочетания сероцентрированных радикалов, приводящих к образованию дисульфидов. Предложенный метод обладает рядом существенных преимуществ: проведение реакции в условиях одnoreакторного синтеза; использование доступных субстратов - непредельных углеводов; возможность утилизации сероводорода в ценные органические соединения; мягкие условия синтеза; возможность конструирования пирокатехин-тиоэфиров с заданной углеводородной группой при атоме серы на основе простых и доступных реагентов.

1.4 Редокс-превращения и антирадикальная активность несимметричных пирокатехин-тиоэфиров

В результате взаимодействия **Q**₁ с тиолами различного строения по реакции Михаэля получена серия тиоэфиров (**1d**, **28-33**), отличающихся природой заместителей при атоме серы (Схема 20). Выход целевых моносulfидов варьировался от 27 до 70%.

Схема 20



Исследуемые соединения содержат два редокс-активных центра: пирокатехиновую и тиоэфирную группы. Методом ЦВА изучены электрохимические свойства тиоэфиров **1d**, **28-33** (Таблица 8).

Таблица 8 – Потенциалы окисления по данным метода ЦВА (CH₃CN, ν = 0.2 В/с, Ag/AgCl, C = 5·10⁻³ моль/л, Pt-анод, 0.15 М NВu₄ClO₄); показатели антирадикальной активности в тесте с ДФПГ-радикалом (CH₃CN, 298 К) соединений **1d**, **28-33**

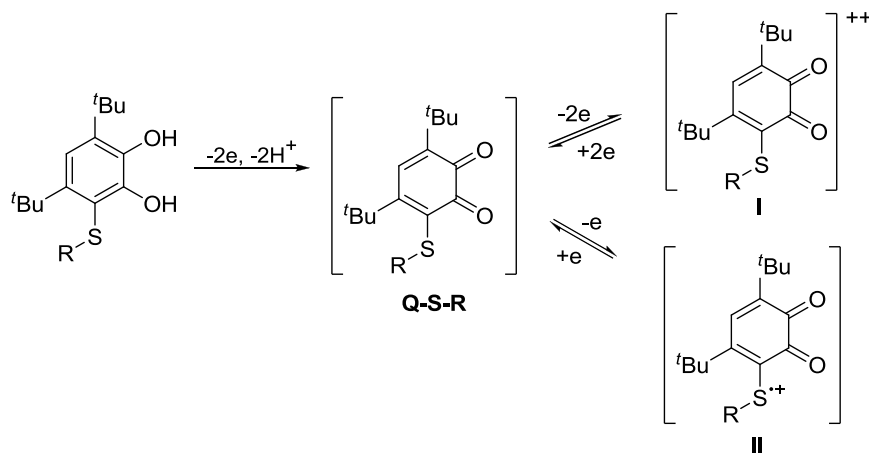
Соединение	$E_{\text{па1}}$, В	$E_{\text{па2}}$, В	$E_{\text{па3}}$, В	ЕС ₅₀ , мкмоль/л	ТЕС ₅₀ , мин	АЕ, 10 ³
1d	1.20	1.65	-	10.5 ± 0.3	40	2.38
28	1.20	1.66	-	11.7 ± 0.4	40	2.14
29	1.20	1.62	-	17.9 ± 0.4	20	2.79
30	1.18	1.53	-	21.5 ± 0.5	35	1.33
31	1.27	1.86	-	18.1 ± 0.5	45	1.23
32	0.94	1.17	1.65	15.7 ± 0.4	30	2.12
33	0.94	1.11	1.68	24.1 ± 0.8	35	1.19

ЕС₅₀ – концентрация тиоэфира, необходимая для снижения начальной концентрации ДФПГ-радикала на 50%, ТЕС₅₀ – время достижения равновесной концентрации ЕС₅₀, АЕ – комплексный показатель антирадикальной эффективности.

Электроокисление тиоэфиров **1d**, **28-31** протекает в две последовательные стадии. Первый двухэлектронный пик является необратимым и соответствует окислению пирокатехинового фрагмента. Присутствие тиоэфирной группы в структуре пирокатехина способствует анодному сдвигу потенциалов окисления соединений **1d**, **28-31**. Тиоэфиры **1d** и **28**, содержащие гидрофобные углеводородные группы, имеют близкие потенциалы окисления. Присутствие электроноакцепторных заместителей в

тиоэфире **31** обеспечивает сдвиг потенциала окисления первого пика в анодную область (1.27 В). Электрохимическое окисление тиоэфиров **1d**, **28-31** приводит к генерированию в приэлектродной области соответствующего *o*-бензохинона (Схема 21).

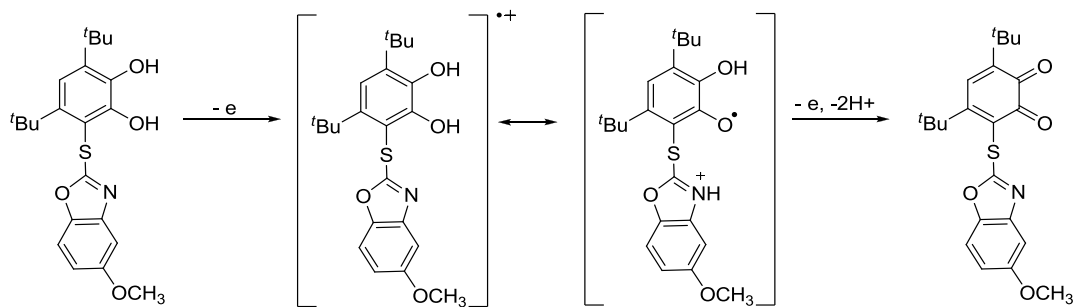
Схема 21



Второй редокс-переход при потенциале 1.62-1.86 В ($E_{\text{па2}}$) характеризует окисление тиоэфирной группы (Таблица 8). Электрохимическое окисление сульфидов в зависимости от строения, природы заместителей и растворителя может протекать как одно- или двух электронный процесс. Для соединений **28-31** свойственно участие двух электронов во втором анодном процессе (Схема 21, I), для тиоэфира **1d** характерно одноэлектронное окисление сульфидной группы (Схема 21, II).

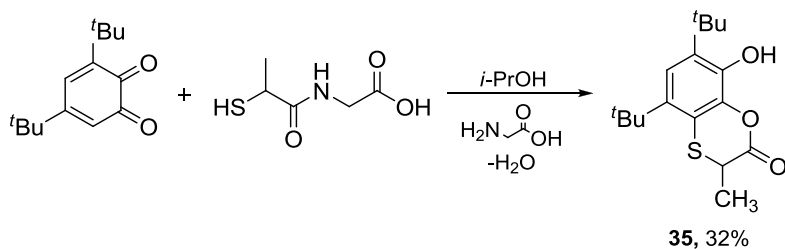
Предполагаемый механизм окисления тиоэфира **32** включает в себя стадию отрыва электрона с образованием катион-радикального интермедиата, для которого возможен перенос протона от гидроксильной группы на атом азота гетероцикла (Схема 22). Второй анодный пик отвечает дальнейшему окислению промежуточного интермедиата до *o*-бензохинона.

Схема 22



Реакция **Q₁** с тиопропином в *изо*-пропанолe приводит к *S*-функционализации пирокатехинового кольца, сопровождающейся внутримолекулярной циклизацией с отщеплением воды, и образованию соединения **35** (32%) (Схема 23).

Схема 23



На ЦВА-окисления продукта **35** зарегистрирован единственный пик окисления фенольной группы (1.50 В).

После микроэлектролиза (1.40 В) соединений **28**, **31**, **32** в катодной области фиксируется квазиобратимый одноэлектронный пик (-0.40-(-0.35) В), отвечающий редокс-переходу *o*-бензохинон/*o*-бензосемихинон. В УФ-видимом спектре зафиксированы максимумы поглощения при длине волны 470-480 нм, подтверждающие образование соответствующих *o*-бензохинонов.

Оценена антирадикальная активность тиоэфиров **1d**, **28-31** в реакции нейтрализации стабильного 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильного радикала (ДФПГ) (Таблица 8). Исходя из величины АЕ, наибольшую эффективность проявляет соединение **29** с алкилгидроксильным заместителем при атоме серы (2.79), наименьшую – тиоэфир **33** с хиолиновым фрагментом (1.19), находящийся в форме гидрохлорида. Депротонирование соединения **33** в присутствии Et₃N (1 экв.) привело к резкому сокращению времени реакции до 4 минут при сохранении величины ЕС₅₀ (24.5 мкмоль/л), что в целом обеспечило усиление антирадикальной эффективности в четыре раза (10.4).

Анализ цитотоксичности тиоэфиров, содержащих в своей структуре углеводный остаток (**31**), бензоксазольный (**32**) или фенольный (**35**) фрагменты соответственно показал умеренную цитотоксичность (5-6 мкмоль) указанных соединений по отношению к клеточной линии MCF-7.

2.1 Электрохимический подход к формированию С-S связи: синтез несимметричных моно- и дисульфидов редокс-активацией трисульфидов в присутствии (цикло-)алкенов

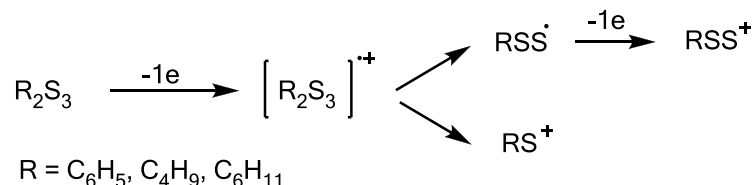
Исследованы редокс-превращения серии органических трисульфидов: (C₆H₅)₂S₃, (C₆H₁₁)₂S₃, (C₄H₉)₂S₃ и (CH₃)S₃(C₃H₇), методом ЦВА определены значения потенциалов их окисления, которые на Pt-аноде фиксируются в диапазоне от 1.68 до 1.80 В, на СУ-аноде – от 1.57 до 1.75 В (Таблица 9).

Таблица 9 – Редокс-потенциалы три- и дисульфидов по данным метода ЦВА (Pt- и СУ-электроды, CH₃CN, 0.15 М *n*-Bu₄NClO₄, C = 3·10⁻³ моль/л, ν = 0.2 В/с, Ar, отн. Ag/AgCl/KCl (нас.))

Соединение	Pt-электрод		СУ-электрод			
	E _{па} , В	I _{па} , мкА	E _{па} , В	I _{па} , мкА	E _{пк} , В	I _{пк} , мкА
(C ₆ H ₅) ₂ S ₃	1.77	165	1.64	176	-1.62	-83
(C ₆ H ₁₁) ₂ S ₃	1.68	160	1.55	153	-1.96	-71
(C ₄ H ₉) ₂ S ₃	1.80	178	1.75	180	-1.96	-85
(CH ₃)S ₃ (C ₃ H ₇)	1.77	253	1.57	191	-1.94	-90
(C ₆ H ₅) ₂ S ₂	1.67	200	1.64	175	-1.62	-82
(C ₆ H ₁₁) ₂ S ₂	1.53	193	1.50	170	-1.66	-73
(C ₄ H ₉) ₂ S ₂	1.47	217	1.41	198	-1.65	-93

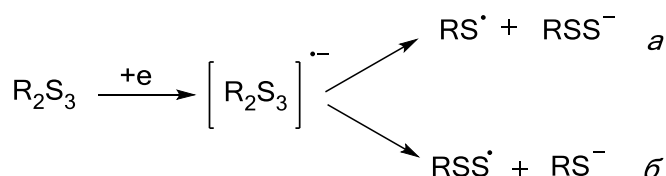
Для электроокисления трисульфидов предположен механизм *ECE*, учитывающий генерирование неустойчивого катион-радикала на первой стадии, диссоциация которого способствует образованию соответствующих катиона и радикала. Последующее окисление радикала до катиона обеспечивает суммарно двухэлектронный процесс окисления (Схема 24). Подобное поведение R_2S_3 в условиях анодной активации позволяет рассматривать симметричные трисульфиды в качестве источника двух видов электрофильных частиц (RS^+ и RSS^+).

Схема 24



Одноэлектронное восстановление трисульфидов приводит к образованию нестабильного анион-радикала, способного фрагментироваться по двум возможным направлениям, ведущим к генерированию: а) $RS^{\cdot}$ -радикала и RSS^- -аниона; б) пертильного радикала ($RS_2^{\cdot}$) и RS^- -аниона (Схема 25 а, б).

Схема 25



На обратной ветви ЦВА-кривой восстановления трисульфидов (Рисунок 3) фиксируется пик окисления $E'_{па}$ в диапазоне значений $-0.22 \dots -0.11$ В, отвечающий продукту распада анион-радикала. Помимо генерирования на катоде сероцентрированных анионов одновременно происходит процесс образования радикальных частиц ($RS^{\cdot}$ или $RS_2^{\cdot}$), способных к димеризации до R_2S_2 и R_2S_4 . Различие значений потенциалов окисления анионов, образующихся в ходе восстановления R_2S_2 и R_2S_3 , позволяет сделать вывод, что анион-радикал $[R_2S_3]^{\cdot-}$ расщепляется преимущественно с образованием RSS^- -аниона (Схема 25 а).

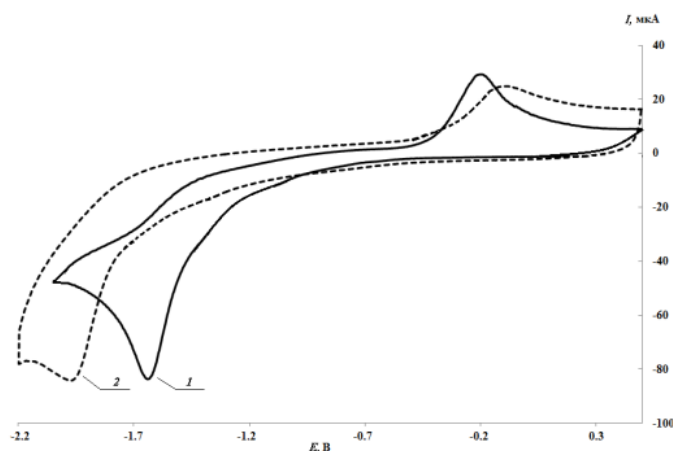
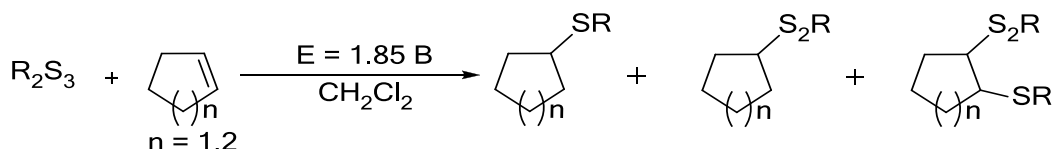


Рисунок 3 – ЦВА кривая восстановления трисульфидов: 1 – $(C_6H_5)_2S_2$, 2 – $(C_4H_9)_2S_2$ (CH_3CN , 0.15 М $n-Bu_4NClO_4$, $C = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $\nu = 0.2$ В/с, СУ-анод, $Ag/AgCl/KCl$, Ar)

Квантово-химические расчёты тепловых эффектов реакций фрагментации анион-радикала трисульфида, проведенные на примере $(C_6H_5)_2S_3$, также подтверждают распад по направлению *a* с формированием соответствующего аниона ($\Delta H = -9.42$ кДж/моль). Фрагментация по направлению *b* менее термодинамически благоприятна ($\Delta H = 17.36$ кДж/моль).

В результате проведения электролиза трисульфидов в присутствии избытка (цикло-)алкена получена смесь моно- и дисульфидов различного строения, идентифицированная методом хроматомасс-спектрометрии (Схема 26, Таблица 10).

Схема 26

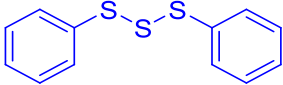
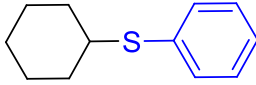
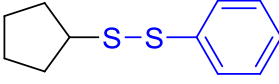
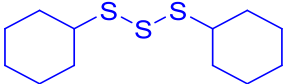
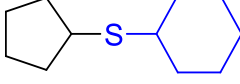
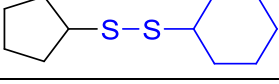
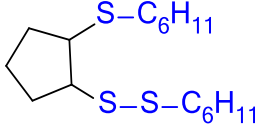
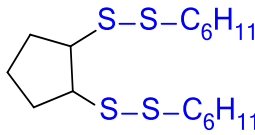
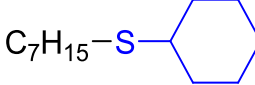
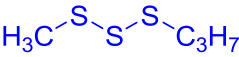
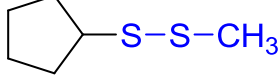
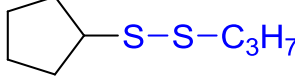
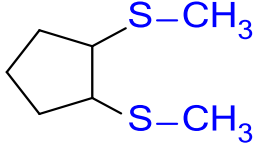
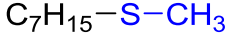


Электролиз $(C_6H_5)_2S_3$ в присутствии избытка циклогексена (циклопентена) приводит к несимметричным моно- и дисульфиду **36** и **37** с выходом 7 и 8% соответственно. Невысокий выход продуктов присоединения по кратной связи обусловлен превращением исходного R_2S_3 в соответствующий R_2S_2 в условиях электролиза, а также адсорбцией на поверхности рабочего электрода продуктов полимеризации. Восстановление RS^+ до $RS^\bullet$ на противэлектроде в процессе препаративного электролиза в ячейке с неразделенными катодно-анодным пространством обуславливает возможность образования соответствующих дисульфидов.

Окислительная активация смеси $(C_6H_{11})_2S_3$ с циклопентеном в аналогичных условиях способствует накоплению продуктов присоединения $C_6H_{11}S^+$ (**38**) и $C_6H_{11}S_2^+$ (**39**) к циклопентену с преобладанием симметричного дициклогексилдисульфида (68%).

При анодной активации $(C_6H_{11})_2S_3$ в присутствии гептена-1 основным продуктом электросинтеза является малорастворимый в CH_2Cl_2 серосодержащий продукт олигомеризации алкена (79%) при выходе целевого $C_6H_{11}SC_7H_{15}$ равном 10%. Содержание серы в молекуле олигомера по данным рентгено-флуоресцентного анализа составляет 10%. Электролиз метилпропилтрисульфида в смеси с гептеном-1 не приводит к образованию полимерных продуктов. Основным направлением реакции является процесс превращения несимметричного $(CH_3)S_3(C_3H_7)$ в дисульфиды: $(C_3H_7)_2S_2$ (24%) и $CH_3SSC_3H_7$ (19%). Электрохимическая активация $(CH_3)S_3(C_3H_7)$ в присутствии избытка циклопентена способствует образованию смеси несимметричных дисульфидов **44-45** и 1,2-бис(метилтио)циклопентана (**46**, 8%).

Таблица 10 – Выход и состав продуктов электрофильного присоединения к (цикло-)алкенам в условиях анодной активации R_2S_3 (CH_2Cl_2 , 0.15 М $n-Bu_4NClO_4$, Pt-анод, $E = 1.85$ В, Ag/AgCl)*

Трисульфид	Углеводород	Выход продуктов реакции, %	
	C_6H_{10}	 36	7
	C_5H_8	 37	8
	C_5H_8	 38	12
		 39	5
		 40	10
		 41	3
	C_7H_{14}	 42	10
	C_5H_8	 44	10
		 45	11
		 46	8
	C_7H_{14}	 48	5
		 49	3

* - по данным хроматомасс-спектрометрии

Электрохимическая активация R_2S_3 приводит к генерированию активных электрофильных частиц RS^+ и RSS^+ , вступающих во взаимодействие с (цикло-)алкенами. В результате реакции электрофильного присоединения по кратной связи образуются несимметричные моно- и дисульфиды. Отличительной особенностью данной реакции является прямое введение дисульфидного мостика в структуру молекулы (цикло-)алкена в одну стадию без участия металлосодержащих катализаторов при комнатной температуре.

ВЫВОДЫ

1. Предложен метод синтеза несимметричных дисульфидов, содержащих (цикло-)алкильные, арильные и гетарильные фрагменты, на основе реакции окислительного сочетания тиолов при действии 3,6-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона в *N*-метилпирролидоне, выступающего в качестве селективного растворителя.

2. Впервые исследована возможность применения замещенных *о*-аминофенолов в качестве редокс-медиаторов окисления тиолов до дисульфидов. Определено соединение-лидер – 2,4-ди-*трет*-бутил-6-(*трет*-бутиламино)фенол, окисленная форма которого позволяет получать несимметричные дисульфиды с выходом 15-83% и снижает анодное перенапряжение реакции окисления тиолов на 1.1-1.4 В.

3. Впервые предложен трехкомпонентный одnoreакторный синтез несимметричных моносulfидов, основанный на взаимодействии H_2S , 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона и ненасыщенных углеводородов (алкенов, циклоалкенов, терминальных алкинов).

4. Синтезированы новые несимметричные пирокатехин-тиоэфиры, содержащие алкильные, алкилгидроксильные или гетарильные заместители при атоме серы, и изучена их антирадикальная активность в тесте с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильным радикалом.

5. Впервые изучены электрохимические свойства органических трисульфидов и реакционная способность их окисленных форм в реакциях с (цикло-)алкенами. Показана возможность прямого одностадийного введения S–S-фрагмента в структуру молекулы (цикло-)алкена при анодной активации трисульфидов.

Список основных работ, опубликованных автором по теме диссертации:

Монография:

1. Синтез и биологическая активность органических моно-, ди- и полисульфидов: монография / Н.Т. Берберова, Е.В. Шинкарь, И.В. Смолянинов, В.П. Осипова, **Д.А. Бурмистрова**. - Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2019. – 268 с.

Статьи:

2. **Бурмистрова, Д.А.** Редокс-свойства и реакционная способность органических трисульфидов в реакциях с алкенами / **Д.А. Бурмистрова**, И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова // Электрохимия. - 2020. – Т. 56. – № 4. – С. 356–364.

3. **Бурмистрова, Д.А.** Направленное окислительное сочетание тиолов в синтезе несимметричных дисульфидов / **Д.А. Бурмистрова**, И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова // Известия Академии наук. Серия химическая - 2020. – № 5. – С. 990–995.

4. **Бурмистрова, Д.А.** N-метилпирролидон – селективный растворитель окислительной сероочистки легких бензиновых фракций / **Д.А. Бурмистрова**, В.В. Кузьмин, И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2019. – Т. 62. – № 12. – С. 57–64.

5. Berberova, N.T. Electrosynthesis of polysulfides R_2S_n ($n=2-4$) based on cycloalkanes and S_8 via bromide-mediated oxidation of H_2S / N.T. Berberova, I.V. Smolyaninov, E.V. Shinkar, **D.A. Burmistrova**, V.V. Andzhigayeva, M.U. Sultanova // International Journal of Electrochemical Science. – 2019. – V. 14. – P. 531–541.

Тезисы докладов:

6. **Burmistrova, D.A.** Unsymmetrical disulfide formation via oxidative S-H/S-H cross-coupling / **D.A. Burmistrova**, I.V. Smolyaninov, N.T. Berberova // Markovnikov Congress on Organic Chemistry: Abstracts reports. – 2019. – P. 31.

7. **Бурмистрова, Д.А.** Утилизация сероводорода и низкомолекулярных тиолов в биологически-активные моно- и дисульфиды / **Д.А. Бурмистрова**,

И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: тезисы докладов. Том 3. – 2019. – С. 196.

8. **Бурмистрова, Д.А.** Анодная активация Rh_2S_3 в реакциях с алкенами / **Д.А. Бурмистрова**, И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова // Тезисы докладов XIX Всероссийского Совещания с международным участием – «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2018, Новочеркасск. – 2018. – С. 96.

9. Охлобыстина, А.В. Взаимодействие циклических тиолов с 3,5-ди-*трет*-бутил-пирокатехином / А.В. Охлобыстина, Н.Т. Берберова, А.О. Охлобыстин, К.П. Пащенко, **Д.А. Бурмистрова** // Тезисы докладов XIX Всероссийского Совещания с международным участием – «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2018, Новочеркасск. – 2018. – С. 94.

10. **Burmistrova, D.** Involvement of elemental sulfur in the synthesis of organic polysulfides with redox-active groups / **D. Burmistrova**, I. Smolyaninov, N. Berberova // The Russian Cluster of Conferences on Inorganic Chemistry «InorgChem 2018» (Astrakhan, 17-21 September, 2018): Abstracts reports. – Astrakhan: Publishing house ASTU, 2018. – С. 286.

11. Пащенко, К.П. Квантово-химическое моделирование структуры и свойств дифенилсульфидов // К.П. Пащенко, **Д.А. Бурмистрова**, М.А. Сенкевич // Материалы VII Всероссийской конференции по структуре и энергетике молекул (19 – 23 ноября 2018 г.), Иваново. – 2018. – С. 56.

12. **Бурмистрова, Д.А.** Редокс-катализатор QH_2/Q в реакциях сероводорода с алкенами / **Д.А. Бурмистрова**, И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова // Тезисы докладов I Всероссийской молодежной школы конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», РУДН, Москва. – 2016. – С. 97.

13. **Бурмистрова, Д.А.** Анодная активация H_2S в реакциях с циклогексаном и 1,2-диметилциклогексаном с участием элементной серы / **Д.А. Бурмистрова**, Е.В. Шинкарь, Н.Т. Берберова // Тезисы докладов VIII международной научной конференции «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии», Плёс. – 2016. – С. 84.

