

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Барская Елена Сергеевна

**Синтез новых 2-гетарилбензотиазолов и их исследование в
реакциях комплексообразования с солями меди(II)**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент

Белоглазкина Е.К.

Москва – 2025

Оглавление

1. Введение.....	3
2. Литературный обзор	9
2.1. Методы синтеза бензотиазолов	9
2.2. Биологическая активность бензотиазолов	37
2.3. Координационные соединения меди с противоопухолевым действием	40
2.4. Медьсодержащие координационные соединения 2-гетарилбензоазолов	45
3. Обсуждение результатов	53
3.1. Монофункциональные 2-гетарилбензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения	53
3.2. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-пиридилилбензотиазола и 5-пиридилилметилен-2-тиоимидазолона и их координационные соединения	72
3.3. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина	89
4. Экспериментальная часть	103
4.1. Общие сведения.....	103
4.2. Синтез монофункциональных 2-гетарилбензотиазолов и их медьсодержащих координационных соединений.....	106
4.3. Синтез дитопных лигандов, содержащих фрагменты 2-пиридилилбензотиазола и 5-пиридилилметилен-2-тиоимидазолона и их координационных соединений.....	119
4.4. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина	135
5. Заключение	147
6. Список литературы	149

1. Введение

Актуальность темы. На сегодняшний день бензотиазол считается “привилегированным скаффолдом” в медицинской химии, поскольку его производные демонстрируют широкий спектр биологической активности. Ряд производных 2-арилбензотиазолов продемонстрировал высокую противоопухолевую активность и успешно прошел I и II фазу клинических испытаний, однако до настоящего времени ни одно из подобных соединений не внедрено в клиническую практику из-за недостаточной цитотоксичности в условиях *in vivo*. Таким образом, несмотря на высокий фармакофорный потенциал 2-замещенных бензотиазолов, необходимы дополнительные исследования по их модификации.

Решением проблемы повышения цитотоксичности может стать получение комплексов металлов на основе замещенных 2-гетарилбензотиазолов. Известно, что координация органических молекул с ионами металлов во многих случаях приводит к улучшению их противоопухолевой активности и снижению токсичности за счет уменьшения используемой дозы и повышения селективности действия. Наличие в положении 2 бензотиазола N-донорного-гетероциклического заместителя придает молекуле возможность образовывать хелатные комплексы. Среди комплексов переходных металлов с 2-гетарилбензоазолами особый интерес представляют координационные соединения меди, менее токсичные по сравнению с используемыми в клинической практике платиносодержащими противоопухолевыми препаратами. Повышенная потребность раковых клеток в меди приводит к селективному поглощению меди содержащих соединений опухолевыми тканями по сравнению со здоровыми. При этом геометрия, окислительно-восстановительные характеристики и механизм цитотоксического эффекта меди содержащих комплексов определяются прежде всего характером заместителей и функциональных фрагментов в координирующем органическом лиганде, что позволяет, варьируя его структуру, тонко настраивать биологические свойства координационных соединений.

Таким образом, разработка методов синтеза новых 2-замещенных бензотиазолов с функциональными заместителями, исследование их координационных возможностей по отношению к ионам меди и цитотоксического действия получаемых комплексов является актуальной задачей современной органической химии.

Степень разработанности темы. К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, посвященных синтезу 2-замещенных бензотиазолов и их комплексных соединений. Однако, большинство имеющихся данных относится к алкил- и

арил- замещенным бензотиазолам, а 2-гетарилбензотиазолы представлены единичными примерами. Медьсодержащие комплексы 2-гетарилбензотиазолов к началу нашей работы были известны только для 2-пиридилилбензотиазола без заместителей в ароматических фрагментах. Дитопные органические лиганды ряда гетарилбензотиазолов и их координационные соединения с медью до начала наших исследований описаны не были.

Целью работы является разработка методов синтеза новых производных 2-гетарилбензотиазолов, включая конъюгаты с дополнительными координирующими группировками (производные 5-пиридилилметилен-2-тиоимидазолона) и с редокс-активными фрагментами (производные пирокатехина), исследование полученных органических лигандов в реакциях комплексообразования с солями меди(II) и первичное тестирование цитотоксической активности некоторых полученных лигандов и медьсодержащих комплексов.

Задачами работы являются: (1) разработка и оптимизация методик получения гетарилбензотиазолов с пиридильными и имидазольными заместителями в положении 2 бензотиазольного фрагмента и их медьсодержащих координационных соединений; (2) разработка методов получения конъюгатов 2-пиридилилбензотиазол/5-пиридилилметилен-2-тиоимидазолон с полиметиленовыми и триазолсодержащими линкерами между функциональными фрагментами; (3) разработка методики синтеза пирокатехин-содержащих конъюгатов 2-пиридилилбензотиазолов с амидными и триазольными линкерами между функциональными фрагментами; (4) выявление структурных факторов, влияющих на тип медьсодержащих координационных соединений, образуемых синтезированными функционально замещенными бензотиазолами; (5) первичное тестирование биологической активности полученных соединений.

Предметом исследования являлись производные 2-гетарилзамещенных бензотиазолов, их координационные соединения с медью, изучение влияния природы органического лиганда и линкера между функциональными фрагментами на геометрию образующегося координационного соединения, степень окисления меди в нем и цитотоксичность полученных соединений.

Научная новизна работы состоит в: 1) разработке общих синтетических подходов к 2-гетарилбензотиазолам, содержащим пиридиновые и имидазольные фрагменты; 2) получении 2-гетарилбензотиазолов с гидрофильными полиэтиленгликольными группировками; 3) разработке методов получения 2-гетарилбензотиазолов, содержащих 2-тиоимидазолоновый и пирокатехиновый фрагменты; 4) получении моно- и биядерных медьсодержащих координационных соединений с полученными 2-гетарилбензотиазолами

и установлении их структуры; 5) изучении электрохимических характеристик, цитотоксичности и способности к генерации активных форм кислорода для ряда полученных соединений.

Теоретическая и практическая значимость. 1) Впервые разработаны синтетические подходы к 2-пиридил- и 2-имидаэтилбензотиазолам с заместителями различной природы в бензотиазольном, пиридиновом и имидазольном фрагментах; 2) впервые предложены методы получения дитопных органических лигандов, содержащих 2-тиоимидазолоновый или пиракатехиновый фрагмент, соединенный полиметиленовым, триазол- или амид-содержащим линкером с 2-гетарилбензотиазолом; 3) разработаны методы получения моно- и биядерных медьсодержащих координационных соединений на основе полученных лигандов; 4) проведена первичная оценка возможности использования полученных координационных соединений в качестве цитотоксических агентов.

Методология диссертационного исследования. Целевые соединения были получены с использованием реакций конденсации, ацилирования, нуклеофильного замещения, азид-алкинового циклоприсоединения и амидирования. Выделение и очистка полученных соединений проводились методами экстракции, фильтрования, перекристаллизации, колоночной хроматографии и флэш-хроматографии. Структура, состав и чистота полученных соединений определялись методами тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии, электронной и ИК-спектроскопии, циклической вольтамперометрии и РСА.

Положения, выносимые на защиту:

1. 2-гетарилбензотиазолы могут быть получены реакциями конденсации гетарилкарбальдегидов с 2-аминотиофенолами с последующей модификацией реакциями нуклеофильного замещения. В реакциях 2-гетарилбензотиазолов с хлоридом и перхлоратом меди(II) образуются координационные соединения четырех структурных типов, в зависимости от структуры лиганда и аниона исходной соли. Медьсодержащие координационные соединения 2-гетарилбензотиазолов могут быть также получены трехкомпонентной конденсацией гетарилкарбальдегидов, 2-аминотиофенолов и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$.

2. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 5-пиридилметилен-2-тио-имидаэтиона и 2-пиридилбензотиазола, могут быть получены исходя из 2-тиоксоимидаэтиона и 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола. В реакциях с хлоридом меди(II) лиганды, имеющие в составе 5-пиридилметилен-2-тио-имидаэтион и 2-пиридилбензотиазол,

координируют ион меди 5-пиридилилметилен-2-имидацолоновым сайтом; для лигандов, в которых отсутствует триазольный фрагмент, в дальнейшем происходит перегруппировка хлорида меди к пиридилилбензотиазольному сайту.

3. Смешаннолигандные медьсодержащие координационные соединения с 2-гетарилбензоазолами и пирокатехинами представляют собой пирокатехиновые комплексы меди(II) в случае 2-пиридилил-замещенных лигандов и семихиноновые комплексы меди(I) в случае 2-имидацолил-замещенных лигандов. Координационные соединения данного структурного типа способны к валентной таутомерии.

4. Производные 2-пиридилилбензотиазола, содержащие в своей структуре фрагмент пирокатехина, могут быть получены исходя из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола и дофамина или вератрола.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается воспроизводимостью результатов, использованием современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением полученных результатов с данными из литературы, публикацией полученных результатов в ведущих рецензируемых периодических изданиях.

Публикации. По материалам работы опубликовано 9 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ по специальности и отрасли наук.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: VI Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 16-17 апреля 2014), III Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (РУДН, Москва, Россия, 21-25 апреля 2014), 3-rd International Conference of Organic Chemistry ICOC-2014 "Organic Chemistry – Driving Force of Life Development" (Тбилиси, Грузия, 25-28 сентября 2014), XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, Россия, 6-10 октября 2014), Кластер конференций по органической химии Домбай-2016 (Домбай, Россия, 29 мая - 4 июня 2016), Международный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский—2017» (Иркутск, Россия, 27 августа - 2 сентября 2017), V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» МОБИ-ХимФарма 2019 (Судак, Крым, Россия, 15-18 сентября 2019), Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии

(Екатеринбург, Россия, 18-21 ноября **2020**), XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2021" (Москва, Россия, 12-23 апреля **2021**), Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (Сочи, Россия, 8-11 октября **2021**), Всероссийские конгрессы по химии гетероциклических соединений KOST-2021 и KOST-2025 (Сочи, Россия, 12-16 октября **2021**; Владикавказ, Россия, 15-19 сентября **2025**).

Личный вклад автора состоял в поиске и анализе литературных данных, постановке экспериментальных задач, проведении синтетических и аналитических экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях. В статьях *Beloglazkina E.K., Barskaya E.S., Majouga A.G., Zyk N.V. // Mendeleev Communications – 2015. – Vol. 25. – P. 148–149* (публикация 1) и *Е.С. Барская, Е.К. Белоглазкина, А.Г. Мажуга, И.В. Юдин, и Н.В. Зык. // Известия Академии наук. Серия химическая - 2015, - № 8 – С. 1975–1977* (публикация 2) вклад докторанта состоял в синтезе и характеризации лигандов и комплексов, а также описании полученных результатов. В работах *Е.С. Барская, В.В. Шорохов, А.В. Ржеутский, А.Д. Худяков, И.В. Юдин, В.А. Тафеенко, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина // Известия Академии наук. Серия химическая – 2019. – № 3 – С. 0638–0643* (публикация 3), *Е.С. Барская, А.В. Ржеутский, А.А. Моисеева, И.В. Юдин, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина // Известия Академии наук. Серия химическая – 2019. – № 4 – С. 870–873* (публикация 4), *E.S. Barskaya, A.V. Rzheutskiy, A.A. Moiseeva, V.A. Tafeenko, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // Mendeleev Communications – 2019. – № 29 – P. 444–446* (публикация 5) вклад докторанта состоял в разработке способов получения описанных соединений, получении, характеризации и описании эксперимента при написании статьи. В работах *Е.С. Барская, Н.М. Мадатли, М.С. Абрамович, Н.В. Зык, А.Г. Мажуга, А.В. Березина и Е.К. Белоглазкина // Известия Академии наук. Серия химическая – 2019. – № 12 – С. 2370–2373* (публикация 6), *Е.С. Барская, М.С. Абрамович, А.А. Моисеева, А.А. Чорбу, М.Н. Полякова, А.В. Ржеутский, Г.П. Григорьев, А.В. Березина, Н.В. Зык, Е.К. Белоглазкина // Известия Академии наук. Серия химическая – 2022. – № 2 – С. 260–266* (публикация 7) и *A.A. Chorbu, E.S. Barskaya, A.A. Moiseeva, D.A. Guk, O.O. Krasnovskaya, K.A. Lyssenko, A.V. Rzheutskiy, M.S. Abramovich, M.N. Polyakova, A.V. Berezina, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // Polyhedron – 2022. – № 221 – P. 115838* (публикация 8) вклад докторанта состоял в разработке способов получения описанных соединений, контролем за ходом получения соединений, характеризации, описании эксперимента и подготовке статьи к печати. Автором была проведена

значительная часть работы над текстом статей, а также представление их в редакции журналов, переписка с редакторами и рецензентами данных статей.

Автор также является руководителем 5 дипломных работ, в рамках которых осуществлялось практическое выполнение некоторых частей данной работы. Часть синтеза монофункциональных бензотиазолов и их координационных соединений проводилась в рамках магистерской работы Абдуллаевой Н.Д. и бакалаврского диплома Абрамовича М.С., часть синтеза дитопных лигандов, содержащих фрагменты пиридилизамещенного бензотиазола, и их комплексных соединений, проводилась в рамках дипломных работ Чорбу А.А., Ржеутского А.В. и магистерской работы Абрамовича М.С.

Структура и объём работы. Работа состоит из пяти основных разделов: введения, обзора литературы, содержащего сведения о методах синтеза замещенных бензотиазолов, супероксиддисмутазах и их низкомолекулярных аналогах, а также координационных соединениях меди с противоопухолевой активностью, обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 165 страниц текста и включает 121 рисунок, 7 таблиц и список цитируемой литературы из 148 наименований.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российской Фонда Фундаментальных Исследований (Гранты № 16-03-00921 и 19-33-70089\18) и Российского Научного Фонда (Гранты № 19-73-00193 и 19-29-08007).

*Автор выражает признательность к.х.н. Моисеевой А.А. за проведение электрохимических исследований, д.х.н. Гришину Ю.К. и к.ф.-м.н. Рознятовскому В.А. за проведение ЯМР экспериментов, к.х.н. Тарасевичу Б.Н. и Финько А.В. за проведение ИК экспериментов, к.х.н. Тафеенко В.А. за проведение рентгенографических исследований, к.х.н. Успенской А.А. за проведение элементного анализа, к.х.н. Цымбаренко Д.М. за выполнение квантовохимических расчетов, к.х.н. Скворцову Д.А. за проведение *in vitro* исследований цитотоксичности, к.х.н. Филатовой Л.Ю. за исследование СОД-активности, к.х.н. Ванееву А.Н.(НИТУ МИСиС) за исследование генерации АКФ, а также д.х.н. Зыку Н.В. (МГУ) за наставничество и неоценимую помощь в выполнении диссертационного исследования.*

2. Литературный обзор

Методы синтеза бензотиазолов. Биологическая активность замещенных бензотиазолов и координационных соединений меди

2.1. Методы синтеза бензотиазолов

Соединения, содержащие бензотиазольный фрагмент, имеют широкий спектр биологического действия как противомикробные, противоопухолевые, противовирусные, антиоксидантные, противогрибковые агенты. Производные бензотиазола являются ингибиторами орексина и фальципатина, антагонистом рецептора LTD₄ и кальциевых каналов. Тиофлавин Т, содержащий бензотиазольный каркас, также применяют для визуализации β -амилоида и бляшек при церебральной амилоидной ангиопатии [1].

Впервые бензотиазол был синтезирован Гофманом в 1887 г. из *ортоп*-аминотиофенола [2], со временем были разработаны различные способы синтеза производных этого гетероцикла. Основные синтетические подходы к синтезу бензотиазолов показаны на рисунке 2.1.

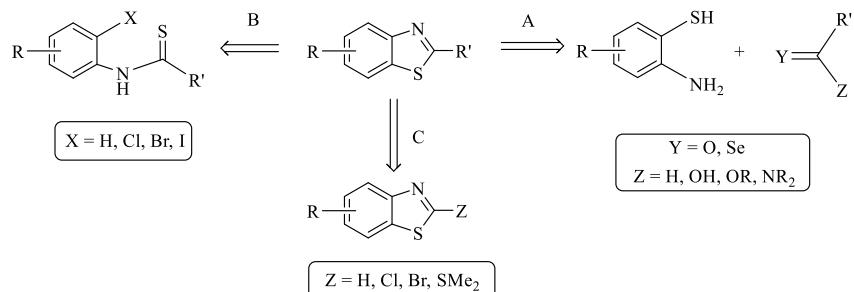


Рисунок 2.1. Наиболее распространенные пути синтеза бензотиазолов

Наиболее распространенный метод представляет собой конденсацию *о*-аминотиофенола с замещенными ароматическими альдегидами (A), однако метод имеет свои ограничения и часто не подходит для синтеза бензотиазолов, получаемых из 2-аминотиофенолов, содержащих донорные заместители, вследствие их легкой способности к окислению. Несколько более ограниченное применение находит конденсация *ортоп*-аминотиофенолов с нитрилами, ацилхлоридами, сложными эфирами и кислотами. Другим широко используемым методом является внутримолекулярная окислительная циклизация замещенных тиоамидов по Якобсену (B). С помощью металлкатализируемых реакций создания C-C связи можно проводить модификацию уже синтезированных бензотиазолов, вводя заместители во второе положение бензотиазольного фрагмента (C). Далее каждый из приведенных выше методов рассмотрен более подробно.

2.1.1. Конденсация орто-аминотиофенолов с альдегидами, карбоновыми кислотами и их производными

Известно несколько способов проведения конденсации *ортого*-аминотиофенолов с альдегидами. Выбор метода зависит от стабильности исходного замещенного *ортого*-аминотиофенола. Для получения бензотиазоолов с донорными группами в 5 и 6 положениях лучше использовать соответствующие дисульфиды вместо *ортого*-аминотиофенолов. Так, например, в работе [3] была получена серия бензотиазолов, содержащих во втором положении ароматический фрагмент, по реакции *ортого*-аминотиофенолов или соответствующих дисульфидов в присутствии восстановителей с замещенными бензальдегидами в этаноле (Рисунок 2.2).

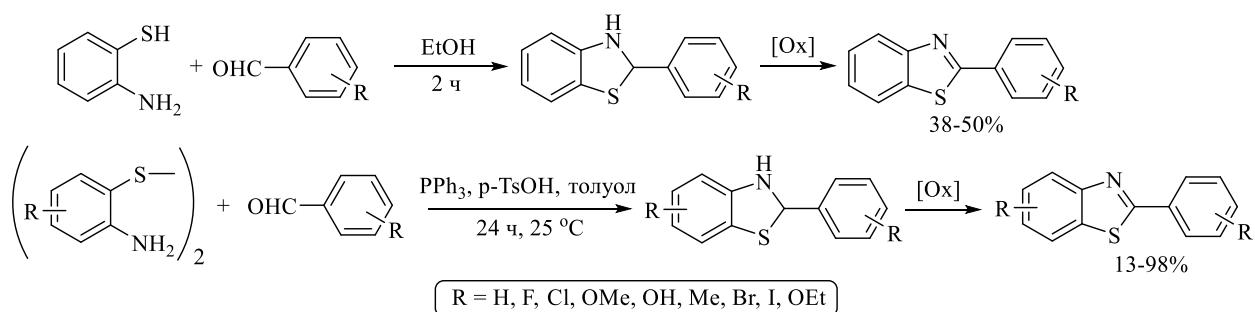


Рисунок 2.2. Конденсация *ортого*-аминотиофенола и *ортого*-аминодисульфидов с замещенными бензальдегидами

Конденсация протекает с образованием бензотиазолина в качестве интермедиата, далее бензотиазолин в ходе реакции подвергается окислительной ароматизации под действием кислорода воздуха.

С умеренными и хорошими выходами по данному методу были также получены 2-фенилзамещенные бензотиазолы, содержащие заместители в 5 и 6 положении бензотиазольного фрагмента. Исходными соединениями в этом случае являлись замещенные *ортого*-аминодисульфиды (Рисунок 2.2). Дисульфиды взаимодействовали с замещенными бензальдегидами и трифенилfosфином в толуоле в присутствии катализитического количества *пара*-толуолсульфокислоты [3].

Интересным примером получения бензотиазолов, содержащих во втором положении фуранильный заместитель, является кислотно-катализируемая конденсация орто-аминотиофенола и гидроксиметилзамещенного фуранкарбальдегида (Рисунок 2.3) [4].

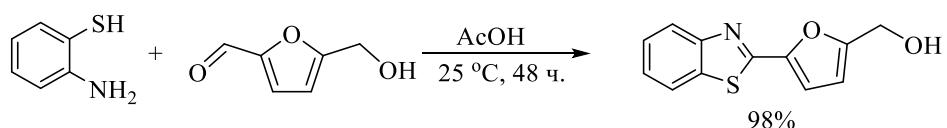


Рисунок 2.3. Синтез 2-фуранилзамещенного бензотиазола

Конденсацией *ортого*-аминотиофенола и замещенных бензальдегидов в условиях катализа хлоридом аммония была получена серия 2-арилбензотиазолов, показанная на Рисунке 2.4. Реакция протекала в смеси MeOH-H₂O (15:1) при комнатной температуре [5].

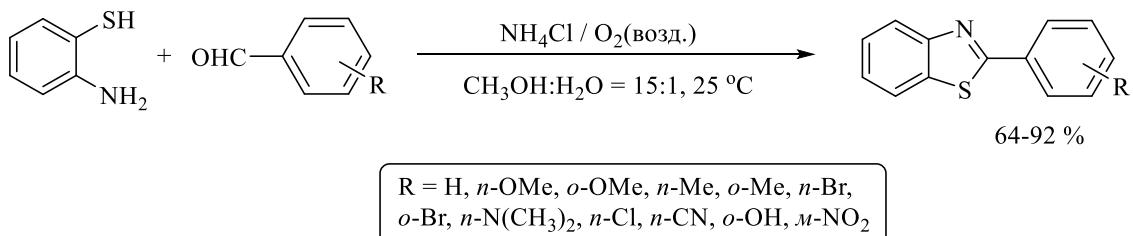


Рисунок 2.4. Синтез бензотиазолов, катализируемый хлоридом аммония

Механизм реакции включает активацию альдегида ионом аммония. Затем аминогруппа *ортого*-аминотиофенола атакует активированный карбонильный атом углерода, что приводит к образованию имина. Дальнейшая циклизация дает бензотиазолин, который окисляется кислородом воздуха в бензотиазол (Рисунок 2.5).

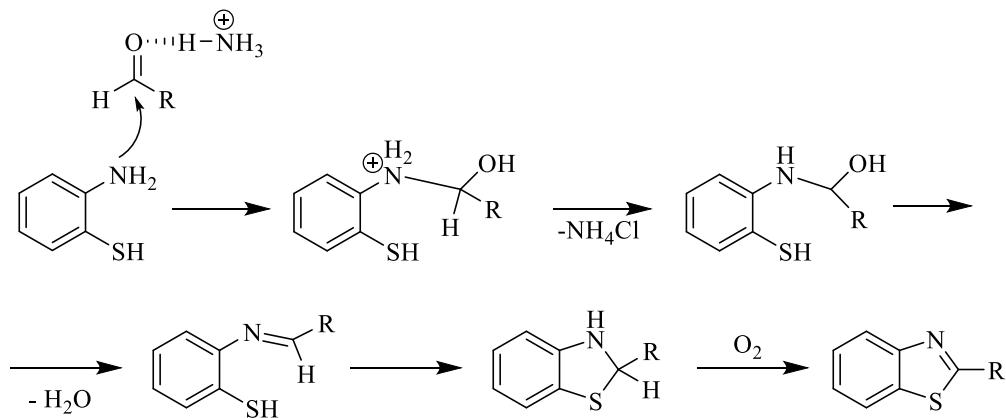


Рисунок 2.5. Механизм образования бензотиазола в условиях катализа солями аммония

Участие кислорода на последней стадии было доказано проведением реакции в атмосфере азота: в этих условиях процесс останавливался на стадии образования бензотиазолина. Преимуществами метода являются возможность рециркуляции катализатора, мягкие условия реакции и высокий выход продукта.

В работе [6] были получены битиенил-1,3-бензотиазолы при конденсации *ортого*-аминотиофенолов и различных 5-формилзамещенных битиофенов в ДМСО при 120 °C в течение 30-60 мин (Рисунок 2.6). Выходы продуктов реакций находились в диапазоне от 65% (R = -NMe₂) до 96% (R = -OMe). Реакция также протекает через первоначальное

образование иминов, которые самопроизвольно конденсируются до бензотиазолов, окисляющихся затем в бензотиазол. Полученные соединения демонстрируют сильную флуоресценцию в диапазоне 450-600 нм.

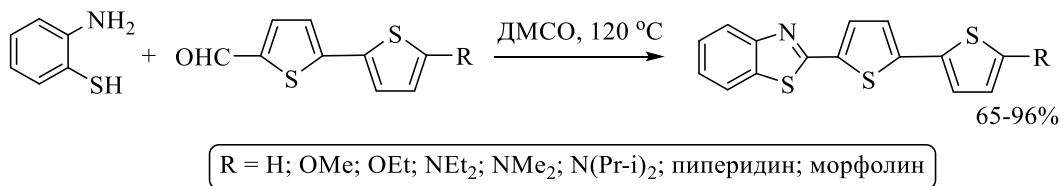


Рисунок 2.6. Синтез битиенил-1,3-бензотиазолов

Эффективный метод конденсации β -хлорзамещенных непредельных ароматических альдегидов с *ортто*-аминотиофенолами под действием микроволнового излучения предложен в работе [7]. К достоинствам этого метода можно отнести быстроту проведения реакции и возможность применения к различным субстратам для создания большой библиотеки замещенных бензотиазолов (Рисунок 2.7).

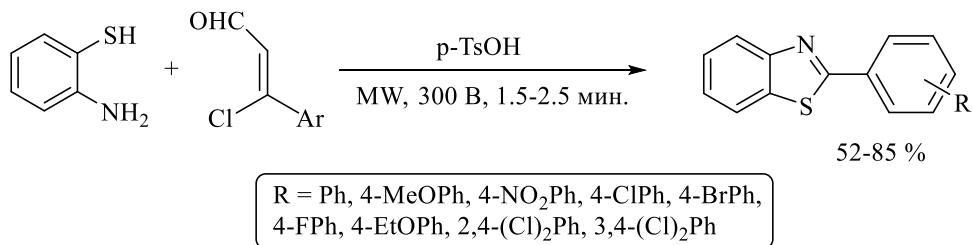


Рисунок 2.7. Конденсация *o*-аминотиофенолов под действием микроволнового излучения

Предполагаемый механизм включает первоначальное замещение хлорид-аниона тиофенолом с последующим присоединением амино-группы, приводящим к образованию цикла, и отщеплением ацетальдегида (Рисунок 2.8). При проведении реакции не под действием микроволнового излучения, а при нагревании бензотиазолы образуются с существенно более низкими выходами. Так, например, образование незамещенного 2-фенилбензотиазола под действием микроволнового излучения протекало с выходом 65%, а при нагревании на масляной бане – с выходом 33%.

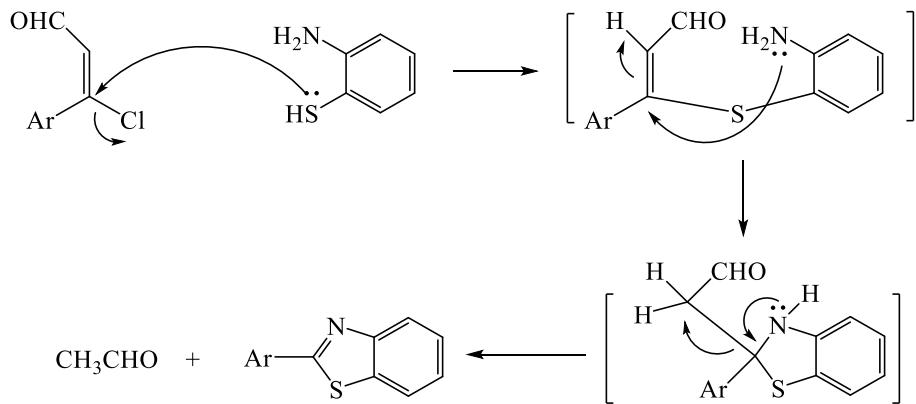


Рисунок 2.8. Механизм образования бензотиазола под действием микроволнового излучения о-аминотиофенолов

В работе [8] были получены 2-замещенные бензотиазолы в водной среде в отсутствии кислотно-основного катализа (Рисунок 2.9).

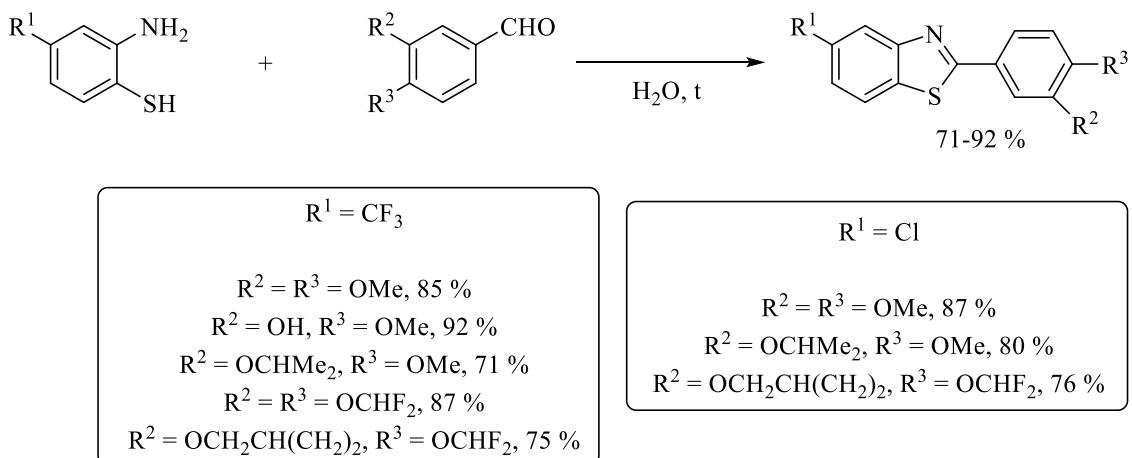


Рисунок 2.9. Конденсация орто-аминотиофенолов с замещенными бензальдегидами в водном растворе

К преимуществам данного метода можно отнести отсутствие необходимости в дополнительных реагентах и катализаторах и легкость выделения продукта. Реакция арил-, гетарил- и стирилзамещенных альдегидов с *ортого*-аминотиофенолом протекает с высокими выходами. Проведение реакции в пластиковой посуде не сказывается на выходах получаемых продуктов, что исключает возможное участие в катализитическом процессе оставшихся в стеклянной посуде следов тяжелых металлов. Был высказано предположение, что вода является катализатором реакции, образуя водородные связи с молекулой исходного *ортого*-аминотиофенола, что способствует циклопонденсации с образованием бензотиазолина (Рисунок 2.10).

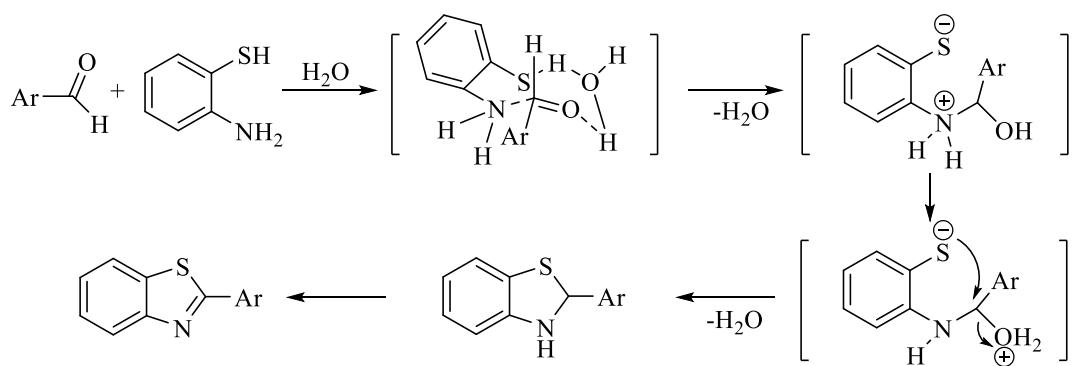


Рисунок 2.10. Предполагаемый механизм водного катализа в синтезе бензотиазолов

В работе [9] производные бензотиазола получали конденсацией *ортоти*-аминотиофенола и альдегида в *ортоти*-ксилоле при температуре 100-120°C в течение 7-11 часов и использовании 4-метокси-TEMPO в качестве катализатора аэробного окисления (Рисунок 2.11).

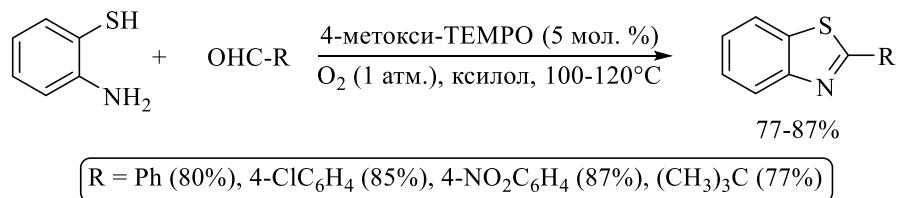


Рисунок 2.11. Синтез бензотиазола с применением 4-метокси-TEMPO

Предполагаемый механизм данной реакции представлен на рисунке 2.12.

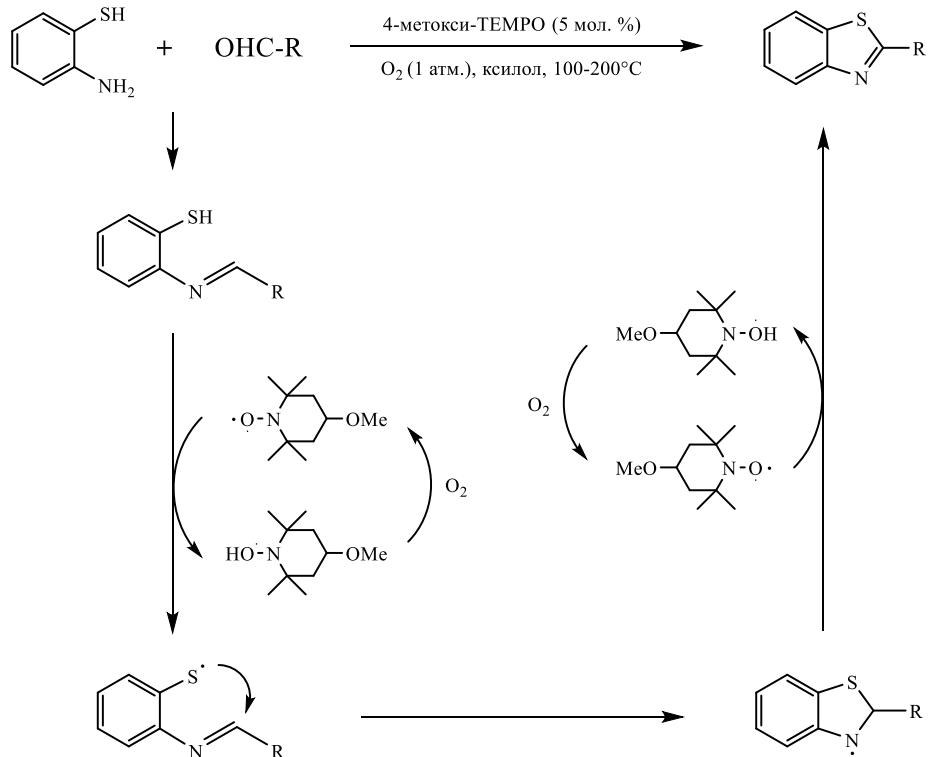


Рисунок 2.12. Механизм образования бензотиазола с использованием катализатора TEMPO

Описаны также многочисленные способы проведения конденсации *ортоп*-аминотифенолов с бензальдегидами в условиях гетерогенного катализа. В качестве катализаторов используются $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ [10], $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$ [11], $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CAN}$ [12] и другие (Рисунок 2.13). В работе [13] были получены 2-арилзамещенные бензотиазолы путем конденсации различных альдегидов и *ортоп*-аминотифенола в присутствии пентаоксида фосфора в качестве катализатора. Наличие донорных заместителей в бензольном кольце альдегида повышает выход продукта. Метод был также опробован для конденсации гетероциклических альдегидов (фурфурола и 2-пиридинкарбальдегида), продукты конденсации получены с хорошими выходами, хотя и несколько меньшими, чем при реакции карбоциклических соединений (Рисунок 2.13).

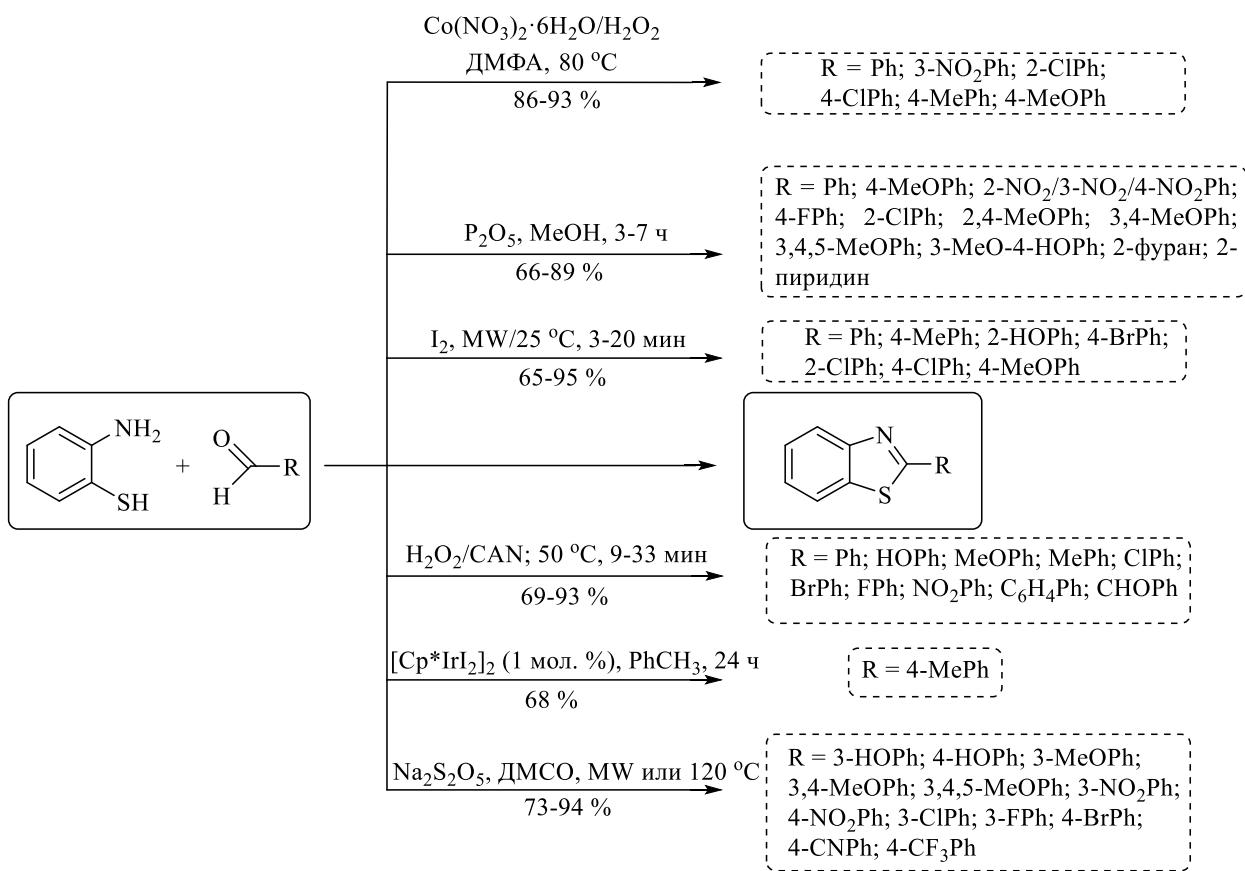


Рисунок 2.13. Катализ в синтезе бензотиазолов из *ортоп*-аминотифенолов

В работе [14] были получены бензотиазолы при взаимодействии *ортоп*-аминотифенола с замещенными альдегидами в присутствии гидросульфита натрия (Рисунок 2.14). Авторы работы получили с высокими выходами (больше 90%) целевые бензотиазолы, содержащие в исходном альдегиде как донорные, так и акцепторные группы. С хорошими выходами были получены также 2-пиррол- и 2-фурилзамещенные бензотиазолы. Синтезы проводились в ДМАА в присутствии гидросульфита натрия как

основания при микроволновом облучении при 120 °C в течение 30 минут. Установлено, что полученные соединения проявляют свойства ингибиторов уреазы.

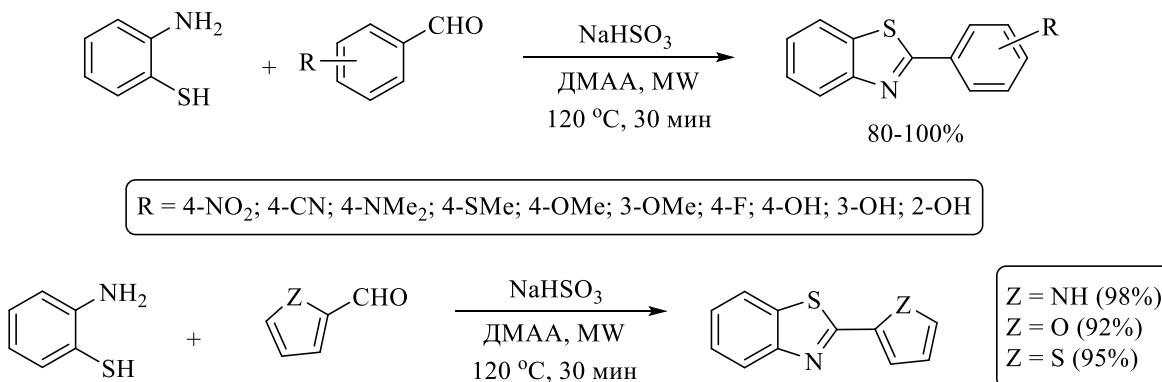


Рисунок 2.14. Получение бензотиазолов из орто-аминотиофенола при микроволновом облучении в присутствии гидросульфита натрия

Разработан также метод синтеза бензотиазолов из *ортого*-аминотиофенола и различных замещенных бензальдегидов по реакции конденсации в присутствии катализатора на основе мезопористого силикагеля MCM-41, модифицированного медным комплексом глицерина Cu(II)-глицерин-MCM-41 (Рисунок 2.15) [15]. В работе авторы подробно описывают получение этого гетерогенного катализатора, отмечая в преимуществах синтеза доступность исходных реагентов и их низкую токсичность для окружающей среды. Был проведен синтез 2-арилзамещенных бензотиазолов, продукты получены с хорошими выходами. Авторы полагают, что в данном случае механизм реакции включает на первой стадии активацию карбонильного соединения ионами меди, что облегчает последующую нуклеофильную атаку со стороны атома азота. Образующийся имин при содействии меди циклизуется в бензотиазолин, который затем окисляется в бензотиазол (Рисунок 2.16).



Рисунок 2.15. Схематичное изображение катализатора Cu(II)-глицерин-MCM-41

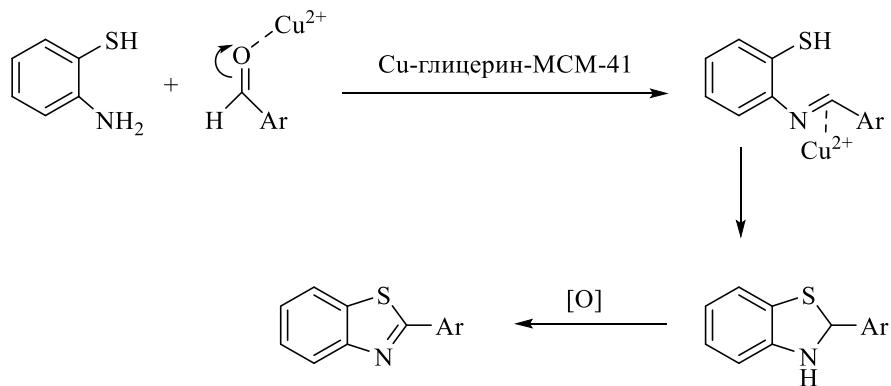


Рисунок 2.16. Механизм конденсации орто-аминотиофенола в присутствии катализатора Cu(II)-глициерин-MCM-41

В синтезе бензотиазолов также нашел применение другой подтип катализатора MCM-41, модифицированный 2-(пиперазин-1-ил)пиримидином: MCM-PP [16]. Использование MCM-PP позволило осуществить конденсацию бис(2-аминофенил)дисульфидов с альдегидами. Для реакций с ароматическими альдегидами выходы соединений составили 89-98%, для синтеза также был успешно использован коричный альдегид, продукт получен с выходом 85% (Рисунок 2.17).

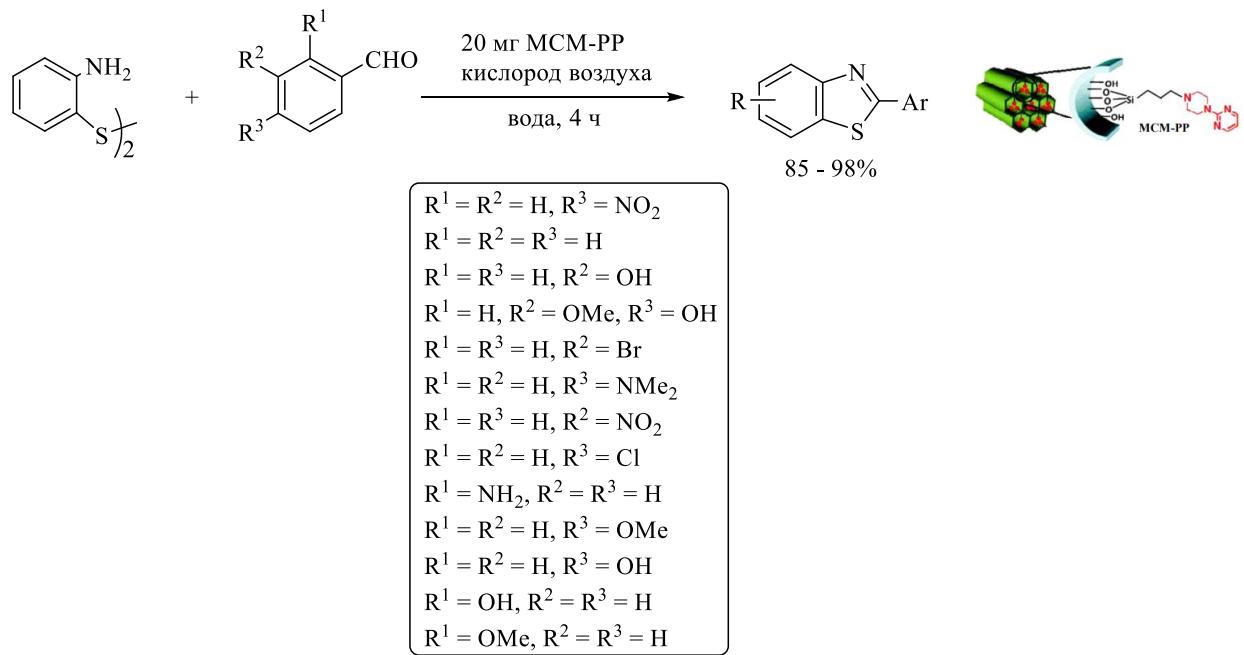


Рисунок 2.17. Синтез бензотиазолов из бис(2-аминофенил)дисульфидов в присутствии катализатора MCM-PP

Удобный метод синтеза замещенных бензотиазолов с использованием ароматических диаминодисульфидов и альдегидов в присутствии соединений одновалентной меди предложен в работе [17].

Изначально авторы данной работы исследовали внутримолекулярное окисление дииминодисульфидов, катализируемое солями Cu(I) в аэробных условиях. В результате были получены два продукта: бензотиазол и дигидробензотиазол в соотношении 1:1 (Рисунок 2.18).

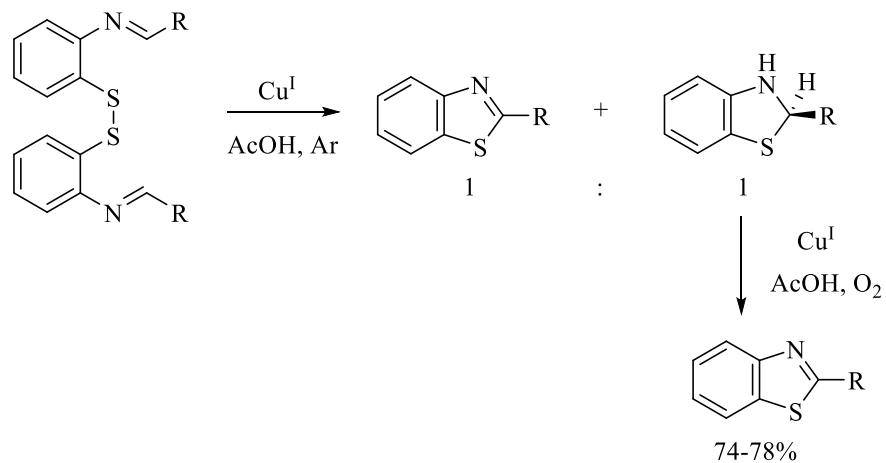


Рисунок 2.18. Внутримолекулярное окисление дииминодисульфидов, катализируемое солями $\text{Cu}(\text{I})$

В результате дальнейшего окисления дигидробензотиазола кислородом воздуха в присутствии одновалентной меди образуется целевой бензотиазол с выходом 74-78%. В результате оптимизации условий авторами был разработан удобный одностадийный способ синтеза бензотиазолов с использованием замещенных дисульфидаминов и альдегидов (Рисунок 2.19).

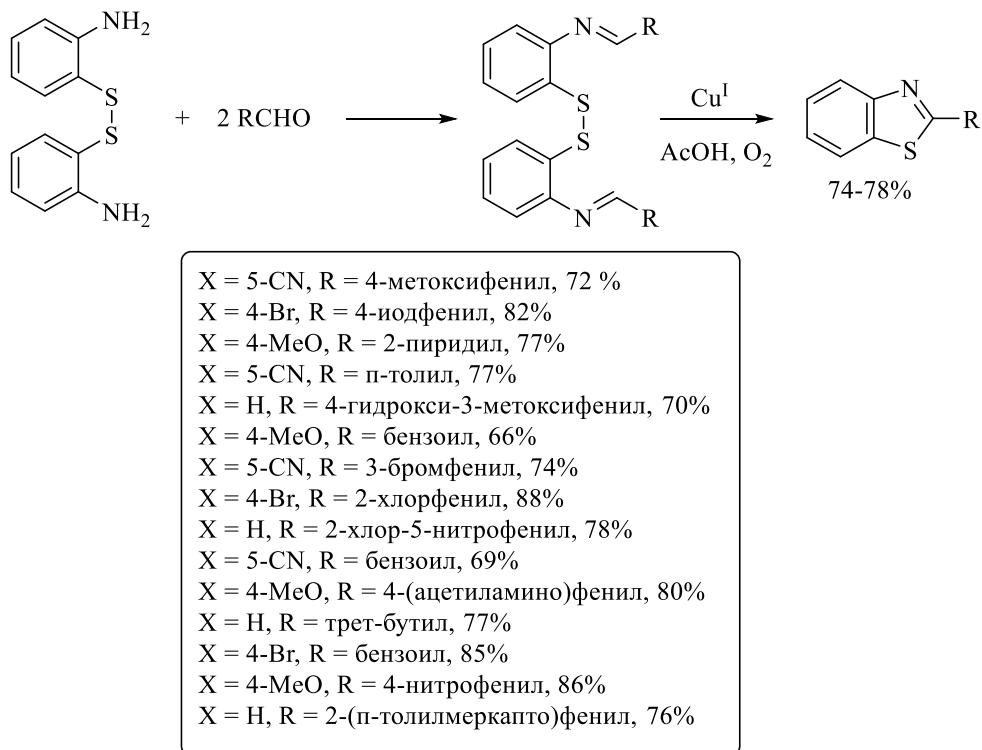


Рисунок 2.19. Синтез бензотиазолов с использованием замещенных дисульфидаминов и альдегидов

Используя различные пары дисульфидов и альдегидов, удалось получить большую библиотеку замещенных бензотиазолов с высокими выходами. Авторами был предложен следующий механизм образования бензотиазолов (Рисунок 2.20).

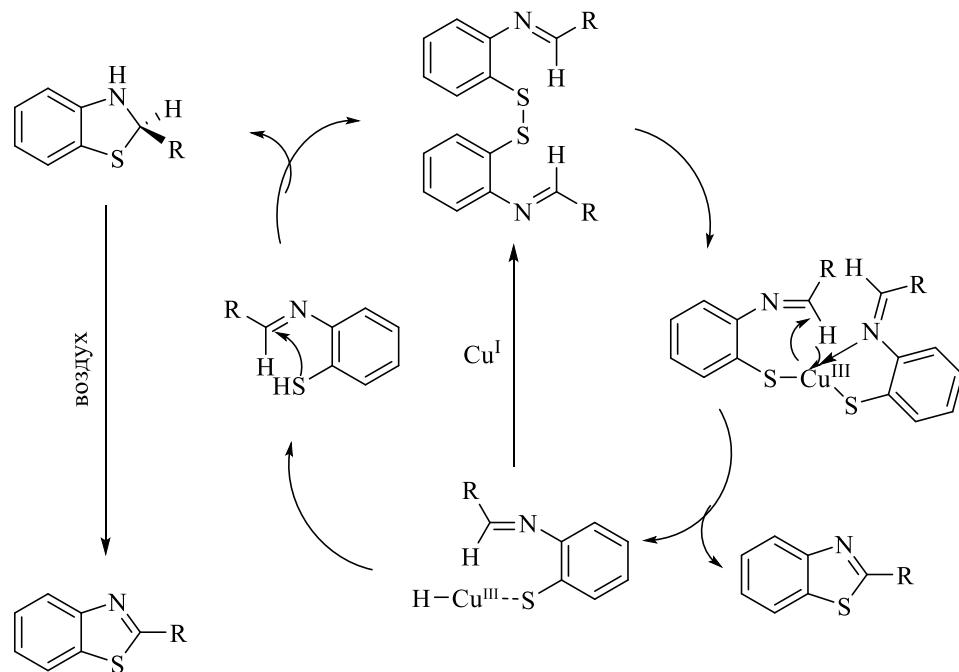


Рисунок 2.19. Механизм образования бензотиазолов из замещенных дисульфидаминов и альдегидов, катализируемого солями Cu(I)

Другим интересным развивающимся в последнее время направлением является конденсация *ортого*-аминотиофенола с бензальдегидами, катализируемая наночастицами оксидов металлов. Так, например, в работе [18] для синтеза бензотиазолов использовали нанокатализатор $\text{NiEuFe}_2\text{O}_4$ (Рисунок 2.21).

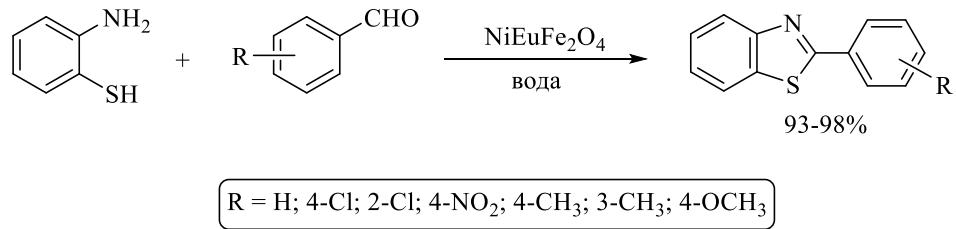


Рисунок 2.20. Синтез бензотиазолов с использованием нанокатализатора $\text{NiEuFe}_2\text{O}_4$

К преимуществам использования данного катализатора относятся мягкие условия, в которых проходит реакция. $\text{NiEuFe}_2\text{O}_4$ является эффективным и неопасным для окружающей среды катализатором. Возможно его использование в нескольких катализитических циклах без значимой потери эффективности. Реакции при обычных условиях протекают в течение 40-50 минут с выходом 84-89%. Авторы использовали также ультразвуковую активацию данной реакции; при этом время реакции сокращается до 30 минут, а выход увеличивается до 98%.

Катализитический цикл реакции представлен на Рисунке 2.22. Возникающая ультразвуковая кавитация содействует активации альдегида катализатором. Образующийся имин циклизуется в бензотиазолин, который затем окисляется в бензотиазол.

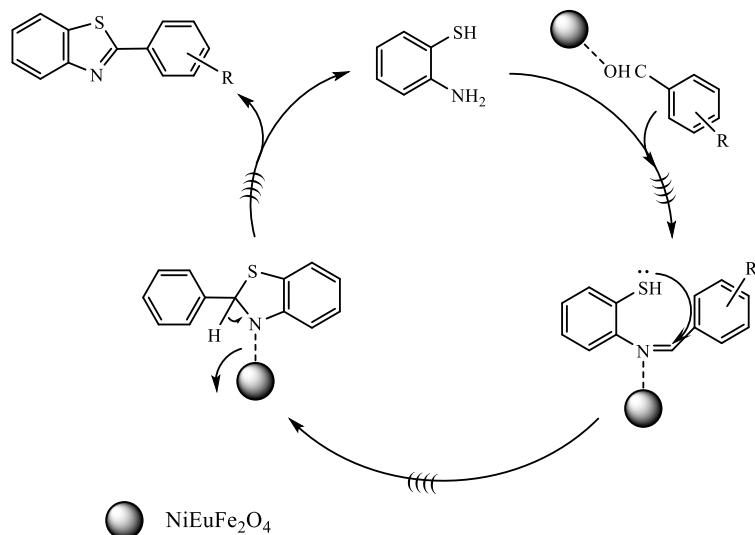


Рисунок 2.21. Катализитический цикл получения бензотиазолов при использовании нанокатализатора $\text{NiEuFe}_2\text{O}_4$ и ультразвуковой активации

Стоит отметить, что все представленные выше методы описаны только для незамещенного *ортоти*-аминотиофенола. В работе же [19] описана конденсация замещенных *ортоти*-аминотиофенолов и альдегидов в бензотиазолы в присутствии $\text{CuSO}_4/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Рисунок 2.23).

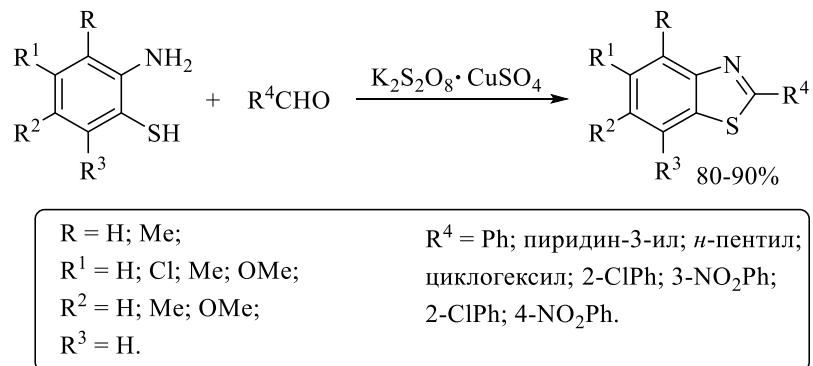


Рисунок 2.22. Получение бензотиазолов из *ортоти*-аминотиофенолов с использованием $\text{CuSO}_4/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$

Было установлено, что менее полярные растворители (дихлорметан, ТГФ) оказались неподходящими для этого процесса. Повышение полярности растворителя, например, использование ацетонитрила, метанола и этанола повышало выход продукта, еще лучшие результаты были получены при использовании этих растворителей в смеси с водой. Однако в чистой воде при тех же условиях ($t = 60^\circ\text{C}$) реакция протекала с гораздо более низкими выходами. Авторы связывают это с низкой растворимостью исходных веществ. Для улучшения растворимости исходных альдегидов и *ортоти*-аминотиофенола в воде реакцию проводили в присутствии додецилсульфата натрия (ПАВ), образующего мицеллы. Стоит отметить, что получаемые в работе [8] схожие соединения были выделены с меньшими выходами, чем в данной работе; таким образом, добавление ПАВ позволяет решить проблему растворимости исходных соединений эффективнее кипячения. В отличие от метода, описанного в работе [13], авторы статьи не отметили серьезного уменьшения выхода продукта при использовании альдегидов как с акцепторными, так и с донорными заместителями в бензольном кольце, что, вероятно, связано с добавлением ионов меди в качестве катализатора. Предполагаемый механизм реакции включает в себя стадии образования имина и его активацию катионом меди. Активированный имин далее циклизуется с образованием бензотиазолина. В присутствии солей переходных металлов персульфат-ион быстро разлагается с образованием сульфатных анион-радикалов, которые быстро окисляют бензотиазолин в бензотиазол (Рисунок 2.24).

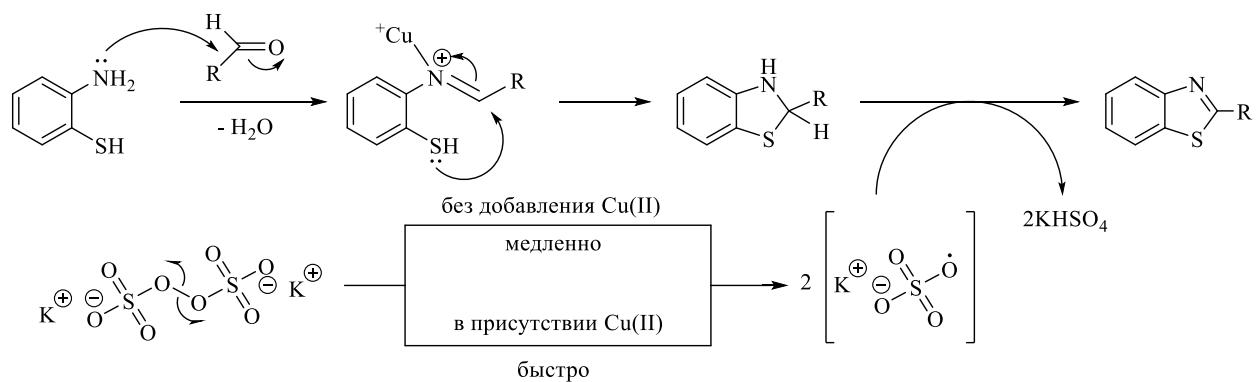


Рисунок 2.23. Механизм образования бензотиазолов при использовании смеси $CuSO_4/K_2S_2O_8$

Помимо конденсации *ортого*-аминотиофенолов с альдегидами в литературе известны примеры взаимодействия с карбоновыми кислотами и некоторыми их производными. Например, в работе [20] были получены 2-замещенные бензотиазолы конденсацией 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты и *ортого*-аминотиофенола в полифосфорной кислоте (ПФК) (Рисунок 2.25). Реакция проводилась при нагревании в течение 2.5 часов. Однако, существенными недостатком данного метода являются умеренный выход продукта и сложность его выделения и очистки.

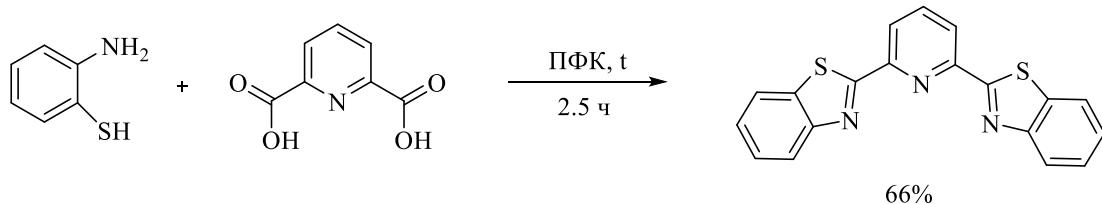


Рисунок 2.24. Получение бензотиазолов конденсацией *ортого*-аминотиофенолов в присутствии ПФК

Описан также метод получения бензотиазола в результате твердофазного синтеза [21] (Рисунок 2.26). Исходным соединением является 2-аминотиофенол, который конденсировали с галогенангидридом карбоновой кислоты и с самими карбоновыми кислотами. Для подавления образования дисульфидов исходный аминотиол предварительно защищают группами, подобными тритильтиной. Удалить защиту можно мягким гидролизом.

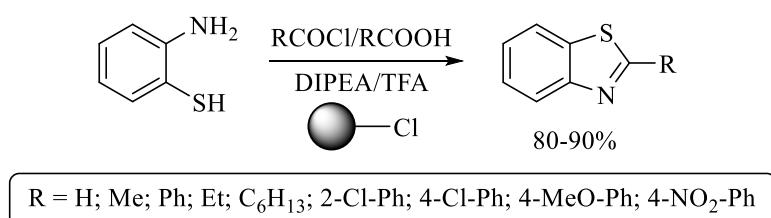


Рисунок 2.25. Твердофазный синтез бензотиазолов

Тиофенол закрепляли на хлортритильной смоле в присутствии 0,7 эквивалентов DIPEA (Рисунок 2.27). Далее проводили ацилирование добавлением трехкратного избытка кислоты или её хлорангидрида при комнатной температуре. В случае кислоты ацилирование было проведено с использованием активированных дизопропилкарбодиимидами различных алифатических и ароматических аминокислот. Затем проводили удаление защитной группы.

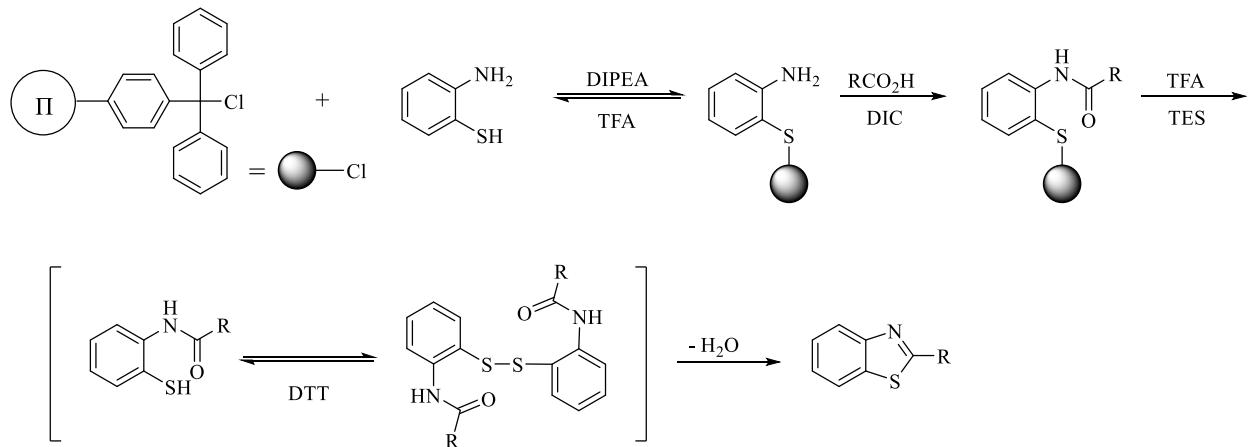


Рисунок 2.26. Механизм твердофазного синтеза бензотиазолов

Известны также методы синтеза бензотиазолов конденсацией *ортоп*-аминотиофенолов с различными нитрилами [22],[23] (Рисунок 2.28).

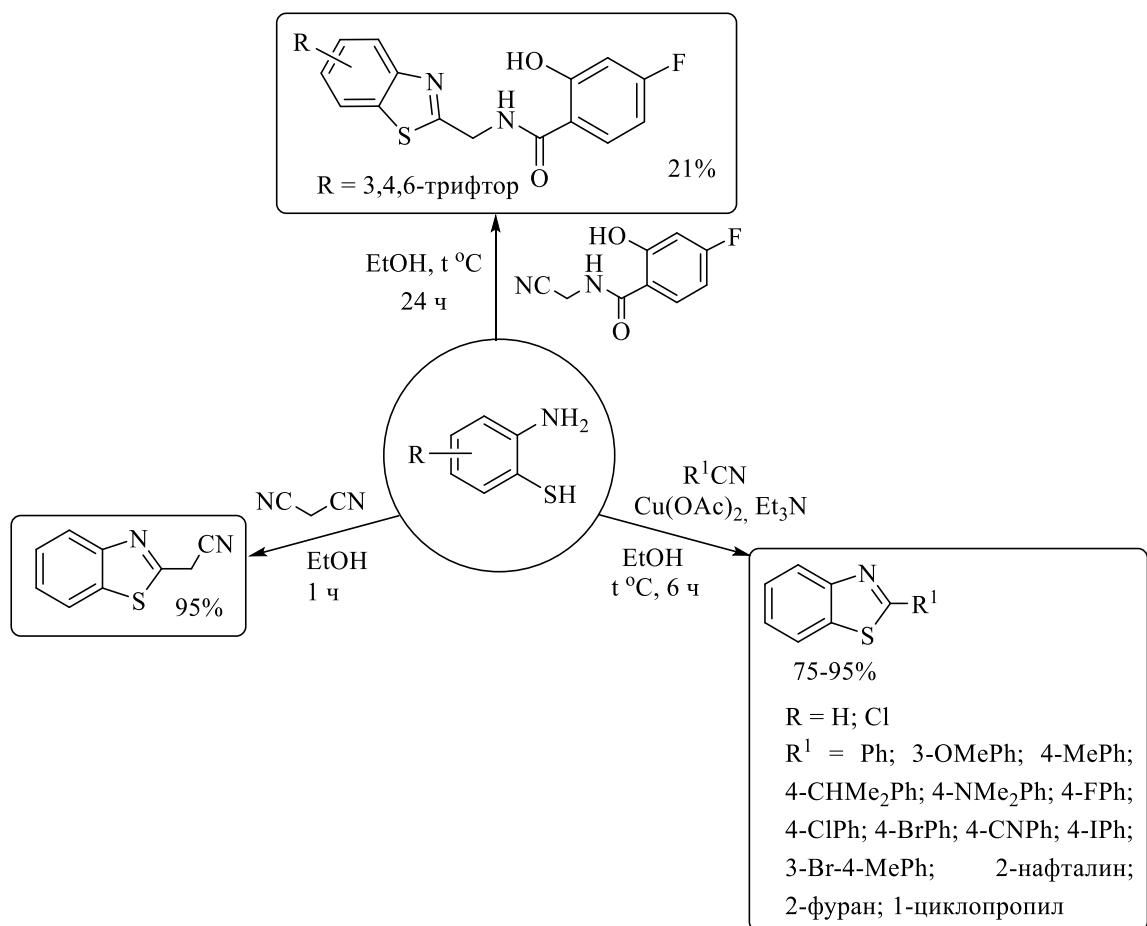


Рисунок 2.27. Получение бензотиазолов конденсацией орто-аминотиофенолов и нитрилов

Например, в работе [22] был осуществлен синтез 2-цианометилбензотиазола конденсацией *ортого*-аминотиофенола и динитрила малоновой кислоты в присутствии ледяной уксусной кислоты. Также авторами работы [23] был разработан синтез бензотиазолов из различных нитрилов с участием ацетата меди как катализатора. При оптимизации условий было показано, что самые высокие выходы достигаются при использовании этанола в качестве растворителя. В качестве исходного соединения использовался незамещенный *ортого*-аминотиофенол, а также *пара*-хлор-*ортого*-аминотиофенол. Реакции протекали с высокими выходами, для некоторых соединений выше 95%. Предлагаемый механизм основан на активации нитрильной группы катионом меди, аналогично описанной ранее активации карбонильной группы, с последующей атакой атомом серы электронодефицитного атома углерода нитрильной группы [24]. Предполагается, что взаимодействие исходных веществ протекает через образование сульфилимина, который в результате внутримолекулярной циклизации образует бензотиазолин, окисляющийся до бензотиазола (Рисунок 2.29).

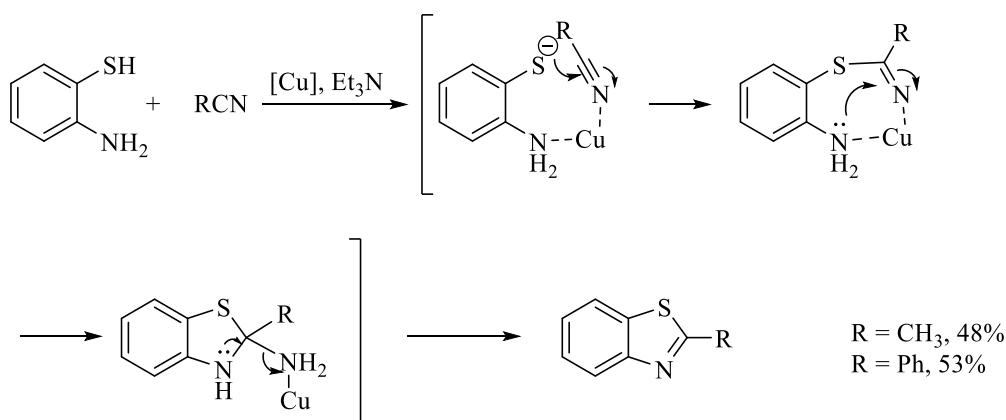


Рисунок 2.29. Механизм получения бензотиазола конденсацией нитрила и орто-аминотиофенола

Таким образом, для получения бензотиазолов реакцией конденсации с *ортого*-аминотиофенолами можно использовать альдегиды, карбоновые кислоты, нитрилы. Получение бензотиазолов из карбоновых кислот менее препаративно привлекательный метод, так реакции протекают с более низкими выходами и процесс выделения является более трудоемким. Также в качестве источника аминотиофенольного фрагмента можно использовать соответствующие дисульфиды, обладающие более высокой стабильностью. Однако, такие субстраты требуют проведения реакций в присутствии восстановителей, таких как соли меди, что менее удобно, так как в случае синтеза 2-гетарилзамещенных бензотиазолов, в процессе реакции будут *in situ* образоваться устойчивые координационные соединения. Поэтому самым препаративно привлекательным является синтез бензотиазолов конденсацией *ортого*-аминотиофенолов с альдегидами.

2.1.2. Внутримолекулярная окислительная циклизация тиоамидов

Еще один способ получения бензотиазолов заключается в окислительной циклизации тиоамидов [25]. Так, например, в работе [26] была получена серия замещенных 2-фенилбензотиазолов через образование из тиобензамидов арильных кацион-радикалов и их последующую циклизацию (Рисунок 2.30).

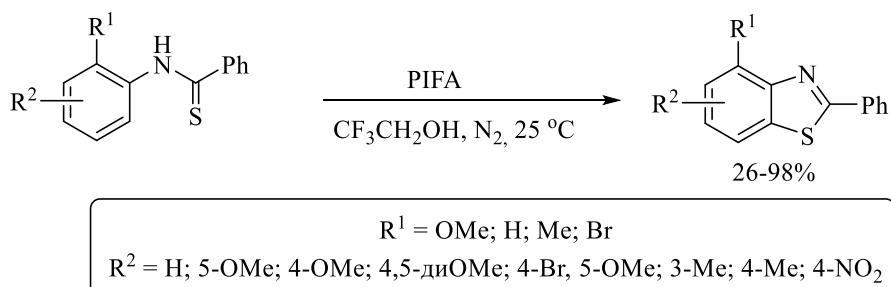


Рисунок 2.28. Синтез бензотиазолов из тиобензамидов при использовании PIFA

Для генерации радикалов авторы использовали бис(трифторацетокси)иодбензол (PIFA) или CAN, облегчающие нуклеофильную атаку на ариловые эфиры в полярных ненуклеофильных растворителях и содействующие формированию арильного катион-радикала. На Рисунке 2.31 представлен механизм активации внутримолекулярной нуклеофильной атаки с помощью PIFA.

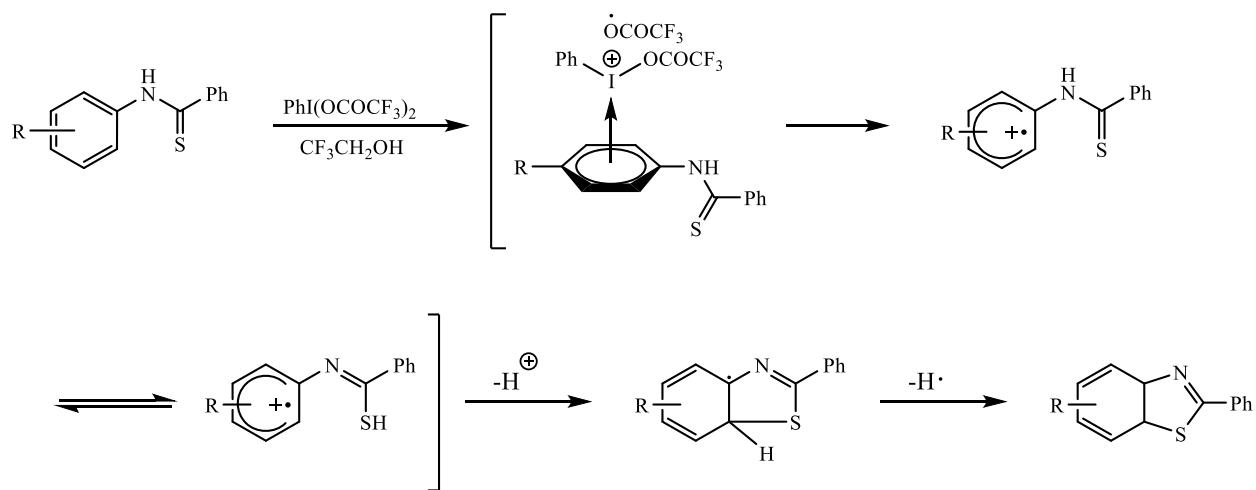


Рисунок 2.29. Механизм циклизации тиобензамидов с использованием PIFA

Авторами работы изучена зависимость эффективности метода от структуры исходного соединения. При использовании *ортого*-метокситиобензамидов продукты получались с умеренными выходами (от 0 до 52%); тиобензамид, содержащий во втором и четвертом положениях CH_3O -группы, быстро окислялся PIFA до амидохинона. При реакции PIFA с другими тиобензамидами, содержащими электронодонорные группы, бензотиазолы образовывались с выходом 71-98%. Тиобензамид, содержащий в качестве заместителя нитрогруппу, не подвергался циклизации.

Предполагаемый механизм образования бензотиазола включает в себя образование тиольного катион-радикала, а также арильного катион-радикала, способного к циклизации в бензотиазол. Однако активность последнего радикала уменьшается при наличии в *ортого*-положении донорной CH_3O -группы, что позволяет также реализовываться конкурирующему взаимодействию тиольного катиона с водой в результате чего и образуется бензамид как побочный продукт (Рисунок 2.32).

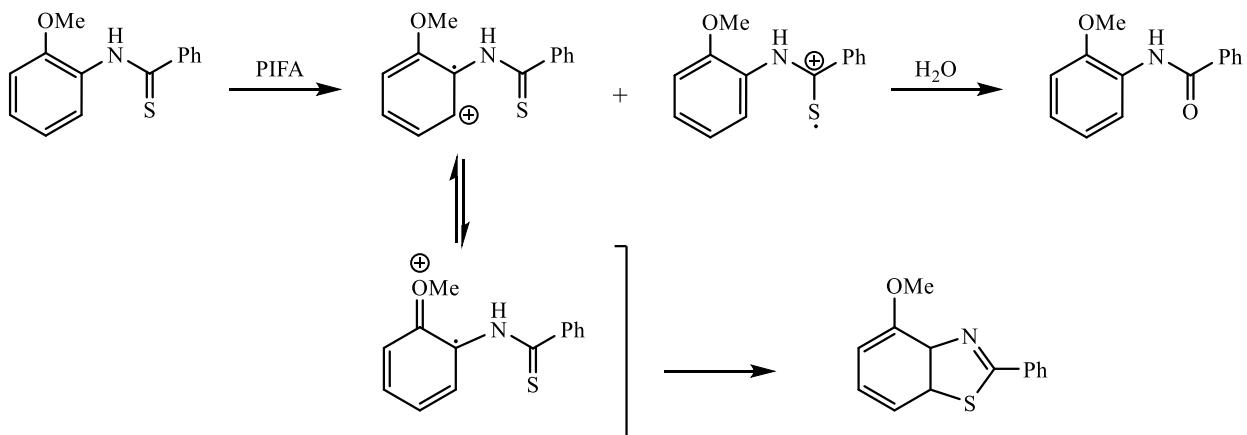


Рисунок 2.30. Механизм образования бензотиазолов из тиоамидов

В отличие от описанного выше метода в работе [27] была получена большая библиотека замещенных бензотиазолов при окислении тиоанилидов гексацианоферратом(III) калия в щелочной среде (Рисунок 2.33). В том числе данный метод позволяет получить замещенные бензотиазолы, содержащие, в том числе, сильнодонорные заместители. Так, например, успешно были получены бензотиазолы, содержащие в четвертом, пятом или седьмом положении CH_3O -группу.

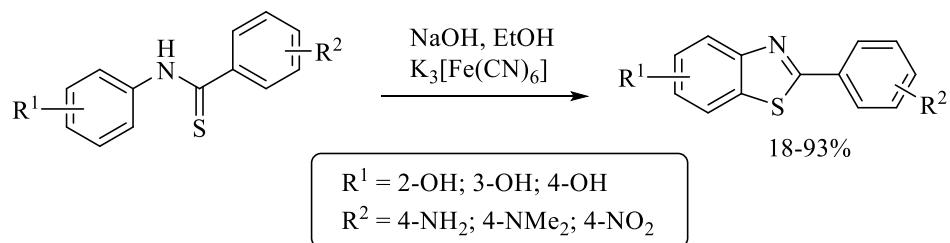


Рисунок 2.31. Образование бензотиазола окислительной циклизацией тиоамидов гексацианоферратом(III) калия

Известны также способы циклизации тиоамидов, в которых в качестве окислительного агента используют TEMPO. Так, например, в работе [28] бензотиазольное кольцо образовывалось в результате циклизации, инициируемой электрическим током (Рисунок 2.34). Механизм реакции аналогичен приведенному на Рисунке 2.32, только окислителем в данном случае являлся электрический ток.

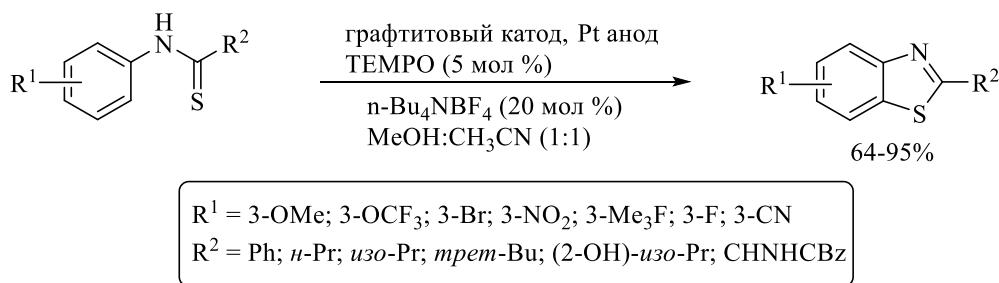


Рисунок 2.32. Образование бензотиазола в присутствии TEMPO, инициируемое электрическим током

Эффективный метод синтеза бензотиазолов был предложен в работе [29]. Исходными веществами также были тиоанилиды, однако окисление в этом случае осуществлялось с помощью DDQ в дихлорметане при комнатной температуре. К преимуществам метода авторы относят легкость протекания процесса, его высокую эффективность, а также простоту выделения продукта. Данный метод не сопряжен с проблемами и ограничениями, описанными в работе [26], а именно метод применим как для субстратов с донорными, так и акцепторными заместителями: например, с высоким выходом была осуществлена циклизация тиоформанилида, содержащего метокси-группу в *ортого*-положении.

Предполагаемый механизм представлен на Рисунке 2.35. Арилтиоформанилид может существовать в таутомерной тиоиминольной форме, которая при взаимодействии с DDQ формирует тиильный радикал. Дальнейшая 1,5-гомолитическая радикальная циклизация и следующая после этого ароматизация полученной структуры приводят к образованию бензотиазола.

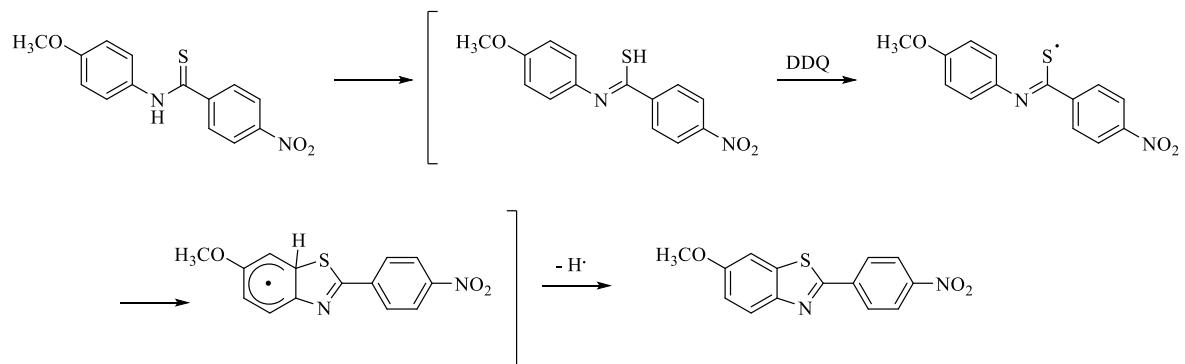


Рисунок 2.33. Механизм образования бензотиазолов из тиоамидов в присутствии DDQ

В работе [30] представлен метод получения 2-замещенных бензотиазолов фотохимической циклизацией тиоамидов, инициируемой хлоранилом при ультрафиолетовом облучении в дихлорэтане и толуоле (Рисунок 2.36).

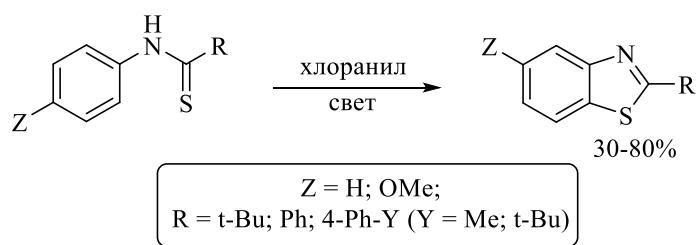


Рисунок 2.36. Образование бензотиазола при фотохимическом возбуждении хлоранила

Также в литературе известен пример [31] радикальной циклизации тиоформанилидов с образованием бензотиазола с использованием альтернативного окислителя: ацетата марганца(III) (Рисунок 2.37). Реакция протекает при микроволновом

облучении в ледяной уксусной кислоте. Механизм, сообщаемый авторами, аналогичен описанному в работе [28], однако создание тиильного радикала в этом случае осуществляется под действием солей Mn(III).



Рисунок 2.34. Образование бензотиазола в присутствии ацетата маранца(III)

Существуют методы образования замещенных бензотиазолов, требующие катализа переходными металлами. В литературе описано получение замещенных 2-аминобензотиазолов в результате Cu- или Pd-катализируемой циклизации *ортого*-галогенбензолтиомочевин [32] (Рисунок 2.38), а также циклизация, катализируемая ионами железа [33] (Рисунок 2.39).

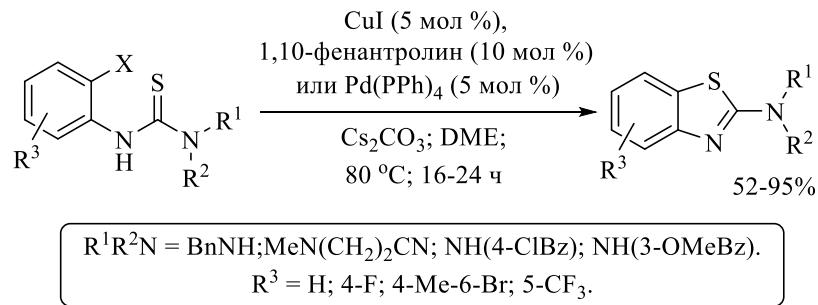


Рисунок 2.38. Синтез бензотиазолов в результате Cu и Pd-катализируемой циклизации *ортого*-галогенбензолтиомочевин

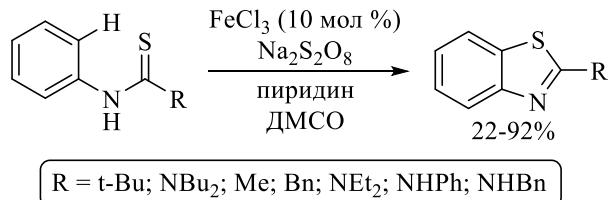


Рисунок 2.39. Катализируемая ионами Fe^{3+} конденсация производных бензолтиомочевины, приводящая к образованию замещенных бензотиазолов

Внутримолекулярная окислительная циклизация тиоамидов является удобным препаративным методом синтеза бензотиазолов, однако спектр получаемых соединений ограничен в случае использования некоторых окислителей, например, таких как PIFA.

2.1.3. Методы синтеза бензотиазолов с использованием реакций кросс-сочетания

Процессам циклизации в бензотиазол могут также подвергаться *ортоп*-бромфенилтиомочевины и *ортоп*-бромфенилтиоамиды при участии палладийсодержащих катализаторов [34]. Наилучшие результаты были получены для комплекса $Pd_2(dpa)_3$ (Рисунок 2.40).

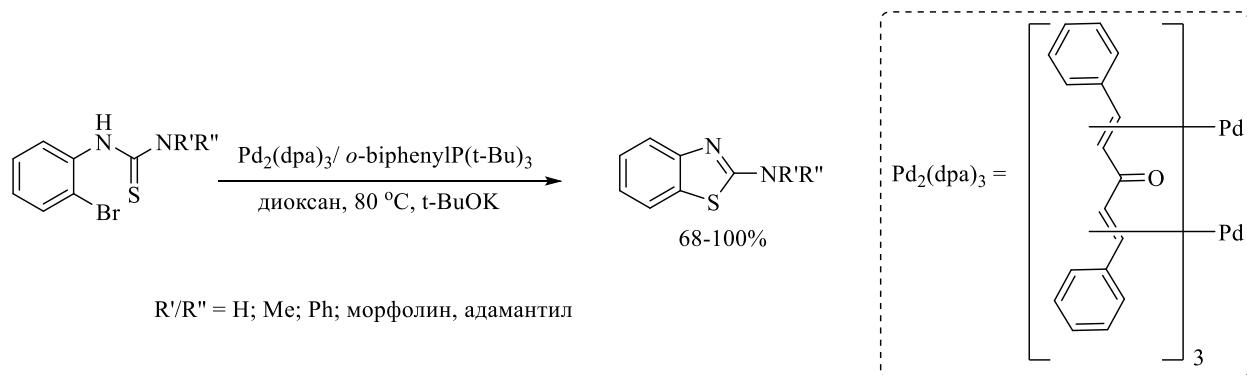


Рисунок 2.40. Синтез бензотиазолов, катализируемый комплексом $Pt_2(dpa)_3$

Процессы кросс-сочетания с образованием бензотиазольного фрагмента могут также осуществляться при использовании соединений меди. Так, например, авторами работы [35] был разработан общий метод синтеза бензимидазолов, бензоксазолов и бензотиазолов с использованием наночастиц оксида меди в качестве катализаторов (Рисунок 2.41). Применение наночастиц оксида меди как катализатора в органической химии активно исследуется, что связано со многими преимуществами этого соединения, среди которых стоит отметить дешевизну и доступность, высокую стабильность, легкость выделения и переработки, устойчивость к действию многих хелатирующих агентов. При оптимизации условий проведения процесса было обнаружено, что эффективнее всего окисление производных *ортоп*-бромарилтиомочевины происходило в ДМСО при использовании K_2CO_3 в качестве основания. Как оказалось, метод хорошо применим только при наличии во фрагменте мочевины алкильных групп (выходы реакций 82-86%), наличие арильных заместителей заметно ухудшало выходы реакций (27-37%).

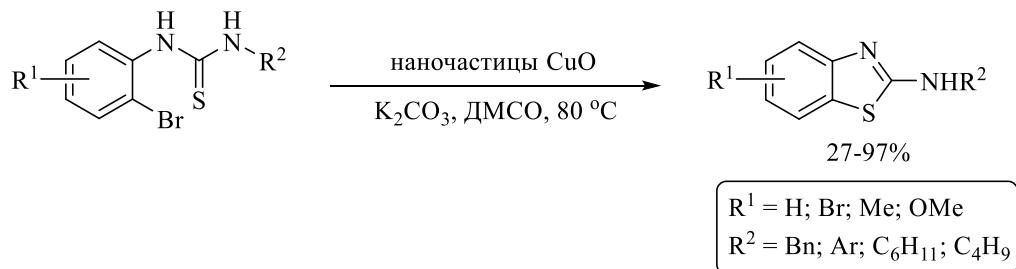


Рисунок 2.41. Синтез бензотиазолов из производных тиомочевины в присутствии наночастиц CuO

Авторы работы предполагают протекание реакции по следующему механизму: стабилизированные ДМСО наночастицы оксида меди при взаимодействии с исходным тиоамидом образуют интермедиат, положительный заряд в котором распределен между атомами азота и серы, находящийся на поверхности частицы оксида меди. Последующее отщепление протона в молекуле интермедиата, протекающее под действием основания и дальнейшее восстановительное элиминирование приводят к целевому бензотиазолу (Рисунок 2.42).

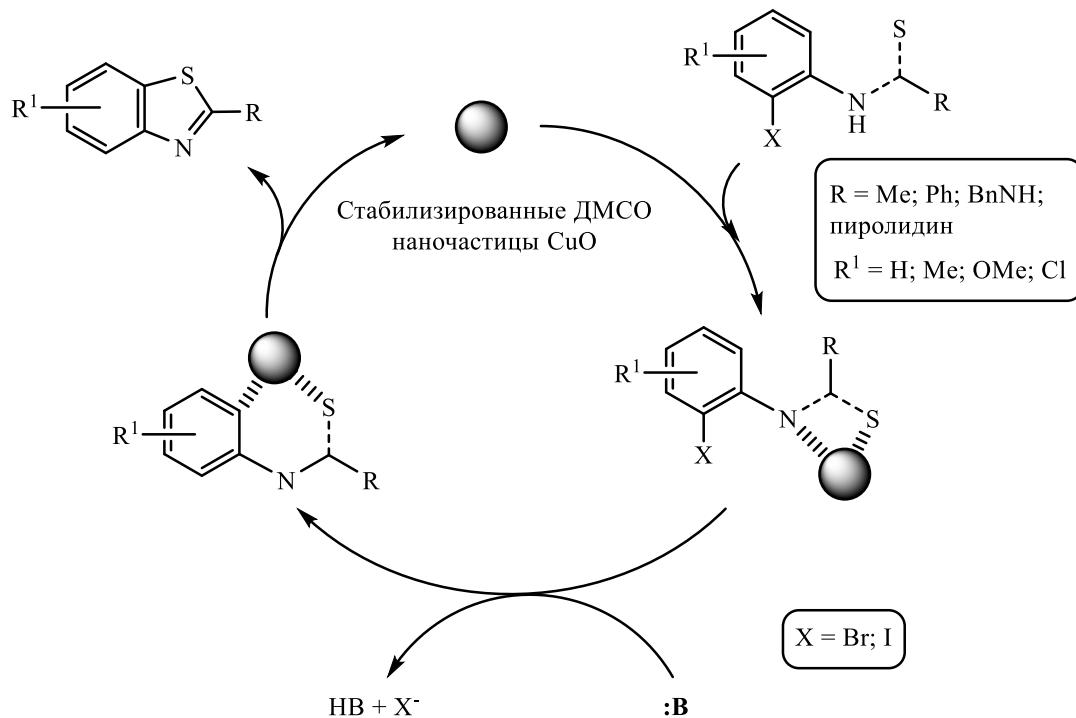


Рисунок 2.35. Механизм кросс-сочетания с применением наночастиц оксида меди, приводящего к образованию бензотиазола

Подобный катализитический цикл также реализуется при использовании сульфата меди в присутствии Cs_2CO_3 в ДМСО [36] (Рисунок 2.43). Интересно отметить обнаруженную авторами статьи особенность: при замене атома брома в *ортого*-положении на иод циклизация в данных условиях не протекает. Метод позволяет получать 2-

замещенные бензотиазолы, используя субстраты как с донорными, так и с акцепторными заместителями в ароматическом фрагменте. Однако акцепторные заместители снижают выход конечного продукта. Данный метод также был успешно опробован на синтезе 2-замещенных бензимидазолов.

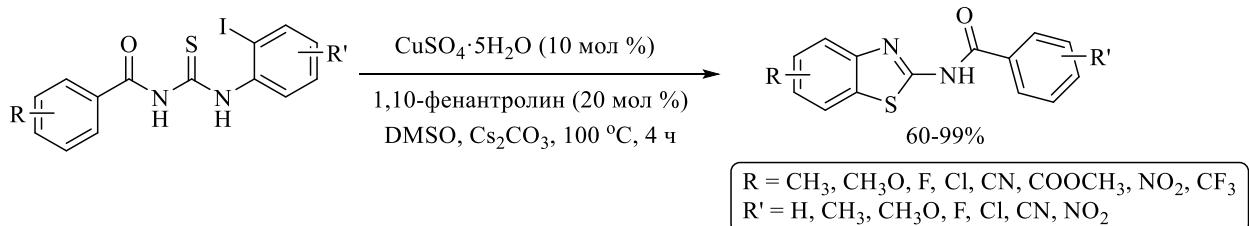


Рисунок 2.36. Синтез бензотиазола с использованием медного купороса как источника меди

Авторы работы [37] также использовали кросс-сочетание в присутствии ионов меди для получения бензотиазольного цикла, разработав метод, в котором источником меди выступал комплекс 1,1'-бинафтил-2,2'-диамина с двухвалентной медью. В качестве исходных соединений использовались *ортто*-хлорфенилбензо- или алкилтиоамиды. Реакции проводились в ацетонитриле при нагревании в течение 27-96 часов (Рисунок 2.44).

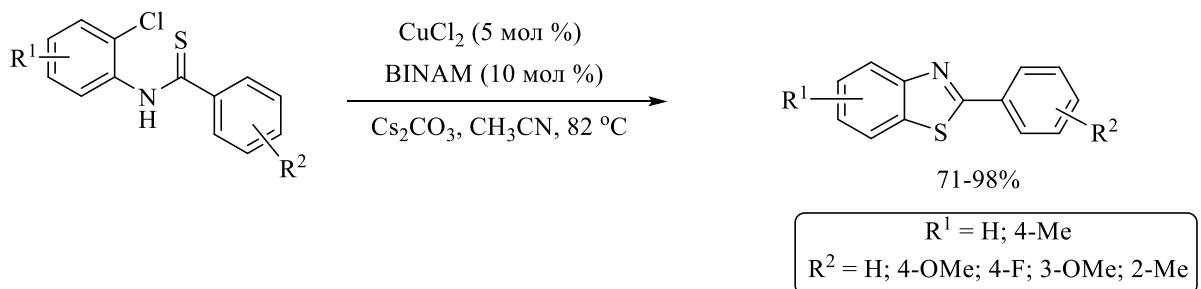


Рисунок 2.37. Синтез замещенных бензотиазолов в присутствии комплекса двухвалентной меди с 1,1'-бинафтил-2,2'-диамином

В работе [38] бензотиазолы получали кросс-сочетанием, катализируемым медью, источником которой являлся комплекс $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Рисунок 2.45), а также палладий-катализируемым кросс-сочетанием с использованием ацетата палладия (Рисунок 2.47). При получении одинаковых соединений были проведен анализ эффективности каждого катализатора. При оптимизации условий было обнаружено, что реакция не протекает в таких растворителях как ацетон, 1,4-диоксан, ацетонитрил. Использование в качестве растворителя толуола привело к удовлетворительным выходам продуктов (порядка 65%). Авторы пробовали использовать в качестве катализаторов также галогениды меди, однако

они не приводили к образованию продукта. Продукт образовывался при использовании ацетата меди, но с меньшим выходом, чем в случае трифлата.

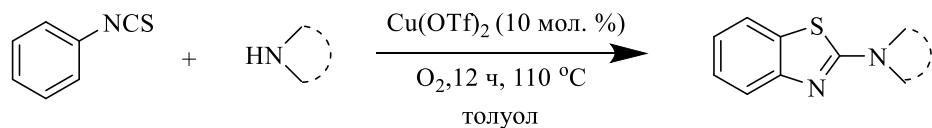


Рисунок 2.38. Образование бензотиазола по реакции кросс-сочетания аминов и фенилцианата

Механизм данной реакции представлен на рисунке 2.46.

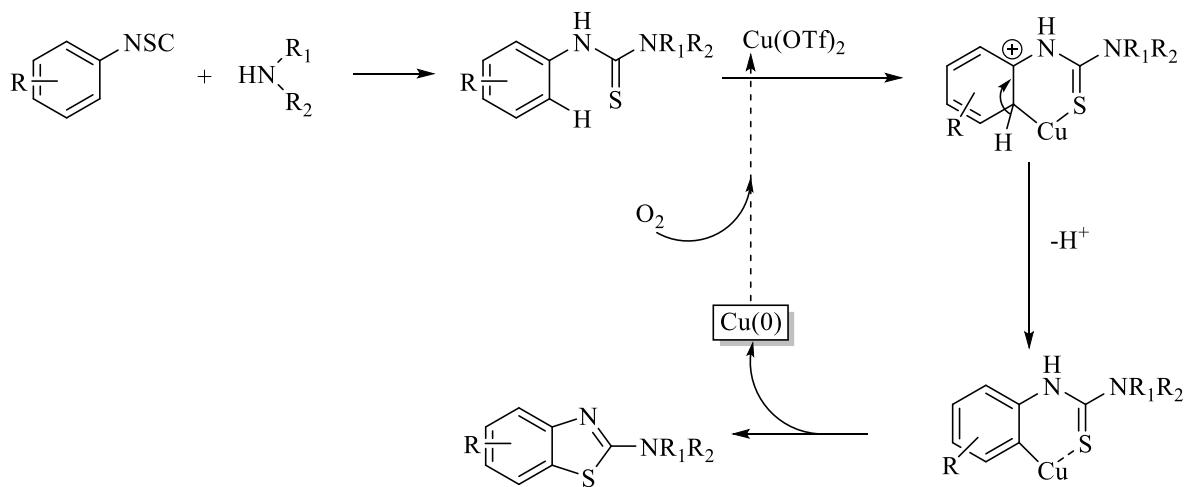


Рисунок 2.39. Механизм образования бензотиазола по реакции кросс-сочетания в присутствии солей меди

Катализатор на основе Pd использовался для субстратов, имеющих электродонорные заместители в ароматическом кольце. В отсутствие их $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ не так эффективен, как $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Авторами работы были подобраны оптимальные условия для проведения реакции в присутствии палладиевого комплекса: лучшие результаты были достигнуты при использовании ДМФА в качестве растворителя и катализитических количеств 1,10-фенантролина (Рисунок 2.47).

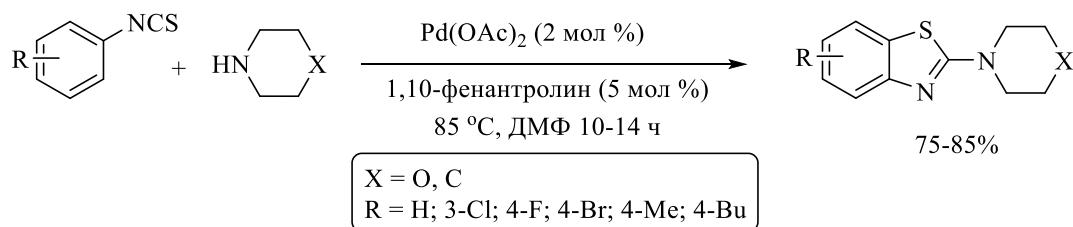


Рисунок 2.40. Получение бензотиазолов в присутствии палладиевого комплекса

Предполагаемый катализитический цикл реакции показан на рисунке 2.48.

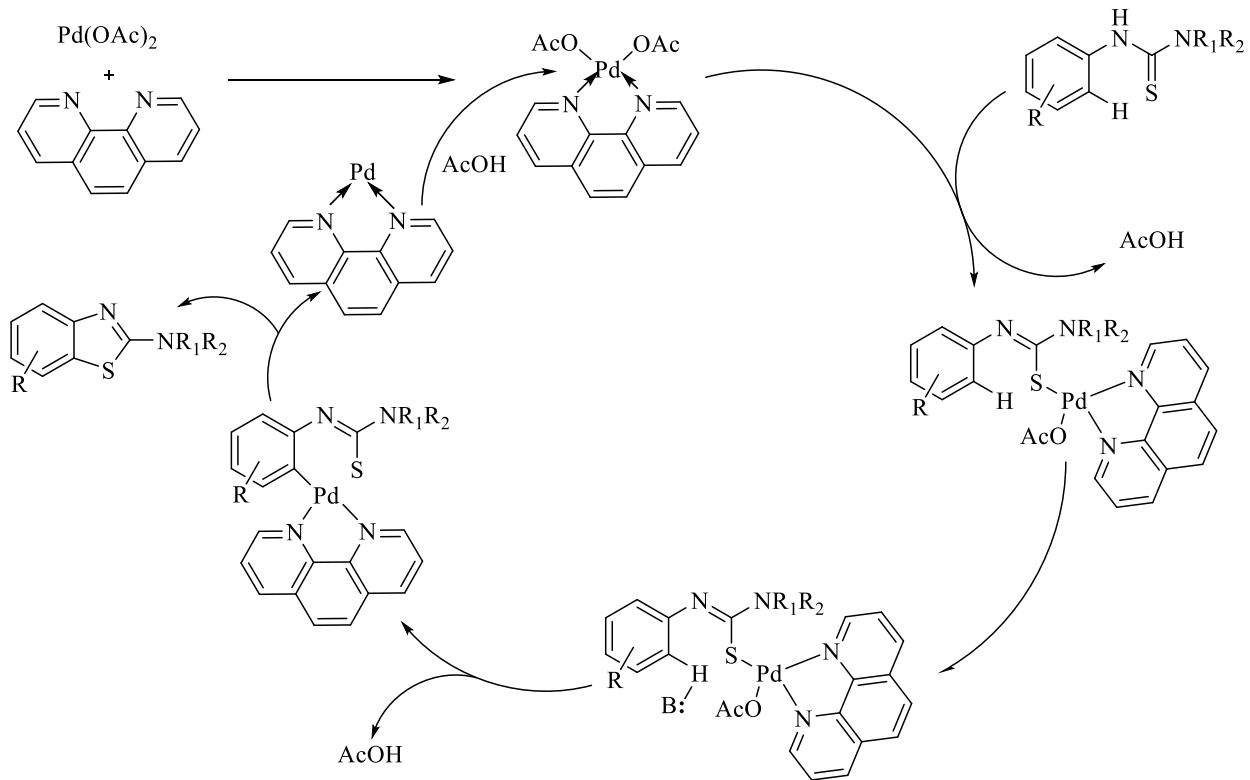


Рисунок 2.48. Механизм образования бензотиазола по реакции кросс-сочетания, катализируемой комплексом $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{phen}$

Реакции кросс-сочетания являются удобным инструментом для создания бензотиазольного каркаса. Однако, использование высококипящих растворителей усложняет процесс выделения продуктов реакции, а использование катализаторов, содержащих тяжелые металлы, требует дополнительной очистки от их следовых количеств, если планируются биологические испытания получаемых соединений.

2.1.4. Другие методы синтеза бензотиазолов

Интересным и нетривиальным является синтез 2-замещенных бензотиазолов из бензилнафтиламида или замещенных анилинов [39] (Рисунок 2.49). Бензоат 1-нафтиламина смешивали с серой, к этой смеси добавляли катализическое количество иода. Затем смесь подвергали микроволновому облучению. Процесс протекал с хорошими выходом как при наличии растворителя, так и без него, однако было обнаружено, что лучшие результаты достигаются при использовании в качестве растворителя диметилформамида. Добавка катализического количества муравьиной кислоты повышала выход продукта, однако реакция только в муравьиной кислоте как в растворителе оказалась безуспешной.

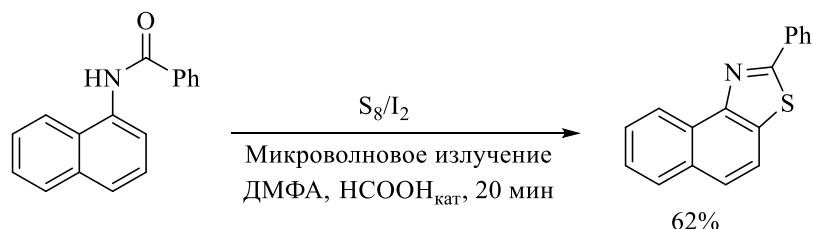


Рисунок 2.49. Синтез бензотиазолов при окислении бензилнафтиламида серой в присутствии катализитических количеств иода

Для описания протекающей реакции авторы представили два возможных механизма (Рисунок 2.50). Один заключается в [4+2]-циклоприсоединении серы к иминольной таутомерной форме исходного амида и последующем окислении интермедиата в бензотиазол. Другой предполагаемый механизм основан на реакции Вильгеродта-Киндлера и предполагает на первой стадии электрофильную атаку атомом серы второго атома углерода бензольного кольца. Возможно, добавление муравьиной кислоты способствует смещению равновесия в сторону образования иминольной формы, и как следствие, ускоряет реакцию.

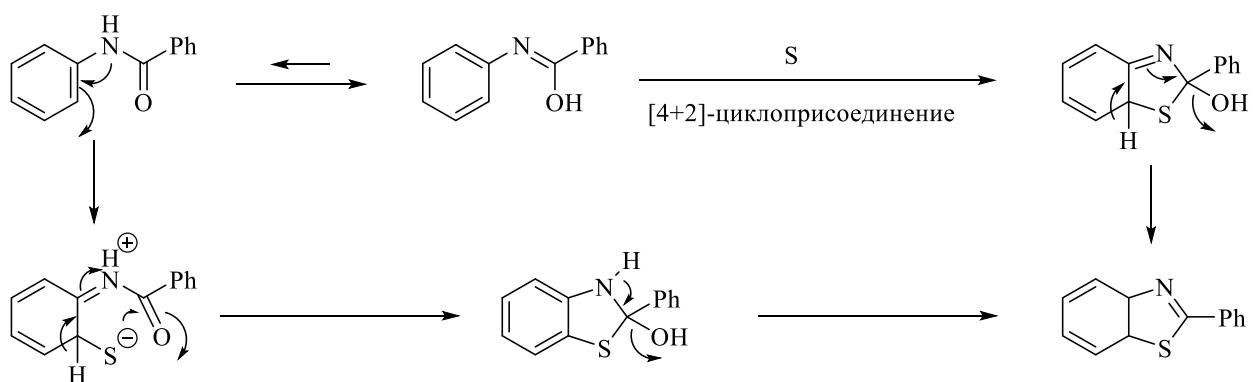


Рисунок 2.41. Предполагаемые механизмы образования бензотиазолов при окислении бензилнафтиламида

Авторами статьи [40] был разработан эффективный метод создания бензотиазольного фрагмента конденсацией замещенных бензальдегидов и анилинов в присутствии тиоцианата аммония и иода (Рисунок 2.51). В качестве источников иода пробовались различные вещества, однако лучшие результаты были получены при использовании молекулярного иода в ДМСО. С высокими выходами протекали реакции с участием бензальдегидов как с донорными, так и с акцепторными группами. При этом амины содержали только донорные заместители в бензольном кольце.

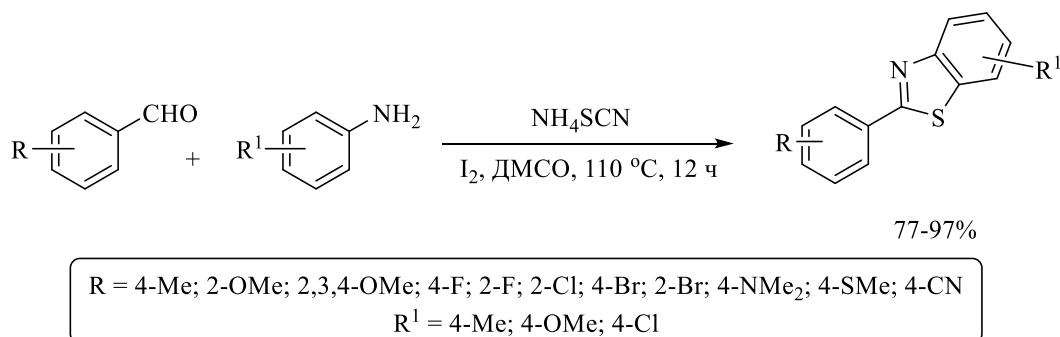


Рисунок 2.51. Окисление бензальдегидов в присутствии тиоцианата аммония и иода

Предполагаемый механизм включает активацию иодом карбонильной группы и последующую за этим атаку атомом азота амина электрофильного центра альдегида с образованием имина (Рисунок 2.52). Далее атом серы роданидной группы нуклеофильно атакует образовавшийся имин. Образовавшийся изотиоцианат под действием иода претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием бензотиазолина, который затем окисляется до бензотиазола. Авторы особо отмечают в достоинствах метода доступность реагентов и мягкие условия проведения реакции.

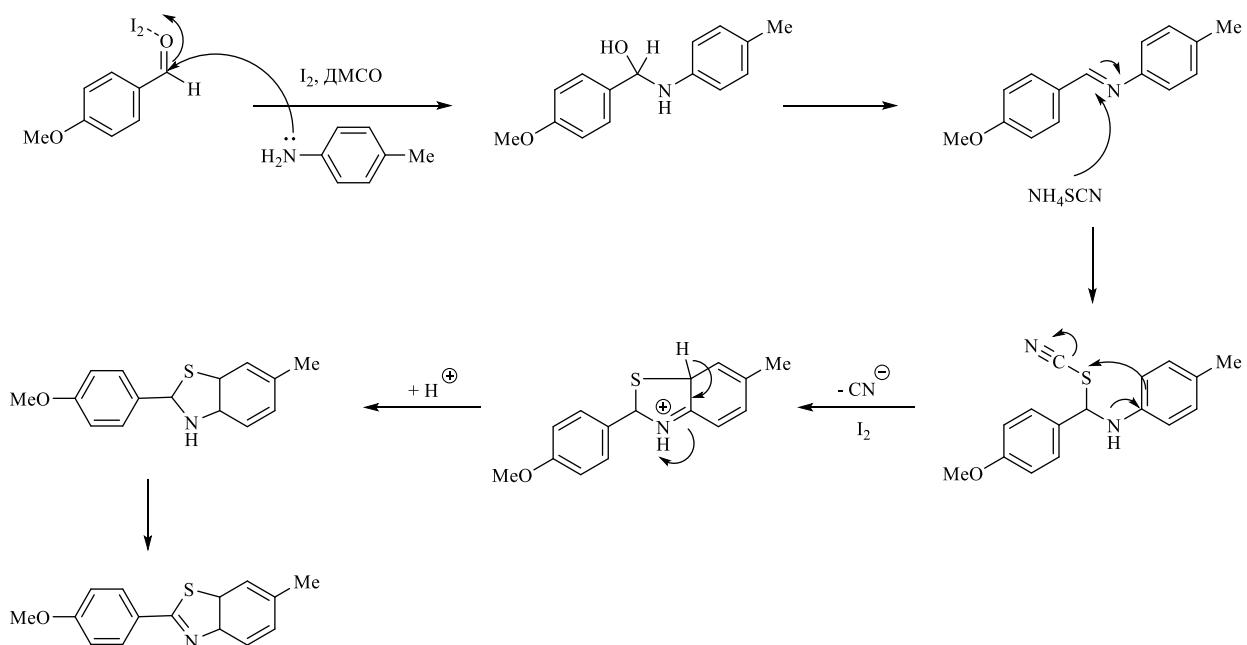


Рисунок 2.42. Механизм образования бензотиазола окислением бензальдегида изотиоцианатом аммония в присутствии иода

Для создания бензотиазольного кольца также используют роданид калия и бром. В работе [41] был предложен метод синтеза 2-амино-бензотиазолов конденсацией замещенных анилинов и роданида калия (Рисунок 2.53). Реакцию проводили в ледяной уксусной кислоте при 10 °C. Образовавшиеся бензотиазолы были модифицированы по второму положению путем создания амидов различных кислот.

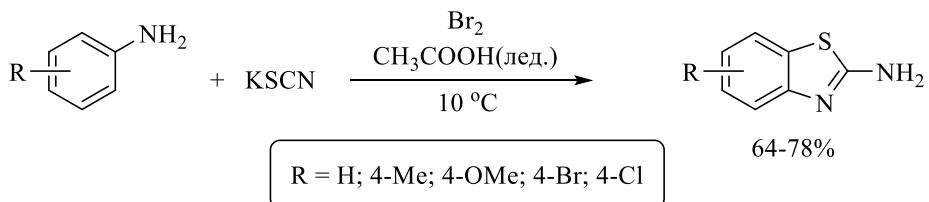


Рисунок 2.43. Синтез замещенных бензотиазолов из замещенных анилинов и роданида калия в присутствии брома

Перечисленные выше методы получения бензотиазолов являются препартивно удобными, но не универсальными. Выбор их субстратов ограничен и не позволяет проводить синтез 2-гетарилзамещенных бензотиазолов.

2.2. Биологическая активность бензотиазолов

Соединения, содержащие бензотиазольный фрагмент в своей структуре, обладают сродством к различным биологическим мишениям, и поэтому используются при разработке соединений с разнообразной биологической активностью: противоопухолевой, проводирующей, антибактериальной [42],[43]. Значимость бензотиазолов подчеркивается наличием клинически используемых препаратов на их основе. Так, препарат рилузол **1** применяется на последних стадиях лечения бокового амиотрофического склероза, а пролекарство Phortress **2** нашло применение как противоопухолевый препарат (Рисунок 2.54).

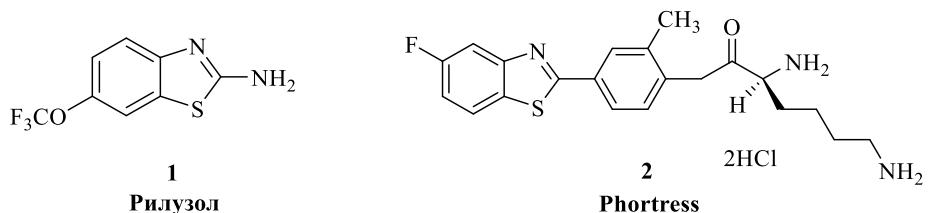


Рисунок 2.44. Структуры бензотиазолсодержащих препаратов Рилузол и Phortress

Среди производных бензотиазола, проявляющих противоопухолевую активность, стоит отметить 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазол **3** (Рисунок 2.55), показавший высокие ($\text{GI}_{50} < 0,1 \text{ нМ}$) и селективные *in vitro* противоопухолевые свойства на клеточных линиях рака молочной железы MCF-7 и MDA-MB-231 и колоректального рака HCT116 [44] , а также 2-(4-аминофенил)бензотиазол (CJM 126) **4** и его аналоги, например соединение **5**, представляющие новый класс противоопухолевых агентов, оказывающие ингибирующее действие против линии эстрогеновых рецептор-положительных (ER+) и эстрогеновых рецептор-отрицательных (ER-) клеточных линий карциномы молочной железы человека *in vitro* с IC_{50} в диапазоне нМ [45]. Стоит отметить, что введение в фенильное кольцо атома галогена или метильной группы рядом с аминогруппой

усиливает эффективность в отношении клеточных линий рака молочной железы MCF-7 (пМ значения IC₅₀).

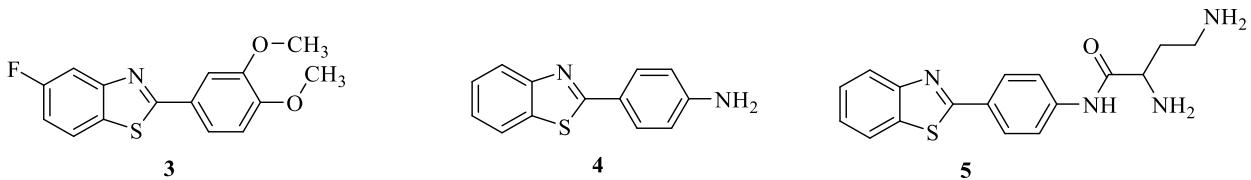


Рисунок 2.45. Структуры соединений 3-5

Также было установлено, что механизм действия 2-(4-аминофенил)бензотиазола **4** обусловлен связыванием препарата с ДНК [46].

Производные бензотиазола также способны действовать как ингибиторы топоизомеразы. Топоизомеразы — ферменты, которые влияют на топологию ДНК, вносят одно- или двуцепочечные разрывы с последующим восстановлением (лигированием). Это облегчает расплетание цепей ДНК в двойной спирали и играет важную роль в процессах репликации и транскрипции. Топоизомеразы делятся на два основных типа. Топоизомеразы I типа необходимы для деления клеток и нередко активируются в процессе злокачественной трансформации. Угнетение этого фермента сопровождается накоплением одно- и двуцепочных разрывов ДНК, что может замедлять или делать невозможным деление опухолевых клеток при наличии дефектов reparации повреждений ДНК. Топоизомераза II альфа (TOP2A) рассматривается как потенциальная мишень для противоопухолевой терапии. Гиперэкспрессия этого гена описана в нескольких типах злокачественных новообразований, и высокий уровень экспрессии TOP2A — индикатор повышенного пролиферативного статуса опухолевых клеток. Для подавления активности топоизомераз I и/или II типа используются их ингибиторы — химические соединения, блокирующие действие ферментов. Некоторые ингибиторы предотвращают разрыв цепей ДНК топоизомеразами, другие — связываются с комплексами топоизомераза-ДНК и предотвращают стадию повторного лигирования топоизомеразного механизма. В работе [46] была получена серия замещенных бензотиазолов и исследована их способность ингибировать действие топоизомеразы II. Наибольшую ингибирующую активность имело соединение 7 (Рисунок 2.56) с $IC_{50} = 71,1$ мМ (значение, сопоставимое с противоопухолевым препаратом этопозид с $IC_{50} = 78,4$ мМ). Это же соединение показало селективную цитотоксичность против клеток миелоидного лейкоза ($IC_{50} = 0,02$ мМ).

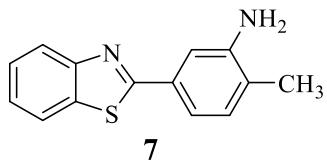


Рисунок 2.46. Структура соединения 7 – ингибитора топоизомеразы II

Производные бензотиазола могут выступать в качестве ингибиторов полимеризации тубулина. Тубулин — цитоплазматический глобулярный белок, который участвует в построении микротрубочек (линейные белковые полимеры, которые образуют в клетках трёхмерные упорядоченные структуры). При ряде видов рака наблюдаются изменения стабильности микротрубочек и экспрессии различных изотипов тубулина. Некоторые противоопухолевые препараты воздействуют на микротрубочки и тубулин. Например, антитубулиновые агенты нарушают динамику микротрубочек, которая необходима для сегрегации ДНК и деления клеток во время митоза, что приводит к гибели быстroredеляющихся клеток, в первую очередь злокачественных. В работе [47] было показано, что производные бензотиазола, содержащие имидазольный фрагмент, обладают значимой противоопухолевой активностью. Наиболее эффективным показало себя соединение 8 (Рисунок 2.57).

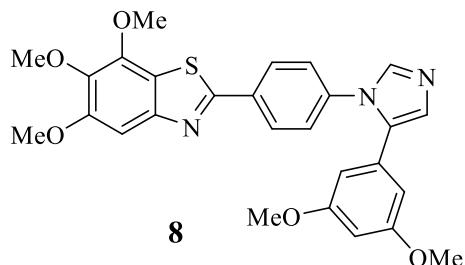


Рисунок 2.47. Структура имидазолилзамещенного бензотиазола - ингибитора полимеризации тубулина

Были изучена противоопухолевая и противовоспалительная активность конъгатов триазоло-тиадиазола и 1,3,4-оксадиазола с бензотиазолом, полученных в работе [48]. Исследования показали, что наибольшей противовоспалительной активностью, сопоставимой с активностью ибuproфена, обладало соединение 9, содержащее фенильную группу в шестом положении (89,67%), а также соединение 10, содержащее во втором положении 2,4-дихлорфенильную группу (Рисунок 2.58). Исследование анальгетической активности также показали, что наилучшие показатели демонстрировали соединения 9 (75,00 %) и 10 (79,03 %).

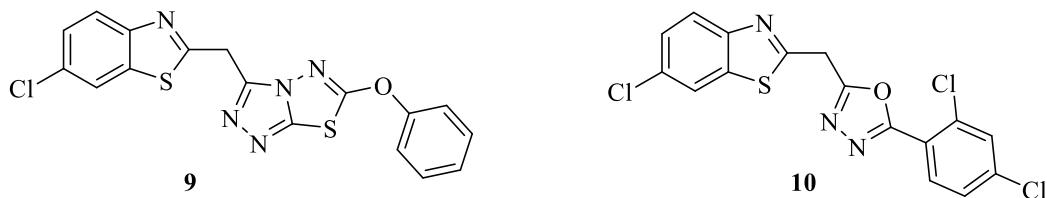


Рисунок 2.48. Производные бензотиазола с провивирусной и анальгетической активностью

В работе [49] были получены тиозамещенные аналоги бензотиазола и исследована их ингибирующая активность циклооксигеназ COX-1 и COX-2. COX-2 – индуцируемая форма, которая начинает функционировать при воспалительных процессах, травмах или инфекционных заболеваниях. Ингибирирование COX-2 способствует снижению воспалительных процессов, на чем основано действие нестероидных противовоспалительных препаратов. Большинство полученных соединений проявляли высокую ингибирующую способность по отношению к COX-2. Лучшие результаты показало соединение 11 (Рисунок 2.59), которое проявляло противовоспалительную активность в микромолярных концентрациях со значением IC_{50} 2,93 мкМ, что сопоставимо со значением ингибирирования контрольного препарата ацетилсалициловой кислоты (IC_{50} = 2,66 мкМ).

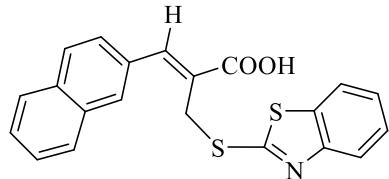


Рисунок 2.59. Тиозамещенный аналог бензотиазола, проявляющий противососудистительную активность

2.3. Координационные соединения меди с противоопухолевым действием

В последние три десятилетия наблюдается растущий интерес к металлокомплексам как фармацевтическим агентам (препараты для диагностики или химиотерапевтические препараты) [50–56].

Цисплатин очень эффективен при терапии различных видов рака [57]. Его применение, однако, ограничено рядом побочных эффектов, включая нефротоксичность, эметогенез и нейротоксичность. Данные недостатки стимулировали поиск новых противоопухолевых металлокомплексов с улучшенными фармакологическими свойствами.

Многие комплексные соединения меди обладают противораковой активностью, а биогенность этого металла приводит к меньшей общей токсичности меди содержащих препаратов по сравнению с платинасодержащими.

Одними из первых соединений меди, исследованных на противоопухолевую активность, стали медные комплексы тиосемикарбазидов (TSC) [58], однако они обладают серьезными недостатками: плохой растворимостью в воде и относительно высокой токсичностью *in vivo*. Впоследствии были предприняты попытки устранить этих недостатки. Так, например, в работе [59] были получены комплексные соединения меди с ацилдианизильными TSC, несущими азобициклоонановую группу. Было обнаружено, что эти соединения ингибируют пролиферацию ряда линий опухолевых клеток в наномолярном диапазоне концентраций. В частности, комплексы **12a** и **12b** демонстрировали высокую цитотоксическую активность в отношении клеток HT-29 ($IC_{50} = 0,004\text{--}1,51$ мМ) (Рисунок 2.60).

Важно отметить, соединения **13** и **14**, полученные в работе [60], могут вызывать фрагментацию ДНК, приводящую к апоптозу.

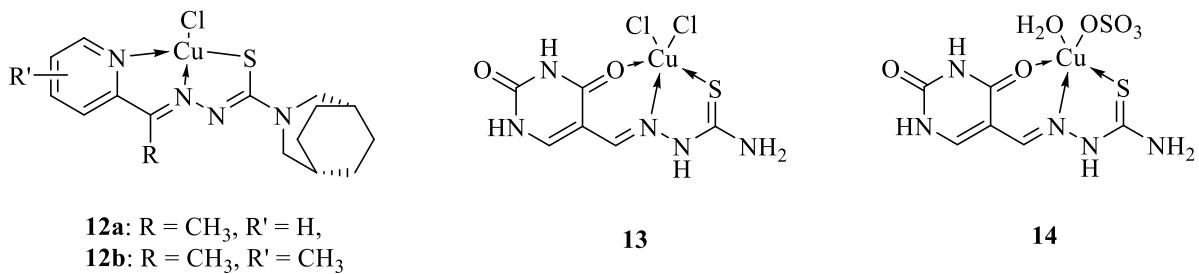


Рисунок 2.49. Медные комплексы с тиосемикарбазидами (TSC)

Известны примеры биологически активных комплексов меди с основаниями Шиффа. Так в работе [61] была модифицирована структура нимесулида, известного ингибитора циклооксигеназы-2. Были получены медные комплексы с основаниями Шиффа на основе нимесулида и оценена их цитотоксичность на линиях клеток рака поджелудочной железы BxPC-3 и MIA PaCa-2. Соединение **15** продемонстрировало более выраженный цитотоксический эффект по сравнению с нимесулидом (IC_{50} 3–26 мМ по сравнению с 35 мМ для клеток BxPC-3 и 5–9 мМ по сравнению с > 100 мМ для MIA PaCa).

Комплекс **16** [62] (Рисунок 2.61) проявил противоопухолевую активность на четырех клеточных линиях рака (SPCA-1, Tb, MGC и K562). Высокую противоопухолевую активность соединений авторы объясняют образованием цитотоксичных соединений Cu⁺ в результате ферментативного восстановления [63].

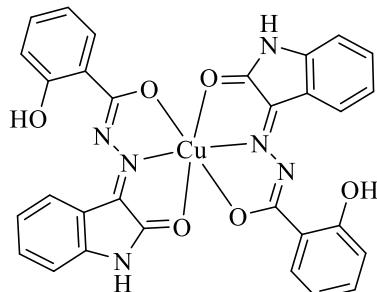
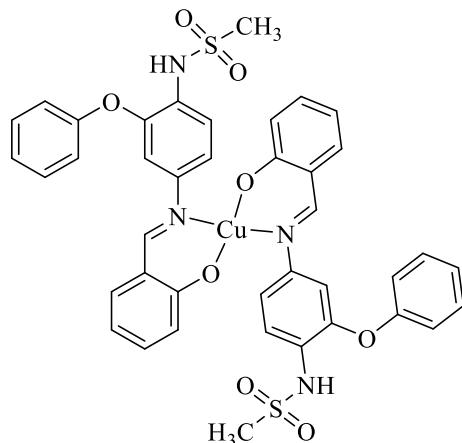


Рисунок 2.61. Модифицированный аналог нимесулида 15 и комплекс функционализированного бензогидразида 16 с противоопухолевой активностью

В работе [64] получены комплексные соединения меди с основаниями Шиффа на основе хинолин-2-карбоксальдегида. Полученные соединения **17-18** (Рисунок 2.62) были изучены на цитотоксичность и способность индуцировать апоптоз в отношении клеточных линий рака простаты PC-3 и LNCAP. По результатам работы было показано, что такие соединения индуцируют апоптоз, не вызывая оксидативный стресс.

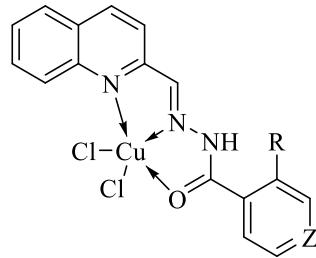
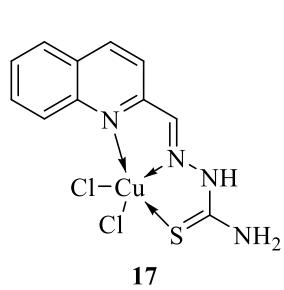


Рисунок 2.50. Комплексные соединения меди с основаниями Шиффа на основе хинолин-2-карбоксальдегида

Недавно были получены комплексы меди Cu^{2+} с основаниями Шиффа на основе изатина и исследованы их биологические свойства [65]. Обнаружено, что некоторые из них активировали апоптоз в человеческих промоноцитах U937 и клетках нейробластомы SH-SY5Y. В другом исследовании было показано, что соединения **19** и **20** (Рисунок 2.63) обладают проапоптической активностью, вызывая апоптоз клеток через p53-зависимый и независимый механизмы митохондриального пути, а степень апоптоза хорошо коррелирует с внутриклеточным поглощением меди. Авторы предположили, что полученные комплексы доставляют медь в клетку, не вызывая оксидативный стресс. При

этом структура лигандов позволяет комплексным соединениям селективно связываться с митохондриями [66].

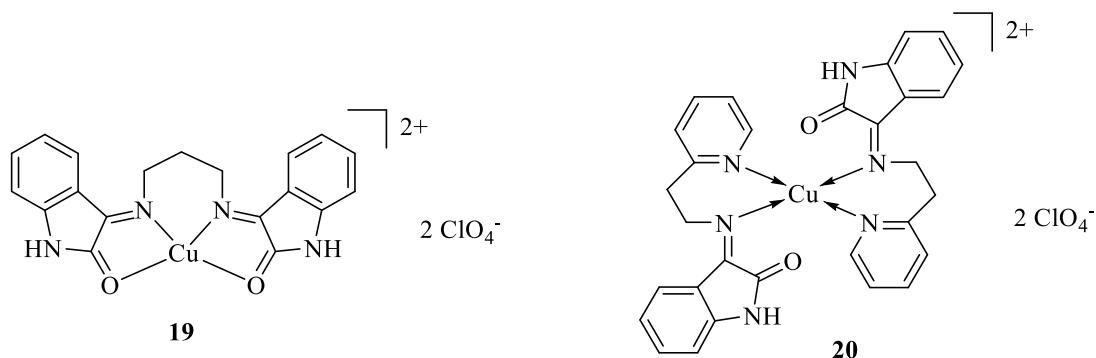


Рисунок 2.51. Комплексы меди Cu^{2+} с основаниями Шиффа на основе изатина

В работе [67] были получены медные комплексы 2-(4'-тиазолил)бензимидазола (HTBZ) состава $[Cu(HTBZ)_2(H_2O)_2]$, $[Cu(HTBZ)_2Cl]Cl \cdot H_2O \cdot EtOH$ **21**, $[Cu(HTBZ)_2(NO_3)_2]$ и $[Cu(HTBZ)_2(CO_2-C_2H_4-CO_2)]$ (Рисунок 2.64). Комплекс **21** содержит пятикоординированный атом меди, связанный с двумя молекулами органического лиганда и имеет тригонально-бипирамидальную геометрию координационного центра.

Исследование биологической активности данных соединений проводилось на клетках карциномы языка человека (CAL-27) и злокачественных клеток меланомы кожи (SK-MEL-31), наибольшую активность показало координационное соединение **21** (Рисунок 2.64).

Для дальнейшего изучения биологического действия данного класса соединений авторы получили ряд новых карбоксилатных комплексов меди с использованием HTBZ и 2-(2-пиридинил)бензимидазола (PYBZ). Результаты исследований показали, что соединение **22** обладает химиотерапевтическим потенциалом против клеток гепатоцеллюлярной карциномы (HEP-G2) и аденокарциномы (A-498); обнаружено, что замена HTBZ и PYBZ на фенантролин с получением соединения $[Cu(phen)_2(BZA)]$ (BZA – бензойная кислота) не привела к значительному увеличению противоопухолевой активности, как это предполагалась ранее. Проведенные исследования подтверждают гипотезу, согласно которой только донорные азотсодержащие лиганды способствуют взаимодействию медных комплексов с биологическими структурами, такими как ДНК [68].

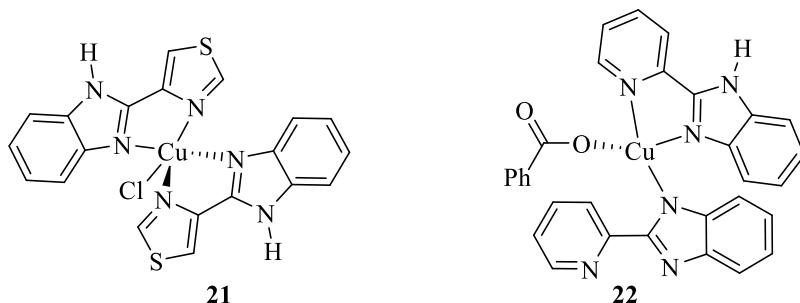


Рисунок 2.52. Медные комплексы 2-(4'-тиазолил)бензимидазола (HTBZ) и 2-(2-пиридил)бензимидазола (PYBZ)

Работа [64] посвящена синтезу серии биологически активных координационных соединений меди с бензимидазольными хелатирующими лигандами. Комплекс **23** (Рисунок 2.65) показал высокую супероксиддисмутазную (СОД) активность *in vitro* со значением IC₅₀ 0,09 мкМ, что сопоставимо с лучшими низкомолекулярными аналогами СОД [69]. При исследовании противоопухолевой активности комплекс **23** показал умеренную активность на семи различных опухолевых клеточных линиях, при этом наибольший эффект наблюдался против линии карциномы легких A-427 (IC₅₀ = 4,76-10,12 мкМ).

Наиболее эффективными противоопухолевыми агентами среди координационных соединений меди к настоящему времени является серия комплексов, зарегистрированных под названием Casiopeinas (Cas). Данные соединения представляют собой смешанные хелатные комплексы меди с общей формулой [Cu(N-N)(A-A)]NO₃, где N-N – нейтральные дииминовые доноры, фенантролин или бипиридин, а A-A - N-O или O-O доноры [70]. Эксперименты на мышах, проводимые с одним из самых перспективных препаратов этой серии **24** (Рисунок 2.65) показали устойчивое ингибирование пролиферации клеток глиомы C6. Было показано, что препарат усиливает оксидативный стресс и приводит к повреждению митохондрий и последующему апоптозу, вызванному как каспаз-зависимым, так и каспаз-независимым путями [71].

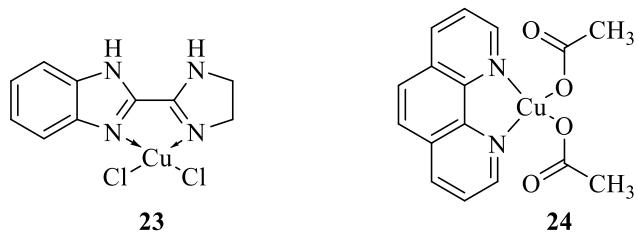


Рисунок 2.53. Координационные соединения меди с бензимидазольным хелатирующим лигандом и ряда Casiopeinas (Cas)

Как видно из данной части обзора, медьсодержащие комплексы 2-гетарилбензоазолов во многих случаях проявляют высокую противоопухолевую активность.

2.4. Медьсодержащие координационные соединения 2-гетарилбензоазолов

Одной из первых публикаций по синтезу пиридилбензотиазольных комплексов является работа [72] в которой был впервые выделены медьсодержащие координационные соединения незамещенного пиридилзамещенного бензотиазола **25-27** по реакции, показанной на Рисунке 2.54. Состав комплексов был установлен по данным элементного анализа, структурных исследований и биологического тестирования не проводилось.

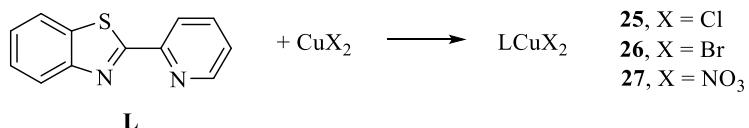


Рисунок 2.54. Первые координационные соединения на основе 2-пиридилбензотиазола

Аналогичные хлоридные комплексы меди(II) состава LCuCl_2 , где $\text{L} = 2\text{-}(4'\text{-метил-2'\text{-пиридил})бензимидазол; 2\text{-}(4'\text{-метил-2'\text{-пиридил})бензоксазол или 2\text{-}(4'\text{-метил-2'\text{-хинолил})бензоксазол}$ (Рисунок 2.55) были получены в работе [73] и охарактеризованы данными изменения электропроводности, а также ИК-, электронными и ЭПР-спектрами. РСА и биологических исследований также не проводилось.

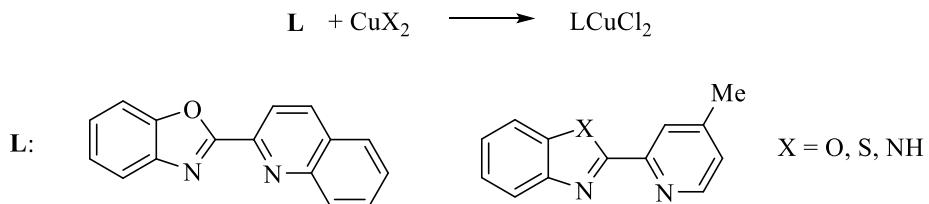


Рисунок 2.55. Комплексы хлорида меди(II) с 2-гетарилзамещенными бензоазолами

В одной из последних работ по этой теме, опубликованной в 2025 году [74] были описаны три комплекса меди **28-30**, содержащие 6-замещённые 2-(2-пиридил)бензотиазольные лиганды (PyBTh) (Рисунок 2.56). Реакции лигандов PyBTh с $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ приводили к мономерным комплексам, с CuCl_2 – к мостиковым димерам. Исследование цитотоксичности комплексов **28-30**, а также описанного в предшествующих работах [74–77] комплекса $[\text{Cu}(\text{PyBTh})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{BF}_4)_2$ (**31**), показало, что комплекс **31** демонстрирует наибольшую эффективность (IC_{50} 19.4 мкМ по сравнению с 25-125 мкМ для комплексов **25-27** на клеточной линии РС-3); все комплексы действовали по механизму расщепления ДНК, и нуклеазная активность была связана с генерацией

активных форм кислорода. Комплекс **30** ранее был описан в работе [78], данные который согласуются с предлагаемым механизмом биологического действия.

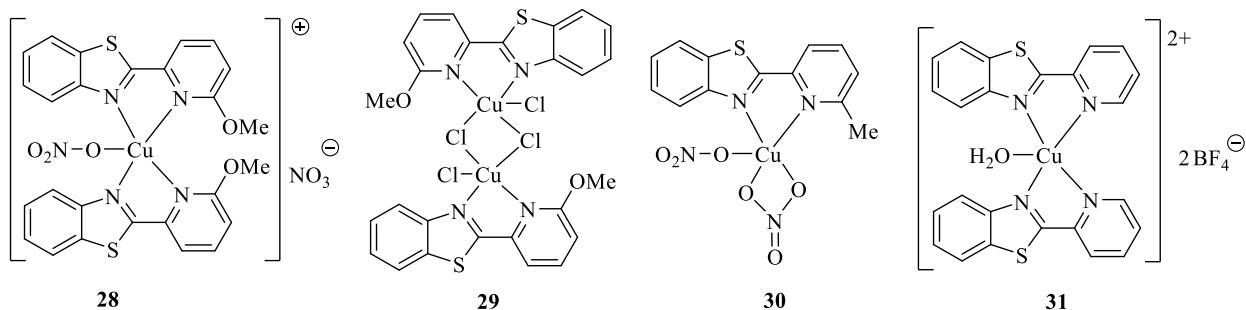


Рисунок 2.56. Комплексы меди **28-30**, содержащие 6-замещённые 2-(2-пиридинил)бензотиазольные лиганды

Исследованные в работе [79] реакции 2-(2-пиридинил)бензотиазола (pbt) с CuBr_2 в ацетонитриле привели к образованию комплекса $[\text{Cu}(\text{pbt})\text{Br}_2]$ (Рисунок 2.57, соединение **32**); аналогичная реакция в ДМФА дала комплекс $[\text{Cu}(\text{pbt})\text{Br}_2(\text{dmf})]$ (**33**). По данным РСА комплекс **32** имеет искажённое тетраэдрическое координационное окружение меди, а в комплексе **33** медь имеет искажённую тригонально-бипирамидальную геометрию. Комплекс **32** оказался способен расщеплять ДНК как в присутствии, так и в отсутствие восстановителя. Свободный лиганд pbt не проявлял ДНК-расщепляющей способности. Плохая растворимость комплекса **33** сделала его непригодным для биологических тестов. Авторы предположили, что легкое окисление комплекса **32** в ДМФА до $\text{Cu}(\text{III})$ и столь же легкое восстановление до $\text{Cu}(\text{I})$ может приводить к активации молекулярного кислорода *in situ*, с последующим образованием радикалов, способных вызывать окислительное расщепление ДНК. Комплекс **32** и свободный лиганд проявили выраженное цитотоксическое действие против линий раковых клеток L1210 и A2780, а также против соответствующих цисплатин-резистентных мутантов этих линий клеток.

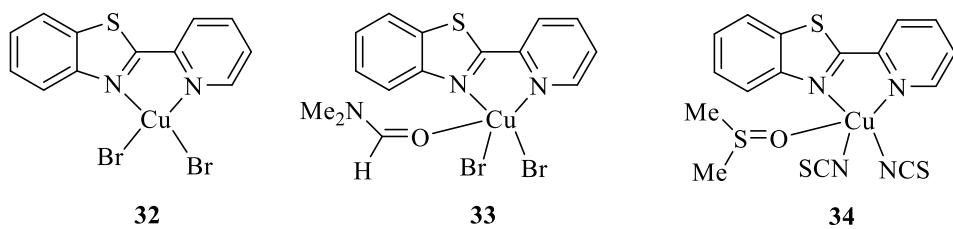


Рисунок 2.57. Структура комплексов **32-34**

Аналогичный описанному в [79] [комплексу с CuBr_2 хлоридный комплекс $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pbt})(\text{dmf})\text{Cl}_2]$, где pbt – 2-(2-пиридинил)бензотиазол, а dmf – диметилформамид, был получен в работе [80]. Комплекс был идентифицирован по данными РСА; аналогично

комплексу **32** геометрия меди в хлоридном комплексе тригонально-бипирамидалльная. Биологическое тестирование не проводилось.

Реакция 2-(2-пиридин-2-ил)бензтиазола (pbt), KSCN и гексагидрата перхлората меди(II) в молярном соотношении 1:2:1 в диметилсульфоксиде приводит к образованию мономерного комплекса $[\text{Cu}(\text{Pbt})(\text{SCN})_2\text{DMSO}]$ **34** (Рисунок 2.57), аналогичного по строению комплексу с диметилформамидом **33**. Структура комплекса была доказана методом РСА [81].

Комплексы пентакоординированной Cu(II) с лигандами ряда хинолил-бензотиазола **35–37** (Рисунок 2.58) были получены взаимодействием соответствующих лигандов с солями меди в метаноле и охарактеризованы методами рентгеноструктурного анализа, ИК- и УФ-видимой спектроскопии, а также элементного анализа [82]. Исследование биологической активности показало, что комплексы **36** и **37** сильно интеркалируют ДНК и способны вызывать одно- и двухцепочечные разрывы в концентрациях менее 10 мкМ, генерируя активные формы кислорода. Цитотокическое действие комплексов **35–37** было исследовано на клетках HeLa и показало гибель клеток в микромолярном диапазоне.

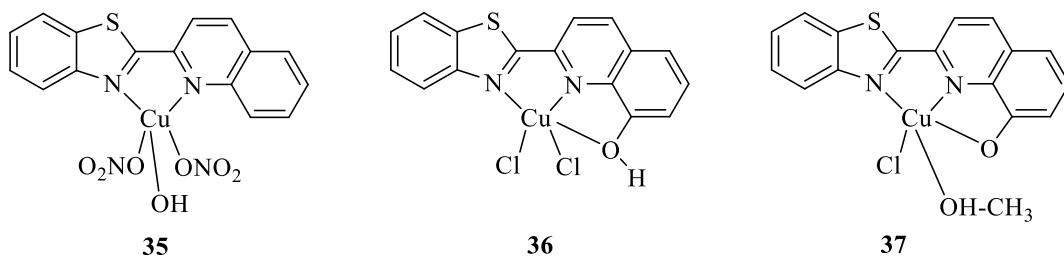


Рисунок 2.58. Структура комплексов 35-37

Смешаннолигандный комплекс **38** $[\text{Cu}(\text{pbt})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ ($\text{pbt} = 2-(2'$ -пиридинил)бензотиазол и $\text{Gly} = \text{глицинат}$, Рисунок 2.59), структурно подобный комплексам типа Caseopeinas (см. Раздел 2.3) был описан в 2012 году авторами [83] и позднее 2015 году авторами [84–86] и охарактеризован данными элементного анализа, молярной проводимости, ИК-спектроскопии и РСА. Медь в этом комплексе имеет слегка искаженную квадратно-пирамидальную координацию, при этом два атома азота pbt , атом кислорода карбоксильного фрагмента O и атом азота аминогруппы N Gly расположены в базальной плоскости, а молекула воды координируется в апикальной позиции. Данные электронной и флуоресцентной спектроскопии, кругового дихроизма и измерения вязкости свидетельствуют о том, что комплекс может связываться с ДНК интеркаляционным способом. Кроме того, результаты электрофореза в агарозном геле показали, что комплекс может расщеплять плазмидную ДНК, генерируя гидроксильные радикалы и синглетный кислород при физиологическом pH и комнатной температуре.

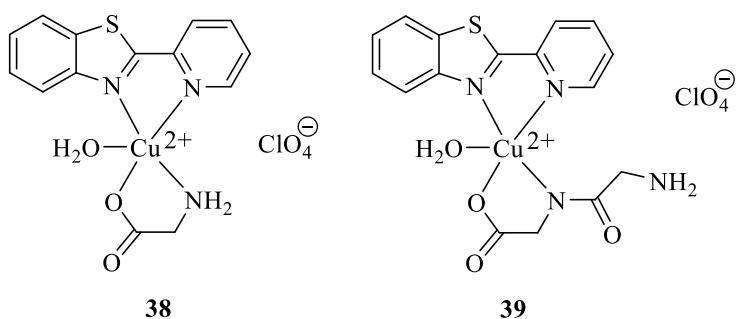


Рисунок 2.59. Структура комплексов 38-39

Сходный комплекс **39** $[\text{Cu}(\text{glygly})(\text{pbt})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ (glygly = анион глицилглицина и pbt = 2-(2-пиридинил)бензотиазол, Рисунок 2.59), был синтезирован и охарактеризован с помощью элементного анализа, молярной проводимости, масс-спектров, ИК-спектров, УФ-видимых спектров и термогравиметрического анализа (ТГА). Спектроскопическое титрование, измерения вязкости и электрофореза показали, что комплекс интеркалирует ДНК тимуса теленка с умеренной аффинностью связывания ($K_b = 5,64 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$) и расщепляет ДНК pBR322 при низкой концентрации в присутствии аскорбиновой кислоты. Комплекс **39** был исследован на цитотоксичность *in vitro* с использованием трёх линий раковых клеток человека (HepG2, HeLa и A549) и показал селективную цитотоксичность в отношении линий клеток HepG2 ($\text{IC}_{50} \sim 17,78 \text{ M}$). В 2015 году были получены аналогичные по структуре и биологическим характеристикам комплексы $[\text{Cu}(\text{Gly-L-val})(\text{pbt})(\text{HO})]\text{ClO}_4$ и $[\text{Cu}(\text{Gly-L-val})(\text{pbt})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ [87].

В работе [88] исследовано поведение в растворе смесей растворов хлорида и перхлората меди(II) с серией тридентатных азотсодержащих лигандов ряда 2,6-бис(бензоазол-2-ил)пиридина (Рисунок 2.60). По данным электронной и ЭПР спектроскопии образующиеся комплексы имеют в растворе тетраэдрическую структуру, при этом четвертое координационное место в координационной сфере металла занято растворителем.

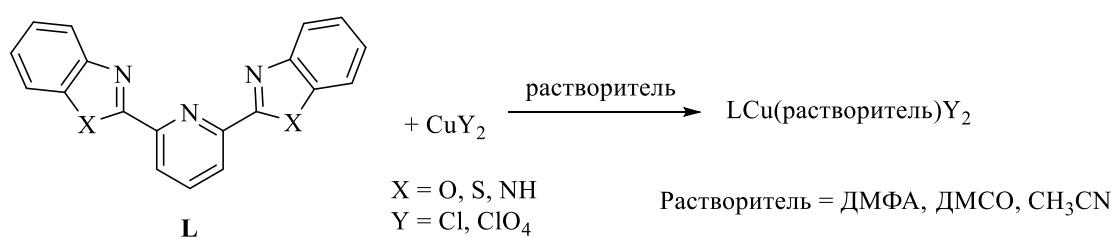


Рисунок 2.60. Синтез комплексов с серией триидентатных азотсодержащих лигандов ряда 2,6-бис(бензоазол-2-ил)пиридина

Работа [89] является единственным примером исследования, в котором описаны смешаннолигандные пиридинбензимидазол-cateхолатные комплексы меди **40**,

синтезируемые из соответствующего лиганда, 4-нитропирокатехина и перхлората меди(II) в ацетонитриле (Рисунок 2.61). Комплексы **40** были исследованы методом ЭПР на предмет обнаружения семихинонатной формы в составе соединения, однако такую форму обнаружить не удалось. Это было объяснено сильно электроноакцепторными свойствами нитрогруппы исходного пирокатехина, которая оказывает стабилизирующее влияние на Cu(II) и смещает поэтому возможное равновесие между Cu(II)-катехолатной и Cu(I)-семихинонатной формами комплекса в сторону показанного на рисунке 2.61 варианта.

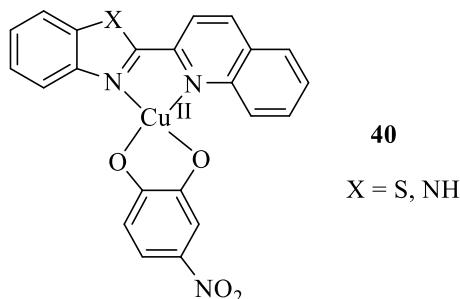
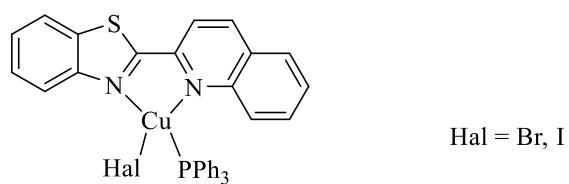


Рисунок 2.61. Смешаннолигандные пиридилибензимидазол-катехолатные комплексы меди

Работа [90] является первым примером получения комплекса меди(I) с 2-гетарилбензотиазольным лигандром. Были синтезированы два комплекса меди(I) **41** общей формулы $[\text{Cu}(\text{qbtz})(\text{PPh}_3)(\text{X})]$ {qbtz = 2-(2-хинолил)бензотиазол и X = Br, I}, охарактеризованные с помощью элементного анализа, ИК-, электронной и ЯМР-спектроскопии, а также РСА (Рисунок 2.62). Координационная геометрия центрального иона металла представляет собой искаженный тетраэдр. Соединения продемонстрировали умеренную антибактериальную активность; цитотоксическая активность не исследовалась.



41

Рисунок 2.62. Первый пример комплекса меди(I) с 2-гетарилбензотиазольным лигандром

Координационные соединения меди(I) **42** (Рисунок 2.63) были получены при взаимодействии соответствующих гетарилбензоазолов с $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ в ацетонитриле. Структуры полученных комплексов были установлены с помощью РСА. Полученные соединения позиционируются авторами исследования как перспективные для использования в фотоэлектрических преобразователях [91]. В работе [92], однако, в аналогичных реакциях $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ в ацетонитриле с незамещенным

пиридилилбензотиазолом были выделены монолигандные комплексы **43** (Рисунок 2.63), также охарактеризованные данными РСА и подвергнутые исследованию фотофизических характеристик.

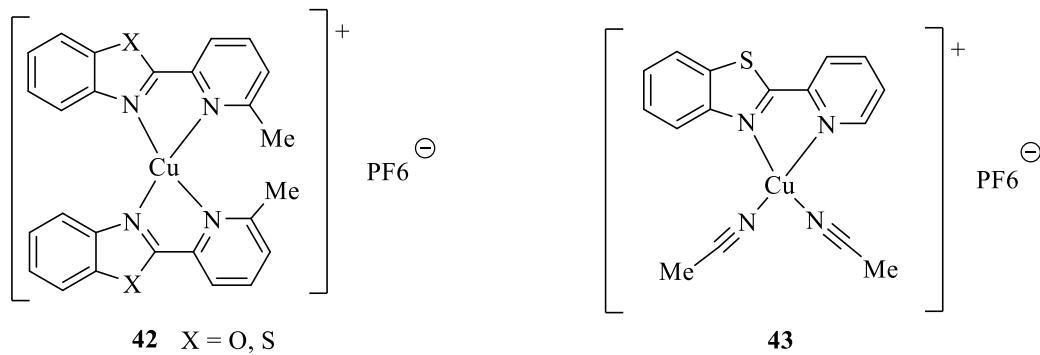


Рисунок 2.63. Координационные соединения меди(II), полученные при взаимодействии гетарилбензоазолов с $[Cu(MeCN)_4][PF_6]$

Три комплекса меди(II) с 2-(2-хинолил)бензотиазолом (qbtz) были синтезированы и охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК, электронной спектроскопии и РСА реакциями соответствующего лиганда с солями меди(II) в работе [93] (Рисунок 2.64). Координационный полиэдр меди в димерном комплексе $[Cu(qbtz)(m-I)]_2$ **44** представляет собой искаженный тетраэдр CuI_2N_2 , дополненный коротким взаимодействием Cu/Cu. В мостиковом димере $[Cu(qbtz)(m-SCN)]$ **45** медь также имеет искажённую тетраэдрическую координацию двумя атомами N хелатирующего лиганда qbtz и атомом N или атомом S мостиковой группы SCN.

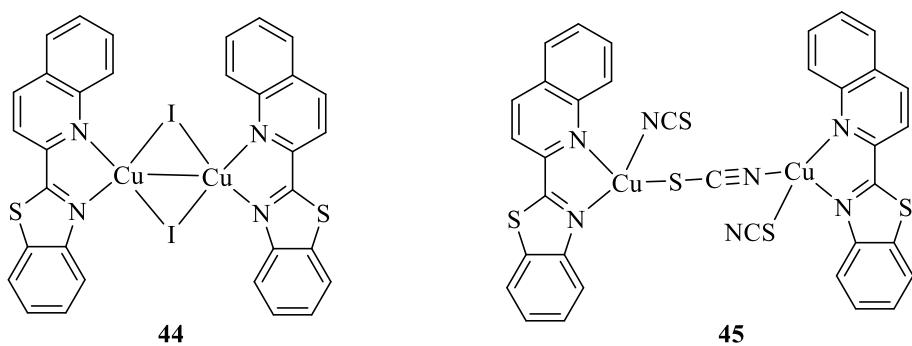


Рисунок 2.64. Комpleксы меди(II) с 2-(2-хинолил)бензотиазолом

В работе [94] представлены синтез и характеристика методами ЯМР и РСА 2,9-ди(бензотиазолино)-1,10-фенантролина (dbt-phen) и его комплексов с перхлоратами и тетрахлорборатами Cu(I) и Cu(II). Комплексы представляли собой либо двухцепочечный димедный(I)геликат, $[Cu^I_2(dbt-phen)_2]^{2+} 2X^-$ ($X = ClO_4, BF_4$), либо моно(dbt-phen)-содержащий комплекс меди(II), $[Cu^{II}(dbt-phen)(H_2O)_2]^{2+} 2X^-$ ($X = ClO_4, BF_4$).

Наконец, в работе [92] описан синтез гетеролептических комплексов Cu(I) **46** с кумарин-функционализированными аминодифосфиновыми и дииминовыми лигандами

(Рисунок 2.65). Комплексы демонстрируют фосфоресценцию от желтого до темно-красного цвета в твердом состоянии при комнатной температуре с квантовыми выходами до 21%. Цвет излучения комплексов можно регулировать путем модификаций лигандной системы. Для получения комплексов использованы реакции эквимолярных смесей лигандов с соответствующими солями меди в дихлорметане.

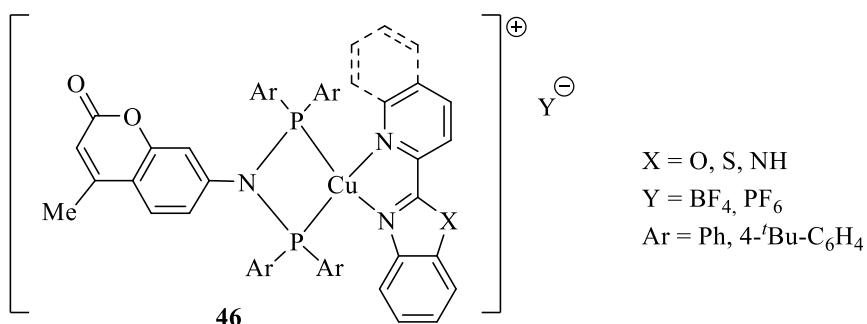


Рисунок 2.65. Гетеролептические комплексы $Cu(I)$ с кумарин-функционализированными аминодифосфиновыми и дииминовыми лигандами

Таким образом, число публикаций по координационным соединениям меди(I) и меди(II) с 2-гетарилбензоазолами (включая бензотиазолы, бензимидазолы и бензоксазолы) по состоянию на 2025 год включает всего около 20 публикаций. При этом в большинстве статей описаны комплексы незамещенного 2-пиридилибеноазола. 2-Имидазолибензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения в литературе не упоминаются. Получение комплексов осуществляется смешением растворов соответствующих лигандов и солей меди в различных растворителях, чаще всего спирте или ацетонитриле, в которых растворимы и лиганды, и медные соли.

Лишь единичные примеры 2-гетарилбензотиазольных комплексов меди были исследованы на цитотоксическую активность. Для всех изученных комплексов наблюдаемая цитотоксическая активность была связана с взаимодействием комплекса с ДНК и генерацией активных форм кислорода. Систематических исследований взаимосвязи цитотоксичности с потенциалами окисления и восстановления меди в комплексах и геометрией координационного окружения не проводилось.

Таким образом, по данным литературного обзора можно сделать следующие выводы: (1) Медьсодержащие координационные соединения с органическими лигандами перспективны как соединения с противоопухолевым действием, так как введение катиона металла существенно улучшает цитотоксичность комплексов. При этом механизм действия и активность определяется структурой лиганда. (2) Среди описанных медьсодержащих координационных соединений присутствуют производные бензоазолов с

высокой цитотокичностью, однако 2-гетарилбензотиазолы не были изучены на противоопухолевую активность к началу нашего исследования. (3) 2-Замещенные бензотиазолы с различными заместителями удобнее всего получать конденсацией *ортоп*-аминотиофенолов с альдегидами или внутримолекулярной циклизацией по Якобсену.

3. Обсуждение результатов

Новые функционально замещенные бензотиазолы: разработка методов получения и координационные свойства

Как было показано в литературном обзоре, ядро бензотиазола является важной платформой для разработки биологически активных соединений. Однако в литературе описан лишь ограниченный круг их функционально замещенных производных для использования в реакциях комплексообразования. Целью данной работы стала разработка подходов к синтезу производных 2-гетарилбензотиазола и их конъюгатов с молекулами, содержащими дополнительные способные участвовать в координации ионов металлов фрагменты, а также исследование координационных свойств полученных соединений в реакциях с солями меди(II). Работа состоит из трех разделов, в которых последовательно описаны:

3.1. Монофункциональные 2-гетарилбензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения;

3.2. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензотиазола и пиридилизамещенного 2-тиоимидазолона и их координационные соединения;

3.3. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина и координационные соединения с лигандами данного типа.

3.1. Монофункциональные 2-гетарилбензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения

На первом этапе работы мы синтезировали монотопные, то есть имеющие в составе одну группу донорных атомов (один сайт связывания металла) органические лиганды ряда гетарилбензотиазола и исследовали их координационные возможности в реакциях с солями меди. Полученные лиганды (Рисунок 3.1) содержали 2-пиридильные или 2-имидаэтильные заместители в положении 2 бензимидазола, что делало их способными образовывать хелатные комплексы как N,N-донорные лиганды.

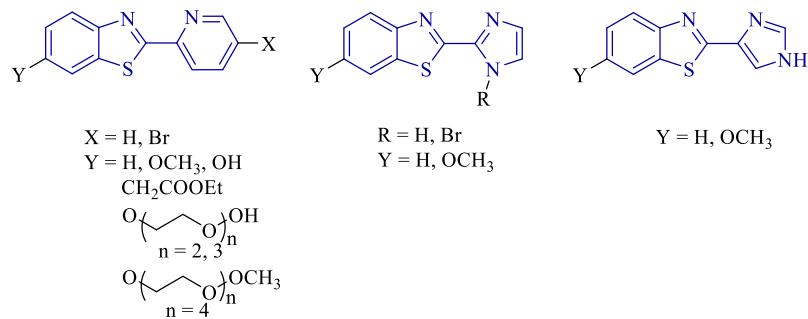


Рисунок 3.1. Синтезированные 2-гетарилбензотиазольные лиганды

3.1.1. 2-Пиридили- и 2-имидаэозилбензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения¹

Существует несколько основных подходов к синтезу бензотиазолов (Рисунок 3.2, см. обзор литературы, раздел 2.1), позволяющие получать замещенные бензотиазолы с заместителями во втором, пятом и шестом положении:

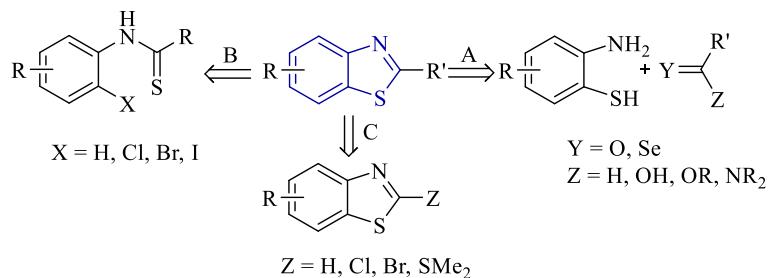


Рисунок 3.2. Основные подходы к синтезу бензотиазолов

Мы начали наше исследование с изучения конденсации *o*-аминотиофенола с серией гетарилкарбальдегидов (Рисунок 3.2, подход А). Известно, что реакции конденсации альдегидов с 2-аминотиофенолом могут приводить к образованию 1,3-бензотиазолинов или продуктов их окислительной ароматизации – 1,3-бензотиазолов (Рисунок 3.3), причем бензотиазолины чаще всего окисляются в бензотиазолы кислородом воздуха уже в ходе реакции или при выделении из реакционной смеси. Ранее было показано, что заместитель R в положении 2 бензотиазолина (Рисунок 3.3) существенно влияет на скорость окисления: в случае R = Ar, фурил-, пирролил- и тиенил- окисление протекает намного быстрее, чем в случае R = 2-Py, что авторы работы [95] связывали с наличием водородной связи N-H(тиазолин)…N(пиридин), затрудняющей окисление с отщеплением атома водорода от атома азота тиазолинового цикла (см. обзор литературы, раздел 2.1).

¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Beloglazkina E.K., Barskaya E.S., Majouga A.G., Zyk N.V. The first tris(imidazolylbenzothiazole) copper(II) complex // Mendeleev Communications – 2015.–Vol. 25. – P. 148–149. IF 1.7 (Web of Science). Объем 0,38 п.л. Личный вклад автора – 40%. 2. Е.С. Барская, Е.К. Белоглазкина, А.Г. Мажуга, И.В. Юдин, и Н.В. Зык. Взаимодействие 2-аминотиофенола с пиридин-имидаэозилкарбоксальдегидами // Известия Академии наук. Серия химическая - 2015, - № 8 –С. 1975–1977. IF 2.086 (РИНЦ). Объем 0,38 п.л. Личный вклад автора – 40%. 3. E.S. Barskaya, A.V. Rzheutskiy, A.A. Moiseeva, V.A. Tafeenko, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina. Binuclear copper(II) complex with 2-imidazolylbenzothiazole and bridged chloride ligands // Mendeleev Communications – 2019. – № 29 – P. 444–446. IF 1.7 (Web of Science). Объем 0,44 п.л. Личный вклад автора – 30%.

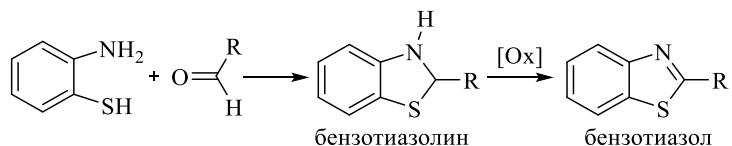


Рисунок 3.3. Синтез бензотиазолов из *o*-аминотиофенола и альдегидов через образование бензотиазолинов

Для проверки данной гипотезы мы изучили взаимодействие различных имидазол- и пиридин-карбальдегидов (имидазол-2-карбальдегид (**1**), 1-метил-имидазол-2-карбальдегид (**2**), имидазол-4-карбальдегид (**3**), пиридин-2-карбальдегид (**4**), 5-бром-пиридин-2-карбальдегид (**5**)) с 2-аминотиофенолом в этаноле в присутствии кислорода воздуха (Рисунок 3.4).

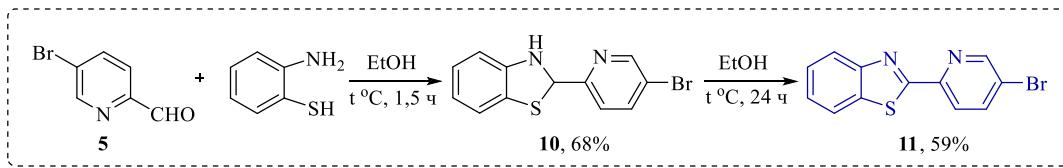
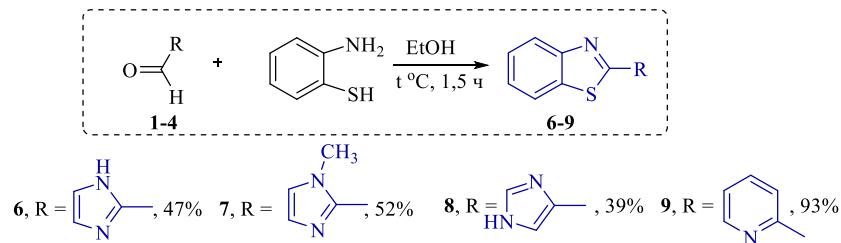


Рисунок 3.4. Схема синтеза лигандов **6-11**

Во всех случаях образующиеся 2-гетарил-бензотиазолины содержали донорный атом азота в α -положении гетероцикла, способный образовывать водородную связь с бензотиазолиновым фрагментом. Однако альдегиды **1-4** в реакции с *o*-аминотиофенолом сразу давали соответствующие 2-гетарил-бензотиазолы **6-9** с выходами от 39 до 93%, и лишь в случае 5-бром-пиридин-2-карбальдегида **5** в аналогичных условиях в качестве продукта был получен бензотиазолин **10**, который окисляли до бензотиазола **11** в результате дополнительного 24-часового кипячения в этаноле (Рисунок 3.4).

Для определения влияния донорных заместителей в бензотиазольном цикле на протекание реакции окисления бензотиазолина в бензотиазол был синтезирован 5-метокси-замещенный 2-(2-пиридинил)-бензотиазол **18** по следующей схеме:

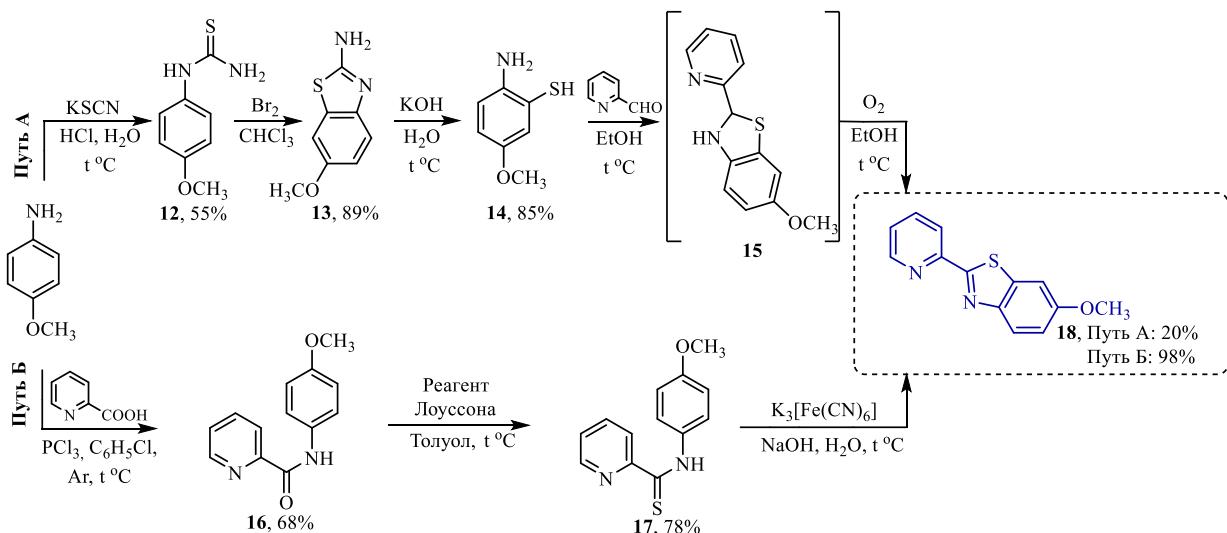


Рисунок 3.5. Альтернативные методы синтеза замещенного 2-пиридилбензотиазола 18

Мы сравнили два альтернативных подхода к синтезу бензотиазола 18. Путь А (Рисунок 3.5) включал конденсацию 2-пиридинкарбальдегида и 3-метокси-5-аминотиофенола 14 на последней стадии синтеза. Для получения аминотиофенола 14 вначале была получена 1-(4-метоксифенил)тиомочевина 12 исходя из 4-метоксианилина [96] по оптимизированной литературной методике. Окисление 1-(4-метоксифенил)тиомочевины 12 под действием Br₂ в CHCl₃ при охлаждении привело к получению 2-амино-бензотиазола 13 с выходом 89%. Гидролиз бензотиазола 13 водным раствором KOH при нагревании дал аминотиофенол 14 [97]. Стоит заметить, что в результате оптимизации литературной методики нам удалось увеличить выход продукта 14 с 44% до 85% за счет увеличения концентрации раствора гидроксида калия до максимальной и строгого контроля температуры реакции во время синтеза. Так же, как и при получении 2-пиридилбензотиазола 11, реакция окисления промежуточного бензотиазолина не протекала полностью даже при увеличении времени реакции до 24 часов, и бензотиазол 16 был выделен лишь с выходом 20%, а реакционная смесь содержала примесь исходного альдегида 4, а также промежуточный 6-метокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазолин 15.

Альтернативная стратегия синтеза лиганда 18 (Рисунок 3.5, Путь Б) включала синтез 6-метокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола 18 циклизацией тиоамида 17 по методике, аналогичной описанной для 2-фенилбензотиазола в работе [98]. В результате удалось получить лиганд 18 с практическим количественным выходом.

Таким образом, предложенная в работе [95] гипотеза о ключевой роли электростатического взаимодействия между гетероциклическим атомом азота и NH-группой бензотиазолинового фрагмента в определении скорости окисления последнего до

бензотиазола не подтверждается. По-видимому, наличие пиридинового фрагмента во втором положении играет ключевую роль в стабильности бензотиазолинового цикла, что обусловлено более низкой основностью пиридинового заместителя. Большая основность атома азота имидазольного цикла по сравнению с пиридиновым способствует отщеплению кислого протона во втором положении бензотиазола и ускоряет окисление.

Полученные соединения **7**, **9**, **11**, **18** были введены в реакции с гексагидратом перхлората меди(II) с получением координационных соединений **19-22**. Состав комплексов устанавливали по данным элементного анализа, структуру – по данным электронной и ИК-спектроскопии, электрохимического исследования и РСА. Известно, что 2-гетарилбензотиазолы в реакциях с солями двухвалентных переходных металлов обычно образуют металлокомплексы, содержащие один или два исходных органических лиганда, координированных с соответствующим ионом металла [99], тогда как 2-гетарилбензотиазолины претерпевают раскрытие бензотиазолинового фрагмента с образованием таутомерного имино-тиофенола, дающего в реакции с M^{2+} соответствующий бис-лигандный иминотиолятный комплекс [99]. В результате реакции имидазол-замещенных бензотиазолов **7**, **9**, **11** и 2-пиридилбензотиазола **18** с $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ мы получили комплексы меди **19-22**, содержащие в составе два перхлорат-аниона (Рисунок 3.6). В то же время, в состав координационного соединения **23**, образующегося при взаимодействии перхлората меди с бензотиазолином **10**, перхлорат-анионы по данным элементного анализа не входили, что подтверждает анионный характер находящегося в составе этого комплекса органического лиганда. На Рисунке 3.6 показана предполагаемая структура этого соединения. Заметим, что в последнем случае реакция комплексообразования с раскрытием бензотиазолинового цикла, очевидно, протекает быстрее, чем окисление бензотиазолинового фрагмента лиганда до бензотиазольного.

Структура комплекса **21** была подтверждена с использованием данных РСА. Соединение представляет собой квадратно-пирамидальный бис-лигандный комплекс меди(II), в котором базальная плоскость занята атомами азота двух молекул бидентатных органических лигандов-доноров азота, а апикальный сайт – атомом кислорода молекулы воды (Рисунок 3.7).

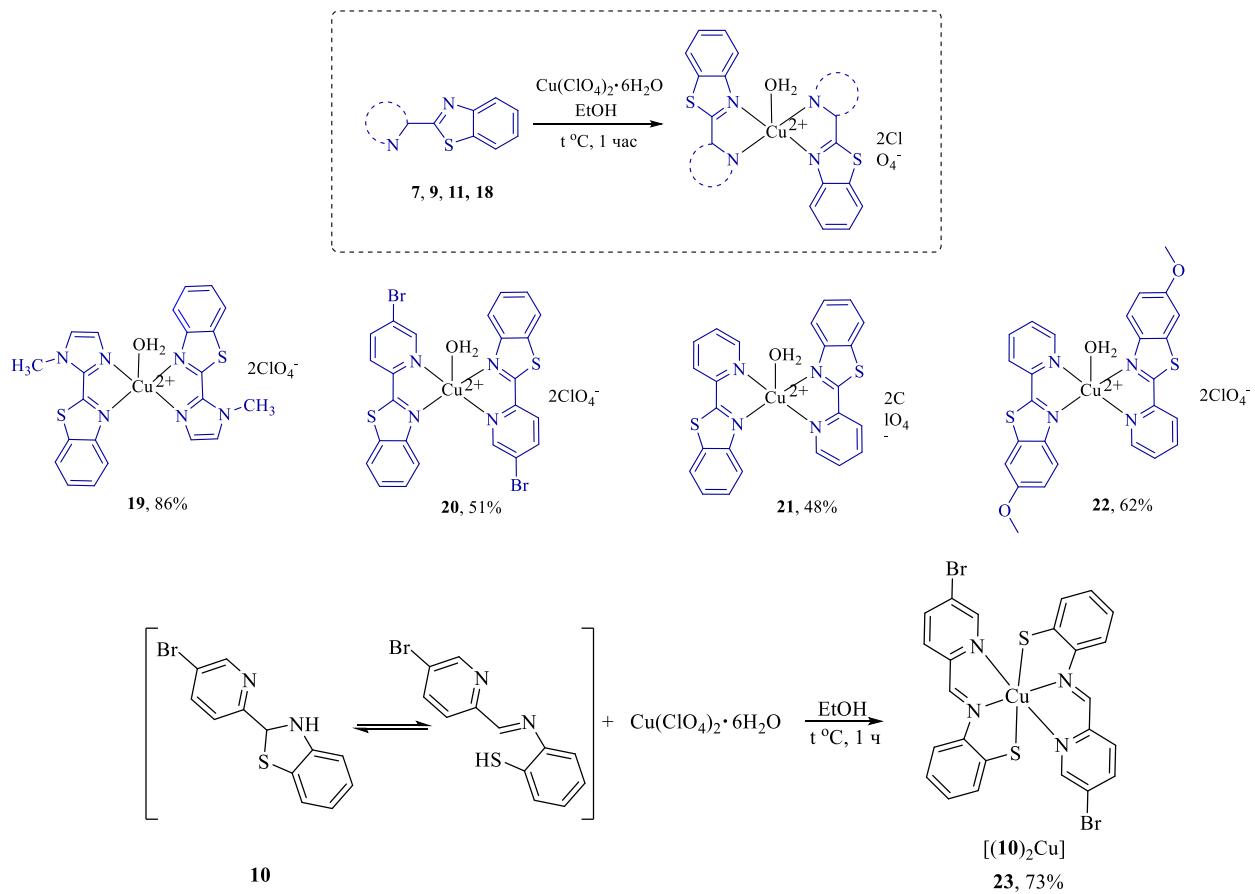


Рисунок 3.6. Получение координационных соединений 19-23

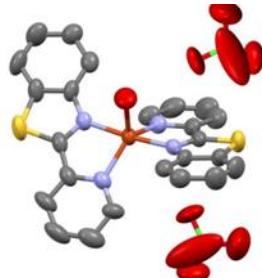


Рисунок 3.7. Молекулярная структура соединения 21

К моменту получения соединения 21, в базе данных CCDC было представлено 14 комплексов меди с бидентатными бензотиазольными лигандами, и все они представляли собой тетраэдрические монолигандные комплексы бензотиазола с дополнительными галогеновыми лигандами. Координационное окружение иона меди в комплексах 19-22 иное, и оно аналогично таковому, обнаруженному для меди в активном сайте Cu,Zn-супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД) [100], поэтому комплексы этого структурного класса были исследованы нами на СОД активность с использованием ксантина/ксантиноксидазного теста (см далее, с. 68).

Комплексы переходных металлов с имидазолилзамещенными 1,3-бензотиазолами ранее не были описаны. В отличие от реакции с пиридилизамещенным лигандом 9, реакция

$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с лигандами **6** и **8** привела не к квадратно-пирамидальному бис-лигандному комплексу типа **21**, а к комплексам **24**, **25** состава $\text{L}_3\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ (Рисунок 3.8).

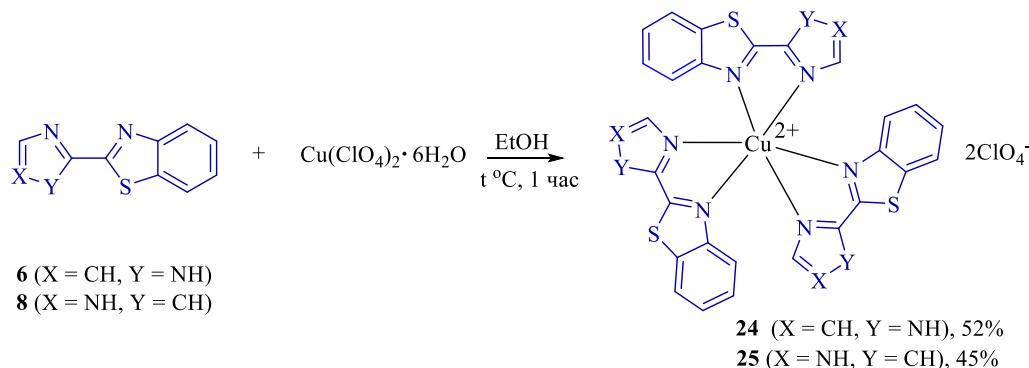


Рисунок 3.8. Получение координационных соединений **24**, **25**

Состав полученных координационных соединений **24** и **25** был подтвержден данными элементного анализа, а для координационного соединения **24** структура была однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.9). Центральный ион меди в комплексе **24** связан с шестью атомами азота трёх молекул лиганда **6**. Центральный атом меди имеет искажённую октаэдрическую геометрию координационного окружения.

Водородные связи играют важную роль в кристаллической структуре комплекса **24**. Некоординированные атомы азота каждой имидазольной группы лиганда **6** образуют водородную связь с одним из атомов кислорода перхлорат-аниона $[\text{d}(\text{D} \dots \text{A}) 2,782(6) - 2,851(6) \text{\AA}]$, как показано на Рисунке 3.9. Наличие этих водородных связей демонстрирует тенденцию некоординированного атома азота имидазольного фрагмента к образованию водородной связи с протоноакцепторной группой; такое поведение обычно наблюдается в активных центрах металлоферментов, играя важную роль в катализических процессах [101].

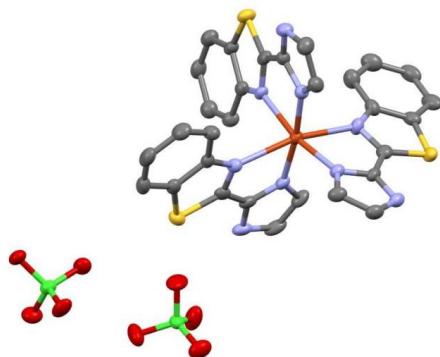


Рисунок 3.9. Молекулярная структура соединения **24**

Для изучения влияния аниона используемой соли меди на структуру комплекса для бензотиазолов **6-9**, **11** и **18** также были получены комплексы с хлоридом меди(II). В этих

комплексах хлорид-анион остается во внутренней сфере координационных соединений меди, и нами были выделены соединения состава LCuCl_2 (Рисунок 3.10).

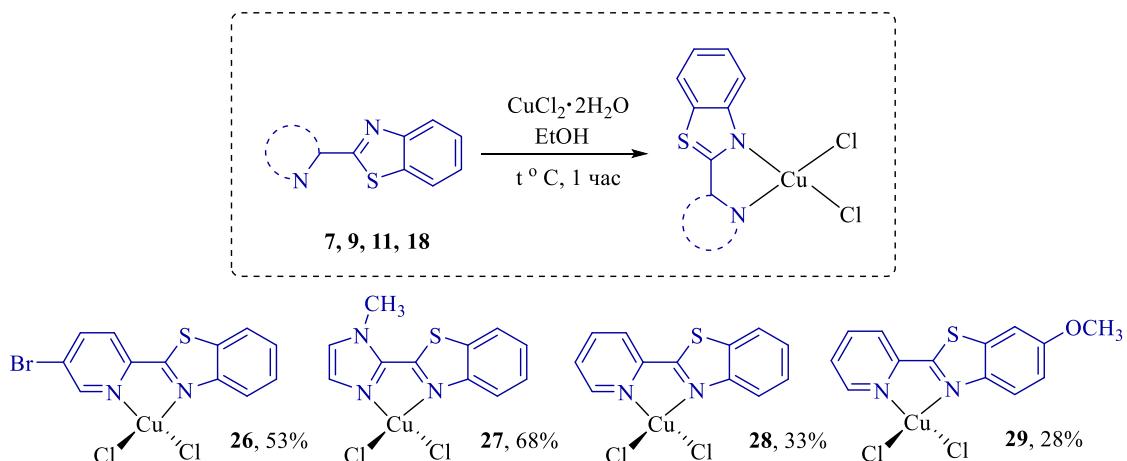


Рисунок 3.10. Получение координационных соединений 26-29

Для комплекса **29** структура был установлена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.11). В молекуле соединения **29** атом меди координирован двумя атомами азота пиридинового и тиазольного циклов органического лиганда и двумя хлорид-анионами, образующими типичное для катиона Cu^{2+} искаженное тетраэдрическое координационное окружение.

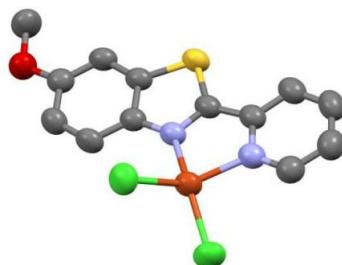


Рисунок 3.11. Молекулярная структура соединения 29

В то время как моноядерные комплексы хлорида меди(II) с 2-гетарилбензотиазольными лигандами описаны в литературе, димерные комплексы таких лигандов с мостиковыми хлорид-анионами до начала нашей работы оставались неизвестными. В то же время биядерные комплексы переходных металлов привлекают внимание исследователей как из-за интереса к соединениям, содержащим магнитно-взаимодействующие металлоцентры [102–104], так и из-за их сходства с активными центрами ферментов [105–108]. Биядерные комплексы лигандов, содержащих гетероциклические фрагменты, используются в качестве антибиотиков, противогрибковых средств и сенсоров [109–112].

Как обсуждалось выше, комплексы CuCl_2 с 2-гетарилбензотиазолами **26-29** представляли собой тетраэдрические моноядерные комплексы, в которых медь

координирована двумя атомами азота органического лиганда и двумя хлорид-анионами (Рисунок 3.10). Однако в аналогичных реакциях CuCl_2 с 4-имидазолилбензотиазолом **8** было получено координационное соединение **30**, по данным РСА имеющее в кристалле димерную структуру с мостиковыми хлоридными лигандами (Рисунки 3.12, 3.13). Координационный полиэдр меди в этом комплексе представлял собой искажённую тетрагональную пирамиду с координационным числом меди, равным 5.

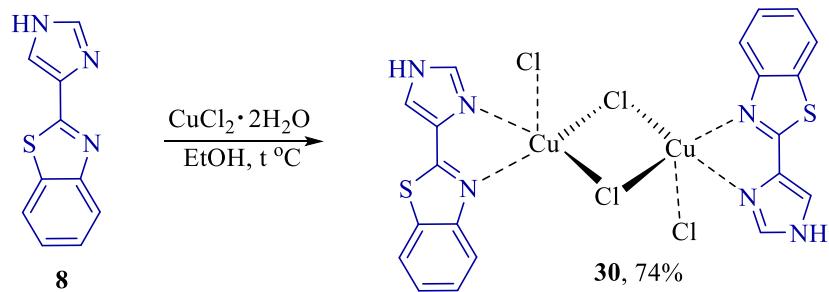


Рисунок 3.12. Получение координационного соединения **30**

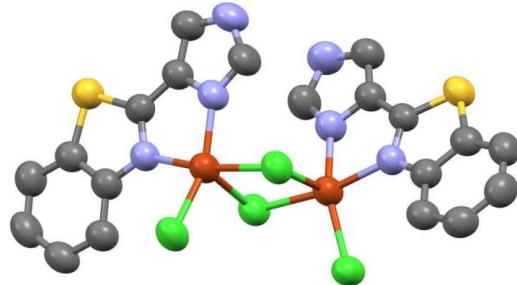


Рисунок 3.13. Молекулярная структура комплекса **30**

Согласно критериям, сформулированным в работе [113], биядерные комплексы металлов могут образовываться, если (1) координационная сфера металла не полностью заполнена электронодонорными группами полидентатного органического лиганда и (2) либо органический лиганд, либо дополнительный неорганический анион содержит электронодонорные атомы, способные образовывать мостиковые металлоцентры. По-видимому, в реакциях комплексообразования с лигандами **7**, **11**, **18** стерические препятствия в лигандных фрагментах не позволяют получить мостиковые координационные соединения, тогда как в случае лиганда **8**, содержащего незамещенный пятичленный имидазольный цикл, димерный образуется комплекс.

Возможность образования как мономерных, так и димерных координационных соединений в реакциях лигандов **6-9**, **11**, **18** с хлоридом меди(II) ставит вопрос о точном определении их строения, поскольку мономерные и димерные комплексы неразличимы по данным элементного анализа. Удобным методом определения типа образующегося

комплекса является циклическая вольтамперометрия². На ЦВА-кривых координационного соединения **30** в растворе ДМФА на стеклоуглеродном электроде в области потенциалов, соответствующих восстановлению $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ (0,28 – 0,43 В), присутствуют два одноэлектронных пика, соответствующих последовательному восстановлению двух связанных хлоридными мостиками (и, следовательно, восстановливающимися при разных потенциалах) ионов меди. Последующие анодные пики, соответствующие последовательному восстановлению двух лигандных фрагментов димерного комплекса, также удвоены (Рисунок 3.14). В то же время на циклических вольтамперограммах мономерного комплекса **29** (Рисунок 3.14) присутствует только один пик восстановления $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$. Таким образом, наличие одного или двух пиков восстановления в области 0,25–0,50 В на циклической вольтамперограмме может служить удобным критерием для отнесения комплексов хлорида меди(II) с 2-гетарилбензотиазолами к мономерам или мостиковым димерам.

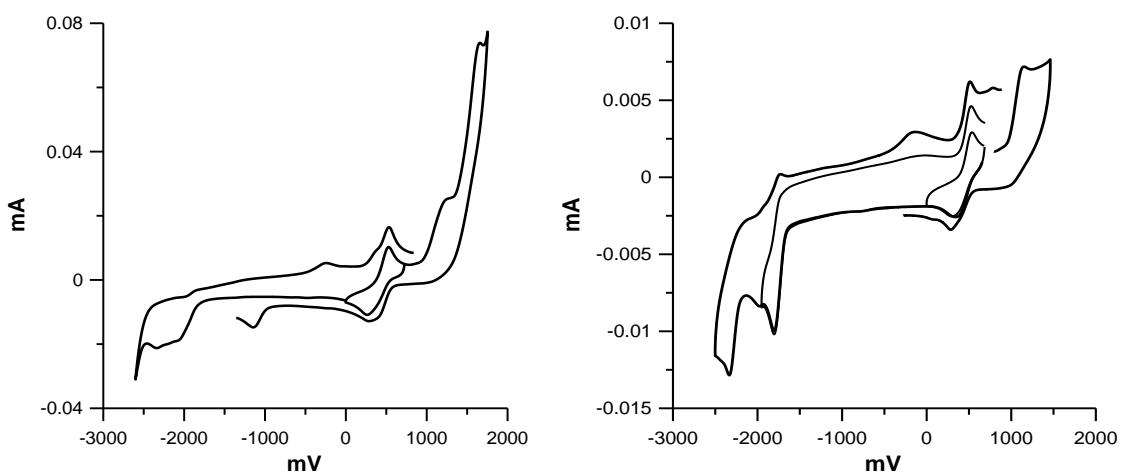


Рисунок 3.14. ЦВА комплекса **30** (слева) и комплекса **29** (справа) в растворе ДМФА.

$10^{-4} M, 0.1 M \text{ NBu}_4\text{ClO}_4$

Лиганды **7** и **8** и комплексы **27**, **30** были исследованы на их цитотоксическую активность *in vitro* в отношении клеток карциномы MCF-7 и A-549, а также нераковых клеточных линий Hek-293 и Va-13. Комплексы продемонстрировали умеренную активность, сравнимую с цитотоксичностью цисплатина; лиганды ожидаемо оказались значительно менее цитотоксичны (Таблица 3.1).

² Электрохимические исследования здесь и далее выполнены совместно с к.х.н., н.с. А.А. Моисеевой

Таблица 3.1. Значения IC_{50} [мкМ] для лигандов **7**, **8**, комплексов меди **27**, **30** (МТТ-тест)³.

#	A549	Hek293t	MCF-7	VA13
8	154.66+/-98.81	144.54+/-98.59	884.1+/-794.71	67.6+/-9.74
30	62.06+/-25.91	52.8+/-8.56	53.67+/-9.94	33.84+/-16.86
7	120.35+/-68.51	17.88+/-12.43	62.55+/-40.11	27.98+/-16.35
27	24.59+/-10.3	11.67+/-7.71	29.66+/-6.85	21.02+/-13.8
ДМСО	>	>	>	>
Доксорубицин	27.7/-3	0.07+/-0.02	0.07+/-0.03	0.28+/-0.15
Цисплатин	36+/-4	12.4+/-4.2	64.13+/-6.7	14+/-2.8

3.1.2. Получение координационных соединений трехкомпонентной реакцией⁴

В связи с невысоким выходом свободного лиганда **18** в реакции 2-пиридинкарбальдегида и 3-метокси-2-аминотиофенола (см. раздел 3.1.1, Рисунок 3.5, путь А) и труднодоступности имидазолсодержащих карбоновых кислот для осуществления синтеза по альтернативному пути (см. раздел 3.1.1, Рисунок 3.5, путь Б) нами был предложен альтернативный метод синтеза координационных соединений меди с лигандами ряда 2-гетарилбензотиазолов, позволяющий вводить в реакцию различные гетарилкарбальдегиды и замещенные *o*-аминотиофенолы.

В результате совместного кипячения гетарилкарбальдегида, 5-метокси-2-аминотиофенола и $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ в спирте из раствора кристаллизовались комплексные соединения 2-гетарилбензотиазольных лигандов **22**, **31** (Рисунок 3.15). Состав комплексов **22**, **31** был установлен по данным элементного анализа. Структура комплексов **22**, **31** была приписана им на основании данных электронной спектроскопии в УФ и видимой области: сравнение полученных данных с результатами спектроскопического исследования бис(2-(пиридили-2-ил)бензотиазол)аквамедь(II) диперхлората **21** (Рисунок 3.7) свидетельствовало об идентичности геометрии окружения меди в полученных координационных соединениях.

³ Исследование цитотоксичности выполнено совместно с к.х.н., доцентом Д.А. Скворцовым

⁴ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Е.С. Барская, А.В. Ржеутский, А.А. Моисеева, И.В. Юдин, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина. Трехкомпонентный синтез координационных соединений меди(II) с 2-гетарилбензотиазолами // Известия Академии наук. Серия химическая – 2019.–№4 – С. 870–873. IF 2.086 (РИНЦ). Объем 0,56 п.л. Личный вклад автора – 40%.

Разработанная методика была далее использована для получения медьсодержащих комплексов трехкомпонентной конденсацией имидазолкарбальдегидов (имида́зол-2-карбальдегида, имидазол-4-карбальдегида и 1-метилимидазол-2-карбальдегида) с 2-меркапто-4-метоксианилином. В реакции с 1-метилимидазол-2-карбальдегидом получили координационное соединение **32**, аналогичное по структуре комплексам **21**, **22** и **31**, с выходом 60%. Состав комплекса **32** был подтвержден данными элементного анализа. Структура установлена на основании данных электронной спектроскопии в УФ и видимой области.

В случае имидазол-2-карбальдегида и имидазол-4-карбальдегида, также как и ранее с незамещенными имидазолбензотиазолами **6** и **8**, были получены комплексы состава $L_3Cu(ClO_4)_2$, состав которых подтвержден данными элементного анализа. Структура предположена на основании данных электронной спектроскопии, сопоставленными с данными для охарактеризованного комплекса **PCA** трис(2-(имида́зол-2-ил)бензотиазол)меди(II) диперхлората; см. раздел 3.1.1, Рисунок 3.9).

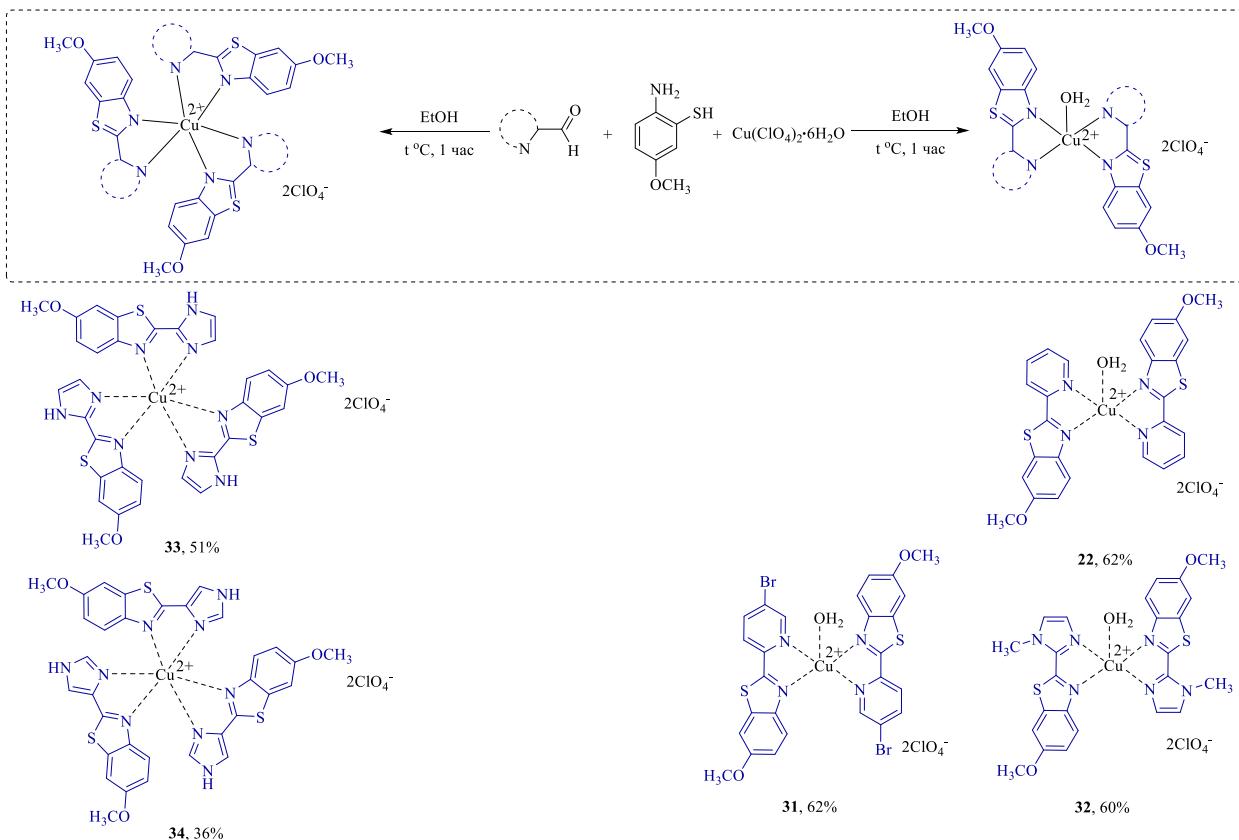


Рисунок 3.15. Получение координационных соединений **22**, **31-34** трехкомпонентной реакцией

3.1.3. Электрохимическое исследование и тестирование на СОД-активность лигандов 6, 7, 11 и комплексных соединений 19, 22, 29, 31-33⁵

Известно, что соответствие первого потенциала восстановления низкомолекулярного металлокомплекса потенциалу природного фермента является одним из критериев способности полученных координационных соединений катализировать модельную биомиметическую реакцию [114]. В связи с этим для полученных лигандов **6**, **7**, **9**, **11** и координационных соединений **19**, **21-22**, **29**, **31-33** было проведено их исследование методами циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вращающегося дискового электрода (ВДЭ) на стеклоуглеродном (СУ) электроде в безводном ДМФА в присутствии 0.05M Bu_4NClO_4 в качестве индифферентного электролита. Результаты электрохимического исследования представлены в таблице 3.2. Для сравнения в таблице также представлены данные по потенциалам восстановления ранее полученных [99] 2-(2-пиридилил)бензотиазола **9** и его комплексного соединения с перхлоратом меди(II) **21**, а также неорганических солей меди(II): $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Таблица 3.2. Электрохимические потенциалы восстановления (E^{Red}) и окисления (E^{Ox}), измеренные относительно $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}$ (нас.) методами ЦВА (E_p – потенциал пика) и ВДЭ ($E_{1/2}$ – потенциал полуволны) соединений **6**, **7**, **9**, **11**, **19**, **21**, **22**, **29**, **31-33**. СУ электрод, ДМФА, 0.05 M Bu_4NClO_4 . После слэша – потенциалы пиков на обратных сканах кривых ЦВА.

№ соединения	Структура	E_p^{Red} , В	E_p^{Ox} , В
6		-2.06	1.58
7		-1.97 -2.04	1.62
9		-1.72/-1.66 -2.34 -2.80	-
11		-1.44 -1.73/-1.67 -2.29	-
19		+0.05/0.26 -0.65 -2.08/-1.99	1.65
21		+0.16/0.24 -0.32/0.22 -1.71/-1.61	-

⁵ Электрохимическое исследование выполнено совместно с к.х.н., н.с. А.А. Моисеевой

		-2.32 -2.78	
22		-0.14/+0.40 -0.62/-0.50 -2.08/-1.99	1.00 1.43
29		+0.32/0.49 -1.83 -2.35	1.65
31		+0.02/-0.18 -1.37 -1.62 -1.95	0.97 1.01 1.41
32		+0.03/0.21 -0.25 -2.14	0.93 1.10 1.29
33		Pt электрод: -0.13/0.39 -0.38/0.45 -1.66	0.98
	CuCl₂·2H₂O	+0.45/0.58 -0.51/-0.16	-
	Cu(ClO₄)₂·6H₂O	+0.00/-0.11 -0.18/+0.27	-
	Cu,Zn-СОД [115]	-0.405/+0.645 СУ электрод (соответствует -0.35/+0.60В относительно Ag AgCl KCl)	

В области окисления для лигандов **6**, **7**, **11** имеется одна волна окисления при 1.58-1.71 В. Восстановление происходит в одну, две или три стадии, в области потенциалов -1.44 - -2.29 В, что близко к потенциалам восстановления ранее исследованного 2-(2-пиридинил)бензотиазола **9**.

На ЦВА медьсодержащих комплексов в сравнении со свободными лигандами в катодной области присутствуют один или два дополнительных одноэлектронных пика в области менее отрицательных потенциалов, чем первый пик свободного лиганда, соответствующие переходам $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+$ и $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^0$. Последующие пики на кривой ЦВА в катодной области обусловлены восстановлением лигандных фрагментов.

Значение потенциала восстановления исследованных комплексов зависит как от аниона, присутствующего в комплексе, так и от лиганда, и изменяется в пределах от +0.32 до –0.14 В. Потенциал восстановления меди(II), наиболее близкий к потенциалу восстановления меди в природных супероксид-дисмутазах имеет комплекс **22**.

Далее для серии комплексов **19-22, 24-25, 28-29, 31-34** были проведены тестовые эксперименты по определению СОД-активности с использованием ксантин/ксантиноксидазного теста [116]. Результаты представлены в Таблице 3.3⁶.

Согласно литературным данным [117] “clinically interesting” считаются аналоги СОД с IC_{50} менее 20 мкМ. Комплекс **33**, содержащий имидазольный фрагмент в структуре лиганда, показал наилучший результат ксантин/ксантиноксидазного теста. Неудовлетворительные результаты, полученные для комплекса **22**, говорят о том, что электрохимический критерий можно использовать только для первичной оценки низкомолекулярных аналогов СОД, поскольку результаты ксантин/ксантиноксидазного теста сильно зависят от других факторов, например, растворимости исследуемого аналога в необходимом для эксперимента диапазоне концентраций.

Таблица 3.3. Концентрация низкомолекулярных аналогов СОД **19-22, 24-25, 28-29, 31-34**, соответствующая степени ингибирования 50% (IC_{50}) в ксантин/ксантиноксидазном тесте.

№ соединения	IC_{50} , мкМ	№ соединения	IC_{50} , мкМ
19	>100	28	>100
20	80	29	35
21	>100	31	95
22	60	32	90
24	>100	33	4
25	>100	34	>100

⁶ Исследование СОД-активности выполнено совместно с к.х.н., н.с. Л.Ю. Филатовой

3.1.4. Пиридинбензотиазолы с гидрофильными заместителями и их координационные соединения⁷

При биологическом тестировании медьсодержащих координационных соединений **19-34** мы столкнулись с проблемой их низкой растворимости в воде и водосодержащих смесях. Поэтому на следующем этапе для повышения водорастворимости в молекулы бензотиазольных лигандов были введены гидрофильные фрагменты реакциями бензотиазола **35**, полученного деметилированием 6-метокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **18**, с производными ди-, три- и тетраэтиленгликоля и этилбромацетатом (Рисунок 3.16).

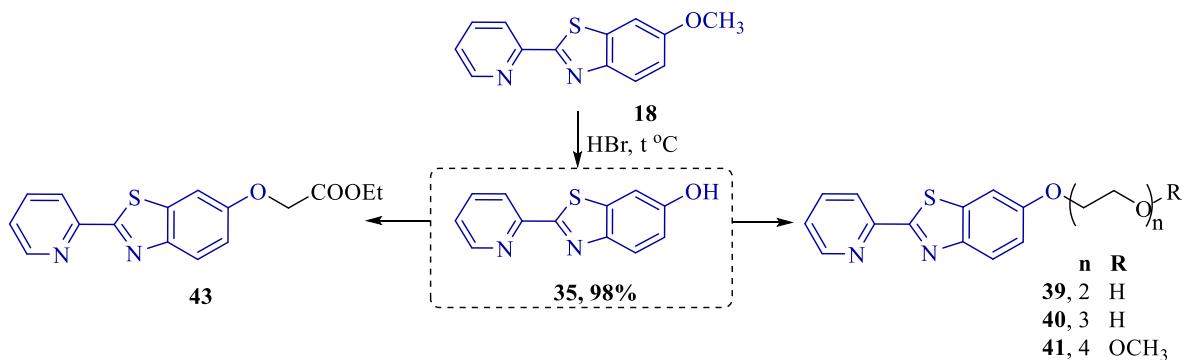


Рисунок 3.16. Лиганды с гидрофильными заместителями **39-41, 43**

Монотозилзамещенные полиэтиленгликоли **36a, 37a, 38** получали по методике [97] взаимодействием полиэтиленгликолов с тозилхлоридом в присутствии KOH в дихлорметане (Рисунок 3.17).

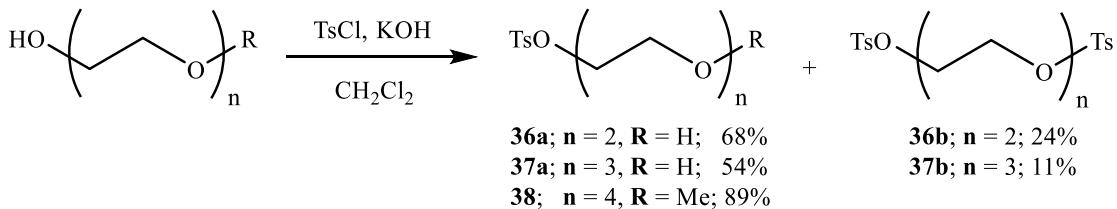


Рисунок 3.17. Схема получения соединений **36-38**

2-Пиридинбензотиазолы с полиэтиленгликольными фрагментами были получены реакцией 2-(пиридин-2-ил)-бензотиазол-6-ола **35** с монотозилированными полиэтиленгликолями в присутствии карбоната цезия (Рисунок 3.18).

⁷ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Е.С. Барская, В.В. Шорохов, А.В. Ржеутский, А.Д. Худяков, И.В. Юдин, В.А. Тафеенко, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина. Новые 2-(2-пиридинил)замещенные бензотиазолы с полиэтиленгликольными заместителями // Известия Академии наук. Серия химическая – 2019. – № 3 – С. 0638–064. IF 2.086 (РИНЦ). Объем 0,81 п.л. Личный вклад автора – 30%.

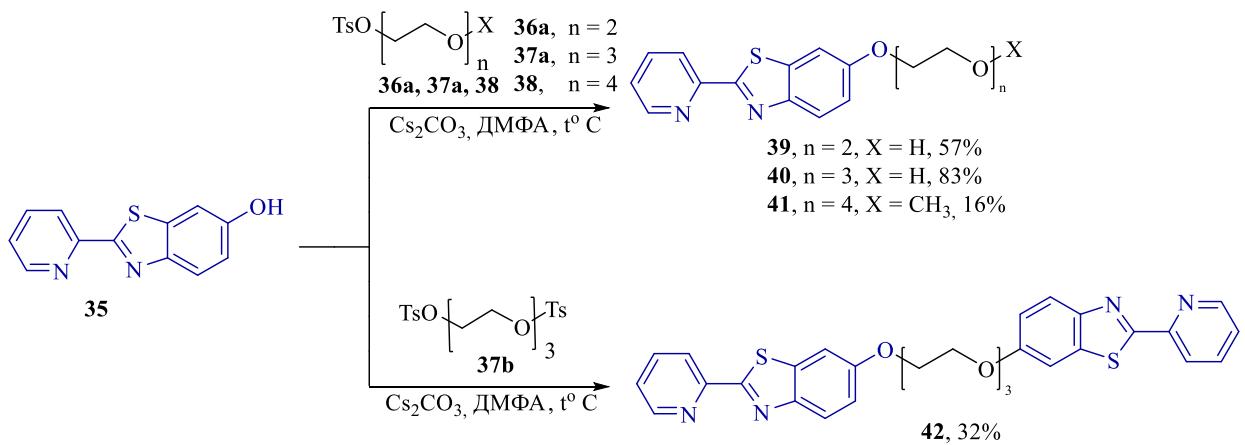


Рисунок 3.18. Получение бензотиазолов 39-42 с полиэтиленгликольными фрагментами

Замена в этой реакции карбоната цезия на карбонат калия не только увеличивает время протекания реакции, но и приводит к образованию сложной смеси продуктов с низким содержанием целевых соединений. Состав и строение полученных лигандов 39-42 были установлены методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Бензотиазол 43 с этоксикарбонильным фрагментом был получен реакцией соединения 35 с этилбромацетатом в присутствии карбоната калия (Рисунок 3.19).

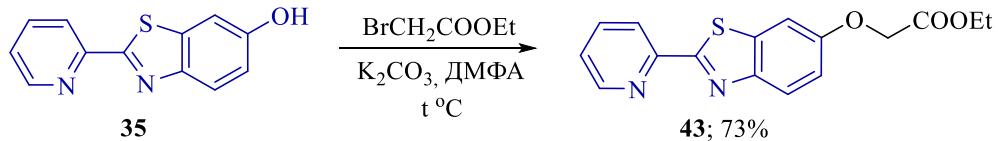


Рисунок 3.19. Получение бензотиазола 43

Далее лиганды 35, 39 и 43 были изучены в реакциях комплексообразования с хлоридом и перхлоратом меди (II) в этаноле (Рисунок 3.20). После совместного кипячения лигандов и соли меди в течение 2-3 часов выпадали зеленые осадки целевых координационных соединений.

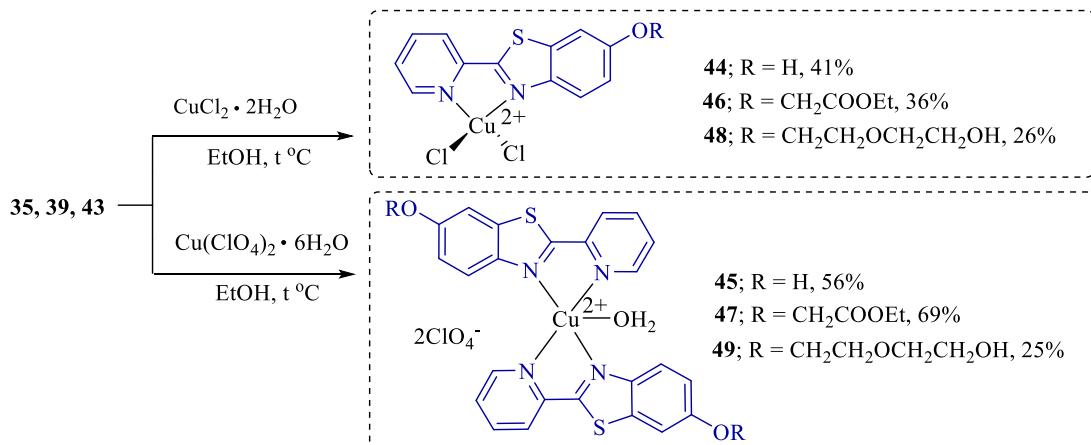


Рисунок 3.20. Получение координационных соединений 44-49

Комплексы **44-49** были охарактеризованы методами элементного анализа, ИК- и электронной спектроскопии. Для координационных соединений с перхлоратом меди не удалось получить монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, поэтому выводы о геометрии координационного окружения меди были сделаны на основании данных электронной спектроскопии и их сравнения с данными электронной спектроскопии для охарактеризованного комплекса **21**. В электронном спектре соединений **45**, **47** и **49**, также как в случае соединения **21** в ДМСО наблюдается низкоинтенсивная полоса поглощения при 650-850 нм, которая соответствует d-d переходам меди, а также намного более интенсивные полосы при 280-340 нм, соответствующие переносу заряда с металла на лиганд, что совпадает с характеристиками комплекса $[\text{Cu}(\text{9})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ **21** (раздел 3.1.1). Это позволяет предположить, что полученные комплексы с перхлоратом меди **45**, **47**, **49** также содержат медь в квадратно-пирамидальном координационном окружении.

Следует отметить, что все лиганда **6-11**, **18**, **35**, в особенности соединение **42**, крайне малорастворимы во всех испробованных органических растворителях; в то время как лиганда **39-41**, так и координационные соединения **48**, **49** в воде обладают более высокой растворимостью. Так, растворимость незамещенного 2-(2-пиридинил)бензотиазола **9** в воде при pH 7 составила менее 1 мг/100 мл, тогда как растворимость лиганда **39** в тех же условиях ~30 мг/100 мл.

Для комплексов **48** и **49** не удалось получить кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного исследования – они кристаллизуются в виде аморфных порошков, возможно, из-за наличия в органическом фрагменте конформационно подвижной полиэтиленгликольной цепи. Однако электронные спектр поглощения координационных соединений **44**, **46**, **48** аналогичны спектрам комплекса **29**, что позволяет предположить сходное координационное окружение ионов меди в этих соединениях.

Для координационных лигандов **18**, **35**, **39-42** и соединений **22**, **29**, **44-46**, **48-49** была изучена цитотоксичность на раковых клеточных линиях MCF-7 и A549 и на клеточных линиях нормальных клеток Нек-293 и VA-13 (

Таблица 3.4).

Исследованные комплексы показали умеренную цитотоксичность, сравнимую с цитотоксичностью цисплатина. Координация с ионом меди в большинстве случаев повышала цитотоксичность исследованных лигандов, причем как по отношению к клеткам MCF-7, так и по отношению к здоровым клеткам.

Таблица 3.4. Результаты исследования цитотоксичности лигандов **18, 35, 39-42** и комплексов **22, 29, 44-46, 48-49** (MTT тест)

Соединение	IC ₅₀ , мкМ			
	A 549	MCF-7	Hek-293	VA-13
ДМСО	-	-	-	-
Цисплатин	36.4	64.13 ± 6.7	12.4 ± 4.2	14 ± 2.8
Лиганды				
18	83.3 ± 12.8	9.7 ± 1.6	70.3 ± 9.4	41.8 ± 4.6
35	131.6 ± 45.4	-	88 ± 11.9	83.5 ± 7.6
39	37.4 ± 8.4	18.6 ± 2.4	38.1 ± 3.4	52.2 ± 11.1
40	48.8 ± 8.5	24.8 ± 2.9	35 ± 2.7	~100-150
41	-	26.44 ± 17.6	14.5 ± 5.27	50.48 ± 16.17
43	104.4 ± 23.7	22.3 ± 4	-	-
Комpleксы				
29	71.69 ± 71.37	3.07 ± 0.97	6.76 ± 0.52	9.83 ± 7.82
22	16.53 ± 4.74	2.11 ± 0.75	11.28 ± 2.66	18.33 ± 3.32
44	-	37.13 ± 18.91	31.98 ± 16.53	38.36 ± 11.47
45	-	24.27 ± 20.26	25.26 ± 2.32	24.17 ± 4.59
46	-	8.78 ± 4.8	58.91 ± 46.5	48.19 ± 14.41
48	-	12.09 ± 6.9	22.37 ± 9.7	56.62 ± 18.06
49	32.45 ± 30.24	5.15 ± 1.89	7.84 ± 2.55	23.0 ± 16.71

Таким образом, суммируя данные раздела 3.1, монофункциональные 2-гетарилбензотиазолы способны образовывать в реакциях с солями меди(II) комплексные соединения четырех структурных типов в зависимости от заместителя во втором положении бензотиазольного цикла, а также аниона исходной соли меди. Координационные соединения, образованные гексагидратом перхлората меди (II), по геометрии координационного окружения меди представляют собой низкомолекулярные аналоги Cu/Zn-супероксиддисмутазы. Координация с ионом меди существенно повышает цитотоксичность всех исследованных лигандов.

3.2. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-пиридилилбензотиазола и 5-пиридилилметилен-2-тиоимидазолона и их координационные соединения⁸

Целью данного раздела работы было получение дитопных (имеющих в составе два изолированных сайта связывания металла) органических лигандов с 2-пиридилилбензотиазольными и 5-(2-пиридилилметилен)-2-тиоимидазолоновыми (2-пиридилилметилен-тиогидантоновыми) фрагментами и исследование их в реакциях комплексообразования. Наличие в составе гетеродитопных органических лигандов двух различных, и разделенных в пространстве, сайтов связывания потенциально дает возможность получать из них координационные соединения двух типов: биядерные комплексы, в которых каждый из двух сайтов связывания координирован со своим ионом металла, или моноядерные, в которых один ион металла координирован донорными атомами обоих сайтов. При получении биологически активных гомометаллических комплексов дитопных лигандов такие координационные соединения способны действовать на биологические мишени по нескольким альтернативным механизмам, что может повысить эффективность их воздействия на целевые заболевания. В данном разделе представлены методы синтеза дитопных лигандов четырех структурных типов, показанных на Рисунке 3.21.

⁸ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1. Е.С. Барская, Н.М. Мадатли, М.С. Абрамович, Н.В. Зык, А.Г. Мажуга, А.В. Березина и Е.К. Белоглазкина. Новые дитопные органические лиганды с 2-пиридилилбензотиазольными и 5-пиридилилметилен-2-(метилтио)имидазолоновыми фрагментами // Известия Академии наук. Серия химическая – 2019. – № 12 – С. 2370–2373. IF 2.086 (РИНЦ). Объем 0,63 п.л. Личный вклад автора – 30%. 2. Е.С. Барская, М.С. Абрамович, А.А. Моисеева, А.А. Чорбу, М.Н. Полякова, А.В. Ржеутский, Г.П. Григорьев, А.В. Березина, Н.В. Зык, Е.К. Белоглазкина. 2-(2-Пиридилил)-бензотиазолы с терминальными тиоацетатными группировками для адсорбции на поверхности золота и комплексообразования с хлоридом меди(II) // Известия Академии наук. Серия химическая – 2022. – № 2 – С. 260–266. IF 2.086 (РИНЦ), объем 0,88 п.л. Объем 0,88 п.л. Личный вклад автора – 40%. 3. А.А. Чорбу, Е.С. Барская, А.А. Моисеева, Д.А. Гук, О.О. Красновская, К.А. Лиссенко, А.В. Ржевутский, М.С. Абрамович, М.Н. Полякова, А.В. Березина, Н.В. Зык, Е.К. Белоглазкина. Ditopic pyridyl-benzothiazole – pyridylmethylene-2-thiohydantoin conjugates: synthesis and study in complexation with CuCl₂ // Polyhedron – 2022. – № 221 – Р. 115838. IF 3.052 (Web of Science). Объем 2,31 п.л. Личный вклад автора – 30%.

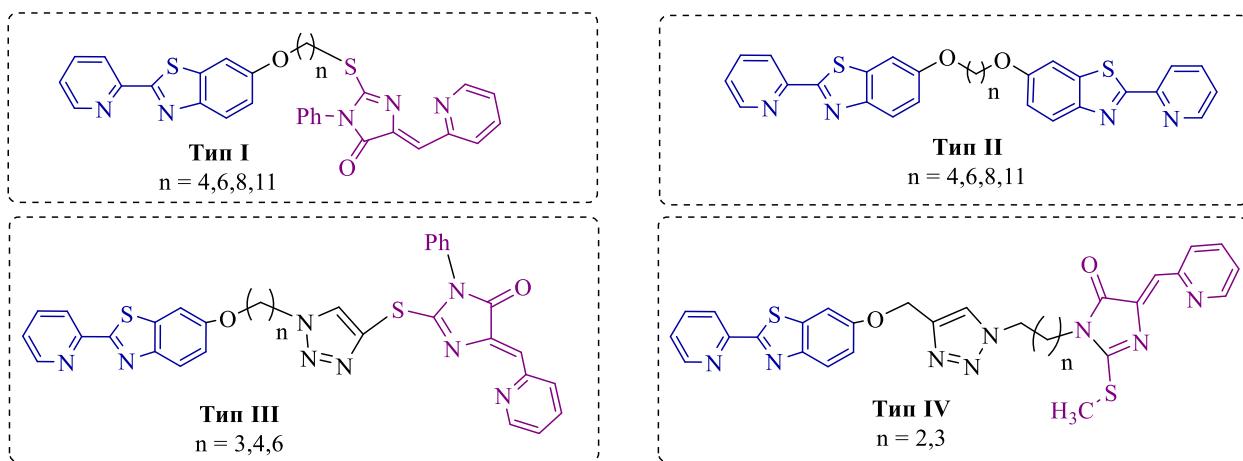


Рисунок 3.21. Структурные типы синтезированных дитопных лигандов

Лиганды **I** и **II** структурных типов отличаются от лигандов типов **III** и **IV** природой линкера между двумя координирующими фрагментами. В лигандах структурных типов **I** и **II** они соединены через полиметиленовый линкер. Лиганды **III** и **IV** типа содержат в линкере триазольный фрагмент, способный участвовать в координации меди.

3.2.1. Синтез замещенных тиогидантоинов

Необходимые для синтеза целевых лигандов 5-пиридилметилензамещенные 2-тиогидантоины **51**, **58**, **59** были по описанным ранее в литературе методикам. Для синтеза тиогидантоина **51** была выбрана трехстадийная схема, заключающаяся в циклизации замещенной тиомочевины, получаемой *in situ* при конденсации изотиоцианатэтилацетата с соответствующим амином [118]. Для получения хелатирующего фрагмента в полученную тиоimidазолоновую структуру был введен пиридиновый заместитель [119] (Рисунок 3.22).

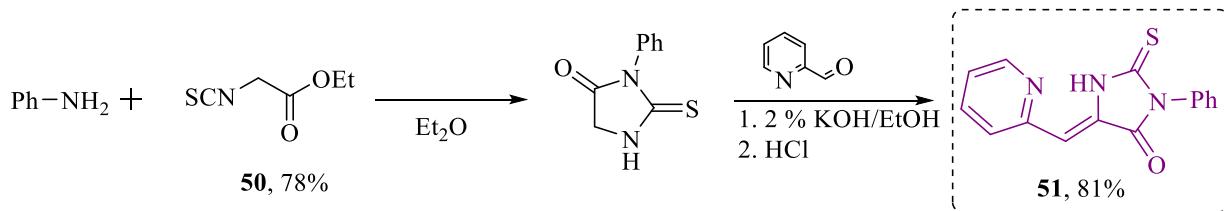


Рисунок 3.22. Синтез (Z)-3-фенил-5-(тиоциано-2-иминометилен)-2-тиоксоимидазолидин-4-она

51

По аналогичной методике были получены тиогидантоины **56** и **57** [120], содержащие азидную группу (Рисунок 3.23). Далее 2-тиогидантоины **56**, **57** алкилировали метилиодидом в водно-спиртовой смеси в присутствии гидроксида калия в качестве основания с получением азидо-имидазолонов **58**, **59**.

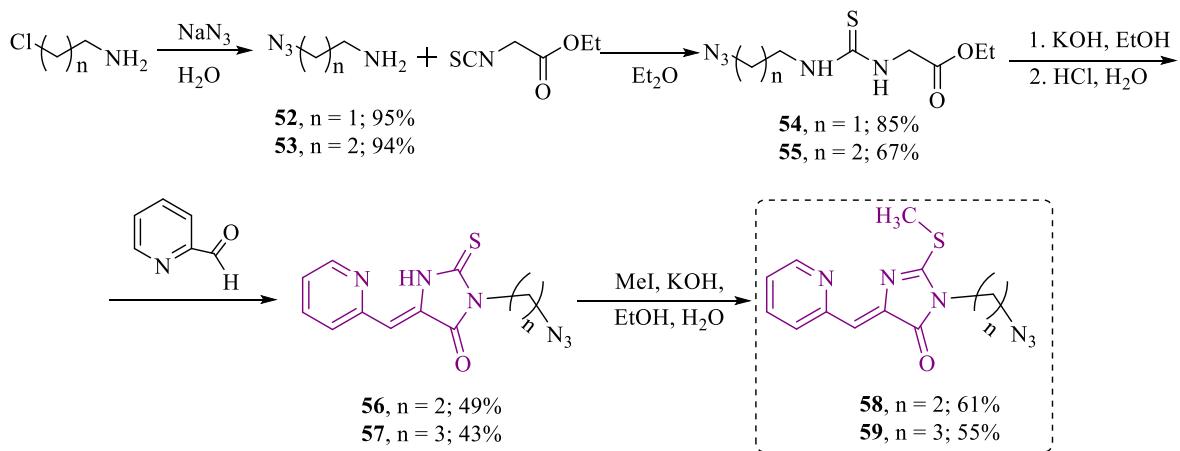


Рисунок 3.23. Синтез 2-тиоимидазолонов **58** и **59**

3.2.2. Синтез дитопных лигандов I и II структурных типов

Для получения лигандов структурного типа I вначале была получена серия ω -бромалкилокси-замещенных бензотиазолов **60a-63a** (Рисунок 3.24). 6-Гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазол **35** вводили в реакцию с α,ω -дибромалканами в присутствии основания в абсолютированном ацетонитриле. В результате реакции помимо образования продукта моно-замещения **60a-63a** образовывались также и продукты дизамещения обоих атомов галогена исходного дибромалкана: лиганды II структурного типа **60b-63b** (Рисунок 3.24). Выделение и очистка ω -бромалкилокси-замещенных бензотиазолов основывалась на различиях в растворимости целевых соединений и побочных продуктов: остатки непрореагировавших дигалогеналканов удалялись перекристаллизацией из метанола, а продукты моно- и бис-замещения разделялись перекристаллизацией из диэтилового эфира. ω -Бромалкилокси-замещенные бензотиазолы **60a-63a** были получены с выходами 42-52%, бис-бензотиазолы **60b-63b** - с выходами 11-17 %.

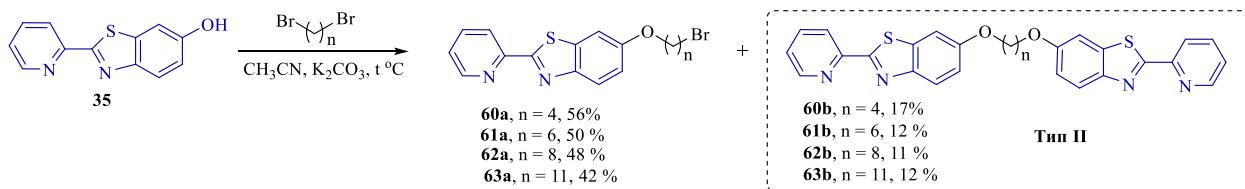


Рисунок 3.24. Синтез ω -бромалкилокси-замещенных бензотиазолов **60a-63a** и бис-бензотиазолов **60b-63b** (лигандов структурного типа II)

Структура полученных ω -бромалкилокси-замещенных бензотиазолов была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Характерными сигналами в их спектрах ЯМР ^1H являются триплеты в области 4.1 м. д. и 3.53 м. д., соответствующие протонам OCH_2 - и BrCH_2 -групп, а также мультиплеты в области сильного поля, соответствующие протонам остальных CH_2 -групп.

В спектрах ЯМР ^1H бис-бензотиазолов **60b-63b** отсутствовали сигналы OH- и CH_2Br -групп исходных соединений и присутствовали триплеты OCH_2 -групп при ~ 4.3 м.д., а также мультиплеты протонов CH_2 -групп в более сильном поле.

Полученные ω -бромалкилокси-замещенные бензотиазолы **60a-63a** вводили в реакцию с (Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидазолидин-4-оном **51** (Рисунок 3.25) в ДМФА в присутствии карбоната цезия. Выделение продуктов **64-67** осуществляли методом препаративной хроматографии.

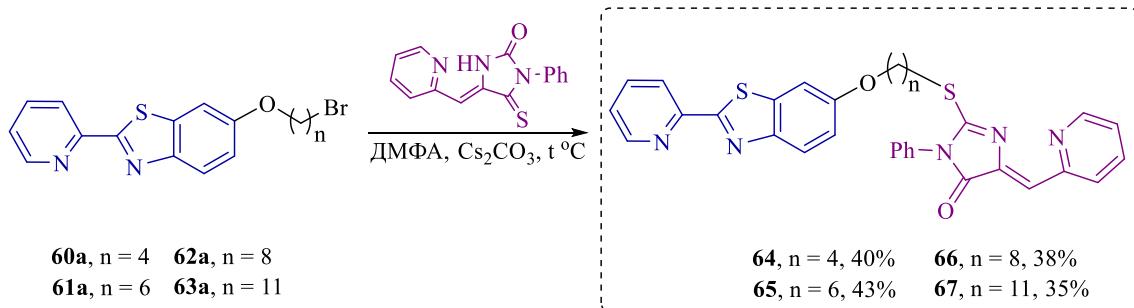


Рисунок 3.25. Синтез лигандов структурного типа I

Соединения **64-67** были охарактеризованы данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В их спектрах ЯМР ^1H присутствуют протоны ароматических систем обоих фрагментов, характерным также является смещение триплета CH_2 -группы в область более сильного поля по сравнению с исходными соединениями **60a-63a**.

3.2.3. Синтез лигандов III структурного типа

Синтез лигандов структурного типа III был начат с алкилирования 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола **35** терминальными бром-хлоралканами. Получение ω -хлоралкилокси-замещенных бензотиазолов проводили в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле (Рисунок 3.26). Очистка продуктов проводилась перекристаллизацией из метанола.

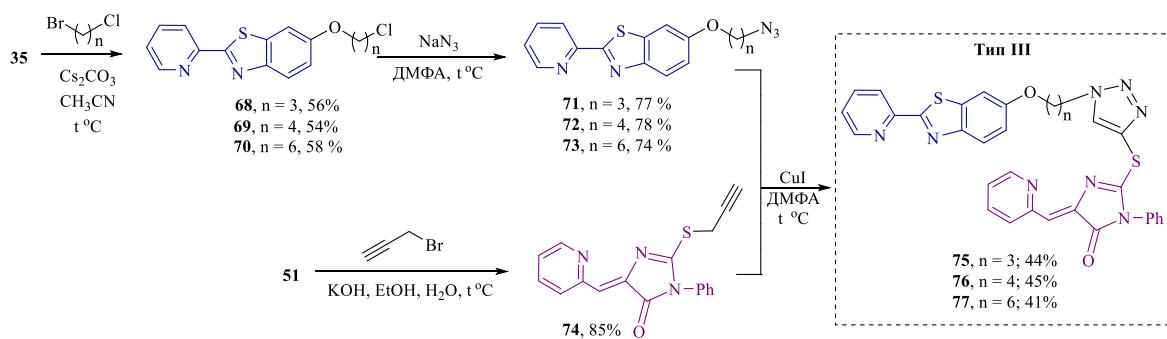


Рисунок 3.26. Синтез лигандов структурного типа III

Замещение хлора в соединениях **68-70** на азидо-группу давало ω -азидалкилоксизамещенные бензотиазолы **71-73**. Продукты **71-73** были получены с выходами 74-78% и охарактеризованы данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Для соединения двух хелатирующих фрагментов через триазольный линкер была проведена модификация тиогидантона **51** с введением пропаргильного фрагмента. Полученный тиогидантон **74** вводили в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с ω -азидалкилоксизамещенными бензотиазолами **71-73**. Полученные лиганды **III** типа **75-77** были охарактеризованы данными ЯМР ^1H , ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ^1H соединений **75-77** присутствовали характерные синглеты триазольного фрагмента в области 7.5 м.д.

3.2.4. Синтез лигандов **IV** структурного типа

Для получения лигандов **IV** типа был вначале синтезирован 6-пропаргил-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазол **78**. Для этого 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазол **35** алкилировали пропаргилбромидом в ацетонитриле в присутствии карбоната цезия (Рисунок 3.27). Полученный 6-пропаргил-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **78** вводили в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с (Z)-3-(азидоалкил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидацол-4-онами **58** и **59** в ДМФА в присутствии иодида меди(I). Альтернативный способ проведения азид-алкинового циклоприсоединения с использованием медного купороса и аскорбата натрия дал более низкий выход целевого продукта. Для удаления ионов меди полученный продукт обрабатывали избытком насыщенного раствора трилона Б при нагревании.

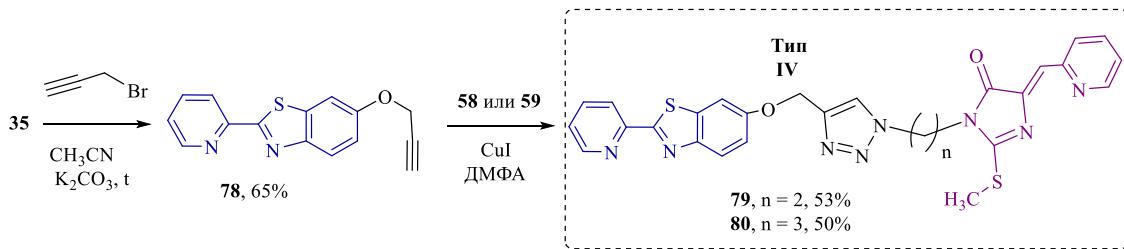


Рисунок 3.27. Синтез лигандов **IV** структурного типа **79-80**

Полученные продукты **79** и **80** были охарактеризованы данными ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Спектры ЯМР ^1H содержат сигналы ароматических систем обоих гетероциклических фрагментов; смещение сигнала протона, находившегося при тройной связи пропаргильной группы, в слабопольную область (~6.7 м.д.) подтверждает образование триазольного фрагмента.

3.2.5. Исследование лигандов 64-67, 60b-63b, 75-77 и 79-80 в реакциях комплексообразования с хлоридом меди(II)

Полученные лиганды **64-67**, **60b-63b**, **75-77** и **79-80** были исследованы в реакциях комплексообразования с дигидратом хлорида меди(II) (Рисунок 3.28). Координационные соединения получали совместным кипячением эквимолярных количеств лиганда и дигидрата хлорида меди(II) в ДМФА; порошкообразные комплексы **81-93** выпадали в осадок из растворов при охлаждении.

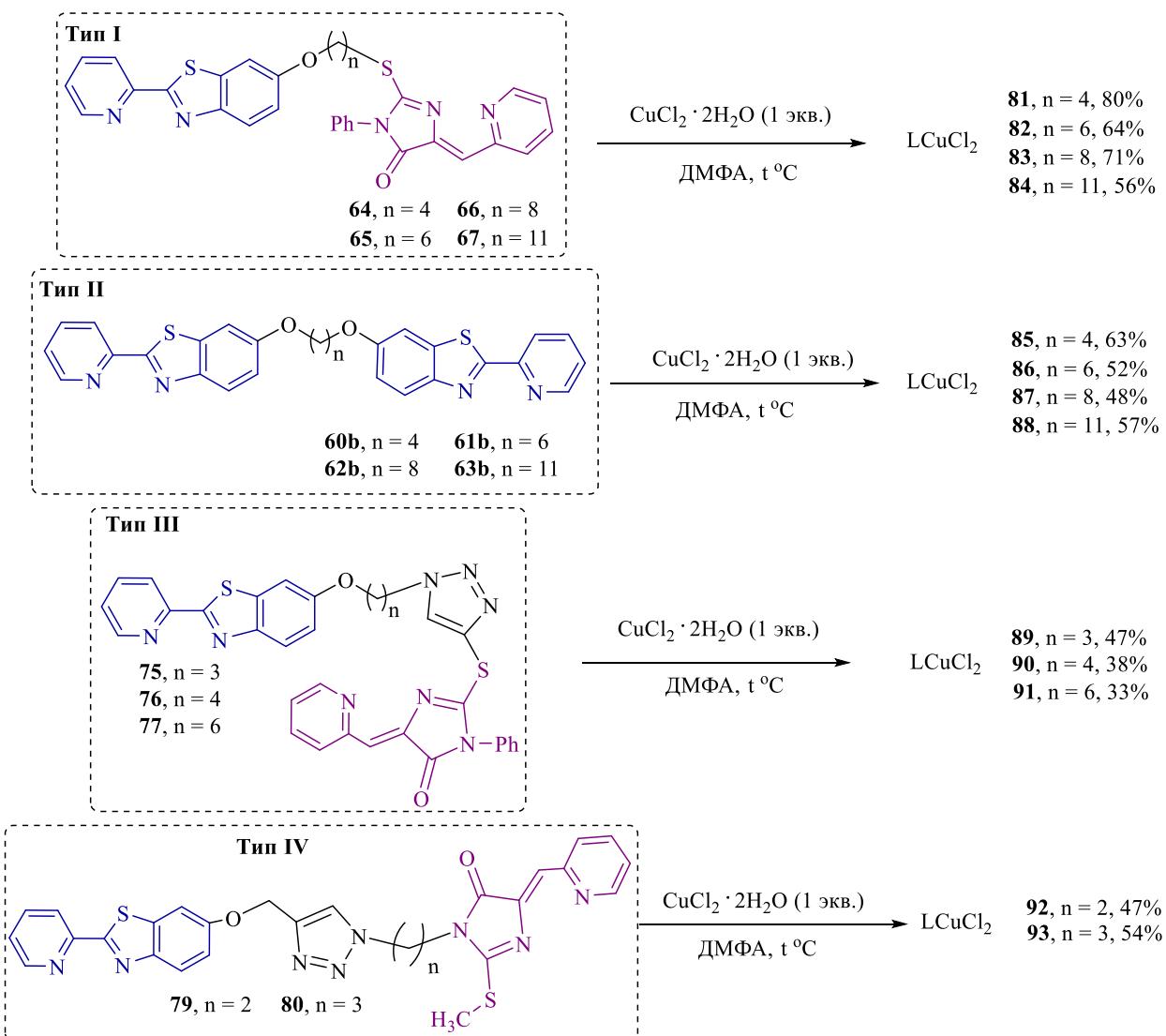


Рисунок 3.28. Синтез координационных соединений I – IV типов с CuCl_2

Присутствие в составе лигандов гибких полиметиленовых линкеров затрудняет образование кристаллов регулярной структуры, и, как и описанные в разделе 3.1 комплексы с полиэтиленгликольными фрагментами, образующиеся комплексы выделялись в виде аморфных порошков, непригодных для исследования методом РСА. Мы пробовали получить монокристаллы комплексных соединений с лигандами **79-80** диффузным методом при смешении эквимолярных количеств дигидрата хлорида меди(II) и лигандов в

двуихфазных системах растворителей. Были опробованы системы, содержащие растворы лигандов всех четырех структурных типов в н-бутаноле или циклогексаноле и дигидрата хлорида меди в ацетоне или хлористом метилене. Однако рост монокристаллов не наблюдался, а из раствора кристаллизовались лишь соответствующие лиганды, что может быть связано с редким фактом лучшей растворимости координационных соединений в органических растворителях по сравнению с исходными лигандами.

Поэтому для определения их структуры мы использовали комплекс физико-химических методов: элементный анализ для подтверждения состава комплекса, ИК, электронную спектроскопию и вольтамперометрию для установления геометрии координационного окружения меди, сайта связывания и степени окисления меди в составе координационного соединения. Предварительно для сравнения относительной координирующей способности пиридилибензотиазольного и пиридилиметилен-2-тиоимидазолонового фрагментов была определена константа устойчивости модельного комплекса 6-гидрокси-(2-пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** с дигидратом хлорида меди(II) методом изотонических серий. Полученное значение сравнивали с определенной в нашей группе ранее константой устойчивости медного комплекса 5-пиридилиметилен-2-тиоимидазолона (Рисунок 3.29). Устойчивости комплексов CuCl_2 с пиридилибензотиазолом и 5-пиридилиметилен-2-тиоимидазолоном оказались близки ($(1,86 \pm 0,27) \cdot 10^7$ и $(8 \pm 4) \cdot 10^6$ соответственно); следовательно, небольшие изменения в структуре лиганда и условиях комплексообразования могут привести к изменению преимущественного направления реакции.

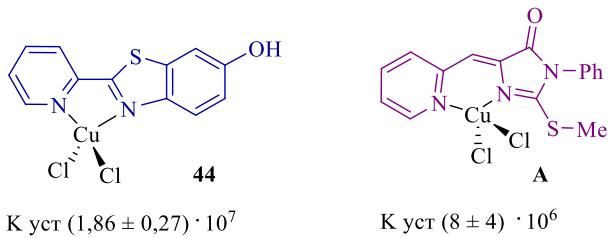


Рисунок 3.29. Константы устойчивости комплекса бензотиазола **35** с CuCl_2 (измерена в данной работе) и комплекса 3-фенил-5-пиридилиметилен-2-метилтиоимидазолона [121].

До анализа спектров растворов изотонической серии были записаны спектры поглощения растворов лигандов и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА для нахождения области перекрывания и выбора оптимальной методики проведения дальнейших экспериментов (Рисунок 3.30).

По полученным спектрам видно, что перекрывание областей поглощения имеет место в значительной области аналитически значимого диапазона волн, и, следовательно, применение подхода с измерением оптической плотности при одной длине волны

невозможно. По этой причине для измерения константы устойчивости выбрана методика дифференциальной обработки спектров, разработанная авторами статьи [122].

Основой этого метода является применение закона Бугера-Ламберта-Бера, связывающего величину оптического поглощения с концентрацией вещества в исследуемом растворе, а также закона действующих масс для записи условной константы устойчивости.

$$\log \frac{I}{I_0} = A = \varepsilon cl \quad \beta = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (1)$$

Этот метод позволяет получить точные данные при сильном перекрывании областей поглощения исходного соединения и продукта комплексообразования и, кроме того, устраняет влияние ионной силы раствора на величину условных констант [122].

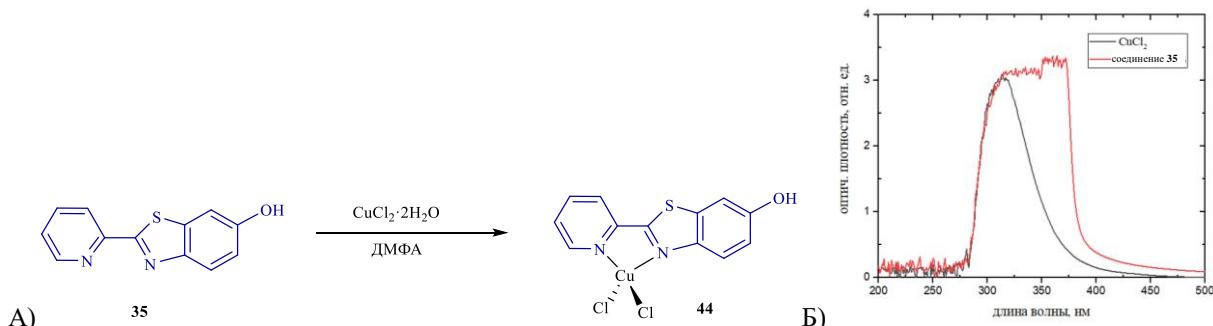


Рисунок 3.30. А) Образование координационного соединения в реакции модельного лиганда 35 с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Б) Сравнение электронных спектров поглощения хлорида меди(II) и соединения 35 (ДМФА, 10^{-4} M)

Для получения изотонической серии с суммарной концентрацией веществ $2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ были приготовлены исходные растворы соединения 35 и CuCl_2 с концентрациями $2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ растворением твердых веществ в ДМФА. Затем смешением рассчитанных объемов исходных растворов готовилась серия растворов следующего состава согласно Таблице 3.5.

Таблица 3.5. Изотоническая серия для исследования координационного соединения меди

№ раствора	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
C_{sum}, M	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
$V(\text{lig}), \text{мл}$	0	0,30	0,60	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
$V(\text{CuCl}_2), \text{мл}$	3,00	2,70	2,40	2,10	1,80	1,50	1,20	0,90	0,60	0,30	0

Были записаны электронные спектры поглощения всех растворов изотонических серий в спектральном диапазоне 200 – 500 нм. Для каждой серии были построены графики зависимости избыточного поглощения от мольной доли лиганда в смеси, позволяющие судить о качественном составе исследуемых растворов (Рисунок 3.31).

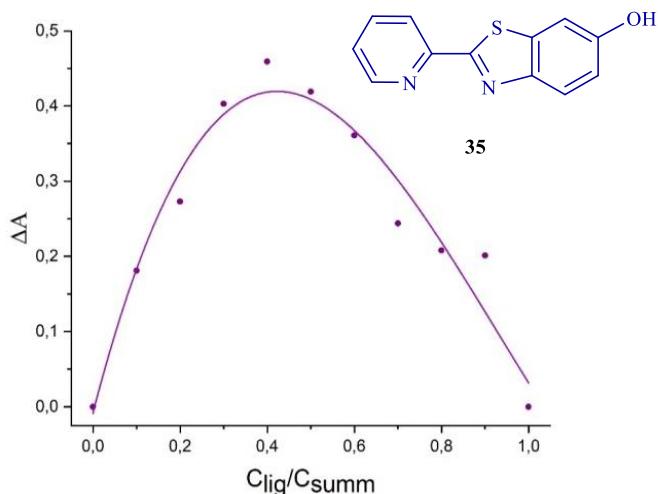


Рисунок 3.31. Зависимость избыточного поглощения изотонической серии от мольной доли соединения 35 при его комплексообразовании с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

По данным авторов метода, зависимости с ярко выраженным максимумом характерны для изотонических серий, содержащих один вид комплексных частиц. На основании этих данных можно принять гипотезу о том, что в растворе комплексные частицы соединения 35 с ионами Cu^{2+} не претерпевают изменений состава по сравнению с кристаллической структурой 29, состав которых определен по данным элементного анализа и РСА. На основании данных о качественном составе смеси (присутствии в растворе только одного вида комплексных частиц) и элементном составе координационного соединения были проведены расчеты констант комплексообразования по трем точкам вблизи максимума кривой зависимости избыточного поглощения изотонической серии от мольной доли.

Константы устойчивости комплексов CuCl_2 с пиридилидензотиазолом и 5-пиридилиден-2-тиоимидазолоном оказались близки $((1,86 \pm 0,27) \cdot 10^7$ и $(8 \pm 4) \cdot 10^6$ соответственно, см. Рисунок 3.29); следовательно, небольшие изменения в структуре лиганда и условиях комплексообразования могут привести к изменению преимущественного направления реакции.

Далее были зарегистрированы электронные спектры поглощения лигандов всех четырех структурных типов I-IV и смесей эквимолярных количеств этих лигандов и дигидрата хлорида меди в ДМФА спустя 1 мин, 2 мин, 5 мин, 10 мин, 25 мин, 1 ч, 2 ч, 24 ч и 48 ч после смешивания реагентов.

Электронные спектры комплексов каждого типа сравнивали с литературными данными для координационных соединений, содержащих только пиридилбензотиазольный или только 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолоновый фрагменты, связанные с хлоридом меди(II). Спектр комплексного соединения **44** с пиридилбензотиазольным фрагментом содержит характерные полосы поглощения в области 330-340 нм, а спектр 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолонового лиганда, использованного для получения комплекса **А** (Рисунок 3.30) - полосы поглощения в области 330-550 нм с двумя менее интенсивными максимумами при 520 и 360 нм [123]. Наложение характерных сигналов в области 330-380 нм двух координационных центров не позволяет оценивать независимым образом относительную способность к комплексообразованию пиридилбензотиазольного и пиридилметилен-тиоимидазолонового фрагментов, однако можно судить о них косвенным образом, исследуя изменение интенсивности характерного пика 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолонового фрагмента в области 400-500 нм в спектрах поглощения при образовании комплексных соединений (пиридилбензотиазолы в этой области не поглощают). Известно, что участие атомов азота в координации характеризуется уменьшением интенсивности соответствующих участков спектра поглощения лигандов. Таким образом, увеличению содержания в равновесной смеси лиганда, координированного с ионом металла по определенному фрагменту, соответствует уменьшение интенсивности поглощения при характеристических длинах волн этого фрагмента.

Проанализировав закономерности изменения электронных спектров при комплексообразовании хлорида меди с лигандами, содержащими только пиридин-бензотиазольный, или только пиридилметилентиогидантоиновый фрагмент, мы перешли к исследованию лигандов **62b**, **65** и **75**. При смешивании эквимолярных количеств лиганда **65** структурного типа **I** и дигидрата хлорида меди(II) в ДМФА в первые минуты наблюдалось резкое снижение интенсивности поглощения в области, соответствующей 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолону, что свидетельствует о быстром комплексообразовании по данному структурному фрагменту. Далее с течением времени интенсивность сигналов в этой области начинала увеличиваться, что свидетельствует о постепенном уменьшении содержания формы с Cu^{2+} , координированной по этому фрагменту. Однако, более низкая интенсивность поглощения в этой области по сравнению со свободным лигандом позволяет предполагать наличие таких координационных центров в смеси даже спустя 6 часов.

При образовании координационных соединений с лигандами **III** и **IV** типов интенсивность сигналов в области поглощения пиридилметилентиомидазолона при смешивании с хлоридом меди(II) уменьшалась более медленно, однако и в этом случае, по-видимому, происходило связывание катиона Cu^{2+} именно по пиридилметилентиогидантоиновому фрагменту.

В случае образования координационных соединений лигандов типа **II** в области 400-450 нм наблюдалась очень слабая зависимость интенсивности сигналов от времени регистрации спектров. Более характерным участком кривой поглощения, свидетельствующим об образовании координационных соединений лигандов типа **II**, являлся диапазон длин волн в области 340-380 нм. Интенсивность сигналов в этой области значительно уменьшалась уже спустя минуту после смешения растворов хлорида меди(II) и лиганда **62b** и далее оставалась примерно одинаковой на всем временном промежутке регистрации спектров.

Таким образом, на основании данных электронной спектроскопии можно предположить, что при смешивании лигандов **I**, **III** и **IV** типов с дигидратом хлорида меди(II) первоначальная координация осуществляется по тиоимидазолоновому сайту, с последующей медленной миграцией к бензотиазольному фрагменту для лигандов типа **I** (Рисунок 3.32).

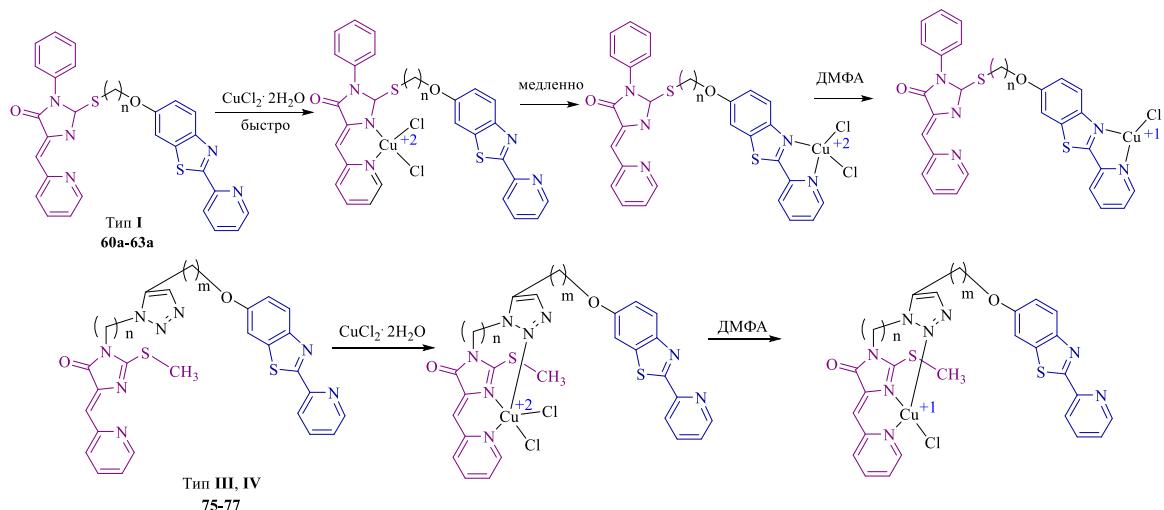


Рисунок 3.32. Предполагаемая на основании данных исследования методом электронной спектроскопии схема взаимодействия лигандов структурных типов **I**, **III** и **IV** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Однако, по данным электронной спектроскопии неясно, с чем связано такое различие в поведении лигандов различных структурных типов. Мы предположили, что необратимая координация по пиридилметилен-2-тиоимидазолоновому фрагменту в случае лигандов структурных типов **III** и **IV** может быть связана с наличием

блиzkорасположенного триазольного фрагмента, способного дополнительно координировать ион меди. Для подтверждения этого предположения далее мы провели электрохимическое исследование процесса комплексообразования.

Соединения, относящиеся к трем структурным типам (бис-пиридилбензотиазольные лиганды **60b** и **62b**, а также пиридилбензотиазол-2-тиоимидазолоновые конъюгаты с триазольным циклом в линкере (**76**, **79**), или без него (**65**, **66**) были исследованы методами циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вращающегося дискового электрода (ВДЭ)⁹ на стеклоуглеродном (СУ) электроде в растворах в ДМФА в присутствии Bu_4NClO_4 в качестве фонового электролита. После регистрации вольтамперограмм лигандов к растворам добавляли эквивалентные количества $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и регистрировали вольтамперограммы полученных смесей для доказательства протекания в растворе реакций комплексообразования.

Восстановление бис-пиридилбензотиазольных лигандов структурного типа **II 60b**, **62b** происходит в две последовательные стадии при ~ -1.85 В (квазиобратимый пик) и -2.35 В (необратимый пик), а окисление – в одну стадию при $\sim +1.5$ В (Рисунок 3.33). При добавлении к раствору лигандов этой группы в ДМФА в электрохимической ячейке 1 экв $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ оба пика восстановления «раздваиваются» таким образом, что помимо пиков, совпадающих по значениям потенциалов с исходными лигандами, на ЦВА появляются дополнительные пики в более анодной области (Рисунок 3.33), что говорит о протекании комплексообразования с катионом металла только для одного из пиридилбензотиазольных фрагментов, тогда как второй, по-видимому, остается некоординированным (координация с положительно заряженным ионом металла уменьшает электронную плотность на лигандом фрагменте, и восстановление последнего облегчается). Также можно отметить, что при комплексообразовании исчезает обратимость первого пика восстановления лигандного фрагмента, координированного с медью, тогда как для восстановления некоординированного бензотиазольного фрагмента обратимость сохраняется.

На ЦВА-кривых при образовании медьсодержащих комплексов также появляются дополнительные пики в анодной области, соответствующие редокс-переходам координированного иона меди (а не исходного хлорида меди(II)). Эти квазиобратимые пики наблюдаются при $+0.2$ - $+0.4$ В, и могут соответствовать либо переходу $\text{Cu}^{+2} \rightarrow \text{Cu}^{+1}$, либо $\text{Cu}^{+1} \rightarrow \text{Cu}^{+2}$. Удобным методом определения окислительного состояния меди в комплексах является вольтамперометрия с вращающимся дисковым электродом (ВДЭ), позволяющая определить тип исследуемого редокс-процесса (окисление или

⁹

Электрохимическое исследование выполнено совместно с к.х.н., н.с. А.А. Моисеевой

восстановление) по анодному или катодному характеру тока соответствующего перехода [124]. Мы провели ВДЭ-мониторинг смесей лигандов типа **II** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ во времени и обнаружили, что в начальный момент времени, по-видимому, образуется комплекс меди(II), однако он постепенно (в течение ~ 2 суток) превращается в соответствующий комплекс меди(I) (Рисунок 3.33). Подобное восстановление наблюдалось ранее при протекании комплексообразования органических N-содержащих лигандов с солями Cu(II) в восстановливающих растворителях [123], в качестве которого в данном случае может выступать ДМФА.

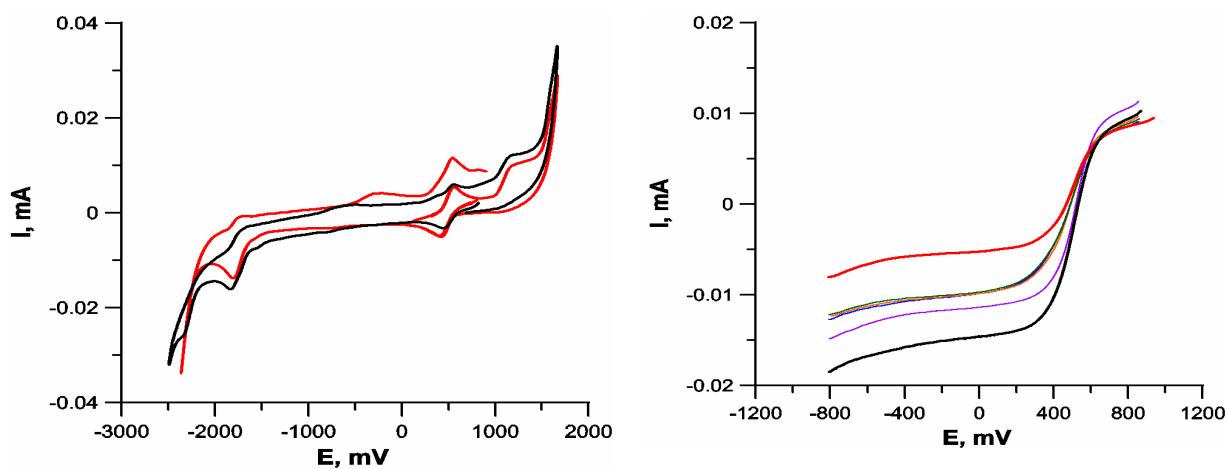


Рисунок 3.33. Слева: ЦВА лиганда **60b** в растворе ДМФА до (черная кривая), и через 10 мин после (красная кривая) добавления $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. 10^{-4}M , $0.1\text{M} \text{ NBu}_4\text{ClO}_4$. Справа: изменение ВДЭ смеси **60b** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА во времени (черная кривая - через 10 мин после смешивания, красная – через 20 ч)

Таким образом, при комплексообразовании лигандов типа **II** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА по, видимому, протекают последовательные процессы, показанные на рисунке 3.34:

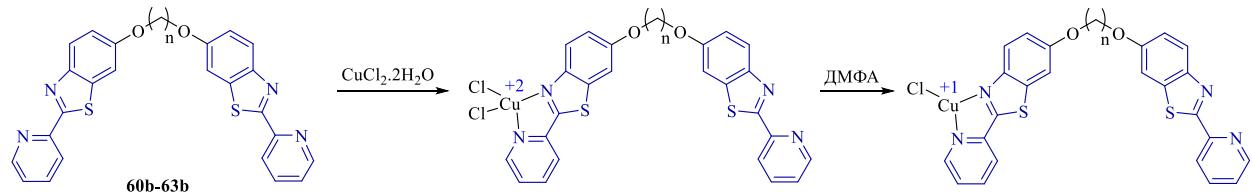


Рисунок 3.34. Предполагаемая на основании данных электрохимического исследования схема взаимодействия лигандов типа **II** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА

При восстановлении лиганда **66** структурного типа **I** с полиметиленовым линкером между пиридилбензотиазольным и тиоимидазолоновым фрагментом на ЦВА в области восстановления наблюдается три пика (Рисунок 3.35), один из которых двухэлектронный, т.е. суммарно отвечают переносу 4-х электронов. Два из этих пиков аналогичны пикам

восстановления лигандов предыдущей группы, и, следовательно, могут быть отнесены к восстановлению пиридил-бензотиазольного фрагмента, два других при ~ -1.25 и -1.80 В соответствуют ранее измеренным редокс-потенциалам 2-алкилтио-5-(пиридилметилен)-тиогидантоинов [125]. При добавлении к раствору лигандов данного структурного типа 1 экв. $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в первые минуты после смешивания происходит сдвиг в область более положительных потенциалов только пиков, соответствующих восстановлению тиогидантоинового фрагмента. Однако затем вид кривой ЦВА начинает изменяться, и через 20 ч после смешивания, наоборот, по сравнению со свободным лигандом оказываются смещены в область менее отрицательных потенциалов только пики пиридилбензотиазольного фрагмента, тогда как пики восстановления пиридилметилен-2-тиоимидазолоновой системы остаются неизменными (Рисунок 3.35). Этот факт подтверждает данные, полученные при анализе электронных спектров поглощения (раздел 3.2.5), и согласуется с первоначальною координацией иона меди по пиридилметилен-тиоимидазолоновому фрагменту лиганда, с последующей миграцией иона металла к бензотиазольному фрагменту.

При добавлении второго эквивалента $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ сдвигаются уже все пики восстановления лиганда, что свидетельствует о том, что далее в координацию вступает и пиридилметиленбензотиазольный фрагмент (Рисунок 3.35).

Потенциалы редокс-переходов $\text{Cu}^{+2} \rightleftharpoons \text{Cu}^{+1}$ для образующихся комплексов близки к потенциалам редокс-переходов комплексов первой группы, и могут соответствовать либо переходу $\text{Cu}^{+2} \rightarrow \text{Cu}^{+1}$, либо $\text{Cu}^{+1} \rightarrow \text{Cu}^{+2}$. ВДЭ-мониторинг смеси лиганда **66** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ показал, что образующийся в начальный момент времени комплекс меди(II), как и для лигандов предыдущей группы, постепенно превращается в комплекс меди(I) (Рисунок 3.35). Таким образом, схема протекающих при комплексообразовании с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ процессов в случае лигандов структурного типа **II** следующая (Рисунок 3.36).

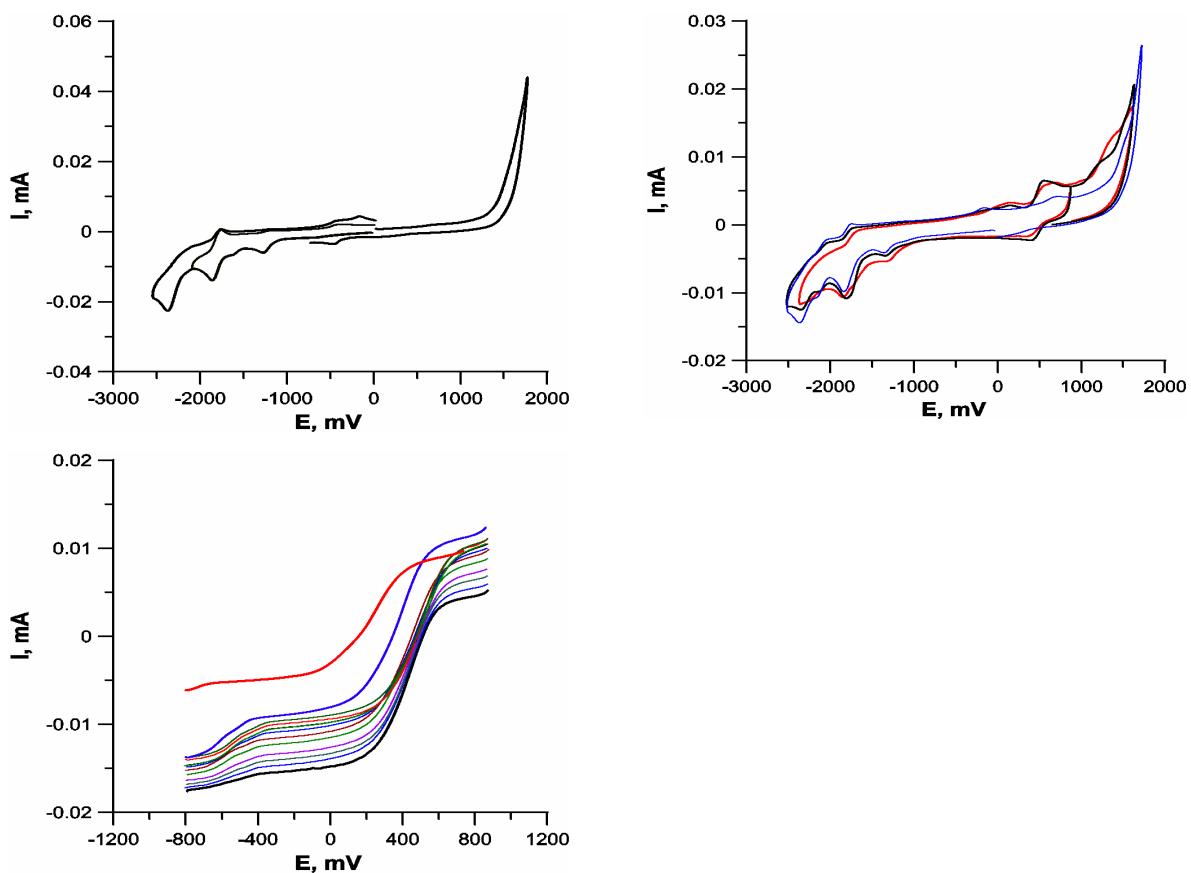
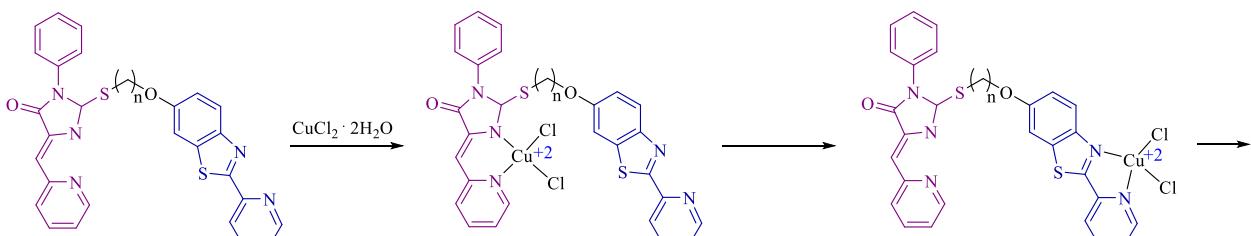


Рисунок 3.35. ЦВА лиганда **66** в растворе ДМФА до (вверху слева), после добавления 1 экв $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (черная кривая) и после добавления 2 экв $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (синяя кривая) (вверху справа; красная кривая – исходный лиганд). Внизу слева показано изменение ВДЭ смеси **66** с $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ в ДМФА во времени (черная кривая – через 10 мин после смешивания, красная – через 20 ч). $10^{-4}M$, $0.1M NBu_4ClO_4$



64-67

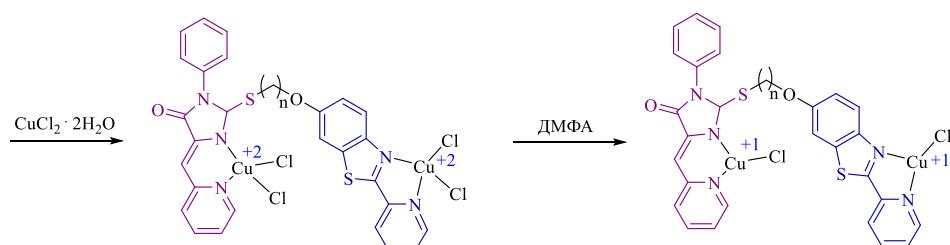


Рисунок 3.36. Предполагаемая на основании данных электрохимического исследования схема взаимодействия лигантов структурного типа **I** с $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ в ДМФА

Для лигандов типа **III** и **IV** с триазольным фрагментом в линкере на ЦВА в области восстановления наблюдается от 3 до 5 пиков (Рисунок 3.38). В случае 5 пиков все они одноэлектронные, в случае 4 пиков один из них двухэлектронный, в случае 3 пиков – два из них двухэлектронные. Два пика восстановления соответствуют восстановлению пиридилилбензотиазольного фрагмента, два – пиридилилметилентиомидазолонового и один – триазольного. Отнесение пиков восстановления к тому или иному фрагменту было сделано на основании результатов исследования лигандов предыдущих двух групп.

При добавлении к раствору лигандов данного структурного типа 1 экв $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ наблюдается сдвиг в область более положительных потенциалов пиков, соответствующих пиридилилметилен-2-тиоимидазолоновой системе и триазольному фрагменту, тогда как пики восстановления пиридилилбензотиазольного фрагмента остаются неизменными (Рисунок 3.38). Этот факт может быть объяснен тем, что в данном случае возможно образование комплекса, в котором медь координирует **три** атома азота пиридилилметилен-2-тиоимидазолона и близкорасположенного триазола, так что соединения структурного типа **III** реагируют как тридентатные хелатирующие лиганды, и это оказывается предпочтительнее, чем координация меди в пиридилилбензотиазольным сайтом в качестве бидентатного лиганда с участием. Возможность участия триазольного фрагмента в координации меди была подтверждена синтезом координационного соединения **B** с упрощенным аналогом соединения **79**, охарактеризованного данными PCA¹⁰ (Рисунок 3.37).

ВДЭ-мониторинг смеси лиганда **76** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ показал, что образующийся в начальный момент времени комплекс меди(II), как и для лигандов предыдущих групп, постепенно превращается в комплекс меди(I). (Рисунок 3.38).

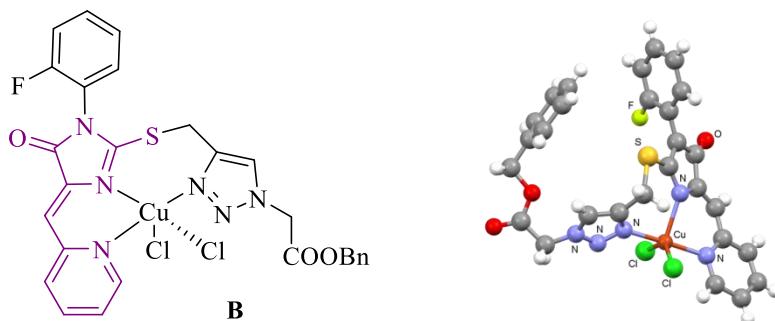


Рисунок 3.37. Молекулярная структура модельного координационного соединения **B**

¹⁰ Координационное соединение **B** получено к.х.н. Д.А. Гуком

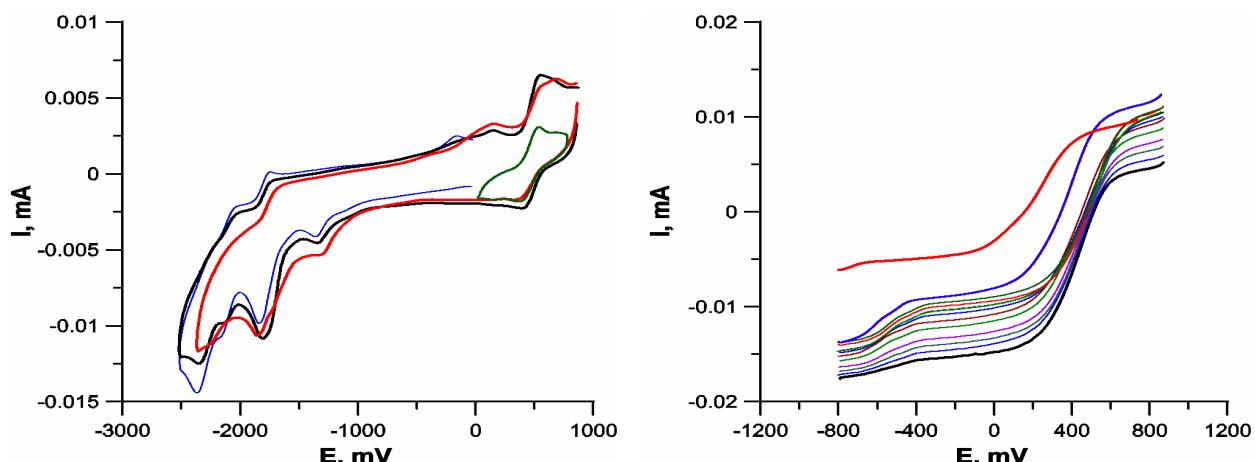


Рисунок 3.38. Слева: ЦВА лиганда **76** в растворе ДМФА до (синяя кривая), через 10 мин (черная кривая) и через 20ч (красная кривая) после добавления $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. 10^{-4}M , 0.1M NBu_4ClO_4 . Справа: изменение ВДЭ смеси **76** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА во времени (черная кривая - через 10 мин после смещивания, красная – через 20 ч)

Таким образом, для лигандов структурного типа **III** и **IV** может быть предложена следующая суммарная схема протекающих в их реакциях с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ процессов (Рисунок 3.39):

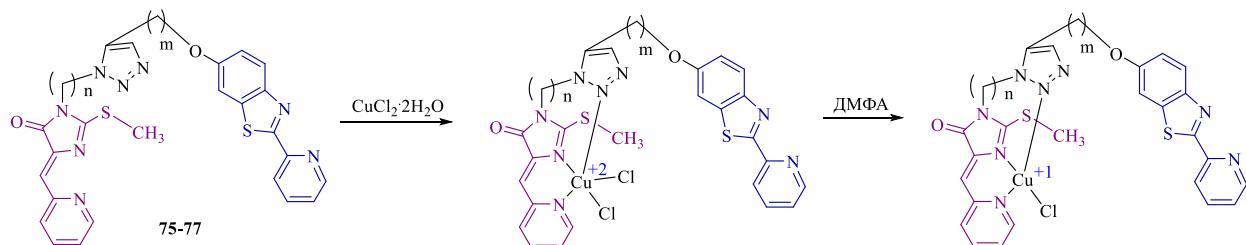


Рисунок 3.39. Предполагаемая на основании данных электрохимического исследования схема взаимодействия лигандов **75-77** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА

Суммируя результаты исследования комплексообразования полученных лигандов структурных типов **I**, **III** и **IV** с хлоридом меди (II), можно сформулировать следующие закономерности протекания реакции:

1. Лиганда структурного типа **I**, в которых 5-пиридилметилен-2-тио-имидацолоновый и 2-пиридилбензотиазольный фрагменты связаны между собой полиметиленовым линкером, координируют CuCl_2 первоначально 5-пиридилметилен-2-тио-имидацолоновым фрагментом, а в дальнейшем происходит миграция хлорида меди к 2-пиридилбензотиазольному фрагменту.

2. Лиганда структурных типов **III** и **IV**, в которых 5-пиридилметилен-2-тио-имидацолоновый и 2-пиридилбензотиазольный фрагменты связаны линкером с триазольным циклом, координируют CuCl_2 атомами азота 5-пиридилметилен-2-тио-

имидацолонового и триазольного циклов, и далее структура комплекса в растворе не изменяется.

3. В восстанавливающем растворителе (ДМФА) первоначально образующиеся комплексы Cu(II) способны восстанавливаться до комплексов Cu(I), как это ранее наблюдалось для структурно подобных координационных соединений бис-5-пиридилилметилен-2-тио-имидацолоновых лигандов.

3.3. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина¹¹

Производные пирокатехина способны образовывать координационные соединения с металлами в различных окислительных состояниях: пирокатехином, семихиноновом и *ортого*-бензохиноновом [126–133]. Энергии валентных *d*-орбиталей переходных металлов первого ряда близки к значениям энергии граничных *p*-орбиталей *o*-бензохинонов, поэтому хелатные металлические комплексы пирокатехиновых/хиноновых лигандов могут существовать в одной из трех электронных форм (называемых валентными таутомерами или редокс-изомерами), отличающихся распределением заряда, и описываемых либо как комплекс нульвалентного металла с нейтральным *ортого*-хиноном, либо как семихиновый комплекс M^+ , либо как комплекс M^{2+} с дианионом пирокатехина. На рисунке 3.40 представлены три возможные формы пирокатехинового (Cat)/семихинового (SQ)/*ортого*-бензохинонового (BQ) фрагмента в соединениях с M^{2+} (где M – переходный металл первого ряда). Распределение заряда в пирокатехиновых комплексах определяется донорными свойствами дополнительных лигандов, поэтому варьирование их структуры позволяет проводить тонкую настройку электронного распределения [134,135].

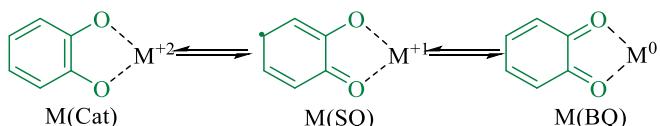


Рисунок 3.40. Возможное распределение заряда в пирокатехиновых комплексах [135]

¹¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Е.С. Барская, А.А. Моисеева, Е.К. Белоглазкина. Смешаннолигандные координационные соединения меди с производными пирокатехина и 2-гетарилбензимидазолами // Вестник Российской фонда фундаментальных исследований – 2024. – № 2 – С. 40–47. Объем 0,313 п.л. Личный вклад автора – 30%

В случае меди лиганды, содержащие жесткий координирующий атом азота, увеличивают энергию валентной орбитали металла, что обычно приводит к сдвигу распределения заряда в сторону редокс-изомера $[(\text{N-донор})_2\text{Cu}^{+2}(\text{Cat})]$, однако итоговое распределение заряда зависит также и от других групп в составе лиганда. Исходя из этого можно предположить, что комбинация в координационной сфере меди пирокатехинового и гетарилазольного фрагмента может дать возможность направленно получать координационные соединения, содержащие Cu(I) или Cu(II) , при варьировании гетероциклической системы в дополнительном к пирокатехиновому азотсодержащем лиганде. Поэтому целью данной части работы являлся синтез координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-пиридили- и 2-имидазолилбензоазолами, а также их конъюгатами, определение редокс-состояния меди в полученных металлокомплексах с учетом возможной валентной таутомерии и проверка цитотоксических свойств таких координационных соединений.

Для проверки гипотезы о возможности направленно получать координационные соединения, содержащие Cu(I) или Cu(II) , при варьировании азотсодержащего со-лиганда в пирокатехиновых комплексах на первом этапе исследования мы синтезировали четыре ранее неизвестных смешаннолигандных медьсодержащих координационных соединения с органическими лигандами, один из которых (O,O-лиганд) представлял собой бис-трет-бутилзамещенный пирокатехин, а второй (N,N-лиганд) – 2-пиридилибензимидазол или 2-имидазолилбензоазол (Рисунок 3.41).

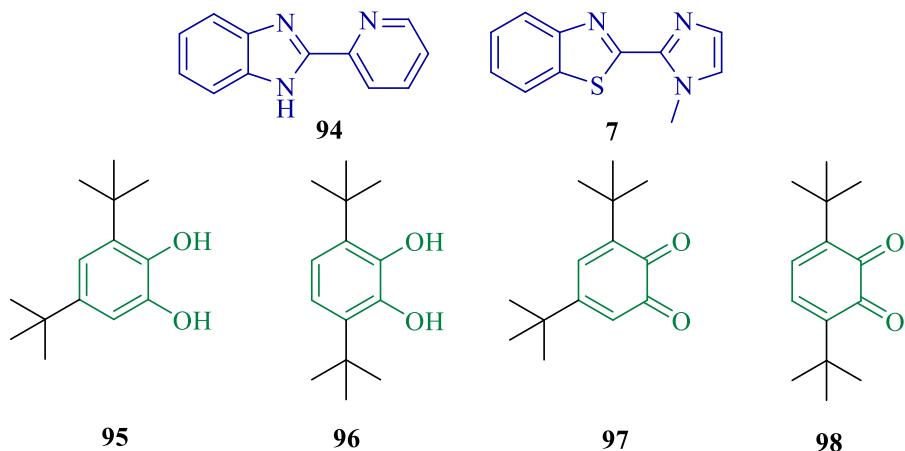


Рисунок 3.41. Структуры исходных лигандов для получения смешаннолигандных комплексов

Замещенные пирокатехины **95** (3,5-tBuCat), **96** (3,6-tBuCat) и соответствующие им орто-хиноны **97** (3,5-tBuBQ) и **98** (3,6-tBuBQ) были получены по описанным методикам [136–138].

Мы обнаружили, что комплексы **99**, **100** с 3,5-ди-трет-бутил-замещенным пирокатехином могут быть получены двумя альтернативными способами (Рисунок 3.42): взаимодействием депротонированного действием водной щелочи лиганда **95** с дигидратом хлорида меди (II) и лигандом **94** или **7**, или же при совместном кипячении хиона **97** с металлической медью и лигандами **94**, **7** в метаноле. Комплексы **101**, **102** с производным 3,6-ди-трет-бутил-пирокатехина **96** удалось получить лишь путем взаимодействия соединения **97** с хлоридом меди(II) и лигандами **7**, **94**, **95** (Рисунок 3.42); реакции с хиноном **98** в этом случае не привели к образованию координационных соединений. Структура полученных медьсодержащих комплексов была установлена на основании данных элементного анализа, электронной спектроскопии, а также электрохимического исследования методами ЦВА и ВДЭ для выявления степени окисления меди в полученных комплексах.

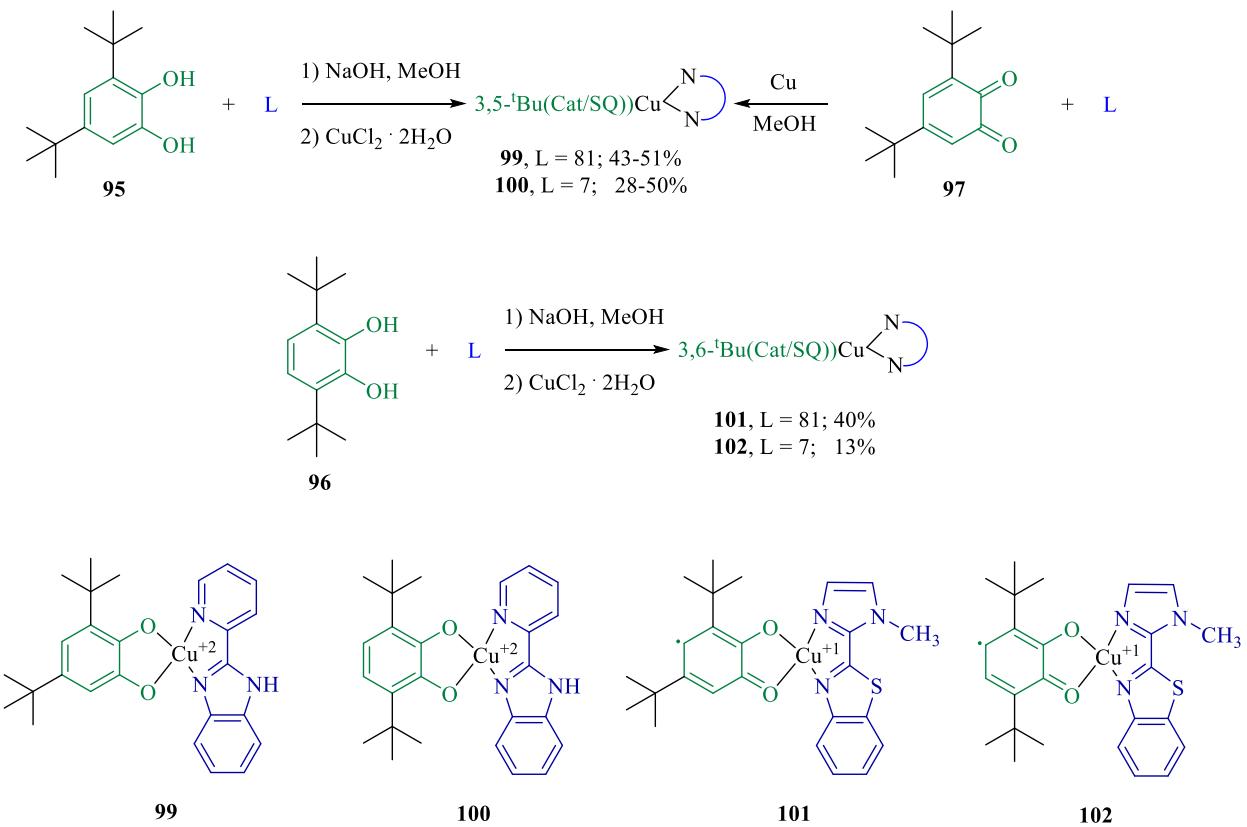


Рисунок 3.42. Схема синтеза комплексов 99-102

На циклической вольтамперограмме комплексов с пиридилизамещенным бензимидазолом **94** (комpleксы **99**, **101**) наблюдаются квазиобратимые пики восстановления, соответствующие редокс-переходу $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$, при потенциалах $+0.35/+0.50$ В (Рисунок 3.43, черная линия). Согласно результатам вольтамперометрии с вращающимся дисковым электродом (ВДЭ; Рисунок 3.43, красная линия) ток этого редокс-перехода катодный, то есть соответствует восстановлению Cu^{2+} в Cu^+ .

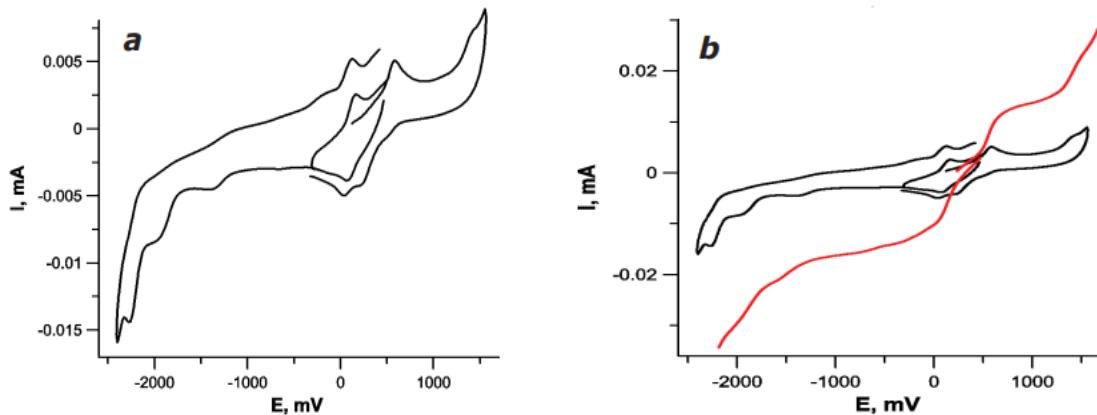


Рисунок 3.43. *а* – ЦВА раствора соединения **99** в ДМФА, $C=10^{-4}$ M, 0.1 M Bu_4NClO_4 ; *б* – ЦВА (черная линия) + ВДЭ (красная линия) раствора соединения **99** в ДМФА.

Таким образом, в соединениях **99**, **101** медь находится в состоянии Cu^{2+} , а лиганды **95**, **96** – в пирокатехиновой форме. В то же время для комплексов с более донорным имидазолилзамещенным бензимидазолом **7** (комpleксы **100**, **102**) на вольтамперограмме с ВДЭ при потенциале перехода Cu^{2+}/Cu^+ наблюдается анодный ток; это говорит о том, что этот переход соответствует окислению Cu^+ в Cu^{2+} (Рисунок 3.44). Из этого следует, что 2-имидазолилбензотиазол **7**, более донорный по сравнению с 2-пиридилибензимидазолом **94**, стабилизирует Cu^+ в составе комплекса; координированные лиганды **95**, **96** в этом случае имеют семихиноновую структуру (Рисунок 3.42).

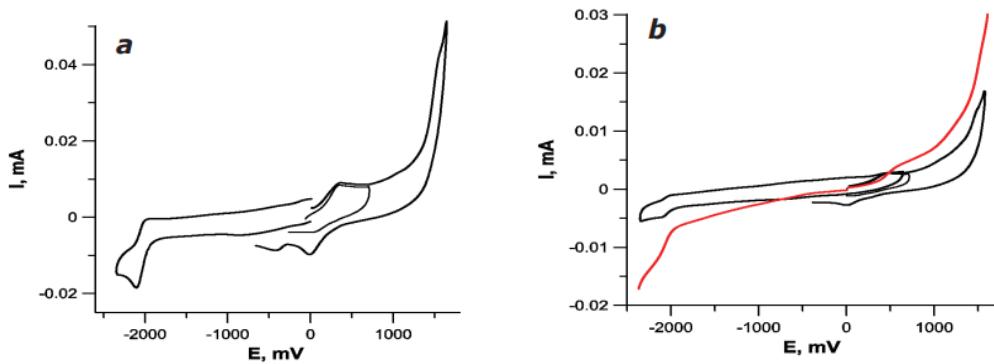


Рисунок 3.44. *а* – ЦВА раствора соединения **102** в ДМФА, $C=10^{-4}$ M, 0.1 M Bu_4NClO_4 ; *б* – ЦВА (черная линия) + ВДЭ (красная линия) раствора соединения **102** в ДМФА

Таким образом, полученные комплексы с 2-пиридилибензимидазольным лигандом содержат в составе Cu^{2+} и O,O-лиганд в пирокатехиновой форме, а комплексы с 2-имидазолилбензотиазолом – Cu^+ и O,O-лиганд в форме семихиона.

Для комплекса **100** были изучены изменения, наблюдаемые на вольтамперограммах в растворах ДМФА при нагревании от 20 до 60 °C. При повышении температуры происходит полный переход комплекса из формы, содержащей Cu^{2+} , в Cu^+ -содержащую

форму. На рисунке 3.45 показана валентная таутомерия комплекса **100** при изменении температуры), что проявляется на вольтамперограммах в виде изменения катодного характера тока перехода $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ на анодный (Рисунок 3.46). При понижении температуры комплекс переходит в исходную форму.

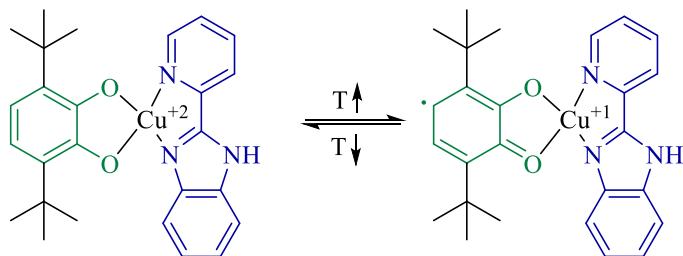


Рисунок 3.45. Валентная таутомерия комплекса **100** при изменении температуры

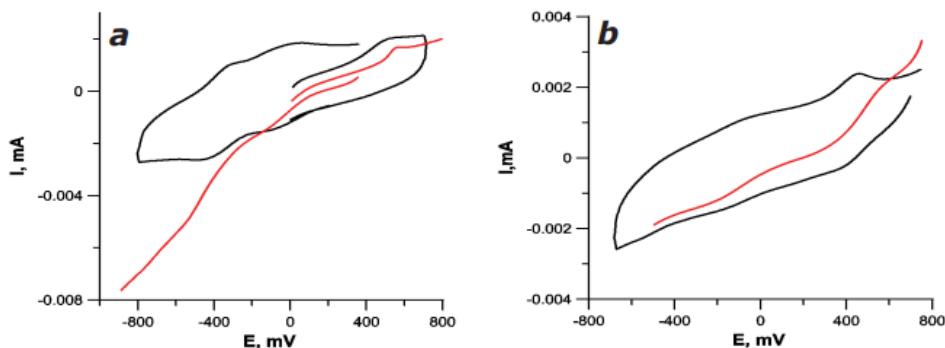
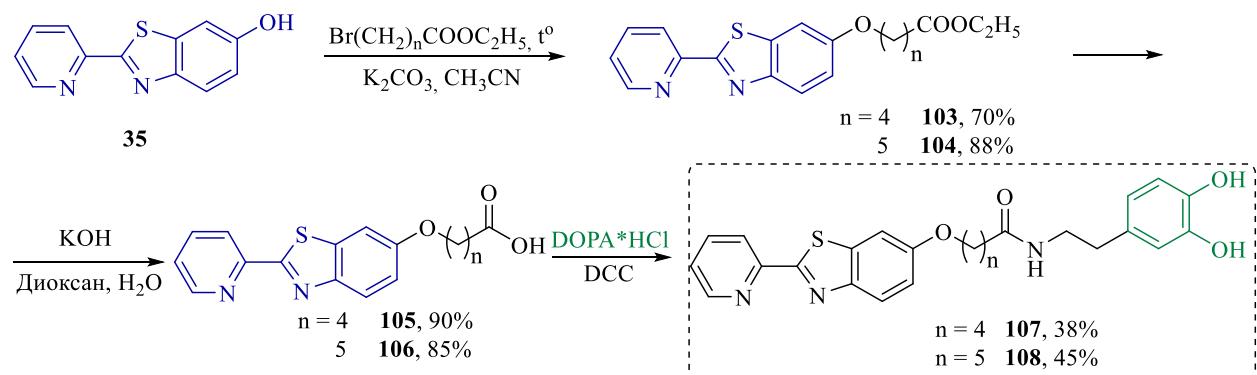


Рисунок 3.46. *a* – ЦВА (черная линия) + ВДЭ (красная линия) раствора соединения **100** в ДМФА, $C = 10^{-4} \text{ M}$, $0.1 \text{ M } \text{Bu}_4\text{NClO}_4$ при $20 \text{ }^\circ\text{C}$; *б* – ЦВА (черная линия) + ВДЭ (красная линия) раствора соединения **100** в ДМФА, $C=10^{-4} \text{ M}$, $0.1 \text{ M } \text{Bu}_4\text{NClO}_4$ при $60 \text{ }^\circ\text{C}$.

На следующем этапе работы объектами исследования стали координационные соединения меди с дитопными лигандами, содержащими фрагменты пирокатехина и 2-(пиридин-2-ил)бензотиазола в одной молекуле (соединения **107**, **108**, **116**).

Лиганды **107**, **108** с амидными фрагментами в линкерах были синтезированы из 6-гидрокси-2-пиридилбензотиазола **35** и дофамина (DOPA) трехстадийной последовательностью реакций, показанной на Рисунке 3.47.



*Рисунок 3.47. Синтез пиридилибензотиазол-тирокатехиновых конъюгатов **107, 108***

Вначале бензотиазол **35** алкилировали эфирами ω -бромкарбоновых кислот в присутствии основания (карбонат калия). Полученные эфиры **103-104** гидролизовали до кислот **105-106** водно-диоксановым раствором KOH. Целевые амиды **107-108** синтезировали из кислот **105-106** и гидрохлорида дофамина карбодиимидным методом.

При оптимизации методики получения целевых амидов мы протестировали различные активаторы кислот **105** и **106**. Варьировались также используемые основания: 4-диметиламинопиридин (DMAP) и дизопропилэтиламин (DIPEA). Результаты представлены в таблице 3.6. Реакции с HBTU протекают менее эффективно, чем с DCC и EDC·HCl. Увеличение количества основания способствовало увеличению выхода.

Таблица 3.6. Оптимизация условий реакции карбоновых кислот **105** и **106** с гидрохлоридом дофамина

Условия	Выход соединений 107 и 108 , %	
	107 (n = 4)	108 (n = 5)
DCC, 2 экв. DMAP, CH ₂ Cl ₂	27%	30%
HBTU, 2 экв. DIPEA, ДМФА	—	10%
DCC, 4 экв. DMAP, CH ₂ Cl ₂	38%	45%
EDC·HCl, HOBr, 4 экв. DMAP, CH ₂ Cl ₂	—	37%

Все полученные соединения были охарактеризованы данными ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ¹H соединений **107, 108** содержат сигналы ароматических систем обоих ароматических фрагментов; смещение сигнала протонов аминогрупп дофамина в слабопольную область (~8.2 м.д.) подтверждает образование амидной связи.

Лиганд **116**, содержащий в линкере триазольный фрагмент, был получен исходя из 6-гидроксибензотиазола **35** и вератрола (1,2-диметоксибензола) в качестве исходных соединений. На первом этапе было проведено йодирование вератрола йодом в присутствии перекиси водорода. Полученный йодвератрол **109** вводили в реакцию с 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии хлорида ди(трифенилфосфин)палладия, йодида меди и трифенилфосфина в триэтиламине. Продукт кросс-сочетания был без дополнительной очистки введен в ретро-реакцию Фаворского в присутствии щелочи в кипящем толуоле с получением 1-этинил-3,4-диметоксибензола **111** (Рисунок 3.48).

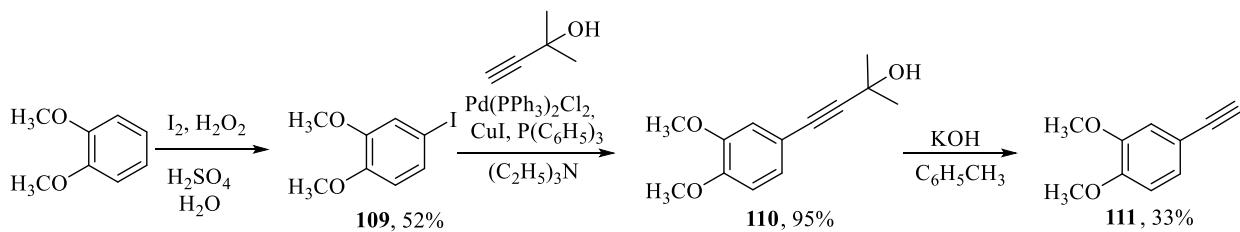


Рисунок 3.48. Синтез 1-этинил-3,4-диметоксибензола **111**

Синтез производных бензотиазола с азидной группой проводили двумя методами: алкилированием исходного фенола **35** 1,6-дибромгексаном с последующим замещением атома брома на азидную группу (путь А; Рисунок 3.49) либо алкилированием соединения **35** бромалканом с терминальной азидной группой **112** (путь Б; Рисунок 3.49). Синтез по пути Б давал трудноразделимую смесь продукта замещения одного и двух атомов атома брома исходного дибромида, синтез по пути А давал лучшие выходы целевого азида **113**.

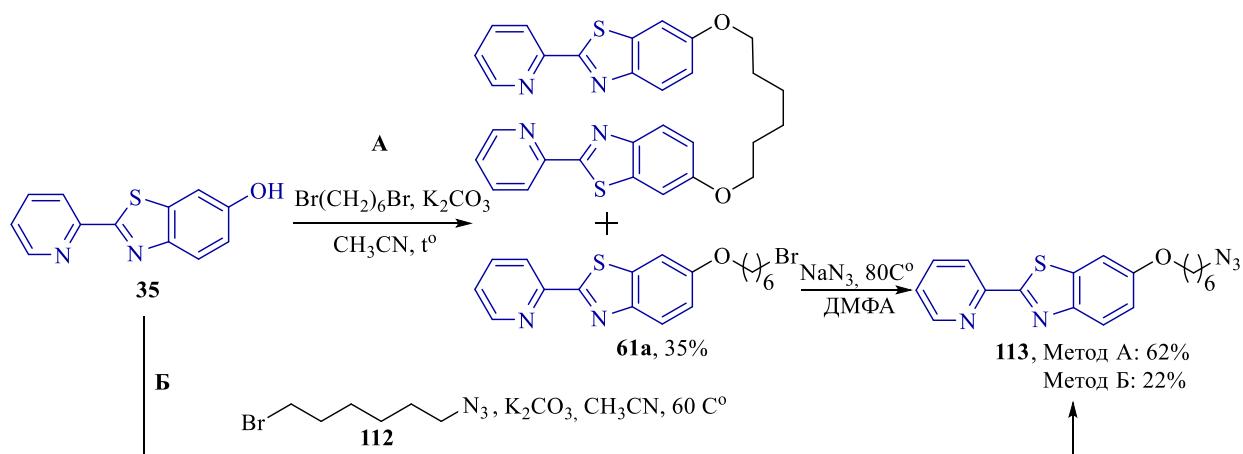


Рисунок 3.49. Синтез соединения **113**

Дальнейшее взаимодействие азида **113** с алкином **111** по реакции азид-алкинового циклоприсоединения в присутствии иодида меди приводил к образованию продукта **115** с выходом 38%. Был опробован также альтернативный путь синтеза конъюгата **115**, включающий реакцию 6-бромгексилазида **112** с алкином **111** (Рисунок 3.50) в ДМФА в присутствии йодида меди. Получение монозамещенных бромалкилазидов и последующее замещение брома на пиридилибензотиазольный фрагмент по пути А протекало с существенно более низкими выходами.

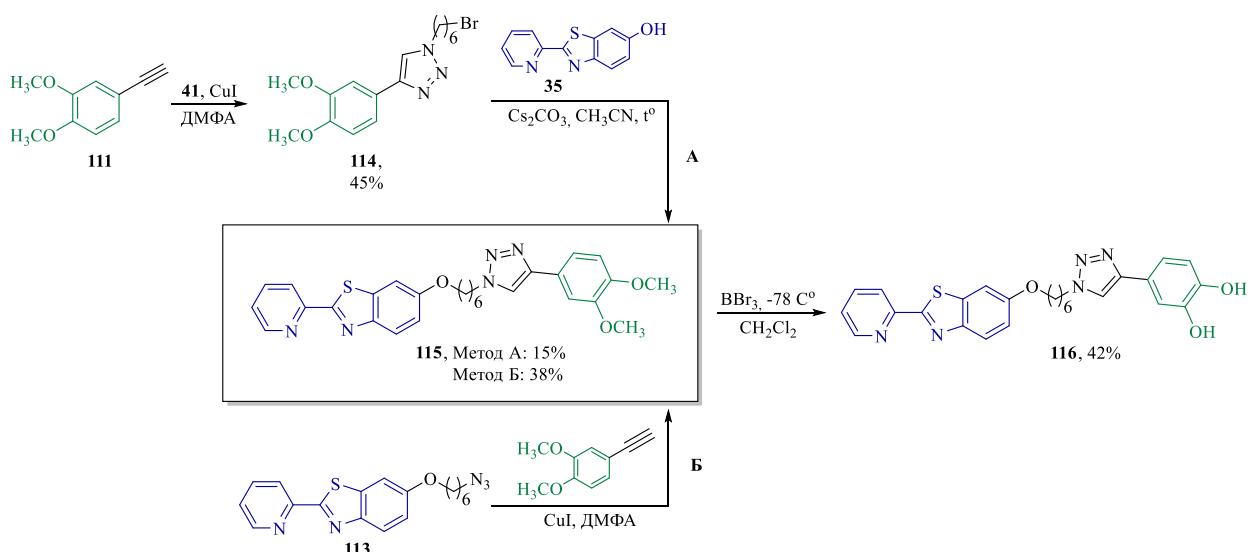


Рисунок 3.50. Синтез пирилибензотиазол-пирокатехинового конъюгата **116**

Полученный продукт **114** был введен в реакцию с двухкратным избытком соединения **35** в ацетонитриле в присутствии карбоната цезия (Рисунок 3.50, А). Однако несмотря на избыток реагента и длительное кипячение, реакция протекала медленно, а выход конечного продукта **115** не превысил 15%. Альтернативно соединение **115** было синтезировано по реакции азида **113** с алкином **111**, при этом выход целевого продукта составил 38%. Финальной стадией синтеза лиганда **116** было деметилирование CH_3O -групп в конъюгате **115** действием BBr_3 с получением целевого соединения **116**.

В ходе дальнейших исследований было получено два комплекса меди **117** и **118** с лигандами **107** и **116** (Рисунок 3.51).

Комплекс **117** кристаллизовался при медленной диффузии растворов лиганда **107** в хлороформе и хлорида меди(II) в н-бутаноле. Для установления его строения был использован комплекс физико-химических методов: элементный анализ, электронная спектроскопия, циклическая вольтамперометрия, рентгенофазовый анализ и расчеты методом функции парного распределения. По полученным данным строение координационного соединения **117** аналогично полученным ранее комплексам монотопных пиридилибензотиазолов с CuCl_2 , то есть атомы кислорода пирокатехина не участвуют в координации.

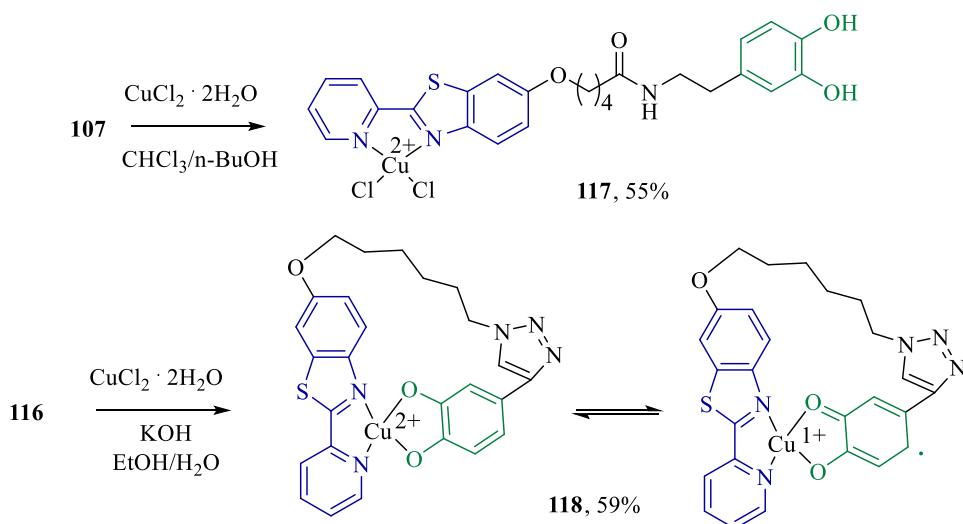


Рисунок 3.51. Получение комплексов **117** и **118**

В электронном спектре поглощения комплекса **117** в ДМСО присутствовала единственная полоса поглощения с максимумом при 330 нм, соответствующая по положению и форме таковой для комплекса **29**, что позволяет предположить для них одинаковую тетраэдрическую геометрию координационного окружения меди.

Для подтверждения сходства структур комплексов **29** и **117** был использован метод функции парного распределения (pair distribution function, PDF)¹². Функция парного распределения представляет собой меру вероятности нахождения пары атомов, разделенных на расстояние r , и может быть найдена как Фурье-образ модуля вектора рассеяния рентгеновского излучения по формуле (1):

$$G(r) = 2/\pi \int_0^{\infty} Q[S(Q) - 1] \sin QrdQ \quad (1)$$

где Q – модуль вектора рассеяния.

Полученные пики на графиках зависимости G от r соответствуют длинам связей между атомами в молекуле анализируемого вещества. При этом наибольшую интенсивность имеют пики, соответствующие связям с тяжелыми атомами, т.к. на тяжелых атомах рентгеновское излучение лучше рассеивается. Преимуществом метода PDF по сравнению с классической дифракцией рентгеновского излучения на порошке или монокристалле является то, что он позволяет анализировать в том числе аморфные соединения.

Вначале был проведен рентгенофазовый анализ (РФА) порошков комплексов **29** и **117** (Рисунок 3.52). Результаты РФА показали, что комплекс **117** рентгеноаморфен, в отличие от соединения **29**. Анализ комплекса **117** с помощью метода PDF показал наличие интенсивного сигнала в области 2.2 Å, соответствующего связям Cu-Cl. Аналогичная

¹² Данная часть работы выполнена совместно с к.х.н., с.н.с. Цымбаренко Д.М.

картина наблюдалась на графике зависимости G от r соединения **117**, что подтверждает схожесть структуры координационного центра двух комплексов.

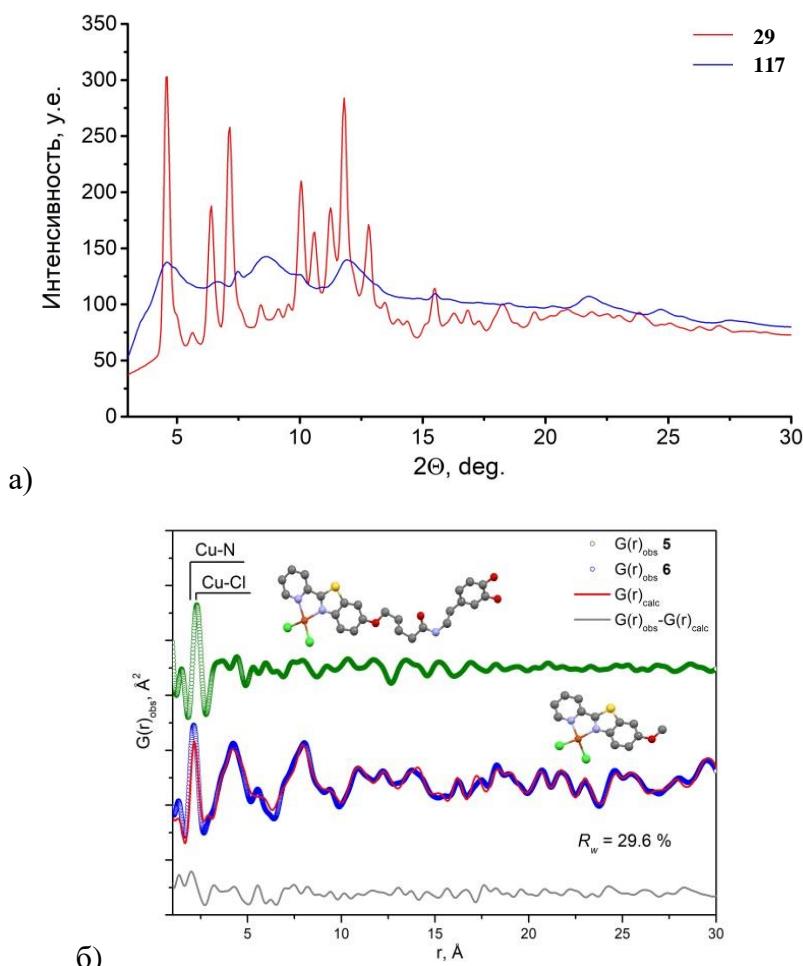


Рисунок 3.52. а) Рентгенограммы комплексов **29** и **117**,
б) результаты анализа с помощью PDF для комплексов **29** и **117**

Далее соединение **117** было исследовано методами циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вращающегося дискового электрода (ВДЭ) на стеклоуглеродном (СУ) электроде в растворе в ДМФА в присутствии 0.1 М Bu_4NClO_4 в качестве фонового электролита. Восстановление и окисление лиганда происходило в одну стадию при потенциалах -1.84 В и +1.25 В, соответственно. Для комплекса **117** в анодной области наблюдаются пики +0.41 В и +0.56 В, соответствующие переходам $\text{Cu}^{+2} \rightleftharpoons \text{Cu}^{+1}$ (Рисунок 3.53а). Для определения окислительного состояния иона меди в комплексе использовалась вольтамперометрия с вращающимся дисковым электродом (ВДЭ). На вольтамперограмме ВДЭ, при потенциале редокс-перехода $\text{Cu}^{+2} \rightleftharpoons \text{Cu}^{+1}$ комплекса $E_{\text{p,A}} +0.41/+0.56$ В наблюдался только катодный ток, что говорит о протекании восстановления иона Cu^{2+} (Рисунок 3.53б). Таким образом, на основании совокупности полученных данных можно заключить, что строение координационного соединения **117** аналогично

комплексу **29**, при этом атомы кислорода пирокатехина не участвуют в координации (Рисунок 3.51).

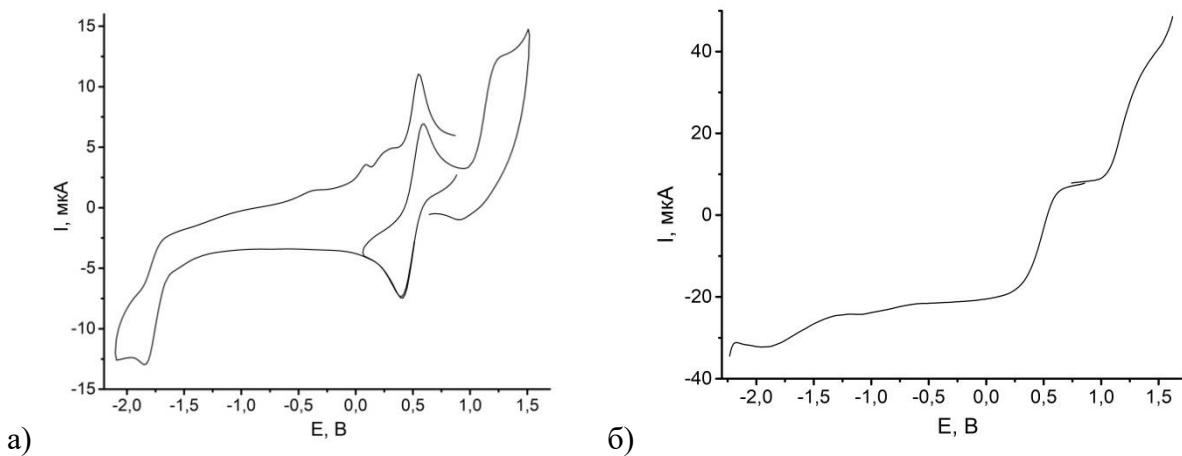


Рисунок 3.53. а) ЦВА раствора соединения **117** в ДМФА, $c = 10^{-4} M$, $0.1 M Bu_4NClO_4$
б) ВДЭ раствора соединения **117** в ДМФА

Для увеличения координирующей способности гидроксильных групп пирокатехинового фрагмента, синтез комплекса **118** был проведен из лиганда **116** и дигидрата хлорида меди(II) в водно-спиртовом растворе КОН. Сравнение спектров поглощения раствора лиганда **116** в ДМСО в присутствии КОН и его комплекса **118** демонстрировало смещение полосы поглощения с 460 нм до 334 нм, а также появление дополнительной полосы в области 400 нм (Рисунок). Это показывает, что комплекс **118** имеет иную геометрию координационного центра по сравнению с соединением **29**, с возможной координацией атомов кислорода фрагмента пирокатехина ионом меди.

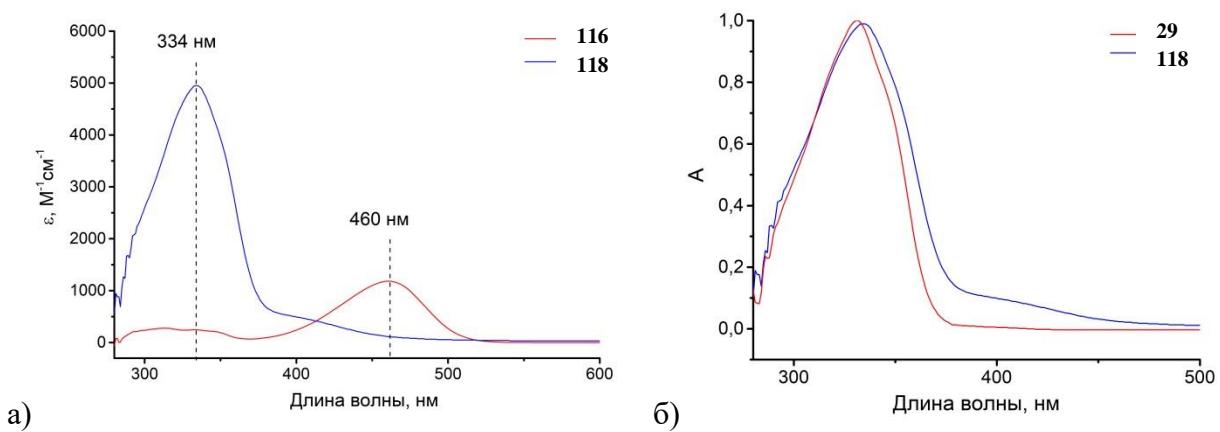


Рисунок 3.54. а) Спектры поглощения растворов соединений **116** в присутствии КОН и **118** в ДМСО, б) нормированные спектры поглощения соединений **29** и **118** в ДМСО

Предположение о координации медью атомов кислорода в комплексе **118** подтвердили электрохимические исследования. На ЦВА кривой комплекса **118** наблюдается смещение всех пиков восстановления и окисления лигандного фрагмента.

Потенциал восстановления иона меди также оказался заметно смещен по сравнению с комплексом **117** (с +0.41 В до +0.32 В, Рисунок а). Наиболее важное отличие комплекса **118** от комплекса **117** наблюдалось на вольтамперограммах с ВДЭ. Так, при потенциале $E_{p,A} = +0.32/+0.56$ В наблюдается как катодный, так и анодный ток, что говорит о параллельном протекании реакций восстановления иона Cu^{2+} и окисления иона Cu^+ , т.е. в комплексе медь присутствует в обоих валентных состояниях (Рисунок 3.55б). Выявление в составе комплекса **118** одновалентной меди подтверждает не только координацию редокс-активного фрагмента пирокатехина ионом меди, но и свидетельствует о наличии валентной таутомерии в соединении **118** при комнатной температуре.

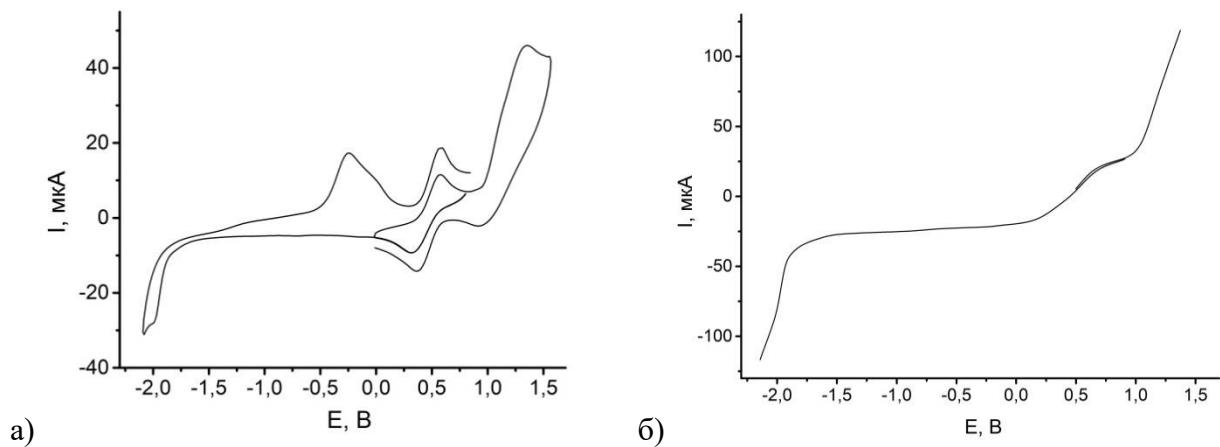


Рисунок 3.55. а) ЦВА раствора соединения **118** в ДМФА, $c = 10^{-4}$ М, 0.1 М Bu_4NClO_4

б) ВДЭ раствора соединения **118** в ДМФА

Биологические исследования¹³ соединений **117** и **118** состояли из двух этапов. В первую очередь была определена цитотоксичность комплексов методом MTS теста. Исследования проводились на клеточной линии рака молочной железы MCF-7 и линии здоровых клеток Hek-293 (Таблица 3.7). Комплекс **117** не проявил значимой активности, тогда как токсичность комплекса **118** заметно превосходила цитотоксичность цисплатина (5.4 ± 1.2 и 63.5 ± 7.8 , соответственно, на клеточной линии MCF-7).

¹³ Данная часть работы выполнена совместно с к.х.н., м.н.с. НИЛ Биофизики НИТУ МИСиС Ванеевым А.Н.

Таблица 3.7. Результаты MTS теста синтезированных соединений **117** и **118**

Соединения	IC ₅₀ /μM	
	MCF-7	Hek-293
117	83.0±17.1	73.2±26.9
118	5.4±1.2	7.8±2.8
DMSO	-	-
Цисплатин	63.5±7.8	14.6±3.3

Далее был измерен внутриклеточный уровень активных форм кислорода с помощью платиновых наноэлектродов. Исследования проводились на клеточной линии MCF-7, клетки для исследования предварительно инкубировали в течение 1 часа с 10 мкМ растворами комплексов в ДМСО. Для измерения уровня АФК наноэлектродом проникали в клетку и записывали зависимость тока от времени при постоянном потенциале +0.8 В относительно хлорсеребряного электрода. Уровень АФК в клетках с комплексом **118** оказался выше, чем в контрольном образце и в клетках после инкубирования с комплексом **117** (Рисунок 3.56).

Можно предположить, что наличие в составе комплекса **118** меди(I), образующейся за счет дополнительной координации пирокатехиновым фрагментом в результате валентной таутомерии, способствует генерации АФК. Это подтверждает теорию о том, что введение редокс-активного фрагмента пирокатехина в структуру лиганда для комплексообразования с медью может способствовать повышению цитотоксичности образующегося комплекса.

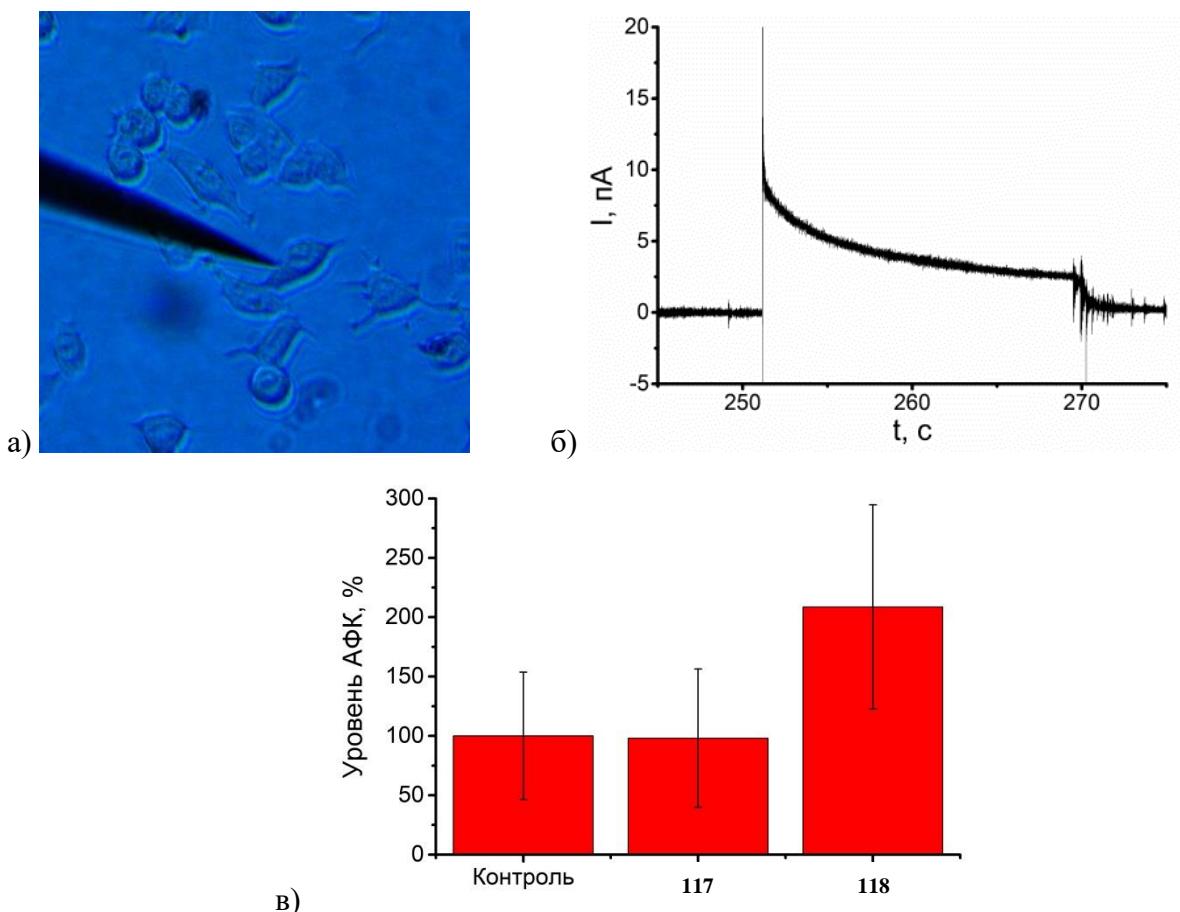


Рисунок 3.56. а - Фотография клеток MCF-7 и электрода под оптическим микроскопом, б - хроноамперограмма измерения уровня АФК в клетках, в - уровень активных форм кислорода в клетках

Таким образом, смешанные координационные соединения меди, образующиеся в реакциях CuCl_2 с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами, могут иметь в составе либо Cu^{2+} и O,O-лиганд в пирокатехиновой форме, либо Cu^{1+} и O,O-лиганд в форме семихинона, и способны к валентной таутомерии. Варьирование 2-геарилбензоазольного фрагмента дает возможность получения координационных соединений как меди(II), так и меди(I). Переход $\text{Cu}^{2+} \leftrightarrow \text{Cu}^+$ приводит к образованию активных форм кислорода, что повышает эффективность действия комплексов данного типа как потенциальных противоопухолевых агентов.

4. Экспериментальная часть

4.1. Общие сведения

Синтезы проводились с использованием магнитных мешалок IKA C-MAG HS7, растворители удалялись при пониженном давлении на роторном испарителе IKA RV 8 V, в процессе выделения веществ использовались УЗИ-баня «Сапфир» ТТЦ и центрифуга IKA G-L. Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (TCX) на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Использованные в работе растворители были очищены и абсолютизированы по методикам, приведенным в руководстве [139]. В синтезах использовались реагенты чистоты 97-99%, произведенные компаниями Sigma Aldrich, Abcr и Merk.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе BrukerAdvance с рабочей частотой 400 и 101 МГц соответственно. В качестве растворителей использовали дейтерохлороформ, диметилсульфоксид- d_6 и ацетон- d_6 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта.

ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье IR200 (TermoNicolet, USA) и iS5 FTIR с разрешением 4 см^{-1} .

Элементный анализ синтезированных соединений выполняли на CHN-анализаторе Vario Micro Cube фирмы Elementar.

Исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ВЖЭХ-МС) выполняли на жидкостном хроматографе LC-20 Promlinence (Shimadzu, Япония) с квадрупольным хроматомасс-спектрометром LCMS-2020 (Shimadzu, Япония). Разделение проводили на колонке Jupiter C₁₈ (Phenomenex, США), 250x4.6 мм, размер частиц 5 мкм в градиентном режиме. Скорость подачи подвижной фазы 1.0 мл/мин, температура колонки 40°C. Ионизацию проводили в условиях электрораспыления, параметры источника: температура линии десольвации 250°C, температура нагрева узла ионизации 400°C, распыляющий и осушающий газы – 1,5 л/мин, газ-заряды – 15 л/мин, напряжение на капилляре 4500 В (в отрицательном режиме -4500 В). Масс-спектры записывали в диапазоне m/z 170-2000, скорость сканирования 1875 мкс.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS (ESI)) регистрировали на масс-спектрометре Orbitrap Elite (Thermo Scientific) с ИРЭП. Для ввода растворов с концентрацией 0.1 - 9 мкг/мл (в 1% муравьиной кислоте в ацетонитриле) использовали прямой ввод в источник ионов с применением шприцевого насоса (5 мкл/мин). Напряжение при распылении ± 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектры

регистрировали с помощью анализатора Orbitrap с разрешением 480000 (1 микроскан). Максимальное время ввода 900 мс, усреднение по 9 спектрам, диапазон масс 90 - 2000 Да, в некоторых случаях 200 - 4000 Да. Для внутренней калибровки использовали сигналы ДМСО и дизооктилфталата (m/z 157.03515 и 413.26623) в положительной моде и сигнал додецилсульфата (m/z 265.14790) в отрицательной моде.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance с излучением Cu $\text{K}\alpha_{1,2}$ ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) в диапазоне 2θ 2-80°.

Рентгенофазовый анализ с анализом методом функции парного распределения (PDF) проводили на дифрактометре Bruker D8 QUEST с излучением Mo $\text{K}\alpha_{1,2}$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Данные собраны, проинтегрированы и собраны в 1D профиль в диапазоне 2θ 2.3-147.5° (диапазон значений Q 0.35-16.97 \AA^{-1}) с помощью программного пакета FormagiX v0.5. Калибровка детектора проводилась относительно порошка LaB_6 (NIST SRM660) в капилляре Kapton®, диаметром 0.3 мм [140].

Электронные спектры поглощения измеряли на приборе U2900 фирмы Hitachi, с рабочим диапазоном длин волн 190-1100 нм в кварцевой кювете фирмы Agilent technologies с оптическим путем 10 мм. Перед записью каждого спектра осуществлялась запись сигнала фона по чистому растворителю, сигнал фона вычитался спектрофотометром в автоматическом режиме.

Электрохимические исследования проводили с помощью потенциостата PI-50-1.1 в сочетании с программатором PR-8. В качестве рабочего электрода был использован дисковый стеклоуглеродный электрод ($d = 2 \text{ mm}$), в качестве фонового электролита 0.1 М раствор Bu_4NClO_4 в ДМФА. Электрод сравнения $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}(\text{нас.})$, вспомогательный электрод – платиновый электрод. Скорость развертки при циклической вольтамперометрии $200 \text{ mV}\cdot\text{с}^{-1}$, в исследованиях с вращающимся дисковым электродом – $100 \text{ mV}\cdot\text{с}^{-1}$. Все измерения проводились в атмосфере сухого аргона, образцы были растворены в деаэрированном ДМФА.

Цитотоксичность соединений определяли методом MTS теста. Предварительно выращенные клетки, ресуспендированные в ростовой среде и разбавленные до концентрации $2,5-50 \times 10^3 \text{ кл./мл}$, переносили в 96-луночный планшет (200 мкл/лун), после чего инкубировали 16 ч при 37 °C и 5% CO_2 -атмосфере. Далее к клеткам был добавлен ДМСО, положительный контрольный препарат (цисплатин) и исследуемые вещества. Клетки инкубировали при 37 °C и 5% CO_2 -атмосфере в течение 72 часов. В конце периода действия препарата среду из всех лунок удаляли, отмывали клетки раствором PBS 3 раза и добавляли по 200 мкл свежей ростовой среды. После удаления вещества добавляли MTS-

реагент (CellTiter 96® AQueous One Solution Reagent), разведенный в ростовой среде, и инкубировали при 37 °С и 5% CO₂-атмосфере. D₅₅₅ измеряли на планшетном ридере (спектрофотометре), как и D₆₃₀₋₇₀₀ и определяли для каждой экспериментальной точки разность D₄₉₀-D₆₃₀₋₇₀₀. Фоновое значение D₅₅₅ измеряли и усредняли для лунок без клеток с добавлением MTS реагента и вычитали это значение для каждой экспериментальной точки. Затем был построен график зависимости D₅₅₅ (с учетом фона) от концентрации препарата и вычисляли IC₅₀, которая определяется как половина максимально оказываемого эффекта препарата.

Внутриклеточный уровень АФК измеряли с помощью наноэлектродов. Наноэлектроды для определения внутриклеточного уровня АФК изготавливали из кварцевых капилляров с внутренним диаметром 0.9 мм и внешним диаметром 1.2 мм. Капилляры вытягивали в пуллере Sutter P-2000, оснащенным CO₂ лазером, при следующих параметрах: Heat 595, Filament 2, Velocity 25, Delay 145, Pull 205. Далее в капилляре осаждали углерод пиролизом пропан/бутановой смеси в атмосфере аргона. Полученный углеродный электрод электрохимически травили в водном растворе 0.1 М NaOH и 10 мМ KCl в диапазоне потенциала от 0 до +2 В относительно хлорсеребряного электрода в течение 10-40 циклов при скорости развертки 400 мВ· с⁻¹. Платину осаждали при потенциале от 0 до -0.8 В относительно хлорсеребряного электрода в растворе 2 мМ H₂PtCl₆ в 0.1 М соляной кислоте в течение 10-15 циклов при скорости развертки 200 мВ· с⁻¹.

Клетки для исследования выращивали в среде DMEM/F12 (Gibco) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 50 мг/мл пенициллина, 0.05 мг/мл стрептомицина (Gibco) и 1 GlutaMAX (Gibco) при температуре 37°C и атмосфера с 5% CO₂. Непосредственно перед исследованиями клетки инкубировали с тестируемым препаратом в течение часа, после чего ростовая среда удалялась, и клетки промывались 2 раза раствором HBSS (температура 37°C). Электрохимические исследования проводились в растворе HBSS при постоянном потенциале +0.8 В относительно Ag/AgCl.

4.2. Синтез монофункциональных 2-гетарилбензотиазолов и их медьсодержащих координационных соединений

4.2.1. 2-Пиридил- и 2-имидаэолбензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения

Общая методика синтеза соединений 6-11

Смесь *ортто*-аминотиофенола (1 экв.), 2-гетарилкарбальдегида (1 экв.), этанола (15 мл) и ледяной уксусной кислоты (1-2 капли) кипятили при перемешивании в течение 1.5 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовали из спирта.

2-(1*H*-имидаэол-2-ил)бензотиазол 6

В результате реакции *ортто*-аминотиофенола (0.6 мл, 0.005 моль) и 1*H*-имидаэол-2-карбальдегида (0.48 г, 0.005 моль) получили 0.48 г (47%) соединения **6** в виде черного осадка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 8.10 (д, J = 8.12 Гц, 1H), 7.97 (д, J = 7.87 Гц, 1H), 7.54 (т, J = 7.63 Гц, 1H), 7.46 (т, J = 7.26 Гц, 1H), 7.31 (с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 154.0, 139.8, 134.4, 129.8, 127.0, 126.9, 126.1, 123.3, 122.5. Элементный анализ: C₁₀H₇N₃S, вычислено C% 59.68, H% 3.51, N% 20.88, S% 15.93; найдено C% 59.62, H% 3.43, N% 20.79, S% 15.85. Т_{пл.} = 185 °C.

2-(1-метил-1*H*-имидаэол-2-ил)бензотиазол 7

В результате реакции *ортто*-аминотиофенола (0.56 мл, 0.0047 моль) и 1-метил-1*H*-имидаэол-2-карбальдегида (0.51 г, 0.0047 моль) получили 0.52 г (52%) соединения **7** в виде коричневого осадка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 8.1 (д, 1H, J = 8.02 Гц), 8.05 (д, 1H, J = 8.02 Гц), 7.55 (т, 1H, J_1 = 7.24 Гц, J_2 = 7.14 Гц), 7.52 (с, 1H), 7.46 (т, 1H, J_1 = 7.24 Гц, J_2 = 7.14 Гц), 7.15 (с, 1H), 4.2 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 156.3, 153.6, 152.3, 144.8, 141.1, 134.6, 131.1, 127.1, 125.9, 122.8. Элементный анализ: C₁₁H₉N₃S, вычислено C% 61.37, H% 4.21, N% 19.52, S% 14.89; найдено C% 61.36, H% 4.18, N% 19.33, S% 14.73. Т_{пл.} = 183 – 185 °C.

2-(1*H*-имидаэол-4-ил)бензотиазол 8

В результате реакции *ортто*-аминотиофенола (0.6 мл, 0.005 моль) и 1*H*-имидаэол-4-карбальдегида (0.48 г, 0.005 моль) получили 0.39 г (39%) соединения **8** в виде черного осадка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 8.05 (д, J = 7.43 Гц, 1H), 7.93 (с, 1H) 7.88 (д, J = 7.38 Гц, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.45 (т, J_1 = 6.06 Гц, J_2 = 7.04 Гц, 1H), 7.33 (т, J_1 = 7.04 Гц, J_2 = 7.05 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 172.4, 154.2, 150.1,

135.8, 131.5, 126.5, 124.8, 122.5, 116.5, 115.2. Элементный анализ: $C_{10}H_7N_3S$, вычислено C% 59.68, H% 3.51, N% 20.88, S% 15.93; найдено C% 59.36, H% 3.39, N% 20.46, S% 15.59. $T_{пл.} = 165 - 168$ °C.

2-(пиридин-2-ил)бензотиазол 9 [141]

В результате реакции *ортто*-аминотиофенола (0.16 мл, 0.0013 моль) и 2-пиридинкарбальдегида (0.14 г, 0.0013 моль) получили 0.26 г (93%) соединения **9** в виде белого осадка. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.72 (д, 1H, $J = 4.16$ Гц), 8.43 (д, 1H, $J = 7.95$ Гц), 8.13 (д, 1H, $J = 8.19$ Гц), 7.99 (д, 1H, $J = 7.59$ Гц), 7.89 (тд, 1H, $J_1 = 2.71$ Гц, $J_2 = 7.58$ Гц), 7.55 (тд, 1H, $J_1 = 1.22$ Гц, $J_2 = 8.07$ Гц), 7.37-7.49 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 170.6, 153.9, 150.5, 150.1, 139.6, 135.6, 126.7, 125.9, 123.5, 123.3, 122.0, 102.8. Элементный анализ: $C_{12}H_8N_2S$, вычислено C% 67.90, H% 3.80, N% 13.20, S% 15.10; найдено C% 67.76, H% 3.53, N% 12.97, S% 14.71.

2-(5-бромопиридин-2-ил)-бензотиазолин 10 и 2-(5-бромопиридин-2-ил)-1,3-бензотиазол 11

В результате реакции *ортто*-аминотиофенола (0.16 мл, 0.0013 моль) и 5-бром-2-пиридинкарбальдегида (0.24 г, 0.0013 моль) получили 0.26 г (68%) соединения **10** в виде белого порошка. После длительного кипячения соединения **10** в этаноле (10 мл) в атмосфере кислорода получили 0.22 г (59%) соединения **11** в виде белых игольчатых кристаллов.

Спектр ЯМР 1H соединения **10** (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.20 (д, 1H, $J = 1.59$ Гц), 7.93 (дд, 1H, $J_1 = 1.22$ Гц, $J_2 = 8.31$ Гц), 7.52 (д, 1H, $J = 11.07$ Гц), 7.20-7.33 (м, 4H), 5.98 (д, 1H, $J = 9.07$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **10** (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 168.2, 153.9, 150.8, 149.7, 139.7, 136.0, 126.5, 125.9, 123.5, 122.6, 122.0, 121.9. Элементный анализ соединения **10**: $C_{12}H_9N_2SBr$, вычислено C% 49.16, H% 3.09, N% 9.56, S% 10.94; найдено C% 49.01, H% 2.53, N% 9.37, S% 10.71.

Спектр ЯМР 1H соединения **11** (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.75 (д, $J = 1.59$ Гц, 1H), 8.35 (д, $J = 8.37$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 8.02 (дд, $J_1 = 2.2$ Гц, $J_2 = 8.44$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 7.55 (тд, $J_1 = 1.22$ Гц, $J_2 = 8.31$ Гц, 1H), 7.46 (тд, $J_1 = 1.1$ Гц, $J_2 = 8.07$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **11** (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 153.9, 150.7, 149.7, 139.7, 136.0, 126.5, 125.9, 123.5, 122.6, 122.0, 121.9, 102.8. Элементный анализ соединения **11**: $C_{12}H_7N_2SBr$, вычислено C% 49.50, H% 2.42, N% 9.62, S% 11.01; найдено C% 49.36, H% 2.35, N% 9.47, S% 10.71. $T_{пл.}$ соединения **11** = 212 °C.

1-(4-метоксифенил)тиомочевина 12 [96]

Раствор 4-метоксианилина (12.3 г, 0.1 моль) в смеси концентрированной соляной кислоты (9 мл) и воды (25 мл) кипятили в течение 1.5 часов при перемешивании. Смесь охладили до комнатной температуры и добавили роданид калия (9.7 г, 0.1 моль), после чего смесь кипятили в течение 4 часов при перемешивании до полного разделения двух слоев. Раствор выливали в стакан со льдом, образовавшийся осадок отфильтровали и получили 10.01 г (55%) соединения **12** в виде сиреневого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 9.5 (с, 1H, NH), 7.25 (д, J = 8.86 Гц, 2H), 6.9 (д, J = 8.86 Гц, 2H), 3.75 (с, 3H, OCH₃). Элементный анализ: C₈H₁₀N₂SO, вычислено C% 52.73, H% 5.53, N% 15.37, S% 17.59; найдено C% 52.63, H% 5.44, N% 14.92, S% 17.21.

6-метоксибензотиазол-2-амин 13 [96]

К раствору 1-(4-метоксифенил)тиомочевины **12** (4.91 г, 0.027 моль) в хлороформе (150 мл) при капывали раствор брома (4.32 г, 0.027 моль) в хлороформе (25 мл) при перемешивании, при температуре 0-5°C. По окончании прикапывания реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и кипятили до прекращения выделения HBr. Полученный осадок отфильтровали, растворили в небольшом объеме воды и подщелочили раствором аммиака до pH = 9. Полученный осадок отфильтровали. В результате получили 4.33 г (89%) соединения **13** в виде белого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, acetone-d₆, δ , м.д.): 7.33 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.27 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 6.86 (дд, J_1 = 2.65 Гц, J_2 = 8.80 Гц, 1H), 6.55 (уш. с), 3.80 (с, 3H). Элементный анализ: C₈H₈N₂OS, вычислено C% 53.32, H% 4.47, N% 15.54, S% 17.79; найдено C% 53.16, H% 4.39, N% 15.18, S% 17.48.

2-амино-5-метокситиофенол 14 [97]

Смесь 6-метоксибензотиазол-2-амина **13** (3 г, 0.017 моль) и гидроксида калия (9.52 г, 0.17 моль) в воде (50 мл) перемешивали при нагревании в течение суток. Образовавшийся осадок отфильтровали, получили 2.24 г (85%) соединения **14** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.45 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.15 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 6.9 (дд, J_1 = 2.57 Гц, J_2 = 8.81 Гц, 1H), 5.5 (с, 2H, NH₂), 3.8 (с, 3H, CH₃O). ИК-спектр, см⁻¹: 3400 (уш., NH₂).

N-(4-метоксифенил)николинамид 16 [142]

К раствору николиновой кислоты (4 г, 33.0 ммоль) в хлорбензоле (100 мл) при перемешивании добавили PCl₃ (2.84 мл) и перемешивали при нагревании в течение 30 минут. К полученному раствору добавили раствор *пара*-анизидина (8.12 г, 66.0 ммоль) в хлорбензоле (30 мл) и перемешивали при нагревании в атмосфере аргона в течение 12

часов. Растворитель удалили при пониженном давлении на роторном испарителе, продукт поместили в воду и подщелочили раствором NaOH до pH = 7. Из полученной смеси целевой продукт выделили экстракцией этилацетатом (3×150 мл). Органические фракции объединили и высушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удалили при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовали из воды, в результате получили 5.11 г (68 %) соединения **16** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ, м.д.): 9.97 (уш. с, 1H, C(O)NH), 8.61 (д, J = 4.89 Гц, 1H), 8.31 (д, J = 7.82 Гц, 1H), 7.92 (т, J = 7.82 Гц, 1H), 7.71 (д, J = 8.90 Гц, 2H), 7.49 (дд, J_1 = 6.85, J_2 = 4.89 Гц, 1H), 6.94 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 3.83 (с, 3H).

N-(4-метоксифенил)пиридин-2-карботиоамид **17** [142]

К раствору N-(4-метоксифенил)пиколинамида **16** (5.11 г, 22.4 ммоль) в толуоле (150 мл) небольшими порциями добавили реактив Лоуссона (36.24 г, 89.6 ммоль) и перемешивали при нагревании в течение 72 часов. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Из полученной смеси продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – бензол). Получено 4.23 г (78 %) соединения **17** в виде желтого кристаллического вещества. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 12.10 (с, 1H), 8.85 (д, J = 7.82 Гц, 1H), 8.55 (д, J = 4.89 Гц, 1H), 7.96 (д, J = 6.72 Гц, 2H), 7.89 (т, J = 7.70 Гц, 1H), 7.45 (т, J = 4.65 Гц, 1H), 6.98 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 3.85 (с, 3H).

6-метокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазол **18** [142]

Метод А: Смесь 2-амино-5-метокситиофенола **14** (0.76 г, 0.0049 моль), 2-пиридинкарбольдегида (0.47 мл, 0.0049 моль) и ледяной уксусной кислоты (0.5 мл) в этаноле (10 мл) кипятили при перемешивании в течение 12 часов. Растворитель удалили при пониженном давлении на роторном испарителе, смесь растворили в эфире и выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.24 г (20%) соединения **18** в виде бежевого порошка.

Метод Б: N-(4-метоксифенил)пиридин-2-карботиоамид **17** (2.00 г, 8.2 ммоль) растворили в 30% водном растворе NaOH (2.68 г, 67.0 ммоль), затем концентрацию щелочи снизили до 10% добавлением воды. К полученному раствору при перемешивании добавили по каплям 20% водный раствор $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (11.17 г, 34.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 часов. Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой. Остаток суспендировали в 0.15 М водном растворе ЭДТА и перемешивали в течение часа, после чего осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Получили соединение **18** массой 1.97 г (98%) в виде белого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.66 (д, J = 4.89 Гц, 1H), 8.25 (д, J = 7.83 Гц, 1H), 8.01 (д, J = 9.02 Гц, 1H), 7.97 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.38 (д, J = 2.93 Гц, 1H), 7.36 (дд, J₁ = 7.82 Гц, J₂ = 4.89 Гц, 1H), 7.10 (дд, J₁ = 8.92 Гц, J₂ = 2.52 Гц, 1H), 3.89 (с, 3H).

Взаимодействие 2-гетарилбензотиазолов и бензотиазолинов с гексагидратом перхлората меди(II) (общая методика).

Раствор 2-гетарилбензотиазола (2 экв) или бензотиазолина (2 экв) и гексагидрата перхлората меди(II) (1 экв.) в этаноле (10 мл) кипятили в течение 1 часа. Выпавший после охлаждения зеленый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

бис[2-(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)бензотиазол]меди(II) диперхлорат 19

В результате взаимодействия соединения **7** (0.11 г, 0.51 ммоль) и Cu(ClO₄)₂ · 6H₂O (0.096 г, 0.26 ммоль) получили 0.114 г (86%) соединения **19**. T_{пл.} > 250°C. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3380 (ш), 1575. Электронный спектр (ДМФА, λ_{max}/нм (10⁻³·ε, л·моль⁻¹·см⁻¹)): 317 (3170). Элементный анализ: C₂₂H₂₀Cl₂CuN₆O₉S₂, вычислено (%): C, 37.16; H, 2.84; N, 11.82, S, 9.02. Найдено (%): C, 37.01; H, 2.68; N, 11.60, S, 8.62.

бис[2-(5-бромопиридин-2-ил)бензотиазол]меди(II) диперхлорат 20

В результате взаимодействия соединения **11** (0.15 г, 0.52 ммоль) и Cu(ClO₄)₂ · 6H₂O (0.095 г, 0.26 ммоль) получили 0.08 г (51%) соединения **20**. T_{пл.} > 250°C. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3400 (ш), 1608. Электронный спектр (ДМФА, λ_{max}/нм (10⁻³·ε, л·моль⁻¹·см⁻¹)): 312 (3120). Элементный анализ: C₂₄H₁₆Br₂CuN₄S₂Cl₂O₉, вычислено (%): C, 33.41; H, 1.87; N, 6.49, S, 7.43. Найдено (%): C, 33.17; H, 1.72; N, 5.98, S, 7.27.

бис[2-(пиридин-2-ил)бензотиазол]меди(II) диперхлорат 21

В результате взаимодействия соединения **9** (0.15 г, 0.71 ммоль) и Cu(ClO₄)₂ · 6H₂O (0.13 г, 0.35 ммоль) получили 0.12 г (48%) соединения **21**. T_{пл.} > 250°C. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3390 (ш), 1610. Электронный спектр (ДМФА, λ_{max}/нм (10⁻³·ε, л·моль⁻¹·см⁻¹)): 307 (3070). Элементный анализ: C₂₄H₁₈CuN₄S₂Cl₂O₉, вычислено (%): C, 40.89; H, 2.57; N, 7.95, S, 9.10. Найдено (%): C, 40.67; H, 2.42; N, 7.68, S, 8.67.

бис[6-метокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол]меди(II) диперхлорат 22

В результате взаимодействия соединения **18** (0.15 г, 0.62 ммоль) и Cu(ClO₄)₂ · 6H₂O (0.223 г, 0.31 ммоль) получили 0.15 г (62%) соединения **22**. T_{пл.} > 250°C. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3400 (ш), 1608. Электронный спектр (ДМФА, λ_{max}/нм (10⁻³·ε, л·моль⁻¹·см⁻¹)): 314 (3140). Элементный анализ: C₂₆H₂₂Cl₂CuN₄S₂O₁₁, вычислено (%): C, 40.82; H, 2.90; N, 7.32, S, 8.38. Найдено (%): C, 40.57; H, 2.72; N, 7.18, S, 8.07.

бис{[(5-бромопиридин-2-ил)-метилен]амино}бензотиолятомедь(II) 23

В результате взаимодействия соединения **10** (0.15 г, 0.52 ммоль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.095 г, 0.26 г) получили 0.08 г (78%) соединения **23**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{CuN}_4\text{S}_2 \times \text{H}_2\text{O}$, вычислено (%): C, 43.29; H, 2.72; N, 8.41, S, 9.63. Найдено (%): C, 43.17; H, 2.72; N, 7.98, S, 9.67.

триис[2-(1Н-имиазол-2-ил)бензотиазол]медь(II) диперхлорат 24

В результате взаимодействия соединения **6** (15 мг, 0.075 ммоль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (13.8 мг, 0.037 ммоль) получили 11.2 мг (52%) соединения **24**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 296 (2960), 377 (3770), 392 (3920). Элементный анализ: $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{CuN}_9\text{O}_8\text{S}_3$, вычислено (%): C, 41.60; H, 2.44; N, 14.55; S, 11.10. Найдено (%): C, 41.19; H, 2.60; N, 14.41, S% 11.02.

триис[2-(1Н-имиазол-4-ил)бензотиазол]медь(II) диперхлорат 25

В результате взаимодействия соединения **8** (15 мг, 0.075 ммоль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (13.8 мг, 0.037 ммоль) получили 9.69 мг (45%) соединения **25**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 291 (2910), 370 (3700), 389 (3890). Элементный анализ: $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{CuN}_9\text{O}_8\text{S}_3$, вычислено (%): C, 41.60; H, 2.44; N, 14.55; S, 11.10. Найдено (%): C, 41.19; H, 2.60; N, 14.41, S% 11.02.

Взаимодействие 2-гетарилбензотиазолов с дигидратом хлорида меди(II) (общая методика).

Раствор 2-гетарилбензотиазола (1 экв) и дигидрата хлорида меди(II) (1 экв.) в этаноле (10 мл) кипятили в течение 1 часа. Выпавший после охлаждения зеленый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

(2-(5-бромопиридин-2-ил)бензотиазол)медь(II) дихлорид 26

В результате взаимодействия соединения **11** (0.15 г, 0.52 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.095 г, 0.26 г) получили 0.08 г (53%) соединения **26**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 334 (3340). Элементный анализ: $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{CuN}_4\text{S}_2 \times \text{H}_2\text{O}$, вычислено (%): C, 43.29; H, 2.72; N, 8.41, S, 9.63. Найдено (%): C, 43.17; H, 2.72; N, 7.98, S, 9.67.

(2-(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)бензотиазол)медь(II) дихлорид 27

В результате взаимодействия соединения **7** (0.15 г, 0.5 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.08 г, 0.465 ммоль) получили 0.164 г (68%) соединения **27**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3421 (H_2O), 1567 (C=C), 1469 и 1442 (C=N), 1400 (N-CH₃), 765 (C-S). Электронный спектр

(ДМФА, $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 338 (4500). Элементный анализ: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{SCuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, вычислено (%):C, 35.93; H, 3.01; N, 11.43; S, 8.72. Найдено (%):C, 35.93; H, 2.73; N, 10.81; S, 8.81.

(2-(пиридин-2-ил)бензотиазол)медь(II) дихлорид 28

Из 2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **9** (0.05 г, 0.00026 моль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.018 г, 0.0001 моль) получили 0.037 г (33%) соединения **28**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. ИК-спектр, см^{-1} : 3397 (H_2O), 1575 (C=N). Элементный анализ: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Cl}_2\text{Cu}$, вычислено C% 39.49, H% 3.04, S% 8.10; найдено C% 39.45, H% 2.81, S% 7.83.

(6-метокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол)медь(II) дихлорид 29

Из 6-метокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **18** (0.2 г, 0.83 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.141 г, 0.83 ммоль) получили 0.2 г (65%) соединения **29**. Кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного исследования, были получены путем медленной диффузии паров диэтилового эфира в раствор соединения **18** в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (1:1). $T_{\text{пл.}} = 279\text{--}280^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3340 (OH), 1459 (C=N), 622 (Cu-N=C). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 337 (3370). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OSCl}_2\text{Cu} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C% 39.55, H% 3.06, N% 7.10, S% 8.12. Найдено: C% 39.45, H% 2.81, N% 6.77, S% 7.83.

Ди- μ -хлор-бис[2-(1Н-имиазол-4-ил)бензотиазол]хлор-медь(II) 30

Из 2-(1Н-имиазол-4-ил)бензотиазола **8** (50 мг, 0.249 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (42.5 мг, 0.249 ммоль) получили 9.69 мг (74%) соединения **25**. $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. ИК-спектр, см^{-1} : 3397 (H_2O), 1575 (C=N). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 340 (1700). Элементный анализ: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{S}$, вычислено (%):C, 60.36; H, 4.33; N, 19.2; S, 14.65. Найдено (%):C, 60.31; H, 4.03; N, 18.72, S 14.57.

4.2.2. Получение координационных соединений трехкомпонентной реакцией

Взаимодействие альдегидов 1-5 с 2-амино-5-метокситиофенолом и гексагидратом перхлората меди(II) (общая методика).

Раствор альдегида **1-5** (2 экв.), 2-амино-5-метокситиофенола (2 экв.) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 экв.) в этаноле перемешивали при кипячении в течение 12 часов в атмосфере аргона и далее еще 1.5 часа в атмосфере кислорода. Образовавшийся после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе.

Бис[6-метокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол]медь(II) диперхлорат 22

В результате реакции 2-пиридинкарбальдегида (0.5 г, 0.0047 моль), 2-амино-5-метокситиофенола (0.72 г, 0.0047 моль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.87 г, 0.0024 моль) получили 0.68 г (62%) соединения **22** в виде зеленого порошка. ИК-спектр (КBr, cm^{-1}): 3313 (OH), 1656 (C=N), 1087 и 622 (ClO_4^-). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 314 (1570). Элементный анализ: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_{11}\text{S}_2 \cdot 2\text{EtOH}$, вычислено: C% 42.04, H% 4.00. Найдено: C% 41.82, H% 3.61.

Бис[6-метокси-2-(5-бромпиридин-2-ил)бензотиазол]медь(II) диперхлорат 31

В результате реакции 5-бром-2-пиридинкарбальдегида (0.48 г, 0.0026 моль), 2-амино-5-метокситиофенола (0.4 г, 0.0026 моль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.48 г, 0.0013 моль) в получили 0.74 г (62%) соединения **31** в виде светло-зеленого порошка. ИК-спектр (КBr, cm^{-1}): 3517 (OH), 1643 (C=N), 1093 и 622 (ClO_4^-). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 310 (1550). Элементный анализ: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_{11}\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, вычислено: C% 32.57, H% 2.52. Найдено C% 32.37, H% 2.18.

Бис[6-метокси-2-(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)-1,3-бензотиазол]медь(II) диперхлорат 32

В результате реакции 1-метилиимиазол-2-карбальдегида (0.29 г, 0.0026 моль), 2-амино-5-метокситиофенола (0.4 г, 0.0026 моль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.48 г, 0.0013 моль) получили 0.8 г (60%) соединения **32** в виде зеленого порошка. ИК-спектр (КBr, cm^{-1}): 3320 (OH), 1598 (C=N), 1087 и 622 (ClO_4^-). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 312 (1551). Элементный анализ: $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{CuN}_9\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, вычислено: C% 41.80, H% 3.61. Найдено: C% 41.80, H% 3.91.

Трис[6-метокси-2-(1Н-имиазол-2-ил)-1,3-бензотиазол]медь(II) диперхлорат 33

В результате реакции имидазол-2-карбальдегида (0.25 г, 0.0026 моль), 2-амино-5-метокситиофенола (0.4 г, 0.0026 моль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.48 г, 0.0013 моль) получили 0.63 г (51%) соединения **33** в виде зеленого порошка. ИК-спектр (КBr, cm^{-1}): 3328 (OH), 1602 (C=N), 1097 и 622 (ClO_4^-). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 294 (2940), 376 (3760), 390 (3900). Элементный анализ: $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{CuN}_9\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 2\text{EtOH}$, вычислено: C% 42.39, H% 3.75. Найдено: C% 42.34, H% 3.94.

Трис[6-метокси-2-(1Н-имиазол-4-ил)-1,3-бензотиазол]медь(II) диперхлорат 34

В результате реакции имидазол-4-карбальдегида (0.25 г, 0.0026 моль), 2-амино-5-метокситиофенола (0.4 г, 0.0026 моль) и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.48 г, 0.0013 моль) получили 0.44 г (44%) соединения **34** в виде зеленого порошка. ИК-спектр (КBr, cm^{-1}): 3316 (OH), 1644 (C=N), 1116 и 622 (ClO_4^-). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 314 (1570).

¹): 292 (2920), 375 (3750), 391 (3910). Элементный анализ: C₂₂H₁₈Cl₂CuN₆O₁₀S₂ · EtOH, вычислено: C% 37.39, H% 3.15; найдено C% 37.60, H% 3.54.

4.2.3 Пиридинбензотиазолы с гидрофильными заместителями и их координационные соединения

6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазол 35

К 6-метокси-2-(2-пиридин-2-ил)-бензотиазолу **18** (0,63 г, 2.76 ммоль) добавили 48% р-р HBr (11 мл) и кипятили в течение 24 ч. Далее реакционную смесь разбавляли водой, нейтрализовали до pH=7, выпавший серый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, после чего очищали перекристаллизацией из этанола. Получили 0,57 г (98 %) соединения **35** в виде белого порошка. Т_{пл.} = 131-132 °C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 9.96 (уш. с, 1H), 8.67 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 8.23 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.98 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 7.88 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.52 (уш. с, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.00 (д, J = 8.8 Гц, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 165.6, 156.7, 151.1, 150.2, 147.8, 138.1, 137.5, 125.9, 124.5, 120.3, 116.8, 107.3. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 3058 (OH), 1585 и 1509 (C=N). HRMS (ESI): вычислено для C₁₂H₈N₂OS (M+H⁺) 229.0430, найдено 229.0430.

Получениеmono- и дитозилзамещенных полиэтиленгликолов (общая методика)

К смеси полиэтиленгликоля (1 экв.) в CH₂Cl₂ (70 мл) добавили тозилхлорид (1 экв.). Смесь охладили до 0 °C и в атмосфере аргона по каплям добавили раствор KOH (8 экв.) в H₂O (50 мл) при перемешивании при температуре 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 3 часов до разделения слоев. Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл), сушили безводным сульфатом натрия, удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Продукты выделили методом колоночной хромотографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир : этилацетат - 3:1).

2-(2-гидроксиэтокси)этил-4-метил-бензилсульфонат 36a и бис(4-метилфенил)оксибис(этан-2,1-диил)биссульфат 36b [143]

В результате реакции диэтиленгликоля (2.85 мл, 0.03 моль), тозилхлорида (11.7 г, 0.03 моль) и KOH (13.44 г, 0.24 моль) получили 1.25 г (68%) 2-(2-гидроксиэтокси)этил-4-метил-бензилсульфоната **36a** в виде бесцветного масла и 0.67 г (24%) оксидиэтан-2,1-диил-бис-(4-метил-бензилсульфоната) **36b** в виде белого порошка.

2-(2-Гидроксиэтокси)этил-4-метил-бензилсульфонат **36a**. $R_f = 0.1$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.7 (д, $J = 8.20$ Гц, 2H), 7.3 (д, $J = 7.95$ Гц, 2H), 4.15 (т, $J = 4.53$ Гц, 2H), 3.6 (т, $J = 4.40$ Гц, 4H), 3.5 (т, $J = 4.15$ Гц, 2H), 2.4 (с, 3H).

Бис(4-метилфенил)оксибис(этан-2,1-диил)биссульфат **36b**. $R_f = 0.9$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.8 (д, $J = 7.95$ Гц, 2H), 7.4 (д, $J = 7.70$ Гц, 2H), 4.1 (т, $J = 4.77$ Гц, 2H), 3.6 (т, $J = 4.65$ Гц, 2H), 2.45 (с, 3H).

2-(2-гидроксиэтокси)этил 4-метил-бензилсульфонат **37a и оксидаэтан-2,1-диил-бис-(4-метил-бензилсульфонат) **37b** [143]**

В результате реакции триэтиленгликоля (3 г, 0.02 моль), тозилхлорида (3.82 г, 0.02 моль) и КОН (8.94 г, 0.16 моль) получили 1.64 г (54%) соединения **37a** и 2.2 г (11%) соединения **37b**.

2-(2-Гидроксиэтокси)этил 4-метил-бензилсульфонат **37a**. $R_f = 0.2$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.63 (д, $J = 8.61$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J = 8.21$ Гц, 2H), 4.05 (т, $J = 4.69$ Гц, 2H), 3.54 (т, $J = 4.69$ Гц, 4H), 3.43 (с, 4H), 3.40 (т, $J = 4.31$ Гц, 2H), 2.82 (ущ. с, 1H), 2.29 (с, 3H).

Оксидиэтан-2,1-диил-бис-(4-метил-бензилсульфонат) **37b**. $R_f = 0.9$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.77 (д, $J = 8.21$ Гц, 4H), 7.32 (д, $J = 7.82$ Гц, 4H), 4.12 (т, $J = 4.69$ Гц, 4H), 3.64 (т, $J = 4.70$ Гц, 4H), 3.51 (с, 4H), 2.43 (с, 6H).

2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил 4-метилбензолсульфонат **38 [143]**

В результате реакции монометилового эфира тетраэтиленгликоля (1.87 мл, 0.0096 моль), тозилхлорида (1.83 г, 0.0096 моль) и КОН (4.3 г, 0.0768 моль) получили 2.38 г (89%) соединения **38** в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.75 (д, $J = 8.31$ Гц, 2H), 7.30 (д, $J = 7.95$ Гц, 2H), 4.1 (т, $J = 4.90$ Гц, 2H), 3.63 (т, $J = 4.77$ Гц, 2H), 3.68 (т, $J = 3.18$ Гц, 6H), 3.53 (с, 4H), 3.49 (т, $J = 2.2$ Гц, 2H), 3.3 (с, 3H), 2.4 (с, 3H).

Синтез полиэтиленгликользамещенных бензотиазолов (общая методика)

К 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазолу (1 экв.), растворенному в 5 мл ДМФА, добавляли монотозилзамещенный полиэтиленгликоль (1 экв.) или дитозилзамещенный полиэтиленгликоль (0.5 экв.) и карбонат цезия (1 экв.). Смесь кипятили в течение 14 часов (контроль по ТСХ), после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, к смеси добавляли 20 мл воды, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3·30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе.

2-(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этанол **39**

В результате реакции 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **35** (0,319 г, 1.4 ммоль), 2-(2-гидроксиэтокси)этилтозилата **36a** (0,363 г, 1.4 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,456 г, 1.4 ммоль) получили 0,263 г (57%) соединения **39** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H), 8.33 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.84 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.37 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.15 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.25 (т, $J = 4.52$ Гц, 2H), 3.94 (т, $J = 5.01$ Гц, 2H), 3.77 – 3.82 (м, 2H), 3.72 (т, $J = 4.65$ Гц, 2H), 2.08 (уш. с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.1, 157.2, 151.4, 149.6, 149.0, 137.5, 137.0, 124.9, 124.2, 120.4, 116.4, 105.1, 72.6, 69.6, 68.0, 61.8. ИК-спектр (КBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1585 и 1515 (C=N), 1228 (ArOCH₂), 1134 и 827 (CH₂CH₂OCH₂CH₂), 1066 и 3376 (-OH). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 317.0954, найдено 317.0951. $T_{\text{пл.}} = 114\text{--}115$ °C.

2-(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этанол **40**

В результате реакции 2-(пиридин-2-ил)-6-гидроксибензотиазола **35** (234 мг, 1.026 ммоль), 2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этилтозилата **37a** (312 мг, 1.026 ммоль) и Cs_2CO_3 (401 мг, 1.231 ммоль) получили 306 мг (83%) соединения **40** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.67 (дд, $J_1 = 4.8$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, 1H), 8.32 (дд, $J_1 = 8.0$ Гц, $J_2 = 1.2$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.84 (тд, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.37 (м, 1H), 7.15 (дд, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, 1H), 4.24 (дд, $J_1 = 5.6$ Гц, $J_2 = 3.9$ Гц, 2H), 3.89 – 3.96 (м, 2H), 3.70 – 3.79 (м, 6H), 3.61 – 3.67 (м, 2H), 2.44 (уш. с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.0, 157.3, 151.5, 149.6, 149.0, 137.5, 137.0, 124.9, 124.2, 120.4, 116.5, 105.1, 72.5, 70.8, 70.4, 69.7, 68.0, 61.7. ИК-спектр (КBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3228 и 1072 (-OH), 1585 и 1515 (C=N), 1228 (ArOCH₂), 1135 и 1103 (CH₂CH₂OCH₂CH₂). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 361.1217, найдено 361.1217. $T_{\text{пл.}} = 103\text{--}104$ °C.

6-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **41**

В результате реакции 6-гидрокси 2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **35** (400 мг, 1.754 ммоль), 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил 4-метилбензолсульфоната **38** (698 мг, 1.929 ммоль) и Cs_2CO_3 (643 мг, 2.631 ммоль) получили 124 мг (32 %) соединения **41** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.65 (д, $J = 4.65$ Гц, 1H), 8.29 (д, $J = 7.95$ Гц, 1H), 7.95 (д, $J = 9.05$ Гц, 1H), 7.81 (тд, $J_1 = 7.70$ Гц, $J_2 = 1.47$ Гц, 1H), 7.40 (д, $J = 2.45$ Гц, 1H), 7.34 (т, $J = 5.01$ Гц, 1H), 7.13 (дд, $J_1 = 8.93$ Гц, $J_2 = 2.45$ Гц, 1H), 4.21 (т, $J = 4.89$ Гц, 2H), 3.90 (т, $J = 4.65$ Гц, 2H), 3.72-3.77 (м, 2H), 3.61-3.72 (м, 8H), 3.50-3.56 (м, 2H), 3.34 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.9, 155.2, 151.5, 149.6, 148.9,

137.5, 136.9, 124.9, 124.1, 120.4, 116.5, 105.1, 71.9, 70.9, 70.6 (2C), 70.6, 70.5, 69.7, 68.1, 59.0. HRMS (ESI): вычислено для $C_{21}H_{26}N_2O_5S$ ($M+H^+$) 419.5220, найдено 419.1634.

1,2-бис(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этана 42

В отличие от общей методики, в данном случае продукт **42** выпадал в осадок при добавлении к реакционной смеси воды, после чего его отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. В результате реакции 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **35** (400 мг, 1.754 ммоль), (этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(4-метилбензолсульфоната) **37b** (402 мг, 0.877 ммоль) и Cs_2CO_3 (572 мг, 1.754 ммоль) получили 159 мг (32 %) соединения **42** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 8.68 (д, J = 4.8 Гц, 2H), 8.24 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.99 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.94 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.70 (с, 2H), 7.54 (т, J = 6.5 Гц, 2H), 7.13 (д, J = 9.1 Гц, 2H), 4.18 (т, J = 5.1 Гц, 4H), 3.80 (т, J = 4.2 Гц, 4H), 3.65 (м, 4H). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1554 и 1513 (C=N), 1268 и 1213 (ArOCH₂), 1137 (CH₂CH₂OCH₂CH₂). HRMS (ESI): вычислено для $C_{30}H_{26}N_4O_4S_2$ ($M+H^+$) 571.1468, найдено 571.1468. $T_{пл.}$ = 199-200 °C.

Этил 2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)ацетат 43

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **35** (270 мг, 1.184 ммоль), K_2CO_3 (245 мг, 1.776 ммоль) и этилового эфира бромуксусной кислоты (297 мг, 1.776 ммоль, 197 мл) суспендиовали в 5 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при нагревании в течение 6 часов. По окончанию реакции растворитель удалили при пониженном давлении, в реакционную смесь добавили воду, продукт экстрагировали этилацетатом (3·20 мл), промыли 10% раствором KOH (3·10 мл) и H₂O (3·30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , далее растворитель удалили при пониженном давлении. В результате получили 372 мг (73%) соединения **43** в виде белого порошка. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.68 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 8.32 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.99 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.84 (тд, J_1 = 7.7 Гц, J_2 = 1.7 Гц, 1H), 7.33 – 7.44 (м, 2H), 7.17 (дд, J_1 = 9.0 Гц, J_2 = 2.6 Гц, 1H), 4.72 (с, 2H), 4.31 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 1.32 (т, J = 7.1 Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 168.6, 167.6, 156.3, 151.4, 149.6, 149.5, 137.5, 136.9, 125.0, 124.3, 120.5, 116.2, 105.7, 66.0, 61.5, 14.2. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1726 (C=O), 1222 (CO-O). Элементный анализ: $C_{16}H_{14}N_2SO_3$, вычислено: C% 61.13, H% 4.49, N% 8.91, S% 10.20, найдено: C% 60.96, H% 4.19, N% 8.59, S% 9.89.

[6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол]медь(II) дихлорид 44

6-Гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **35** (0.05 г, 0.2193 ммоль) растворили в этаноле (10 мл), добавили к $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.0375 г, 0.2193 ммоль) и перемешивали при

нагревании в течение 1.5 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали и сушили в вакууме. Получили 0.032 г (41%) соединения **44** в виде зеленого порошка. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3399 и 3149 (OH), 1560 (C=C), 1423 (C=N), 777 (C-S). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3}\cdot\epsilon$, $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$)): 337 (1685). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{CuN}_2\text{OS}$ (%): C, 39.74; H, 2.22; N, 7.72; S, 8.84. Найдено (%): C, 39.31; H, 2.03; N, 7.38; S, 8.46.

Бис[6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол]медь(II) диперхлорат 45

6-Гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **35** (0.05 г, 0.2193 ммоль) растворили в этаноле (10 мл), добавили к $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.041 г, 0.11 ммоль) и перемешивали при нагревании в течение 1.5 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали и сушили в вакууме. Получили 0.032 г (56%) соединения **45** в виде зеленого порошка. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3399 и 3149 (OH), 1560 (C=C), 1423 (C=N), 777 (C-S). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3}\cdot\epsilon$, $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$)): 317 (1585). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{CuN}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$ (%): C, 39.74; H, 2.22; N, 7.72; S, 8.84. Найдено (%): C, 39.31; H, 2.03; N, 7.38; S, 8.46.

[Этил-2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)ацетат]медь(II) дихлорид 46

Этил-2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)ацетат **43** (0.05 г, 0.16 ммоль) растворили в этаноле (10 мл), добавили к $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.0274 г, 0.16 ммоль) и перемешивали при нагревании в течение 1.5 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали и сушили в вакууме. Получили 0.0817 г (36%) соединения **46** в виде зеленого порошка. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3000 (H_2O), 1758 (C=O) и 1195 (COOCH₂CH₃). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3}\cdot\epsilon$, $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$)): 333 (8730). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCuCl}_2$ (%): C, 41.17; H, 3.45; N, 6.00; S, 6.87. Найдено (%): C, 41.03; H, 3.29; N, 6.06; S, 7.28.

Бис[этил-2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)ацетат]медь(II) диперхлорат 47

Этил-2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)ацетат **43** (0.05 г, 0.16 ммоль) растворили в этаноле (10 мл), добавили к $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.021 г, 0.08 ммоль) и перемешивали при нагревании в течение 1.5 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали и сушили в вакууме. Получили 0.134 г (69%) соединения **47** в виде зеленого порошка. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3000 (H_2O), 1758 (C=O) и 1195 (COOCH₂CH₃). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3}\cdot\epsilon$, $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$)): 313 (8200). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2\text{CuCl}_2$ (%): C, 41.17; H, 3.45; N, 6.00; S, 6.87. Найдено (%): C, 41.03; H, 3.29; N, 6.06; S, 7.28.

[2-(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этанол]медь(II)дихлорид 48

В 8 мл этанола растворяли 2-(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этанол **39** (0.05 г, 0.16 ммоль), после чего добавляли $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.0274 г, 0.16 ммоль) и кипятили смесь в течение 12 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, сушили в вакууме. Получили 0.0193 г (26 %) соединения **48** в виде темно-зеленого порошка. $T_{\text{пл.}} = 207\text{--}208$ $^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3396 (OH), 1494 (C=N), 586 (Cu-C=N). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 337 (1685). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}_2\text{Cu}$ (%): C 41.79, H 3.73, N 6.09, S 6.97. Найдено (%): C 41.74, H 3.83, N 6.27, S 7.38.

Бис[2-(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этанол]медь(II)диперхлорат 49

В 10 мл этанола растворяли 2-(2-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)этокси)этанол **39** (0.05 г, 0.00016 моль), после чего добавляли $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.0293 г, 0.00008 моль) и кипятили смесь в течение 12 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, сушили в вакууме водоструйного насоса. Получили 0.0402 г (25 %) соединения **49** в виде зеленого порошка. $T_{\text{пл.}} = 238\text{--}239$ $^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3461 (OH), 3332 (OH), 1459 (C=N), 1101 (ClO_4^-), 622 (Cu-C=N). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 316 (8200). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2\text{CuCl}_2$ (%): C 37.63, H 4.54, N 5.49. Найдено (%): C 37.03, H 4.04, N 5.53.

4.3. Синтез дитопных лигандов, содержащих фрагменты 2-пиридилибензотиазола и 5-пиридилиметилен-2-тиоимидазолона и их координационных соединений

Изотиоцианатэтилацетат 50 [119]

К раствору гидрохлорида этилового эфира глицина (27 г, 0.193 моль) в смеси H_2O (80 мл) и CH_2Cl_2 (80 мл) при перемешивании одновременно добавляли растворы NaHCO_3 (50.4 г, 0.6 моль) в воде (200 мл) и CSCl_2 (23 г, 0.193 моль) в CH_2Cl_2 (80 мл). Реакционную смесь перемешивали 3 часа. Органическую фазу отделяли и промывали водой (3·30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное темно-оранжевое масло перегнали при пониженном давлении ($T_{\text{кип.}} = 76^{\circ}\text{C}/5$ мм.рт.ст. [119]). Получили 13 г (78 %) соединения **50** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.25 (кв, $J_1 = 7.16$ Гц, 2H), 4.20 (с, 2H), 1.29 (т, $J = 7.09$ Гц, 3H).

(Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 51 [144]

К раствору изотиоцианатэтилацетата **50** (7 г, 29.4 ммоль) в 2% растворе KOH (15 мл) добавили 2-пиридинкарбальдегид (3.15 г, 29.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем по каплям добавляли 10%-ный раствор HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении. Получили 6.15 г (89%) соединения **51** в виде порошка желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.08 (ущ. с., 1H), 8.74 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 7.88 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.46-7.55 (м, 4H), 7.35-7.42 (м, 3H), 6.61 (с, 1H).

Общая методика получения азидаалкиламинов 52, 53

К раствору гидрогалогенида галогеналкиламина (1 экв.) в дистиллированной воде (20 мл) при перемешивании добавили азид натрия (1экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C 20 часов, после охлаждения к реакционной смеси добавляли гидроксид натрия (2 экв.) и экстрагировали продукт из водной фазы диэтиловым эфиром (3·30 мл). Органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия, после чего отгоняли растворитель в вакууме.

2-азидоэтиламина 52 [119]

Из гидрохлорида хлорэтиламина (2 г, 17.2 ммоль), азida натрия (1.12 г, 17.2 ммоль) и гидроксида натрия (2 г, 34 ммоль) получили 1.41 г (95%) соединения **52** в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.73 (т, $J = 4.88$ Гц, 2H), 1.58 (т, $J = 4.95$ Гц, 2H), 1.29 (с, 2H).

3-азидопропиламин 53 [119]

Из гидробромида бромпропиламина (1 г, 45.7 ммоль), азida натрия (0.30 г, 45.7 ммоль) и гидроксида натрия (1 г, 91,4 ммоль) получили 0.43 г (94%) соединения **53** в виде светло-зеленой жидкости. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.63 (т, $J = 7.68$ Гц, 2H), 1.58 (т, $J = 7.77$ Гц, 2H), 1.28 (с, 2H), 1.10 (с, 2H).

Общая методика получения тиомочевин 54, 55

К раствору азидаалкиламина (1 экв.) в диэтиловом эфире при интенсивном перемешивании по каплям добавляли изотиоцианатэтилацетат (1 экв.). Смесь перемешивали 10 часов, затем упаривали эфир при пониженном давлении.

Этил((2-азидоэтил)карбомотиол)глицинат 54 [71]

Из азидоэтиламина **52** (0.68 г, 7.88 моль), изотиоцианатэтилацетата (1.14 г, 7.88 ммоль) получили 1.54 г (85 %) соединения **54** в виде масла желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ, м.д.): 7.90 (с, 1H), 6.65 (с, 1H), 4.41 (с, 2H), 4.18 (кв, $J = 5.93$ Гц, 2H), 3.50 (т, $J = 4.40$ Гц, 2H), 1.60 (т, $J = 4.43$ Гц, 2H), 1.24 (т, $J = 5.94$ Гц, 3H).

Этил((3-азидопропил)карбомотиол)глицинат **55 [71]**

Из 3-азидопропиламина **53** (0.70 г, 6.87 моль) и изотиоцианатэтилацетата (1 г, 6.87 ммоль) получили 1.53 г (67 %) соединения **55** в виде масла желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ, м.д.): 8.11 (с, 1H), 6.67 (с, 1H), 4.35 (с, 2H), 4.18 (кв, $J = 5.93$ Гц, 2H), 3.73 (т, $J = 5.02$ Гц, 2H), 2.22 (т, $J = 4.97$ Гц, 2H), 1.30 (т, $J = 7.72$ Гц, 2H), 1.24 (т, $J = 5.95$ Гц, 3H).

Общая методика получения тиогидантоинов **56, **57****

К азидотиомочевинам **54**, **55** (1 экв.) в этиловом спирте (75 мл) добавляли гидроксид калия (1 экв.), затем по каплям прибавляли 2-пиридинкарбальдегид (1 экв.) и перемешивали 5 часов. Затем раствор подкисляли до pH 7 разбавленной соляной кислотой, осадок отфильтровывали, промывали водой, и сушили на воздухе.

3-азидоэтил-5-((Z)-2-пиридинилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она **56 [71]**

Из этил((2-азидоэтил)карбомотиол)глицинаты **54** (1.54 г, 6.66 ммоль), гидроксида калия (0.37 г, 6.66 ммоль) и 2-пиридинкарбальдегида (0.63 мл, 6.66 ммоль) получили 0.89 г (49%) соединения **56** в виде желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 12.47 (уш. с., 1H), 8.76 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H), 7.83 (тд, $J_1 = 7.8$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.48 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.53 (с, 1H), 4.15 (т, $J = 6.14$ Гц, 2H), 3.67 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H).

3-азидопропил-5-((Z)-2-пиридинилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она **57 [71]**

Из этил((3-азидопропил)карбомотиол)глицинаты **55** (1.53 г, 6.24 ммоль), гидроксида калия (0.35 г, 6.24 ммоль) и 2-пиридинкарбальдегида (0.29 мл, 6.24 ммоль) получили 0.75 г (43%) соединения **57** в виде желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 11.79 (уш. с., 1H), 8.70 (д, $J = 5.03$ Гц, 1H), 7.83 (тд, $J_1 = 7.8$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.34 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H), 6.54 (с, 1H), 4.04 (т, $J = 6.94$ Гц, 2H), 3.41 (т, $J = 6.65$ Гц, 2H).

5-(Z)-3-(2-азидоэтил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имида́зол-4-она 58 [71]

К 3-(2-азидоэтил)-5-((Z)-2-пиридилилметилиден)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имида́зол-4-ону **56** (200 мг, 0.73 ммоль) добавляли раствор EtOH : H₂O в соотношении 1:1. Затем к полученной суспензии в присутствии твердого KOH (47 мг, 0.83 ммоль), добавляли по каплям при перемешивании метилиодид (227 мг, 1.6 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Далее смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, сушати на воздухе и промывали последовательно водным раствором щелочи, водой, холодным этиловым спиртом и диэтиловым эфиром. Продукт получили в виде светло-желтого порошка после очистки методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂ : MeOH (20:1)). Выход 267 мг (61%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 9.05 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 8.91 (д, J = 5.7 Гц, 1H), 8.31 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 7.71 (т, J = 6.72 Гц, 1H), 7.40 (с, 1H), 3.82 (т, J = 5.8 Гц, 2H), 3.60 (т, J = 5.6 Гц, 2H), 2.88 (с, 3H).

5-(Z)-3-(2-азидопропил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилиден)-1Н-имида́зол-4-она 59 [71]

К 3-азидопропил-5-((Z)-2-пиридилилметилен)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имида́зол-4-ону **57** (200 мг, 0.69 ммоль) добавляли смесь EtOH : H₂O в соотношении 1:1 (10 мл). К полученной суспензии добавляли KOH (47 мг, 0.83 ммоль) и далее по каплям при перемешивании метилиодид (227 мг, 1.6 54 ммоль), после чего перемешивали в течение 10 минут. Далее смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, сушати на воздухе и промывали последовательно водным раствором щелочи, водой, холодным этиловым спиртом и диэтиловым эфиром. Продукт получили в виде светло-желтого порошка после очистки методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CH₂Cl₂ : MeOH (20:1)). Выход 126 мг (55%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.87 (д, J=8.1 Гц, 1H), 8.79 (д, J = 4.7 Гц, 1H), 7.98 (т, J= 7.8 Гц, 1H), 7.42 (т, J = 6.4 Гц, 1H), 7.21 (с, 1H), 3.72 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.40 (т, J= 6.5, Гц, 2H), 2.43 (с, 3H), 1.95 (т, J = 6.8 Гц, 2H).

Алкилирование терминальными дибромалканами

Общая методика: к раствору 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола (1 экв.) **35** в ацетонитриле (10 мл) добавляли K₂CO₃, к полученной суспензии затем добавляли соответствующий дигалогеналкан (2 экв.). Смесь перемешивали при кипячении в течение 34 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент: CHCl₃:CH₃OH - (20:1)). По окончании реакции растворитель удаляли из реакционной смеси при

пониженном давлении. В образовавшуюся смесь добавляли воду и продукт экстрагировали из водной фазы этилацетатом (3·50 мл). Органическую фракцию промывали раствором NaOH, сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Для удаления непрореагировавшего галогеналкана проводили перекристаллизацию полученного твердого остатка из метанола. К полученному в результате перекристаллизации осадку, состоящему из смеси продуктовmono- и бис-замещения, добавляли диэтиловый эфир и отфильтровывали выпавший осадок, представляющий собой чистый продукт бис-замещения в виде бежевого порошка. Полученный фильтрат упаривали на роторном испарителе, получая соответствующий продукт монозамещения в виде бежевого порошка.

6-(4-бромобутокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазол 60a и 1,4-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)бутан 60b

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола (150 мг, 0.66 ммоль) **35**, K₂CO₃ (91 мг, 0.66 ммоль) и 1,4-дибромбутана (160 мкл, 1.32 ммоль) получили 134 мг (56%) соединения **60a** и 57 мг (17%) соединения **60b**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) соединения **60a**: 8.67 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 8.34 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.97 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.83 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 7.37 (м, 2H), 7.1 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 4.1 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 3.53 (м, 2H), 2.12 (м, 2H), 2.01 (м, 2H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) соединения **60a**: 166.2, 156.9, 150.9, 149.0, 148.2, 137.1, 136.6, 124.5, 123.6, 120.0, 115.9, 104.3, 66.9, 33.1, 29.0, 27.4. HRMS (ESI) соединения **60a**: вычислено для C₁₆H₁₆N₂OS (M+H⁺) 365.0146; найдено 365.0152. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) соединения **60b**: 8.66 (д, J = 4.9 Гц, 2H), 8.34 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.97 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.83 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.37 (м, 4H), 7.1 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 4.19 (т, J = 5.9 Гц, 4H), 2.06 (м, 4H). HRMS (ESI) соединения **60b**: вычислено для C₂₈H₂₂N₄O₂S₂K⁺ (M+K⁺) 549.0819, найдено m/z 549.0817.

6-(6-бромогексокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазол 61a и 1,6-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)гексан 61b

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола (150 мг, 0.66 ммоль) **35**, K₂CO₃ (91 мг, 0.66 ммоль) и 1,6-дибромгексана (203 мкл, 1.32 ммоль) получили 129 мг (50%) соединения **61a** и 43 мг (12%) соединения **61b**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) соединения **61a**: 8.67 (дд, J₁ = 4.8 Гц, J₂ = 0.6 Гц, 1H), 8.32 (дт, J₁ = 8.1 Гц, J₂ = 1.0 Гц, 1H), 7.96 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.84 (тд, J₁ = 7.7 Гц, J₂ = 1.7 Гц, 1H), 7.39 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.36 (дд, J₁ = 7.5 Гц, J₂ = 4.9 Гц, J₃ = 1.1 Гц, 1H), 7.1 (дд, J₁ = 9.1 Гц, J₂ = 2.5 Гц, 1H), 4.06 (т, J = 9.1 Гц, 2H), 3.44 (т, J = 9.05 Гц, 2H), 1.92 (м, 2H), 1.86 (м, 2H), 1.54 (м, 4H). Спектр ЯМР

^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **61a**: 166.2, 157.3, 151.0, 149.1, 148.2, 137.1, 136.7, 124.5, 123.7, 120.1, 116.1, 104.4, 67.9, 33.4, 32.3, 28.7, 27.5, 24.9. HRMS (ESI) соединения **61a**: вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{OS}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 391.0480, 393.0459, найдено 391.0478, 393.0447. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **61b**: 8.68 (д, $J = 4.7$ Гц, 2H), 8.38 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.99 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.91 (тд, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 2H), 7.39 (д, $J = 2.4$ Гц, 2H), 7.12 (д, $J = 2.4$ Гц, 2H), 7.10 (д, $J = 2.6$ Гц, 2H), 4.29 (т, $J = 6.2$ Гц, 4H), 2.87 (м, 4H), 1.94 (м, 4H). HRMS (ESI) соединения **61b**: вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 539.1575, найдено 539.1571.

6-(8-бромооктокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазол **62a и 1,8-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)октан **62b****

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола (150 мг, 0.66 ммоль) **35**, K_2CO_3 (91 мг, 0.66 ммоль) и 1,8-дибромоктана (243 мкл, 1.32 ммоль) получили 133 мг (48 %) соединения **62a** и 41 мг (11%) соединения **62b**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **62a**: 8.68 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H), 8.32 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.84 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.4 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.37 (дд, $J_1 = 7.34$ Гц, $J_2 = 5.38$ Гц, 1H), 7.11 (дд, $J_1 = 8.8$ Гц, $J_2 = 2.9$ Гц, 1H), 4.05 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.43 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.86 (м, 4H), 1.46 (м, 8H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **62a**: 166.3, 157.3, 151.2, 149.2, 148.3, 137.2, 136.6, 124.4, 123.7, 119.9, 116.0, 104.3, 68.1, 33.7, 32.4, 28.8, 28.3, 27.7, 25.6. HRMS (ESI) соединения **62a**: вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{OS}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 419.0793, 421.0772, найдено 419.0770, 421.0749. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **62b**: 8.69 (д, $J = 4.5$, 2H), 8.32 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 7.93 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.86 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.54 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.35 (м, 2H), 7.11 (д, $J = 2.5$ Гц, 2H), 4.14 (т, $J = 4.1$ Гц, 4H), 1.83 (м, 4H), 1.34 (м, 8H). HRMS (ESI) соединения **62b**: вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 567.1888, найдено 567.1878.

6-(11-бромоундекилокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазол **63a и 1,11-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)ундекан **63b****

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола (150 мг, 0.66 ммоль) **35**, K_2CO_3 (91 мг, 0.66 ммоль) и 1,11-дибромундекана (311 мкл, 1.32 ммоль) получили 128 мг (42 %) соединения **63a** и 48 мг (12%) соединения **63b**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **63a**: 8.67 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.32 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.84 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.4 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.37 (дд, $J_1 = 7.8$ Гц, $J_2 = 4.9$ Гц, 1H), 7.11 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.05 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.41 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.85 (м, 4H), 1.44 (м, 14H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **63a**: 166.2, 157.3, 151.2, 149.2, 148.3, 137.2, 136.5, 124.4, 123.7, 120.0, 116.1, 104.4, 68.2, 33.7, 32.4, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8,

28.4, 27.8, 25.6. HRMS (ESI) соединения **63a**: вычислено для $C_{23}H_{30}BrN_2OS^+$ ($M+H^+$) 461.1262, найдено 461.1243, 463.1235. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) соединения **63b**: 8.72 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 8.17 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.08 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.91 (т, J = 9.1 Гц, 2H), 7.57 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.41 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.19 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 4.29 (т, J = 6.2 Гц, 4H), 2.07-2.17 (м, 4H), 1.88-1.98 (м, 8H), 1.38-1.45 (м, 6H). HRMS (ESI) соединения **63b**: вычислено для $C_{35}H_{37}N_4O_2S_2^+$ ($M+H^+$) 609.2358, найдено 609.2354. Проверила, все верно

Синтез лигандов 64-67, содержащих бензотиазольные и тиогидантоиновые фрагменты, связанных полиметиленовыми линкерами (общая методика)

К (Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидазолидин-4-ону **51** в ДМФА добавляли эквивалентное количество K_2CO_3 . К полученной смеси добавляли соответствующие бромалкокси-2(пиридин-2-ил)бензотиазолы **60a**, **61a**, **62a** и **63a**. Смесь перемешивали при нагревании в течение 37-40 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент: $CHCl_3:CH_3OH$ (50:1)). По окончании реакции реакционную смесь выливали в воду и продукт экстрагировали хлороформом (3·100 мл). Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе.

(Z)-3-фенил-2-((4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)бутил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидазолидин-4-он 64

Из (Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидазолидин-4-она **51** (39 мг, 0.14 ммоль), K_2CO_3 (21 мг, 0.14 ммоль) и 6-(4-бромобутокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазола **60a** (51 мг, 0.14 ммоль) получили 32 мг (40%) соединения **64** в виде светло-желтого порошка. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 8.86 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 8.71 (дд, J_1 = 4.9 Гц, J_2 = 1.8 Гц, 2H), 8.31 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 8.08 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.91 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 7.74 (т, J = 8.0 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 4.6 Гц, 1H) 7.40 - 7.51 (м, 3H), 7.23 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.18 (т, J = 5.0 Гц, 1H) 7.09 (с, 1H) 7.04 (дд, J_1 = 8.9 Гц, J_2 = 2.6 Гц, 1H) 4.11 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 2.97 (м, 2H), 2.20-2.32 (м, 2H), 1.70-1.82 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 206.6, 168.1, 167.5, 166.3, 153.2, 153.1, 150.6, 150.0, 149.9, 148.2, 140.1, 137.8, 137.1, 136.6, 132.2, 129.5, 129.5, 127.9, 126.3, 125.7, 123.9, 123.6, 121.9, 119.9, 116.6, 105.5, 67.7, 30.7, 30.3, 27.7, 25.5. HRMS (ESI) соединения **64**: вычислено для $C_{31}H_{26}N_5O_2S_2^+$ ($M+H^+$) 564.1522, найдено 564.1522.

(Z)-3-фенил-2-((6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он 65

Из (Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидаэолидин-4-она **51** (56 мг, 0.20 ммоль), K_2CO_3 (28 мг, 0.20 ммоль) и 6-(6-бромогексокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **61a** (78 мг, 0.20 ммоль) получили 35 мг (43%) соединения **65** в виде светло-желтого порошка. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 8.85 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.70 (дд, $J_1 = 4.9$ Гц, $J_2 = 1.7$ Гц, 2H), 8.29 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.10 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.93 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.72 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.57 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H) 7.42 - 7.55 (м, 3H), 7.20 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.20 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.09 (с, 1H), 7.04 (дд, $J_1 = 8.8$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, 1H) 4.09 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 2.95 (м, 2H), 1.93-2.30 (м, 4H), 1.67-1.75 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 206.5, 168.1, 167.6, 165.9, 153.1, 152.8, 150.5, 150.0, 149.2, 145.6, 141.5, 134.8, 137.6, 136.5, 132.3, 129.4, 129.4, 127.9, 126.2, 125.3, 123.5, 123.0, 121.3, 120.0, 116.9, 105.5, 67.7, 30.8, 30.3, 28.9, 28.5, 28.2, 27.8, 27.6, 27.0. HRMS (ESI) соединения **65**: вычислено для $C_{33}H_{30}N_5O_2S_2^+ (M+H^+)$ 592.1835, найдено 592.1834.

(Z)-3-фенил-2-((8-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)октил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он 66

Из (Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидаэолидин-4-она **51** (50 мг, 0.18 ммоль), K_2CO_3 (25 мг, 0.18 ммоль) и 6-(8-бromoоктокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазола **62a** (75 мг, 0.18 ммоль) получили 41 мг (38%) соединения **66** в виде светло-желтого порошка. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 8.79 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.63 (дд, $J_1 = 5.0$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 2H), 8.32 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.04 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.93 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.65 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.55 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H) 7.42 - 7.49 (м, 3H), 7.22 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.19 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H) 7.06 (с, 1H) 7.00 (дд, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.6$ Гц, 1H) 4.04 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.89 (м, $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.64-2.68 (м, 2H), 1.57-1.68 (м, 4H), 1.25-1.44 (м, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 170.1, 167.2, 159.9, 156.1, 155.2, 150.3, 150.1, 149.2, 139.9, 137.9, 137.1, 136.0, 135.7, 135.7, 129.0 (2C), 127.5, 127.2, 126.8, 125.8, 123.3, 122.9, 122.8, 118.9, 116.4, 35.5, 32.0, 31.5, 29.5, 29.4, 28.9, 28.8, 28.6. HRMS (ESI) соединения **66**: вычислено для $C_{35}H_{34}N_5O_2S_2^+ (M+H^+)$ 620.2148, найдено 620.2148.

(Z)-3-фенил-2-((11-((2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил)окси)ундекил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он 67

Из (Z)-3-фенил-5-(пиридин-2-илметилен)-2-тиоксоимидаэолидин-4-она **51** (50 мг, 0.18 ммоль), K_2CO_3 (25 мг, 0.18 ммоль) и 6-(11-бromoундекаокси)-2(пиридин-2-

ил)бензотиазола **63a** (83 мг, 0.18 ммоль) получили 41 мг (35%) соединения **67** в виде светло-желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.86 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 8.71 (дд, J_1 = 4.9 Гц, J_2 = 1.8 Гц, 2H), 8.31 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 8.08 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.91 (т, J = 8.05 Гц, 1H), 7.74 (т, J = 8.0 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.55 (д, J = 4.6 Гц, 1H) 7.40-7.51 (м, 3H), 7.23 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.18 (т, J = 5.0 Гц, 1H) 7.09 (с, 1H) 7.04 (дд, J_1 = 8.9 Гц, J_2 = 2.6 Гц, 1H) 4.11 (т, J = 6.24 Гц, 2H), 2.97 (м, 2H), 2.34-2.40 (м, 4H), 2.01-2.17 (м, 10H), 1.75-1.82 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 171.0, 167.2, 159.9, 155.2, 153.4, 152.2, 150.2, 150.1, 149.1, 139.9, 137.9, 136.1, 135.7, 132.2, 129.0 (2C), 127.2, 127.2, 126.8, 125.8, 124.9, 123.3, 122.9, 122.8, 116.4, 112.7, 102.6, 68.8, 30.3, 30.2, 30.1, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 28.2, 25.7. HRMS (ESI) соединения **67**: вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 662.2618, найдено 662.2617.

Алкилирование 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **35** терминальными бром-хлоралканами (общая методика)

К раствору 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола (1 экв.) **35** в ацетонитриле (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 и далее соответствующий дигалогеналкан (1 экв.). Смесь перемешивали при капячении в течение 30-35 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (20:1)). По окончании реакции растворитель удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении, добавляли воду и продукт экстрагировали из воды этилацетатом (3·50 мл). Органическую фракцию промывали раствором NaOH , сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе. Для удаления непрореагировавшего галогеналкана перекристаллизовывали полученный твердый остаток из метанола.

6-(3-хлоропропокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **68**

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола (137 мг, 0.6 ммоль) **35**, Cs_2CO_3 (196 мг, 0.6 ммоль) и 1-бром-3-хлорпропана (47.5 мкл, 0.6 ммоль) получили 102 мг (56%) соединения **68** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, J = 4.7 Гц, 1H), 8.33 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.97 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.83 (дт, J_1 = 6.1 Гц, J_2 = 1.7 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.36-7.40 (м, 1H), 7.12 (дд, J_1 = 8.9 Гц, J_2 = 2.5 Гц, 1H), 4.22 (т, J = 5.8 Гц, 2H), 3.80 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 2.30 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.6, 156.8, 151.1, 149.2, 148.6, 137.2, 136.6, 124.5, 123.8, 120.0, 115.9, 104.6, 64.4, 41.0, 31.8. HRMS (ESI) соединения **68**: вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{OS}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 305.0505, найдено 305.0504. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1557, 1449, 1211 (C=N).

6-(4-хлоробутокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол 69

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола (150 мг, 0.66 ммоль) **35**, Cs_2CO_3 (215 мг, 0.66 ммоль) и 1-бром-4-хлорбутана (76 мкл, 0.66 ммоль) получили 113.0 мг (54 %) соединения **69** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.33 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.85 (дт, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.7$ Гц, 1H), 7.40 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.37 (м, 1H), 7.10 (дд, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, 1H), 4.10 (т, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.6 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.02 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.4, 157.0, 151.1, 149.2, 148.4, 137.2, 136.6, 124.5, 124.7, 120.0, 115.9, 104.4, 67.2, 44.3, 29.3, 26.2. HRMS (ESI) соединения **69**: вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{OS}^+ (\text{M}+\text{H}^+)$ 319.8290, найдено 319.8284. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1556, 1449, 1269 (C=N).

6-(6-хлорогексокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол 70

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола (295 мг, 1.29 ммоль) **35**, Cs_2CO_3 (421.8 мг, 1.29 ммоль) и 1-бром-6-хлоргексана (193 мкл, 1.29 ммоль) получили 259 мг (58 %) соединения **70** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.69 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 8.42 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.01 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.88 (дт, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.5$ Гц, 1H), 7.37-7.41 (м, 2H), 7.13 (дд, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, 1H), 4.06 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.56 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.85 (м, 8H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.2, 157.3, 150.9, 149.1, 148.1, 137.7, 124.5, 123.6, 120.1, 116.1, 104.3, 67.9, 44.6, 32.1, 28.7, 26.2, 25.0. HRMS (ESI) соединения **70**: вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{OS}^+ (\text{M}+\text{H}^+)$ 347.8822, найдено 347.8817. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1554, 1460, 1260 (C=N).

Синтез азид-содержащих 6-алкокоси-2-(пиридин-2-ил)бензотизолов 71-73 (общая методика)

К раствору соответствующего 6-(3-хлоралкилокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазола **68-70** в 10 мл ДМФА добавляли твердый азид натрия. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 20 часов. По окончании реакции удаляли растворитель при пониженном давлении. Добавляли к полученному твердому остатку воду, продукт экстрагировали из водной фазы хлороформом (3·75 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердый порошкообразный остаток бежевого цвета представлял собой соединения **71-73**.

6-(3-азидопропокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизол 71

Из 6-(3-хлоропропокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазола **68** (100 мг, 0.33 ммоль) и азода натрия (21 мг, 0.33 ммоль) получили 79 мг (77 %) соединения **71** в виде бежевого

порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.97 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.84 (тд, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.37 (тд, $J_1 = 6.5$ Гц, $J_2 = 5.0$ Гц, 1H), 7.11 (дд, $J_1 = 9.0$ Гц, $J_2 = 2.6$ Гц, 1H), 4.13 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.56 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.15-2.08 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.6, 156.8, 151.1, 149.2, 148.6, 137.2, 136.6, 124.5, 123.8, 120.0, 115.9, 104.5, 64.9, 47.8, 28.3. HRMS (ESI) соединения **71**: вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OS}^+ (\text{M}+\text{H}^+)$ 312.3696, найдено 312.3692. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1269, 2097 (-N₃), 1449, 1556 (-C=N), 1211 (C(O)C).

6-(4-азидобутокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизол 72

Из 6-(4-хлоропропокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазола **69** (105 мг, 0.33 ммоль) и азида натрия (22 мг, 0.34 ммоль) получили 85 мг (79 %) соединения **72** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.97 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.84 (дт, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.37 (дд, $J_1 = 6.5$ Гц, $J_2 = 5.0$ Гц, 1H), 7.11 (дд, $J_1 = 9.0$ Гц, $J_2 = 2.6$ Гц, 1H), 4.16 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.57 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.08-2.15 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.4, 157.0, 151.1, 149.2, 148.4, 137.2, 136.6, 124.5, 123.7, 120.0, 115.9, 104.4, 67.4, 50.7, 26.1, 25.3. HRMS (ESI) соединения **72**: вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OS}^+ (\text{M}+\text{H}^+)$ 326.3961, найдено 326.3958. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1266, 2095 (-N₃), 1448, 1556 (-C=N), 1211 (C(O)C).

6-(6-азидогексокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизол 73

Из 6-(6-хлорогексокси)-2(пиридин-2-ил)бензотиазола **70** (100 мг, 0.29 ммоль) и азида натрия (19 мг, 0.29 ммоль) получили 76 мг (74 %) соединения **73** в виде бежевого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.67 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 8.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.83 (тд, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.3$ Гц, 1H), 7.38 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.35 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.10 (дд, $J = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.3$ Гц, 1H), 4.05 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.30 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.80-1.92 (м, 2H), 1.61-1.71 (м, 2H), 1.44-1.58 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.3, 157.2, 151.1, 149.2, 148.3, 137.2, 136.5, 124.4, 123.7, 119.9, 116.0, 104.3, 67.9, 50.9, 28.7, 28.4, 26.1, 25.3. HRMS (ESI) соединения **73**: вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OS}^+ (\text{M}+\text{H}^+)$ 354.1389, найдено 326.1389. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1266, 2095 (-N₃), 1448, 1556 (-C=N), 1211 (C(O)C).

(Z)-3-фенил-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он 74 был получен по литературной методике [124]

Синтез лигандов структурного типа III реакцией азид-алкинового циклоприсоединения (общая методика)

К раствору (Z)-3-фенил-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она **74** в 7-10 мл ДМФА добавили катализическое количество иодида одновалентной меди. К полученной системе добавили по каплям растворы соответствующих 6-(ω-азидоалкилокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизолов **75-77** в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 60 °С в течение 32-48 часов (контроль по ТСХ). После завершения реакции растворитель удаляли на роторном испарителе, добавляли воду и экстрагировали водную фазу хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удалили при пониженном давлении. Целевые соединения **75-77** были представляли собой порошки бурого цвета.

(Z)-3-фенил-2-((4-(3-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пропил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он 75

Из (Z)-3-фенил-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она **54** (150 мг, 0,6 ммоль), CuI (170 мг, 0,89 ммоль) и 6-(3-азидопропокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизола **71** (187 мг, 0,6 ммоль) получили 166 мг (44%) соединения **75**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.88 (д, $J = 4.8$ Гц, 1Н), 8.71 (м, 2Н) 8.33 (дд, $J_1 = 8.1$, 1Н) 7.99-8.10 (м, 3Н), 7.73 (дд, $J_1 = 7.9$ Гц, $J_2 = 7.1$ Гц, 1Н), 7.56 (д, $J = 7.5$ Гц, 1Н), 7.52 - 7.64 (м, 3Н), 7.30-7.43 (м, 3Н), 7.20 (дд, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 4.8$ Гц, 1Н), 7.00 - 7.12 (м, 1Н), 4.29 - 4.35 (м, 2Н), 4.01 - 4.06 (м, 2Н), 2.21 – 2.25 (м, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 170.9, 164.9, 158.1, 156.8, 156.0, 151.7, 150.2, 150.1, 149.5, 137.9, 137.6, 137.3, 137.1, 135.7, 132.4, 128.8 (2С), 127.2, 127.1 (2С), 127.1, 125.0, 124.2, 123.8, 123.3, 116.4, 116.2, 113.8, 104.9, 67.7, 48.8, 27.8. HRMS (ESI) соединения **75**: вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 617.1536, найдено 617.1536.

(Z)-3-фенил-2-((4-(4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)бутил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он 76

Из (Z)-3-фенил-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она **74**, CuI (50 мг, 0.26 ммоль) и 6-(4-азидобутилокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизола **72** (85 мг, 0.26 ммоль) получили 75.4 мг (45%) соединения **76**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.84 (д, $J = 4.8$ Гц, 1Н), 8.70-8.76 (м, 2Н), 8.30 (дд, $J_1 = 7.9$, 1Н), 7.98-8.12 (м, 3Н), 7.75 (дд, $J_1 = 8.0$ Гц, $J_2 = 7.1$ Гц, 1Н), 7.55 (д, $J = 7.5$ Гц, 1Н), 7.50-7.62 (м, 3Н), 7.37-7.45 (м, 3Н), 7.22 (дд, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 4.7$ Гц, 1Н), 7.02 - 7.09 (м, 1Н), 4.28 -

4.35 (м, 2H), 4.01 - 4.08 (м, 2H), 1.76 - 1.82 (м, 2H), 1.45 - 1.55 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.0, 163.9, 158.3, 156.2, 153.3, 152.2, 150.2, 150.1, 149.5, 138.0, 137.6, 137.3, 135.8, 132.2 (2C), 128.9, 128.8, 127.2, 127.1, 127.0, 124.9, 124.7, 124.2, 123.9, 123.3, 116.4, 116.2, 112.7, 102.6, 67.5, 51.0, 29.3, 26.0. HRMS (ESI) соединения **76**: вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 631.1693, найдено 631.1693.

(Z)-3-фенил-2-((4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)-1Н-1,2,3-триазол-5-илтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он 77

Из (Z)-3-фенил-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она **74**, CuI (114 мг, 0.6 ммоль) и 6-(6-азидогексокси)-2-(пиридин-2-ил)бензотизола **73** (190 мг, 0.6 ммоль) получили 172 мг (41%) соединения **77**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.86 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.71 (м, 2H), 8.31 (д, $J = 8.00$, 1H), 8.01-8.10 (м, 3H), 7.74 (дд, $J_1 = 8.0$ Гц, $J_2 = 7.3$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.54-7.57 (м, 3H), 7.44-7.35 (м, 3H), 7.18 (дд, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 4.9$ Гц, 1H), 7.03-7.07 (м, 1H), 4.30-4.34 (м, 2H), 4.02-4.06 (м, 2H), 1.75-1.89 (м, 4H), 1.45 - 1.53 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.0, 164.9, 158.2, 156.0, 153.2, 152.3, 150.2, 150.1, 149.5, 137.9, 137.6, 137.3, 135.8, 132.2, 131.5, 128.8, 128.8, 127.2, 127.1, 127.0, 125.0, 124.6, 124.2, 123.8, 123.3, 116.4, 116.2, 112.7, 102.6, 68.4, 51.4, 30.7, 29.6, 27.8, 25.3. HRMS (ESI) соединения **77**: вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 359.2006, найдено 659.2003.

6-пропаргил-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол 78

К раствору 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **35** (320 мг, 1.40 ммоль) в ацетонитриле добавили K_2CO_3 (195 мг, 1.41 ммоль) и пропаргилбромид (107 мкл, 1.41 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании в течение 37 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (15:1)). По окончании реакции реакционную смесь вылили в воду и продукт экстрагировали из водной фазы этилацетатом (3·150 мл). Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удалили при пониженном давлении на роторном испарителе. В результате получили 240 мг (65%) соединения **78** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.67 (д, $J = 4.89$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J = 7.83$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.83 (т, $J = 6.26$ Гц, 1H), 7.50 (д, $J = 2.35$ Гц, 1H), 7.36 (т, $J = 6.46$ Гц, 1H), 7.16 (дд, $J_1 = 9.00$ Гц, $J_2 = 2.54$ Гц, 1H), 4.78 (д, $J = 2.35$ Гц, 2H), 2.56 (т, $J = 2.15$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.0, 155.6, 151.0, 149.2, 148.9, 137.0, 136.6, 124.6, 123.8, 120.1, 116.1, 105.4, 77.8, 75.6, 56.0. HRMS (ESI) соединения **78**: вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}^+$ 267.3177 ($\text{M}+\text{H}^+$), найдено 267.3172. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3203, 1226 и 779 ($\equiv\text{C}-\text{H}$), 2121 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1515 и 1261 ($\text{C}=\text{N}$).

Синтез лигандов структурного типа IV по реакцией азид-алкинового циклоприсоединения (общая методика)

К раствору соответствующих (Z)-3-(азидоалкил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидацол-4-онов **58** и **59** в 10 мл ДМФА добавляли катализитическое количество иодида одновалентной меди и по каплям раствор 6-пропаргил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола **78** в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 60 °С в течение 30-35 часов (контроль по ТСХ). После протекания реакции удалили растворитель при пониженном давлении на роторном испарителе и провели экстракцию водной фазы хлороформом (3·100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель из органической фазы удалили при пониженном давлении на роторном испарителе. Целевые соединения **79-80** были получены в виде порошков бурого цвета.

(Z)-2-(метилтио)-3-(2-(4-(((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидацол-4-он 79

Из (Z)-3-(азидопропил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидацол-4-она **58** (54 мг, 0.17 ммоль), иодид меди(I) (47 мг, 0.17 ммоль) и 6-пропаргил-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **78** (50 мг, 0,17 ммоль) получили 50 мг (53%) соединения **79**. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 8.67 - 8.79 (м, 3Н), 8.35 (с, 1Н), 8.24 (д, J = 8.0 Гц, 1Н), 7.90 – 8.04 (м, 2Н), 7.82 – 7.96 (м, 2Н), 7.54 (т, J = 5.4 Гц, 1Н), 7.33 (т, J = 6.1 Гц, 1Н), 7.20 (д, J = 8.64 Гц, 1Н), 6.72 (с, 1Н), 5.25 (с, 2Н), 4.68 (т, J = 6.3 Гц, 2Н), 4.10 (т, J = 5.0 Гц, 2Н), 2.53 (с, 3Н), 2.15-2.21 (м, 2Н). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 173.7, 164.9, 157.4, 156.0, 152.0, 151.5, 149.5, 147.5, 145.2, 137.6, 137.3, 135.8, 135.5, 134.8, 133.9, 129.0, 128.8 (2С), 127.1 (2С), 127.1, 124.3, 124.2, 123.8, 121.9, 121.2, 116.2, 114.3, 108.5, 69.9, 48.3, 44.7. Элементный анализ: вычислено для C₂₇H₂₂N₈O₂S₂: С% 58.47, Н% 4.00, N% 20.20. Найдено: С% 58.26, Н% 3.80, N% 19.93.

(Z)-2-(метилтио)-3-(2-(4-(((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидацол-4-он 80

Из (Z)-3-(3-азидопропил)-2-(метилтио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидацол-4-она **59** (50 мг, 0.16 ммоль), иодид меди(I) (31 мг, 0.16 ммоль) и 6-пропаргил-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **78** (45 мг, 0,16 ммоль) получили 48 мг (50%) соединения **80**. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 8.69 - 8.77 (м, 3Н), 8.33 (с, 1Н), 8.25 (д, J = 8.0 Гц, 1Н), 7.93 – 8.05 (м, 2Н), 7.82 – 7.91 (м, 2Н), 7.55 (т, J = 5.50 Гц, 1Н), 7.33 (т, J = 6.11 Гц, 1Н), 7.18 (д, J = 8.62 Гц, 1Н), 6.70 (с, 1Н), 5.23 (с, 2Н), 4.66 (т, J = 6.1 Гц, 2Н), 4.05 (т, J

= 5.1 Гц, 2H), 2.56 (с, 3H), 2.17-2.26 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.0, 164.9, 158.1, 156.8, 156.0, 151.7, 150.2, 150.1, 149.5, 137.9, 137.6, 137.3, 137.1, 135.8, 132.4, 128.8, 127.2, 127.1 (2C), 127.1, 124.9, 124.2, 123.8, 123.3, 116.4, 116.2, 113.8, 104.9, 67.7, 48.9, 27.9. HRMS (ESI) соединения **80**: вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2^+$ 569.1536 ($\text{M}+\text{H}^+$), найдено 569.1536.

Синтез координационных соединений дитопных лигандов **64-67, **60b-63b**, **75-77** и **79-80** с хлоридом меди(II) (общая методика)**

Раствор дитопного лиганда (1 экв) и дигидрата хлорида меди(II) (1 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при нагревании до 60 °С в течение 1,5 часов. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении до половины объема. Выпавший после охлаждения зеленый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

[(Z)-3-фенил-2-((4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)бутил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он]медь(II) дихлорид **81**

В результате взаимодействия соединения **64** (0.15 г, 0.29 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.05 г, 0.29 ммоль) получили 0.15 г (80%) соединения **81**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{CuN}_5\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 51.26; H, 2.92; N, 10.68, S, 9.77. Найдено (%): C, 51.17; H, 2.72; N, 10.23, S, 9.67.

[(Z)-3-фенил-2-((6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он]медь(II) дихлорид **82**

В результате взаимодействия соединения **65** (0.15 г, 0.28 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.047 г, 0.28 ммоль) получили 0.29 г (64%) соединения **82**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{CuN}_5\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 52.67; H, 3.39; N, 10.24, S, 9.37. Найдено (%): C, 52.21; H, 3.01; N, 9.98, S, 9.21.

[(Z)-3-фенил-2-((8-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)октил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он]медь(II) дихлорид **83**

В результате взаимодействия соединения **66** (0.15 г, 0.27 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.045 г, 0.26 ммоль) получили 0.14 г (71%) соединения **83**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{CuN}_5\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 53.97; H, 3.82; N, 9.83, S, 9.00. Найдено (%): C, 53.51; H, 3.72; N, 9.68, S, 8.67.

[(Z)-3-фенил-2-((11-((2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил)окси)ундецил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)имидаэолидин-4-он]медь(II) дихлорид **84**

В результате взаимодействия соединения **67** (0.15 г, 0.25 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.095 г, 0.25 ммоль) получили 0.1 г (56%) соединения **84**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{CuN}_4\text{S}_2$, вычислено (%): C, 55.74; H, 4.41; N, 9.29, S, 8.50. Найдено (%): C, 55.37; H, 4.27; N, 9.01, S, 8.32.

[1,4-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)бутан]медь(II) дихлорид 85

В результате взаимодействия соединения **60b** (0.15 г, 0.32 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.055 г, 0.26 ммоль) получили 0.1 г (63%) соединения **85**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{CuN}_4\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 49.80; H, 2.67; N, 9.29, S, 10.63. Найдено (%): C, 49.53; H, 2.48; N, 9.05, S, 10.17.

[1,6-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)гексан]медь(II) дихлорид 86

В результате взаимодействия соединения **61b** (0.15 г, 0.30 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.052 г, 0.30 ммоль) получили 0.098 г (52%) соединения **86**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{CuN}_4\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 51.39; H, 3.19; N, 8.88, S, 10.16. Найдено (%): C, 51.17; H, 2.92; N, 8.51, S, 9.87.

[1,8-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)октан]медь(II) дихлорид 87

В результате взаимодействия соединения **62b** (0.15 г, 0.29 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.050 г, 0.29 ммоль) получили 0.09 г (48%) соединения **87**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{CuN}_4\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 52.85; H, 3.67; N, 8.50, S, 9.73. Найдено (%): C, 52.61; H, 3.52; N, 8.28, S, 9.37.

[1,11-бис((2-пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)ундекан]медь(II) дихлорид 88

В результате взаимодействия соединения **63b** (0.15 г, 0.27 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.046 г, 0.27 ммоль) получили 0.013 г (57%) соединения **88**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ш), 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{CuN}_4\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 54.81; H, 4.31; N, 7.99, S, 9.14. Найдено (%): C, 54.69; H, 4.02; N, 7.65, S, 8.97.

[(Z)-3-фенил-2-((4-(3-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пропил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он]медь(II) дихлорид 89

В результате взаимодействия соединения **75** (0.15 г, 0.25 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.043 г, 0.25 ммоль) получили 0.086 г (47%) соединения **89**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{CuN}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 51.17; H, 3.22; N, 14.92, S, 8.54. Найдено (%): C, 50.93; H, 3.08; N, 14.74, S, 8.19.

[(Z)-3-фенил-2-((4-(4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)бутил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он]медь(II) дихлорид 90

В результате взаимодействия соединения **76** (0.15 г, 0.24 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.041 г, 0.24 ммоль) получили 0.07 г (38%) соединения **90**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{CuN}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 51.80; H, 3.43; N, 14.64, S, 8.38. Найдено (%): C, 51.43; H, 3.19; N, 14.51, S, 8.07.

[(Z)-3-фенил-2-((4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)тио)-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он]меди(II) дихлорид 91

В результате взаимодействия соединения **77** (0.15 г, 0.22 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.038 г, 0.22 ммоль) получили 0.06 г (33%) соединения **91**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{CuN}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 53.00; H, 3.81; N, 14.13, S, 8.08. Найдено (%): C, 52.83; H, 3.59; N, 14.00, S, 7.67.

[(Z)-2-(метилтио)-3-(2-(4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил]-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он]меди(II) дихлорид 92

В результате взаимодействия соединения **79** (0.15 г, 0.27 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.046 г, 0.27 ммоль) получили 0.105 г (47%) соединения **92**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{CuN}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 47.06; H, 3.22; N, 16.26, S, 9.30. Найдено (%): C, 46.82; H, 3.01; N, 15.99, S, 8.97.

[(Z)-2-(метилтио)-3-(2-(4-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил]-5-(пиридин-2-илметилен)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он]меди(II) дихлорид 93

В результате взаимодействия соединения **80** (0.15 г, 0.26 ммоль) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.044 г, 0.26 ммоль) получили 0.13 г (54%) соединения **81**. $T_{\text{пл.}} > 250$ °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1608. Элементный анализ: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{CuN}_8\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, вычислено (%): C, 47.83; H, 3.44; N, 15.94, S, 9.12. Найдено (%): C, 47.52; H, 3.36; N, 15.48, S, 8.91.

4.4. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их коньюгатами. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина

2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензимидазол 94 [145]

Фенилендиамин (1.0 г, 9.2 ммоль) и 2-пиридинкарбальдегид (0.9 мл, 9.2 ммоль) растворили в 10 мл этанола в присутствии каталитического количества соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 24 часов. По окончании

реакции раствор упаривали до половины начального объема в вакууме на роторном испарителе. Полученный остаток отфильтровывали, промывали холодным диэтиловым эфиром и высушивали на воздухе. Получили 0.35 г (20%) соединения **94** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 10.48 (ущ. с, 1H), 8.65 (д, $J = 4.66$ Гц, 1H), 8.43 (д, $J = 7.84$ Гц, 1H), 7.87 (м, 2H), 7.50 - 7.56 (м, 1H), 7.38 (дд, $J_1 = 7.23$, $J_2 = 5.10$ Гц, 1H), 7.31 (м, 2H).

3,5-ди-трем-бутилбензол-1,2-диол 95 и 3,6-ди-трем-бутилбензол-1,2-диол 96
[138]

Пирокатехин (3.0 г, 27.3 ммоль) растворяли в смеси бензола (10 мл) и *трем*-бутанола (8 мл). К полученному раствору в атмосфере аргона при охлаждении до 0 °С по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (2.9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течении 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удаляли на роторном испарителе. К полученному остатку добавляли воду и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3·50 мл). Органические фракции объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат - 10:1). Получили 3.82 г (63%) соединения **95** в виде коричневого порошка и 0.78 г (13%) соединения **96** в виде зеленого масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **95**: 6.89 (д, $J = 2.19$ Гц, 1H), 6.77 (д, $J = 2.19$ Гц, 1H), 5.44 (с, 1H), 4.76 (с, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.28 (с, 9H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) соединения **96**: 6.78 (с, 2H), 5.37 (с, 2H), 1.23 (с, 18H).

3,5-ди-трем-бутилциклогекса-3,5-диен-1,2-дион 97 [138]

К суспензии 3,5-ди-трем-бутилбензол-1,2-диола **95** (1.0 г, 4.5 ммоль) в уксусной кислоте (2.5 мл) добавляли по каплям раствор нитрита натрия (0.6 г, 9.0 ммоль) в воде (2.5 мл). Смесь перемешивали в течении 10 минут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Получили 0.68 г (68%) соединения **97** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.94 (д, $J = 2.30$ Гц, 1H), 6.22 (д, $J = 2.30$ Гц, 1H), 1.27 (с, 9H), 1.23 (с, 9H).

[3,5-ди-трем-бутилбензол-1,2-диол-2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензоимидазол]медь 99

Метод А: 3,5-Ди-трем-бутилбензол-1,2-диол **95** (94 мг, 0.42 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К полученному раствору добавляли гидроксид натрия (33.6 мг, 0.84 ммоль), затем дигидрат хлорида меди(II) (72 мг, 0.42 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензоимидазол **94** (83 мг, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции осадок

отфильтровывали, промывали водой и хлороформом и сушили при пониженном давлении на роторном испарителе. Получили 103 мг (51%) соединения **99** в виде темно-зеленого порошка.

Метод Б: 3,5-Ди-трет-бутилбензол-1,2-диол **95** (94 мг, 0.42 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензоимидазол **94** (83 мг, 0.42 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К полученному раствору добавляли порошкообразную металлическую медь (25 мг, 0.42 ммоль) и кипятили до полного растворения меди. По окончании реакции раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и хлороформом и сушили при пониженном давлении на роторном испарителе. Получили 85 мг (43%) соединения **99** в виде темно-зеленого порошка.

ИК-спектр (см^{-1}): 3 340 (H_2O), 1 460 ($\text{C}=\text{N}$). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 300 (2010), 335 (2150). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{CuN}_3\text{O}_2$: C% 62.82, H% 6.29, N% 8.45; найдено: C% 62.37, H% 6.44, N% 7.98.

[3,5-ди-трет-бутилбензол-1,2-диол-2-(1-метил-1Н-имида^ззол-2-ил)бензотиазол]медь 100

3,5-Ди-трет-бутилбензол-1,2-диол **95** (51.6 мг, 0.23 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К полученному раствору добавляли гидроксид натрия (18.6 мг, 0.46 ммоль), затем дигидрат хлорида меди (II) (40 мг, 0.23 ммоль) и 2-(N-метилимида^ззол-2-ил)бензотиазол **7** (50 мг, 0.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции осадок отфильтровывали, промывали водой и хлороформом и сушили при пониженном давлении на роторном испарителе. Получили 46 мг (40%) соединения **100** в виде коричневого порошка. ИК-спектр (см^{-1}): 3 340 (H_2O), 1 460 ($\text{C}=\text{N}$), 770 ($\text{C}-\text{S}$). Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 315 (1753.5). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{CuN}_3\text{O}_2\text{S}$: C% 58.06, H% 6.04, N% 8.13; найдено: C% 57.78, H% 6.24, N% 8.59.

[3,6-ди-трет-бутилбензол-1,2-диол-2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензоимидазол]медь 101

Метод А: 3,6-Ди-трет-бутилбензол-1,2-диол **96** (57 мг, 0.26 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К полученному раствору добавляли гидроксид натрия (20.5 мг, 0.52 ммоль), затем дигидрат хлорида меди(II) (44 мг, 0.26 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензоимидазол **94** (50 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции осадок отфильтровывали, промывали водой и хлороформом и сушили при пониженном давлении на роторном испарителе. Получили 62 мг (50%) соединения **101** в виде зеленого порошка.

Метод Б: 3,6-Ди-трет-бутилбензол-1,2-диол **96** (57 мг, 0.26 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)-1Н-бензоимидазол **94** (50 мг, 0.26 ммоль) растворяли в 10 мл метанола. К полученному раствору добавляли порошкообразную металлическую медь (15 мг, 0.25 ммоль) и кипятили до полного растворения меди. По окончании реакции раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и хлороформом и сушили при пониженном давлении на роторном испарителе. Получили 29 мг (28%) соединения **101** в виде темно-зеленого порошка. Элементный анализ: вычислено для $C_{26}H_{29}CuN_3O_2$: C% 60.62, H% 6.46, N% 8.16; найдено: C% 59.89, H% 6.63, N% 7.98. Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{max}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, л·моль $^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 320 (5100). ИК-спектр (см^{-1}): 3 340 (H_2O), 1 460 (C=N).

[3,6-ди-трет-бутилбензол-1,2-диол-2-(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)бензотиазол]медь 102

3,6-Ди-трет-бутилбензол-1,2-диол **96** (51.6 мг, 0.23 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К полученному раствору при постоянном перемешивании добавляли гидроксид натрия (18.6 мг, 0.46 ммоль), а затем дигидрат хлорида меди (II) (40 мг, 0.23 ммоль). Далее прибавили 2-(N-метилимиазол-2-ил)бензотиазол **7** (50 мг, 0.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции осадок отфильтровывали, промывали водой и хлороформом и сушили при пониженном давлении на роторном испарителе. Получили 15 мг (13%) соединения **102** в виде черного порошка. Элементный анализ: вычислено для $C_{25}H_{29}CuN_3O_2S$: C% 60.16, H% 5.86, N% 8.42; найдено: C% 60.54, H% 6.22, N% 8.05. Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{max}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, л·моль $^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)): 330 (8260). ИК-спектр (см^{-1}): 3 340 (H_2O), 1 460 (C=N), 770 (C=S).

Общая методика синтеза соединений 103, 104

Навеску 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** (1 экв.) растворяли в ацетонитриле (20 мл), после чего добавляли карбонат калия (1 экв.) и этиловый эфир ф-бромкарбоновой кислоты (1 экв.) и перемешивали при кипячении в течение 72 часов. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ – 10:1). По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток суспензировали в 50 мл воды и продукт экстрагировали из водной фазы дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из метанола.

Этил 5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентаноат 103

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** (0.2 г, 0.9 ммоль), карбоната калия (0.12 г, 0.9 ммоль) и этил 5-бромпентаноата (0.16 мл, 0.9 ммоль) получили 0.22 г (70 %) соединения **103** в виде бежевого кристаллического порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.67 (д, J = 4.6 Гц, 1H), 8.33 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.96 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.84 (тд, J_1 = 7.7 Гц, J_2 = 1.7 Гц, 1H), 7.34 - 7.42 (м, 2H), 7.10 (дд, J_1 = 8.9 Гц, J_2 = 2.6 Гц, 1H), 4.14 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 4.07 (т, J = 5.6 Гц, 2H), 2.42 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 1.84 - 1.94 (м, 2H), 1.66 - 1.78 (м, 2H), 1.27 (т, J = 7.2 Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.1, 166.07, 157.0, 151.0, 149.0, 146.2, 137.1, 136.3, 124.3, 123.6, 119.8, 115.8, 104.1, 67.4, 59.8, 33.4, 28.1, 21.1, 13.8. ИК-спектр, (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1725 (C=O), 1220 (CO-O), 1260 (C=N), 1065 (Ar-OCH₂).

Этил 6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексаноат 104

Из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** (0.2 г, 0.9 ммоль), карбоната калия (0.12 г, 0.9 ммоль) и этил 6-бромгексаноата (0.16 мл, 0.9 ммоль) получили 0.28 г (88 %) соединения **104** в виде бежевого кристаллического порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, 1H, J = 4.2 Гц), 8.35 (д, 1H, J = 7.8 Гц), 7.96 (д, 1H, J = 9.0 Гц), 7.84 (тд, 1H, J_1 = 7.7 Гц, J_2 = 1.7 Гц), 7.34 - 7.42 (м, 2H), 7.10 (дд, 1H, J_1 = 8.9 Гц, J_2 = 2.6 Гц), 4.14 (кв, 2H, J = 7.3 Гц), 4.07 (т, 2H, J = 6.4 Гц), 2.36 (т, 2H, J = 7.5 Гц), 1.82 - 1.92 (м, 2H), 1.69 - 1.79 (м, 2H), 1.52 - 1.60 (м, 2H), 1.27 (т, 3H, J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.6, 166.2, 157.9, 151.1, 150.0, 146.2, 137.0, 136.2, 122.9, 122.9, 120.1, 115.7, 104.0, 66.9, 59.6, 33.2, 26.6, 22.3, 13.8, 12.9. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: (M+H⁺) 371.1429; найдено 371.1430. ИК-спектр, (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1728 (C=O), 1218 (CO-O), 1260 (C=N), 1063 (Ar-OCH₂).

Общая методика синтеза соединений **105**, **106**

К раствору сложного эфира **103**, **104** (1 экв.) в 2 мл диоксана добавляли 10% водный раствора гидроксида калия (60 экв.) и перемешивали при кипячении до полного растворения осадка. Раствор охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1M соляной кислотой до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентановая кислота 105

Из этил 5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентаноата **103** (0.18 г, 0.5 ммоль) и 17 мл 10% водного раствора гидроксида калия (1.7 г, 30 ммоль) получили 0.15 г

(90 %) соединения **105** в виде белого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.69 (д, 1H, J = 4.40 Гц), 8.25 (д, 1H, J = 8.07 Гц), 8.00 (тд, 1H, J_1 = 7.83 Гц, J_2 = 1.71 Гц), 7.95 (д, 1H, J = 9.05 Гц), 7.71 (д, 1H, J = 2.20 Гц), 7.51 - 7.57 (м, 1H), 7.13 (дд, 1H, J_1 = 8.93 Гц, J_2 = 2.57 Гц), 4.06 (т, 2H, J = 6.24 Гц), 2.23 (т, 2H, J = 7.34 Гц), 1.72 - 1.82 (м, 2H), 1.60 - 1.71 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 174.8, 166.3, 157.3, 150.6, 149.9, 148.2, 137.7, 137.1, 125.6, 123.9, 119.9, 116.5, 105.4, 67.9, 33.6, 28.2, 21.4. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 329.0960; найдено 329.0958. ИК-спектр, (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3455 (OH), 1722 (C=O), 1260 (C=N), 1060 (Ar-OCH₂).

6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексановая кислота 106

Из этил 6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексаноата **104** (0.18 г, 0.5 ммоль) и 17 мл 10% водного раствора гидроксида калия (1.7 г, 30 ммоль) получили 0.14 г (85 %) соединения **106** в виде белого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.69 (д, 1H, J = 4.40 Гц), 8.25 (д, 1H, J = 7.82 Гц), 7.99 (тд, 1H, J_1 = 7.70 Гц, J_2 = 1.71 Гц), 7.95 (д, 1H, J = 9.05 Гц), 7.70 (д, 1H, J = 2.69 Гц), 7.50 - 7.58 (м, 1H), 7.12 (дд, 1H, J_1 = 8.80 Гц, J_2 = 2.45 Гц), 4.04 (т, 2H, J = 6.48 Гц), 2.23 (т, 2H, J = 7.09 Гц), 1.70 - 1.82 (м, 2H), 1.51 - 1.63 (м, 2H), 1.37 - 1.51 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 173.9, 166.3, 157.3, 150.6, 149.9, 148.2, 137.8, 137.1, 125.7, 123.9, 119.9, 116.6, 105.4, 68.1, 33.9, 28.5, 25.3, 24.4. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 343.1116; найдено 343.1115. ИК-спектр, (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3450 (OH), 1725 (C=O), 1260 (C=N), 1055 (Ar-OCH₂).

Общая методика синтеза соединений 107, 108

Карбоновую кислоту **105**, **106** (1 экв.) растворяли в 10 мл абсолютного дихлорметана, раствор охлаждали до 0 °C. К раствору в атмосфере аргона добавляли дициклогексилкарбодиимид (1 экв.). Через 15 минут добавляли 4-диметиламинопиридин (4 экв.) и гидрохлорид дофамина (2 экв.). Охлаждение убирали, и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 24 часов. Далее к смеси добавляли 50 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (3·50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, далее растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат – 3:1).

***N*-(3,4-дигидроксифенэтил)-5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентанамид 107**

Из 5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентановой кислоты **105** (0.33 г, 1 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (0.2 г, 1 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0.49 г, 4 ммоль) и гидрохлорида дофамина (0.38 г, 2 ммоль) получили 0.18 г (38 %) соединения **107** в виде бледно-желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.67 (д, 1H, $J = 3.91$ Гц), 8.31 (т, 1H, $J = 7.09$ Гц), 7.96 (д, 1H, $J = 8.56$ Гц), 7.83 (т, 1H, $J = 8.56$ Гц), 7.30 - 7.47 (м, 4H), 7.07 - 7.12 (м, 2H), 4.00 - 4.13 (м, 2H), 3.69 (с, 1H), 2.81 (т, 2H, $J = 7.09$ Гц), 2.60 - 2.69 (м, 2H), 2.41 - 2.52 (м, 2H), 1.79 - 1.99 (м, 4H), 1.52 - 1.74 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 173.9, 169.9, 158.2, 156.9, 154.3, 151.1, 149.2, 144.1, 142.3, 138.5, 136.6, 134.7, 129.7, 124.5, 123.7, 120.0, 116.0, 110.3, 104.4, 104.2, 67.6, 48.2, 31.5, 29.3, 28.2. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 486.1463; найдено 486.1433.

***N*-(3,4-дигидроксифенэтил)-6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексанамид 108**

Из 6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексановой кислоты **106** (0.34 г, 1 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (0.2 г, 1 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0.49 г, 4 ммоль) и гидрохлорид дофамина (0.38 г, 2 ммоль) получили 0.21 г (45 %) соединения **108** в виде бледно-желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, 1H, $J = 4.82$ Гц), 8.33 (д, 1H, $J = 7.89$ Гц), 7.96 (д, 1H, $J = 8.77$ Гц), 7.80 - 7.89 (м, 2H), 7.55 (т, 1H, $J = 8.11$ Гц), 7.34 - 7.45 (м, 3H), 7.10 (дд, 1H, $J_1 = 8.99$ Гц, $J_2 = 2.41$ Гц), 5.22 (с, 1H), 4.22 (кв, 2H, $J = 7.31$ Гц), 4.14 (кв, 2H, $J = 7.31$ Гц), 4.06 (т, 2H, $J = 6.36$ Гц), 2.36 (т, 2H, $J = 7.45$ Гц), 1.82 - 1.93 (м, 2H), 1.69 - 1.79 (м, 2H), 1.51 - 1.61 (м, 4H).

4-йод-1,2-диметоксибензол 109 [146]

К раствору 1,2-диметоксибензола (1.1 г, 10 ммоль) в 100 мл воды добавляли йод (2.54 г, 10 ммоль), раствор нагревали до 50 °С и при интенсивном перемешивании добавляли 30% раствор пероксида водорода (0.3 мл, 10 ммоль) и каплю 40% раствора серной кислоты. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 часов. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. Далее избыток йода нейтрализовывали водным раствором тиосульфата натрия. Продукт выделяли из реакционной смеси экстракцией дихлорметаном (3·100 мл). Органические фракции объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент дихлорметан). Получили соединение **109** массой 1.37 г (52 %) в виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.24 (с, 1H), 7.12 (д, 1H, $J = 1.75$ Гц), 6.63 (д, 1H, $J = 8.33$ Гц), 3.87 (с, 3H), 3.86 (с, 3H).

4-(3,4-диметоксифенил)-2-метилбут-3-ин-2-ол 110 [147]

К раствору 4-йод-1,2-диметоксибензола **109** (2.68 г, 10 ммоль) в 25 мл триэтиламина добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0.14 г, 2 мол.%), йодид меди (0.10 г, 5 мол.%), трифенилфосфин (0.19 г, 7 мол.%) и 2-метилбут-3-ин-2-ол (1.94 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при кипячении в течение 24 часов. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, остаток обрабатывали 50 мл 1М раствора соляной кислоты и продукт экстрагировали этилацетатом (3·50 мл), затем дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Получили соединение **110** массой 2.1 г (95 %) в виде бурого смолянистого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.02 (дд, 1H, $J_1 = 8.31$ Гц, $J_2 = 1.96$ Гц), 6.92 (д, 1H, $J = 1.96$ Гц), 6.79 (д, 1H, $J = 8.31$ Гц), 3.88 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 1.62 (с, 6H).

Синтез 4-этинил-1,2-диметоксибензол 111

4-(3,4-Диметоксифенил)-2-метилбут-3-ин-2-ол **110** (2.2 г, 10 ммоль) растворяли в 50 мл толуола, добавляли тонко измельченный гидроксид калия (1.68 г, 30 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона при кипячении в течение 48 часов. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 200 мл этилацетата, промывали водой (3·50 мл), отделяли органическую фазу и высушивали над безводным сульфатом натрия. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир:дихлорметан – 1:1). Получили соединение **111** массой 0.5 г (33 %) в виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.11 (дд, 1H, $J_1 = 8.11$ Гц, $J_2 = 1.97$ Гц), 6.99 (д, 1H, $J = 2.19$ Гц), 6.80 (д, 1H, $J = 8.33$ Гц), 3.89 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.01 (с, 1H).

1-азидо-6-бромгексан 112 [148]

К смеси 3 мл ДМФА и 0.5 мл воды добавляли азид натрия (0.72 г, 11 ммоль) и 1,6-дигидробромгексан (1.5 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 72 часов. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, полученный остаток суспензировали в 50 мл воды и продукт экстрагировали дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, далее растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент

петролейный эфир). В результате получили 0.8 г (40 %) соединения **112**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.41 (т, 2H, $J = 6.80$ Гц), 3.27 (т, 2H, $J = 6.80$ Гц), 1.81 - 1.94 (м, 2H), 1.55 - 1.67 (м, 2H), 1.36 - 1.53 (м, 4H).

6-((6-азидогексил)окси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **113**

Метод А Навеску 6-((6-бромогексил)окси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **61a** (0.20 г, 0.5 ммоль) растворяли в 10 мл ДМФА, далее добавляли азид натрия (0.03 г, 0.5 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °C в течение 48 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток суспензировали в 50 мл воды и продукт экстрагировали из смеси дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Получили 0.11 г (62 %) соединения **113** в виде бежевого порошка.

Метод Б Навеску 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** (0.2 г, 0.9 ммоль) растворяли в 20 мл ацетонитрила, далее добавляли карбонат калия (0.12 г, 0.9 ммоль) и 1-азидо-6-бромгексан **112** (0.23 г, 1.1 ммоль) и перемешивали при 60 °C в течение 72 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток суспензировали в 50 мл воды и продукт экстрагировали из смеси дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из метанола, получили 0.07 г (22 %) соединения **113** в виде белого порошка.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.68 (д, 1H, $J = 2.93$ Гц), 8.32 (д, 1H, $J = 7.83$ Гц), 7.96 (д, 1H, $J = 9.00$ Гц), 7.83 (т, 1H, $J = 8.22$ Гц), 7.32 - 7.44 (м, 2H), 7.10 (дд, 1H, $J_1 = 8.80$ Гц, $J_2 = 2.54$ Гц), 4.04 (т, 2H, $J = 6.46$ Гц), 3.29 (т, 2H, $J = 6.85$ Гц), 1.80 - 1.92 (м, 2H), 1.65 (м, 2H), 1.43 - 1.57 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.3, 157.3, 151.2, 149.2, 148.3, 137.2, 136.6, 124.4, 123.7, 122.3, 120.0, 116.0, 104.4, 68.0, 30.6, 28.8, 25.5, 25.4. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 354.4493; найдено 354.4481. ИК-спектр, (KBr, ν/cm^{-1}): 1266, 2095 (-N_3), 1448, 1556 (C=N), 1211 (COCH₂).

1-(6-бромгексил)-4-(3,4-диметоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол **114**

К раствору 4-этинил-1,2-диметоксибензола **111** (0.17 г, 1 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли йодид меди (0.2 г, 1 ммоль), перемешивали в атмосфере аргона 15 минут, далее добавляли раствор 1-азидо-6-бромгексана **112** (0.22 г, 1 ммоль) в 2 мл ДМФА. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 48 часов. По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток суспензировали в 50 мл

раствора ЭДТА и перемешивали в течение 48 часов. Далее смесь экстрагировали дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат – 2:1). Получили 0.18 г (45 %) соединения **114** в виде желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.70 (с, 1H), 7.50 (д, 1H, J = 1.96 Гц), 7.28 (дд, 1H, J_1 = 6.36 Гц, J_2 = 1.96 Гц), 6.92 (д, 1H, J = 8.31 Гц), 4.41 (т, 2H, J = 7.09 Гц), 3.97 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.41 (т, 2H, J = 6.60 Гц), 1.94 - 2.03 (м, 2H), 1.82 - 1.91 (м, 2H), 1.35 - 1.57 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 148.6, 147.3, 123.2, 121.7, 118.4, 117.7, 110.9, 108.5, 55.6, 55.6, 49.8, 33.2, 31.9, 29.8, 27.1, 25.2.

6-((6-(4-(3,4-диметоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)гексил)окси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол 115

Метод А: Навеску 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** (24 мг, 0.1 ммоль) растворяли в 3 мл ДМФА, добавляли карбонат цезия (36 мг, 0.1 ммоль) и 1-(6-бромгексил)-4-(3,4-диметоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол **114** (20 мг, 0.05 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90 $^{\circ}\text{C}$ в течение 72 часов. По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток суспенсировали в 50 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: петролейный эфир, CH_2Cl_2 0-100% в течение 15 мин, далее CH_2Cl_2 , CH_3OH 0-10% в течение 25 мин, затем CH_2Cl_2 , CH_3OH 10-100% в течение 10 мин). Получили 4 мг (15 %) соединения **115** в виде желтого порошка.

Метод Б: К раствору 4-этинил-1,2-диметоксибензола **111** (18 мг, 0.1 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли йодид меди (44 мг, 0.2 ммоль), перемешивали в атмосфере аргона 15 минут, после чего добавляли 6-((6-азидогексил)окси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазол **113** (40 мг, 0.1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 48 часов. По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток суспенсировали в 50 мл раствора ЭДТА и перемешивали в течение 48 часов при продувании воздуха. Далее смесь экстрагировали дихлорметаном (3·50 мл). Органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: петролейный эфир, CH_2Cl_2 0-100% в течение 15 мин, далее CH_2Cl_2 , CH_3OH 0-10% в течение 25 мин, затем CH_2Cl_2 , CH_3OH 10-

100% в течение 10 мин). Получили 20 мг (38 %) соединения **115** в виде бледно-желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.63 (д, 1H, J = 4.78 Гц), 8.28 (д, 1H, J = 8.19 Гц), 7.98 (с, 1H), 7.92 (д, 1H, J = 8.88 Гц), 7.72 - 7.81 (м, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.39 - 7.50 (м, 2H), 7.29 - 7.37 (м, 1H), 7.19 - 7.28 (м, 1H), 6.88 (д, 1H, J = 8.88 Гц), 4.40 (т, 2H, J = 7.17 Гц), 4.02 (т, 2H, J = 6.14 Гц), 3.95 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 1.93 - 2.03 (м, 2H), 1.77 - 1.88 (м, 2H), 1.50 - 1.61 (м, 2H), 1.39 - 1.49 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 157.2, 153.3, 149.2, 148.9, 148.6, 147.3, 136.6, 130.9, 130.5, 130.4, 128.1, 128.0, 123.8, 123.3, 118.5, 117.6, 115.9, 110.8, 108.4, 104.4, 67.8, 55.6, 55.5, 49.9, 29.9, 28.6, 25.8, 25.2. HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 516.2100; найдено 516.2054.

4-(1-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензол-1,2-диол 116

Навеску 6-((6-(4-(3,4-диметоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)гексил)окси)-2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **115** (26 мг, 0.05 ммоль) растворяли в 5 мл абсолютного дихлорметана, после чего в атмосфере аргона при охлаждении до -78 $^{\circ}\text{C}$ в бане с изопропанолом и жидким азотом добавляли трибромид бора (47 мкл, 0.5 ммоль). Охлаждение убирали, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток обрабатывали 5 мл 5М соляной кислоты. К смеси добавляли насыщенный раствор соды до pH 5, после чего ее экстрагировали дихлорметаном (3·25 мл). Органические фракции объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Получили 10 мг (42 %) соединения **116** в виде бледно-желтого порошка. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.35 (д, 1H, J = 4.65 Гц), 7.98 (д, 1H, J = 7.83 Гц), 7.53 - 7.60 (м, 2H), 7.48 (с, 1H), 7.09 (дд, 1H, J_1 = 8.56 Гц, J_2 = 4.89 Гц), 7.05 (м, 2H), 6.84 (дд, 1H, J_1 = 8.07 Гц, J_2 = 2.20 Гц), 6.74 (дд, 1H, J_1 = 8.93 Гц, J_2 = 2.32 Гц), 6.56 (д, 1H, J = 8.31 Гц), 4.08 (т, 2H, J = 6.97 Гц), 3.11 (т, 2H, J = 6.72 Гц), 1.61 - 1.69 (м, 2H), 1.50 - 1.59 (м, 2H), 1.14 - 1.26 (м, 2H), 1.04 - 1.13 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 206.2, 164.9, 155.6, 150.9, 148.9, 147.3, 147.1, 146.3, 144.7, 136.9, 136.4, 124.2, 123.4, 122.0, 119.6, 118.4, 116.8, 115.8, 115.3, 112.5, 106.2, 49.4, 33.2, 30.3, 26.8, 24.9.

[N-(3,4-дигидроксифенэтил)-5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентанамид]меди(II) дихлорид 117

К раствору N-(3,4-дигидроксифенэтил)-5-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)пентанамида **107** (10 мг, 0.02 ммоль) в 3 мл хлороформа добавляли раствор дигидрата хлорида меди (II) (3 мг, 0.02 ммоль) в 3 мл *n*-бутанола так, чтобы растворы не

перемешивались, и оставляли при комнатной температуре до полного смешения растворов. По окончании реакции отгоняли половину объема растворителя при пониженном давлении, осадок отделяли от маточного раствора центрифугированием (1 мин, 2000 об/мин), промывали 3 мл хлороформа и 3 мл метанола. Осадок сушили при пониженном давлении при 45°C в течение 30 мин. Получили 5 мг (42 %) соединения **117** в виде темно-зеленого порошка. Электронный спектр (ДМФА, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$)): 331 (3310). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{CuN}_3\text{O}_4\text{SCl}_2$ (%): C, 50.21; H, 4.21; N, 7.03; S, 5.36, найдено (%): C, 50.03; H, 3.93; N, 6.78; S, 4.99.

[4-(1-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]бензол-1,2-диолат] меди **118**

К раствору 4-(1-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензол-1,2-диола **116** (5 мг, 0.01 ммоль) в 5 мл метанола добавляли раствор гидроксида калия (1 мг, 0.02 ммоль) в 3 мл метанола и затем раствор дигидрата хлорида меди (II) (2 мг, 0.01 ммоль) в 3 мл метанола. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. По окончании реакции отгоняли половину объема растворителя при пониженном давлении, осадок отделяли от маточного раствора центрифугированием (1 мин, 2000 об/мин), после чего его промывали метанолом (2·3 мл). Полученный осадок сушили при пониженном давлении при 45°C в течение 30 мин. Получили 2 мг (36 %) соединения **118** в виде темно-желтого порошка. Электронный спектр (ДМСО, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($10^{-3} \cdot \epsilon$, л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$)): 324 (4900), 403 (480). Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{CuN}_5\text{O}_3\text{S}$ (%): C, 56.87; H, 4.22; N, 12.75; S, 5.84, найдено (%): C, 56.53; H, 4.01; N, 12.49; S, 5.41.

5. Заключение

В результате работы собраны и проанализированы литературные данные, описывающие основные подходы к синтезу функционализированных бензотиазолов. Описаны основные классы известных на данный момент низкомолекулярных аналогов Cu₂Zn – супероксиддисмутазы и координационные соединения меди с противоопухолевым действием. В работе предложены препаративные методы получения ранее не описанных функционализированных производных 2-гетарилбензотиазолов с различными заместителями во 2-ом и 6-ом положениях бензотиазольного фрагмента. Синтезирована серия координационных соединений меди с полученными лигандами, исследованы их электрохимические свойства, цитотоксичность *in vitro*, для некоторых соединений также супероксиддисмутазная активность и способность к генерации АФК. На основе полученных данных выявлено, что монофункциональные 2-гетарилбензотиазолы способны образовывать в реакциях с солями меди(II) комплексные соединения четырех структурных типов в зависимости от заместителя во втором положении бензотиазольного цикла, а также аниона исходной соли меди. Координация с ионом меди существенно повышает цитотоксичность всех исследованных лигандов.

Дитопные лиганды с двумя координационными сайтами – 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолоновым и 2-пиридилбензотиазольным – дают в реакциях с CuCl₂ комплексы разных структурных типов в зависимости от природы линкера. В случае полиметиленового линкера возможна миграция меди от 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолонового цикла к 2-пиридинбензотиазольному. В восстанавливающем растворителе (ДМФА) первоначально образующиеся комплексы Cu(II) способны восстанавливаться до комплексов Cu(I).

Смешаннолигандные координационные соединения меди, образующиеся в реакциях CuCl₂ с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами, могут иметь в составе либо Cu²⁺ и O,O-лиганд в пирокатехиновой форме, либо Cu¹⁺ и O,O-лиганд в форме семихинона и способны к валентной таутомерии.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработаны препаративные методы получения 2-гетарилбензотиазолов, включая производные с гидрокси-, метокси- и полиалкоксиметиленовыми заместителями в бензольном фрагменте, и их координационных соединений с Cu(II) четырех структурных типов. Впервые предложен метод трехкомпонентной конденсации гетарилкарбальдегидов, 2-аминотиофенолов и Cu(ClO₄)₂ для получения медьсодержащих координационных соединений 2-(гетарил)бензотиазолов. Установлена корреляция между потенциалами

восстановления координационных соединений 2-(гетарил)бензотиазолов, их супероксиддисмутазной активностью и цитотоксичностью.

2. Разработаны синтетические подходы к четырем новым типам дитопных лигандов, содержащим 2-пиридилбензотиазольные и 4-пиридилметилен-2-тиоимидазолоновые фрагменты, связанные через триазол-содержащие или полиметиленовые линкеры. Установлено, что в реакциях с хлоридом меди(II) лиганды, имеющие в составе 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолоновый и 2-пиридилбензотиазольный фрагменты, соединенные триазольным линкером, координируют ион меди 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолоновым фрагментом, а аналогичные лиганды без триазольного линкера - первоначально по 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолоновому фрагменту с дальнейшей миграцией хлорида меди к пиридилбензотиазольному фрагменту. В восстанавливающем растворителе (ДМФА) первоначально образующиеся комплексы Cu(II) способны восстанавливаться до комплексов Cu(I).

3. Получены смешаннолигандные медьсодержащие координационные соединения, в которых медь координирована 2-гетарил-бензотиазольными и пирокатехиновыми лигандами. Показано, что полученные комплексы с 2-пиридилбензимидазольным лигандом содержат в составе Cu²⁺, а комплексы с 2-имидаолилбензотиазолом – Cu⁺. Установлена возможность валентной таутомерии в координационных соединениях данного структурного типа.

4. Предложены методы получения производных 2-пиридил-бензотиазола, содержащих в своей структуре фрагмент пирокатехина, с различной длиной и природой линкера между фрагментами бензотиазола и пирокатехина, и их координационных соединений в реакциях с хлоридом меди(II).

Перспективы дальнейшего развития: Представленные в диссертационном исследовании общие подходы к синтезу 2-гетарилзамещенных бензотиазолов открывают широкие возможности для получения родственных структур с различными заместителями в арильном и гетероароматическом фрагменте. Разработанные для получения 2-гетарилбензотиазолов методы могут быть адаптированы для родственных азольных соединений. Выявленные закономерности в соотношении структура – редокс-потенциал, структура – супероксиддисмутазная активность и структура – цитотоксичность синтезированных медьсодержащих комплексов могут быть применены при дизайне органических лигандов, образующих в реакциях с солями меди комплексы с высокой биологической активностью.

6. Список литературы

1. Prajapati N.P., Vekariya R.H., Borad M.A., Patel H.D. Recent advances in the synthesis of 2-substituted benzothiazoles: a review // RSC Advances, 2014, T. 4, № 104, C. 60176–60208.
2. Kant N.R., Abhishek S.K., Azizur R.M. Synthesis and Pharmacological Activities of Benzothiazole Derivatives // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 2024, T. 58, № 3s, C. 704–719.
3. Mortimer C.G., Wells G., Crochard J.P., Stone E.L., Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Westwell A.D. Antitumor benzothiazoles. 26.(1) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a simple fluorinated 2-arylbenzothiazole, shows potent and selective inhibitory activity against lung, colon, and breast cancer cell lines // J Med Chem, 2006, T. 49, № 1, C. 179–185.
4. Sattler L., Zerban F.W., Clark G.L., Chu C.C. The Reaction of 2-Aminobenzenethiol with Aldoses and with Hydroxymethylfurfural // J Am Chem Soc, 1951, T. 73, № 12, C. 5908–5910.
5. Maleki B., Salehabadi H. Ammonium chloride; as a mild and efficient catalyst for the synthesis of some 2-arylbenzothiazoles and bisbenzothiazole derivatives // European Journal of Chemistry, 2010, T. 1, № 4, C. 377–380.
6. Batista R.M.F., Costa S.P.G., Raposo M.M. Synthesis of new fluorescent 2-(2',2"-bithiienyl)-1,3- benzothiazoles // Tetrahedron Lett, 2004, T. 45, № 13, C. 2825–2828.
7. Paul S., Gupta M., Gupta R. Microwave-induced solven-free synthesis of 2-arylbenzothiazoles using p-TsOH // Synth Commun, 2006, T. 32, № 23, C. 3541–3547.
8. Chakraborti A.K., Rudrawar S., Jadhav K.B., Kaur G., Chankeshwara S. V. “On water” organic synthesis: a highly efficient and clean synthesis of 2-aryl/heteroaryl/styryl benzothiazoles and 2-alkyl/aryl alkyl benzothiazolines // Green Chemistry, 2007, T. 9, № 12, C. 1335–1340.
9. Chen Y.X., Qian L.F., Zhang W., Han B. Efficient aerobic oxidative synthesis of 2-substituted benzoxazoles, benzothiazoles, and benzimidazoles catalyzed by 4-methoxy-TEMPO // Angew Chem Int Ed Engl, 2008, T. 47, № 48, C. 9330–9333.

10. Bahrami K., Mehdi Khodaei M., Naali F. Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles // *J Org Chem*, 2008, T. 73, № 17, C. 6835–6837.
11. Chandrachood P.S., Garud D.R., Gadakari T. V, Torane R.C., Deshpande N.R., Kashalkar R. V. A Cobalt Nitrate/Hydrogen Peroxide System as an Efficient Reagent for the Synthesis of 2-Aryl Benzimidazoles and Benzothiazoles // *Acta Chim. Slov*, 2011, T. 58, C. 367–371.
12. Weekes A.A., Dix M.C., Bagley M.C., Westwell A.D. Rapid and Convenient Thermal or Microwave-Assisted Synthesis of Substituted 2-Phenylbenzothiazoles // *Synth Commun*, 2010, T. 40, № 20, C. 3027–3032.
13. Nalage S. V., Bhosale S. V., Bhosale D.S., Jadhav W.N. P2O5 mediated rapid condensation of 2-aminothiophenol with aromatic aldehydes at ambient temperature // *Chinese Chemical Letters*, 2010, T. 21, № 7, C. 790–793.
14. Pereira Araujo D., Santos Morais V.S., De Fátima Á., Modolo L.V. Efficient sodium bisulfite-catalyzed synthesis of benzothiazoles and their potential as ureases inhibitors // *RSC Adv*, 2015, T. 5, № 36, C. 28814–28821.
15. Noroozi P.N., Batmani H., Havasi F. Copper supported on functionalized MCM-41 as a novel and a powerful heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of benzothiazoles // *Polyhedron*, 2019, T. 158, C. 248–254.
16. Ray S., Das P., Banerjee B., Bhaumik A., Mukhopadhyay C. Piperazinylpyrimidine modified MCM-41 for the ecofriendly synthesis of benzothiazoles by the simple cleavage of disulfide in the presence of molecular O2 // *RSC Adv*, 2015, T. 5, № 89, C. 72745–72754.
17. Hyvl J., Srogl J. Copper-Catalyzed Activation of Disulfides as a Key Step in the Synthesis of Benzothiazole Moieties // *European J Org Chem*, 2010, T. 2010, № 15, C. 2849–2851.
18. Ziarati A., Sobhani-Nasab A., Rahimi-Nasrabadi M., Ganjali M.R., Badiei A. Sonication method synergism with rare earth based nanocatalyst: preparation of NiFe₂–xEu_xO₄ nanostructures and its catalytic applications for the synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles under ultrasonic irradiation // *Journal of Rare Earths*, 2017, T. 35, № 4, C. 374–381.

19. Kumar A., Srivastava S., Gupta G., Chaturvedi V., Sinha S., Srivastava R. Natural product inspired diversity oriented synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds as antitubercular agent // ACS Comb Sci, 2011, T. 13, № 1, C. 65–71.
20. Addison A.W., Rao T.N., Wahlgren C.G. Synthesis of some benzimidazole- and benzothiazole-derived ligand systems and their precursory diacids // J Heterocycl Chem, 1983, T. 20, № 6, C. 1481–1484.
21. Mourtas S., Gatos D., Barlos K. Solid phase synthesis of benzothiazolyl compounds // Tetrahedron Lett, 2001, T. 42, № 11, C. 2201–2204.
22. Mokhir A.A., Domasevich K. V., Kent Dalley N., Kou X., Gerasimchuk N.N., Gerasimchuk O.A. Syntheses, crystal structures and coordination compounds of some 2-hetarylcyanoximes // Inorganica Chim Acta, 1999, T. 284, № 1, C. 85–98.
23. Sun Y., Jiang H., Wu W., Zeng W., Wu X. Copper-catalyzed synthesis of substituted benzothiazoles via condensation of 2-aminobenzenethiols with nitriles // Org Lett, 2013, T. 15, № 7, C. 1598–1601.
24. Suri M., Jousseaume T., Neumann J.J., Glorius F. An efficient copper-catalyzed formation of highly substituted pyrazoles using molecular oxygen as the oxidant // Green Chemistry, 2012, T. 14, № 8, C. 2193–2196.
25. Wang R., Liu D., Ren H., Zhang T., Wang X., Li J. Homoleptic tris-cyclometalated iridium complexes with 2-phenylbenzothiazole ligands for highly efficient orange OLEDs // J Mater Chem, 2011, T. 21, № 39, C. 15494–15500.
26. Downer-Riley N.K., Jackson Y.A. Conversion of thiobenzamides to benzothiazoles via intramolecular cyclization of the aryl radical cation // Tetrahedron, 2008, T. 64, № 33, C. 7741–7744.
27. Serdons K., Verduyckt T., Vanderghinste D., Borghgraef P., Cleynhens J., Van Leuven F., Kung H., Bormans G., Verbruggen A. ¹¹C-labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid β in Alzheimer's disease // Eur J Med Chem, 2009, T. 44, № 4, C. 1415–1426.
28. Qian X.Y., Li S.Q., Song J., Xu H.C. TEMPO-Catalyzed Electrochemical C-H Thiolation: Synthesis of Benzothiazoles and Thiazolopyridines from Thioamides // ACS Catal, 2017, T. 7, № 4, C. 2730–2734.

29. Bose D.S., Idrees M. A convenient access to substituted benzothiazole scaffolds via intramolecular cyclization of thioformanilides // *Tetrahedron Lett*, 2007, T. 48, № 4, C. 669–672.
30. Rey V., Soria-Castro S.M., Argüello J.E., Peñéñory A.B. Photochemical cyclization of thioformanilides by chloranil: An approach to 2-substituted benzothiazoles // *Tetrahedron Lett*, 2009, T. 50, № 33, C. 4720–4723.
31. Mu X.J., Zou J.P., Zeng R.S., Wu J.C. Mn(III)-Promoted cyclization of substituted thioformanilides under microwave irradiation: a new reagent for 2-substituted benzothiazoles // *Tetrahedron Lett*, 2005, T. 46, № 25, C. 4345–4347.
32. Joyce L.L., Evindar G., Batey R.A. Copper- and palladium-catalyzed intramolecular C–S bond formation: a convenient synthesis of 2-aminobenzothiazoles // *Chemical Communications*, 2004, T. 4, № 4, C. 446–447.
33. Wang H., Wang L., Shang J., Li X., Wang H., Gui J., Lei A. Fe-catalysed oxidative C–H functionalization/C–S bond formation // *Chemical Communications*, 2011, T. 48, № 1, C. 76–78.
34. Benedí C., Bravo F., Uriz P., Fernández E., Claver C., Castillón S. Synthesis of 2-substituted-benzothiazoles by palladium-catalyzed intramolecular cyclization of o-bromophenylthioureas and o-bromophenylthioamides // *Tetrahedron Lett*, 2003, T. 44, № 32, C. 6073–6077.
35. Saha P., Ramana T., Purkait N., Ali M.A., Paul R., Punniyamurthy T. Ligand-free copper-catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles, 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzothiazoles, and benzoxazoles // *Journal of Organic Chemistry*, 2009, T. 74, № 22, C. 8719–8725.
36. Shaik B. vali, Seelam M., Tamminana R., Kammela P.R. Copper promoted C-S and C-N cross-coupling Reactions: The synthesis of 2-(N-Aryolamino)benzothiazoles and 2-(N-Aryolamino)benzimidazoles // *Tetrahedron*, 2019, T. 75, № 29, C. 3865–3874.
37. Jaseer E.A., Prasad D.J.C., Dandapat A., Sekar G. An efficient copper(II)-catalyzed synthesis of benzothiazoles through intramolecular coupling-cyclization of N-(2-chlorophenyl)benzothioamides // *Tetrahedron Lett*, 2010, T. 51, № 38, C. 5009–5012.

38. Banerjee A., Santra S.K., Rout S.K., Patel B.K. A ligand free copper(II) catalyst is as effective as a ligand assisted Pd(II) catalyst towards intramolecular C–S bond formation via C–H functionalization // *Tetrahedron*, 2013, T. 69, № 43, C. 9096–9104.
39. Pal S., Patra G., Bhunia S. Microwave-Assisted Syntheses of 2-Phenylbenzothiazoles // *Synth Commun*, 2009, T. 39, № 7, C. 1196–1203.
40. Dey A., Hajra A. Metal-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles from Aldehydes, Amines, and Thiocyanate // *Org Lett*, 2019, T. 21, № 6, C. 1686–1689.
41. Siddiqui N., Alam M.S., Sahu M., Naim M.J., Yar M.S., Alam O. Design, synthesis, anticonvulsant evaluation and docking study of 2-[(6-substituted benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)methyl]-1-(4-substituted phenyl)isothioureas // *Bioorg Chem*, 2017, T. 71, C. 230–243.
42. Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures // *Chem Rev*, 2003, T. 103, № 3, C. 893–930.
43. Ahmed K., Yellamelli Valli Venkata S., Mohammed N.A.K., Sultana F., Methuku K.R. Recent advances on structural modifications of benzothiazoles and their conjugate systems as potential chemotherapeutics // *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, T. 21, № 5, C. 619–635.
44. Tan B.S., Tiong K.H., Muruhadas A., Randhawa N., Choo H.L., Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Leong C.O. CYP2S1 and CYP2W1 mediate 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW-610, NSC 721648) sensitivity in breast and colorectal cancer cells // *Mol Cancer Ther*, 2011, T. 10, № 10, C. 1982–1992.
45. Bradshaw T.D., Wrigley S., Shi D.F., Schultz R.J., Paull K.D., Stevens M.F.G. 2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles: novel agents with selective profiles of in vitro anti-tumour activity // *Br J Cancer*, 1998, T. 77, № 5, C. 745.
46. Dubey R., Shrivastava P., Basniwal P., Bhattacharya S., Narayana Moorthy N. 2-(4-aminophenyl) benzothiazole: a potent and selective pharmacophore with novel mechanistic action towards various tumour cell lines // *Mini Rev Med Chem*, 2006, T. 6, № 6, C. 633–637.

47. Kamal A., Andhra P., Ratna R.C., Andhra P., Prabhakar S., Andhra P. 2-phenyl benzothiazole linked midazole compounds as potential anticanceragents and process for the preparation thereof // US 9187467 B2. USA: Council of Scientific and Industrial Research CSIR, 2015.
48. Gilani S.J., Khan S.A. Synthesis and pharmacological evaluation of N-(6-chlorobenzo[d]thiazol-2- yl)hydrazine carboxamide derivatives of benzothiazole // Medicinal Chemistry Research, 2013, T. 22, № 7, C. 3316–3328.
49. Santhoshi A., Mahendar B., Mattapally S., Sadhu P.S., Banerjee S.K., Jayathirtha Rao V. Synthesis of thio-heterocyclic analogues from Baylis–Hillman bromides as potent cyclooxygenase-2 inhibitors // Bioorg Med Chem Lett, 2014, T. 24, № 8, C. 1952–1957.
50. Marzano C., Pellei M., Tisato F., Santini C. Copper Complexes as Anticancer Agents // Anticancer Agents Med Chem, 2012, T. 9, № 2, C. 185–211.
51. Santini C., Pellei M., Gandin V., Porchia M., Tisato F., Marzano C. Advances in copper complexes as anticancer agents // Chem Rev, 2014, T. 114, № 1, C. 815–862.
52. Molinaro C., Martoriati A., Pelinski L., Cailliau K. Copper Complexes as Anticancer Agents Targeting Topoisomerases I and II // Cancers (Basel), 2020, T. 12, № 10, C. 2863.
53. Tabti R., Tounsi N., Gaiddon C., Bentouhami E., Desaubry L. Progress in Copper Complexes as Anticancer Agents // Med Chem (Los Angeles), 2017, T. 07, № 05.
54. Acilan C., Cevatemre B., Adiguzel Z., Karakas D., Ulukaya E., Ribeiro N., Correia I., Pessoa J.C. Synthesis, biological characterization and evaluation of molecular mechanisms of novel copper complexes as anticancer agents // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2017, T. 1861, № 2, C. 218–234.
55. Shobha Devi C., Thulasiram B., Aerva R.R., Nagababu P. Recent Advances in Copper Intercalators as Anticancer Agents // J Fluoresc, 2018, T. 28, № 5, C. 1195–1205.
56. Wang Y., Tang T., Yuan Y., Li N., Wang X., Guan J. Copper and Copper Complexes in Tumor Therapy // Chem. Med. Chem, 2024, T. 19, № 11, C. 1–14.
57. Pervushin N. V., Yapryntseva M.A., Panteleev M.A., Zhivotovsky B., Kopeina G.S. Cisplatin Resistance and Metabolism: Simplification of Complexity // Cancer, 2024, T. 16, № 17, C. 3082.

58. Antholine W.E., Knight J.M., Petering D.H. Inhibition of tumor cell transplantability by iron and copper complexes of 5-substituted 2-formylpyridine thiosemicarbazones // *J Med Chem*, 1976, T. 19, № 2, C. 339–341.
59. Easmon J., Pürstinger G., Heinisch G., Roth T., Fiebig H.H., Holzer W., Jäger W., Jenny M., Hofmann J. Synthesis, cytotoxicity, and antitumor activity of copper(II) and iron(II) complexes of (4)N-azabicyclo[3.2.2]nonane thiosemicarbazones derived from acyl diazines // *J Med Chem*, 2001, T. 44, № 13, C. 2164–2171.
60. Ferrari M.B., Fava G.G., Leporati E., Pelosi G., Rossi R., Tarasconi P., Albertini R., Bonati A., Lunghi P., Pinelli S. Synthesis, characterisation and biological activity of three copper(II) complexes with a modified nitrogenous base: 5-formyluracil thiosemicarbazone // *J Inorg Biochem*, 1998, T. 70, № 2, C. 145–154.
61. Ambike V., Adsule S., Ahmed F., Wang Z., Afrasiabi Z., Sinn E., Sarkar F., Padhye S. Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells // *J Inorg Biochem*, 2007, T. 101, № 10, C. 1517–1524.
62. Zhong X., Wei H.L., Liu W.S., Wang D.Q., Wang X. The crystal structures of copper(II), manganese(II), and nickel(II) complexes of a (Z)-2-hydroxy-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene) benzohydrazide—potential antitumor agents // *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, T. 17, № 13, C. 3774–3777.
63. Li Y., Trush M.A. DNA damage resulting from the oxidation of hydroquinone by copper: role for a Cu(II)/Cu(I) redox cycle and reactive oxygen generation // *Carcinogenesis*, 1993, T. 14, № 7, C. 1303–1311.
64. Adsule S., Barve V., Chen D., Ahmed F., Dou Q.P., Padhye S., Sarkar F.H. Novel Schiff base copper complexes of quinoline-2 carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells // *J Med Chem*, 2006, T. 49, № 24, C. 7242–7246.
65. Cerchiaro G., Aquilano K., Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R., Da Costa Ferreira A.M. Isatin-Schiff base copper(II) complexes and their influence on cellular viability // *J Inorg Biochem*, 2005, T. 99, № 7, C. 1433–1440.
66. Filomeni G., Cerchiaro G., Da Costa Ferreira A.M., De Martino A., Pedersen J.Z., Rotilio G., Ciriolo M.R. Pro-apoptotic activity of novel Isatin-Schiff base copper(II) complexes

- depends on oxidative stress induction and organelle-selective damage // *J Biol Chem*, 2007, T. 282, № 16, C. 12010–12021.
67. Devereux M., McCann M., Shea D.O., Kelly R., Egan D., Deegan C., Kavanagh K., McKee V., Finn G. Synthesis, antimicrobial activity and chemotherapeutic potential of inorganic derivatives of 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole{thiabendazole}: X-ray crystal structures of $[\text{Cu}(\text{TBZH})_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ and TBZH_2NO_3 (TBZH=thiabendazole) // *J Inorg Biochem*, 2004, T. 98, № 6, C. 1023–1031.
 68. Devereux M., O Shea D., Kellett A., McCann M., Walsh M., Egan D., Deegan C., Kedziora K., Rosair G., Müller-Bunz H. Synthesis, X-ray crystal structures and biomimetic and anticancer activities of novel copper(II)benzoate complexes incorporating 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole (thiabendazole), 2-(2-pyridyl)benzimidazole and 1,10-phenanthroline as chelating nitrogen donor ligands // *J Inorg Biochem*, 2007, T. 101, № 6, C. 881–892.
 69. Agotegaray M.A., Dennehy M., Boeris M.A., Grela M.A., Burrow R.A., Quinzani O. V. Therapeutic properties, SOD and catecholase mimetic activities of novel ternary copper(II) complexes of the anti-inflammatory drug Fenoprofen with imidazole and caffeine // *Polyhedron*, 2012, T. 34, № 1, C. 74–83.
 70. De Vizcaya-Ruiz A., Rivero-Muller A., Ruiz-Ramirez L., Kass G.E.N., Kelland L.R., Orr R.M., Dobrota M. Induction of apoptosis by a novel copper-based anticancer compound, casiopeina II, in L1210 murine leukaemia and CH1 human ovarian carcinoma cells // *Toxicol In Vitro*, 2000, T. 14, № 1, C. 1–5.
 71. Palencia G., Arrieta O., Ríos C., Altagracia M., Kravzov J., Sotelo J. Effect of thalidomide in different tumors in rodents // *J Exp Ther Oncol*, 2002, T. 2, № 3, C. 158–162.
 72. Lindoy L.F., Livingstone S.E. Metal Chelates of a-Diimines Containing a Benzothiazole Moiety. I. Complexes of 2-(2-Pyridyl)benzothiazole // *Inorganica Chim Acta*, 1968, C. 119–126.
 73. Massacesi M., Ponticelli G., Devoto G., Micera G., Piu P. Copper(II) chloride complexes of 2-(4'-methyl-2'-pyridyl)-benzoxazole, their sulphur and nitrogen analogues and 2-(4'-methyl-2'{or 8'}-quinolyl)benzoxazoles // *Transition Met. Chem*, 1984, T. 9, C. 362–366.

74. Elwell C.E., Stein E., Lewis A., Hamaway S., Alexis K.A., Tanski J.M., Barnum T.J., Connelly C.M., Tyler L.A. Synthesis, characterization and comparative biological activity of a novel set of Cu(II) complexes containing azole-based ligand frames // *J Inorg Biochem*, 2025, T. 262.
75. Carlson L.J., Welby J., Zebrowski K.A., Wilk M.M., Giroux R., Ciancio N., Tanski J.M., Bradley A., Tyler L.A. Spectroscopic differences between heterocyclic benzothiazoline, -thiazole and imine containing ligands and comparison of the Co and Cu pyridine benzothiazole and imine complexes // *Inorganica Chim Acta*, 2011, T. 365, № 1, C. 159–166.
76. Yue X., Chen Y., Yang G., Yue S., Su Z. Synthesis, crystal structures and DNA-binding properties of Cd(II), Cu(II) and Ni(II) complexes with 2-(2-pyridyl)benzothiazole // *Synth Met*, 2015, T. 200, C. 1–6.
77. Malzner F.J., Prescimone A., Constable E.C., Housecroft C.E., Willgert M. Exploring simple ancillary ligands in copper-based dye-sensitized solar cells: effects of a heteroatom switch and of co-sensitization // *J Mater Chem A Mater*, 2017, T. 5, № 9, C. 4671–4685.
78. Lewis A., McDonald M., Scharbach S., Hamaway S., Plooster M., Peters K., Fox K.M., Cassimeris L., Tanski J.M., Tyler L.A. The chemical biology of Cu(II) complexes with imidazole or thiazole containing ligands: Synthesis, crystal structures and comparative biological activity // *J Inorg Biochem*, 2016, T. 157, C. 52–61.
79. Maheswari P.U., Van Der Ster M., Smulders S., Barends S., Van Wezel G.P., Massera C., Roy S., Den Dulk H., Gamez P., Reedijk J. Structure, cytotoxicity, and DNA-cleavage properties of the complex [CuII(pbt)Br₂] // *Inorg Chem*, 2008, T. 47, № 9, C. 3719–3727.
80. Marjani K., Mousavi M., Hughes D.L. Synthesis and crystal structure determination of copper(II) and iron(III) complexes of 2-(2-pyridyl)benzothiazole // *Transition Metal Chemistry*, 2009, T. 34, № 1, C. 85–89.
81. Chowdhury S., Majumder S., Bhattacharya A., Mitra P., Naskar J.P. Copper(II) thiocyanate complexes of 2-(2-pyridinyl)-benzthiazole: Synthesis, structure, redox behavior, thermal aspects, and DFT calculations // *J Coord Chem*, 2013, T. 66, № 19, C. 3365–3379.

82. Steiner R.A., Foreman D., Lin H.X., Carney B.K., Fox K.M., Cassimeris L., Tanski J.M., Tyler L.A. Synthesis, characterization, crystal structures and biological activity of set of Cu(II) benzothiazole complexes: Artificial nucleases with cytotoxic activities // *J Inorg Biochem*, 2014, T. 137, C. 1–11.
83. Lu Y., Chen Y., Ou Z., Chen S., Zhuang C., Le X. Synthesis, antibacterial activities and nuclease properties of ternary copper(II) complex containing 2-(2'-Pyridyl)benzothiazole and glycinate // *Chin J Chem*, 2012, T. 30, № 2, C. 303–310.
84. Gan Q., Zhang C.L., Wang B.F., Xiong Y.H., Fu Y.L., Mao Z.W., Le X.Y. Two new mixed copper(ii)-dipeptide complexes of N, N -donor heterocycle ligands: Studies on their non-covalent DNA binding, chemical nuclease, antioxidant and anticancer activities // *RSC Adv*, 2016, T. 6, № 42, C. 35952–35965.
85. Fu X.B., Weng G.T., Liu D.D., Le X.Y. Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage, HSA interaction and cytotoxicity of a new copper(II) complex derived from 2-(2'-pyridyl) benzothiazole and glycylglycine // *J Photochem Photobiol A Chem*, 2014, T. 276, C. 83–95.
86. Lakk-Bogáth D., Molnár M., Speier G., Giorgi M., Kaizer J. Ligand-dependent oxidation of copper bound α -amino-isobutyric acid as 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid oxidase mimics // *Polyhedron*, 2015, T. 98, C. 12–17.
87. Zhu L., Ou Z. Bin, Jia J.L., Hu Y.F., Le X.Y. A Novel Cu(II) Coordination Polymer Containing Single-stranded Helical Chains: Crystal Structure, Thermal Stability, and Fluorescent Property // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 2015, T. 606, № 1, C. 262–271.
88. Piguet C., Bocquet B., Müller E., Williams A.F. Models for Copper-Dioxygen Complexes: the Chemistry of Copper(II) with Some Planar Tridentate Nitrogen Ligands // *Helv Chim Acta*, 1989, T. 72, C. 323.
89. Lakk-Bogáth D., Csonka R., Lorencz N., Giorgi M., Speier G., Kaizer J. Oxidant dependent oxidation of copper bound catecholate: Catecholase versus catechol dioxygenase activity // *Polyhedron*, 2015, T. 102, C. 185–192.
90. Meghdadi S., Amirnasr M., Yavari E., Mereiter K., Bagheri M. Synthesis, characterization, and X-ray crystal structures of copper(I) halide and pseudohalide

- complexes with 2-(2-quinolyl)benzothiazole. Diverse coordination geometries and electrochemical properties // Comptes Rendus Chimie, 2017, T. 20, № 7, C. 730–737.
91. Meghdadi S., Amirkasr M., Mirhashemi A., Amiri A. Synthesis, characterization and X-ray crystal structure of copper(I) complexes of the 2-(2-quinolyl)benzothiazole ligand. Electrochemical and antibacterial studies // Polyhedron, 2015, T. 97, C. 234–239.
 92. Naina V.R., Singh A.K., Shubham N., Krätschmer F., Lebedkin S., Kappes M.M., Roesky P.W. Heteroleptic copper(i) complexes with coumarin-substituted aminodiphosphine and diimine ligands: synthesis and photophysical studies // Dalton Transactions, 2023, T. 52, № 36, C. 12618–12622.
 93. Malzner F.J., Willgert M., Constable E.C., Housecroft C.E. The way to panchromatic copper(i)-based dye-sensitized solar cells: Co-sensitization with the organic dye SQ2 // J Mater Chem A Mater, 2017, T. 5, № 26, C. 13717–13729.
 94. Hupp B., Schiller C., Lenczyk C., Stanoppi M., Edkins K., Lorbach A., Steffen A. Synthesis, Structures, and Photophysical Properties of a Series of Rare Near-IR Emitting Copper(I) Complexes // Inorg Chem, 2017, T. 56, № 15, C. 8996–9008.
 95. Lynn M.A., Carlson L.J., Hwangbo H., Tanski J.M., Tyler L.A. Structural influences on the oxidation of a series of 2-benzothiazoline analogs // J Mol Struct, 2012, T. 1011, C. 81–93.
 96. Sharma P., Kumar A., Kumari P., Singh J., Kaushik M.P. QSAR modeling of synthesized 3-(1,3-benzothiazol-2-yl) 2-phenyl quinazolin-4(3H)-ones as potent antibacterial agents // Medicinal Chemistry Research, 2012, T. 21, № 7, C. 1136–1148.
 97. Cui M., Wang X., Yu P., Zhang J., Li Z., Zhang X., Yang Y., Ono M., Jia H., Saji H., Liu B. Synthesis and evaluation of novel 18f labeled 2-pyridinylbenzoxazole and 2-pyridinylbenzothiazole derivatives as ligands for positron emission tomography (PET) imaging of β -amyloid plaques // J Med Chem, 2012, T. 55, № 21, C. 9283–9296.
 98. El Alami A., El Maraghi A., Sdassi H. Review of synthesis process of benzoxazole and benzothiazole derivatives // Synth Commun, 2024, T. 54, № 10, C. 769–801.
 99. Beloglazkina E.K., Yudin I. V., Majouga A.G., Moiseeva A.A., Tursina A.I., Zyk N. V. Synthesis and electrochemical study of 2-(2-pyridyl)benzothiazole complexes with transition metals (CoII, NiII, and CuII). Molecular structure of aquabis[2-(2-

- pyridyl)benzothiazole]copper(II) diperchlorate // Russian Chemical Bulletin, 2006, T. 55, № 10, C. 1803–1809.
100. Furukawa Y., Fujieda N. Structure and Function of Cu/Zn-superoxide Dismutase // Copper in Biology, 2025, C. 1–25.
101. Székely E., Molnár M., Lihí N., Várnagy K. Characterization of Copper(II) and Zinc(II) Complexes of Peptides Mimicking the CuZnSOD Enzyme // Molecules, 2024, T. 29, № 4, C. 795.
102. Thompson L.K. Polynuclear coordination complexes—from dinuclear to nonanuclear and beyond // Coord Chem Rev, 2002, T. 233–234, C. 193–206.
103. Chaudhuri P. Homo- and hetero-polymetallic exchange coupled metal-oximates // Coord Chem Rev, 2003, T. 243, № 1–2, C. 143–190.
104. La Monica G., Ardizzoia G.A. The Role of the Pyrazolate Ligand in Building Polynuclear Transition Metal Systems // Progress in Inorganic Chemistry, 1997, T. 46, C. 151–238.
105. Fontecave M., Pierre J.-L. Oxidations by copper metalloenzymes and some biomimetic approaches // Coord Chem Rev, 1998, T. 170, № 1, C. 125–140.
106. Gamez P., Aubel P.G., Driesssen W.L., Reedijk J. Homogeneous bio-inspired copper-catalyzed oxidation reactions // Chem Soc Rev, 2001, T. 30, № 6, C. 376–385.
107. Liang H.-C., Dahan M., Karlin K.D. Dioxygen-activating bio-inorganic model complexes // Curr Opin Chem Biol, 1999, T. 3, № 2, C. 168–175.
108. Mahadevan V., Gebbink R.K., Stack T.D.P. Biomimetic modeling of copper oxidase reactivity // Curr Opin Chem Biol, 2000, T. 4, № 2, C. 228–234.
109. Constable E.C. Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds // Oxford University Press, Oxford, 1999.
110. Singh D.P., Kumar R., Malik V., Tyagi P. Synthesis and characterization of complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), and Cd(II) with macrocycle 3,4,11,12-tetraoxo-1,2,5,6,9,10,13,14-octaaza-cyclohexadeca-6,8,14,16-tetraene and their biological screening // Transition Metal Chemistry, 2007, T. 32, № 8, C. 1051–1055.

111. Mane P.S., Salunke S.M., More B.S. Synthesis and Structural Studies of Transition Metal Complexes with Bidentate Schiff Base Derived from 3-Acetyl-6-methyl-(2 H)-pyran-2,4(3 H)-dione // *J Chem*, 2011, T. 8, № S1.
112. A. S. Munde, A. N. Jagdale, S. M. Jadhav, T. K. Chondhaker. Synthesis and Characterization of Some Transition Metal Complexes of Unsymmetrical Tetridentate Schiff Base Ligand // *Journal of the Korean Chemical Society*, 2009, T. 53, № 4, C. 407–414.
113. Wang P., Onozawa-Komatsuzaki N., Katoh R., Himeda Y., Sugihara H., Arakawa H., Kasuga K. Structure and Properties of Diastereoisomers of a Ruthenium(II) Complex Having a Pyridylpyrazoline Derivative as a Ligand // *Chem Lett*, 2001, T. 30, № 9, C. 940–941.
114. Timári S., Cerea R., Várnagy K. Characterization of CuZnSOD model complexes from a redox point of view: Redox properties of copper(II) complexes of imidazole containing ligands // *J Inorg Biochem*, 2011, T. 105, № 8, C. 1009–1017.
115. Zhou Y.H., Sun D.L., Tao J., Chen L.Q., Huang Y.F., Li Y.K., Cheng Y. Synthesis, crystal structure, and SOD-like activity of two copper(II) complexes with hydroxymethyl pendants // *J Coord Chem*, 2014, T. 67, № 14, C. 2393–2404.
116. Sirisena D.M.K.P., Gayashani Sandamalika W.M., Neranjan Tharuka M.D., Madusanka R.K., Jeong J.B., Lee J. A copper-zinc-superoxide dismutase (CuZnSOD) from redlip mullet, *Liza haematocheila*: Insights to its structural characteristics, immune responses, antioxidant activity, and potent antibacterial properties // *Dev Comp Immunol*, 2021, T. 123, C. 104165.
117. Rodríguez M.I., Manca S.G., Tótaro R.M., Baran E.J. Spectroscopic Behavior and SOD-Like Activity of the Copper (II) Complex of Hippuric Acid // *Acta Farm. Bonaerense*, 2006, C. 71–75.
118. 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. Mixed valence copper(I,II) binuclear complexes with unexpected structure: Synthesis, biological properties and anticancer activity // *J Med Chem*, 2014, T. 57, № 14, C. 6252–6258.

119. Kuznetsova O.Y., Antipin R.L., Udina A. V., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K., Terenin V.I., Koteliansky V.E., Zyk N. V., Majouga A.G. An Improved Protocol for Synthesis of 3-Substituted 5-Arylidene-2-thiohydantoins: Two-step Procedure Alternative to Classical Methods // *J Heterocycl Chem*, 2016, T. 53, № 5, C. 1570–1577.
120. 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. Mixed valence copper (I, II) binuclear complexes with unexpected structure: synthesis, biological properties and anticancer activity // *J Med Chem*, 2014, T. 57, № 14, C. 6252–6258.
121. Гук Д.А. «Новые цитотоксические агенты на основе координационных соединений меди с производными тиогидантоинов и 2-алкилтио-3,5-дигидро-4Н-имиазол-4-онов.» Дипломная Работа // Москва, МГУ, 2018.
122. Железнova Т.Ю., Власова И.В., Добровольский С.М., Филатова Д.В. Спектрофотометрическое определение констант устойчивости комплексных соединений с применением алгоритма множественной линейной регрессии // Аналитика и контроль, 2012, Т. 4, С. 350–357.
123. Krasnovskaya O.O., Guk D.A., Naumov A.E., Nikitina V.N., Semkina A.S., Vlasova K.Y., Pokrovsky V., Ryabaya O.O., Karshieva S.S., Skvortsov D.A., Zhirkina I. V., Shafikov R.R., Gorelkin P. V., Vaneev A.N., Erofeev A.S., Mazur D.M., Tafeenko V.A., Pergushov V.I., Melnikov M.Y., Soldatov M.A., Shapovalov V. V., Soldatov A. V., Akasov R.A., Gerasimov V.M., Sakharov D.A., Moiseeva A.A., Zyk N. V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. Novel Copper-Containing Cytotoxic Agents Based on 2-Thioxoimidazolones // *J Med Chem*, 2020, T. 63, № 21, C. 13031–13063.
124. Guk D., Naumov A., Krasnovskaya O., Tafeenko V., Moiseeva A., Pergushov V., Melnikov M., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E. Three types of copper derivatives formed by $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ interaction with (Z)-3-aryl-2-(methylthio)-5-(pyridine-2-ylmethylene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ones // *Dalton Transactions*, 2020, T. 49, № 41, C. 14528–14535.
125. Мажуга А.Г. «Пиридилзамещенные 2-тиоксотетрагидро-4-н-имиазол-4-оны, 2-алкилтио-3,5-дигидро-4н-имиазол-4-оны и их комплексы с переходными металлами. Синтез и физико-химическое исследование.» Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук // Москва, МГУ, 2005.

126. Speier G., Tyeklár Z., Tóth P., Speier E., Tisza S., Rockenbauer A., Whalen A.M., Alkire N., Pierpont C.G. Valence tautomerism and metal-mediated catechol oxidation for complexes of copper prepared with 9,10-phenanthrenequinone // Inorg Chem, 2001, T. 40, № 22, C. 5653–5659.
127. Jung O.S., Pierpont C.G. Bistability and Low-Energy Electron Transfer in Cobalt Complexes Containing Catecholate and Semiquinone Ligands // Inorg Chem, 1994, T. 33, № 10, C. 2227–2235.
128. Hendrickson D.N., Pierpont C.G. Valence Tautomeric Transition Metal Complexes, 2012, 63–95 c.
129. Caneschi A., Cornia A., Dei A. Valence Tautomerism in a Cobalt Complex of a Schiff Base Diquinone Ligand // Inorg Chem, 1998, T. 37, № 13, C. 3419–3421.
130. Ohtsu H., Tanaka K., Ohtsu [H, Tanaka K. Chemical Control of Valence Tautomerism of Nickel(II) Semiquinone and Nickel(III) Catecholate States // Angewandte Chemie International Edition, 2004, T. 43, № 46, C. 6301–6303.
131. Shaikh N., Goswami S., Panja A., Wang X.Y., Gao S., Butcher R.J., Banerjee P. New route to the mixed valence semiquinone-catecholate based mononuclear FeIII and catecholate based dinuclear MnIII complexes: first experimental evidence of valence tautomerism in an iron complex // Inorg Chem, 2004, T. 43, № 19, C. 5908–5918.
132. Drouza C., Vlasiou M., Keramidas A.D. Vanadium(IV/V)–p-dioxolene temperature induced electron transfer associated with ligation/deligation of solvent molecules // Dalton Transactions, 2013, T. 42, № 33, C. 11831–11840.
133. Butin K.P., Beloglazkina E.K., Zyk N. V. Metal complexes with non-innocent ligands // Usp Khim, 2005, T. 74, № 6, C. 585–609.
134. Pierpont C.G., Attia A.S. Spin Coupling Interactions in Transition Metal Complexes Containing Radical *o*-Semiquinone Ligands. A Review // Collect Czechoslov Chem Commun, 2001, T. 66, № 1, C. 33–51.
135. Speier G., Tisza S., Tyeklár Z., Lange C.W., Pierpont C.G. Coligand-Dependent Shifts in Charge Distribution for Copper Complexes Containing 3,5-Di-tert-butylcatecholate and 3,5-Di-tert-butylsemiquinonate Ligands // Inorg Chem, 1994, T. 33, № 9, C. 2041–2045.

136. Pototskaya T.A., Shadyro O.I., Yurkova I.L. Effects of biphenol and quinone derivatives on the radiation-initiated dephosphorylation of 1-glycerophosphate // High Energy Chemistry, 2004, T. 38, № 1, C. 2–7.
137. Rast S., Stephan M., Mohar B. Synthesis and use of ortho-(branched alkoxy)-tert-butoxybenzenes // Tetrahedron Lett, 2012, T. 53, № 50, C. 6815–6818.
138. Khomenko T.M., Salomatina O. V., Kurbakova S.Y., Il'ina I. V., Volcho K.P., Komarova N.I., Korchagina D. V., Salakhutdinov N.F., Tolstikov A.G. New chiral ligands from myrtenal and caryophyllene for asymmetric oxydation of sulfides catalyzed by metal complexes // Russian Journal of Organic Chemistry, 2006, T. 42, № 11, C. 1653–1661.
139. Титце Л.Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. , 1999, 704 с.
140. Tsymbarenko D., Grebenyuk D., Burlakova M., Zobel M. Quick and robust PDF data acquisition using a laboratory single-crystal X-ray diffractometer for study of polynuclear lanthanide complexes in solid form and in solution // J Appl Crystallogr, 2022, T. 55, № 4, C. 890–900.
141. Beloglazkina E.K., Yudin I. V., Majouga A.G., Moiseeva A.A., Tursina A.I., Zyk N. V. Synthesis and electrochemical study of 2-(2-pyridyl)benzothiazole complexes with transition metals (CoII, NiII, and CuII). Molecular structure of aquabis[2-(2-pyridyl)benzothiazole]copper(II) diperchlorate // Russian Chemical Bulletin, 2006, T. 55, № 10, C. 1803–1809.
142. Wang R., Liu D., Xu K., Li J. Substituent and solvent effects on excited state intramolecular proton transfer in novel 2-(2'-hydroxyphenyl)benzothiazole derivatives // J Photochem Photobiol A Chem, 2009, T. 205, № 1, C. 61–69.
143. Keegstra E.M.D., Zwicker J.W., Roest M.R., Jenneskens L.W. A Highly Selective Synthesis of Monodisperse Oligo(ethylene glycols) // Journal of Organic Chemistry, 1992, T. 57, № 24, C. 6678–6680.
144. Sanghamitra N.J., Phatak P., Das S., Samuelson A.G., Somasundaram K. Mechanism of cytotoxicity of copper (I) complexes of 1, 2-bis (diphenylphosphino) ethane // J Med Chem, 2005, T. 48, № 4, C. 977–985.

145. Altaf M., Stoeckli-Evans H. Nickel(II) and copper(II) complexes of 2-(2-pyridyl)benzimidazole: Synthesis and structural characterization // Transition Metal Chemistry, 2009, T. 34, № 6, C. 613–620.
146. Pavlinac J., Zupan M., Stavber S. ‘Green’ Iodination of Dimethoxy- and Trimethoxy-Substituted Aromatic Compounds Using an Iodine-Hydrogen Peroxide Combination in Water // Synthesis (Stuttg), 2006, T. 15, C. 2603–2607.
147. Zhai D., Chen L., Jia M., Ma S. One Pot Synthesis of γ -Benzopyranones via Iron-Catalyzed Aerobic Oxidation and Subsequent 4-Dimethylaminopyridine Catalyzed 6-endo Cyclization // Adv Synth Catal, 2018, T. 360, № 1, C. 153–160.
148. Cheng X., Zhang G., Seupel R., Feineis D., Brünnert D., Chatterjee M., Schlosser A., Bringmann G. Epoxides related to dioncoquinone B: Synthesis, activity against multiple myeloma cells, and search for the target protein // Tetrahedron, 2018, T. 74, № 38, C. 5102–5112.