

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

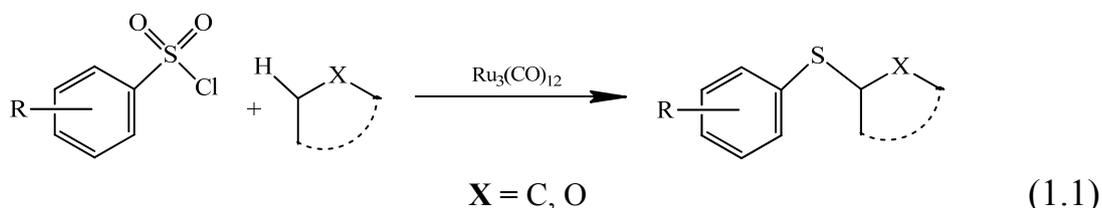
Сераорганические соединения широко распространены в природе, они встречаются повсеместно и широкомасштабно применяются в различных сферах деятельности человека. В телах живых существ органические соединения серы находятся в виде определенных незаменимых аминокислот, ферментов, коферментов, витаминов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

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

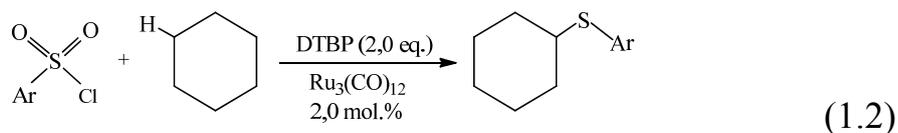
что подразумевает исключение токсичных компонентов, растворителей, достижение максимальной конверсии сырья, значительное снижение отходов и применение дешевых реагентов.

1.1. Способы синтеза органических сульфидов различного строения

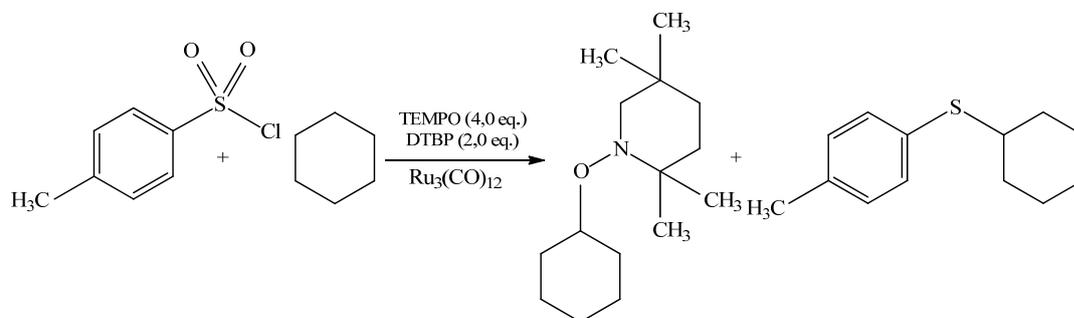
Для получения сульфидов симметричного и несимметричного строения применяют не только основные классы углеводородов (ароматические, алициклические и т. д.), но и их производные. Новый метод тиолирования циклоалканов и циклических эфиров при использовании хлоридов арилсульфония в качестве источника серы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



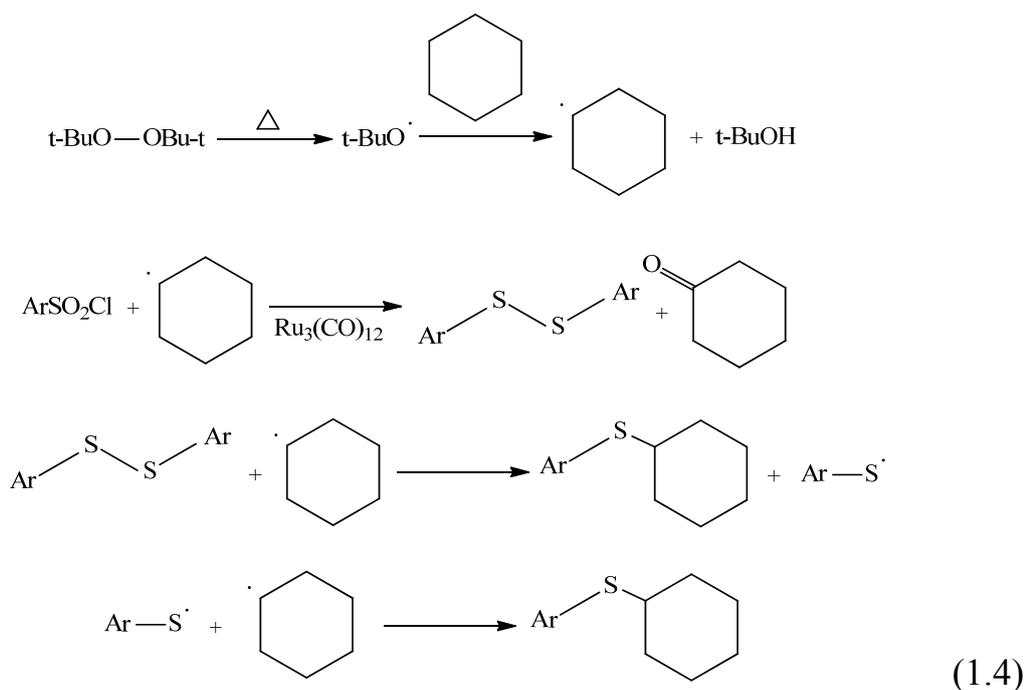
Хроматографический анализ и ЯМР-исследования подтвердили эффективность реакции, проведенной с участием циклогексана и TsCl , при использовании рутенивого катализатора, в присутствии окислителя ди-*трет*-бутилпероксида (DTBP) при температуре 100 °С, т. к. выход сульфида за 12 ч взаимодействия достигал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



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

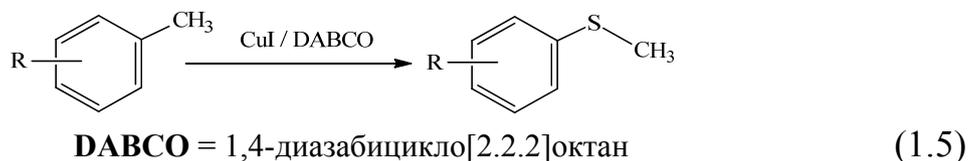


На первой стадии реакции при нагревании до 100 °С происходит разложение DTBP и образуется *трет*-бутоксильный радикал, далее генерируется алкильный радикал за счет отрыва атома водорода. В присутствии $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ аренсульфонилхлориды превращаются в целевой продукт взаимодействия дисульфида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

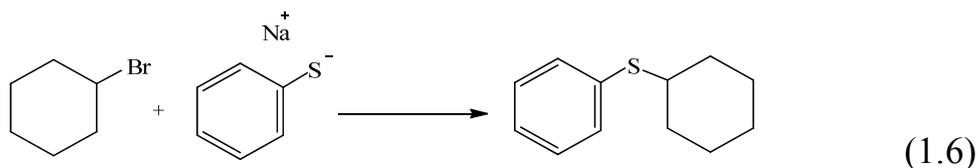


(1.4)

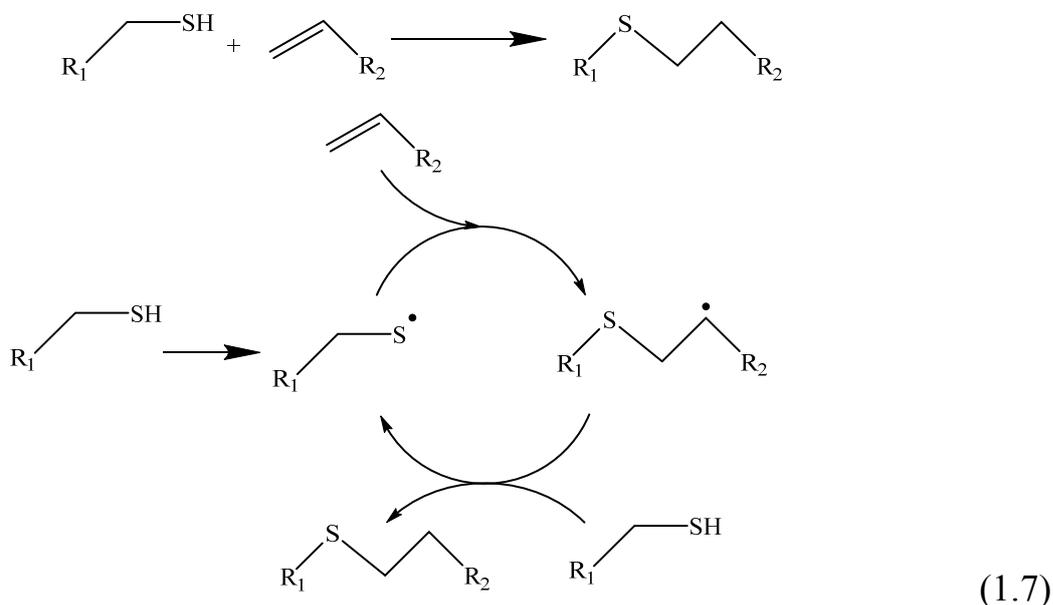
Взаимодействием арилгалогенидов с KSCN в присутствии $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и ДМАР в качестве комплексного катализатора получают симметричные сульфиды в ДМФА или полиэтиленгликоле при температуре 140 °С [2]. Каталитическая реакция метилтиолирования арил/гетероарилгалогенидов в ДМСО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



Получение циклоалкилфенилсульфида на основе бромзамещенных циклоалканов возможно при обработке их бензолтиолатом натрия [4]. Величина алицикла влияет на реакционную способность субстрата и, благодаря изучению геометрии промежуточных и переходных состояний расчетными методами, подтверждено, что реакция протекает по механизму $S_{\text{N}}1$ (схема 1.6).

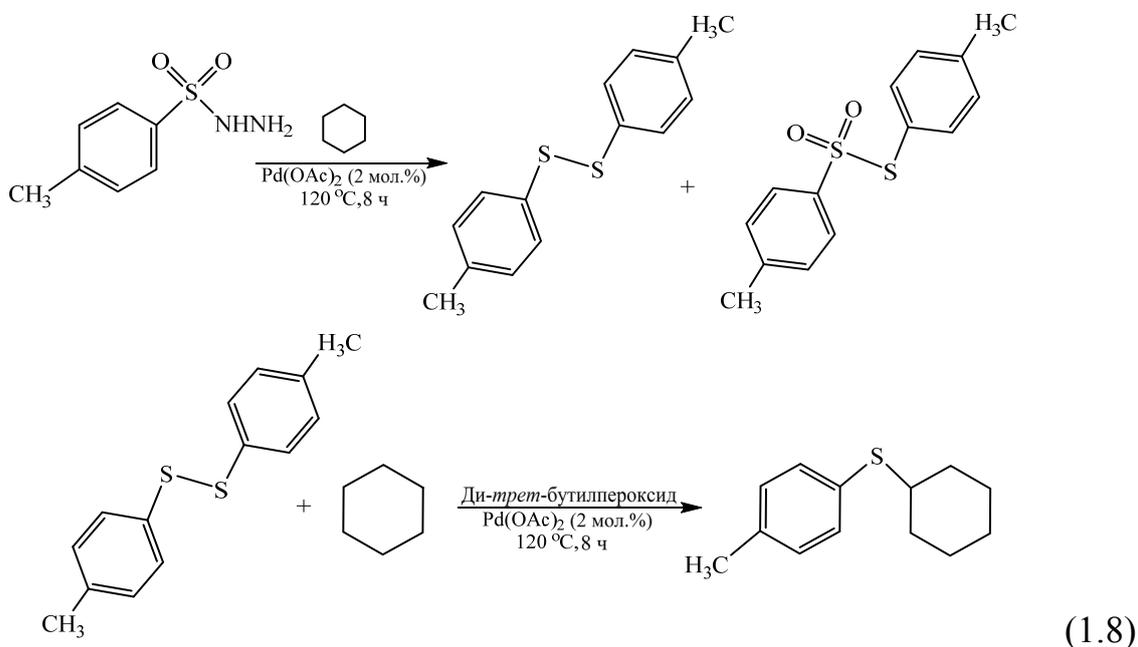


Фотохимические методы эффективно использовать для синтеза органических производных серы на основе гидрогелей, модифицированных биомолекулами, которые широко применяют в регенеративной медицине [5]. В настоящее время гидрогели нового поколения прошли апробацию в качестве материалов в офтальмологии, необходимых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



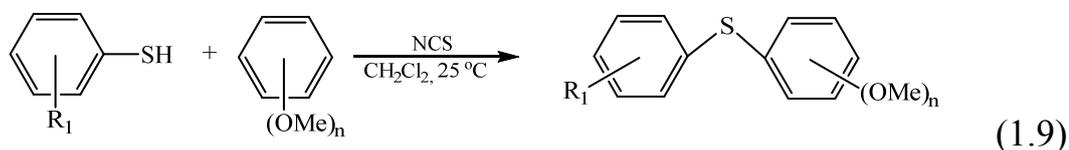
В качестве фотоинициаторов используют фенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат или ультрафиолетовое воздействие. Развитие цепи включает в себя взаимодействие алкилтиильного радикала с алкантиолом и последующее отщепление атома водорода от тиолсодержащей молекулы, что ведет к генерации нового сероцентрированного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

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



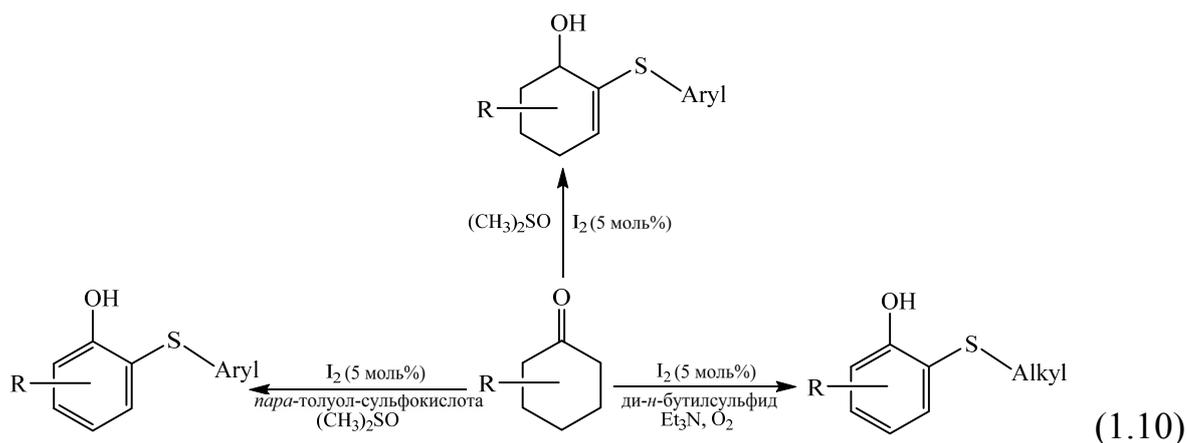
Замена заместителя при атоме серы в субстрате (например, атома галогена) на гидразильный радикал не влияет на структуру полученного продукта и механизм реакции.

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

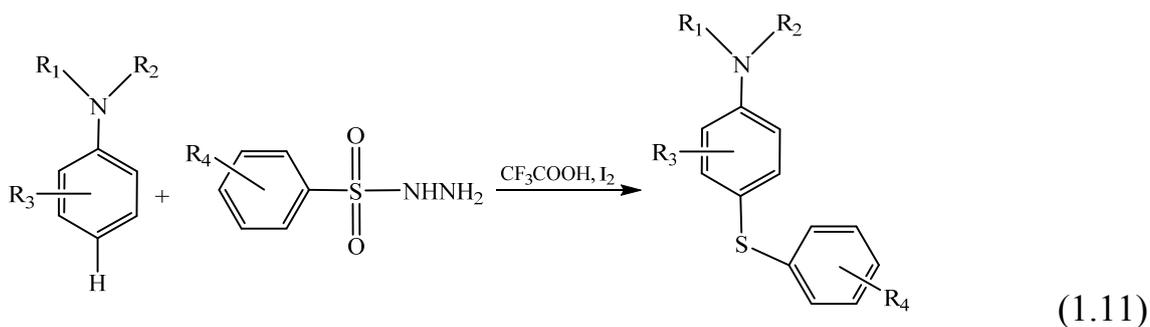


Рассмотренные реакции с применением N-хлорсукцинимида, N-бромсукцинимида и N-йодсукцинимида в хлористом метилена наиболее эффективно протекают в присутствии хлорпроизводного сукцинимида, при комнатной температуре. При увеличении концентрации N-хлорсукцинимида несимметричный сульфид образуется с наиболее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

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



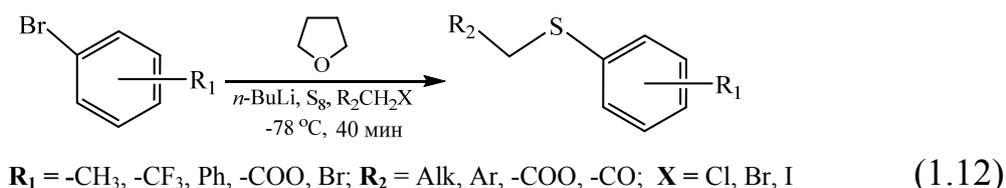
Разработанный способ синтеза тиоэфиров [9] на основе ароматических аминов посредством функционализации C(sp²)-H связи с участием йода в качестве медиатора и в присутствии трифторуксусной кислоты ведет к образованию C-S связи (схема 1.11).



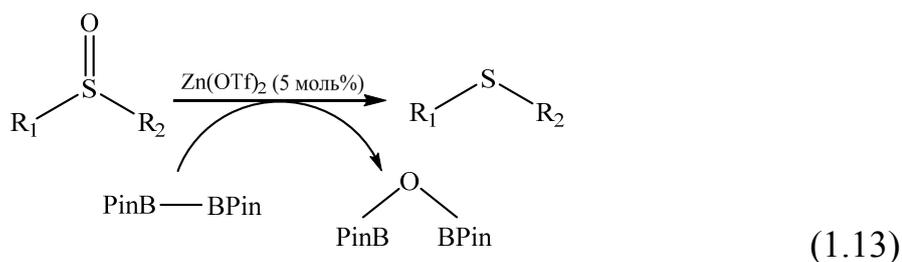
В структуре сульфонилгидразидов допускается наличие различных заместителей, например, алкильных, метоксильных, хлор-, бром- и фторгрупп. Авторами проведены реакции с участием 20-ти исходных соединений и синтезированы продукты с выходом до 93 %.

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

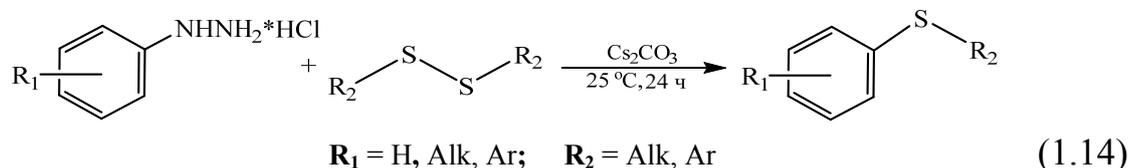
Метод получения алкиларилсульфидов из различных алкилгалогенидов и литийарилтиолатов, которые получают *in situ* путем прямого обмена атомов лития и галогена, относят к препаративно удобным способам синтеза [11]. Данный подход позволяет получить алкиларилсульфиды с высоким выходом (до 96 %) без использования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



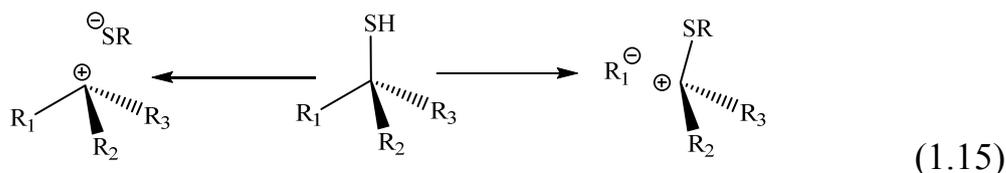
Для получения сульфидов с различными заместителями при атоме серы проводят реакцию дезоксигенирования алифатических и ароматических сульфоксидов в присутствии цинка [12]. Соединение Zn(OTf)₂ проявляет каталитическую активность при дезоксигенировании различных сульфоксидов, а 4,4,4',4',5,5,5',5'-октометил-2,2'-би-1,3,2-диоксоборолана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



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

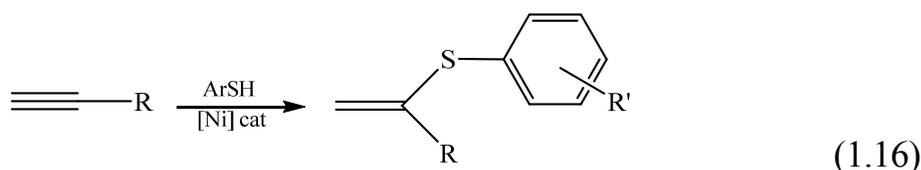


Большинство из известных способов асимметричного синтеза сульфидов на основе третичных тиолов протекают с их предварительной дополнительной функционализацией и приводят к дальнейшему использованию функциональных возможностей тиолов в той или иной форме. Наиболее перспективным является способ путем алкилирования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



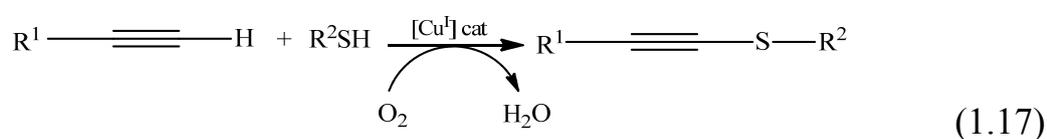
Оба альтернативных подхода ведут к получению сульфидов несимметричного строения с достаточно высоким выходом.

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

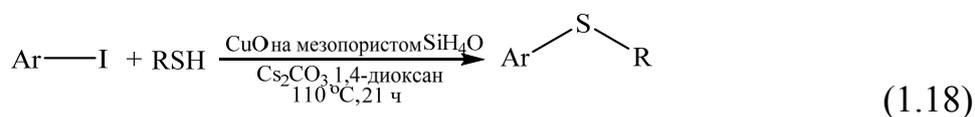


Предложенная новая каталитическая система включает ацетилацетонат никеля (II), что позволяет исключить применение органического растворителя. Реакция протекает в гетерогенных условиях, в ходе протекания основной стадии реакции алкин встраивается в группировку Ni-S за счет разрыва связи сера-металл.

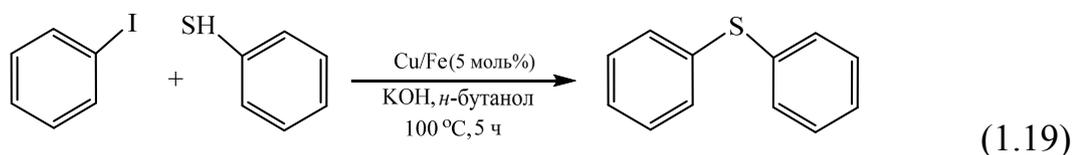
В работе [16] описан метод получения органических сульфидов с различными заместителями, основанный на способности концевых связей алкинов взаимодействовать с тиолами с образованием сульфида несимметричного строения (выход до 97 %) в результате межмолекулярного дегидрирования субстрата и реагента. В качестве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



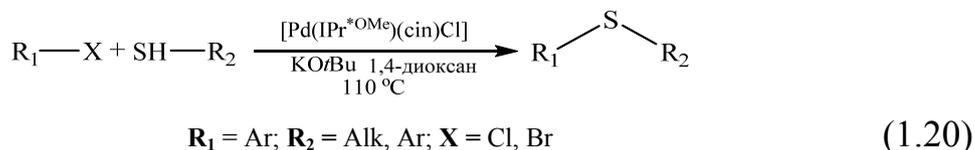
При использовании оксида меди (II), нанесенного на мезопористый адсорбент (SiH₄O), в результате реакции кросс-сочетания тиолов с арилйодидами получают сульфиды с различными заместителями при варьировании выхода от 66 до 97 % в зависимости от природы функциональных групп [17] (схема 1.18).



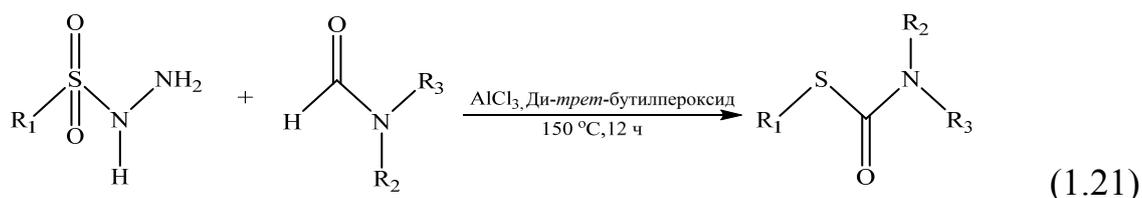
Примером применения биметаллического катализатора Cu/Fe для синтеза диарилсульфидов (выход до 91 %) является взаимодействие арилгалогенидов с тиолами, протекающее через промежуточную стадию получения дисульфида при температуре 100 °C [18] (схема 1.19).



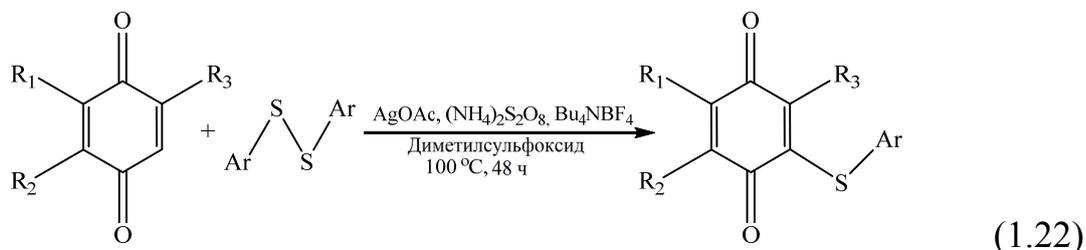
Каталитический способ получения сульфидов [19], основанный на реакции кросс-сочетания неактивированных арилгалогенидов с алкан- и аргентиолами, реализуется при участии комплекса на основе N-гетероциклического карбена и палладия (Pd-[Pd (IPr-OMe)(cin)(Cl)]) с высокой активностью (схема 1.20).



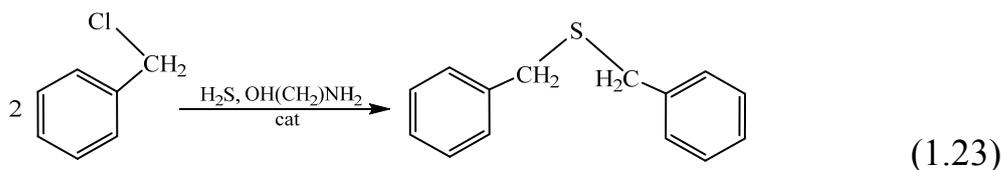
Для проведения функционализации C-H связи ацильной группы в арилсульфонилгидразинах предложен каталитический способ, включающий промотирование реакции с применением сильного окислителя – ди-*трет*-бутилпероксида [20]. В результате взаимодействия происходит образование C-S связи, что способствует эффективному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



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



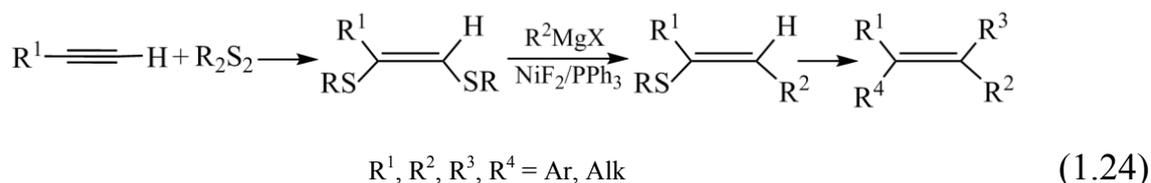
Метод получения дибензилсульфида на основе бензилхлорида требует применения H_2S в качестве сульфидирующего агента и моноэтаноламина для создания условий жидкофазного катализа [22] (схема 1.23).



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

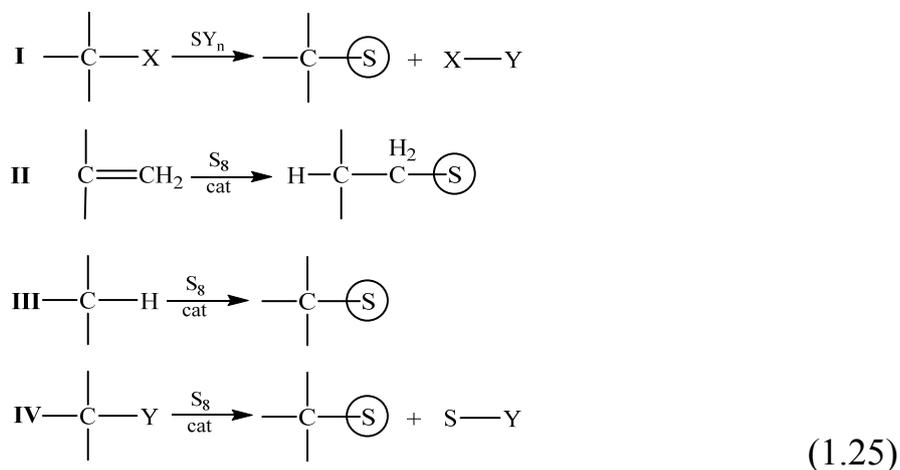
трация катализатора. Несмотря на различные условия проведения реакции, конверсия бензилхлорида и селективность реакции по направлению образования дибензилсульфида остаются постоянными. Проведенные исследования выявили максимальную степень превращения бензилхлорида (100 %) в серосодержащий продукт реакции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

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



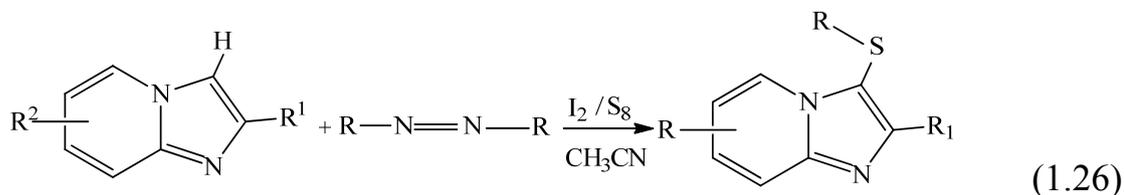
(Z)-Виниловые сульфиды являются важными промежуточными соединениями в синтезе три- и тетразамещенных алкенов, которые представляют собой строительные блоки для создания лекарственных средств и качественных современных материалов. Органические сульфиды удается превратить далее в диарил(алкил)дисульфиды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

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

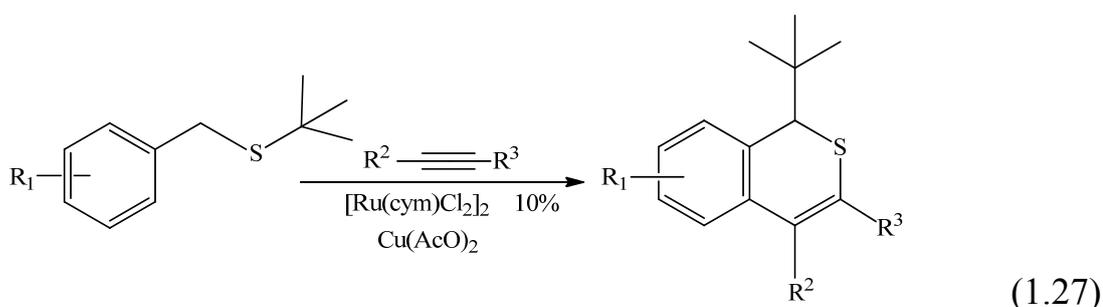


Впервые авторами работы [25] проведен синтез симметричных сульфидов с помощью оксованадиевого комплекса, содержащего L-цистеин (CysVO), нанесенный на мезопористый диоксид кремния MCM-41. Полученный гетерогенный катализатор зарекомендовал себя достаточно эффективным в процессах окисления различных сульфидов в сульфоксиды в присутствии окислителя – H₂O₂ при комнатной температуре. Катализатор удобен для промышленного применения, т. к. способен участвовать в последовательных циклах «реакция-регенерация» (≈ 7) без значительной потери каталитической активности, что делает его перспективным с экологической точки зрения.

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

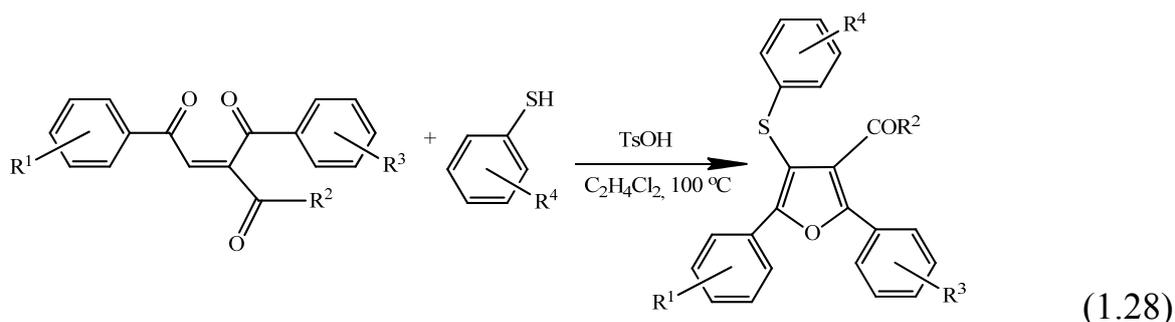


В процессе окислительного сочетания бензилтиоэфиров с алкинами [27], катализируемом Ru(II), при температуре 60 °С формируются (*1H*)-изотиохромены с выходом 30–96 % (схема 1.27).



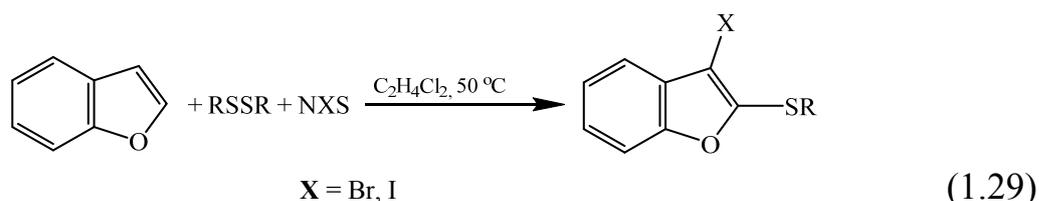
В качестве субстратов используют различные бензил(*трет*-бутил)тиоэфиры. Реакция протекает путем *S*-направленной активации C–H связи в *орто*-положении арильного кольца. Рутений способствует 1,2-тио-Виттига перегруппировке *трет*-бутильной группы с последующим восстановительным элиминированием в присутствии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

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



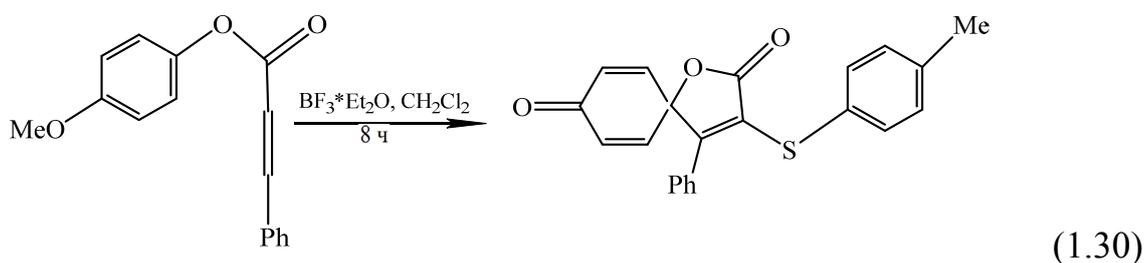
Реакция основана на присоединении тиолов к 1,4-енедионам с образованием новой C-S связи и последующим внутримолекулярным дегидратационным элиминированием, что ведет к получению гетероциклических сульфидов с выходом 50–99 %. В описанных превращениях возможно использовать широкий спектр субстратов и синтезировать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

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



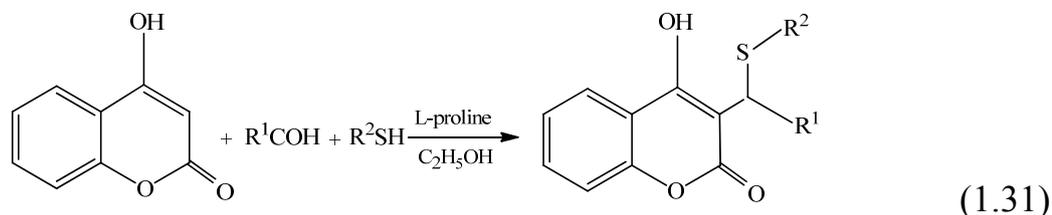
Наличие заместителя в бензо[b]фурановом кольце делает пригодным полученный продукт реакции для дальнейших синтетических превращений, расширяя разнообразие спектра практически полезных серосодержащих соединений.

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



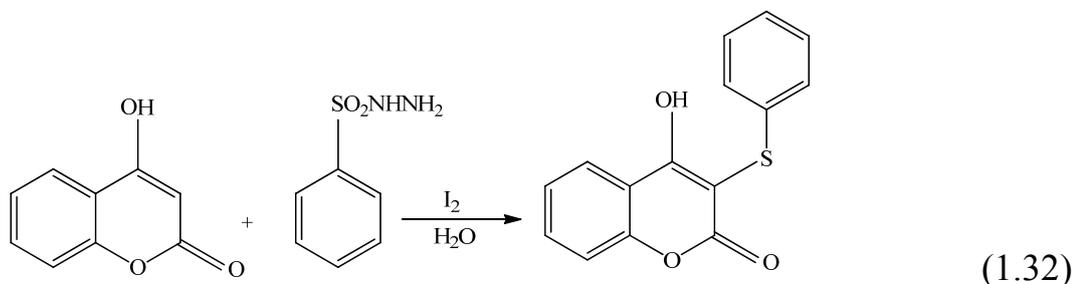
Данный способ циклизации арилалкиноатов позволяет получать 3-сульфенилированные кумарины с выходом 65–87 %. Стабильные и доступные N-сульфанилсукцинимиды в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ выступают в качестве электрофилов для индуцирования электрофильной циклизации алкиноатов.

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

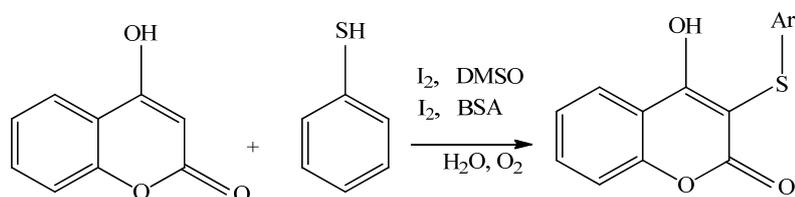


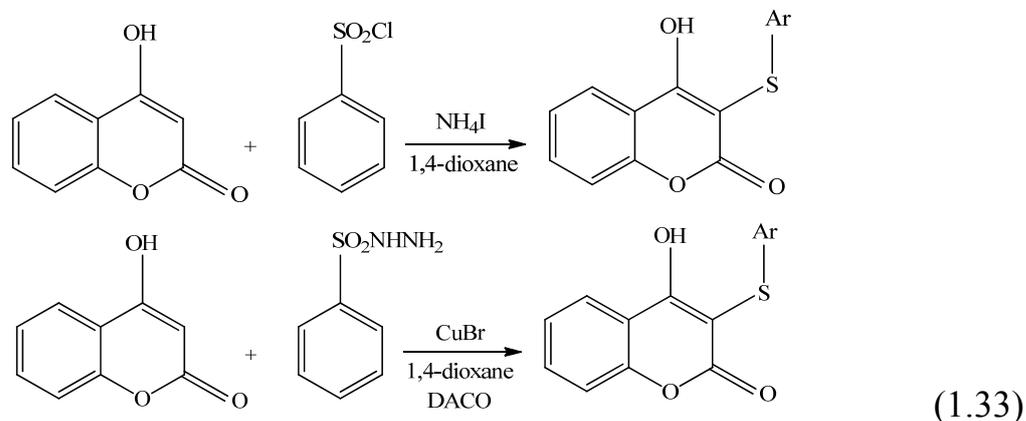
$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 2,4-MeOPh, 4-MeClPh, 4-BrPh, 4-OHPh, 4-CNPh, 4-NO}_2\text{Ph, 4-FPh, 2-ClPh, 2-BrPh, 2-NO}_2\text{Ph, 2-нафтаген, циклогексан, пропилен, 2-тиофен, 2-пиридил};$
 $\text{R}^2 = \text{Et, Pr, HOCH}_2\text{CH}_2, \text{PhCH}_2, o\text{-ClPhCH}_2, \text{Ph, } o\text{-ClPh,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

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

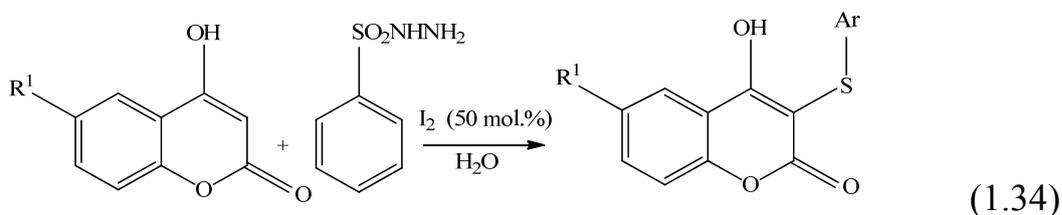


Ряд аналогичных взаимодействий 4-гидроксикумаринов с ароматическими серосодержащими соединениями (тиофенолом, арилсульфонилхлоридом и арилсульфонилгидразидом) реализован в неводной среде (бис(триметилсилил)ацетамиде (BSA), в 1,4-диазацикло[2,2,2]октане (DACO), 1,4-диоксане или диметилсульфоксиде) (схема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

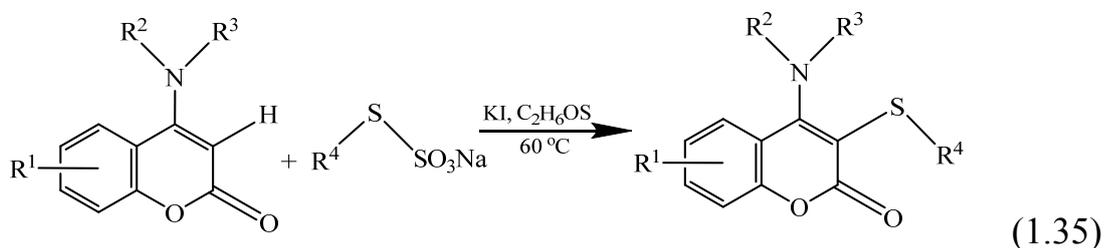




Настоящий подход при повышении температуры до 100 °С и увеличении содержания йода до 50 % мол. позволил получить спектр сульфенилированных производных замещенных 4-гидроксикумаринов с различным выходом (62–93 %) в зависимости от функциональных групп в субстрате и реагенте (схема 1.34).

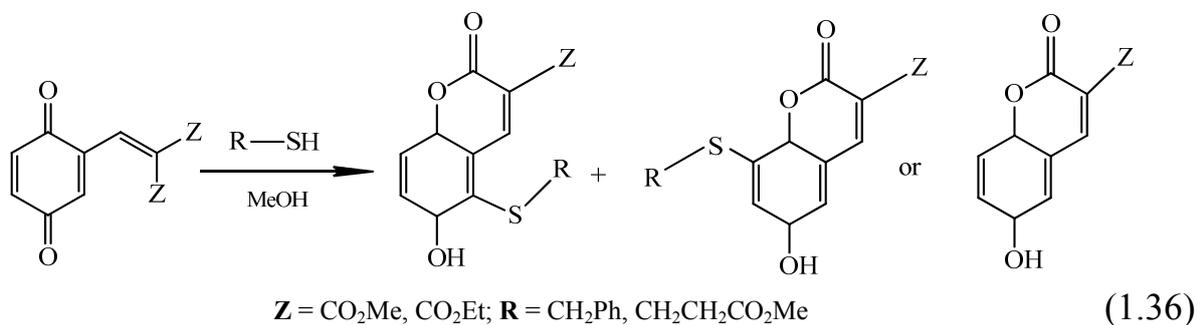


Введение S-функции в гетероциклические соединения лежит в основе перспективного и экологически безопасного процесса региоселективного сульфенилирования 4-анилинокумаринов солями Бунте, катализируемого KI [33]. Реакция протекает в отсутствие металлсодержащих катализаторов, в ДМСО, при небольшом нагревании,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

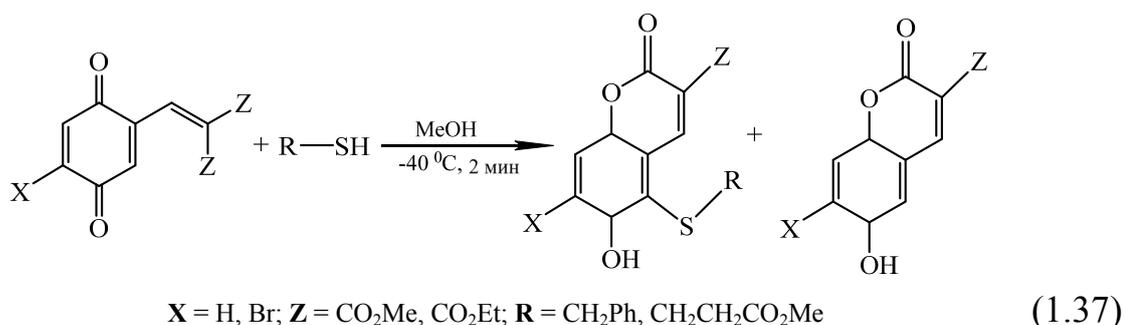


Синтезированные соединения обладают потенциальной биологической активностью, т. к. содержат в структуре два гетероатома (серу и азот). Данный метод расширяет возможности использования солей Бунте для синтеза серосодержащих производных кумарина путем образования C-S связи.

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



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



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

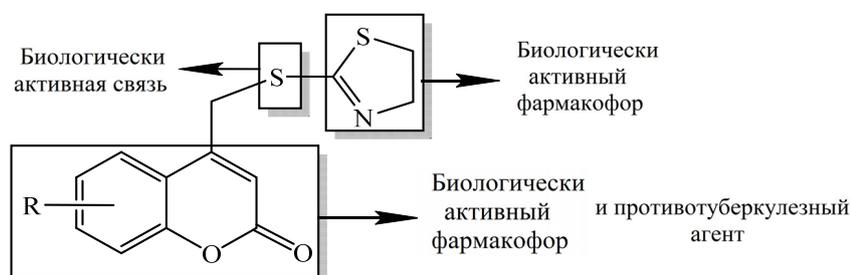
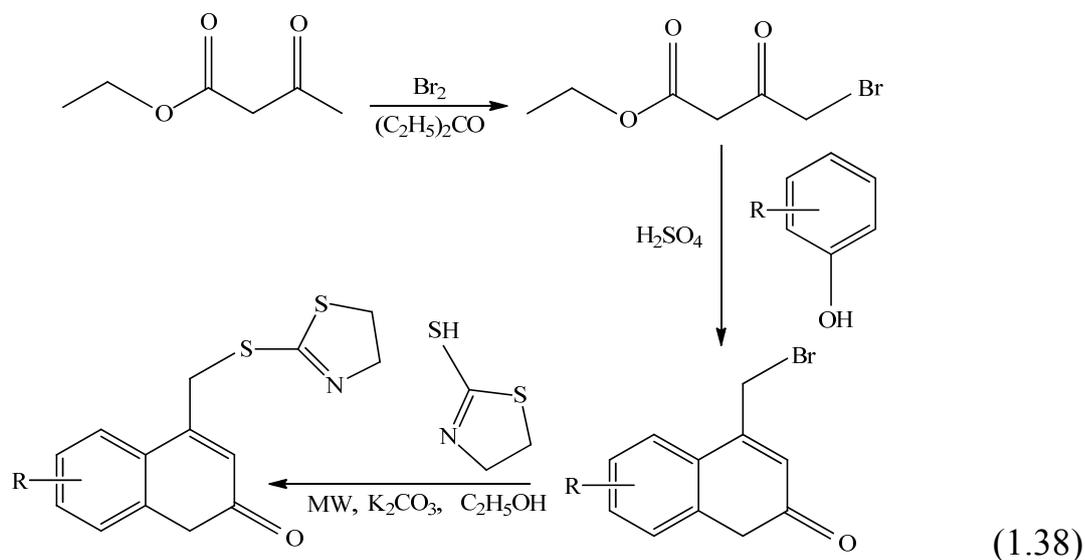


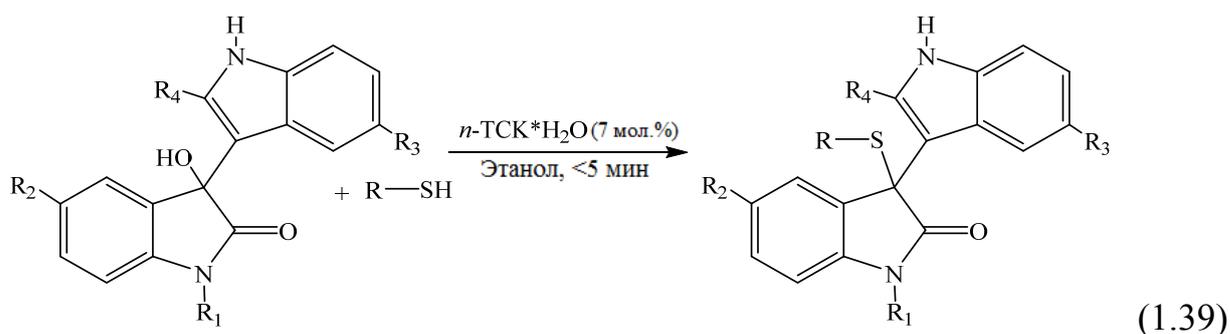
Рис. 1.1. Структура гетероциклических сульфидов, полученных на основе замещенных кумаринов

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



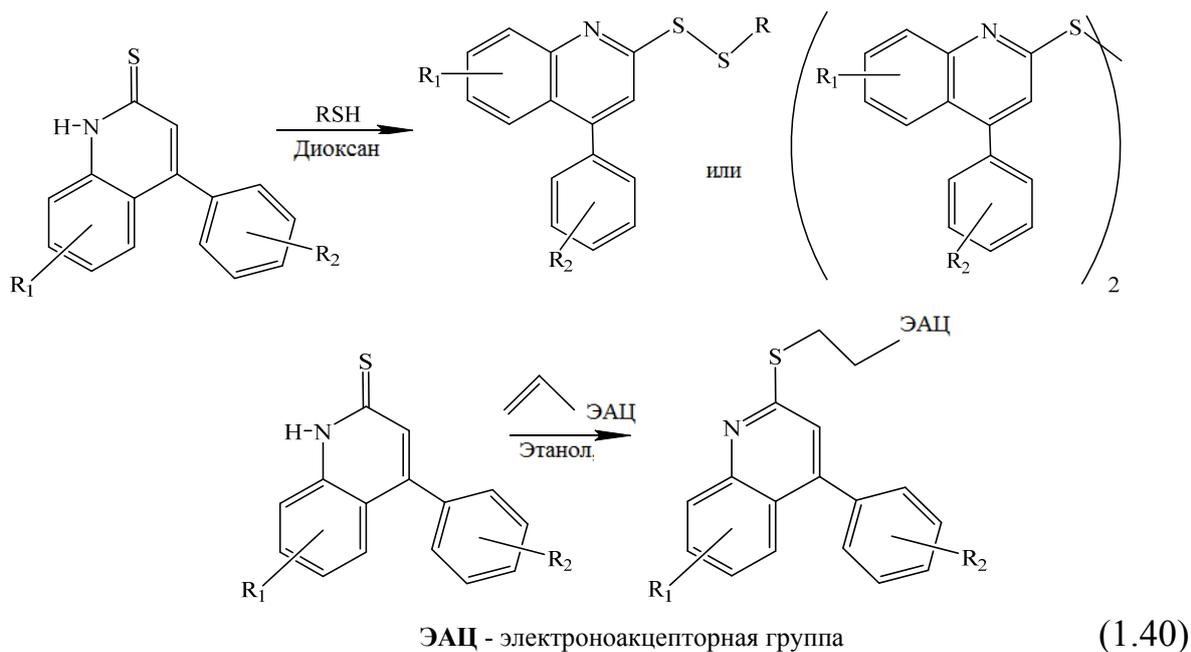
На основании полученных результатов сделан вывод, что микроволновый подход (100 Вт, 55 °С, 5–9 мин облучения) обеспечивает наиболее быстрый результат – высокий выход продуктов (81–91 %) по сравнению с традиционным методом синтеза (61–75 %). Наиболее заметным достижением условий МВО является скорость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

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



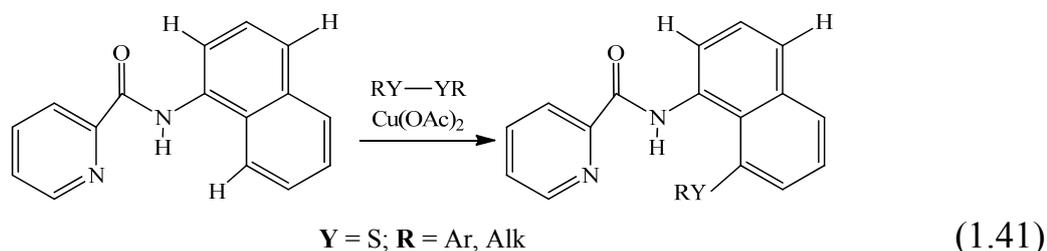
Катализируемая *n*-толуолсульфоновой кислотой ((*n*-ТСК)·H₂O) реакция сульфенилирования производных 3-гидроксисиндола проводится при комнатной температуре с образованием 2Н-индол-2-она как промежуточного соединения. Полученные экспериментальные данные подтверждаются результатами теоретических расчетов изученных превращений и подтверждают механизм S_N1 реакции сульфенилирования 3-гидроксисиндолов.

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



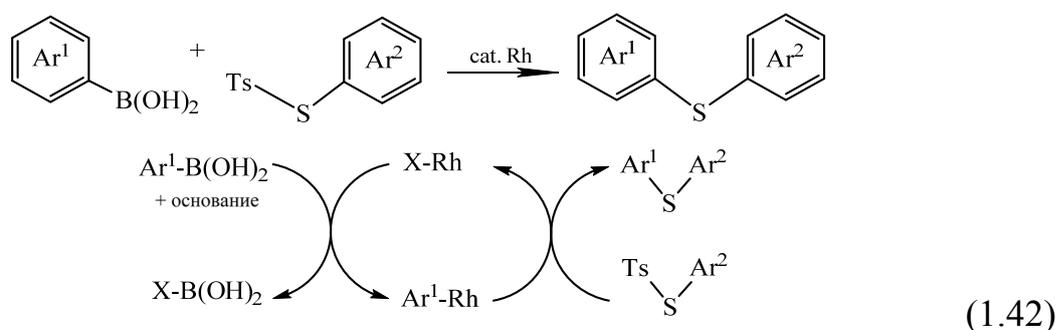
Используемый для оценки хемоселективного строения C-S и S-S связей процесс на основе хинолин-2-тионов и α , β -ненасыщенных карбонильных соединений реализуется в мягких условиях, катализируется K₂CO₃ в различных растворителях. Связь C-S показала лучшую хемоселективную устойчивость в этаноле (выход продуктов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

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



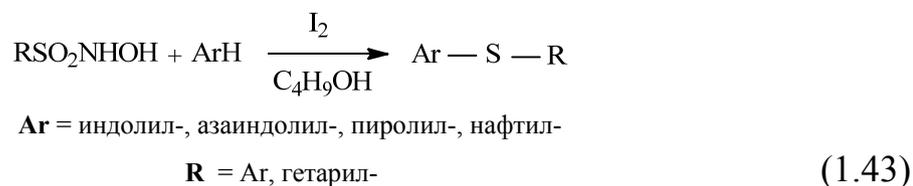
Прямое С-Н – сульфенилирование 1-нафтиламинов дисульфидами предполагает использование в роли катализатора сравнительно недорогой органической соли – $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. В качестве окислителя применяется кислород воздуха. Реагентами для сульфенилирования, протекающего с высокой региоселективностью,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

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



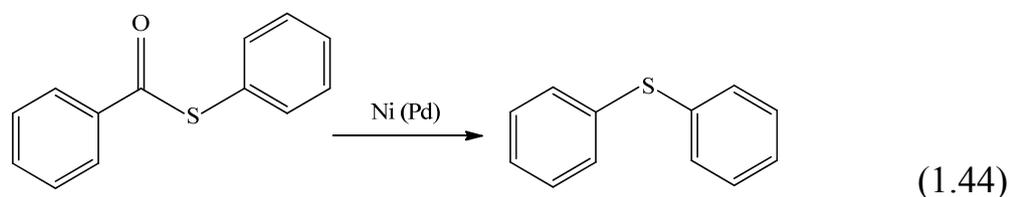
Сульфиды образуются при проведении реакции в метаноле при 50 °С (или комнатной температуре) с использованием родиевого катализатора (5–10 % мол. Rh), представляющего собой комплекс металла, координированного циклооктадиеном. Взаимодействие происходит в присутствии фосфата калия или более слабых оснований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

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



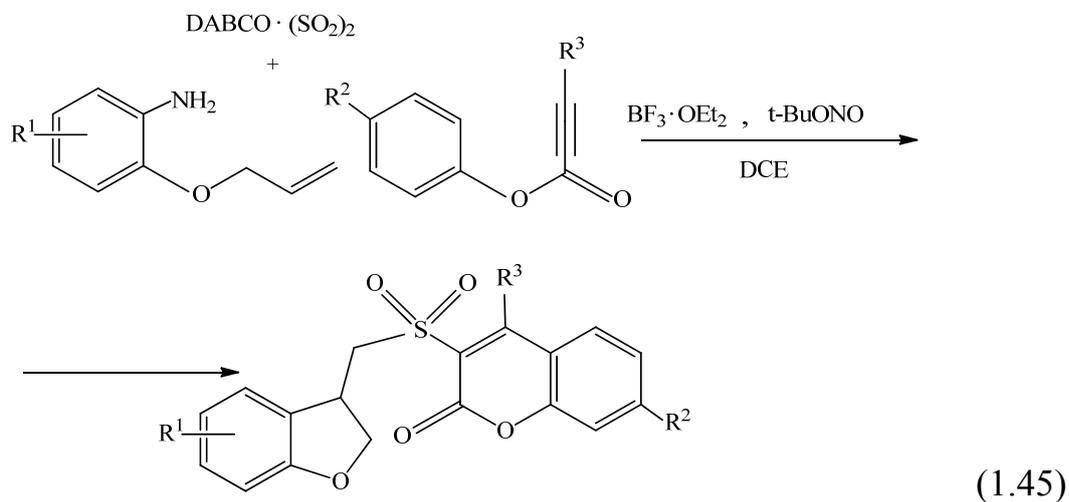
N-гидроксисульфонамиды вступают в реакцию сульфенилирования с производными индолов, N-метилпиррола и 2-нафтола. Синтез проводят в присутствии каталитических количеств йода и N-гидроксисукцинимиды, что дает возможность получать с высокой региоселективностью структурно разнообразные сульфиды (выход 56–99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

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

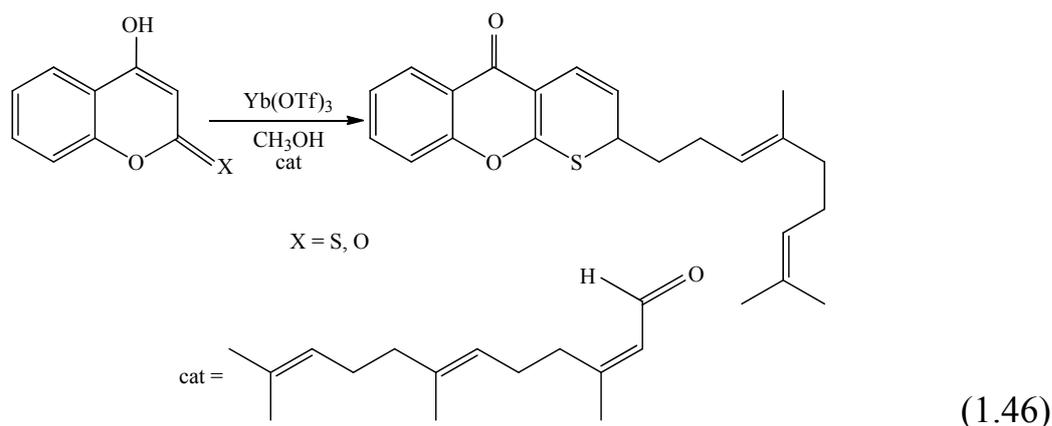


Каталитическая реакция декарбонилирования C-S связи протекает при повышенной температуре с использованием катализаторов на основе Pd (выход продукта реакции составляет 19–78 %) или Ni (выход 85–99 %). Данный способ удобно применять для создания диарильных, арилалкильных и гетероциклических органических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

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

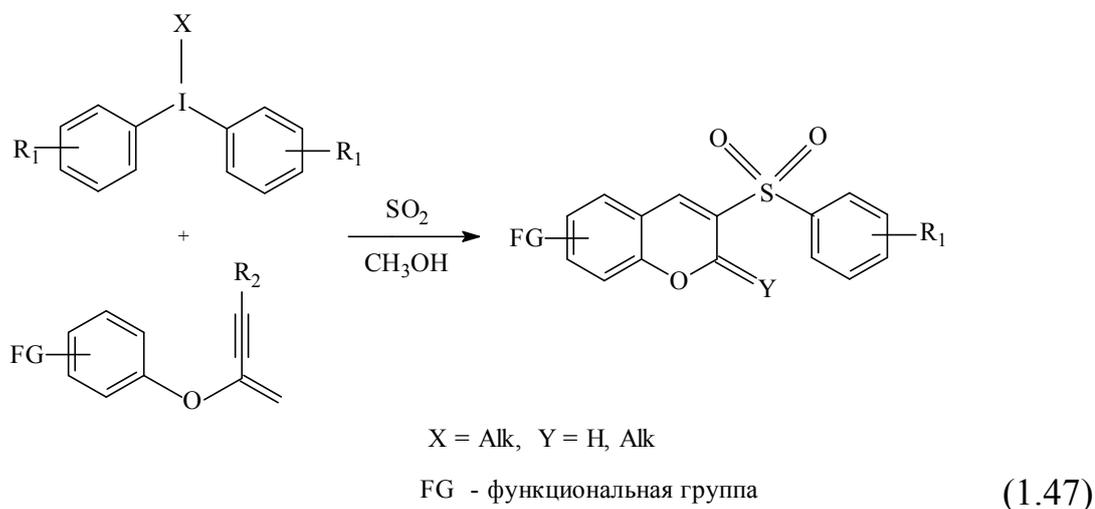


Авторами исследования [43] синтезировано несколько производных природных ферулена и родственных пренилкумаринов, содержащихся в растительном сырье *Ferula communis* с использованием серы. Предварительно установлена возможность данных соединений проявлять противотуберкулезную активность наряду с антитромбиновой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



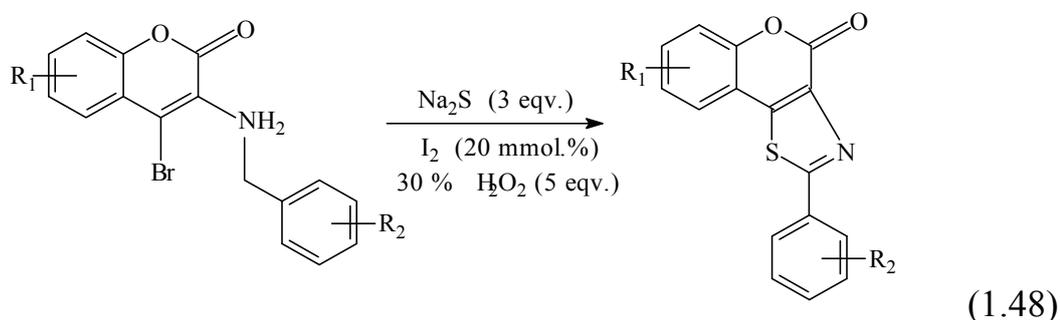
Прямое тиолирование ферпренина приводит к получению смеси производных исходного гетероциклического соединения (кумарина или соответствующего тиона). При взаимодействии 4-гидрокси-2-дезоксид-2-тиокумарина (в присутствии трифторметансульфоната иттербия с фарнезалом) и другими α , β -ненасыщенными альдегидами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

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



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

Реакция окислительного типа, в результате которой происходит перекрестное сочетание с применением каталитической пары конденсированных агентов $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, позволяет успешно реализовать новый разработанный подход [45] к формированию C-S связи и получению тиопроизводных кумарина при температуре 120 °С, в диметилформамиде (схема 1.48).



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

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

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

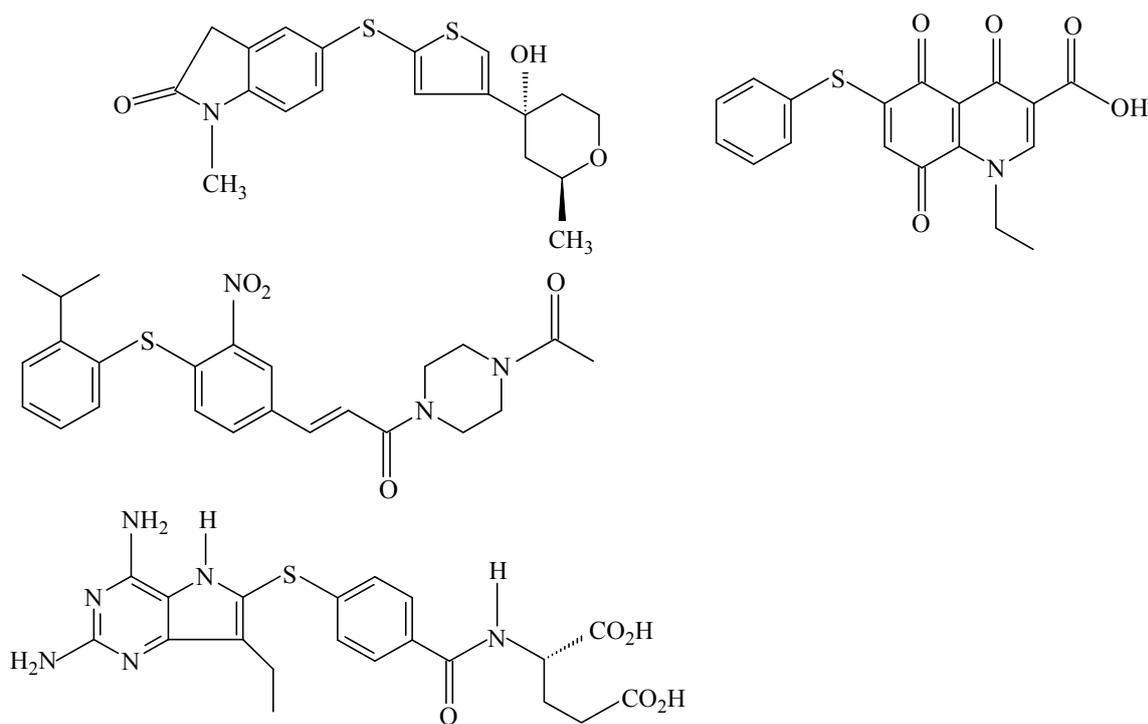
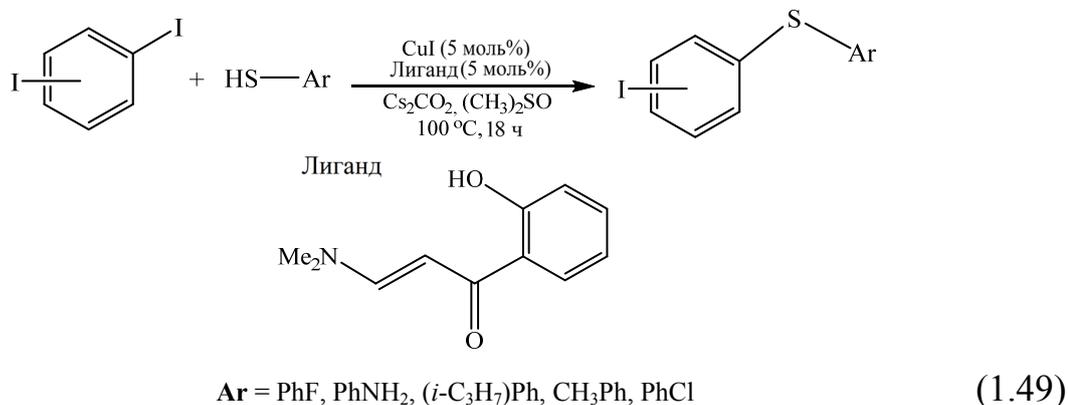


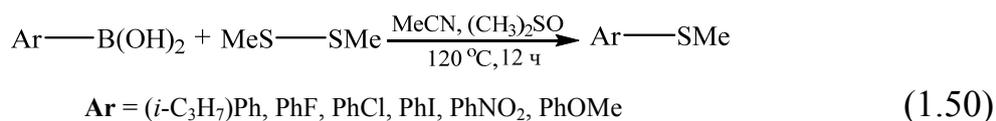
Рис. 1.2. Примеры биологически активных сульфидов несимметричного строения, являющихся фармацевтическими препаратами

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



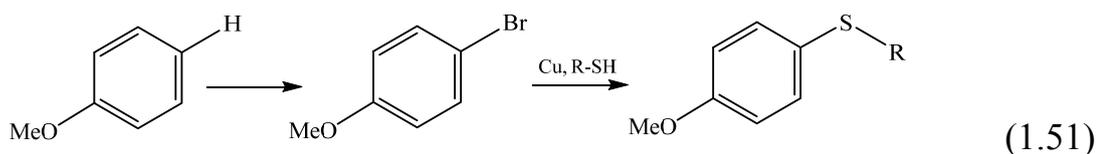
Перспективность разработки данного синтетического подхода определяется возможностью получения не только арил-, но и гетарилсульфидов посредством реакции сочетания.

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



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

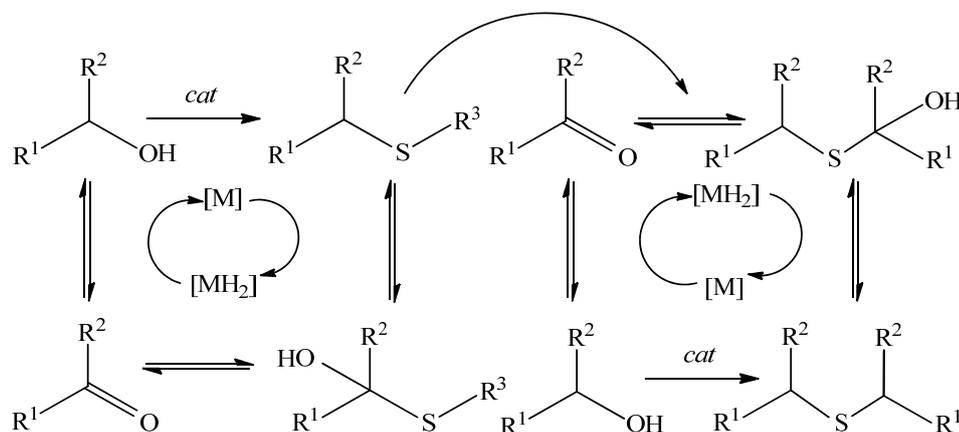
В исследовании [57] сообщается о разработке процесса *пара*-селективной тиоэтерификации C-H связей в молекулах замещенных аренов (схема 1.51).



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

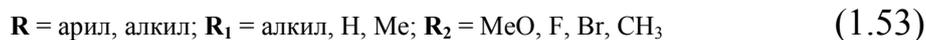
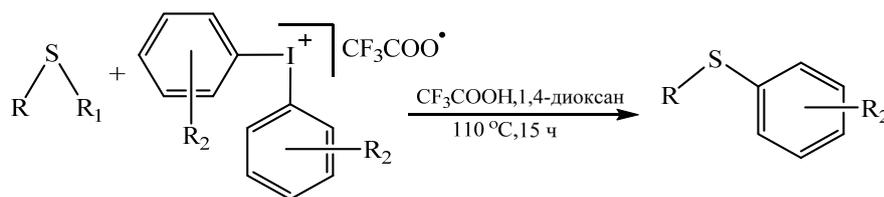
вой кислоты. Также возможно применение таких функциональных групп как фтор, хлор, трифторметил, нитро, незащищенный амин и пиридин в рассмотренных условиях проведения реакции.

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



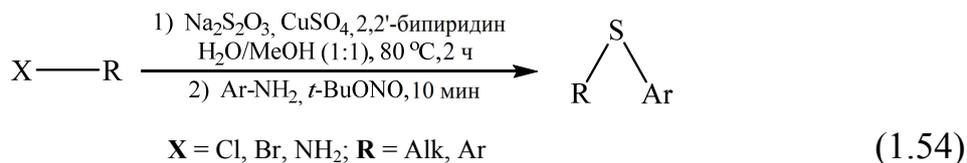
Нанослойные материалы с использованием сульфида кобальта-молибдена (Co-Mo-S) позволяют получать широкий спектр тиоэфиров с выходом 48–98 % на основе структурно разнообразных тиолов и легкодоступных первичных и вторичных спиртов. Продемонстрирована химическая селективность в присутствии чувствительных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

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



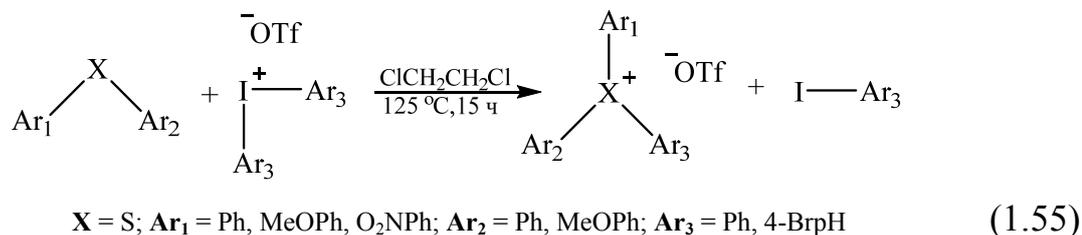
В реакции кислотно-опосредованного сочетания тиолов и тиоэфиров с солями диариллиодония образуются диарил- и алкиларилсульфиды с выходом 37–90 %.

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

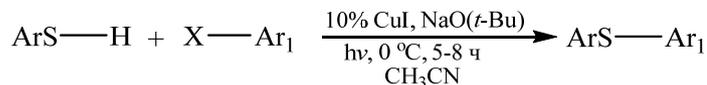


Разработанная стратегия синтеза обеспечивает удобный практичный путь к конструированию тиоэфиров (выход 51–99 %) при использовании доступных ароматических аминов и алкилгалогенидов в качестве исходных реагентов. Применение данного метода в органическом синтезе окажет большое положительное влияние на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

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



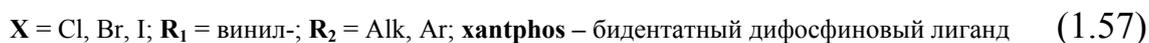
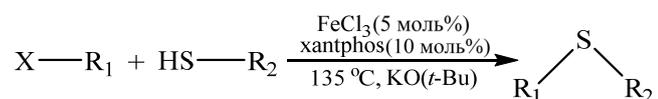
В ходе синтеза диариллиодониевые трифлаты при нагревании в растворе хлороформа (дихлорэтана) передают арильную группу атому халькогена органических сульфидов в отсутствие катализатора на основе переходного металла. Реакция тиолов с арилгалогенидами протекает в мягких условиях [62] при использовании нуклеофилов,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



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

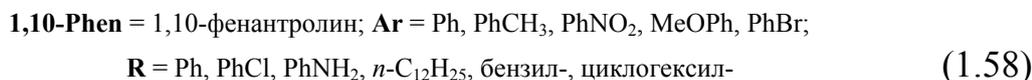
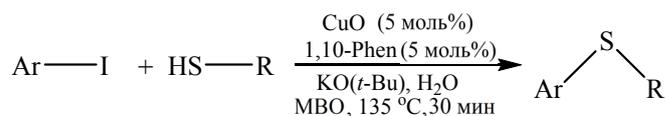
Впервые достигнуто катализируемое медью перекрестное сочетание C-S связи при температуре 0 °C, причем эффективность процесса с участием неактивированного арилиодида возрастает при дальнейшем понижении температуры до -40 °C. Исследования механизма реакции согласуются с фотоиндуцированными перекрестными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

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



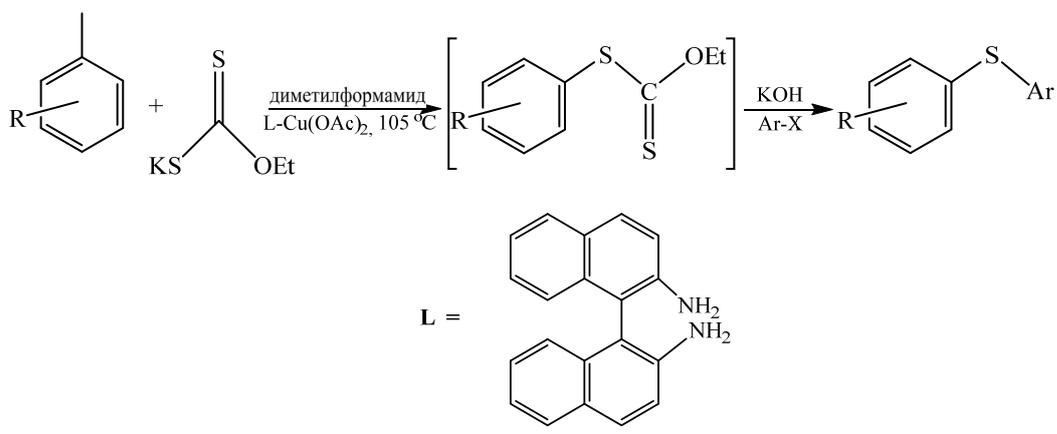
Существует множество примеров сочетания тиолов с алкилвинилиодидами, однако информация по S-функционализации винилбромидов или винилхлоридов ограничена исследованиями только 1-(2-бромвинил)бензола и 1-(2-хлорвинил)бензола. Реакцию тиолов с алкилвинилгалогенидами проводят в отсутствие катализатора. Взаимодействие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

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



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

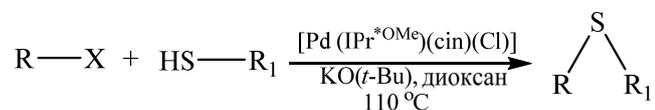
Одностадийный синтез несимметричных тиоэфиров путем сочетания арилгалогенидов с замещенным тионом эффективен в полярном растворителе при использовании в качестве катализатора – комплекса меди с органическими лигандами [65] (схема 1.59).



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

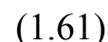
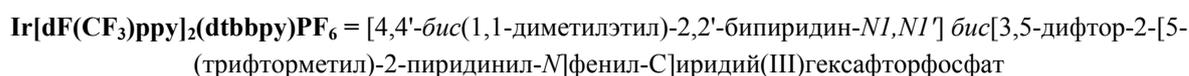
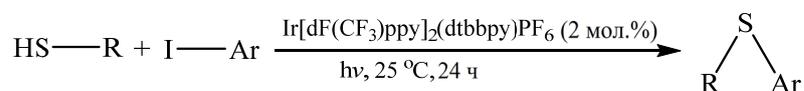
арилирования образуются диарилтиоэфиры с достаточно высоким выходом. Представленная стратегия может использоваться также в синтезе диарилтиоэфиров, арилалкилтиоэфиров и бензотиазолов.

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



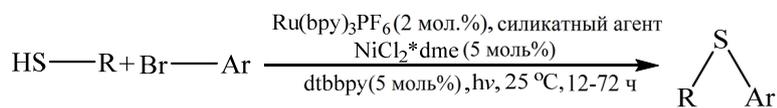
Комплекс N-гетероциклического карбена палладия – $[\text{Pd}(\text{IPr}^*\text{OMe})(\text{cin})(\text{Cl})]$ обеспечивает высокую каталитическую активность в реакции перекрестного сочетания углерод-сера. Неактивированные арилгалогениды успешно соединяются с тиолами различного строения, что обеспечивает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

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



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

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



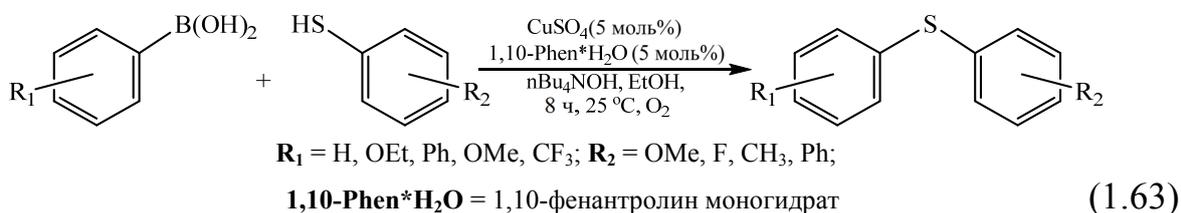
R = алкил-, **pby** = 2,2'-бипиридин, **dme** = диметоксиэтан,
dtbbpy = 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил-



(1.62)

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

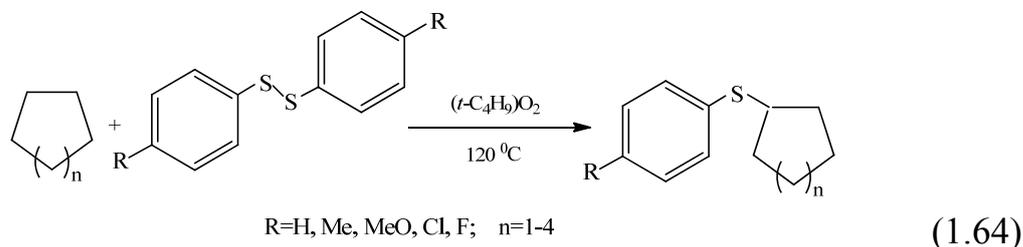
Реакцию S-арилрования замещенных ароматических тиолов борпроизводными ароматических углеводородов проводят при комнатной температуре [69] с получением несимметричных сульфидов с выходом 65–82 % (схема 1.63).



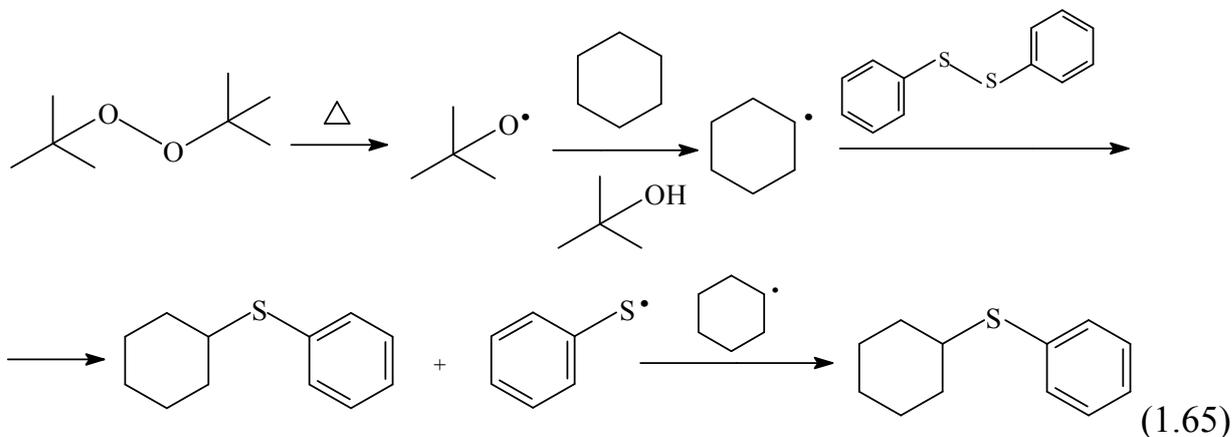
(1.63)

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

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



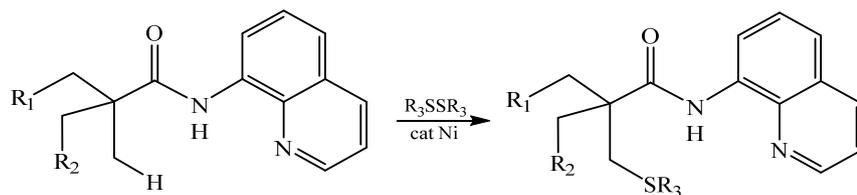
Механизм реакции тиолирования циклоалканов включает сочетание радикальных стадий с окислительными превращениями. На первой стадии при нагревании происходит гомолитический распад ди-*трет*-бутилпероксида с образованием соответствующего радикала. При взаимодействии с циклоалканом за счет расщепления C-H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



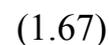
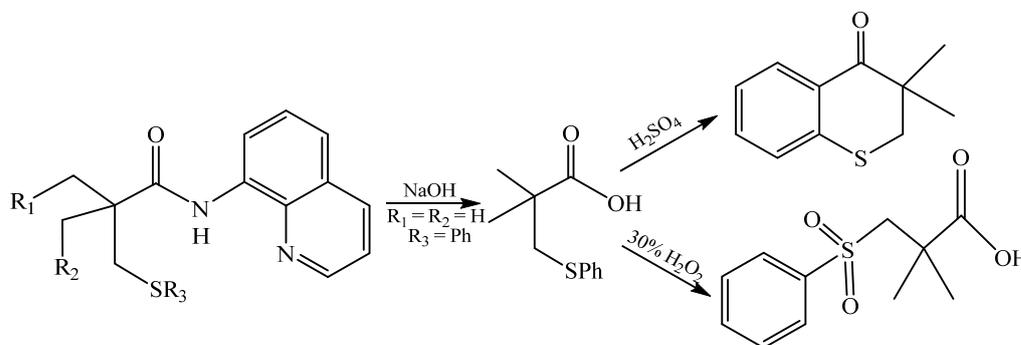
Новый эффективный метод C-S кросс-сочетания циклоалканов с диарилсульфидами, осуществляемый через прямую функционализацию C(sp³)-H связи в алицикле позволяет получать сульфиды смешанного типа с высоким выходом. Данный прямой метод формирования C-S связи привлекателен не только для исследований в области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

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

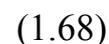
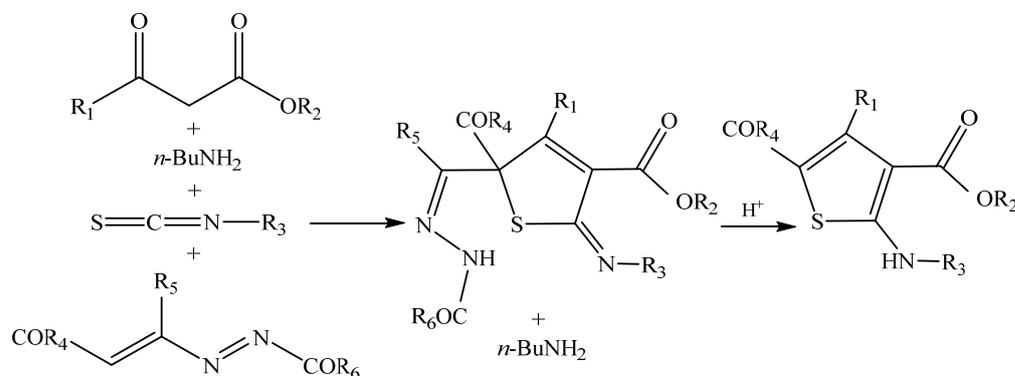
различных гетероатомов. Прямым сульфенилированием С-Н связи в ацил-гидразинах, катализируемым никелем [71], с участием симметричного дисульфида получают асимметричные сульфиды (схема 1.66).



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



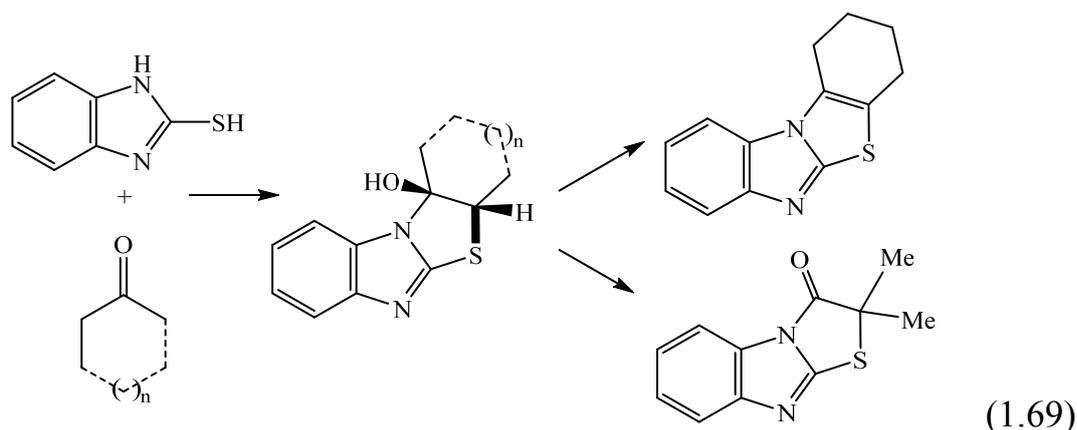
Введение атома серы в органическое соединение может сопровождаться циклизацией, что обнаружено при проведении многокомпонентной реакции с участием дикарбонильных соединений и изотиоцианатами в качестве донора серы [72] (схема 1.68).



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

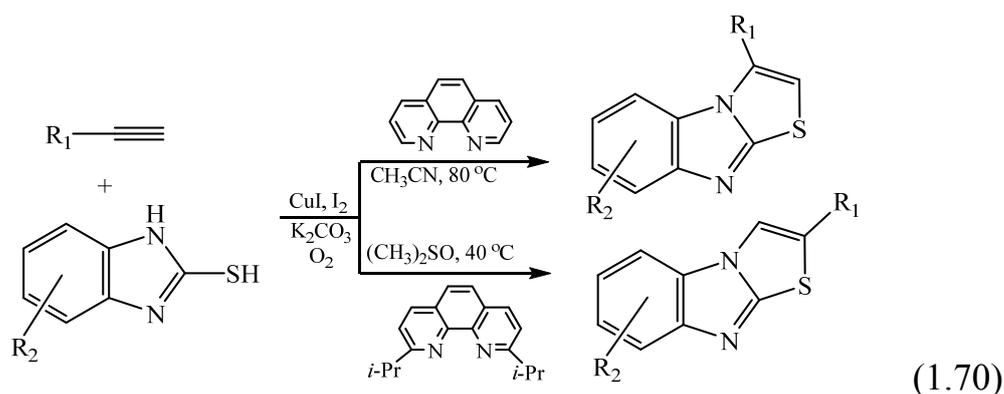
ных реагентов позволяет проводить синтез шести конечных продуктов различного строения. Обработка кислотой промежуточного соединения – тетразамещенного 2,5-дигидротиофена дает возможность получения на их основе 5-аминотиофен-2,4-дикарбоксилатов.

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

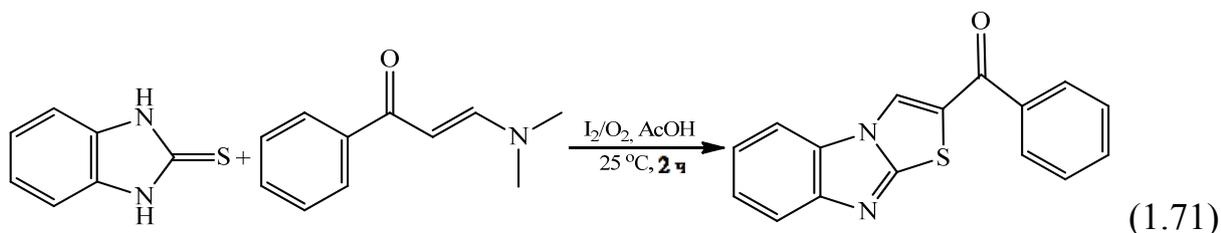


Фотокатализ проводится с применением синего светодиода в сочетании с кислотой Льюиса. Недорогой и нетоксичный реагент – 4,5,6,7-тетрахлор-2',4',5',7'-тетрайодофлюоросцеин хорошо зарекомендовал себя в качестве катализатора. Таким образом, данный способ не требует использования переходных металлов, позволяет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

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

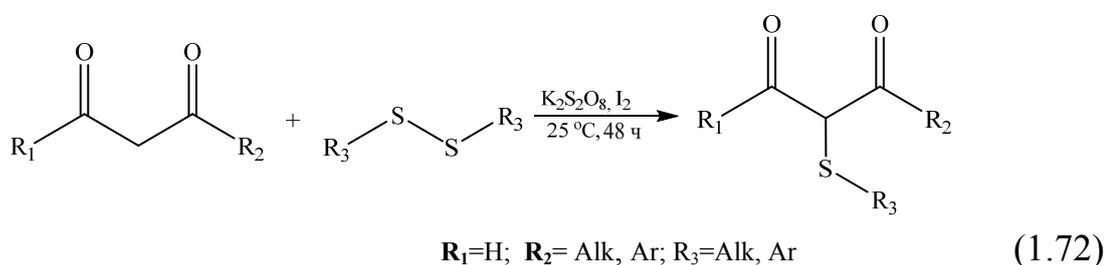


Каталитический способ аминотиолирования реализуется в мягких условиях и приводит к получению 2- и 3-замещенных тиазолобензимидазолов. Высокая региоселективность реакции обеспечивается путем использования стерически разнообразных лигандов на основе фенантролина. Метод опосредованного йодом образования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



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

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

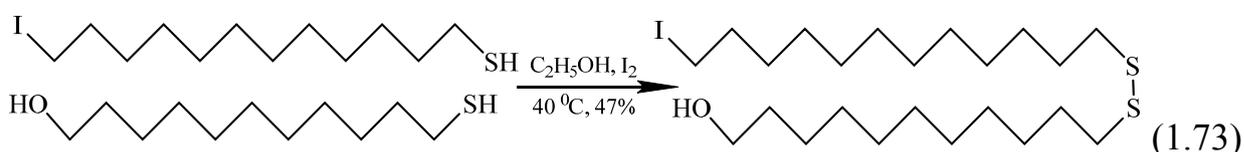


В данном примере формирования C-S связи в качестве сернистого реагента используют органические дисульфиды. Применение $K_2S_2O_8/I_2$ интенсифицирует реакцию C-S сочетания β -дикетонатов с дисульфидами с получением α -тио- β -дикетонатов с высоким выходом (51–99 %). Диарил- и диалкилдисульфиды хорошо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

1.2. Методы получения симметричных и несимметричных дисульфидов

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

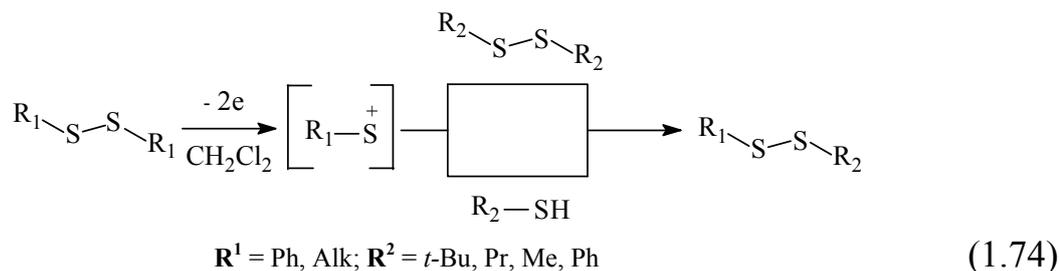
Молекулярный йод является наиболее часто используемым реагентом для превращения тиолов в симметричные дисульфиды с достаточно высоким выходом. Он применяется в различных средах, чаще в таких растворителях, как этанол [77], пентан [78] или ацетонитрил [79] без введения других реагентов. Йод также применяется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



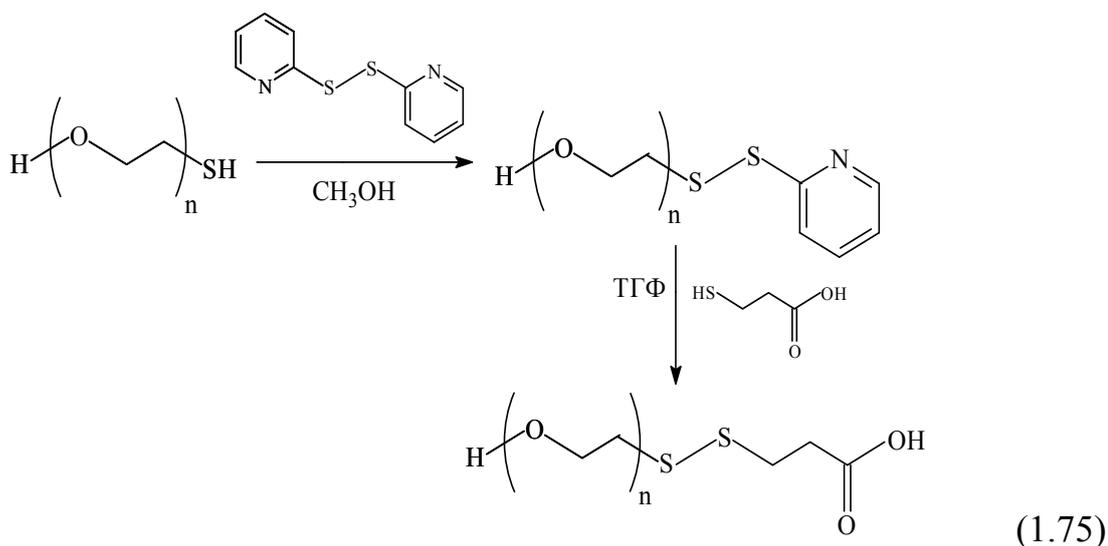
Успех данного типа реакции обусловлен большими различиями в строении радикалов симметричных и несимметричных дисульфидов. Однако, в большинстве случаев разделение смеси продуктов реакции не вызывает значительных затруднений.

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

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

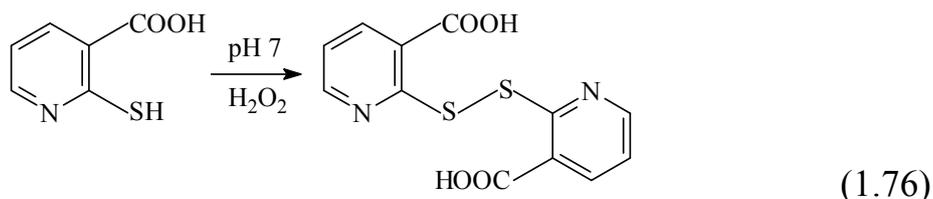


В роли противоиэлектрода применяют углеродистый стержень, а в качестве электрода сравнения – насыщенный каломельный. Макроэлектролиз дисульфидов проводят в ячейке Н-типа, снабженной в качестве рабочего электрода платиновой пластиной в течение 20 ч, до достижения определенного расхода (2 моля электронов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



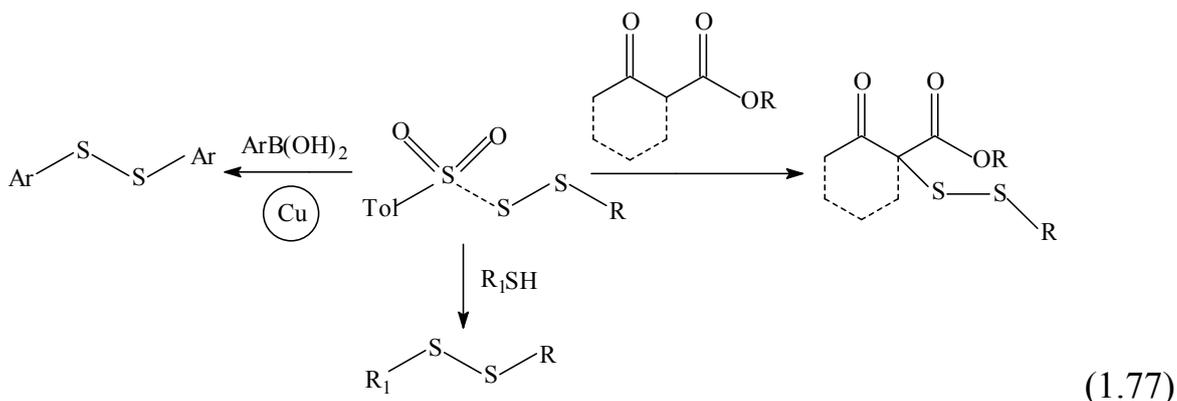
Образующийся дисульфид далее взаимодействует с тиолом (2 экв.) в ТГФ с получением несимметричного дисульфида другого строения (выход 93 %). Производные дитиодипиридина возможно синтезировать окислением 2-меркаптотинотиновой кислоты или 2,2'-дитиодинотиновой кислоты перексидом водорода в нейтральной среде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

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



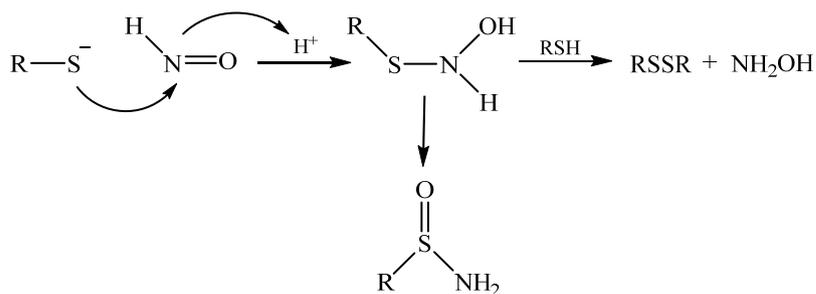
Синтез тиопроизводного хитозана проводят в 0,1 М растворе субстрата в хлористоводородной и тиогликолевой кислотах, предварительно активированного этил-(диметиламинопропил)-карбодиимидом при комнатной температуре.

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



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

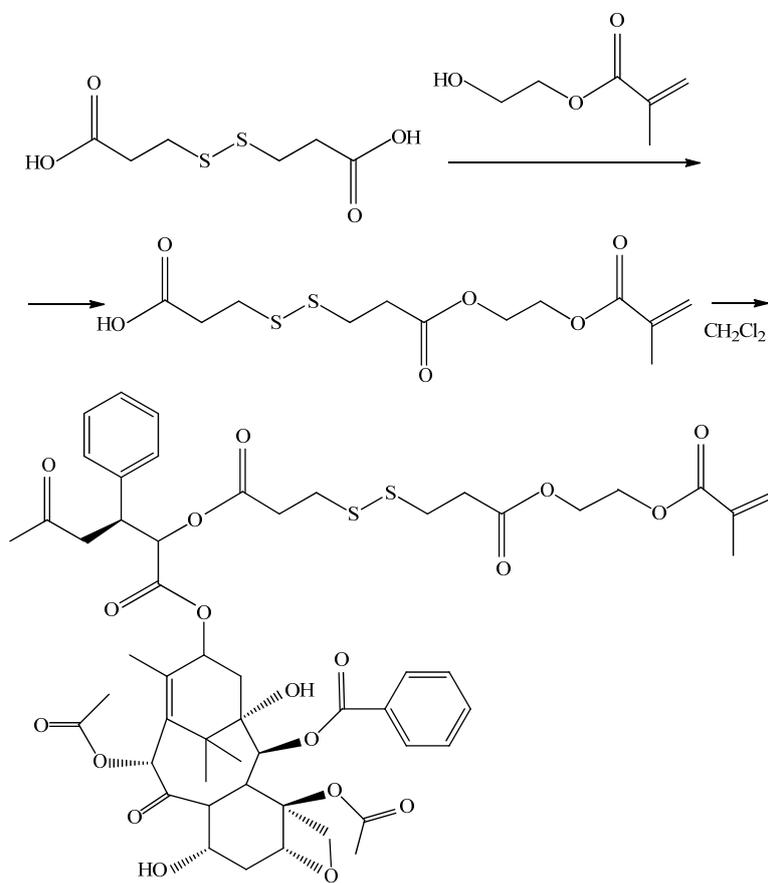
На сегодняшний день известно, что тиолы способствуют повышению реакционной способности восстановленной формы оксида азота – HNO, потенциальная биологическая активность которой проявляется ярче, чем у NO. HNO легко реагируют с тиолами или белками, содержащими тиогруппу, что ведет к образованию симметричных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



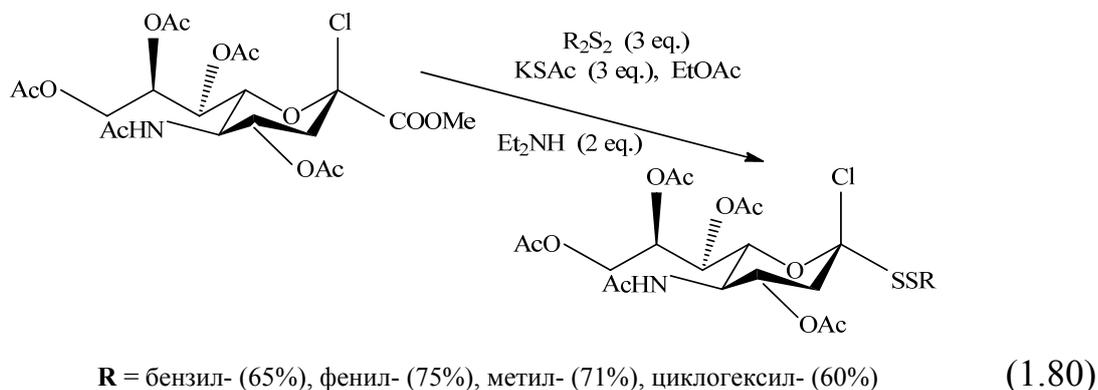
Продукт реакции HNO с тиолом используют в качестве эффективного средства для лечения сердечной недостаточности, алкогольной зависимости, ишемической болезни сердца, концентрирования тромбоцитов и препаратов, улучшающих сосудистую функцию, в качестве антиоксиданта и противоракового препарата.

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

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

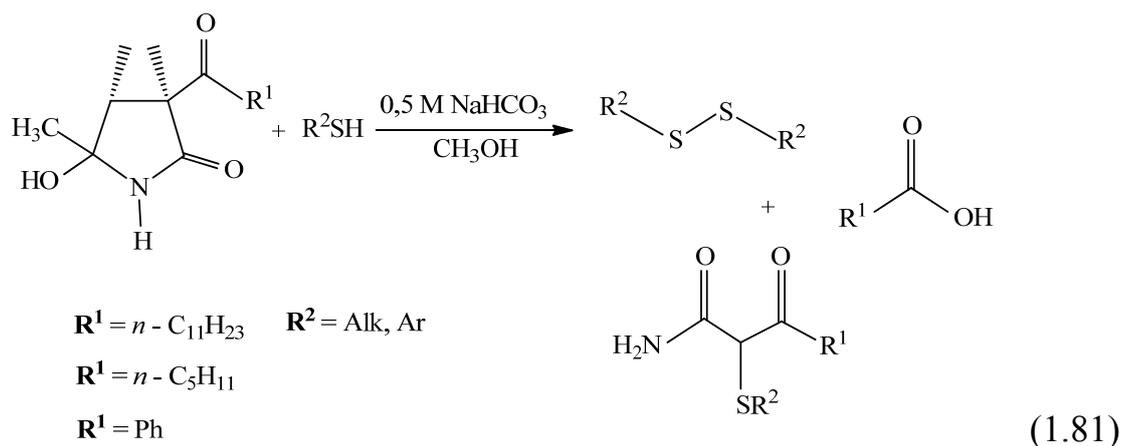


В последнее время разработка новой стратегии синтеза несимметричных гликозилдисульфидов достаточно актуальна в связи с тем, что данные соединения приобретают все большее значение для гликобиологии. Они нашли широкое применение в качестве эффективных гликомиметиков и молекулярных зондов [90]. Несимметричные дисульфиды синтезируют непосредственно из хлорсалиалида $\text{Neu}_5\text{Ac}_2\text{Cl}$ реакцией тиол-дисульфидного обмена между сиадозилтиолятом и симметричными дисульфидами (схема 1.80).



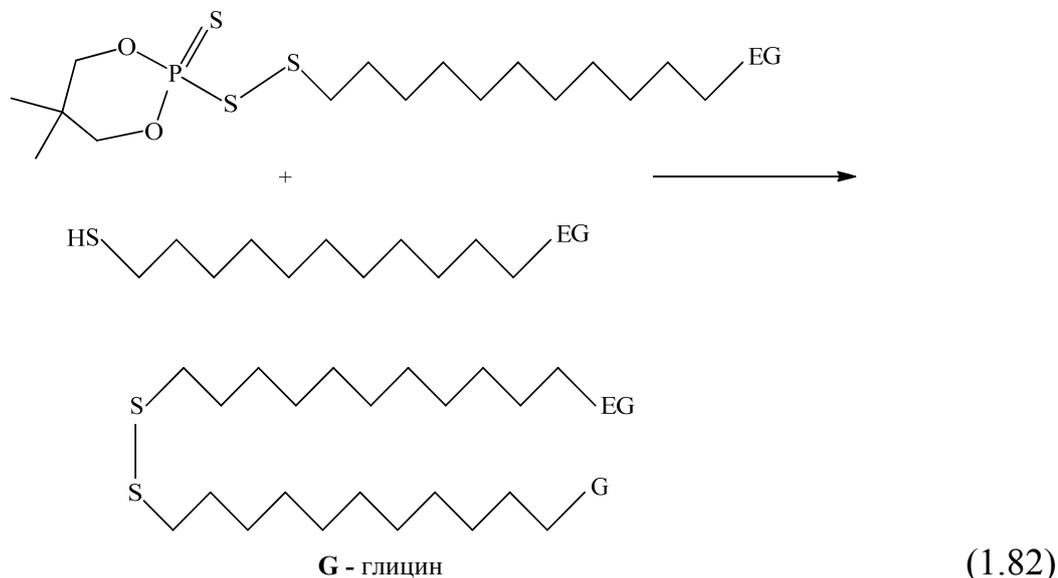
Таким образом, дисульфиды простого строения эффективно использовать для функционализации сложных органических соединений за счет формирования в них S-S связей.

Способ получения дисульфидов на основе взаимодействия тиолов с эполактаеном или его производными [91] протекает в мягких условиях ($\text{pH} = 7,3$) в водном растворе метилового спирта (1:1), в присутствии 0,5M NaHCO_3 при комнатной температуре (схема 1.81).



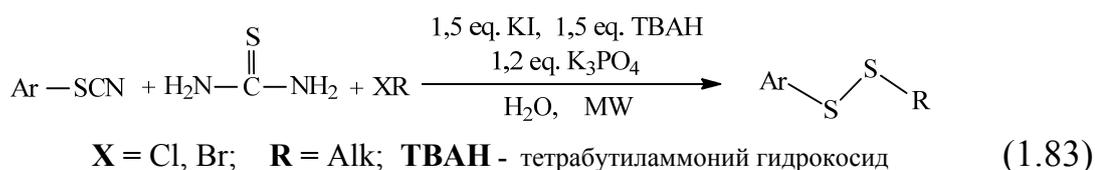
Строение ацильной боковой цепи гетероциклического субстрата значительно влияет на выход продуктов реакции, т. к. образуется смесь тиолов симметричного и асимметричного строения.

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



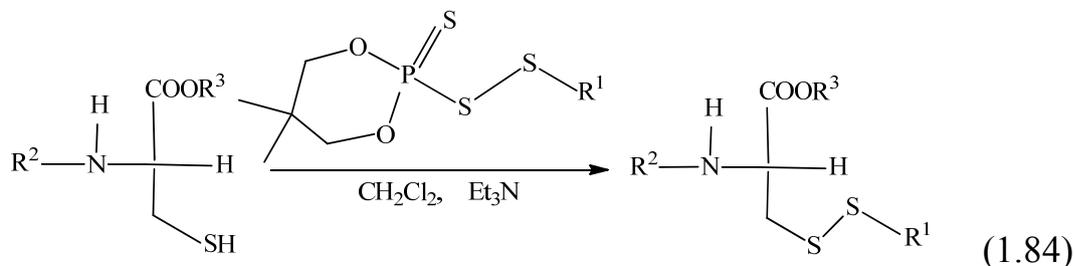
Дисульфиды различного строения образуются на основе производных диалкоксилтиофосфорансульфенилгалогенида с высоким выходом и в достаточно мягких условиях.

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



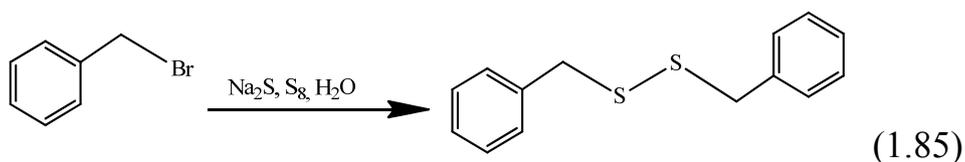
Взаимодействие происходит в водном растворе K_3PO_4 при оптимальном соотношении реагентов: бензилтиоцианат (1,0 экв.), тиомочевина (2,0 экв.) и алкилгалогенид (1,2 экв.). Выход бензилалкилдисульфидов превышал 80 %. Преимуществом микроволнового синтеза является высокая скорость протекания химической реакции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

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



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

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

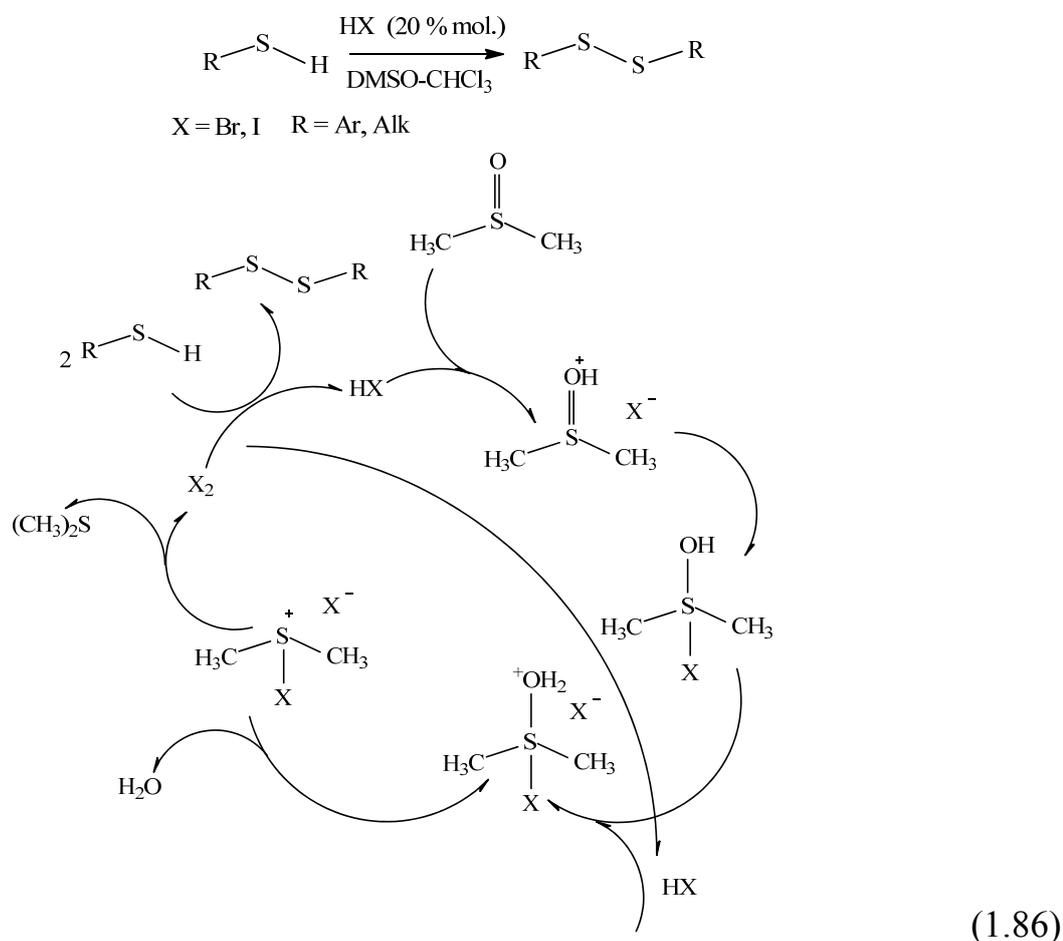


Процесс изучен с применением различных катализаторов фазового переноса в органическом растворителе для установления их влияния на скорость и селективность реакции. При использовании ДДАБ выход дибензилдисульфида составил 96 % при полной конверсии ароматического субстрата. Эффективность изученных катализаторов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

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

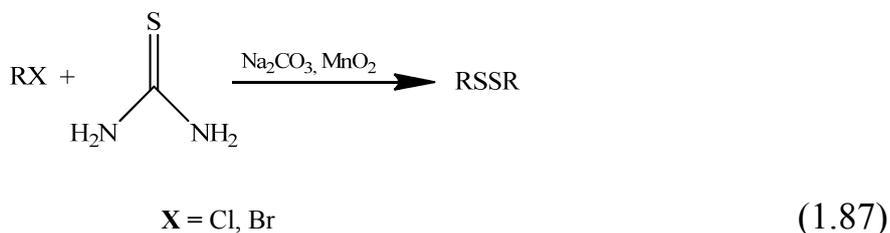
арилгалогенид. Бензилгалогениды быстрее взаимодействуют благодаря стабилизации начального положительного заряда. Низкая реакционная способность третичных галогенидов объясняется стерическими затруднениями. Для реакций арилгалогенидов данные условия не являются благоприятными. Среди алкилгалогенидов бромиды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

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



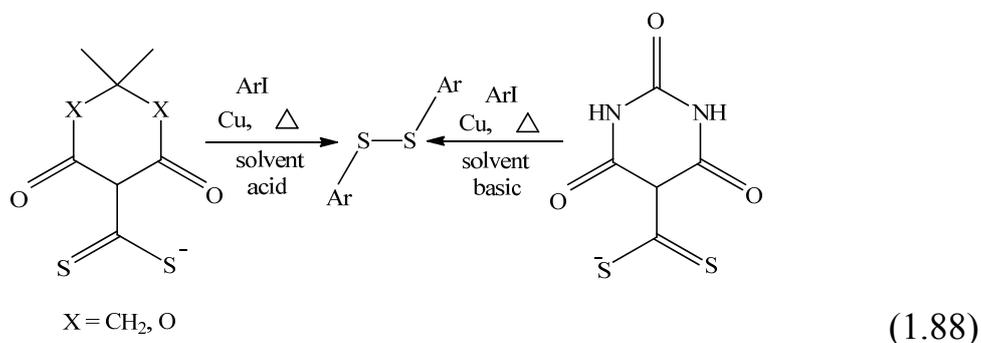
Преимуществами данного способа получения органических дисульфидов является высокая экономическая эффективность, простота процесса и широкий спектр функциональных групп, которые возможно вовлекать в синтез. Образование исключительно дисульфидов является основным достоинством разработанного подхода по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

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



Оптимальным мольным соотношением реагентов оказалось – бензилхлорид: тиомочевина: карбонат натрия = 2:3:3. Установлено, что для проведения реакции не подходят традиционные окисляющие агенты (H₂O₂, оксон, натрий и калийный периодт, гипохлорит натрия, йод, Na₂S₂O₈ и бромин). Однако в присутствии MnO₂ или BaMnO₄ (2 ммоль) удается получить соответствующие дисульфиды (4 ч) с достаточно высоким выходом 65–88 % в зависимости от строения алкилгалогенида (аллильных и бензиловых) с различной степенью замещенности и времени реакции.

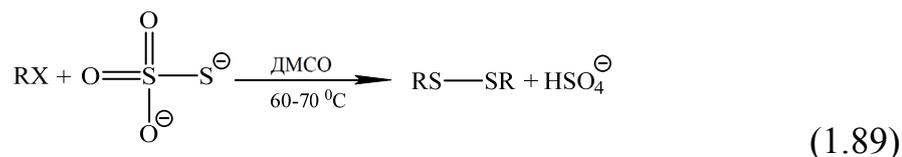
Превращения арилыодидов в соответствующие диарилдисульфиды [99] в присутствии дитиоатов барбитуровой кислоты и кислоты Мельдрума в качестве реагентов для осуществления переноса серы катализируются медью (схема 1.88).



Дитиоаты образуются по реакции CS₂ с енолятным анионом СН-кислот в присутствии Et₃N. Для оптимизации условий реакции при варьировании различных параметров процесса (катализатор, основание, растворитель и температура) в качестве модельного субстрата был выбран йодбензол. Наибольшая активность меди обнаружена для дитиоатов барбитуровой кислоты при 100 °С и для кислоты Мельдрума и диметондитиоата при 60 °С. Различные источники меди исследовались с использованием CS₂ в ДМФА, причем наибольшая конверсия наблюдалась для реакции с участием CuCl при оптимальной концентрации 10 % мол. (относительно арилыодида). При

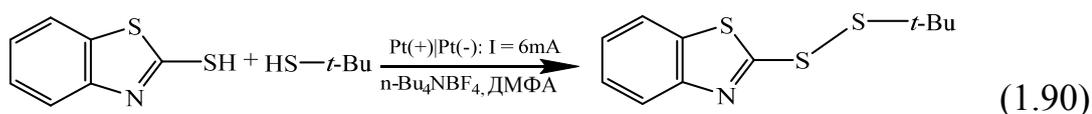
более низкой концентрации катализатора наблюдается неполное превращение, в то время как увеличение содержания катализатора не оказывает существенного влияния на эффективность реакции. ДМФА был лучшим растворителем для реакции дитиона и дитиоатов кислоты Мелдрума с иодбензолом, а в случае дитиоата барбитуровой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

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



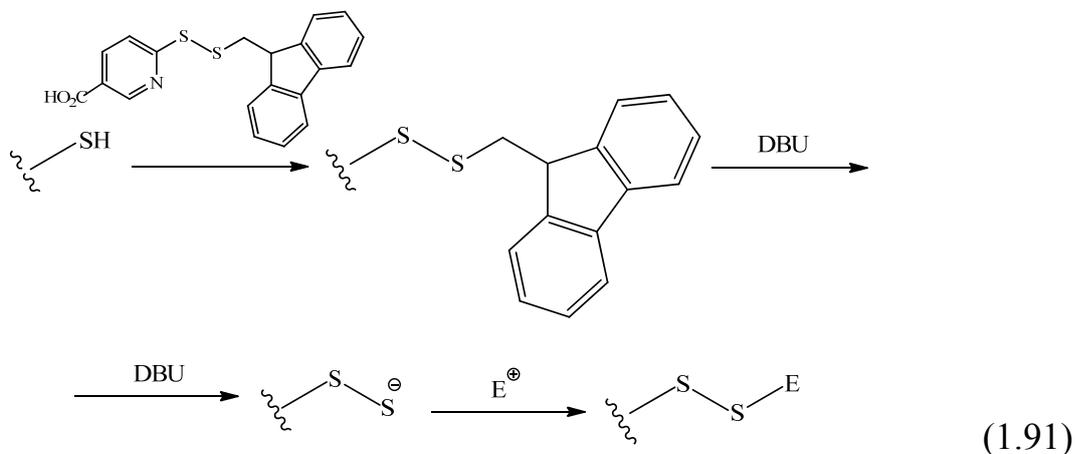
Органический дисульфид образуется взаимодействием алкилгалогенида с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в ДМСО с выходом 60–95 % в зависимости от природы заместителя в структуре исходного субстрата.

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



В исследовании использовались 2-меркаптобензотиазол и 2-метил-2-пропантиол в качестве модельных соединений для поиска оптимальных условий реакции. Проведение реакции при постоянном токе, в *N,N*-диметилформамиде на фоне *n*- Bu_4NBF_4 , приводит к образованию продукта реакции с S-S связью. Причем, более низкий выход наблюдается в случае замены ДМФА ацетонитрилом. Различные гетероциклические тиолы и тиофенолы являются подходящими субстратами для превращения при соотношении арен-/алкантиол = 1:1. Первичные, вторичные и третичные алкантиолы также могут вступать в данную электрохимическую реакцию.

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



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

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

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

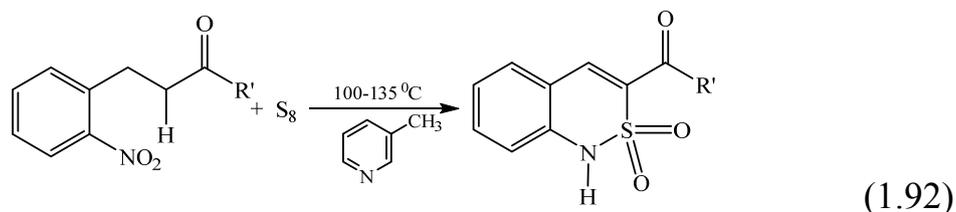
Роль дисульфидной группы подтверждается при исследовании соединений аналогичного строения, не имеющих S-S связи. Наблюдается значительное снижение биологической активности во всех химических модификациях в связи с тем, что дисульфиды нацелены на тиоловые группы, присутствующие в структуре клеточной мембраны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

1.3. Применение серы в синтезе органических производных серы

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

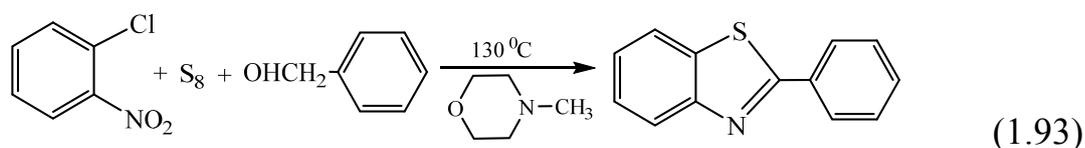
стве известных способов синтеза с участием элементарной серы для инициирования необходимо применение металлических катализаторов или достаточно токсичных агентов, а также часто требуется нагревание реакционной смеси или другого рода воздействия. Важной особенностью циклооктасеры является раскрытие цикла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

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

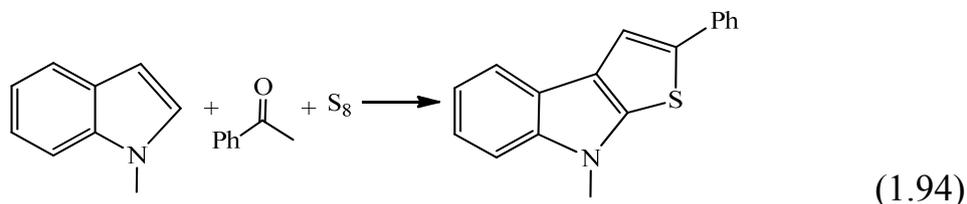


Для синтеза α -арилкетотиоамидов из ацетофенонов и элементарной серы предложена окислительно-восстановительная реакция в присутствии оксида меди и йода [108]. Реакция является легко масштабируемой и допускает вовлечение широкого спектра функциональных групп, обеспечивая эффективное средство доступности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

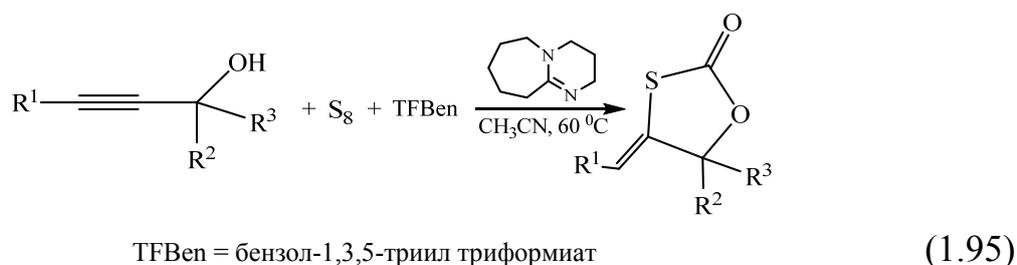
Сера является поливалентным реагентом в многокомпонентной окислительно-восстановительной реакции конденсации *o*-хлорнитробензолов в присутствии бензальдегидов [109]. Компоненты смеси – *o*-галонитробензол (1 ммоль), альдегид (1–1,2 ммоль), сера (3 ммоль) и N-метилморфолин (4 ммоль) реагируют в среде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



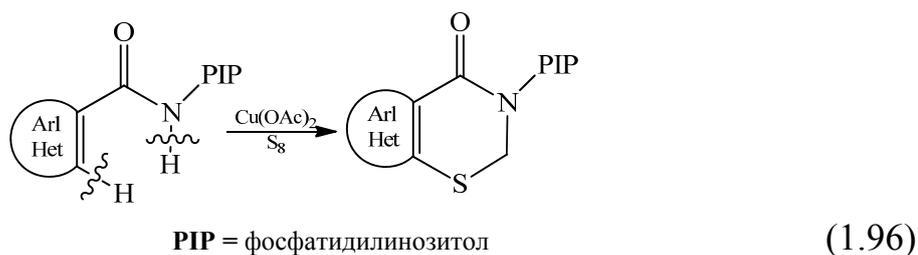
Эффективный способ трехкомпонентного синтеза полифункциональных 2- и 3-замещенных тиено[2,3-*b*]индолов при исключении металлических катализаторов характеризуется высокой региоселективностью [110]. Последовательная циклизация активируется кислотой и далее образуются продукты реакции путем реакции аннелирования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



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

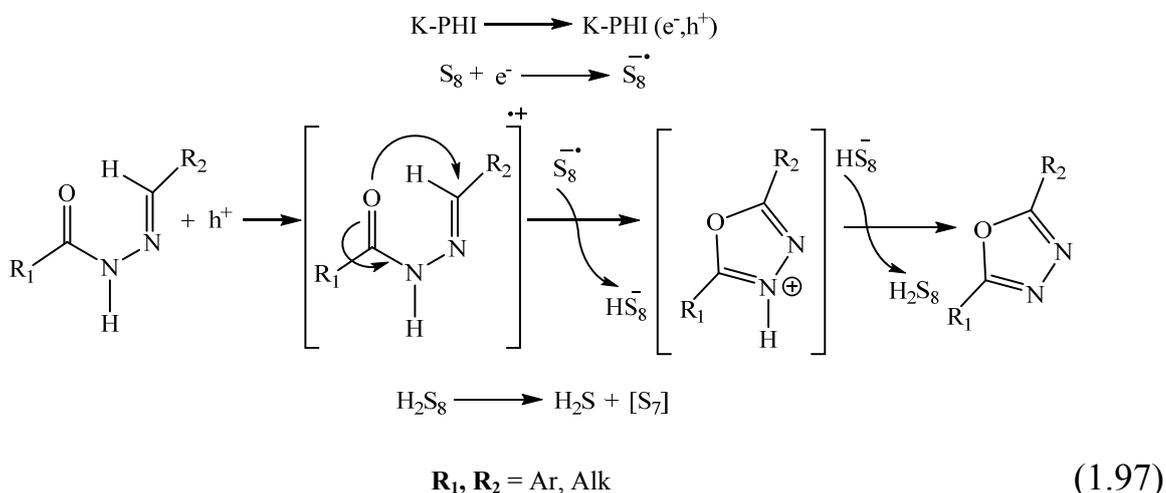


Каталитическая реакция образования полярных связей C-S (N-S) посредством активации слабополярной связи C-H при использовании элементной серы возможна в присутствии ацетилацетонат меди(II) [112] (схема 1.96).



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

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

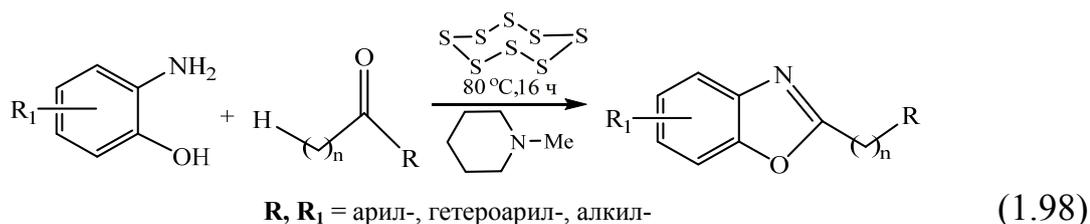


В предлагаемом синтетическом подходе элементарная сера является селективным акцептором электронов, при этом возникает анион-радикал серы, способный к отщеплению протона от исходного субстрата. Как следствие, происходит генерирование полисульфидного аниона с последующим образованием полисульфанов высокой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

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

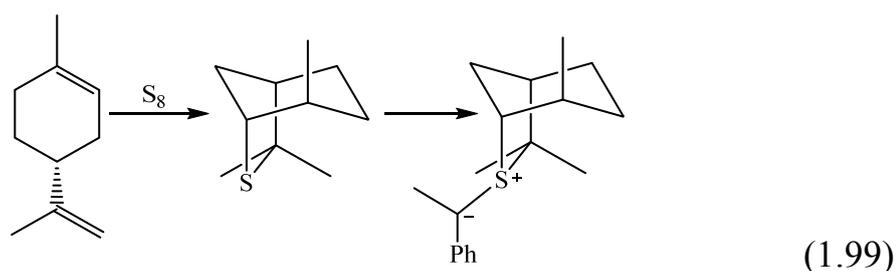
Получен широкий спектр 2-алкилбензоксазолов, которые широко используются в качестве синтетических «строительных блоков», биоактивных соединений и фармацевтических препаратов в мягких условиях с примене-

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



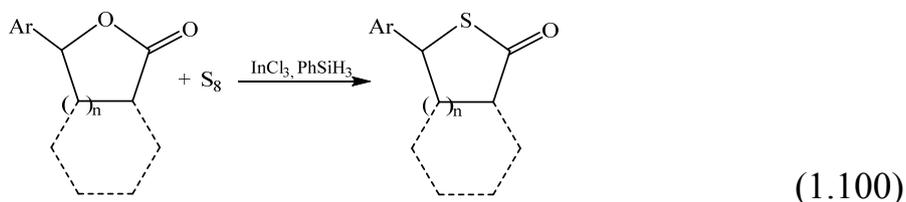
Метод окислительной циклизации 2-аминотиофенолов и арилацетиленов (или стиролов), приводит к синтезу 2-алкилбензотиазолов и 2-ацилбензотиазолов с хорошим выходом при использовании серы в качестве эффективного окислителя без применения катализаторов [115].

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

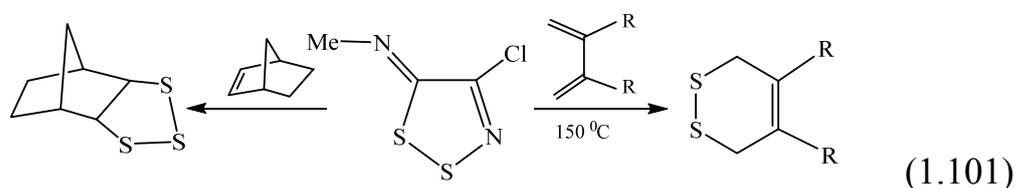


Кроме того, реакции S₈ с имидами ведут к получению соответствующего сульфида с количественным выходом, наибольшей энантиоселективностью и диастереоселективностью, и являются масштабируемыми.

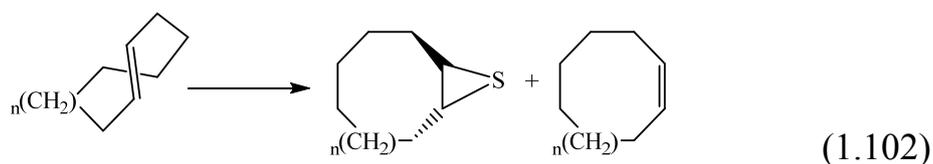
Прямая конверсия лактонов в тиолактоны в присутствии элементарной серы с участием InCl₃/PhSiH₃ в роли катализатора протекает при нагревании с образованием продуктов S-рецикликации – тиоаналогов исходных субстратов [117] (схема 1.100).



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



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



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



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

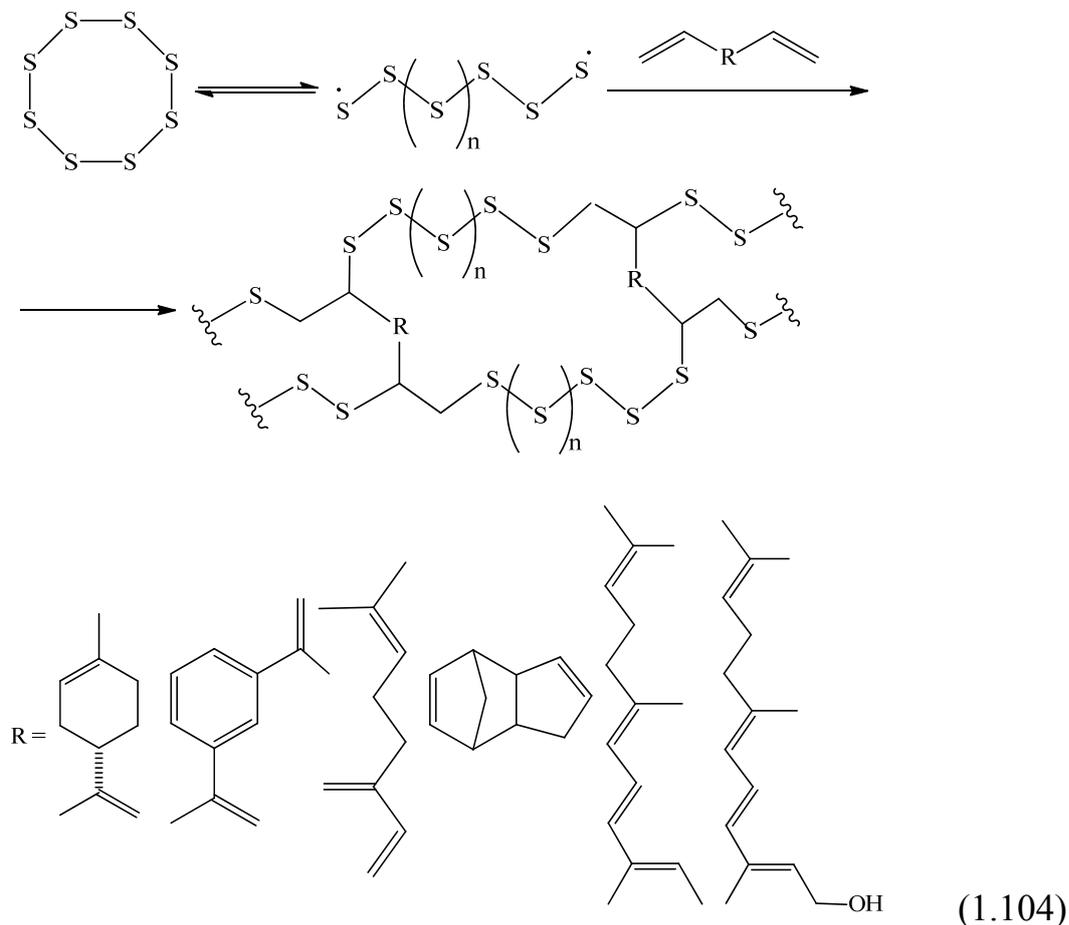
Таким образом, довольно распространенным направлением применения элементной серы в органическом синтезе является ее вовлечение в процесс получения ди- и полисульфидов.

1.4. Способы получения органических полисульфидов и их практическое применение

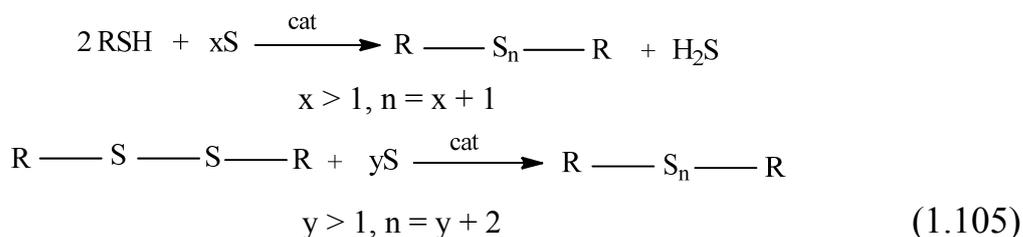
В настоящее время существует много новых методов синтеза полисульфидных органических соединений (R_2S_n , $n \geq 3$, $R \neq H$) и их модифицированных аналогов. Достаточно актуально применение элементной серы в синтезе полисульфидов, так ее использование согласуется с основными принципами «зеленой химии».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

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

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

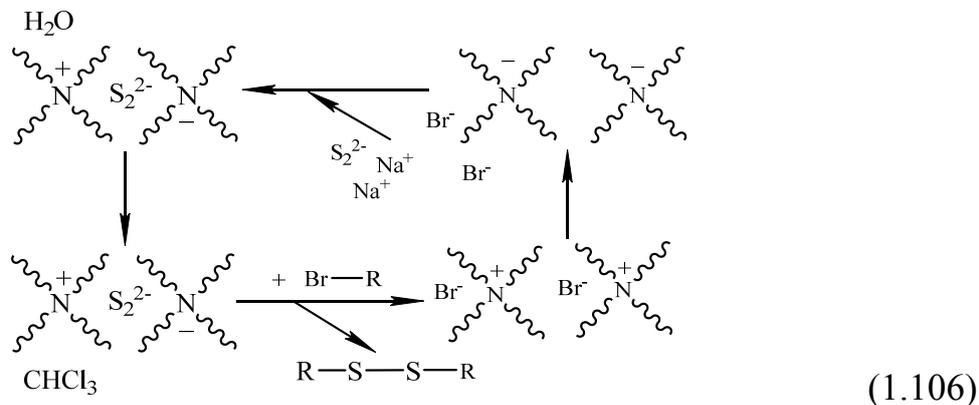


Каталитический способ синтеза диэтилполисульфидов из бромэтана, элементарной серы и сульфида натрия в присутствии тетрабутиламмоний бромида реализуется при мольном соотношении $S_8/Na_2S = 4:1$ и температуре реакции $50\text{ }^\circ\text{C}$ [122]. Установлено, что концентрация серы, соотношение S_8/Na_2S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



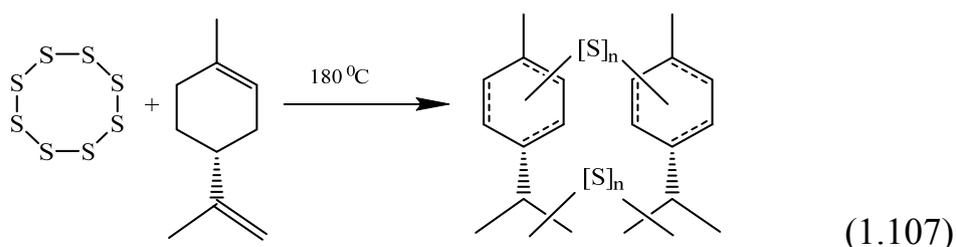
Выход образующихся соединений составляет 85,3 %, а содержание серы в них достигает 63,9 % (об.). Синтезированные продукты реакции являются экологически безопасными и используются в процессе сульфуризации катализаторов гидрирования.

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



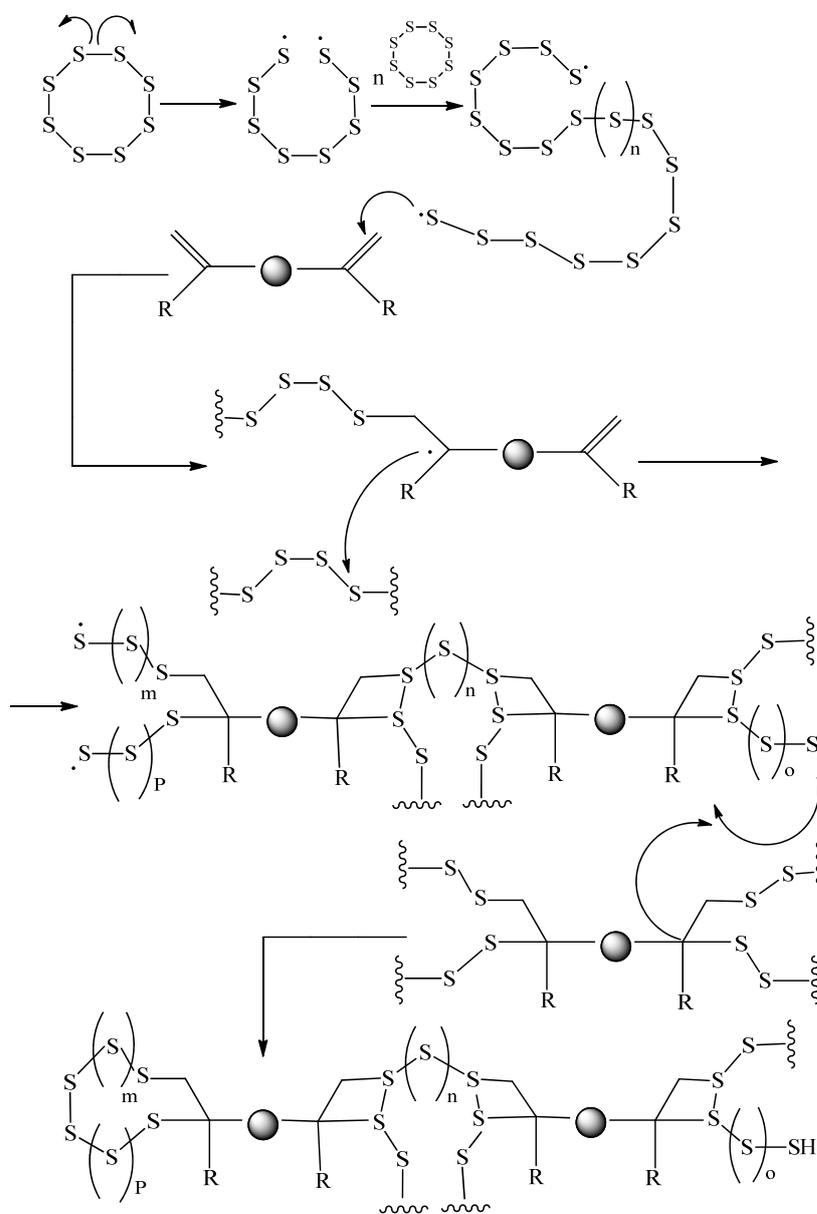
На состав конечных продуктов реакции значительное влияние оказывает молярное соотношение S/Na_2S , имеющее большое значение для химического равновесия между моно-, ди- и трисульфидными анионами. Связывающая способность анионов серы при взаимодействии с катионами диметилдидодециламмония увеличивается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

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



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

В процессе «обратной» вулканизации алкеновых сомономеров, выступающих в роли тиил-радикальных «ловушек», с участием элементарной серы [125] получают полимеры с высоким содержанием серы (50–90 % масс.) (схема 1.108).



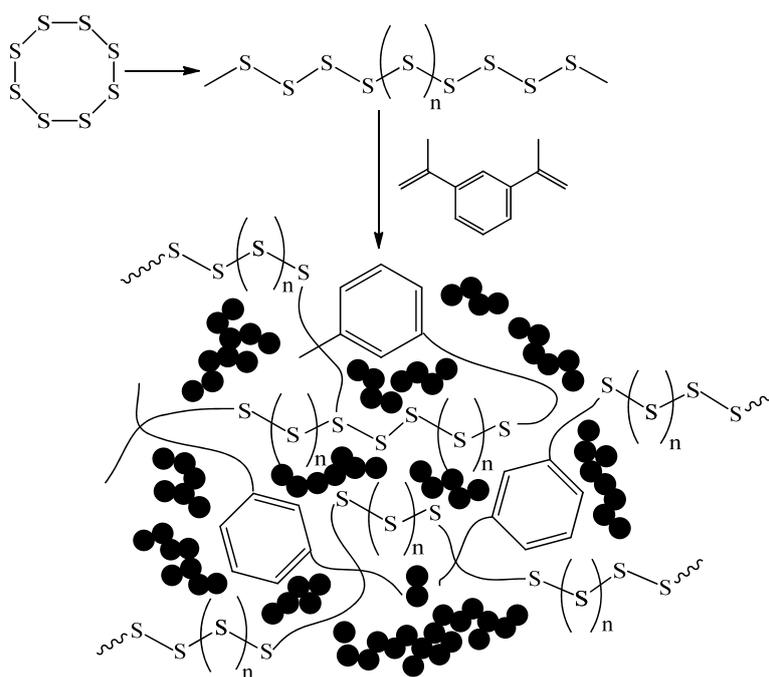
R = All, Bn

(1.108)

В ходе синтеза серу нагревают до температуры выше 160 °С, при которой происходит раскрытие кольца циклооктасеры. При этом S-S связи подвергаются гомолизу, что способствует образованию тиильных радикалов, реагирующих с элементарной серой (или полисульфидами) и алкеновыми сомономерами. В отсутствие алкена, как сшивающего агента, концевые тиильные радикалы нестабильны и разлагаются до S₈. В связи с этим, добавление тиильных радикалов к алкену обеспечивает получение стабильных полисульфидных полимеров. Полисульфидные цепи образуются путем внут-

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

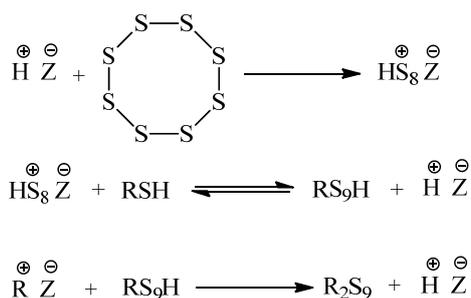
Сополимер серы и 1,3-диизопропенилбензола синтезируют при температуре 185 °С путем радикальной полимеризации с раскрытием кольца и последующей гибридизацией углеродных связей, что ведет к процессу обратной вулканизации [126] (схема 1.109).



(1.109)

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

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

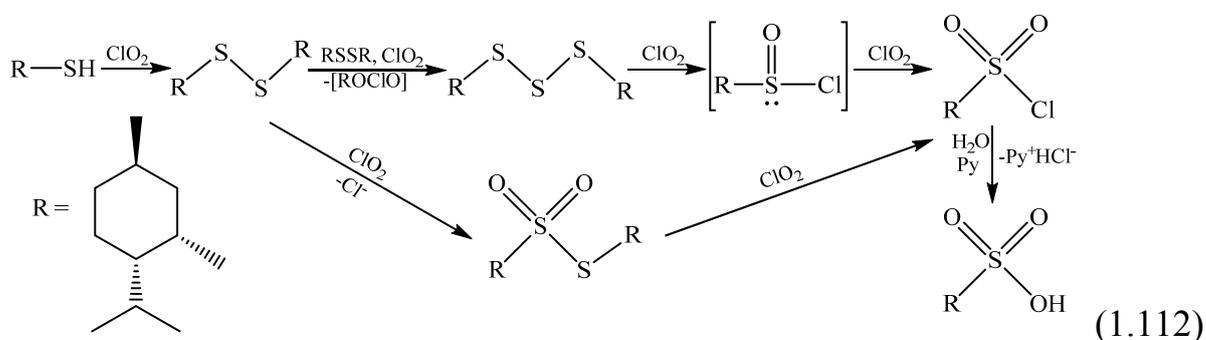


(1.110)

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

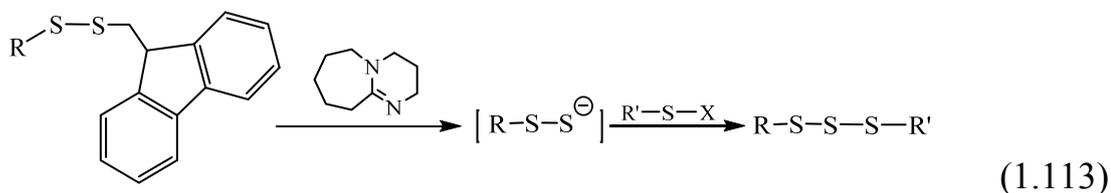


Несмотря на большое разнообразие методов получения полисульфидов с участием серы, существуют способы их синтеза при использовании в качестве сернистого реагента – тиолов, органических дисульфидов и неорганических моно- или полисульфидов. Окисление неоментантиола-1 при действии ClO_2 приводит к образованию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

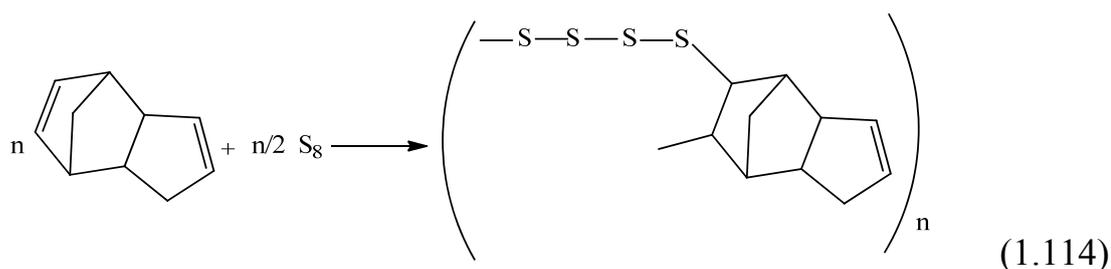


Первой стадией реакции является окисление исходного тиола до сульфида, который далее реагирует с другой молекулой окислителя, что ведет к синтезу соответствующего трисульфида, а далее сульфоксиды.

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

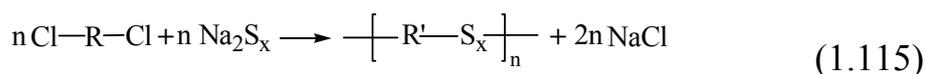


В настоящее время полисульфидные олигомеры в наибольшей степени востребованы в строительстве в качестве герметиков, уплотнительных компаундов и покрытий различного назначения [130]. Особое внимание химиков направлено на разработку способов получения полиметилениполисульфидов, перспективных как катодные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

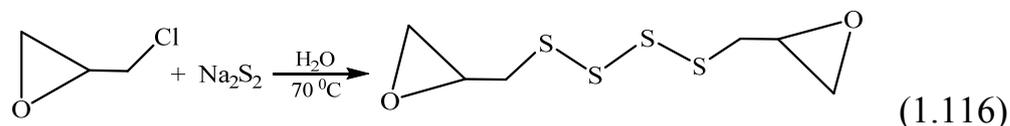


Для получения стандартной вязкости конечного продукта реакции добавлялась смесь ди- и трифункциональных полимеркаптанов на основе 2,2'-дихлордиэтилформаль и 1,2,3-трихлорпропана.

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

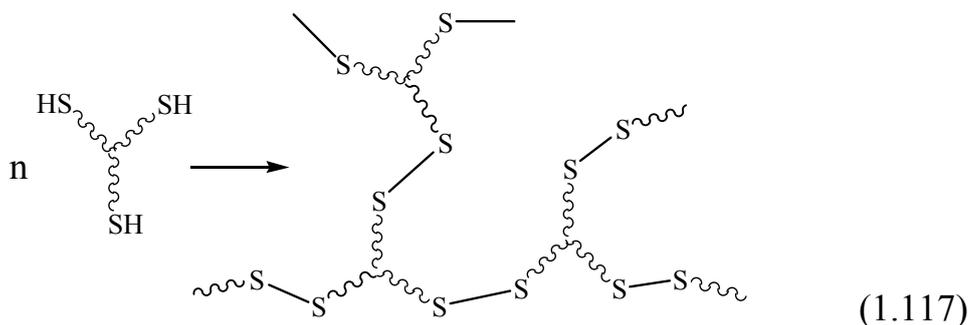


Полисульфиды натрия применяют для получения органических полисульфидов и изготовления нанокомпозитов на основе полимерных соединений, которые представляют собой модифицированные оксидные нанослои [132] (схема 1.116).



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

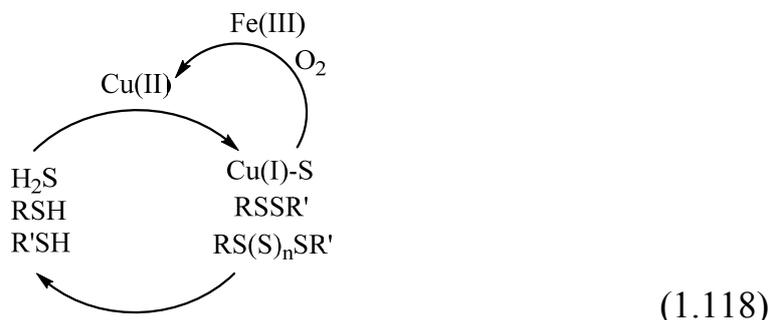
Полисульфиды представляют собой жидкие полимеры с низкой влагонепроницаемостью и высокой химической устойчивостью. Окисление тиольных групп полимера до дисульфидных звеньев ведет к получению высокомолекулярных эластомеров. Типичными отверждающими агентами являются кислородсодержащие соединения, такие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



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

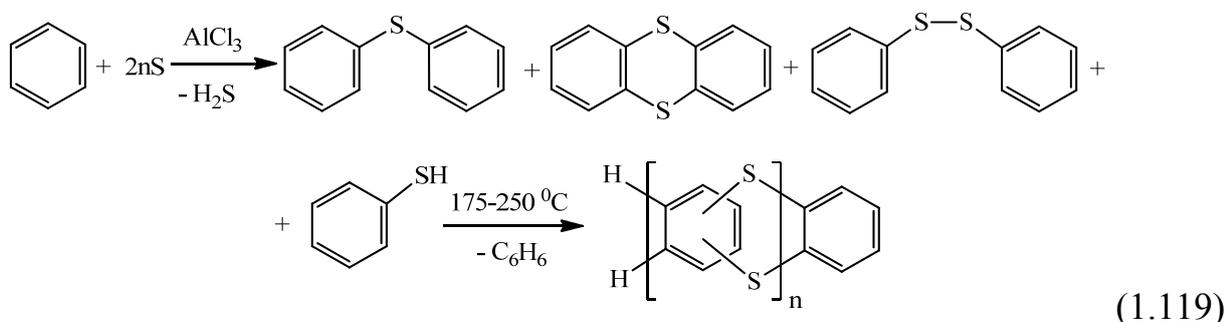
Возможно генерировать органические ди- и полисульфиды путем окисления сероводорода и тиолов, содержащихся в реальных системах (винных изделиях), в присутствии Cu(II) [135]. Результаты исследования подтвер-

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



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

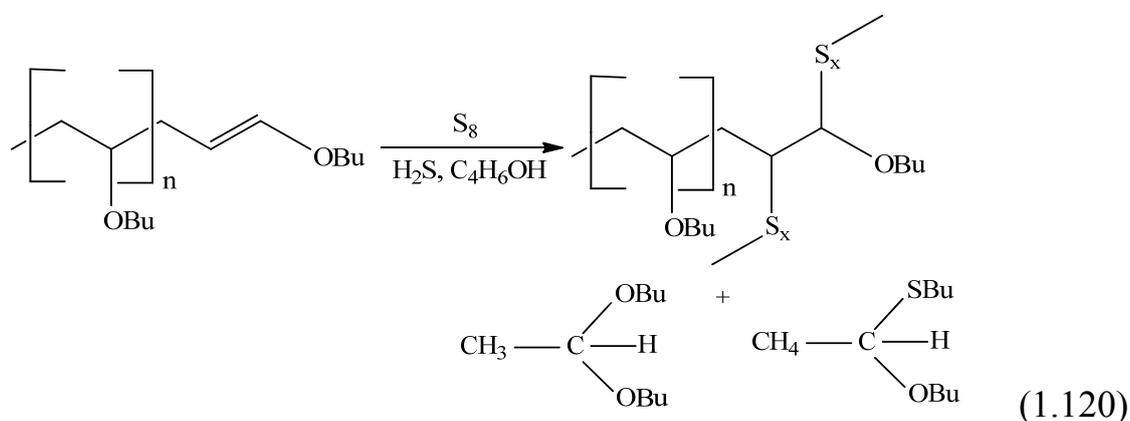
Реакции электрофильного сульфидирования ароматических углеводородов происходит в присутствии кислот Льюиса при температуре $80\text{ }^\circ\text{C}$, причем строение и свойства образующихся полисульфидов зависят от условий процесса поликонденсации [137]. Взаимодействие протекает в две последовательные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



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

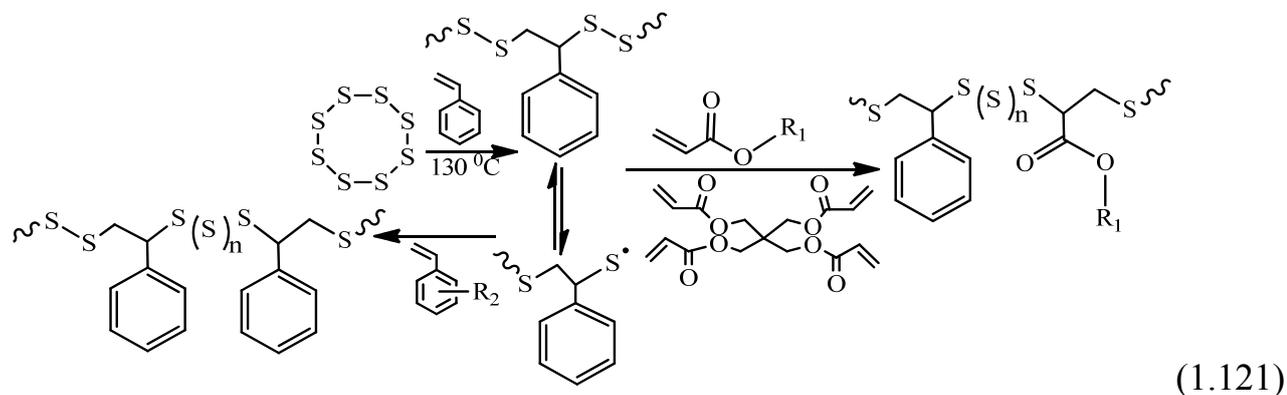
спективность их применения как конструкционного материала. В отличие от традиционного способа получения данных соединений поликонденсацией дигалогенпроизводных ароматических углеводородов, предложенный метод электрофильного сульфидирования аренов имеет важные преимущества: уходящей группой является водород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

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



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

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



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

1.5. Направления практического применения органических полисульфидов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

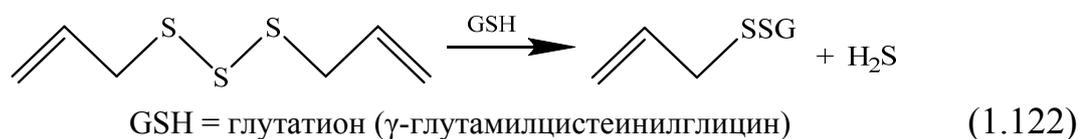
слизистой оболочки желудка и цирроз печени. Однако чрезмерное содержание H_2S , обусловленное использованием неорганических доноров сероводорода (например, $NaHS$) способствует патогенезу воспалительных заболеваний, септическому шоку, церебральному инсульту и развитию умственной отсталости у пациентов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

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

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

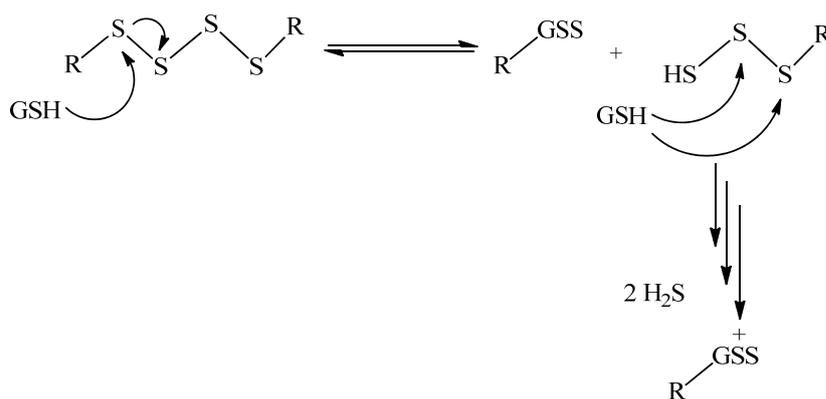
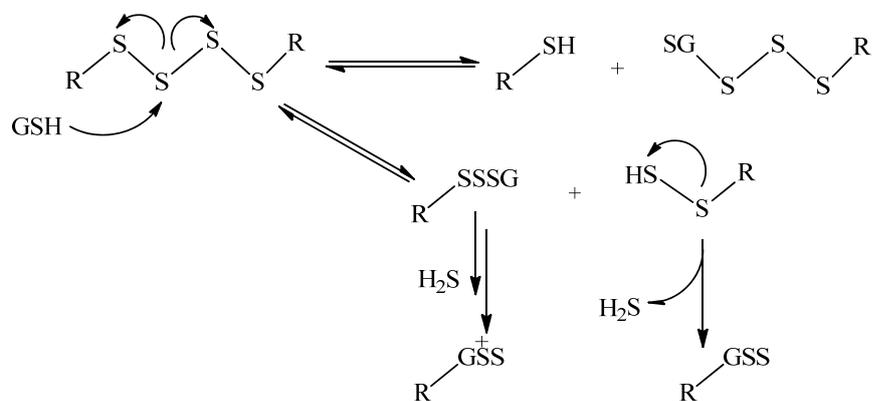
чество атомов серы в полисульфиде оказывает влияние на эффективность этих соединений не только в плане защиты клеток, но также и в ингибировании процесса разрастания раковой опухоли. При исследовании раковых клеток из экстракта мозга мышей использовали *трет*-бутилгидропероксид, обработанный полисульфидом,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

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



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

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

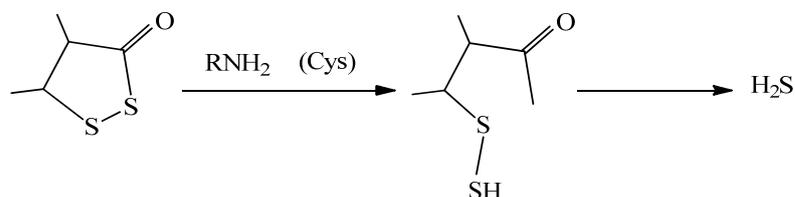


R = Alk, Ar

(1.123)

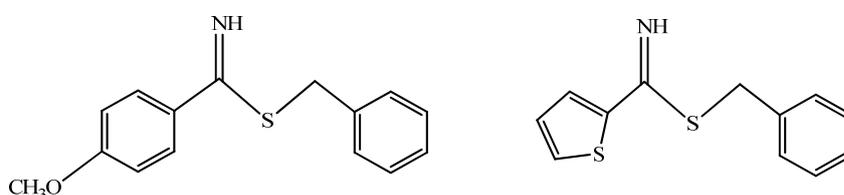
Тетрасульфиды легко высвобождают H_2S в зависимости от восстановленного глутатиона (GSH) и выделяют больше сероводорода, чем диаллилтрисульфиды. В целом, рассмотренный класс полисульфидов предоставит исследователям, заинтересованным в молекулах-донорах H_2S , более широкое разнообразие доступных соединений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

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



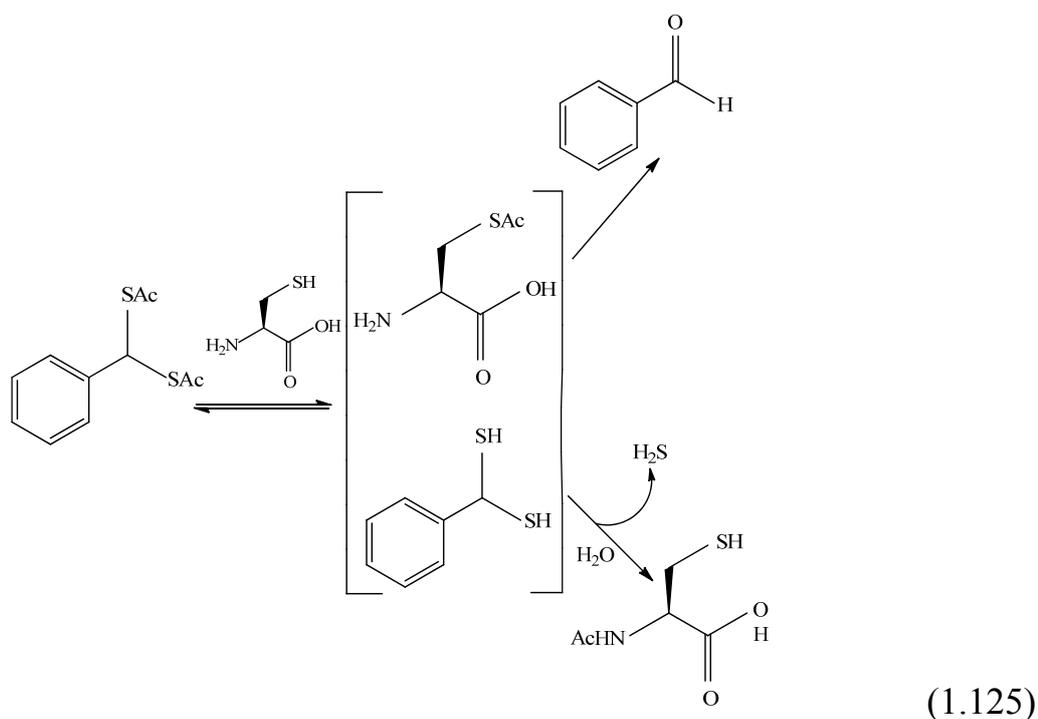
(1.124)

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



Использование соединений с различной скоростью действия приводит к полному восстановлению коронарного кровотока в сердцах крыс. Анализ клеток гладкой мускулатуры аорты человека продемонстрировал гиперполяризационные эффекты мембран, связанные с внутриклеточной генерацией H_2S . Таким образом, иминотиоэфиры эффективно донируют H_2S , что является необходимым условием для создания на их основе сердечно-сосудистых лекарственных препаратов.

Широко известны синтетические лекарственные препараты, содержащие фрагменты, способные высвобождать сероводород. К ним относят S-нестероидные противовоспалительные препараты и производные реагентов Lawesson. Поскольку цистатиониновая β -синтаза и цистиатин- γ -лиаза являются ферментами, катализирующими образование эндогенного H_2S из цистеина, их ингибиторы (γ -пропиларгилглицин и β -цианоаланин) часто используют при исследовании механизма биологического действия сероводорода. Активированные тиолом *гем*-дители-1 рассматриваются как новый класс доноров H_2S в присутствии цистеина или глутатиона в водных растворах и в клеточных средах [164]. Данные соединения (51–75 %) синтезируют на основе замещенных бензальдегидов, производные которых реагируют с трибромидом бора с образованием BBr_2 , подвергающегося обработке тиоацетатом калия. Реакция инициируется за счет обратимого тиольного обмена между *гем*-дители-1 и цистеином, что ведет к получению S-ацетилцистеина и гемдители (схема 1.125).



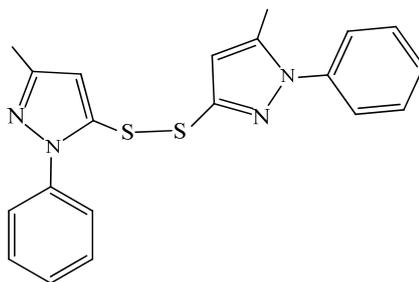
Полисульфиды, содержащие серу (II), сочетают возможность их получения на основе современных гибких технологий и уникальную способность взаимодействовать с окислителями [165]. Полисульфидная окислительная чувствительность актуальна в контексте развития новых противовоспалительных терапий, создания эффективных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

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

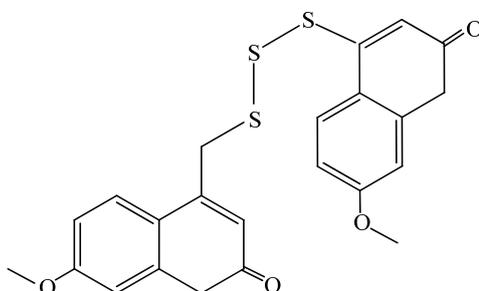
Диаллилсульфид, диаллилдисульфид и диаллилтрисульфид ингибируют гистонадеацетилазу – белок, который участвует в регуляции транскрипции генов, росте клеток и выживании организма [172]. Исследование клеточной адгезии эндотелиальных клеток в процессе заживления ран свидетельствует о том, что диаллилтрисульфид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

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

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



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



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

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

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

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

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

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

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

На настоящий момент известно несколько видов коммерчески доступных полисульфидов:

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

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

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

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

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

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

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

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