

Успехи в химии гетероциклических соединений в 21 веке

В.Н.Чарушин,^{a,b} Е.В.Вербицкий,^{a,b} О.Н.Чупахин,^{a,b} Д.В.Воробьева,^c П.С.Грибанов,^c С.Н.Осипов,^c А.В.Иванов,^d С.В.Мартыновская,^d Е.Ф.Сагитова,^d В.Д.Дяченко,^e И.В.Дяченко,^e С.Г.Кривоколыско,^f В.В.Доценко,^{f,g,h} А.В.Аксенов,^h Д.А.Аксенов,^h Н.А.Аксенов,^h А.А.Ларин,ⁱ Л.Л.Ферштат,ⁱ В.М.Музалевский,^j В.Г.Ненайденко,^{j*} А.В.Гулевская,^k А.Ф.Пожарский,^k Е.А.Филатова,^k К.В.Беляева,^d Б.А.Трофимов,^d И.А.Балова,^l Н.А.Данилкина,^l А.И.Говди,^l А.С.Тихомиров,^{m,n} А.Е.Щекотихин,^{m,n} М.С.Новиков,^l Н.В.Ростовский,^l А.Ф.Хлебников,^l Ю.Н.Климочкин,^o М.В.Леонова,^o И.М.Ткаченко,^o В.А.Мамедов,^p В.Л.Мамедова,^p Н.А.Жукова,^p В.Э.Семёнов,^p О.Г.Синяшин,^p О.В.Борщев,^q Ю.Н.Лупоносов,^{j,q} С.А.Пономаренко,^{j,q} А.С.Фисюк,^r А.С.Костюченко,^r В.Г.Илькин,^a Т.В.Березкина,^a В.А.Бакулев,^a А.С.Газизов,^p А.А.Загидуллин,^p А.А.Карасик,^p М.Е.Кукушкин,ⁱ Е.К.Белоглазкина,ⁱ Н.Е.Голанцов,^s А.А.Феста,^s Л.Г.Воскресенский,^s В.С.Мошкин,^a Е.М.Буев,^a В.Я.Сосновских,^a И.А.Миронова,^t П.С.Постников,^t В.В.Жданкин,^t М.С.Юсубов,^t И.А.Ярёменко,ⁱ В.А.Виль,ⁱ И.Б.Крылов,ⁱ А.О.Терентьев,^{i*} Ю.Г.Горбунова,^{u,v} А.Г.Мартынов,^v А.Ю.Цивадзе,^{u,v} П.А.Стужин,^w С.С.Иванова,^w О.И.Койфман,^{id} О.Н.Буров,^k М.Е.Клецкий,^k С.В.Курбатов,^k О.И.Яровая,^x К.П.Волчо,^x Н.Ф.Салахутдинов,^x М.А.Панова,^b Я.В.Бургарт,^b В.И.Салоутин,^b А.Р.Ситдикова,^y Е.С.Щегравина,^y А.Ю.Федоров^y

^a Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

^b Институт органического синтеза имени И.Я.Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Россия, 620108 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

^c Институт элементоорганических соединений имени А.Н.Несмеянова Российской академии наук, Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, 28/1

^d Иркутский институт химии имени А.Е.Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, 664033 Иркутск, Фаворского, 1

^e Луганский государственный педагогический университет, Россия, 291011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^f Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Россия, 291034 Луганск, кв. Молодежный, 20а

^g Кубанский государственный университет, Россия, 350040 Краснодар, ул. Ставропольская, 149

^h Северо-Кавказский федеральный университет, Россия, 355017 Ставрополь, ул. Пушкина, 1

ⁱ Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского Российской академии наук, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^j Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1–3

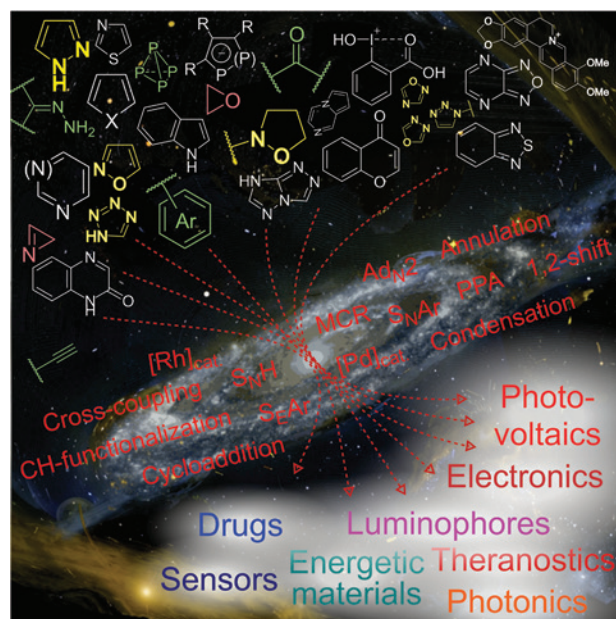
^k Южный федеральный университет, Химический факультет, Россия, 344090 Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7

^l Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

- ^m Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе, Россия, 119021 Москва, ул. Б. Пироговская, 11
- ⁿ Российский химико-технологический университет имени Д.И.Менделеева, Россия, 125047 Москва, Миусская пл., 9
- ^o Самарский государственный технический университет, Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
- ^p Институт органической и физической химии имени А.Е.Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр Российской академии наук, Россия, 420082 Казань, ул. Академика Арбузова, 8
- ^q Институт синтетических полимерных материалов имени Н.С.Ениколопова Российской академии наук, Россия, 117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70
- ^r Омский государственный университет имени Ф.М.Достоевского, Россия, 644077 Омск, пр. Мира, 55а
- ^s Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ^t Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, 634050 Томск, пр. Ленина, 30
- ^u Институт общей и неорганической химии имени Н.С.Курнакова Российской академии наук, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31
- ^v Институт физической химии и электрохимии имени А.Н.Фrumкина Российской академии наук, Россия, 119071 Москва, Ленинский просп., 31, корп. 4
- ^w Ивановский государственный химико-технологический университет, Институт макрогетероциклических соединений, Россия, 153000 Иваново, пр. Шереметевский, 7
- ^x Новосибирский институт органической химии имени Н.Н.Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9
- ^y Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского, Химический факультет, Россия, 603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Химия гетероциклических соединений традиционно была и остается ярким направлением химической науки России. Связано это с тем, что многие гетероциклы находят самое широкое применение. Эти соединения являются ключевым структурным фрагментом большинства лекарств, средств защиты растений, многие природные соединения также являются производными гетероциклов. Так, в настоящее время среди сотен миллионов химических соединений более половины — гетероциклы. Данный коллективный обзор посвящен достижениям российских химиков в этой области за последние 15–20 лет. В обзоре представлены достижения ведущих гетероциклистов, представляющих как институты РАН, так и университетскую науку. Можно отметить географию авторских коллективов, представляющих всю нашу большую страну, а также широчайший диапазон достижений российских химиков в данной области. В обзоре представлены практически все основные типы гетероциклов. Особый фокус обзора направлен на практическую применимость гетероциклов в дизайне новых лекарств и биологически активных соединений, высокоэнергетических молекул, материалов для органической электроники и фотовольтаики, новых лигандов для координационной химии и многих других быстроразвивающихся направлений. Эти практические достижения были бы невозможны без развития новых фундаментальных трансформаций в химии гетероциклов. Библиография — 2237 ссылок.

Ключевые слова: гетероциклы, азолы, тиафен, 2*H*-азирины, фталоцианины, природные гетероциклические соединения, органические пероксиды, кросс-сочетание, циклоприсоединение, анелирование, реакции конденсации, мультикомпонентные реакции, гипервалентные соединения иода, энергоёмкие материалы, люминофоры, фотовольтаика, хемосенсоры, органическая электроника, органическая фотоника, медицинская химия.



Оглавление

1. Введение	4	2.10.3. Медь-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение	99
2. Получение и превращения синтетических гетероциклических систем	5	2.10.4. Синтез гетероендинов	100
2.1. S _N ^H -Реакции в синтезе конденсированных гетероароматических систем	5	2.10.5. Гетероциклоалкины	103
2.1.1. Синтез арилзамещенных гетаренов путем образования межмолекулярных связей	6	2.11. Успехи в синтезе и исследовании противоопухолевых линейных гетаренантрацендионов	104
2.1.2. Построение полициклических систем путем образования внутримолекулярных связей	9	2.12. Функционализированные 2 <i>H</i> -азирины как синтетические блоки для гетероциклического синтеза	111
2.2. Металлокатализируемая активация ароматических C–H-связей в синтезе полифункциональных гетероциклов	13	2.12.1. Синтез C(2)-функционализированных азиринов	111
2.2.1. Синтез хинолон-, изохинолон- и изохинолининсодержащих производных α-аминокислот	13	2.12.2. Синтез четырехчленных гетероциклов из азиринов	114
2.2.2. Синтез пиримидо[1,6- <i>a</i>]индолонсодержащих производных α-аминокислот	17	2.12.3. Синтез пятичленных гетероциклов из азиринов	116
2.2.3. Синтез спироциклических производных пролина	18	2.12.4. Синтез шестичленных гетероциклов из азиринов	120
2.2.4. Синтез полигетероароматических донорно-акцепторных молекул	19	2.13. 1,2-Алкийный сдвиг в построении гетероциклических систем	122
2.3. Функционализации пирролов для создания аннелированных <i>N</i> -гетероциклов: как и зачем?	23	2.13.1. Циклизации, сопровождающиеся перегруппировками первого типа	123
2.3.1. Функционализация пирролов	23	2.13.2. Циклизации, сопровождающиеся перегруппировками второго типа	126
2.3.2. Синтез аннелированных гетероциклических систем	24	2.13.3. Циклизации, сопровождающиеся перегруппировками Наметкина	127
2.4. Многокомпонентные реакции в синтезе N,O,S,Se-содержащих гетероциклических систем	28	2.14. Создание гетероциклических структур на основе функционализированных эпоксидов, дикарбонильных соединений, хиноксалин-2-онов (перегруппировкой Мамедова) и пиримидин-2,4-дионов	128
2.4.1. Синтез производных пиррола, фурана и тиофена	29	2.14.1. Синтез функционально замещенных эпоксидов и их трансформации	128
2.4.2. Синтез пятичленных гетероциклов с двумя и тремя гетероатомами	30	2.14.2. Новые методы синтеза тетрагидроиндолов	133
2.4.3. Синтез производных никотиновой кислоты	31	2.14.3. Перегруппировки хиноксалинов в гетарилбензимидазолы и гетарилбензимидазолы под действием динуклеофильных реагентов (перегруппировки Мамедова I и II типов)	134
2.4.4. Синтез производных и структурных аналогов тиено[2,3- <i>b</i>]пиридина	35	2.14.4. Макрогетероциклы и родственные открытоцепные структуры на основе производных пиримидин-2,4-диона	139
2.4.5. Синтез производных тиазолопиридина и пиридотиазина	37	2.15. Линейно-сопряженные, аннелированные и разветвленные тиофенсодержащие олигомеры для органической электроники, оптоэлектроники и фотоники	141
2.4.6. Синтез и реакции производных пирана, хромена и тиопирана	38	2.15.1. Тиофенсодержащие линейно-сопряженные и аннелированные структуры	141
2.4.7. Синтез производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, 1,3,5-триазина и 1,3,5-тиа(селена)диазина	40	2.15.2. Тиофенсодержащие самособирающиеся молекулы	146
2.4.8. Синтез поликонденсированных гетероциклических систем	42	2.15.3. Тиофенсодержащие донорно-акцепторные олигомеры	148
2.5. От фундаментальной химии индолов к соединениям с высокой биологической активностью	44	2.15.4. Тиофенсодержащие молекулы с различными центрами разветвления	154
2.6. Достижения в синтезе полиазотных гетероциклических систем	53	2.16. Гетероциклические тиофенсодержащие сопряженные системы донор–акцептор–донор. Синтез, влияние строения на свойства	159
2.7. Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений на основе фторированных алкенов и ацетиленов	60	2.16.1. Синтез функционализированных донорных блоков	160
2.8. Синтез полядерных гетероциклических молекул на основе арил- и гетарилацетиленов	75	2.16.2. Синтез сопряженных гетероциклических систем донор–акцептор–донор	163
2.8.1. Синтезы на основе алкинилазинов	75	2.16.3. Электронные, электрохимические и фотофизические свойства сопряженных гетероциклов. Взаимосвязь структура–свойства	164
2.8.2. Синтезы на основе 1,3-диалкил-6,7-диалкинил-1 <i>H</i> -перимидин-2(3 <i>H</i>)-онов	82	2.16.4. Применение донорно-акцепторных молекул	169
2.8.3. Синтезы на основе алкинилпроизводных 1,8-бис(диметиламино)нафталина	83	2.17. Прогресс в синтезе гетероциклов на основе реакций тиоамидов с азидами, карбеноидами и их предшественниками	169
2.9. Реакции азотсодержащих гетероциклов с электронодефицитными ацетиленами: успехи последних лет	86	2.17.1. Реакции тиоамидов с азидами	169
2.9.1. Δ ¹ -Пирролы	86	2.17.2. Каталитические реакции тиоамидов с диазосоединениями. Генерирование карбеноидов	174
2.9.2. 3 <i>H</i> -Пирролы и 3 <i>H</i> -индолы	87	2.18. Фосфорсодержащие гетероциклы: синтез, координационная химия и применение	180
2.9.3. Пиридины	87	2.18.1. Синтез фосфорсодержащих гетероциклов путем каскадных трансформаций и ковалентной самосборки ациклических предшественников	181
2.9.4. Хинолины, изохинолины, фенантридины и акридины	89		
2.9.5. Бициклические амидины	94		
2.9.6. Имидазолы и бензимидазолы	94		
2.10. Циклизации функционализированных ацетиленов и диацетиленов в синтезе гетероциклов	97		
2.10.1. Циклизация Рихтера	97		
2.10.2. Электрофил-промотируемая циклизация	99		

2.18.2. Координационная химия фосфорсодержащих гетероциклов	188	2.23.3. Циклические пероксиды из 1,3- и 1,4-кето-эфиров	239
2.18.3. Люминесцентные материалы на основе фосфорных гетероциклов и их комплексов	189	2.24. Тетрапиррольные макрогетероциклы для решения задач биомедицины	242
2.18.4. Применение фосфорных гетероциклов для конструирования катализаторов гомогенных реакций	191	2.24.1. Бензаннелированные аналоги фталоцианинов	242
2.18.5. Биологическая активность фосфакумаринов и фосфорсодержащих макроциклов	191	2.24.2. Гетероаннелированные аналоги фталоцианинов	244
2.19. Реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения в синтезе полиспиросочлененных гетероциклов	193	2.24.3. Порфирины фосфора(V)	246
2.19.1. Синтез 5-метилен-2-халькогенгидантоинов	193	2.24.4. Фталоцианинаты фосфора(V)	248
2.19.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов к 2-халькогенгидантоинам	197	2.24.5. Катионные производные аминометилированных фталоцианинов	249
2.19.3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитриллиминов и нитрилоксидов к 5-метиленгидантоину	200	2.24.6. Гетероаннелированные производные порфиринов	250
2.19.4. 5-Метилен-2-халькогенгидантоины в качестве диенофилов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения	201	2.24.7. Фталоцианинаты рутения	252
2.20. «Домино»-реакции в синтезе азотсодержащих гетероциклов	203	2.25. Новые гетероциклические аналоги фталоцианинов	255
2.21. 5-Арилоксазолидины: синтез и химические свойства	217	2.25.1. Пиразиновые аналоги субфталоцианина	255
2.21.1. Синтез 5-арилоксазолидинов	217	2.25.2. Халькогенадиазольные аналоги фталоцианина	259
2.21.2. Гидролиз и сопутствующие реакции	219	2.25.3. Тиофеновые аналоги фталоцианина	263
2.21.3. Реакции по атомам C(2) и C(5) оксазолидина	221	2.25.4. 1,4-Диазепиновые аналоги фталоцианина	264
2.21.4. Другие реакции	225	2.25.5. Пиразин-аннелированные корролазины	265
2.22. Гипервалентные соединения иода: от получения к применению в синтезе гетероциклов	227	3. Химия природных гетероциклических систем и их производных	267
2.22.1. Циклические и псевдоциклические λ^3 -иоданы	227	3.1. Ковалентная модификация берберина в интересах медицинской химии	267
2.22.2. Превращения циклических и псевдоциклических иоданов, координированных с атомом азота	230	3.2. Гетероциклические соединения на основе монотерпеноидов	270
2.22.3. Иодониевые соли в реакциях арилирования гетероциклических соединений	231	3.3. Последние достижения химии флавонов	279
2.22.4. Синтез гетероциклических соединений с использованием соединений гипервалентного иода	232	3.3.1. Методы синтеза флавонов	280
2.23. Синтез и превращения циклических пероксидов	233	3.3.2. Синтез фторсодержащих флавонов	285
2.23.1. Циклические пероксиды из ди- и трикетонов	234	3.3.3. Химические трансформации флавонов	286
2.23.2. Циклические аминопероксиды из ди- и трикетонов	238	3.4. Гетероциклические колхициноиды и пролекарственные формы на их основе	294
		3.4.1. Азотсодержащие производные колхицина	295
		3.4.2. Кислородосодержащие производные колхицина	299
		3.4.3. Другие гетероциклические колхициноиды	301
		3.4.4. Пролкарства на основе гетероциклических колхициноидов	302
		4. Заключение	305
		5. Благодарности	306
		6. Список использованных сокращений	307
		7. Сведения об авторах	309
		8. Литература	313

1. Введение

Гетероциклические соединения широко представлены в живой природе, где задействованы в ключевых биохимических процессах, а также составляют основу значительной части лекарственных соединений, пестицидов и регуляторов роста растений. Традиционно эта область химии связана с созданием высокоэнергетических веществ. Гетероциклические соединения являются значимыми компонентами фотоактивных веществ, применяемых в фотovoltaических ячейках и в качестве излучателей органических светодиодов (OLED). В последнее время гетероциклы активно используются как фотокатализаторы и фотониниаторы в органическом синтезе. Гетероциклы уверенно занимают свое место при получении полимерных материалов, металл-органических каркасных структур и соединений для изготовления сенсоров.

Химия гетероциклических соединений традиционно является одним из важнейших направлений исследований в российской химической науке. Так, значительное число реакций, носящих имена русских химиков, относятся к синтезу и превращениям гетероциклов. Примерами могут служить реакции Чичибабина, Юрьева, Поварова, Трофимова и другие. Неисчерпаемое структурное разнообразие гетеро-

циклических структур и их свойств по-прежнему остается плодотворной почвой для поисковых исследований и ставит перед химиками сложные синтетические задачи. Настоящий обзор посвящен достижениям российских химиков в данной области за последние 15–20 лет и состоит из глав, составленных ведущими научными группами институтов РАН и университетов России.

В обобщенных исследованиях тесно переплетаются методология органического синтеза, поиск биологически активных соединений и функциональных материалов, а также анализ связи структура–свойство. Основным направлением исследований российских химиков-гетероциклистов можно назвать развитие эффективной методологии синтеза, функционализации и трансформации гетероциклических систем, позволяющей получать в том числе ранее недоступные структуры. Этому направлению посвящен раздел 2 обзора. В разделе 3 анализируются работы, посвященные химии природных гетероциклических систем и их производных. Полагаем, что этот обзор, собравший и проанализировавший заметную часть исследований российских ученых, выполненных в 21 веке в области гетероциклических соединений, будет полезен широкому кругу химиков и специалистов из смежных областей.

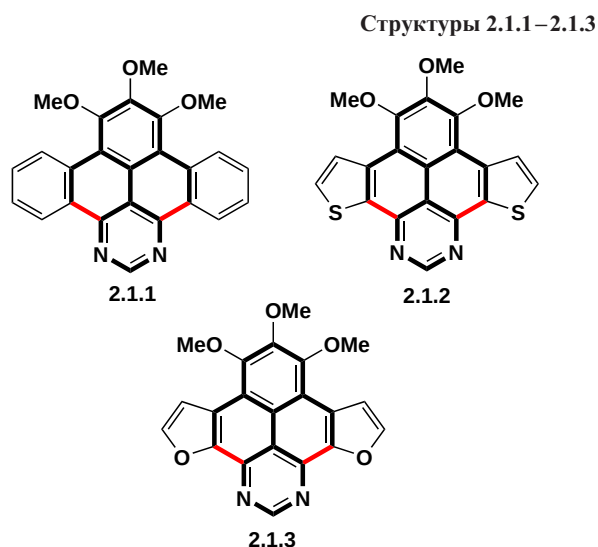
2. Получение и превращения синтетических гетероциклических систем

2.1. S_N^H -Реакции в синтезе конденсированных гетероароматических систем

В данном разделе рассмотрены работы последнего десятилетия по синтезу конденсированных гетероароматических систем с использованием нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H -реакций) и металл-катализируемых реакций кросс-сочетания в качестве взаимодополняющих синтетических методологий для введения (гет)арильных заместителей в пиримидины, пиазины, фуразанопиазины и другие гетероароматические системы. Комбинация этих реакций позволяет создавать на основе π -дефицитных азаароматических соединений разветвленный каркас, содержащий (гет)арильные заместители, с целью последующего формирования гетероароматических полициклических систем. В результате образуются конденсированные гетероциклы — пиримидины, хиразолины, пиазины, хиноксалины, фуразанопиазины и индолопиазины, а также аннелированные 1,3-дизапирины, получаемые в результате внутримолекулярных S_N^H -реакций, конденсации Шолля или фотоиницируемых циклизаций.

В последнее десятилетие наблюдается заметный рост интереса исследователей к полициклическим гетероароматическим структурам, которые находят применение к качеству современных флуоресцентных материалов и хемосенсоров, органических светоизлучающих устройств и полупроводников.^{1–7} В качестве примера приведем конденсированные производные 1,3-дизапирина **2.1.1–2.1.3**,^a электрофизические характеристики которых позволяют рассматривать их в качестве потенциальных органических полупроводников.⁸

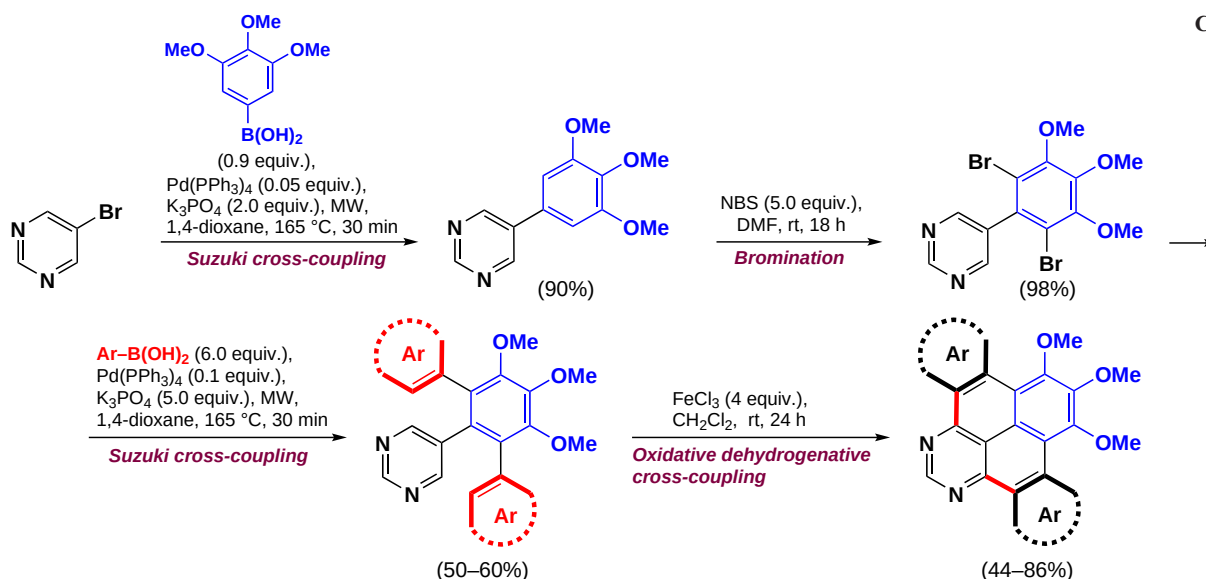
Для построения такого рода полициклических систем обычно в качестве исходных соединений применяют моно-, би- или трициклические производные азинов, диазинов,



либо триазинов, в структуру которых последовательно вводят ароматические или гетероароматические заместители, создавая тем самым разветвленный углеродный каркас для последующего формирования внутримолекулярных C–C-связей между (гет)арильными фрагментами. Так, для синтеза полициклических соединений **2.1.1–2.1.3** из 5-бромпиридина была использована следующая последовательность реакций: кросс-сочетание по Сузуки, двойное бромирование арильного заместителя, двойное кросс-сочетание по Сузуки и, наконец, двойное внутримолекулярное C–H/C–H-сочетание нуклеофильных бифенильных или гетареновых заместителей (тиофена, фурана) с пиримидиновым циклом, протекающее в присутствии хлорида железа(III), что можно рассматривать как разновидность окислительных S_N^H -процессов (схема 1).⁸

Данный раздел состоит из двух частей. Сначала рассмотрены катализируемые металлами процессы кросс-сочетания, окислительные и элиминационные S_N^H -реакции, включая C–H/C–H-сочетания, в которых образуются межмолекулярные C–C-связи между гетарильными и арильными фрагментами, а также их комбинации, позволяющие создавать углеродный каркас для дальнейшего фор-

Схема 1



^a В настоящем обзоре номеру соединения, обозначенному арабской цифрой, предшествует номер подраздела, в котором приведена его структура.

мирования полициклической структуры. Во второй части представлены различные внутримолекулярные циклизации, причем основной акцент сделан на C–H-функционализациях (гет)аренов с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода — так называемых S_N^H -реакций, которые получают все более широкое распространение, что нашло отражение в монографиях^{9,10} и серии обзорных статей^{11–21}.

2.1.1. Синтез арилзамещенных гетаренов путем образования межмолекулярных связей

Весьма показательным примером построения C–C-связей между пиридиновым циклом и тиофеновыми фрагментами является комбинация катализируемой палладием реакции кросс-сочетания 5-бромпиридина с тиофен-2-бороновой кислотой, известной как реакция Сузуки–Мияури и позволяющей ввести тиофеновый цикл в положение 5 пиридина вместо атома брома, и S_N^H -реакций в окислительном (АО) или элиминационном (АЕ) вариантах, которые приводят к замещению атома водорода C–H-связи в положении 4 фрагментом тиофена в качестве C-нуклеофила (схема 2).^{14,22}

Комбинация реакций катализируемого палладием кросс-сочетания и нуклеофильного замещения водорода S_N^H оказа-

лась эффективным подходом к синтезу серии 4-(гет)арил-, 4,5-ди(гет)арил- (схема 3)^b (см.^{22–24}), а также 4,5,6-три(гет)арилзамещенных пиридинов (схема 4).²⁵

Введение в пиридиновый цикл двух или трех арильных фрагментов с последующей модификацией структуры путем каталитических реакций кросс-сочетания позволило нашей научной группе осуществить направленный синтез π -сопряженных пуш-пульных систем и тонкую настройку свойств органических красителей — потенциальных фотосенсибилизаторов для солнечных батарей,^{26–28} а также флуорофоров, которые могут быть использованы в качестве сенсоров для обнаружения нитроароматических соединений.^{29–31} В качестве примеров пуш-пульных флуорофоров с амидной/якорной группой приведены соединения 2.1.4–2.1.6.²⁶

Аналогичный тандем реакций нуклеофильного замещения водорода связи C(4)–H в 5-бромпиридине под действием фенолов и кросс-сочетания образующихся 4-арил-5-бромпиридинов с арилацетиленидами (реакция Соногаширы), осуществленный авторами работы³², привел к 4,5-дизамещенным пиридинам, из которых далее мож-

^b Символ «звездочка» на конце связи обозначает место присоединения фрагмента к каркасу.

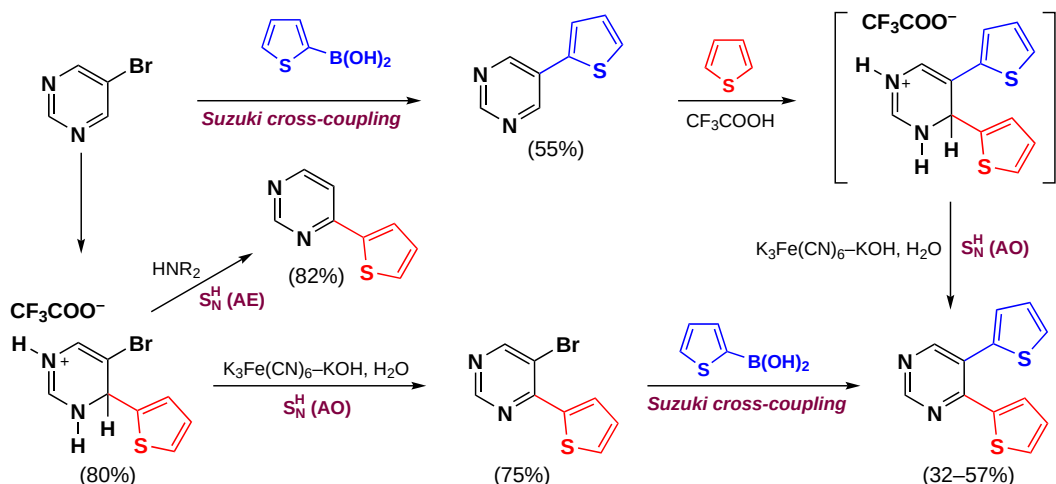


Схема 2

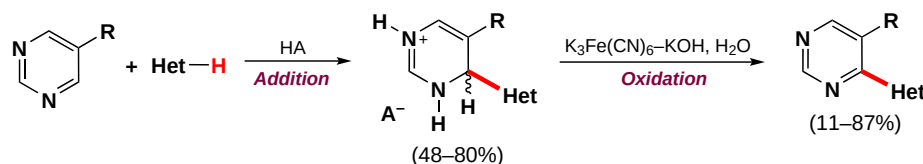


Схема 3

HA = CF₃COOH or BF₃·Et₂O, MeOH;

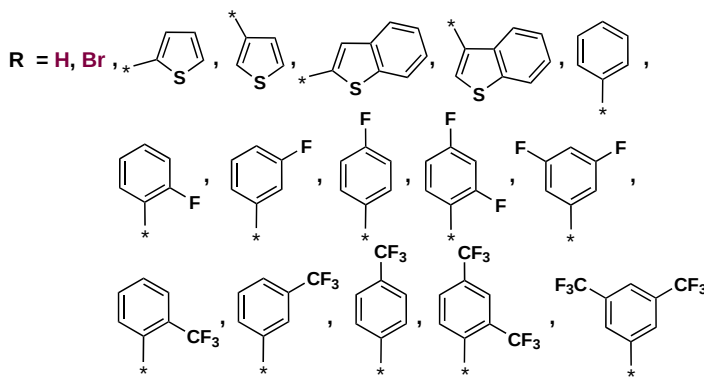
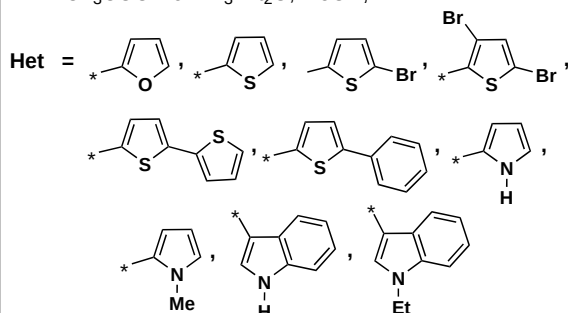
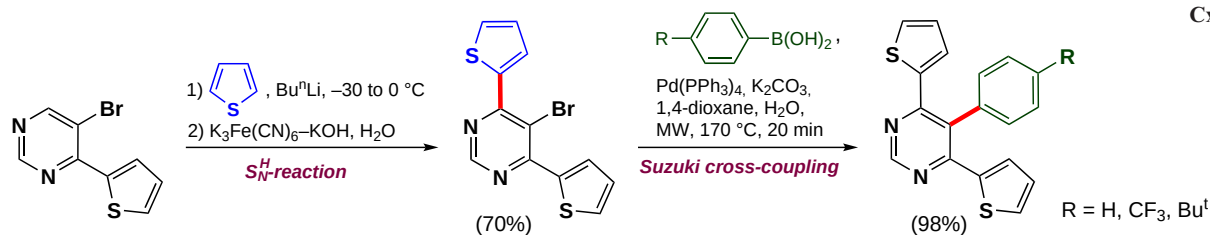


Схема 4



Структуры 2.1.4–2.1.6

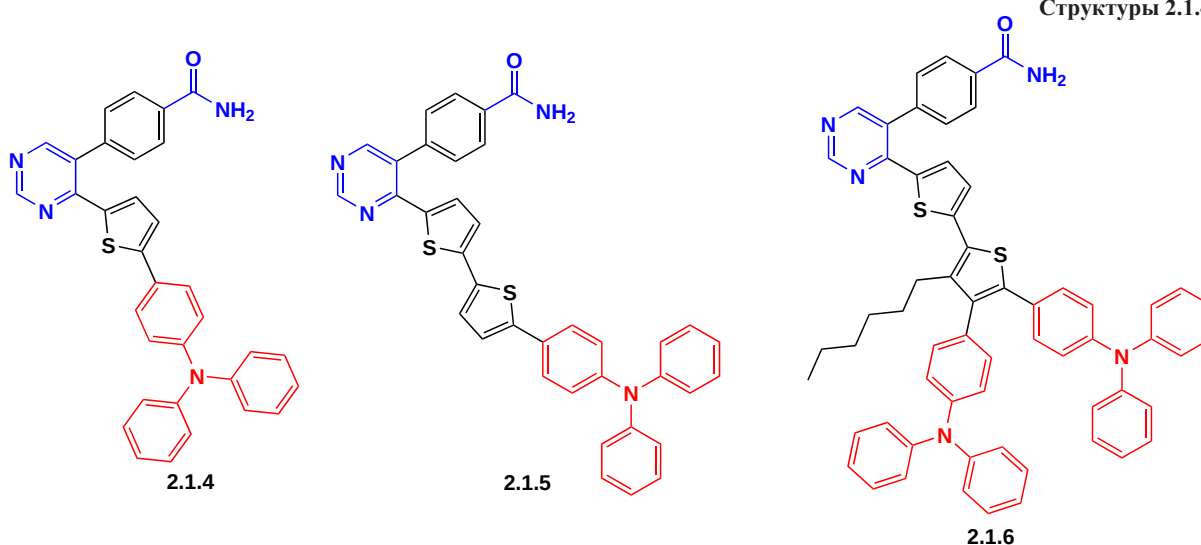
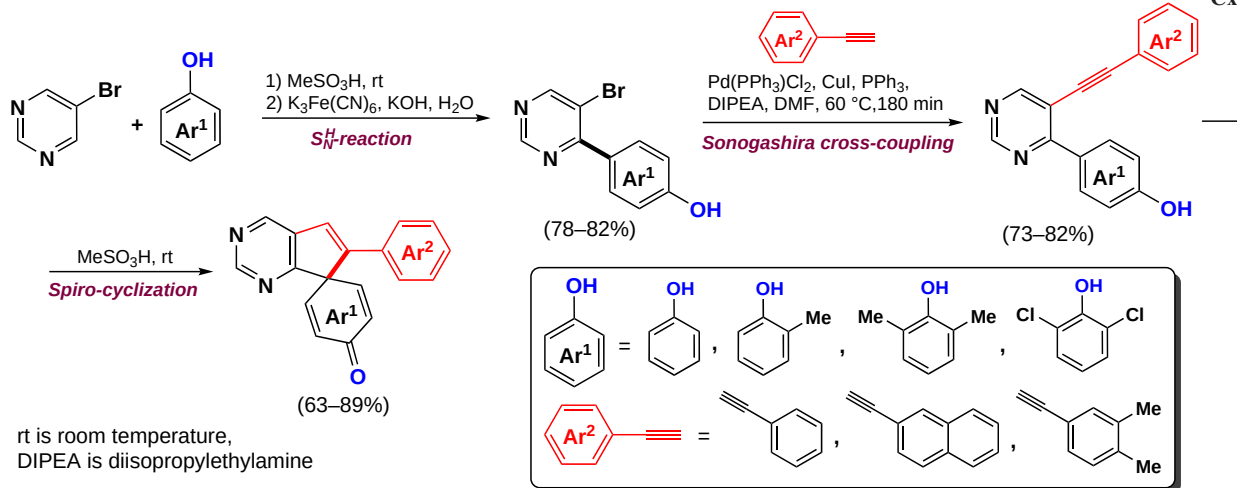


Схема 5



но получать соответствующие полициклические соединения (схема 5).

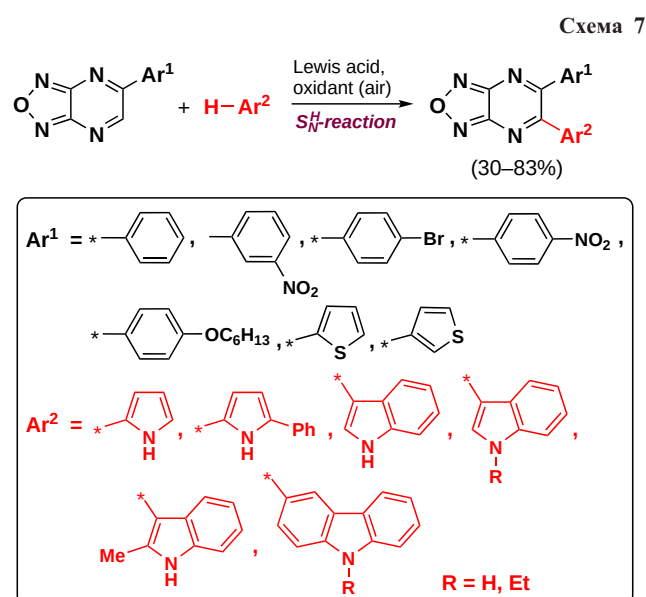
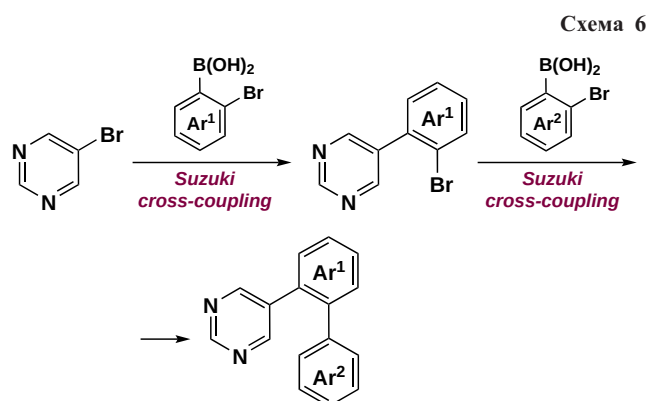
Другим довольно распространенным методом построения полициклических гетероароматических соединений является введение в азаароматическое кольцо остатков бифенила, что достигается двумя последовательными каталитическими реакциями кросс-сочетания по Сузуки с участием 5-бромпиридина и соответствующих арилбороновых кислот. С помощью такого подхода легко формируются несимметричные 1,3-дiazатрифениленовые структуры (схема 6).³³

Закономерности, обнаруженные при получении диарилзамещенных пиридинонов, сохраняются и для процессов введения (гет)арильных заместителей в пиразиновый цикл, включая формирование бифенильного фрагмента. Так, ком-

бинация реакций кросс-сочетания и окислительной C–H-функционализации позволяет получить (гет)арильные производные фуразанопиразина (схема 7).³⁴

Аналогично пиридинам, посредством реакции кросс-сочетания по Сузуки образуются [1,2,5]оксадиазоло- и [1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиразины, содержащие биарильный фрагмент (схема 8).^{35,36}

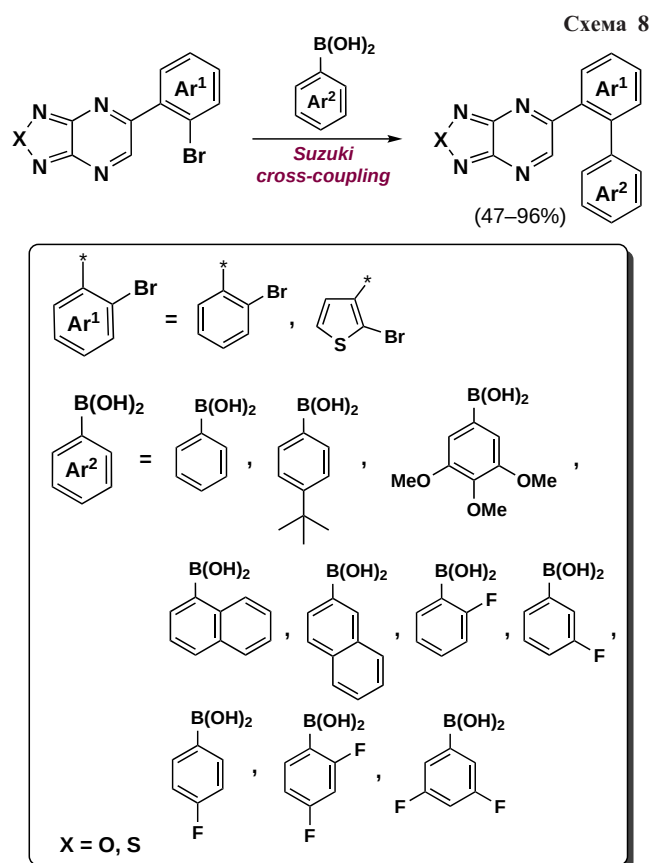
Комбинация катализируемого ацетатом палладия(II) кросс-сочетания по Бухвальду–Хартвигу и внутримолекулярного нуклеофильного замещения водорода в пиразиновом цикле лежит в основе синтеза индолохиноксалинов (схема 9).³⁷ Альтернативой внутримолекулярному аминированию является последовательность стадий, в которой формирование индолохиноксалинов начинается с нуклеофильной C–H-функционализации путем межмолекулярного



S_N^H -ариламинирования хиноксалинов и образования новой связи C–N, а завершается кросс-сочетанием по Бухвальду–Хартвигу (см. схема 9).³⁸

Аналогичный процесс использован для аннелирования индольного цикла к фуразанопиразинам (схема 10).³⁸

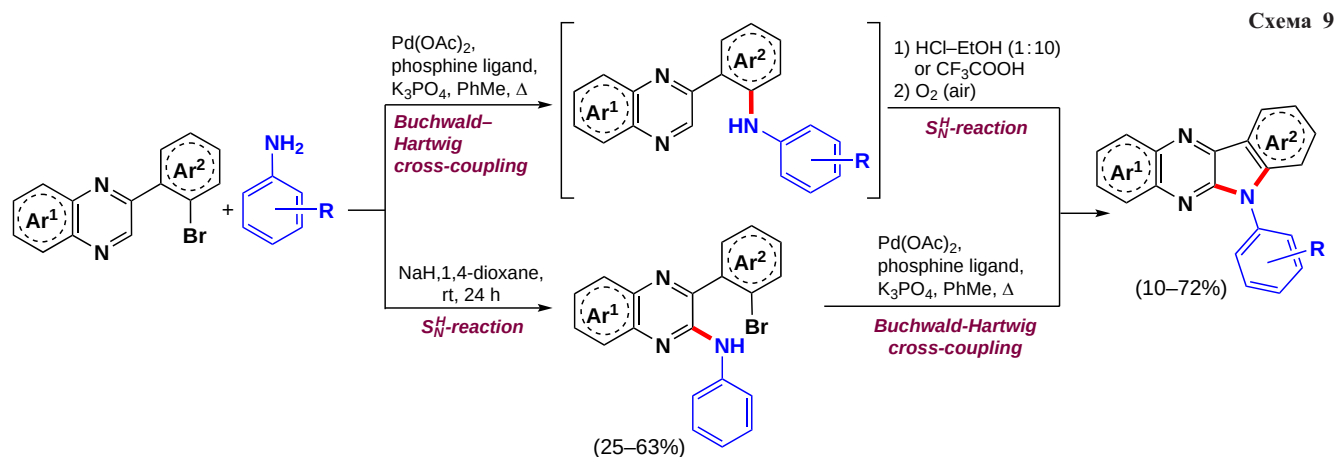
Еще одним подходом к построению конденсированных полициклических систем могут служить tandemные S_N^H – S_N^H -реакции.^{9,10} Например, циклизация 6,8-диметил-

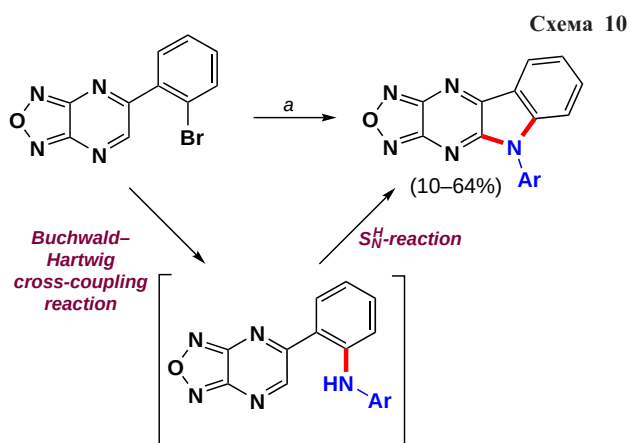


пиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7-диона с диаминоалканами протекает в присутствии комплекса перманганата серебра с пиридином в качестве окислителя (схема 11).³⁹

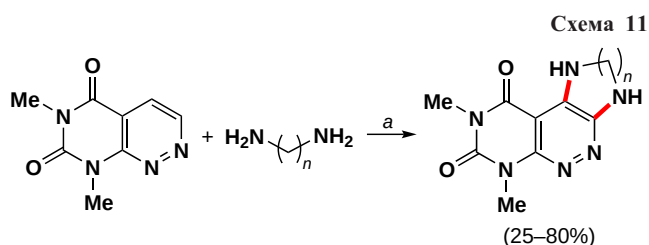
Нуклеофильное замещение водорода эффективно осуществляется в комбинации с *unco*-замещением легко уходящих нуклеофугных групп (S_N^{ipso}), что иллюстрируется процессом аннелирования бензофуранового фрагмента в результате реакции 5-метокси-3-фенил-1,2,4-триазина с резорцином (схема 12).⁴⁰

Другим примером tandemных S_N^H – S_N^{ipso} -реакций, приводящих к бензо[3,2-*d*]пиримидинам, является окислительное сочетание 5-бромпиридина с 4-замещенными фенолами, за которым следует внутримолекулярная циклизация (схема 13).⁴¹

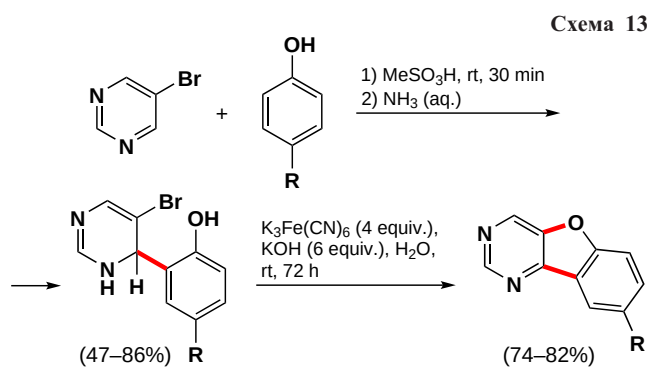
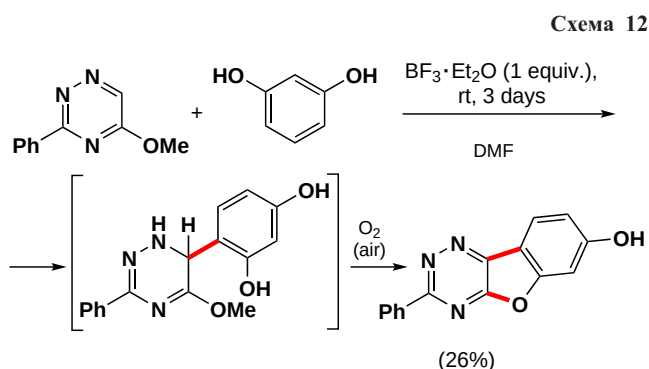




(a) Ar–NH₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol.%), PCy₃ (20 mol.%), K₃PO₄ (2.5 equiv.), PhMe, Δ, 40 h; Cy is cyclohexyl



(a) AgPy₂MnO₄ (2.25 equiv.), rt, 5 days, *n* = 2–4; Py is pyridine

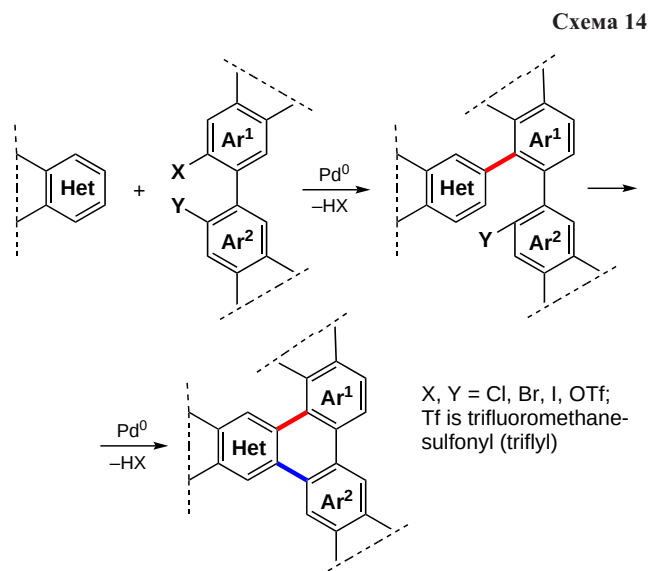


R = Me, Et, Prⁱ

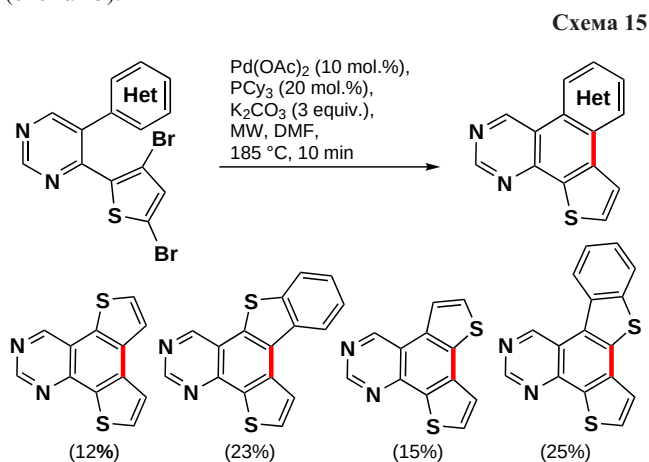
2.1.2. Построение полициклических систем путем образования внутримолекулярных связей

В построении полициклических гетероароматических структур важную роль играют катализируемые соединения-

ми палладия реакции арилирования связей C(sp²)–H. Такие реакции могут быть использованы как на стадии введения биарильных фрагментов в гетероароматическое кольцо, так и для реализации внутримолекулярных циклизаций и формирования гетеротрифениловых систем (схема 14).⁶



Примерами таких процессов могут служить катализируемые ацетатом палладия внутримолекулярные циклизации 4-(3,5-дибром-2-тиенил)-5-(гет)арилпиримидинов, протекающие в условиях микроволновой активации и ведущие к образованию конденсированных тиено- и дитиенохиназолинов с низкими выходами и потерей двух атомов брома (схема 15).^{42,43}

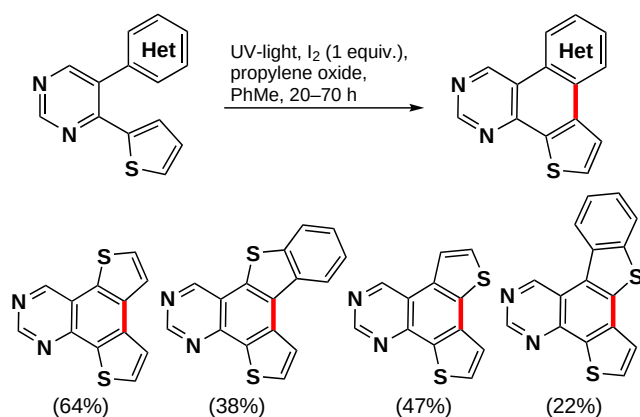


Более высокие выходы производных дитиенохиназолина достигаются при использовании другого, более эффективного способа формирования внутримолекулярной связи C–C между тиофеновыми циклами, а именно в результате катализируемой УФ-облучением окислительной фотоциклизации (схема 16).⁴⁴

Еще один подход к внутримолекулярному формированию 1,3-дизатрифенилов заключается в окислительном C–H/C–H-сочетании с участием бифенильного (или фенилбензотиофенильного) заместителя и активированного протонирования пиримидинового цикла, которое реализуется в присутствии хлорида железа(III) в качестве окислителя (схема 17).³³

Следует отметить, что данный синтетический подход был успешно применен японскими исследователями⁴⁵ с

Схема 16



целью создания эмиттерных материалов для высокоэффективных TADF-излучателей^c — органических светодиодах небесно-голубого света (схема 18).

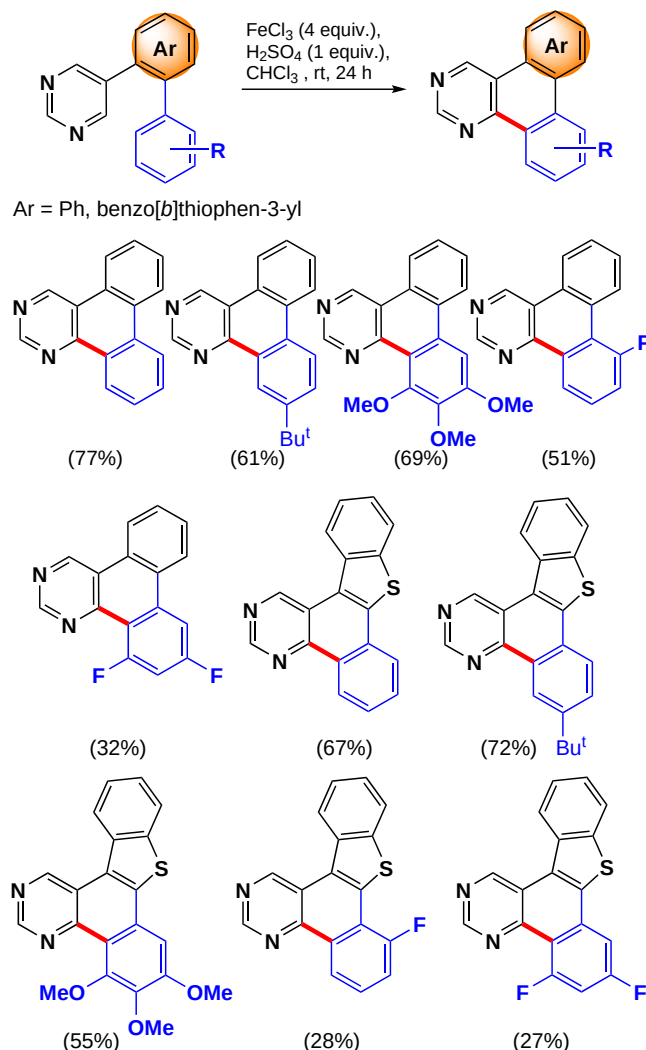
Аналогичным образом происходит внутримолекулярная окислительная C–H/C–N-циклизация фуранопиразинов с бифенильным заместителем, ведущая к аннелированным 1,2,5-оксадиазольным циклом 1,4-дизатрифениленам. Эта циклизация протекает по схеме «присоединение нуклеофила — окисление», характерной для S_N^H -реакций, причем роль нуклеофила играет арильный заместитель (схема 19).^{35,46}

Разработан способ синтеза 1,4-дизатрифениленов, в основе которого лежит реакция Шолля,⁴⁶ позволяющая в окислительных условиях сформировать связь C–C между боковыми (гет)арильными фрагментами в дизамещенных 1,2,5-оксадиазолопипразинах (синтез см. схему 7).³⁴ Такие полициклические соединения могут быть интересны в качестве органических полупроводников (схема 20).^{46,47}

Что касается механизма образования связи C–C между двумя донорными гетарильными фрагментами, то здесь, на наш взгляд, наиболее вероятен катион-радикальный путь реакции (схема 21). В этом случае один из аренов, который содержит электронодонорные заместители, трансформируется в катион-радикальную форму, активированную к взаимодействию с нуклеофилами. Однако нельзя полностью

^c TADF — термически активированная замедленная флуоресценция (thermally activated delayed fluorescence).

Схема 17



исключить и путь, включающий образование промежуточных арениевых ионов и их дальнейшее участие в формировании C–C-связи посредством окислительного C–H/C–N-сочетания с участием боковых арильных заместителей.

Схема 18

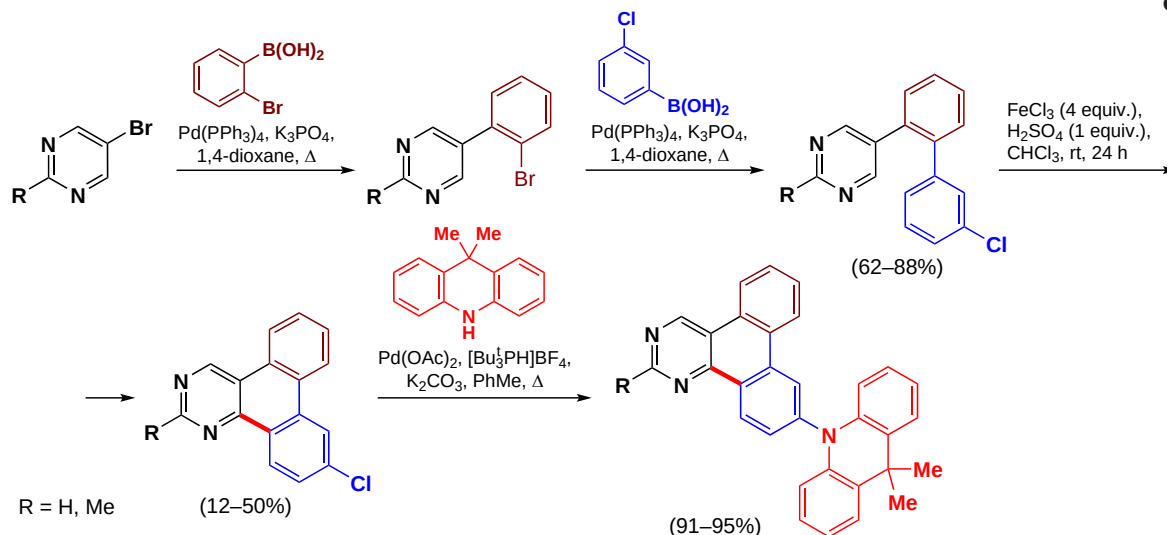
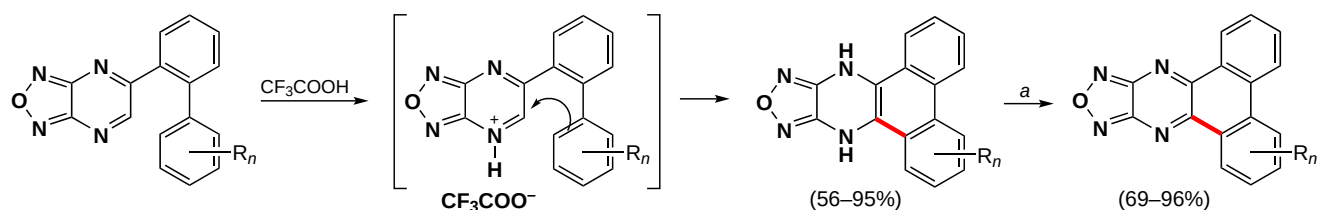
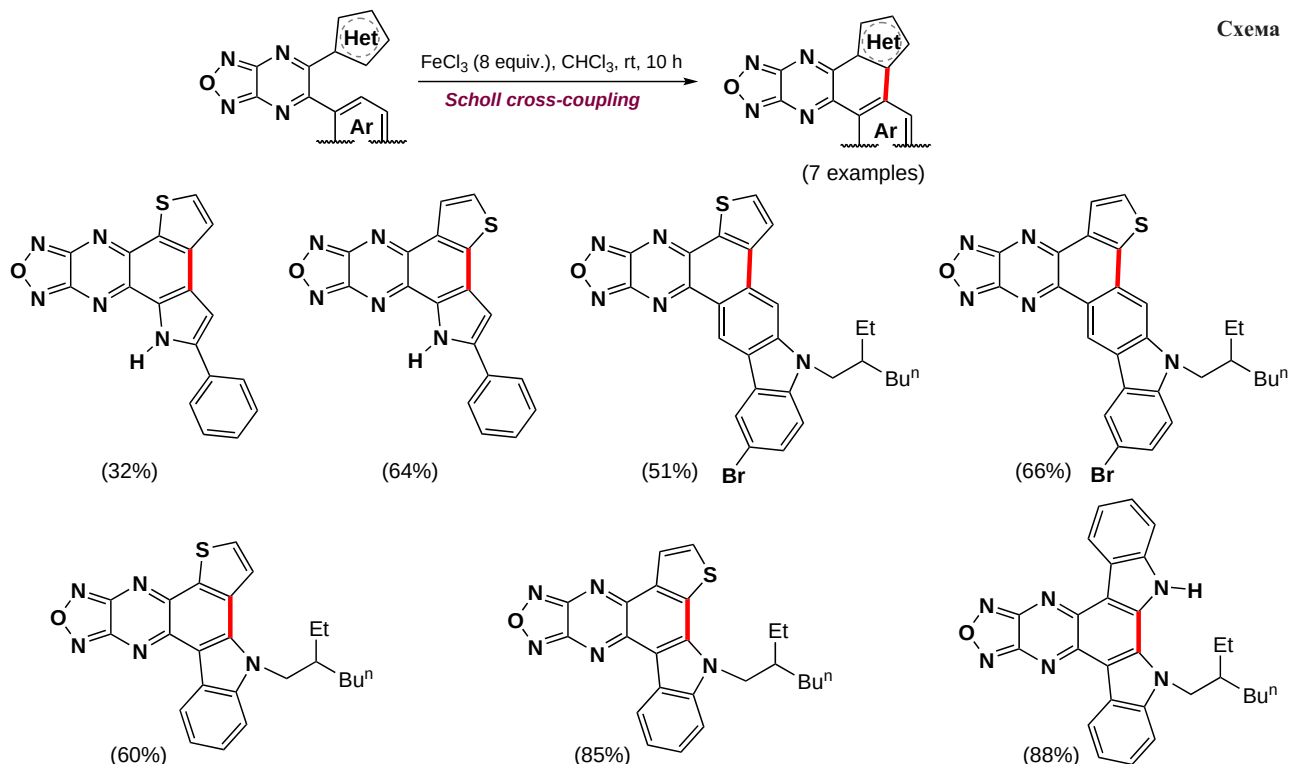


Схема 19



(a) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (2 equiv.), NaOH (4 equiv.), $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (1:5), rt, 24 h;
 $R_n = \text{H}$ (73%), 4- Bu^t (96%), 3,4,5-(OMe) $_3$ (69%), 2-F (84%), 3-F (93%), 4-F (78%)

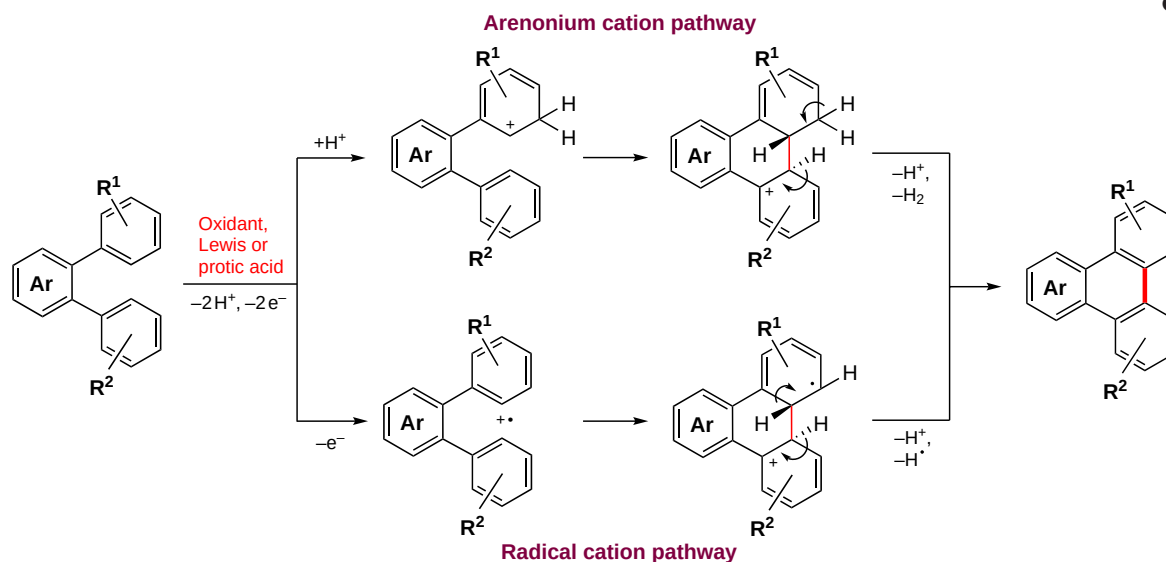
Схема 20

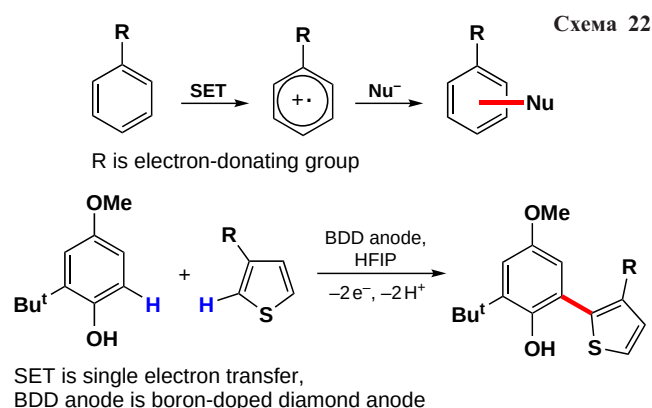


Генерирование катион-радикалов можно вызвать также действием химических окислителей, таких как соединения гипервалентного иода $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PIDA) и $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$

(PIFA), или электрохимическим путем. Примером может служить окислительное C–H/C–H-сочетание тиофенов с фенолами, протекающее в гексафторизопропиловом спир-

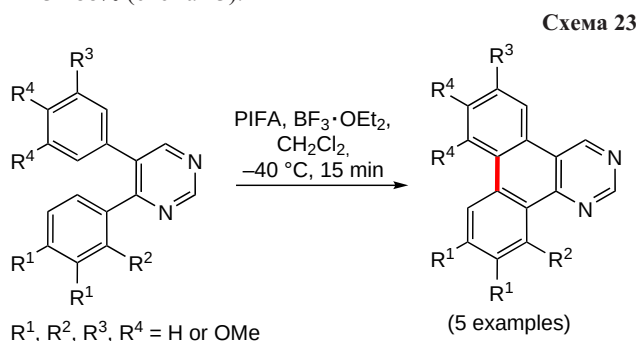
Схема 21



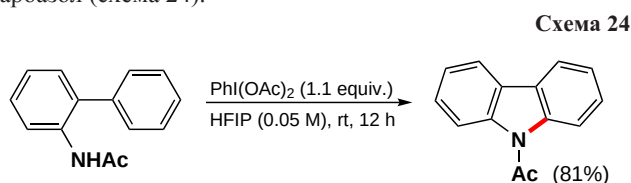


те (HFIP) с участием анода в качестве окислителя (схема 22).⁴⁸

Исследования по образованию связи C–C между арильными кольцами посредством окислительной C–H-функционализации с участием соединений гипервалентного иода в качестве окислителей представлена в обзоре⁴⁹. В частности, PIFA является подходящим окислителем для внутримолекулярного C–C-сочетания арильных фрагментов в 4,5-диарилпиримидинах, которые при этом превращаются в соответствующие дибензо[*f,h*]хиназолины с выходами 23–88% (схема 23).^{50,51}

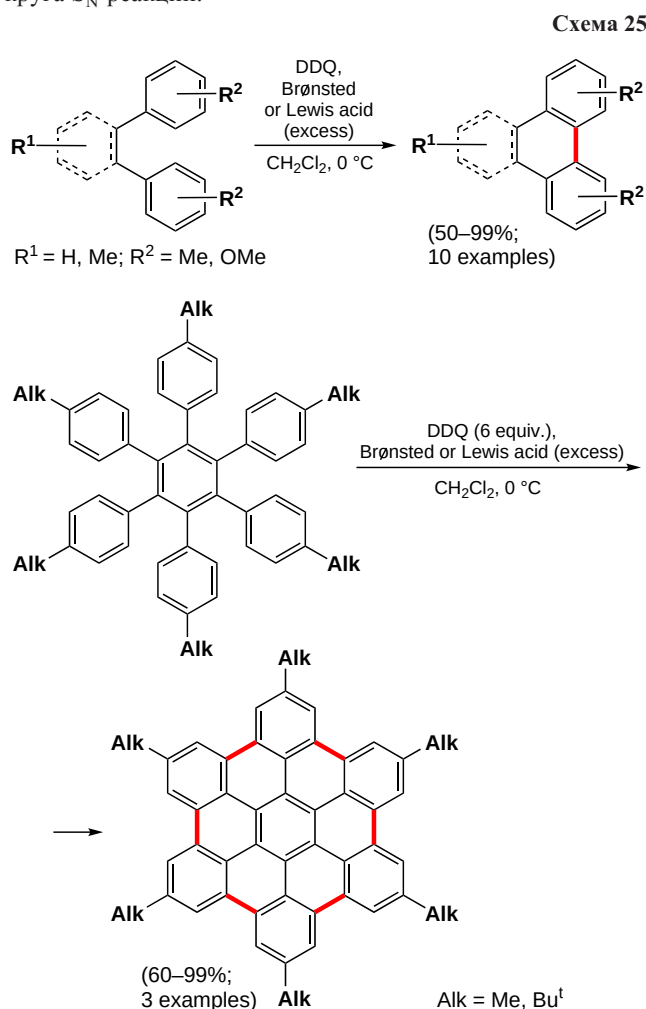


Примером внутримолекулярного образования C–N-связи, инициированного соединением гипервалентного иода в качестве окислителя, может служить внутримолекулярная циклизация 2-фенилацетанилида в *N*-ацетилкарбазол (схема 24).⁵²



В рамках данного раздела были кратко рассмотрены ключевые методы получения конденсированных ароматических систем путем дотройки их углеродного каркаса на основе азаароматических соединений, главным образом 1,3-диазинов, 1,4-диазинов и их аналогов. Эти методы включают использование катализируемых соединениями палладия реакций кросс-сочетания и фотоциклизации биарильных фрагментов и реализуются за счет нуклеофильной C–H-функционализации гетаренов и окислительных C–H/C–H-сочетаний, в том числе протекающих на аноде. При выборе примеров создания связи C–C между двумя sp^2 -атомами углерода в ароматических системах мы отдавали предпочтение тем случаям, когда один из реакционных $C(sp^2)$ -фрагментов имеет выраженный дефицит элек-

тронов или в условиях реакции *in situ* генерируется катионный (катион-радикальный) центр, создающий предпосылки для нуклеофильной C–H-функционализации по схеме S_N^H -превращения.^{9,10} Меньшее внимание было уделено формированию связей $C(sp^2)$ – $C(sp^2)$ путем C–H/C–H-сочетаний между арильными фрагментами в обогащенных электронами ароматических системах, например при синтезе полициклических углеводородов (схема 25).^{53,54} Важно отметить, что для этих реакций необходимо присутствие в реакционной смеси в качестве окислителя дихлордицианобензохинона (DDQ), причем в количествах, эквивалентных числу новых C–C-связей. Необходим также избыток кислоты, в присутствии которой DDQ способен генерировать из аренов катион-радикальные интермедиаты, восстанавливаясь при этом сначала до анион-радикала, а далее до дигидрированной формы DDQ-H₂.^{49,53,54} Отметим, что присутствие DDQ является особенностью не только таких циклизаций, но и широкого круга S_N^H -реакций.^{9,10}



В заключение отметим, что рассмотренные выше методы, направленные на формирование новых C–C-связей между (гет)арильными фрагментами, в настоящее время успешно применяются при создании органических полупроводников на основе гетерополициклических соединений, пуш-пульных флуорофоров в качестве сенсibilizаторов для солнечных батарей, эмиттерных слоев для органических светодиодов, хемосенсоров для определения нитроароматических соединений, а также нелинейно-оптических материалов.^{47,55–61}

2.2. Металлокатализируемая активация ароматических C–H-связей в синтезе полифункциональных гетероциклов

В течение последнего десятилетия функционализация неактивированных C–H-связей при катализе комплексами переходных металлов интенсивно развивается как атомно-экономичный и экологически рациональный метод конструирования сложных органических молекул из простых исходных соединений. Многочисленные исследования в данной области привели к открытию серии каталитических систем на основе комплексов трехвалентного родия, иридия и кобальта, способных селективно активировать ароматические связи C–H при хелатном содействии определенных направляющих групп, преимущественно кислород- и азот-содержащих. Образующиеся при этом высокореакционно-способные металлорганические интермедиаты далее легко вступают в реакции с различными электрофильными агентами, приводя к соответствующим продуктам C–H-активации. В качестве электрофилов могут выступать разнообразные ненасыщенные соединения, такие как олефины, ацетилены, альдегиды, имины, изоцианаты, азиды сульфокислот, диазосоединения и др.^{62–64}

Вместе с тем хорошо известно, что фторорганические соединения широко используют в настоящее время практически во всех областях науки и техники, включая медицину и производство новых материалов. Это связано прежде всего с тем, что введение атомов фтора или фторалкильных групп в органическую молекулу существенно изменяет ее физико-химические параметры, часто приводя к повышению липофильности, термической и протеолитической стабильности. Кроме того, атомы фтора способны образовывать довольно прочные водородные связи с соседними функциональными группами, а также координационные связи с металлами.⁶⁵

Около 10 лет назад нами был инициирован проект,⁶⁶ связанный с исследованием 2-диазо-3,3,3-трифторпропионата в карбеноидной C–H-активации ароматических и гетероароматических соединений при катализе комплексами трехвалентного родия. В результате было установлено, что *N*-арилпиразолы,⁶⁷ 6-арилпурины,⁶⁸ *N*-пиримидилзамещенные индолы и индолины,⁶⁹ а также арилгидроксаматы⁷⁰ яв-

ляются эффективными субстратами для селективного введения сразу двух фармакофорных групп (CF₃ и CO₂Me) в молекулу (гет)арена. Роль направляющих групп в данной каталитической трансформации выполняли пиразольный, пуриновый или пиримидиновый цикл и гидроксаматная функция (схема 26). Каталитически активную Rh^{III}-частицу обычно генерировали из доступного димерного комплекса [Cr^{*}RhCl₂]₂ (Cr^{*} — пентаметилциклопентадиенил) посредством лигандного обмена с солями серебра или цезия.

Продолжением исследований в области активации ароматических C–H-связей стал новый проект, направленный на разработку эффективных методов синтеза фторпроизводных α-аминокислот, которые содержат в боковой цепи биологически важные гетероциклические фрагменты, на основе Rh^{III}-катализируемых tandemных процессов C–H-активации/аннелирования (гет)аренов с функциональными ацетиленами.

В данном разделе представлены результаты работ по синтезу гетарилсодержащих α-аминокислот, их функциональных производных и аналогов с применением указанной каталитической стратегии, а также по использованию такого подхода при конструировании новых полигетероароматических систем донорно-акцепторного типа, предназначенных для применения в качестве потенциальных фотоактивных материалов.

2.2.1. Синтез хинолон-, изохинолон- и изохинолининсодержащих производных α-аминокислот

Среди азотсодержащих гетероциклических соединений изохинолоны, их производные и структурные аналоги признаны одними из наиболее важных базовых элементов (скаффолдов) в медицинской химии благодаря широкому распространению их фрагментов в структуре разнообразных биоактивных молекул и природных соединений.^{71–73}

В то же время современный дизайн лекарственных средств на основе пептидов часто направлен на селективную модификацию аминокислотных остатков дополнительными функциональными группами или известными гетероциклическими фармакофорами с целью придания им требуемых свойств.⁷⁴ В этой связи фторсодержащие

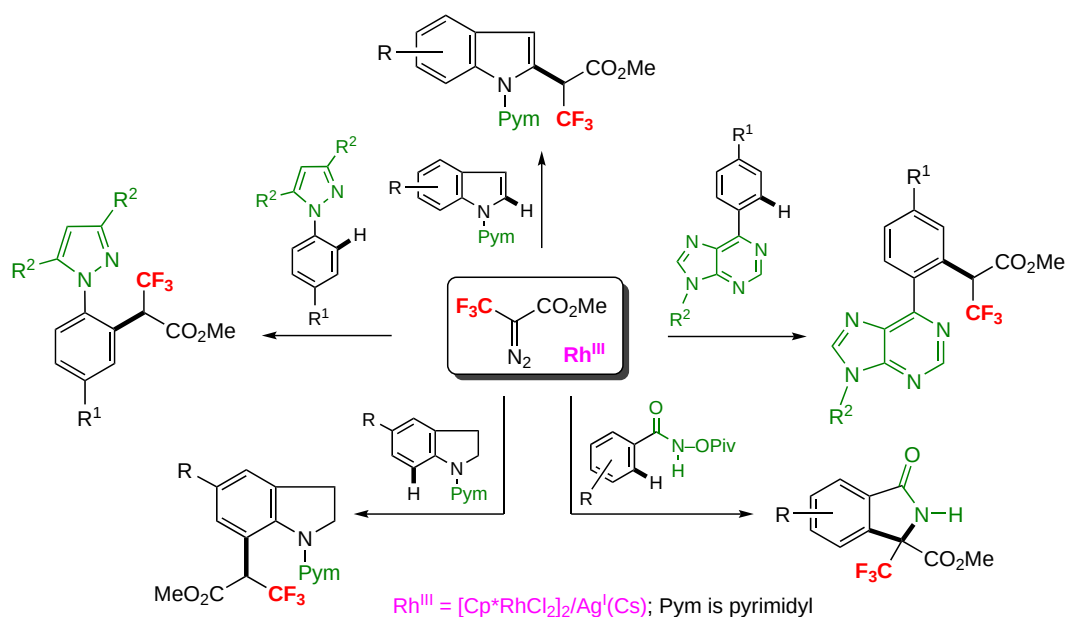


Схема 26

α -аминокислоты и пептиды на их основе представляют особый интерес, поскольку они находят широкое применение в биоорганической химии в качестве селективных ингибиторов ферментов и биологических меток, а также в медицине для профилактики и лечения гипертонии, различных видов аллергии и ряда онкологических заболеваний.⁷⁵ Разработка методов синтеза новых представителей α -фторметил- α -аминокислот, в том числе содержащих фармакофорные гетероциклические фрагменты в боковой цепи, привлекает внимание исследователей как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.

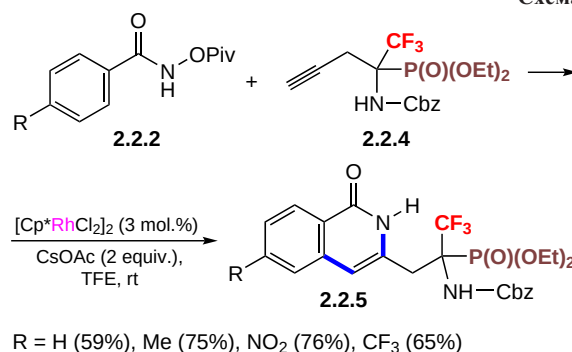
Обнаружено, что *O*-замещенные арилгидроксаматы являются уникальными субстратами для тандемной Rh^{III}-катализируемой реакции C–H-активации/аннелирования с различными ацетиленами, в которых гидроксаматный фрагмент может функционировать как направляющая группа, а также выполнять роль внутреннего окислителя.^{76,77} Механистически это окислительно-нейтральное циклоприсоединение протекает через стадию формирования семичленного родациклического интермедиата (см. ниже), который подвергается синхронному или ступенчатому образованию C–N-связи и расщеплению N–O-связи, приводя в подавляющем большинстве случаев к NH-изохинолонам.⁷⁸ Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области синтеза функционально замещенных изохинолонов, разработка эффективных методов их получения с использованием ацетиленовых субстратов по-прежнему остается актуальной задачей. Важно также отметить, что данную металлокатализируемую стратегию C–H-активации/аннелирования ранее не применяли и в синтезе гетарилпроизводных аминокислот.

Нами впервые было установлено, что α -пропаргил- α -CF₃- α -аминокислоты **2.2.1** являются подходящими ацетиленовыми компонентами Cp*Rh^{III}-катализируемой реакции C–H-активации/аннелирования арилгидроксаматов **2.2.2**, в

результате которой образуются изохинолонсодержащие производные α -аминокислот **2.2.3**.⁷⁹ Реакция эффективно протекает в трифторэтанол (TFE) при комнатной температуре в присутствии 3 мол.% комплекса [Cp*RhCl₂]₂ и 2 экв. ацетата цезия, приводя к ожидаемым [4+2]-циклоаддуктам **2.2.3** с хорошими выходами и высокой степенью селективности (схема 27).

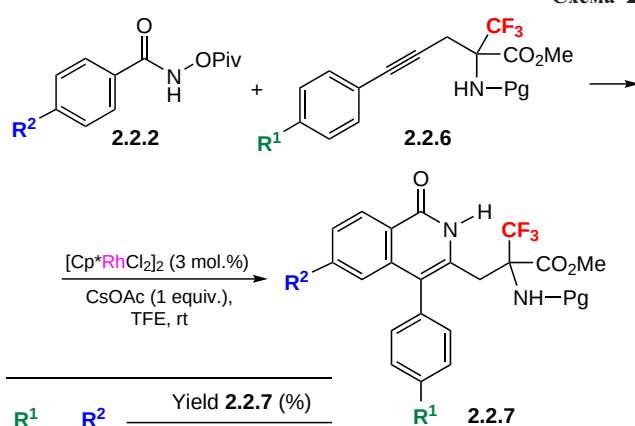
Учитывая, что α -аминофосфоновые кислоты являются важными аналогами соответствующих α -аминокислот с уникальными биологическими свойствами,⁸⁰ мы продемонстрировали, что найденные условия могут быть успешно использованы для проведения реакции соединения **2.2.2** с легкодоступным пропаргильным производным **2.2.4**, в результате которой были получены α -CF₃- α -аминофосфонаты **2.2.5** (схема 28).⁸¹

Схема 28



Несимметричные интернальные арилацетилены **2.2.6**, входящие в состав ортогонально-защищенной α -CF₃- α -аминокислоты, также могут быть вовлечены в данную каталитическую трансформацию.⁸² В этом случае было интересно исследовать селективность процесса [4+2]-аннелирования, а также определить синтетический потенциал образующихся циклоаддуктов. Найденные для терминальных ацетиленов каталитические условия оказались столь же эффективными и для арилацетиленов **2.2.6**. В результате

Схема 29



R ¹	R ²	Yield 2.2.7 (%)	
		Pg = Boc	Pg = Cbz
H	H	71	73
Me	H	81	69
OMe	H	79	88
H	NO ₂	84	79
Me	NO ₂	86	82
OMe	NO ₂	89	83
H	CF ₃	85	73
Me	CF ₃	89	70
OMe	CF ₃	90	82

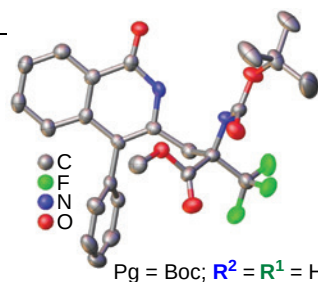
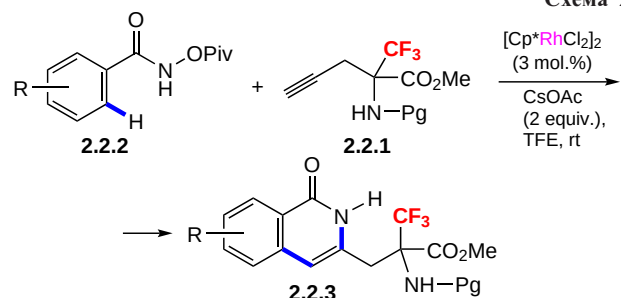
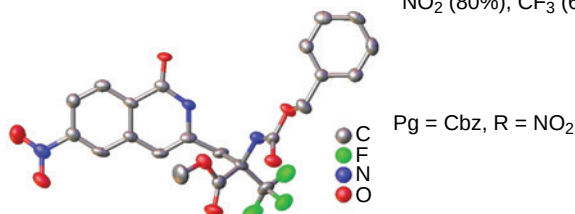
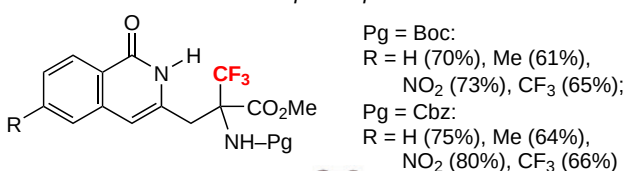


Схема 27



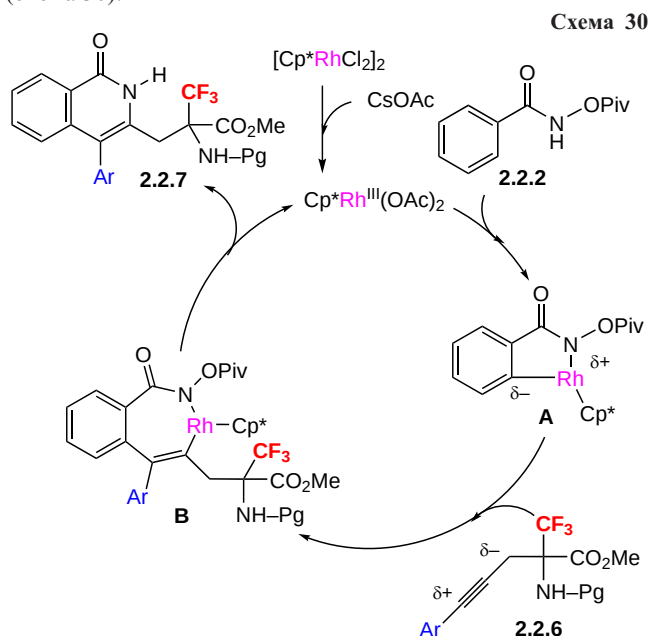
Examples of product



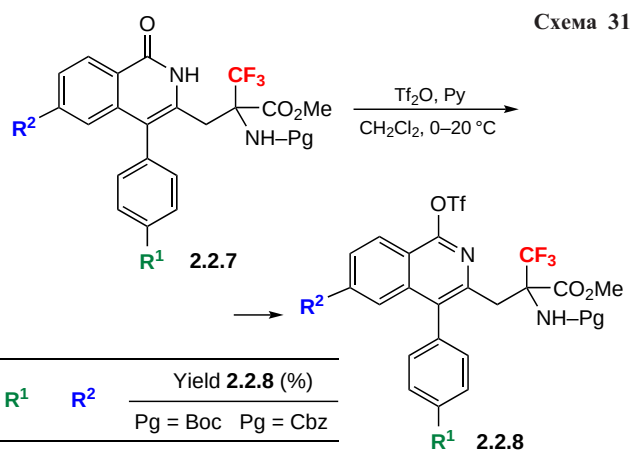
Piv is pivaloyl, Pg is protective group, Boc is *tert*-butoxycarbonyl, Cbz is benzyloxycarbonyl

этих реакций образуются соответствующие изохинолоны **2.2.7** с высокими выходами (схема 29).

Высокая селективность процесса [4+2]-аннелирования, вероятно, связана с внедрением ацетиленового компонента **2.2.6** в пятичленный родациклический интермедиат **A** в соответствии с присущей ему полярностью тройной связи (схема 30).



Поскольку изохинолины являются ключевыми структурными элементами многих биологически активных соединений, включая лекарственные препараты,^{83–85} нами был исследован синтетический потенциал изохинолонов **2.2.7**.



Обнаружено, что эти соединения могут легко подвергаться ароматизации в изохинолины при обработке ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии пиридина. Реакции гладко проходят в хлористом метиле при комнатной температуре и завершаются в течение 15 минут образованием соответствующих 1-OTf-замещенных изохинолинов **2.2.8** с высокими выходами (схема 31).

Известная псевдогалогеновая природа TfO-группы обусловила возможность проведения Pd-катализируемых ре-

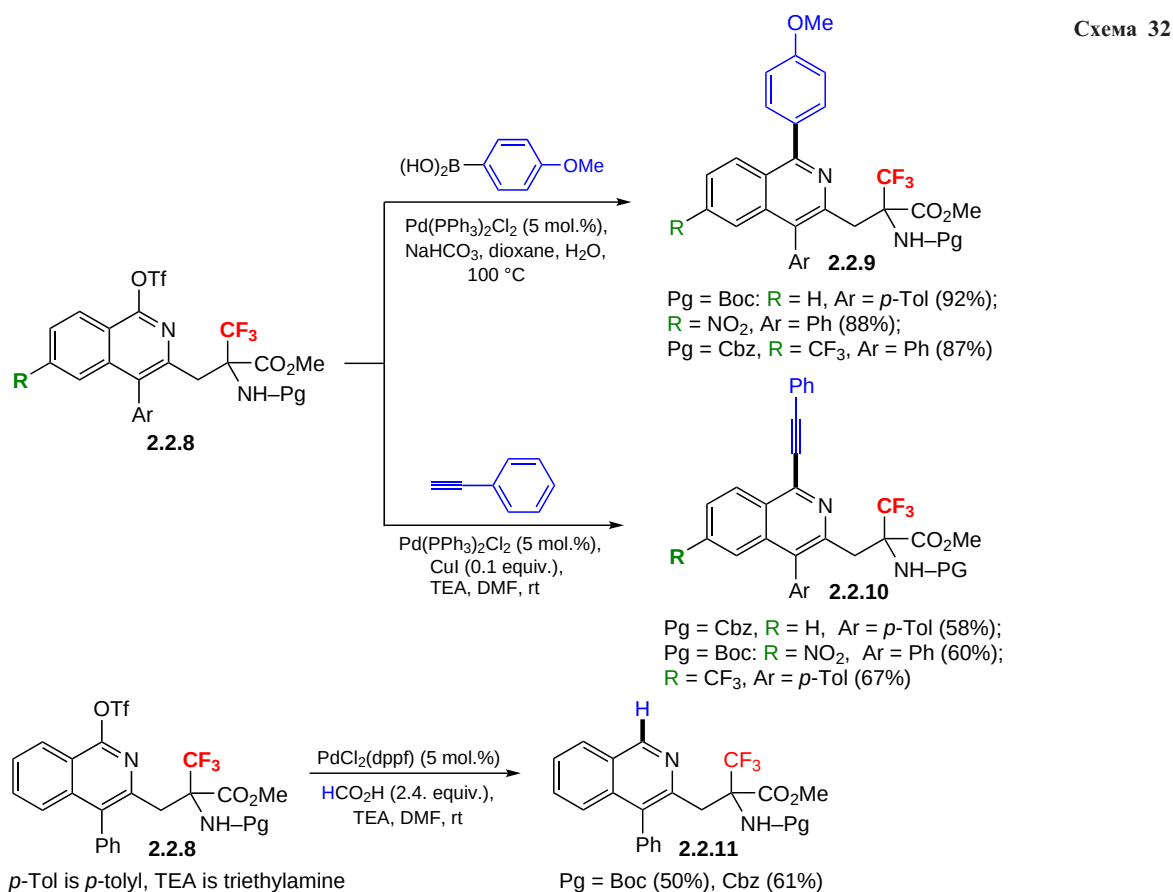
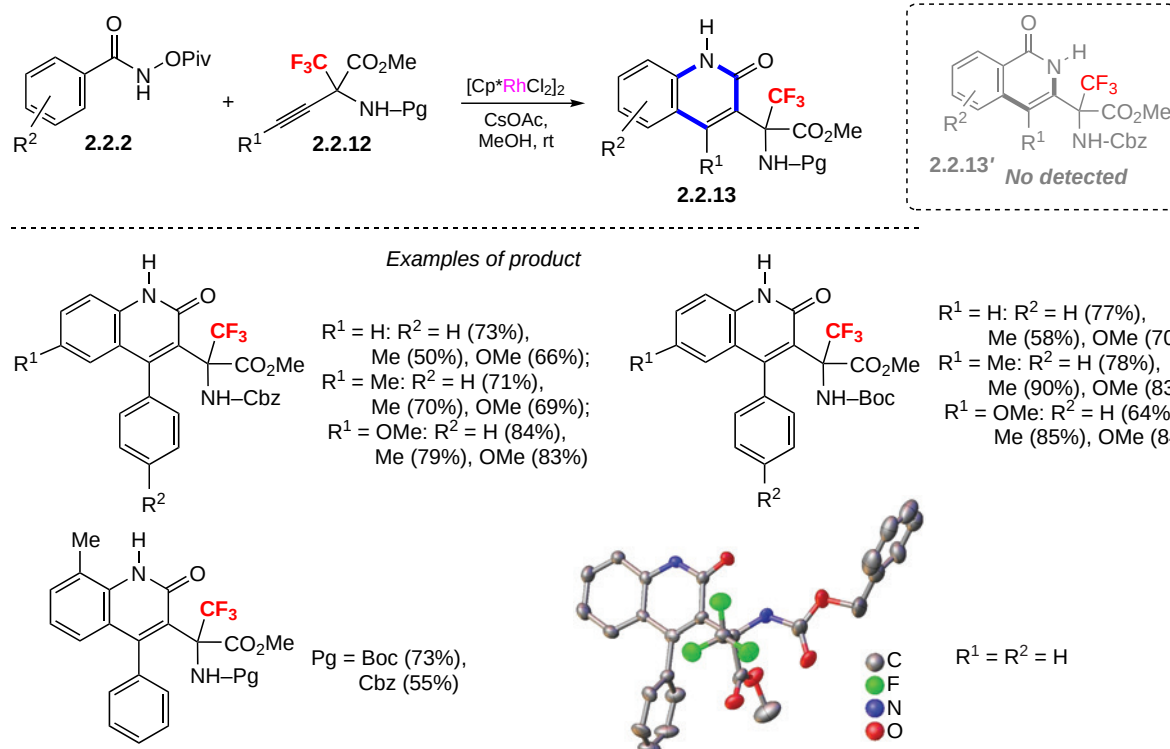


Схема 33



акций кросс-сочетания. Оказалось, что производные изохинолина **2.2.8** могут участвовать в реакциях Сузуки (с 4-метоксифенилбороновой кислотой) и Соногаширы (с фенилацетиленом) в стандартных условиях, давая соответствующие продукты сочетания **2.2.9** и **2.2.10** с хорошими и высокими выходами. Кроме того, OTf-группа была успешно удалена в присутствии каталитических количеств комплекса PdCl₂(dppf) (dppf — дифенилфосфиноферроцен) и избытка муравьиной кислоты с образованием незамещен-

ных в положении 1 изохинолинов **2.2.11** с приемлемыми выходами (схема 32).

В ходе дальнейшего исследования границ применимости стратегии C–H-активации/аннелирования в синтезе производных α-аминокислот, содержащих гетарильные заместители в боковой цепи, неожиданно было обнаружено, что изменения структуры ацетиленового компонента способны изменять направление данного каталитического процесса. Так, перемещение объемной аминокислотной (AA) группы-

Схема 34

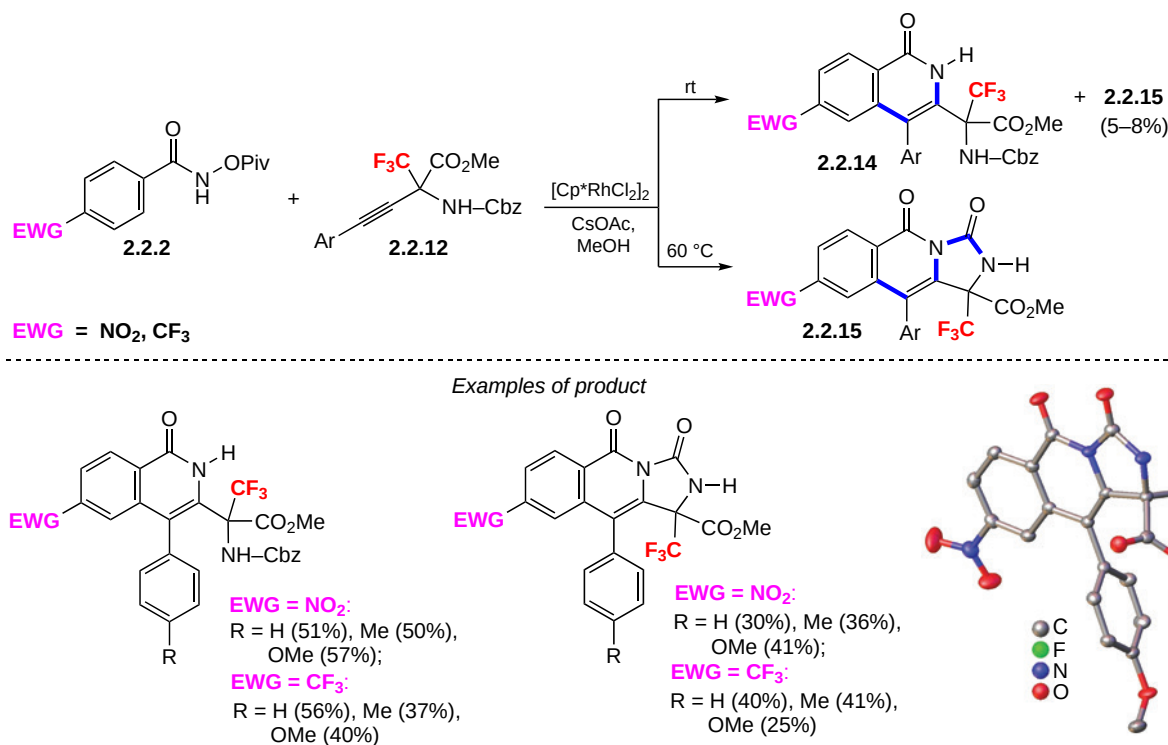
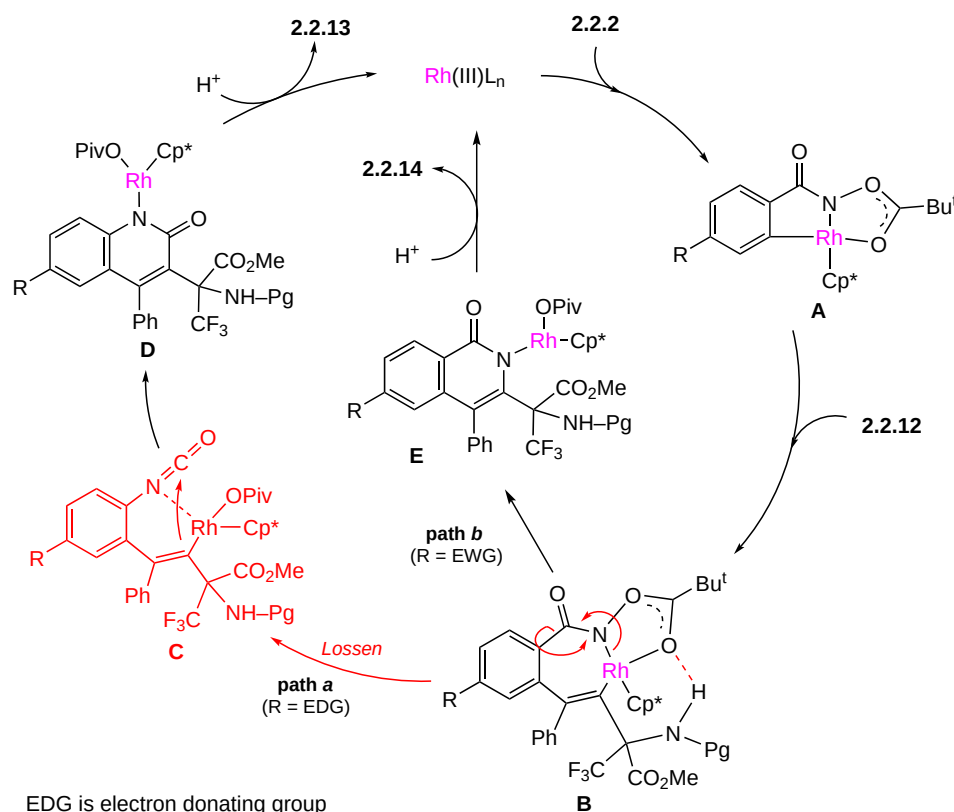


Схема 35



ровки $[-C(CF_3)(CO_2Me)(NH-Pg)]$ на одну метиленовую группу ближе к тройной связи в интернальном ацетилене **2.2.12** (т.е. $R-C\equiv C-AA$ вместо $R-C\equiv C-CH_2-AA$) индуцирует необычный процесс, включающий каскад превращений: C–H-активацию, перегруппировку Лоссена арилгидроксаматного фрагмента и последующую циклизацию.⁸⁶ Реакция приводит к 2-хинолонам, а не к ожидаемым изохинолонам **2.2.13'** — традиционным продуктам [4+2]-циклоприсоединения. Максимальные выходы хинолонов **2.2.13** были достигнуты при проведении реакции арилгидроксаматов **2.2.2** с α -(арилэтинил)- α -аминокарбоксилатами **2.2.12** в присутствии той же каталитической системы (3 мол.% $[Cp^*RhCl_2]_2$ и 2 экв. CsOAc) в метаноле при комнатной температуре (схема 33).

Однако если исходные гидроксаматы содержат в *para*-положении арильной группы электроноакцепторные (EWG) заместители, такие как NO_2 и CF_3 , то перегруппировка Лоссена полностью блокируется. В этом случае реакция меняет направление в сторону образования обычных продуктов [4+2]-аннелирования — изохинолонов **2.2.14** (схема 34). Кроме того, в реакционной смеси были обнаружены небольшие количества побочных трициклических продуктов **2.2.15**, возникающих в результате последующей внутримолекулярной циклизации продукта **2.2.14** с участием Cbz-группы. Повышение температуры реакции до 60°C приводит к полной трансформации соединений **2.2.14** в трициклы **2.2.15**.

В результате расчетов методом функционала плотности (DFT) было установлено, что более нуклеофильный ароматический атом углерода у кетогруппы *para*-метилзамещенного интермедиата **B** атакует атом азота гораздо активнее, чем в случае *para*-нитропроизводного, что приводит к разрыву связи N–O и образованию изоцианатного фрагмента. В то же время дополнительным фактором, способствующим разрыву связи N–O, является наличие водородной

связи между протоном амидной группы и атомом кислорода пивалината (схема 35, см. интермедиат **B**). При наличии метиленовой группы между тройной связью и аминокислотным центром геометрия молекулы изменяется так, что процесс образования водородной связи становится неблагоприятным. В этом случае продукты перегруппировки не были обнаружены.⁷⁹ Предполагаемый механизм реакции, объясняющий различные вариации скелетных перегруппировок в зависимости от электронной природы заместителей, представлен на схеме 35.

2.2.2. Синтез пиримидо[1,6-*a*]индононсодержащих производных α -аминокислот

Наши дальнейшие исследования были посвящены разработке методов синтеза конденсированных производных индола — пиримидо[1,6-*a*]индононов, в состав которых входит фрагмент фторсодержащей α -аминокислоты. Интерес к этим соединениям обусловлен тем, что такой структурный фрагмент входит в состав многих биоактивных природных соединений, а также фармацевтических препаратов.^{87–89} Известно, что химическую модификацию пептидов широко используют в биологии и медицине, в том числе для исследования биологических функций организма, а также для диагностики и лечения различных заболеваний. Нами впервые синтезированы производные α -аминокислот, содержащие в боковой цепи фармакофорный пиримидоиндононовый цикл, и продемонстрирована принципиальная возможность введения таких структурных фрагментов в пептиды.⁹⁰

Так, с использованием упомянутой выше стратегии для модельной реакции *N*-пивалоилоксииндол-1-карбоксиамида (**2.2.16**) с α -пропаргил- α -трифторметил- α -аминокарбоксилатом (**2.2.1**) были подобраны оптимальные условия (1.5 мол.% [Rh], 0.5 экв. CsOAc, MeOH, 20°C, 2 ч), которые

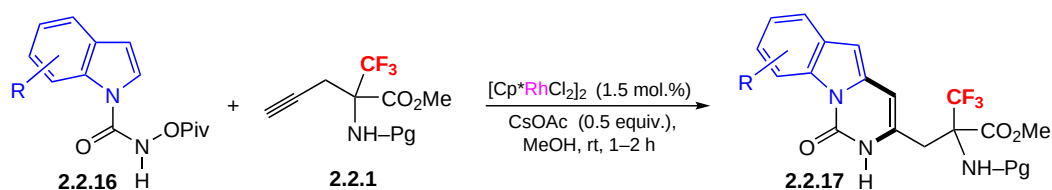
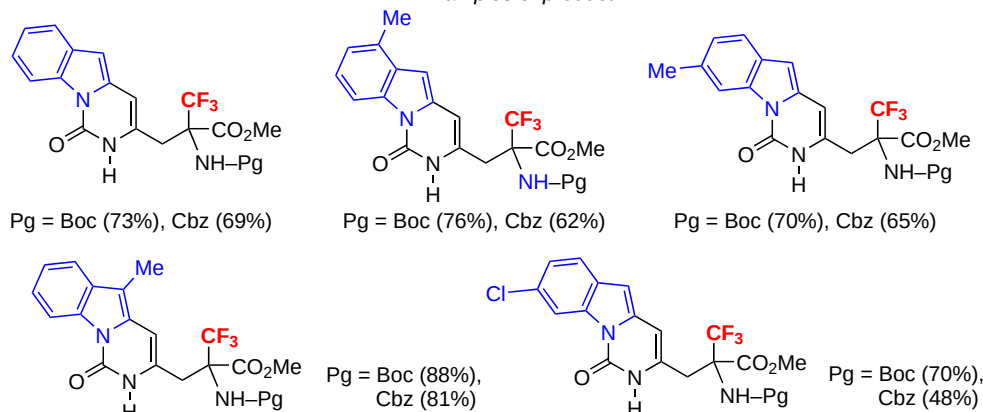


Схема 36

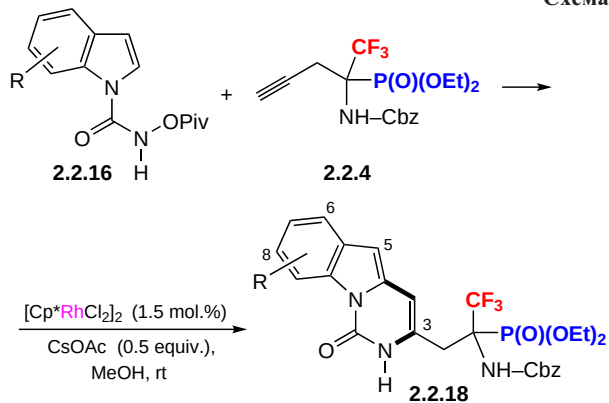
Examples of product



обеспечивали максимальную конверсию исходных соединений и наилучший выход продукта гетероциклизации **2.2.17**. Эти условия оказались общими для ряда индольных производных **2.2.16**, в результате с высокими выходами была получена серия соответствующих пиримидо[1,6-*a*]индолонов **2.2.17** (схема 36).

Аналогичным образом, используя пропаргильное производное **2.2.4**, синтезировали пиримидоиндолонысодержащие α -аминофосфонаты **2.2.18** (схема 37).

Схема 37



R = 8-H (71%), 5-Me (79%), 6-Me (70%), 8-Me (76%), 8-Cl (66%)

Для того чтобы продемонстрировать принципиальную возможность использования каталитической реакции C–H-активации/аннелирования в синтезе пептидов, нами были получены пропаргилсодержащие дипептиды **2.2.19**. Двухстадийный синтез включал омыление эфира **2.2.1** и последующую реакцию с участием эфиров аланина и фенилаланина в присутствии реагентов, активирующих карбоксильную группу. Полученные таким образом дипептиды **2.2.19** далее были введены в реакцию с производными индола **2.2.16**. Те же каталитические условия оказались подходящими для синтеза целевых пептидов **2.2.20** с пиримидоиндолоновым фрагментом в боковой цепи (схема 38).

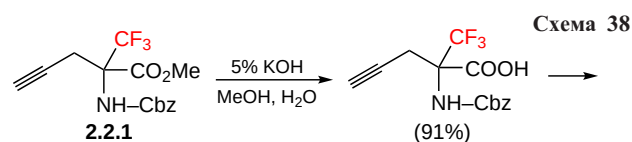
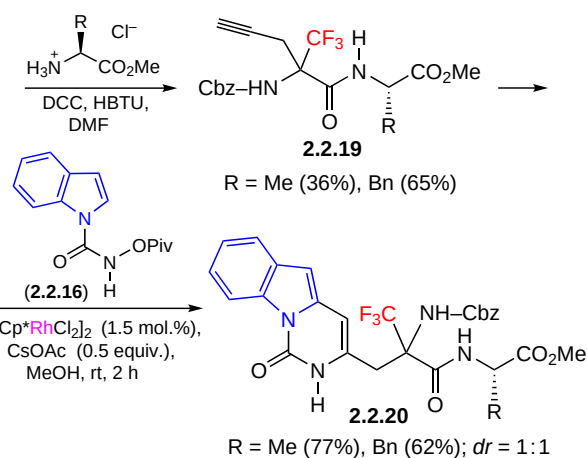


Схема 38



R = Me (77%), Bn (62%); dr = 1:1

DCC is dicyclohexylcarbodiimide, HBTU is hexafluorophosphate (benzotriazol-1-yl)tetramethyluronium, dr is diastereomeric ratio

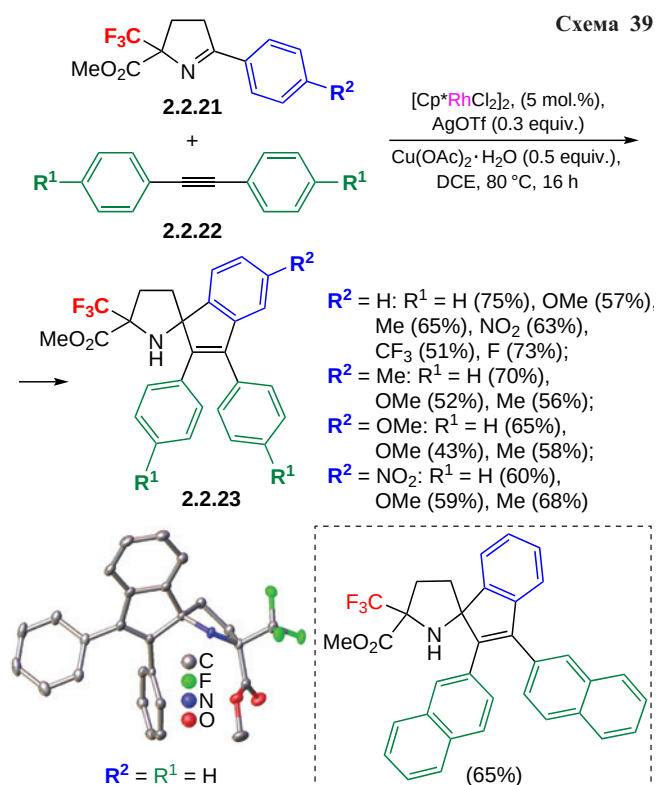
2.2.3. Синтез спироциклических производных пролина

Азотсодержащие спироциклические соединения представляют собой важный класс гетероциклов, обладающих уникальными характеристиками. Введение таких фрагментов в органическую молекулу, как правило, существенно изменяет физико-химические и биологические свойства из-за придания ей высокой жесткости и необычной 3D-геометрии. Кроме того, образование спироциклов часто используются в качестве надежной методологии создания более активных структур при поиске потенциальных лекарственных средств.^{91–93} Гетероциклические спирофрагменты, в частности азаспиро[4.4]нонаны, широко представлены в природных соединениях и в синтетических биоактивных молекулах, проявляющих важные фармакологические и пе-

стицидные свойства.^{94,95} В связи с этим разработка эффективных синтетических подходов к получению функционально замещенных азаспиро[4.4]нонанов, включая производные α -CF₃-содержащих спиропролинов, является актуальной задачей современной органической химии.

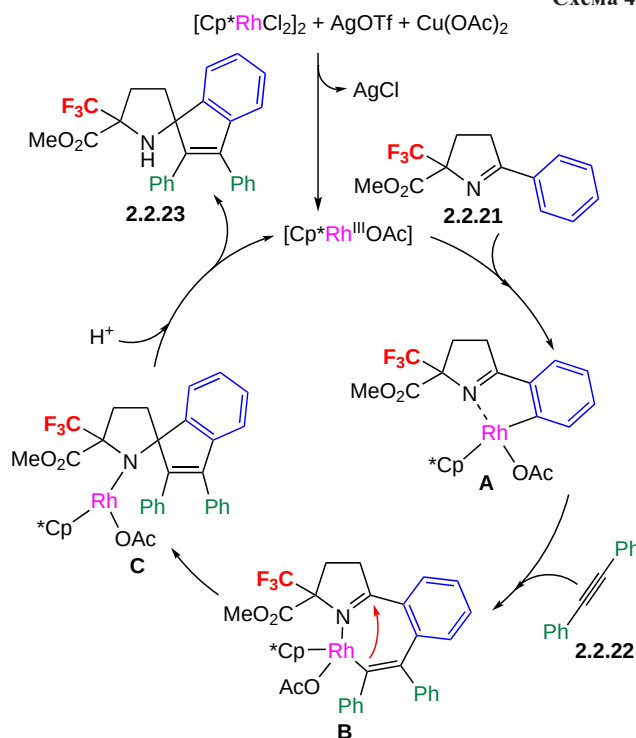
Как было продемонстрировано выше, $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ -каталитические системы успешно применяют в тандемной реакции C–H-активации/аннелирования (гет)аренов с различными ацетиленами при хелатном содействии определенных направляющих групп (DG). Результат аннелирования зависит как от структурных особенностей гетероциклического субстрата, так и от расположения функциональных групп в ацетиленовом компоненте. На гетероциклизацию может существенно влиять также строение направляющей группы. Например, при замене ациклической гидроксаматной DG нами впервые было установлено, что пирролидиновый цикл способен выступать в качестве направляющей группы в процессе орто-металлирования бензольного кольца в структуре легкодоступного CF₃-производного дегидропролина **2.2.21**.⁹⁶ В данном случае Rh^{III} -катализируемая C–H активация субстрата **2.2.21** симметричными производными толана **2.2.22** сопровождается спиролизацией, приводя к диастереоселективному образованию соответствующих спиропролинов **2.2.23** с приемлемыми выходами.⁹⁷ После тщательного скрининга каталитических систем, добавок, температурного режима и растворителей были определены оптимальные условия, которые заключались в нагревании 5-фенилдегидропролина **2.2.21** с 1.1 экв. алкина **2.2.22** при 80°C в дихлорэтано (DCE) в присутствии 5 мол.% $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, 0.3 экв. AgOTf и 0.5 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в течение 16 ч (схема 39).

Основываясь на литературных данных,^{98,99} а также на собственных результатах, мы предложили вероятный механизм данной каталитической трансформации. Первоначально инертный димерный комплекс родия $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ легко переходит в каталитически активную форму $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}(\text{OAc})$



путем диссоциации и последовательного обмена лигандами. Затем при хелатном содействии атома азота дегидропирролидинового субстрата **2.2.21** происходит орто-металлирование C–H-связи бензольного кольца с образованием родацикла **A**, после чего тройная связь атакующего толана **2.2.22** селективно внедряется по связи C–Rh, обеспечивая формирование семичленного интермедиата **B**. Далее винилродиевый фрагмент в интермедиате **B** внутримолекулярно присоединяется к связи C=C пирролидинового цикла, приводя к промежуточному комплексу **C**. И наконец, в результате протолиза происходит расщепление связи N–Rh с образованием продукта **2.2.23** и активной родиевой частицы, предназначенной для нового каталитического цикла (схема 40).

Схема 40

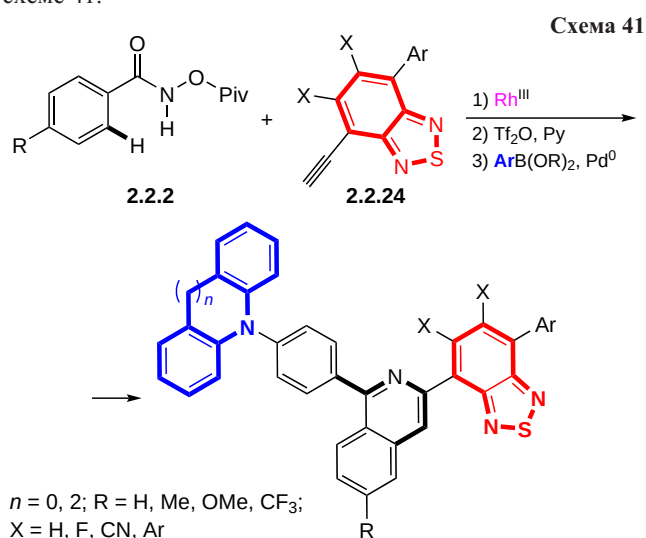


Данная реакция представляет собой первый пример активации ароматической C–H-связи, в которой дегидропролиновый фрагмент выступает в роли направляющей группы.

2.2.4. Синтез полигетероароматических донорно-акцепторных молекул

Полигетероароматические соединения, содержащие π -сопряженные донорно-акцепторные (D–A) звенья, обладают уникальными электрохимическими и фотохимическими свойствами, благодаря которым они нашли применение в органической электронике и как компоненты люминесцентных материалов.^{100,101} В течение последнего десятилетия различные электронодефицитные (гетеро)ароматические соединения широко используют в качестве акцепторных блоков при создании современных функциональных материалов. Среди таких соединений привилегированными «строительными блоками» признаны производные 2,1,3-бензотиадиазола (БТД), предназначенные для различных оптоэлектронных устройств,¹⁰² включая органические светодиоды (OLED),¹⁰³ полевые транзисторы,¹⁰⁴ солнечные батареи,¹⁰⁵ а также различные люминесцентные материа-

лы.¹⁰⁶ Благодаря уникальным свойствам атома фтора особое внимание привлекают фторсодержащие бензотиадиазолы (FBTD), такие как 5,6-дифторбензотиадиазол и 5-фторбензотиадиазол. Введение атома фтора в акцепторный блок, как правило, понижает уровни высшей занятой (ВЗМО) и низшей свободной (НСМО) молекулярных орбиталей в сопряженных D–А-молекулах, приводя к улучшению фотофизических характеристик оптоэлектронных материалов.^{107–109} На основании исследований процесса $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ -катализируемой C–H-активации/аннелирования с участием *N*-(пивалоилокси)бензамидов и ацетиленов с функциональными группами, нами был предложен эффективный метод синтеза полигетероароматических π -сопряженных систем донорно-акцепторного типа, предназначенных для создания новых фотоактивных молекул.^{110,111} Общая концепция сборки таких структур представлена на схеме 41.

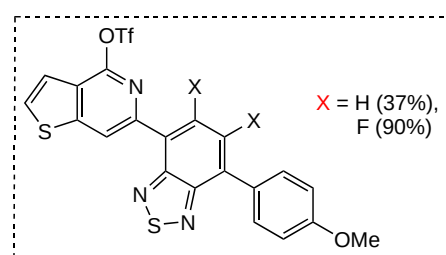
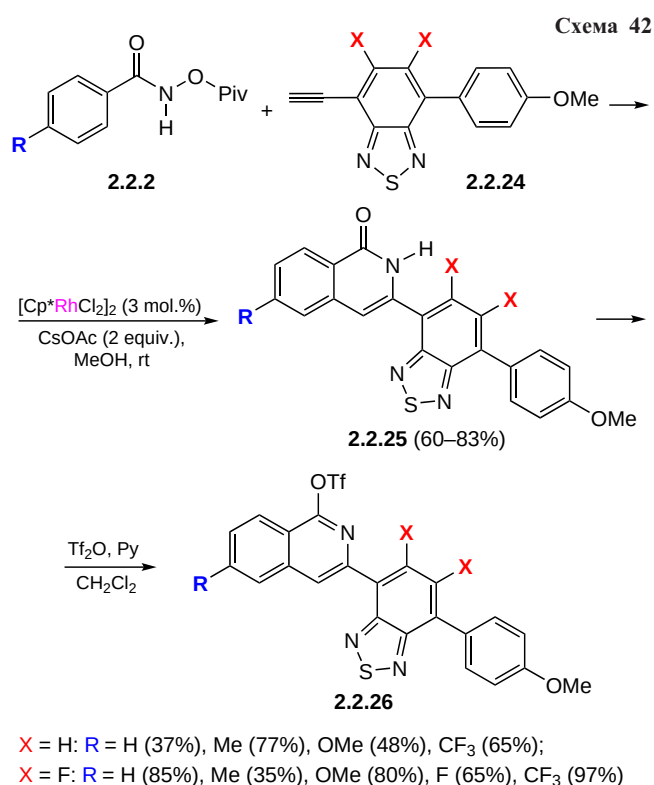


Предварительно мы разработали удобный путь получения ВТД-содержащих терминальных ацетиленов **2.2.24**, основанный на последовательности двух Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания (реакции Сузуки и Соногаширы) из коммерчески доступного 1,7-дибром-2,1,3-бензотиадиазола и 1,7-дибром-5,6-дифтор-2,1,3-бензотиадиазола, который легко образуется из соответствующего дифторзамещенного *o*-фенилендиамин по известной методике.¹¹²

Гетарилацетилены **2.2.24** оказались подходящими компонентами для сочетания с арилгидроксаматами **2.2.2**: в предложенных ранее каталитических условиях они привели к серии изохинолонов **2.2.25** с хорошими выходами. Последние при обработке ангидридом трифторметансульфокислоты легко превращались в TfO-замещенные изохинолины **2.2.26** (схема 42).

Соединения **2.2.26** далее были вовлечены в реакцию Сузуки с производными арилбороновых кислот для «инсталляции» в их структуру традиционных для оптоэлектроники донорных блоков, таких как фрагменты дифениламина, карбазола и дибензоазепина.^{113–115} Во всех случаях реакции легко протекали в стандартных условиях с использованием 5 мол.% комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, давая целевые D–А-системы **2.2.27** с высокими выходами (схема 43). Образующиеся продукты были полностью охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов, включая рентгеноструктурный анализ.

В ходе исследования Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания нами был обнаружен интересный факт. Реакции



5,6-дифтор-ВТД-содержащего трифлата **2.2.26** с эквивалентным количеством арилбороновой кислоты приводили к смеси ожидаемого соединения **2.2.27** и необычного продукта C–F-активации^{116–118} **2.2.28** примерно в равном соотношении. При увеличении загрузки арилбороновой кислоты до 2.5 экв. процесс завершался образованием исключительно соединения **2.2.28** (схема 44).

Вместе с тем замена $\text{ArB}(\text{OH})_2$ на ArBPin обеспечивает селективное образование продуктов кросс-сочетания **2.2.27** ($X = \text{F}$) с хорошими и высокими выходами. Такие продукты далее могут быть использованы для введения другого донорного компонента (Ar^2) в D–А-систему с помощью Pd-катализируемой C–F-активации¹¹⁹ с соответствующей арилбороновой кислотой (схема 45).

При этом замещается исключительно атом фтора, расположенный ближе к изохинолиновому циклу, который в данном случае играет роль направляющей группы. Вероятно, механизм C–F-активации включает первоначальное образование палладацикла **A**,¹²⁰ который далее подвергается лигандному обмену с гидрокарбонатом натрия, приводя к промежуточному комплексу **B**. Затем происходит реакция трансметаллирования с арилбороновой кислотой с последующим восстановительным элиминированием, в результате образуется продукт **2.2.28** и высвобождается активная частица для нового каталитического цикла (схема 46).

Наблюдаемое различие в реакционной способности ArBPin и $\text{ArB}(\text{OH})_2$, вероятно, связано с тем, что довольно жесткая структура палладацикла **A**, образующегося после

Схема 43

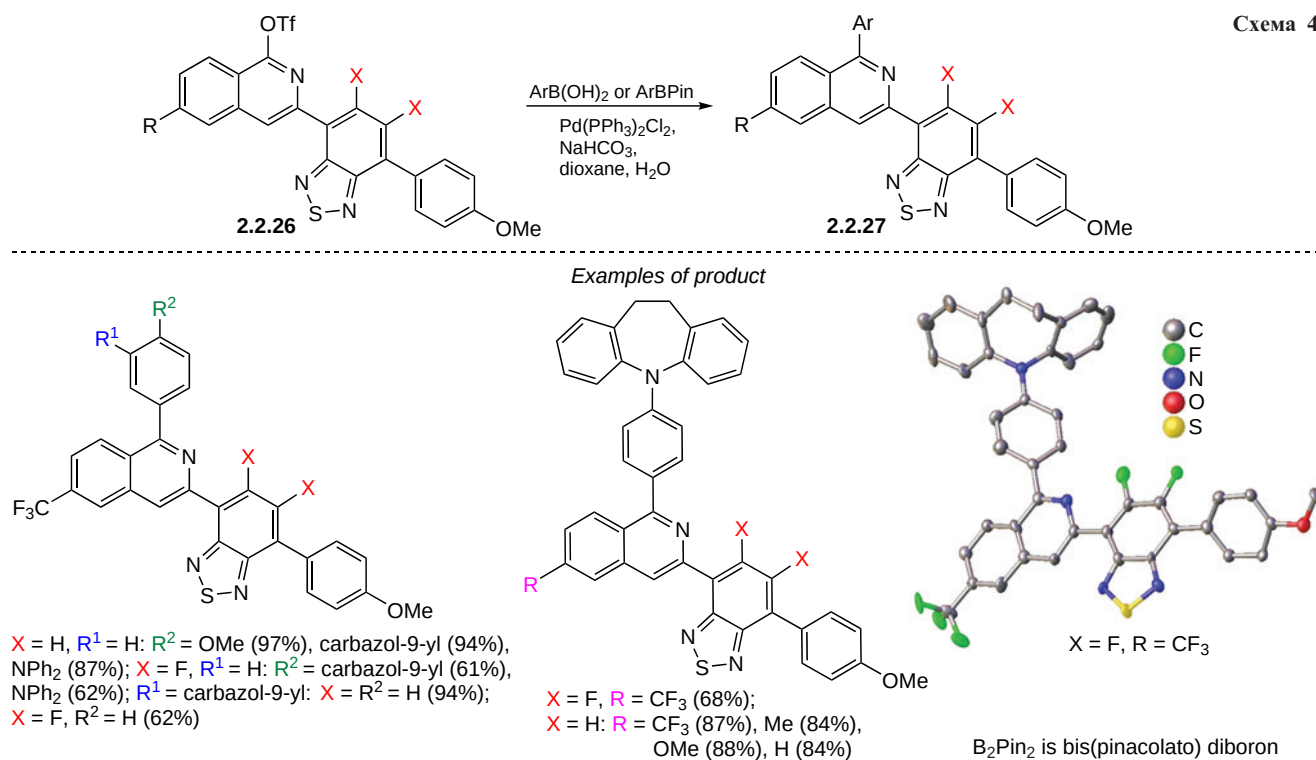


Схема 44

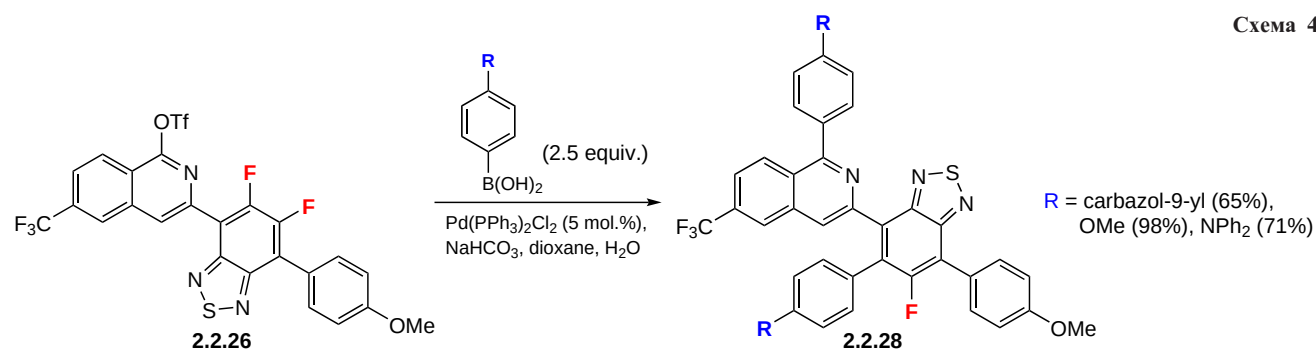
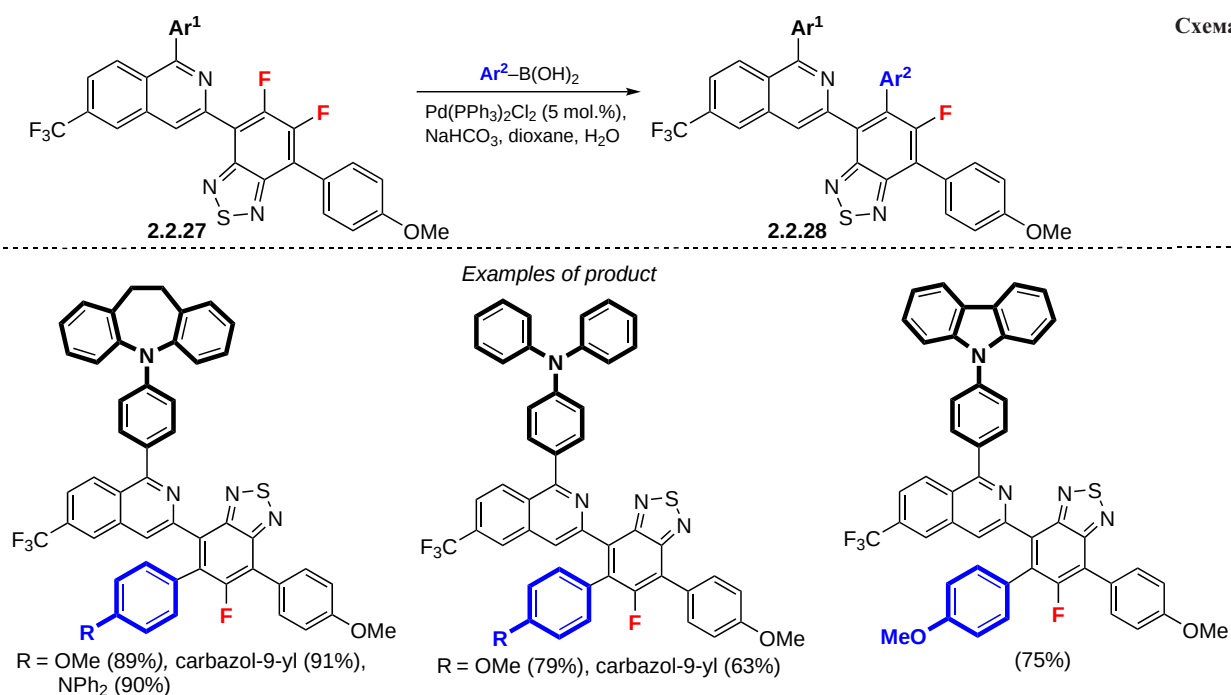


Схема 45



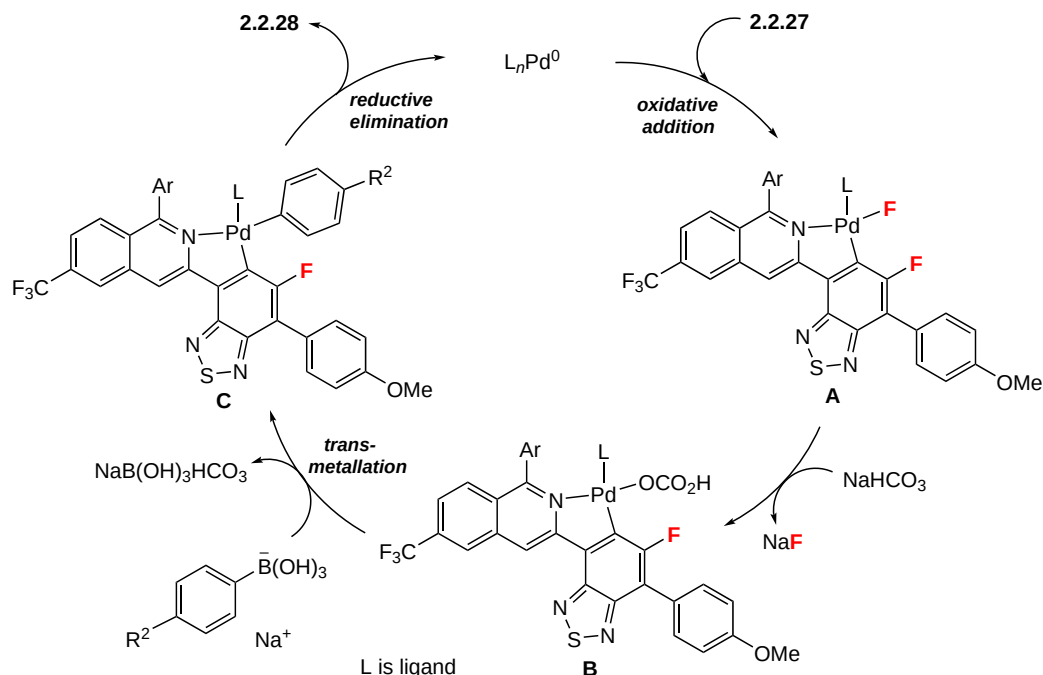
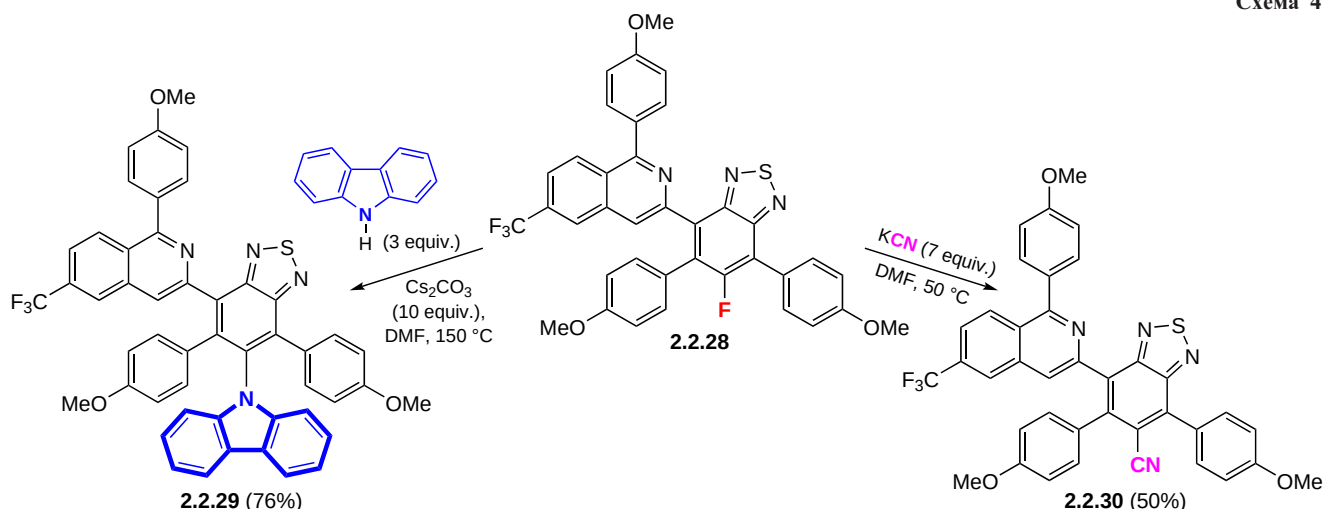


Схема 47



окислительного присоединения, препятствует более объемному (по сравнению с арилборановой кислотой) тетраметилдиоксaborолану участвовать в следующей стадии трансметаллирования в ходе каталитического цикла.

Кроме того, полученные монофторсодержащие структуры могут быть в дальнейшем модифицированы путем нуклеофильного ароматического замещения оставшегося атома фтора,^{121,122} что позволяет ввести в молекулу дополнительную донорную или акцепторную группу, например карбазольный цикл или CN (схема 47).

Разработанная стратегия впервые демонстрирует применение комбинации Rh-катализируемой реакции C–H-активации/аннелирования в синтезе новых люминофоров на основе бензотиадиазола.^{110,111} Этот метод позволяет эффективно получать разнообразные фото- и электрохимически активные соединения, сконструированные в виде донорно-акцепторных π -сопряженных систем. В настоящее время активно исследуют фотофизические свойства таких материалов. Предварительные результаты свидетельствуют

о том, что небольшое варьирование заместителя в определенных положениях D–A-молекулы позволяет изменять ширину запрещенной зоны и люминесцентные свойства соединения. Кроме того, таким путем можно изменять даже направление внутримолекулярного переноса электронов, что указывает на большой потенциал этой методологии при создании оптоэлектронных устройств с заданными характеристиками.

В целом, на основе тандемной реакции C–H-активации/аннелирования, катализируемой комплексами трехвалентного родия, можно эффективно синтезировать новые гетарилсодержащие α -аминокислоты и их функциональные производные,^{79,81,82,86,90,97} а также уникальные полигетероароматические системы донорно-акцепторного типа.^{110,111} Эти соединения, безусловно, должны привлечь внимание исследователей, работающих как в области поиска новых биологически активных веществ, так и в химии инновационных материалов.

2.3. Функционализации пирролов для создания аннелированных *N*-гетероциклов: как и зачем?

Пиррол — привилегированный ароматический гетероцикл, который является ключевым компонентом физиологически важных природных соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, пигменты, витамины, алкалоиды. Пиррольное ядро встречается в структуре многих лекарственных препаратов, функциональных полимеров (как оптических, так и электронных), газовых сенсоров и т.д.

Достоинством пиррольного цикла является его высокая реакционная способность: он легко функционализируется как по α -положению, так и по атому азота. Функционализированные пирролы в органической химии представляют собой важный класс универсальных «строительных блоков», предназначенных для направленного дизайна широкого спектра соединений и материалов с заданными свойствами. На их основе создают новые лекарственные средства, феромоны, токсины, ингибиторы деления клеток и иммуномодуляторы.

В то же время следует отметить, что большая часть природных молекул, содержащих фрагменты азагетероциклов, представлена аннелированными гетероциклическими системами, т.е. жесткими каркасами, позволяющими сохранять пространственное взаиморасположение атомов для осуществления важного в природе принципа «ключ–замок». По этой причине разработка современных подходов к синтезу аннелированных гетероциклов остается крайне актуальной задачей, на решение которой направлены усилия химиков-синтетиков по всему миру.

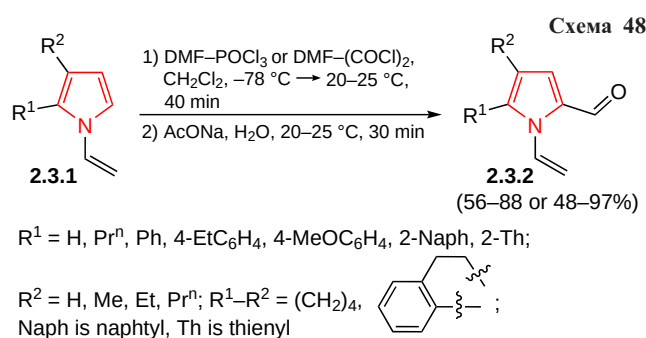
В настоящем разделе обобщены работы, выполненные в Иркутском институте химии СО РАН и посвященные методам синтеза аннелированных гетероциклов с пиррольным фрагментом, в которых функционализированные пирролы используют в качестве «строительных блоков».

2.3.1. Функционализация пирролов

На основе взаимодействия кетоксимов и ацетилена в суперосновной системе KOH–DMCO (реакция Трофимова) разработан способ синтеза широкого ряда α,β -замещенных пирролов.¹²³ Можно также получать соединения пиррольного ряда посредством замены ацетилена на его синтетический аналог — 1,2-дихлорэтан.¹²⁴

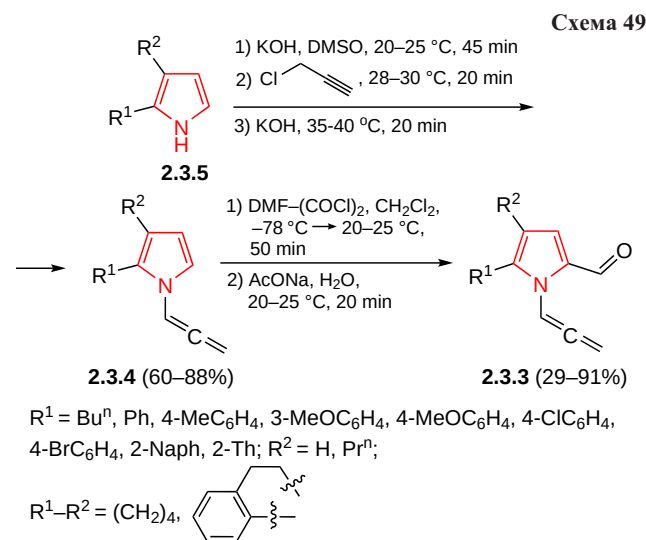
Одним из самых практичных синтетических фрагментов органической молекулы является альдегидная группа, с участием которой можно осуществить широкий круг превращений. Классическим способом введения в арен формильной группы является реакция Вильсмайера–Хаака, которая была применена для формилирования *N*-винилпирролов **2.3.1** с получением *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **2.3.2**. Реакция может протекать как в системе DMFA–POCl₃,¹²⁵ так и в более мягких условиях — в смеси DMFA–(COCl)₂ (схема 48).¹²⁶

N-Винилпиррол-2-карбальдегиды изначально казались перспективными «строительными блоками», однако впоследствии выяснилось, что винильная группа реагирует только по радикальному механизму,^{127,128} в то время как альдегидная — в условиях электрофильной активации.^{129–132} Это позволило нам легко направить превращения соединений **2.3.2** либо по альдегидной, либо по винильной группе, но не удалось заставить обе группы реагировать одновременно.



Соединения с алленовой группой хорошо известны в органической и фармацевтической химии, причем для них характерны реакции в тех же условиях активации, что и для альдегидной группы (а иногда активации не требуется совсем ввиду их высокой реакционной способности). Метод введения алленового фрагмента в пиррольный цикл с участием различных агентов (пропаргилхлорида, 2,3-дихлорпроп-1-ена или 1,2,3-трихлорпропана) был описан группой Б.А.Трофимова.¹³³

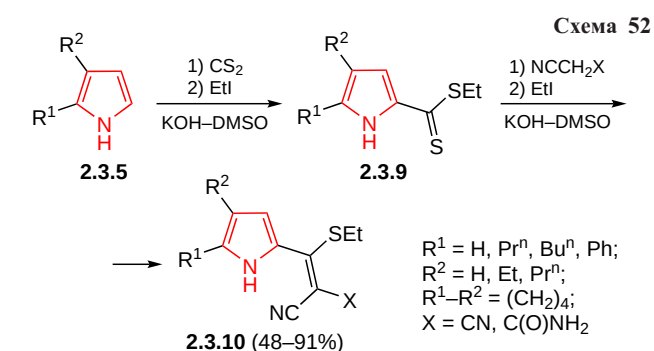
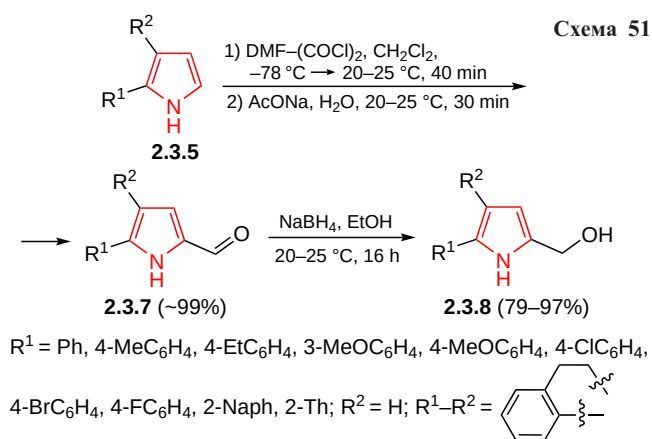
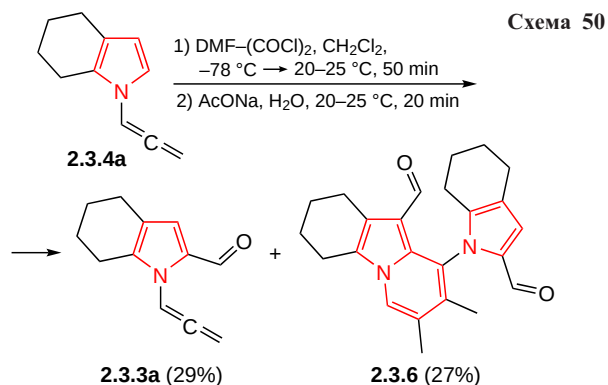
Сочетание двух указанных выше методов привело к разработке способа селективного получения широкого круга *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов **2.3.3** из *N*-алленилпирролов **2.3.4**, ставших доступными после открытия реакции пропаргилирования NH-пирролов **2.3.5** (схема 49).¹³⁴



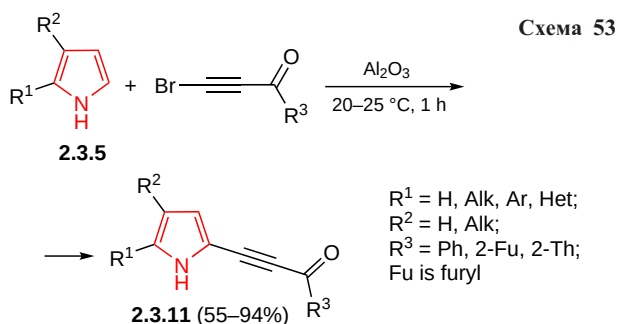
В основном процесс протекал селективно, однако в случае *N*-алленилтетрагидроиндола **2.3.4a** в реакции формилирования, помимо целевого продукта *N*-алленилтетрагидроиндол-2-карбальдегида **2.3.3a**, образовывался также аннелированный тетрагидропиридо[1,2-*a*]индол **2.3.6** в соотношении 1 : 1 (схема 50).

Другим важным «строительным блоком», использованным для создания аннелированных гетероциклов, стал полученный из NH-пиррол-2-карбальдегида **2.3.7** под действием восстановителя 2-гидроксиметилпиррол **2.3.8** (схема 51).¹³⁵

Реакцией пирролов **2.3.5** с сероуглеродом и этилиодидом в системе KOH–DMCO и последующей обработкой промежуточных пиррол-2-карбодитиоатов **2.3.9** метиленактивными нитрилами (малононитрилом или цианацетамидом) в этой же системе были синтезированы 2-(2-цианоэтил)-пирролы **2.3.10** (схема 52).^{136,137}



Кросс-сочетание пирролов **2.3.5** с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов привело к 2-(ацилэтинил)пирролам **2.3.11** (схема 53). Эта реакция стала первым примером этинирования пирролов в отсутствие палладия и меди, а также основания и растворителя.^{138–140}

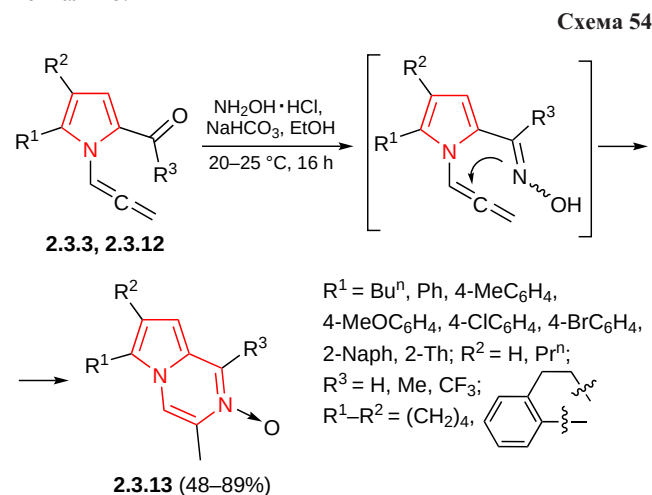


2.3.2. Синтез аннелированных гетероциклических систем

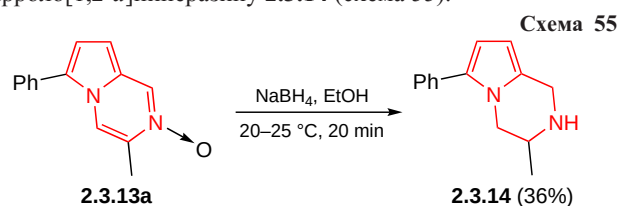
Пирролопиазины являются важными азотсодержащими гетероциклическими фрагментами в органической и фармацевтической химии. Благодаря уникальным свойствам и практическому применению производные пирролопиазина изучают уже несколько десятилетий.

Пирролопиазиновый каркас входит в состав разнообразных природных соединений, таких как Longamide A и B, Hanishine, Styisine D, Peramine, Nonazinone B и др. Пирроло[1,2-*a*]пиазины играют важную роль в фармацевтической химии, проявляя противораковую,¹⁴¹ антимикробную,¹⁴² антипролиферативную,¹⁴³ анксиолитическую,¹⁴⁴ противовоспалительную,¹⁴⁵ противомаларийную,¹⁴⁶ антибактериальную,¹⁴⁷ противопаразитарную,¹⁴⁸ противоэпилептическую¹⁴⁹ активность; являются ингибиторами HIF-1,¹⁵⁰ PI3K,¹⁵¹ sPLA2,¹⁵² киназы CK2 (см.¹⁵³) и ERK2;¹⁵⁴ действуют как антагонисты селективного неконкурентного рецептора mGluR5,¹⁵⁵ рецептора CRTH2,¹⁵⁶ вазопрессина_{1b},¹⁵⁷ AChE/5-HT₄,¹⁵⁸ каннабиноидного рецептора.¹⁵⁹ Кроме того, эти соединения находят применение в материаловедении.¹⁶⁰

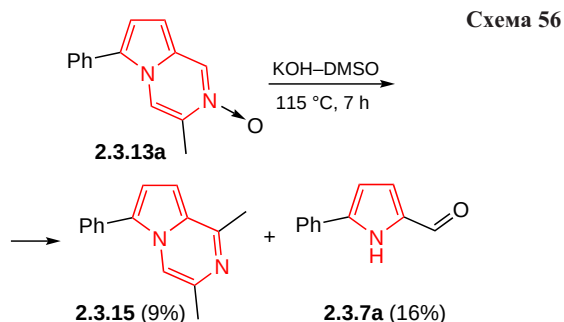
Замещенные *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды **2.3.3** ($\text{R}^3 = \text{H}$), а также *N*-алленил-2-ацилпирролы **2.3.12** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, CF_3) реагируют с гидроксидом гидроксимином в отсутствие катализатора с образованием пирроло[1,2-*a*]пиазин-*N*-оксидов **2.3.13** (схема 54). Реакция протекает через образование оксима исключительно в виде *E*-изомера, который по пространственным факторам легко вступает в циклизацию, что было доказано экспериментально.¹⁶¹



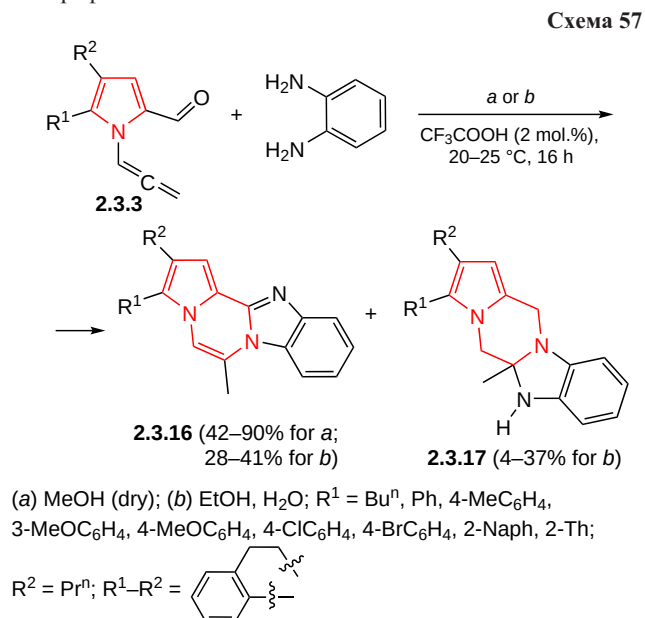
Показано, что пирроло[1,2-*a*]пиазин-*N*-оксиды **2.3.13** могут служить эффективными «строительными блоками» в синтезе новых гетероциклов. Например, восстановление соединения **2.3.13a** боргидридом натрия приводит к пирроло[1,2-*a*]пиперазину **2.3.14** (схема 55).



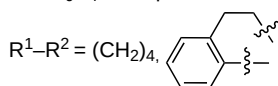
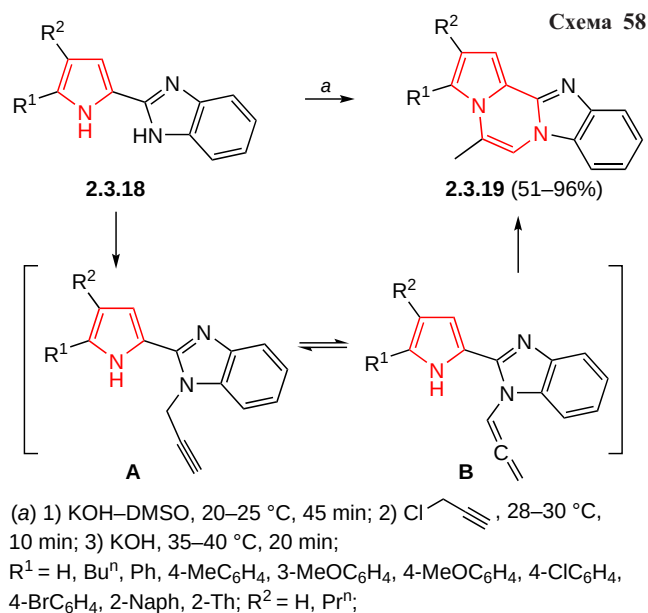
При нагревании пирроло[1,2-*a*]пиазин-*N*-оксида **2.3.13a** в суперосновной системе KOH–DMCO образуется смесь двух продуктов: 1,3-диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина **2.3.15** и NH-пиррол-2-карбальдегида **2.3.7a** с невысоким выходом (схема 56). Эта система выступает в качестве метилирующего агента пиазинового цикла и восстановителя *N*-оксидного фрагмента. В этом случае протекает также конкурирующая реакция гидролиза, приводящая к продукту **2.3.7a**.



На основе реакции *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов **2.3.3** с *o*-фенилендиамином можно синтезировать два ряда перспективных соединений: бензимидазопирролопиазины **2.3.16** и дигидробензимидазопирролопиазины **2.3.17** (схема 57).¹⁶² Данный процесс напрямую зависит от количества воды в реакционной среде. Показано, что бензимидазопирролопиазины **2.3.16** (условия *a*) селективно получают при проведении реакции в сухом метаноле. Дигидробензимидазопирролопиазины **2.3.17** образуются только в виде смеси двух продуктов (соотношение 1 : 1) при использовании этанола в качестве растворителя с добавлением 20% воды (условия *b*). Эти соединения легко выделить в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии.

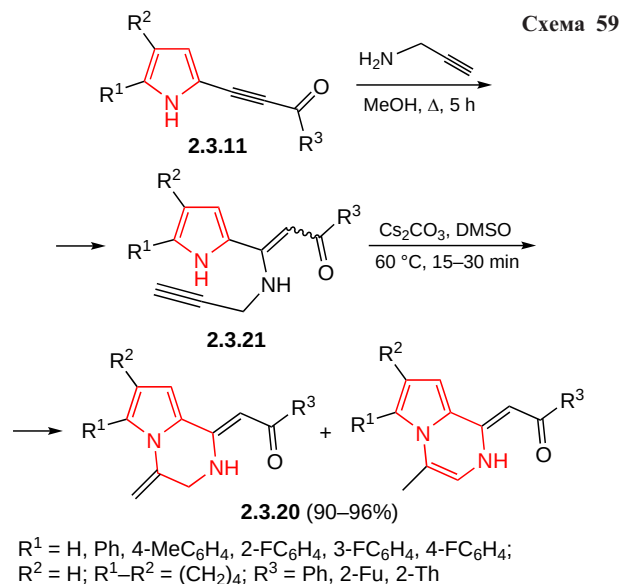


При взаимодействии NH-пирролилбензимидазолов **2.3.18** с пропаргилхлоридом в суперосновной системе KOH–DMCO образуются бензимидазопирролопиазины **2.3.19** (схема 58). На первой стадии процесса протекает реакция замещения по свободной NH-функции имидазола пропаргильной группой с формированием интермедиата **A**. Это связано с тем, что NH-функция в имидазоле является



более нуклеофильной, чем в пирроле. Ацетилен-алленовая изомеризация приводит к аллену **B**, sp-атом углерода в котором внутримолекулярно атакуется пиррольной NH-группой с протеканием 6-экзо-*диг*-циклизации и образованием конечных продуктов.

Б.А.Трофимовым с соавт.¹⁶³ на основе 2-(ацилэтинил)-пирролов **2.3.11** разработана стратегия синтеза производных пирроло[1,2-*a*]пиазинов **2.3.20**. Она включает некаталитическое хемо- и региоселективное нуклеофильное присоединение пропаргиламина к 2-(ацилэтинил)пирролам **2.3.11**, приводящее к *N*-пропаргиламино(пирролил)енонам **2.3.21** в смеси *Z,E*-изомеров, и основно-катализируемую внутримолекулярную циклизацию промежуточных *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов **2.3.21** в пирроло[1,2-*a*]пиазины **2.3.20**, выделенных как смесь изомеров с эндо- и экзоциклической двойной связью (схема 59). Первоначальное соотношение изомеров пирроло[1,2-*a*]пиазинов, по-видимому, является следствием кинетического контроля,

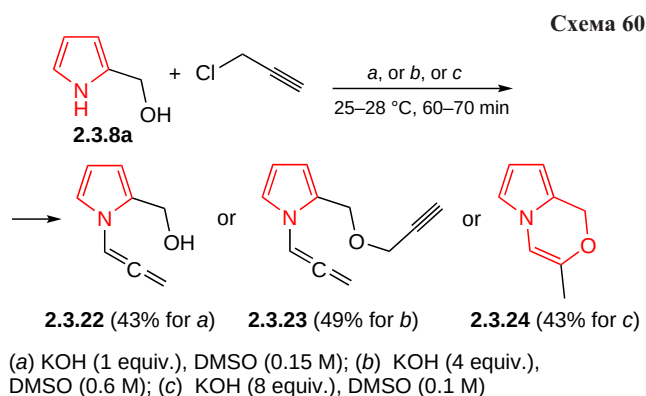


поскольку дальнейшее нагревание смеси изомеров в условиях реакции приводит к преобладанию термодинамически более стабильных изомеров с эндоциклической двойной связью.¹⁶³

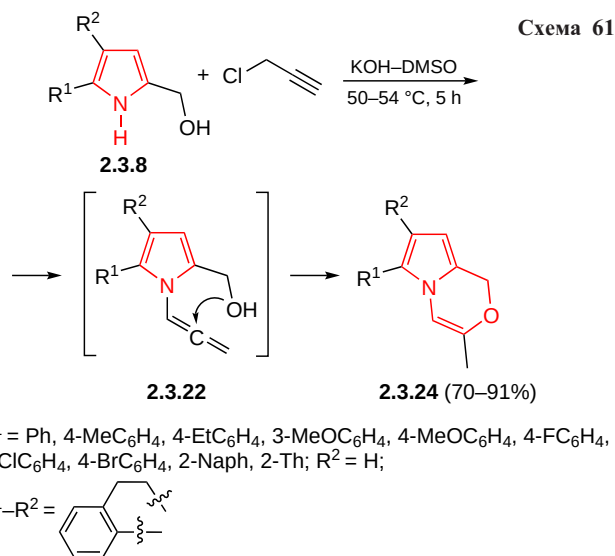
Впоследствии авторы¹⁶⁴ разработали более эффективный прямой метод синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазинов **2.3.20**. Целевые продукты с высокими выходами могут быть легко получены в одну препаративную стадию из 2-(ацетиленил)-пирролов **2.3.11** и пропаргиламина при нагревании реагентов в ДМСО с последующим добавлением к раствору *N*-пропаргил(пирролил)аминоенон **2.3.21** (без его выделения) эквимолярного количества Cs_2CO_3 .

Пирроло[1,4]оксазиновый каркас входит в состав природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности (Lukianol A,^{165,166} Acortatarin A,¹⁶⁷ Pollenopyrroside A и B (см.¹⁶⁸)). Пирролооксазин с названием Formoxazine был выделен в 2016 г. из морского илистого гриба *Paecilomyces formosus*, однако его абсолютную конфигурацию определить не удалось из-за разложения в процессе выделения. Это соединение продемонстрировало потенциал в качестве поглотителя радикалов в отношении 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) и показало антибактериальную активность против штаммов метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA и MRSA).¹⁶⁹ Пирроло[1,4]оксазины являются ингибиторами CFTR,^{170–172} mTOR,¹⁷³ h-ALR2,¹⁷⁴ а также обладают противовоспалительной активностью.^{175,176}

При взаимодействии пропаргилхлорида с незамещенным 2-гидроксиметилпирролом **2.3.8a** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) в суперосновной системе KOH–ДМСО образуется смесь трех продуктов: *N*-алленилпиррол-2-илметанола **2.3.22**, *N*-алленил(пропаргилокси)метилпиррола **2.3.23** и пирроло[1,4]оксазина **2.3.24**. Варьирование условий реакции (соотношения исходных реагентов, количества щелочи и степени разбавления) позволило добиться высокой селективности образования каждого продукта (схема 60).¹⁷⁷



Введение заместителя, способного изменить как распределение электронной плотности в молекуле, так и взаимное расположение заместителей в пространстве, неизбежно влияет на направление реакции. Замещенные 2-гидроксиметилпирролы **2.3.8** в оптимизированных условиях (отличных от условий для незамещенного аналога, см. схему 60) в системе KOH–ДМСО вступают в реакцию пропаргилирования с получением единственного продукта — пирроло[1,4]оксазина **2.3.24**. Реакция региоселективна, протекает исключительно как 6-экзо-диг-циклизация через промежуточный *N*-алленилпиррол-2-илметанол **2.3.22**, который образуется путем атаки атома кислорода на сп-

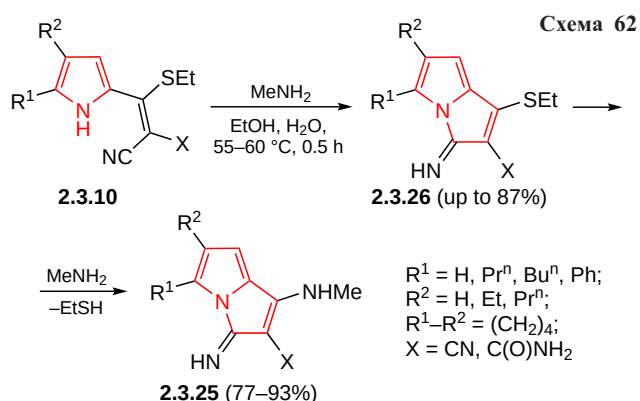


гибридизованный атом углерода алленового фрагмента (схема 61).¹³⁵

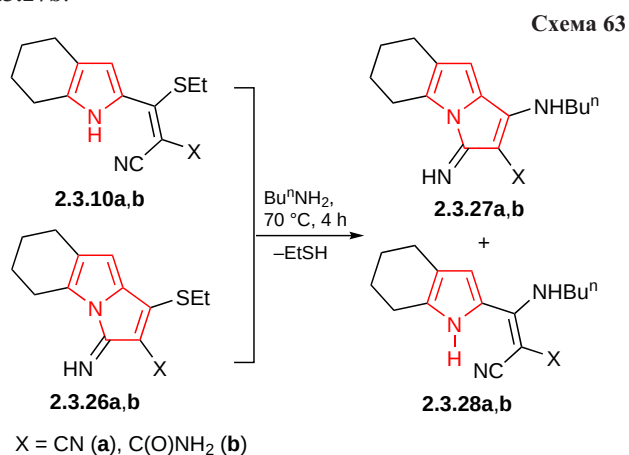
Важное место в природной и синтетической органической химии занимают и пирролизины.¹⁷⁸ Множество природных продуктов, в первую очередь алкалоиды, содержащие пирролизиновые циклы, выделены из растений, насекомых, животных, морских организмов и микробов. Производные пирролизина являются перспективными прекурсорами для создания противораковых препаратов. Уникальные противоопухолевые свойства митомицина С вдохновили химиков синтезировать различные пирролизиновые системы и оценить их потенциальную активность против большого ряда раковых клеток.^{179,180} Кроме того, пирролизины обладают антипролиферативной,¹⁸¹ анальгетической, противовоспалительной,¹⁸² антибактериальной¹⁸³ и противовирусной¹⁸⁴ активностью. Эти соединения используют как ингибиторы ароматазы,¹⁸⁵ а также ферментов — циклооксигеназы (COX) и 5-липоксигеназы (LOX).¹⁸⁶ Один из представителей пирролизинов — пирромиласт — выступает в качестве высокоактивного ингибитора подтипа 4В фосфодиэстеразы и является перспективным препаратом для лечения хронических заболеваний легких.¹⁸⁷ Содержащий пирролизин препарат Ликофелон, ингибитор LOX/COX, применяют для лечения остеоартрита.¹⁸⁸ Кроме того, функционализированные пирролизины зарекомендовали себя как перспективные «строительные блоки» в синтезе различных гетероциклических соединений.^{189–191}

Наиболее популярные подходы к получению функционализированных пирролизинов основаны на многостадийных реакциях, в основном внутримолекулярных циклизациях C-замещенных пиррольных производных.^{192–198} Так, 2-этинилпирролы **2.3.10** с поляризованной пуш-пульной этинильной группой, легко превращаются в иминопирролизины **2.3.25** с метиламиногруппой при нагревании в водном или водно-спиртовом растворе метиламина (схема 62).^{194,195} Установлено, что первой стадией этой реакции (по данным ТСХ) является циклизация 2-цианоэтинилпирролов **2.3.10** в 1-этилтио-3-иминопирролизины **2.3.26**, которые далее обменивают этилтиогруппу на метиламинную.

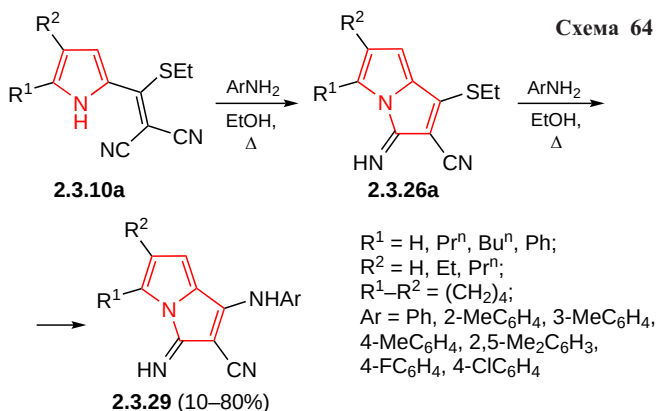
Аналогично, с образованием соответствующих 1-амино-3-иминопирролизинов, протекает реакция 2-этинилпирролов **2.3.10** с диметил- и *n*-бутиламинами. Пирролы **2.3.10** с *n*-бутиламинами в водном этаноле реагируют медленнее и менее селективно, чем с метиламином в анало-



гичных условиях. Так, взаимодействие *n*-бутиламина с 2-этилпирролом **2.3.10** или его циклическим изомером 1-этилтио-3-иминопирролизин **2.3.26** приводит к смеси 1-*n*-бутиламинопирролизина **2.3.27** и 2-(1-*n*-бутиламино-2-цианоэтил)пиррола **2.3.28** в соотношении 19:1 (для $\text{X} = \text{CN}$) или 5:1 (для $\text{X} = \text{C(O)NH}_2$) соответственно (схема 63). В безводном этаноле данная реакция селективна: наблюдается исключительно образование 1-*n*-бутиламинопирролизина **2.3.27a** с высоким выходом. Объемные заместители в ди(*n*-бутил)амине, в отличие от *n*-бутиламина, не позволяют взаимодействовать с соединениями **2.3.10** и **2.3.26**. В таком процессе ди(*n*-бутил)амин играет роль основного катализатора, способствуя циклизации этенилпиррола **2.3.10b** в иминопирролизин **2.3.27b**.¹⁹⁴



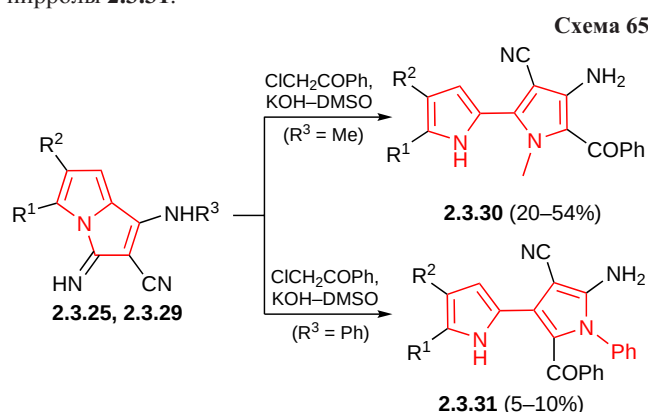
Обнаружено, что 2-этилпирролы **2.3.10a** реагируют с анилином только при добавлении эквимолярного количества триэтиламина: после длительного кипячения в этаноле



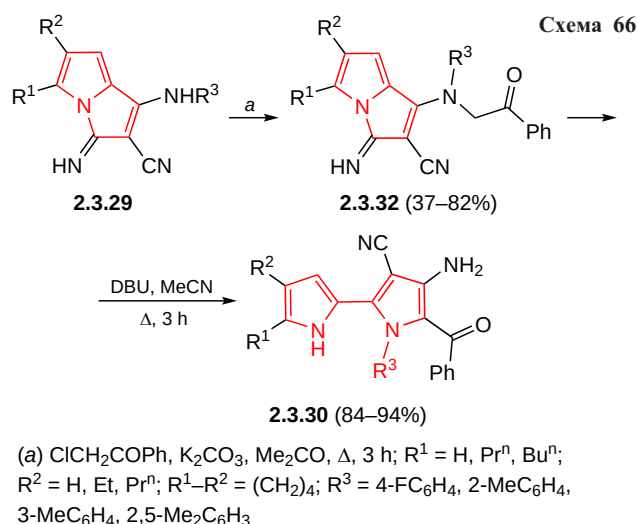
(12–20 ч) 1-анилино-3-иминопирролизин **2.3.29** выделены с выходом 50–80% (схема 64).¹⁹⁵

Реакция 2-этилпирролов **2.3.10a** с замещенными анилинами в этих условиях (кипячение в этаноле) требует гораздо большей продолжительности, чем с анилином (63–65 ч), и приводит к соответствующим 1-анилино-3-иминопирролизинам **2.3.29** с выходом 10–43% (см. схему 64).¹⁹⁹

1-Амино-3-иминопирролизин **2.3.25**, **2.3.29** реагируют с 1-хлорацетофеноном в каталитической системе KOH–DMCO, давая функционализированные бипирролы (схема 65). В случае 1-метил-3-иминопирролизин **2.3.25** образуются 2,2'-бипирролы **2.3.30**, в то время как пирролизин с анилиновым заместителем превращаются в 2,3'-бипирролы **2.3.31**.²⁰⁰

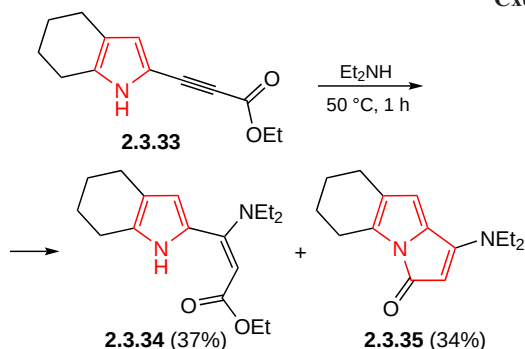


Следует отметить, что 2,3-бипирролы в указанной системе получаются с невысоким выходом. Однако если в этой циклизации катализатор заменить на 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и реакцию проводить при кипячении в ацетонитриле, то процесс протекает по другому направлению и становится более эффективным. Так, из ариламинопирролизин **2.3.29** вместо 2,3'-бипирролов региоселективно (выход до 94%) образуются 4-амино-1-арил-5-бензоил-3-циано-2,2'-бипирролы **2.3.30** (схема 66). Реакция протекает через фомирование промежуточных кетонов **2.3.32**, выделенных после кипячения 1-анилино-3-иминопирролизин **2.3.29** с 1-хлорацетофеноном в системе K_2CO_3 –ацетон.¹⁹⁹



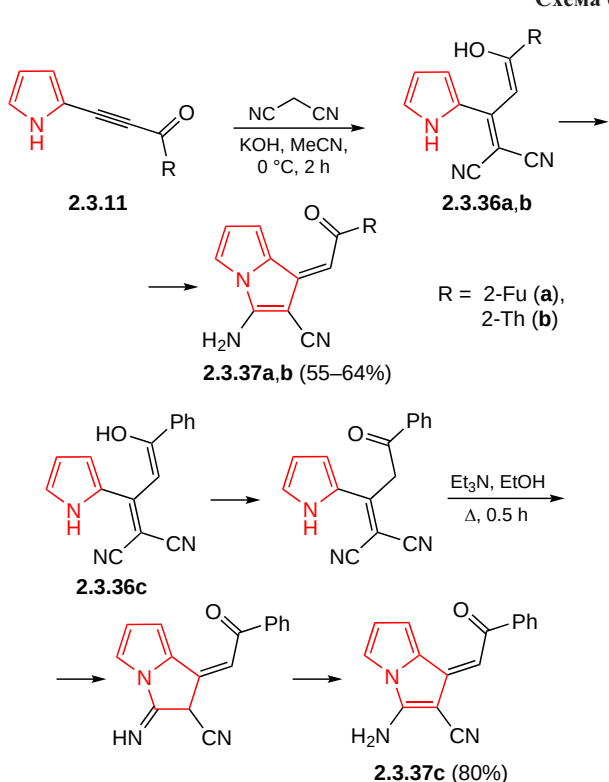
Реакция пропионата **2.3.33** с диэтиламиноом стереоспецифично приводит к *E*-изомеру диэтиламиноакрилата **2.3.34**, который в условиях реакции превращается в пирролизин-3-он **2.3.35** (соотношение **2.3.34**:**2.3.35** = 1:1). При хроматографировании этой смеси на Al_2O_3 происходит полная циклизация аддукта **2.3.34** (схема 67) и выделяют только пирролизинон **2.3.35**.¹⁹⁶

Схема 67



Внутримолекулярная циклизация енолов **2.3.36a,b**, образующихся в результате нуклеофильного присоединения малонитрила к 2-(ацилэтинил)пирролам **2.3.11** в каталитической системе KOH – MeCN , приводит к пирролизинам **2.3.37a,b**. В данном случае образование пирролизинового цикла происходит спонтанно при очистке или сушке (особенно при повышенной температуре) аддуктов **2.3.36a,b**. В то же время в случае устойчивого енола **2.3.36c** с фенильным заместителем синтез соответствующего пирролизина **2.3.37c** осуществляют при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина (схема 68).

Схема 68

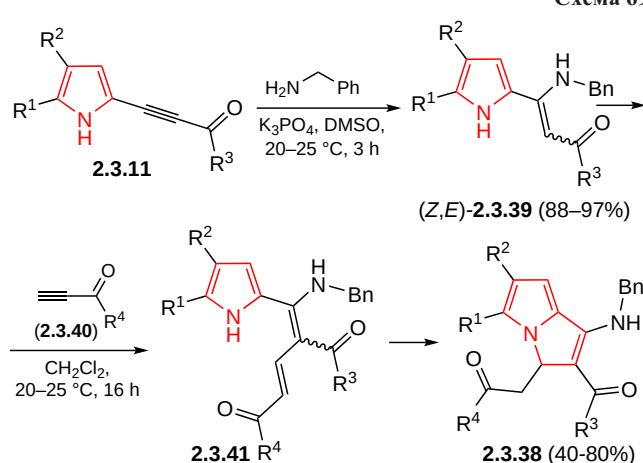


Циклизация в аминопирролизинах, вероятно, происходит в результате присоединения протона NH-группы пиррольного цикла к $\text{C}\equiv\text{N}$ -связи и последующей изомеризации NH-функции в иминопирролизине в аминогруппу.¹⁹⁷ Аминопирролизин образуются стереоселективно, исключительно

в виде *Z*-изомеров с *cis*-расположением протона при двойной связи и *ortho*-протона арильной группы.

На основе 2-(ацилэтинил)пирролов **2.3.11** получены также аминокетопирролизинны **2.3.38**.¹⁹⁸ Последовательность реакций, приводящая к этим продуктам, включает нуклеофильное присоединение бензиламина к тройной связи 2-(ацилэтинил)пирролов **2.3.11**, последующее взаимодействие промежуточных *N*-бензиламино(пирролил)енонов **2.3.39** с ацилацетиленами **2.3.40** и внутримолекулярную циклизацию образующихся пирролилпентадиендионов **2.3.41** (схема 69).

Схема 69



$\text{R}^1 = \text{H, Ph, 3-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1\text{--R}^2 = (\text{CH}_2)_4$;
 $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{Ph, 2-Fu, 2-Th}$

Представленные в данном разделе работы, несомненно, являются лишь несколькими примерами, которые демонстрируют потенциал комбинации методов C- и N-функционализации пиррола для создания обширной библиотеки пирролсодержащих аннелированных гетероциклических ансамблей. Последовательным введением двух функциональных групп либо одной группы с сохранением NH-функции пиррола удастся направленно синтезировать различные предшественники лекарственных препаратов, перспективных функциональных материалов, оптических устройств, сенсоров и многих других практически ценных соединений. В настоящее время получены такие уникальные гетероциклические системы, как пирролопирозины, пирролооксазины, пирролизины, что позволяет с уверенностью говорить о неисчерпаемом потенциале пиррольных «строительных блоков» в дальнейшем расширении классов органических соединений.

2.4. Многокомпонентные реакции в синтезе N,O,S,Se-содержащих гетероциклических систем

В данном разделе представлены основные работы луганской школы химиков-синтетиков, посвященные исследованиям N,O,S,Se-содержащих гетероциклических систем. Основной акцент сделан на результатах изучения многокомпонентных реакций гетероциклизации с использованием метиленактивных тио- и селеноамидов за последние 10–15 лет. Ключевыми соединениями в рассмотренных многокомпонентных реакциях и каскадных процессах являются малонитрил, цианотиоацетамид,^{201,202} циано-селеноацетамид,²⁰³ димер малонитрила²⁰⁴ и 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пирразол^{205,206} — полифункциональные реагенты с большими синтетическими возможностями.

2.4.1. Синтез производных пиррола, фурана и тиафена

Из димера малонитрила **2.4.1** получен ряд новых замещенных пиррол-3-карбонитрилов **2.4.2**.^{207,208} Метод синтеза основан на двойном С-алкилировании соединения **2.4.1** бромкетонами в щелочной среде. Механизм каскадного процесса, включающего образование интермедиатов **A–E**, представлен на схеме 70.

Удобным способом получения труднодоступных 2-аминофуранов является трехкомпонентная реакция малонитрила, фенацилбромиды и ароматических альдегидов.²⁰⁸ Регионаправленность внутримолекулярной циклизации во

многом определяется строением ароматического альдегида и основания. Так, применение *n*-бромбензальдегида приводит к фурану **2.4.3**, в случае салицилового альдегида и при замене КОН на *N*-метилморфолин (NMM) образуется основание Шиффа **2.4.4** (схема 71).

Бромирование *4H*-хромена **2.4.5** неожиданно вызывает сужение цикла и дает замещенный бензофуран **2.4.6** с умеренным выходом.²⁰⁹ Вероятный механизм процесса, включающий формирование интермедиатов **A–C**, представлен на схеме 72.

Совместно с коллегами из РГПУ им. А.И.Герцена нами разработан²¹⁰ оригинальный способ получения фуро[3,2-*c*]-

Схема 70

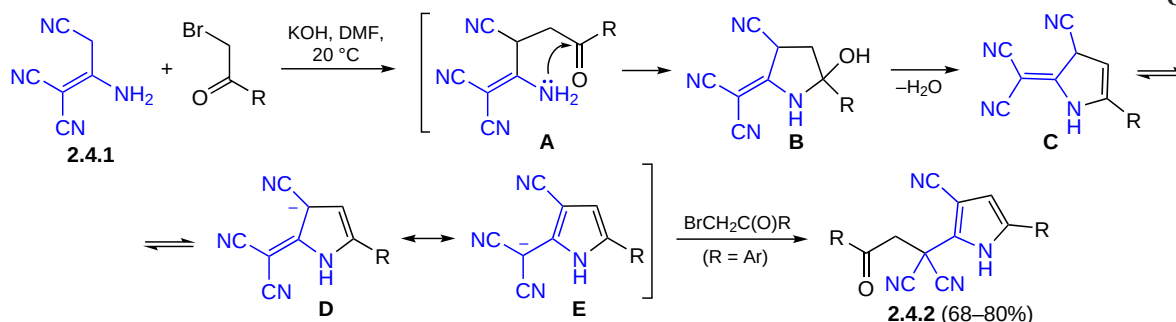


Схема 71

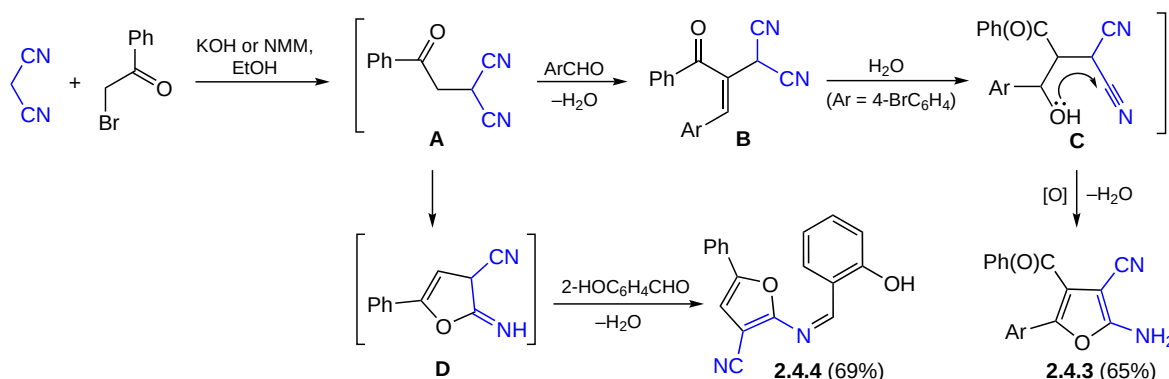


Схема 72

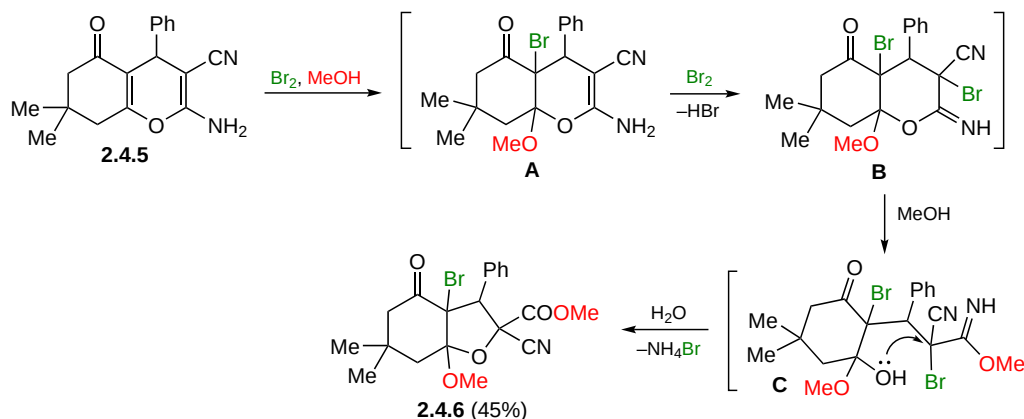
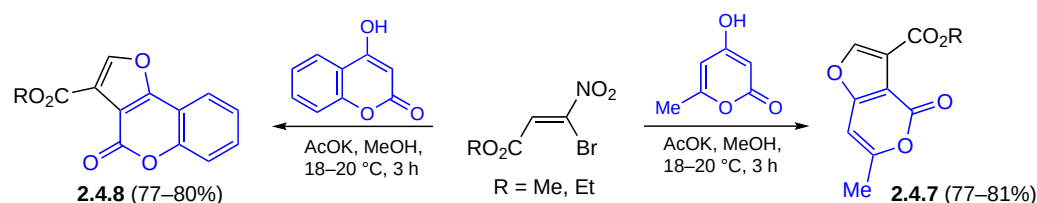
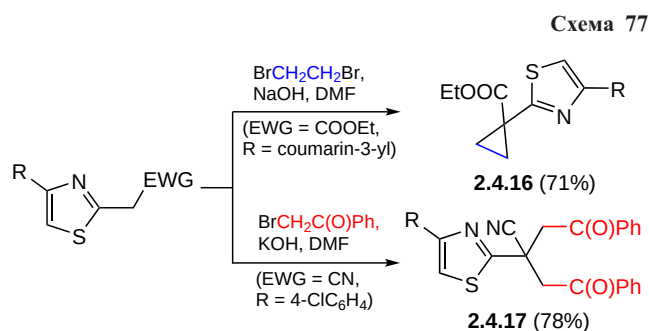


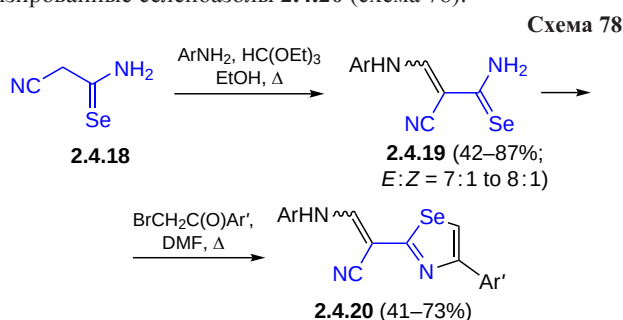
Схема 73



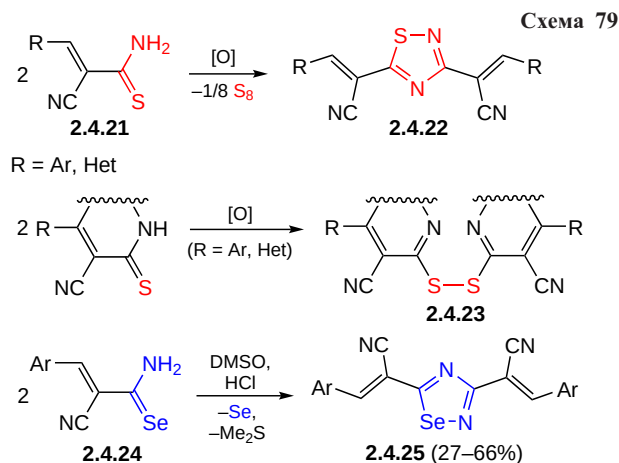


Метиленактивные тиазолы вступают в реакцию двойного С-алкилирования, как показано на примере получения соединений **2.4.16** и **2.4.17** (схема 77).²¹⁷

Трехкомпонентная конденсация анилинов, триэтилортоформиата и цианоселеноацетамида **2.4.18** приводит к смеси *E*- и *Z*-изомеров 3-аминоселеноакриламидов **2.4.19**, которые в условиях реакции Ганча превращаются в функционализированные селеноазолы **2.4.20** (схема 78).²¹⁸

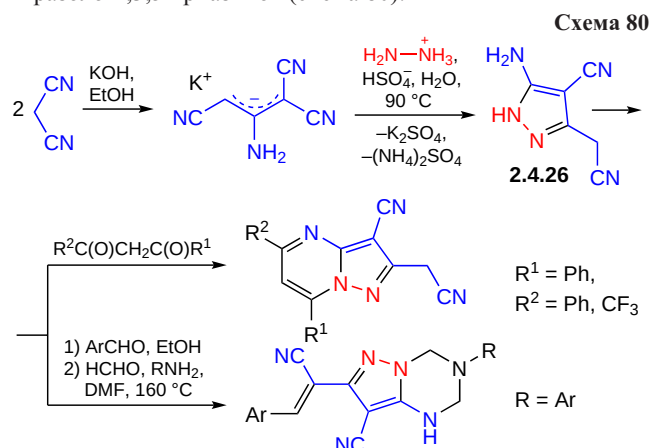


Окисление 2-цианотиоакриламидов **2.4.21**, полученных конденсацией карбонильных соединений с цианотиоацетамидом **2.4.9**, протекает под действием широкого круга окислителей и дает замещенные 1,2,4-тиадиазолы **2.4.22** (схема 79). Эффективными реагентами для такой окислительной гетероциклизации являются система ДМСО–HCl,²¹⁹ бромнитрометан,²²⁰ система Et₂SO–HCl,²²¹ бром или иод в ДМФА,²²² NaNO₂ в AcOH.²²³ Тиадиазолы **2.4.22** образуются также в условиях электрохимического окисления в неразделенной ячейке в водном растворе KBr.²²⁴ Такие соединения проявляют выраженное антидотное действие в отношении гербицида 2,4-Д на культуре подсолнечника.^{221–224} В условиях окисления системой ДМСО–HCl или галогенами выходы продуктов приближа-



ются к количественным. Следует отметить, что действие окислителей, например системы ДМСО–HCl (см.²¹⁹) или K₃[Fe(CN)₆]–KOH (см.²²⁵), на циклические аналоги тиоамидов **2.4.21** приводит к дисульфидам **2.4.23**. Селеноакриламиды **2.4.24** окисляются в ДМСО в присутствии водной HCl до 1,2,4-селенадиазолов **2.4.25** с умеренными выходами.²²⁶

Предложен²²⁷ усовершенствованный метод получения известного 5-амино-3-цианометил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **2.4.26** реакцией калиевой соли димера малонитрила с сульфатом гидразиния. Пиразол **2.4.26** успешно использовали в синтезе пиразолопиримидинов^{228,229} и пиразоло-1,3,5-триазинов (схема 80).²²⁷



2.4.3. Синтез производных никотиновой кислоты

Удобным вариантом синтеза производных никотинитрила является трехкомпонентная реакция енаминов, тиоамида **2.4.9** и альдегидов. Таким способом были получены никотинитрилы **2.4.27** (см.²³⁰) и **2.4.28** (см.^{231,232}) (схема 81). Введение в эту реакцию алкилирующих агентов позволяет синтезировать тиоэфир **2.4.29** с высокими выходами.^{233,234} Вместо цианотиоацетамида **2.4.9** можно использовать дитиомалондиамид,²³⁵ однако тиоамидный фрагмент в положении 3 продукта не сохраняется, и как конечные продукты реакции были выделены хинолины **2.4.30**. Учитывая это обстоятельство, для синтеза хинолинов **2.4.30** целесообразно использовать тиоамид **2.4.9**.²³⁶ Хинолины **2.4.30** можно без выделения вводить в дальнейшие превращения, как показано на примере образования соединения **2.4.31**.²³⁷

Успешно используют в многокомпонентных реакциях и енаминокетоны. Так, взаимодействие соединения **2.4.32** с СН-кислотами и алкилирующими реагентами в присутствии оснований приводит к различным производным изохинолина (схема 82).²³⁸

Енаминодикетоны **2.4.33a** реагируют с селеноамидом **2.4.18** с образованием диселенидов, которые могут быть превращены в селенофенопиридины **2.4.34**.²³⁹ Аналогичная реакция с производным кислоты Мельдрума **2.4.33b** дает производные никотиновой кислоты.²³⁹ Однако производные тиомалонамида в аналогичных условиях ведут себя иначе и образуют пиримидины **2.4.35** (схема 83).^{240,241}

Ацетиленовые кетоны **2.4.36** (см.²⁴²) при взаимодействии с тиоамидом **2.4.9** в присутствии морфолина и KOH приводят к никотинитрилам **2.4.37**.²⁴³ Реакция протекает, очевидно, через стадию формирования енаминокетона (схема 84).

Метиленактивные тиоамиды легко реагируют с 1,3-дикетонами по Гуарески – Торпу с образованием пиридин-2(1*H*)-

Схема 81

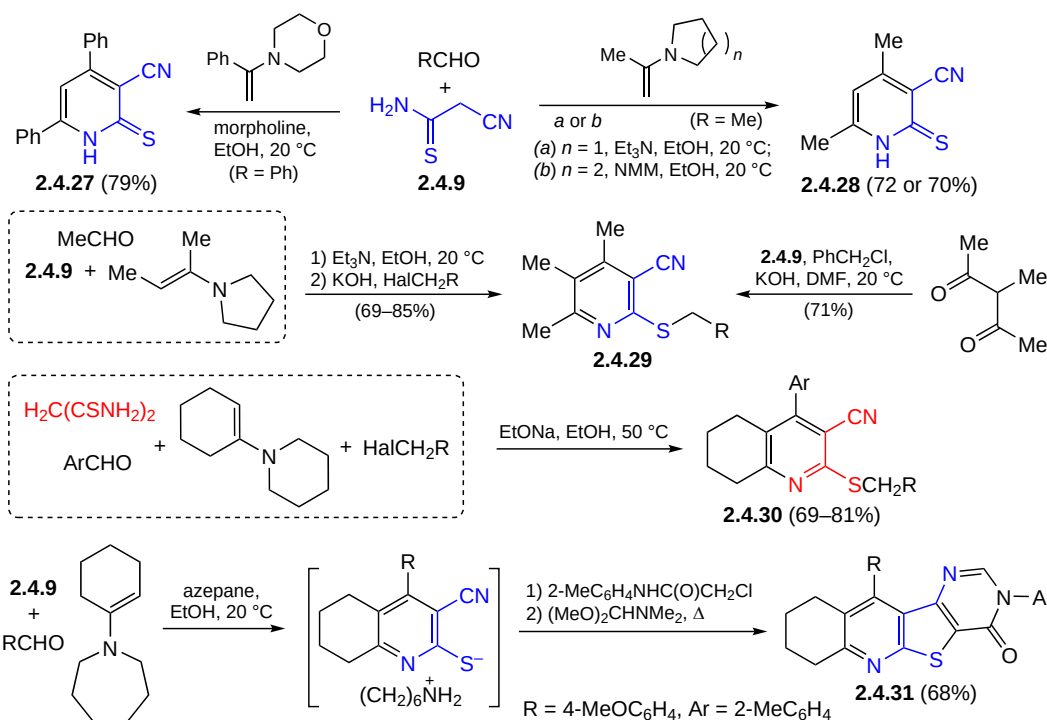


Схема 82

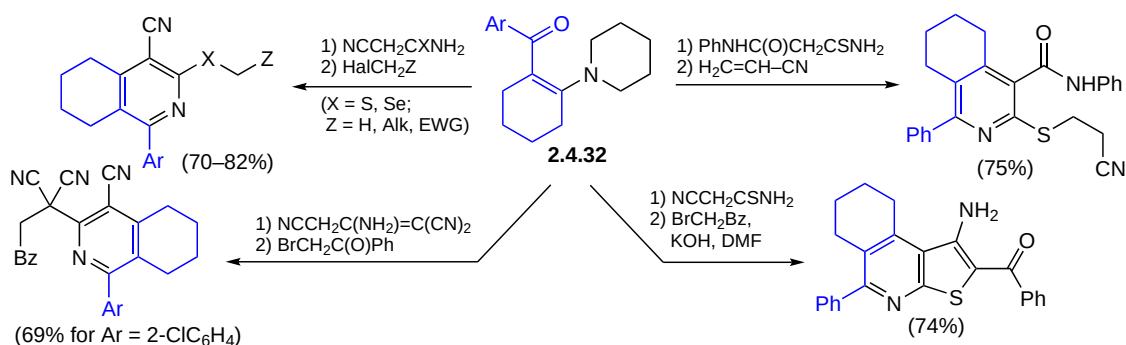
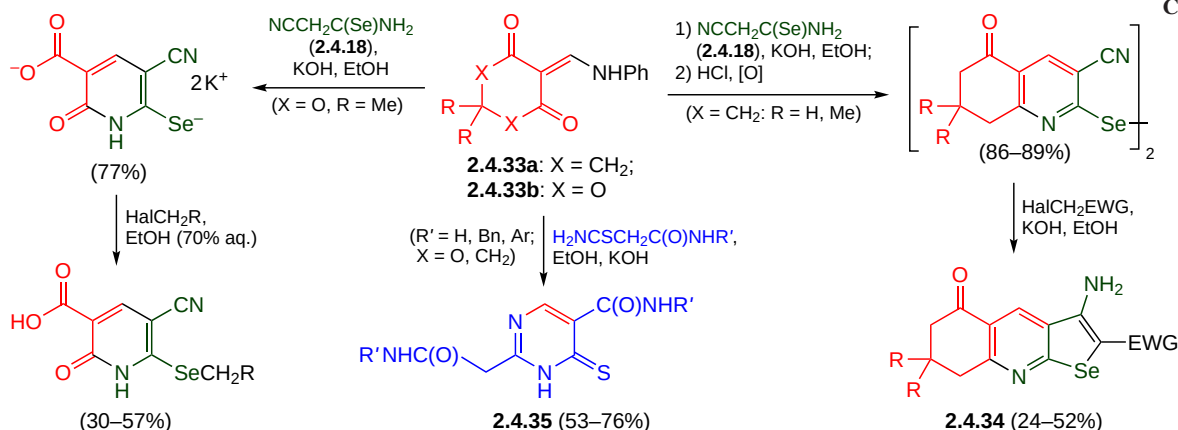


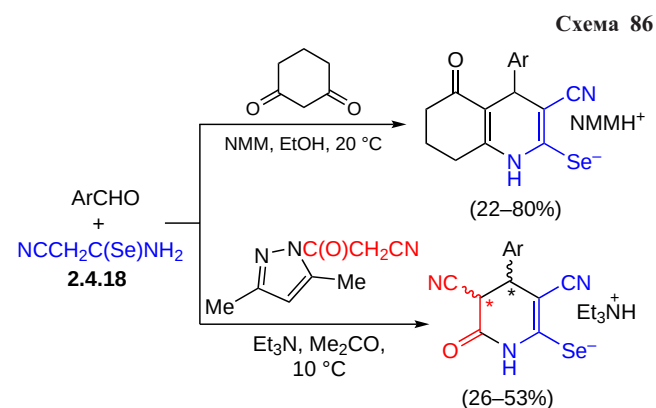
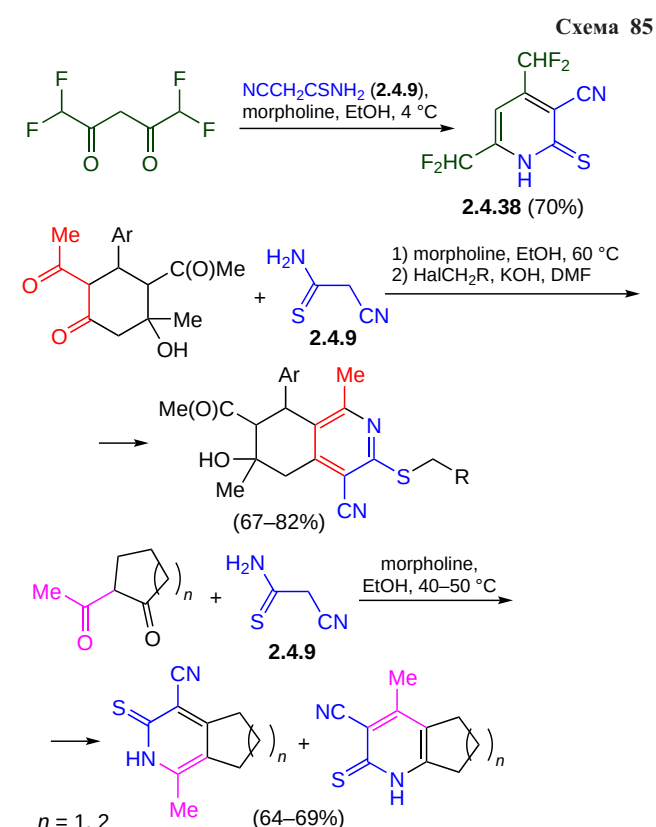
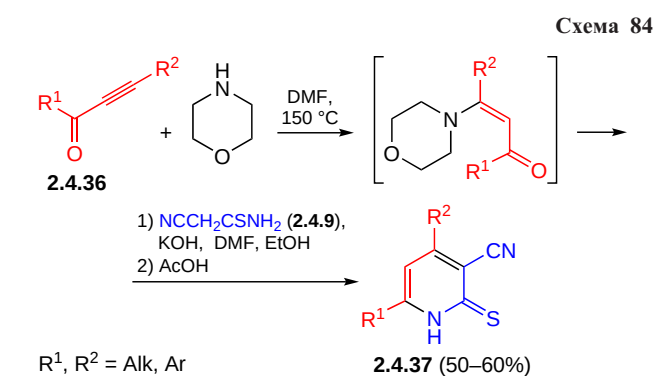
Схема 83



тионов. В случае симметричных 1,3-дикетонов реакция протекает ожидаемым образом,^{244–246} как показано²⁴⁵ на примере получения тиона **2.4.38** (схема 85). В случае несимметрично замещенных 1,3-дикетонов процесс неоднозначен. Так, если замещенные β-циклокетолы в реакции с тиаомидом **2.4.9** дают продукты региоселективной циклизации,²⁴⁷ то 2-ацетилциклопентанон и -гексанон образуют смеси региоизомерных продуктов.²⁴⁸ Детально подобные реакции рассмотрены в обзорной работе²⁴⁹.

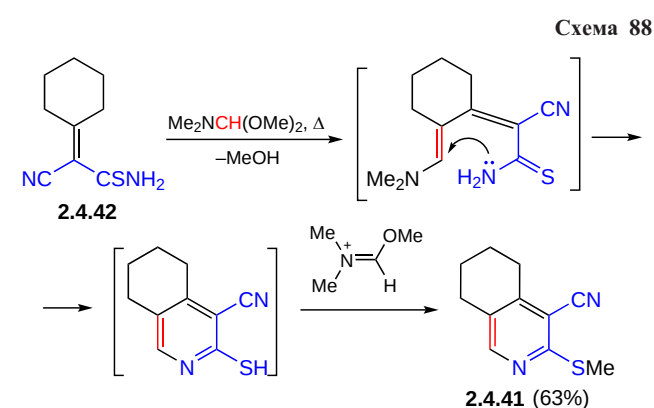
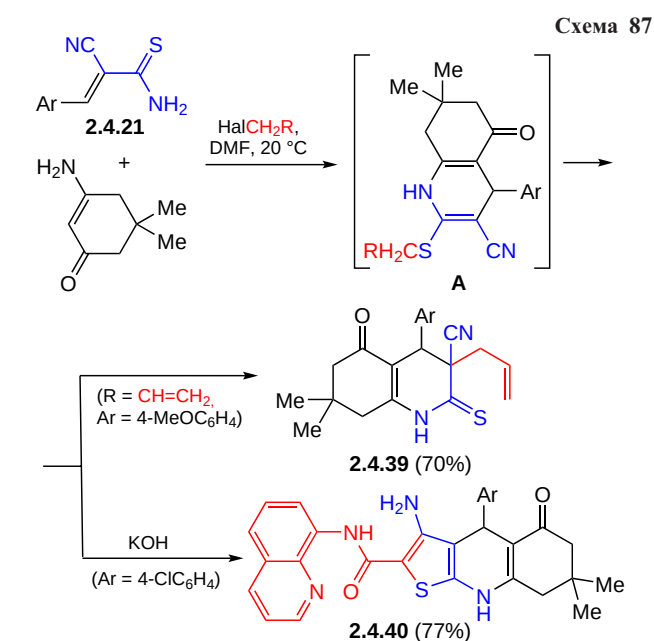
Трехкомпонентная реакция цианоселеноацетамида **2.4.18** и ароматических альдегидов с циклогексан-1,3-дионом²⁵⁰ или 1-цианоацетилпиразолом²⁵¹ в присутствии основания приводит к соответствующим селенолатам (схема 86).

Хинолин **2.4.39** был получен последовательными реакциями тиаоакриламидов **2.4.21** с енамином димедона, алкилированием и [3,3]-сигматропной перегруппировкой интермедиата **A**.²⁵² Наличие акцепторного заместителя R



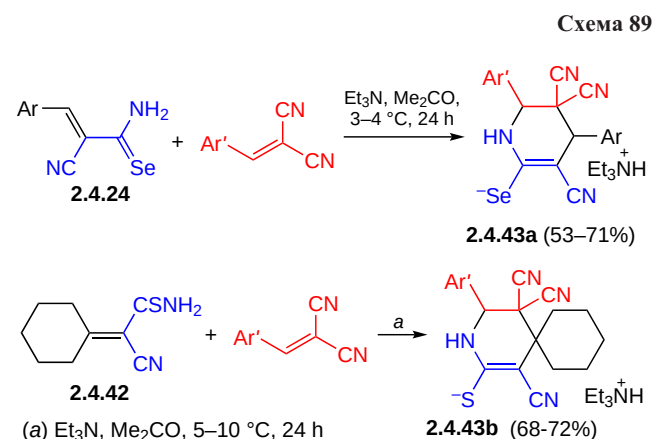
позволяет получить в этих условиях продукты циклизации по Торпу–Циглеру, например тиено[2,3-*b*]хинолин **2.4.40** (схема 87).

Частично гидрированные изохинолины представляют собой перспективные молекулы для биоскрининга.²⁵³ В работе²⁵⁴ описан способ получения изохинолина **2.4.41** на ос-

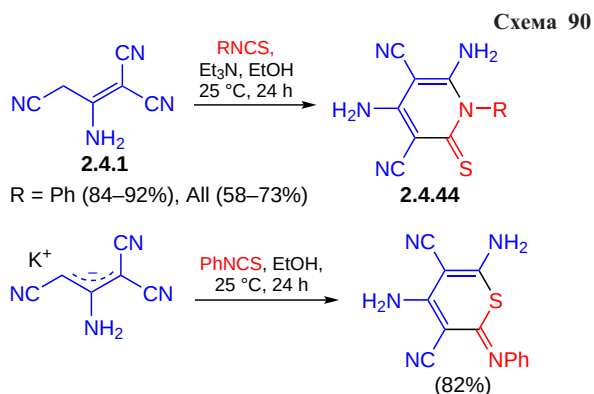


нове реакции тиамида **2.4.42** с диметилацеталем ДМФА (схема 88).

Взаимодействие непредельных динитрилов и соединений **2.4.24** и **2.4.42** протекает по типу формального [4+2]-циклоприсоединения и ведет к образованию пиридин-3,5,5-трикарбонитрилов **2.4.43a,b** (схема 89).²⁵⁵

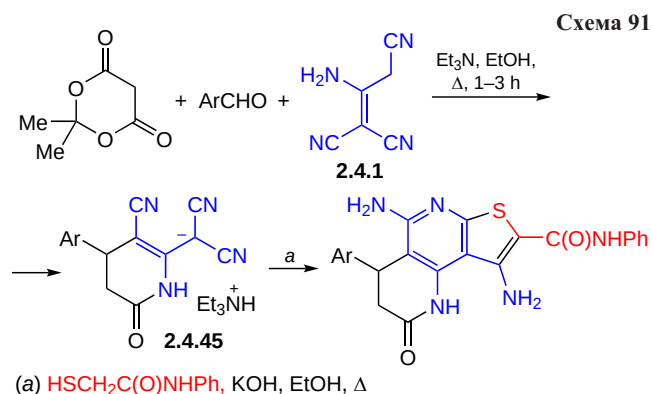


Производные никотинонитрила **2.4.44** можно получить взаимодействием димера малононитрила **2.4.1** с изотиоцианатами в присутствии Et_3N .²⁵⁶ Следует отметить, что калие-

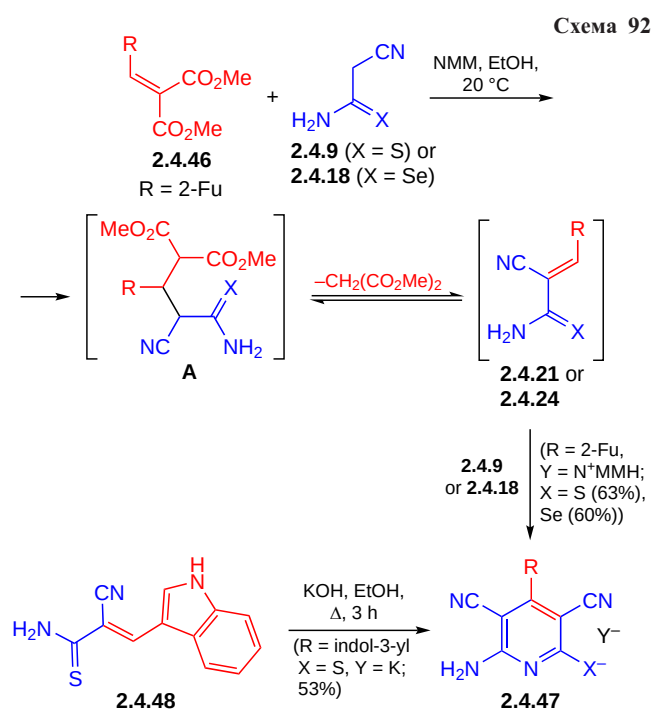


вая соль димера **2.4.1** с фенилизотиоцианатом дает регио-изомерный 2*H*-тиопиран (схема 90).

Трехкомпонентная конденсация димера малонитрила **2.4.1**, кислоты Мельдрума и ароматических альдегидов приводит к тетрагидропиридинам **2.4.45**.²⁵⁷ Последние оказались удобными субстратами для одnoreакторного получения замещенных тиено[1,6]нафтиридинов (схема 91).

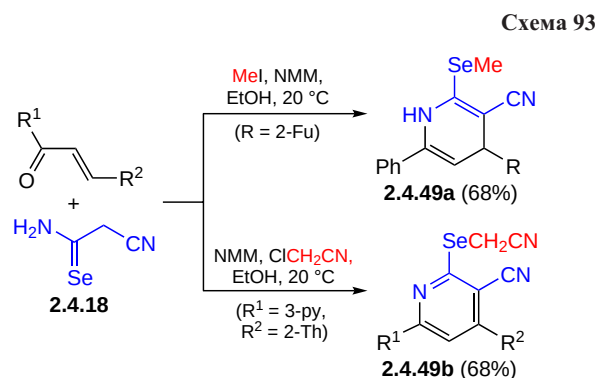


Взаимодействие малоната **2.4.46** с халькогенамидами **2.4.9**, **2.4.18** протекает по типу обмена метиленовыми

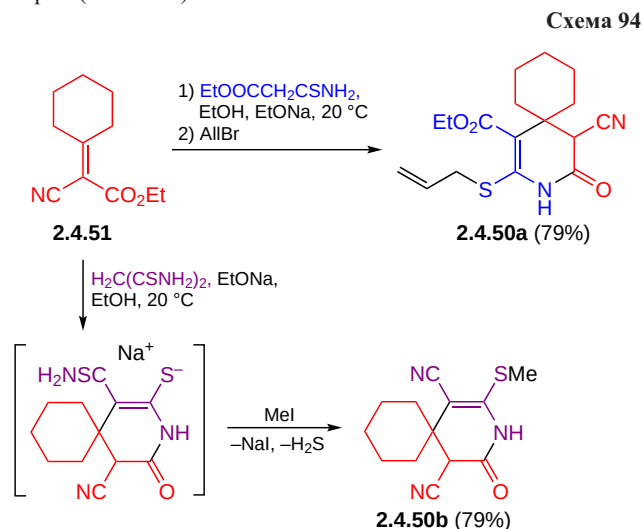


компонентами. Постулируется²⁵⁸ образование аддукта Михаэля **A** и его распад с формированием акриламидов **2.4.21**, **2.4.24**, которые в реакциях с исходными халькогенамидами **2.4.9**, **2.4.18** образуют 6-амино-3,5-дицианопиридины **2.4.47** (схема 92). Аналогичный продукт также был получен при кипячении тиамида **2.4.48** со щелочью в спирте.²⁵⁹

Никотинитрилы **2.4.49a,b** синтезированы конденсацией халкона с селеноамидом **2.4.18** и алкилирующими агентами в присутствии *N*-метилморфолина (схема 93).²⁶⁰

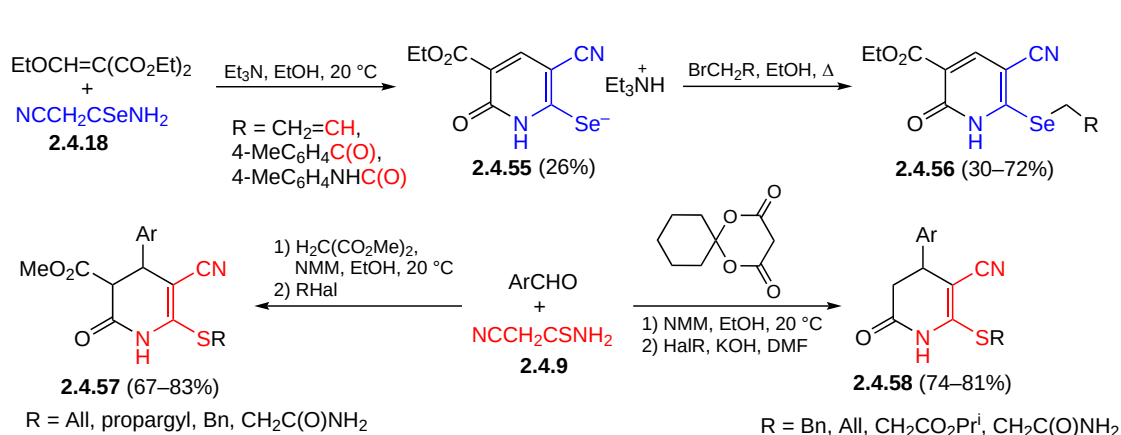
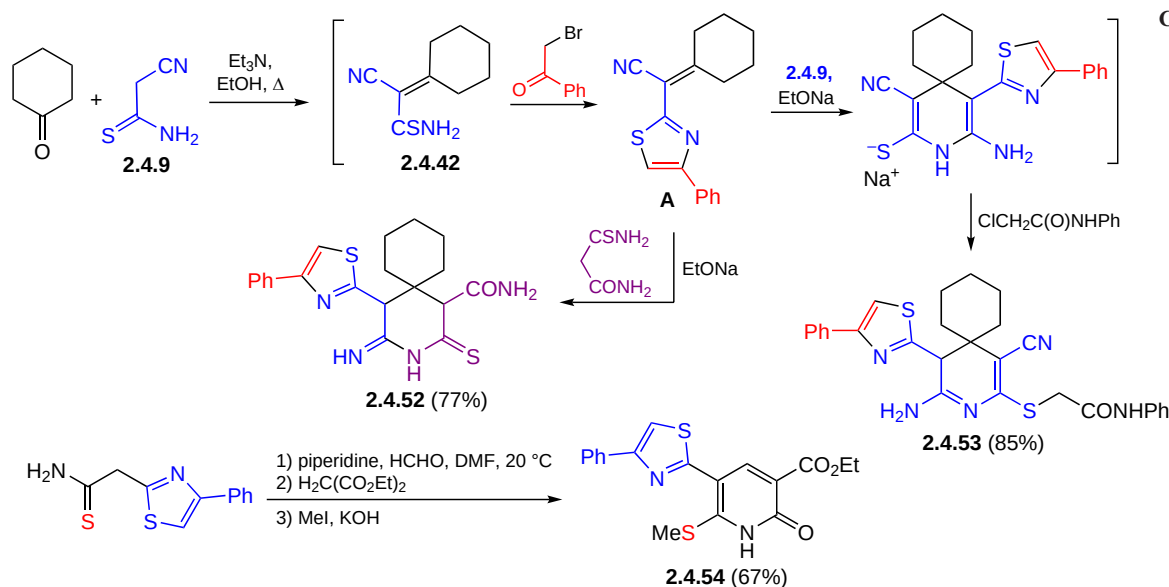


Спирозамещенные никотинитрилы **2.4.50a,b** образуются в результате реакции метиленактивных тиаомидов с эфиром **2.4.51** и алкилгалогенидами под действием этилата натрия (схема 94).²⁶¹



Последовательное взаимодействие циклогексанона с цианотиоацетамидом (**2.4.9**), фенолбромидом и 3-амино-3-тиоксопропанамидом приводит к пиперидину **2.4.52**.²⁶² В качестве интермедиата предполагают тиазол **A**, что подтверждается образованием соединения **2.4.53** при введении в реакцию 2 экв. тиамида **2.4.9** и α-хлорацетанилида (схема 95). Близкий по строению никотинат **2.4.54** получен из (тиазол-2-ил)тиоацетамида, малонового эфира и формальдегида.²⁶³

Селенолат **2.4.55**, синтезированный реакцией этоксиметилмалонатного эфира с селеноамидом **2.4.18**, алкилируется с образованием селенидов **2.4.56**.²⁶⁴ Тетрагидропиридоны **2.4.57** получены конденсацией альдегидов, тиамида **2.4.9**, диметилмалоната и алкилирующих реагентов.²⁶⁵ Для синтеза замещенных тетрагидропиридонов **2.4.58** успешно применяют аналог кислоты Мельдрума в качестве второй



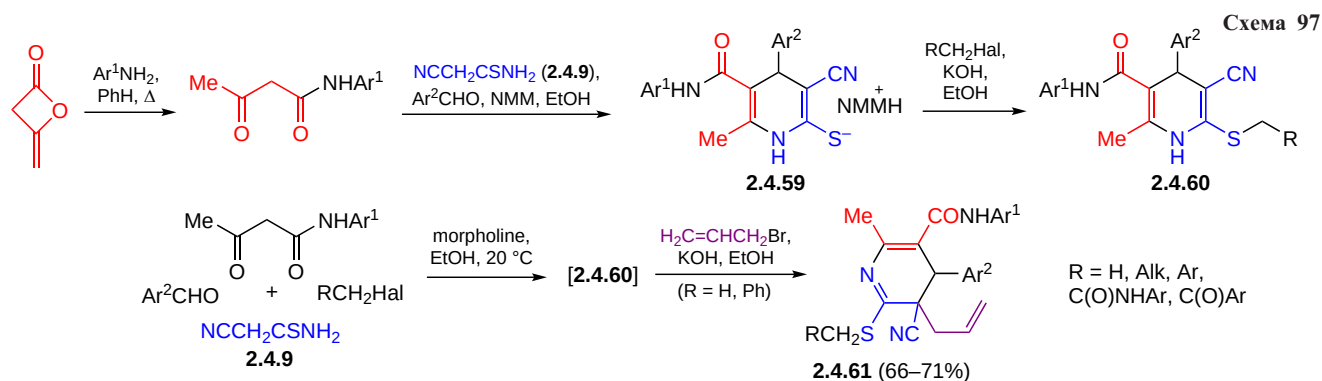
СН-кислоты (схема 96). Для некоторых соединений **2.4.58** обнаружен гепатопротекторный эффект.²⁶⁶

Доступные ацетоацетанилиды — продукты реакций дикетена с различными анилинами — легко взаимодействуют с ароматическими альдегидами и цианотиоацетамидом **2.4.9** с образованием 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **2.4.59**, которые региоселективно S-алкилируются в дигидроникотинамиды **2.4.60**.^{267–272} Такие соединения проявляют анальгетическое,^{267–270} противовоспалительное²⁷¹ и противовирусное действие.²⁷² Обработка соединений **2.4.60** *in situ* аллилбромидом в присутствии щелочи позволяет получать никотинамиды **2.4.61** (схема 97).²⁷³ Вероятный механизм процесса включает N-аллилирование дигидро-

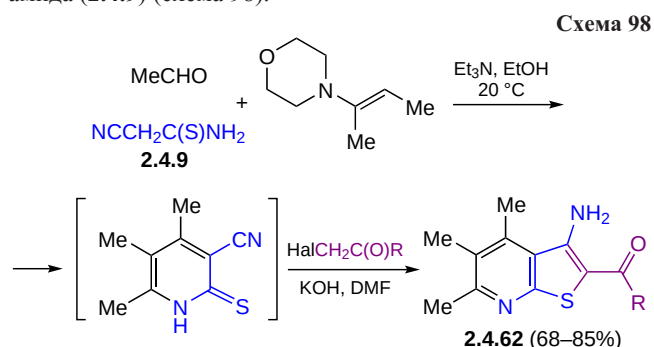
пиридинов **2.4.60** с дальнейшей [3,3]-сигматропной аза-перегруппировкой Кляйзена.²⁷⁴

2.4.4. Синтез производных и структурных аналогов тиено[2,3-*b*]пиридина

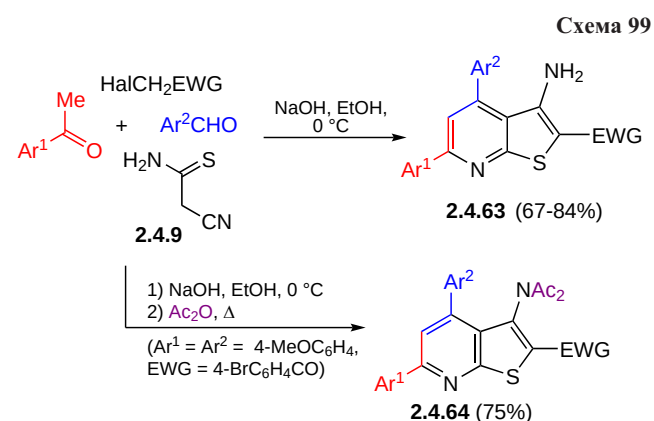
Тиено[2,3-*b*]пиридины,²⁷⁵ а также их структурные аналоги ряда дитиоло- и изотиазолопиридинов представляют интерес как потенциальные биоактивные соединения. Традиционные методы построения тиенопиридиновой системы предполагают циклизацию, ведущие к формированию либо пиридинового, либо тиюфенового циклов,²⁷⁵ поэтому подходы, которые позволяют конструировать такие соедине-



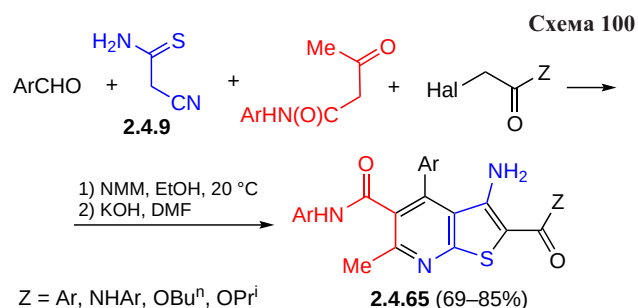
ния из ациклических предшественников, представляют особый интерес. Например, ряд тиенопиридинов **2.4.62** получен в условиях многокомпонентного синтеза из цианотиоацетамида (**2.4.9**) (схема 98).²⁷⁶



Четырехкомпонентная конденсация цианотиоацетамида (**2.4.9**), альдегидов, ацетофенонов и алкилгалогенидов при 0 °С в присутствии щелочи дает замещенные тиено[2,3-*b*]-пиридины **2.4.63**.²⁷⁷ При обработке соединений **2.4.63** избытком As_2O_3 образуется продукт двойного ацилирования, как показано на примере синтеза диамида **2.4.64** (схема 99).

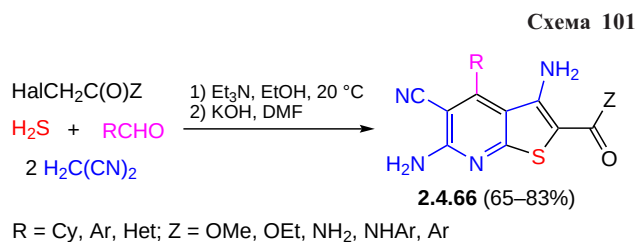


Конденсация альдегидов, тиамида **2.4.9**, ацетоацетанилидов и алкилирующих агентов при 20 °С в присутствии *N*-метилморфолина с последующей обработкой 10%-ным водным КОН приводит к замещенным тиено[2,3-*b*]пиридинам **2.4.65** с хорошими выходами (схема 100).²⁷⁸

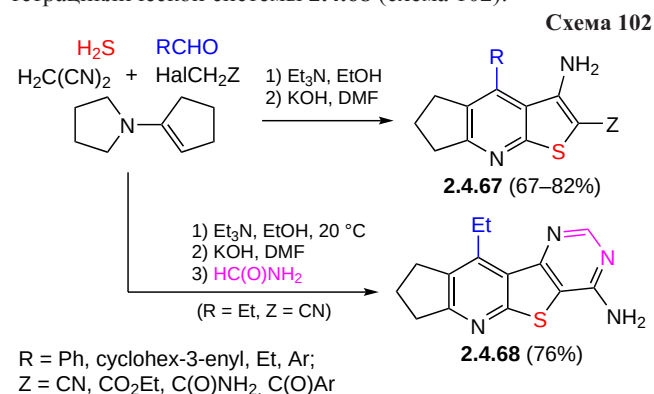


В многокомпонентной реакции с участием малонитрила, сероводорода, альдегидов, алкилирующих агентов и Et_3N образуются производные тиено[2,3-*b*]пиридина **2.4.66** (схема 101).²⁷⁹ Этот метод основан на генерировании цианотиоацетамида (**2.4.9**) *in situ* с его последующим вступлением в каскадный процесс.

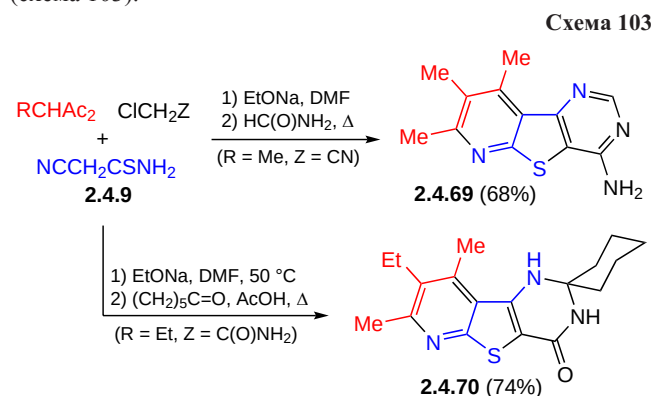
Циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридины **2.4.67** были выделены в результате многокомпонентной реакции малонитрила, H_2S , альдегидов, 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина, алкилирующих агентов под действием Et_3N ; процесс замыкания тиафенового цикла катализировал КОН в водном ДМФА.²⁸⁰ Кипячение промежуточного тиенопиридина **2.4.67** в формамиде заканчивалось формированием тетрациклической системы **2.4.68** (схема 102).



нитрила, H_2S , альдегидов, 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина, алкилирующих агентов под действием Et_3N ; процесс замыкания тиафенового цикла катализировал КОН в водном ДМФА.²⁸⁰ Кипячение промежуточного тиенопиридина **2.4.67** в формамиде заканчивалось формированием тетрациклической системы **2.4.68** (схема 102).

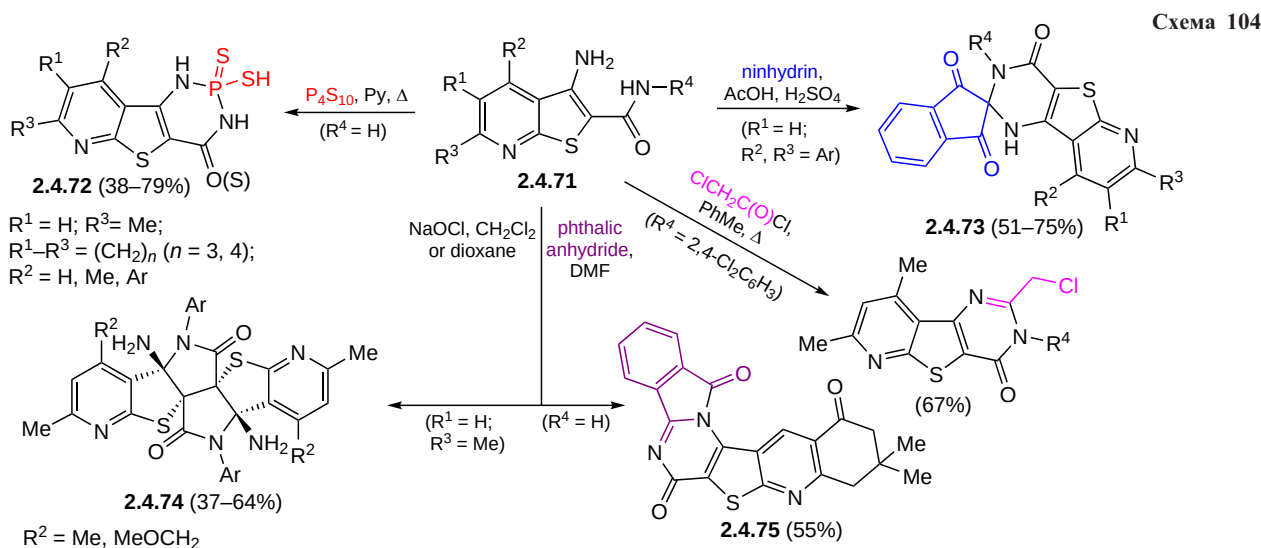


Труднодоступные пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины **2.4.69** и **2.4.70** синтезировали многокомпонентным взаимодействием 1,3-дикетонов с тиаамидом **2.4.9** и алкилхлоридами в ДМФА в присутствии EtONa при 50 °С и дальнейшим кипячением с карбонильными соединениями (схема 103).²⁸¹

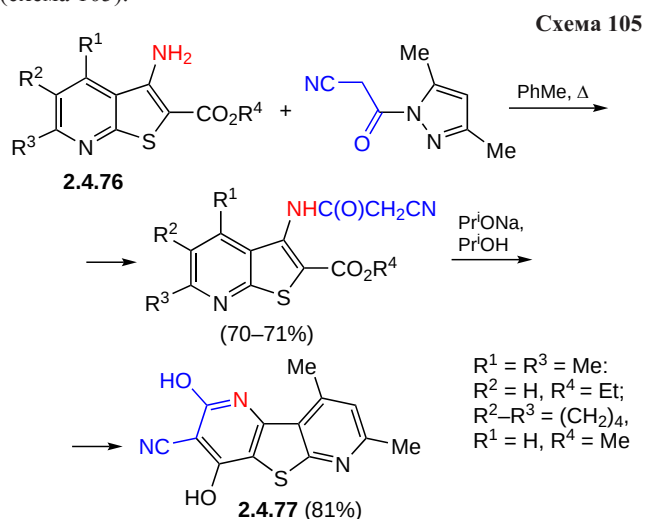


В целом 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины оказались удобными объектами для последующей функционализации. Так, реакцией амидов **2.4.71** с P_4S_{10} в кипящем пиридине получены 1,3,2λ⁵-диазафосфирины **2.4.72**,²⁸² с нингидрином в кислотной среде — спироциклы **2.4.73**.²⁸³ При взаимодействии амидов **2.4.71** с гипохлоритом натрия образуются необычные продукты окислительной димеризации **2.4.74** (схема 104).^{284,285} Ацилирование соединений **2.4.71** хлор-ацетилхлоридом в кипящем толуоле приводит к замыканию пиримидинового цикла.²⁸⁶ При обработке фталевым ангидридом в кипящем ДМФА тиенопиридины **2.4.71** превращаются в полициклические соединения **2.4.75**.²⁸⁷

3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридины **2.4.76** легко реагируют с 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пиразолом с образованием со-

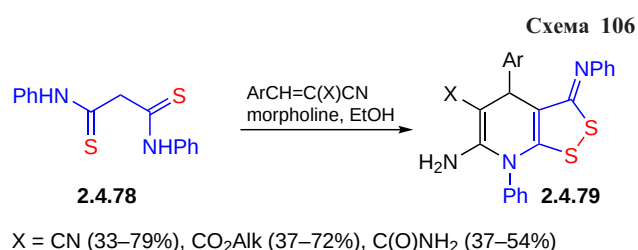


ответствующих цианоацетидами, которые под действием сильных оснований претерпевают циклизацию по Кэмпсу, как показано на примере синтеза дипиридопиримидина **2.4.77** (схема 105).²⁸⁸

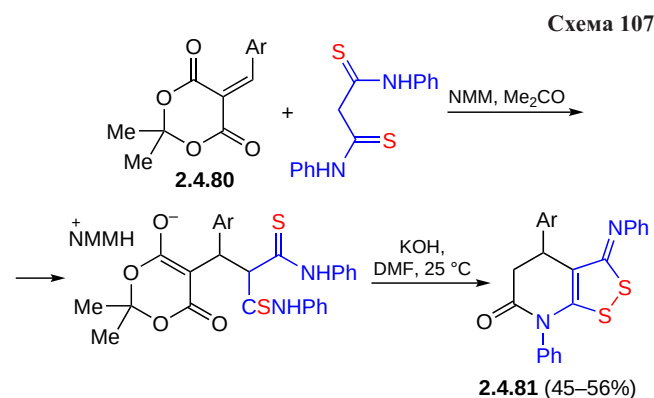


Реакцией дитиомалонданилида **2.4.78** (см.²⁸⁹) с арилметилмалонитрилами в присутствии морфолина были получены производные редкой гетероциклической системы — [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридина **2.4.79** ($X = CN$, схема 106). Аналогичная реакция с использованием 3-арил-2-цианоакрилатов²⁹¹ или 3-арил-2-цианоакриламидов^{292–294} также приводит к соответствующим дитиолопиридинам. Некоторые представители соединений этого ряда показали заметную антидотную активность в отношении гербицида 2,4-Д на проростках подсолнечника.^{291, 294, 295}

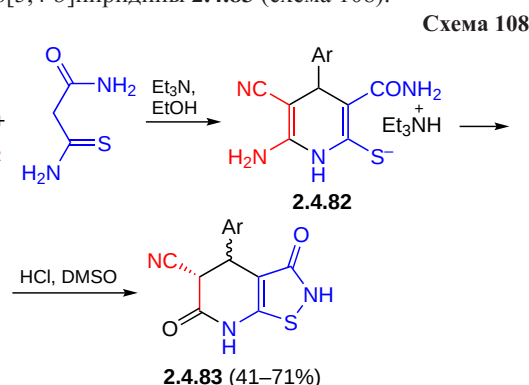
Арилметиленовые производные кислоты Мельдрума **2.4.80** реагируют с дитиомалонданилидом с образованием



стабильных аддуктов Михаэля,²⁹⁶ дальнейшая циклизация которых при нагревании, обработке KOH или попытке алкилирования дает дитиолопиридины **2.4.81** (схема 107).²⁹⁷

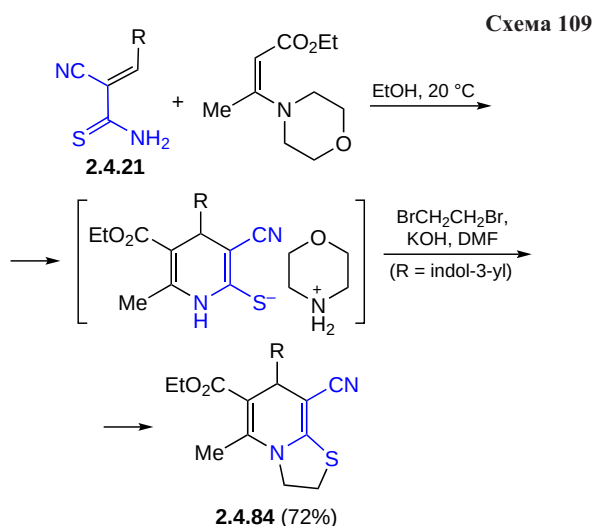


Конденсация малонитрила, альдегидов и монотиомалонданида в присутствии Et_3N дает соответствующие тиолаты **2.4.82**, которые при обработке ДМСО и HCl претерпевают окисление с одновременным гидролизом, образуя изотиазоло[5,4-*b*]пиридины **2.4.83** (схема 108).²⁹⁸

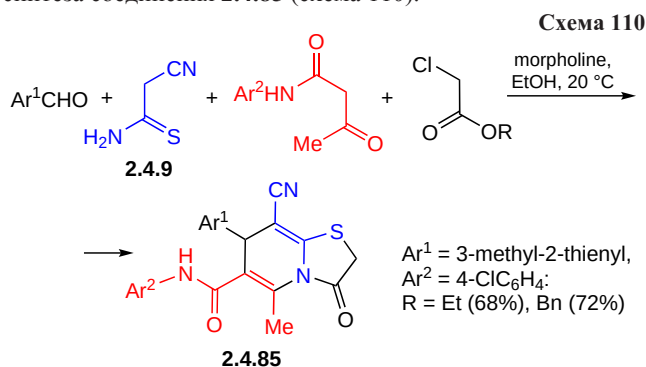


2.4.5. Синтез производных тиазолопиридина и пиридопиазина

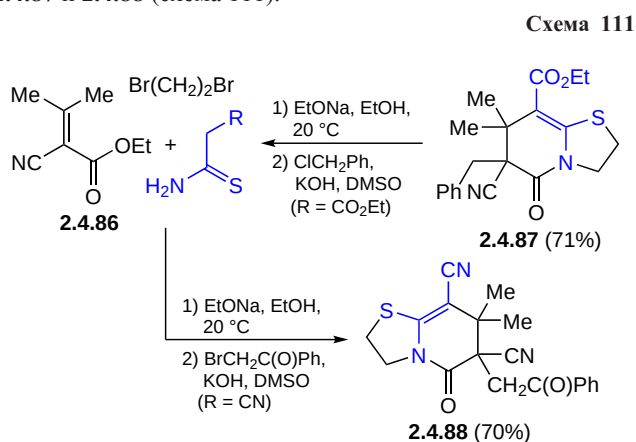
Предложен²⁹⁹ трехкомпонентный метод получения индолзамещенного тиазоло[3,2-*a*]пиридина **2.4.84** взаимодействием тиаоакриламида **2.4.21** ($R =$ индол-3-ил), этил-3-(морфолино)-бут-2-еноата и 1,2-дибромэтана (схема 109).



Обнаружено,²⁷³ что производные тиазолопиридина образуются в реакции альдегидов, тиамида **2.4.9**, ацетоацетанилидов и хлоруксусных эфиров, как показано на примере синтеза соединения **2.4.85** (схема 110).

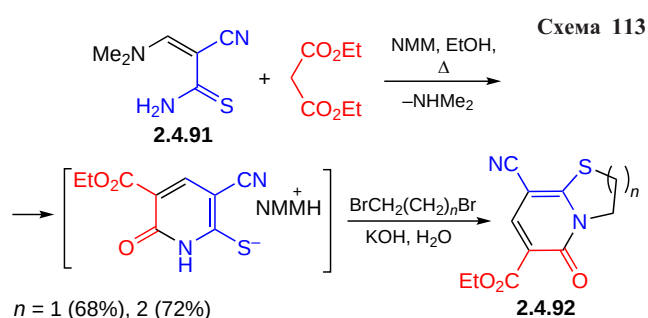
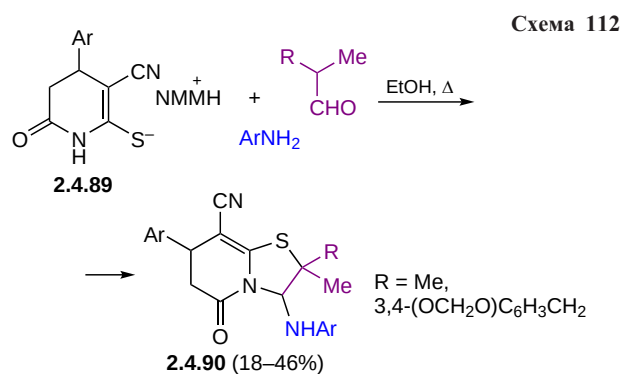


Удобным способом построения частично насыщенной системы тиазоло[3,2-*a*]пиридина является конденсация эфира **2.4.86**, метиленактивных тиамидов и 1,2-дибромэтана. Такие продукты могут быть модифицированы путем С-алкилирования, например для образования соединений **2.4.87** и **2.4.88** (схема 111).³⁰⁰



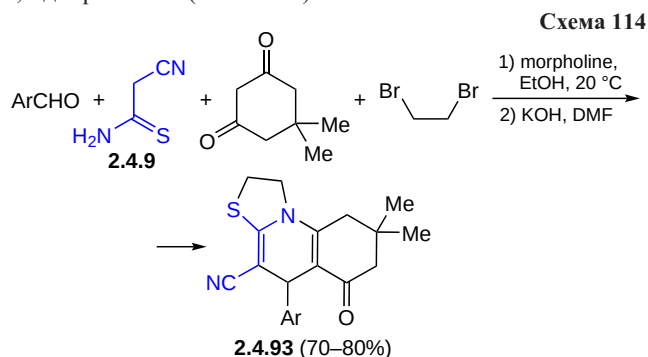
Реакцией тетрагидропиридин-2-тиолатов **2.4.89** с α,α -замещенными алифатическими альдегидами и первичными аминами получены тиазоло[3,2-*a*]пиридины **2.4.90** (схема 112).^{301,302}

При последовательной обработке тиаоакриламида **2.4.91** малоновым эфиром и 1,2-дибромэтаном или 1,3-дибром-



пропаном образуются бициклические соединения **2.4.92** (схема 113).³⁰³

Частично гидрированные тиазоло[3,2-*a*]хинолины **2.4.93** получены реакцией альдегидов, тиамида **2.4.9**, димедона и 1,2-дибромэтана (схема 114).³⁰⁴

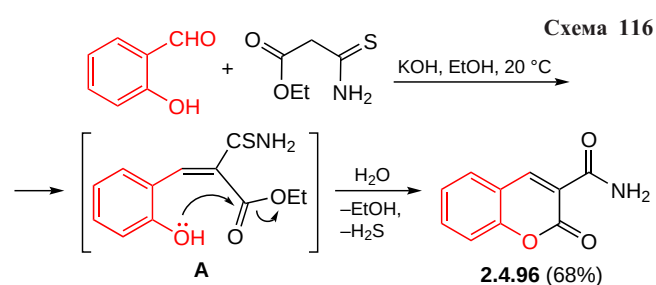
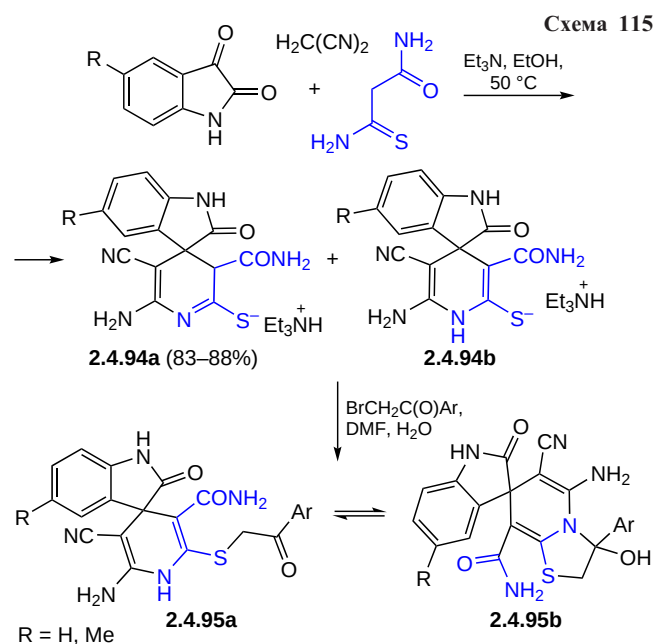


Взаимодействие изатинов, малононитрила и монотио-малонамида приводит к спиросочлененным тиолатам **2.4.94a,b**, которые при обработке α -бромкетонами дают смесь таутомерных продуктов алкилирования **2.4.95a,b** (схема 115).³⁰⁵

2.4.6. Синтез и реакции производных пирана, хромена и тиапирана

Этил-3-амино-3-тиоксопропаноат реагирует с салициловым альдегидом с образованием кумарин-3-карбоксамида **2.4.96**.³⁰⁶ Вероятно, реакция протекает через стадию формирования интермедиата **A** с дальнейшим гидролизом тиа-амидной группы в условиях реакции (схема 116).

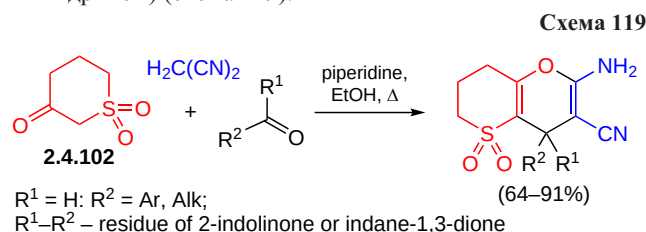
4*H*-Хромены, доступные путем взаимодействия малононитрила, димедона и альдегидов, могут быть дополнительно функционализированы алкилированием или конденсацией по положению С(6), как показано на примере образования соединений **2.4.97**, **2.4.98** (схема 117).³⁰⁷



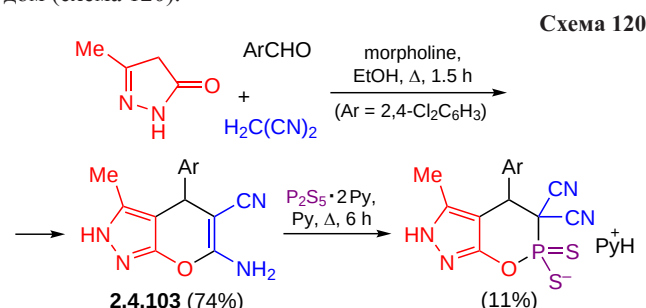
Конденсации альдегидов, метиленактивных нитрилов, тиобарбитуровой кислоты и алкилгалогенидов представляют собой удобный способ получения пирано[2,3-*d*]пиримидинов. Введение дополнительных алкилирующих или ацилирующих агентов позволяет проводить направленную функционализацию таких гетероциклов с образованием соединений **2.4.99–2.4.101** (схема 118).³⁰⁸

Производные редкой гетероциклической системы тиопирано[2,3-*b*]пирана синтезированы взаимодействием

малононитрила и кетосульфона **2.4.102** с карбонильными соединениями (ароматическими альдегидами, изатинами, нингидрином) (схема 119).³⁰⁹



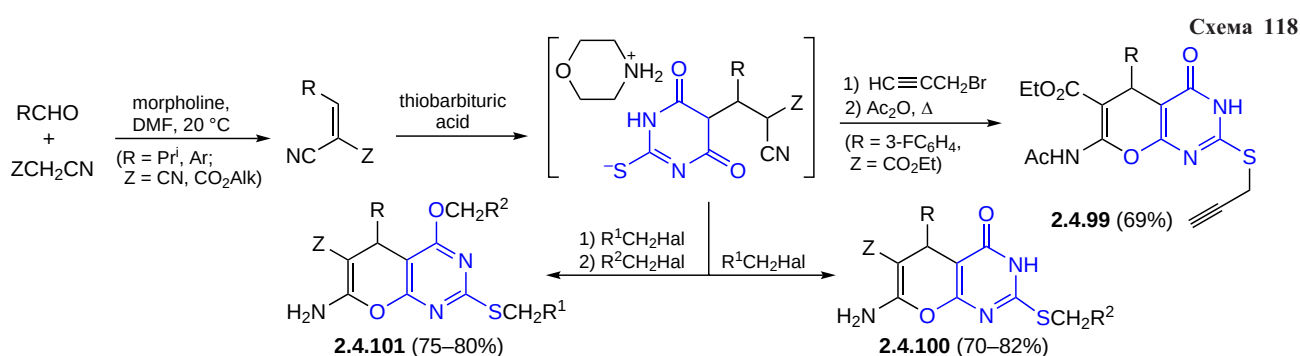
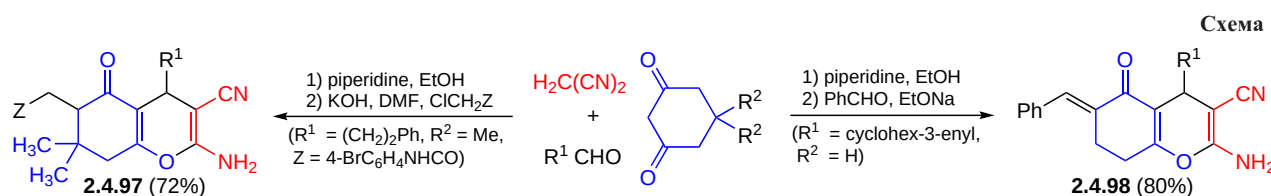
Необычный результат получен при тиофосфорилировании производного пирано[2,3-*c*]пиразола **2.4.103**, образующегося в результате многокомпонентного превращения с участием 3-метилпиразолин-5-она. Так, обработка соединения **2.4.103** комплексом P₂S₅ · 2Py в абсолютном пиридине дает [1,2]оксафосфино[6,5-*c*]пиразол с небольшим выходом (схема 120).³¹⁰

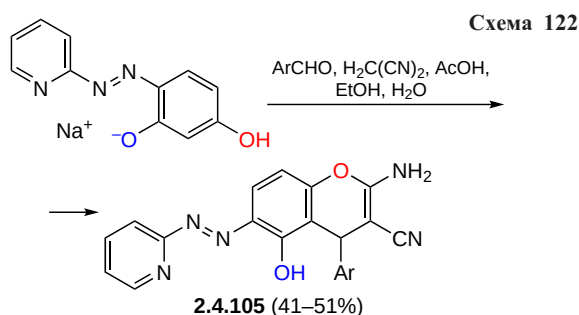
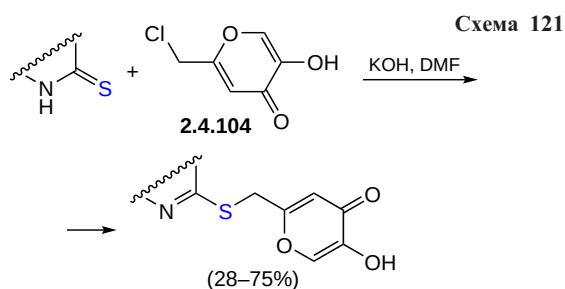


Реакцией хлоркислоты **2.4.104** с различными гетероциклическими S-нуклеофилами синтезированы гибридные молекулы, содержащие азиновый и γ-пироновый фрагменты (схема 121).³¹¹

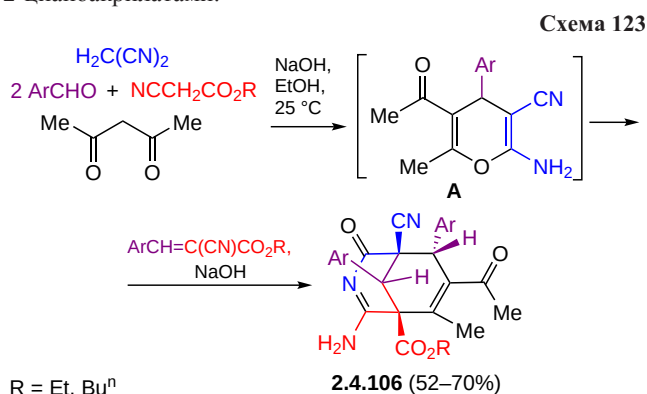
Замещенные резорцины известны как удобные реагенты для образования функциональных производных хромена.^{312–314} Примером получения соединений такого рода может служить синтез хроменов **2.4.105** из пиридилазорезорцина (PAR)³¹⁴ (схема 122). Хромены **2.4.105** представляют интерес как перспективные индикаторы и комплексообразователи.

Псевдопятикомпонентная реакция с участием малононитрила, ароматических альдегидов, цианоацетатов и

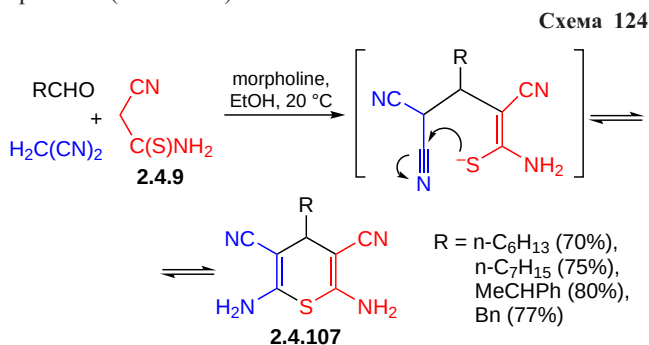




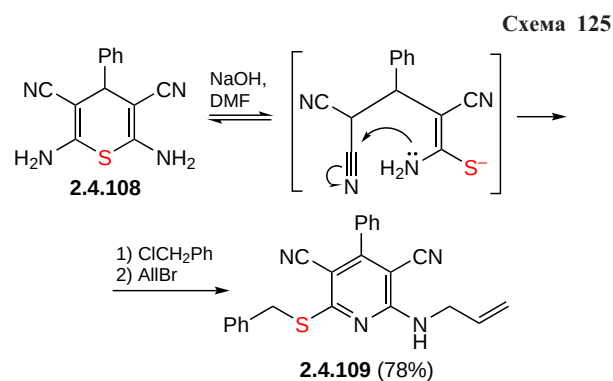
ацетилацетона в присутствии щелочи дает 3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диены **2.4.106**.³¹⁵ Установлено, что процесс протекает через формирование 4*H*-пиранов **A** (схема 123). Целевые структуры **2.4.106** являются результатом гидролитического расщепления 4*H*-пиранов **A** и их последующего взаимодействия с образующимися *in situ* 2-цианоакрилатами.



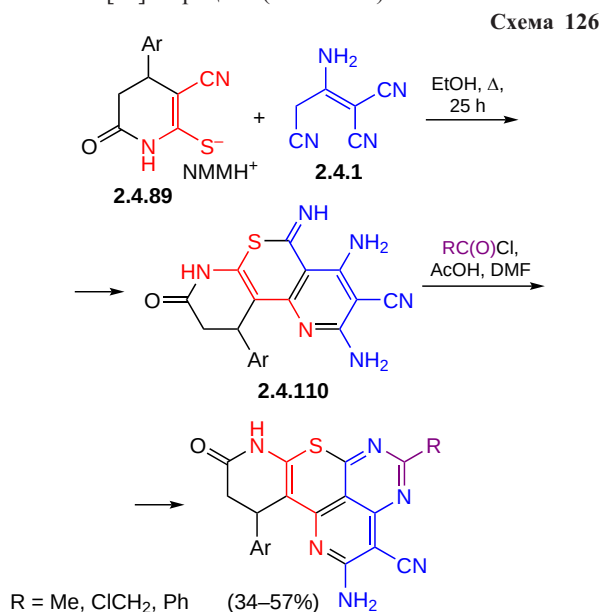
4-Алкил-4*H*-тиопираны **2.4.107** получены реакцией алифатических альдегидов с цианотиоацетамидом **2.4.9** и малонитрилом в присутствии морфолина в абсолютном EtOH при 20 °C (схема 124).³¹⁶



4*H*-Тиопираны **2.4.108** под действием электрофильных агентов и в присутствии оснований легко подвергаются кросс-рециклизации.^{317,318} Примером может служить синтез пиридина **2.4.109** (схема 125).³¹⁷



Длительным кипячением тиолатов **2.4.89** с димером малонитрила **2.4.1** получены конденсированные 2*H*-тиопираны **2.4.110**. Последние при обработке ацилирующими агентами превращаются в производные 7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[*de*]антрацена (схема 126).³¹⁹



2.4.7. Синтез производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нона, 1,3,5-триазина и 1,3,5-тиа(селена)диазина

Описан ряд способов получения производных пиримидо[4,3-*b*][1,3,5]тиадиазина³²⁰ и селенадиазина³²¹ на основе соединений **2.4.9**, **2.4.18**, **2.4.24** в условиях реакции Манниха (схема 127). При введении в эту реакцию коричневого альдегида в результате каскадного процесса образуются трициклические продукты **2.4.111**.³²²

Циклические халькогенамиды — пиридин-2(1*H*)-оны, -тионы и -селеноны, а также их соли — легко вступают в реакцию аминотилирования, однако строение продуктов критически зависит от условий реакции и строения субстрата.^{323,324} Так, тетрагидропиридин-2-тиолаты **2.4.89** в реакции Манниха образуют пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **2.4.112** (схема 128).^{272,325–329} Такие продукты проявляют широкий спектр биологической активности: противовирусное действие в отношении клещевого энцефалита,²⁷² противовоспалительное действие,^{328,330,331} анальгетические эффекты,³²⁹ аналептическое и антидепрессантное действие.^{332–334}

Однако наличие акцепторных заместителей в тетрагидропиридиновом цикле приводит к изменению регионаправленности аминотилирования, и в качестве

Схема 127

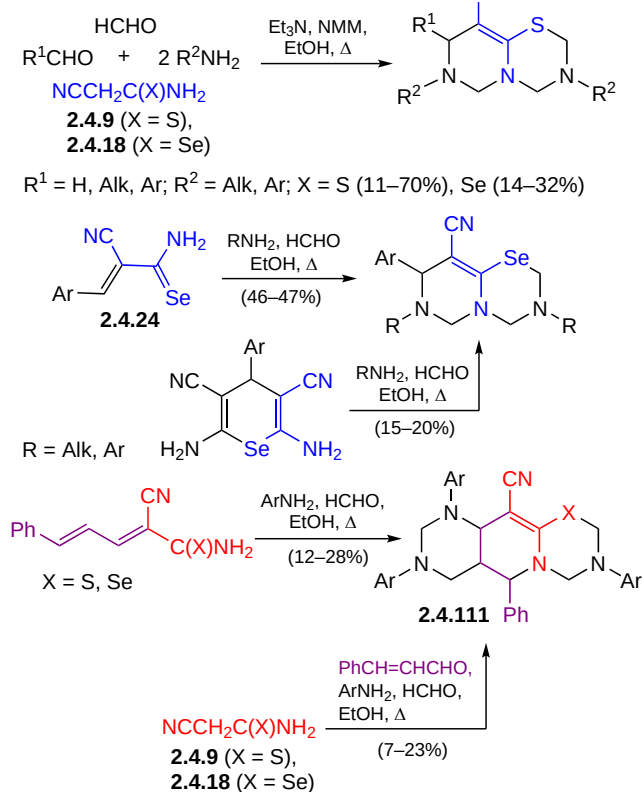
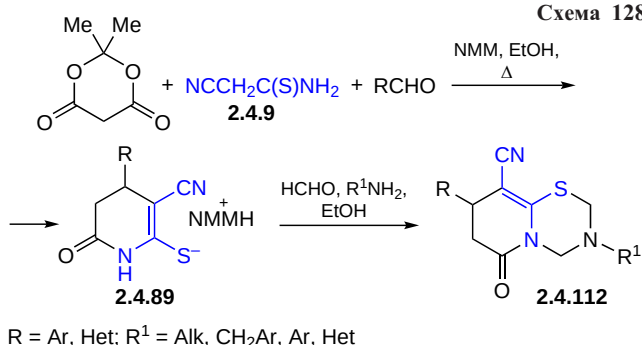


Схема 128



продуктов реакции выделяют 3,7-дизабикло[3.3.1]-нонаны.^{335–340} Производное димера малонитрила, соединение **2.4.113**, в условиях реакции Манних образует диазабиклононаны **2.4.114** (схема 129).³⁴¹

Строение продуктов аминотетирования 1,4-дигидропиридинов **2.4.115** существенно зависит от строения исходного субстрата. Так, в случае тиолатов и селенолатов **2.4.115a,b** (X = S, Se) образуются трициклические соединения **2.4.116**.^{342–345} Некоторые продукты **2.4.116** оказались активными в отношении вируса клещевого энцефалита в микромолярных концентрациях.³⁴⁵ Азаспиран **2.4.117** в аналогичных условиях также дает производные 3,5,7,11-тетразатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ена.³⁴⁶ В случае соединений **2.4.115c** (X = C(CN)₂) образования 1,3,5-триазинового цикла не происходит — сильный акцепторный эффект дицианометиленовой группы снижает нуклеофильность пиридинового атома азота, что останавливает реакцию на стадии формирования диазабиклононенов **2.4.118** (схема 130).³⁴⁷

1-Аминопиридины **2.4.119** при аминотетировании образуют производные биспирина, конденсированные с 1,2,4-триазольным циклом (схема 131).³⁴⁸ Окисленные ана-

Схема 129

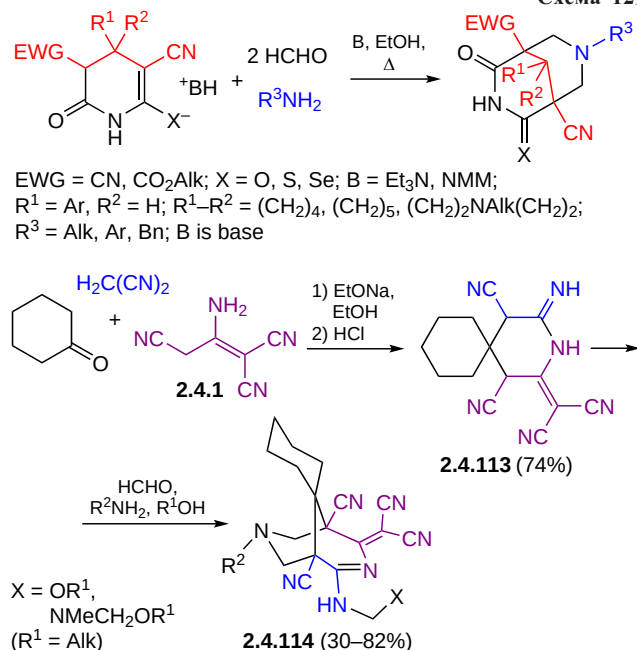
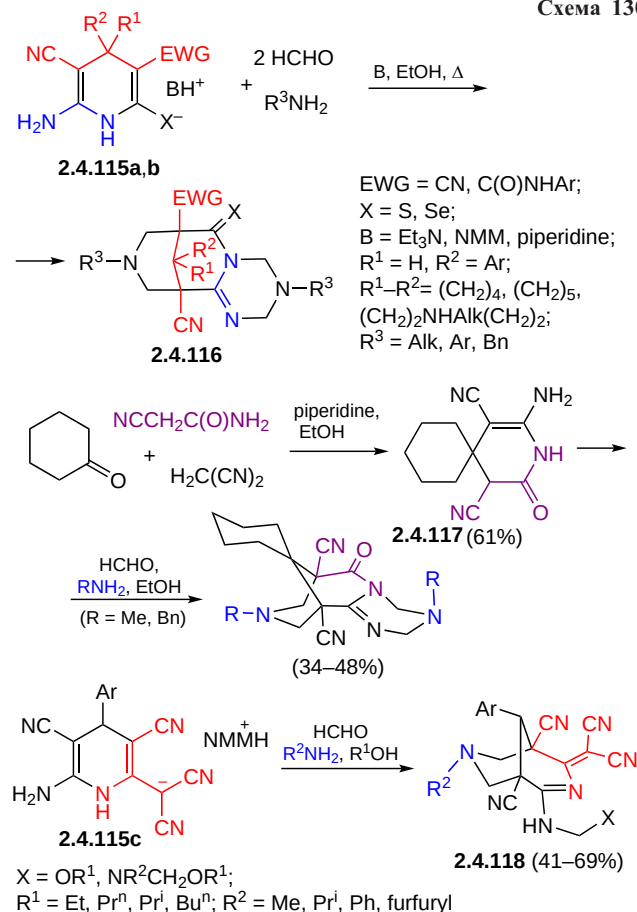


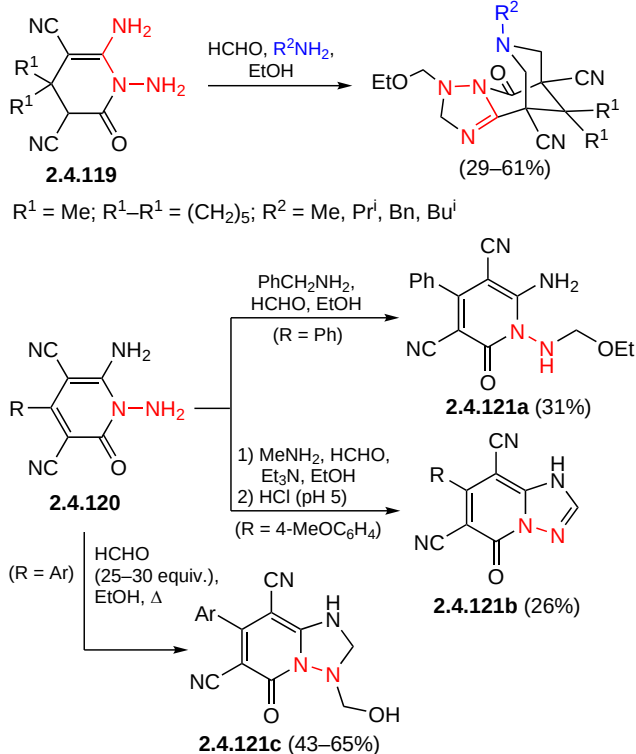
Схема 130



логи, N-аминопиридины **2.4.120**, в реакции Манних ведут себя неоднозначно: в зависимости от условий были выделены продукты **2.4.121a–c**.^{348, 349}

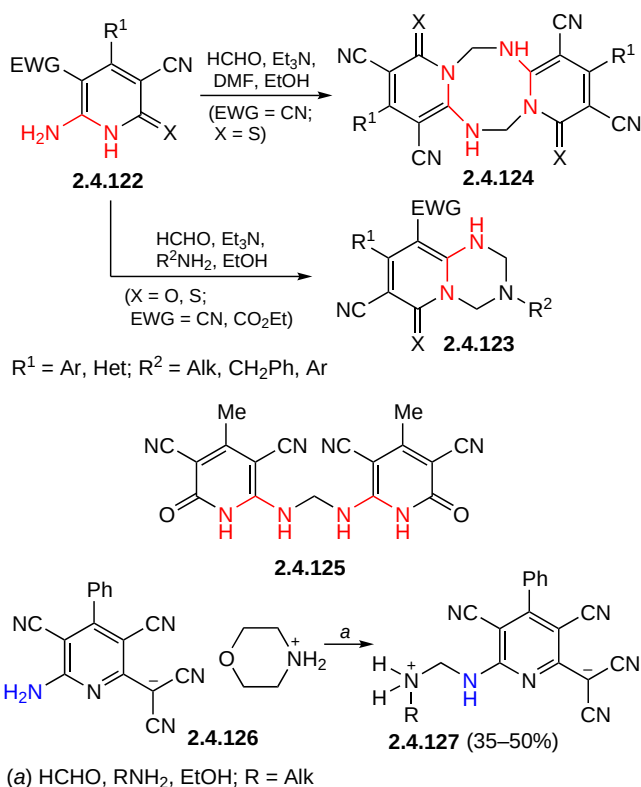
2-Аминопиридины **2.4.122** обычно реагируют с активными первичными аминами и HCHO с образованием производных пиридо[1,2-a][1,3,5]триазинов **2.4.123**.^{350–353} В отсутствие аминов продукты реакции аминопиридинов

Схема 131



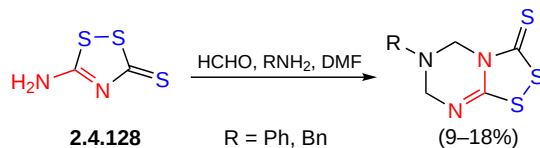
2.4.122 с HCHO самоконденсируются и дают тетразоцины **2.4.124**.³⁵⁰ В то же время в ряде случаев отмечено образование диаминометана **2.4.125**.³⁵³ Аминометилирование диганометанида **2.4.126** приводит³⁵⁴ к бетаинам **2.4.127** (схема 132). Ряд таких соединений проявляет выраженное антидотное действие в отношении гербицида 2,4-Д.^{353,355,356}

Схема 132



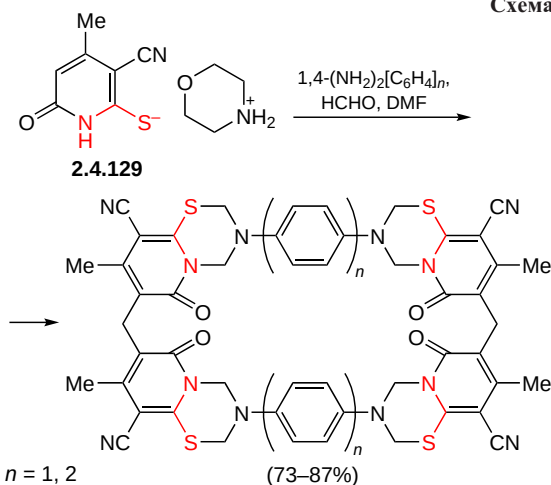
Производные редкой гетероциклической системы [1,2,4]дитиазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины были выделены с низкими выходами при аминотетилировании ксантанового водорода (**2.4.128**) (схема 133).³⁵⁷

Схема 133



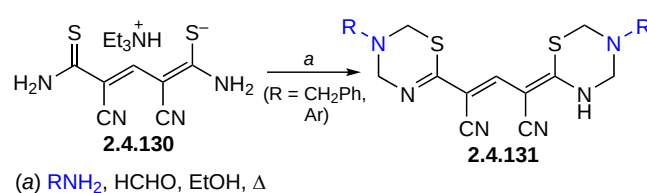
Аминометилирование тиолата **2.4.129** формальдегидом и ароматическими диаминами приводит к макроциклическим структурам (схема 134).³⁵⁸

Схема 134



Тиолат **2.4.130** вступает в реакцию Манниха с первичными аминами и HCHO с образованием 1,3,5-тиадиазинов **2.4.131** (схема 135).³⁵⁹

Схема 135



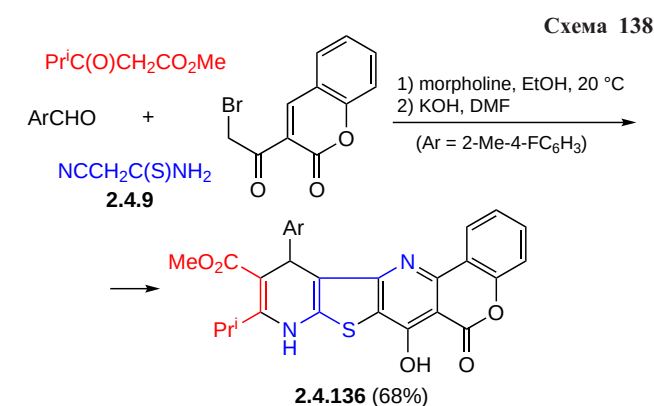
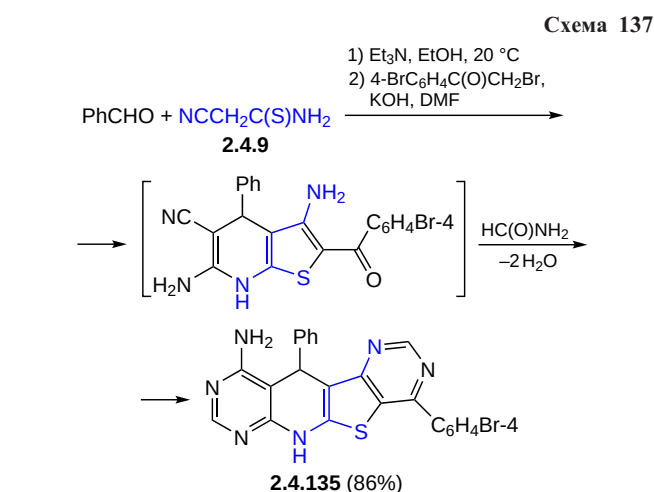
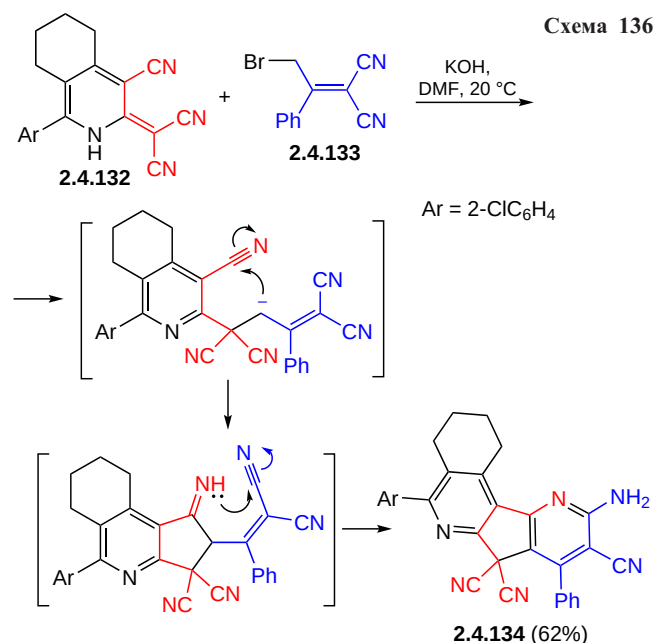
2.4.8. Синтез поликонденсированных гетероциклических систем

Обработка изохинолина **2.4.132** бромидом **2.4.133** запускает каскадный процесс, который приводит к соединению **2.4.134** (схема 136).^{360,361}

Многокомпонентной конденсацией бензальдегида, тиоамида **2.4.9**, 4-бромфенацетилбромида и формамида синтезирован пиримидо[5,4-*b*]тиено[3',2':2,3]пиридо[2,3-*d*]пиримидин **2.4.135** (схема 137).³⁶²

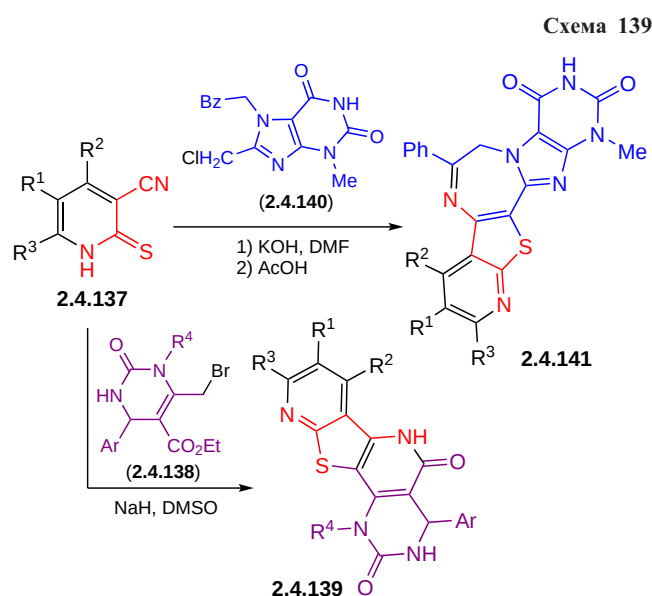
Исследована³⁶³ многокомпонентная конденсация с участием тиоамида **2.4.9** и 3-(бромацетил)кумарина, ведущая к образованию замещенного хромено[3'',4'':5',6']пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридина **2.4.136** (схема 138).

Каскадная реакция 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и полифункциональных алкилирующих агентов является удобным способом построения полигетероциклических ансамблей. Так, взаимодействие соединений **2.4.137** с бромидом **2.4.138** приводит к конденсированным тиенопиримидинам.

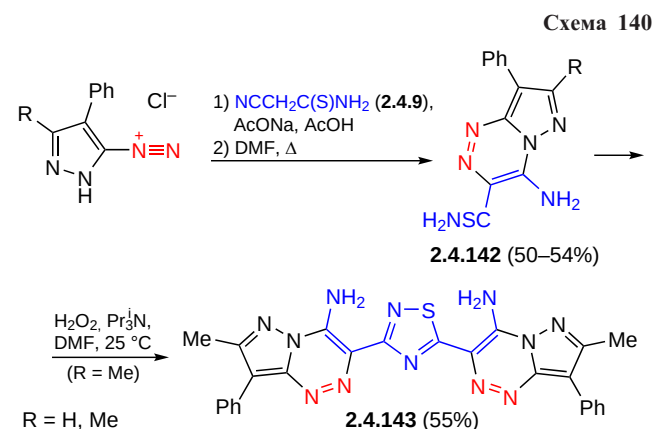


динам 2.4.139,³⁶⁴ а с хлорметилксантинами 2.4.140 — к пентациклическим продуктам 2.4.141 (схема 139).³⁶⁵

Азосочетание тиамида 2.4.9 с солями (пиразол-5-ил)диазония дает тиамиды 2.4.142, при окислении которых образуются тиадиазолы с двумя пиразоло-1,2,4-триазиновыми заместителями, например соединение 2.4.143 (схема 140).³⁶⁶



R¹–R³ = (CH₂)₆, R² = H; R¹–R³ = (CH₂)₄, R² = 2-ClC₆H₄;
 R³ = Me: R¹–R² = (CH₂)₄, (CH₂)₃;
 R¹–R³ = CH₂CH₂CHBu^tCH₂, R² = H; R¹ = H: R³ = R² = Me, Ph;
 R¹–R³ = (CH₂)₄, R² = 4-ClC₆H₄;
 R¹–R³ = (CH₂)₃CO, R² = H;
 R¹–R³ = (CH₂)₅, R² = 2-ClC₆H₄; R¹–R³ = (CH₂)₄, R² = 2-Th;
 R⁴ = Alk



Представленный в данном разделе материал свидетельствует о том, что многокомпонентные реакции имеют огромный потенциал в прикладной химии. Исследования таких превращений развиваются в сторону образования целевых соединений в одном реакционном сосуде с количественными выходами, в атом-экономичном варианте, с быстрой сборкой сложных молекул и уменьшением числа побочных продуктов, а также с экономией времени и энергии. Эти особенности соответствуют большинству принципов «зеленой химии», а также делают использование многокомпонентных реакций идеальной синтетической стратегией, особенно с точки зрения синтеза, ориентированного на химическое разнообразие.³⁶⁷ Применение в многокомпонентных конденсациях новых метиленактивных серо- и селеносодержащих соединений для получения ранее неизвестных биологически важных S,Se-гетероциклических систем станет одним из перспективных направлений синтетической органической химии в будущем.^{368,369}

2.5. От фундаментальной химии индолов к соединениям с высокой биологической активностью

Индол благодаря своим уникальным свойствам является универсальным фармакофором для создания биологически активных соединений. Это соединение часто используют и в синтетической органической химии, поскольку его циклическая енаминовая структура предоставляет большие возможности для изменения направления реакции при введении электроакцепторных заместителей. Это послужило основой для открытия ряда оригинальных каскадных превращений и перегруппировок, а также для разработки методов полного синтеза природных индолсодержащих молекул, описанных в последние годы. В данном разделе химия индола рассмотрена через призму работ научной школы под руководством проф. А.В.Аксенова. В нем приведены оригинальные подходы к ряду соединений, представляющих большой интерес для медицинской химии, таким как 2-хинолоны, изо- и неокриптолепины, β - и γ -карболины, а также индолилацетогидроксамовые кислоты — современный индолсодержащий скаффолд, синтезированный в Северо-Кавказском федеральном университете. Рассмотрены оригинальные перегруппировки, процессы спироциклизации и новый тип реакций с участием сопряженной нитрогруппы, аналогичный аза-перегруппировки Коупа. В процессе обсуждения дана критическая оценка обнаруженных нами превращений и проведено их сравнение с современными тенденциями химии индола.

Производные индола вызывают значительный интерес исследователей, синтез и свойства таких соединений остаются одной из наиболее активно развивающихся областей гетероциклической химии благодаря их широкому распространению в природе^{370–372} и разнообразной фармакологической активности.^{373–375} В настоящее время описано более 1500 индольных алкалоидов различной структурной сложности, которые выделены в качестве вторичных метаболитов растений,^{370,371} морских организмов³⁷² и грибов.³⁷⁶ Природные соединения индольного ряда наряду с синтетическими производными привлекают особое внимание химиков-органиков, медицинских химиков, биологов и фармацевтов, которые давно изучают их биологические и химические свойства. Производные индола являются превосходной заменой аминокислот, что широко используют при создании различных пептидомиметиков^{377,378} и предоставляет огромные возможности для открытия новых лекарств с различными механизмами действия.^{379,380} В список 200 самых востребованных препаратов в США в 2012 г., по данным розничных продаж, входили семь индолсодержащих коммерческих соединений. В настоящее время известно большое число производных индола, которые применяются в качестве лекарственных препаратов или проходят различные фазы клинических и доклинических испытаний.

Гетероциклическая система индола, помимо ее относительной стабильности, с химической точки зрения имеет важное достоинство — она представляет собой гетероциклический аналог енамина, что обуславливает огромное разнообразие оригинальных перегруппировок и каскадных реакций, которые позволяют назвать индол «королем гетероциклов». Химия индола является одним из ключевых направлений изучения реакционной способности и биологической активности гетероциклов, развиваемых научной школой проф. А.В.Аксенова в последние 10 лет. Это позволяет нам рассматривать материал, посвященный современ-

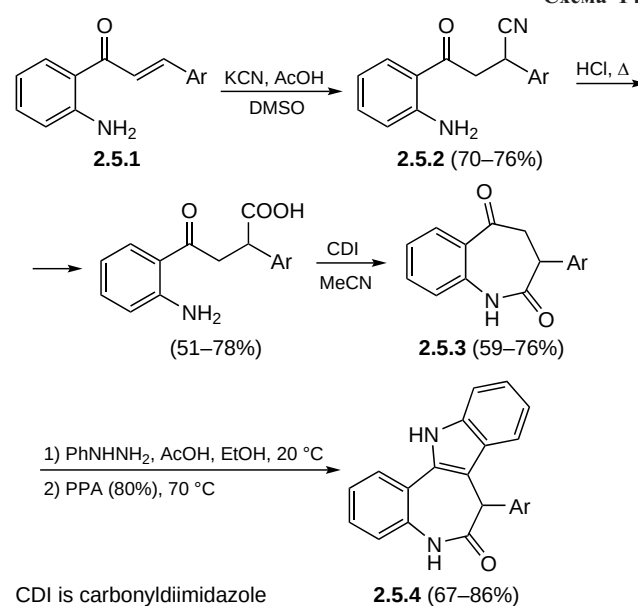
ным исследованиям индольных производных, через призму накопленного опыта, а собственные результаты авторов служат основной канвой данного раздела.

Сборка индольного ядра является одной из актуальных проблем, которая весьма широко представлена в литературе. Классификация превращений данного типа — довольно трудоемкая задача, которая рассмотрена, например, в обзорах^{381–385} последних лет. Несмотря на огромное число работ по синтезу производных индола, каждый новый метод позволяет увеличить структурное разнообразие таких производных, а введение индольного ядра в практически ценные органические молекулы поддерживает интерес к химии индола на высоком уровне.

Одним из традиционных и самых надежных способов построения индольного ядра является реакция Фишера,³⁸⁶ которую до сих пор широко применяют в полных синтезах различных по сложности молекулярных индолсодержащих каркасов. В 2023 г. в нашей лаборатории был разработан новый подход к 7-арилзамещенным аналогам биологически активного соединения Пауллон **2.5.4**,^d основанный на реакции 3,4-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,5-дионов **2.5.3** с арилгидразинами в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК, англ. PPA; на схемах в скобках указано количество P_2O_5 в %).³⁸⁷ Хотя подобные реакции были описаны ранее,^{388,389} введение арильного заместителя в положение 7, а также сборка семичленного цикла из 4-(2-аминофенил)-4-оксобутиронитрилов **2.5.2** были проведены впервые. Такая последовательность 4 синтетических стадий позволила получить ценные продукты из доступных 2'-аминохалконов **2.5.1** (схема 141).

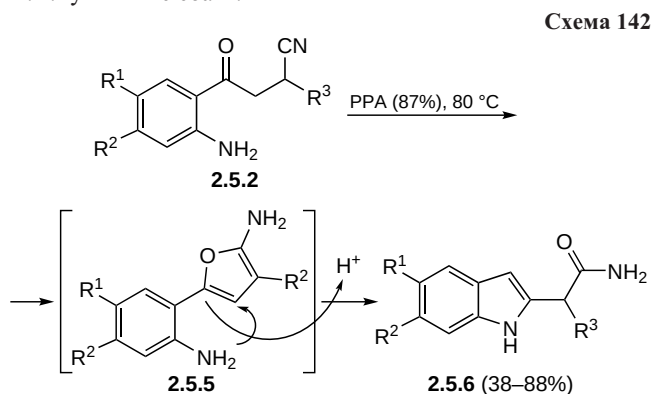
Одним из ключевых подходов нашего коллектива является изменение направления реакции в зависимости от условий процесса. Такая методология получила название «умных» реакционных сред. Хорошей иллюстрацией данной методологии служат синтезированные нами впервые 2-арил-4-(2-аминофенил)-4-оксобутиронитрилы **2.5.2**. Показано, что действие на такие субстраты полифосфорной

Схема 141



^d В данном разделе соединения пронумерованы в соответствии с порядком их представления на схемах, для новых структур — от субстратов к продуктам.

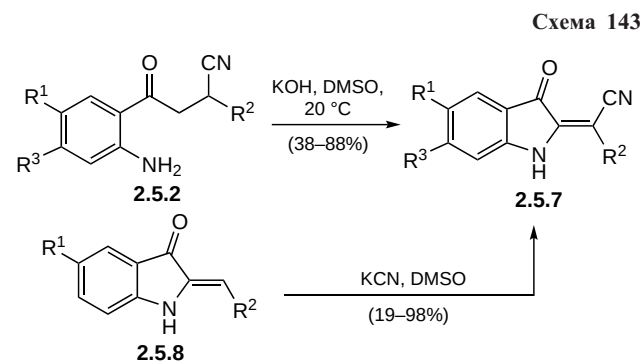
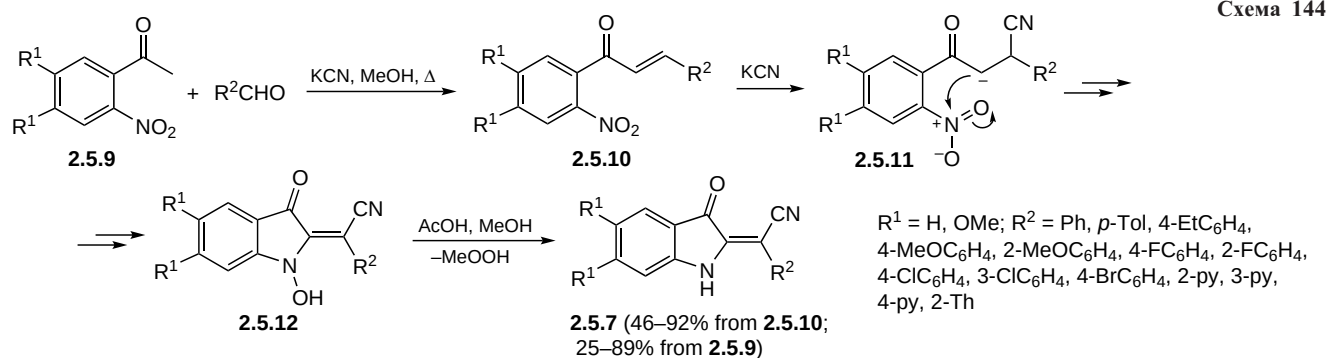
кислоты, содержащей 87% P_2O_5 , неожиданно приводит к 2-(индол-2-ил)ацетидам **2.5.6**, что является необычным случаем амполунга (т.е. инверсии полярности) карбонильной группы и объясняется промежуточным образованием 2-аминофуранов **2.5.5** (схема 142).³⁹⁰ Механистически эта реакция напоминает превращение, описанное в 2012 г. А.В.Бутиным с соавт.³⁹¹



$R^1, R^2 = \text{H, OMe}$; $R^1-R^2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$;
 $R^3 = \text{Ph, } o\text{-Tol, } p\text{-Tol, 4-EtC}_6\text{H}_4, 4\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-py}$;
 py is pyridyl

Вопреки нашим ожиданиям, в щелочной среде замыкания аминфуранового цикла не происходило, однако наблюдалось медленное образование 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов **2.5.7** вследствие окисления кислородом воздуха. После оптимизации условий реакции наиболее подходящим окислителем оказался ДМСО (схема 143).³⁹² Методика синтеза продуктов **2.5.7**, включающая присоединение цианид-аниона к 2-арилидениндолин-3-онам **2.5.8** с последующим окислением ДМСО, была описана ранее в работе³⁹³.

Альтернативный путь к продуктам **2.5.7** заключался во взаимодействии *орто*-нитрозамещенных халконов **2.5.10** с KCN в кипящем метаноле.³⁹⁴ Реакция состояла из двух необычных стадий — нуклеофильной атаки енолят-аниона **2.5.11** по нитрогруппе и восстановления растворителем интермедиата **2.5.12** после добавления кислоты. Впоследствии также было показано, что этот процесс можно начинать непосредственно с 2'-нитроацетофенонов **2.5.9**, альдегидов и цианида калия. При этом выход продукта остается на прежнем уровне, из чего можно сделать вывод, что халконы **2.5.10** образуются *in situ* количественно.³⁹⁵ Комбинация данных стадий была применена ранее другим коллективом авторов³⁹⁶ (схема 144).



$R^1 = \text{H, OMe, Br}$; $R^2 = \text{Ph, } p\text{-Tol, 4-EtC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-py}$; $R^3 = \text{H, OMe}$

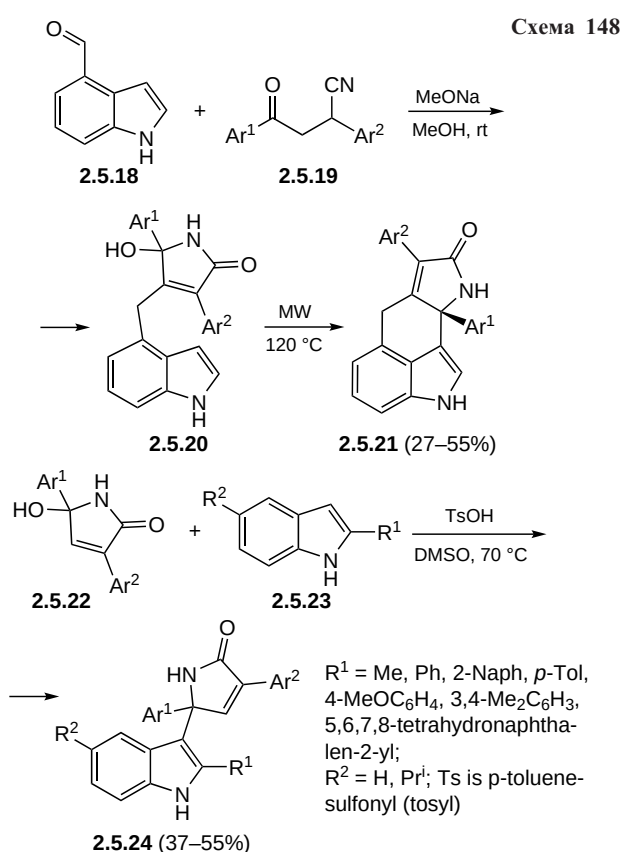
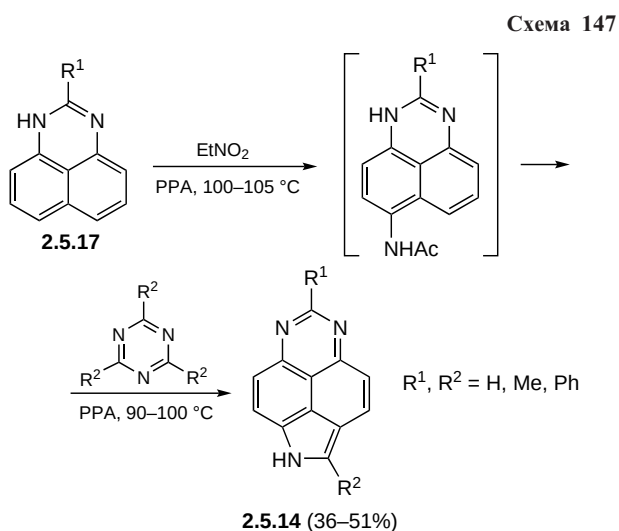
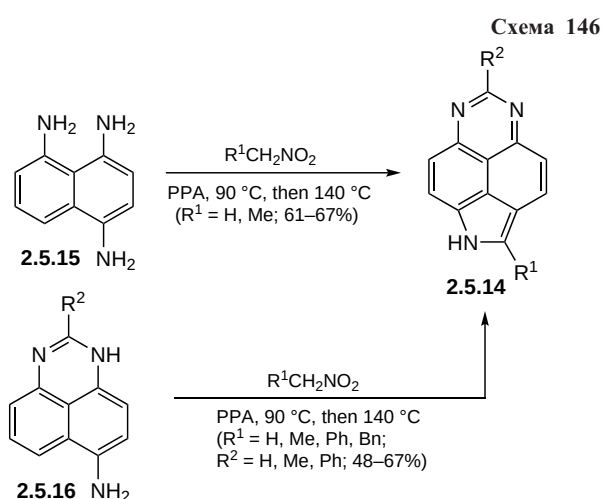
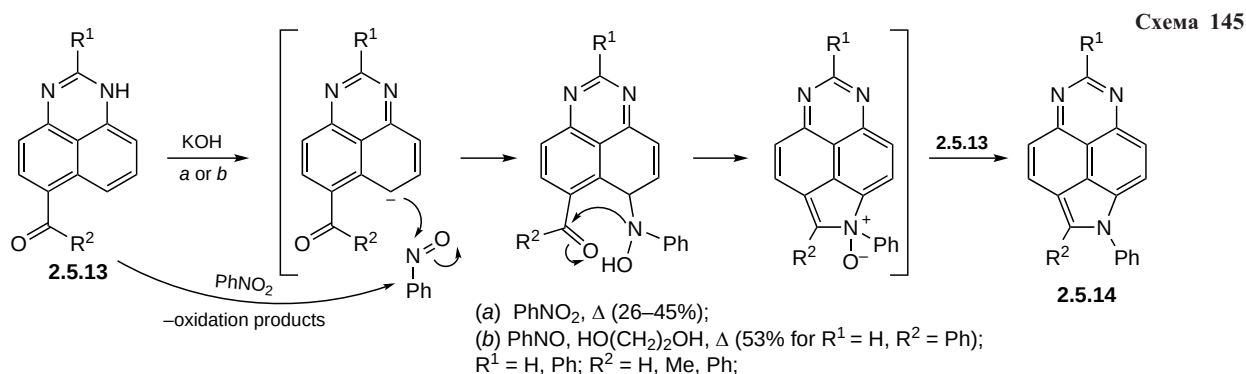
Конденсированные производные индола могут быть получены с помощью схожей реакции 6(7)ацил-1*H*-перимидинов **2.5.13** с нитробензолом. Выход 1*H*-1,5,7-триазаиндоленов **2.5.14** оказался невысоким, поскольку субстрат **2.5.13** также выступал и в качестве восстановителя, что подтверждалось контрольным экспериментом с нитробензолом (схема 145).³⁹⁷

Другой метод, обеспечивающий получение гетероциклов **2.5.14**, включает взаимодействие активированных полифосфорной кислотой нитроалканов с 1,4,5-триаминонафталинами **2.5.15** или 6(7)-амино-1*H*-перимидинами **2.5.16** (схема 146).³⁹⁸

Комбинация ацетаминирования перимидинов **2.5.17** и последующего взаимодействия с 1,3,5-триазидами дает аналогичные продукты **2.5.14**. Нитроэтан в данном случае является только источником аминогруппы (схема 147).³⁹⁹

Функционализация индола является другой эффективной стратегией получения на его основе биологически активных соединений и других практически важных продуктов. Учитывая, что в настоящее время используется довольно большое число готовых «строительных блоков», включающих индольный цикл, подобный подход зачастую является более востребованным для данного класса соединений.

В продолжение разработки подходов к полиядерным производным, содержащим индольное ядро, нами был предложен оригинальный метод синтеза неизвестных ранее гетероциклических соединений **2.5.21**.⁴⁰⁰ Он был основан на конденсации индол-4-карбальдегидов **2.5.18** с 4-оксобутиронитрилами **2.5.19** и последующей циклизацией интермедиата **2.5.20** в условиях микроволновой активации. Реакция была проведена также и в межмолекулярном варианте: взаимодействие лактамов **2.5.22** и индолов **2.5.23** при-

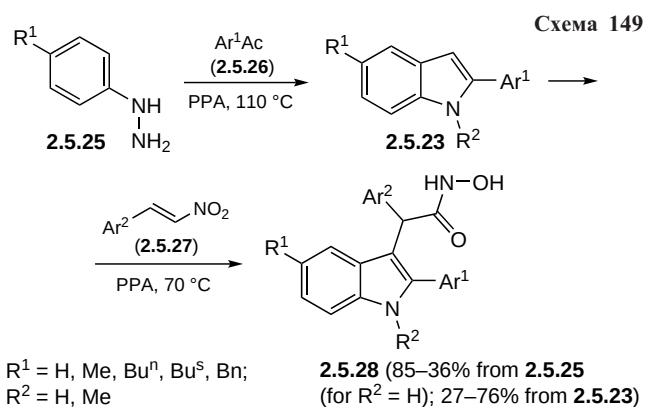


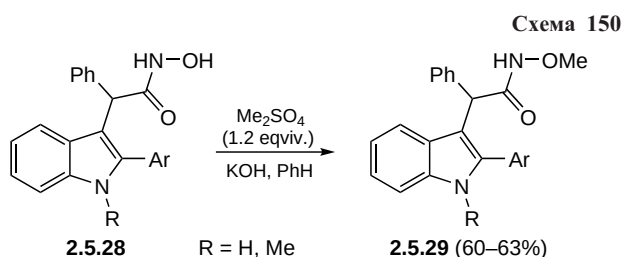
образуются в реакции Фишера с участием фенилгидразина **2.5.25** и ацетофенонов **2.5.26** (схема 149).⁴⁰³

Метилирование 2-(индол-3-ил)ацетогидроксамовых кислот **2.5.28** можно проводить селективно по гидроксильной группе, однако данная модификация приводила к сниже-

водило к замещенным в положение 3 индолам **2.5.24** (схема 148).^{401,402}

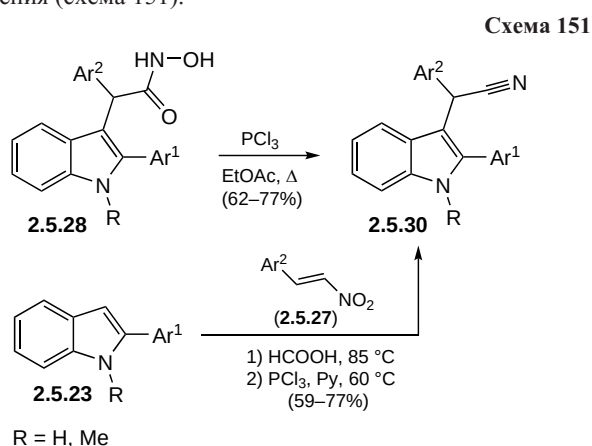
В 2015 г. были синтезированы 2-(индол-3-ил)ацетогидроксамовые кислоты **2.5.28**, наличие большого числа реакционных центров в которых позволяет считать их высокоэффективными скаффолдами. Эти соединения показали высокую активность *in vitro* на клеточных линиях злокачественных опухолей, проявляющих множественную лекарственную устойчивость.⁴⁰³ Впоследствии были проведены испытания на животных,⁴⁰⁴ а их результаты были защищены патентами.^{405–407} Предложенный нами подход включал тандемную реакцию индолов **2.5.23** с β -нитростиролами **2.5.27** в полифосфорной кислоте. Такие индолы (с $\text{R}^2 = \text{H}$)



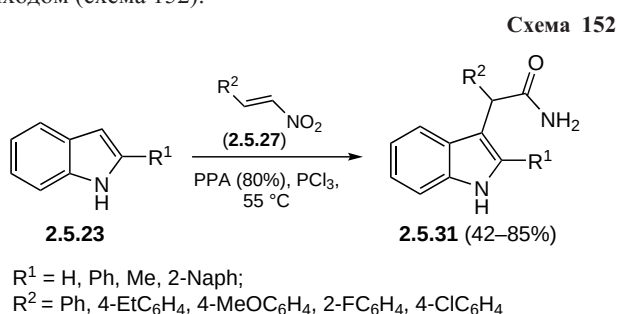


нию активности продукта **2.5.29** по сравнению с субстратом **2.5.28** (схема 150).⁴⁰⁸

Для дальнейшего изучения зависимости структура–биологическая активность были получены также 2-(индол-3-ил)ацетонитрилы **2.5.30** двумя различными путями: восстановлением гидроксаматной функции⁴⁰⁹ и tandemным превращением, включающим реакции Михаэля и восстановления (схема 151).⁴¹⁰

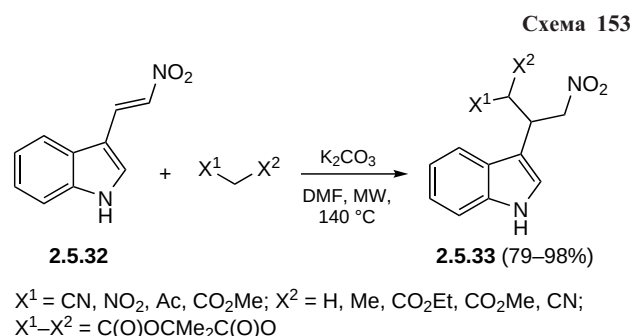


Замена муравьиной кислоты на полифосфорную позволяет в ходе подобного восстановительного сочетания 2-замещенных индолов с нитростиролами синтезировать 2-(индол-3-ил)ацетамиды **2.5.31** в мягких условиях с хорошим выходом (схема 152).⁴¹¹

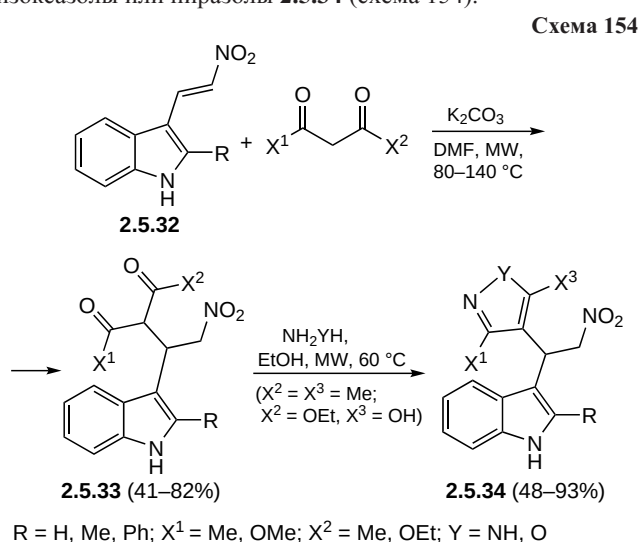


Удобными предшественниками перечисленных выше соединений являются 1-(индол-3-ил)-2-нитроэтаны **2.5.33**, которые могут быть легко получены реакцией Михаэля с участием 3-(2-нитровинил)индолов **2.5.32** и различных метиленактивных соединений. Применение микроволновой активации (схема 153)⁴¹² позволяет повысить выход продукта, сократить время реакции и количество растворителя по сравнению с классическими условиями.⁴¹³ Значительного улучшения выходов можно достичь проведением реакции с ультразвуковым облучением без растворителя в присутствии твердого карбоната кальция или ацетата натрия.⁴¹⁴

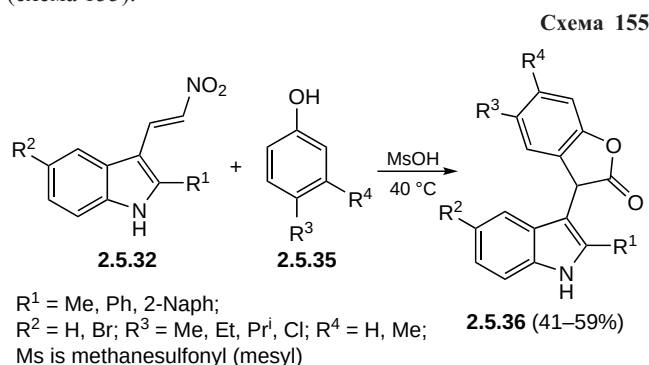
Распространение этого метода на индолы **2.5.32**, содержащие метильную или фенильную группу в положении 2, показало, что любые заместители значительно усложняют



процесс, приводя к ряду побочных реакций, снижающих выход целевого продукта. Образующиеся дикарбонильные соединения **2.5.33** были превращены в соответствующие изоксазолы или пиразолы **2.5.34** (схема 154).⁴¹⁵



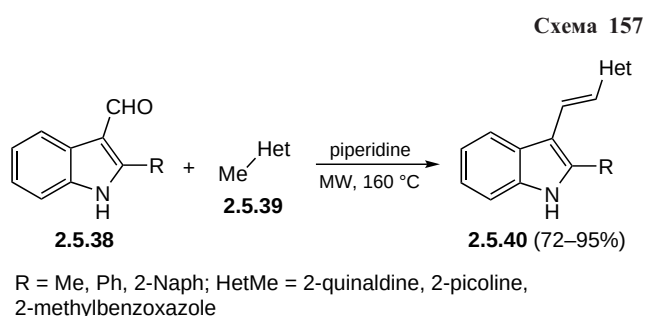
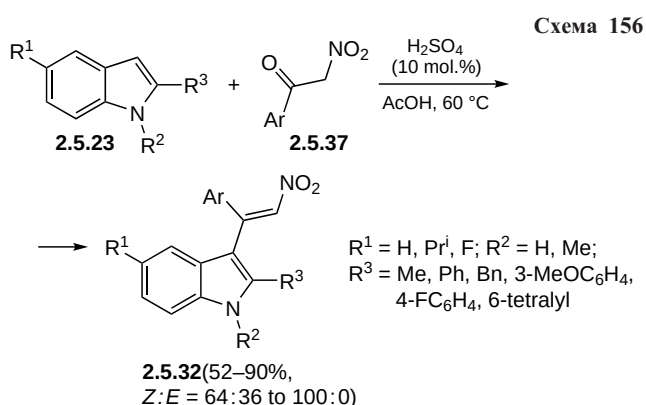
С 3-(2-нитровинил)индолами **2.5.32** реагируют и другие нуклеофилы, например фенолы **2.5.35**. Присутствие орто-гидроксигруппы позволяет осуществить каскадный процесс, приводящий к бензофуран-2-онам **2.5.36** (схема 155).⁴¹⁶



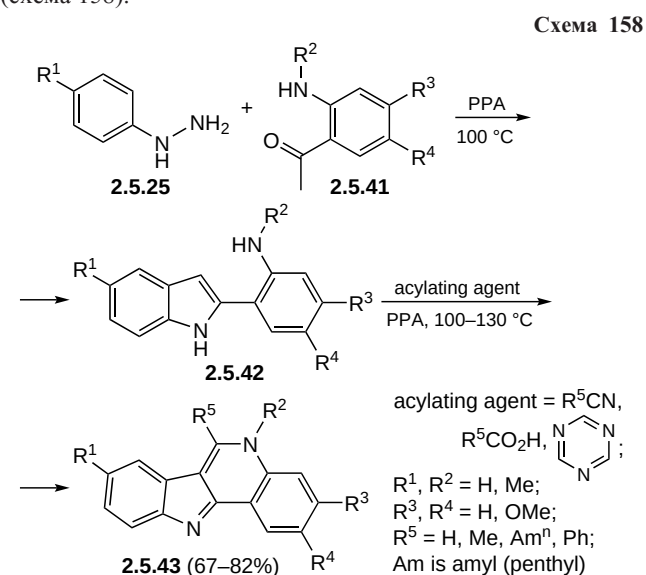
Ввиду большого спроса на синтез 3-(2-нитровинил)индолов **2.5.32** нами был разработан эффективный одностадийный метод, основанный на взаимодействии индолов **2.5.23** с доступными α-нитроацетофенонами **2.5.37** (схема 156).⁴¹⁷

Другой тип 3-винилиндолов **2.5.40** может быть получен конденсацией индол-3-карбальдегидов **2.5.38** с метилзамещенными азинами и азолами **2.5.39** при микроволновом облучении в отсутствие растворителя (схема 157).⁴¹⁸

Изокриптолепины являются одним из важных классов гетероциклических соединений, проявляющих широкий

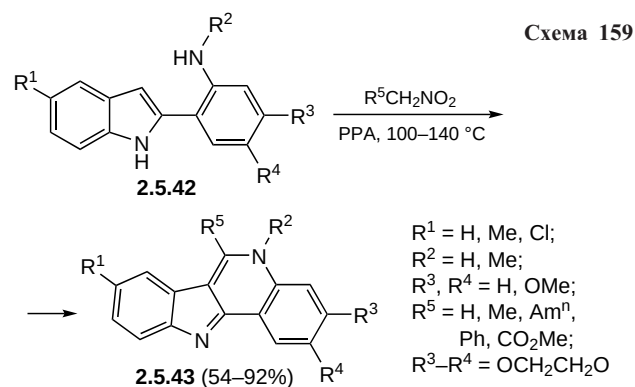


спектр биологической активности.^{419–421} Предложен удобный синтетический подход к индоло[3,2-*c*]хинолинам **2.5.43**, основанный на реакции Фишера с участием *o*-аминоацетофенонов **2.5.41** и арилгидразинов **2.5.25** и последующем воздействии ацилирующими агентами. Противораковая активность новых продуктов оказалась довольно высокой (концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) находилась в субмикромольном диапазоне) (схема 158).⁴²²

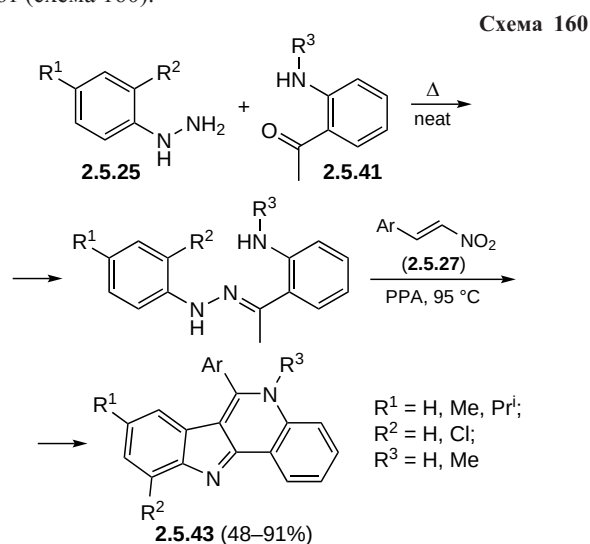


Применение алифатических нитросоединений в качестве синтетических предшественников карбоновых кислот позволило получить большую библиотеку аналогов изокриптолепина **2.5.43**, проявляющих активность в наномольной концентрации, что в 10 000 раз превышает таковую для исходного алкалоида (схема 159).⁴²³

Ожидалось, что взаимодействие 2-(2-аминофенил)индола **2.5.42** с β -нитростиролами **2.5.27** в присутствии поли-



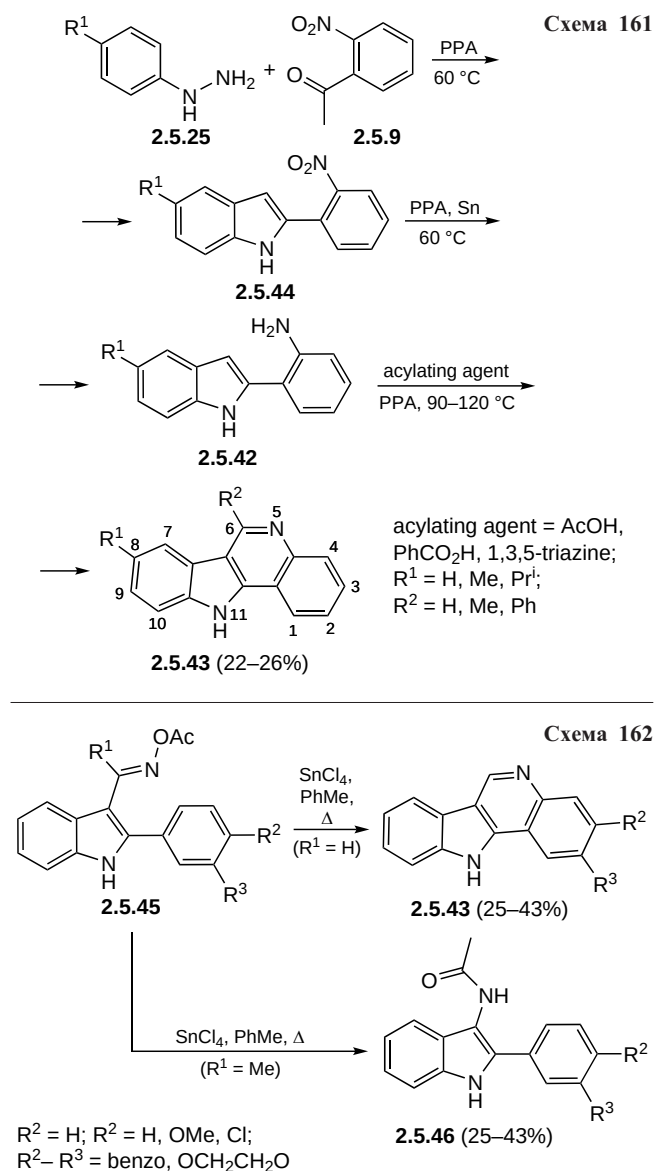
фосфорной кислоты будет приводить к производным Пауллона **2.5.4**. Однако в этом случае происходила перегруппировка с отщеплением HCN и образованием индоло[3,2-*c*]хинолинов **2.5.43**, а нитроалкены **2.5.27** выступали в качестве синтетических аналогов карбоновых кислот (схема 160).⁴²⁴



Химическими предшественниками *o*-аминоацетофенонов **2.5.41** являются *o*-нитроацетофеноны **2.5.9**. Использование последних позволяет получить нитропроизводные **2.5.44**, которые предложено восстанавливать металлическим оловом непосредственно в полифосфорной кислоте, что было показано нами впервые. Однако таким образом невозможно достичь замещения по положению 5, и требуется дополнительная стадия алкилирования для образования продуктов **2.5.43** (схема 161).⁴²⁵

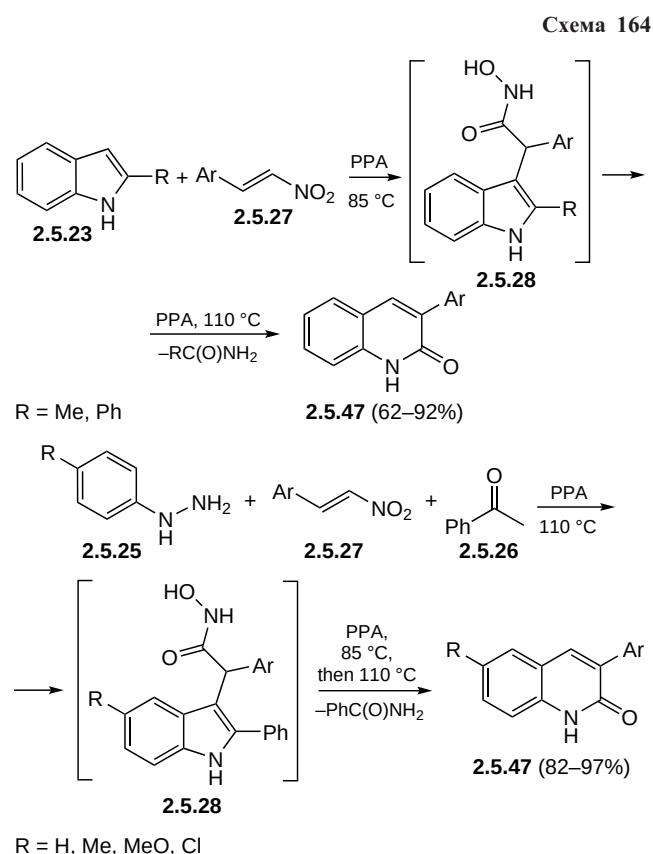
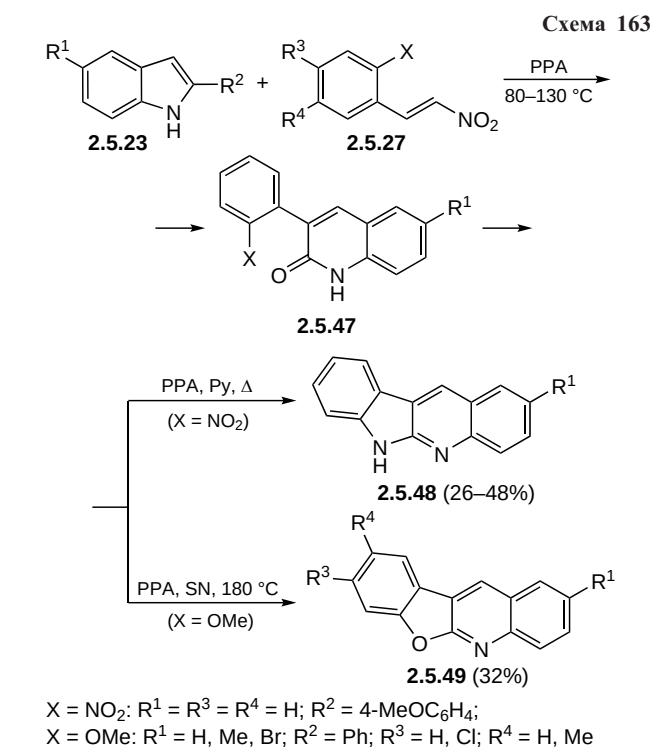
Привлекательным вариантом сборки индоло[3,2-*c*]хинолинового цикла **2.5.44** является создание связи N(6)–C(4a), для чего могут быть использованы оксими 2-арилиндо-3-карбальдегидов. Несмотря на то что синтез хинолина подобным способом был описан ранее,⁴²⁶ Alonso и соавт.⁴²⁷ экспериментально и с помощью расчетов доказали, что такой процесс невозможен и должен приводить к образованию 2-арил-3-цианоиндолов. Тем не менее нами было показано, что *O*-ацетилоксимы **2.5.45** в присутствии SnCl_4 дают желаемые продукты **2.5.43**, в то время как производные 3-ацетилиндолов (**2.5.44**, $\text{R}^1 = \text{Me}$) вступают в перегруппировку Бекмана с образованием ацетамидов **2.5.46** (схема 162).⁴²⁸

Изомерные неокриптолепины **2.5.48** также проявляют высокую биологическую активность^{429,430} и встречаются в тех же природных объектах, что и изокриптолепины.⁴³¹

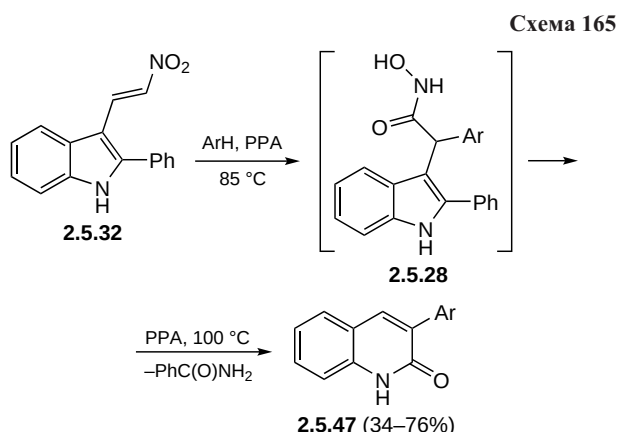


Нами разработан подход⁴³² к данным молекулам, который основан на восстановительной циклизации 3-(2-нитрофенил)-2-хинолонов **2.5.47**, генерируемых *in situ* из β-нитростиролов **2.5.27** и 2-замещенных индолов **2.5.23** в присутствии полифосфорной кислоты. Данный метод позволяет получать и кислородные аналоги данного алкалоида — соединения **2.5.49**, мало описанные в литературе, но известные своим противотуберкулезным действием (схема 163).⁴³³

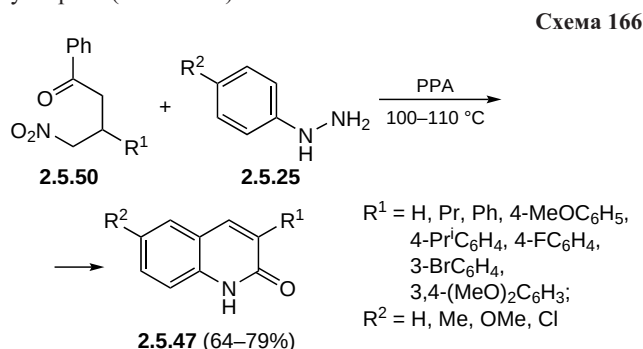
Представленная выше реакция расширения цикла, приводящая к малодоступным 3-замещенным 2-хинолонам **2.5.47**, была осуществлена нами ранее.⁴³⁴ Оригинальная и не имеющая аналогов перегруппировка промежуточных 2-(3-индолил)ацетогидроксамовых кислот **2.5.28** с образованием гетероциклов другого класса — хинолонов — подтверждает статус индола как «короля гетероциклов». К недостаткам этого превращения можно отнести лишь неидеальную атом-экономичность. Заместитель в положении 2 индола в процессе реакции отщепляется в виде соответствующего амида, что возможно только при наличии как минимум метильной группы. Следовательно, реакция не протекает в случае незамещенных по атому C(2) индолаов (схема 164).



В работе⁴³⁵ в рамках расширения применимости указанного превращения на более широкий круг субстратов описан альтернативный подход, основанный на взаимодействии 3-(2-нитровинил)индолов **2.5.32** с аренами, в результате которого образуются сначала гидроксамовые кислоты **2.5.28**, а затем хинолоны **2.5.47** (схема 165).



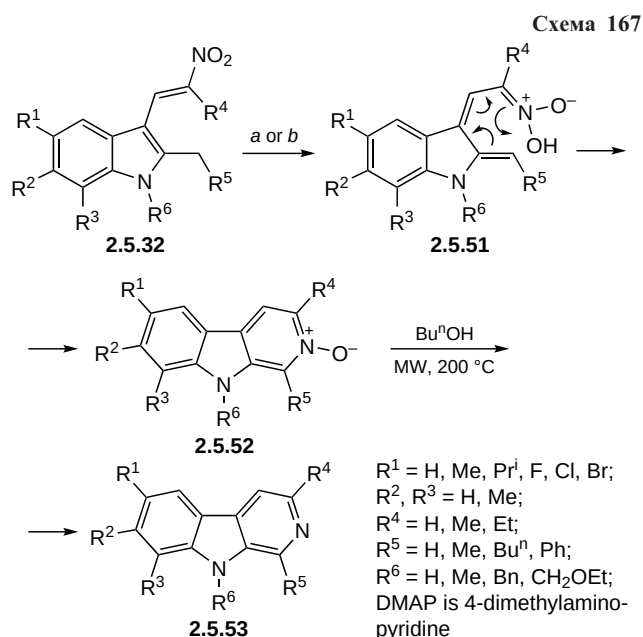
Реагирующие группы могут быть также объединены в одном исходном соединении, например в арил(3-нитропропил)кетоне **2.5.50**, который получают путем присоединения по Михаэлю ацетофенонов **2.5.26** к β-нитростиролам **2.5.27**. Дальнейшая каскадная реакция соединения **2.5.50** с арилгидразинами **2.5.25** приводит к 2-хинолонам. Преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет варьировать различные арилгидразины при неизменном втором субстрате (схема 166).⁴³⁶



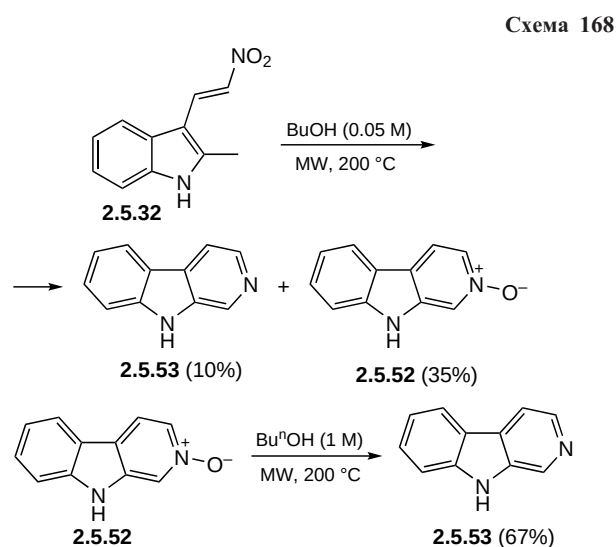
β-Карболины — класс физиологически активных соединений с индольным циклом, широко представленный в природе.^{437,438} В продолжение работ по синтезу производных неокриптолепина⁴³² мы попробовали осуществить термическую реакцию трикрезилфосфата с 2-метил-3-(2-нитровинил)индолом, которая неожиданно привела к образованию β-карболина **2.5.53** с небольшим выходом. Далее мы исследовали этот процесс в различных растворителях, среди которых наиболее удачным оказался *n*-бутанол. Такое превращение представляет собой необычный случай изомеризации нитросоединения в *аци*-форму, сопровождающейся электроциклической реакцией. В ней участвует интермедиат **2.5.51**, причем атом азота нитрогруппы выступает одним из компонентов сопряженной системы, что было неизвестно ранее. Применение Вос-защиты позволяет повысить выход продукта **2.5.53** в 1.5 раза. Причина этого до сих пор неясна, но, очевидно, что защитная группа блокирует нежелательную альтернативную изомеризацию с участием не 2-алкильного заместителя, а свободной индольной NH-группы (схема 167).⁴³⁹

Промежуточным продуктом является *N*-оксид β-карболина **2.5.52**, который восстанавливается *n*-бутанолом в процессе реакции, что подтверждают контрольные эксперименты (схема 168).⁴³⁹

В работе⁴⁴⁰ для данного превращения использованы новые объекты и предложено несколько one pot-методов генерирования 2-алкил-3-(2-нитровинил)индолов. Эти методы

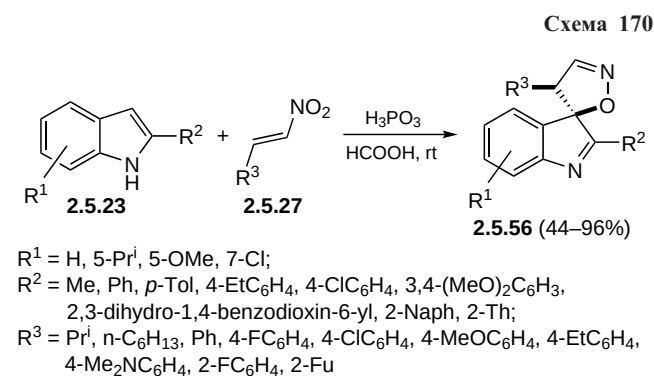
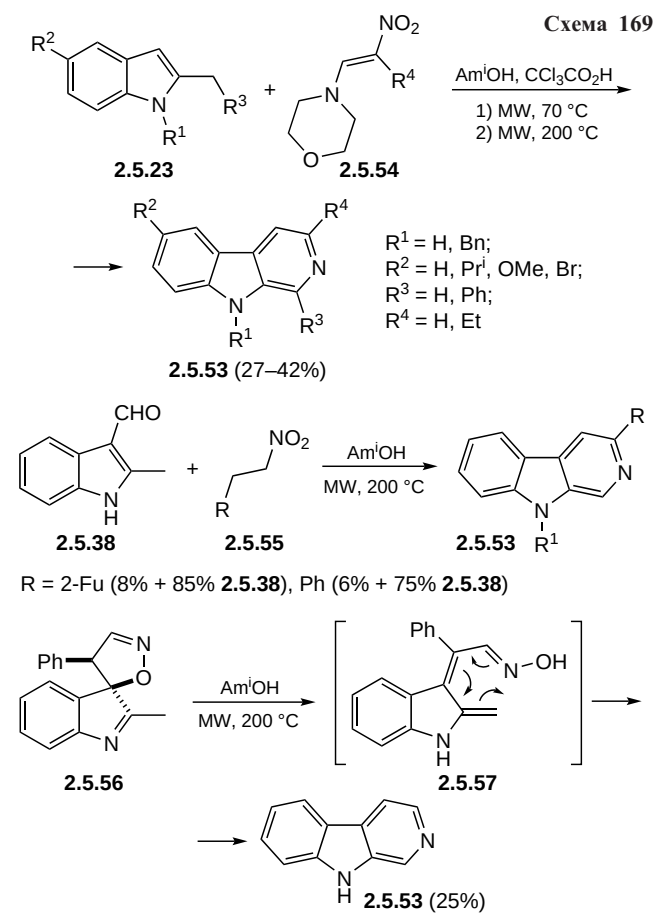


- (a) BuⁿOH (0.5 M), MW, 200 °C (30–49%);
 (b) 1) Boc₂O, DMAP, rt, 30 min;
 2) BuⁿOH (0.5 M), MW, 200 °C (53–69%)



основаны на взаимодействии индолов с *N*-(2-нитровинил)-морфолинами **2.5.54** и реакции Анри с участием индол-3-карбальдегидов **2.5.38** и нитроалканов **2.5.55**. Альтернативно промежуточные гетеротриены **2.5.57** могут быть сгенерированы из спиро[индол-3,5'-изооксазолов] **2.5.56** (схема 169).

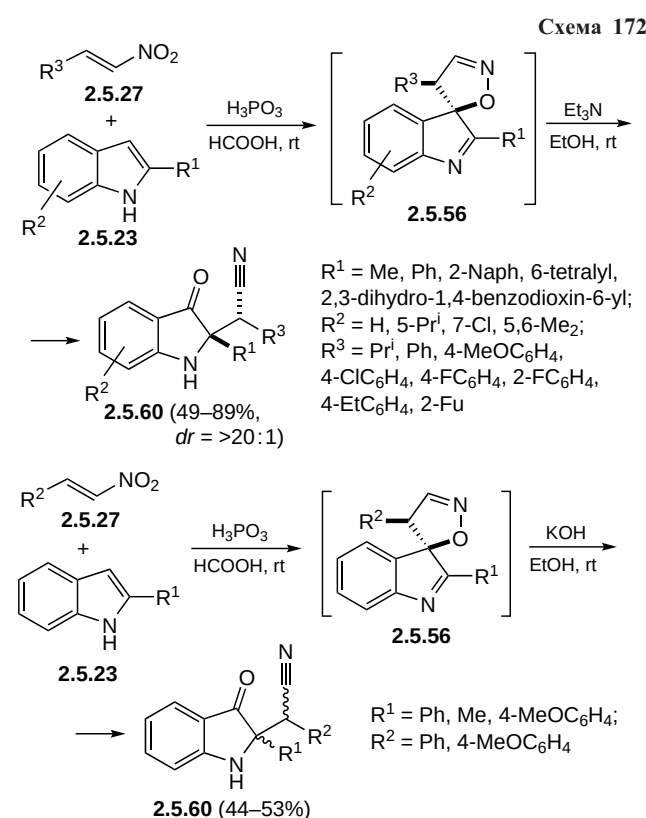
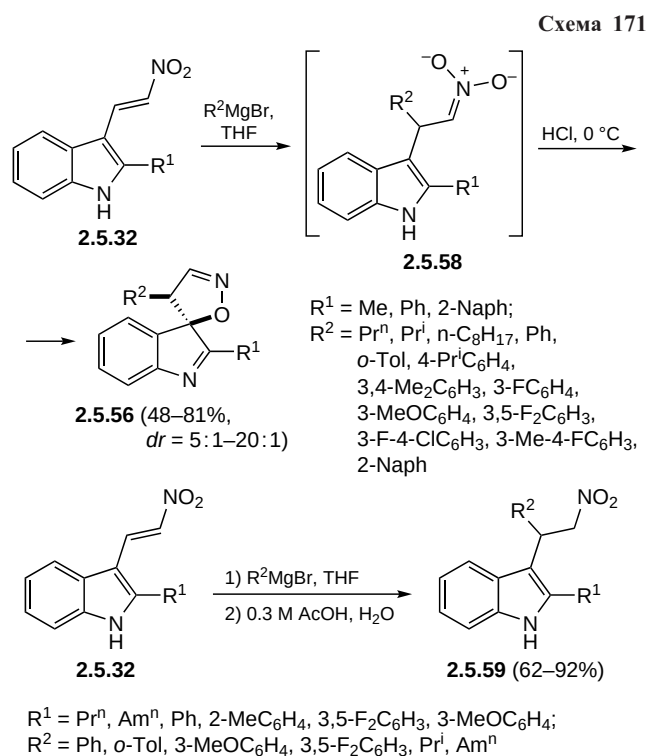
Ранее спиро[индол-3,5'-изооксазолы] **2.5.56** синтезировали путем формального [4+1]-циклоприсоединения β-нитростирола **2.5.27** к индолам **2.5.23** в присутствии H₃PO₃.⁴⁴¹ Такая реакция характеризуется превосходной диастереоселективностью (*dr* = > 20:1) и высоким выходом продуктов (схема 170). Полученные спироциклы проявили высокую противоопухолевую активность, а также способность к дифференциации клеток нейробластомы. Спироциклизации на основе изатиннов⁴⁴² и 3-арилиденоксиндолов были известны ранее,⁴⁴³ однако подобные структуры описаны нами впервые.



Альтернативный подход к этим системам включает присоединение реактивов Гриньяра к 3-(2-нитровинил)индолам **2.5.32** с последующим введением полученного нитроната **2.5.58** в реакцию Нефа.⁴⁴⁴ Это очень важный момент, поскольку 2-(индол-3-ил)нитроэтаны **2.5.59** в данную реакцию не вступают (схема 171).

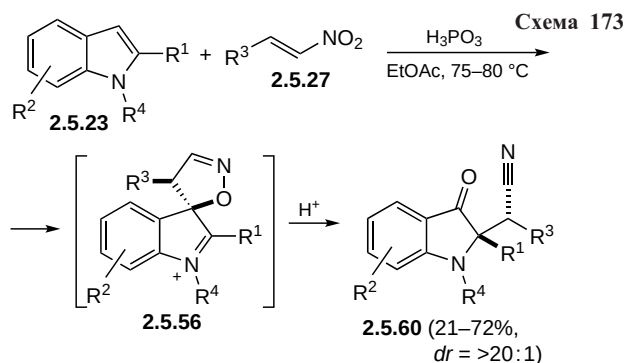
Катализируемая основанием перегруппировка спиро[индол-3,5'-изооксазолов] **2.5.56** в приводит к 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилам **2.5.60** с сохранением конфигурации стереоцентров. При использовании КОН происходит инверсия хирального центра при нитрильной группе, что дает смесь всех 4 возможных изомеров в равных пропорциях (схема 172).⁴⁴⁵

Кислотный катализ позволяет осуществлять данную реакцию как каскадный процесс, начиная с образования индолов **2.5.23**, а также вводить заместитель к атому азота (схема 173).⁴⁴⁵ Родственные α -кетольные перегруппировки индолов широко применяют различные коллек-

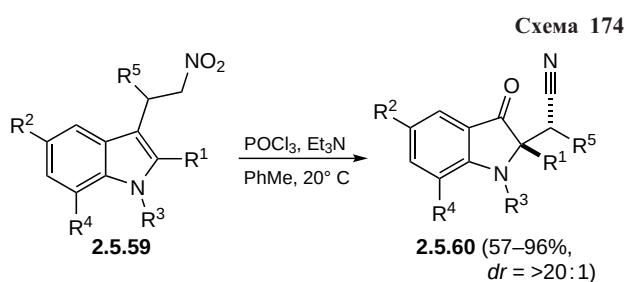


тивы авторов^{446,447} в полных синтезах природных соединений.

Как упоминалось выше, 2-(индол-3-ил)нитроэтаны **2.5.59** абсолютно инертны в стандартных условиях реакции с H_3PO_3 , однако применение специальной системы для генерирования нитрилоксидов из нитросоединений ($\text{POCl}_3\text{--Et}_3\text{N}$) позволило осуществить данное превращение. Реакция протекает в присутствии триэтиламина, поэтому



$R^1 = \text{Me, Ph, 6-tetralyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 4-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-Tol}$; $R^2 = \text{H, 5-Pr}^i, 7\text{-Cl, 5,6-Me}_2$;
 $R^3 = \text{Pr}^i, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-EtC}_6\text{H}_4$; $R^4 = \text{H, Me, Bu}^n, n\text{-C}_8\text{H}_{17}$

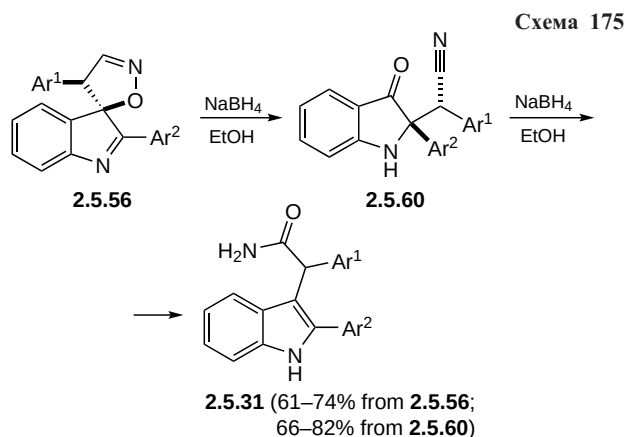


$R^1 = \text{Me, Ph, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-Me-4-MeOC}_6\text{H}_3$;
 $R^2 = \text{H, Pr}^i$; $R^3 = \text{H, Me}$; $R^4 = \text{H, Cl}$;
 $R^5 = \text{Ph, 2-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

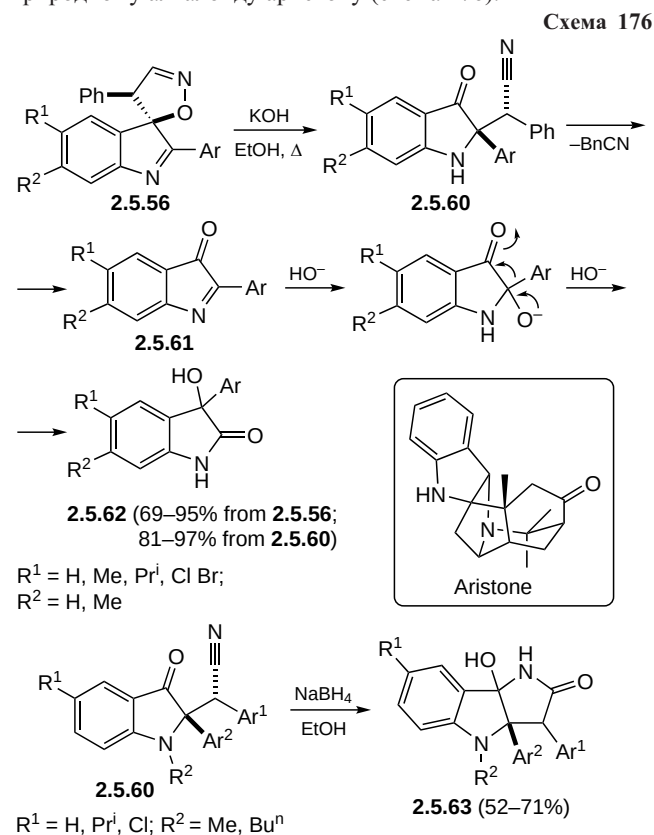
промежуточно образующееся спиросоединение **2.5.56** перегруппировывается в оксоиндол **2.5.60** (схема 174).⁴⁴⁸

Эффективное применение спиросоединений **2.5.56** было продемонстрировано на примере синтеза 2-(индол-3-ил)ацетамидов. В процессе фрагмент бензилцианида мигрирует обратно в положение 3, что, вероятно, происходит с сохранением конфигурации стереоцентров. Один из представителей соединений этого ряда проявляет активность в субмикромольных концентрациях на клеточной линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 (схема 175).⁴⁴⁹

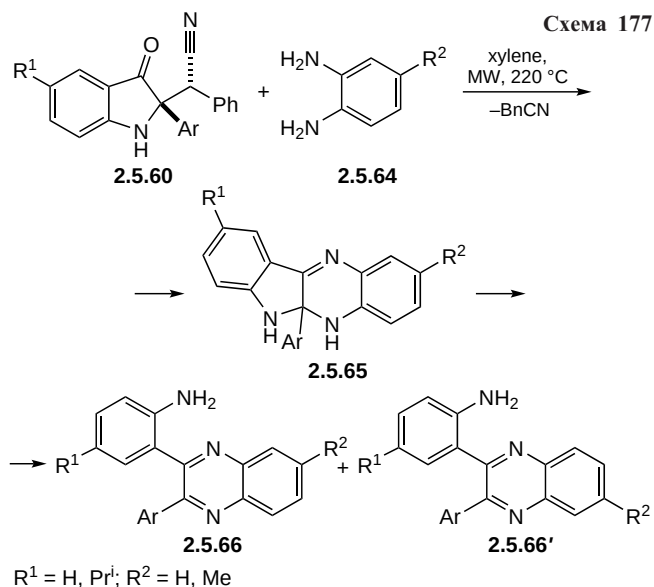
2-(3-Оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилы **2.5.60** обладают уникальным свойством отщеплять молекулу бензилцианида с образованием 3*H*-индол-3-онов **2.5.61**, на чем основаны следующие превращения. Прежде всего было показано, что воздействие KOH запускает перегруппировку с



миграцией арильного заместителя в положение 2, давая 3-гидроксииндолин-2-оны **2.5.62**. *N*-Алкилзамещенные аналоги соединений **2.5.60** реагируют иначе и образуют 5-гидроксипиррол-2-оны **2.5.63**, близкие по структуре к природному алкалоиду аристону (схема 176).⁴⁵⁰

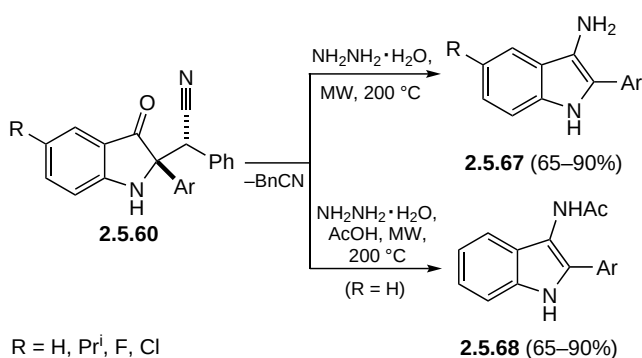


Родственная реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов с *o*-фенилендиаминами **2.5.64** в условиях микроволновой активации основана на термическом отщеплении бензилцианида.⁴⁵¹ Она приводит к 2-(2-аминофенил)-3-арилхиноксалинам **2.5.66** вследствие раскрытия цикла в промежуточном соединении **2.5.65** и ароматизации. В случае несимметрично замещенных фенилендиаминов эта реакция дает смеси трудноразделимых изомерных продуктов с общим выходом 70–96% (схема 177).



3-Аминоиндолы **2.5.67** являются довольно нестабильными соединениями, разлагающимися под действием света и кислорода воздуха. Тем не менее специалисты сосредоточены на разработке подходов к этим малодоступным соединениям^{452,453} в силу их большого практического потенциала.⁴⁵⁴ Необычное восстановление 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **2.5.60**, приводящее к продуктам **2.5.67**, осуществлено в микроволновом реакторе под действием алифатических аминов или гидразингидрата. Чтобы решить проблему нестабильности продукта, в процессе реакции в образующуюся молекулу можно ввести защитную ацетильную группу (схема 178).⁴⁵⁵

Схема 178



Рассмотренные в настоящем разделе аспекты синтеза и реакционной способности индола не оставляют сомнений в том, что данная гетероциклическая система имеет огромный потенциал для создания оригинальных превращений, в том числе каскадных реакций и перегруппировок, которые могут быть использованы в синтезе структур, обладающих особой ценностью для медицинской химии. Найденные в последнее время новые индолсодержащие скаффолды подтверждают статус этого гетероцикла как одной из привилегированных структур, предназначенных для создания эффективных лекарственных препаратов, и предоставляют возможности для дальнейших поисковых исследований в области новых производных индола.

2.6. Достижения в синтезе полиазотных гетероциклических систем

В данном разделе рассмотрены достижения научной группы под руководством профессоров Н.Н.Маховой и Л.Л.Ферштата за последние 7–10 лет, которые относятся к синтезу полиазотных гетероциклических систем на основе 1,2,5-оксадиазола, 1,2,4,5-тетразина и тетразола. В ряде случаев представлены механизмические особенности протека-

ния тех или иных реакций формирования гетероциклического ядра. Особое внимание уделено возможностям практического применения таких соединений в качестве фармакологически активных веществ (в первую очередь в качестве доноров NO) или перспективных энергоёмких материалов многоцелевого назначения.

В последние годы развитие химии производных 1,2,5-оксадиазола сконцентрировано на разработке методов синтеза различных гетарилзамещенных структур, включающих 1,2,5-оксадиазольный (фуразановый) или 1,2,5-оксадиазол-2-оксидный (фуроксановый) фрагмент в комбинации с другими азотсодержащими гетероциклами.^{456–462} Актуальность данного направления обусловлена в первую очередь сбалансированными свойствами таких полигетероциклических систем, что важно для поиска новых фармакологически активных ингредиентов⁴⁶³ или компонентов функциональных материалов.^{464–466} Существенный прогресс в этой области исследований обеспечивался реализацией методологии однореакторных трансформаций, что приводило к достижению максимальной эффективности процесса.

На основе тандемной гетероциклизации фуроксаниламидоксидов **2.6.1** с хлорангидридами различных алифатических, ароматических и гетероциклических карбоновых кислот разработан метод синтеза моно- (**2.6.2**) и бис-(1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов **2.6.3**.⁴⁶⁷ Альтернативным вариантом получения структур **2.6.2** стала катализируемая Sc(OTf)₃ конденсация 3-метилфуроксан-4-карбоксамидоксима **2.6.1a** с альдегидами и последующее окисление иодом промежуточных 1,2,4-оксадиазолинов. Интересно отметить, что введение в аналогичную реакцию 4-аминофуроксан-3-карбоксамидоксима **2.6.1c** приводит не только к формированию 1,2,4-оксадиазольного фрагмента, но и к перегруппировке фуроксанового цикла в фуразановый с образованием карбамоилфуразанов **2.6.4**. Это превращение является первым примером перегруппировки в ряду фуроксанов, катализируемой кислотой Льюиса.⁴⁶⁸ В то же время гетероциклизацией функционально замещенных фуроксаниламидоксидов **2.6.1d,e** с BrCN были получены амина-1,2,4-оксадиазолы, окислительное сочетание которых под действием KMnO₄ в соляной кислоте привело к энергоёмким тетрациклическим структурам **2.6.5** с мостиковыми азогруппами (схема 179).⁴⁶⁹

На основе взаимодействия доступного гидразида 3-метилфуроксан-4-карбоновой кислоты **2.6.6a** с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими карбоновыми кислотами или их хлорангидридами в присутствии POCl₃ был разработан способ получения (1,3,4-оксадиазолил)фуроксанов **2.6.7**. Нуклеофильное замещение атома хлора в соответствующем хлорметил-1,3,4-оксадиазоле привело к со-

Схема 179

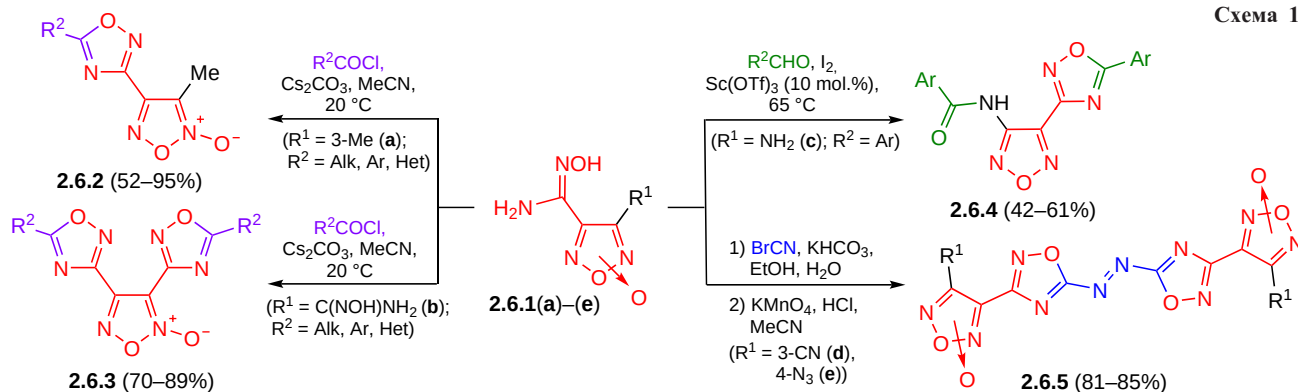
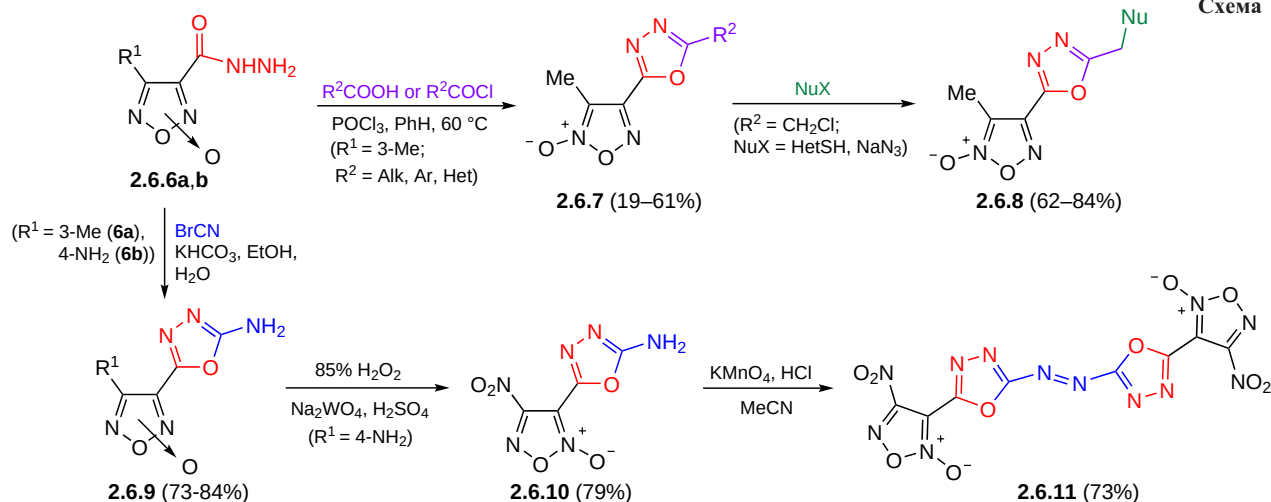


Схема 180



зданию новых полигетероциклических ансамблей **2.6.8**, включающих фуоксановый и 1,3,4-оксадиазольный гетероциклы в различных комбинациях.⁴⁷⁰ Гетероциклизация гидразидов **2.6.6** с бромцианом позволила получить amino-1,3,4-оксадиазола **2.6.9**. Хемоселективное окисление аминогруппы при фуоксановом цикле под действием 85%-ного H_2O_2 давало нитрофуоксан **2.6.10**, в котором оставшаяся аминогруппа далее была окислена с образованием тетрациклического азосоединения **2.6.11** (схема 180).⁴⁶⁹

Новые подходы к синтезу (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуоксанов включали процессы [3+2]-циклоприсоединения различных дипольрофилов к азидофуоксанам. В частности, формирование 1,2,3-триазольного цикла при взаимодействии 4-азидофуоксанов **2.6.12** с ацетиленами осуществляется только при нагревании в ионных жидкостях, причем реакция с терминальными ацетиленами протекает с умеренной региоселективностью и преимущественным образованием 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Однако выходы целевых продуктов **2.6.13** невысоки, по-видимому, из-за конкурентных процессов распада исходных азидофуоксанов.⁴⁷¹ Любопытно отметить, что аналогичный процесс 1,3-дипольного циклоприсоединения 4-амино-3-азидофуразана протекает в более мягких условиях и позволяет получить энергоемкие материалы на основе (1,2,3-триазолил)фуразанов.⁴⁷²

Альтернативным вариантом синтеза гетероциклических систем подобного рода стало применение енолят-анионов 1,3-дикарбонильных соединений в качестве дипольрофилов (схема 181). В данном случае [3+2]-циклоприсоединение

протекает в мягких условиях основного катализа, а региоселективность образования (1,2,3-триазолил)фуоксанов **2.6.14** полностью определяется конфигурацией промежуточного енолят-аниона.⁴⁷³ Соединения **2.6.14** можно также синтезировать катализируемой кислотой Льюиса циклоконденсацией Вольфа с участием 4-аминофуоксанов **2.6.15** и диазо- β -дикарбонильных соединений.⁴⁷⁴ Конструирование (4-нитро-1,2,3-триазолил)фуоксанов **2.6.16** в реакции [3+2]-циклоприсоединения 4-азидофуоксанов **2.6.12** к 1-диметиламино-2-нитроэтилену при катализе *n*-толуолсульфокислотой также характеризуется высокой региоселективностью. Следует отметить, что синтезированные (4-нитро-1,2,3-триазолил)фуоксаны **2.6.16** способны высвобождать оксид азота(II) в физиологических условиях в широком диапазоне концентраций.⁴⁷⁵

Путем присоединения гидразина к нитрильной группе цианофуоксанов **2.6.17a,b** получены соответствующие амидразоны **2.6.18a,b**, которые легко вступают в кислотно-катализируемую циклоконденсацию с триметилортоформатом с образованием (1,2,4-триазолил)фуоксанов **2.6.19a,b**.⁴⁷⁶ Нейтрализация соединений **2.6.19** нитратом серебра приводит к серебряным солям **2.6.20a,b**, которые в ходе метатезиса с гидрохлоридами высокоазотных оснований дают серию энергоемких солей **2.6.21** и **2.6.22**. Введение нитрильного производного **2.6.19a** в реакцию с TMSN_3 (TMS — триметилсилил) позволяет получить аммониевую соль **2.6.23**, содержащую три последовательно связанных азольных гетероциклических ядра (схема 182).⁴⁷⁷ Фуоксаниламидразоны также могут служить субстратами в синтезе (1,2,4-триазинил)фуоксанов, которые вступают в

Схема 181

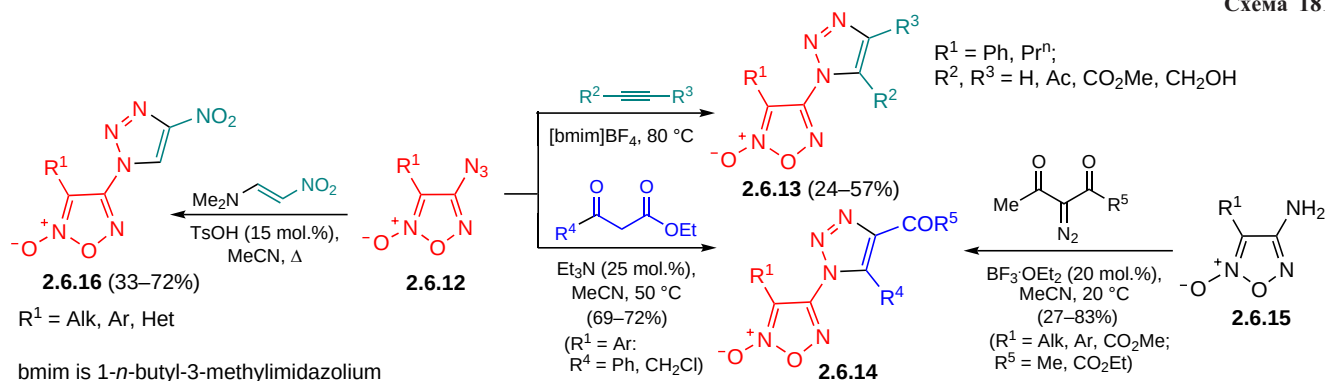
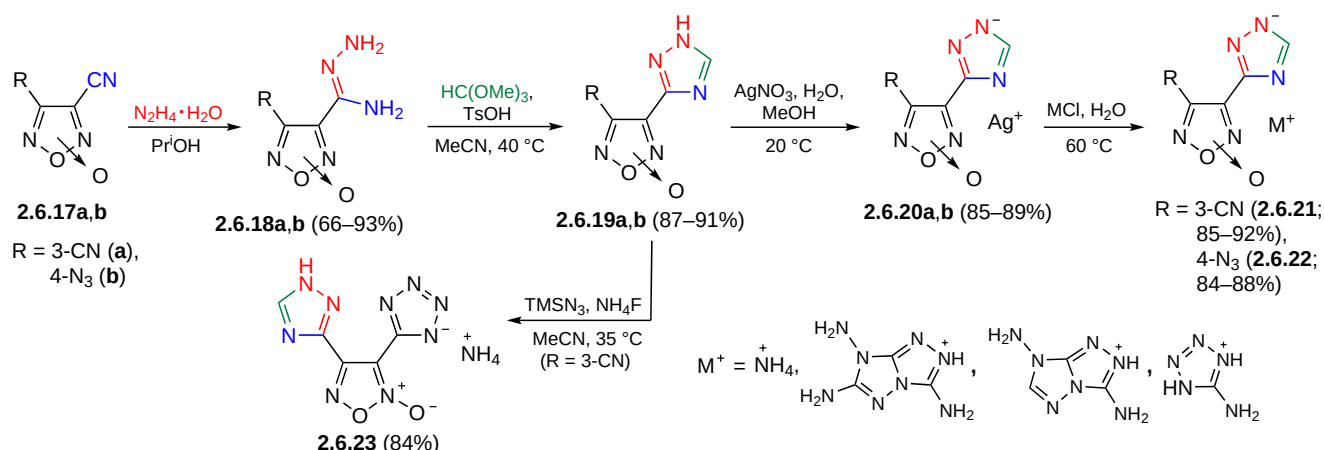


Схема 182



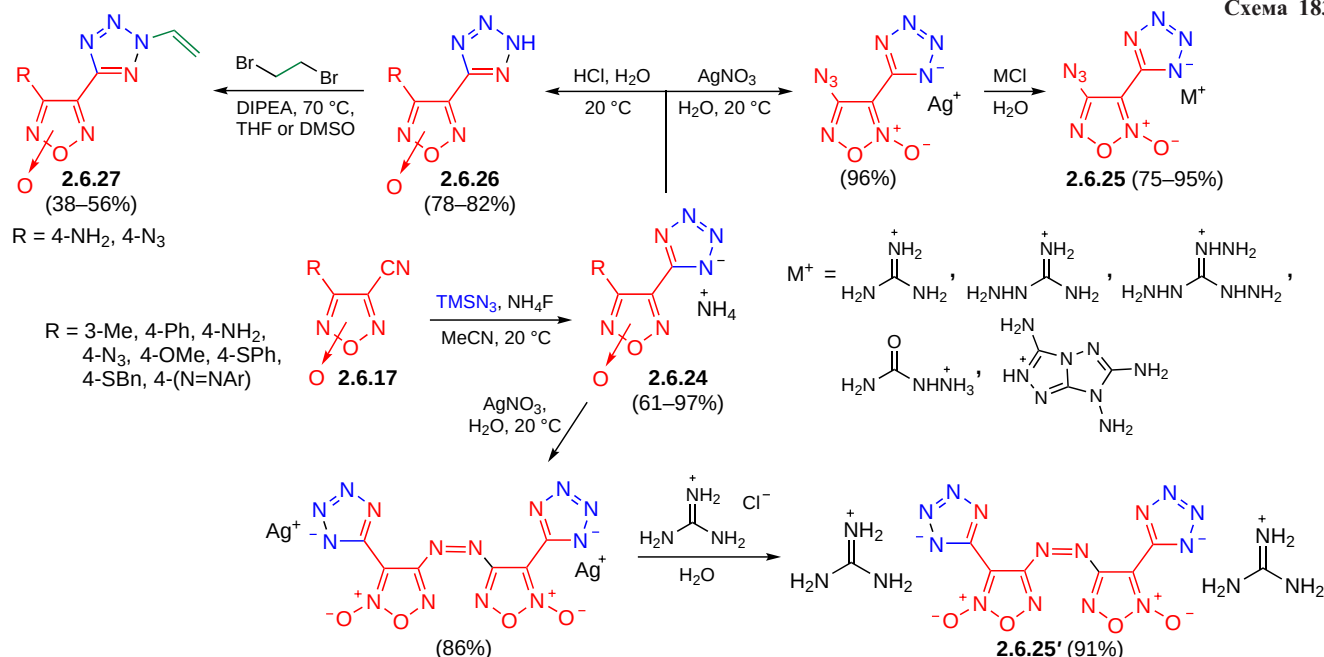
тандемную реакцию гетеро-Дильса–Альдера/ретро-Дильса–Альдера с 1-(пирролидин-1-ил)циклогексеном и норборнадиеном, что приводит к полигетероциклическим структурам на основе (пиридил)фуроксанов.⁴⁷⁸

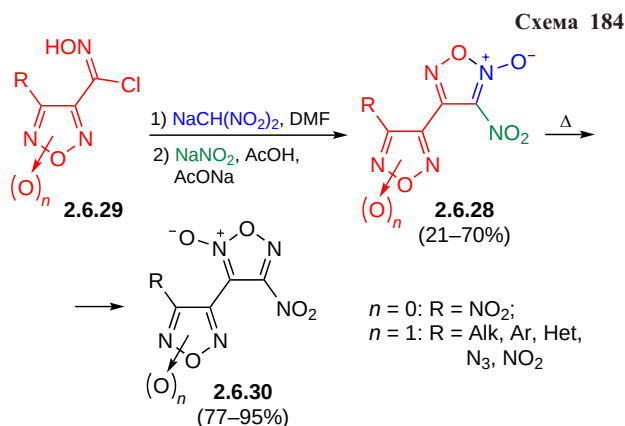
[3+2]-Циклоприсоединение цианфуроксанов **2.6.17** к TMSN₃ в присутствии NH₄F служит удобным методом синтеза довольно большой серии аммониевых солей тетразолилфуроксанов **2.6.24**. Данный подход основан на генерации NH₄N₃ *in situ* и отличается высокой толерантностью к присутствию различных функциональных групп (схема 183).⁴⁷⁹ С помощью последовательного метатезиса катионов в соединениях **2.6.24**, содержащих эксплозофорные азидную и азогруппы, была получена серия высокоазотных энергоемких солей **2.6.25**, **2.6.25'**. Следует отметить, что чувствительность данных структур к механическому воздействию сильно зависит от природы катиона: аммониевые и триаминогуанидиниевые соли оказались наиболее чувствительными и поэтому рассматриваются как инициирующие взрывчатые вещества.⁴⁸⁰ Нейтрализация аммониевых солей до свободных тетразолилфуроксанов достигается за счет использования соляной кислоты. Введение тетразолилфуроксанов **2.6.26** в реакцию с 1,2-дибромэтаном в

присутствии DIPEA позволяет осуществить тандемную последовательность алкилирования–элиминирования с региоселективным образованием 2-винилтетразолов **2.6.27**, которые могут служить предшественниками в синтезе энергоемких полимеров (см. схему 183).⁴⁸¹

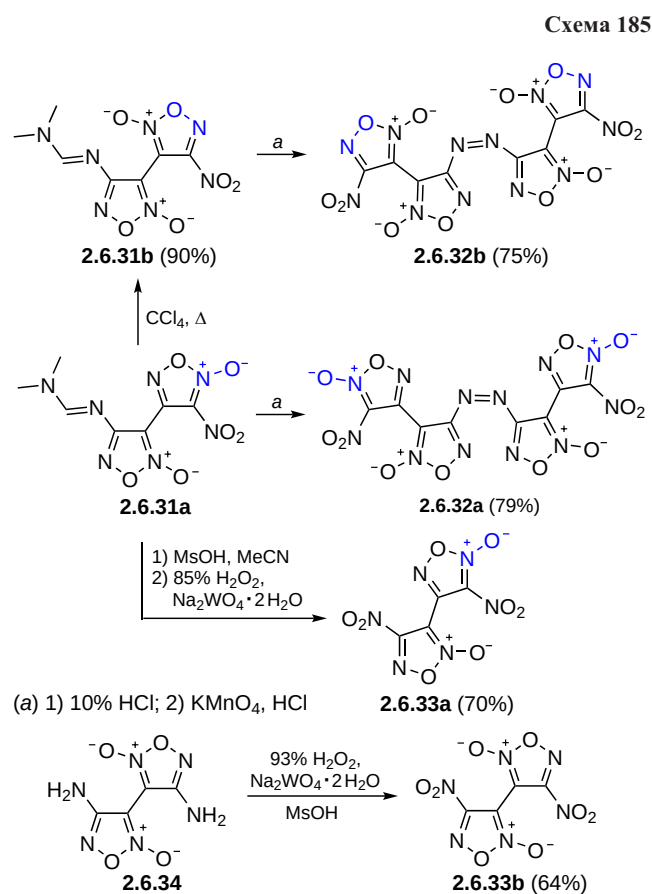
Региоселективный метод получения 3-нитробифуроксанов **2.6.28** основан на одnoreакторной последовательности трансформаций, включающей первоначальное взаимодействие хлоросимино-1,2,5-оксадиазолов **2.6.29** с натриевой солью динитрометана (DNM) с последующим нитрозированием *in situ* образующихся интермедиатов.⁴⁸² Данный подход позволил синтезировать ряд перспективных безводородных энергоемких материалов, сопоставимых или превосходящих по физико-химическим свойствам известные взрывчатые вещества гексоген (RDX) и октоген (HMX).^{483,484} Интересно отметить, что представленная синтетическая методология может быть успешно применена для синтеза 4-алкил- и 4-арил-3-нитрофуроксанов с использованием соответствующих альдоксимов и *N*-хлорсукцинимид в качестве хлорирующего агента.⁴⁸⁵ 3-Нитрофуроксаны **2.6.28** при нагревании изомеризуются в термодинамически более стабильные 4-нитрорегиоизомеры **2.6.30** (схема 184).

Схема 183



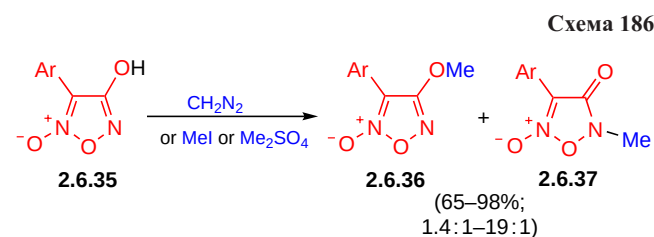


Тандемной трансформацией региоизомерных нитробифуроксанов, содержащих диметилформамидиновую защитную группу, получен ряд перспективных энергоемких материалов. Синтетическая последовательность включает снятие защитной группы в структурах **2.6.31a,b** с последующим одnoreакторным окислением образующихся аминов до азопроизводных **2.6.32a,b** или 3,4'-динитро-3',4-бифуроксана **2.6.33a**.⁴⁸⁶ В свою очередь, симметричный динитробифуроксан **2.6.33b** синтезирован окислением соответствующего диаминопроизводного **2.6.34** (схема 185).⁴⁸⁷

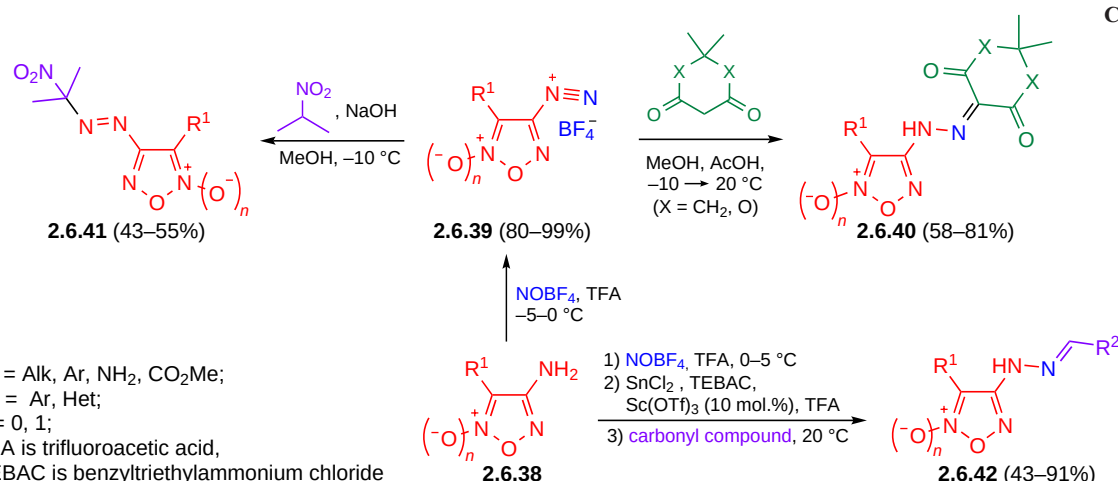


Характерной особенностью 4-нитрофуроксанов является их склонность вступать в реакции замещения под действием разнообразных нуклеофилов.^{488,489} С использованием данного подхода были синтезированы первые представители 4-гидроксифуроксанов **2.6.35**, содержащие подвижный атом водорода OH-группы при связи C=N гетероцикла, что

допускает возможность прототропной таутомерии лактим-лактаманного типа. Изучение поведения этих соединений как амбидентных нуклеофилов в реакции метилирования показало, что результат процесса сильно зависит от метилирующего агента. Метилирование под действием CH_2N_2 протекало с низкой региоселективностью и с образованием двух региоизомеров — метоксифуроксанов **2.6.36** и ранее неизвестных производных *N*-метил-1,2,5-оксадиазол-4-он-2-оксидов **2.6.37** в соотношении 1.4:1–3:1, что является прямым доказательством амбидентной нуклеофильности гидроксифуроксанов (схема 186). При этом соотношение изомеров **2.6.36**:**2.6.37** возрастало с увеличением электроноакцепторности заместителя в ароматическом кольце. Метилирование под действием MeI и Me_2SO_4 проходило более региоселективно по сравнению с диазометаном. В случае MeI соотношение изомеров **2.6.36**:**2.6.37** составило 3:1–5:1, а для Me_2SO_4 — от 10:1 до 19:1. Различие в региоселективности метилирования 4-гидроксифуроксанов **2.6.35** под действием MeI и Me_2SO_4 может быть интерпретировано с позиций теории Пирсона. При использовании Me_2SO_4 (жесткий алкилирующий реагент) наблюдалась самая высокая региоселективность O-метилирования. В то же время MeI как более мягкий алкилирующий реагент обуславливал более низкую региоселективность процесса.

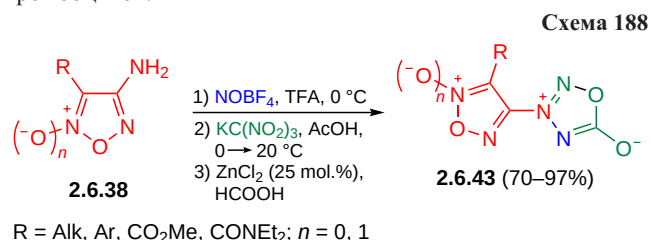


Восстановление 4-нитрофуроксанов под действием SnCl_2 в соляной кислоте приводит к хемоселективному получению 4-аминофуроксанов, а при восстановлении 3-нитрофуроксанов в тех же условиях образуются исключительно 3-аминофуразаны в результате одновременного восстановления нитрогруппы и *N*-оксидного фрагмента.⁴⁹⁰ В 2020 г. был разработан удобный метод диазотирования amino-1,2,5-оксадиазолов **2.6.38** под действием NOBF_4 в трифторуксусной кислоте. Некоторые полученные таким способом (1,2,5-оксадиазолил)диазониевые соли **2.6.39** были впервые выделены в свободном виде, а их азосочетанием с различными СН-кислотами (димедон, кислотой Мельдрума, 2-нитропропаном) были синтезированы гидразоны **2.6.40** и азосоединения **2.6.41** (схема 187).⁴⁹¹ При азосочетании (1,2,5-оксадиазолил)диазониевых солей **2.6.39** с электронодонорными аренами образовались соответствующие азосоединения, которые способны к фотопереключению под действием видимого света. При этом (*Z*)-арилазофуроксаны демонстрируют гораздо более высокие уровни донирования NO *in vitro*, чем соответствующие *E*-изомеры, что свидетельствует о большом потенциале этих молекулярных фотопереключателей в фотофармакологии и других биомедицинских приложениях.⁴⁹² Диазониевые соли **2.6.39** подвергали также *in situ* хемоселективному восстановлению под действием SnCl_2 , а полученные гидразинил-1,2,5-оксадиазолы вводили в одnoreакторную конденсацию с карбонильными соединениями. Это открыло доступ к ранее неизвестным гидразонам **2.6.42**, которые рассматриваются как изостерные аналоги терапевтических агентов, ак-



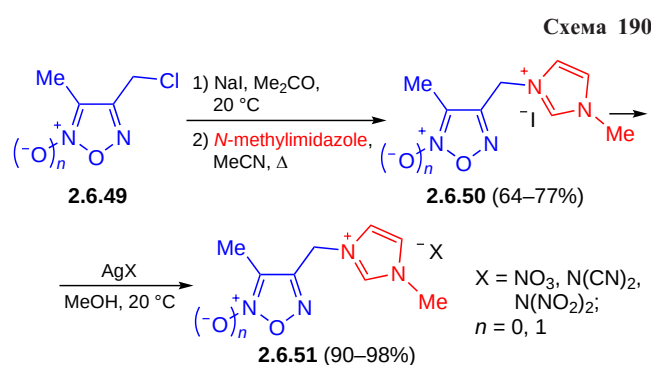
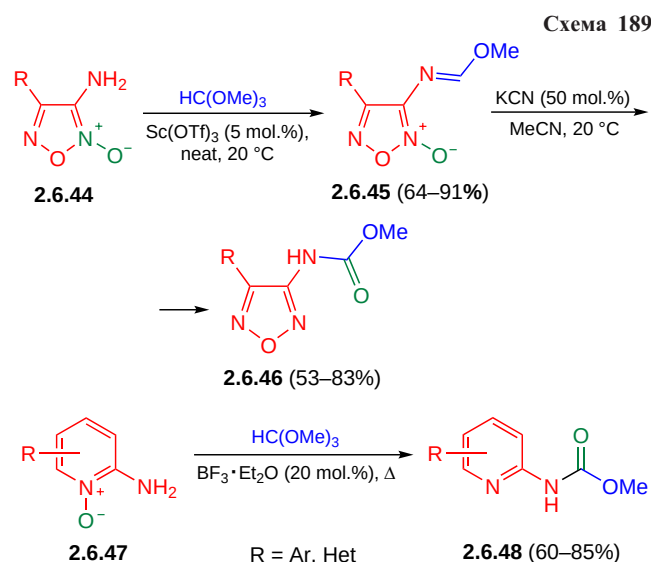
тивных против лейшманиоза, трипаносомоза и лихорадки Шагаса.⁴⁹³

С использованием синтетической методологии диазотирования амина-1,2,5-оксадиазолов **2.6.38** был реализован удобный одnoreакторный метод конструирования гибридных гетероциклических систем **2.6.43**, содержащих фрагменты 1,2,5-оксадиазола и 1,2,3,4-оксатриазолий-5-олата (азасиднона). Стратегия синтеза включает диазотирование исходных амина-1,2,5-оксадиазолов **2.6.38**, азосочетание образующихся диазониевых солей с калиевой солью нитроформа и дальнейшую двойную перегруппировку образующихся *in situ* тринитрометилазо-1,2,5-оксадиазолов в азасидноны **2.6.43** (схема 188).⁴⁹⁴ Соединения **2.6.43** являются перспективными антиагрегантными агентами, обладающими селективным механизмом ингибирования агрегации тромбоцитов.⁴⁹⁵



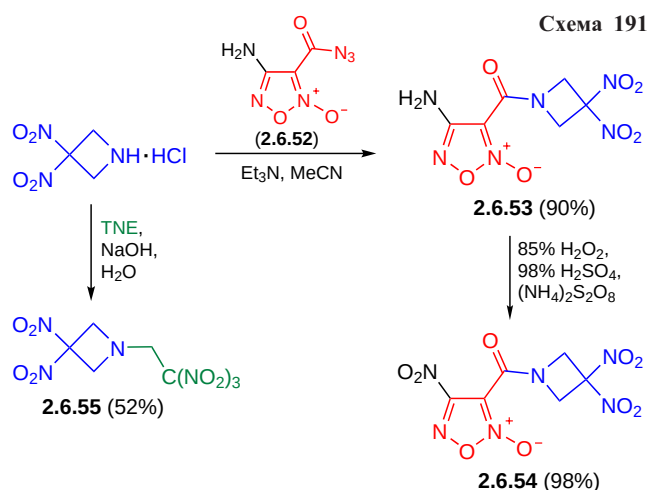
Катализируемая кислотой Льюиса конденсация 3-аминофуранов **2.6.44** с триметилортоформиатом приводит к иминоэфирам **2.6.45**, которые в присутствии субстехиометрических количеств KCN вступают во внутримолекулярную перегруппировку с образованием фуразанилкарбаматов **2.6.46**. Следует отметить, что аналогичная перегруппировка 2-аминоазин-*N*-оксидов **2.6.47** протекает в одnoreакторном режиме с использованием кислоты Льюиса в качестве катализатора и дает соответствующие уретаны **2.6.48** (схема 189).⁴⁹⁶

На основе трансформаций другого типа функциональных производных фуразана и фураноксана — хлорметил-1,2,5-оксадиазолов **2.6.49** — были получены первые представители энергоёмких ионных жидкостей, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл. Введение субстратов **2.6.49** в реакцию Финкельштейна с последующим алкилированием *in situ* *N*-метилимидазола образующимися иодметильными производными приводит к иодидам **2.6.50**, которые в ходе метатезиса с солями серебра, содержащими эксплозофорные анионы, дают ионные жидкости **2.6.51** (схема 190). Об-



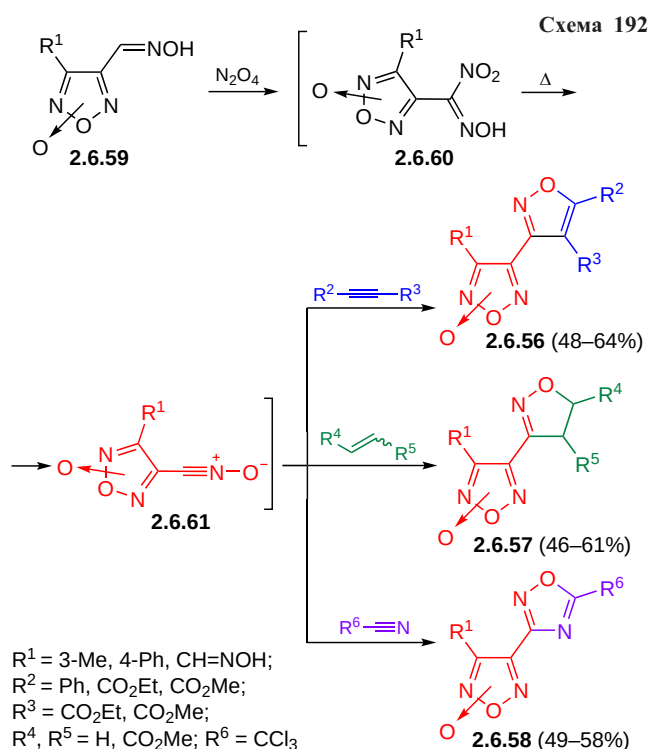
наружено, что энергоёмкие структуры **2.6.51** обладают гипергольными свойствами, однако уступают по своему действию 1,1-диметилгидразину.⁴⁹⁷

Гибридные гетероциклические структуры, содержащие фураноксанный цикл, привлекают внимание исследователей в качестве практически значимых фрагментов при создании энергоёмких материалов и фармакологически активных веществ. Трансформациями 4-амино-3-(азидокарбонил)-фураноксана **2.6.52** синтезированы новые антиагрегантные агенты.⁴⁹⁸ С использованием реакции нуклеофильного замещения азидной группы в субстрате **2.6.52** на 3,3-динитро-

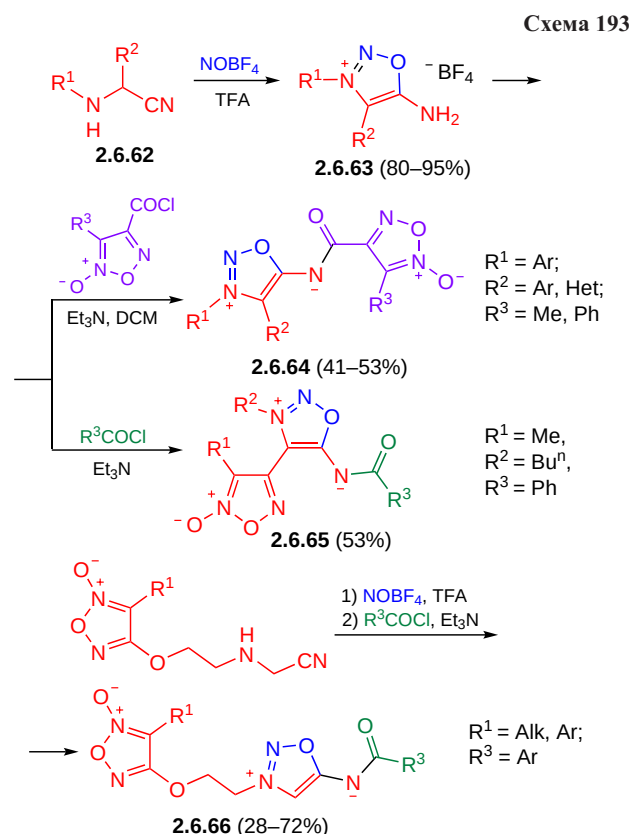


азетидин синтезировано гибридное соединение **2.6.53**, окисление аминогруппы в котором позволяет получить энергоемкий материал **2.6.54** (схема 191). Конденсация динитроазетидина с тринитроэтанолом (TNE) приводит к соответствующему тринитроэтильному производному **2.6.55**, причем материалы **2.6.54** и **2.6.55** обладают положительным кислородным балансом до CO.⁴⁹⁹

Для выхода к серии гетарилфуроксанов **2.6.56–2.6.58**, включающей изоксазолил-, изоксазолинил- и (1,2,4-оксадиазолил)фуроксаны, был разработан общий и региоселективный метод, основанный на нитровании оксимов **2.6.59**. Последующий термолиз образующихся нитроловых кислот **2.6.60** способствует генерированию фуроксанкарбонитрилоксидов **2.6.61**, которые вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с соответствующими диполярфилами (схема 192).⁵⁰⁰ Для получения аналогичных по структуре нитрофуроксанов используют заранее приготовленную 4-нитрофуроксаннитроловую кислоту.⁵⁰¹



В 2023 г. был предложен новый подход к сборке гибридных NO-донорных гетероциклических систем, включающих фрагменты фуроксана и сиднонимина, с использованием тандемной последовательности нитрозирования–циклизации α -аминонитрилов **2.6.62**, протекающую под действием NOBF₄. Этот метод исключает выделение канцерогенных *N*-нитрозаминов и позволяет получать полностью замещенные сиднонимины **2.6.63**, на основе которых синтезирована библиотека гетероциклических структур **2.6.64–2.6.66**, обладающих способностью высвобождать NO в широком диапазоне концентраций (схема 193).⁵⁰²

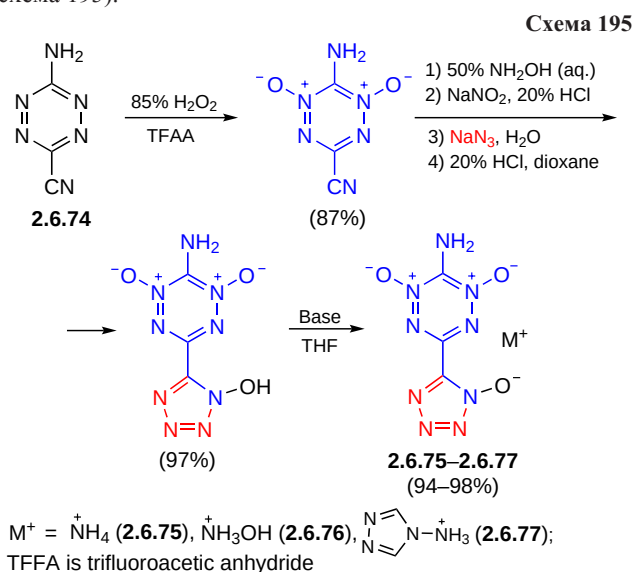


Фуроксанный цикл может служить предшественником в конструировании других пятичленных азотсодержащих гетероциклов. В частности, монозамещенные фуроксаны **2.6.67** в мягких условиях раскрываются до α -оксиминоацетонитрилоксидов, которые перехватываются *in situ* диполярфилами с образованием оксимов **2.6.68**. Добавление сильного основания (KOH) позволяет в однократном режиме получать функционально замещенные фуразаны **2.6.69–2.6.71** в результате азол-азольной перегруппировки.⁵⁰³ В то же время присоединение различных нуклеофилов к α -оксиминоацетонитрилоксидам с последующим окислением образующихся интермедиатов открывает доступ к фуроксанам **2.6.72** и 5-амино-4-нитроизоксазолам **2.6.73** (схема 194).^{504,505} На основе азол-азольной перегруппировки (фуроксан)гидразонов был предложен метод синтеза 2*H*-1,2,3-триазолов.⁵⁰⁶

Полиазотные гетероциклы разных классов относятся к крайне важным, но недостаточно изученным представителям гетероциклических соединений. Однако стоит отметить, что именно в ряду полиазотных гетероциклов обнаружены перспективные энергоемкие материалы,^{507,508} а также стабильные гетероциклические радикалы, представляющие интерес для получения магнитно-активных устройств.⁵⁰⁹

[illegible]

На основе последовательных трансформаций доступного 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина (**2.6.74**) синтезирована серия высокоэнергетических солей **2.6.75–2.6.77**, содержащих тетразинди(*N*-оксидный) и гидрокситетразольный фрагменты, а также высокоазотные катионы (схема 195).⁵¹⁰



Деструктивное нитрование цианоацетамида действием дымящей азотной кислоты в присутствии 20%-ного олеума приводит к генерированию высокочувствительного тринитроацетонитрила **2.6.78**, который в индивидуальном виде не выделяют, а вводят в реакцию с азидом натрия в присутствии уксусной кислоты с образованием тетразола **2.6.79**. Соединение **2.6.79** является достаточно сильной NH-кислотой, поэтому его выделение чрезвычайно трудноемо.

С препаративной точки зрения гораздо удобнее проводить нейтрализацию (тринитрометил)тетразолоа **2.6.79** действием AgNO_3 и далее выделять труднорастворимую в обычных органических растворителях соль **2.6.80** (схема 196). Введение соединения **2.6.80** в реакцию метатезиса с гидрохлоридами высокоазотных оснований позволяет получить серию энергоемких солей **2.6.81**, отличающихся рекордным совокупным содержанием азота и кислорода (до 88%), что позволяет рассматривать их в качестве компонентов энергоемких составов.⁵¹¹

Нуклеофильным замещением атома хлора в доступных функционально замещенных гидразонах **2.6.82** на азид-анион получены соответствующие азидогидразоны **2.6.83**, которые вступают в кислотнo-индуцируемую электроциклизацию с последующим однореакторным дезацилированием. Таким образом синтезирован ряд ранее неизвестных *N*-(гетарил)- и *N*-(арил)аминотетразолов **2.6.84**.⁵¹² В то же время взаимодействием хлоргидразонов **2.6.82** с ацетилацетоном получены диацетилпиразолы **2.6.85**, которые в ходе конденсации с гидроксиламином и последующего окисления промежуточных 1,4-диоксимов превращаются в 2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5,6-диоксиды **2.6.86** (схема 197). Соединения **2.6.86** представляют собой еще один класс экзогенных гетероциклических NO-доноров.⁵¹³

Новый метод синтеза 7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **2.6.87** был разработан на основе конденсации α -галогенкетонов **2.6.88** с тиокарбонгидразидом, нитрозирования образующихся гидразинилтиадиазинов и внутримолекулярной циклизации продукта нитрозирования в ходе азидо-тетразольной таутомерии (схема 198). Стоит отметить, что гетероциклические структуры **2.6.87** существуют именно в тетразольной форме как в твердом виде, так и в растворе, согласно данным ИК- и ЯМР-спектроскопии.⁵¹⁴

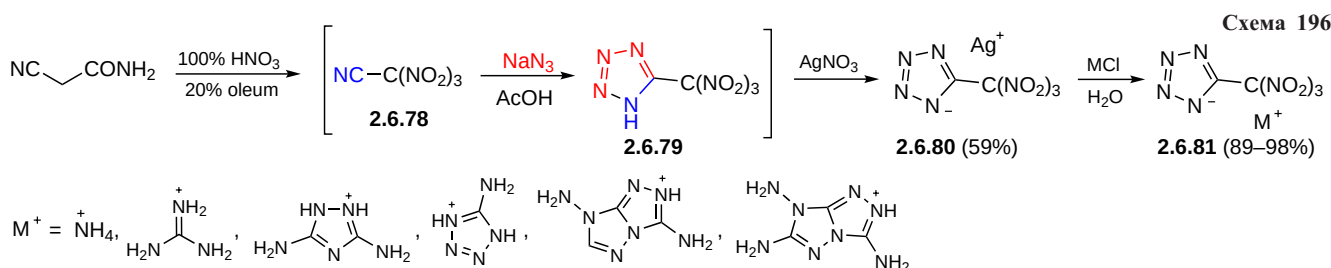


Схема 197

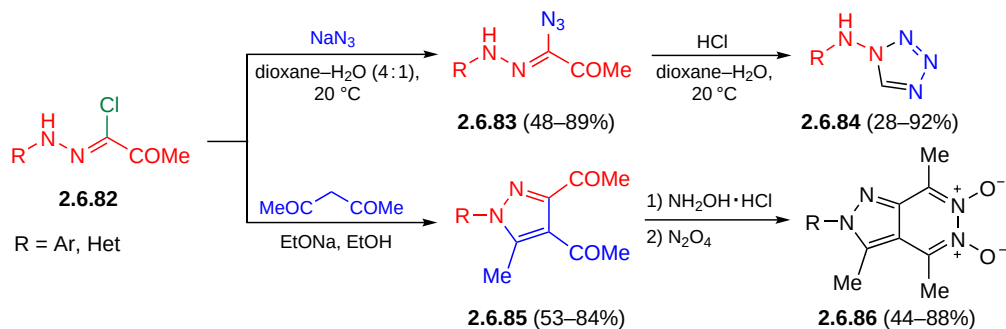
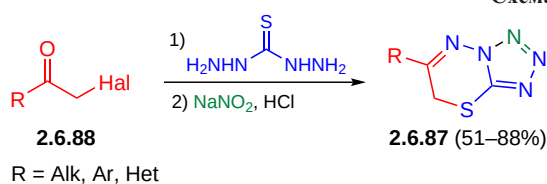
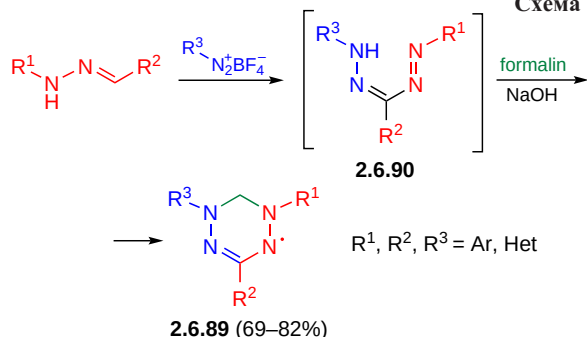


Схема 198



Получение стабильных N-центрированных гетероциклических радикалов является довольно актуальным направлением в современном органическом материаловедении. В 2023 г. был оптимизирован метод получения вердазилов Куна **2.6.89**, который заключается в азосочетании арилдiazониевых солей с легкодоступными гидразонами с последующей осново-индуцируемой циклизацией образующихся *in situ* формазанов **2.6.90** в реакции с формалином (схема 199).⁵¹⁵

Схема 199



Посредством окислительной циклизации амидразонов **2.6.91**, содержащих ацетильную или сложноэфирную группу, получена серия новых 1,4-дигидробензо[1,2,4] $[e]$ триазинов **2.6.92**. Обнаружено, что в этом случае радикалы Блаттера **2.6.93** образуются только при наличии сложноэфирной группы при атоме C(3) 1,2,4-триазинового цикла (схема 200). Синтезированные 1,4-дигидробензо[1,2,4] $[e]$ триазины обладают высокой термической стабильностью (до $240\text{--}250^\circ\text{C}$), что открывает возможности их применения в качестве компонентов функциональных органических материалов.⁵¹⁶

Перспективным направлением в химии полиазотных гетероциклических систем является применение методов органической электрохимии. Например, нами реализован новый электрохимический подход к селективному внутримолекулярному образованию связи N–N путем окисления легкодоступных оксиминогидразонов **2.6.94**. С использованием разработанной электрохимической стратегии успешно получен большой набор ранее труднодоступных 1,2,3-триазол-1-оксидов **2.6.95** (схема 201).

Схема 200

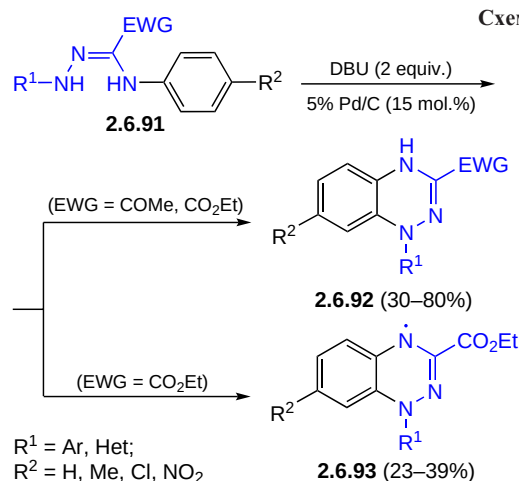
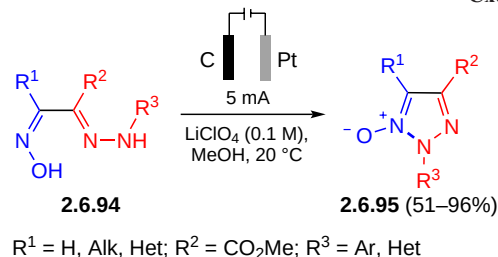


Схема 201



С помощью метода циклической вольтамперометрии и квантово-химических расчетов выявлено, что окисление N–H-связи в исходных оксиминогидразонах **2.6.94** с образованием аминильного радикала является первой стадией процесса. Кроме того, обнаружено, что синтезированные 1,2,3-триазол-1-оксиды обладают высокой термической стабильностью и являются экзогенными NO-донорами, что позволяет рассматривать такие системы в контексте биомедицинских и материаловедческих приложений.⁵¹⁷

2.7. Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений на основе фторированных алкенов и ацетиленов

Стратегия синтеза фторированных соединений с использованием фторсодержащих «строительных блоков» (небольших молекул, содержащих атом фтора или фторалкильный фрагмент) показала себя как наиболее эффективный инструмент фторорганической химии, поскольку методы прямого фторирования не всегда достаточно селективны либо предполагают применение дорогих реагентов. Фторирован-

ные алкены и алкины — прекрасный пример таких «строительных блоков». В данном разделе рассмотрены методы получения фторированных алкенов и алкинов на основе реакции каталитического олефинирования, а также синтез фторированных гетероциклических соединений с их участием.

В начале 2000 гг. была открыта реакция каталитического олефинирования карбонильных соединений.^{518,519} Было обнаружено, что N-незамещенные гидразоны карбонильных соединений под действием полигалогеналканов в присутствии основания (аммиака, этилендиамина, триэтиламина) и каталитических количеств солей меди превращаются в соответствующие алкены. Реакция сопровождается выделением азота, в качестве единственных побочных продуктов образуются симметричные азины, которые легко отделяются колоночной хроматографией (схема 202). Реакция обладает большим синтетическим потенциалом и позволяет стереоселективно синтезировать алкены, содержащие различные атомы галогенов и функциональные группы с выходами до 90–95%, при этом соотношение основного продукта (наименее стерически затрудненного алкена) и минорного изомера достигает 21:1 (см. схему 202).^{520–539} В сравнении с классическими методами олефинирования карбонильных соединений реакция каталитического олефинирования отличается простотой проведения, протекает при комнатной температуре, не требует использования инертной атмосферы и сухих растворителей, а также эквивалентных количеств металлов-восстановителей или элементоорганических соединений. Были разработаны также методики проведения реакции в ионных жидкостях⁵⁴⁰ и в присутствии гетерогенных катализаторов.^{541,542} В обоих случаях процесс можно проводить многократно, а выход целевых алкенов не снижается до 5 повторных реакционных циклов.

Использование дешевых и доступных фреонов в качестве олефинирующих реагентов позволяет синтезировать

фторсодержащие алкены — удобные «строительные блоки» для выхода к более сложным фторированным соединениям, имеющим важные области практического применения.^{543–545} Так, реакциями гидразонов с C₁-фреонами, а именно CBr₂F₂ (фреон 12B2),⁵⁴⁶ CFCl₃ (фреон 11)⁵⁴⁷ и CFBBr₃ (см.^{548–550}), с хорошими выходами были получены *гем*-дифторстиролы, β-хлор- и β-бром-β-фторстиролы (см. схему 202). Использование C₂-фреонов в реакции каталитического олефинирования открыло путь к синтезу β-CF₃- и β-CF₂Cl-стиролов. Реакциями с CF₃CFBr₂, CF₃CCl₃ и CF₃CBr₃ с высокими выходами были получены β-фтор-,⁵⁵¹ β-хлор- (см.^{552–554}) и β-бром-β-трифторметилстиролы,^{553,555} а с CF₂ClCF₂Cl — β-фтор-β-хлордифторметилстиролы.⁵⁵²

Благодаря достаточно подвижному атому галогена β -фтор- β -бромстиролы, а также β -хлор- и β -бром- β -трифторметилстиролы являются удобными объектами для введения в молекулу дополнительных функциональных групп путем нуклеофильного замещения, что делает данные соединения перспективными «строительными блоками» для получения разнообразных фторированных алкенов, карбо- и гетероциклических соединений.⁵⁵⁶ Так, реакциями с CuCN и 4-метилфенилсульфинатом натрия были регио- и стереоселективно синтезированы α -фтор-, α -трифторметилакрилонитрилы⁵⁵⁷ и α -фтор- β -арилвинилсульфоны с высокими выходами (схема 203).⁵⁵⁸ Взаимодействие β -хлор- и β -бром- β -трифторметилстиролов с этантиолом⁵⁵⁹ и алкоголятами металлов^{560, 561} приводит к образованию исключительно β -региоизомера при наличии акцепторных и стерически затрудненных заместителей в исходном алкене. По мере увеличения донорных свойств заместителей нарастает доля α -региоизомера (см. схему 203). Подобным образом взаимодействие стирилов, имеющих акцепторные заместители, с пирролидином (одним из самых активных аминов) приводит к β -региоизомерам, соответствующим CF_3 -енаминам (см. схему 203).^{551, 562–564} В случае донорных стирилов реакция начинается с образования α -региоизомерного енамина, который неустойчив и претерпевает каскад превращений, приводящий к полной потере атома фтора и образованию соответствующих гуанидиниевых солей. Тем не менее енамины из донорных стирилов были получены реакцией с литиевой солью пирролидина (еще более сильным нуклеофилом и основанием). Реакции с менее активными вторичными аминами протекают с образованием только соответствующих гуанидиниевых солей, и лишь в случае наиболее акцепторного стирила с 4-нитрофенильным заместителем были синтезированы трифторметиленамины (см. схему 203).⁵⁶² Аналогично стирилы с нитрофенильными заместителями реагируют с первичными аминами с образованием β -региоизомеров, представляющих собой смеси тауомерных трифторметиленаминов и трифторметилиминов. В случае же других стирилов реакции приводят к винилологичным гуанидиниевым солям (см. схему 203).⁵⁶⁵

Реакция акцепторных β -галоген- β -трифторметилстиролов с N,N- и N,O-динуклеофилами начинается с образования β -региоизомерных иминов, которые самопроизвольно циклизуются во фторированные производные имидазолидинов **2.7.1** с высокими выходами (схема 204). Стиролы с сильными донорными заместителями под действием этилендиамина претерпевают неожиданную фрагментацию с образованием нефторированных имидазолинов **2.7.2**. Если же стиролы не обладают свойствами сильного акцептора или донора электронов, то реакция приводит к смеси обоих продуктов (см. схему 204).⁵⁶⁶ Фторированные производные

Схема 202

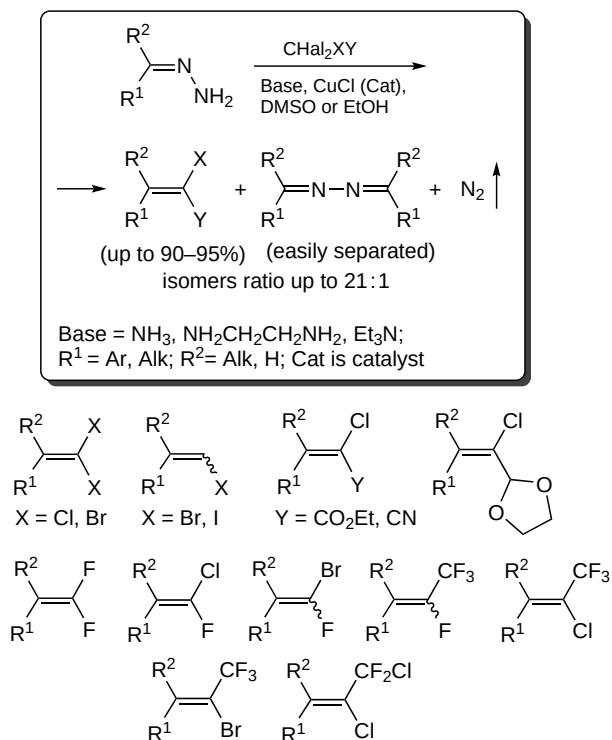
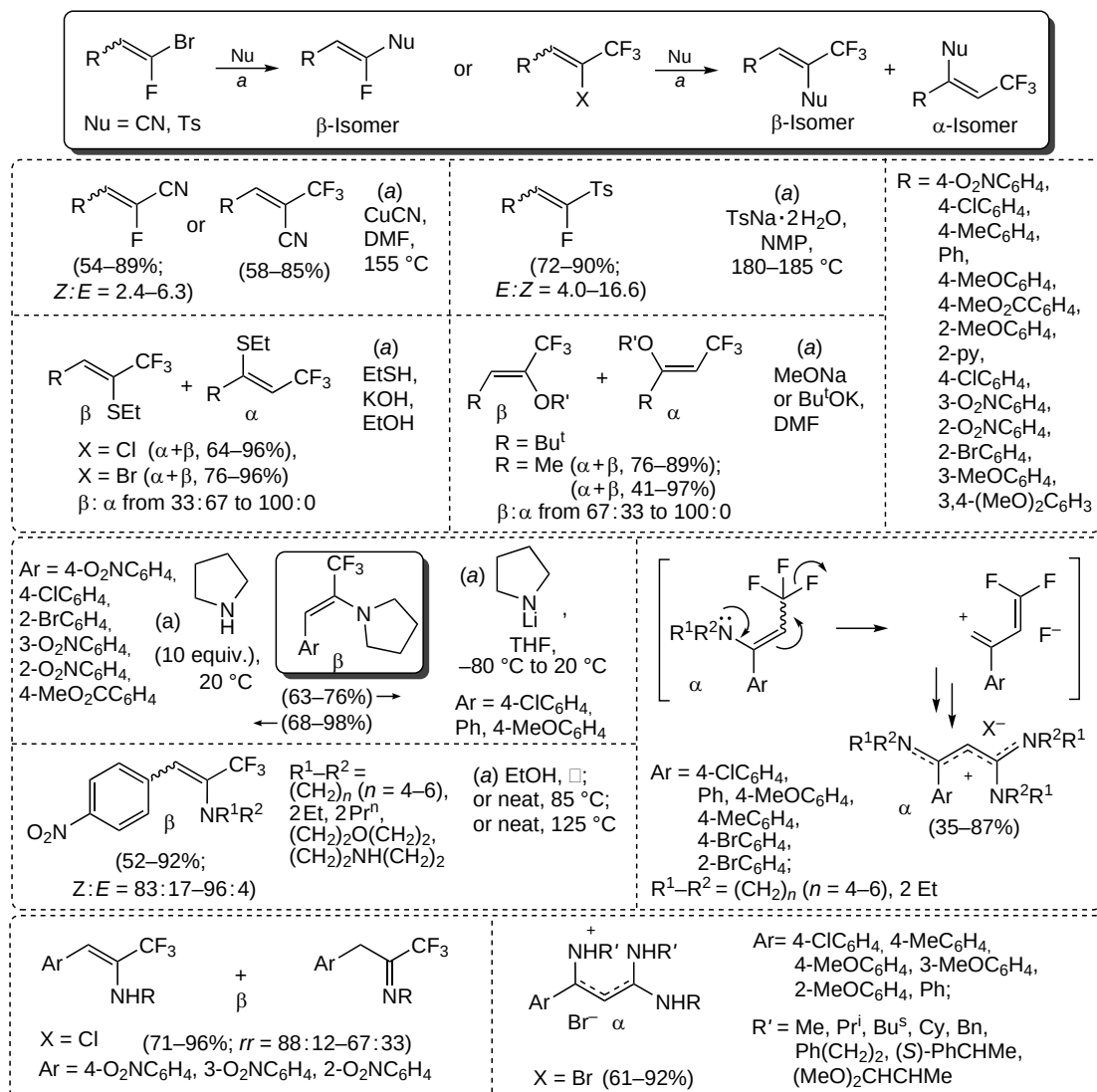
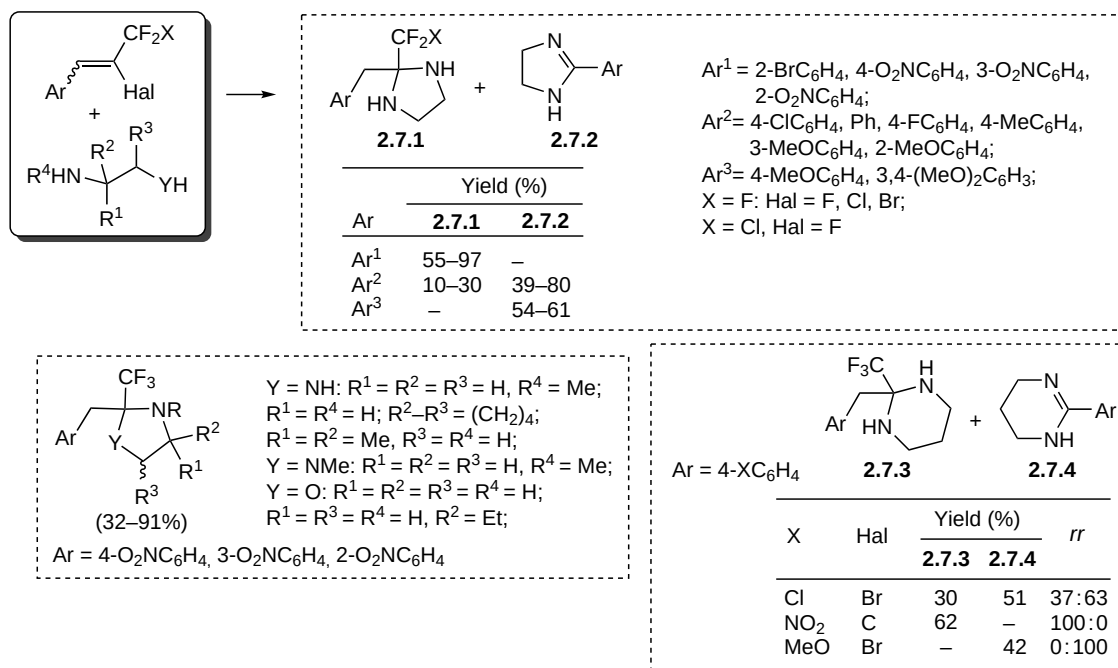


Схема 203



NMP is N-methyl-2-pyrrolidone, rr is regioisomeric ratio

Схема 204

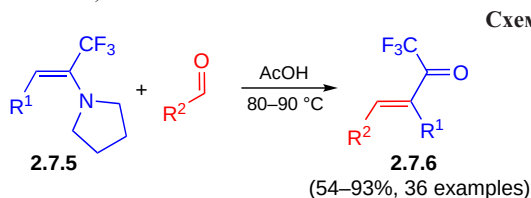


имидазолидина и оксазолидина, содержащие заместители в этиленовом фрагменте, были получены с хорошими выходами реакциями акцепторных стиролов с замещенными этилендиамином и этаноламином (см. схему 204).

Реакцией с 1,3-диаминопропаном были синтезированы фторсодержащие гексагидро- (**2.7.3**) и(или) тетрагидропиримидины **2.7.4** (см. схему 204).⁵⁶⁶

Енамины **2.7.5** являются уникальными соединениями, поскольку имеют в своей структуре акцепторную трифторметильную группу и донорный пирролидиновый фрагмент, который является хорошей уходящей группой в кислотной среде. Как следствие, CF₃-енамины считают синтетическими эквивалентами трифторметилбензилкетонов и успешно используют в синтезе α,β-непредельных кетонов конденсацией с карбонильными соединениями, а также при получении индолов и карболинов.

Обнаружено, что α-CF₃-енамины **2.7.5** реагируют с замещенными бензальдегидами при нагревании в уксусной кислоте, что приводит к соответствующим α,β-дизамещенным CF₃-енонам **2.7.6** с высокими выходами. На широком круге примеров было показано, что реакция имеет большой синтетический потенциал и позволяет синтезировать CF₃-еноны, содержащие как донорные, так и акцепторные группы в обоих арильных заместителях. Стерически затрудненные субстраты, в которых присутствует, например, 2,6-дихлорфенильный, 2-бромфенильный и 1-нафтильный заместители, также были успешно вовлечены в эту реакцию. С использованием альдегидов с гетарильными заместителями были получены кетоны, содержащие фрагменты гетероциклических соединений. Стоит отметить и высокую стереоселективность реакции, приводящую к образованию только *E*-изомера практически во всех случаях (схема 205).⁵⁶⁷

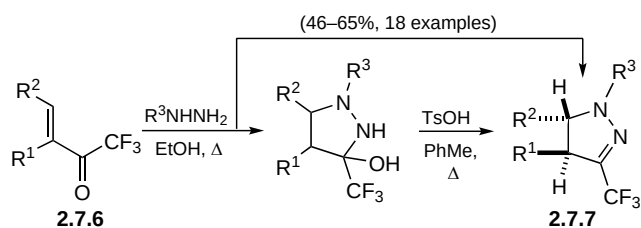


R¹ = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄, 4-(pyrrolidin-1-yl)C₆H₄, 4-(pyrrolidin-1-yl)C(O)C₆H₄;

R² = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄, 2,6-Cl₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 1-Naph, 2-Th, 4-py

Благодаря наличию активированной двойной связи α,β-дизамещенные CF₃-еноны **2.7.6** являются хорошими акцепторами Михаэля, а присутствие второго электрофильного центра, трифторацетильной группы, делает их перспективными объектами для реакций с динуклеофилами. Оказалось, что при использовании гидразinov в виде свободных оснований в этаноле при кипячении образуются фторированные пиразолины **2.7.7** с хорошими выходами. Этим способом синтезированы пиразолины, содержащие как донорные, так и акцепторные заместители. Реакция протекает стереоселективно с образованием диастереомеров, содержащих *транс*-ориентированные арильные заместители при атомах C(4) и C(5). В ряде случаев реакция останавливается на стадии гидроксипиразолидинов, которые были выделены и охарактеризованы. Вода из данных соединений легко элиминируется при нагревании с TsOH в толуоле, и получаются пиразолины **2.7.7** с высокими выходами⁵⁶⁷ (схема 206).

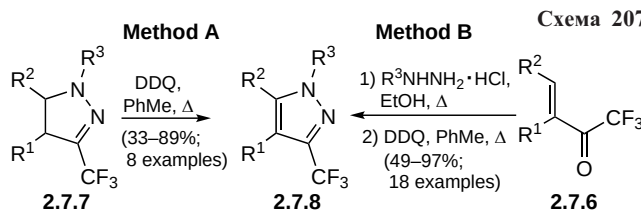
Схема 206



R¹ = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄;
 R² = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeC₆H₄;
 R³ = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-(NH₂SO₂)C₆H₄, Et

Examples: R² = 4-ClC₆H₄, R³ = Ph: R¹ = 4-MeOC₆H₄ (47% for step 1, 93% for step 2), 3-O₂NC₆H₄ (52% for step 1, 90% for step 2)

Ароматизация пиразолинов **2.7.7** легко осуществляется под действием DDQ. Реакция протекает при нагревании в толуоле и приводит к пиразолам **2.7.8** с высокими выходами (метод А, схема 207). Разработан удобный one pot-метод синтеза пиразолов непосредственно из CF₃-енонов **2.7.6**. Обнаружено, что в реакциях гидроксидов гидразinov с CF₃-енонами, помимо пиразолина, образуются примеси пиразола в заметном количестве. Оказалось, что неочищенный пиразолин с примесью пиразола, полученный после удаления этанола из реакционной смеси, также может быть успешно окислен с помощью DDQ (метод В). В результате был найден универсальный подход к синтезу полностью замещенных CF₃-пиразолов, который позволяет с высокими выходами получать широкий круг пиразолов, содержащих любые комбинации как донорных, так и акцепторных заместителей.⁵⁶⁷ Разработанный подход был успешно использован для синтеза ряда производных лекарственных препаратов Целебрекса и Мавакоксиба, а также препарата с коммерческим шифром SC-560, имеющих дополнительный заместитель в положении C(4) пиразола. Соответствующие тетразамещенные пиразолы **2.7.8** были получены с выходом до 92% one pot-методом В. Такие продукты представляют



R¹ = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-(pyrrolidin-1-yl)C₆H₄;
 R² = 4-ClC₆H₄, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2,6-Cl₂C₆H₃, 2-Th;
 R³ = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-NCC₆H₄, Et

Examples of product **2.7.8**

Analogues of **SC-560** (R¹ = H):

R¹ = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-O₂NC₆H₄;

R² = 4-ClC₆H₄; R³ = 4-MeOC₆H₄ (34–92%)

Analogues of **Celecoxib** (**Celebrex**®) (R¹ = H):

R¹ = 4-MeOC₆H₄, Ph;

R² = 4-MeC₆H₄; R³ = 4-(NH₂SO₂)C₆H₄ (65–89%)

Analogues of **Mavacoxib** (R¹ = H):

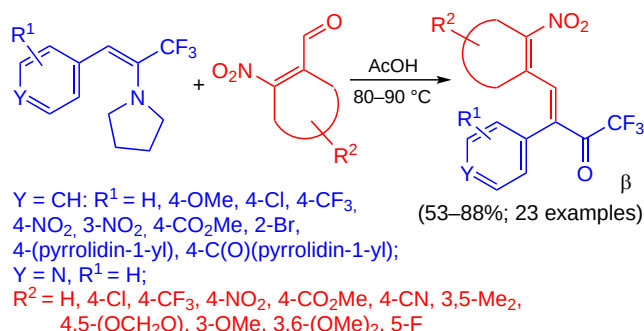
R¹ = 4-MeOC₆H₄, Ph; R² = 4-FC₆H₄;

R³ = 4-(NH₂SO₂)C₆H₄ (74–76%)

собой весьма привлекательные соединения для дальнейших биологических исследований.

Наличие нитрогрупп в арильных кольцах α,β -дизамещенных CF_3 -енонов **2.7.6** открывает возможности для внутримолекулярных циклизаций после восстановления нитрогруппы до аминной. В том случае, когда нитрогруппа находится в α -арильном заместителе, восстановление с последующей циклизацией приводит к индолам, а при наличии нитрогруппы в β -арильном заместителе последовательность превращений дает хинолины. Были реализованы оба возможных направления реакции. Необходимые для образования хинолинов CF_3 -еноны с нитрогруппой в β -арильном заместителе синтезированы конденсацией $\alpha\text{-CF}_3$ -енаминов с замещенными 2-нитробензальдегидами. Данная реакция протекает при нагревании в уксусной кислоте и позволяет с высокими выходами получить еноны с широким набором заместителей в обоих арильных кольцах (схема 208).⁵⁶⁸

Схема 208



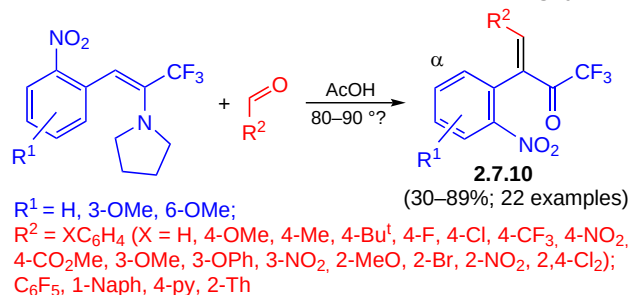
Восстановление нитрогруппы при нагревании с порошком железа в уксусной кислоте в течение 1–2 ч дает амин, который мгновенно претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием 2-трифторметил-3-арилхинолинов **2.7.9** с высокими выходами (метод А, схема 209).⁵⁶⁸

One pot-подход, в котором порошок железа добавляют в реакционную смесь, полученную после нагревания $\alpha\text{-CF}_3$ -енаминов с замещенными 2-нитробензальдегидами, приводит к целевым хинолинам **2.7.9** с выходами до 89% в расче-

те на исходный енамин (см. схему 209, метод В). В еще «более глубоком» one pot-подходе используют неочищенный енамин. В этом случае выход продукта на три стадии находится в диапазоне 40–76%. Реализован также альтернативный путь к хинолинам **2.7.9**, в котором стадия восстановления нитрогруппы предшествует конденсации с енамином. При этом аминальдегид можно как брать готовым (см. схему 209, метод Е), так и получать *in situ* (см. схему 209, метод D). В обоих случаях целевые фторированные хинолины **2.7.9** были выделены с высокими выходами. Стоит отметить, что, помимо 2-нитробензальдегидов, в этой реакции могут быть использованы гетероциклические альдегиды, содержащие нитрогруппу в *орто*-положении к альдегидной функции. В результате взаимодействия с производными тиафена и пиридина были получены фторированные соединения ряда тиено[2,3]пиридина и 1,6-нафтиридина (см. схему 209).

Для синтеза CF_3 -енонов **2.7.10** с нитрогруппами в α -арильном заместителе были проведены конденсации различных бензальдегидов с $\alpha\text{-CF}_3$ -енаминами, содержащими нитрогруппу в положении 2. Такие реакции при нагревании в уксусной кислоте привели к целевым соединениям с выходами от хороших до высоких. В результате был синтезирован представительный набор *o*-нитрофенил- CF_3 -енонов **2.7.10**, необходимых для синтеза 2-трифторметил-индолов (схема 210).⁵⁶⁹

Схема 210



Изучено восстановление нитрогруппы в нитросодержащих енонах, например в соединении **2.7.10a**. Селективного протекания реакции удалось добиться при использовании

Схема 209

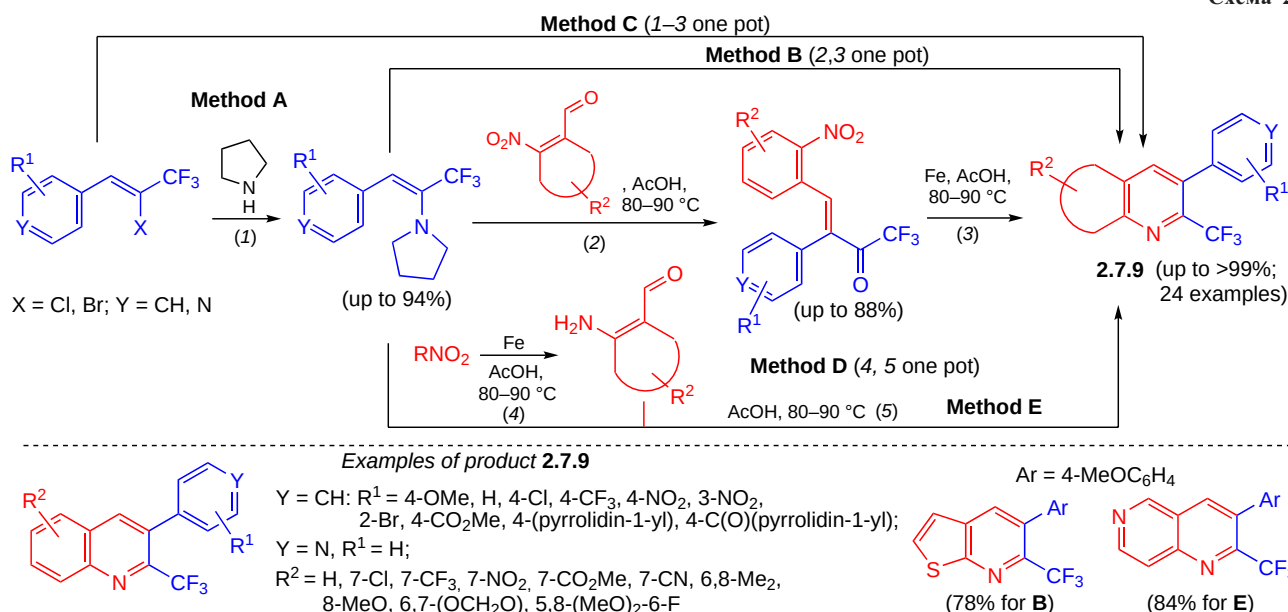
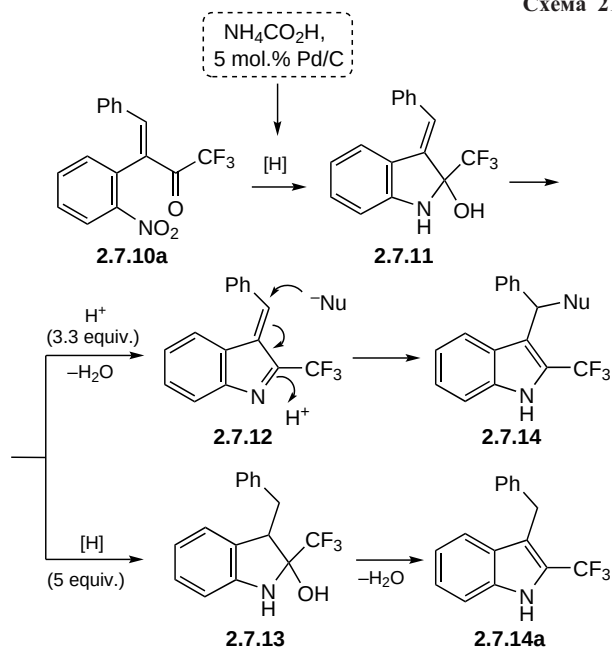


Схема 211



формиата аммония в качестве источника водорода и палладия на угле как катализатора гидрирования. На первом этапе происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы, которая мгновенно реагирует с трифторацетильной функцией с замыканием цикла и образованием ключевого интермедиата реакции — индолинола **2.7.11** (схема 211).^{569,570}

После отщепления воды из индолинола **2.7.11** под действием кислоты образуется иминоподобный интермедиат **2.7.12**, который присоединяет нуклеофилы с образованием замещенных 3-бензил-2-трифторметилиндолов. Для реализации данной стратегии необходимо использовать строго 3.3 экв. формиата аммония, этого количества достаточно для восстановления только нитрогруппы и недостаточно для восстановления двойной связи индолинола **2.7.11**.⁵⁶⁹ Если же брать избыток формиата аммония (5 экв.), то происходит гидрирование двойной связи интермедиата **2.7.11** с образованием насыщенного индолинола **2.7.13**, который легко отщепляет воду и дает 3-бензил-2-трифторметилиндол **2.7.14a** (см. схему 211).⁵⁷⁰

Реализация последней стратегии наиболее проста в экспериментальном оформлении. Для протекания восстановления и циклизации достаточно перемешивать смесь CF_3 -енона **2.7.10** и формиата аммония (5 экв.) в присутствии 5 мол.% Pd/C в метаноле при комнатной температуре в течение суток или 0.5–1 ч при нагревании (схема 212).

При добавлении соляной кислоты происходит отщепление воды из промежуточного индолинола с образованием целевых 3-бензил-2-трифторметилиндолов **2.7.14** с высокими выходами, которые в большинстве случаев превышают 95% (см. схему 212).⁵⁷⁰ Были также получены индолы, содержащие нафтильный, тиенильный и пиридинильный заместители (схема 213).⁵⁷⁰

Синтез 3-бензил-2-трифторметилиндолов с дополнительными заместителями был реализован при использовании 3.3 экв. формиата аммония. Подкисление реакционной смеси после восстановления приводит к присоединению молекулы спирта, в котором проводили реакцию. Таким образом были получены производные индолов **2.7.14**, содержащие метокси-, этокси-, изопро-

Схема 212

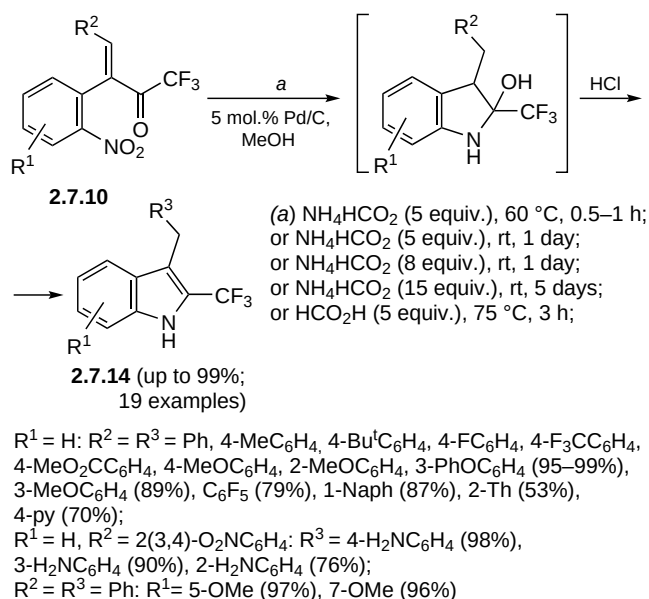
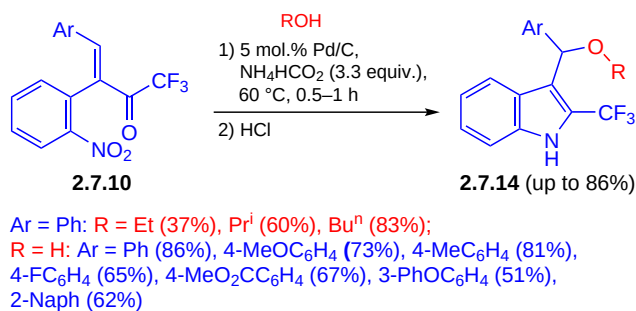


Схема 213

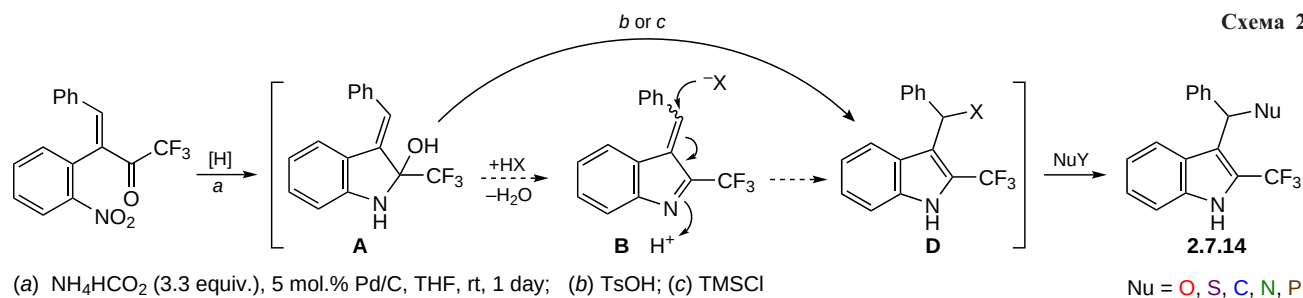


покси и *n*-бутоксигруппы, с выходами до 86% (см. схему 213).⁵⁶⁹

Для синтеза индолов **2.7.14** путем присоединения других нуклеофилов достаточно заменить растворитель на стадии восстановления и вместо метанола, который сам является нуклеофилом, использовать ненуклеофильный ТГФ. Обнаружено, что раствор индолинола **A**, полученный при восстановлении CF_3 -енона формиатом аммония в ТГФ, достаточно стабильный и может храниться в холодильнике продолжительное время. Отщепление воды из индолинола **A** можно проводить действием TsOH или TMSCl в зависимости от природы нуклеофила. Установлено, что эта реакция обладает большим синтетическим потенциалом и позволяет синтезировать производные индола реакциями с C-, N-, O-, S- и P-нуклеофилами (схема 214; под формулой продукта указан реагент, выход и условия).⁵⁶⁹

Эффективный метод получения 2-трифторметилиндолов **2.7.14** разработан с использованием фторированных енаминов. Обнаружено, что β -хлор- β -трифторметилстиролы, содержащие нитрогруппу в *орто*-положении, реагируют с пирролидином с высокими выходами продукта, в ряде случаев близкими к количественным. Такие енамины легко превращаются в 2-трифторметилиндолы при обработке порошком железа в уксусной кислоте (условия синтеза индолов по Леймгруберу – Бачо) (схема 215).^{571,572} На первом этапе происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы, после чего внутримолекулярная атака последней приводит к замыканию

Схема 214



Examples of product 2.7.14

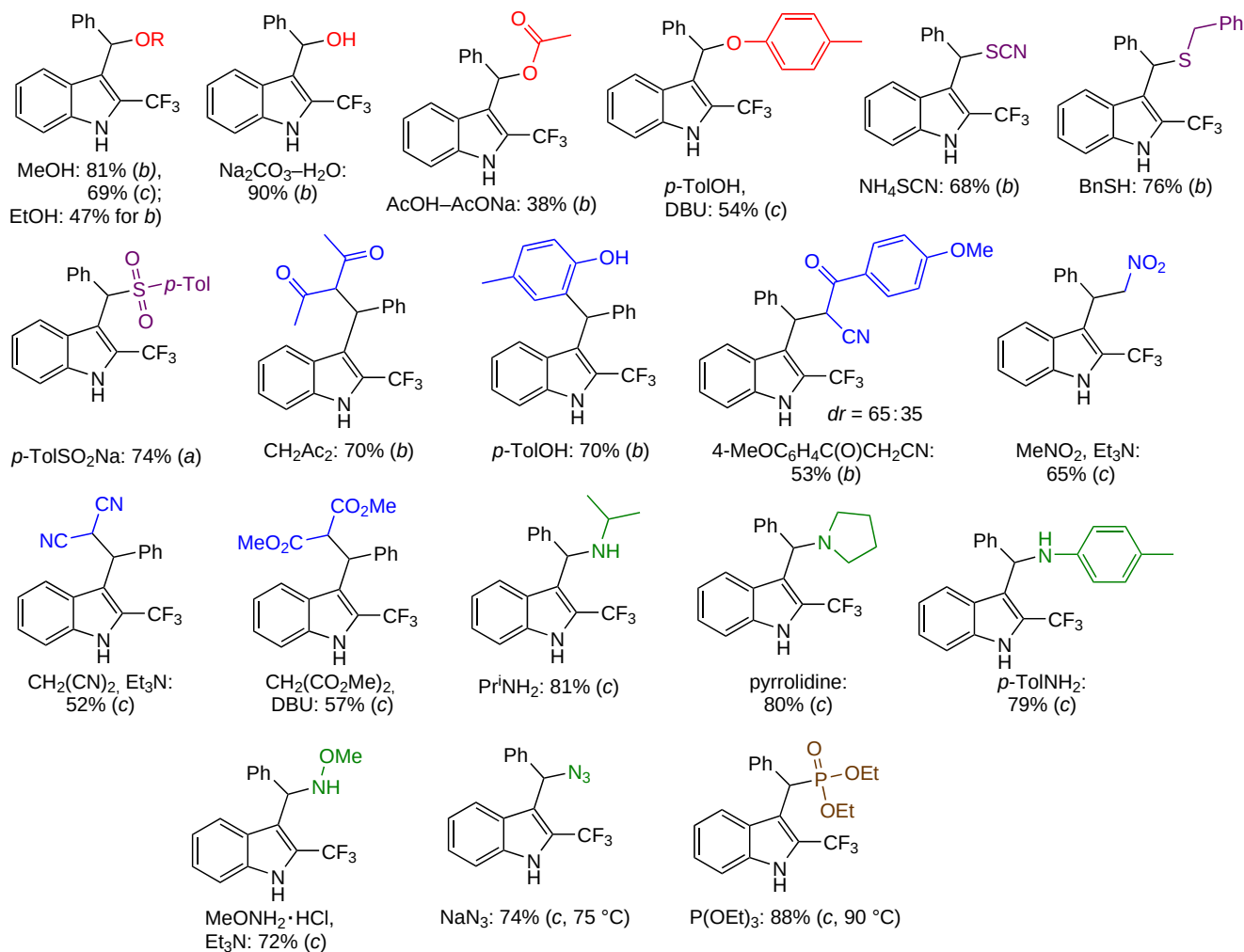
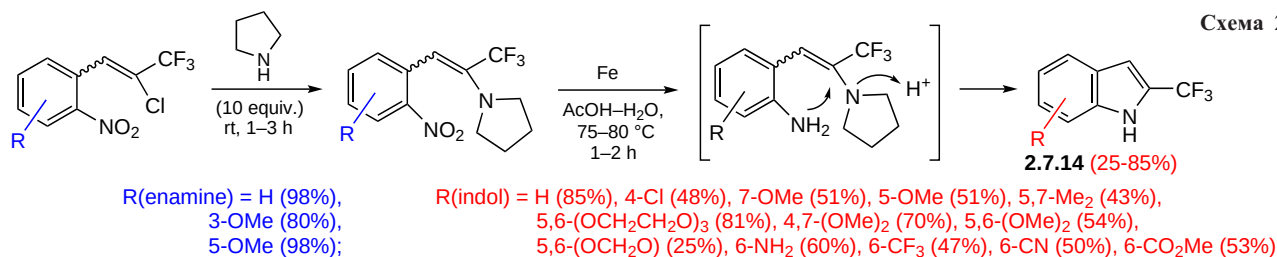
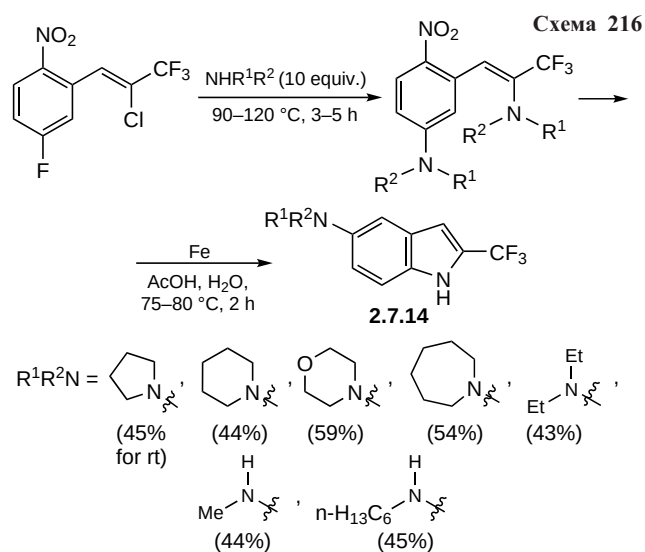


Схема 215



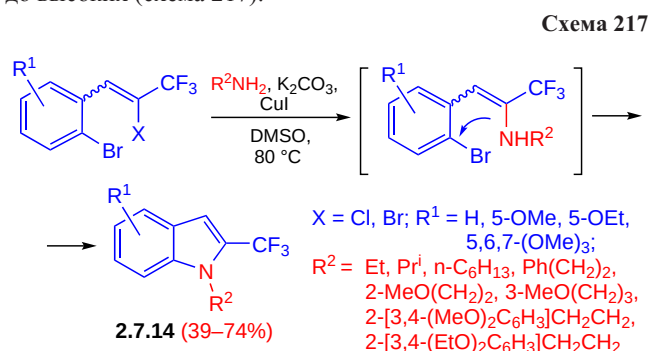
цикла, сопровождаясь отщеплением протонированного фрагмента пирролидина. Таким образом, сборка индольного фрагмента реализуется через формирование связи C(2)–N. Реакция может быть проведена и в one pot-варианте без очистки промежуточного енамина; выходы целевых индолов достигают 85%.

В том случае, когда в нитростироле есть дополнительный атом фтора в *para*-положении к нитрогруппе, появляется возможность дополнительной модификации структуры за счет его нуклеофильного замещения. Оказалось, что замещение атома фтора протекает при комнатной температуре в случае пирролидина, тогда как для менее активных



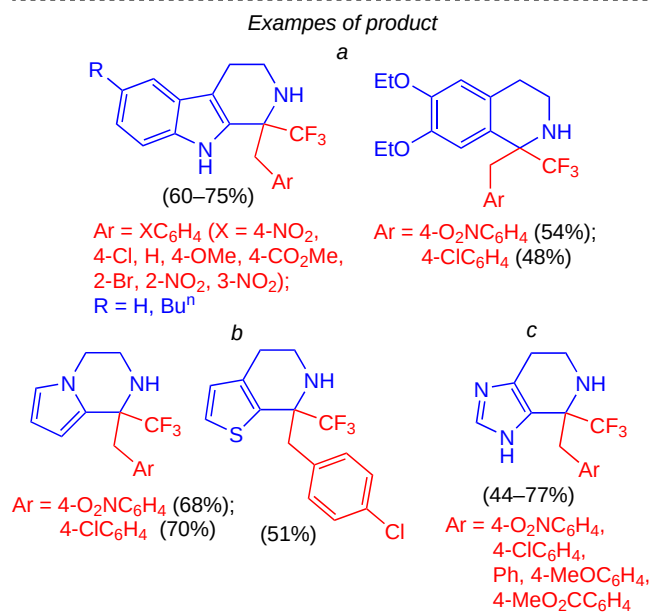
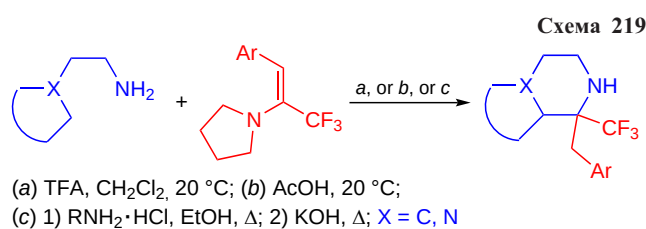
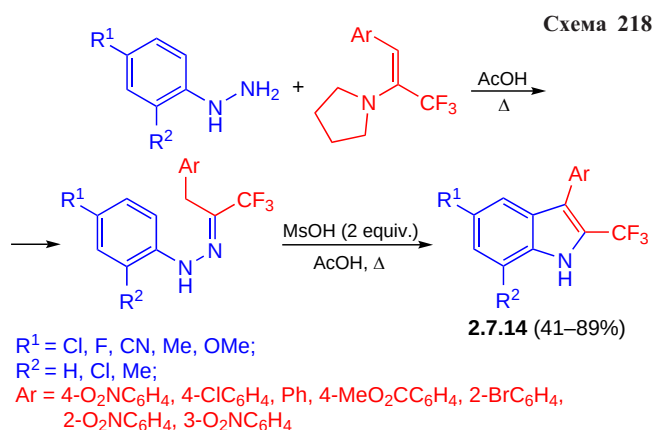
аминов необходимо нагревание (схема 216).⁵⁷² Циклизацию промежуточных енаминов в условиях синтеза индолов также проводили под действием железа в уксусной кислоте. В результате с хорошими выходами были получены 2-трифторметилиндолы **2.7.14**, содержащие фрагменты пирролидина, морфолина, азепина, диэтиламина, метиламина и гексиламина в положении 5 (см. схему 216).⁵⁷²

Синтез индольного фрагмента путем последовательного образования связей C(2)–N и C_{Ar}–N был реализован с использованием стиролов, содержащих атом брома в *орто*-положении. В этом случае енамин, образующийся *in situ* при взаимодействии β-галоген-β-трифторметил(о-бром-стиролов) с первичными алифатическими аминами (формирование связи C(2)–N), претерпевает внутримолекулярную циклизацию в N-замещенные 2-трифторметилиндолы **2.7.14** (формирование связи C_{Ar}–N) с выходами от хороших до высоких (схема 217).⁵⁷³



Найдено, что взаимодействие CF₃-енаминов с арилгидразинами в уксусной кислоте приводит к соответствующим гидразонам, которые без выделения превращались в 2-трифторметилиндолы добавлением в реакционную смесь 2 экв. более сильной метансульфокислоты (реакция Фишера). Предложенный метод универсален и позволяет с выходами от хороших до высоких синтезировать 3-арил-2-трифторметилиндолы **2.7.14**, содержащие различные комбинации акцепторных и донорных заместителей в арильном и индольном фрагментах (схемы 218, 219).⁵⁷⁴

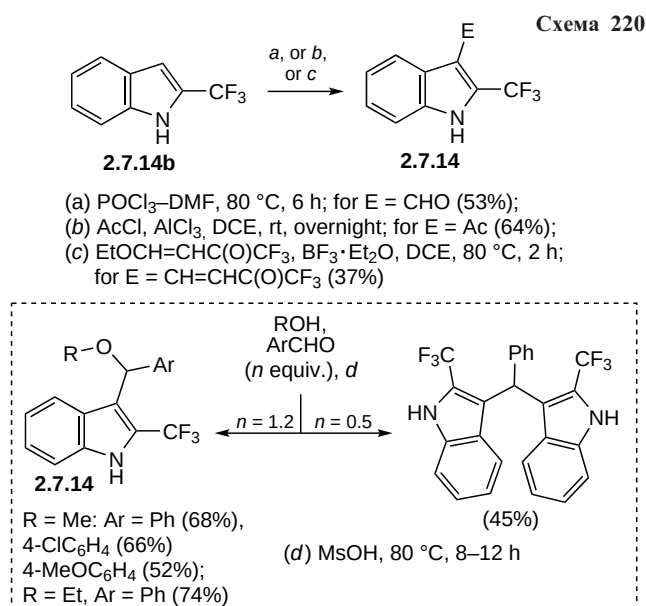
Плодотворным также оказалось использование CF₃-енаминов в качестве «карбонильного» компонента в условиях реакции Пикте–Шпенглера. Так, взаимодействием таких енаминов с рядом этиламинами, содержащих активи-



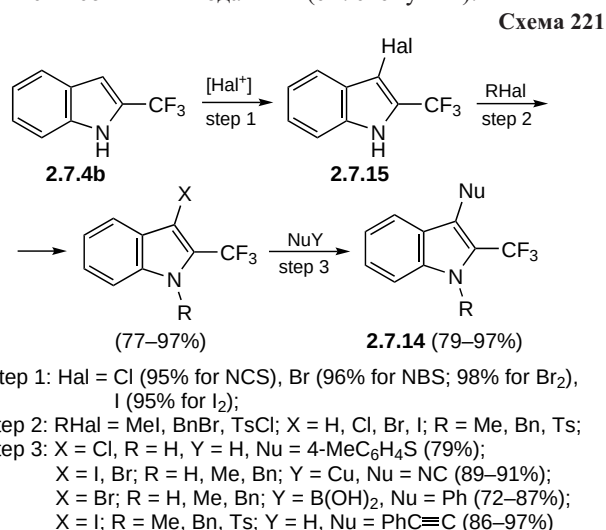
рованные к электрофильной атаке арильные или гетарильные заместители, в мягких условиях с хорошими выходами были получены фторпроизводные гетероциклов различных классов (см. схему 219).⁵⁷⁴

2-Трифторметилиндолы — перспективный класс фторированных гетероциклов, интерес к которым в последнее время стремительно растет.^{575,576} Однако стоит отметить, что соединения **2.7.14** до сих мало изучены в плане химических свойств. Реакции с небольшим числом C-электрофилов позволили синтезировать ряд новых производных (схема 220).⁵⁷² Необычные результаты наблюдали в реакциях 2-CF₃-индола **2.7.14b** с ариальдегидами в спиртах при катализе MsOH. В случае бензальдегидов образуются алкоксипроизводные с хорошими выходами, а реакция с 0.5 экв. бензальдегида в этаноле приводит к бис(индолил)-метанпроизводному (см. схему 220).⁵⁷²

Обнаружено, что реакции галогенирования по третьему положению 2-трифторметилиндола (**2.7.14b**) легко протека-

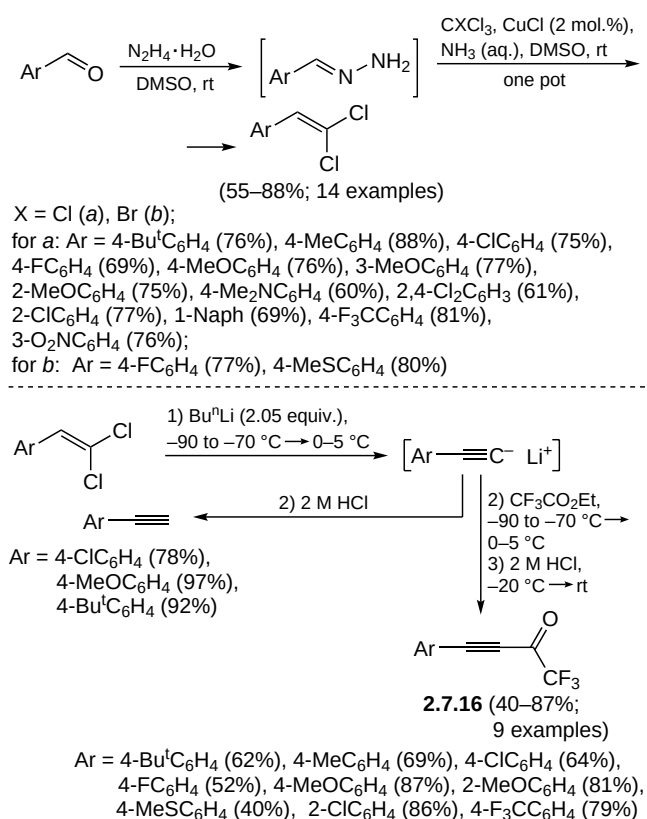


ют при комнатной температуре под действием стандартных реагентов галогенирования. Соответствующие хлор-, бром- и иодиндолы **2.7.15** образуются с выходами 95–98% реакциями с *N*-хлорсукцинимидом (NCS), NBS, Br_2 и I_2 (схема 221). Галогениндолы **2.7.15** являются перспективными объектами для модификации нуклеофилами. Реакциями этих соединений с MeI , BnBr и TsCl с высокими выходами был получен набор *N*-Me-, *N*-Bn- и *N*-Ts-замещенных индолов, которые далее при взаимодействии с 4-метилтиофенолом, цианидом меди, фенилбороновой кислотой и фенил-ацетиленом давали 3-замещенные 2-трифторметилиндолы **2.7.14** с высокими выходами⁵⁷⁷ (см. схему 221).

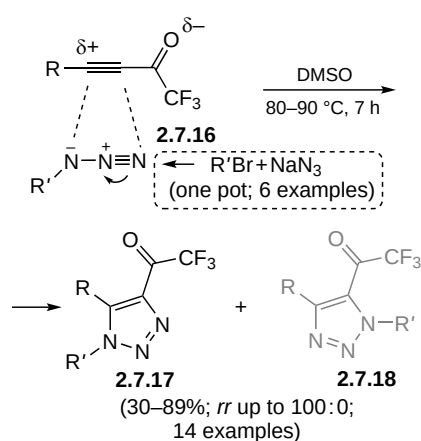


Галогеналкены являются перспективными «строительными блоками» для органического синтеза, с участием которых были успешно получены различные алкены, алкины, а также производные карбоновых кислот, карбо- и гетероциклических соединений.⁵⁷⁸ В частности, дибромалкены использовали для синтеза терминальных ацетиленов двухстадийным методом Кори–Фукса. Показано, что в этом случае дибромалкены можно легко заменить на дихлоралкены.⁵⁷⁹ Методика обратного прибавления раствора гидразона к тетрахлоруглероду позволяет проводить реакцию в масштабе до 0.2 моль с минимальным избытком олефини-

рующего реагента, причем выходы дихлоралкенов достигают 88%. Стадия превращения дихлоралкена в ацетилен протекает с еще более высокими выходами продуктов, достигающими 97%. С учетом существенно более низкой цены реагентов олефинирования (гидразингидрата и тетра-хлоруглерода) по сравнению с классическим методом Кори–Фукса (трифенилфосфин и тетрабромметан), разработанный способ намного дешевле (21 против 115 долл. США в расчете на 0.2 моль) (схема 222).⁵⁷⁹ Кроме того, обнаружено, что промежуточно образующиеся ацетилениды лития можно успешно вводить во взаимодействия с электрофилами. В частности, была проведена серия реакций ацетиленидов лития, генерируемых *in situ*, с этилтрифторацетатом. В результате с выходами от хороших до высоких получили ряд CF_3 -инонов **4.7.16**, содержащих донорные или акцепторные заместители, а также стерически затрудненные фрагменты (см. схему 222).⁵⁷⁹

Схема 222

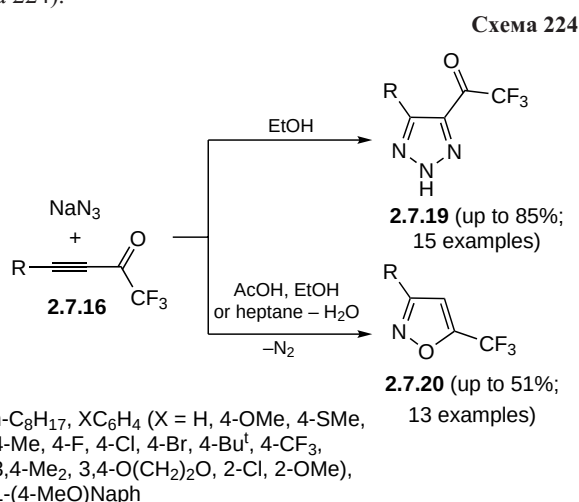
CF_3 -Иноны **2.7.16** — ценные субстраты для синтеза фторированных гетероциклических соединений. Наличие высокоэлектрофильной трифторацетильной группы, а также активированной тройной связи открывает возможности для модификации данных соединений как реакциями с нуклеофилами и динуклеофилами, так и реакциями циклоприсоединения. Благодаря сильной поляризации тройной связи под действием трифторацетильной группы [3+2]-циклоприсоединение CF_3 -инонов к азидам протекает региоселективно с преимущественным образованием 4-трифторацетилтриазолов **2.7.17**, а доля минорного 5-региоизомера **2.7.18** в ряде случаев не превышает 1%.⁵⁸⁰ В реакцию могут быть вовлечены азида и CF_3 -иноны **2.7.16** с алкильными и с арильными заместителями, при этом реализован one pot-подход к синтезу азидов из алкилгалогенидов и азида натрия в ДМСО. Таким образом, был разработан эффективный и универсальный региоселективный путь к 4-три-



R = Ph; R' = Bn, Ph(CH₂)₂, Ph(CH₂)₃, n-C₅H₁₁, 4-O₂NC₆H₄CH₂, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R' = CH₂CO₂Et: R = Ph, 4-Bu^tC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, n-C₆H₁₃, 3,4-Me₂C₆H₃, 1-(4-MeO)Naph

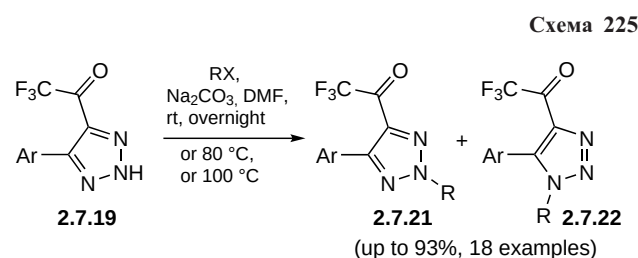
фторацетилтриаолом, позволяющий получать их с выходами до 89% (схема 223).⁵⁸⁰

На основе взаимодействия CF₃-инонов **2.7.16** с азидом натрия синтезированы NH-незамещенные триазолы. Эта реакция протекает в EtOH в течение нескольких часов и приводит к 4-трифторацетилтриаолом **2.7.19** с высокими выходами.⁵⁸¹ Если же добавить в реакционную смесь уксусную кислоту, то направление процесса изменяется и образуется 3-трифторметилизоксазол. Помимо этанола, такая реакция может быть проведена в смеси *n*-гептан–вода. В указанных выше условиях был синтезирован ряд 3-трифторметилизоксазолов с хорошими выходами. Стоит отметить, что на основе реакций CF₃-инонов с азидом натрия получены триазолы и изоксазолы **2.7.20**, содержащие донорные и акцепторные заместители, а также стерически затрудненные фрагменты. CF₃-Иноны с алкильными заместителями также были с успехом вовлечены в такие трансформации (схема 224).⁵⁸¹

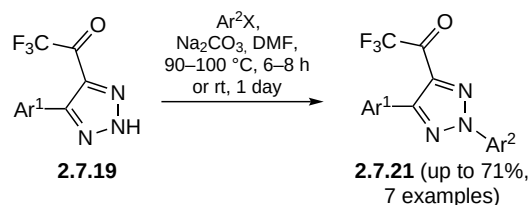


Исследована возможность модификации 5-арил-4-трифторацетил-1,2,3-триаолов **2.7.19** по NH-фрагменту. Алкилирование селективно протекает в ДМФА при использовании в качестве основания Na₂CO₃, приводя к 2-изомерам **2.7.21** в качестве основных продуктов с высокими выходами. Соотношение минорного 1-изомера **2.7.22** с основным 2-изомером в ряде случаев не превышает 6:94,

а суммарный выход продуктов достигает 93%. Реакции с тозил- и мезилхлоридами протекают региоселективно с образованием только 2-замещенных триаолов **2.7.21**. Активированные электроноакцепторными группами арилгалогениды региоселективно дают 2-арилтриаолы с хорошими и высокими выходами. Точно так же катализируемая медью реакция с борными кислотами приводит исключительно к 2-арилтриаолом с высокими выходами. Исследование флуоресцентных свойств 2-производных 1,2,3-триаолов **2.7.21** показало, что некоторые из них проявляют свойства флуорофоров, излучающих УФ-голубой свет со значениями квантовых выходов в ряде случаев >60% (схема 225).⁵⁸²

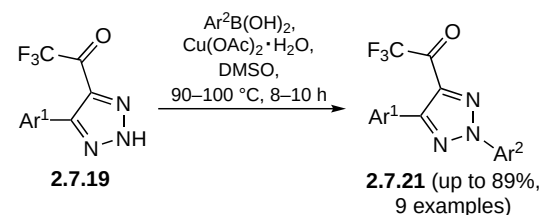
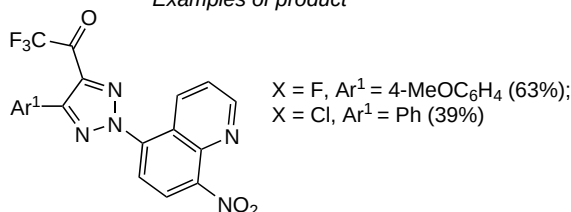


Ar = Ph, X = Cl: R = All (79%, 86:14), Buⁱ (84%, 91:9 (100 °C)), Me₂NC(O)CH₂ (81%, 89:11), Ts (74%, 100:0), Ms (80%, 100:0); Ar = Ph, X = I, R = Me (86%, 83:17); Ar = 4-MeOC₆H₄, X = Br, R = Bn (93%, 81:19); Ar = Ph, X = Br: R = Et (92%, 91:9), Prⁿ (93%, 92:8), n-C₅H₁₁ (88%, 92:8), n-C₉H₁₉ (83%, 93:7), Bn (84%, 83:17), 4-O₂NC₆H₄CH₂ (81%, 81:19), Ph(CH₂)₂ (85%, 93:7), Prⁱ (79%, 94:6 (80 °C)), Cy (70%, 93:7 (100 °C)), (CH₂)₄ (67%, 83:17 for dimers), EtCO₂CH₂ (80%, 90:10)



X = F: Ar¹ = Ph; Ar² = 2,4-(O₂N)₂C₆H₃ (82%), 4-O₂NC₆H₄ (66%), 4-EtO₂CC₆F₄ (71%);
 X = Cl: Ar¹ = Ph; Ar² = 2-CF₃-4-O₂NC₆H₃ (53%), 4-CF₃-2-O₂NC₆H₃ (62%)

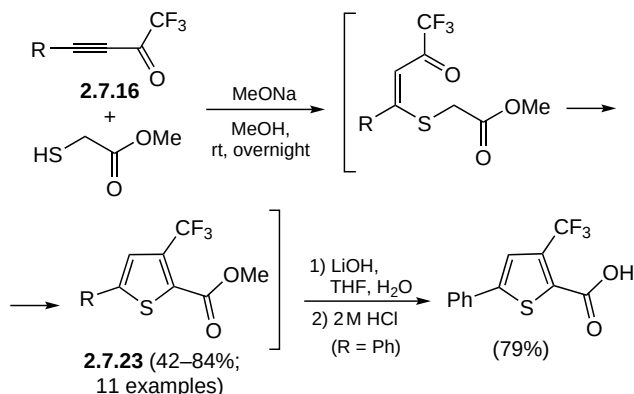
Examples of product



Ar¹ = Ph: Ar² = Ph (77%), 4-MeOC₆H₄ (74%), 4-n-C₆H₁₃OC₆H₄ (69%), 3-F-4-ClC₆H₃ (76%), 4-MeC₆H₄ (89%), 3-Th (57%);
 Ar² = Ph: Ar¹ = 4-MeOC₆H₄ (64%), 4-F₃CC₆H₄ (64%), 4-MeC₆H₄ (88%)

При исследовании реакции CF_3 -инонов **2.7.16** с метилтиогликолятом оказалось, что процесс с легкостью протекает в метаноле при катализе метилатом натрия. На первой стадии происходит присоединение по Михаэлю с образованием тиовинолового эфира, который самопроизвольно циклизуется в производные метил-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилатов **2.7.23**. Реакция протекает как с арил-, так и с алкил- CF_3 -инонами, приводя к соответствующим тиофенам с выходами от хороших до высоких. Гидролиз полученных сложных эфиров под действием LiOH в смеси ТГФ и H_2O дает производные 3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты с высоким выходом (схема 226).⁵⁸³

Схема 226



$\text{R} = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}$ (84%), 4- Bu^t (71%), 4-Me (63%), 4-Cl (65%), 4-Br (79%), 4-OMe (82%), 4-SMe (84%), 3,4-Me₂ (66%), 3,4-($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) (81%), $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (42%), 1-(4-MeO)Naph (74%)

Обнаружено, что направление реакции CF_3 -инонов **2.7.16** с гидразинами критически зависит от природы растворителя. Так, в ДМСО первоначально происходит присоединение гидразина по Михаэлю, приводящее к 5- CF_3 -пиразолинолам, которые с легкостью отщепляют воду под действием TsOH с образованием 5- CF_3 -пиразолов **2.7.24** с высокими суммарными выходами. Напротив, реакции CF_3 -инонов с гидразинами в гексафторизопропиловом спирте (HFIP) начинаются с атаки гидразина по карбонильной группе, что через ряд шагов приводит к 3- CF_3 -пиразолам

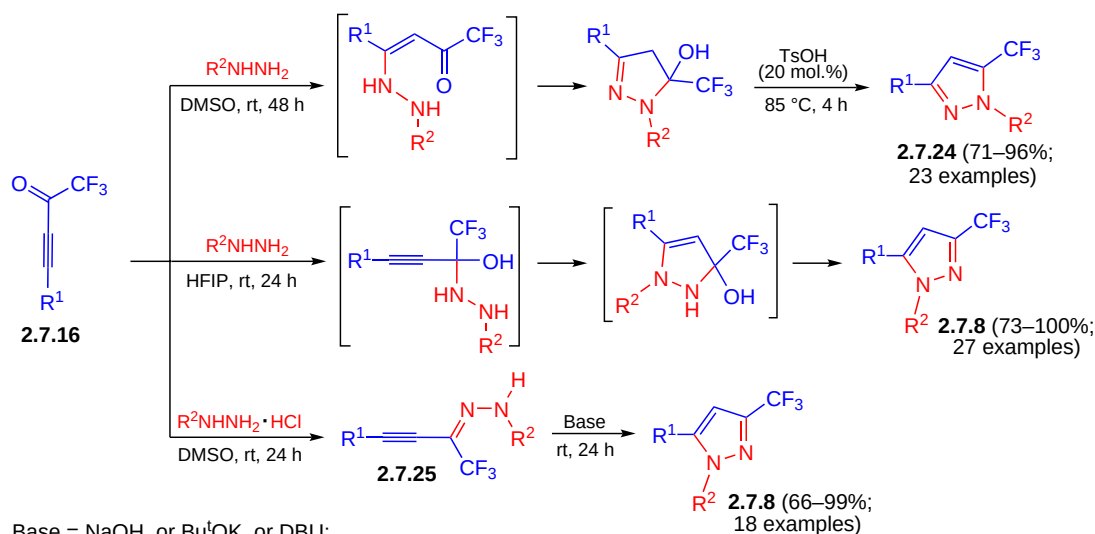
2.7.8 с выходами, в ряде случаев приближающимися к количественным. Реакция универсальна и позволяет использовать CF_3 -иноны **2.7.16** и гидразины как с алкильными, так и с арильными заместителями (схема 227).⁵⁸⁴

Стоит отметить, что при переходе от гидразинов к их гидрохлоридам региоселективность реакции в ДМСО меняется на противоположную. В этом случае на первом этапе образуется гидразон **2.7.25**, который легко циклизуется в 3- CF_3 -пиразолы **2.7.8** под действием сильных оснований. С использованием данного подхода был синтезирован ряд 3- CF_3 -пиразолов, содержащих различные комбинации арильных и алкильных заместителей, с выходами до 99%. Таким способом получили и нестероидный противовоспалительный препарат Целебрекс, и противораковый препарат SC-560 с высокими выходами (см. схему 227).

Найдены альтернативные условия региоселективного проведения реакции CF_3 -инонов **2.7.16** с гидразинами. Было обнаружено, что соли (THD-Dipp)AuOTf (THD-Dipp — 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)гексагидро-2H-1,3-диазепин-2-илиден) и AgOTf могут эффективно катализировать эту реакцию с селективным образованием 3- CF_3 -пиразолов **2.7.8** с выходами до 99% всего за несколько минут. Примесь минорного 5- CF_3 -пиразола составляет <0.5% и легко удаляется колоночной хроматографией. Большой синтетический потенциал указанной реакции был продемонстрирован получением различных пиразолов, имеющих алкильные и арильные заместители, а также функциональные группы. Препараты Целебрекс® и SC-560 также были синтезированы данным методом. Исследование механизма реакции показало, что процесс протекает через формирование полуаминала как ключевого интермедиата. Роль иона Ag^+ заключается в образовании комплекса с полуаминалом для облегчения его циклизации (схема 228).⁵⁸⁵

Гидразоны CF_3 -инонов **2.7.25**, легко получаемые реакцией с гидрохлоридами гидразинов в спирте (выходы до 95%), являются объектами циклизаций под действием электрофильных реагентов. Найдено, что данные гидразоны реагируют с иодом в MeCN в присутствии NaHCO_3 в качестве основания с образованием иодпиразолов с практически количественными выходами. Стоит отметить, что в данную реакцию вступают гидразоны, полученные из арил- и

Схема 227



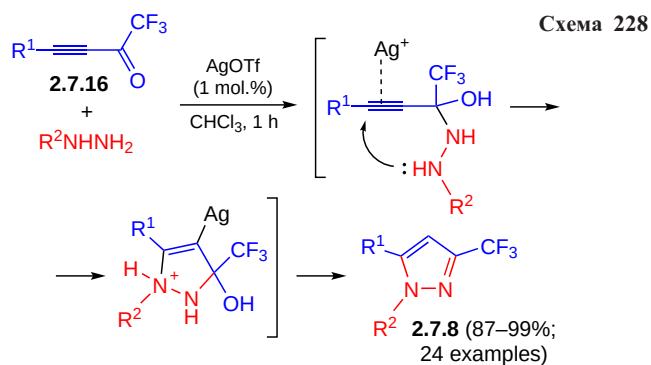
Base = NaOH, or Bu^tOK , or DBU;

for Celebrex®: $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (86%);

for SC-560: $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (91%);

$\text{R}^1 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}$, 4- Bu^t , 4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-OMe, 4-SMe, 3,4-($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, 1-(4-MeO)Naph;

$\text{R}^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}$, 4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-OMe, 4-CN, 3- CF_3 , 3- CO_2H , 4- SO_2NH_2 , 2- Pr^i , 2,4-(NO_2)₂, 2,6- Cl_2 , 2,4-Me₂), C_6F_5 , Et, Bu^t

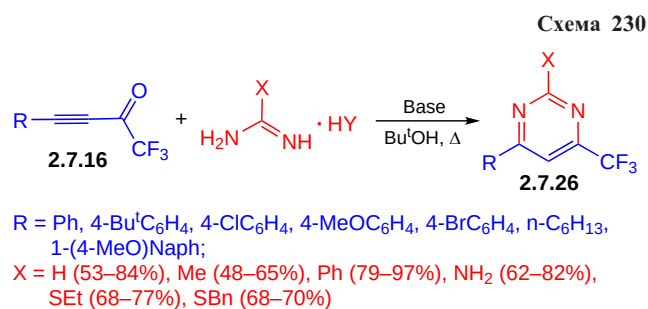


$R^1 = \text{Ph, 4-Bu}^t\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeSC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(O(CH}_2)_2\text{O)C}_6\text{H}_3, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, 1\text{-(4-MeO)Naph;}$
 $R^2 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-HO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{F}_5, 2,4\text{-(O}_2\text{N)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{Et, Bu}^t, \text{Ts, Boc;}$
for Celebrex®: $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^2 = 4\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (89%);
for SC-560: $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (93%)

алкилгидразинов, а также тозилгидразина. С использованием NCS, Br₂ и NBS в качестве галогенирующих реагентов из гидразонов **2.7.25** с высокими выходами были получены хлор- и бромпиразолы, в том числе 4-галогенпроизводные нестероидного противовоспалительного препарата Целебрекс. Иодпроизводное этого препарата вводили в различные реакции кросс-сочетания, в результате которых был успешно расширен ряд аналогов Целебрекса (схема 229).⁵⁸⁶

Вовлечение в реакцию с CF₃-инонами **2.7.16** азотсодержащих 1,3-динуклеофилов открыло путь к синтезу 1,3-пиримидинов. Реакции с ацетатом формамидина, ацетатом ацетамидина, гидрохлоридом бензамидина, карбонатом гуанидина, гидрохлоридом этилизотиуриновой соли и гидрохлоридом бензилзотиуриновой соли в присутствии оснований с выходами от хороших до высоких привели к 6-трифторметил-4-арил(алкил)-1,3-пиримидинам **2.7.26**, а также их производным с метильной, бензильной, амино-, этилтио- и бензильтиогруппами в положении 2. Этот высокоэффективный метод позволяет получать 6-трифторметилированные 1,3-пиримидины с выходом до 97% (схема 230).⁵⁸⁷

Повышенная электрофильность тройной связи CF₃-инонов открывает возможность для протекания реакций необычного типа, а именно аннелирования 1,3-оксазинового цикла под действием азидов. На первой стадии этого процесса происходит образование 1,3-дипольного комплекса пиридина с ацетиленом **2.7.27**, поведение которого зависит от количества эквивалентов CF₃-инона, присутствия воды в реакционной смеси и природы азина. Так, при взаимодействии хинолина с эквимольным количеством CF₃-инона в присутствии воды (или в воде) комплекс **2.7.27** реагирует с



молекулой воды с образованием полуаминала **2.7.28**, который циклизуется в 1,2-функционализированные хинолины **2.7.29**, аннелированные с 1,3-оксазиновым циклом, с выходами, в ряде случаев близкими к количественным (схема 231).^{588,589} Стоит отметить, что реакция протекает стереоселективно и приводит только к одному диастереомеру. В эту реакцию были вовлечены также изохинолин и 1,8-нафтиридин.

Интересно, что в случае эквимольных количеств пиридина и CF₃-инона 3-оксазиновый фрагмент не формируется. В этом случае образующийся интермедиат **2.7.27** под действием воды претерпевает раскрытие пиридинового цикла с образованием трифторацетилованного этенил-5-аминопента-2,4-диенала **2.7.30** (см. схему 231).⁵⁹⁰ Реакция с 2 экв. CF₃-инона **2.7.16** в отсутствие воды протекает одинаково как для пиридина, так и для его бензаннылированных аналогов (хинолина, изохинолина, 1,8-нафтиридина). В этом случае интермедиат **2.7.27** реагирует с карбонильной группой CF₃-инона с образованием бетаина **2.7.31**, который циклизуется с формированием аннелированного 1,3-оксазинового фрагмента, содержащего трифторацетиловый и алкильный заместители. Эти реакции также протекают с выходами продуктов **2.7.32** и **2.7.33** вплоть до 92–98%, но приводят к образованию двух диастереомеров (см. схему 231).^{591,592}

Две необычные перегруппировки были обнаружены при обработке 1,3-оксазиноквинолинов **2.7.29** основаниями. Оказалось, что действие гидроксида натрия запускает каскад превращений, который приводит к 2-арилхинолинам, сопровождаясь потерей атома фтора. В каскаде, запущенном действием морфолина, образуются 2-арил-3-трифторацетилхинолины, т.е. при этом атом фтора в молекуле сохраняется. В обоих случаях реакция протекает с высокими выходами продуктов и может быть осуществлена в опрот-варианте. С использованием данного метода были синтезированы и производные 1,8-нафтиридина (схема 232).⁵⁹³

При исследовании реакции CF₃-инонов с этилендиаминном и его производными найдено, что в случае этилендиамина образуются трифторметилсодержащие [1,4]-дiazепины с хорошими выходами. Реакция с монозамещенным

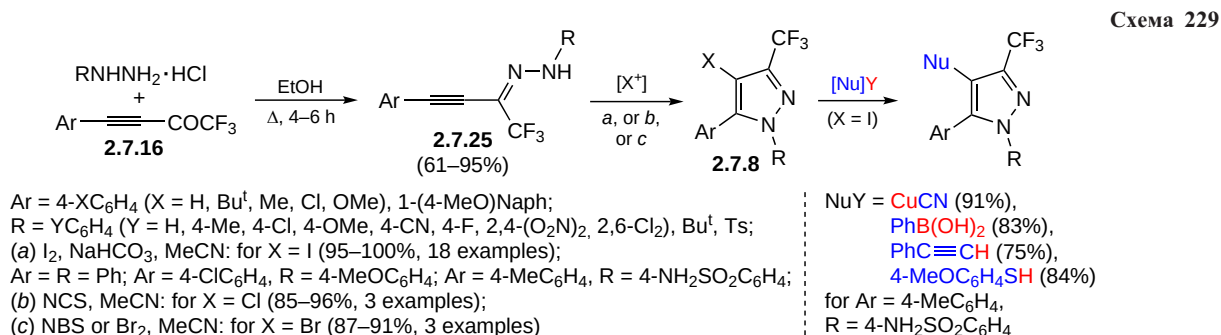


Схема 231

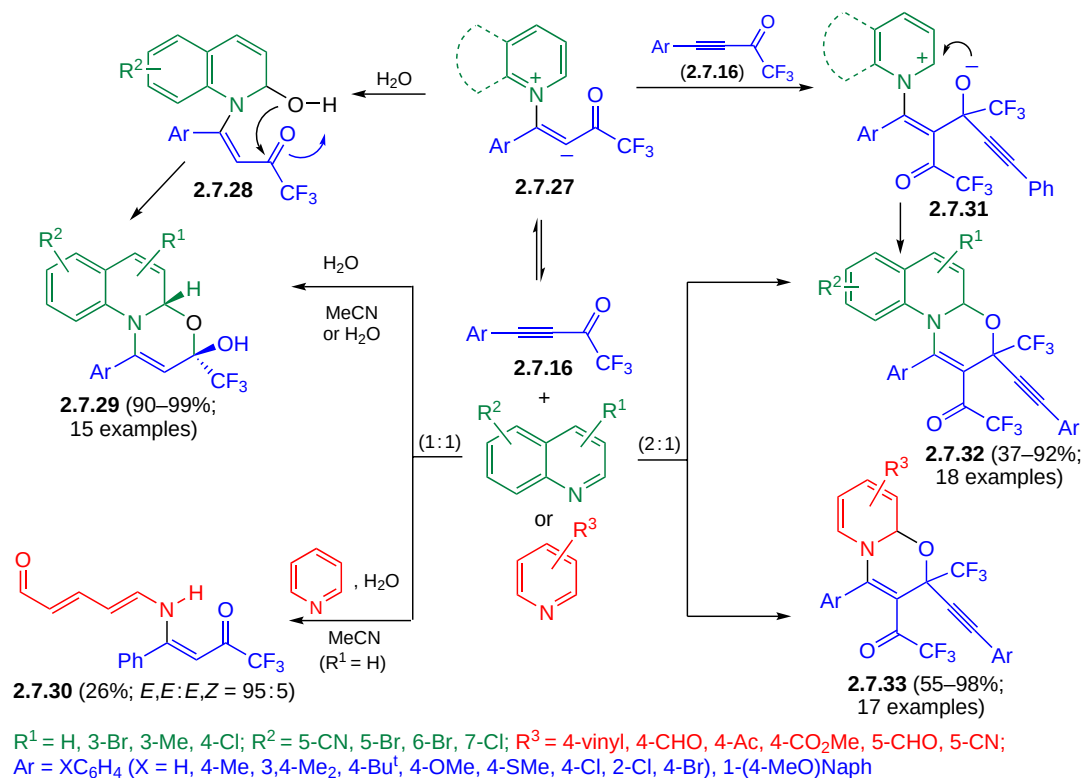
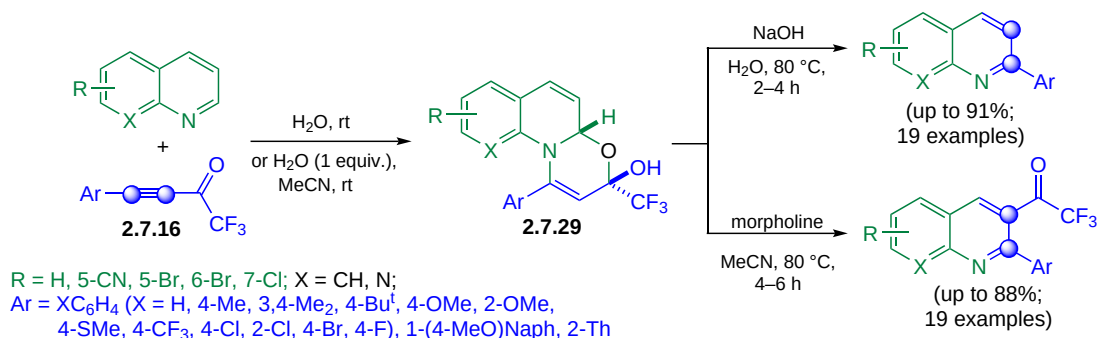


Схема 232

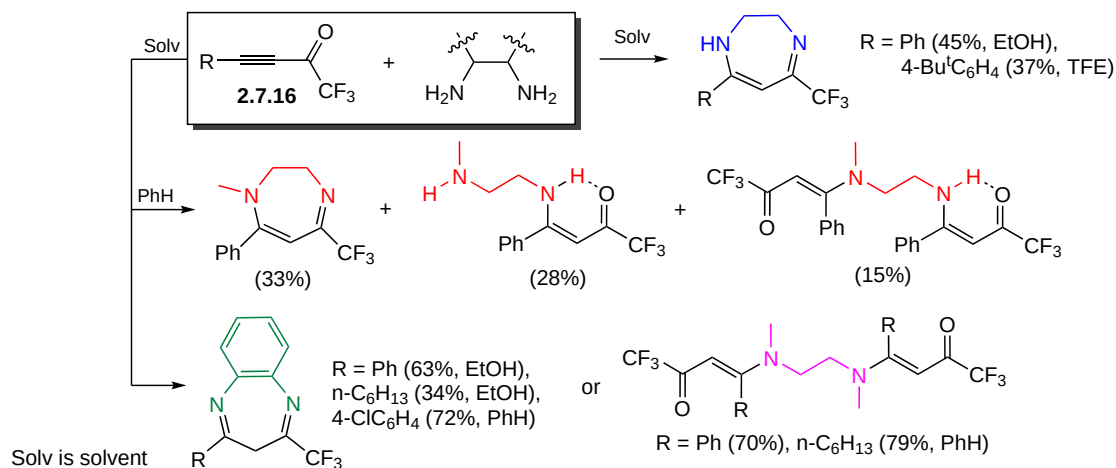


N-метилэтилендиамин, помимо диазепина, приводит к моно- и бисаддуктам Михаэля. В случае *N,N'*-диметилэтилендиамина бисаддукт Михаэля является единственным продуктом. Процесс протекает стереоселективно, образуется лишь изомер, имеющий *E,E*-конфигурацию. Наконец,

реакцией с фенилендиамин были получены с высокими выходами фторированные бензодиазепины (схема 233).⁵⁹⁴

Наличие тройной связи позволяет модифицировать CF_3 -иноны **2.7.16**, помимо реакций с нуклеофилами, электрофильными агентами. Найдено, что реакция инонов с бро-

Схема 233



мом протекает в мягких условиях при выдерживании в дихлорметане при комнатной температуре. Соответствующие α,β -дибром- CF_3 -еноны были получены с выходами до 97%. Реакция протекает стереоселективно с образованием преимущественно одного изомера. Обнаружено, что реакция диброменона, содержащего фенильный заместитель, с гидразингидратом приводит к 4-бром-3-трифторметил-5-фенилпиразолу **2.7.24a** с высоким выходом. Процесс сопровождается образованием 3-трифторметил-5-фенилпиразола **2.7.24b** в небольших количествах как результат реакции гидразингидрата с CF_3 -иноном, который получается при галофильной реакции диброменона с гидразингидратом. Суммарный выход двух продуктов приближается к количественному. Реакция с избытком этилендиамина сопровождается дефрагментацией с образованием α,β -дибромстирола и 2-трифторметилимидазолина (схема 234).⁵⁹⁵

Монозамещенные α -бром- CF_3 -еноны могут быть получены последовательным бромированием – дегидробромированием CF_3 -енонов.⁵⁹⁶ Были изучены реакции данных соединений с рядом динуклеофилов. Оказалось, что хемоселективность реакции производных этилендиамина с α -бром- CF_3 -енонами управляется природой заместителей в амине. Так, реакция с этилендиамин приводит к фторированному бициклическому производным дигидропиразина с аннелированным азиридиновым циклом — 7-арил-5-(трифторметил)-1,4-дизабидило[4.1.0]гепт-4-ен **2.7.34** (схема 235).⁵⁹⁷ Процесс протекает с высокими выходами, стереоселективно образуя только один диастереомер.

Стоит отметить, что реакция универсальна и позволяет вводить в нее не только CF_3 -еноны, но и непредельные альдегиды и кетоны, не содержащие атома фтора.⁵⁹⁷ При взаимодействии α -бром- CF_3 -енонов с фенилендиамин получается насыщенная азиридинопиперазиновая система **2.7.35**. В данном случае реакция останавливается на стадии образования стабильного полуаминаля фторированного кетона, которые известны своей устойчивостью к отщеплению воды. Этот превращение также протекает стереоселективно и с высокими выходами продуктов (см. схему 235).⁵⁹⁷

Неожиданная перегруппировка была обнаружена при изучении реакции α -бром- CF_3 -енонов с N,N' -дизамещенными этилендиамин. Оказалось, что в данном случае с высокими выходами образуется гетероциклическая система пиперазинона **2.7.36** в результате миграции трифторметильной группы. В реакции может участвовать широкий круг симметричных этилендиамин, содержащих метильную, этильную, бензильную, аллильную, метоксиэтильную группы, а также стерически затрудненные изопропильную и циклогексильную группы (см. схему 235).^{598–600} Стоит отметить, что нефторированные непредельные кетоны приводят к продуктам дефрагментации — производным имидазолидина.⁵⁹⁹ Ожидаемый продукт присоединения по Михаэлю с последующим замещением атома брома был получен только в реакции с N,N' -дидипропилаэтилендиамин. Трифторацетилпиперазины **2.7.37** образуются с выходами до 89% в виде одного диастереомера, причем даже в случае нефторированных непредельных кетонов (см. схему 235).⁵⁹⁹

Схема 234

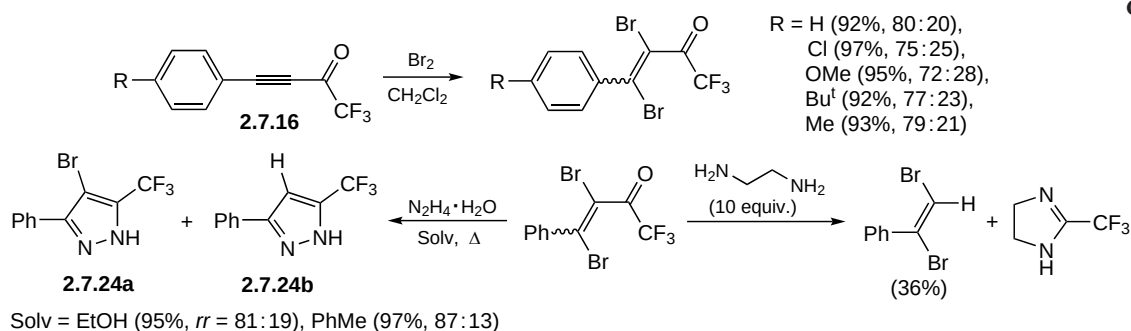
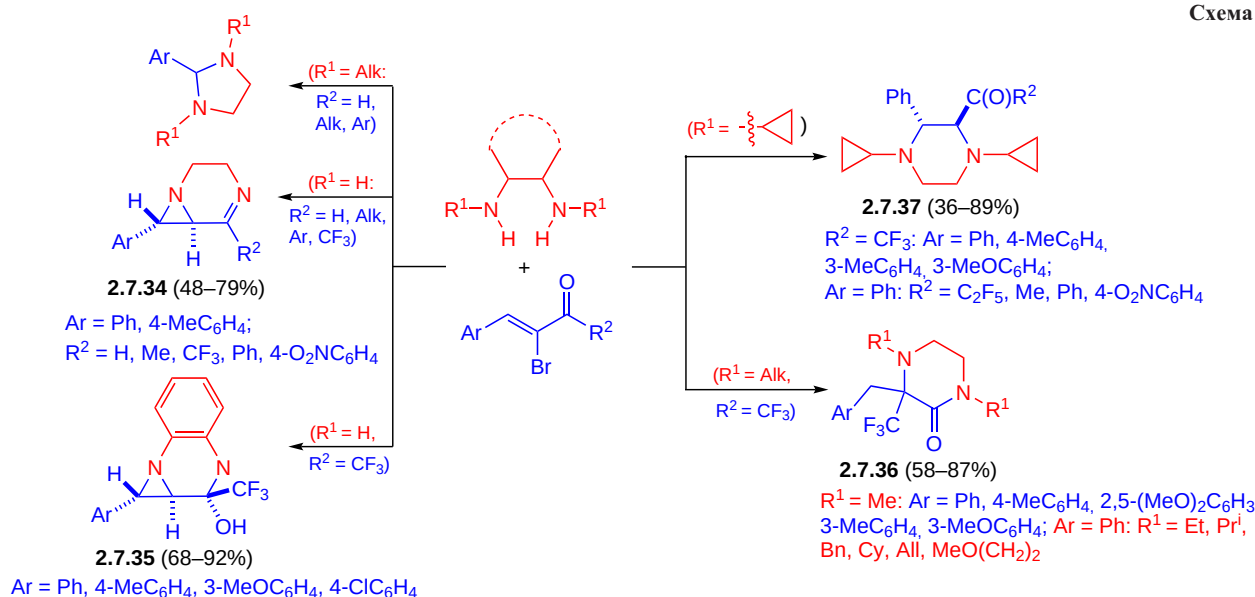
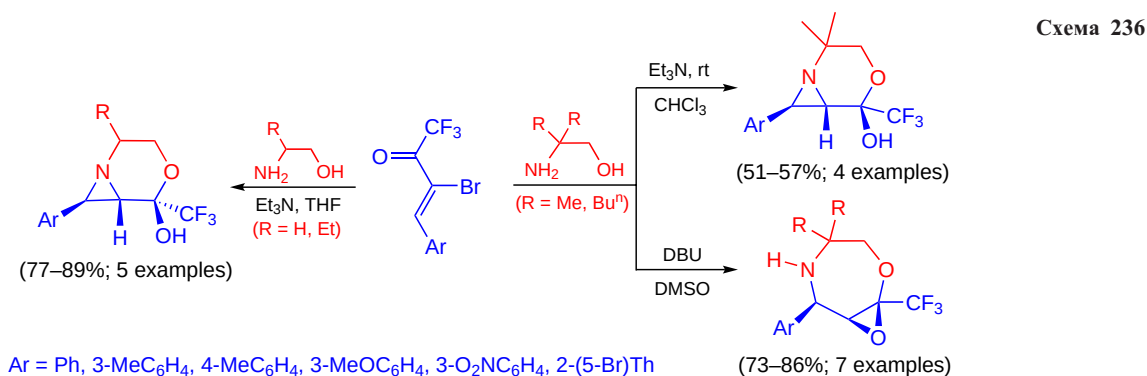


Схема 235





Были исследованы реакции бромзамещенных енонов с 2-аминоэтанолом и его производными. Оказалось, что результат процесса критически зависит от природы динуклеофила и условий проведения. Так, реакция с 2-аминоэтанолом или 2-аминобутан-1-олом приводит к трифторметилированным морфолинам, аннелированным с азиридиновым циклом (4-окса-1-азабицикло[4.1.0]гептанам) с высокими выходами (схема 236). В случае 2,2-диметилзамещенного аминоксанола (2-амино-2-метилпропан-1-ола) результат реакции зависит от используемых растворителя и основания. Проведение реакции в хлороформе в присутствии триэтиламина дает фторированные производные морфолина, тогда как реакция в ДМСО в присутствии DBU завершается образованием фторированных 1,4-оксазепанов, аннелированных с оксиранами (2,8-диокса-5-азабицикло[5.1.0]октанов). Стоит отметить, что оба превращения протекают стереоселективно, с высокими выходами получается в основном один диастереомер.⁶⁰¹ Аналогичная реакция с 2-амино-2-бутилгексан-1-олом приводит к фторированным производным оксазепана (см. схему 236).

Броменоны реагируют с избытком *N*-метил- и *N*-бензил-аминоэтанолов, с высокими выходами образуя фторированные производные морфолина **2.7.38**, содержащие дополнительный фрагмент аминоспирта. Реакция этих субстратов с 1.2–1.5 экв. *N*-метиламиноэтанола и пролинолом сопровождается замыканием дополнительного оксетанового цикла. В результате с выходами до 72% получают фторированные производные достаточно редких оксетаноморфолинов **2.7.39**.⁶⁰² Стоит отметить и высокую стереоселективность реакции, приводящую только к одному диастереомеру (схема 237).

Схожим образом протекают реакции броменонов с аминодиолами, приводя к нескольким производным фто-

рированных морфолинов. Основными продуктами являются фторированные оксетаноморфолины, образующиеся в виде одного диастереомера (схема 238). Данные соединения были выделены в чистом виде, однако они имеют склонность к спонтанной изомеризации в бис-оксазины в растворе хлороформа. Во многих случаях в реакционных смесях были зафиксированы фторированные производные морфолина, содержащие дополнительный фрагмент аминоспирта. В случае броменонов с 4-фтор- и 4-нитрофенильным заместителями такие продукты удалось выделить и охарактеризовать. Фрагментация данных соединений ответственна за появление в реакционной смеси фторированных морфолинов, не содержащих арильного заместителя исходного броменона. Эти соединения также были выделены и охарактеризованы (см. схему 238).⁶⁰³

Таким образом, использование в качестве «строительных блоков» фторсодержащих алкенов и ацетиленов является очень плодотворным подходом к получению самых разнообразных гетероциклов, содержащих атом фтора или фторированный фрагмент. Поскольку в структурах исходных алкенов и ацетиленов имеется очень поляризованная кратная связь, то благодаря этому большинство их реакций с нуклеофилами реализуется хемо- и региоселективно. Еще одной важной особенностью является высокая стереоселективность многих превращений, так как трифторметильная группа, будучи сильным электронным акцептором, способна стабилизировать полуаминальный (полуацетальный) фрагмент. Кроме того, эта функциональная группа имеет довольно большой стерический объем. Следовательно, многие превращения с фторированными алкенами и ацетиленами протекают необычно и имеют уникальный характер.

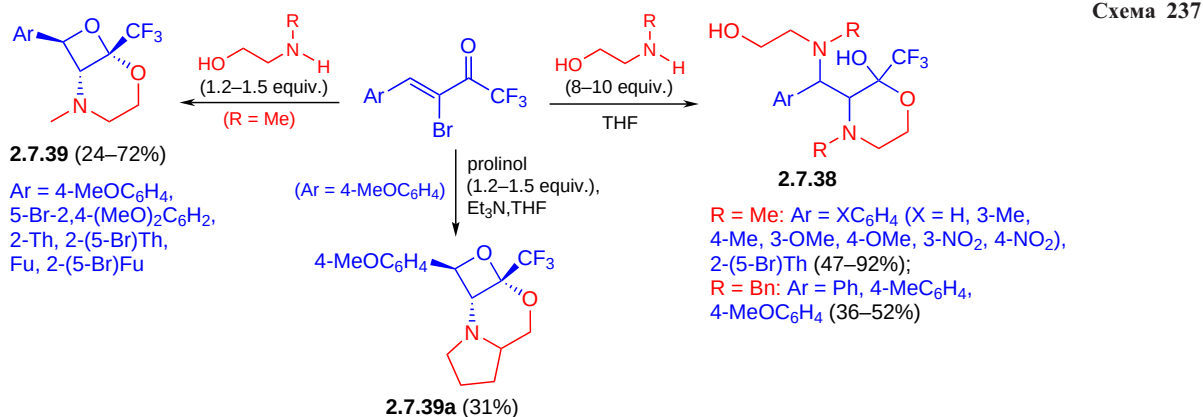
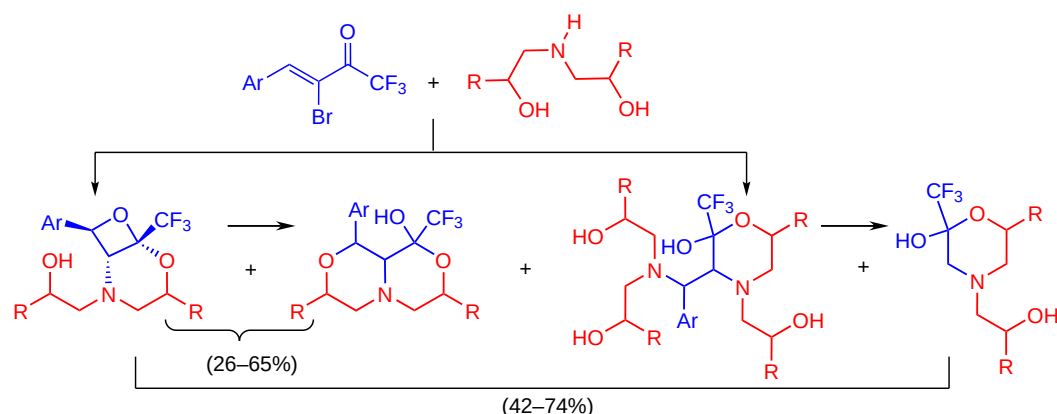


Схема 238



R = H: Ar = 3-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 5-Br-2,4-(MeO)₂C₆H₂, 4-O₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-(5-Br)Fu;
 R = Me: Ar = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

2.8. Синтез полиядерных гетероциклических молекул на основе арил- и гетарилацетиленов

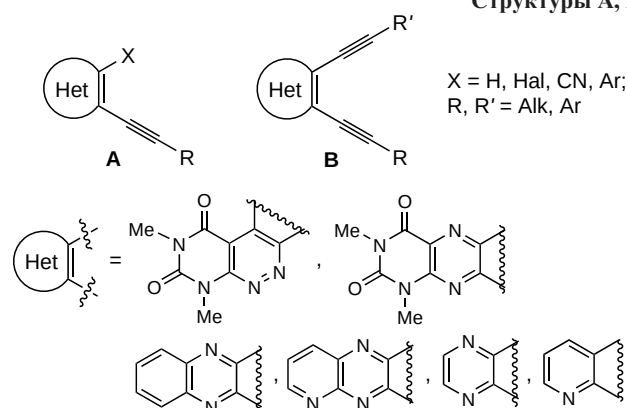
Открытая в 1975 г. реакция Соногаширы⁶⁰⁴ — катализируемое комплексами палладия и меди сочетание терминальных алкинов с арил- и винилгалогенидами — сделала доступными разнообразные производные ацетилена.^{605,606} Превращения с участием C≡C-связи термодинамически очень выгодны.^{607,608} Оба этих обстоятельства способствовали широкому применению ацетиленов в органическом синтезе, включая получение гетероциклических соединений.^{605,606} Особенно плодотворными в синтезе гетероциклов оказались стратегии, основанные на электрофильных, нуклеофильных и катализируемых комплексами переходных металлов циклизациях алкинов,^{609–616} а также реакциях циклоприсоединения и циклоизомеризации.^{617–620} Значимость гетероциклических соединений общеизвестна и не требует отдельного обсуждения.⁶²¹ В обзорах^{609–620} можно найти немало примеров применения производных ацетилена в синтезе природных гетероциклических молекул и их синтетических аналогов, сопряженных олигомеров, полимеров и дендримеров на основе гетероциклов, а также других гетероциклических соединений с полезными оптическими и электронными свойствами. В 2022 г. был опубликован обзор³, посвященный гетероциклическим нанографенам и другим полициклическим гетероароматическим молекулам, ключевыми стадиями синтеза которых нередко служили циклизации с участием C≡C-связи.

В данном разделе представлены результаты исследований сотрудников Южного федерального университета, связанные с разработкой методов синтеза и изучением реакционной способности алкинилпроизводных азинов (птеридина, хиноксалина, пиазина, пиридина), 1*H*-перимидин-2(3*H*)-она и 1,8-бис(диметиламино)нафталина («протонной губки»). Обзор содержит три основных части, в которых последовательно рассмотрены синтез и превращения трех указанных типов (гет)арилацетиленов.

2.8.1. Синтезы на основе алкинилазинов

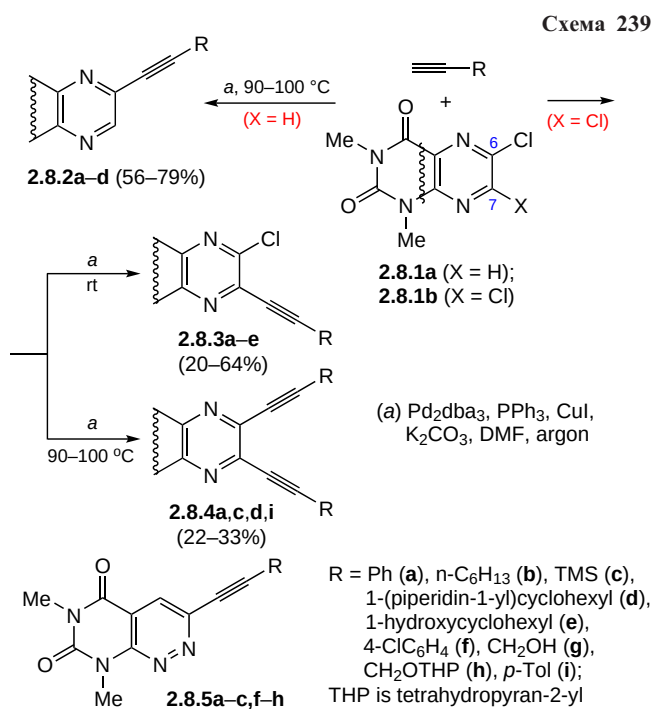
Среди представленных в обзоре алкинилазинов можно выделить два основных класса: структуры **A** — моноалкинилпроизводные птеридина, хиноксалина, пиазина, пиридина, незамещенные в соседнем с C≡C-связью положении или содержащие *орто*-заместитель (Cl, CN, Ar), и **B** — *орто*-диалкинилазины (гетероароматические ендины).

Структуры **A**, **B**

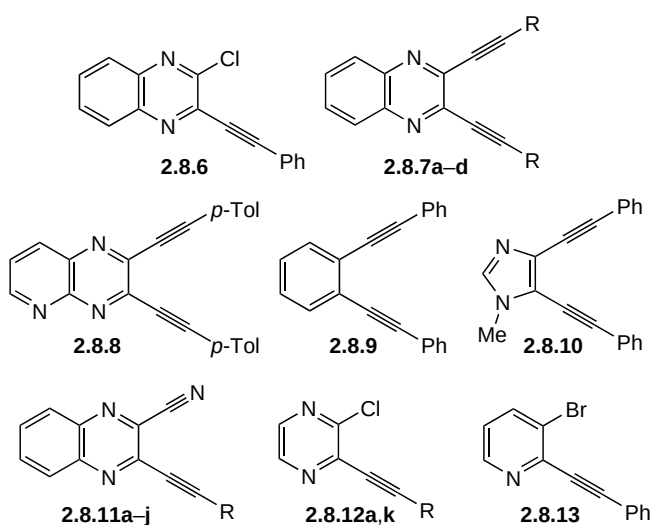


Алкинилазины были получены сочетанием моно- или диалогеназинов с терминальными алкинами по реакции Соногаширы. Из 6-хлор- и 6,7-дихлорпроизводных 1,3-диметилптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1,3-диметиллумазина, **2.8.1**) синтезировали 6-алкинил- (**2.8.2**), 7-алкинил-6-хлор- (**2.8.3**) и 6,7-диалкинил-1,3-диметиллумазины (**2.8.4**) в каталитической системе Pd₂dba₃–PPh₃–CuI–K₂CO₃–ДМФА (dba — дибензилиденацетон) (схема 239).^{622–626} При этом более подвижный атом хлора в положении 7 замещался на алкинильную группу при комнатной температуре, в то время как сочетание в положении 6 протекало только при нагревании реагентов до 90–100°C. Изомерные соединениям **2.8.2** 3-алкинил-6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]пиридин-5,7(6*H*,8*H*)-дионы (**2.8.5**) образовались в тех же условиях.^{625,626}

Аналогичный способ применяли для синтеза соединений **2.8.6–2.8.13**. 3-(Фенилэтинил)-2-хлорхиноксалин (**2.8.6**),⁶²⁷ 2,3-диалкинилхиноксалины (**2.8.7**)^{624,627} и диалкинилпроизводное **2.8.8** (см.⁶²⁴) были получены из соответствующих дихлоридов в каталитической системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–Et₃N–ДМФА при комнатной температуре. Для 3-алкинилхиноксалин-2-карбонитрилов (**2.8.11**) использовали ту же каталитическую систему, но с диметилсульфоксидом в качестве растворителя.⁶²⁸ 1,2-Бис(фенилэтинил)бензол (**2.8.9**) был получен сочетанием *о*-дифенилбензола с фенилацетиленом в соответствии с ранее описанной процедурой.⁶²⁹ Синтез 3-алкинил-2-хлорпиазинов (**2.8.12**) и 3-бром-2-(фенилэтинил)пиридина (**2.8.13**) был выполнен при комнатной температуре в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–Pr₂NH–ДМСО из 2,3-дихлорпиазина и 2,3-дибромпиридина соответственно.^{630,631} При получении 1-метил-4,5-бис(фенил-



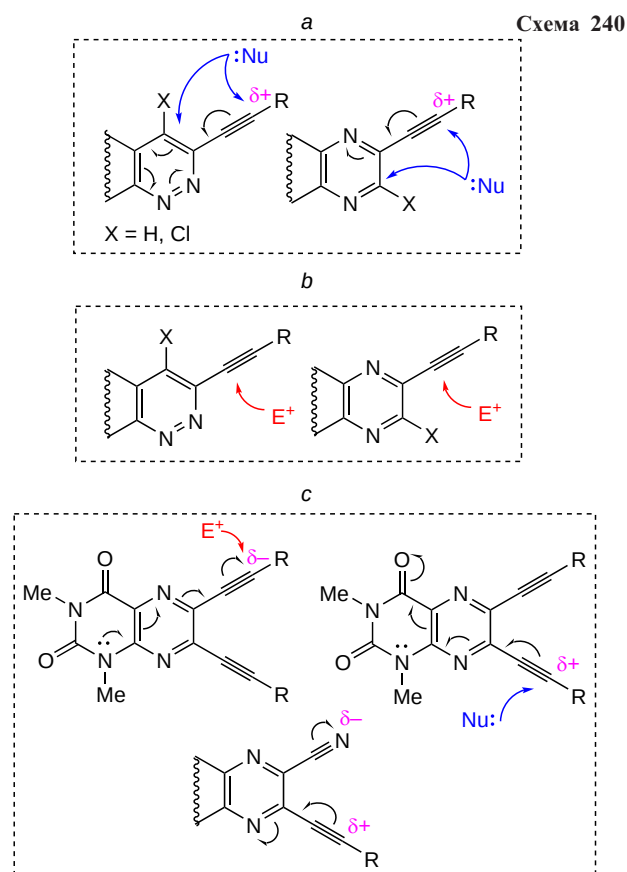
Структуры 2.8.6–2.8.13



R = Ph (a), *p*-Tol (b), n-C₆H₁₃ (c), n-C₈H₁₇ (d), Buⁿ (e), 2-MeOC₆H₄ (f), 4-O₂NC₆H₄ (g), 4-F₃CC₆H₄ (h), cyclohexen-1-yl (i), 1-(piperidin-1-yl)cyclohexyl (j), 4-O₂NC₆H₄ (k)

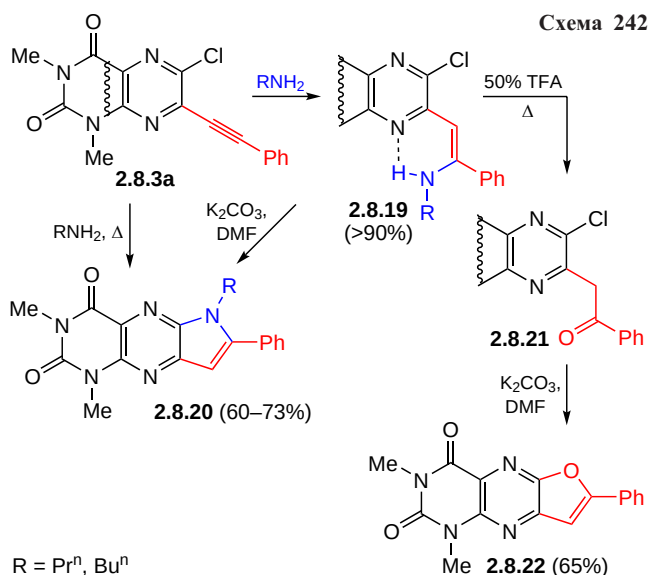
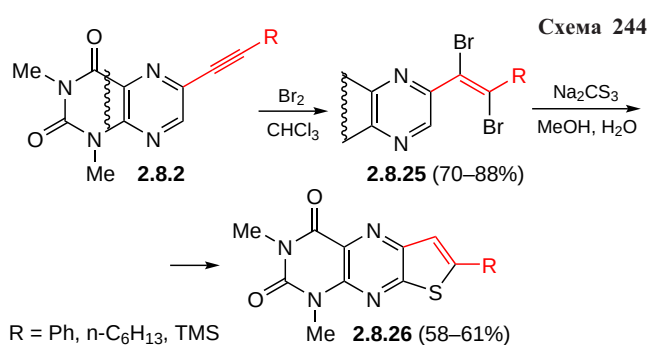
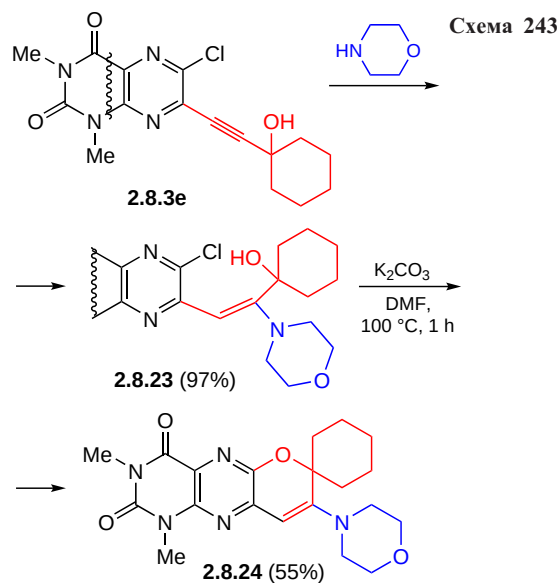
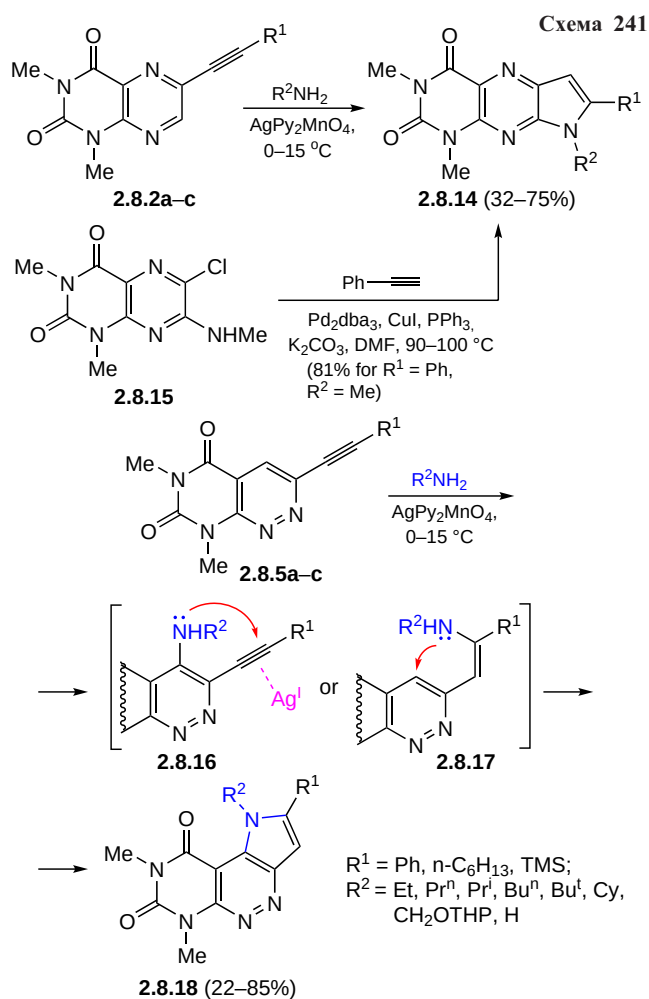
этинил)-1*H*-имидазола (**2.8.10**) из соответствующего дионида в качестве катализатора использовали комплекс Pd(PPh₃)₄.⁶³² В большинстве случаев выходы продуктов **2.8.6–2.8.13** превышали 80%.

Проведенные исследования показали, что π-дефицитное азиновое ядро активирует тройную связь к нуклеофильной атаке, но при этом не создает препятствий для реакций с электрофилами. Направления нуклеофильной и электрофильной атак не совпадают (схема 240, части *a* и *b*). В диалкинилпроизводных лумазина **2.8.4** благодаря электронным эффектам гетероатомов и заместителей одна из тройных связей активируется к нуклеофильной атаке, в то время как другая становится чувствительной к электрофилам (см. схему 240, часть *c*). Аналогичное распределение электронной плотности наблюдается и в нитрильных ана-



логов динов типа **2.8.11**. Установлено также, что реакции алкинилазинов не сводятся к простому присоединению нуклеофила или электрофила. Превращения, как правило, имеют тандемный либо каскадный характер и приводят к образованию полиядерных гетероциклических молекул. В частности, принимая во внимание известный синтез индолов по Лароку,⁶³³ мы предприняли попытку окислительного алкиламинирования 6-алкиниллумазина **2.8.2**, в результате которого получили пирролоптеридины **2.8.14** (схема 241).^{622,625} Такие же соединения служили продуктами сочетания *орто*-аминогалогенидов **2.8.15** с фенилацетиленом по реакции Соногаширы. Аналогично в условиях окислительного алкиламинирования циклизовались и изомерные молекулы **2.8.5**. Не вполне понятно, какая из частиц служила интермедиатом данного превращения — продукт S^N-аминирования **2.8.16**, который далее подвергали катализируемой комплексом серебра 5-*эндо-диг*-циклизации, либо енамин **2.8.17**, превращающийся в конденсированный пиррол путем внутримолекулярной нуклеофильной атаки на электронодефицитный атом углерода. В результате сформировалась гетероциклическая система **2.8.18**.

Внутримолекулярная водородная связь с участием циклической азогруппы стабилизирует подобные енамины. Так, енамины **2.8.19**, полученные путем взаимодействия алкина **2.8.3a** с алкиламинами при комнатной температуре, подвергались гетероциклизации в пирролоптеридины **2.8.20** лишь при нагревании с поташом в ДМФА (схема 242).^{623,625} Кипячение соединения **2.8.3a** в избытке алкиламина приводило к тем же пирролоптеридинам **2.8.20**. Кислотный гидролиз енаминов **2.8.19** и дальнейшая катализируемая основанием циклизация интермедиата **2.8.21** позволили получить фуropyтеридин **2.8.22**.



Следующий пример демонстрирует участие в гетероциклизации нуклеофильной группировки при $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи. Енамины **2.8.23**, полученный из алкина **2.8.3e** и морфолина, превращали в пираноптеридин **2.8.24** нагреванием с поташом в ДМФА (схема 243).^{623, 625}

6-Алкинилумазины **2.8.2** были использованы как исходные соединения в двухстадийном синтезе тиеноптеридинов **2.8.25** (схема 244).^{622, 625} Сначала взаимодействием с бро-

мом получали дибромалкены **2.8.25**. Дальнейшее превращение этих дибромидов в тиеноптеридины **2.8.26** под действием тиокарбоната натрия протекало как каскадный процесс, включающий нуклеофильное присоединение тиокарбоната к $\text{C}=\text{C}$ -связи, элиминирование молекулы CS_2 , внутримолекулярное S_{NH} -теле-замещение и, наконец, дегидробромирование.

Гетероконденсированные птеридины — важный, но малоизученный класс соединений (см. обзор⁶³⁴). Представителями этого класса являются молибдоптерины — группа кофакторов, обнаруженных в большинстве молибден- и вольфрамсодержащих ферментов, лигандом в них служит производное пирано[3,2-*g*]птеридина **2.8.27**. Тиено[3,2-*g*]птеридин **2.8.28** (уротион) — метаболит молибдоптерина. Упомянутые выше птеридины **2.8.14**, **2.8.20**, **2.8.22**, **2.8.24** и **2.8.26** имеют аналогичную структурную основу.

Структуры **2.8.27**, **2.8.28**

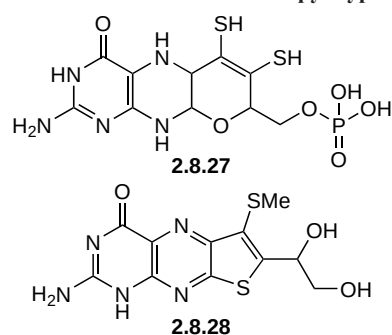
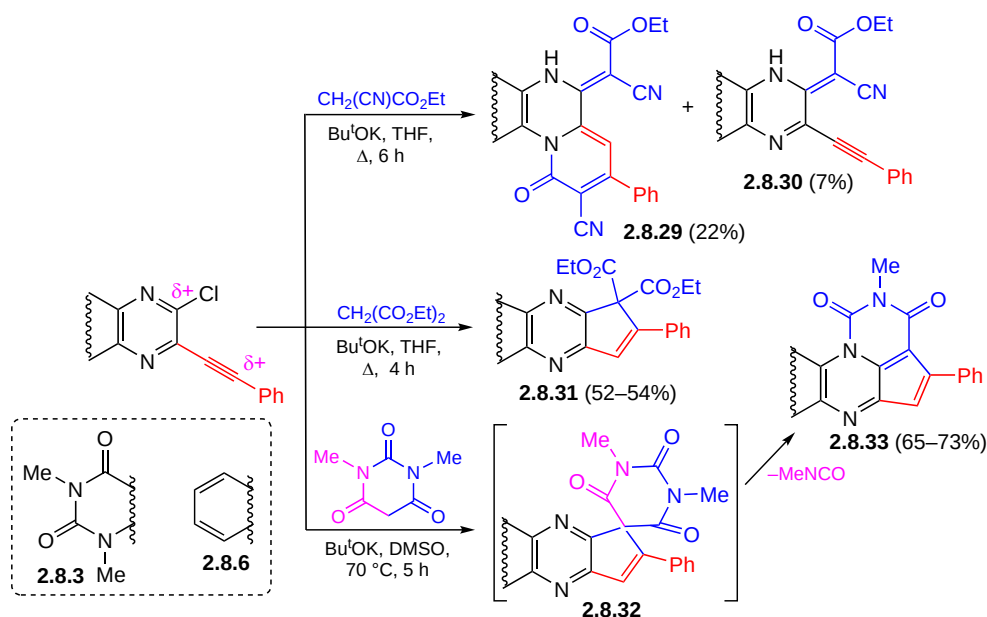


Схема 245

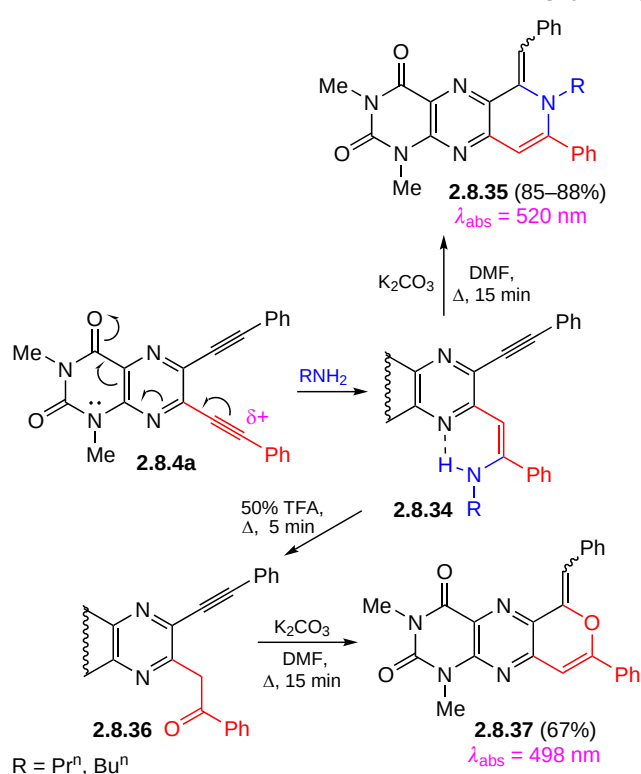


Наибольшее число неожиданных превращений наблюдалось в реакциях алкинилазинов **2.8.3** и **2.8.6** с С-нуклеофилами, предшественниками которых служили CH_2 -активные соединения (схема 245).⁶²⁷ Взаимодействие начиналось с присоединения карбаниона СН-кислоты к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи. Далее развивался каскадный процесс, конечный результат которого зависел от природы используемого нуклеофила. В случае циануксусного эфира азагруппа принимала участие в дальнейшей циклизации, что приводило к аннелированию пиридинового цикла к исходной гетеросистеме (превращение **2.8.3**, **2.8.6** → **2.8.29**), в качестве побочного образовывался продукт замещения атома хлора **2.8.30**. Присоединение фрагмента малонового эфира к связи $\text{C}\equiv\text{C}$ завершалось внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора (**2.8.3**, **2.8.6** → **2.8.31**). Аналогичный процесс с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой давал спироциклический продукт **2.8.32**, который далее под действием Bu^tOK подвергался рециклизации с элиминированием молекулы метилизоцианата (**2.8.32** → **2.8.33**).

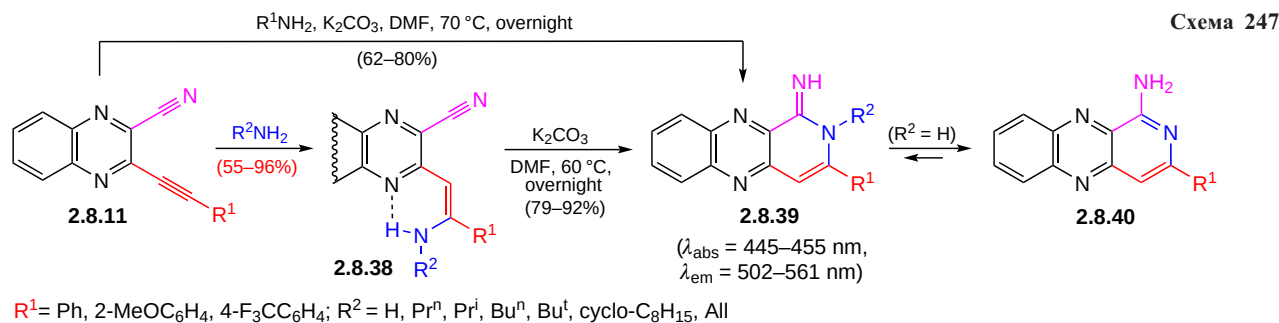
Наряду с гетероконденсированными птеридами интерес вызывают *o*-диалкинилазины **2.8.4**, **2.8.7**, **2.8.8**, содержащие *цис*-гекс-3-ен-1,5-диинный фрагмент. В 1980-е гг. было открыто семейство эндиновых антибиотиков.^{635–637} Механизм их биологического действия основан на довольно экзотическом превращении, называемом циклизацией Бергмана. При нагревании или облучении *цис*-гекс-3-ен-1,5-диины образуют 1,4-арины, которые в присутствии подходящих доноров атомов водорода или других свободных радикалов дают соответствующие арены. На биологическом уровне роль донора атомов водорода играет молекула ДНК, что приводит к ее разрушению. Это определяет антибактериальную, противовирусную и противораковую активность эндиновых антибиотиков. К началу наших исследований были также известны некоторые циклизации ациклических и ароматических эндинов, протекающие под действием различных реагентов, сведения о которых суммированы в обзорах^{638,639}. Исследуя реакционную способность *o*-диалкинилазинов **2.8.4**, **2.8.7**, **2.8.8** и других эндинов, мы обнаружили ряд ранее не описанных превращений. Как уже отмечалось, в 6,7-диалкиниллумазинах тройные связи неэквивалентны, во всех случаях $\text{C}\equiv\text{C}$ -связь в положении 7 более чувствительна по отношению к нуклеофилам. Так,

действие аминов на соединение **2.8.4a** приводило к енаминам **2.8.34**, которые в присутствии оснований подвергались 6-экзо-*диг*-циклизации с образованием пурпурных ангидрооснований **2.8.35** — производных пиридо[3,4-*g*]птеридина (схема 246).^{623,625} Гидролиз енаминов **2.8.34** и дальнейшая катализируемая основанием циклизация интермедиата **2.8.36** позволили получить производное пирано[3,4-*g*]птеридина **2.8.37** с изомерной молибдоптерину гетеросистемой.

Схема 246



3-Алкинилхиноксалин-2-карбонитрилы **2.8.11** демонстрировали аналогичную реакционную способность (схема 247).⁶²⁸ При нагревании с алкаламидами в присутствии поташа в диметилформамиде соединения **2.8.11** превращались (вероятно, через интермедиаты **2.8.38**) в оранжевые



циклические амидины **2.8.39**, обладающие флуоресцентными свойствами. Молекула **2.8.39** с незамещенным гетероатомом в пиридиновом фрагменте существовала в виде таутомера **2.8.40**.

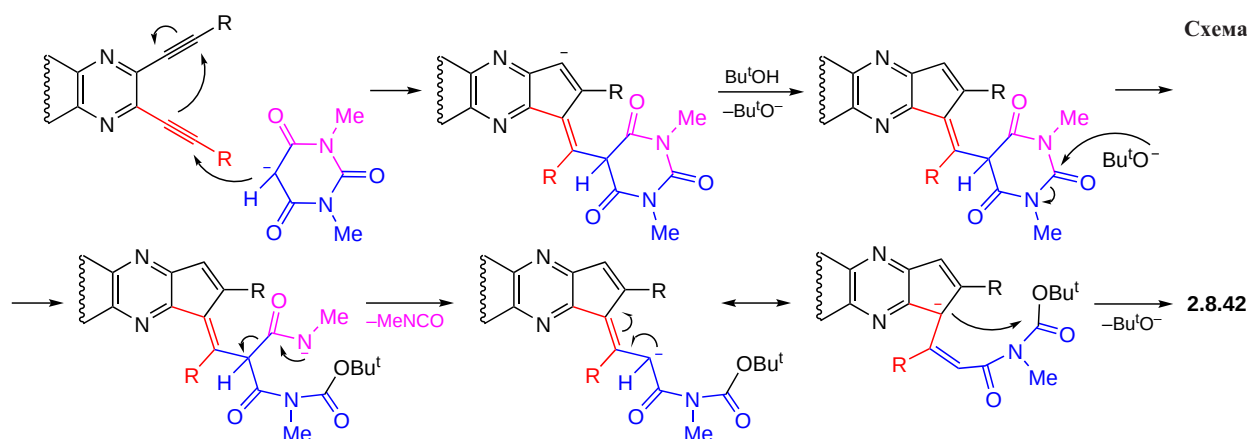
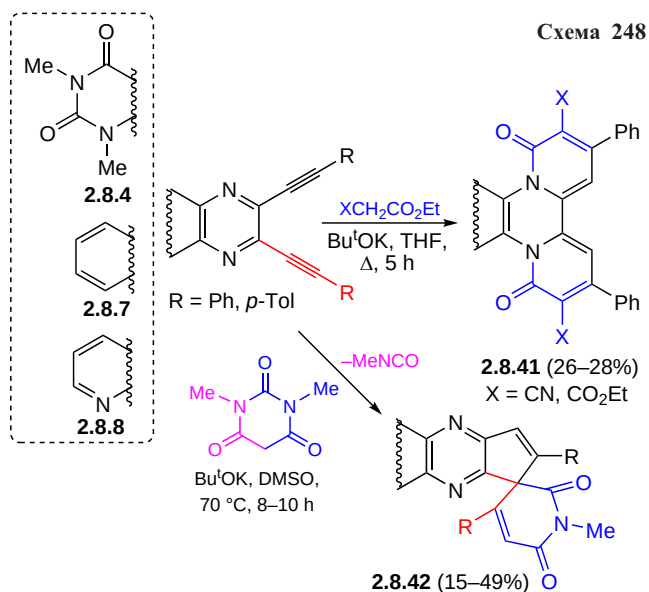
Взаимодействие диалкинилазинов **2.8.4**, **2.8.7**, **2.8.8** с карбанионами циануксусного и малонового эфиров начиналось с присоединения нуклеофила к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи, последующая внутримолекулярная реакция ацилирования с участием сложноэфирной группировки и циклического гетероатома приводила к аннелированию двух пиридиновых циклов к исходной гетеросистеме и образованию полиядерных молекул **2.8.41** (схема 248).⁶²⁷ При использовании 1,3-диметилбарбитуровой кислоты в качестве пронуклеофила развивался каскадный процесс, включающий нуклеофильное присоединение к тройной связи, 5-эндо-*dig*-циклизацию и

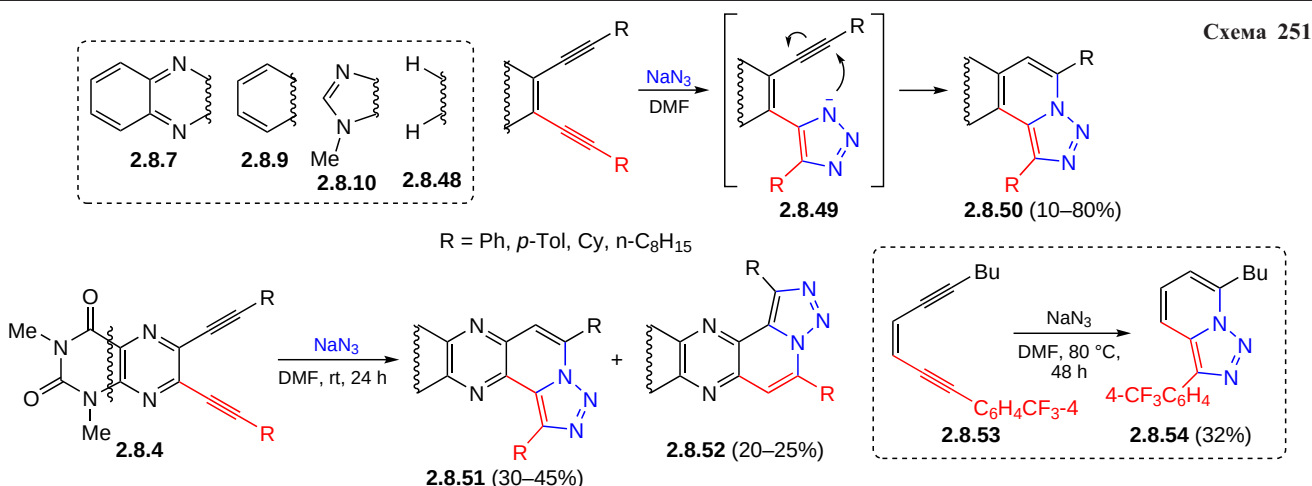
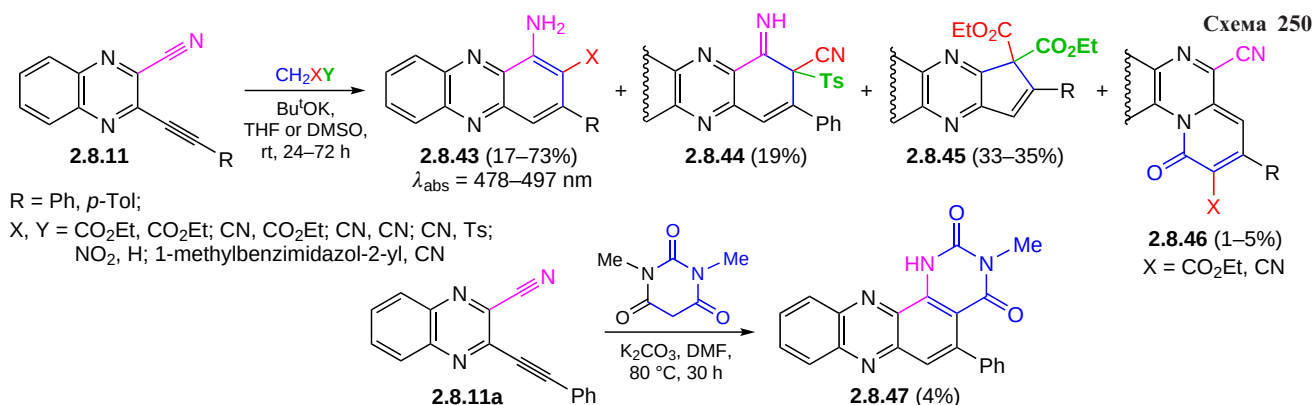
рециклизацию остатка барбитуровой кислоты с элиминированием молекулы метилизотиоаната и образованием спиро-соединений **2.8.42** (схема 249).

Реакции нитрильных аналогов ендинов **2.8.11** с CH_2XY в основной среде протекали иначе (схема 250), давая в различных соотношениях (в зависимости от природы пронуклеофила) продукты каскада реакций нуклеофильного присоединения к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи/6-экзо-*dig*-циклизации с участием $\text{C}\equiv\text{N}$ -связи/элиминирования HY (основной продукт **2.8.43**), последовательных реакций нуклеофильного присоединения и 6-экзо-*dig*-циклизации (соединение **2.8.44**), тандемного $\text{A}_N/\text{S}_N^{\text{ipso}}$ -превращения (соединение **2.8.45**) и процесса нуклеофильного присоединения с внутримолекулярным ацилированием (соединение **2.8.46**).⁶⁴⁰ Реакция с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой, как и в предыдущих случаях, сопровождалась рециклизацией с образованием пиримидо[4,5-*a*]феназина **2.8.47**.

Взаимодействие *орто*-диалкинилпроизводных хиноксалина **2.8.7** и 1,3-диметиллумазина **2.8.4** с NaN_3 протекало при комнатной температуре и приводило к аннелированию триазолопиридинового фрагмента к исходной гетеросистеме (схема 251).^{624, 641} Аналогичное превращение, но при более высоких температурах, претерпевали и *орто*-диалкинилпроизводные бензола **2.8.9**, 1-метилимидазола **2.8.10** и ациклические ендины **2.8.48**. Очевидно, реакция представляет собой 1,3-диполярное циклоприсоединение азид-иона к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи с последующей нуклеофильной 6-эндо-*dig*-циклизацией интермедиата **2.8.49** в продукт **2.8.50**. В случае субстрата **2.8.4** получались изомерные продукты **2.8.51** и **2.8.52**. Наши исследования опровергли ранее опубликованные данные тайваньских химиков⁶⁴² о том, что взаимодействие ациклических ендинов **2.8.53** с азидом натрия в ДМФА приводит к образованию бензотриазолов, изомерных соединениям **2.8.54**.

Моно- и диалкинилазины вступали в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и с другими типами диполей,

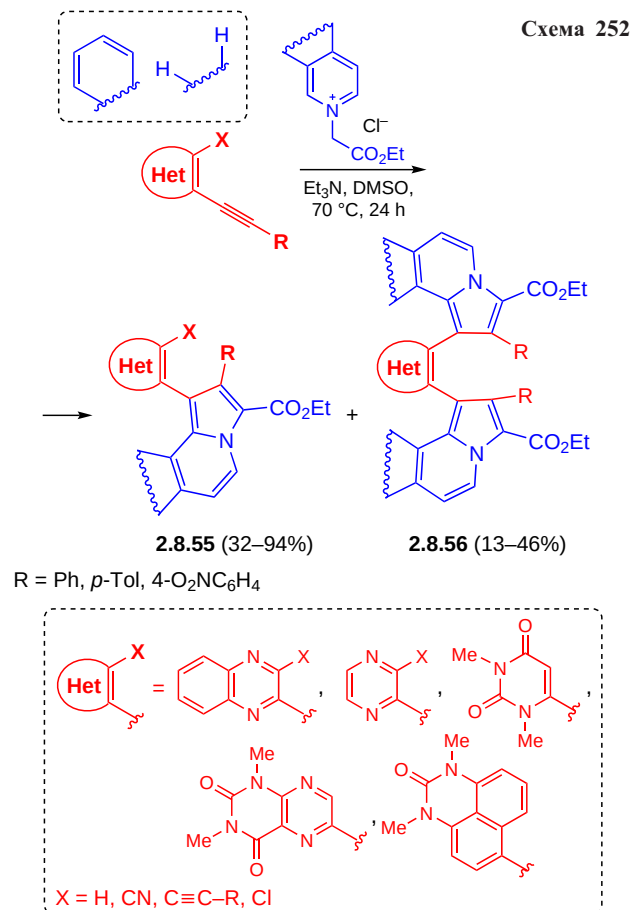


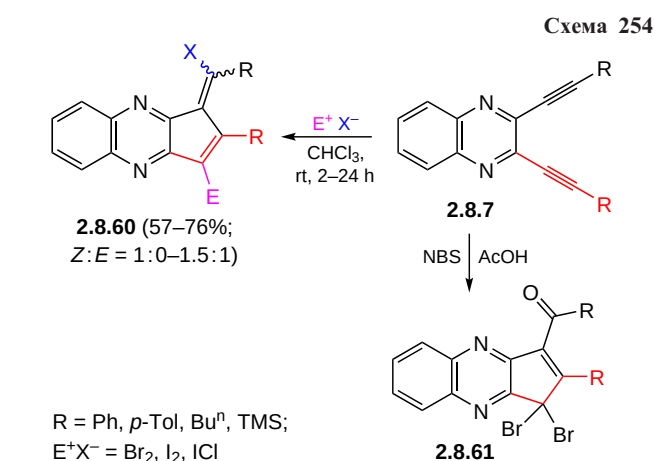
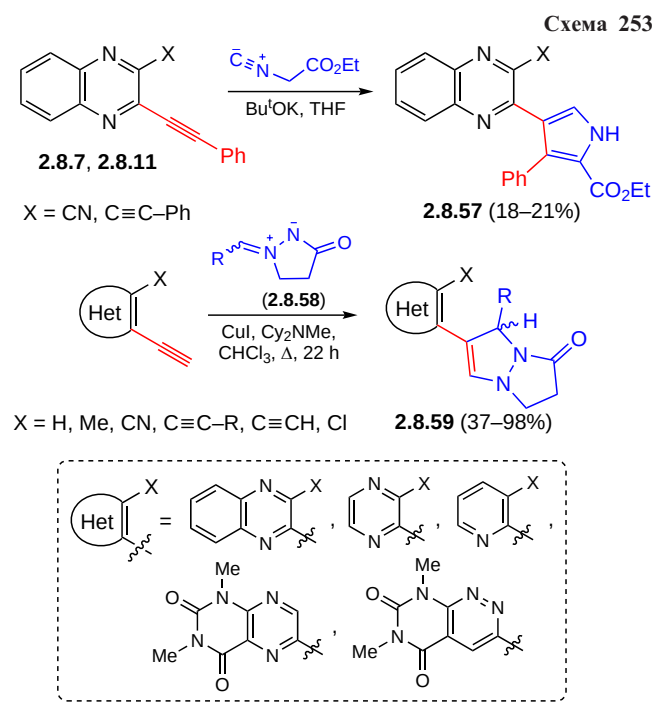


например азометинидами, генерируемыми *in situ* из солей пиридиния и изохинолина (схема 252).⁶⁴³ Продуктами превращения служили производные индолизина или пирроло[2,1-*a*]изохинолина **2.8.55**. При использовании в качестве диполярофилов *o*-диалкинилгетаренов обе тройные связи принимали участие в циклоприсоединении, давая наряду с соединениями **2.8.55** продукт **2.8.56**. Следует заметить, что индолизин — структурная основа многих природных алкалоидов и биоактивных молекул.^{644,645} Производные **2.8.55** и **2.8.56**, как видно, содержат и другие фармакофорные фрагменты (птеридиновый и урацильный). Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием алкинов и азометинилов обобщены в обзоре⁶⁴⁶.

Взаимодействие алкинилхиноксаинов **2.8.7**, **2.8.11** с нитрилидом, генерируемым из этилизоцианоацетата, позволило получить производные пиррола **2.8.57** (схема 253).⁶⁴⁷ В реакцию с азометинимидами **2.8.58** в каталитических условиях вступали исключительно этилилазины. Продуктами служили 7-гетарил-2,3-дигидро-1*H*,7*H*-пиразоло[1,2-*a*]-пиразол-1-оны **2.8.59**.⁶⁴⁷ Пиразолон — структурная основа множества широко употребляемых анальгетиков.⁶⁴⁸ Тетрагидропиразоло[1,2-*a*]пиразолон изучают с конца 1980-х гг. как аналоги пенициллина и цефалоспориновых антибиотиков, а также как гербициды и пестициды (см. ссылки в статье⁶⁴⁷).

Несмотря на π -дефицитный характер азинового ядра, алкинилазины вполне реакционноспособны и по отношению к электрофилам. Под действием галогенов, интергалогенидов и *N*-галогенсукцинимидов 2,3-диалкинилхиноксалины **2.8.7** подвергаются тандемному процессу электрофильного





присоединения к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи/5-экзо-диг-циклизации, образуя циклопентахиноксалины **2.8.60** или **2.8.61** (схема 254).⁶⁴⁹

На реакции иодциклизации 2-алкинил-3-арилхиноксалинов **2.8.62** основан предложенный нами метод синтеза бензофеназинов **2.8.63** (схема 255).⁶³⁰ В случае алкина **2.8.62** с 4-метоксифенильным заместителем при $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи циклизация приводила к образованию спироциклического продукта **2.8.64**, что, очевидно, связано с электронодонорным эффектом метоксигруппы. Феназины — обширный класс природных и синтетических молекул, проявляющих выраженную антимикробную, противовоспалительную и противораковую активность.⁶⁵⁰

Электрофильные циклизации *o*-алкинилбиариллов **2.8.65** легли в основу синтеза малоизученных [*n*]гелиценов, содержащих в составе гетероцикл или аннелированных с ним (схема 256).^{631,651–653} Аза- и диаза[4]гелицены **2.8.66A** (см.⁶³¹) и **2.8.66B** (см.⁶⁵³) получали в три стадии из 2,3-дигалогенпроизводных хиноксалина, пиазина и пиридина путем последовательных реакций сочетания по Соногашире, арилирования по Сузуки и иодциклизации (или кислотнокатализируемой циклоизомеризации) 2-алкинил-3-арилазинов **2.8.65**. Иодпроизводные **2.8.66** ($E = \text{I}$) были далее подвергнуты сочетанию по Соногашире, а циклоароматизация соединений **2.8.67** в кислой среде позволила получить двойные [4]гелицены **2.8.68A** (см.⁶³¹) и **2.8.68B**,⁶⁵³ а также аннелированные азиновым ядром [5]- и [6]гелицены **2.8.68C** (см.⁶⁵¹) и **2.8.68D**.⁶⁵²

Согласно данным РСА, наличие азагруппы в «области залива» [4]гелицена ведет к существенному уплощению спирали за счет образования внутримолекулярной водородной связи $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ (схема 257).^{631,653} Аннелирование гетероциклом сказывается и на оптических свойствах гелиценов: увеличиваются значения максимумов поглощения и флуоресценции, уменьшается ширина запрещенной зоны.^{651,652} Пиренсодержащие аза- и диаза[4]гелицены **2.8.66B** и **2.8.68B** демонстрируют наибольшие квантовые выходы флуоресценции — от 0.11 до 0.71.⁶⁵³ При этом их эмиссионные свойства можно модулировать изменением pH среды. На схеме 257 в качестве примера приведены значения межплоскостных углов между кольцами *A* и *D*, отражающие тенденцию аза[4]гелиценов к уплощению, а также максимумы полос поглощения и эмиссии [5]гелиценов, аннелированных азиновым ядром. Методы синтеза [*n*]гелиценов, основанные на использовании производных ацетилена в качестве исходных веществ, представлены в обзоре.⁶⁵⁴

Схема 255

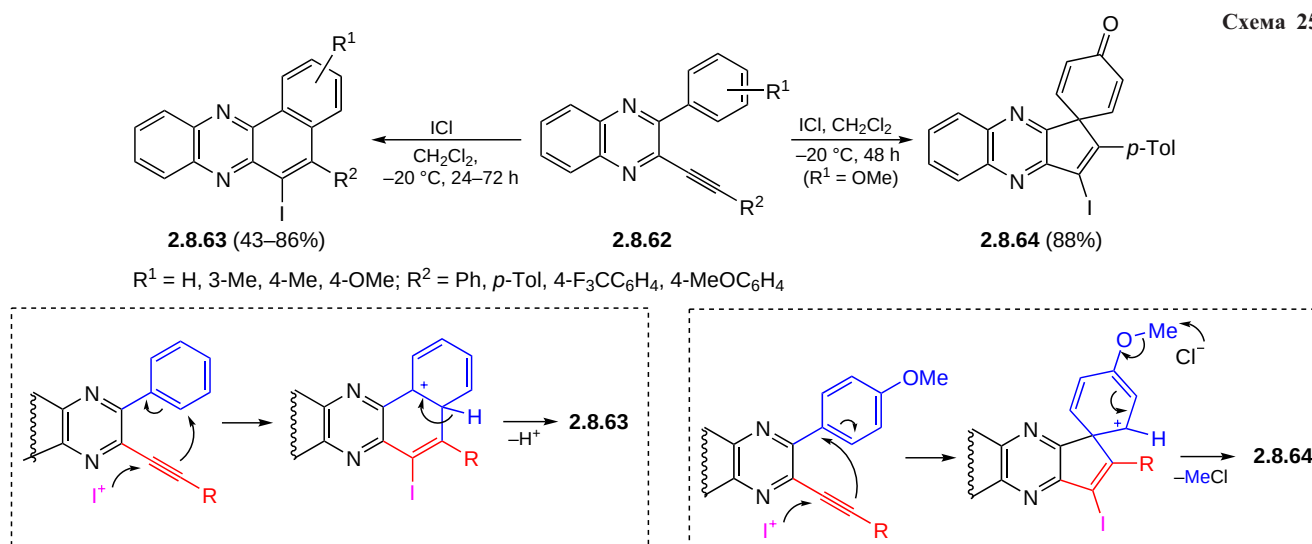


Схема 256

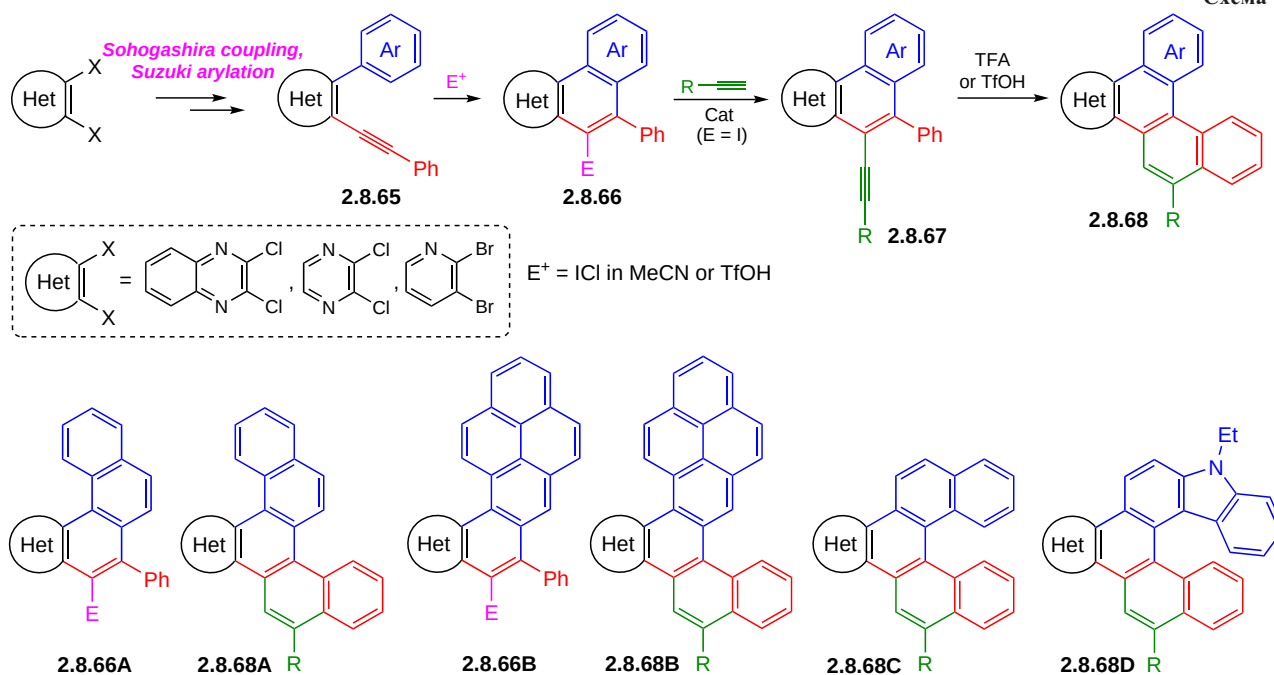
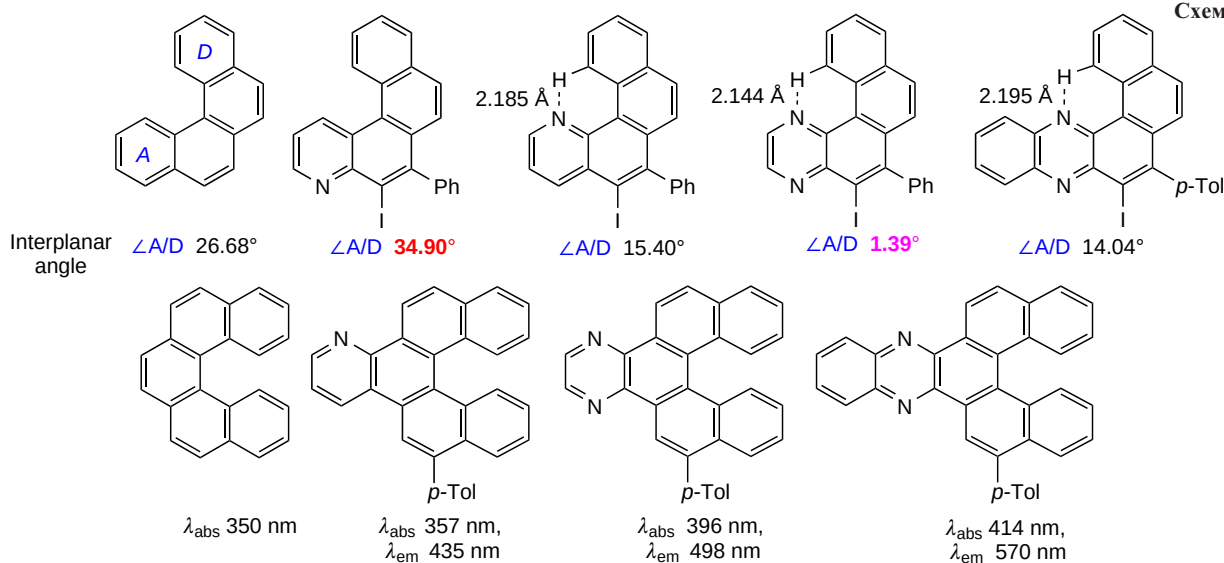


Схема 257



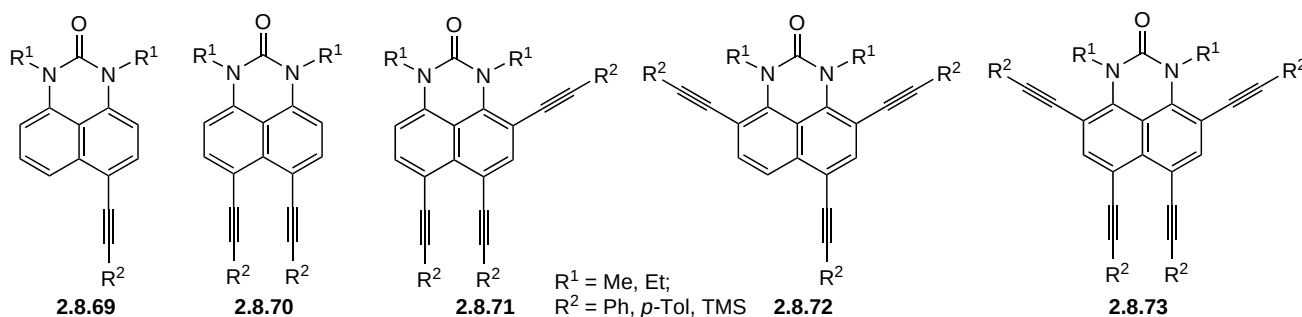
2.8.2. Синтезы на основе 1,3-диалкил-6,7-диалкинил-1H-перимидин-2(3H)-онов

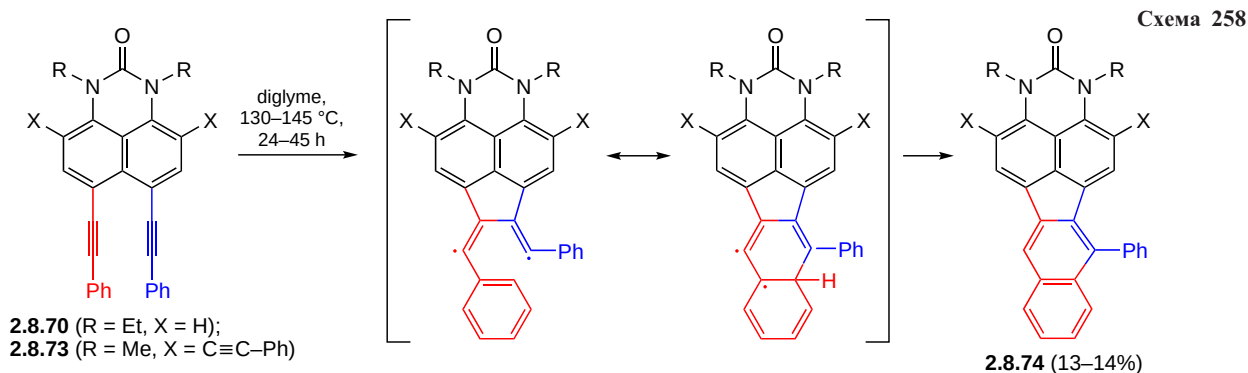
Синтез моно- и полиалкильных производных 1,3-диалкил-1H-перимидин-2(3H)-онов **2.8.69–2.8.73** из соответ-

ствующих бромидов был осуществлен в системе $Pd_2dba_3-PPh_3-CuI-K_2CO_3-DMF$.⁶⁵⁵

Установлено, что 6,7-диалкинил- (**2.8.70**) и 4,6,7,9-тетраалкинилперимидоны (**2.8.73**) при нагревании в диглиме подвергаются термической радикальной циклизации с

Структуры 2.8.39–2.8.73



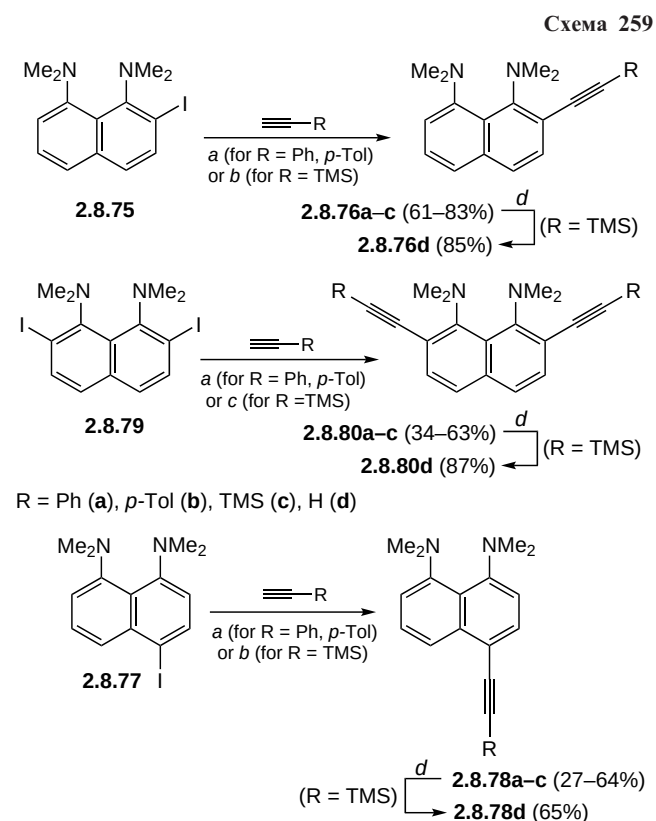


образованием бензо[5,6]индено[1,2,3-*gh*]перимидин-2-онов **2.8.74** (схема 258). Соединения **2.8.70** и **2.8.73** не вступают в электрофильные циклизации: действие брома в CHCl_3 приводит к присоединению электрофила к тройным связям. Химии перимидинов посвящен обзор⁶⁵⁶.

2.8.3. Синтезы на основе алкинилпроизводных 1,8-бис(диметиламино)нафталина

Сочетанием 1-алкинов с 2-иодпроизводным «протонной губки» **2.8.75** были получены 2-алкинил-1,8-бис(диметиламино)нафталины **2.8.76**, изомерный иодид **2.8.77** был превращен в 4-алкинилпроизводные **2.8.78**, а из дииодида **2.8.79** синтезированы 2,7-диалкинил-1,8-бис(диметиламино)нафталины **2.8.80** (схема 259).^{657–659}

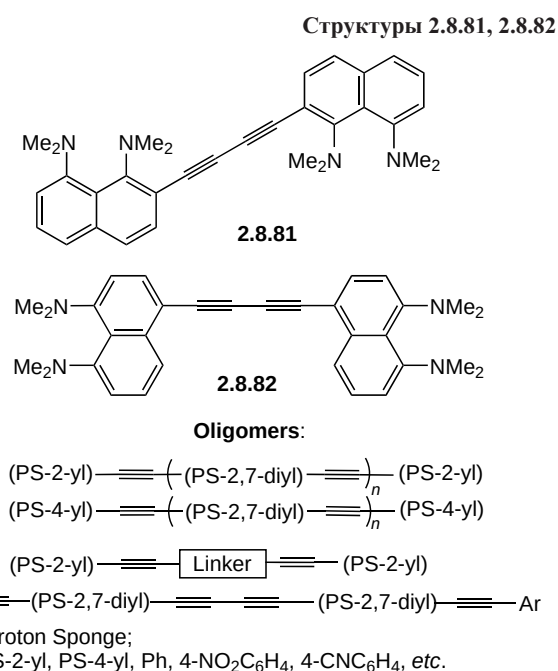
Этинилпроизводные **2.8.76d** и **2.8.78d** использовали в синтезе 1,4-диарилбута-1,3-диинов **2.8.81** и **2.8.82** (см.^{660,661})



R = Ph (**a**), *p*-Tol (**b**), TMS (**c**), H (**d**)

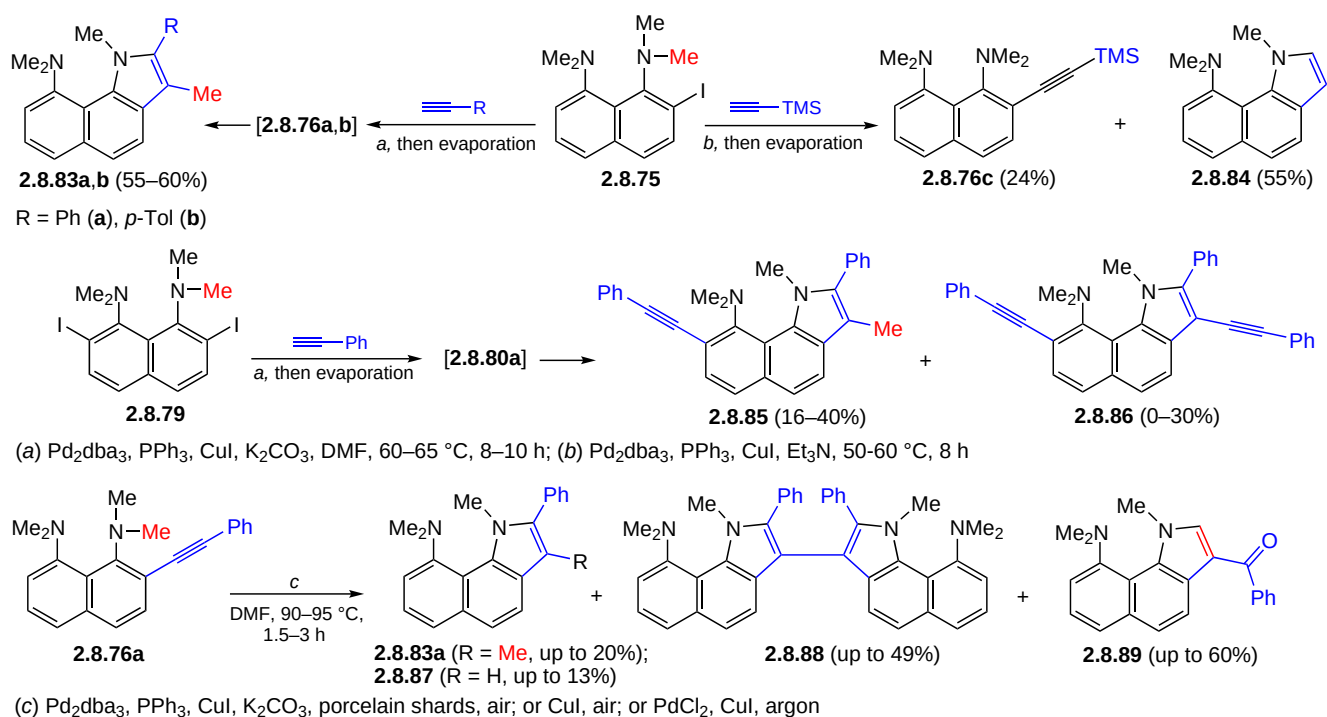
(a) Pd_2dba_3 , PPh_3 , CuI , K_2CO_3 , DMF, 50–60 °C, 8–10 h;
 (b) Pd_2dba_3 , PPh_3 , CuI , Et_3N , 50–60 °C, 8 h;
 (c) Pd_2dba_3 , PPh_3 , CuI , Et_3N , 70–75 °C, 2 h;
 (d) KF, MeOH, H_2O , rt, 12 h

и серии олиго(арилен-этиниленов) на основе «протонной губки».^{662,663} Олиго(арилен-этинилены) — перспективный класс органических молекул с расширенной сопряженной π -системой, на основе которых созданы материалы для светодиодов и транзисторов, солнечных батарей, жидкокристаллических дисплеев, а также хемосенсоры, фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и пр.^{664,665}



Изменение способа выделения продуктов **2.8.76** и **2.8.80**, а именно замена экстракции реакционной смеси выпариванием в фарфоровой чашке, привела к гетероциклизациям с участием $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи и 1-NMe₂-группы (схема 260).^{658,659} Алкины **2.8.76a,b** изомеризовались в бензо[*g*]индолы **2.8.83a,b** с [1,3]-миграцией NMe-группы в пиррольный цикл, в то время как в аналогичных условиях из алкина **2.8.76c** образовывался бензо[*g*]индол **2.8.84** с потерей NMe-группы. В случае диалкинилпроизводного **2.8.80a**, помимо продукта изомеризации **2.8.85** с мигрировавшей метильной группой, из реакционной смеси был выделен продукт замыкания пиррольного цикла и последующего алкинилирования в положении 3 — соединения **2.8.86**. Очевидно, эти процессы были вызваны стерическим напряжением в *орто*-замещенных 1,8-бис(диметиламино)нафталинах. Подтверждением служило то, что нагревание 2-(фенилэтинил)-1,8-бис(диметиламино)нафталина (**2.8.76a**) с солями палладия и(или) меди приводило к образованию

Схема 260



смеси бензо[*g*]индолов **2.8.83a** и **2.8.87–2.8.89** (см. схему 260).⁶⁵⁸

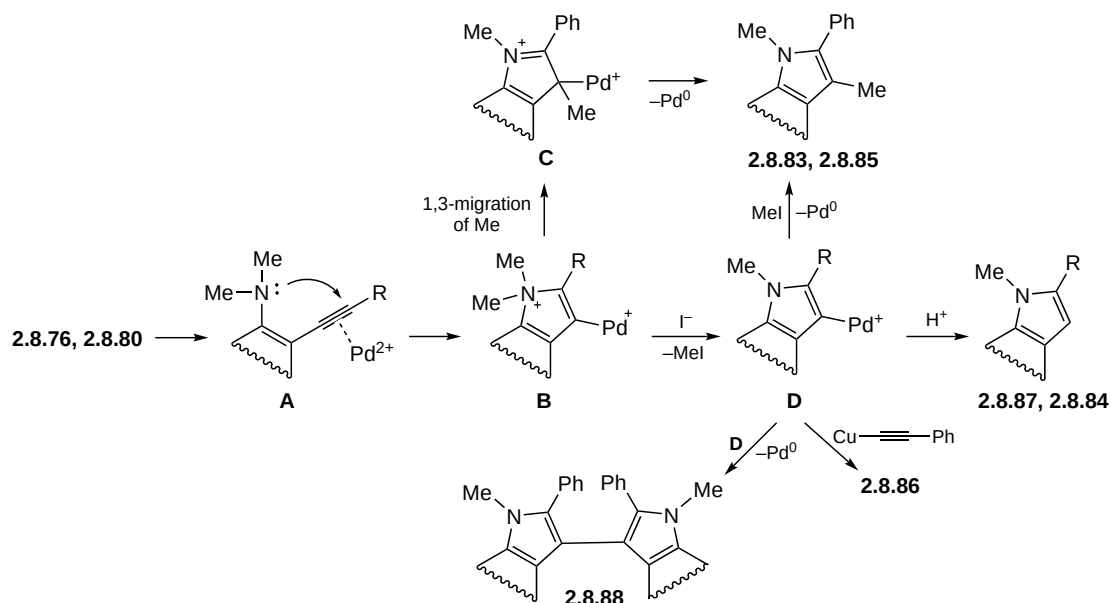
Предполагаемые механизмы образования продуктов гетероциклизации показаны на схеме 261.⁶⁵⁸ В большинстве случаев реакции протекают параллельно, но при определенных условиях один из указанных продуктов становится преобладающим или даже единственным. Все превращения, за исключением **2.8.76a** → **2.8.89**, начинаются с нуклеофильной атаки диметиламиногруппы на соседнюю Pd^{2+} -координированную $\text{C}\equiv\text{C}$ -связь (интермедиат **A**) с последующей 5-*эндо-диг*-циклизацией в катионный интермедиат **B**. Последний либо подвергается 1,3-миграции *N*-метильной группы с формированием интермедиата **C** и далее бензо[*g*]индолов **2.8.83**, **2.8.85**, либо деметилируется под действием иодида-иона в продукт **2.8.84**. Получены некоторые доказа-

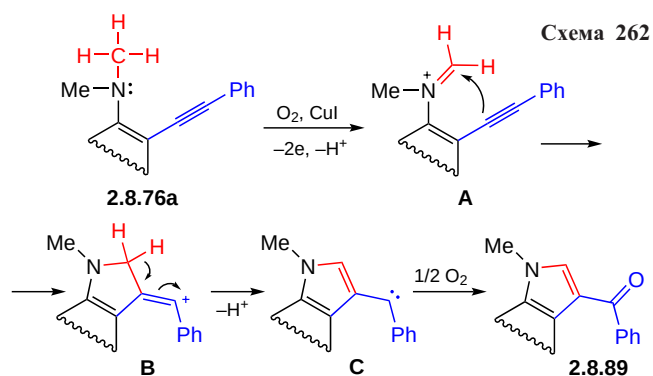
тельства фарфорового катализа (см.⁶⁵⁸) перегруппировки **2.8.76** → **2.8.83**. Промежуточный комплекс палладия **D** способен димеризоваться в соединение **2.8.88** и вступать в реакцию трансметаллирования с (фенилэтинил)медью, давая продукт **2.8.86**.

Образование 3-ароилбензо[*g*]индола **2.8.89** — результат Cu -катализируемого окислительного превращения (схема 262). Первоначально окисление/депротонирование группы NMe_2 дает иминиевый интермедиат **A**, который затем подвергается 5-*экзо-диг*-циклизации, что приводит к замыканию пиррольного цикла и формированию катиона **B**. Процесс завершается его депротонированием и взаимодействием образующегося карбена **C** с кислородом воздуха.

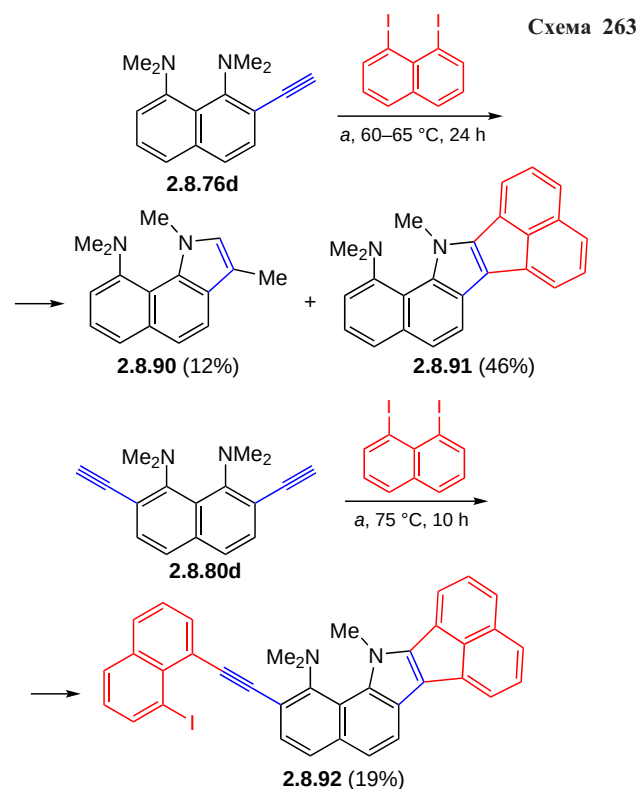
Сочетание 2-этинил- (**2.8.76d**) и 2,7-диэтинил-1,8-бис-(диметиламино)нафталинов (**2.8.80d**) с 1,8-диоднафтали-

Схема 261

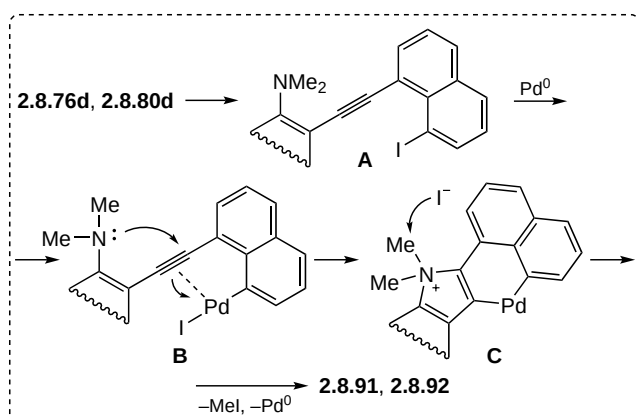




ном приводит к *N,N*,1,3-тетраметил-1*H*-бензо[*g*]индол-9-амину (2.8.90), а также к *N,N*,7-триметил-7*H*-ацетифто[1,2-*b*]бензо[*g*]индол-8-амину 2.8.91 и 2.8.92 соответственно (схема 263).⁶⁶⁶ Предполагаемый механизм образования соединений 2.8.91 и 2.8.92 включает окислительное присоединение Pd⁰ к связи C–I в первичном



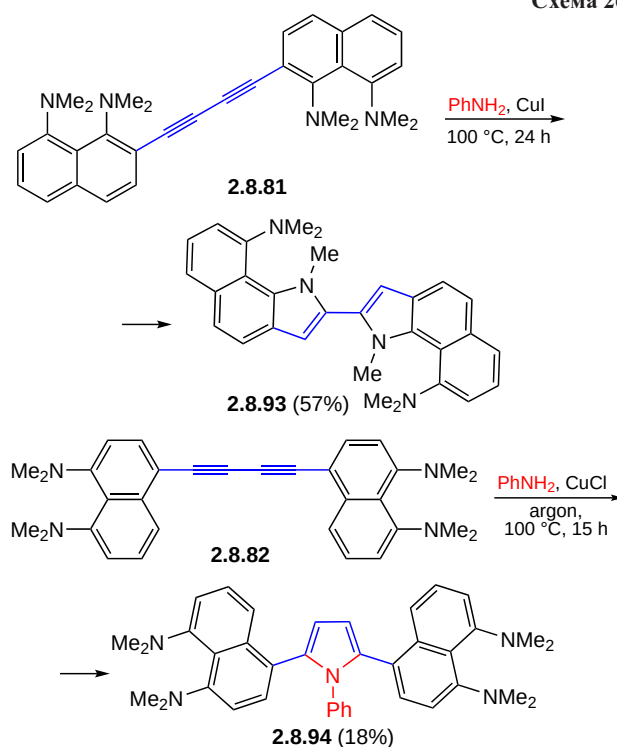
(a) Pd₂dba₃, PPh₃, CuI, K₂CO₃, DMF



продукте этого превращения A. Связь C≡C арилпалладиевого комплекса B активируется к нуклеофильной атаке со стороны NMe₂-группы, что приводит к замыканию пиррольного цикла и образованию палладицикла C. Восстановительное элиминирование Pd⁰ и N-деметилирование завершают процесс.

1,4-Диарилбута-1,3-диин 2.8.81 при нагревании с CuI в анилине образует 2,2'-бибензо[*g*]индол 2.8.93 с выходом 57% (схема 264).⁶⁶⁰ В тех же условиях изомерный диин 2.8.82 циклизуется в 2,5-диарилпиррол 2.8.94.

Схема 264



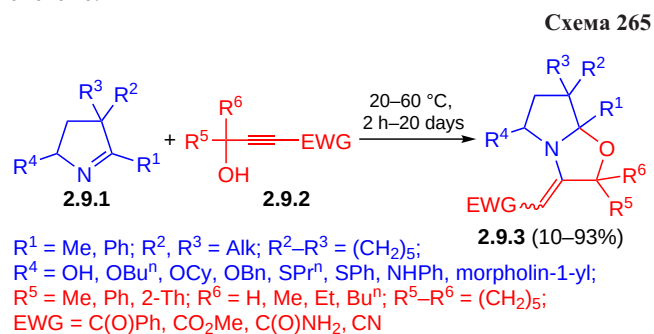
Таким образом, алкинилазины демонстрируют высокую реакционную способность по отношению к нуклеофилам, электрофилам и 1,3-диполям. Превращения, как правило, имеют тандемный или каскадный характер и приводят к полиядерным гетероциклическим молекулам, среди которых близкие структурные аналоги природных и биологически значимых птерицинов, феназинов и индолизинов. Синтетический потенциал этих реакций далеко не исчерпан, принимая во внимание тот факт, что, помимо алкинильных групп, в превращениях участвуют *ortho*-расположенные по отношению к ним заместители, кольцевые гетероатомы и боковые заместители при C≡C-связях. Не исчерпан ресурс и предложенной нами общей методологии синтеза [n]гелиценов, содержащих в своем составе гетероцикл и(или) аннелированных им, — перспективных кандидатов для создания новых оптических материалов. Алкинильные производные 1,8-бис(диметиламино)нафталина — доступные и удобные мономеры в синтезе новых типов олиго(арил-этиниленов), сочетающих свойства соединений с протяженной π-системой и сильных полифункциональных нейтральных органических оснований. Перспективным представляется и синтез донорно-акцепторных олиго(арил-этиниленов), которые содержат в составе чередующиеся звенья «протонной губки» и π-дефицитных гетероциклов, — кандидатов для создания органических проводящих материалов.

2.9. Реакции азотсодержащих гетероциклов с электронодефицитными ацетиленами: успехи последних лет

В данном разделе систематизированы и кратко проанализированы результаты исследований последних лет, которые относятся к реакциям гетероциклов, содержащих связи C=N (пирролинов, 3*H*-пирролов, пиридинов, хинолинов, имидазолов, бензимидазолов и др.) с электронодефицитными ацетиленами (ацил- и цианопропаргиловыми спиртами, арил- и гетарил(пирролил)ацетиленами, сложными эфирами ацетиленовых кислот и др.). Такие реакции протекают через обратимое образование 1,3(4)-дипольных интермедиатов, которые далее участвуют как в процессах аннелирования и функционализации гетероциклов, так и в реакциях раскрытия или расширения гетероциклического ядра. При этом в ряде случаев наблюдается уникальное нуклеофильное замещение водорода в гетероциклическом фрагменте. Синтетический потенциал этих реакций еще далеко не исчерпан, и они привлекают все большее внимание исследователей, так как обладают рядом синтетических преимуществ: они являются, как правило, некаталитическими, атом-экономичными, энерго- и ресурсосберегающими, протекают в мягких условиях и в одном реакторе, т.е. отвечают основным принципам современной «зеленой» химии.

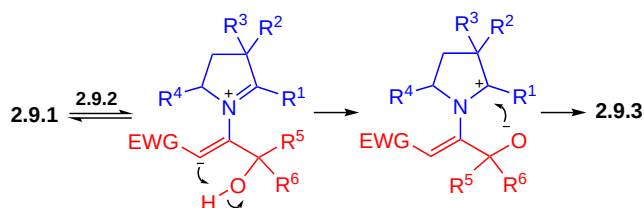
2.9.1. Δ¹-Пирролины

Δ¹-Пирролины **2.9.1** легко в мягких условиях в отсутствие катализатора аннелируются электронодефицитными пропаргиловыми спиртами **2.9.2**, содержащими бензоильную, метоксикарбонильную, амидную или цианогруппу, приводя к функционализированным гексагидропирроло[2,1-*b*]-оксазолам **2.9.3** (схема 265).⁶⁶⁷ В большинстве случаев синтез протекает стереоселективно относительно функционализированной этенильной группы, расположенной в формирующейся конденсированной гетероциклической системе.



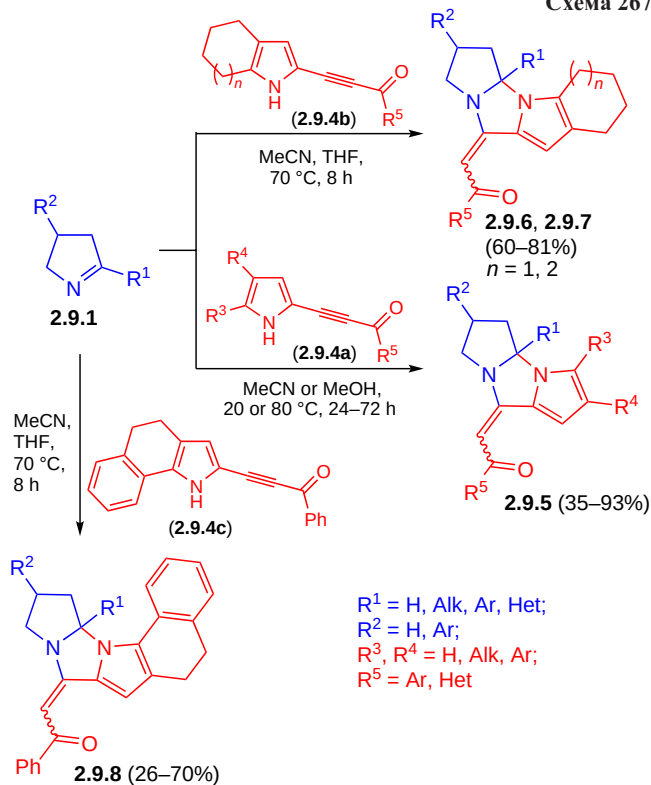
Реакция начинается с обратимого образования 1,3(4)-диполя в результате нуклеофильной атаки неподеленной электронной пары атома азота Δ¹-пирролина **2.9.1** на тройную электронодефицитную связь пропаргилового спирта **2.9.2**. Далее происходит перенос протона от гидроксильной группы к карбанионному центру (при α-положении к электроноакцепторной группе), приводя к более термодинамически стабильному дипольно, содержащему кислород-центрированный анионный центр, который подвергается дальнейшей циклизации в конечный продукт **2.9.3** (схема 266). Эта методология открывает одnoreакторный подход к новому фармацевтически перспективному семейству аннелированных азотсодержащих гетероциклов.

Схема 266



В последнее время интенсивно развивается химия электронодефицитных пирролилацетиленов **2.9.4**, легко получаемых кросс-сочетанием пирролов (индолов, тетрагидроиндолов, бензо[*g*]индолов) с ацилгалогенацетиленами в среде твердых оксидов или солей металлов.¹⁴⁰ Эта группа электронодефицитных ацетиленов успешно вовлечена в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с Δ¹-пирролинами **2.9.1** (20–25°C, MeCN или MeOH, 24–72 ч). В результате найден простой путь к дипирроло[1,2-*a*:1',2'-*c*]имидазолам **2.9.5**,⁶⁶⁸ пирроло[1',2':2,3]имидазо[1,5-*a*]индолам **2.9.6**, циклогепта[4,5]пирроло[1,2-*c*]пирроло[1,2-*a*]имидазолам **2.9.7** и бензо[*g*]пирроло[2',1':2,3]имидазо[1,5-*a*]индолам **2.9.8** (схема 267).⁶⁶⁹

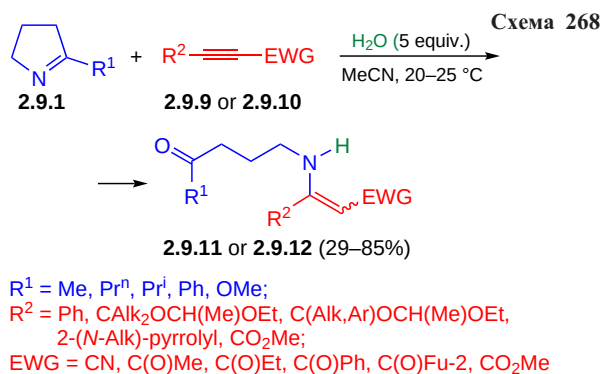
Схема 267



Пристройка пирролоимидазольной системы к пирроловому циклу протекает через аналогичные элементарные стадии, указанные на схеме 266.

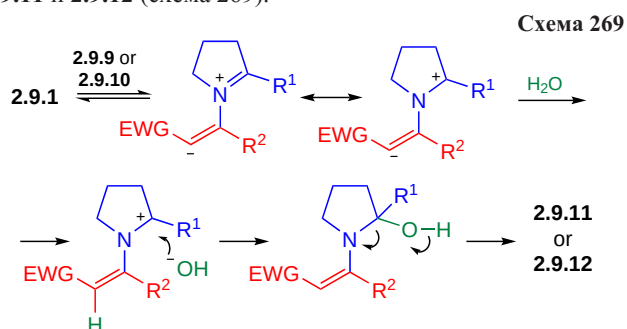
Фотофизические исследования показали, что некоторые синтезированные соединения, например бензо[*g*]пирролоимидазоиндолы **2.9.8**, являются перспективными для разработки термически активированных излучателей с задержкой флуоресценции (TADF) для органических светодиодов (OLED).

Водная среда не препятствует протеканию реакции аннелирования Δ¹-пирролинов **2.9.1** электронодефицитными пирролилацетиленами **2.9.4** (выход дипирролоимидазола **2.9.5**, синтезированного из 2-метилпирролина и бензоилпирролилацетилена в смеси MeCN–H₂O, составил 85%),



что является важным преимуществом этого процесса. В то же время с цианацетиленами **2.9.9** и ацилацетиленами **2.9.10** запускается другой каскадный процесс: происходит раскрытие цикла в Δ^1 -пирролинах **2.9.1** и образуются кетопропиламиноакрилонитрилы **2.9.11** и кетопропиламиноеноны **2.9.12**, в основном *Z*-конфигурации (схема 268).⁶⁷⁰

Винильный карбанионный центр 1,3(4)-диполя нейтрализуется протоном молекулы воды с формированием полуаминала, в котором происходит раскрытие связи C(2)–N, завершая образование функционализированных енаминов **2.9.11** и **2.9.12** (схема 269).



2.9.2. 3*H*-Пирролы и 3*H*-индолы

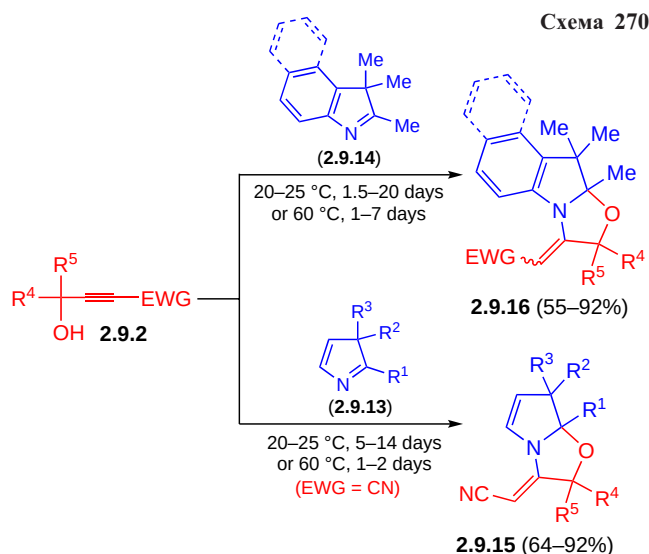
Диалкил-3*H*-пирролы^{671,672} **2.9.13** и 3*H*-индолы⁶⁷³ **2.9.14** при взаимодействии с электронодефицитными пропаргиловыми спиртами **2.9.2** подвергаются [2+3]-аннелированию, региоселективно образуя 2-дигидропирроло[2,1-*b*]оксазолы **2.9.15** и дигидрооксазоло[3,2-*a*]индолы **2.9.16** соответственно (схема 270).

На стереоселективность процесса влияет природа электронодефицитной группы: в случае цианопропаргиловых спиртов продукт получается исключительно в виде *Z*-изомера, тогда как и бензоильные, и метоксикарбонильные производные образуют только аддукты, имеющие *E*-конфигурацию.

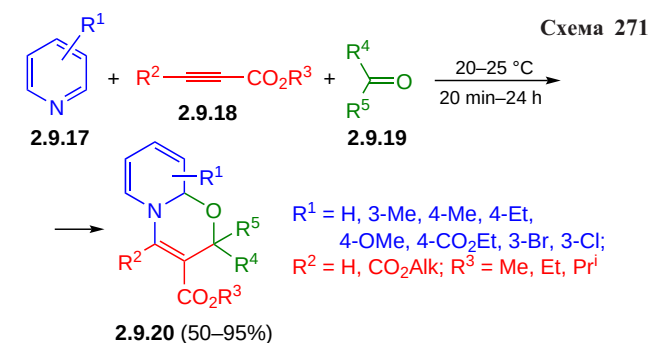
2.9.3. Пиридины

Трехкомпонентная реакция с участием пиридинов **2.9.17**, алкиловых эфиров ацетиленкарбоновых кислот **2.9.18** и карбонильных реагентов **2.9.19** (этилпирувата,⁶⁷⁴ бензофуран-2,3-дионов,⁶⁷⁵ α -галогенкетонов,⁶⁷⁶ изатинов,⁶⁷⁷ бензоилцианида,⁶⁷⁸ триптантринов⁶⁷⁹) приводит к функционализированным 1,3-оксазипиридинам **2.9.20** (схема 271).

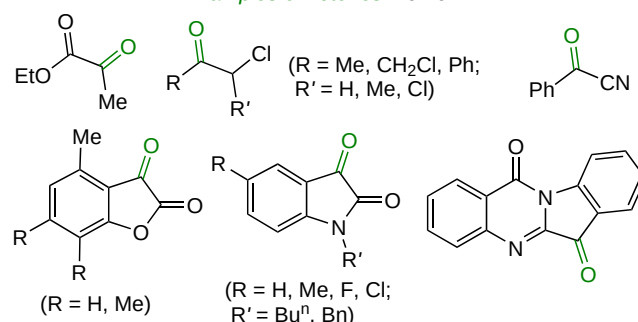
Эта каскадная сборка также инициируется 1,3(4)-дипольными интермедиатами, обратимо образующимися в результате нуклеофильного присоединения атома азота к тройной связи. Карбанионная часть первичных интермедиатов се-



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, } p\text{-Tol, 2-Fu}; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}; \text{R}^2\text{–R}^3 = (\text{CH}_2)_5;$
 $\text{R}^4 = \text{Me}; \text{R}^5 = \text{Me, Et, Bu}^n, \text{Ph}; \text{R}^4\text{–R}^5 = (\text{CH}_2)_5;$
 EWG = CN, C(O)Ph, CO₂Me



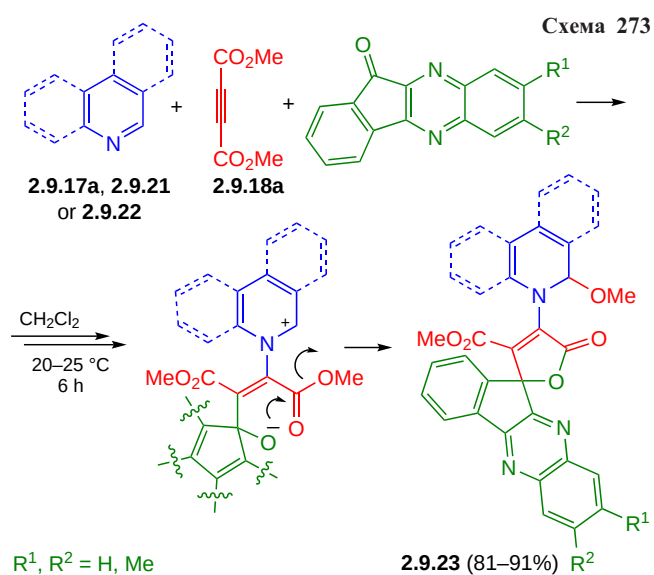
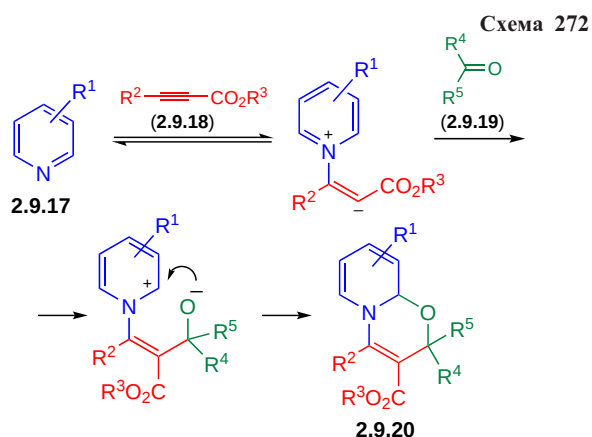
Examples of ketones 2.9.19



лективно атакуется карбонильной группой третьего компонента, что приводит к вторичному дипольному интермедиату с кислород-центрированным анионом, который внутримолекулярно атакует положительно заряженное α -положение пиридинового цикла, завершая формирование соответствующего 1,3-оксазина **2.9.20** (схема 272).

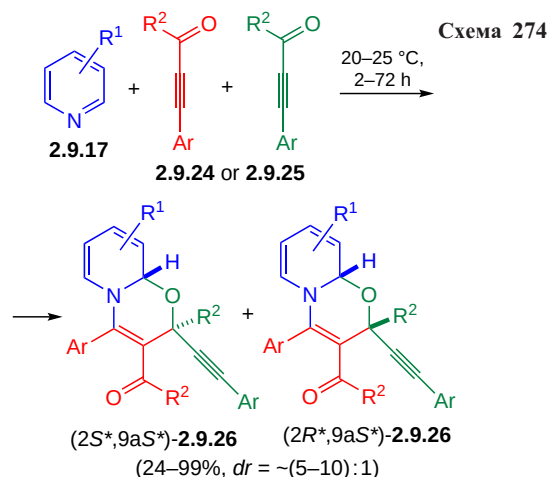
Реакция является общей для хинолинов,^{674,678,680} изохинолинов,^{679,681} фенантридинов,⁶⁸² фенантролинов,⁶⁸³ имидазолов^{674,678,684} и бензимидазолов.⁶⁸⁵

При использовании диметилацетилендикарбоксилата (DMAD, **2.9.18a**) и 11*H*-инден[1,2-*b*]хинаколиин-11-она в реакциях с пиридином (**2.9.17a**), хинолином **2.9.21** или изохинолином **2.9.22** образуются *N*-спирофуранон-2(1)-метоксизины **2.9.23**.⁶⁸⁶ Изменение направления процесса обусловлено внутримолекулярным присоединением кисло-



родного анионного центра вторичного дипольного интермедиата по метоксикарбонильной группе с элиминированием метоксид-аниона, который затем присоединяется к карбокатионному центру азинового цикла (схема 273).

Реакция пиридинов **2.9.17** с трифторацетиларилацетиленами⁵⁹¹ **2.9.24** или арилэтоксикалилацетиленами⁶⁸⁷ **2.9.25** протекает в мягких условиях как однореакторное аннелирование этого гетероцикла двумя молекулами ацетилена, при этом диастереоселективно образуются арилэтинил-1,3-оксазипириды **2.9.26** (схема 274).



$R^1 = H, 3\text{-Br}, 3\text{-Me}, 3\text{- or } 4\text{-(dioxolan-2-yl)}, 4\text{-CH=CH}_2, 2\text{-Ph}, 4\text{-CHO}, 3\text{-Ac}, 4\text{-Ac}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 3\text{-CN};$

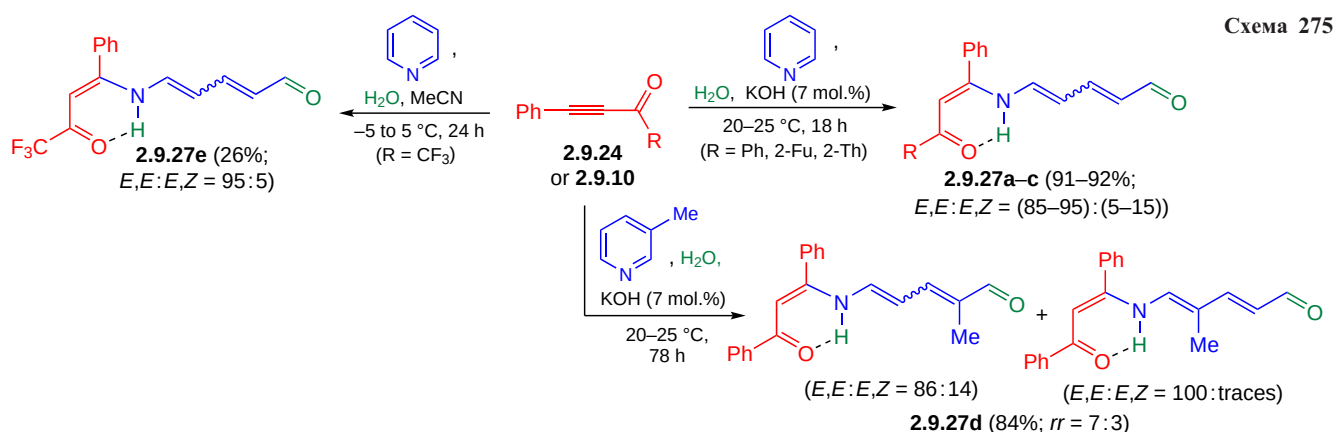
$R^2 = CF_3$ (2.9.24), CO_2Et (2.9.25);

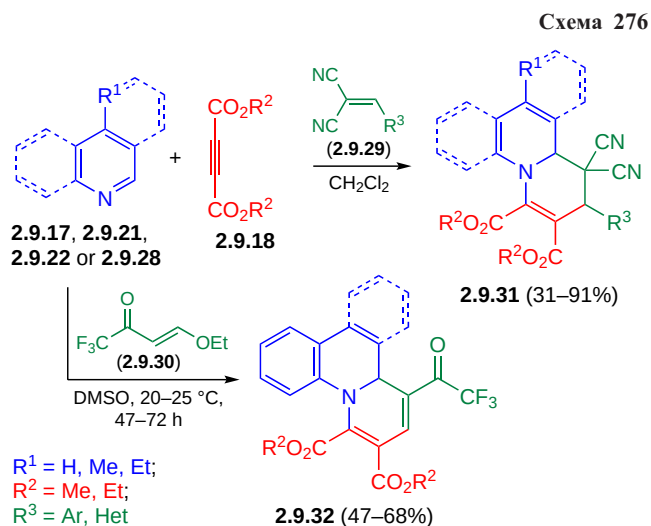
Ar = XC_6H_4 (X = H, 4-Me, 4-Bu^t, 4-OMe, 4-OEt, 4-Br, 4-Cl, 4-SMe, 3,4-Me₂), 1-(4-MeO)Naph

Реакция пиридина **2.9.17** с трифторацетиларилацетиленом **2.9.24** (или ациларилацетиленами **2.9.10**) в воде протекает по другому направлению: происходит неожиданно легкое раскрытие ароматической пиридиновой системы под действием электронодефицитных ацетиленов и воды с образованием 5-[(Z)-ацилэтинил]аминопента-2,4-диеналей **2.9.27** (схема 275).^{590,688,689} Раскрытие пиридинового цикла протекает по механизму, аналогичному представленному на схеме 269.

Трехкомпонентные реакции с участием пиридинов **2.9.17** (хинолина **2.9.21**, изохинолина **2.9.22** или фенантридина **2.9.28**), диалкиловых эфиров ацетилендикарбоновых кислот **2.9.18** и производных малонитрила^{690,691} **2.9.29** либо β-трифторацетилвиниловых эфиров⁶⁹² **2.9.30** приводят к функционализированным (дигидро)пиридоазинам **2.9.31** и **2.9.32** (схема 276). В данной реакции 1,3(4)-дипольные интермедиаты азинов и ацетиленов перехватываются электронодефицитными алкенами.

Терминальные ацилацетилены **2.9.10** вступают в S_N^H -кросс-сочетание с пиридинами **2.9.17** и вторичными фосфинхалькогенидами **2.9.33** в мягких некаталитических условиях (20–75 °C), образуя 4-халькогенофосфорилпириды **2.9.34**.^{693,694} Реакция протекает через 2,4-миграцию халькогенофосфорильной группы в промежуточных 1-ацилвинил-2-фосфорилдигидропиридинах **2.9.35** с одно-





временным окислительно-восстановительным элиминированием винилкетонов и их олигомеров (схема 277).

Превращение при 70–75 °C приводит к селективному синтезу 4-халкогенофосфорилпиридинов **2.9.36**. В этой оригинальной $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ar}$ -реакции ацилацетилены **2.9.10** не только активируют пиридин **2.9.17**, но и выступают как окислители, стереоселективно восстанавливаясь до соответствующих олефинов *E*-конфигурации.^{695,696}

Этот новый тип $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ar}$ -реакции включает следующие стадии (схема 278):

— переполаризацию (umpolung) пиридинового цикла **2.9.17**,

— депротонирование вторичного фосфинхалькогенида **2.9.33** с образованием фосфор-центрированного аниона и

— окисление дигидрированного интермедиата **2.9.34**.
 В трехкомпонентную реакцию с пиридинами **2.9.17** также вовлечены терминальные^{697–700} и интернальные⁷⁰¹ алкилпропиолаты **2.9.18**, фенилцианацетилен⁷⁰² **2.9.9** и бис(фторалкил)фосфонаты.^{703–705}

2.9.4. Хинолины, изохинолины, фенантридины и акридины

Некаталитическая реакция хинолинов **2.9.21** с двумя молекулами арилтрифторацетилацетиленов **2.9.24** или арилоксалилацетиленов **2.9.25**, протекающая в отсутствие растворителя, приводит к 3-арилэтинил-1,3-оксазихинолинам **2.9.37** (схема 279).^{592,706}

Реакция осуществляется по маршруту, аналогичному представленному на схеме 272. Такой одnoreакторный синтез делает доступными широкий ряд функционализированных оксазихинолинов. Эта реакция была распространена на изохинолин **2.9.22**, 1,5- и 1,8-нафтиридины и фенантридин **2.9.28**.

Взаимодействие хинолинов **2.9.21** с оксалиларилацетиленами **2.9.25** толерантно по отношению к воде. В то же время трифторацетиларилацетилены **2.9.24** запускают трехкомпонентную реакцию, приводящую к стереоселективной сборке трифтометилованных гидрокси-1,3-оксазихинолинов **2.9.38** (схема 280).^{65,588}

При этом 1,3(4)-дипольные аддукты хинолинов **2.9.21** с трифторацетилацетиленами **2.9.24**, взаимодействуя с водой, подвергаются последующей внутримолекулярной циклизации

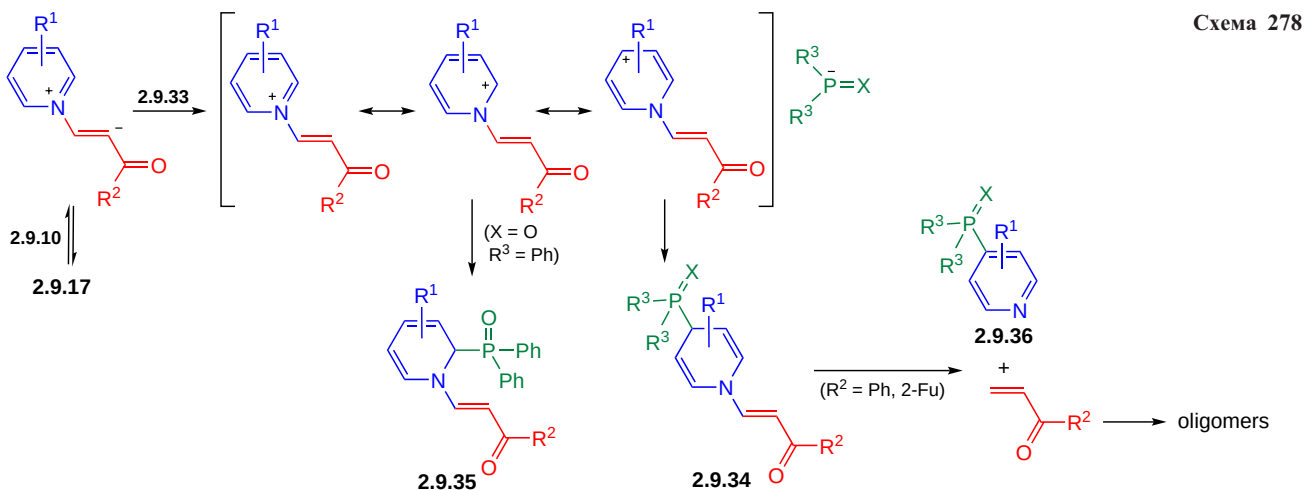
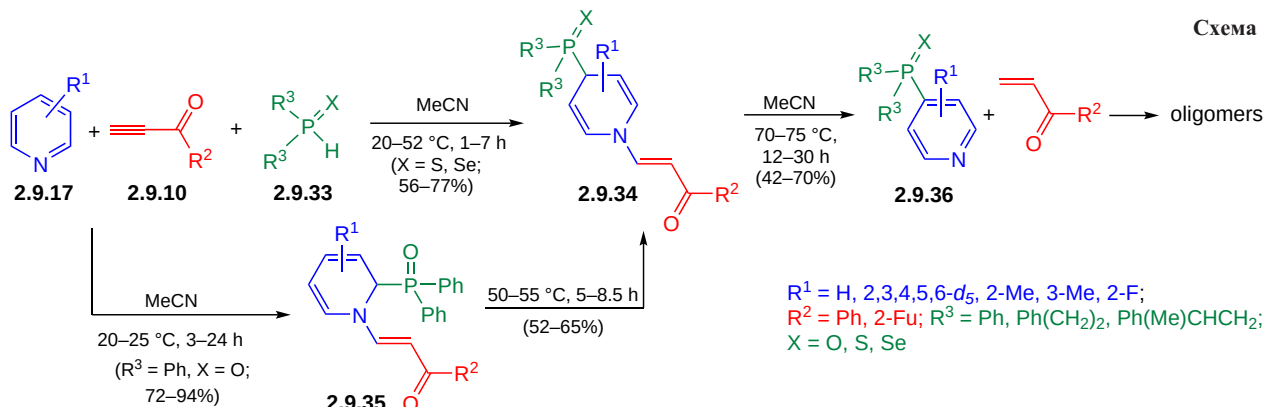


Схема 279

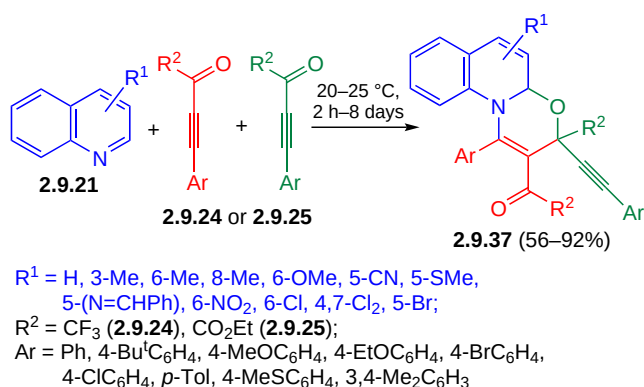


Схема 280

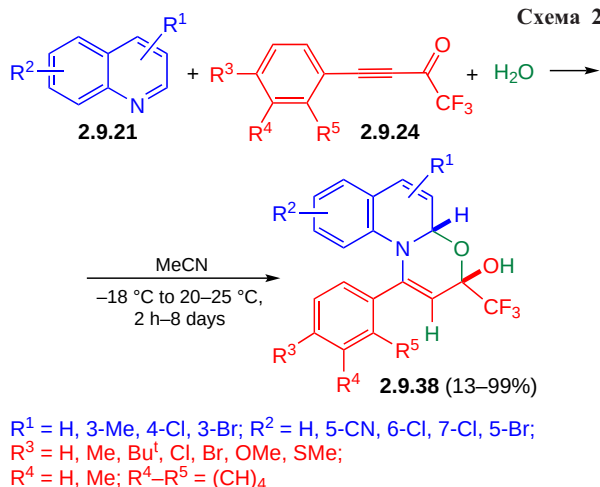
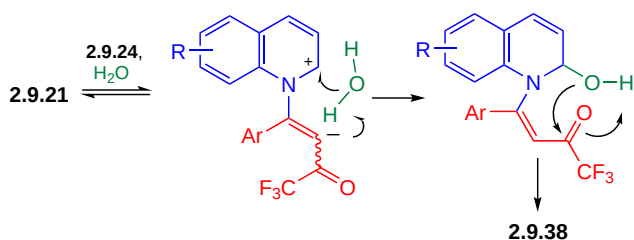


Схема 281



ции (схема 281). Процесс диастереоселективен, циклические продукты имеют $3\text{R}^*, 4\text{aR}^*$ -конфигурацию. В это превращение были введены также изохинолин **2.9.22** и 1,8-нафтиридин. Следует отметить, что в водной среде при комнатной температуре реакция протекает в 20 раз быстрее и с более высокими выходами трифтометилованных гидрокси-1,3-оксазинохинолинов,⁵⁸⁹ что является результатом мицеллярного автокатализа.

Фенантридин **2.9.28** легко реагирует при комнатной температуре без растворителя с оксалилацетиленами **2.9.25** и водой, диастереоселективно образуя (R^*, R^*)-2-гидрокси-4-арил-2*H*,13*bH*-[1,3]оксазино[3,2-*f*]фенантридины **2.9.39**.⁷⁰⁷ Акридин (**2.9.40**) под действием той же системы (арилалоксалилацетилен **2.9.25**+вода) легко подвергается одновременной *N*(1)- и *C*(9)-функционализации. При этом образуются *N*-алкенилакридин-9-оны **2.9.41** (схема 282).⁷⁰⁸

Взаимодействие хинолинов **2.9.21** с ацилацетиленами **2.9.10** или фенилцианоацетиленом **2.9.9** и водой, протекающее в присутствии КОН, приводит к 3-ацил- (**2.9.42**) или

Схема 282

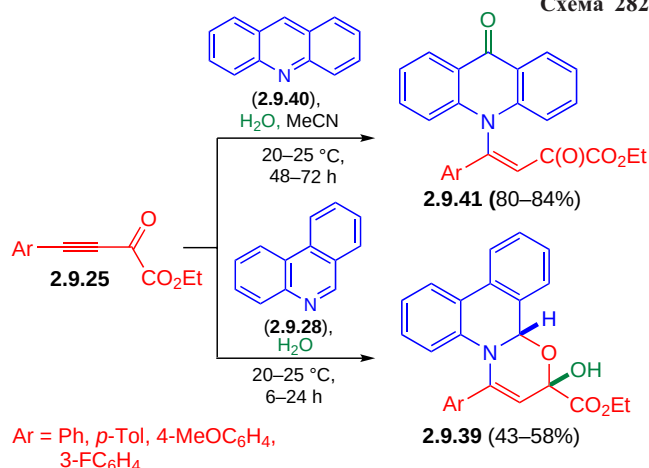
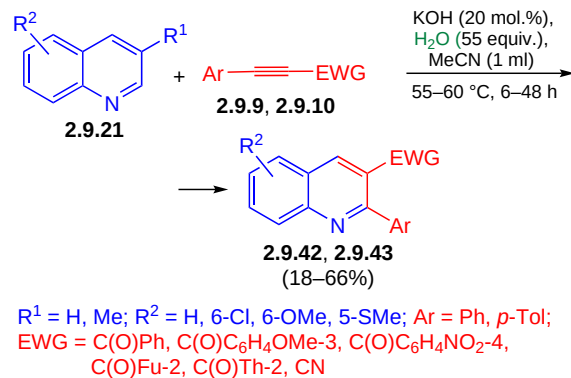


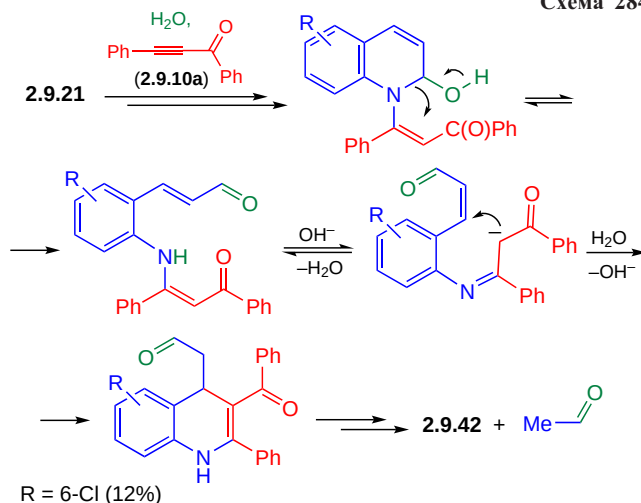
Схема 283



3-циано-2-арилхинолинам (**2.9.43**) (схема 283).^{709,710} Эта удивительная реакция выглядит как формальная замена этенового фрагмента в хинолиновом ядре на ацил(циано)-арилэтенильный.

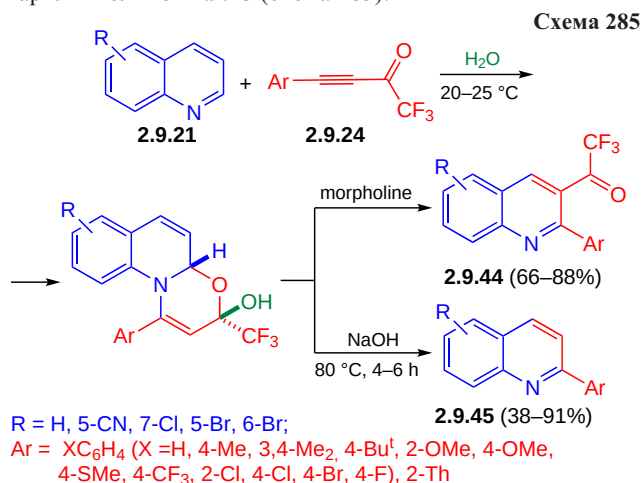
Экспериментально доказано, что первоначально происходит раскрытие цикла, сопровождающееся перегруппировкой и внедрением фрагмента электронодефицитного ацетилена с образованием дигидрохинолинового интермедиата. Последний содержит в положении 4 альдегидную функцию и далее ароматизуется с отщеплением ацетальдегида (схема 284). Эта уникальная реакция открывает

Схема 284

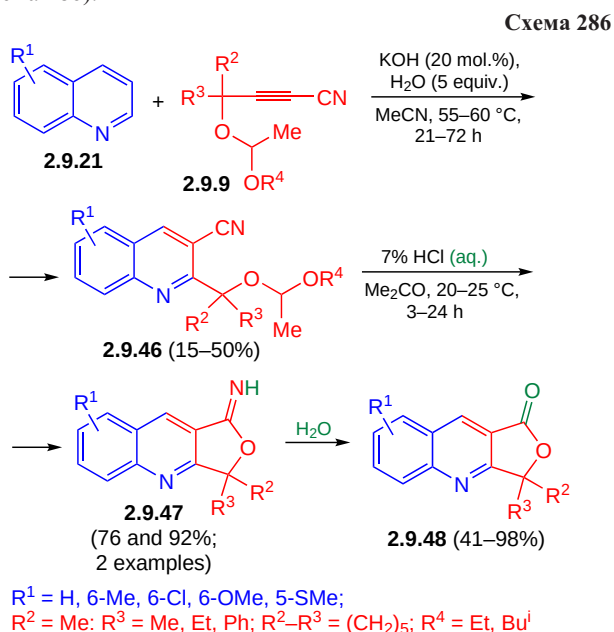


новый кратчайший путь к функционализированным хинолинам.

Обработка смеси хинолинов **2.9.21**, арилтрифторацетиленов **2.9.24** и воды органическими основаниями (*N*-метилпиперидином или морфолином) также приводит к продуктам 2,3-дифункционализации — 2-арил-3-трифтор-ацетилхинолинам **2.9.44**, в то же время неорганические основания (NaOH, Bu^tOK) катализируют образование 2-арилхинолинов **2.9.45** (схема 285).⁵⁹³

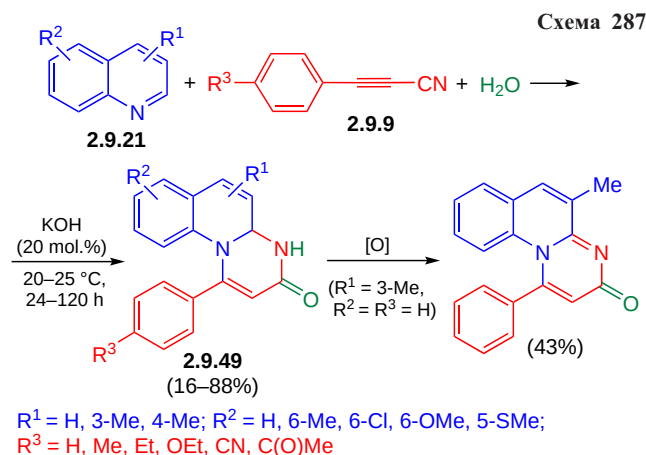


Дальнейшее исследование 2,3-дифункционализации хинолинов **2.9.21** под действием электронодефицитных ацетиленов на примере ацеталей цианопропаргильных спиртов **2.9.9** позволило получить соответствующие 2-(1-этоксикалкоси)-3-цианохинолины **2.9.46**, которые при гидролизе (7%-ный водный HCl, ацетон, 20–25°C) количественно подвергаются циклизации через образование фуру[3,4-*b*]-иминохинолинов **2.9.47** в фуру[3,4-*b*]хинолиноны **2.9.48** (схема 286).⁷¹¹



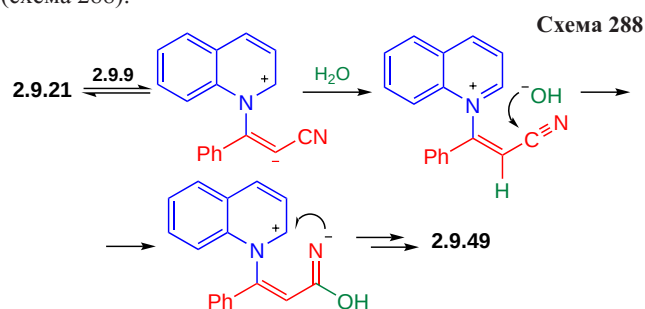
Возможен одnoreакторный синтез фуру[3,4-*b*]хинолинов **2.9.48** непосредственно из хинолинов **2.9.21**, ацеталей цианопропаргильных спиртов **2.9.9** и воды.

Впервые на примере превращения хинолинов **2.9.21** в присутствии KOH в водной среде при комнатной температуре показано, что арилцианацетилены **2.9.9**



запускают каскадную сборку дигидропиримидо[1,2-*a*]-хинолин-3-онов **2.9.49** (схема 287).⁷¹²

Реакция протекает в двухфазной водно-органической системе, при этом гидроксид-анионы действуют и как катализатор, и как реагент. Здесь гидроксид-анион атакует цианогруппу в катионе *N*-цианоэтилхинолиния, приводя к диполю с положительно заряженным центром на атоме C(2) гетероцикла, а с анионным — на иминном атоме азота. Взаимодействие этих двух центров дает продукт **2.9.49** (схема 288).

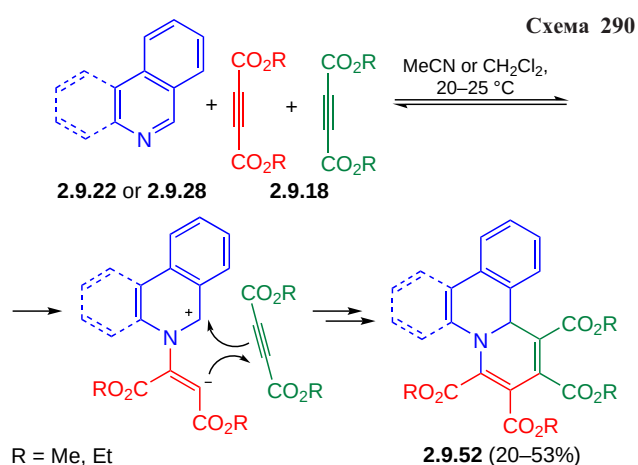
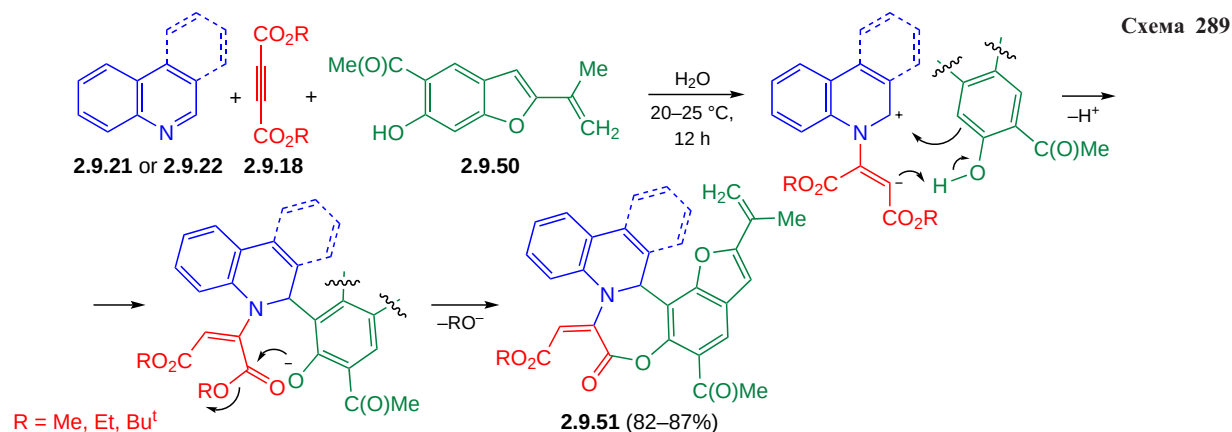


Такой метод аннелирования был распространен на изохиолин **2.9.22** и фенантридин **2.9.28**.⁷¹³ Изучаемая реакция по существу является незавершенным S_NAr-процессом, который был доведен до конца дополнительной стадией окисления (см. схему 287).

Аннелирование 1,4-оксазепанового цикла к хинолину **2.9.21** или изохинолину **2.9.22** осуществляется под действием диалкиловых эфиров ацетилендикарбоновых кислот **2.9.18** и ароматического спирта — функционализированного гидроксibenзофурана **2.9.50** (схема 289).⁷¹⁴ Продуктами этого превращения являются полигетероциклические системы **2.9.51**.

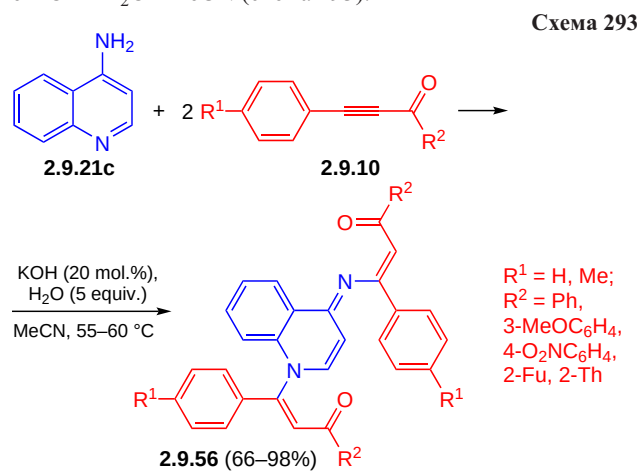
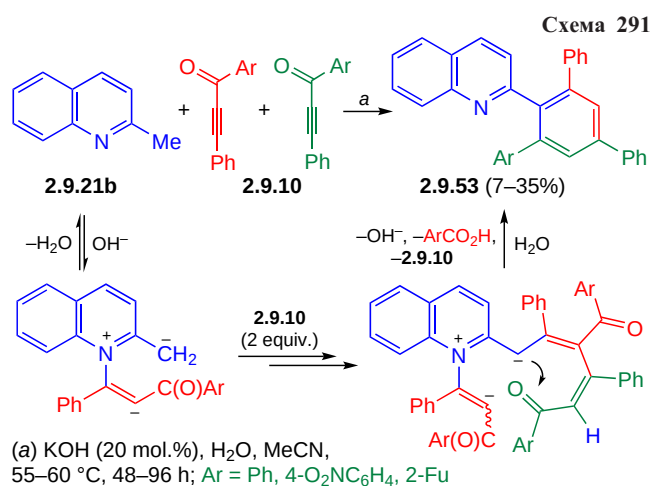
Реакции, в которых электрофилом-перехватчиком 1,3(4)-диполя, образованного из изохинолина **2.9.22** или фенантридина **2.9.28** и диалкилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **2.9.18**, является тройная C≡C-связь второй молекулы электронодефицитного ацетилена **2.9.18**,^{681,692} приводят к функционализированным пиридоазинам **2.9.52** (схема 290).

2-Метилхиолин **2.9.21b** реагирует с ацилацетиленами **2.9.10**, образуя 2-{5'-(гет)арил[1,1':3',1']терфенил-4'-ил}-хинолины **2.9.53**.⁷¹⁵ В этом случае промежуточные 1,3(4)-диполи последовательно винилируются двумя молекулами ацетилена **2.9.10** с элиминированием (гетеро)ароматической кислоты (схема 291).

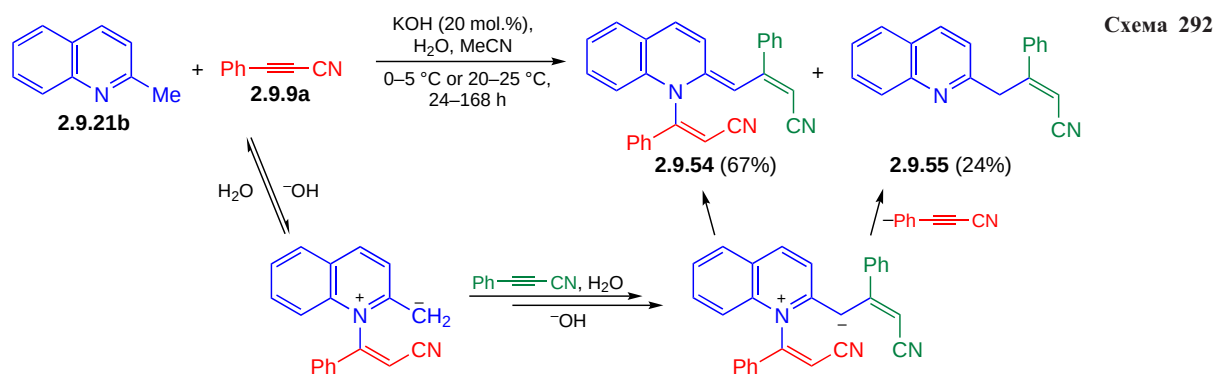


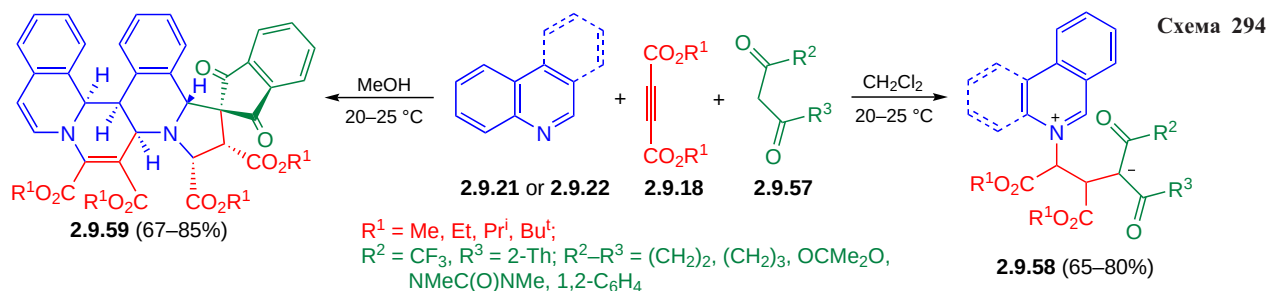
Реакция 2-метилхинолина **2.9.21b** с фенилцианацетиленом **2.9.9a** в присутствии воды (20 мол.% KOH, 0–25 °C) приводит к продуктам функционализации как по атому азота, так и по метильной группе (**2.9.54** и **2.9.55** соответственно) (схема 292).⁷¹⁶ Процесс стереоселективен: *N*-(1-фенил-2-цианозетильный) заместитель имеет *Z*-конфигурацию, а 1,3-диеновый фрагмент по месту метильной группы — *E,E*-конфигурацию.

Продукты стереоселективного (*Z*)-*N*(1)- и (*Z*)-*N*(4)-этилирования **2.9.56** синтезированы в результате реакции 4-аминохинолина **2.9.21c** с ацилацетиленами **2.9.10** в системе KOH–H₂O–MeCN (схема 293).⁷¹⁷



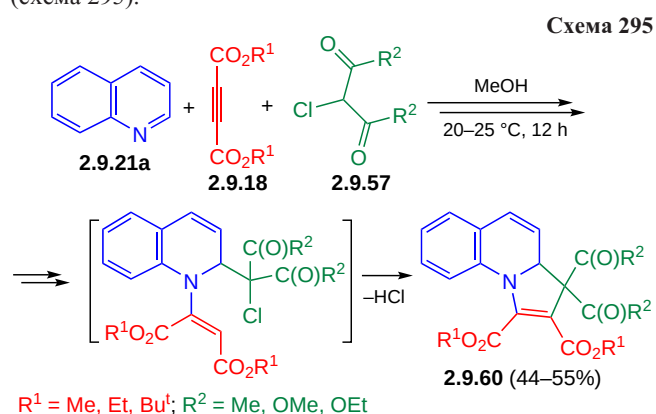
1,3-Дикарбонильные соединения **2.9.57** в трехкомпонентных реакциях с хинолином **2.9.21** или изохинолином **2.9.22** и диалкиловыми эфирами ацетилендикарбоновых кислот **2.9.18** перехватывают 1,3-дипольные интермедиаты, приводя к новым стабильным 1,4-диполям.^{718,719} **2.9.58** или



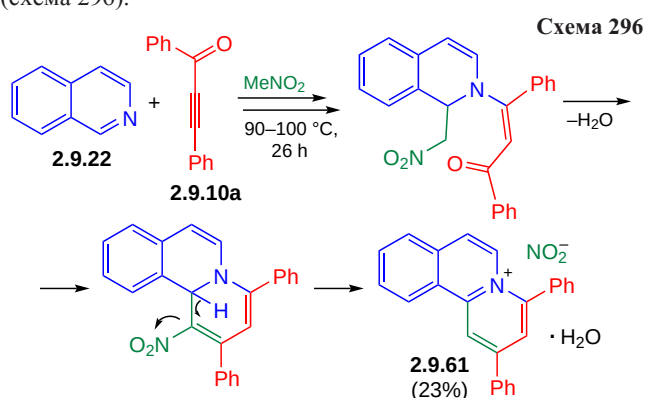


к продуктам их дальнейших превращений **2.9.59** (схема 294).⁷²⁰ Реакция является общей и для пиридинов, и для 1-замещенных имидазолов.

Введение атома хлора в метиленовый фрагмент 1,3-дикарбонильных соединений **2.9.57** способствует изменению направления трехкомпонентной реакции с хинолином **2.9.21a** и алкиловыми эфирами ацетилендикарбоновых кислот **2.9.18** в сторону образования пирролохинолинов **2.9.60** (схема 295).⁷²¹



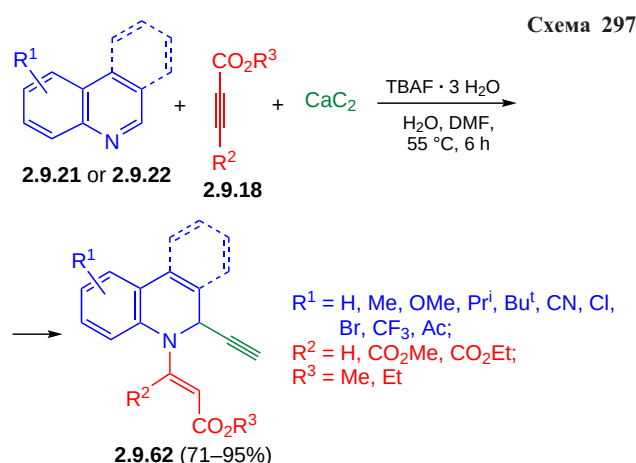
Трехкомпонентная реакция изохинолина **2.9.22**, бензоилфенилацетилена **2.9.10a** и нитрометана приводит к нитриту 2,4-дифенилпиридо[1,2-*a*]изохинолиния **2.9.61** (схема 296).⁷²²



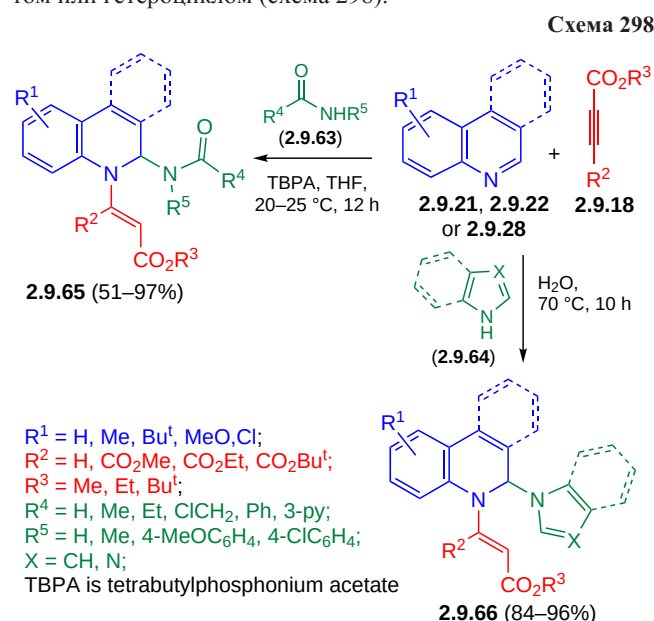
Реакция протекает как каскадный процесс через внутримолекулярную циклизацию с участием CH_2NO_2 -фрагмента и карбонильной группы. Далее следуют элиминирование нитрит-аниона и гидридный сдвиг.

В присутствии фторида тетра-*n*-бутиламмония (TBAF) трехкомпонентная реакция хинолинов **2.9.21** или изохинолинов **2.9.22**, алкиловых эфиров ацетилендикарбоновых кислот **2.9.18** и карбида кальция дает *C*(2)- или *C*(1)-этинил-*N*-алкенилхинолины или -изохинолины **2.9.62** (схема 297).⁷²³

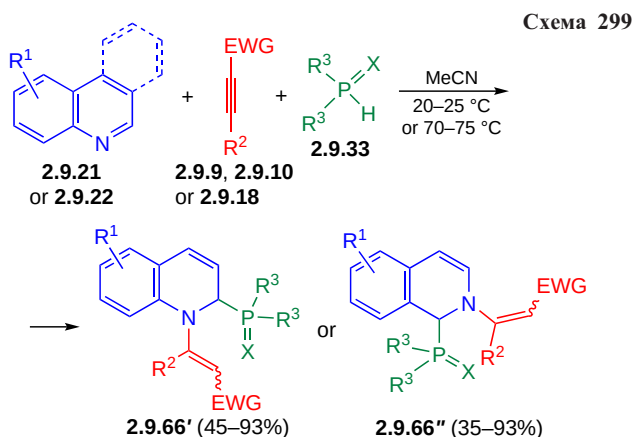
Такие NH-реагенты, как амиды ⁷²⁴ **2.9.63** или NH-азолы **2.9.64** (пиррол, индол, имидазол),⁷²⁵ в трехкомпонентных



реакциях с хинолинами **2.9.21** (изохинолинами **2.9.22**, фенантридинами **2.9.28**) и алкиловыми эфирами ацетилендикарбоновых кислот **2.9.18** образуют соответствующие *N*-алкенилдиброзины **2.9.65** или **2.9.66**, функционализированные по положению 2, 1 либо 6 карбамидным фрагментом или гетероциклом (схема 298).



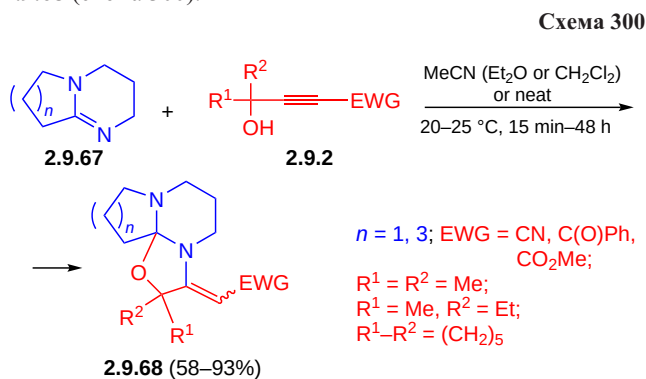
Трехкомпонентные реакции хинолинов **2.9.21** и изохинолинов **2.9.22** с электродефицитными ацетиленами (ацетиленами **2.9.10**, алкилпропиолатами **2.9.18** и фенилцианацетиленом **2.9.9**) и вторичными фосфинхалькогенидами^{702, 726, 727} или бис(полифторалкил)фосфонатами^{728, 729} **2.9.33** приводят к продуктам *N*-этилирования и *C*-фосфорилирования **2.9.66'** или **2.9.66''** (схема 299).



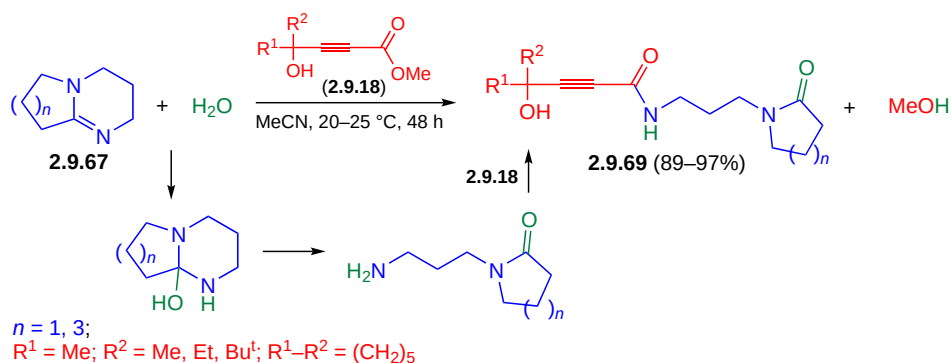
$\text{R}^1 = \text{H, 3-Me, 6-Me, 6-OMe, 6-Cl, 4-Br, 5-NO}_2$;
 $\text{R}^2 = \text{H, Ph, CO}_2\text{Alk}$; $\text{EWG} = \text{C(O)Ar, CO}_2\text{Alk, CN}$; $\text{X} = \text{O, S}$;
 $\text{R}^3 = \text{Ph, Ph(CH}_2)_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2, \text{Ph(Me)CHCH}_2, \text{CF}_3\text{CH}_2\text{O, H(CF}_2)_2\text{CH}_2\text{O, H(CF}_2)_4\text{CH}_2\text{O, PhO}$

2.9.5. Бициклические амидины

Типичные бициклические амидины **2.9.67** — известные органические супероснования, такие как 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), — вступают в реакции аннелирования с электронодефицитными пропаргиловыми спиртами **2.9.2**, содержащими циано-, бензоильную или метоксикарбонильную группу. При этом образуются функционализированные конденсированные гетероциклические системы — [1,3]оксазоло[3,2-*a*]пирроло[2,1-*b*]гексагидропиримидины и [1,3]оксазоло[3',2':3,4]гексагидропиримидо[1,2-*a*]азепины **2.9.68** (схема 300).^{730,731}



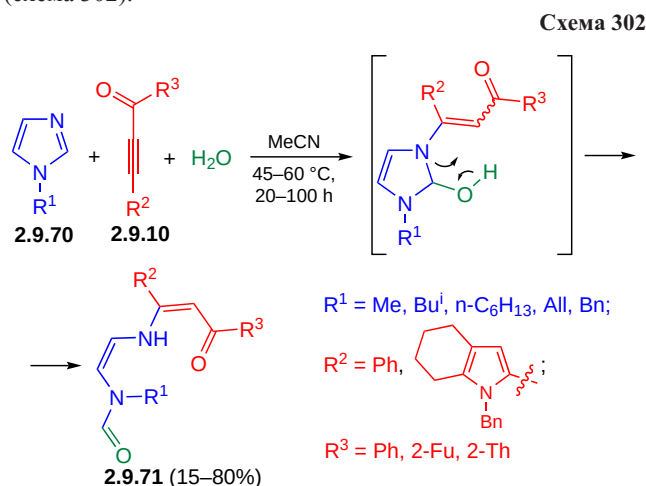
Амидины (DBN и DBU) **2.9.67** реагируют с метиловыми эфирами ацетиленовых кислот **2.9.18** в воде, приводя к ацетиленовым амидам **2.9.69** с фрагментами пирролидона или капролактама (схема 301).⁷³²



Процесс включает образование аминов за счет присоединения воды к двойной связи и последующей перегруппировки аддукта с раскрытием шестичленного цикла. Образующийся амин ацилируется сложноэфирной группой ацетиленового спирта (см. схему 301).

2.9.6. Имидазолы и бензимидазолы

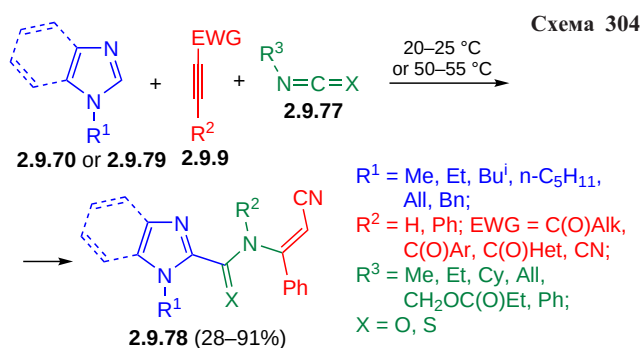
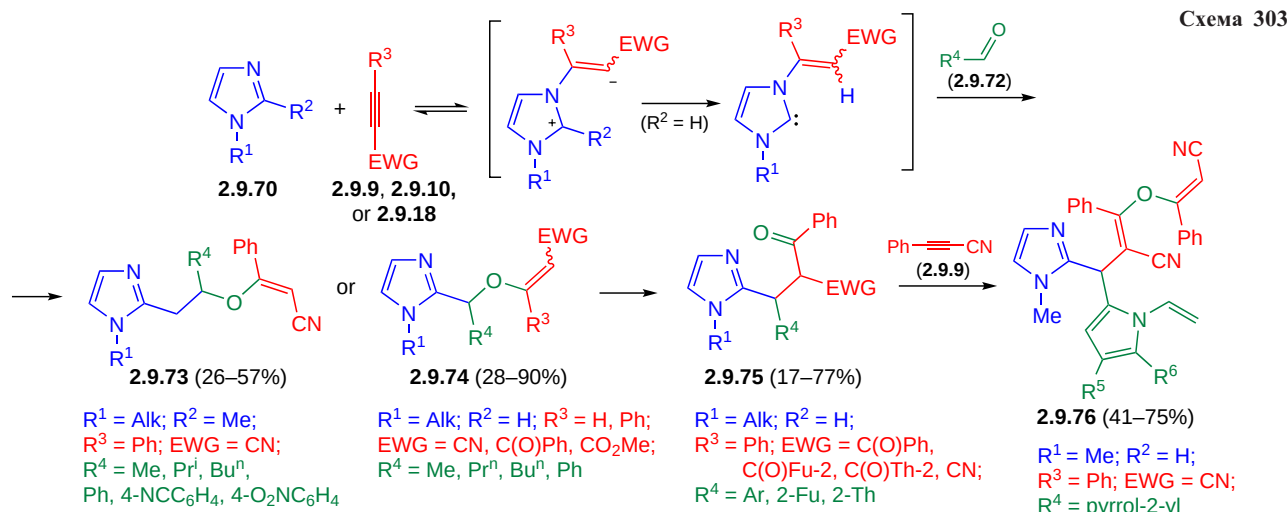
1-Замещенные имидазолы **2.9.70** подвергаются легкому (45–60 °C, без катализатора, ацетонитрил) стереоселективному раскрытию цикла под действием электронодефицитных ацетиленов **2.9.10** и воды. В результате образуются (*Z,Z*)-пропениламиноэтиленформамиды **2.9.71** (схема 302).⁷³³



Трехкомпонентные реакции с участием 1-замещенных имидазолов **2.9.70**, электронодефицитных ацетиленов **2.9.9**, **2.9.10** или **2.9.18** и альдегидов **2.9.72** (20–25 °C, без катализатора) приводят к неизвестным ранее виниловым эфирам 2-гидроксиалкилимидазолов **2.9.73** (см.⁷³⁴) и **2.9.74**,^{735,736} 3-(имидазол-2-ил)-3-арил-2-ацилпропанонитрилам⁷³⁷ и (имидазол-2-ил)метилпропан-1,3-дионам⁷³⁸ **2.9.75** или (1-винилпиррол)имидазольным ансамблям **2.9.76**.⁷³⁹ Взаимодействие осуществляется через формирование 1,3(4)-дипольных и карбеновых интермедиатов (схема 303).

1-Замещенные имидазолы **2.9.70**, фенилцианоацетилен **2.9.9** и изоцианаты^{740,741} или изотиоцианаты⁷⁴² **2.9.77** реагируют при комнатной температуре в отсутствие катализатора и растворителя, образуя (*Z*)-(2-циано-1-фенилэтилен)-имидазол-2-карбоксамида или -карботиамиды **2.9.78** (схема 304). Эта реакция распространяется и на 1-замещенные бензимидазолы **2.9.79**.⁷⁴³

Ввиду высокой фармакологической важности имидазолов, содержащих карбоксамидную функцию, новые пред-

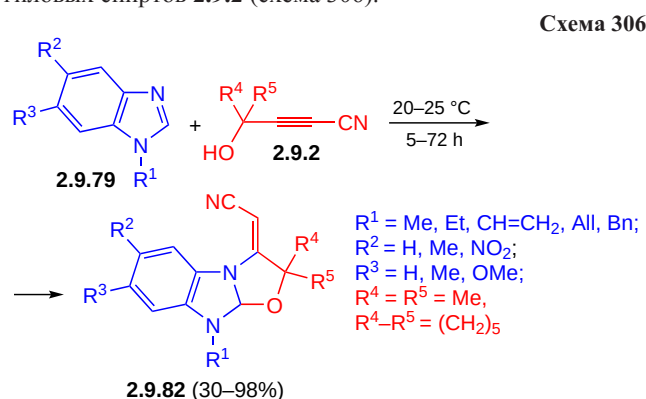


ставители этого класса с *N*-циановинильными заместителями являются привлекательными прекурсорами для направленного дизайна лекарственных препаратов.

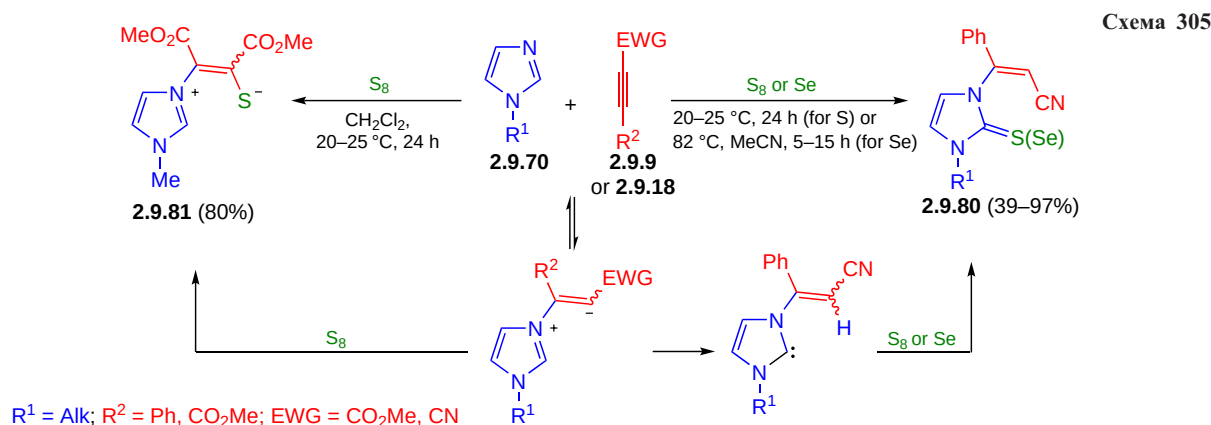
В трехкомпонентной реакции 1-замещенных имидазолов **2.9.70**, фенилцианацетилена **2.9.9** и элементарного серы (без растворителя, 20–25 °C) или селена (ацетонитрил, 82 °C) стереоселективно образуются 3-(*Z*)-фенилцианэтинил-имидазол-2-тионы или -селены **2.9.80**.⁷⁴⁴ Процесс включает внедрение карбеновых интермедиатов по связям S–S или Se–Se элементарных халькогенов (схема 305). Дипольный интермедиат, генерированный из 1-метилимидазола **2.9.70a** и DMAD (**2.9.18a**), непосредственно перехватывается серой, приводя к бутенодиольам имидазолия **2.9.81**.⁷⁴⁵

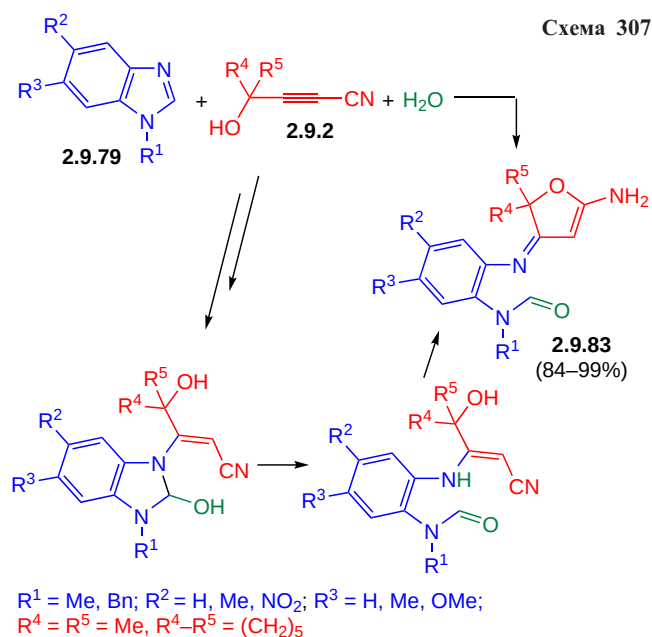
Эта реакция представляется довольно перспективной для создания современных лекарств.

Разработан одностадийный регио- и стереоселективный метод синтеза (ацетонитрил, комнатная температура, 3–5 сут) (*Z*)-цианометилиден-1,3-оксазолобензимидазолов **2.9.82** из бензимидазолов **2.9.79**, замещенных как по имидазольному циклу, так и бензольному кольцу, и цианопропаргильных спиртов **2.9.2** (схема 306).⁷⁴⁶



Проведение этой реакции в присутствии воды (MeCN, 20–25 °C, 7 сут или 45–50 °C, 6 ч) приводит к раскрытию имидазольного фрагмента и замыканию фуранового цикла с образованием (2-{{[(3*E*)-5-аминофуран-3(2*H*)-илиден]-амино}фенил}формамидов **2.9.83** (схема 307).⁷⁴⁷ Такой синтез включает многопозиционные каскадные трансформации промежуточных полуаминалей, образующихся из первичных диполей и воды. Аналогичным превращениям под



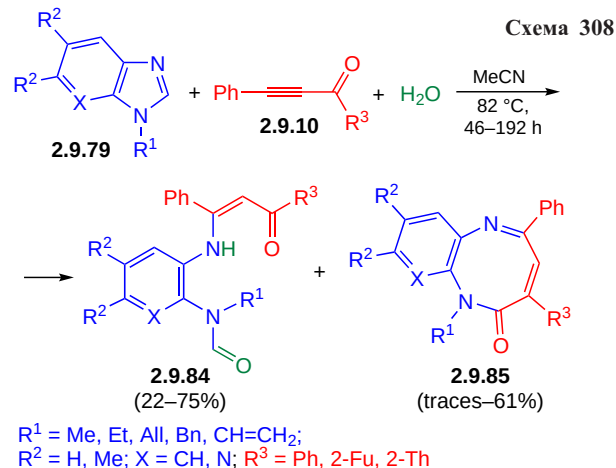


действием цианопрпаргиловых спиртов **2.9.2** в присутствии воды подвергаются замещенные азабензимидазолы.⁷⁴⁸

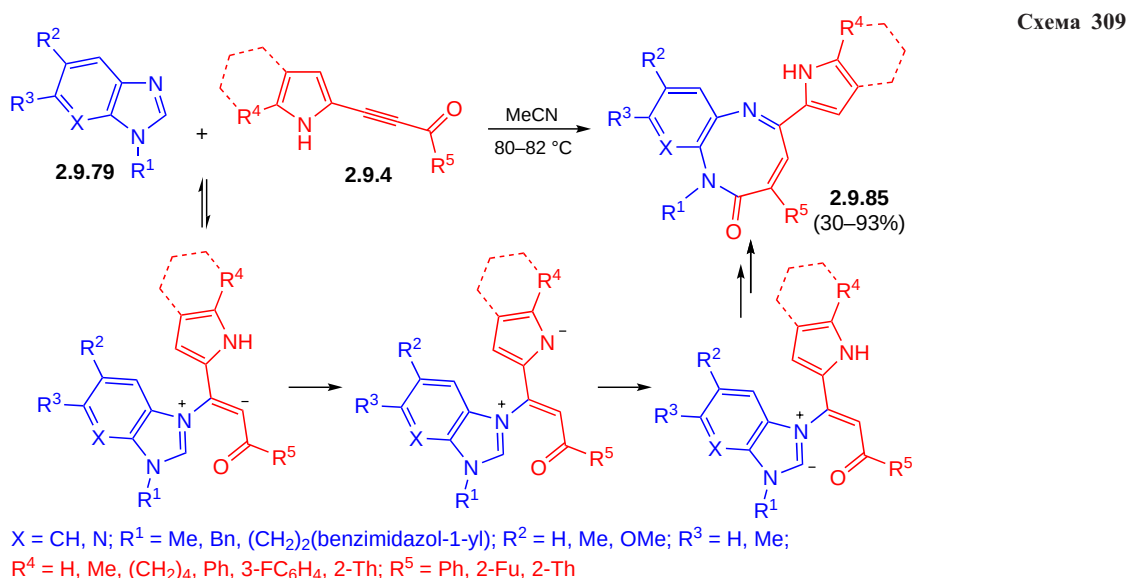
В ходе реакции замещенных бензимидазолов и азабензимидазолов **2.9.79** с ацилацетиленами **2.9.10** и водой (ацетонитрил, 82°C, 46–120 ч), наряду с продуктами раскрытия имидазольного цикла — функционализированными (*Z*)-арил(пиридил)аминовинилкетонами **2.9.84**, образуются бензо(пиридо)диазионины **2.9.85** — продукты расширения имидазольного цикла (схема 308).^{749, 750}

Направить реакцию исключительно в сторону образования конденсированных восьмичленных азотистых гетероциклов **2.9.85** удастся при вовлечении в нее ацилпирролил-ацетиленов **2.9.4**. В этом случае выходы соответствующих пирролилзамещенных бензо- и пиридодиазионинов **2.9.85** достигают 93% (схема 309).^{751, 752} Механизм реакции, включающий формирование 1,4-дипольных и илидных интермедиатов, подтвержден квантово-химическими расчетами методом DFT.

В представленном разделе дан краткий обзор работ по реакциям азотсодержащих гетероциклов, имеющих хотя бы



одну C=N-связь, с электронодефицитными ацетиленами, которые выполнены в последнее десятилетие. Большое число публикаций свидетельствует о том, что это направление динамично и плодотворно развивается в правильном направлении. Концептуально такие реакции объединены начальной стадией-триггером — нуклеофильной атакой неподеленной пары атома азота на разрыхляющую π -орбиталь ацетилена с образованием 1,3(4)-дипольных интермедиатов, которые далее запускают различные каскадные процессы, приводящие (в зависимости от строения гетероцикла, ацетилена и третьего компонента) в одну препаративную стадию к разнообразным гетероциклическим системам. В результате образуются различные аннелированные структуры, новые функционализированные гетероциклы с редкими высокореакционноспособными заместителями, продукты нуклеофильного замещения водорода в гетероциклическом фрагменте, а также продукты расширения или раскрытия исходного гетероцикла с разрушением ароматической системы, которое часто сопровождается процессами рециклизации с построением новых гетероциклических ансамблей. Конкурентными преимуществами этих реакций являются одностадийность, атом-экономичность, ресурсо- и энергосберегаемость, углеродная нейтральность. Часто такие превращения протекают без катализаторов при комнатной или слегка повышенной температуре. Для их реализации используют доступные исходные соединения — фун-



даментальные гетероциклы (пирролины, пиридины, хинолины, изохинолины, фенантридины, имидазолы, бенз-имидазолы) и электронодефицитные ацетилены (ацетиленовые кетоны, сложные эфиры и нитрилы), методы синтеза которых в настоящее время довольно хорошо отработаны. В качестве третьего компонента обычно привлекают различные электрофильные соединения (включая воду, РН-кислоты, электрофильные алкены, альдегиды или вторую молекулу электронодефицитного ацетилена), легко взаимодействующие с карбанионной частью дипольного интермедиата. Образующиеся гетероциклические системы, как правило, содержат один или несколько фармакофорных фрагментов и представляют собой перспективные объекты для фармакологических изысканий в медицинской химии. В ближайшие годы можно ожидать дальнейшего углубленного развития этой области химии, в том числе в направлении изучения реакционной способности и биологической активности синтезируемых гетероциклических структур.

2.10. Циклизации функционализированных ацетиленов и диацетиленов в синтезе гетероциклов

В развитие научной школы и идей академика Алексея Евграфовича Фаворского⁷⁵³ в Санкт-Петербургском государственном университете под руководством проф. И.А.Баловой проводятся исследования по разработке методов синтеза функционализированных ацетиленовых и диацетиленовых соединений, а также по созданию удобных синтетических подходов к различным гетероциклическим системам с использованием циклизаций моно- и диацетиленов,⁷⁵⁴ результатам которых посвящен данный раздел.

Уникальный синтетический потенциал тройной связи $C\equiv C$, способной вступать в реакции электрофильного, нуклеофильного, радикального и циклоприсоединения, делает функционализированные ацетилены незаменимыми «строительными блоками» для получения самых разнообразных гетероциклических структур. Среди функционализированных ацетиленов особую роль играют пропаргиламин, представляющие собой универсальный класс соединений, которые широко используются при синтезе химически важных органических соединений, включая различные азотсодержащие гетероциклы.^{755,756}

Нами были изучены циклоконденсации *N*-пропаргил-производных *o*-фенилендиамина **2.10.1** с фенилизотионаматом, которые приводят к 1-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тионам **2.10.2**. В случае диацетиленовых

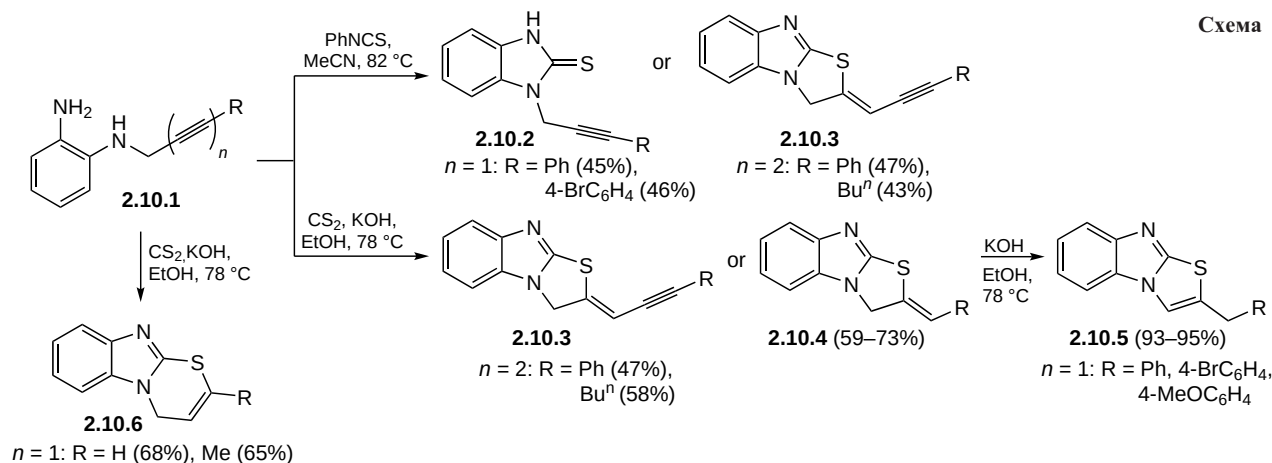
аналогов, имеющих сопряженную систему тройных связей (что повышает их реакционную способность по отношению к нуклеофилам), первоначально образующиеся бенз-имидазолтионы претерпевают дальнейшую циклизацию, давая [1,3]-тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазолы **2.10.3** (схема 310).^{757,758} Реакции как моно-, так и диацетиленовых производных *o*-фенилендиамина с сероуглеродом в присутствии КОН протекают с образованием одновременно двух гетероциклических ядер, однако результат зависит от природы заместителя при тройной связи. *N*-(Проп-2-ин-1-ил)-*o*-фенилендиамина с арильным заместителем и *N*-(пента-2,4-диин-1-ил)-*o*-фенилендиамина дают 2-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **2.10.4** и **2.10.3** соответственно, которые под действием основания легко изомеризуются в тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **2.10.5**. Циклоконденсация *N*-(алк-2-ин-1-ил)-*o*-фенилендиамина с CS_2 приводит к [1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолам **2.10.6** (см. схему 310).

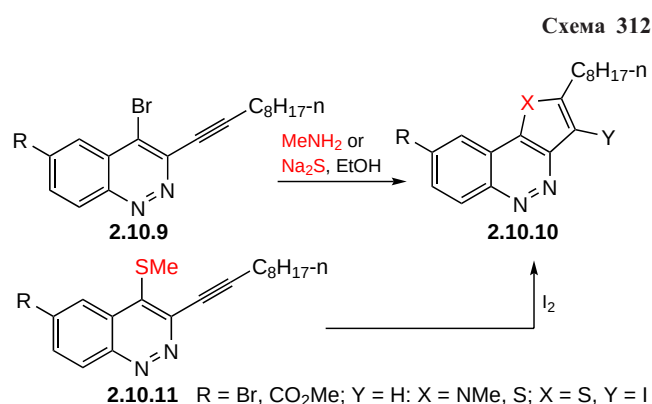
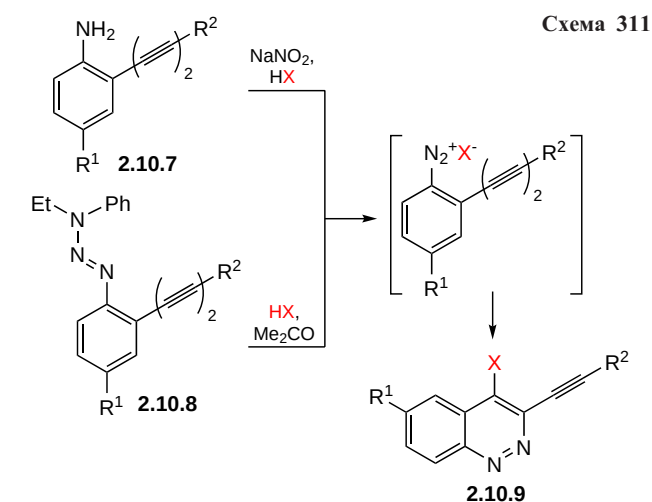
2.10.1. Циклизация Рихтера

При циклизации Рихтера, протекающей при диазотировании *o*-этиниланилинов, в зависимости от условий реакции получаются циннолины или 4-галогенциннолины.⁷⁵⁹ Такая циклизация в ряду *o*-(бута-1,3-диинил)арендиазониевых солей, образующихся при диазотировании соответствующих аминов **2.10.7** (см.⁷⁶⁰) или при кислотном разложении триазенов **2.10.8**, была впервые предложена в качестве метода получения 4-бром(хлор)-3-этинилциннолинов **2.10.9** — гетероциклов, содержащих этинильный заместитель и атом галогена в соседних положениях (схема 311).⁷⁶¹

При замещении атома галогена в 3-этинилциннолинах **2.10.9** на метиламиногруппу наблюдали спонтанную циклизацию с формированием пирролоциннолинов **2.10.10** ($X = NMe$) (схема 312). В то же время нуклеофильное замещение атома галогена на тиольную группу приводило к тиеноциннолинам **2.10.10** ($X = S, Y = I$) в результате нуклеофильного присоединения к тройной связи в положении 3.⁷⁶¹ Показано, что тиеноциннолины **2.10.10** ($X = S, Y = I$) также могут быть получены из соответствующих 4-метилсульфанил-3-этинилциннолинов **2.10.11** с помощью электрофил-промотируемой циклизации под действием иода (см. схему 312).⁷⁶²

Обнаружено, что атом брома в положении 4 циннолинового ядра **2.10.12** может быть легко замещен на азидную группу, а полученные азидоциннолины **2.10.13** в реакции медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоедине-





ния с терминальными алкинами и циклоалкинами дают соответствующие 4-(1,2,3-1*H*-триазолил)циннолины **2.10.14** (схема 313).⁷⁶³

Предполагали, что данная трансформация позволит получить флуорогенную пару по аналогии с описанными в литературе примерами.^{764–766} Однако оказалось, что 4-триазолилциннолины **2.10.14** имеют очень слабую флуоресценцию (см. схему 313, обозначены серой звездочкой), в то время как восстановление азидной группы приводит к циннолин-4-аминам **2.10.15**, обладающим выраженными флуоресцентными свойствами (см. схему 313, голубая звездочка).⁷⁶⁷ Таким образом был обнаружен и разработан новый тип флуорогенного и флуорохромного зонда, основанный на восстановлении слабо флуоресцирующего 4-азидо-6-(4-

цианофенил)циннолина **2.10.13** до соответствующего флуоресцирующего циннолин-4-амин **2.10.15** (см. схему 313).

Обнаружено также, что на флуоресценцию 6-(4-цианофенил)циннолин-4-амин **2.10.15** сильно влияет природа растворителя. Флуорогенный эффект для амина возрастает в полярных растворителях до наиболее сильного увеличения флуоресценции в водной среде. Чувствительные к окружающей среде флуорогенные свойства циннолин-4-амин **2.10.15** в воде были объяснены комбинацией двух механизмов флуоресценции: эмиссии, вызванной агрегацией (AIE), и межмолекулярного переноса протонов в возбужденном состоянии (ESPT).

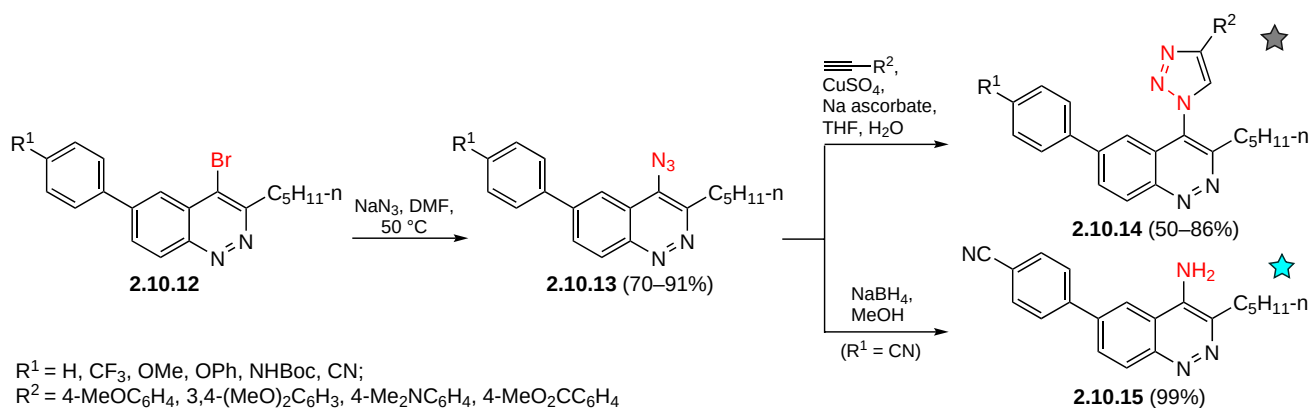
Пара азид–амин в качестве флуорогенного зонда была протестирована *in vitro* с использованием раковой клеточной линии HepG2 методами флуоресцентной микроскопии, проточной цитометрии и ВЭЖХ-анализа клеточных лизатов. Результаты подтвердили возможность превращения азидов в амины в клетках и потенциальную применимость обнаруженного флуорогенного и флуорохромного зонда для различных аналитических и биологических целей.⁷⁶⁷

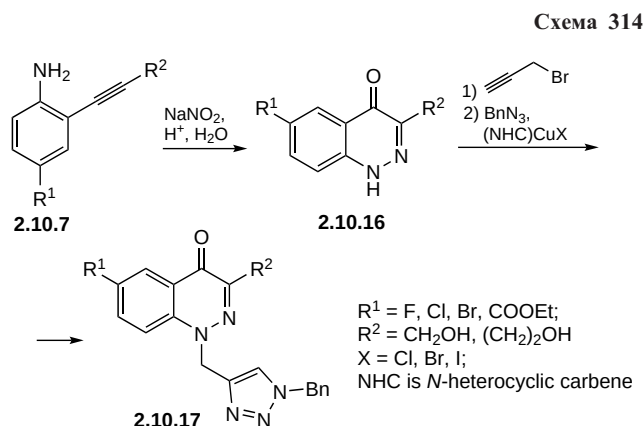
Циклизация Рихтера с участием *o*-этиниларендиазониевых солей, образующихся из аминов **2.10.7**, была также использована для получения производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина **2.10.16** в качестве селективных ингибиторов протеинфосфотирозинфосфатазы 1B (PTP1B) (в сотрудничестве с А.О.Шпаковым, ИЭФБ РАН). Показано, что циннолины **2.10.16** могут быть проалкилированы пропаргилбромидом по атому азота N(1) с последующим превращением в триазолы **2.10.17** при помощи Cu-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).⁷⁶⁸ В экспериментах на крысах с диета-индуцированным сахарным диабетом 2-го типа выявлены активные производные 4-оксо-1,4-дигидроциннолина **2.10.16**. Эти соединения представляются перспективными для создания препаратов для лечения таких социально-значимых заболеваний, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, а также других эндокринных заболеваний, в основе которых лежит развитие инсулиновой и лептиновой резистентности (схема 314).^{768–770}

С целью переключения циклизации Рихтера *o*-арилэтинилариендиазониевых солей с 6-*эндо-диг*-направления на 5-*экзо-диг*-путь и для получения 3-арил-1*H*-индазолов в качестве аналогов Комбрестатина А изучено влияние природы заместителей в арилэтинильном фрагменте и растворителей на региоселективность процесса.⁷⁷¹

Было показано, что 4-бром-3-этинилциннолины **2.10.9** легко вступают в реакции кросс-сочетания. Так, в случае

Схема 313





ацетиленов (реакция Соногаширы–Хагихара) образуются ациклические эндиновые системы, конденсированные с циннолином.⁷⁶¹ Этот синтетический подход был использован для синтеза новых поли(арилэнтиниленов), содержащих циннолиновое ядро. Трехстадийная последовательность включает циклизацию Рихтера при кислотном разложении 2-этинил- и 2-(бута-1,3-диинил)арилтриазенов **2.10.18**, введение в положения 4 и 6 триметилсилилэтильных фрагментов с формированием соединений **2.10.19** и далее поликонденсацию по типу сила-реакции Соногаширы (схема 315). В результате получены флуоресцирующие олиго(арилэнтинилены) **2.10.20** с нерегулярным строением (сочленение по типу голова-к-голове, хвост-к-хвосту и голова-к-хвосту), содержащие циннолиновые фрагменты. Растворы этих соединений в ТГФ оказались весьма чувствительны к тушению флуоресценции ионами Pd^{2+} .⁷⁷²

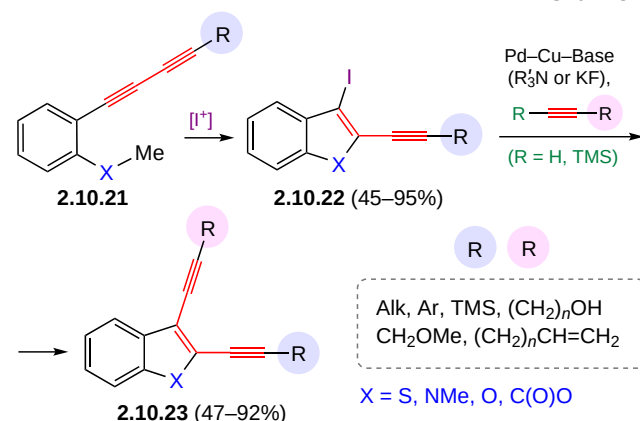
2.10.2. Электрофил-промотируемая циклизация

Термин «электрофильная циклизация» ацетиленов ввели Yao и Larock⁷⁷³ для описания совокупности внутримолекулярных циклизаций с участием тройной связи $\text{C}\equiv\text{C}$ и находящейся по соседству функциональной группы в присутствии электрофильных реагентов. Поскольку в циклизации участвует нуклеофильная группа, более точное определение этих превращений — электрофил-промотируемые нуклеофильные циклизации (Electrophile-Promoted Nucleophilic Cyclization (EPNC)).^{774,775} Электрофил-промотируемые циклизации инициируются электрофилами (в первую очередь реагентами, содержащими электрофильный атом галогена), которые на первой стадии взаимодействуют с тройной связью, что активирует внутримолекулярное присоединение нуклеофила на второй стадии. В отличие от

классического катализа электрофильными частицами (Pd^{2+} , Ag^+ , Cu^+ , Cu^{2+}),⁷⁵⁴ в этом случае в молекуле образующегося гетероцикла атом электрофильного реагента сохраняется в качестве заместителя. Применение такого подхода оказалось универсальным по отношению к широкому спектру функциональных групп с различной природой и относительной нуклеофильностью и позволило получать самые разнообразные гетероциклические структуры.⁶¹²

Электрофил-промотируемая циклизация в ряду функционализированных диацетиленов **2.10.21** была предложена в качестве подхода для получения в одну стадию гетероциклов **2.10.22**, содержащих этинильный заместитель и атом галогена. Эти ключевые фрагменты необходимы для последующего получения несимметрично замещенных эндиновых систем **2.10.23**, конденсированных с S,N,O-гетероинденами и изокумарином (схема 316).^{776–778} Преимущество предложенного подхода связано с доступностью исходных субстратов для циклизации и региоселективностью введения различных заместителей в каждую из тройных связей для образования несимметрично замещенной эндиновой системы.

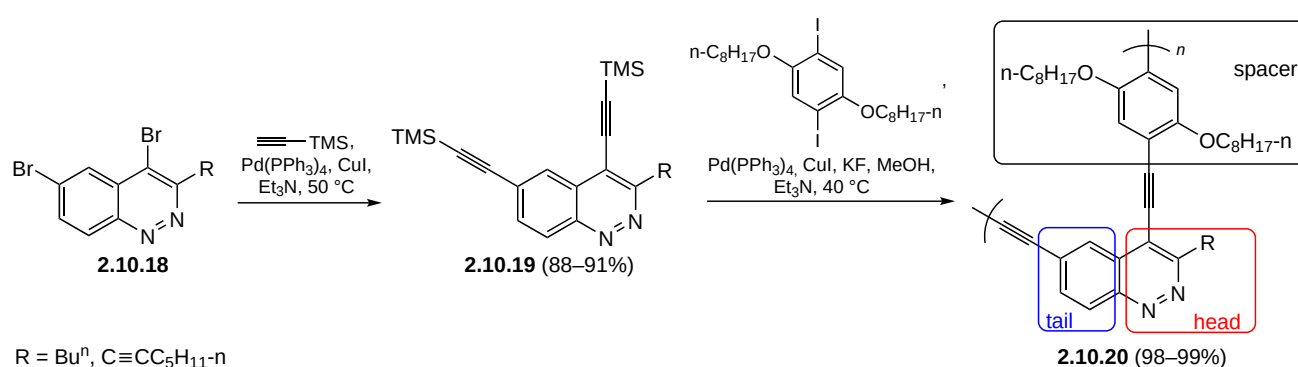
Схема 316

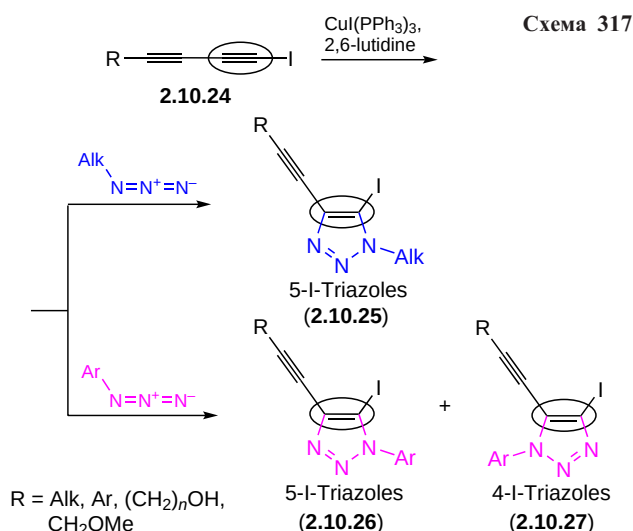


2.10.3. Медь-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение

Нами показано, что медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к 1-иоддиацетиленам **2.10.24** может быть успешно использовано для получения 5-иод-4-этинил-1,2,3-триазолов **2.10.25** — универсальных «строительных блоков», нашедших в последнее время разнообразное применение.⁷⁷⁹ Удивительно, но среди многих условий, описанных для CuAAC с иодалкинами, только каталитическая система $\text{CuI}(\text{PPh}_3)_3$ –2,6-лутидин в отсутствие растворителей оказалась подходящей для иоддиацетиленов, что

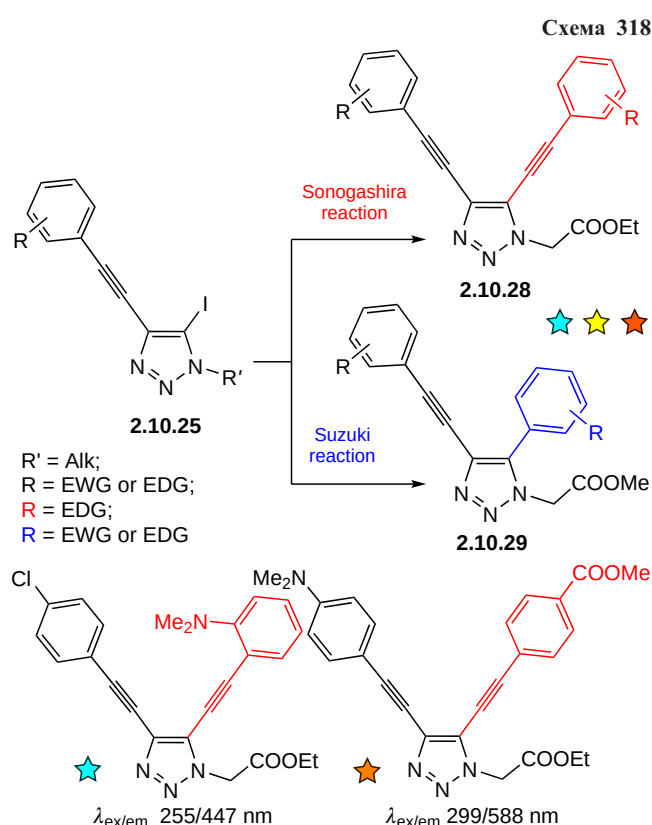
Схема 315





позволило получить 5-иод-4-этинилтриазолы в мягких условиях с высокими выходами. Обнаружено, что данная реакция толерантна к функциональным группам и протекает в случае алкилазидов с высокой хемо- и региоселективностью, приводя только к 5-иод-4-этинилтриазолам **2.10.25** (схема 317).⁷⁸⁰

Однако в случае арилазидов региоселективность нарушается, и наряду с обычными 5-иодтриазолами **2.10.26** образуются нетривиальные 4-иодтриазолы **2.10.27** (схема 318). Природа заместителя в арилизиде существенно влияет на региоселективность циклоприсоединения: выходы необычных 4-иодтриазолов увеличиваются в случае арилизидов с акцепторными заместителями. Установлено, что образование 4-иодтриазолов наряду с ожидаемыми 5-иодтриазолами — исключительная особенность пары реагентов арилизид–иоддиацетилен. Причина столь необыч-



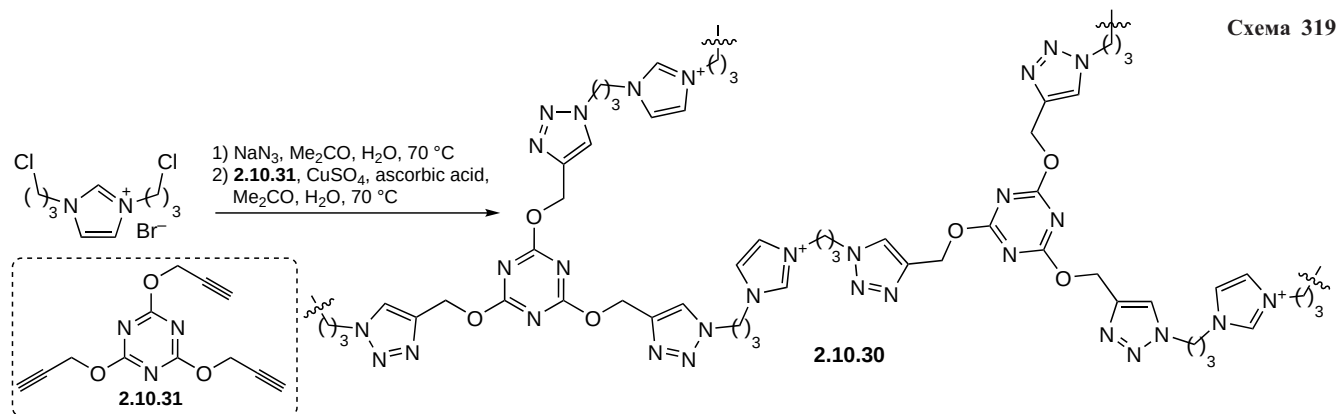
ного результата для хорошо изученной реакции была выявлена при помощи квантово-химических расчетов, которые показали, что реакция протекает по «бидерному» механизму с координацией разных атомов азота азида (N(1) или N(3)) на атомы меди бидерного катализатора в переходных состояниях, приводящих к 5-иод- и 4-иодтриазолам соответственно.⁷⁸¹

Для того чтобы продемонстрировать синтетический потенциал 5-иод-4-этинилтриазолов, были исследованы два типа реакций кросс-сочетания (см. схему 318). По реакции Соногаширы–Хагихары в оптимизированных условиях были получены несимметрично замещенные триазол-конденсированные ендииновые системы **2.10.28**, которые представляют большой интерес в качестве исходных соединений для синтеза природных аналогов ендииновых антибиотиков.^{780, 782} В то же время оказалось, что данные соединения обладают интересными флуоресцентными свойствами, которые можно настраивать путем варьирования заместителей (электроноакцепторные (EWG) или электронодонорные (EDG) группы) как в исходных 1-иодарилбутадиенах, так и в ацетилене на последней стадии (см. схему 318, голубая и оранжевая звездочки). Такой «молекулярный конструктор» позволил получить широкий набор флуоресцирующих молекул **2.10.28**.⁷⁸³ Превращение второго типа — реакция Сузуки–Мияуры с участием 5-иод-4-этинилтриазолов и арилбороновых кислот — дала набор 5-арил-4-этинилтриазолов **2.10.29**, также обладающих флуоресценцией и проявляющих сольватохромный эффект (см. схему 318, на которой через знак «slash» показаны длины волн максимумов возбуждения (ex) и эмиссии (em) ($\lambda_{\text{ex/em}}$)).⁷⁸⁴

С помощью CuAAC был получен и использован для стабилизации наночастиц палладия новый гиперразветвленный полимер **2.10.30**, содержащий s-триазин в качестве центрального ядра и включающий имидазольные и триазольные фрагменты. Для сшивки была применена «клик»-реакция CuAAC с участием 2,4,6-трис(пропаргилокси)-s-триазина **2.10.31** (схема 319). Новый гетерогенный катализатор **2.10.30** показал высокую каталитическую активность как при цианировании арилгалогенидов, так и при восстановлении ароматических нитросоединений в «зеленых» условиях — в водном этаноле.⁷⁸⁵

2.10.4. Синтез гетероендиинов

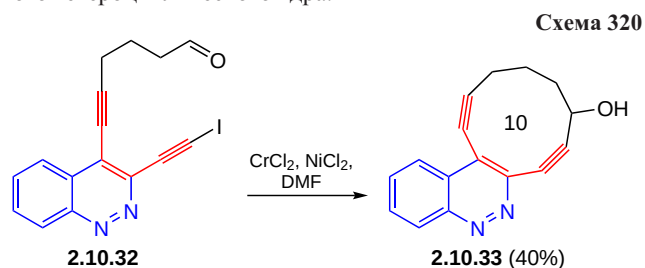
Одно из основных направлений наших исследований связано с получением гетероциклических аналогов природных ендииновых антибиотиков — цитостатиков с сильным ДНК-повреждающим действием, которое обусловлено способностью (Z)-3-ен-1,5-диинового фрагмента, включенного в напряженный 9- или 10-членный цикл, подвергаться циклизации по Бергману при температуре тела человека.⁷⁸⁶ С момента открытия природных ендииновых антибиотиков^{787–789} ввиду их чрезвычайно мощных антибактериального и цитотоксического эффектов были начаты исследования по синтезу, изучению свойств аналогичных соединений и установлению взаимосвязи структура–активность.⁷⁹⁰ Несмотря на значительное число 10-членных ендииновых систем природного происхождения и их аналогов, которые участвовали в клинических испытаниях, только два препарата на основе калехиамицина были одобрены для фармацевтического применения:⁷⁹¹ Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®, компания Pfizer)⁷⁹² и Ozogamicin (BESPO NSA®, Wyeth Pharmaceuticals),⁷⁹³ предназначенные для лечения



острого миелоидного лейкоза CD33(+) и CD22(+) соответственно.

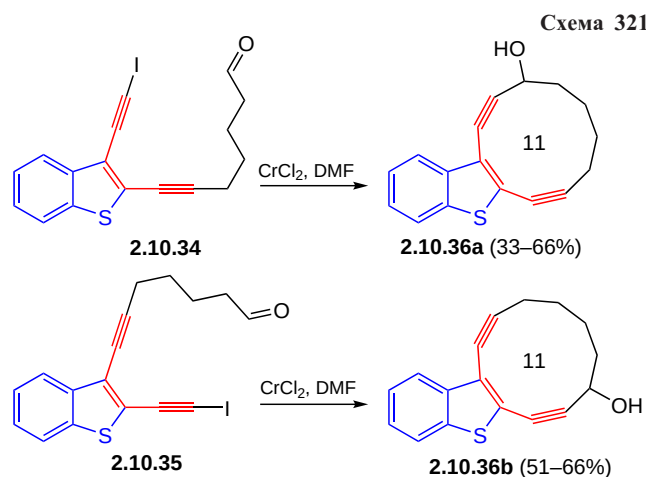
Наши исследования в этой области включали молекулярный дизайн, синтез и изучение взаимосвязи структура–реакционная способность в циклизации Бергмана–ДНК-расщепляющая активность–цитотоксичность в ряду 10-членных эндинов, аннелированных гетероциклическими соединениями. Используя разработанный подход к получению конденсированных с гетероциклами ациклических эндинов с большим набором функциональных групп, которые легко варьировать с высокой региоселективностью, было протестировано несколько методов циклизации для поиска оптимального метода замыкания эндинового цикла.

Удобной для получения из производного циннолина **2.10.32** 10-членного эндиина **2.10.33**, аннелированного с циннолином, оказалась реакция Нозаки–Хиямы–Киши — $\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Cr}^{\text{II}}$ -катализируемое взаимодействие галогеналкенов и -алкинов с карбонильными соединениями с образованием аллиловых и пропаргильных спиртов (схема 320). Важно отметить, что скорость циклизации для 10-членного циннолиноэндиина **2.10.33** в 4 раза превышала скорость циклоароматизации его бензоаналога, что подтверждало гипотезу о влиянии на циклоароматизацию по Бергману сопряженного гетероциклического ядра.⁷⁹⁴



Однако при переходе к бензотиофенам **2.10.34**, **2.10.35** было установлено, что в этих случаях происходило замыкание только 11-членного цикла с образованием продуктов **2.10.36a,b**, в то время как попытки получить 10-членные эндины оказались безуспешными (схема 321). На основании квантово-химических расчетов было сделано заключение, что возможной причиной неудач является увеличение напряжения в эндиновом макроцикле, аннелированном с пятичленным гетероциклом.⁷⁹⁵

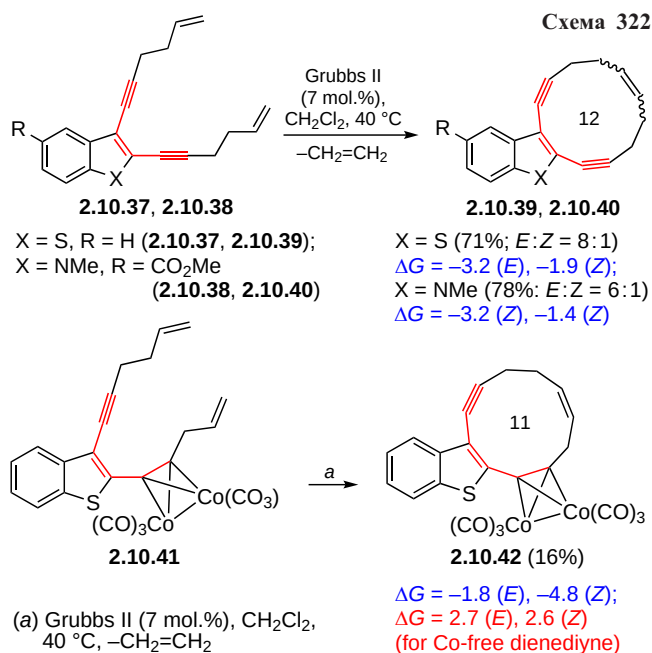
Обнаружено, что принципиально новый подход, основанный на метатезисе доступных соответствующих олефинов, может быть использован лишь для ациклических эндинов **2.10.37** и **2.10.38**, приводя к замыканию 12-членных диэндиновых систем **2.10.39** и **2.10.40**, аннелированных с



бензотиофеном и индолом.^{777,796} Для циклов меньшего размера метатезис является термодинамически запрещенным процессом, однако данная проблема может быть решена комплексообразованием одной из тройных связей исходного эндиина с $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Образующийся комплекс **2.10.41** дает 11-членный цикл **2.10.42** (схема 322; на схеме указаны также рассчитанные величины свободных энергий Гиббса (ΔG , ккал·моль⁻¹) образования *E*- и *Z*-изомеров для 12- и 11-членных циклов).⁷⁹⁷

Следующим этапом стало применение реакции Николаса — уникального метода циклизации с использованием $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -алкиновых комплексов.^{798,799} Эта реакция основана на взаимодействии Со-стабилизированных пропаргильных карбокатионов с различными нуклеофильными группами. Циклизацию по Николасу для замыкания природных эндиновых карбоциклов широко использовала в период бурного развития химии природных эндинов группа Магнуса.⁸⁰⁰ Следует отметить, что такую реакцию фактически не применяли в синтезе аналогов эндиновых антибиотиков, а также для получения эндиновых гетероциклов. Мы успешно использовали эту циклизацию наряду с разработанным ранее подходом к синтезу ациклических эндиновых систем, что позволило получить из субстратов **2.10.43** через стадии образования комплексов **2.10.44** и **2.10.45** 10-членные окса-,^{782,801} карбо- (см.⁸⁰²) и азацислические эндины **2.10.46**,⁸⁰³ конденсированные с различными гетероциклическими ядрами (схема 323; под структурами через знак «slash» указаны выходы продуктов **2.10.45** и **2.10.46**).

Таким образом, реакцию Николаса можно считать универсальным и эффективным методом синтеза напряженных



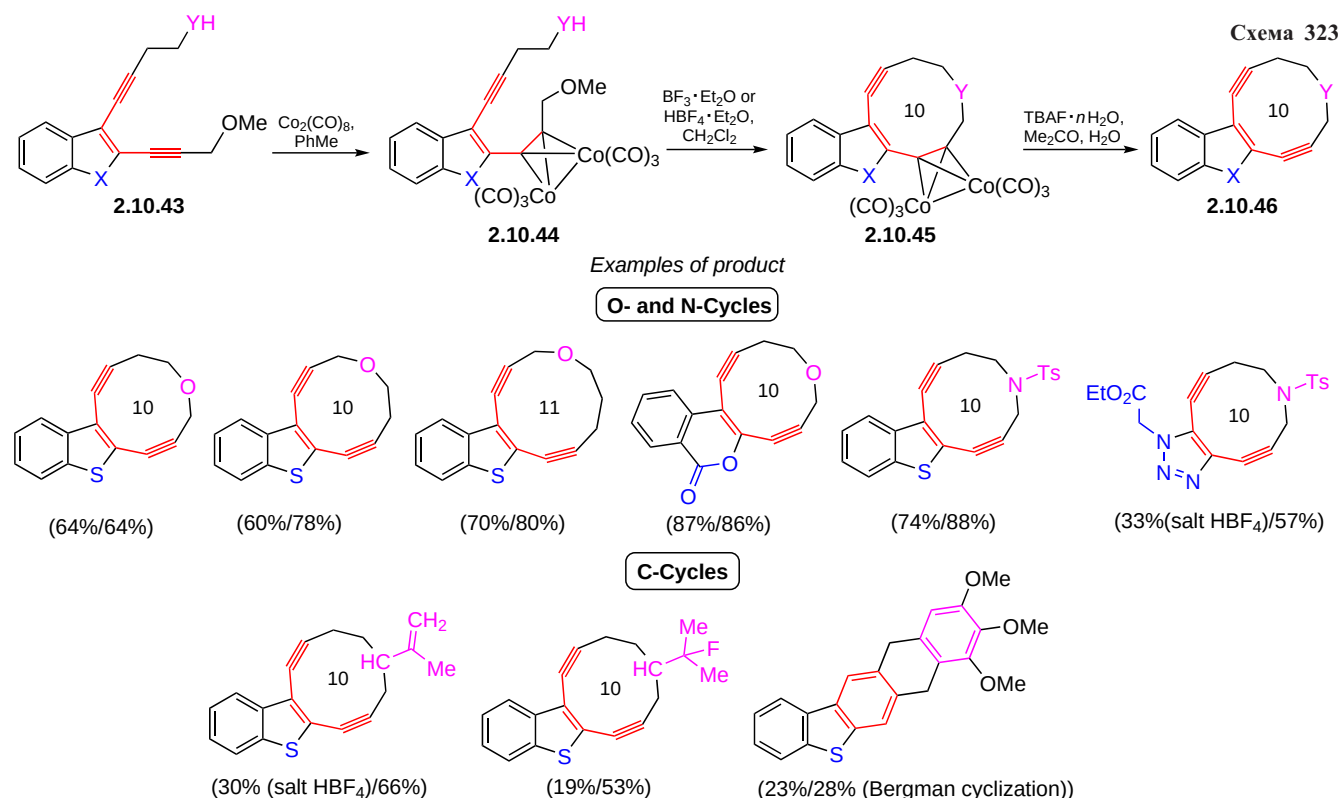
ендиновых циклических систем, поскольку координация с кобальтом снижает напряжение в циклах ввиду изменения валентных углов при тройной связи со 180° (в свободных алкинах) до ~ 140° (в Co-комплексах). Принципиальным моментом является возможность синтеза этим методом ендиновых систем, конденсированных с пятичленными гетероциклами (бензотиофеном, триазолом), недоступных при использовании других способов циклизации.

Несмотря на наличие большого числа публикаций, посвященных установлению взаимосвязи структура–реакционная способность в ряду ендинов, а также факторам, которые влияют на активность ендиновых молекул в циклизации Бергмана,^{804–806} отсутствует общая система

оценки и сравнения реакционной способности различных по строению субстратов. Нами впервые была предложена шкала оценки относительной стабильности(активности) ендинов на базе активационных параметров образования дирадикального интермедиата. Расчетные данные, полученные для большой серии таких молекул, были верифицированы с помощью экспериментальных результатов.⁸⁰² Однако эксперименты на плазидах показали, что усиление способности к повреждению ДНК гетероциклическими ендинами может отличаться от порядка увеличения активности соединений в циклизации Бергмана, вычисленной с помощью активационных параметров.⁸⁰³

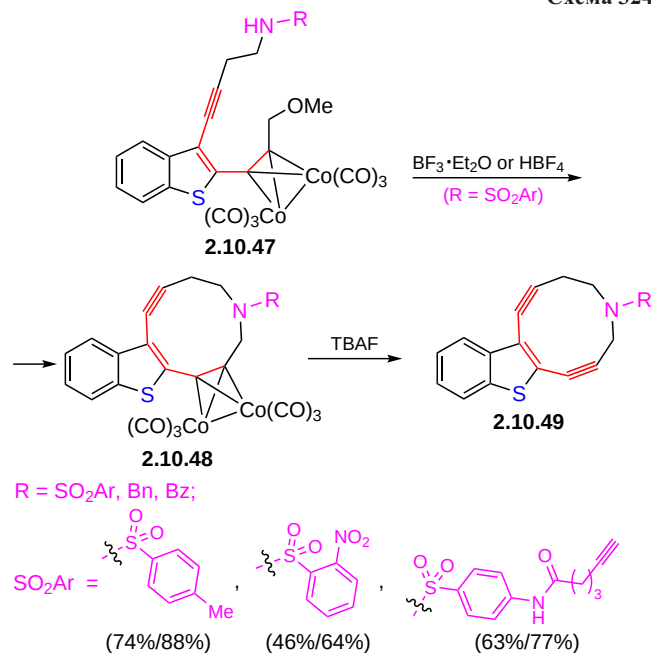
Для создания принципов отбора структур-лидеров, перспективных в качестве ДНК-повреждающих агентов, с помощью методов молекулярного докинга и метадинамики было проведено систематическое изучение взаимодействия с ДНК для серии 10-членных аналогов природных ендинов, сопряженных с различными гетероциклами и имеющих ендиновый цикл карбо- или гетероциклической природы.⁸⁰⁷ Обнаружено, что независимо от природы аннелированного гетероцикла отсутствие в нем заместителей, а также наличие заместителей в гомопропаргильном положении ендинового фрагмента благоприятствуют изменению характера связывания соединения с ДНК по типу взаимодействия с малой бороздкой ДНК. На основании полученных данных в качестве лидеров для дальнейшей модификации были выбраны ендины, аннелированные с бензотиофеном. Показано также, что наиболее перспективными объектами для синтеза и экспериментального изучения противоопухолевых свойств являются азаендины, имеющие в составе лиганды, специфичные к малой бороздке ДНК.

Для получения бензотифенаннелированных азаендинов проведено изучение аза-циклизации Николаса с участием трех типов нуклеофильных групп в соединениях **2.10.47** — amino-, амидо- и аренсульфонамидогрупп. Хотя вторичная



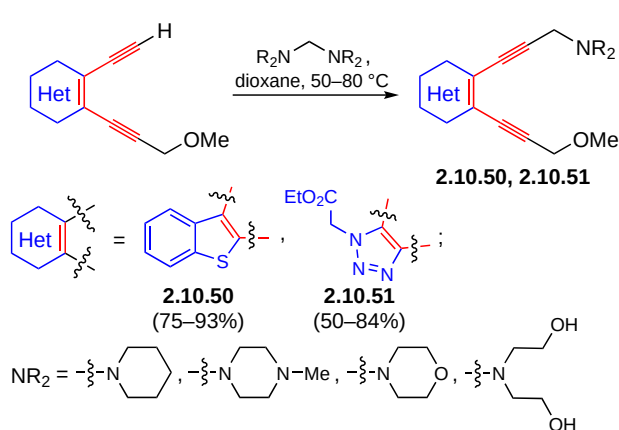
амино- и амидная нуклеофильные группы обладают большим потенциалом в качестве линкеров для присоединения «кликабельных» групп к ендиновому ядру, обе оказались непригодны для замыкания 10-членных комплексов **2.10.48** и азаендинов **2.10.49**, что ограничивает применение этой реакции.⁸⁰⁸ Аренсульфонамидный фрагмент является оптимальной функциональной группой для эффективной реализации синтеза 10-членных азаендинов с помощью циклизации Николаса. Кроме того, эта группа может служить удобным сайтом для введения дополнительных функциональных групп, таких, например, как терминальная тройная связь для дальнейшей модификации циклических ендинов с помощью «клик»-химии (схема 324; под структурами через знак «slash» указаны выходы продуктов **2.10.48** и **2.10.49**).⁸⁰⁸

Схема 324



Наряду с получением циклических аналогов природных ендинов был проведен поиск новых соединений с противоопухолевой активностью среди ациклических ендинов, сопряженных с гетероциклическими ядрами. Так, синтезированы несимметрично замещенные ациклические ендины на основе бензотиофена (**2.10.50**) и 1,2,3-1*H*-триазола (**2.10.51**), содержащие пропаргиламинные заместители (схема 325). Оценено влияние таких ендинов на пролифе-

Схема 325



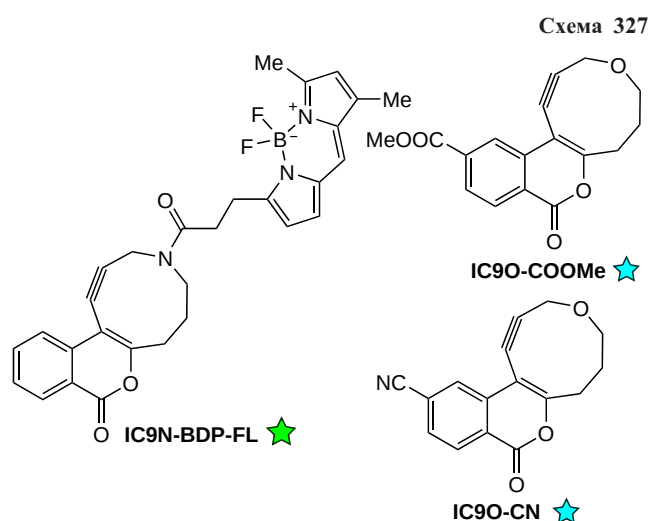
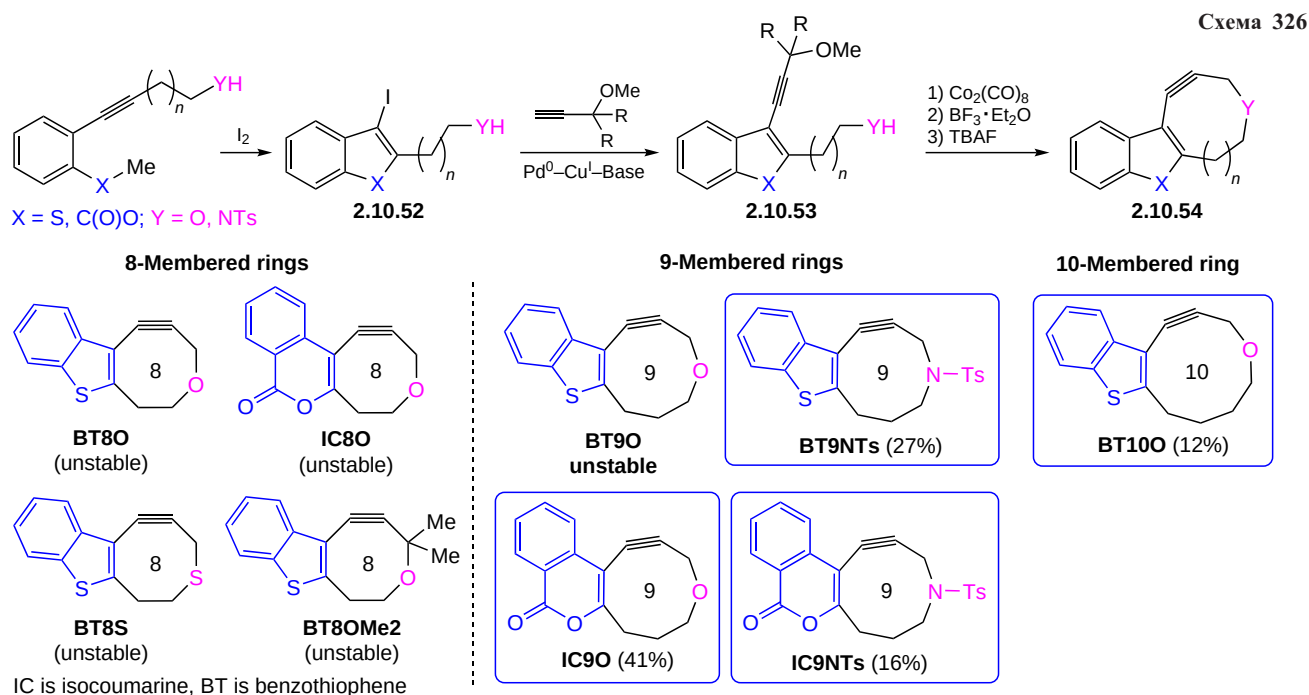
рацию клеток карциномы NCI-H460 и фибробластов WI-26VA4 легкого в сравнении с этопозидом, цитотоксическое действие которого связано с ингибирующим эффектом на топоизомеразу II. В отличие от производных триазола **2.10.51**, не проявивших никакой цитотоксической активности, среди ендиновых производных бензотиофена **2.10.50** выявлено два соединения с умеренным цитотоксическим действием.⁸⁰⁹

2.10.5. Гетероциклоалкины

«Клик»-реакции являются универсальным инструментом модификации биомолекул непосредственно в живых системах.^{810,811} Одной из самых востребованных реакций для биоконъюгации служит такое биоортогональное превращение, как азид-алкиновое циклоприсоединение, промотируемое напряжением в циклических алкинах (Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition, SPAAC).^{812–814} Особый практический и теоретический интерес представляет получение чрезвычайно реакционноспособных в SPAAC циклоалкиновых реагентов, стабильных по отношению к нуклеофилам или электрофилам. В литературе известно два подхода к увеличению реакционной способности циклоалкинов в 1,3-диполярном циклоприсоединении:^{815,816} за счет напряжения циклоалкинового фрагмента при его аннелировании с другими циклами⁸¹⁷ и через стабилизацию переходного состояния SPAAC при помощи различных эффектов заместителей (в первую очередь за счет стереоэлектронных эффектов).⁸¹⁸ Нами была выдвинута гипотеза⁸¹⁹ о возможности комбинации этих подходов для разработки нового семейства циклоалкиновых реагентов — гетероциклоалкинов, конденсированных с гетероциклами. В таких молекулах должно наблюдаться согласованное влияние стерических факторов и стереоэлектронных эффектов на баланс реакционной способности и стабильности. Для проверки этой гипотезы на практике через стадии образования интермедиатов **2.10.52** и **2.10.53** была синтезирована большая серия гетероциклоалкинов **2.10.54** с размером цикла от 8 до 10 атомов, аннелированных с бензотиофеном и изокумарином (схема 326).

Обнаружено, что именно циклононины обладают оптимальным балансом между стабильностью и активностью в SPAAC по сравнению с гомологами этого ряда — нестабильными циклооктинами и инертными в SPAAC циклодецинами. Уникальные свойства циклононинов обусловлены стерическими и стереоэлектронными эффектами, создаваемыми гетероциклом и гетероатомом: большое искажение валентных алкиновых углов для заторможенных конформаций циклононинов, а также $\pi_{\text{in}}^* \text{CC} - \sigma^* \text{CX}$ -гиперконъюгация и $\pi^*_{\text{Het}} - \pi_{\text{in}}^* \text{CC}$ -сопряжение в переходном состоянии SPAAC. Успешно проведены эксперименты по введению флуоресцентной метки в азидогликаны клеток при использовании нового SPAAC-реагента **IC9N-BDP-FL** на основе азатетрагетероциклононина, конденсированного с изокумарином **IC9NTs** (представителем соединений **2.10.54**) (схема 327). Разработанный нами синтетический подход к созданию новых SPAAC-реагентов является общим и легко реализуемым, что позволит использовать его для получения широкого круга циклононинов и их аналогов.⁸¹⁹

В продолжение исследований с помощью рационального дизайна были успешно разработаны новые оксациклононины **IC9O-EWG** (EWG = CN, CO₂Me), конденсированные с изокумарином (см. схему 327).⁸²⁰ Такие соединения обладают собственными флуоресцентными свойствами, легко реа-



гируют с азидами с образованием триазолов, также способных к флуоресценции, что позволяет вводить флуоресцентные метки в биологические объекты без дополнительного использования красителей.

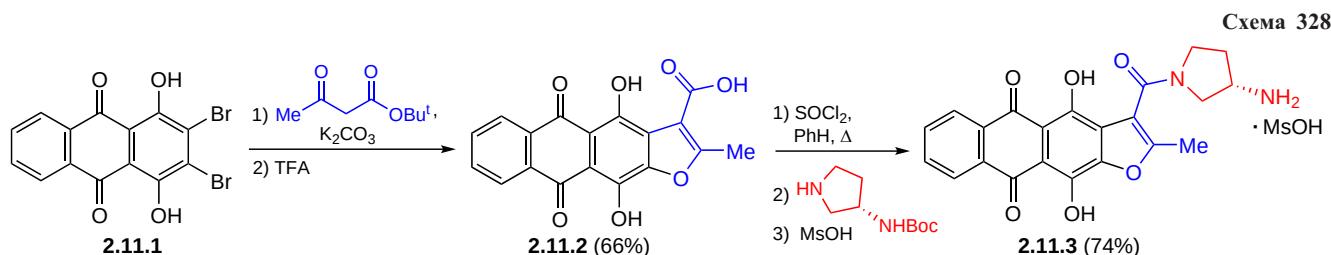
2.11. Успехи в синтезе и исследовании противоопухолевых линейных гетаренантрацендионов

Производные антрацен-9,10-диона (антрахинона) имеют высокую практическую значимость благодаря уникальным спектральным и окислительно-восстановительным свойствам, фотохромизму, а также широкому спектру биологической активности. Пристальное внимание уделяют исследованию фармакологического действия производных антрахинона, в первую очередь изучению их противоопухолевых свойств. Природные, полусинтетические и синтетические производные антрахинона, такие, например, как доксорубин, валрубин и митоксантрон, используют в клинической практике для лечения различных

онкологических заболеваний, однако их применение ограничивается кардиотоксическим и общетоксическим действием, а также развитием множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).⁸²¹ К настоящему времени разработано множество направлений химической модификации антрахинона, получено большое число его производных и изучены их противоопухолевые свойства. Однако аннелирование к антрахинону гетероциклов считают одним из приоритетных направлений разработки инновационных лекарств для лечения онкологических заболеваний. Гетероциклические производные антрахинона представляют существенный интерес с позиции создания синтетических аналогов антрациклиновых антибиотиков. Ряд гетаренконденсированных антрацен-9,10-дионов (гетаренантрацендионов) эффективно ингибирует рост опухолевых клеток различного гистогенеза, воздействуя в том числе на новые клеточные мишени, а отдельные представители показали противоопухолевое действие при изучении на лабораторных животных.⁸²¹

Первым идентифицированным хемотипом производных линейных гетаренантрацендионов, обладающих высокой противоопухолевой активностью *in vitro* и *in vivo*, оказались 3-аминометильные производные нафтоиндолов.⁸²² Эти соединения стали «отправной точкой» для оптимизации структуры и анализа роли отдельных функциональных групп в проявлении такого вида активности. В частности, с применением принципа структурно-ориентированной аналогии (scaffold-hopping) были разработаны антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды — соединения с уникальным мультитаргетным действием на опухолевые клетки. Аннелирование фуранового ядра к фрагменту антрахинона было реализовано конденсацией дибромхинизарина (**2.11.1**) с *трет*-бутиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в присутствии основания, а последующий гидролиз промежуточного эфира привел к 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоте (**2.11.2**) (схема 328).⁸²³

Следует отметить, что метилирование 1,4-гидроксигрупп соединения **2.11.1** способствует снижению температуры гетероциклизации. Проведение конденсации с дру-



гими производными β-кетоефиров и β-кетонитрилов позволяет варьировать заместители в положении 2 антрафуранов.⁸²⁴

Амиды антрафуран-3-карбоновой кислоты наиболее эффективно получают из соответствующего хлорангидрида, генерируемого действием тионилхлорида. Обработкой хлорангидридом кислоты **2.11.2** циклических диаминов синтезирована серия амидов, среди которых наибольшей активностью обладало производное (*S*)-3-аминопирролидина **2.11.3**.⁸²³ Установлено, что противоопухолевое действие антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов **2.11.3** и его способность преодолевать механизмы МЛУ обусловлены мультитаргетным действием на опухолевые клетки. Этот антрафуран связывается с дуплексом ДНК, что приводит к блокированию топоизомераз 1 и 2, а также ингибирует ряд протеинкиназ и индуцирует активные формы кислорода (АФК). Разработка парентеральных и пероральных лекарственных форм на основе антрафуран-3-карбоксамидов **2.11.3** привела к созданию перспективного лекарственного кандидата с высокой противоопухолевой эффективностью и хорошей переносимостью, изученной на различных моделях опухолей лабораторных животных и ксенографтах рака молочной железы человека.^{825, 826}

Представленный выше метод оказался непригодным для получения эфиров 2-незамещенной антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, синтез которой представляет интерес для анализа связи структура–активность в ряду ее амидов. В связи с этим был разработан альтернативный подход к получению антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот, основанный на схожем способе формирования гетероцикла.⁸²⁷ Формилированием эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **2.11.4a,b** по активированной метиленовой группе метилформиатом в присутствии NaH синтезированы ключевые полупродукты — эфиры 2-(3-га-

логенантрахинон-2-ил)-2-формилуксусных кислот **2.11.5a,b**. Внутримолекулярная циклизация соединений **2.11.5a,b** в присутствии K_3PO_4 и CuI дает метиловый эфир 2-незамещенной 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **2.11.6** с умеренными выходами (схема 329).

Для дальнейшего исследования противоопухолевых свойств гетаренантрацендионов и изучения влияния гетероциклического ядра были получены биоизостерные аналоги амида антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **2.11.3** — нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамиды. Проведение реакции окислительного нуклеофильного замещения атома водорода в 2-нитрохинизарине (**2.11.7**) на остаток ацетоксусного эфира в присутствии безводного карбоната калия показало, что *трет*-бутиловый эфир 2-(1,4-дигидрокси-3-нитро-9,10-диоксоантрацен-2-ил)-3-гидроксипропан-2-еновой кислоты (**2.11.8**) образуется с низким выходом.⁸²⁸ Однако викариозное нуклеофильное замещение атома водорода, происходящее при взаимодействии 2-нитрохинизарина (**2.11.7**) с 2-хлорацетоксусным эфиром, стало удачной альтернативой окислительному замещению водорода, поскольку оно приводит к соединению **2.11.8** со значительно более высоким выходом. Восстановление эфира 2-(3-нитроантрахинон-2-ил)-3-оксобутановой кислоты **2.11.8** водородом при катализе Pd/C в смеси толуол–MeOH (1:1) сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией *in situ* при комнатной температуре и дает *трет*-бутиловый эфир 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты (**2.11.9**) (схема 330).

Для синтеза тиофеновых аналогов антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов **2.11.3** были изучены модификации 3-метильной группы 4,11-дибутоксидантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона с целью получения антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты.⁸²⁹ После ряда неудачных попыток прямого окис-

Схема 329

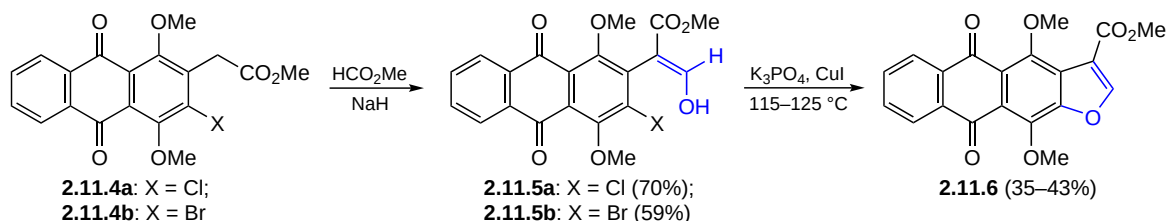
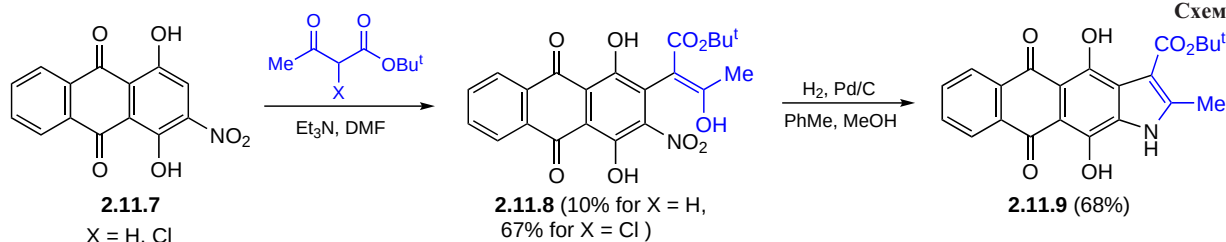


Схема 330



ления метильной группы тиафена **2.11.10** была реализована ее постадийная трансформация в карбоксильную. Бромирование антрациофена **2.11.10** *N*-бромсукцинимидом в присутствии бензоилпероксида при облучении дает 3-дибромметильное производное **2.11.11** (схема 331). Кипячение дибромиды **2.11.11** с ацетатом калия в уксусной кислоте и последующий кислотный гидролиз полупродукта приводят к образованию 4,11-дибутоксиди-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегида (**2.11.12**). Антрациофен-3-карбальдегид эффективно окисляется до соответствующей антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **2.11.13** по методу Джонса или молекулярным бромом при кипячении в двухфазной системе $\text{CCl}_4\text{--H}_2\text{O}$.

Химические и биологические свойства производных антрахинона, аннелированных с шестичленными гетероциклами, изучены в значительно меньшей степени по сравнению с пятичленными аналогами. Аннелирование пиридинового ядра, содержащего сложноэфирную группу в положении 3, чаще всего осуществляют по методу Фридлендера или Лоудона–Веллингса. Для получения производных нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты разработана схема, включающая стадии алкилирования эфиров СН-кислот антрахиноновым аналогом *o*-нитробензилбромида, восстановительную гетероциклизацию и последующую ароматизацию гетероцикла.⁸³⁰ Взаимодействие 2-(бромметил)-3-нитроантрахинона **2.11.14** с эфирами β-кетокислот, цианоуксусным и малоновым эфирами дает соответствующие сложные эфиры 3-(β-антрахинонил)-пропионовой кислоты **2.11.15** с хорошими выходами (схема 332). Обработка антрахинонов **2.11.15** дитионитом

натрия при комнатной температуре не только восстанавливает нитрогруппу, но и приводит в результате внутримолекулярной циклизации к производным дигидронафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-диона. При дегидрировании дигидронафто[2,3-*g*]хинолинов **2.11.15** нагреванием с DDQ в толуоле или действием кислорода воздуха в присутствии Pd/C в кипящем *o*-ксилоле образуются производные нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот **2.11.16** с хорошими выходами.

Традиционно для введения заместителей в положение 2 хинолина используют трансформации хинолин-2-онов в 2-галогенопроизводные с последующим замещением атома галогена на нуклеофилы. Основным недостатком этого метода являются жесткие условия как на стадии галогенирования, так и при замещении галогена на нуклеофил. Предложен альтернативный метод трансформации 2-гидроксигруппы нафто[2,3-*g*]хинолина **2.11.17** с применением реагентов пептидного синтеза для активации карбоксильной группы.⁸³⁰

При взаимодействии хинолона **2.11.17** и гексафторофосфата (бензотриазол-1-илокси)три(пирролидин-1-ил)-фосфония (PyBOP) был выделен продукт, охарактеризованный как 2-(бензотриазол-1-окси)нафто[2,3-*g*]хинолин **2.11.18**, реакция которого с пиперидином в ДМСО приводит к 2-(пиперидин-1-ил)нафто[2,3-*g*]хинолину **2.11.19a** (схема 333). Если же обрабатывать 2-гидроксианфто[2,3-*g*]хинолин **2.11.17** смесью пиперидина и PyBOP при комнатной температуре, то сразу образуется 2-пиперидинилнафто[2,3-*g*]хинолин **2.11.19a** с высоким выходом.

Способность фосфониевых производных *N*-гидроксibenзотриазола (например, PyBOP) активировать 2-гидр-

Схема 331

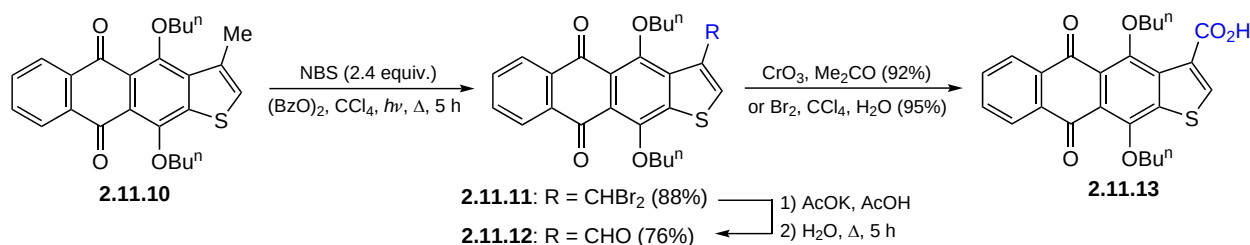


Схема 332

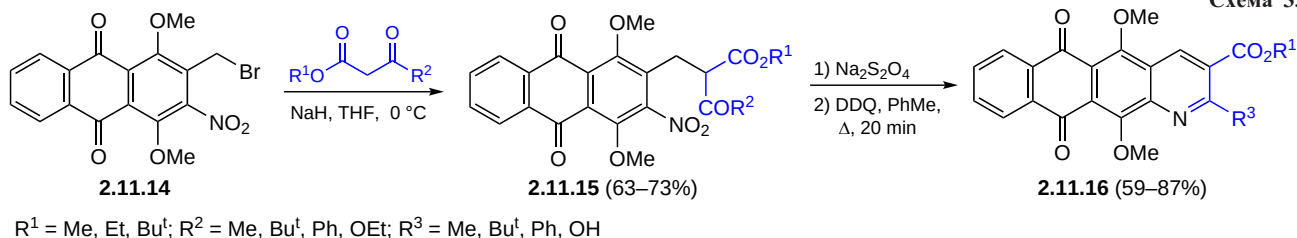
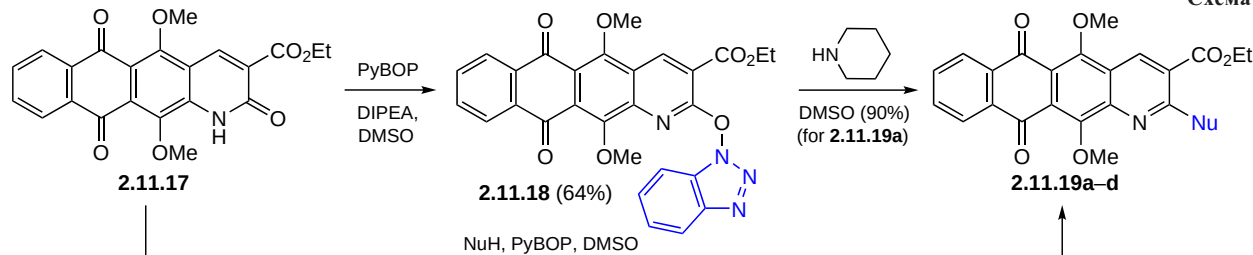


Схема 333



Nu = piperidin-1-yl (**2.11.19a**, 88%), NHBn (**2.11.19b**, 70%), S(CH₂)₂OH (**2.11.19c**, 75%), OPh (**2.11.19d**, 81%)

оксигруппу нафто[2,3-*g*]хинолина **2.11.17** не является уникальной, не менее эффективны и конденсирующие реагенты на основе солей урония. Обработка нафтохинолона **2.11.17** смесью HBTU и пиперидина, как и реакция с PyBOP, приводит к 2-(пиперидин-1-ил)нафто[2,3-*g*]хинолину **2.11.19a** с близким выходом. Найденное превращение оказалось применимым для замещения оксогруппы в соединениях **2.11.17** на фрагмент вторичных и первичных аминов (например, бензиламина), а также для введения в молекулу О- и S-нуклеофилов — фенола и меркаптоэтанола — с образованием продуктов **2.11.19a–d**. Варьирование нуклеофилов выявило некоторые ограничения этого метода. В частности, не удалось подобрать условия для взаимодействия хинолона **2.11.17** или его активированного производного **2.11.18** с анилином, хлоридом аммония и этанолом.

В ходе исследования механизма противоопухолевого действия для гетаренантрахинонов было обнаружено связывание и ингибирование активности онкогенных протеинкиназ (например, Auroга А и В).^{823,831,832} Анализ структуры клинически одобренных ингибиторов протеинкиназ позволил предположить, что введение циклического амина в гетероциклический фрагмент гетаренантрахинонов способно привести к увеличению степени ингибирования различных онкогенных протеинкиназ. Разработанный метод трансформации нафтохинолонов (см. схему 333) был апробирован для введения циклических аминов и оценки реакционной способности различных оксогетероциклов, конденсированных с антрахиноном.⁸³³ Первоначально были проведены превращения ряда производных хинизарина **2.11.20** в оксогетероциклические производные **2.11.21a–g** (схема 334).

Возможность проведения PyBOP-опосредованного замещения оксогруппы соединений **2.11.21a–g** была исследована на примерах взаимодействия с пиперидином и *N*-Вос-пиперазином. Обнаружено, что скорость реакции и выход продуктов аминирования гетероциклического ядра (**2.11.22**) зависят как от строения гетероцикла, так и от нуклеофила. Превращение проходит в сравнительно мягких условиях для производных хинолин-2-она, хиноксалин-2-она, пири-

мидин-4-она и хиноксалин-2,4-диона **2.11.21a–d** (см. схему 334). При этом реакция с пиперидином протекает быстрее, чем с *N*-Вос-пиперазином, вероятно, из-за его большей нуклеофильности. Введение второй ионизируемой NH-группы по соседству с оксогруппой в производные пириимидин-2,4-диона **2.11.21e** и имидазол-2-она **2.11.21g** приводят к полной потере ее реакционной способности. В случае антра[2,3-*d*][1,2,3]триазин-4,6,11(3*H*)-триона **2.11.21f** реакция с *N*-Вос-пиперазином сопровождается расщеплением триазинона, в результате образуется 3-амино-1,4-диметоксисантрахинон-2-карбоксамид.

При изучении химических свойств гетаренантрахинонов были разработаны нетипичные как для ароматических соединений, так и для большинства производных антрахинонов методы модификации 4,11-алкоксигрупп. Например, для 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индола **2.11.23a**, а также производных антрахинона, содержащих сильные электронодонорные группы, при нагревании с цинком в уксусной кислоте протекает региоселективное восстановительное элиминирование алкоксигруппы, находящейся в *орто*-положении к EDG (соединение **2.11.24** на схеме 335).⁸³⁴ Несмотря на то что 4-метоксинафтоиндолдион **2.11.24** образуется с высоким выходом, подобный способ модификации не удалось применить для алкоксипроизводных других гетаренантрахинонов.

Для антрафурандионов и антрадиофендионов разработан оригинальный способ превращения алкоксигрупп в первичные амины, основанный на реакции окислительного дезалкилирования алкиламиногрупп. Алкоксигруппы в *пери*-положениях гетаренантрахинонов легко замещаются первичными аминами, поскольку активированы за счет акцепторного влияния хинонового фрагмента. Так, обработка антрадиофена и антрафурана **2.11.23b,c** *n*-бутиламином дает 4,11-дибутиламинопроизводные **2.11.25a,b** соответственно. Обнаружено, что реакция гетаренантрахинонов **2.11.25a,b** с BuⁿNOH в ДМСО приводит к дезалкилированию алкиламиногрупп, что позволяет получать 4,11-диаминоантрадиофендион и 4,11-диаминоантрафуран-

Схема 334

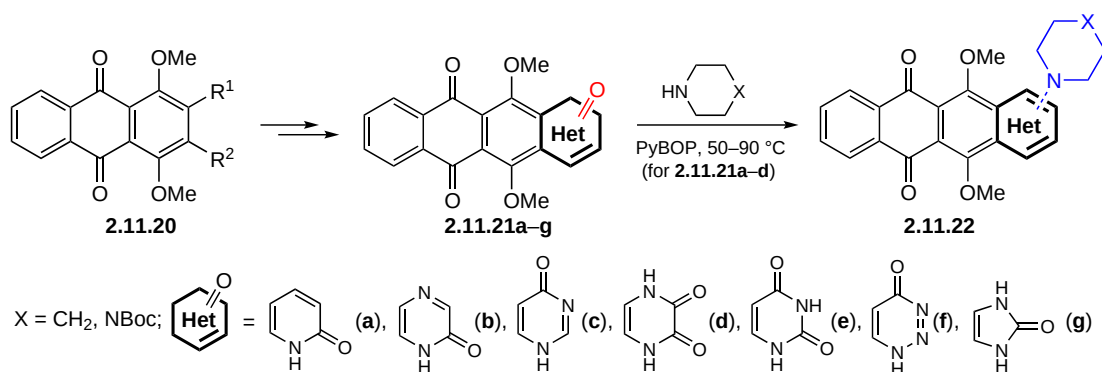


Схема 335

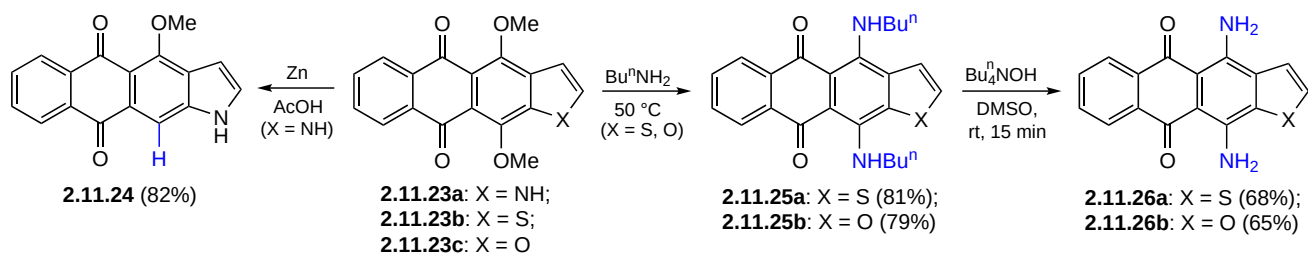
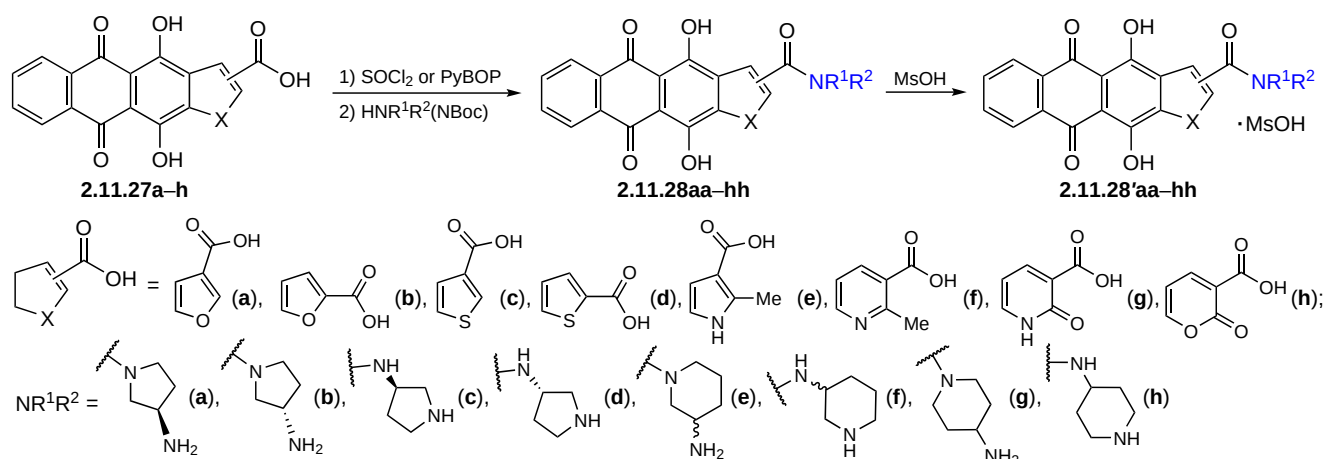


Схема 336



дион **2.11.26a,b** (см. схему 335).⁸³⁵ Эти и другие примеры наглядно демонстрируют, что гетероциклическое ядро вносит существенный вклад в химические свойства гетаренантрахинонов.

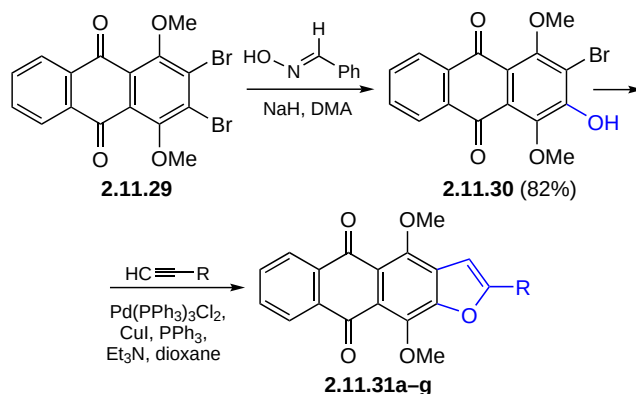
На основе карбоновых кислот гетаренантрахинонов **2.11.27a–h** и циклических диаминов синтезирована библиотека амидов **2.11.28aa–hh** (схема 336)^f с целью выяснения влияния гетероциклического ядра на противоопухолевые свойства соединения.^{836–840} В зависимости от расположения заместителей активацию карбоксильной группы в гетаренантрахинонах **2.11.27a–h** для последующей реакции с аминами предложено проводить в различных условиях: для производных **2.11.27a,c,e** наиболее эффективным оказалось генерирование соответствующего хлорангидрида, в то время как для остальных соединений были использованы конденсирующие реагенты (например, PyBOP). В качестве аминов для амидирования применяли моно-*N*-Вос-защищенные 3-аминопирролидины, 3- (или 4)-аминопиперидины и другие производные циклических диаминов. Такие биоизостеры аминсахара даунозамина — ключевого фармакофорного фрагмента антрациклиновых антибиотиков — более доступны и более липофильны, что важно для преодоления механизмов активного выведения противоопухолевых агентов из клетки эффлоксными белками.

Расщепление Вос-защитной группы метансульфокислотой дало серию амидов **2.11.28'aa–hh** (см. схему 336), выделенных в виде метансульфонатов. Такие продукты обладали приемлемой растворимостью в фармакологически приемлемых водных средах. При изучении противоопухолевых свойств библиотеки карбоксамидов **2.11.28'aa–hh** были установлены общие закономерности между структурой соединений и их активностью, растворимостью и липофильностью. Идентифицированы ключевые внутриклеточные мишени (дуплекс ДНК, топоизомеразы 1 и 2, генерирование АФК), действие на которые вызывает гибель опухолевых клеток. Важным открытием является факт, что большинство производных данного хемотипа способно преодолевать механизмы МЛУ опухолевых клеток, связанные с повышенной экспрессией эффлоксного транспортера Р-гликопротеина и с делецией гена опухолевого супрессора — белка p53. Соединения-лидеры (например, **2.11.28'eb**,

2.11.28'fb) продемонстрировали дозозависимый противоопухолевый эффект *in vivo* на моделях лимфолейкоза мыши Р388, подтверждая перспективность их дальнейших доклинических исследований.

Многообещающие противоопухолевые свойства 4,11-диаминопроизводных гетаренантрахинонов и, в частности, антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов стимулировали поиск новых универсальных путей их синтеза, позволяющих проводить диверсификацию заместителей в гетероциклическом ядре. Это способствовало разработке и оптимизации метода получения 2-замещенных 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, основанного на тандеме реакций Pd-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации.⁸⁴¹ Оригинальный способ замещения атома галогена в 2,3-дибром-4,11-диметоксиантрахиноне (**2.11.29**), который заключается в действии аниона бензальдоксима по реакции Миллера–Лоудона–Шнайдера, предложен для синтеза исходного соединения для аннелирования фуранового ядра — 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинона (**2.11.30**) (схема 337).⁸⁴² Кросс-сочетанием антрахинона **2.11.30** с терминальными алкинами в оптимизированных условиях (система Pd(PPh₃)₂Cl₂–PPh₃–CuI в качестве катализатора, растворитель — смесь диоксана и Et₃N (2:1), 100°C) синтезирована серия 2-замещенных 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **2.11.31a–g** — ключевых полупродуктов для последующей модификации в 4,11-диаминопроизводных гетаренантрацендионов.

Схема 337



R = Ph (**a**, 65%), CH₂OH (**b**, 43%), CH₂OTHP (**c**, 59%), TMS (**d**, 55%), Bu^t (**e**, 72%), CH₂NMe₂ (**f**, 35%), CH₂NHBoc (**g**, 39%); DMA is *N,N*-dimethylacetamide

^f Для соединений **2.11.28** и **2.11.28'** принято обозначение в виде двух латинских букв, показывающих сочетание разных фрагментов в молекуле.

На основе 4,11-диаминопроизводных гетаренантрахинонов также были получены соединения с высокой противоопухолевой активностью и мультитаргетным действием. Для их синтеза предложено нуклеофильное замещение метоксигрупп в *пери*-положениях антрафурандиона (**2.11.23c**) и антрадиофендиона (**2.11.23b**) (схема 338). Введение в эту реакцию различных диаминоалканов **2.11.32** позволило синтезировать серию гетероциклических аналогов противоопухолевого соединения Аматантрон (например, производные **2.11.33a–d**). Следует отметить, что, помимо действия на дуплекс ДНК и топоизомеразы 1 и 2, этот тип гетаренантрахинонов модулирует активность деацетилазы Sirt1 и NADH-зависимой оксидазы tNOX,⁸⁴³ запуская альтернативные пути индукции апоптоза опухолевых клеток.^{844,845}

Модификация структуры терминальных групп боковых цепей 4,11-диаминопроизводных гетаренантрахинонов привела к созданию лигандов G-квадруплексных структур нуклеиновых кислот.^{846–851} G-Квадруплексы (G4) — неканонические четырехцепочечные структуры нуклеиновых кислот, которые играют важную роль в функционировании генома эукариотических клеток и являются перспективными мишенями противоопухолевой терапии.⁸⁵² Лиганды, стабилизирующие G4, рассматривают в качестве кандидатов для разработки новых мишень-специфических лекарственных средств. Гуанидирование или амидинирование 4,11-бис(2-аминоэтиламино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**2.11.33d**) и его фуранового аналога **2.11.33a** обработкой пиразол-1-карбоксиминомидом либо иминозфиром дают соответствующие бисгуанидины и бисамидины **2.11.34a–d** с хорошими выходами (см. схему 338).^{845,846,849}

С помощью бисгуанидина **2.11.34d**, способного стабилизировать G4-элементы в промоторе онкогена H-Ras, выявлен оригинальный механизм регуляции экспрессии в клетках эукариот, который основан на динамических переходах между дуплексной и квадруплексными структурами ДНК в промотерных участках генов.⁸⁴⁸ Замена гуанидиногрупп боковых цепей в лиганде **2.11.34d** на хлорацетамидины (соединение **2.11.34c**) сохраняет связывание с G4 белка H-Ras, но приводит к значительному увеличению внутриклеточного накопления этого лиганда и усилению его способности ингибировать рост опухолевых клеток. Четырехкратное введение бис(хлорацетамидина) **2.11.34c** в низкой дозе (1.7 мг·кг⁻¹) приводит к достоверному значительному торможению роста опухолей и увеличению продолжительности жизни мышей с ксенографтами рака мочевого пузыря T24.⁸⁵⁰

Впоследствии было установлено, что некоторые гетаренантрахиноны, содержащие остатки этилендиамина в боковых цепях, также эффективно стабилизируют G4, од-

нако (в отличие от гуанидинопроизводных) существенно лучше проникают в опухолевые клетки. Так, антрафуран **2.11.33a** стабилизирует G4-элементы *utr-1*, *utr-4* и *utr-z*, расположенные в нетранслируемом фрагменте 5'-конца транскрипта K-Ras, что препятствует связыванию мРНК с рибосомой и вызывает селективное блокирование трансляции этого онкогена и дозозависимое снижение уровня белка p21^{KRAS} в клетках рака поджелудочной железы Panc-1.⁸⁵¹ Антрафуран **2.11.33a** в субмикромольных концентрациях вызывает активацию каспазы 3, приводящую к расщеплению фермента PARP и индукции апоптоза в клетках аденокарциномы поджелудочной железы Panc-1 с высокой экспрессией онкогена K-Ras.

Способность диаминопроизводных гетаренантрахинонов стабилизировать G4 нуклеиновых кислот была использована для доказательства связывания низкомолекулярных соединений с G4 в транскрипте онкогена K-Ras в условиях низкой концентрации в опухолевых клетках. Один из подходов, основанный на использовании биотин-стрептавидинового метода извлечения внутриклеточных мишеней, требует применения биотинилированных лигандов. Активируемая РубОР конъюгация антрафуран-2-карбоновой кислоты с 6-(аминогексил)биотинамидом **2.11.35** приводит к производному **2.11.36** (схема 339). Последующее нуклеофильное замещение 4,11-метоксигрупп соединения **2.11.36** этилендиамином дает 4,11-ди(аминоэтиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**2.11.37**), связанный с биотином через 6-аминогексилкарбоксамидный линкер в положении 2.⁸⁵¹ Гуанидированием концевых аминогрупп антрафурана **2.11.37** пиразол-1-карбоксиминомидом получен 4,11-бис(гуанидиноалкил)аналог **2.11.38**. Производные **2.11.37** и **2.11.38** позволили экспериментально доказать факт связывания лиганда **2.11.33a** с G-квадруплексом мРНК белка K-Ras в нативных условиях за счет трехкратного увеличения извлеченной мРНК белка K-Ras по сравнению с контролем.

Для дизайна G4-лигандов на основе гетаренантрахинонов была предложена методология оптимизации их структуры, основанная на использовании методов моделирования взаимодействия лиганд–мишень *in silico*.⁸⁵³ Для оценки взаимодействия 4,11-бис[(2-гуанидиноэтил)амино]-антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **2.11.34d** с теломерным G-квадруплексом реализована процедура трехстадийной оптимизации структуры комплекса. Она включала последовательные процедуры докинга лиганда на поверхность мишени, симуляции молекулярной динамики комплекса и окончательной оптимизации структуры. Анализ структуры комплекса позволил сформулировать и просчитать несколько перспективных направлений химической модификации исходного лиганда **2.11.34d**. В частности, при введении в

Схема 338

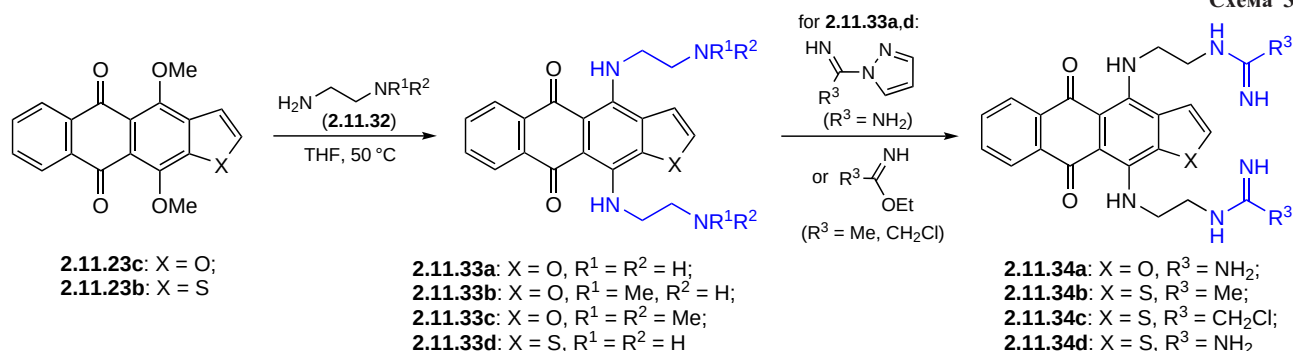
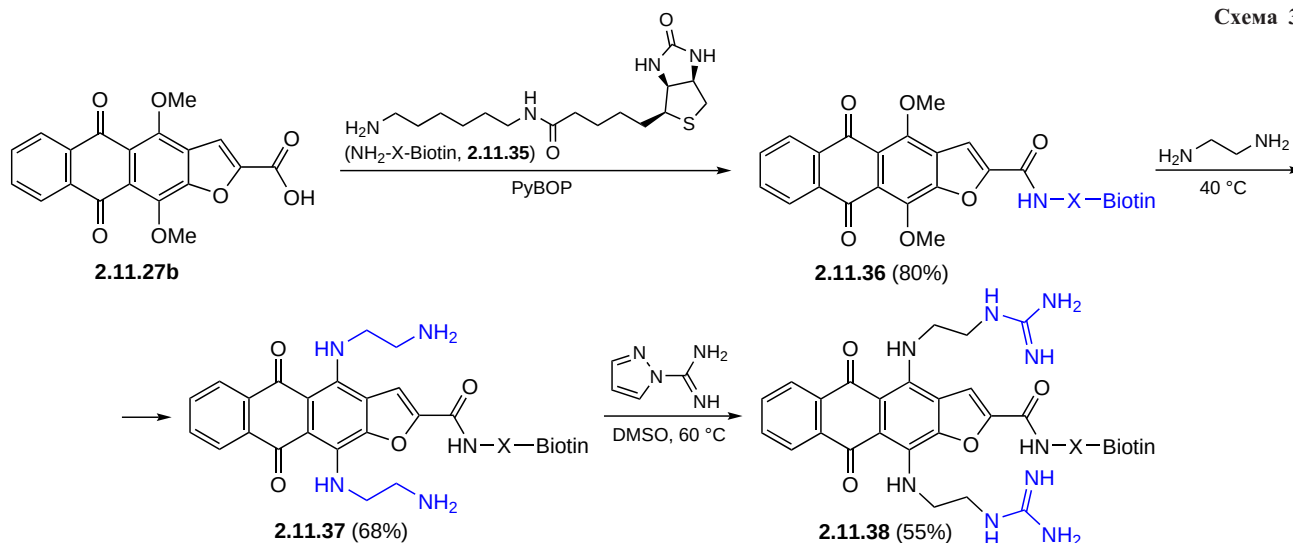


Схема 339



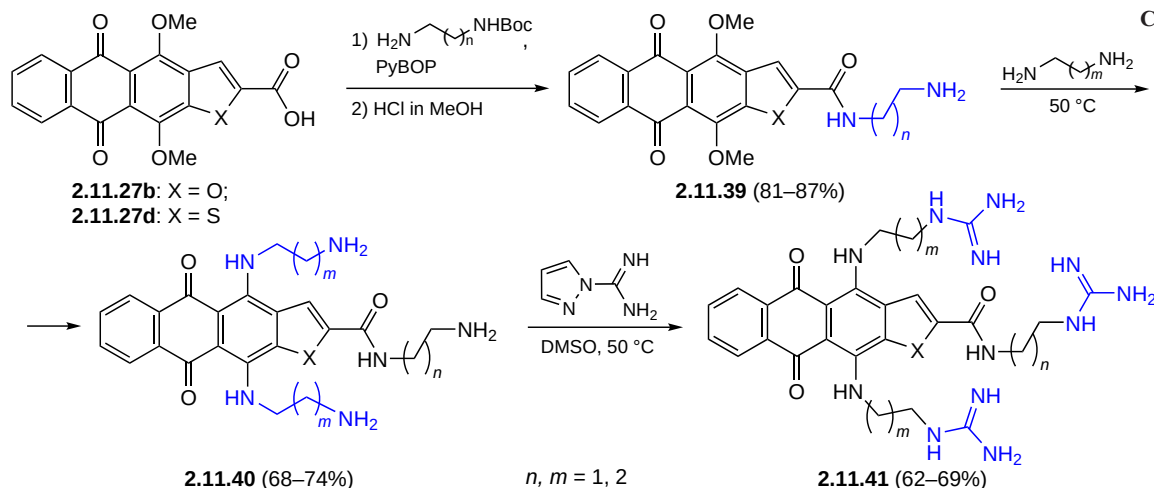
положение 2 молекулы дополнительной боковой цепи с терминальной гуанидиногруппой расчетная энергия комплексообразования увеличивается с -87.1 ккал·моль $^{-1}$ (для **2.11.34d**) до -113.7 ккал·моль $^{-1}$, а замена 4,11-гуанидиноэтильных фрагментов на 5-аминопентильные повышает энергию связывания до -136.5 ккал·моль $^{-1}$.

На основании результатов дизайна *in silico* синтезирована серия новых лигандов, содержащих терминальные аминоалкильные и гуанидиноалкильные группы в положениях 2, 4 и 11 гетаренантрацендионов. Взаимодействие антрафуран- и антратиофен-2-карбоновых кислот **2.11.27b,d** с моно-*N*-Вос-защищенными диаминоэтаном или 1,3-диаминопропаном в присутствии конденсирующего агента PyBOP и последующее расщепление Вос-защитной группы приводят к амидам **2.11.39** (схема 340). Замещение метоксигрупп в положениях 4 и 11 соединений **2.11.39** обработкой диаминоэтаном или диаминопропаном дает производные **2.11.40**, а гуанидирование терминальных аминогрупп заместителей в положениях 2, 4 и 11 приводит к трисгуанидинам **2.11.41**, отличающимся длиной линкерного фрагмента боковых цепей. Для получения G4-лигандов, содержащих гуанидиноалкильный фрагмент в положении 2 гетероцикла и два аминоалкильных остатка в положениях 4 и 11 гетаренантрацендиона в схеме синтеза была изменена последовательность проведения стадий гуанидирования и введения боковых цепей в эти положения.

Эксперименты показали, что G4-лиганды на основе антрафурана и антратиофена **2.11.41**, содержащие дополнительную боковую цепь в положении 2 гетероцикла, в 4–15 раз эффективнее стабилизируют теломерный G4, чем исходный 2-незамещенный бисгуанидин **2.11.34d**.⁸⁵³ Важно отметить, что предложенная модификация улучшила селективность связывания лигандов с G4 по сравнению с дуплексом ДНК: так, константы связывания для лидерного лиганда **2.11.41** ($\text{X} = \text{O}$, $m = n = 3$) с дуплексом ДНК в 75 раз меньше, чем для теломерного G4, что подтверждает эффективность компьютерного дизайна лигандов G4.

Подводя итоги, стоит отметить, что к настоящему времени разработан ряд эффективных методологий аннелирования широкого круга пяти- и шестичленных гетероциклов к антрацендиону, а также оптимальных способов химической модификации таких производных. Предложенные методы существенно расширили возможности направленного дизайна соединений с заданными свойствами. Аннелирование гетероциклов к антрахинону зачастую потенцирует противоопухолевый эффект продукта, способствует преодолению МЛУ и приводит к появлению действия на новые внутриклеточные мишени, важные для роста опухолей (Sirt1, tNOX, протеинкиназы, G-квадруплексы нуклеиновых кислот и др.). Высокая противоопухолевая активность ряда разработанных кандидатов в лекарственные препараты — антрафуранов **2.11.3** и **2.11.33a**, антратиофена

Схема 340



2.11.34с — подтверждает целесообразность дальнейшего проведения углубленных исследований этого уникального класса гетероциклических соединений.

2.12. Функционализированные 2*H*-азирины как синтетические блоки для гетероциклического синтеза

В данном разделе рассмотрены новые конвергентные подходы к синтезу функционализированных по атому C(2) производных азирина, позволяющие эффективно менять функциональные группы при азириновом цикле без его разрушения. Для азиринов, содержащих одну или две функциональные группы при атоме C(2), характерны принципиально иные пути раскрытия трехчленного цикла, которые легли в основу описанных ниже новых методов построения не только фармакологически значимых азотистых гетероциклов, но и некоторых безазотистых гетероциклических систем.

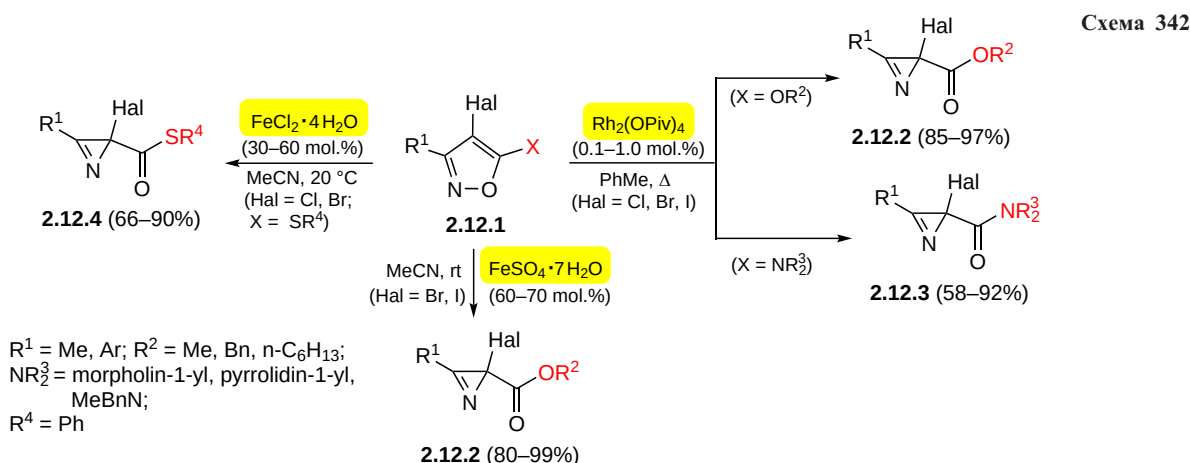
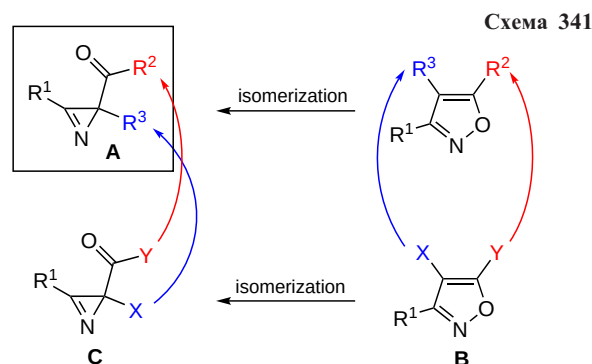
Химия 2*H*-азиринов, несмотря на свою почти 100-летнюю историю, сравнительно недавно начала привлекать пристальное внимание химиков-синтетиков. Это связано прежде всего с тем, что в 2010-е г. появились новые надежные и удобные методы синтеза производных азирина, позволившие значительно расширить их ассортимент. Однако главная причина активизации исследований в этой области кроется в уникальной реакционной способности азиринового цикла, выходящей далеко за рамки простого синергизма напряжения малого цикла и электрофильности циклического имина. Актуальные достижения химии азиринов отражены в серии современных обзорных статей,^{854–856} в которых основное внимание уделено синтезу и применению наиболее доступных азиринов с углеводородными заместителями. Такие азирины в определенных условиях можно «заставить» как реагировать с сохранением цикла, так и селективно раскрываться по любой из трех связей, что переводит эти молекулы в разряд уникальных «строительных блоков» для органического синтеза. Между тем введение функциональной группы в трехчленный цикл часто кардинально меняет его реакционную способность по отношению к целому ряду реагентов, а также позволяет вовлечь его в те реакции, которые для нефункционализированных азиринов невозможны. В настоящем разделе представлены результаты 10-летних исследований, проведенных в Институте химии СПбГУ, по разработке новых методов синтеза функционализированных азиринов, установлению меха-

низмов необычных реакций азиринов такого типа и поиску их новых приложений в синтезе гетероциклов.

2.12.1. Синтез C(2)-функционализированных азиринов

К азириновым субстратам, наиболее востребованным в органической и медицинской химии, относятся 2-карбонилзамещенные азирины **A** и их функционализированные аналоги (схема 341). Широкий круг этих соединений был синтезирован именно в последние годы, когда появились надежные и простые методики, позволяющие быстро формировать азирин-2-карбонильный структурный фрагмент из доступных изоксазолов через изоксазол-азириновую изомеризацию,⁸⁵⁷ легко вводить заместитель к атому C(2), а также варьировать заместитель при карбонильной группе. Более того, возможность ввести нужный заместитель R² или R³ как в предшественник, изоксазол **B**, так и в сам азирин **C**, существенно повышает синтетический потенциал этого метода, оставляя вне конкуренции альтернативные подходы к азиринам такого типа.^{854,858}

В 2017 г. была предложена новая удобная методика получения из 4-галогенизоксазолов **2.12.1**, содержащих алкокси- или диалкиламиногруппу при атоме C(5), производных азирин-2-карбоновых кислот **2.12.2** и **2.12.3** с атомом галогена в положении C(2) (схема 342).⁸⁵⁹ 2-Галогеназирины **2.12.2** могут быть получены этим методом в граммовых количествах при загрузке катализатора — тетрапивоата диродия — в 0.1 мол.%, часто без хроматографической очистки. Изомеризация 5-сульфанилзамещенных 4-галогенизоксазолов **2.12.1** в 2-галогеназирины **2.12.4** более эффективно катализируется тетрагидратом хлорида железа(II). Для синтеза производных 2-бром- и 2-иодазиринов-2-карбоновых кислот **2.12.2** целесообразнее использовать гептаги-



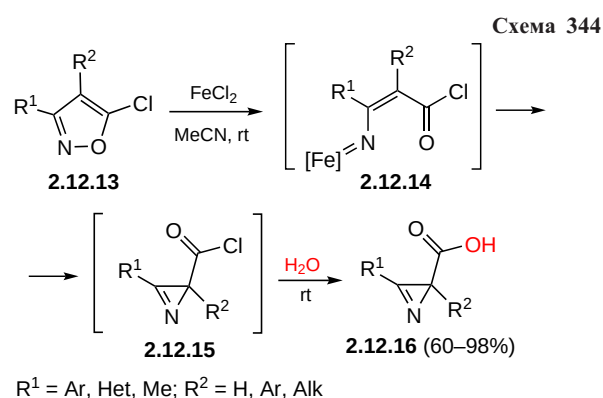
драт сульфата железа(II) во избежание обмена атома галогена в продукте реакции на хлор.⁸⁶⁰

2-Галоген-2*H*-азирины **2.12.2** ($R^2 = \text{OAlk}$), **2.12.3** ($R^2 = \text{NAlk}_2$) и **2.12.5** ($R^2 = \text{SPh}$) оказались удобной синтетической платформой для получения других производных азирина путем нуклеофильного замещения атома галогена (схема 343). Показано, что весь ряд галогеназирин можно получить из соответствующих бромазирин при комнатной температуре в довольно простых условиях — под действием галогенидов тетра-*n*-бутиламмония в дихлорметане при синтезе фторидов **2.12.6** и хлоридов **2.12.7**, а при синтезе иодидов **2.12.8** — под действием иодида калия в ацетоне. Эта реакция в силу своей простоты и эффективности особенно ценна для синтеза труднодоступных фторзамещенных азирин **2.12.6**.⁸⁶¹

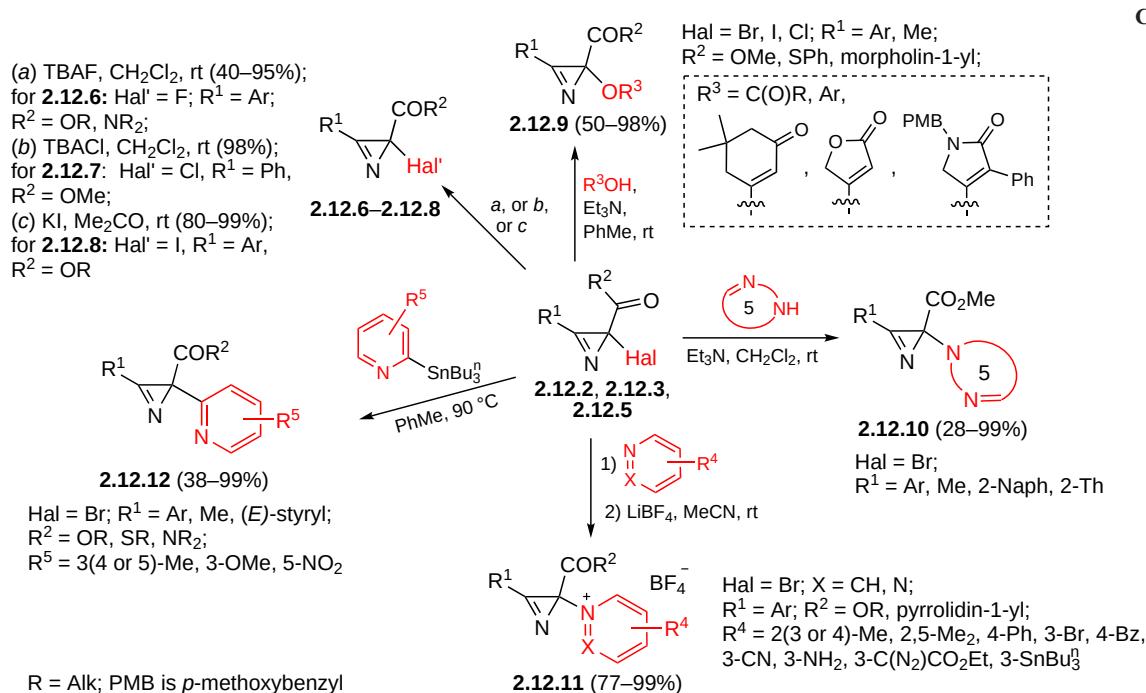
Разнообразные 2-оксизамещенные производные 2*H*-азирин-2-карбоновой кислоты **2.12.9** были синтезированы с высокими выходами путем замещения атома галогена в 2-галогеназирине **2.12.2**, **2.12.3** и **2.12.5** на *O*-нуклеофилы в присутствии триэтиламина.⁸⁶² Реакция гладко протекает с карбоновыми кислотами, енолами и фенолами, имеющими значения pK_a в диапазоне 3–10. Согласно квантово-химическим расчетам, замещение атома галогена в исходном азирине на ацилоксигруппу реализуется по каскадному механизму S_N2'/S_N2' , в котором первое сопряженное замещение является лимитирующей стадией. Аналогичный подход был использован для получения 2-азолил-2*H*-азирин-2-карбоксилатов **2.12.10**. Различные *NH*-азолы (имидазол, 1,2,4-триазол, тетразол), в том числе бензанизлированные (бензимидазол, индазол, бензотриазол и др.), реагировали с образованием азолилазирин **2.12.10** с хорошими выходами.⁸⁶³ Реакция с замещенными пиридинами и азинами имеет такой же механизм и приводит к пиридиниевым и азиниевым солям **2.12.11**. Тетрафтороборатные соли **2.12.11**, в отличие от галогенидных, являются устойчивыми соединениями.⁸⁶⁴ Кроме того, в 2-галоген-2*H*-азирине **2.12.2**, **2.12.3** и **2.12.5** возможно замещение атома галогена под действием таких *C*-нуклеофилов, как 2-пиридилстаннылы. Продуктами этой реакции являются 2-(2-пиридил)-2*H*-ази-

рины **2.12.12**. Реакция легко протекает с 3-, 4- и 5-замещенными 2-(три-*n*-бутилстанил)пиридинами, а также 2-(три-*n*-бутилстанил)тиазолом.⁸⁶⁵

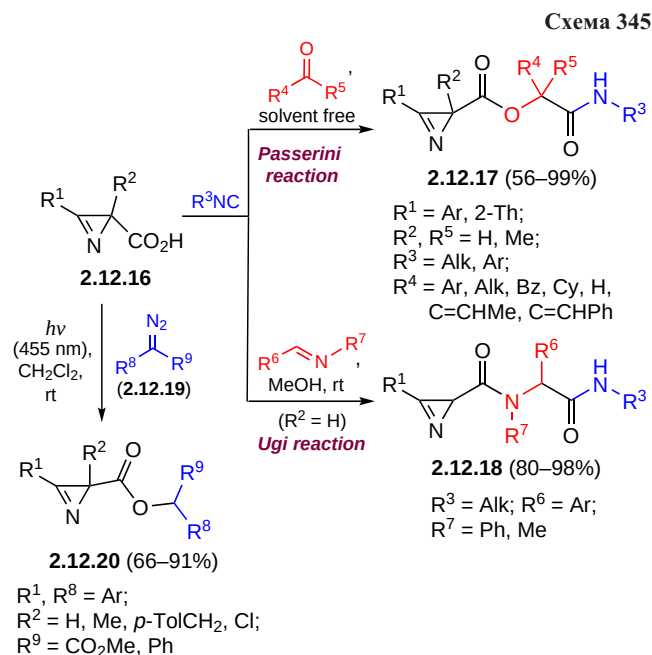
Одной из стратегий синтеза производных азирин-2-карбоновых кислот является генерирование нестабильных азирин-2-карбонилхлоридов из 5-галогенизоксазолов с последующим замещением атома галогена на *N*-, *O*- или *S*-нуклеофил. Так, на основе изомеризации изоксазол → азирин, катализируемой безводным хлоридом железа(II), был разработан простой и эффективный метод синтеза из 5-хлоризоксазолов **2.12.13** труднодоступных азирин-2-карбоновых кислот (схема 344).⁸⁶⁶ Этот процесс осуществляется в одну синтетическую стадию и включает раскрытие хлоризоксазола **2.12.13** в металлоазаполиен **2.12.14**, его циклизацию в азирин-2-карбонилхлорид **2.12.15** и гидролиз последнего. Данный метод оказался пригоден в том



числе для получения рацемической формы природного азириницидина. Исследование антибактериальной активности полученных кислот **2.12.16** в отношении штаммов бактерий группы ESKAPE показало, что наиболее активной является 3-фенил-2*H*-азирин-2-карбоновая кислота. Кислоты **2.12.16** оказались умеренно цитотоксичными в отношении клеток APRE-19 и HEK293.

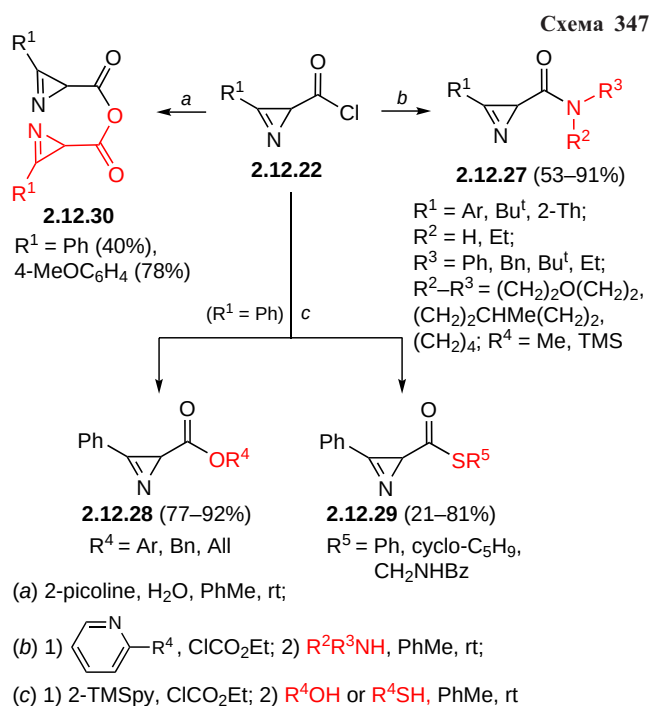
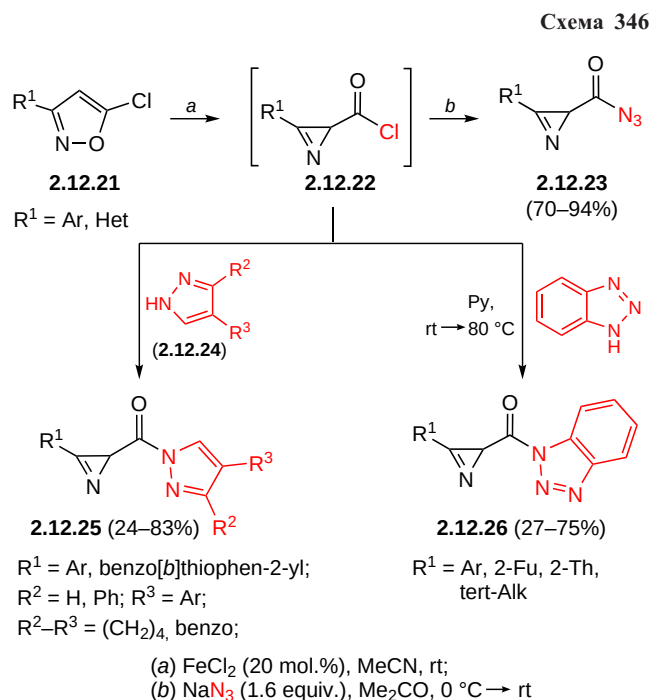


Наличие карбоксильной группы позволяет использовать азиринокрбонные кислоты **2.12.16** для получения более сложных производных 2*H*-азирина (схема 345). С помощью реакций Пассерини и Уги азиринокрбонные кислоты **2.12.16** были успешно превращены в азириносодержащие депептиды **2.12.17** и дипептиды **2.12.18**.⁸⁶⁷ Фотохимическая реакция азиринокрбонных кислот **2.12.16** с диазосоединениями **2.12.19** приводит к подобным функционализированным азиринам **2.12.20**, но содержащим сложноэфирную группу вместо амидной. В этом случае селективно происходит реакция ОН-внедрения, а азириновый цикл не затрагивается.⁸⁶⁸



В качестве исходного соединения для синтеза ряда производных азиринов-2-карбонных кислот использовали 3-(гет)арил-5-хлоризоксазолы **2.12.21**, которые в условиях катализа хлоридом железа(II) превращаются в азиринов-2-карбонилхлориды **2.12.22**. Реакцией интермедиата **2.12.22** с азидом натрия с хорошими выходами получены азиринов-2-карбонилазиды **2.12.23** (схема 346).⁸⁶⁹ А путем перехвата *in situ* хлорангидридов **2.12.22** пиразолами **2.12.24** и 1,2,3-бензотриазолом синтезированы пиразолилкарбонил- (см.⁸⁷⁰) и 1,2,3-бензотриазолилкарбонилзамещенные⁸⁷¹ азирины **2.12.25** и **2.12.26** соответственно. Ацилирование пиразолов **2.12.24** происходит региоселективно с образованием 1,3,4-тризамещенного пиразольного цикла. Бензотриазол ацилируется исключительно по положению 1.

Амиды **2.12.27**, сложные эфиры **2.12.28** и тиоэфиры **2.12.29** азиринов-2-карбонных кислот можно получать с высокими выходами при комнатной температуре из хлорангидридов **2.12.22** реакцией с N-, O- или S-нуклеофилами: первичными и вторичными аминами, фенолами, спиртами, тиофенолами и алифатическими тиолами (схема 347).⁸⁷² Для увеличения выходов продуктов необходимо связывать выделяющийся HCl, разрушающий азиринов, с помощью орто-замещенного пиридина, например 2-пиколина. Примечательно, что максимальные выходы продуктов достигаются при использовании системы 2-(триметилсилил)пиридин–этилхлорформат. При недостатке воды в отсутствие других нуклеофилов из хлорангидридов **2.12.22** образуются ангидриды азиринов-2-карбонных кислот **2.12.30**.⁸⁷²



На основе азиринов-2-карбонилхлоридов были синтезированы азирины, содержащие диазогруппу (схема 348). Этот метод включает последовательную обработку хлорангидридов **2.12.22** *N*-изоцианотрифенилиминофосфораном (**2.12.31**) и водой, а также дегидрохлорирование образовавшихся гидразидаилхлоридов **2.12.32** триэтиламином в присутствии тозилхлорида в качестве катализатора.⁸⁷³ Впоследствии синтез диазоацетилазиринов **2.12.33** удалось существенно упростить, применив экстракцию хлорида **2.12.22** из реакционной среды диэтиловым эфиром и обработку полученного раствора диазометаном.⁸⁷⁴ Азирины **2.12.33** с хорошими выходами могут быть проацилированы до азириносодержащих диазокетозэфиров **2.12.34**.⁸⁷⁵

Схема 348

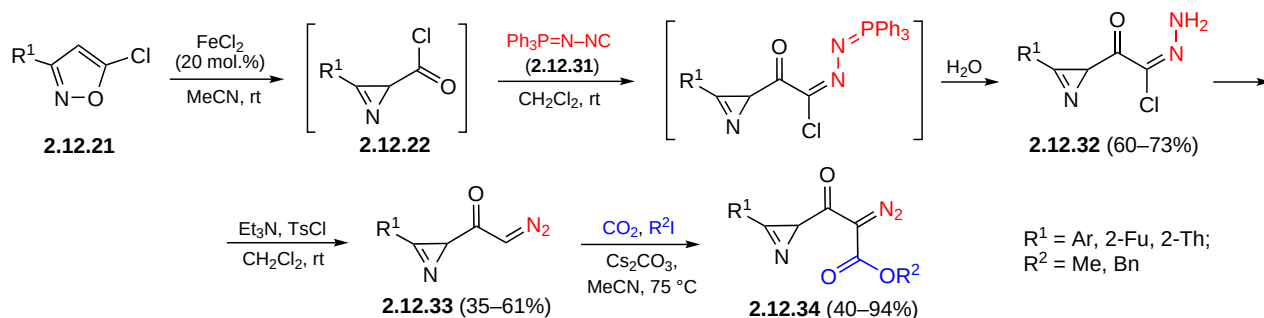


Схема 349

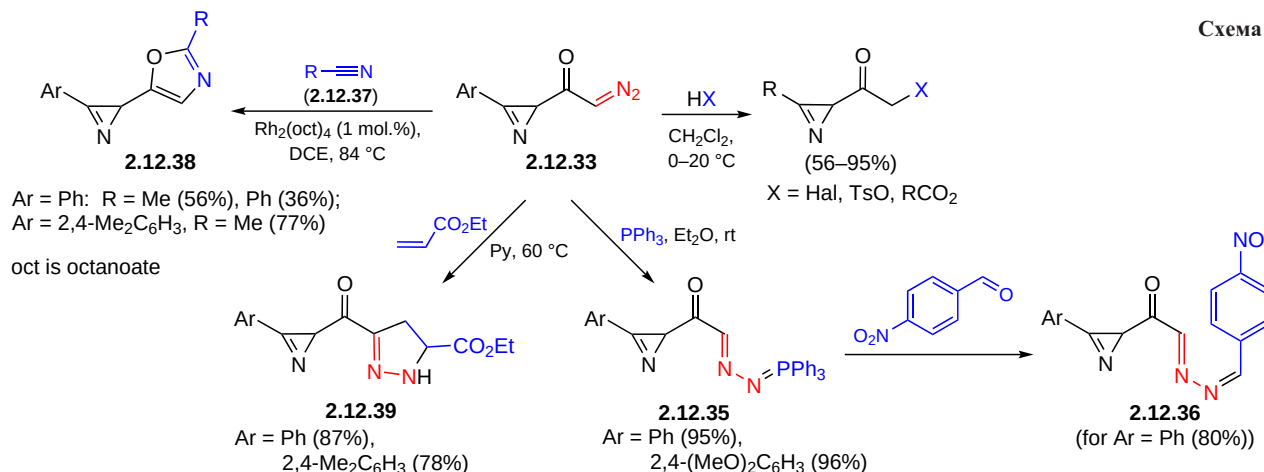
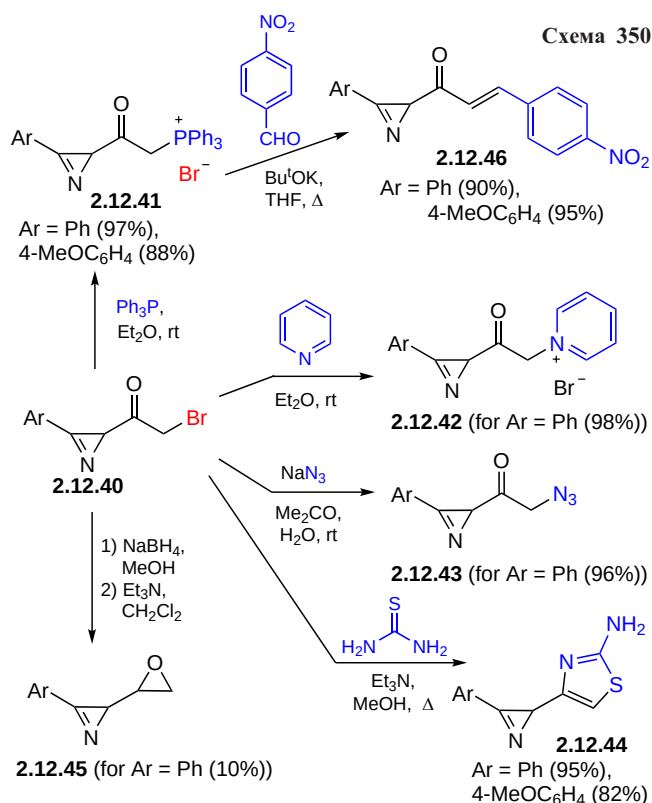


Схема 350



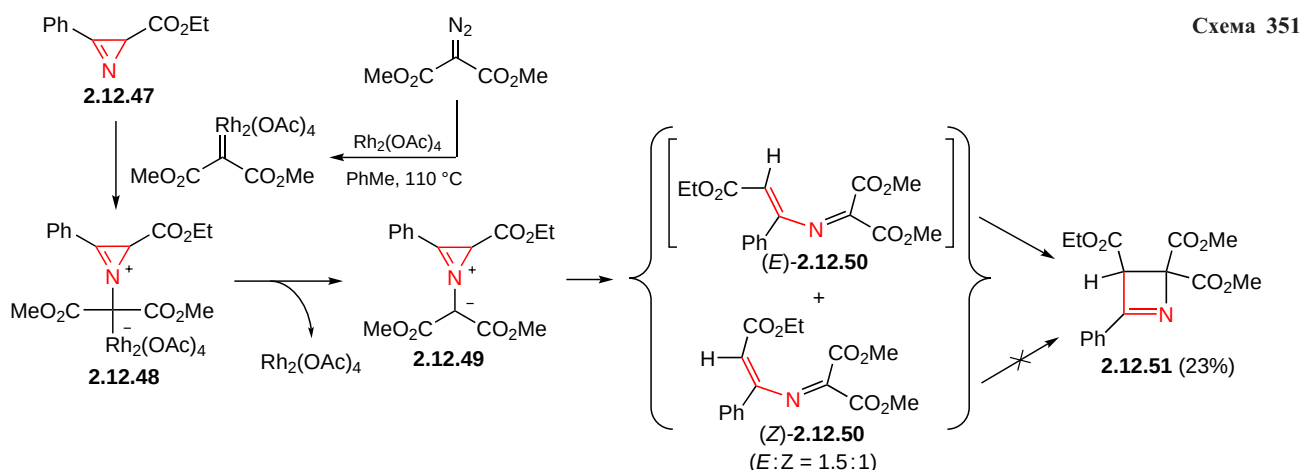
Наличие активной диазогруппы в молекуле азирина открывает широкие возможности для модификации заместителя при атоме C(2) цикла с сохранением азириновой системы (схема 349).⁸⁷³ Так, при взаимодействии 2-(диазоацетил)азиринов 2.12.33 с такими кислотными реагентами (HX), как галогеноводороды, карбоновые кислоты и *n*-толуол-

сульфокислота, образуются соответствующие 1-(2*H*-азири-2-ил)-2-Х-этан-1-оны. Реакция азиринов 2.12.33 с трифенилфосфином дает с количественным выходом фосфазены 2.12.35, которые в свою очередь вступают в азареакцию Виттига с сохранением азиринового цикла и образованием азинов 2.12.36. Реакция карбеновых комплексов родия(II), генерируемых из 2-(диазоацетил)азиринов 2.12.33, с большим избытком нитрила 2.12.37 приводит к азири-оксазольным диадам 2.12.38. Диазогруппа азиринов 2.12.33 также легко реагирует как 1,3-диполь с этилакрилатом с образованием пиразолинов 2.12.39 с хорошими выходами.

Другой путь синтеза производных азирина основан на трансформации бромацетильной группы при атоме C(2) соединений 2.12.40 (схема 350).⁸⁷³ Таким путем были получены фосфониевые и пиридиниевые соли 2.12.41, 2.12.42, ази-дометилкетон 2.12.43, а также азири-тиазольная (2.12.44) и азири-оксирановая (2.12.45) диады. Кроме того, азириновая система хорошо переносит сильноосновные условия реакции Виттига, что позволяет получать азирины 2.12.46.

2.12.2. Синтез четырехчленных гетероциклов из азиринов

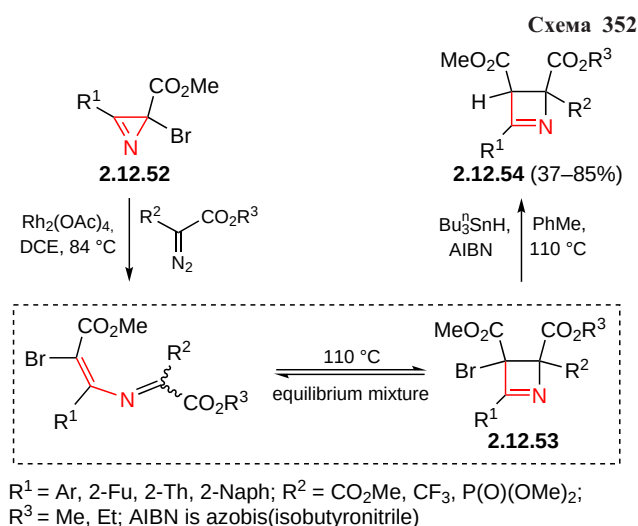
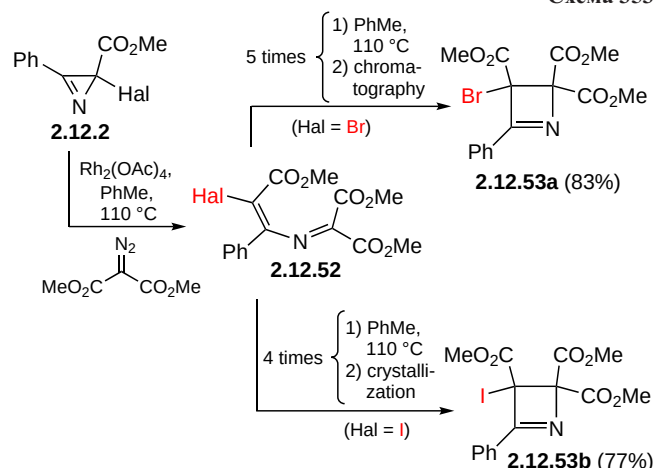
К важным синтетическим приложениям 2*H*-азиринов относится реакция одноатомного расширения трехчленного цикла с образованием 2,3-дигидроазетов, проходящая при действии α -диазкарбонильных соединений в условиях катализа карбоксилатами родия(II).⁸⁷⁶ Такая реакция является пока единственным методом получения 2,3-дигидроазетов с углеводородными заместителями при двойной связи в цикле. Это превращение осуществили для широкого ряда 2,3-дизамещенных азиринов, в том числе для производных азири-



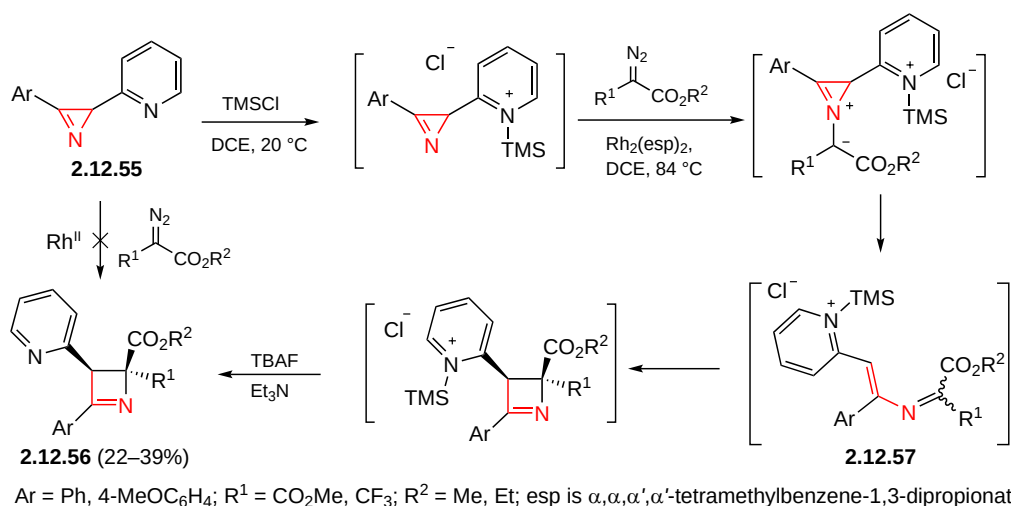
2-карбоновых кислот. Например, из азирина **2.12.47** при действии диметилдизомалоната в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ формируется четырехчленный цикл (схема 351).⁸⁷⁷ Реакция протекает в несколько стадий через промежуточное образование Rh-комплекса **2.12.48** и азиринового илида **2.12.49**, его раскрытие в 2-азабута-1,3-диен **2.12.50**, 4π-циклизация которого дает дигидроазет **2.12.51**. Низкий выход конечного продукта объясняется неселективным раскрытием азиринового цикла в илиде **2.12.49** и, как следствие, образованием в сравнимых количествах стереоизомерных азидиенов **2.12.50**, из которых только один, *E*-изомер, способен претерпевать 4π-циклизацию в дигидроазет.

Однако вскоре удалось найти изящное решение этой проблемы, которое заключалось во введении в положение 2 азирина атома брома в качестве направляющей группы, обеспечивающей строгую стереоселективность изомеризации азиринового илида в 2-азабутадиен.⁸⁷⁷ Реакция бромированного азирина **2.12.52** приводит исключительно к *E*-изомерам 2-азабутадиенов, которые циклизуются, хоть и обратимо, в дигидроазеты **2.12.53** (схема 352). Гидродегалогенирование бромдигидроазетов **2.12.53**, находящихся в равновесии с азидиенами, системой Bu_3SnH –AIBN–толуол (AIBN — азобис(изобутиронитрил)) позволяет получать негалогенированные дигидроазеты **2.12.54** с хорошими выходами. Следует отметить, что у некоторых из синтезированных дигидроазетов **2.12.54** обнаружена противоопухолевая активность с высоким уровнем апоптоза при низком некротическом потенциале.⁸⁷⁷

Схема 353

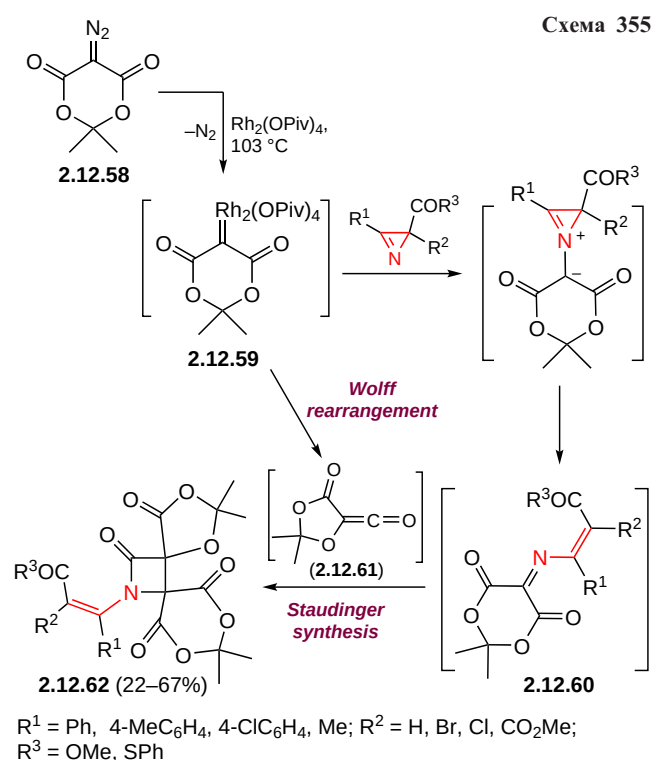


Одной из проблем использования α-дизокарбонильных соединений в реакциях с гетероатомными субстратами в условиях родиевого катализа является дезактивация катализатора некоторыми N- и S-нуклеофильными центрами субстрата. В частности, по этой причине не удается из 2-пиридилазиринов **2.12.55** и диазокарбонильных соединений синтезировать по стандартной методике 2-пиридилзамещенные 2,3-дигидроазеты **2.12.56** (схема 354). Эту проблему удалось решить с помощью триметилсилильной защиты на пиридиновом атоме азота пиридилазирина, которую снимали фторидом тетрабутиламмония на последней стадии однореакторного синтеза.⁸⁷⁹ Примечательно, что реакции с участием этил-2-диазо-3,3,3-трифторпропаноата протекают



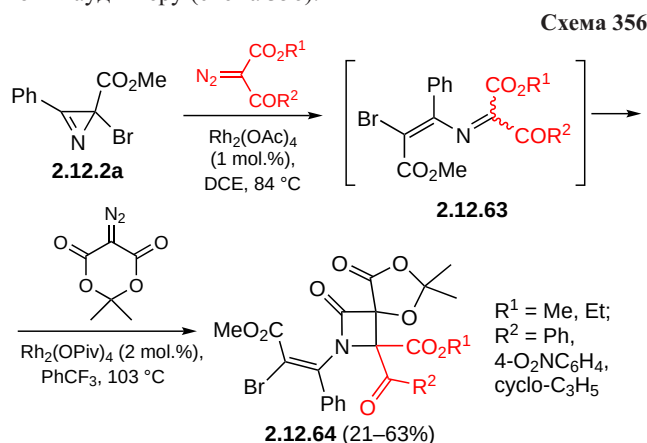
стереоселективно с образованием только (2*RS*,3*SR*)-диастереомера, что может быть связано с более высокой стабильностью этого изомера и обратимостью стадии 4 π -циклизации 2-азабута-1,3-диенового интермедиата **2.12.57**.

При формировании четырехчленного цикла в описанной выше реакции расширения азиринового цикла все три его атома включаются в цикл продукта. Примером включения только одного из трех атомов азиринового цикла, атома азота, в четырехчленный цикл продукта является синтез спиро- β -лактамов из производных азиринов-2-карбоновых кислот и диазокислоты Мельдрума (**2.12.58**) при катализе тетрапивалатом родия (схема 355).⁸⁸⁰ Эта реакция необычна тем, что источником всех атомов углерода β -лактамового цикла является диазкарбонильное соединение **2.12.58**, особенность которого заключается в том, что образующийся из него родиевый карбеновый комплекс **2.12.59** способен со сравнимой эффективностью реагировать с азирином, давая 2-азабута-1,3-диен **2.12.60**, и претерпевать перегруппи-



ровку Вольфа с образованием кетена **2.12.61**. Циклоприсоединение кетена **2.12.61** к связи C=N азида **2.12.60** по Штаудингеру и дает конечный β -лактам **2.12.62**.

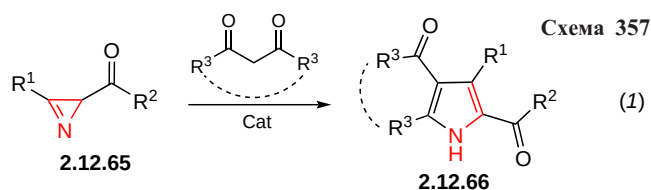
Успешно реализован и перекрестный вариант этого метода с использованием двух разных диазкарбонильных соединений. На стадии получения азабутадиена **2.12.63** с применением либо диазодиэфира, либо диазокетозфира были синтезированы моноспиро- β -лактамы **2.12.64**, а диазокислоту Мельдрума вводили на стадии циклоприсоединения по Штаудингеру (схема 356).⁸⁸⁰



2.12.3. Синтез пятичленных гетероциклов из азиринов

Методы получения разнообразных производных пиррола составляют самую обширную и исследованную часть реакций 2-карбонилзамещенных азиринов, которые завершаются формированием пятичленного гетероцикла. В первую очередь это обусловлено тем, что к двухатомному расширению азиринового цикла до пиррольного может приводить действие довольно большого набора реагентов, причем как нуклеофильного, так и электрофильного характера.

Реакция производных азиринов-2-карбоновых кислот **2.12.65** с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии солей и хелатов никеля(II), меди(I/II) или кобальта(II/III) служит удобным путем к синтезу разнообразных 2,4-дикарбонилзамещенных пирролов **2.12.66** (схема 357, реакция 1).^{869–871,873,874,881,882} Эффективность катализатора довольно сложным образом зависит от природы C(2)-заместителя в азирине, и его выбор для разных субстратов осуществляется пока эмпирически. Образование пиррольной системы в этих реакциях осуществляется через



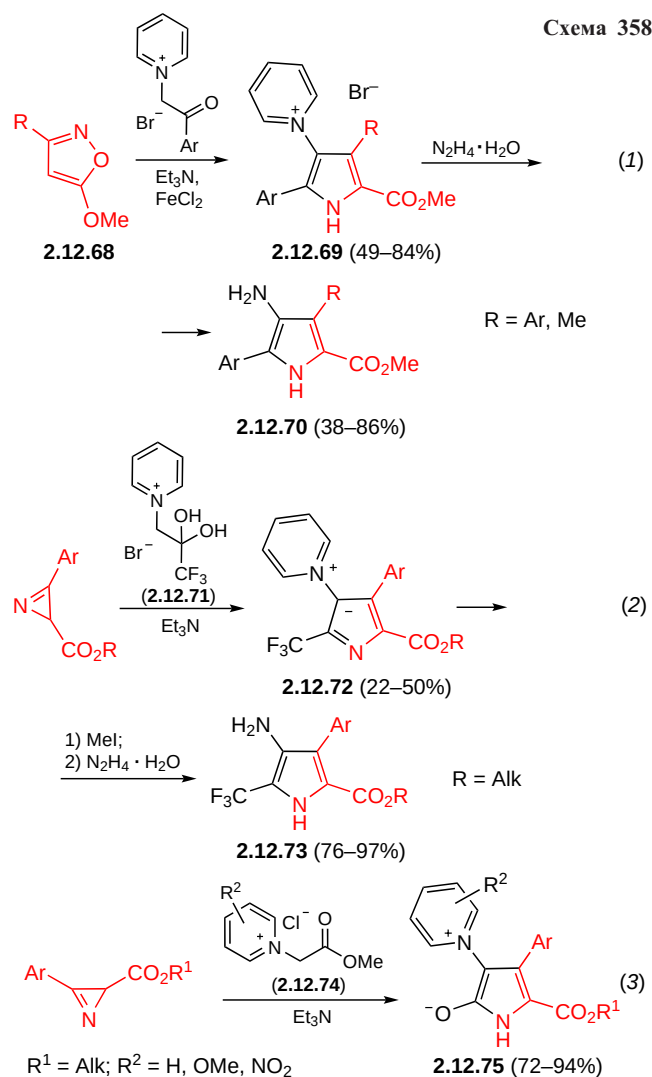
$\text{R}^1 = \text{Ar, Me, 2-Th};$
 $\text{R}^2 = \text{Me, Bu}^t, \text{pyrrolidin-1-yl, CH}_2\text{CHN}_2,$
 cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl, benzotriazol-1-yl,
 3-phenylimidazol-1-yl;
 $\text{R}^3 = \text{Me, Ar, Het}$

$\text{R}^1 = \text{Ar, Me, 2-Th};$
 $\text{R}^2 = \text{Me, Bn, Bu}^t, \text{CH}_2\text{CF}_3$

раскрытие азиринового цикла по связи $\text{N}=\text{C}(3)$, которое проходит последовательно через нуклеофильное присоединение енолята к кратной связи азирина, циклизацию и расширение трехчленного цикла. Этот процесс также может быть проведен непосредственно из предшественников 2-алкокси(2-амино)карбонил-2*H*-азиринов (5-алкокси(5-амино)изоксазолов) в условиях «эстафетного» катализа с участием каталитической системы $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.⁸⁸³ Использование малонитрила, реакция с которым была описана⁸⁸⁴ в 2021 г., существенно расширило набор вводимых в пиррольный цикл заместителей, включая получение производных пиррол-2,4-дикарбоновых кислот **2.12.67** со свободной аминогруппой в положении 5 (см. схему 357, реакция 2).

Применение пиридиниевых илидов в качестве нуклеофильных партнеров для азиринов дало возможность распространить этот подход и на синтез 3-аминозамещенных пирролов.^{885,886} Реакция азиринов с пиридиниевыми илидами, которая протекает в целом аналогично взаимодействию с енолятами, оказалась очень эффективным методом получения (3*H*-пиррол-3-ил)пиридиниевых солей — удобных субстратов для синтеза разнообразных 3-аминопирролов и пиридиниевых илидов нового типа — 3-пиридиниопиррол-3-идов. Так, из пиридиниевых илидов и 5-метоксиизоксазолов **2.12.68**, выступающих в качестве предшественников азиринов-2-карбоновых эфиров, в режиме «эстафетного» катализа были получены соли **2.12.69**. Последние в условиях одnoreакторного синтеза гидрозинолизом по Цинке были превращены в 4-аминопирролкарбоксилаты **2.12.70** (схема 358, реакция 1).^{887–889} В этом варианте, подразумеваемом использование α -ароил(α -ацетил)замещенных илидов, можно применять и готовые 2,3-дизамещенные 2*H*-азирины, включая и нефункционализированные аналоги. Однако аналогичный метод синтеза аминопирролов с участием менее нуклеофильных илидов, которые образуются из солей **2.12.71**, требует использования только активированных азиринов с сильной электроакцепторной группой при атоме C(2). В этом случае удается получать как трифторметилзамещенные илиды **2.12.72**, так и аминопирролы **2.12.73** (см. схему 358, реакция 2).⁸⁹⁰ Этим методом удалось из илидов, полученных из солей пиридиния **2.12.74**, синтезировать новые гетероциклические бетаины **2.12.75** (см. схему 358, реакция 3).⁸⁹¹

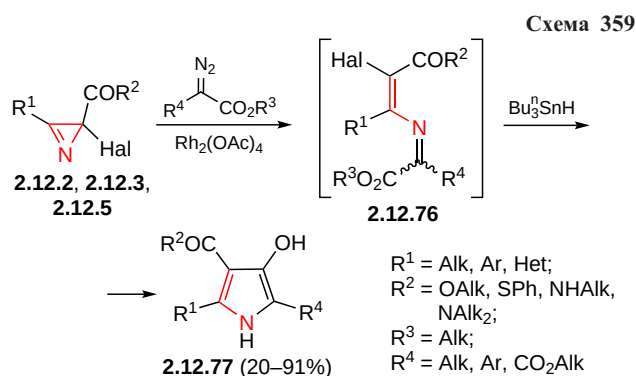
Разработанная методология синтеза производных 3-(*N*-гетарил)пиррола была успешно распространена на имид-



азолиевые^{892,893} и триазолиевые⁸⁹⁴ илиды. Водорастворимые α -аминопирролы, хлориды 1-(5-алкоксикарбонил-2-амино-4-арил-1*H*-пиррол-3-ил)пиридиния, образуются в реакции хлорида 1-(цианометил)пиридиния с алкил-3-арил-2*H*-азиринов-2-карбоксилатами.⁸⁹⁵

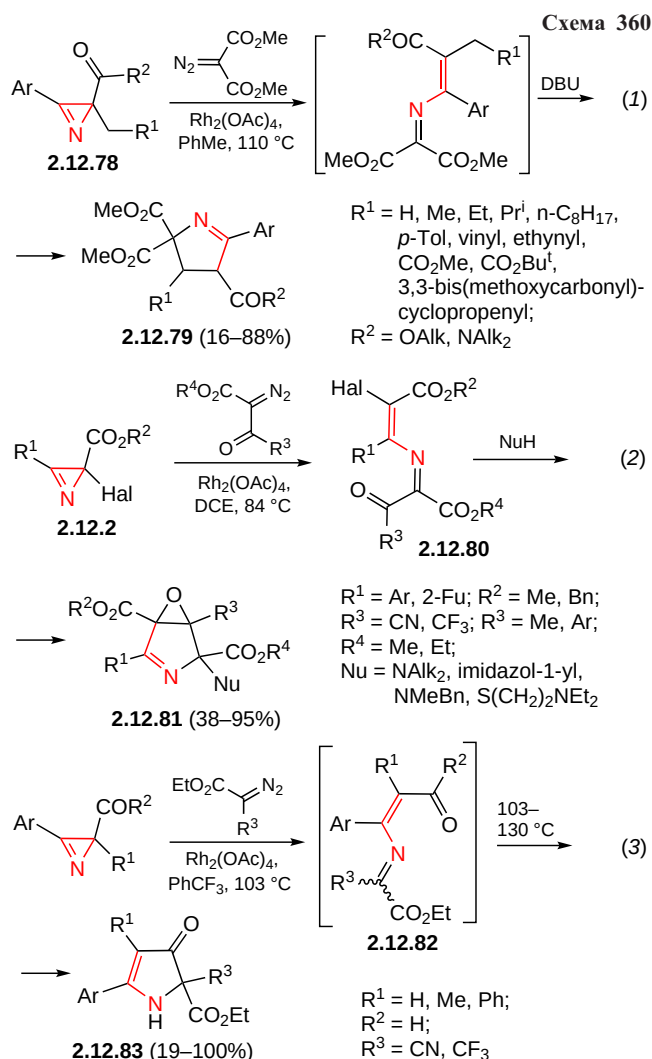
Производные пиррол-3-карбоновой кислоты могут быть синтезированы с помощью каскада внутримолекулярных реакций изоксазолов. Например, Fe^{II} -катализируемая изомеризация 5-алкокси(амино или *N,N*-диалкиламино)-3-арил(алкил)-4-(2-*R*-винил)изоксазолов в пиррол-3-карбоновые эфиры протекает через образование 2-(2-*R*-винил)-2-(*R'*(O)C)-2*H*-азиринов, которые в некоторых случаях можно выделить в индивидуальном виде.⁸⁹⁶

Другой подход к синтезу пирролов через расширение азиринового цикла основан на реакциях с карбеновыми комплексами родия(II), которые генерируют из α -диазокарбонильных соединений. Такие интермедиаты обладают электрофильными свойствами и, реагируя с атомом азота азирина, вызывают раскрытие цикла по связи $\text{N}-\text{C}(2)$, давая пиррол с иным, нежели в описанных выше случаях, расположением заместителей. В частности, был разработан эффективный двухстадийный метод синтеза производных 3-гидрокси-2-карбоновых и -2,4-дикарбоновых кислот из α -диазокарбонильных соединений и 2-галогеназиринов (схема 359). В ходе этой реакции сначала образуются 2-азабута-1,3-диены **2.12.76**, которые далее без очистки



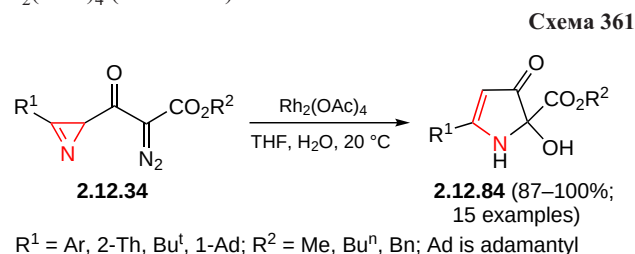
циклизуют в пирролы **2.12.77** под действием три-*n*-бутил-станный.^{897,898} На стадии циклизации, которая, как было установлено, проходит по ионному механизму, хлориды **2.12.76** (Hal = Cl) дают максимальные выходы продукта.

2-Азабута-1,3-диены, образующиеся в ходе каталитических реакций азиринов с диазосоединениями, можно довольно эффективно превращать в частично гидрированные пирролы. В частности, азириены, полученные из азиринов-2-карбонильных производных **2.12.78** и диметилдизомалоата, при действии DBU с хорошими выходами дают 1-пирролыны **2.12.79** (схема 360, реакция 1).⁸⁹⁹ Этот метод может быть реализован и в однократном режиме из изоксазолов в качестве источника азиринов.⁸⁹⁹

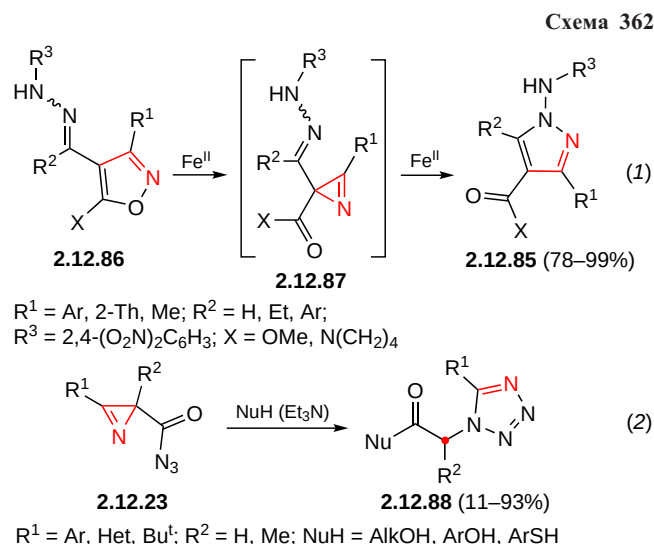


6-Галоген-1-окса-4-азагекса-1,3,5-триены **2.12.80**, полученные из азиринов **2.12.2** и диазодикарбонильных соединений, циклизуются под действием N- и S-нуклеофилов в производные 3,4-эпокси-пирролыны **2.12.81** (см. схему 360, реакция 2).⁹⁰⁰ В отличие от 1-окса-4-азагексатриенов **2.12.80**, 1-окса-5-азагексатриены **2.12.82**, образующиеся в катализируемой $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ реакции 2-формилзамещенных азиринов с этил-2-диазо-2-цианоацетатом или 2-диазо-3,3,3-трифторпропионатом, термически нестабильны и в кинетических условиях циклизуются в 2*H*-1,3-оксазины, а при более высоких температурах необратимо изомеризуются в 1*H*-пиррол-3(2*H*)-оны **2.12.83** (см. схему 360, реакция 3).⁹⁰¹

В 2022 г. нами впервые был реализован внутримолекулярный вариант расширения азиринового цикла под действием карбенового комплекса родия. Азирилизамещенные диазодикарбонильные соединения **2.12.34** были превращены с высокими выходами в алкил-2-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты **2.12.84** в ТГФ в присутствии воды с использованием в качестве катализатора $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (схема 361).⁹⁰²



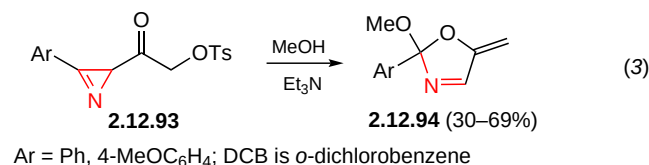
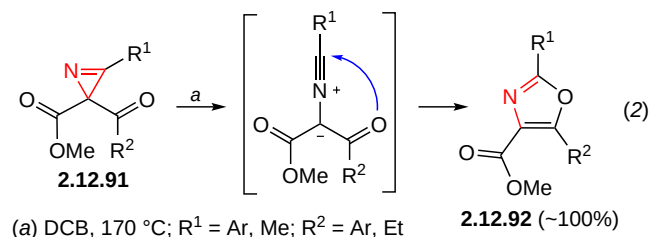
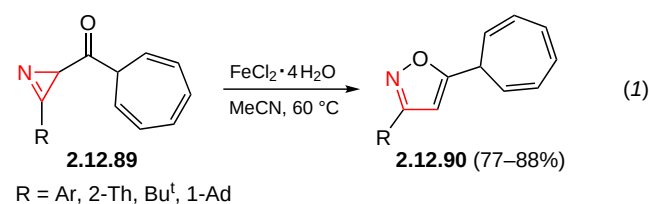
Синтезы азолов с участием функционализированных азиринов довольно редки. В 2018 г. был найден эффективный метод получения производных 1-амино-1*H*-пиррол-4-карбоновой кислоты **2.12.85**. В его основе лежит катализируемая соединениями железа(II) перегруппировка изоксазолов **2.12.86**, которые содержат (2,4-нитрофенилгидразон)метильный заместитель при атоме C(4), аналогичная упомянутой выше 4-винилизоксазол-азиринов-пиррольной изомеризации.⁹⁰³ Она протекает через образование азиринового интермедиата **2.12.87**, который в некоторых случаях можно выделить (схема 362, реакция 1).⁹⁰³ 2*H*-Азиринов-2-карбонилзиды **2.12.23** при взаимодействии с O- и S-нуклеофилами при комнатной температуре претерпевают необычную перегруппировку в производные



2-(1*H*-тетразол-1-ил)уксусной кислоты **2.12.88** (см. схему 362, реакция 2).⁹⁰⁴ Эту реакцию катализируют третичные амины и азотистоводородная кислота.

Некоторые из существующих подходов к N,O-азолам через расширение азиринового цикла подразумевают использование только C(2)-функционализированных азиринов. К ним, в частности, относится способ синтеза изоксазолов через азиринов-изоксазольную изомеризацию, которая эффективна для получения 5-алкил(арил)замещенных изоксазолов из 2-азиринов. Этим методом удалось получить из азиринов **2.12.89** серию 5-циклогептатриенилзамещенных изоксазолов **2.12.90** при катализе солью $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (схема 363, реакция 1).⁸⁸² 2-Ацил-2-(метоксикарбонил)азирины **2.12.91** количественно, через раскрытие связи C–C с образованием нитрилидов, изомеризуются при 170 °C в оксазолы **2.12.92** (см. схему 363, реакция 2).⁹⁰⁵

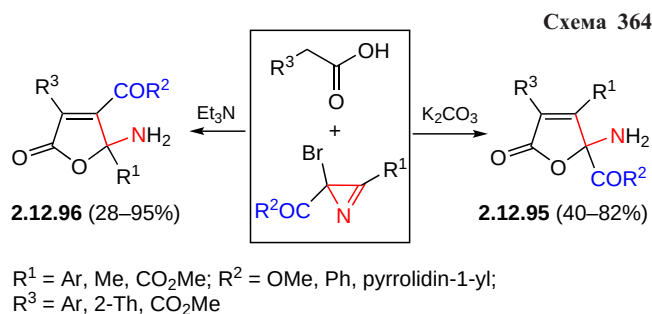
Схема 363



Необычное превращение было обнаружено для азириновых тозилатов **2.12.93** (см. схему 363, реакция 3). В метаноле под действием Et₃N такие соединения претерпевают раскрытие связи C–C, а последующая циклизация приводит к 5-метилидензамещенным оксазолинам **2.12.94**.⁸⁷³

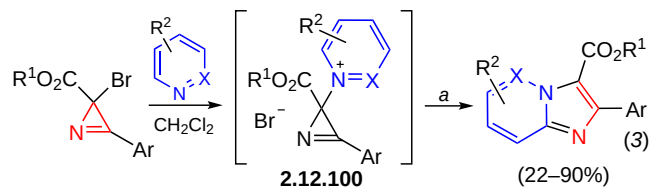
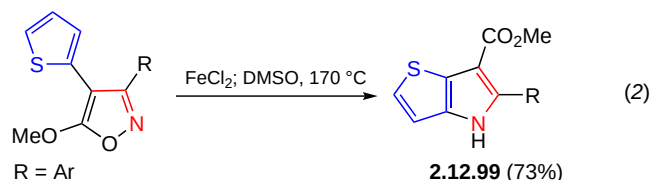
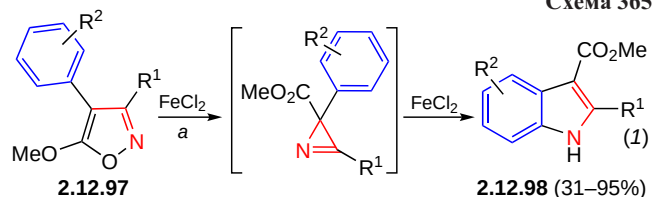
C(2)-Функционализированные азирины можно использовать также для синтеза безазотистых гетероциклов. Разработан метод получения 5-аминобутиенолидов основно-катализируемой реакцией эфиров или амидов 2-бром-2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот с арилуксусными кислотами (схема 364). Примечательно, что региоселективностью этой реакции можно довольно эффективно управлять заменой только основного реагента, что позволяет получать с хорошими выходами бутиенолидсодержащие производные как α-аминокислот (**2.12.95**), так и β-аминокислот (**2.12.96**) (см. схему 364).⁹⁰⁶

Синтез *орто*-конденсированных пирролов и азолов — индолов и азаиндолизинов — из азиринов может быть реализован по общей стратегии, которая сводится к получению 2-(гет)арилзамещенного азирина с последующим внутри-молекулярным расширением трехчленного цикла за счет двух атомов ароматического заместителя. При наличии в

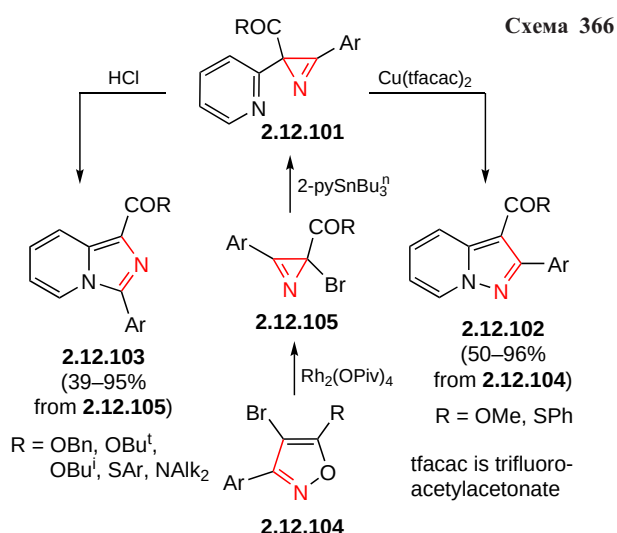


положении C(2) азирина дополнительной функциональной группы она переносится в пятичленный цикл целевого продукта. Например, катализируемая FeCl_2 «домино»-изомеризация 4-арилизоксазолов **2.12.97** в 2-арилазирины и затем в индолы обеспечивает селективный доступ к большому ряду замещенных индол-3-карбоксилатов **2.12.98** (схема 365, реакция 1).⁹⁰⁷ По этой же схеме успешно синтезирован тиено[3,2-*b*]пиррол **2.12.99** (см. схему 365, реакция 2). Бициклический каркас имидазо[1,2-*a*]пиридина и имидазо[1,2-*b*]пиридазина может быть сформирован в две стадии через образование бромидов азиринилпиридиния **2.12.100** с последующей циклизацией, индуцированной УФ-светом (см. схему 365, реакция 3).⁸⁶⁴

Схема 365



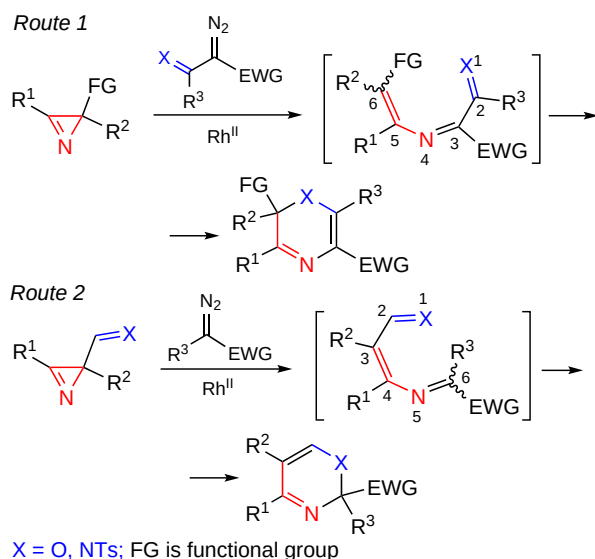
Трехчленный цикл в эфирах и тиоэфирах 2-(2-пиридил)-азиринов-2-карбоновых кислот **2.12.101** может подвергаться селективному разрыву либо связи N–C(2) при катализе медью(II), либо связи C–C под действием HCl с образованием изомерных продуктов расширения азиринового цикла — пиазоло[1,5-*a*]пиридинов **2.12.102** или имидазо[1,5-*a*]пиридинов **2.12.103** (схема 366).⁹⁰⁸ Пиазолопиридины **2.12.102** можно получить из 4-бромизоксазолов **2.12.104** с помощью одnoreакторной трехстадийной процедуры без выделения промежуточных азиринов **2.12.105**.



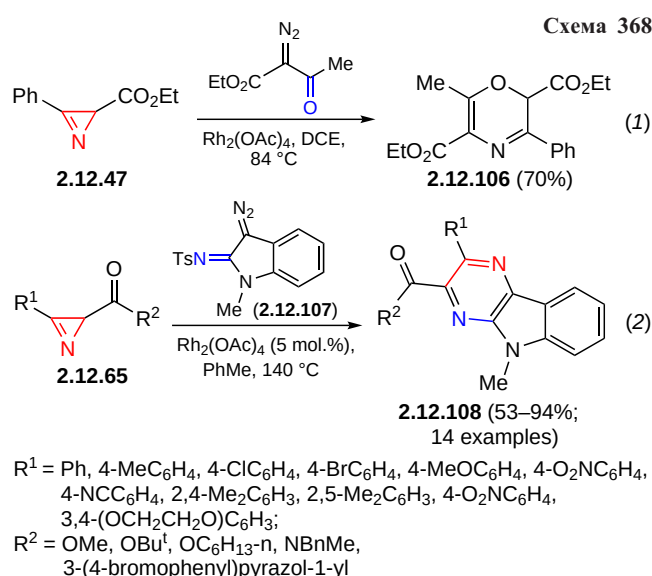
2.12.4. Синтез шестичленных гетероциклов из азиринов

Одним из общих подходов к синтезу шестичленных азотистых гетероциклов из азиринов является родий-катализируемая реакция с диазосоединениями, протекающая через образование сопряженного аза-, или оксаза-, или диазагекса-1,3,5-триена с последующей 6π-циклизацией (схема 367). Условием для формирования такого полиена служит наличие дополнительного непредельного фрагмента (связи C=C, C=O, C=N) либо в α-положении диазосоединения (путь 1), либо при атоме C(2) азиринового субстрата (путь 2).

Схема 367



Одним из примеров трехатомного расширения азиринового цикла, реализующегося по первому пути, может служить синтез 1,4-оксазин-2,5-дикарбонового эфира **2.12.106** из азирина **2.12.47** (схема 368, реакция 1).⁹⁰⁹ Следует отметить, что у 1,4-оксазинов такого строения обнаружена фотохромная активность, а именно способность при УФ-облучении раскрывать цикловкрашенные 1,4-оксазагексатриены, которые циклизуются обратно в оксазины в отсутствие облучения при повышении температуры. При наличии иминогруппы в α-положении диазосоединения, как, например, у индолиндиазоимина **2.12.107**, аналогичная реакция с эфи-



рами и амидами азиринов-2-карбоновых кислот **2.12.65** завершается образованием производных пиразина. Это превращение легло в основу метода синтеза пиразиноиндолов **2.12.108** (см. схему 368, реакция 2), который сопровождается десульфонилированием продукта 1,6-циклизации в условиях реакции и характеризуется в целом высокими выходами продуктов.⁹¹⁰ Поскольку азирины **2.12.65** получают Rh^{II}-катализируемой изомеризацией изоксазола почти с количественным выходом, то синтез пиразиноиндолов **2.12.108** может быть проведен непосредственно из изоксазольного предшественника без выделения азирина и с высоким выходом целевого продукта.

Перенос непредельного фрагмента из диазокомпонента в азириновый позволяет синтезировать шестичленные N,O- и N,N-гетероциклы с 1,3-расположением гетероатомов (см. схему 368, путь 2). В принципе, при наличии заместителя винильного типа при атоме C(2) азирина можно получать и производные пиридина **2.12.109**, но, как показали наши исследования,⁹¹¹ выходы продуктов в таких реакциях обычно небольшие из-за невысокой стереоселективности образования промежуточных азагексатриенов **2.12.110** (схема 369).

Синтетически более значимой оказалась Rh^{II}-катализируемая реакция α-диазоэфиров с 2-формил- и 2-ацетилазиринами, которая может служить методом получения 2,2-дифункционализированных 2H-1,3-оксазинов **2.12.111**

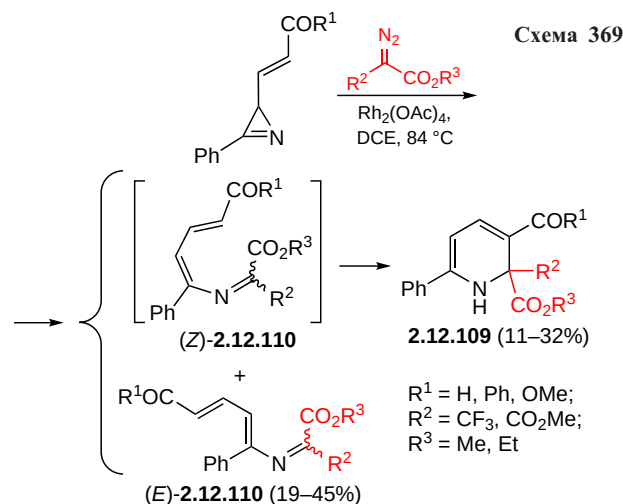
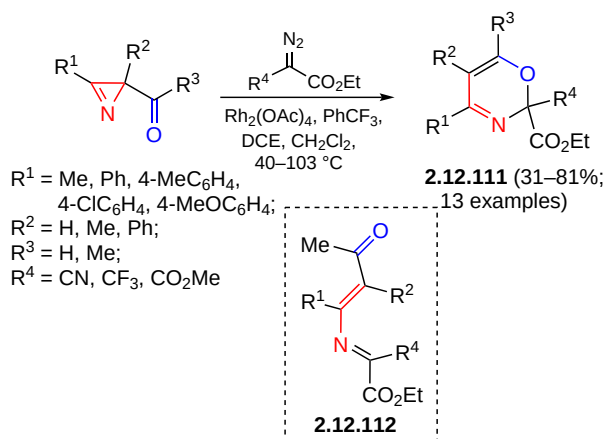


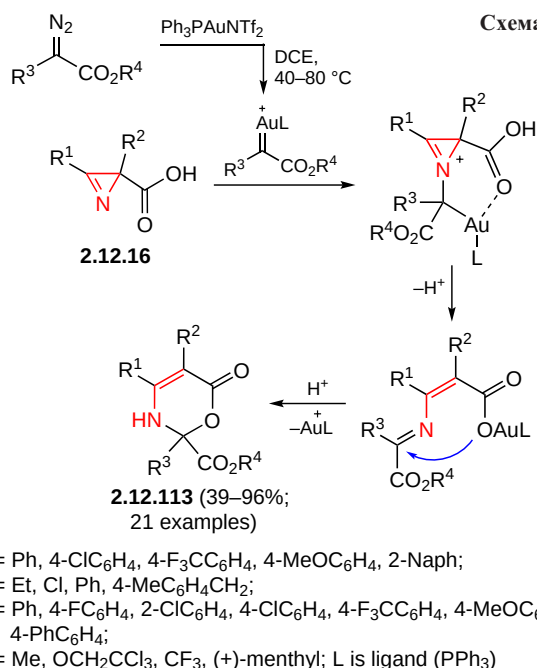
Схема 370



(схема 370).⁹¹² Примечательно, что с увеличением электроноакцепторной способности заместителя R^4 понижается термическая стабильность конечного оксазина, и он начинает изомеризоваться в производное пирролин-3-она.⁹⁰¹ По этой причине синтезы подобных оксазиновых производных целесообразно проводить при температуре не выше 40 °C. 2-Ацетилазирины, в отличие от формилзамещенных аналогов, в этой реакции образуют небольшие количества термически стабильного (3*E*)-1-окса-5-азагекса-1,3,5-триена **2.12.112**, устойчивого к 1,6-циклизации в 1,3-оксазины.

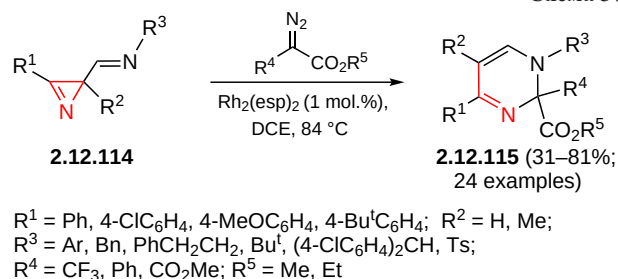
Производные 1,3-оксазина могут быть получены и из азиринов-2-карбоновых кислот. Так, из кислот **2.12.16** и диазоэфиров была синтезирована серия 1,3-оксазин-6-онов **2.12.113** (схема 371).⁸⁶⁸ Эта реакция также катализируется карбоксилатами родия(II), но в большинстве случаев более эффективным катализатором оказался бис[(трифторметансульфонил)имидат](трифенилфосфин)золота(I), который позволяет достигать выходов продуктов >90%. Тем не менее для таких субстратов, как *C*-незамещенные азиринов-2-карбоновые кислоты, более высокие выходы оксазинов наблюдались при катализе $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Схема 371



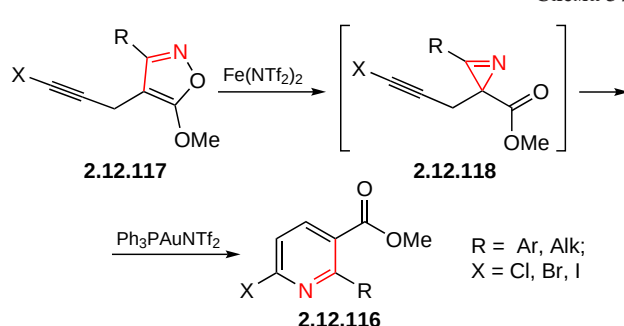
Реакция α -диазоэфиров с азиринов-2-карбальдимидами **2.12.114**, катализируемая $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, является удобным методом синтеза 1,2-дигидропиримидинов **2.12.115**, незамещенных по положению 6 (схема 372).⁹¹³ Используемые в синтезе имины получают конденсацией соответствующего альдегида с амином и вводят в реакцию без очистки. Выходы дигидропиримидинов в расчете на азириновкарбальдегиды составляют в среднем 60–70% и снижаются в случае анилинов, содержащих *орто*-заместители. Эксперименты, а также квантово-химические расчеты показали, что образующийся в реакции карбеновый комплекс родия реагирует исключительно с азириновым атомом азота, поскольку экзоциклический иминный азот экранирован атомом водорода или заместителем, находящимся в положении 2 азиринового цикла.

Схема 372



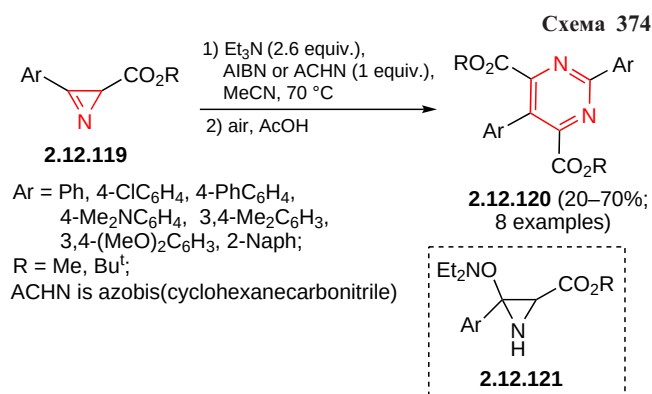
Высокий синтетический потенциал азиринов иногда позволяет реализовывать сразу несколько разных подходов к производным упомянутых выше шестичленных гетероциклических систем. В частности, был разработан эффективный метод синтеза метил-6-галогенникотинатов **2.12.116** «домино»-изомеризацией 4-(3-галогенпропаргил)-5-метоксизоксазолов **2.12.117** в условиях «эстафетного» катализа. Первая стадия процесса, превращение изоксазола в 2-(метоксикарбонил)-2-пропаргил-2*H*-азиринов **2.12.118**, катализируется $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_2$, а вторая, циклизация с расширением азиринового цикла, — $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (схема 373).⁹¹⁴ Эта методология формирования пиридинового цикла была успешно применена для синтеза 2,2'-би-, 2,2':6',2'-тер-, и 2,2':6',2'':6'',2'''-кватерпиридинов.^{915,916}

Схема 373

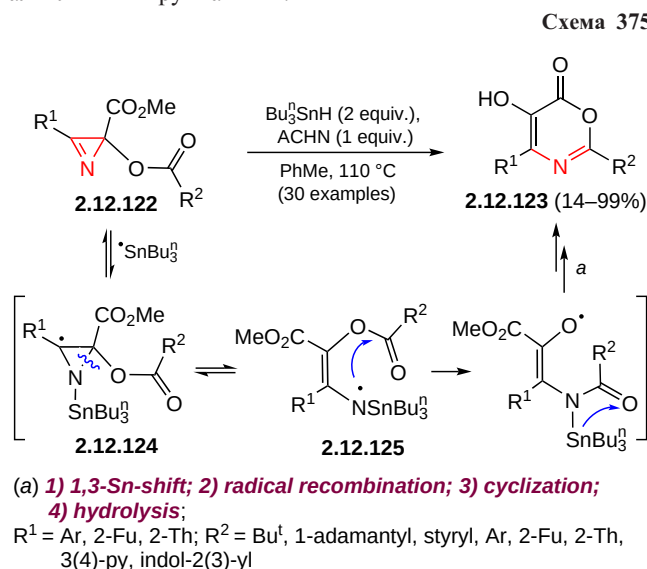


Найдены условия аэробной окислительной димеризации сложных эфиров азиринов-2-карбоновых эфиров **2.12.119** в эфиры полностью замещенных пиримидин-4,6-дикарбоновых кислот **2.12.120** под действием триэтиламина (схема 374).⁹¹⁷ Уникальность этой реакции заключается в том, что она реализуется за счет образования диэтилгидроксиламмина в очень низкой концентрации и протекает через формирование 2-аминоксазиридинового интермедиата **2.12.121**.

Помимо представленной на схеме 371 Au^I -катализируемой реакции азиринов-2-карбоновых кислот **2.12.16**, был разработан еще один путь к 1,3-оксазин-6-онам с использо-



ванием 2-ацилоксиазиринов-2-карбоксилатов **2.12.122**. Эти азириновые производные стали первыми субстратами, на которых удалось реализовать свободнорадикальное расширение азиринового цикла. Реакция азиринов **2.12.122** с три-*n*-бутилового гидридом и радикальным инициатором в кипящем толуоле привела к 5-гидрокси-1,3-оксазин-6-онам **2.12.123** в большинстве случаев с высокими выходами (схема 375).⁹¹⁸ Снижение выхода продукта наблюдалось лишь при наличии заместителей со свободными связями O–H и N–H, а непригодными субстратами для этого превращения оказались азириновы с малообъемными первичными алкильными группами R².



Реакция начинается с атаки три-*n*-бутилстанильного радикала по атому азота азирина с формированием азиридинового радикала **2.12.124**, который раскрывается по связи N–C, давая аминильный радикал **2.12.125**. Ключевой стадией этой «домино»-реакции является необратимый O→N-сдвиг ацильной группы, после которого происходит 1,3-станильный сдвиг, рекомбинация радикалов, циклизация и гидролиз с образованием конечного продукта. Ацилоксигруппа в азириновом выполняет функцию «запорного устройства», которое обеспечивает стабилизацию первичного радикального продукта раскрытия трехчленного цикла и создает условия для пролонгации радикального каскада.

Из анализа представленных в данном разделе результатов следует, что перспективы создания синтетических методов на основе функционализированных азиринов связаны не только с поиском новых реакций, но и с тщательным изучением их механизмов. Эти знания необходимы как для

осмысленного планирования экспериментов по оптимизации методов синтеза соединений, так и для создания фундамента поиска эффективных превращений с участием азириновых производных. Не менее важны исследования, направленные на разработку новых конвергентных методов получения азиринов, содержащих разнообразные функциональные группы в трехчленном цикле. По востребованности на первый план здесь выйдут те подходы, которые позволят вводить различные заместители и функциональные группы либо в само азириновое производное, либо в его предшественник. Особое значение приобретают методы получения азиринов с высокоактивными и энергоемкими заместителями, способными обеспечить реализацию широкого набора ортогональных превращений с сохранением азириновой системы. Еще одна важная роль введенной в цикл функциональной группы — ее действие в качестве направляющей группы, осуществляющей контроль за путями расширения азиринового цикла в гетероциклы большего размера. Среди многообразия превращений такого типа, которые, вне всякого сомнения, появятся в ближайшем будущем, особый интерес с точки зрения синтетического потенциала доступных азириновых субстратов вызывают селективные методы синтеза структурно изомерных гетероциклов из общего азиринового предшественника. И наконец, возникновение новых точек роста химии азиринов можно ожидать в практически неизученной для них области радикальных и ион-радикальных реакций.

2.13. 1,2-Алкильный сдвиг в построении гетероциклических систем

Методология синтеза неароматических гетероциклических соединений насчитывает множество разнообразных подходов.^{919–924} Среди них особое место занимают циклизации, сопровождающиеся секстетными перегруппировками, в том числе 1,2-алкильными миграциями. Ввиду механистических особенностей реакций такого типа данный метод отличается исключительной стереоспецифичностью,⁹²⁵ что позволяет применять его в синтезах на основе оптически активных соединений, поскольку при этом может происходить образование новых стереоцентров (в том числе четвертичных).^{926,927}

Перегруппировки с участием электронодефицитных интермедиатов представляют важный инструментарий, способный вносить значительные изменения в структуру органического субстрата в однократном варианте.⁹²⁸ Такая возможность обусловлена тем, что первоначальное образование электронодефицитного центра в условиях реакции может приводить в том числе и к многостадийным последовательным алкильным или гидридным миграциям, которые могут выступать в качестве этапов «домино»-процесса. Поскольку строение продуктов подобных трансформаций может оказаться совершенно неожиданным, его предсказание в рамках ретросинтетического анализа часто затруднено.⁹²⁹ Частным случаем таких перегруппировок является 1,2-сдвиг метильной группы, называемый перегруппировкой Наметкина. Наличие гетероатомов в функциональных группах и(или) π-систем, которые могут «дотянуться» до соседних по отношению к электронодефицитному центру атомов углерода, может вызывать протекание перегруппировки за счет анхимерного содействия (стабилизации переходного состояния на стадии миграции алкильной группы).⁹³⁰

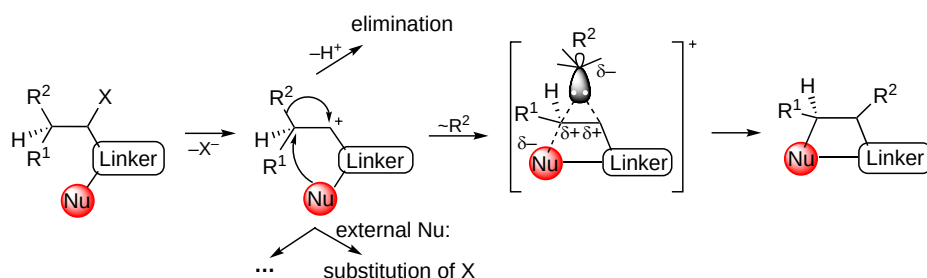


Рисунок 1. Пути превращения электронодефицитных интермедиатов.

Пути превращения электронодефицитных интермедиатов с миграцией алкильных и арильных фрагментов (или атома водорода) могут сопровождаться циклизациями с участием нуклеофильных центров, либо уже присутствующих в субстрате, либо вводимых в его структуру на одной из стадий каскадного превращения (рис. 1). При этом не всегда можно достаточно ясно представить число и природу всех элементарных событий, приводящих к конечным продуктам реакций.⁹³¹ Согласно эмпирическим данным, подобные циклизации протекают преимущественно с образованием наиболее термодинамически предпочтительных пяти- и шестичленных циклов. Однако встречаются исключения, когда происходит образование циклов большего размера.⁹³²

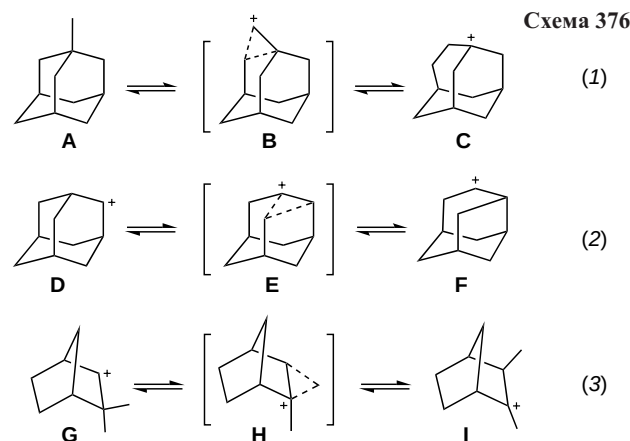
Теоретическое обоснование наблюдаемой стереоспецифичности может быть дано двумя путями. С одной стороны, процесс можно описать как [1,2]-сигматропную перегруппировку.⁹³³ Согласно концепции «ароматического переходного состояния», данные превращения характеризуются супраповерхностной [1,2]-миграцией алкильной группы с сохранением конфигурации при мигрирующем атоме и обращением конфигурации при центрах, с которого и на который происходит миграция.⁹³⁴ С другой стороны, стереоэлектронный контроль реакции приводит исключительно к миграции фрагментов, расположенных антиперипланарно по отношению к орбитали связи с уходящей группой при согласованном механизме. В случае несогласованного процесса происходит миграция тех групп, которые могут расположиться копланарно по отношению к вакантной р-орбитали карбокатионного центра.⁹³⁵

Стоит отметить, что циклизации, происходящие в ходе таких перегруппировок, долгое время не рассматривали как инструмент для получения гетероциклических систем. Однако с течением времени увеличивается объем опубликованного материала, переводящего данный тип реакций из разряда редких примеров в развивающийся подход к синтезу разнообразных неароматических кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Особый интерес представляют случаи, когда реакционные центры и участвующие в процессе фрагменты находятся в составе мостиковой или каркасной структуры либо непосредственно связаны с ней, так как данный тип реакций часто сопровождается изменением размера цикла. В этом случае появляется возможность более прецизионного изучения природы превращений и возможностей их применения на других объектах в целях получения продуктов, содержащих полностью или частично насыщенные гетероциклические фрагменты.

Основными наиболее популярными системами в данном контексте являются производные адамантана, гомоадамантана, протоадамантана и борнана. К настоящему времени известен широкий спектр соединений, содержащих адамантановый фрагмент в структуре и обладающих выраженным биологическим действием — противовирусным, антибакте-

риальным, противовоспалительным, антидепрессивным, противопаркинсоническим, гипогликемическим и др.^{936–948} В свою очередь, перегруппировки адамантанового скелета могут давать каркасные структуры с иной геометрией, объемом и молекулярной симметрией, что также представляет интерес с позиции влияния данных факторов на терапевтическую эффективность аналогов существующих фармацевтических средств.

С точки зрения топологических изменений каркаса данные перегруппировки могут приводить к трем различным результатам (схема 376). Первый вариант (реакция 1) реализуется с увеличением(уменьшением) размера одного цикла, тогда как во втором случае (реакция 2) происходит взаимное изменение размера сразу двух циклов без изменения топологии. Миграции же заместителей без перестроек скелета (реакция 3) можно отнести к третьему случаю. Примером перегруппировки первой группы является превращение 1-адамантилкарбинольной системы **A** (через образование карбокатиона **B**) в 3-гомоадамантильную (**C**).^{949,950} Перегруппировки второй группы хорошо отражает превращение 2-адамантильного катиона **D** в протоадамантильный (**F**).^{951–953} Третий тип чаще всего реализуется как [1,2]-миграция метильной группы (перегруппировка Наметкина).⁹⁵⁴

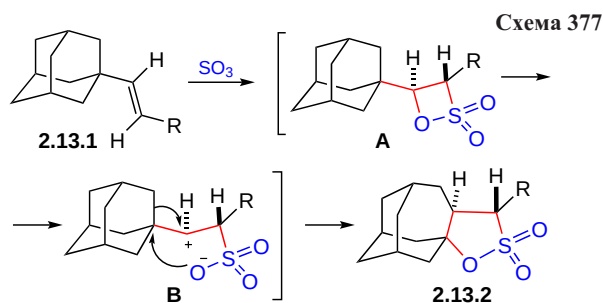


2.13.1. Циклизации, сопровождающиеся перегруппировками первого типа

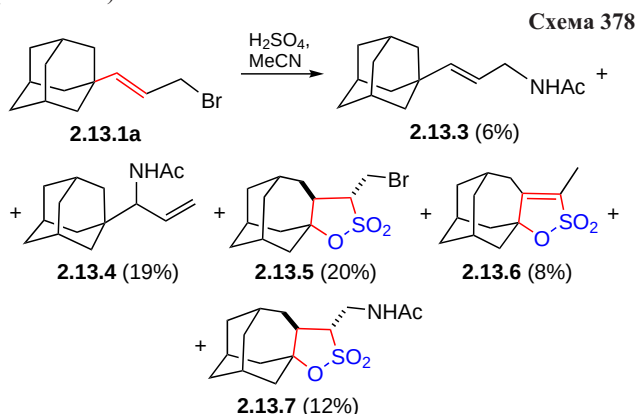
Примером подхода к синтезу неароматических гетероциклических структур, когда нуклеофильная часть создается в процессе реакции, является получение γ -сультонов из адамантилсодержащих спиртов и алкенов. О синтезе γ -сультонов, конденсированных с каркасом гомоадамантана, из вторичных спиртов адамантанового ряда впервые сообщили Ковалев и Шокова.⁹⁵⁵ Авторы работы полагают, что при действии серной кислоты в трифторуксусном ангидриде на 1-(1-адамантил)алкилкарбинолы происходит сульфирование образовавшегося *in situ* 1-(1-адамантил)-

алкена с последующей циклизацией в γ -сультоны гомоадамантовой структуры

При сульфировании алкенов **2.13.1** первоначально образуются β -сультоны **A** в результате согласованного [2+2]-циклоприсоединения, которое протекает стереоспецифично (схема 377).^{956,957} Далее β -сультон подвергается раскрытию цикла с последующей скелетной перегруппировкой и циклизацией в γ -сультон **2.13.2**. Таким образом, атом серы служит в качестве «удлинителя» линкера, а атом кислорода, связанный с серой, — в качестве нуклеофильного центра. Данная перегруппировка также протекает стереоспецифично с образованием единственного диастереомера.^{958,959}

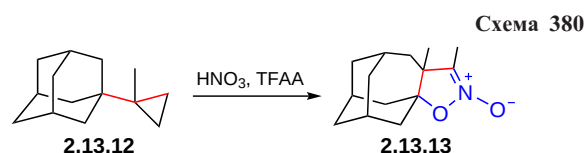
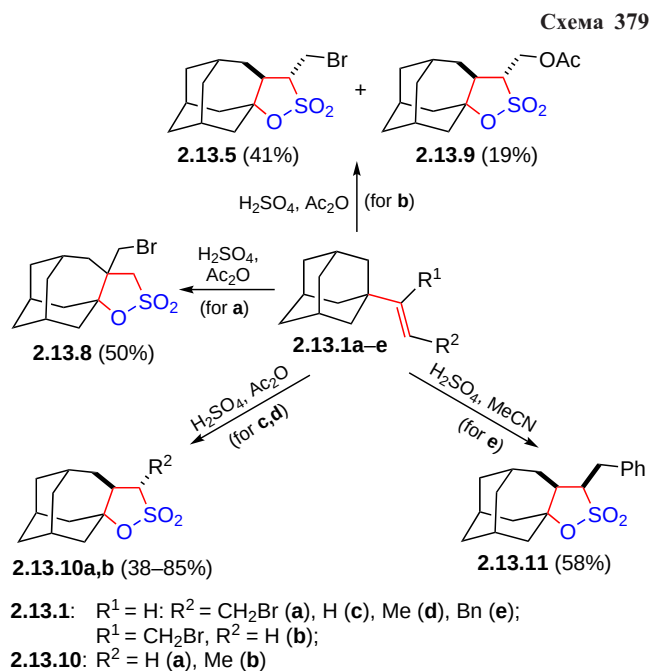


Установлено, что в условиях реакции Риттера из 1-[(1*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантина (**2.13.1a**, R = CH₂Br) наряду с традиционными продуктами этой реакции **2.13.3** и **2.13.4** образуются продукты тандема превращений (сульфирование—перегруппировка—циклизация), приводящего к γ -сультонам **2.13.5–2.13.7** гомоадамантовой структуры (схема 378).⁹⁵⁸

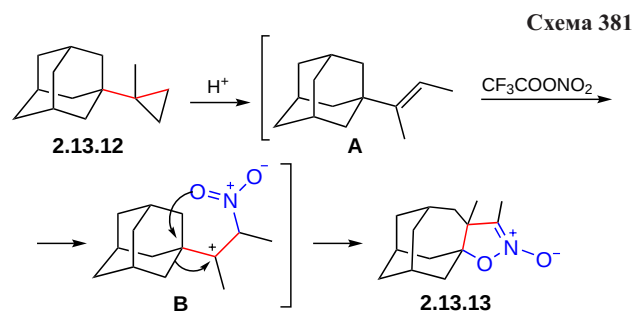


При взаимодействии бромолефинов **2.13.1a,b** со смесью серной кислоты и уксусного ангидрида в хлористом метиле образуются бромметилсультоны **2.13.5** и **2.13.8** и γ -ацетоксиметилсультон **2.13.9** (схема 379), выделенные в виде индивидуальных диастереомеров. Реакция 1-виниладамантана (**2.13.1c**) и 1-[(*E*)-проп-1-ен-1-ил]адамантина (**2.13.1d**) в этих условиях приводит к соответствующим γ -сультонам **2.13.10a,b**. 1-[(*Z*)-3-Фенилпроп-1-ен-1-ил]адамантан (**2.13.1e**) при взаимодействии с серной кислотой в ацетонитриле дает γ -сультон **2.13.11** с *син*-расположением заместителей при асимметрических центрах в гетероциклическом фрагменте.^{959–961}

Циклопропаны адамантанового ряда также могут выступать в качестве субстратов для подобных реакций. Например, взаимодействие 1-адамантил-1-метилциклопропана **2.13.12** со смесью азотной кислоты и трифторуксусного ангидрида дает *N*-оксид изоксазолина **2.13.13**, конденсированного с каркасом гомоадамантина (схема 380).⁹⁶²



Вероятно, реакция идет через изомеризацию циклопропана в 2-адамантилбутен **A**, который под действием трифторацетилнитрата, образующегося *in situ* из азотной кислоты и TFAA, формирует карбокатион **B**. Последующая скелетная перегруппировка и циклизация приводят к продукту гомоадамантовой структуры **2.13.13** (схема 381).



Примером подхода к синтезу кислородсодержащих гетероциклов, когда нуклеофил уже присутствует в исходной структуре, является построение дигидро-1,3-оксазинового цикла, конденсированного с гомоадамантаном,⁹⁶³ которое также протекает как тандемный процесс. Взаимодействие *транс*-2,3-дизамещенного азиридина **2.13.14a** (R = Me) с трифторуксусным ангидридом в толуоле приводит к дигидро-1,3-оксазину **2.13.15**, тогда как монозамещенный азиридин **2.13.14b** (R = H) дает смесь, состоящую из дигидро-1,3-оксазина **2.13.16** и продукта нуклеофильного раскрытия азиридина по механизму S_N2 — амида **2.13.17** (схема 382). Вероятно, это связано со стерическими препятствиями, создаваемыми метильной группой в 2,3-дизамещенном азиридине **2.13.14a**, которые затрудняют раскрытие азиридинового цикла по бимолекулярному пути.

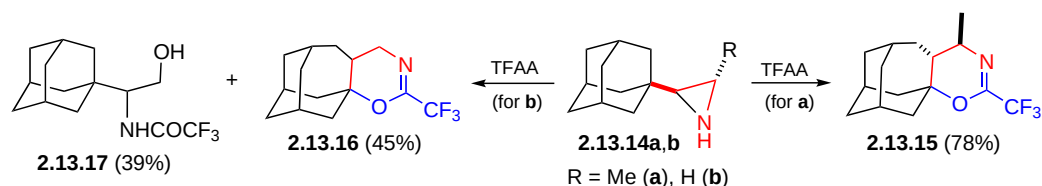


Схема 382

С механистической точки зрения это превращение представляет собой первоначальное *N*-ацилирование азиридина с образованием электронодефицитного интермедиата **A** в α -положении к адамантильному заместителю. Дальнейшая перегруппировка и внутримолекулярная циклизация приводят к дигидро-1,3-оксазинам **2.13.15** и **2.13.16** (схема 383).

Схема 385

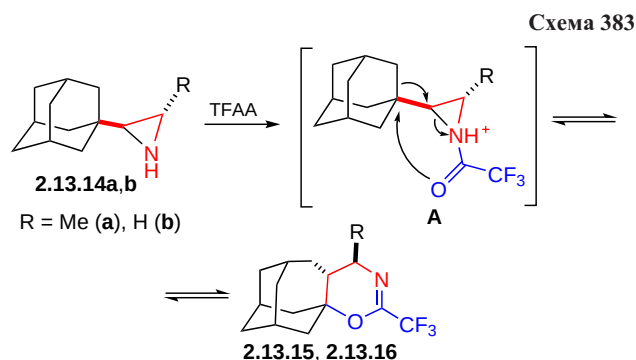
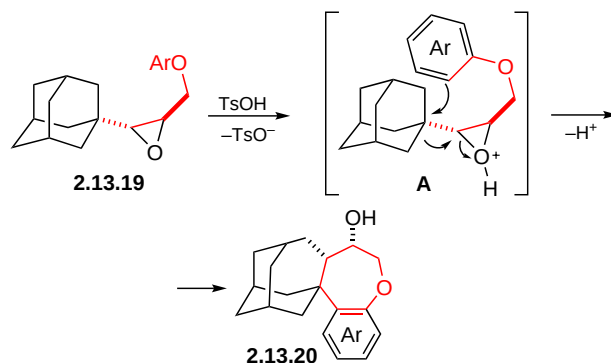


Схема 383



Более экзотические примеры циклизаций, в которых в качестве нуклеофилов выступает арильный фрагмент, наблюдали при взаимодействии полученных из бромида **2.13.18** арилоксиметилоксиранов **2.13.19** с TsOH в метиле-хлориде. После непродолжительного кипячения зафиксировано образование [3,4]конденсированного с гомоадамантановым каркасом бензо[*b*]оксепин-3-ола **2.13.20** (схема 384).⁹⁶⁴ Во-первых, в данном случае происходит образование семичленного цикла, а во-вторых, в качестве нуклеофила выступает ароматическая система, что отличает данный пример от родственных реакций.

Еще один пример образования новой C–C-связи гетероциклического фрагмента с перегруппировкой норадамантанового каркаса в адамантановый представлен в работе⁹⁶⁵. Имины **2.13.21**, которые были получены из норадамантил-1-карбальдегида и различных аминов, содержащих ароматический фрагмент, в присутствии кислотного катализатора подвергаются перегруппировке в индолины, тетрагидрохинолины и бензоазепины **2.13.22** в зависимости от длины линкера между аминогруппой и ароматическим кольцом (схема 386). Примечательно, что даже в присутствии нитрогруппы в ароматическом заместителе субстрата был получен аналогичный гетероциклический продукт.

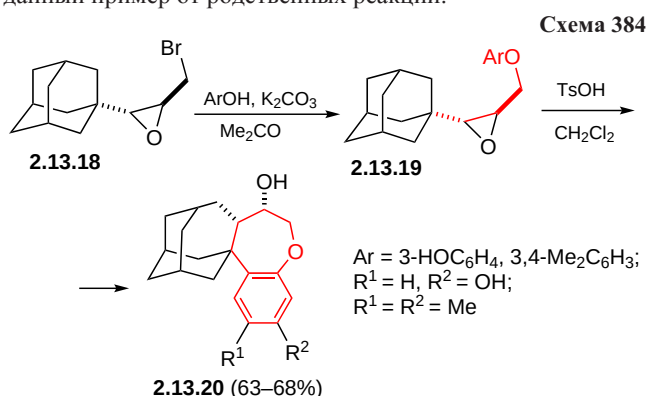


Схема 384

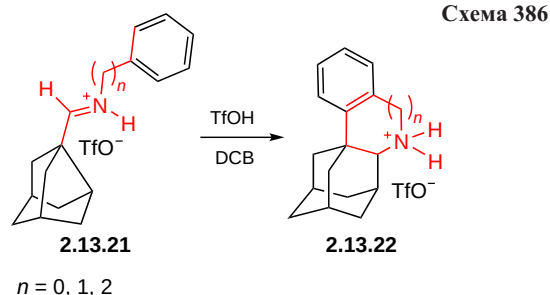
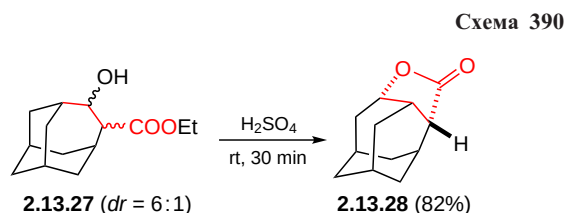
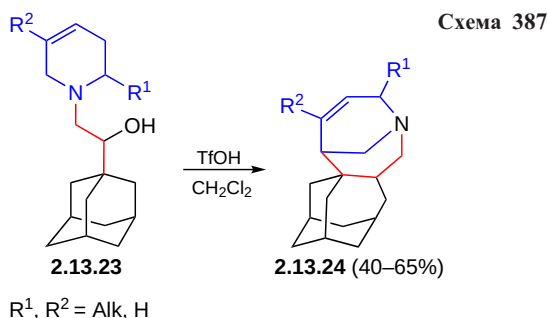


Схема 386

Механизм данной трансформации заключается в кислотно-катализируемом раскрытии оксирана, которое сопровождается скелетной перегруппировкой в гомоадамантильный катион за счет участия электронов σ -связей (схема 385). Дальнейшее внутримолекулярное алкилирование по Фриделю–Крафтсу приводит к формированию семичленного цикла, конденсированного с гомоадамантаном. Как и в остальных случаях, реакция идет стереоспецифично и сопровождается образованием только одного диастереоизомера с *син*-расположением заместителей при соседних стереоцентрах оксепинола.

Следующий пример показывает возможность участия в процессе кратной связи в качестве нуклеофильного центра. Тетрагидропиридины **2.13.23**, соединенные гидроксипентильным линкером с адамантильным фрагментом, также подвергаются перегруппировке с последующей циклизацией под действием трифторметансульфокислоты в CH₂Cl₂ с образованием замещенных 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-енов **2.13.24**, [3,4]аннелированных с гомоадамантановым каркасом (схема 387).⁹⁶⁶

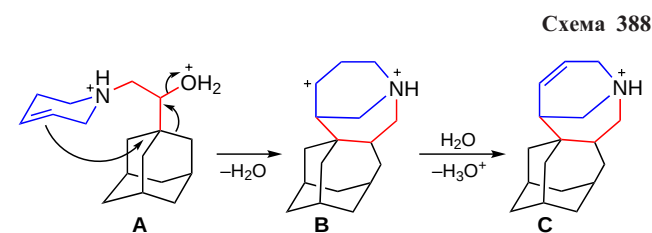
Кислотно-катализируемая дегидратация аминоспирта **2.13.23** приводит к формированию электронодефицитного интермедиата **A**, который подвергается перегруппировке. Последняя сопровождается образованием гомоадамантанового каркаса и циклизацией, протекающей как электрофильное присоединение по кратной связи. Дальнейшее отщепление протона от структуры **B** приводит к непредельному полициклическому третичному амину **C** в протонированной форме (схема 388).



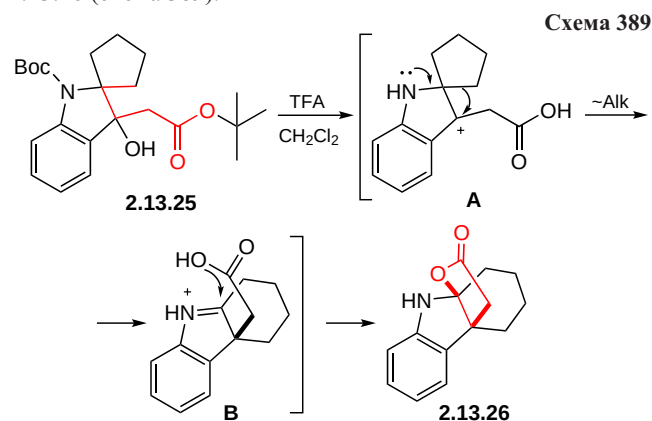
группировку с образованием лактона **2.13.28** в виде индивидуального диастереомера (схема 390).⁹⁶⁸

Данный факт может свидетельствовать о том, что миграция алкильной группы и образование лактонного цикла происходят как согласованный процесс. Авторы также указывают на то, что добавление пятикратного избытка ацетонитрила в качестве потенциальной ловушки карбокатионов (конкурирующего нуклеофила) не привело к продукту реакции Риттера. Согласно современным представлениям, подобные перегруппировки не требуют гетеролиза связи с уходящей группой и протекают через промежуточное образование электрофильного интермедиата. Например, протонирование спиртовой гидроксильной группы наводит определенный дефицит электронной плотности на реакционном центре. Исходя из геометрических соображений и предполагаемого пути протекания реакции, продукту была приписана *син*-конфигурация.

Вероятно, алкильный сдвиг прототируется нуклеофильным содействием атомов кислорода этоксикарбонильной группы в интермедиате **A** (схема 391). Такое содействие возможно только в случае взаимного *син*-расположения мигрирующего фрагмента и этоксикарбонильной группы, поэтому *анти*-изомер **2.13.29** неактивен.

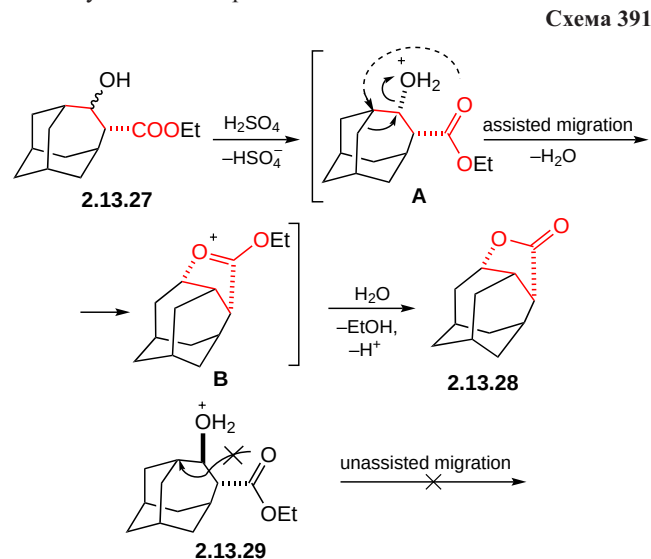


Для карбоциклических субстратов некаркасного строения также известны примеры синтеза гетероциклических соединений посредством каскада превращений, включающего алкильные миграции. Авторы работы⁹⁶⁷ использовали каскад, включающий до четырех химических реакций, среди которых одной из стадий является аза-сепинаколиновая перегруппировка. Например, в модельном превращении при обработке 3-гидроксициклоиндольного субстрата **2.13.25** трифторуксусной кислотой происходит отщепление обеих защитных групп, перегруппировка и внутримолекулярная циклизация, в результате которых получен продукт **2.13.26** (схема 389).



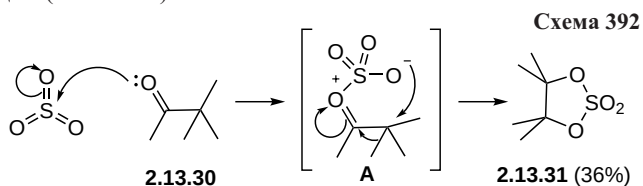
2.13.2. Циклизации, сопровождающиеся перегруппировками второго типа

Перегруппировки с изменением размеров сразу двух циклов в каркасе (перегруппировки второго типа, см. схему 376) представлены рядом примеров кислотно-катализируемых превращений субстратов гомоадамантового и адамантанового ряда, а также гомолога камфоры. Наиболее изученными являются превращения субстратов, содержащих гомоадамантовый каркас с одним порядком расположения заместителей в аналогичный каркас, в котором заместители располагаются в другом порядке. Например, гидроксиэфир гомоадамантового строения **2.13.27**, состоящий из смеси *син*- и *анти*-диастереомеров, при взаимодействии с 96%-ной H_2SO_4 претерпевает скелетную пере-

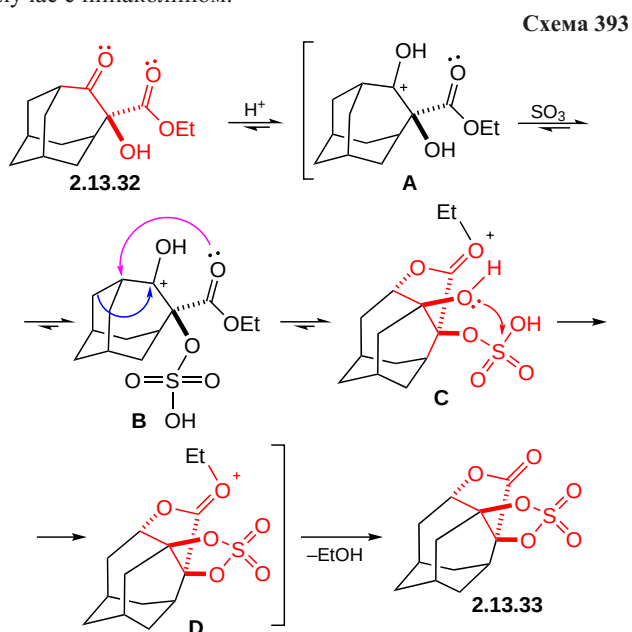


Похожая перегруппировка также протекает в случае 4-оксогомоадамантильной системы. При определенном содействии кетон превращается в эквивалент геминального диола, а подобные реакции можно отнести к ретропинаколиновым.⁹⁶⁹ Движущей силой пинаколиновой перегруппировки является промежуточное образование стабилизированного карбонил-ониевого катиона, который в результате потери протона превращается в карбонильное соединение. Малая распространенность ретро-варианта пинаколиновой перегруппировки связана с тем, что для ее протекания необходимо наличие промотирующих факторов, которые способствуют термодинамической стабилизации геминальных

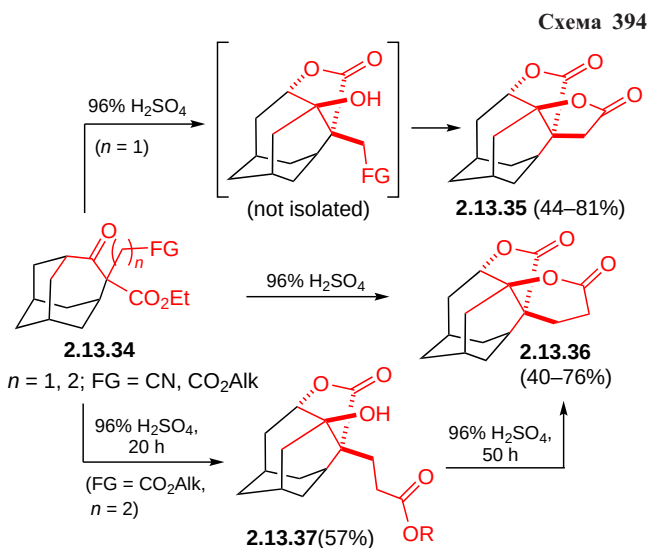
диолов. К таким факторам относится, например, реализация пяти- или шестичленного переходного состояния с участием соседних гетероатомных группировок, а также присутствующих реагентов с последующим образованием цикла. Наиболее простым примером является превращение пинаколины (**2.13.30**) в тетраметилэтиленсульфат (**2.13.31**), которое происходит при обработке субстрата серным ангидридом (схема 392).⁹⁷⁰



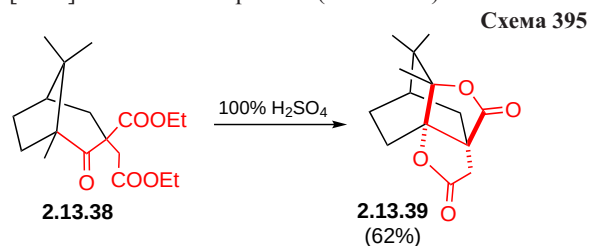
Подобным образом взаимодействие гидроксид(оксо)эфира **2.13.32** гомоадамантановой структуры с олеумом (5% SO_3) дает диоксатиолан-*S,S*-диоксид **2.13.33**, содержащий гетероциклический фрагмент наряду с лактонным циклом (схема 393). При этом в среде менее концентрированной серной кислоты и в трифторметансульфокислоте никаких реакций не происходит. По-видимому, благодаря возможности образования пятичленного диоксатиоланового цикла смещается равновесие реакции в целом, как и в случае с пинаколином.⁹⁶⁸



В свою очередь, перегруппировка α -функционально замещенных β -кетозэфиров **2.13.34** ($n = 1, 2$) гомоадамантанового ряда протекает как в среде конц. H_2SO_4 так и в смеси трифторуксусной кислоты и трифторметансульфокислоты (20 мол.%) (схема 394). Лактоны **2.13.35** и **2.13.36**, структура которых была доказана методом РСА, получают с выходами от высоких до средних. В данном случае в качестве промотирующего фактора выступает нуклеофильное содействие гетероатомных группировок в δ - или γ -положении. Интересной экспериментальной особенностью в случае γ -кетозэфиров **2.13.34** ($n = 2$) является возможность выделить промежуточный продукт перегруппировки **2.13.37**, в котором присутствует лишь один лактонный цикл, в то время как для соединений **2.13.34** ($n = 1$) такой вариант отсутствует.⁹⁶⁸ Это может свидетельствовать о большем энергетическом выигрыше при формировании пятичленного цикла, чем шестичленного.



Пример родственной перегруппировки—лактонизации был описан и на бициклических мостиковых системах. Камфора относится к наиболее доступным и распространенным объектам исследования процессов, включающих 1,2-алкильные сдвиги. В частности, продукт ее гомологизации диазоуксусным эфиром и последующего алкилирования (соединение **2.13.38**) подвергается лактонизации в серной кислоте с образованием дилактона **2.13.39** бицикло[2.2.2]гептанового строения (схема 395).⁹⁶²

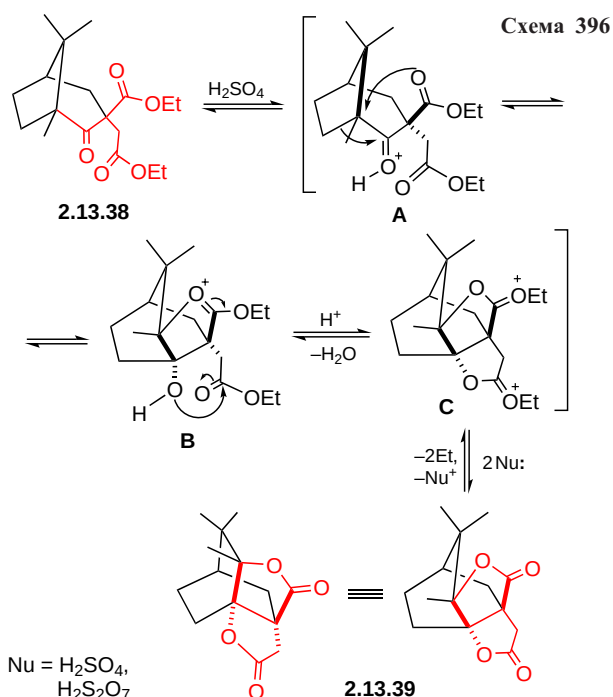


На первой стадии под действием минеральной кислоты происходит протонирование атома кислорода кетогруппы β -кетозэфира. Аналогично примеру выше, можно предположить первоначальное образование лактонного цикла с участием атома кислорода этоксикарбонильной группы, непосредственно связанной с каркасом. Согласованно с этим процессом происходит аниотропная 1,2-алкильная миграция, промотируемая нуклеофильным содействием участвующего атома кислорода сложноэфирной группы, в результате которой формируется бицикло[2.2.2]октановый остов интермедиата **С** (схема 396).

Известны также примеры 1,2-алкильных сдвигов в борнано-системе, например, соединений **2.13.40**. В результате изменяются размеры сразу двух циклов и образуется дигидроиндолный фрагмент в продукте реакции **2.13.41** (схема 397). Замещенный анилин **2.13.40** претерпевает циклизацию, в ходе которой происходит перестройка борнанового каркаса, что можно отнести к перегруппировкам камфенового типа.⁹⁷¹

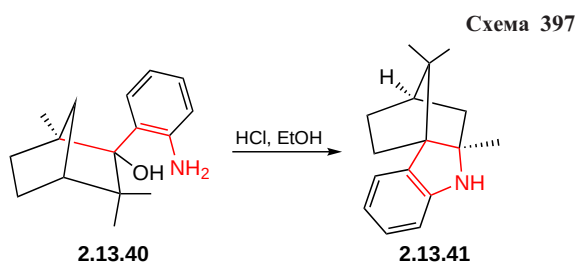
2.13.3. Циклизации, сопровождающиеся перегруппировками Наметкина

Третий тип перегруппировок, сопровождающихся образованием неароматических гетероциклов, представлен несколькими примерами сдвигов метильных групп в камфеновой системе. Действие бромистоводородной кис-

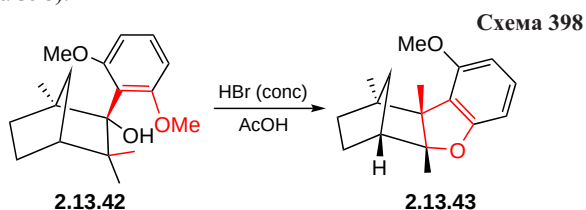


В данных реакциях могут изменяться размеры как одного, так и сразу нескольких циклов. При этом нуклеофильный центр может присутствовать в исходном соединении, а в некоторых случаях он создается в ходе многостадийного одnoreакторного процесса. Несмотря на сложность предсказания возможностей использования данного метода для синтеза гетероциклических соединений, он имеет неоспоримое преимущество перед другими методами, так как характеризуется стереоспецифичностью, но не всегда дает продукты с высокими выходами. На основании перечисленных особенностей применения настоящего подхода следует заключить, что он открывает возможности не только для (диа)стереоселективного синтеза разнообразных неароматических гетероциклических соединений, но и для модификации полициклических и мостиковых углеводородных фрагментов за счет изменения либо размера одного или двух циклов, либо расположения заместителей в циклическом фрагменте.

2.14. Создание гетероциклических структур на основе функционализированных эпексидов, дикарбонильных соединений, хиноксалин-2-онов (перегруппировкой Мамедова) и пиримидин-2,4-дионов

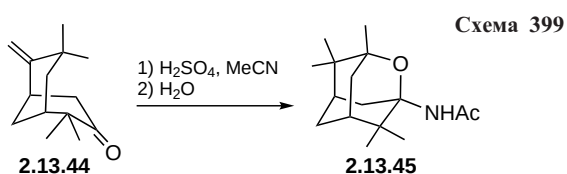


лоты на 2-замещенный диметоксибензол **2.13.42** приводит к продукту деметилирования–перегруппировки Наметкина **2.13.43**, в результате которой происходит циклизация с формированием дигидрофуранового фрагмента (схема 398).⁹⁷²



Известны случаи тандемной перегруппировки Наметкина с последующей циклизацией в ходе реакции Риттера с участием субстрата **2.13.44** бицикло[3.3.1]нонанового строения. В процессе данной трансформации атом кислорода кетогруппы оказывается в составе оксаадамантанового каркаса **2.13.45** (схема 399).⁹⁷³

Таким образом, в современной литературе описан ряд примеров секстетных перегруппировок, приводящих к образованию неароматических гетероциклических систем.

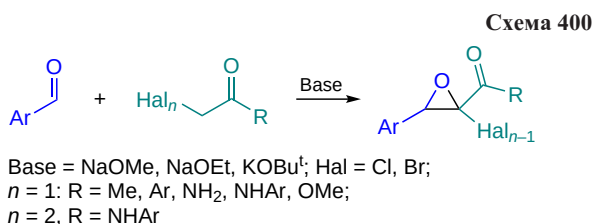


В данном разделе кратко описано содержание работ в области химии гетероциклических соединений, проводимых в Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова (г. Казань). Раздел состоит из 4 частей. Первая часть посвящена функционализированным эпексидам, их трансформациям в гетероциклы больших размеров, в том числе фармацевтически значимых. В ней описаны перегруппировки эпексисоединений, как новые, представляющие собой сложные тандемные процессы, так и хорошо известные. Среди последних, например, перегруппировка Мейнвальда (ПМ) — процесс превращения эпексидов в карбонильные соединения вследствие миграции атома водорода или заместителя от одного атома углерода оксиранового цикла к другому. Если по соседству с эпексидным циклом расположена карбонильная группа (а нами использованы производные 3-арилглицидной кислоты и (2-арил-оксиран-1-ил)арил(или метил)кетоны), то в результате ПМ образуются 1,2- или 1,3-дикарбонильные соединения, причем часто *in situ*, что открывает путь для дальнейшей реакции. Вторая часть посвящена превращению 3-галоген-3-арил(или алкил)пируватов — 1,2-дикарбонильных соединений, изомерных соответствующим глицидатам — в тетрагидроиндолы. В третьей части представлены перегруппировки хиноксалинонов, которые можно рассматривать как гетерозащищенные аналоги 3-замещенных пируватов. Под действием динуклеофилов такие соединения превращаются в гетарилбензимидазолы и гетарилбензимидазолы (перегруппировки Мамедова I и II типов). Четвертая часть описывает методы синтеза макрогетероциклов и родственных им открытоцепных структур на основе производных пиримидин-2,4-диона (урацила).

2.14.1. Синтез функционально замещенных эпексидов и их трансформации

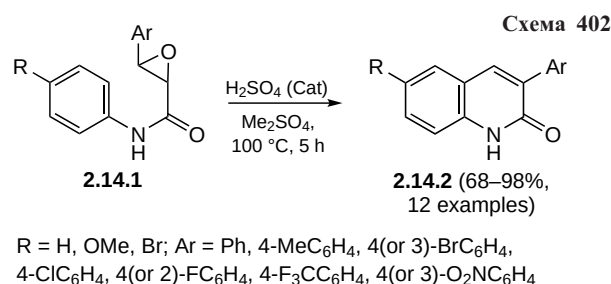
Известная с 1904 г. конденсация Дарзана⁹⁷⁴ с участием альдегидов или кетонов и α-моно- или дигалогенкарбонильных соединений в основной среде приводит в зависимости от реагентов к эпексидам или галогендикарбонильным соединениям. Великий немецкий химик-синтетик Seebach с

соавт.⁹⁷⁵ высказал мысль о том, что «карбонильные соединения можно считать скелетом органического синтеза, а эпоксиды — одной из основных мышц» (с англ. «If carbonyl compounds have been said to be virtually the backbone of organic synthesis, the epoxides correspond to at least one of the main muscles»). Эпоксиды заинтересовали нас как субстраты для создания гетероциклов больших размеров.⁹⁷⁶ В условиях конденсации Дарзана из ароматических альдегидов и α -моно- и дигалогенкарбонильных соединений были синтезированы эпоксисоединения нескольких типов (схема 400).

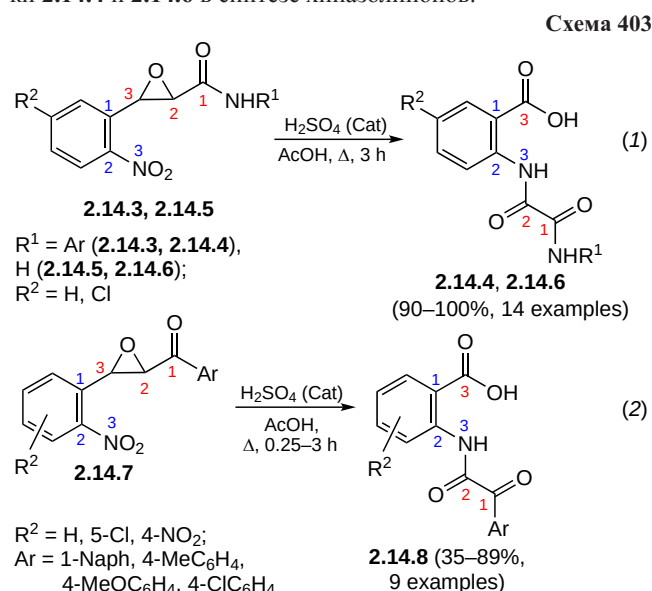


Стратегии трансформации анилидов 3-арилглицидных кислот **2.14.1** в гетероциклические системы больших размеров показаны на схеме 401. Известно, что в кислотных условиях эпоксисоединения склонны претерпевать ПМ.⁹⁷⁷ В зависимости от того, мигрирует атом водорода соединений **2.14.1** из положения 1 в 2 либо из 2 в 1 или арильный фрагмент из положения 2 в 1, можно ожидать образования дикарбонильных соединений **A**, **B** и **C** соответственно. Интермедиаты **A**, **B** и **C** в условиях реакции могут претерпевать внутримолекулярное замыкание по типу реакции Фриделя–Крафтса с образованием 3-арилдениндолин-2-онов **D**, 4-арилхинолин-2-онов **E** и 3-арилхинолин-4-онов **2.14.2**. 3-Арилхинолин-4-онам не зря присвоен номер **2.14.2**, в отличие от буквенных обозначений для других гетероциклов, поскольку именно эти продукты с хорошими выходами были получены в среде диметилсульфата с серной кислотой (10 : 1 (об.)) при нагревании до 100°C (схема 402).^{978,979}

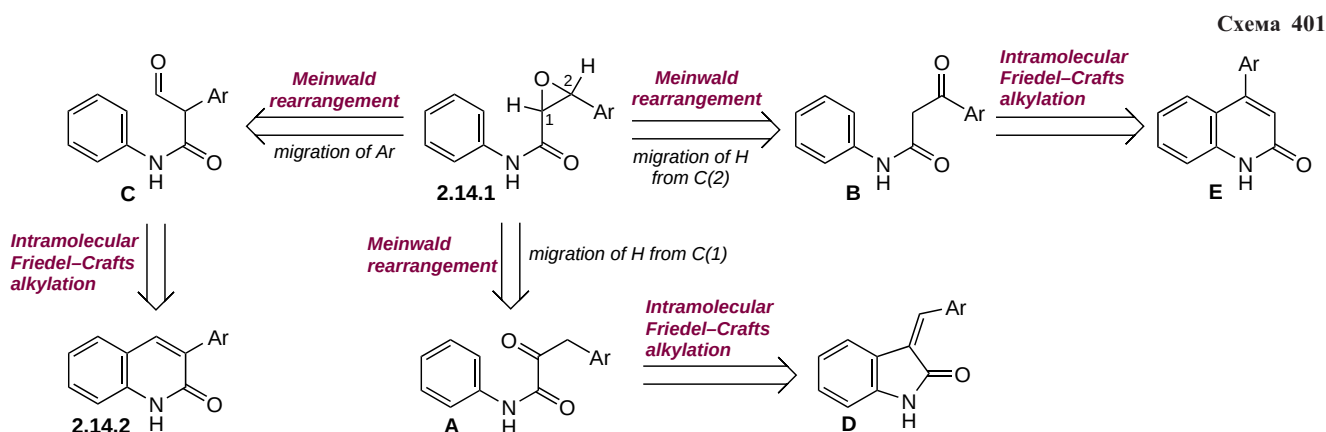
Анилиды 3-арилглицидной кислоты с нитрогруппой в положении 2 арильного фрагмента (**2.14.3**) в указанных на схеме 402 условиях не привели к хинолинонам **2.14.2**. Из таких реакционных смесей не удалось выделить каких-либо индивидуальных продуктов, однако кипячение в уксусной кислоте с добавлением небольшого количества серной кислоты (100 : 1 (об.)) практически с количественными выходами привело к несимметрично замещенным оксаламидам **2.14.4**, трудно получаемым другими способами.^{980,981} В этой реакции успешно были использованы не только анилиды 3-(2-нитроарил)глицидной кислоты **2.14.3**, но и амид 3-(2-нитрофенил)глицидной кислоты **2.14.5**, из которого

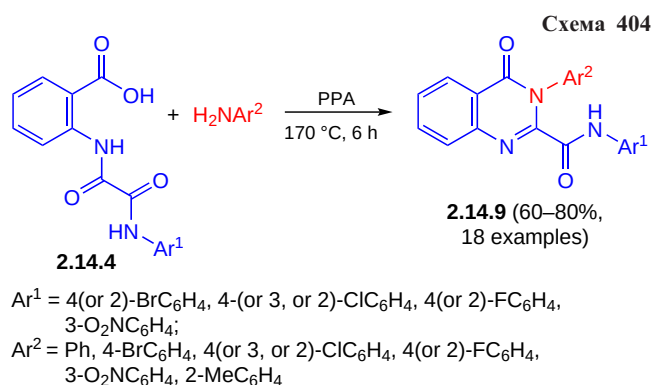


образовался оксаламид **2.14.6** (схема 403, реакция 1).⁹⁸⁰ Кроме того, метод был распространен на [2-(2-нитроарил)-оксиран-1-ил](арил)кетоны **2.14.7**, и хотя с меньшими выходами, но также были получены аналогичные продукты **2.14.8** (схема 403, реакция 2).^{980,982} Механизм этой уникальной, протекающей с сохранением всех атомов и не имеющей аналогов, перегруппировки изучен методом DFT.⁹⁸³ Ниже рассмотрено применение продуктов перегруппировки **2.14.4** и **2.14.6** в синтезе хиназолинонов.



Еще в 1895 г. Нементовский⁹⁸⁴ предложил получать хиназолин-4-оны с использованием антрилиновой кислоты и амидов карбоновых кислот в качестве «поставщиков» атомов азота и углерода. С тех пор эту реакцию неоднократно модифицировали с целью увеличения разнообразия синтезируемых хиназолинов ввиду их большой биологической значимости. Имея в руках легкодоступные неизвестные ра-

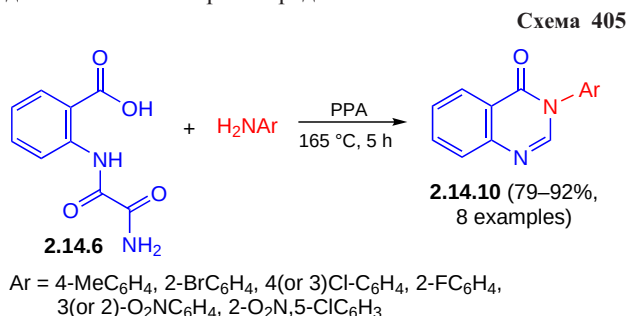




нее производные антралиновой кислоты **2.14.4** и **2.14.6**, мы превратили их в хиназолины.

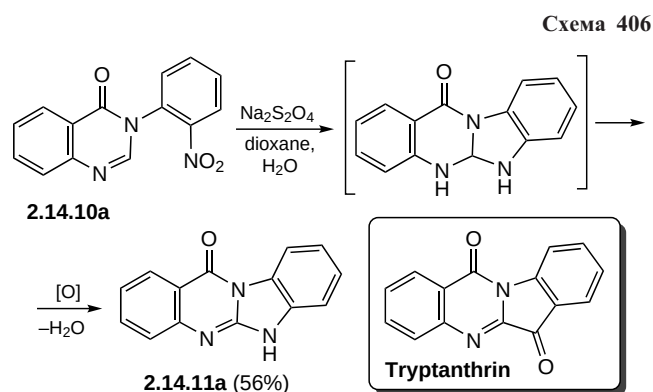
Нагревание соединений **2.14.4** с анилинами в полифосфорной кислоте при 170 °C привело к 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онам **2.14.9** (схема 404).⁹⁸¹ В литературе описано всего два метода синтеза 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов. В одном из них авторы получают хиназолины типа **2.14.9** только с одинаковыми арильными группами,⁹⁸⁵ а другой довольно сложен в исполнении.⁹⁸⁶ Соединения **2.14.9** исследовали на цитотоксическую активность в отношении опухолевых (M-Hela) и нормальных (Chang liver) клеточных линий человека. При этом величина IC_{50} для соединения **2.14.9a** ($\text{Ar}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$) при действии на опухолевые клетки оказалась сопоставимой с активностью препарата доксорубина, а для соединений **2.14.9b** ($\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$) и **2.14.9c** ($\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$) — с таковой для тамоксифена при отсутствии токсического действия на нормальные клетки, в отличие от указанных лекарственных средств.

При использовании в аналогичных условиях производного антралиновой кислоты **2.14.6** неожиданно образовались хиназолин-4-оны **2.14.10** со свободным положением 2 (схема 405).⁹⁸⁷ Такие соединения служат предшественниками депрессантов центральной нервной системы — метаквалона, метилметаквалона, этаквалона, меброквалона и мефлоквалона, применяемых в медицинских целях как седативные и снотворные средства.⁹⁸⁸

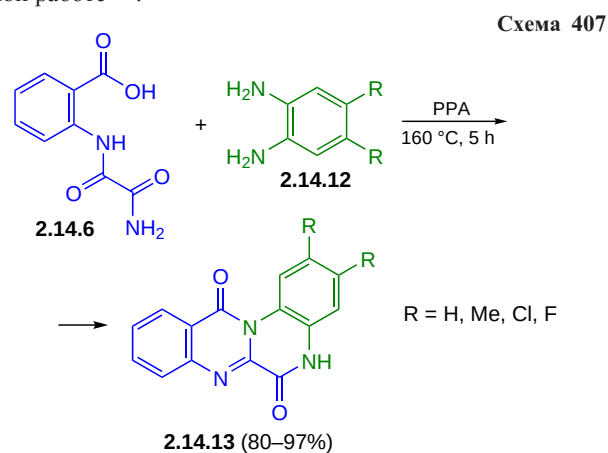


В результате восстановительной циклизации хиназолинов **2.14.10a** ($\text{Ar} = 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) и **2.14.10b** ($\text{Ar} = 2\text{-O}_2\text{N,5-ClC}_6\text{H}_3$) были получены конденсированные бензимидазохиноксалиновые бигетероциклы **2.14.11a** и **2.14.11b** — 6-дезоксо-6-азанаологи алкалоида триптантрина (схема 406).⁹⁸⁷

Конденсация соединения **2.14.6** с 1,2-диаминобензолами (DAB) **2.14.12** привела к еще одной конденсированной бигетероциклической системе, а именно к хиноксалинохиназолинам **2.14.13** (схема 407).⁹⁸⁷ Такое сочетание гетероци-



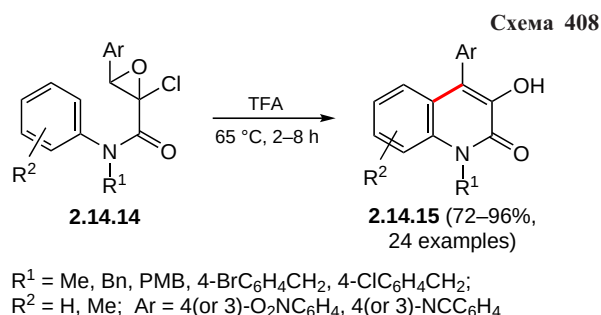
клов в конденсированной системе обнаружено только в одной работе.⁹⁸⁹



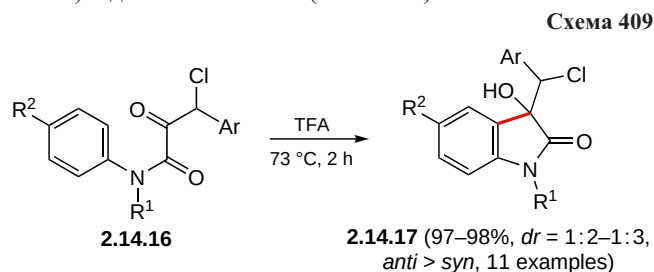
Наличие карбоксильной группы позволило использовать соединения **2.14.4** и **2.14.6** в качестве лигандов в синтезе биядерных комплексов меди, а полидентатность этих лигандов обеспечила конструирование на их основе медьсодержащих координационных одномерных (1D) полимеров.⁹⁹⁰

При нагревании *N*-защищенных анилидов 2-хлор-3-арилглицидных кислот **2.14.14** в TFA при 65 °C осаждались хинолин-2-оны **2.14.15** (схема 408).^{991,992} Отметим чрезвычайную чувствительность процесса к условиям и природе заместителей в субстратах **2.14.14**. В указанных на схеме 408 условиях не удалось получить хинолины со свободным атомом азота. Однако такие продукты были выделены с меньшими выходами (55 и 57%, 2 примера) при действии хлористого водорода *in situ* на незащищенные анилиды 2-хлор-3-арилглицидных кислот.⁹⁹³

В указанных условиях были получены лишь хинолины **2.14.15** с электроакцепторными заместителями в арильном фрагменте (см. схему 408). Это связано с невозможностью выделения анилидов глицидной кислоты

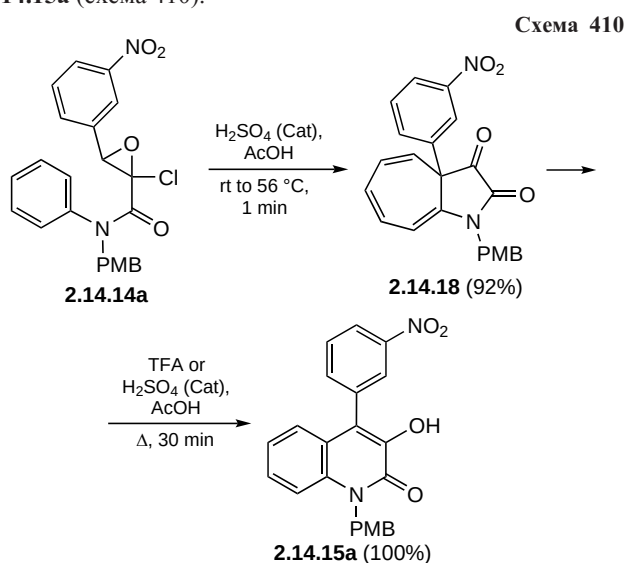


2.14.14, содержащих другие заместители Ar в составе, из-за их перегруппировки в анилиды 3-хлор-3-арилпировиноградной кислоты **2.14.16**. Последние не удалось превратить в хинолины **2.14.15** в данных условиях, однако при кипячении в TFA они превращались в 3-гидрокси-3-(хлор(арил)-метил)индол-2-оны **2.14.17** (схема 409).⁹⁹⁴



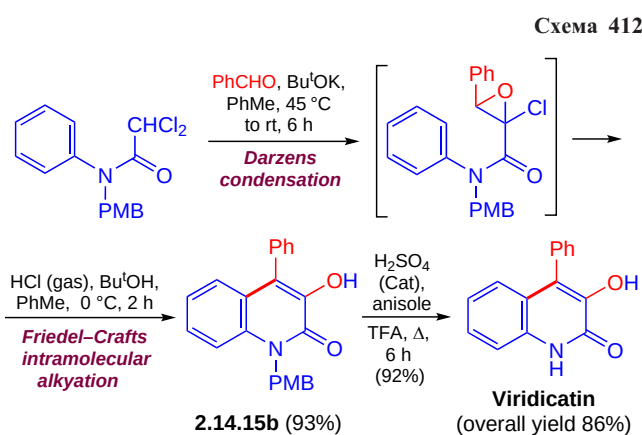
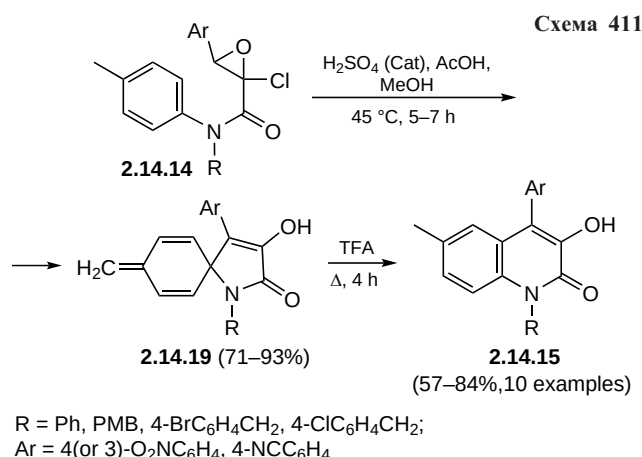
R¹ = Me, PMB; R² = H, Me;
 Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4(or 3)-O₂NC₆H₄

При нагревании *N*-(4-метоксибензил)-3-(3-нитрофенил)-*N*-фенил-2-хлороксиран-2-карбоксиамида (**2.14.14a**) в небольшом количестве смеси AcOH–H₂SO₄ (100:1 (об.)) до 56 °C (при этой температуре происходило полное растворение субстрата **2.14.14a**) был получен дигидроциклопентано-пиррол-2,3-дион **2.14.18**, структура которого установлена методом PCA. При кипячении в смеси AcOH–H₂SO₄ или в TFA этот продукт количественно превращался в хинолинон **2.14.15a** (схема 410).⁹⁹²



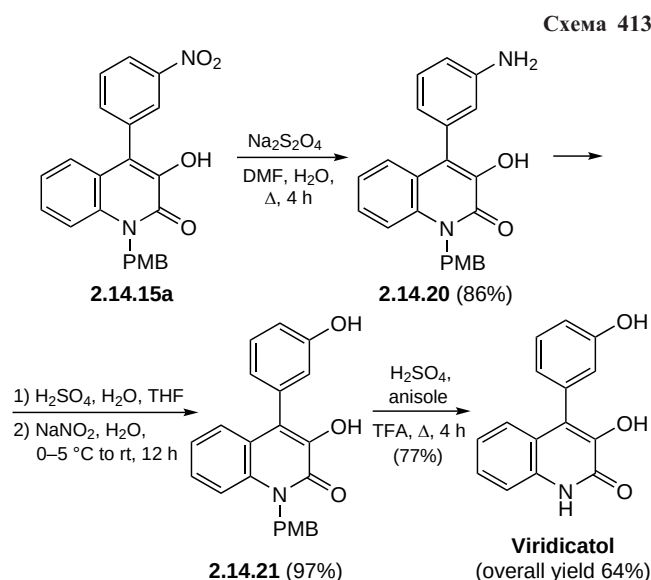
4-Метиланилиды **2.14.14** при нагревании при 45 °C в смеси AcOH–H₂SO₄–MeOH (100:1:2 (об.)) перегруппировывались в спиро соединения **2.14.19**, а последние при кипячении в TFA образовывали хинолины **2.14.15** (схема 411).⁹⁹² Механизмы превращений анилидов 2-хлор-3-арилглицидной кислоты **2.14.14** в соединения **2.14.15**, **2.14.18**, **2.14.19** и анилидов 3-хлор-3-арилпировиноградной кислоты в продукты **2.14.16** исследованы методом DFT.⁹⁹²

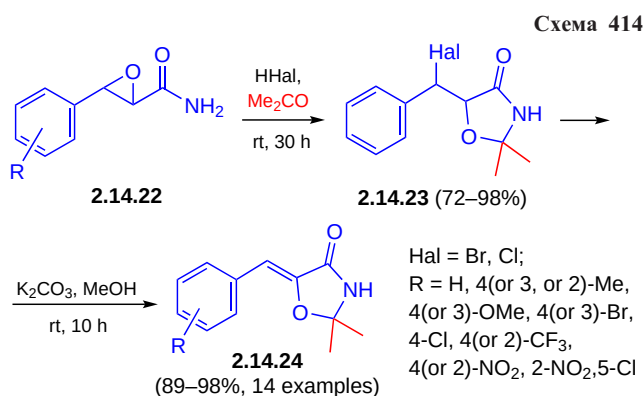
Хинолины **2.14.15** являются близкими структурными аналогами алкалоидов виридикатинного ряда. Хинолин **2.14.15b** был использован в *one-pot*-синтезе виридикатина, включающем конденсацию Дарзана и внутримолекулярную конденсацию Фриделя–Крафтса с последующим снятием защиты с атома азота (схема 412).⁹⁹² Виридикатол был получен из хинолинона **2.14.15a**. В этом случае последовательность превращений состояла из восстановления нитрогруппы дитионитом натрия, диазотиро-



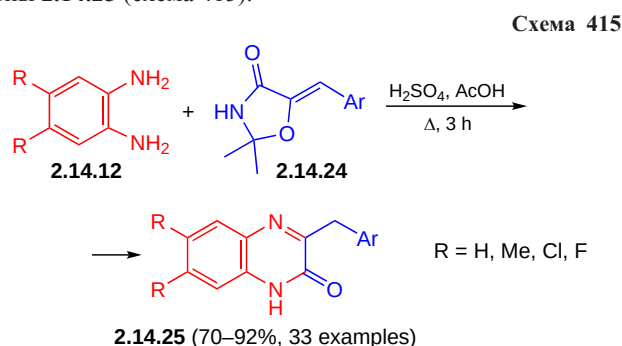
вания хинолинона **2.14.20** нитритом натрия в присутствии серной кислоты, сопровождаемого выделением азота, и снятия защитной группы с атома азота хинолинона **2.14.21** (схема 413).⁹⁹¹

Трехкомпонентный процесс с участием амидов 3-арилглицидной кислоты **2.14.22**, галогенводородных кислот (HBr, HCl) и ацетона при комнатной температуре приводит к 5-(α-галогенбензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидинам **2.14.23**, под действием K₂CO₃ в MeOH превращающимся в 5-арилиденоксазолидины **2.14.24** (схема 414).^{995–998}



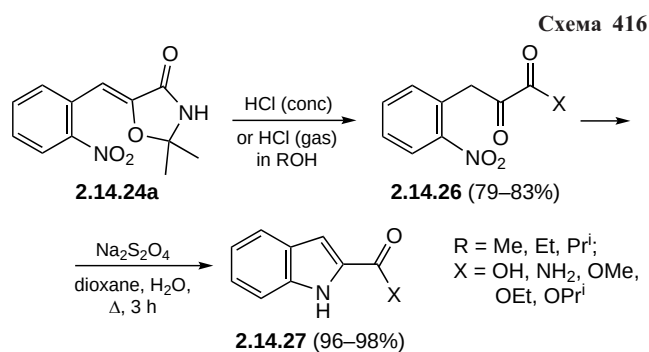


Оксазолидины **2.14.24** в кислой среде гидролизуются до 2-гидрокси-3-арилакриловых кислот,⁹⁹⁶ которые *in situ* в реакциях с 1,2-DAB образуют 3-бензилхиноксалины **2.14.25** (схема 415).⁹⁹⁷



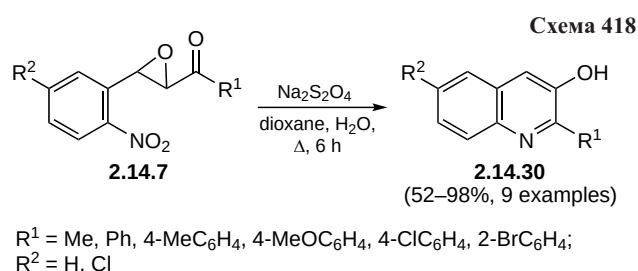
3-(2-Нитрофенил)пировиноградная кислота и ее производные (**2.14.26**), полученные гидролизом 2,2-диметил-5-(2-нитробензилиден)-1,3-оксазолидина **2.14.24a** в концентрированной соляной кислоте или в спиртах, были использованы в синтезе индол-2-карбоновой кислоты, ее амида и эфиров (**2.14.27**) (схема 416).⁹⁹⁸

Арилглицилаты **2.14.28** в реакциях с 1,2-DAB **2.14.12** в кипящей AcOH (схема 417) в зависимости от заместителя в арильном фрагменте с высокой диастереоселективностью приводят к *анти*-дигидродиазепинонам **2.14.29** (путь обра-



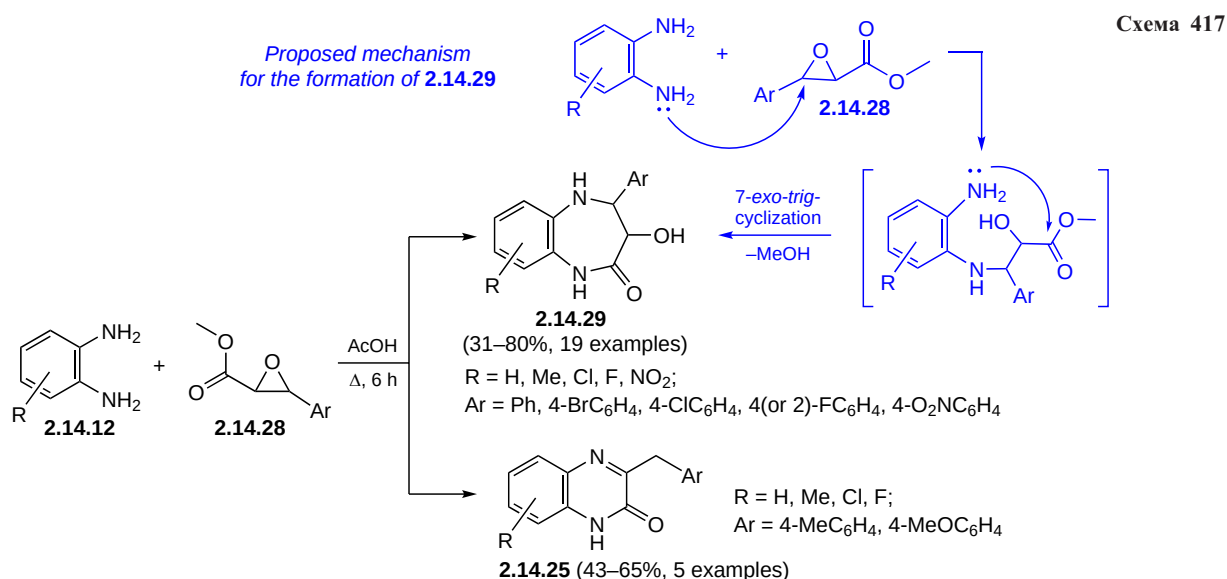
зования этих соединений на схеме выделен синим цветом) или к бензилхиноксалинонам **2.14.25**. Последние образуются в случае глицилатов **2.14.28**, содержащих донорные заместители в арильном фрагменте, что связано с их ПМ в 3-арилпируваты на начальной стадии процесса.⁹⁹⁹

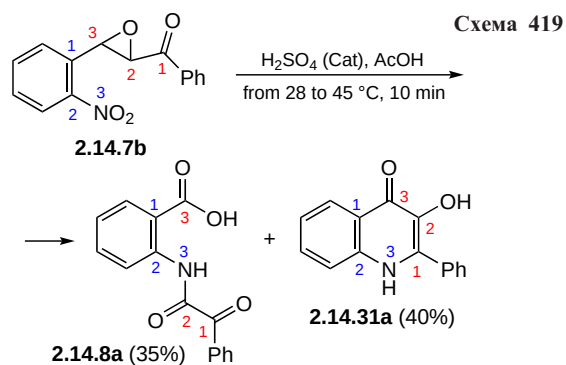
В условиях восстановительной циклизации под действием дитионита натрия эпоксисоединения **2.14.7** превращаются в 3-гидроксихинолины **2.14.30** (схема 418).^{1000, 1001}



2-[(2-Нитрофенил)оксиран-1-ил](фенил)кетон (**2.14.7b**) при кипячении в смеси AcOH – H_2SO_4 (100:1 (об.)) наряду с продуктом **2.14.8a** (см. схему 403, реакция 2) образует 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-он (**2.14.31a**) (схема 419).⁹⁹² Другие (оксиранил)(арил)кетоны **2.14.7** в аналогичных условиях перегруппировываются в соединения **2.14.8** и дают хинолины **2.14.31** лишь в следовых количествах.

Таким образом, показаны широкие возможности применения функционализированных эпоксидов и продуктов их превращений в синтезе гетероциклов больших размеров.

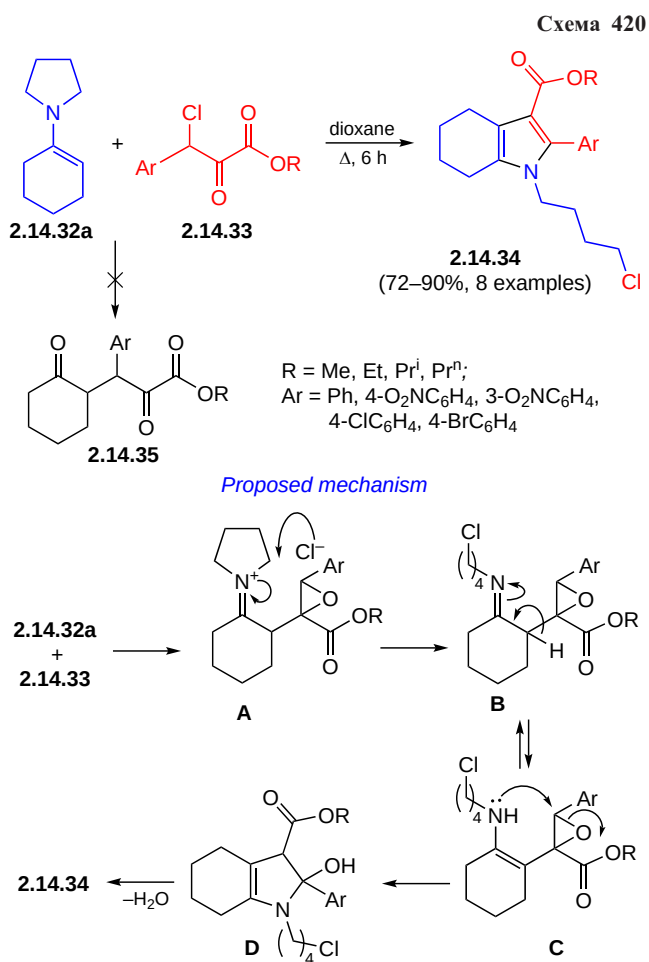




2.14.2. Новые методы синтеза тетрагидроиндолов

Взаимодействие *N*-(циклогексен-1-ил)пирролидина **2.14.32a** с арилхлорпируватами **2.14.33** легло в основу разработанного ^{1002–1004} one-pot-метода синтеза функционально замещенных тетрагидроиндолов, а именно сложных эфиров 1-(4-хлорбутил)-2-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндол-3-карбоновых кислот **2.14.34** (схема 420). Этот метод включает следующие стадии:

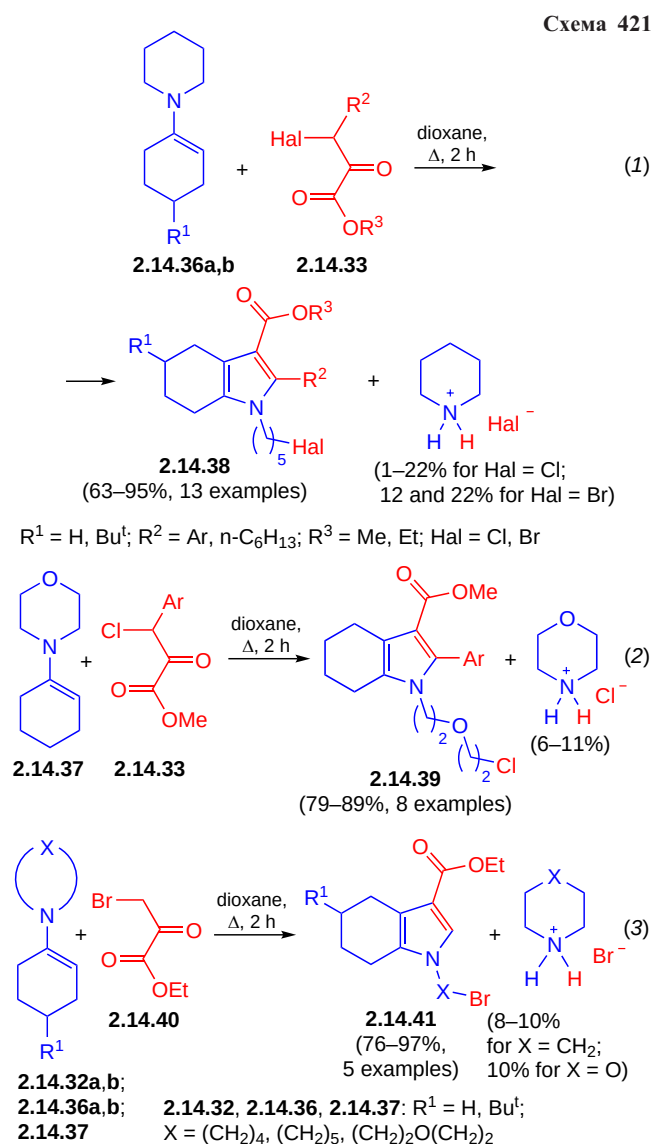
- 1) внутримолекулярное нуклеофильное замещение по механизму S_N2 с формированием эпиксидного цикла и элиминированием Cl^- ,
- 2) раскрытие пирролидинового цикла в промежуточном соединении **A** под действием Cl^- ,
- 3) имин-енаминовую таутомерию $B \rightleftharpoons C$,

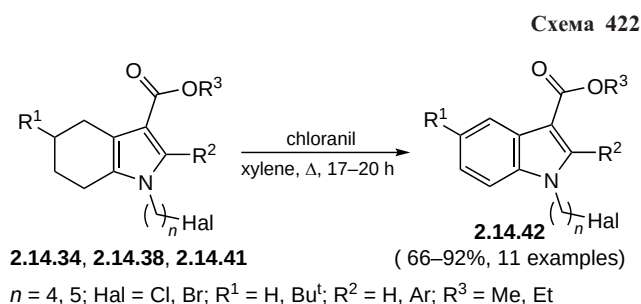


- 4) раскрытие эпиксидного цикла с замыканием пирролидинона **D** и
- 5) элиминирование воды.

Хотя арилхлорпируваты **2.14.33** можно рассматривать как прямые аналоги бензилхлоридов,^{1005,1006} используемых в реакции Сторка,¹⁰⁰⁷ образования продуктов упомянутой реакции — соединений **2.14.35** — не наблюдали.

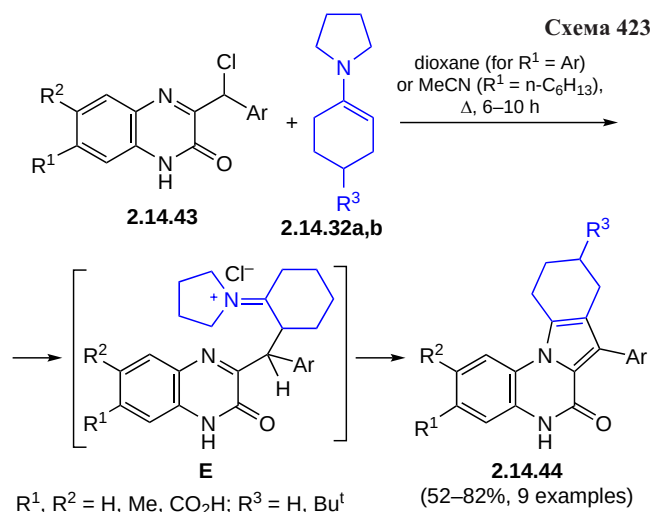
Использование *N*-(циклогексен-1-ил)пиперидинов (**2.14.36**: $R^1 = H$ (**a**), Bu^t (**b**)) (схема 421, реакция 1)¹⁰⁰⁸ и морфолина (**2.14.37**) (см. схему 421, реакция 2)¹⁰⁰⁹ в качестве нуклеофильных агентов в реакциях с различными 3-галоген-3-арил(или алкил)пируватами приводит к тетрагидроиндолам с 5-галогенпентильным (**2.14.38**) и 2-(2-хлор-этокси)этильным (**2.14.39**) заместителями при атоме азота. Взаимодействие этил-3-бромпирувата **2.14.40** с различными енамими — *N*-(циклогексен-1-ил)-пирролидинами (**2.14.32**: $R^1 = H$ (**a**), Bu^t (**b**)), пиперидинами (**2.14.36a,b**) и морфолином (**2.14.37**) — завершалось образованием замещенных в положении 1 этиловых эфиров тетрагидроиндол-3-карбоновых кислот **2.14.41** (см. схему 421, реакция 3).¹⁰¹⁰ Кипячение тетрагидроиндолов **2.14.34**, **2.14.38** и **2.14.41** с хлоранилом в ксилоле давало соответствующие индольные производные **2.14.42** (схема 422).^{1008,1010}





Следовательно, в отличие от реакции Сторка, где енамины, выступая в качестве эффективных енольных синтонов, способствуют протеканию алкилирования или ацилирования по α -атому углерода карбонильных соединений (альдегидов или кетонов), при взаимодействии с галогенирующими реагентами из енаминов в результате перегруппировок формируются 4,5,6,7-тетрагидроиндолы.

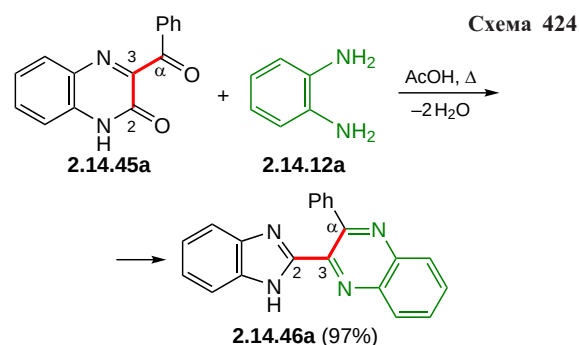
В реакциях 3-(α -хлорбензил)хиноксалин-2-онов **2.14.43** с циклогексенилпирролидинами **2.14.32a,b** образуются 8,9,10,11-тетрагидроиндо[1,2-*a*]хиноксалин-6-оны **2.14.44** в результате тандемного процесса, включающего алкилирование енамина по Сторку и внутримолекулярное аннелирование (схема 423).¹⁰¹¹ Кипячение продукта **2.14.44a** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$; Ar = Ph) с хлоранилом в ксилоле приводит к соответствующему индолохиноксалину.



Таким образом, разработан новый простой one-pot-метод синтеза тетрагидроиндо[1,2-*a*]хиноксалин-6(5*H*)-онов и продуктов их ароматизации.

2.14.3. Перегруппировки хиноксалинонов в гетарилбензимидазолы и гетарилбензимидазолы под действием динуклеофильных реагентов (перегруппировки Мамедова I и II типов)

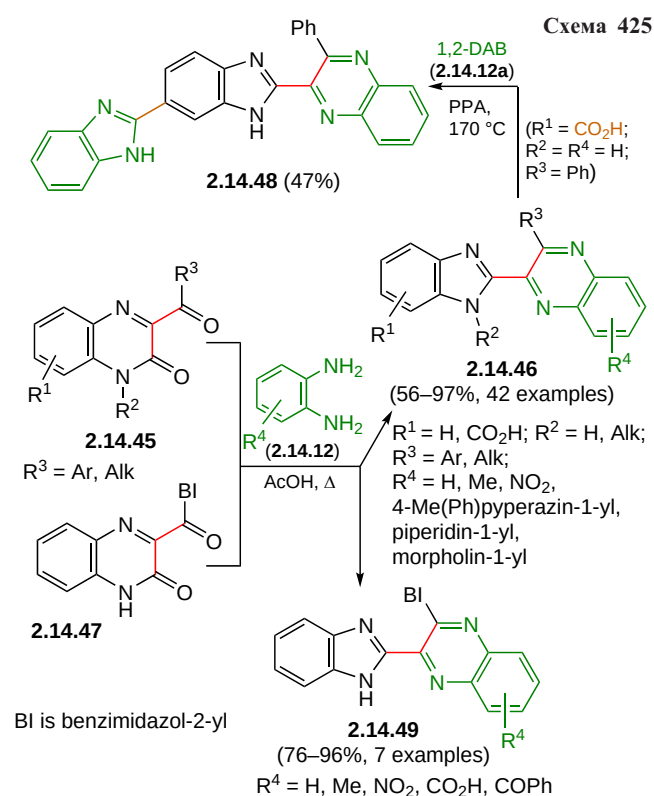
Обнаружена новая перегруппировка в системе «3-бензоил-хиноксалин-2-он (2.14.45a)–1,2-диаминобензол (2.14.12a)», протекающая под действием AcOH с сужением пиразинового цикла хиноксалинона и образованием производного бензимидазола **2.14.46a** (схема 424).¹⁰¹² Номера атомов углерода в окрашенных красным цветом фрагментах демонстрируют их перемещение в ходе перегруппировки. Сужение пиразинового цикла происходит с участием



α -углеродного атома заместителя в положении 3 хиноксалиноновой системы.

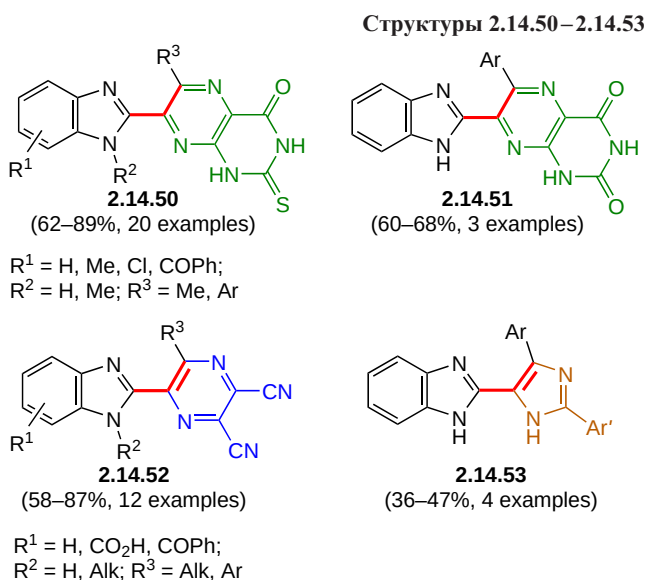
Перегруппировка применима к широкому кругу субстратов и характеризуется высокой хемоселективностью. Реакции 3-арил(алканойл)производных хиноксалинонов **2.14.45** с 1,2-DAB **2.14.12** в уксусной кислоте приводят к 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинам **2.14.46** с различными заместителями в положении 3 хиноксалина (схема 425).^{1012–1022} Отметим, что эта перегруппировка толерантна к наличию заместителя у атома N(1) субстрата. Реакция идет успешно и с *NH*- (например, с соединением **2.14.47**), и с *N*-алкилхиноксалинонами, давая соответствующие производные бензимидазолов.^{1013–1015} Наличие карбоксильной группы в соединении **2.14.46** ($R^1 = CO_2H$; $R^2 = R^4 = H$; $R^3 = Ph$) позволяет ввести еще один бензимидазольный фрагмент по реакции Филлипс–Ладенбурга с образованием соединения **2.14.48** (см. схему 425).¹⁰¹⁷ Более того, перегруппировка протекает также эффективно с соединениями, содержащими два хиноксалиновых заместителя, при этом получают монопопанды с терминальными хиноксалинилбензимидазольными фрагментами.¹⁰²⁰

Реакция 3-(бензимидазол-2-илкарбонил)хиноксалин-2(1*H*)-она **2.14.47** с 1,2-DAB в AcOH приводит с высоким



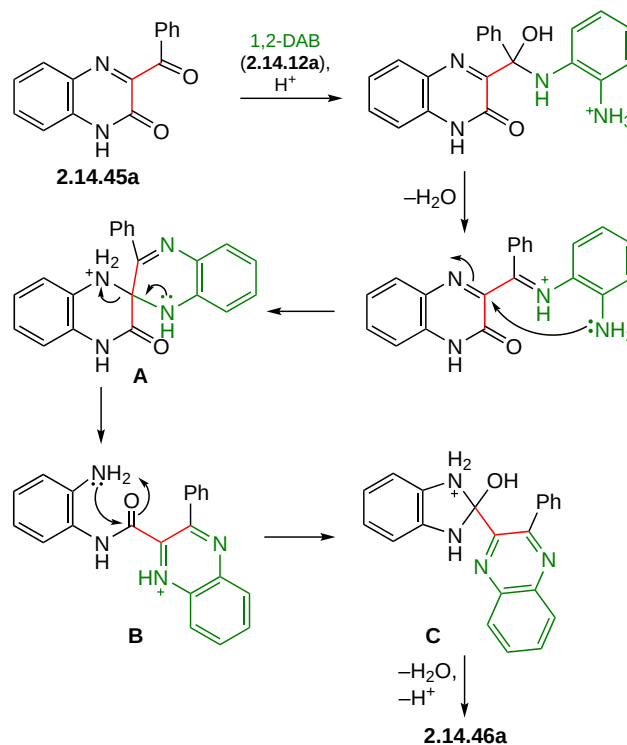
выходом к 2,3-бис(бензимидазол-2-ил)хиноксалинам **2.14.49** (см. схему 425),^{1023, 1024} которые оказали неожиданный динамический эффект на стационарные спектры электронного поглощения.¹⁰²⁵ Установлено, что пегилированные (PEG — полиэтиленгликоль) липосомы, нагруженные 2-(бензимидазолил)хиноксалинами **2.14.46b–e** ($R^1 = R^4 = \text{H}$; $R^3 = \text{Ph}$: $R^2 = \text{Me}$ (**b**), Bu^n (**c**), n -октил (**d**), додецил (**e**)), обладают цитотоксическим действием в отношении опухолевой клеточной линии M-Hela (карцинома шейки матки человека).¹⁰¹⁸ При этом жизнеспособность нагруженных 2-(бензимидазолил)хиноксалинами аргининовых липосом на клетках M-Hela составляла 16% при концентрации $0.15 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Эти липосомы показали более низкую токсичность (40%) по отношению к нормальной линии клеток печени человека (Chang liver). Смесь региоизомерных 2-(бензимидазол-2-ил)-3-(4-фторфенил)-6(и 7)-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалинов (**2.14.46f**: **2.14.46'f** = 1 : 1) проявила высокую ($\text{IC}_{50} = 2.8 \text{ мкМ}$) цитотоксичность в отношении линии клеток A549 (аденокарцинома легкого человека), сопоставимую с цитотоксичностью коммерческого противоопухолевого препарата доксорубина ($\text{IC}_{50} = 3.0 \text{ мкМ}$). В отличие от токсичного в отношении клеточной линии фибробластов человека доксорубина ($\text{IC}_{50} = 1.3 \text{ мкМ}$), такая смесь региоизомеров показала лишь небольшую цитотоксичность ($\text{IC}_{50} = 34 \text{ мкМ}$) и не вызывала гемолиза клеток ($\text{IC}_{50} > 100 \text{ мкМ}$).¹⁰¹⁹

Не только 1,2-DAB и конденсированные производные, но и их азааналоги, такие как 5,6-диамино-2-сульфанилпиримидин-4-ол, 2,5,6-триаминопиримидин-4-ол, диаминалеонитрил (как открытоцепной аналог 1,2-DAB), а также арилметандиамин, получаемый *in situ* из различных ароматических альдегидов и аммиака, успешно реагируют с 3-арилхиноксалинонами **2.14.45** с образованием соответствующих продуктов перегруппировки — бензимидазолилптеридинов **2.14.50**, **2.14.51**,¹⁰²⁶ 6-(бензимидазол-2-ил)пиперазин-2,3-дикарбонитрилов **2.14.52** (см.¹⁰²⁷) и полизамещенных имидазолилбензимидазолов **2.14.53**.¹⁰²⁸ Показано, что липосомы с инкапсулированным (бензимидазол-2-ил)птеридин-4(1*H*)-оном **2.14.50a** ($R^1 = \text{H}$, $R^3 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$) обладают цитотоксичностью по отношению к линии клеток M-Hela на уровне доксорубина, но менее токсичны (в 37 раз) по отношению к линии нормальных клеток Chang liver.¹⁰²⁹



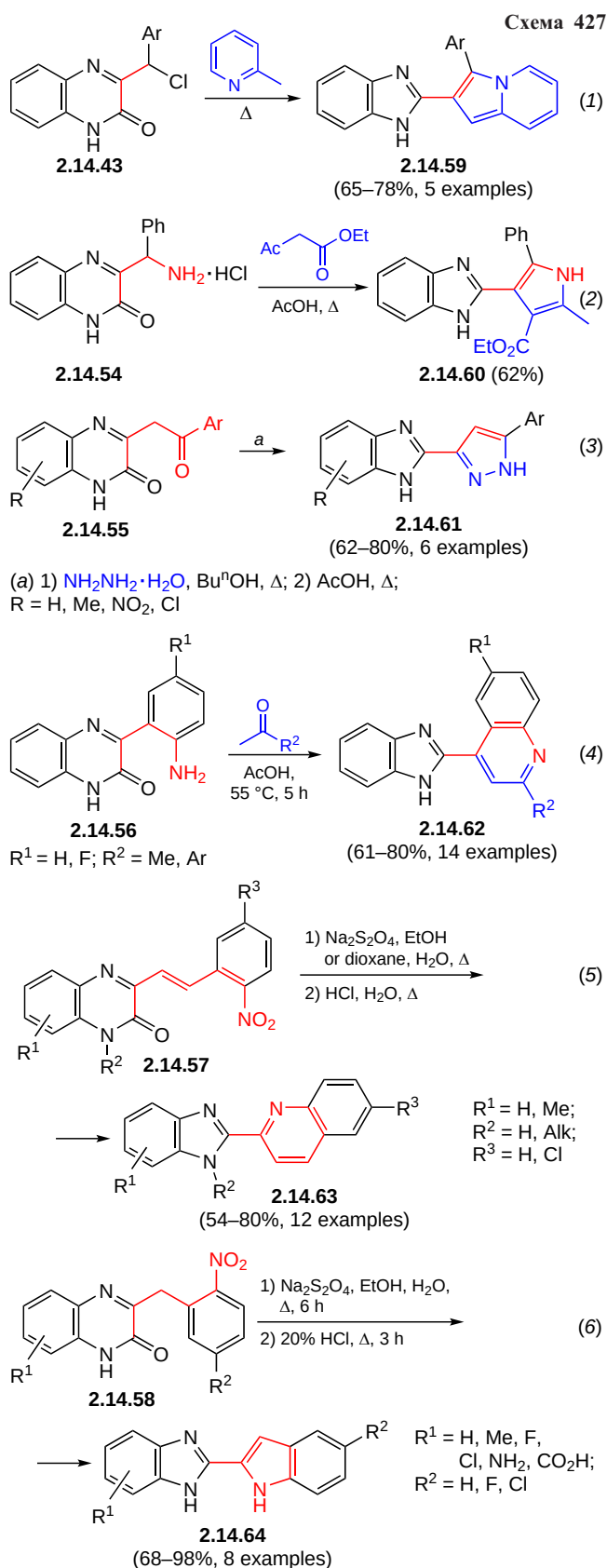
Предполагаемый механизм указанной перегруппировки приведен на схеме 426. Spiропроизводные, подобные структуре **A**,^{1028, 1030–1033} и 2-аминоанилиды 3-арилхиноксалин-2-карбоновых кислот, подобные структуре **B**,^{1016, 1017, 1028} были выделены из реакций хиноксалин-2-онов с другими динуклеофилами. В пользу этого механизма свидетельствуют также DFT-расчеты свободной энергии¹⁰³⁴ для катализируемой уксусной кислотой перегруппировки 3-бензоилхиноксалина-2(1*H*)-она **2.14.45a** под действием 1,2-DAB **2.14.12a**.

Схема 426



Установление механизма перегруппировки позволило выдвинуть оригинальное предположение. Из представленного материала следует, что 3-алканойл(аройл)- (**2.14.45**) и гетаройлхиноксалин-2-оны (**2.14.47**) при взаимодействии с 1,2-DAB **2.14.12** (см. схемы 424, 425) и их азапроизводными, диаминалеонитрилом и арилметандиаминами на начальной стадии процесса выступают в качестве гетероаналогов α -дикетонов, т.е. как α -иминокетоны. Возникает вопрос, почему другие производные хиноксалина с определенными заместителями в положении 3 не могут вести себя как гетероаналоги α -галогенкетон, α -аминокетон, β -дикетон и т.д.? По-видимому, могут.

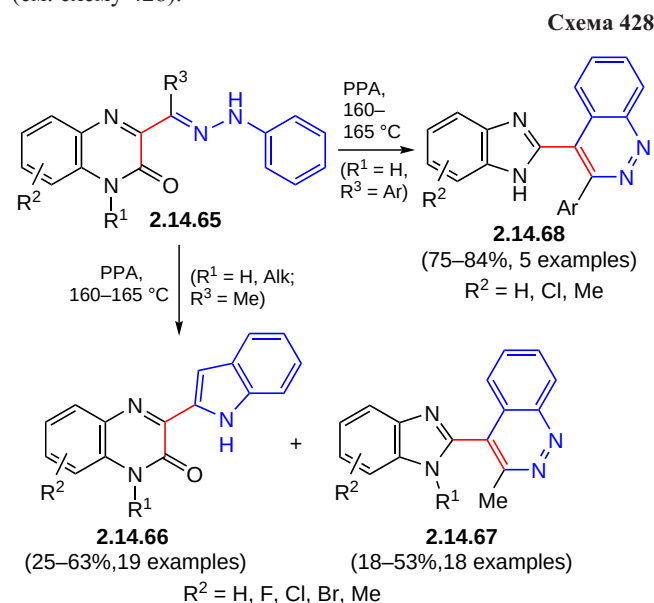
Эта гипотеза была проверена нами на нескольких примерах. Мы предположили, что 3-(α -галогенбензил)- (**2.14.43**),¹⁰³⁰ 3-(α -аминобензил)- (**2.14.54**),¹⁰³³ 3-(2-оксо-2-арилэтил)- (**2.14.55**),¹⁰³¹ 3-(2-аминофенил)- (**2.14.56**),¹⁰³⁵ 3-(2-аминофенил)- (**2.14.57**) (образующиеся *in situ* из 2-нитрофенильного аналога),¹⁰³⁶ 3-(2-аминобензил)замещенные (**2.14.58**) (образующиеся *in situ* из 2-нитробензильного аналога)^{1032, 1037} хиноксалины являются гетероаналогами α -галогенкетон, α -аминокетон, β -дикетон, 2-аминобензальдегида (образующегося *in situ* из 2-нитробензальдегида), 3-(2-аминофенил)акриальдегида (образующегося *in situ* из 3-(2-нитрофенил)акриальдегида) и 2-(2-аминофенил)ацетальдегида соответственно. Как видно из обобщенной схемы 427 (реакции 1–6), введение определенного заместителя в положение



3-хиноксалин-2-она, использование соответствующих реагентов и подбор оптимальных условий позволили синтезировать различные бигетероциклические системы — 2-(индолин-2-ил)бензимидазолы **2.14.59**,¹⁰³⁰ 2-(пиррол-3-ил)бензимидазолы **2.14.60**,¹⁰³³ 2-(пиразол-3-ил)бензимидазолы **2.14.61**,¹⁰³¹ 4-(бензимидазол-2-ил)хинолины **2.14.62**,¹⁰³⁵

2-(бензимидазол-2-ил)хинолины **2.14.63** (см.¹⁰³⁶) и 2-(индол-2-ил)бензимидазолы **2.14.64** (см.^{1032, 1037}) с различными заместителями.

Реакция 3-[метил(2-фенилгидразоно)метил]хиноксалин-2-онов **2.14.65** в РРА приводит к 3-(индол-2-ил)хиноксалин-2-онам **2.14.66** и 4-(бензимидазол-2-ил)-3-метилцинолину **2.14.67**. В результате двух конкурирующих перегруппировок — [3,3]-сигматропной перегруппировки Фишера с формированием индольного цикла и перегруппировки Мамедова с одновременным построением бензимидазольного и циннолинового циклов (схема 428).¹⁰³⁸ При использовании 3-[арил(2-фенилгидразоно)метил]хиноксалин-2-онов вместо 3-метильных аналогов процесс протекает региоселективно с образованием только продуктов перегруппировки Мамедова — соединений **2.14.68** (см. схему 428).

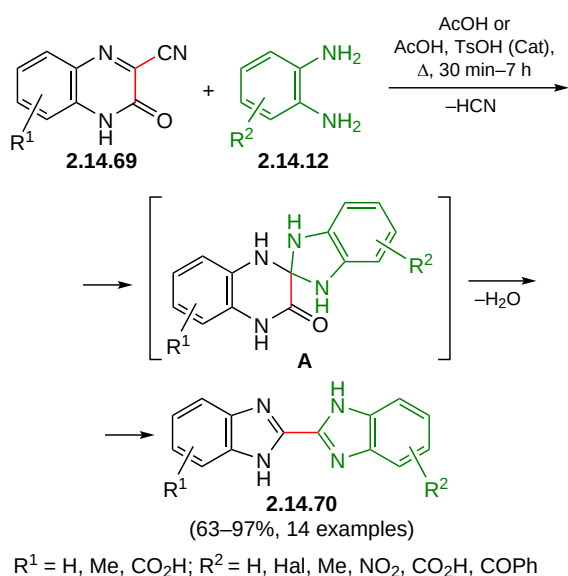


Во всех перечисленных выше примерах 3-замещенные хиноксалины под воздействием нуклеофильных агентов в условиях кислотного катализа подвергаются перегруппировке в производные бензимидазола, содержащие различные гетарильные заместители у атома C(2). Образование бензимидазольной системы происходит за счет сужения пиразиногового цикла в хиноксалин-2-оне, а новая гетероциклическая система формируется с участием нуклеофильного реагента, атома C(3) хиноксалинона и заместителя при атоме C(3), который предоставляет один^{1012–1031, 1033, 1038} или несколько^{1032, 1033, 1036, 1037} атомов углерода для построения нового гетероцикла.

Использование цианогруппы в качестве заместителя в положении 3 хиноксалинона благодаря ее акцепторному характеру и хорошей уходящей способности¹⁰³⁹ делает возможной атаку обеих аминогрупп 1,2-ДАВ на один и тот же атом углерода (C(3)) хиноксалинона **2.14.69**, что обеспечивает образование бензимидазольного фрагмента через промежуточный спиробензимидазол-2,2'-хиноксалинон **А** (схема 429).¹⁰⁴⁰ При этом заместитель в положении 3 хиноксалинона не поставляется ни одного атома в формирующуюся гетероциклическую систему. Перегруппировка спиробензимидазол-2,2'-хиноксалинонов **А** делает доступным путь к большому ряду производных 2,2'-би(бензимидазола) **2.14.70**.

Спиропроизводные хиноксалинонов могут быть также синтезированы из других гетероциклических систем. На-

Схема 429

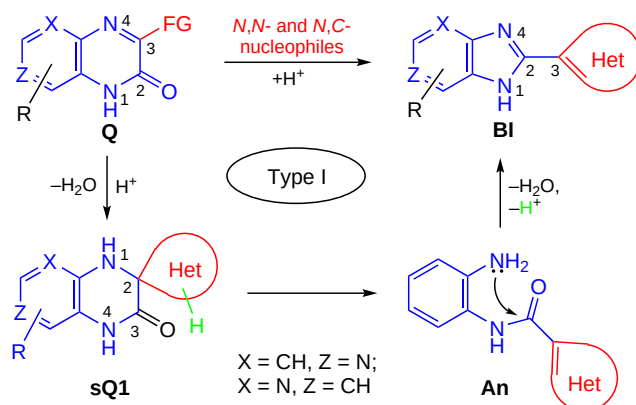


пример, полученные из изатинов **2.14.71** 3-хлор-2-оксоиндолины **2.14.72** вводили в реакции с 1,2-DAB **2.14.12a** и его производными — симметрично дизамещенными (**2.14.12**: $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**b**), Cl (**c**)) и несимметрично монозамещенными (**2.14.12**: $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**e**); $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (**f**); $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (**g**)).^{1041, 1042} Промежуточные спирохиноксалины **2.14.73** претерпевали перегруппировку при кипячении в AcOH в течение 6 ч с образованием смесей индивидуальных и региоизомерных 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1H)-онов **2.14.74**, являющихся результатом таутомерии бензимидазолов^{1017, 1041} и разного положения заместителей в бензимидазольных фрагментах (схема 430).¹⁰⁴¹

Во всех реакциях, приведенных выше и суммированных на схемах 425 и 427, конечные продукты — 2-гетарилбензимидазолы — получают в результате перегруппировки спиропроизводных хиноксалиинов (**sQ1**), идущей через

промежуточно образующиеся 2-аминоанилиды (**An**) соответствующей гетероциклической кислоты (схема 431). В этих случаях спирохиноксалины **sQ1** содержат по меньшей мере один подвижный атом водорода в спироциклическом фрагменте и именно этот атом водорода, окрашенный на схеме 431 в зеленый цвет, ответственен за протекание перегруппировки.^{1043–1046}

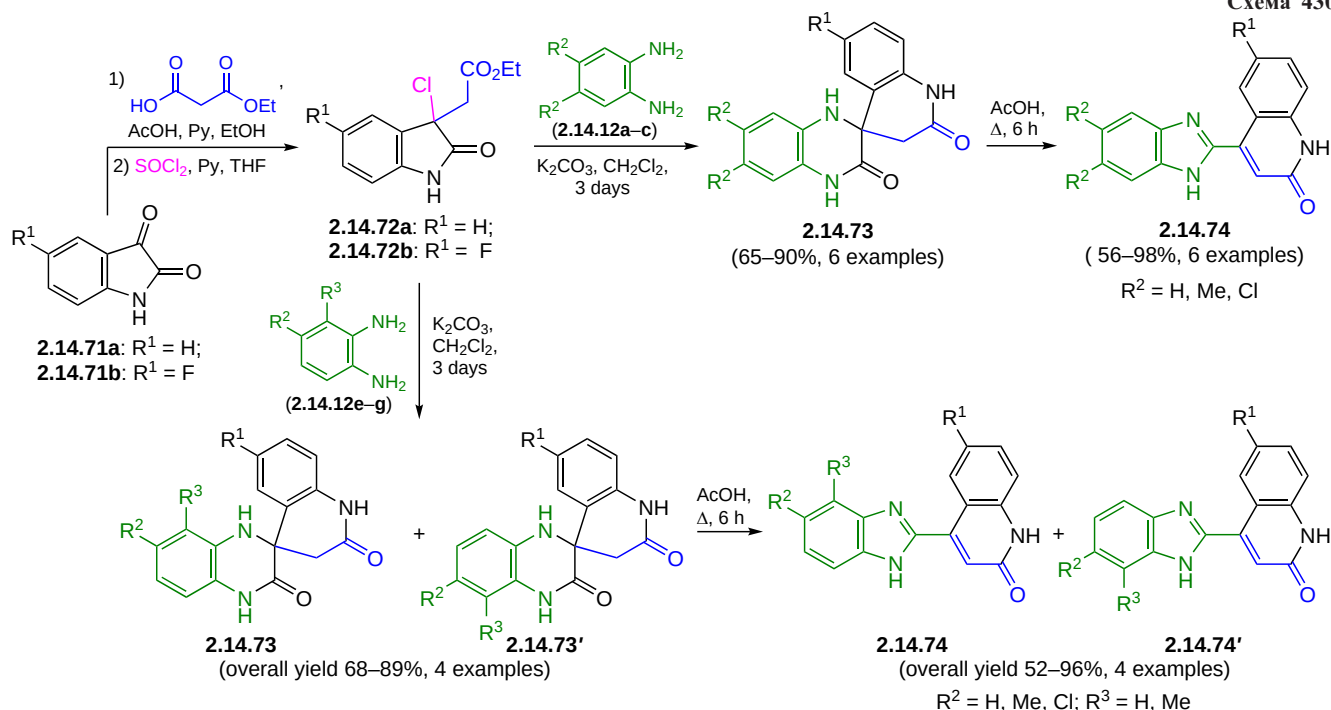
Схема 431



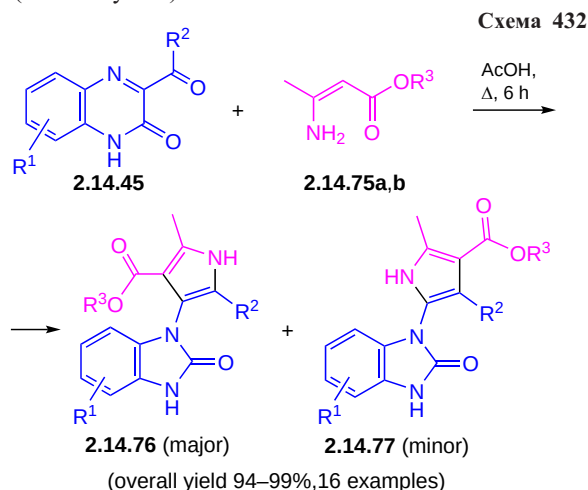
В 2012 г. была опубликована книга Hassner и Namboothiri «*Organic Syntheses Based on Name Reactions*»,¹⁰⁴³ в которой перегруппировка хиноксалиинов, протекающая по указанным выше схемам, была названа «MAMEDOV Heterocycle Rearrangement».

Наши дальнейшие исследования показали, что синтетический потенциал хиноксалиинов не ограничивается только этой перегруппировкой. Например, возник вопрос, необходимо ли присутствие подвижного атома водорода в спирофрагменте, и если нет, то как его отсутствие повлияет на процесс? Чтобы получить ответ на этот вопрос, необходимо было синтезировать спиропроизводные хиноксалиинов без подвижных атомов водорода. Проанализировав все возможные нуклеофильные агенты, которые могли бы привести к таким продуктам, мы остановились на енаминах.

Схема 430



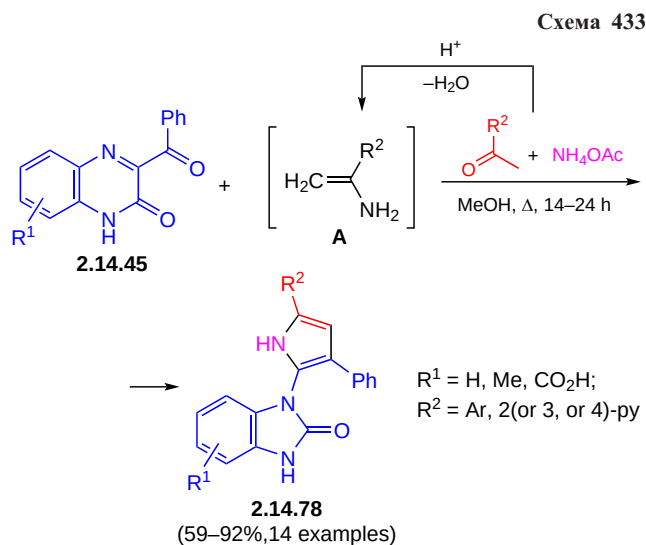
Обнаружено, что реакции 3-ароил(алканоил)хинокса-лин-2(1*H*)-онов **2.14.45** с коммерчески доступными енами-нами, а именно метил- (**2.14.75a**) и этил-3-аминокротоната-ми (**2.14.75b**) в AcOH протекают нестандартным образом и приводят к региоизомерной смеси 1-(пиррол-3-ил)- (**2.14.76**) и 1-(пиррол-2-ил)бензимидазолонов (**2.14.77**) со значитель-ным преобладанием первого (схема 432),¹⁰⁴⁷ т.е. образова-ния 2-(пиррол-2-ил)бензимидазолов не наблюдается, как было бы в случае реализации указанной выше перегруппи-ровки (см. схему 431).



$R^1 = \text{H, Me, CO}_2\text{H}$; $R^2 = \text{Ar, Alk}$; $R^3 = \text{Me, Et}$

Следует отметить, что проведение реакции 3-бензоил-хиноксалин-2(1*H*)-онов **2.14.45** с енаминами **A**, образующимися *in situ* из различных кетонов и ацетата аммония в кипящем MeOH, обеспечивает выделение одного изомера — 1-(пиррол-2-ил)бензимидазола-2-онов **2.14.78** (схема 433),¹⁰⁴⁸ которые при использовании коммерческих енаминов **2.14.75** являются минорными продуктами (см. схему 432).

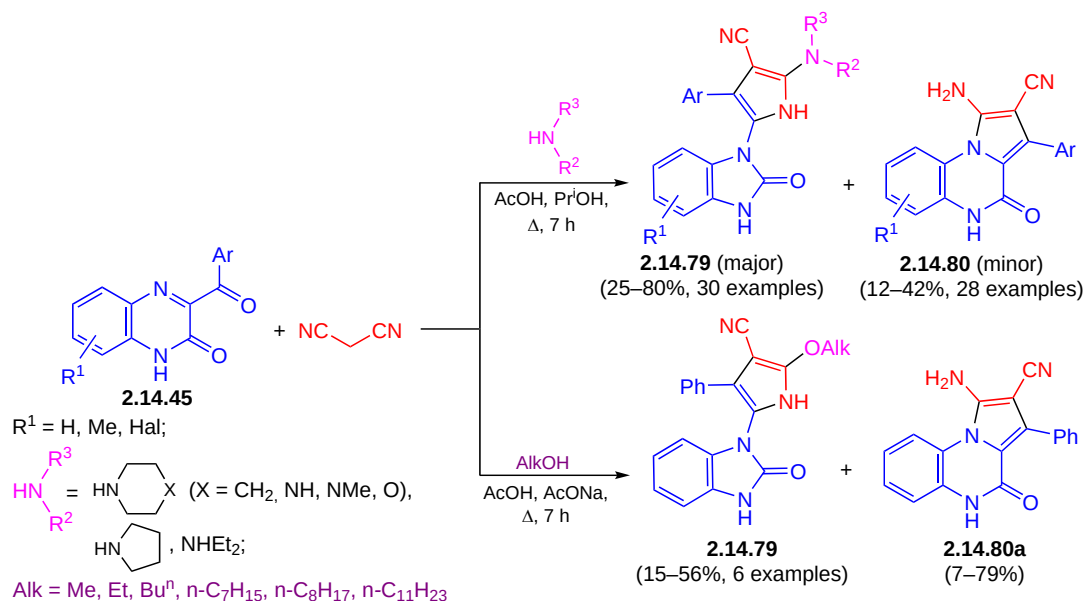
Предполагая, что трехатомный фрагмент енамина является составной частью амидинов и иминоэфиров и может легко образовываться при взаимодействии аминов и нитрилов с активной метиленовой группой, мы изучили реакции, которые протекают в многокомпонентной системе, содер-



жащей 3-ароилхиноксалин-2-оны, малонитрил и различ-ные нуклеофильные реагенты (амины и спирты) в присутст-вии AcOH. Таким образом мы пытались определить возможность синтеза некоторых производных 1-(пирролил) бензимидазолонов.¹⁰⁴⁹

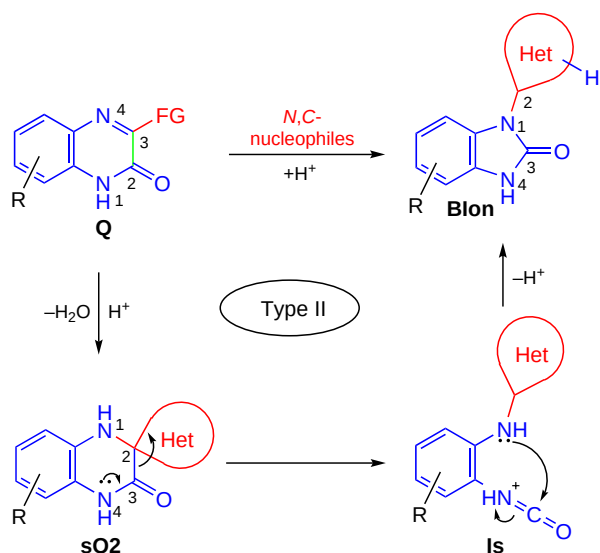
Трехкомпонентная «домино»-реакция 3-ароилхинокса-лин-2(1*H*)-онов **2.14.45** с малонитрилом и вторичными аминами или первичными спиртами протекает с обра-зованием двух легкоотделяемых продуктов — 5-(бенз-имидазол-2-он-1-ил)пиррол-3-карбонитрилов **2.14.79** и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онкарбонитрилов **2.14.80** с высоким общим выходом (схема 434).

Следовательно, мы обнаружили два принципиально но-вых превращения в ряду хиноксалинонов. Первое — кис-лотно-катализируемая перегруппировка хиноксалин-2-онов (**Q**) в 2-гетарилбензимидазолы (**BI**), протекающая под дей-ствием нуклеофильных агентов через *o*-аминоанилиды (**An**) соответствующих гетарилкарбоновых кислот, которые образуются в результате разрыва связи N(1)–C(2) в спиро-производных хиноксалин-2-онов (**sQ1**) с хотя бы одним подвижным атомом водорода в спирообразующем фрагменте (см. схему 431) (MAMEDOV Heterocycle



Rearrangement,¹⁰⁴³ или перегруппировка Мамедова I типа). Второе — кислотно-катализируемая перегруппировка хиноксалин-2-онов (**Q**) в 1-гетарилбензимидазолы (**Blon**), протекающая под действием нуклеофильных агентов через *N*-(2-изоцианатофенил)гетарил-2-амины (**Is**), которые образуются в результате разрыва связи C(3)–C(2) в спиропроизводных хиноксалин-2-онов **sQ2**, не содержащих подвижного атома водорода в спирообразующем фрагменте (схема 435) (перегруппировка Мамедова II типа).^{1044, 1046, 1050–1052}

Схема 435



Ключевой стадией в обеих перегруппировках является формирование спирохиноксалинонов, которые могут быть синтезированы на основе не только производных хиноксалинона и динуклеофильных реагентов (см. схемы 431, 435), но и других гетероциклических систем (см. схему 430). Следует отметить, что при образовании спирособъединений из производных хиноксалинона функциональная группа может поставлять один, два и несколько атомов углерода для формирования спирофрагмента или не поставлять совсем, но все-таки принимать участие в его образовании, как показано на схеме 429 на примере 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-онов. Кроме того, вместо цианогруппы в субстрате может присутствовать любая уходящая группа, и даже атом водорода может выполнять эту функцию¹⁰⁵³ ввиду π-дефицитности хиноксалин-2-оновой гетероароматической системы.¹⁰⁵⁴

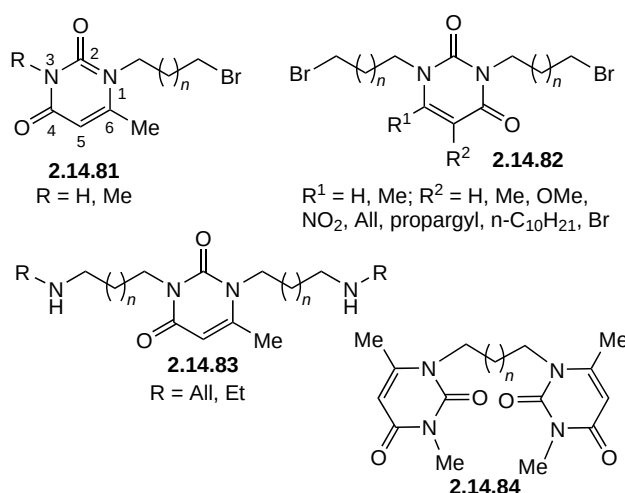
Таким образом, среди методов синтеза (гетарил)бензимидазолов важное место занимают кислотно-катализируемые перегруппировки 3-замещенных хиноксалинонов под действием *N,N*- и *N,C*-динуклеофилов, получившие именно название как перегруппировки Мамедова, которые позволяют синтезировать большой ряд 2-(гетарил)бензимидазолов и 1-(пирролил)бензимидазолов. Простота исполнения и общий характер этих перегруппировок обуславливают их значимость для создания сложных би-гетероциклических структур — предшественников новых фармацевтических препаратов.

2.14.4. Макрогетероциклы и родственные открытоцепные структуры на основе производных пиридин-2,4-диона

Производные нуклеотидных оснований, в том числе пиридин-2,4-диона (урацила), являются важными объектами в

плане поиска высокоэффективных биологически активных соединений. Фрагменты урацила вводили в состав макроциклических структур, которые по аналогии с циклофанами получили название пиримидинофанов, или гетероциклофанов, и исследовали структурные особенности и способность к самоассоциации, а также биологические свойства образующихся продуктов. Например, из 1-бромалкил-6-метилурацилов (**2.14.81**), 1,3-бис(α,ω-бромалкил)урацилов (**2.14.82**), 1,3-бис(α,ω-этиламиноалкил)урацилов (**2.14.83**) и α,ω-бис(3,6-диметилурацил)алканов (**2.14.84**) были синтезированы пиримидинофаны различного состава и строения.

Структуры 2.14.81–2.14.84



Комбинируя эти соединения, вводили их в реакции друг с другом или с мостикообразующими реагентами — α,ω-дибромалканами, дибромксилиленами, формальдегидом. В результате был получен большой набор пиримидинофанов, содержащих один (макроциклы **2.14.85**, **2.14.86**),^{1055–1059} два (региоизомерные макроциклы **2.14.87** и **2.14.87'** (см. ^{1059–1062})) и три (макроцикл **2.14.88**)¹⁰⁶³ урациловых фрагмента.

Взаимодействие димеров **2.14.84** с параформальдегидом привело к пиримидинофанами **2.14.89** с четырьмя 3,6-диметилурациловыми фрагментами и продуктам олигомеризации **2.14.90a,b**. Димерные компоненты в макроцикле **2.14.89** связываются друг с другом метиленовыми мостиками через атомы C(5) пиримидиновых циклов (схема 436).¹⁰⁶⁴

Пиримидинофаны **2.14.91** и **2.14.92**, в состав которых входят не только оксопиримидиновые циклы, но и фрагменты пиридина, замещенного amino- и тиогруппами, синтезировали из дибромиды **2.14.82** (R¹ = Me, R² = H, n-C₁₀H₂₁) и динатриевой соли *N,N'*-бис(4-метил-2-сульфанилпиридин-4-ил)алкилендиамин (**2.14.93**) (схема 437).^{1065–1067} Пиримидинофаны **2.14.91** и их ациклические аналоги являются высокоэффективными лигандами по отношению к ионам серебра. Даже из многокомпонентных смесей ионов металлов макроциклы **2.14.91** чрезвычайно селективно и эффективно извлекают ионы серебра, образуя с ними устойчивые комплексы.¹⁰⁶⁷

Отметим и другие интересные свойства таких макроциклов. Пиримидиноциклофаны **2.14.85** способны реагировать на внешнее воздействие — обратимо изменять свое конформационное состояние в растворах в результате протонирования и депротонирования атома азота в соединительной цепочке.¹⁰⁵⁶ Это обстоятельство позволило использовать их при создании супрамолекулярных ансамблей, строение которых регулируется варьированием pH сре-

Структуры 2.14.85–2.14.88 и 2.14.87'

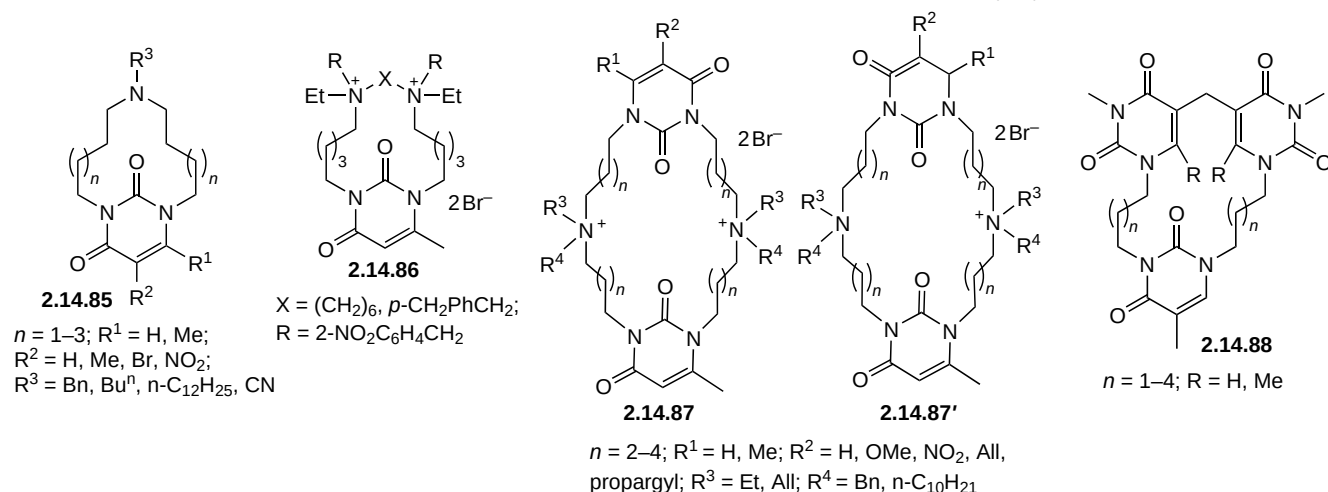


Схема 436

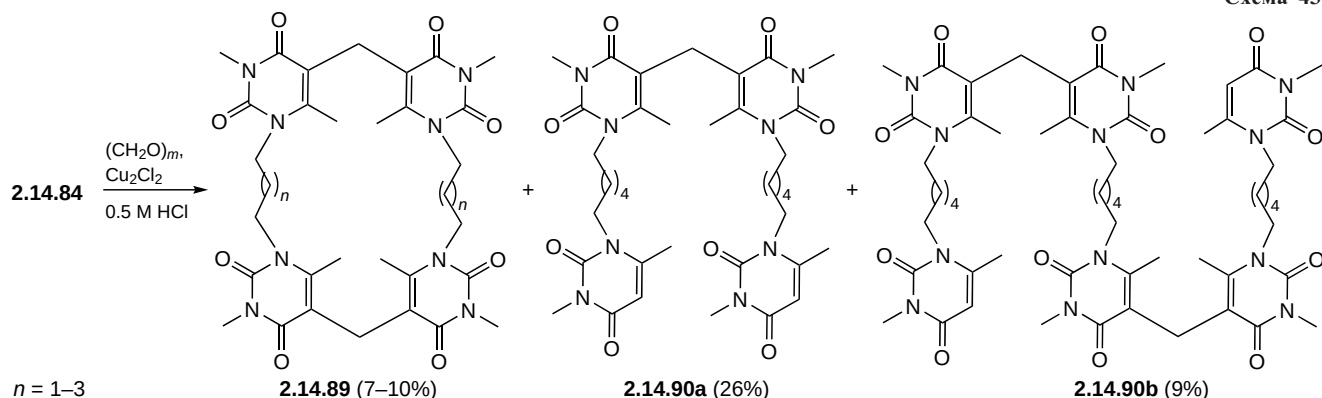
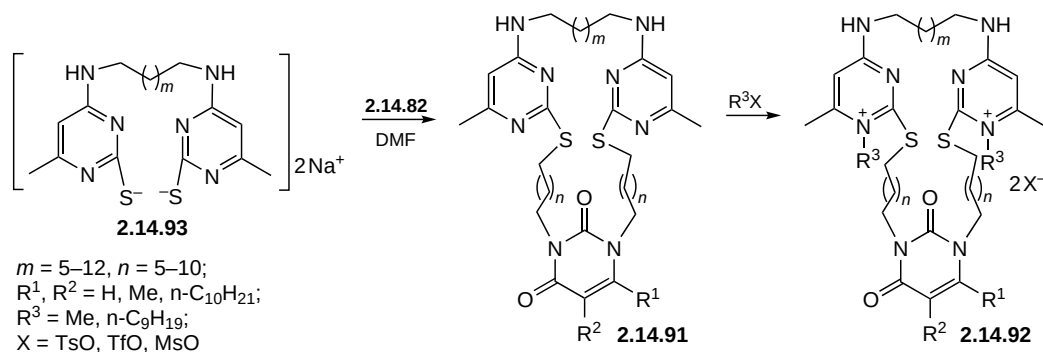


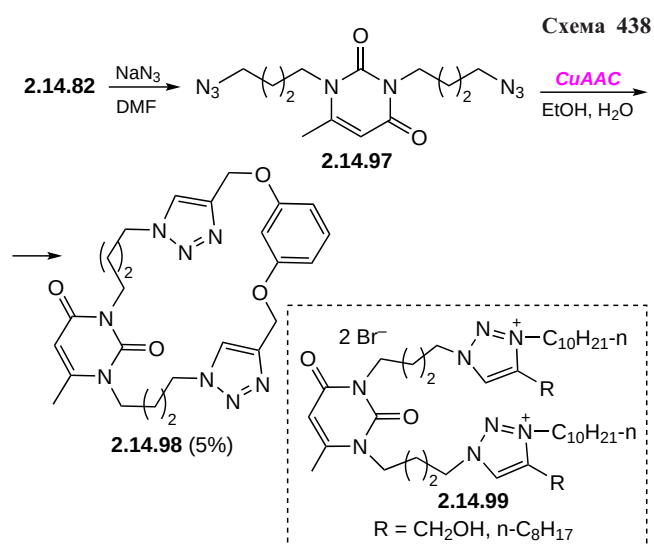
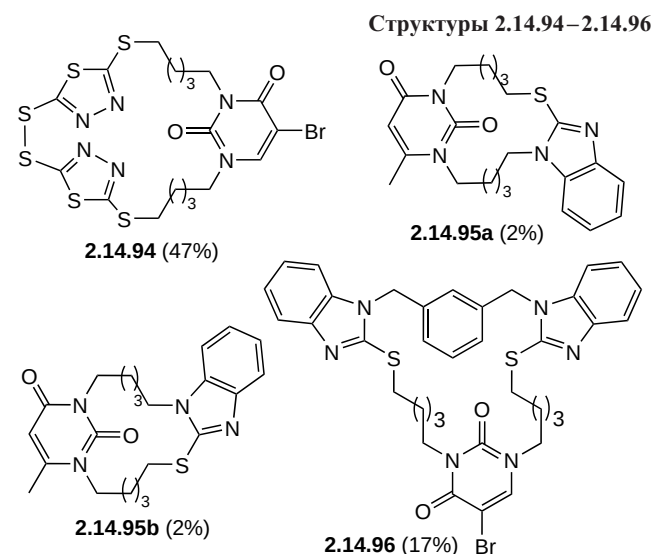
Схема 437



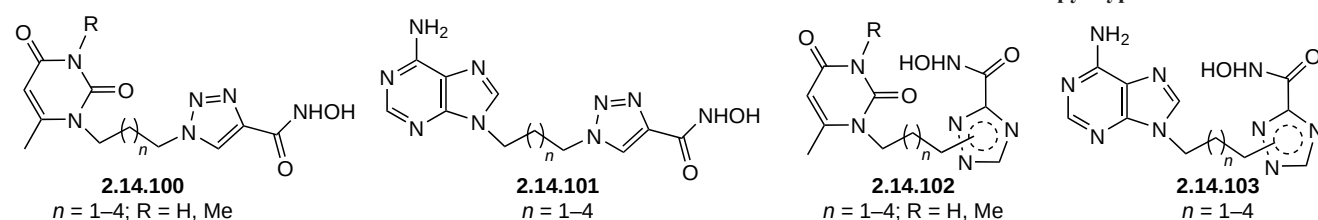
ды.¹⁰⁵⁸ Пиримидинофаны **2.14.86** ингибируют ацетилхолинэстеразу в наномолярных концентрациях. В экспериментах *in vivo* на крысах установлено, что некоторые из этих соединений эффективно купируют симптомы аутоиммунного заболевания миастении гравис.¹⁰⁵⁹ Пиримидинофаны **2.14.87**, **2.14.87'**, **2.14.92** обладают высокой антибактериальной активностью (значения минимальной ингибирующей концентрации по отношению к грамположительным бактериям $< 1 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$)^{1060,1062,1068} и способностью к самоорганизации при концентрациях значительно ниже 1 мМ. В водных растворах такие макроциклы формируют наноразмерные агрегаты, обладающие ингибирующим или каталитическим эффектом (изменяют в 2–1000 раз) по отношению к гидролизу эфиров фосфоновых кислот.^{1061,1068}

В состав макроциклов, помимо пиримидинов, могут быть введены и другие гетероциклические соединения. Так, на основе дибромидов **2.14.82** получены гетероциклофаны **2.14.94–2.14.96**, содержащие не только урациловый, но и 1,3,4-тиадиазольный и бензимидазольный фрагменты.¹⁰⁶⁹

Реакцией с азидом натрия в ДМФА дибромиды **2.14.82** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) были превращены в 1,3-бис(α,ω-азидоалкил)урацил **2.14.97**, на основе которого CuAAC-реакцией получили гетероциклофан **2.14.98** с 1,2,3-триазольным циклом (схема 438).¹⁰⁷⁰ Конденсацией диазида **2.14.97** с дец-1-ином или пропаргильным спиртом с последующим алкилированием 1,2,3-триазольного фрагмента были синтезированы ациклические соединения **2.14.99** (см. схему 438), обладающие антимикробными и агрегационными свойствами.^{1071,1072}



Аналогичным образом, заменой атома Br в bromиде **2.14.81** ($\text{R} = \text{Me}$) на азидогруппу с последующей конденсацией азидов с гидроксиамидами пропионовой кислоты, получен ряд производных 1,2,3-триазол-4-гидроксамовой кислоты **2.14.100**, обладающих свойствами реактиваторов отравленной фосфорсодержащими веществами ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Эта синтетическая процедура была распространена и на другое нуклеиновое основание — аденин. Оказалось, что синтезированные из bromида **2.14.81** ($\text{R} = \text{Me}$) и 9-бромалкиладенина 1,2,3-триазол **2.14.101** и региоизомеры 1,2,4-триазолгидроксамовой кислоты **2.14.102** и **2.14.103**, в которых полиметиленовый мостик соединяет урациловый и адениновый циклы с триазольным через атомы триазола N(1) или N(2), обладают такими же свойствами.^{1073, 1074}



Таким образом, из бромалкил- и аминоклилурацилов, а также из конденсированных производных урацила синтезировано множество разнообразных по структуре и строению соединений, обладающих биологической активностью, а также агрегационными или комплексообразующими свойствами.

Подводя итог изложенному в данном разделе материалу, отметим основные достоинства проведенных авторами исследований:

- разработан новый метод синтеза 3-арилхинолин-2-онов на основе анидов 3-арилглицидных кислот;
- обнаружена новая эффективная перегруппировка амидов 3-арилглицидных кислот, открывающая простой путь к *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидам — превосходным исходным соединениям в синтезе хинолинов-4-онов;
- оптимизирован способ получения широкого ряда анидов 2-хлор-3-арилглицидных кислот и на их основе предложены новые пути к 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онам, в том числе природным алкалоидам виридикатину и виридикатолу;
- на основе амидов 3-арилглицидной кислоты и их гетерозащищенных аналогов — 5-(α -галогенбензил)- и 5-ариленоксазолидин-4-онов — получены 3-бензилхиноксалин-2-оны и производные индолов;
- установлено, что в зависимости от типа заместителей в арильном фрагменте метил-3-арилглицидаты превращаются в 3-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидробензо[1,4]дiazepин-2-оны или 3-бензилхиноксалин-2-оны;
- осуществлена трансформация [2-(2-нитрофенил)-оксиран-1-ил](арил(или метил)кетон)ов в 3-гидрокси-2-арил(или метил)хинолины;
- найдена новая перегруппировка в системе «енамин — 3-галоген-3-арил(или алкил)пируват», открывшая путь к 4,5,6,7-тетрагидроиндолам, недоступным иными методами;
- показано, что *N*-циклогексенилпирролидин может выступать в качестве поставщика циклогексанового фрагмента в конструировании тетрагидроиндоло[1,2-*a*]хиноксалинов;
- открыты новые перегруппировки в ряду хиноксалинов под действием динуклеофильных реагентов (перегруппировки Мамедова I и II типов);
- на основе производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (урацила) синтезирован ряд макрогетероциклов и родственных им открытоцепных структур со значимыми биологическими эффектами, перспективными для использования в медицине.

2.15. Линейно-сопряженные, аннелированные и разветвленные тиофенсодержащие олигомеры для органической электроники, оптоэлектроники и фотоники

На основе тиофена получен широкий круг π -сопряженных органических молекул различной молекулярной структуры и топологии с интересными электронными, оптическими и

полупроводниковыми свойствами.¹⁰⁷⁵ При этом тип сопряжения (линейно-сопряженные, аннелированные или их сочетание), топология молекул (линейная или разветвленная), введение в цепь сопряжения определенных акцепторных фрагментов или функциональных групп позволяет целенаправленно управлять физико-химическими свойствами такого материала, необходимыми для конкретных применений в органической электронике, оптоэлектронике и фотонике. В данном разделе рассмотрены основные способы синтеза и свойства линейно-сопряженных, аннелированных и разветвленных тиофенсодержащих олигомеров, разработанных в Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова РАН. Продемонстрировано использование этих соединений в органических полевых, светоизлучающих и электрохимических транзисторах, газовых и жидкостных сенсорах, а также в органической и гибридной фотовольтаике, биоэлектронике и фотонике.

2.15.1. Тиофенсодержащие линейно-сопряженные и аннелированные структуры

Интерес к линейно-сопряженным тиофен-фениленовым олигомерам обусловлен их хорошими полупроводниковыми и люминесцентными свойствами, что актуально для применения таких материалов в различных устройствах органической электроники и фотоники.¹⁰⁷⁶ Для синтеза олигомеров использовали различные реакции кросс-сочетания с образованием новой C–C-связи.¹⁰⁷⁷ В результате была получена большая библиотека олигомеров, которая позволила выявить ряд важных закономерностей структура–свойства для соединений данного класса. Среди них можно выделить олигомеры **2.15.1a–h**, содержащие сопряженное ядро из 4 ароматических фрагментов (5,5'-дифенил-2,2'-битиофена, **PTTP**) и в качестве периферийных заместителей — атом фтора или метильные, трифторметильные, децильные (Dec), метоксильные, *трет*-бутильные, триметилсилильные группы; олигомеры **2.15.2a–c**, содержащие сопряженное ядро из 5 ароматических фрагментов 2,2'-(1,4-фенилен)-бис(5-фенилтиофен), **PTPTP**) с децильными или

триметилсилильными заместителями, и олигомеры **2.15.3a–c**, содержащие сопряженное ядро из 5 ароматических фрагментов (**PTTP**) с разным числом перфторированных бензольных колец — от 1 до 3.^{1078–1081}

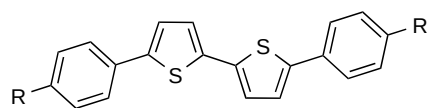
Соединение **2.15.1h** (**TMS-PTTP-TMS**)^{1078, 1079} было синтезировано тремя различными способами (схема 439, часть *a*). Первый заключался во взаимодействии 5,5'-дибром-2,2'-битиофена с борорганическим производным триметил(фенил)силана **2.15.4a** по реакции Сузуки. Второй подход был основан на реакции Кумады, в соответствии с которой образующееся *in situ* магнийорганическое производное триметил(4-бромфенил)силана вводили в реакцию с 5,5'-дибром-2,2'-битиофеном в присутствии Pd-катализатора. Третий метод представлял собой окислительное сочетание полученного *in situ* литиевого производного триметил[4-(2-тиенил)фенил]силана. Во всех трех способах выходы продуктов были высокие.

Исследование соединений **2.15.1** показало, что концевые заместители слабо вовлечены в π -сопряженную систему **PTTP**, что приводит к незначительным изменениям максимумов поглощения и излучения (в пределах 0.1 эВ) в спектрах данного ряда олигомеров. Однако даже небольшое расширение пограничных молекулярных орбиталей на заместители может практически удвоить квантовый выход фотолюминесценции (PLQY), наблюдаемый для растворов **Bu^t-PTTP-Bu^t** и **TMS-PTTP-TMS (2.15.1g,h)**.¹⁰⁸⁰ Кроме того, изменение природы концевых групп сопряженных молекул, образующих полупроводниковый активный слой в устройствах органической электроники, может приводить к изменению типа основных носителей заряда. Например, органические полевые транзисторы (ОПТ) на основе **Me-PTTP-Me (2.15.1c)** обладали дырочной проводимостью (p-типа), а устройства на основе **CF₃-PTTP-CF₃ (2.15.1d)** — электронной проводимостью (n-типа). При этом ОПТ, в которых был использован олигомер **TMS-PTTP-TMS (2.15.1h)**, продемонстрировали амбиполярный транспорт носителей заряда.¹⁰⁸¹

Исследование разбавленных растворов **TMS-PTTP-TMS**, а также монокристаллов — чистых и допированных отдельно синтезированным допантом **TMS-P4TP-TMS** — показало, что при переходе от растворов к монокристаллам PLQY возрастает с 20 до 60%.^{1079, 1082} Найдено, что побочные реакции обмена лигандами, происходящие при синтезе несимметричных сопряженных олигомеров путем кросс-сочетания на Pd-катализаторах, можно целенаправленно использовать для получения молекулярно-самодопированных олигомеров в одной колбе (рис. 2).¹⁰⁷⁹ Люминесценция выращенных из таких олигомеров монокристаллов органических полупроводников определяется природой допанта, несмотря на его небольшое содержание (< 1%). Это связано с эффективным переносом энергии электронного возбуждения от молекул целевого олигомера (донора) к молекулам допанта (акцептора), равномерно распределенных в кристаллической решетке донора, а также с экситонным транспортом. Концепция молекулярного самодопирования является довольно универсальной и открывает простой путь к высокоэффективным люминесцентным материалам для органической оптоэлектроники.^{1083, 1084}

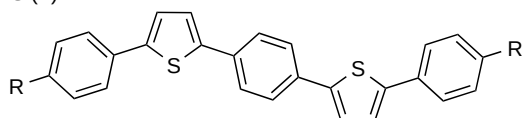
Подходы к получению олигомеров **2.15.2**, содержащих 5 линейно-сопряженных ароматических фрагментов, аналогичны представленным выше. В частности, разработано два метода синтеза соединения **2.15.2c (TMS-PTPTP-TMS)** (см. схему 439, *b*).¹⁰⁸⁵ позволяющих минимизировать образование побочных продуктов с большей длиной сопря-

Структуры 2.15.1–2.15.3



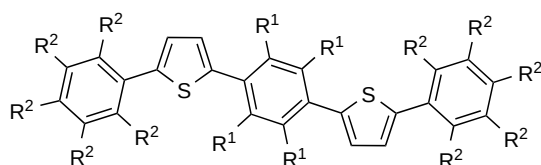
2.15.1a–h (R-PTTP-R)

R = H (**PTTP**, **a**), F (**b**), Me (**c**), CF₃ (**d**), Dec (**e**), OMe (**f**), Bu^t (**g**), TMS (**h**)



2.15.2a–c (R-PTPTP-R)

R = H (**PTPTP**, **a**), Dec (**b**), TMS (**c**)



2.15.3a–c

R¹ = F, R² = H (**PTF₁TP**, **a**); R¹ = H, R² = F (**P_FTP_FTP**, **b**); R¹ = R² = F (**P_FTP_FTP_F**, **c**)

Схема 439

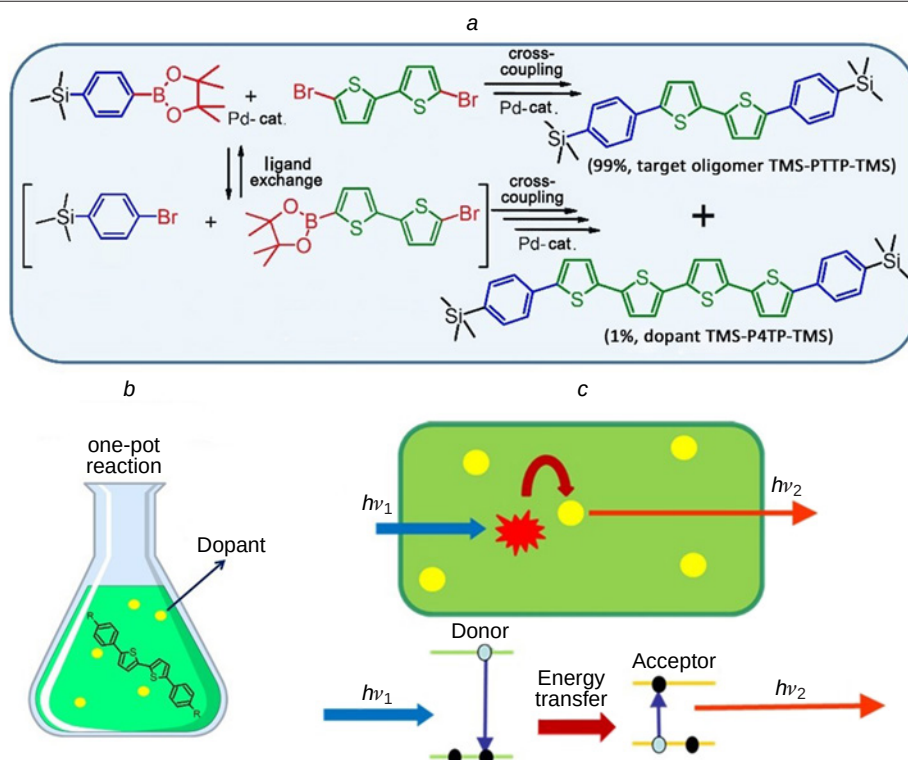
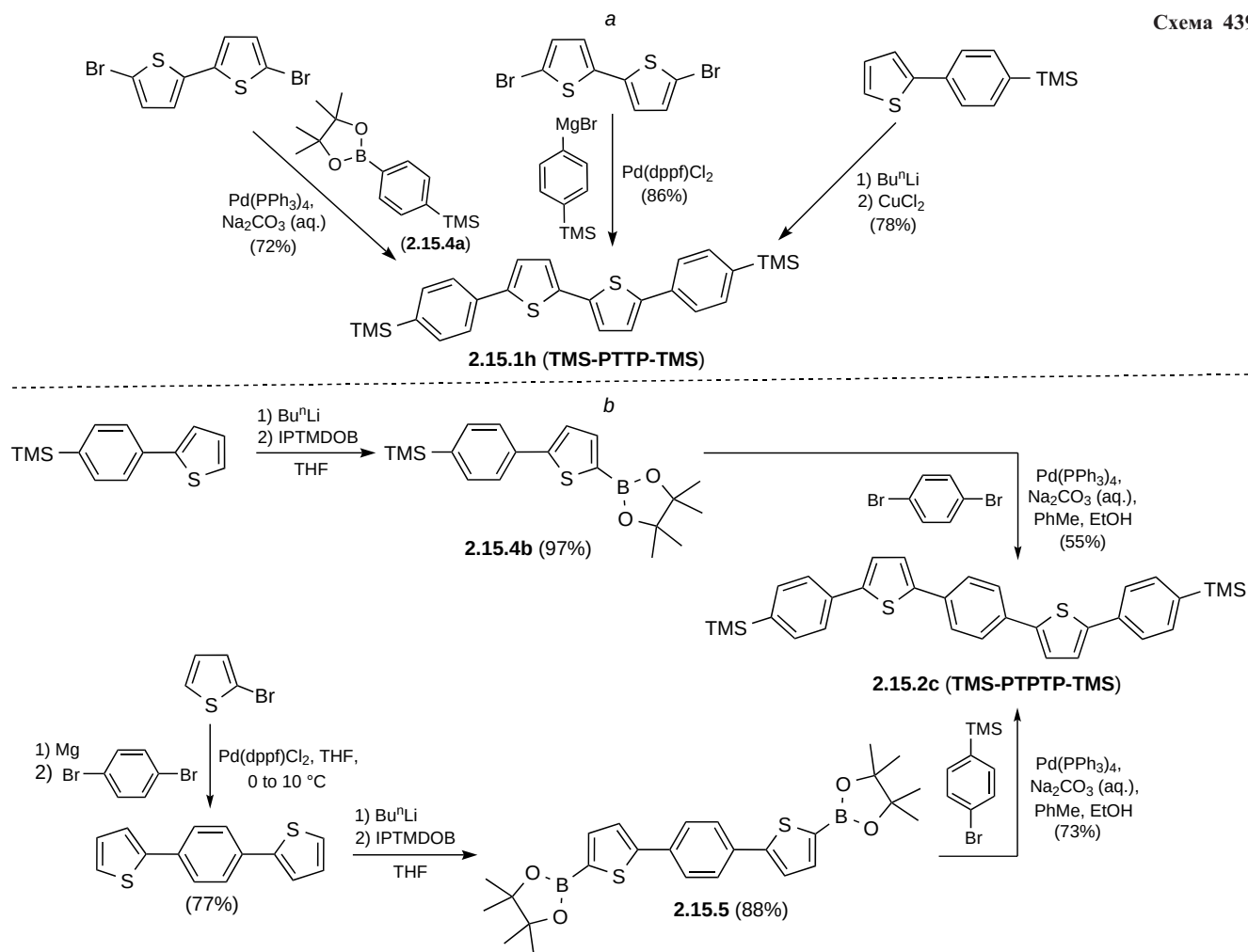


Рисунок 2. Процесс молекулярного самодолирования при синтезе олигомера по реакции Сузуки (**a**), происходящего в одной колбе (**b**), и схема переноса энергии электронного возбуждения от целевого олигомера (донора) к олигомеру-допанту (акцептору) в монокристалле (**c**).

жения и облегчить очистку олигомера. Первый можно обозначить как сочетание 2+1+2. В этом случае при последовательной обработке триметил[4-(2-тиенил)фенил]силана *n*-бутиллитием и 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborоланом (IPTMDOB) сначала получали борорганическое производное **2.15.4b** — {4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-2-тиенилфенил(триметил)силан, который вводили в реакцию Сузуки с *n*-дибромбензолом с образованием целевого олигомера **2.15.2c** с умеренным выходом.¹⁰⁸⁵

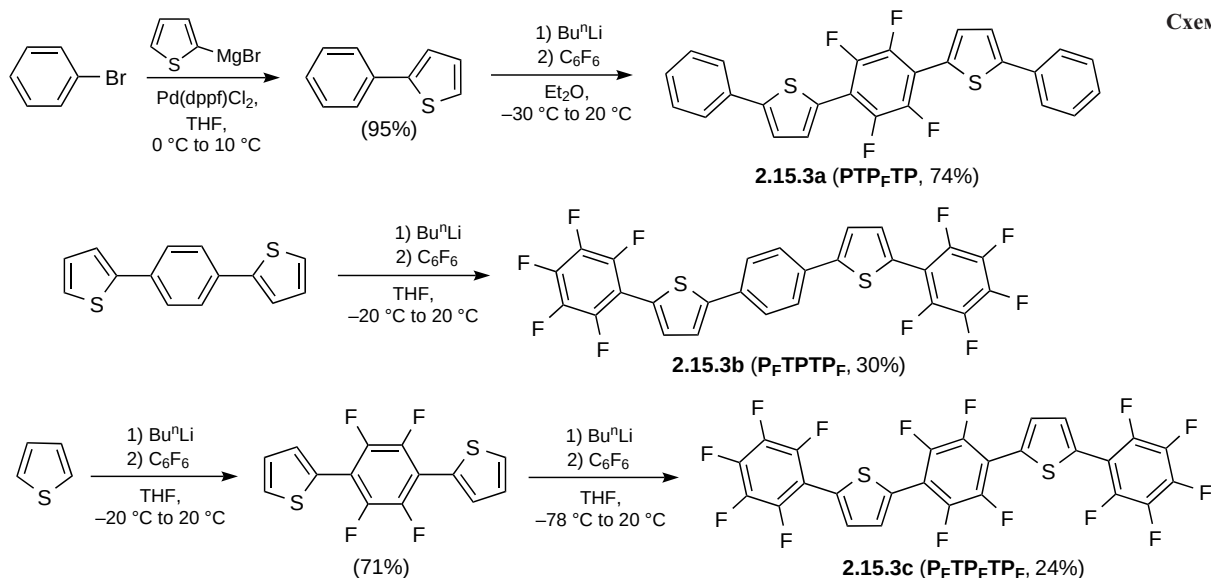
Одним из недостатков реакции Сузуки является образование побочного продукта при сдвигании борорганического производного. В этом случае образуется олиготиофенфенилен с четырьмя сопряженными ароматическими кольцами и триметилсилильной концевой группой. Разделение основного и побочного продуктов вызывает большие трудности, поэтому был разработан альтернативный метод, который можно обозначить как сочетание [1+3+1]. В этом случае сначала синтезировали 1,4-бис(2-тиенил)бензол по реакции Кумады — взаимодействием 2-тиенилмагнийбромида с *n*-дибромбензолом. Литиирование соединения **2.15.5** с последующим взаимодействием с IPTMDOB привело к диборорганическому производному **2.15.6**.¹⁰⁸⁵ Последнее вступало в реакцию Сузуки с триметил(4-бромфенил)силаном и после очистки давало олиготиофенфенилен **TMS-PTPTP-TMS** с высоким выходом.

Органические светоизлучающие транзисторы (ОСТ) на основе соединения **2.15.2c** показали амбиполярный транспорт носителей заряда со сбалансированной подвижностью электронов и дырок и эффективную электролюминесценцию, а устройства на основе монокристаллов этого олигомера продемонстрировали линейно поляризованную электролюминесценцию со степенью поляризации 0.78 ± 0.06 . Обнаружено, что монокристаллы **TMS-PTPTP-TMS** обладают высокой эмиссионной способностью, несмотря на слабую *H*-агрегацию (вопреки распространенному мнению, что для проявления этого эффекта требуется *J*-агрегация). Кроме того, было продемонстрировано, что поверхностная молекулярная упаковка олигомера ослабляет волноводный эффект и усиливает поверхностное излучение.¹⁰⁸⁶

Из растворов **Dec-PTTP-Dec** (**2.15.1e**) и **Dec-PTPTP-Dec** (**2.15.2b**) были выращены макроскопические двумерные (2D) монокристаллы в виде монослоя и многослойных пленок.

Поляризационно-чувствительная фотолюминесцентная микроскопия выявила ориентацию сопряженных ядер в таких 2D-кристаллах относительно их граней и показала, что молекулы *H*-агрегированы. Двумерный органический полевой транзистор (2D-ОПТ) на основе обоих олигомеров показали хорошую стабильность, а их характеристики полностью соответствовали модели Шокли с подвижностью носителей заряда (μ) до $0.2 \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, что является одним из лучших значений для различных материалов из линейно-сопряженных олигомеров.¹⁰⁸⁷ Наибольшее значение μ было продемонстрировано для монослойных устройств, что указывает на высокий молекулярный порядок в монослойных монокристаллах. Двумерные органические светоизлучающие транзисторы (2D-ОСТ) на основе олигомеров **2.15.1e** и **2.15.2b** показали, что введение 1,4-фениленового кольца в центр сопряженного ядра **PTTP** улучшает термическую стабильность, двумерный перенос заряда и эффективность электролюминесценции материала. Более высокая термическая стабильность и лучшие электрические характеристики **Dec-PTTP-Dec** обусловлены более сильными межмолекулярными взаимодействиями в этой молекуле из-за больших переходных дипольных моментов, тогда как более высокая эффективность электролюминесценции обусловлена большим PLQY. Продemonстрированная высокая стабильность таких ОПТ при хранении в сочетании с присущими 2D-материалам гибкостью и оптической прозрачностью делает рассмотренные олигомеры перспективными материалами для 2D-оптоэлектроники.

Для исследования влияния перфторированных бензольных колец в сопряженных олигомерах на их свойства были синтезированы соединения **2.15.3a–c**, содержащих различное число таких фрагментов (схема 440).¹⁰⁸⁸ Последовательность превращений включала сочетание металлорганического синтеза в условиях реакций Кумады, Сузуки и взаимодействие литийорганических производных с перфторбензолом. В случае 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис(5-фенилтиофена) **2.15.3a** (**PTP_FTP**) на первом этапе по реакции Кумады с высоким выходом был получен 2-фенилтиофен. Его литиирование раствором BuⁿLi в гексане с последующей обработкой перфторбензолом приводило к целевому продукту (см. схему 440,а). 2,2'-(1,4-Фенилен)бис[5-(перфторфенил)тиофен] **2.15.3b** (**P_FTPTP_F**) и 2,2'-(2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фенилен)бис[5-(перфторфенил)-

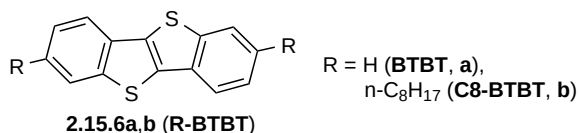


тиофен] **2.15.3c** ($P_FTP_FTP_F$) синтезировали последовательным литированием тиофенсодержащих прекурсоров Bu^iLi и обработкой большим избытком перфторбензола (см. схему 440). Невысокие выходы продуктов реакций объясняются необходимостью получения дилитиевых производных соответствующих тиофенсодержащих прекурсоров.

Сравнение оптических свойств олигомеров **2.15.3a–c** в разбавленных толуольных растворах показало, что их спектры поглощения и люминесценции очень близки, но для $P_FTP_FTP_F$ и $P_FTP_FTP_F$ наблюдается гипсохромный сдвиг максимумов полос поглощения на ~ 0.1 эВ. Для спектров люминесценции также зафиксирован гипсохромный сдвиг, который увеличивается с ростом числа перфторированных фрагментов. Значения PLQY являются высокими для всех олигомеров **2.15.3** и повышаются в ряду: P_TPTP ($79 \pm 4\%$) < P_TPT_FTP ($80 \pm 4\%$) < $P_FTP_FTP_F$ ($85 \pm 5\%$) < $P_FTP_FTP_F$ ($90 \pm 5\%$).¹⁰⁸⁸ В кристаллических структурах фторирование приводит к переходу от упаковки «в елочку» для P_TPTP к одномерной или двумерной π -укладке для частично или сильно фторированного производного. В тонкопленочном ОСТ на основе P_TPT_FTP (**2.15.3a**) наблюдали сбалансированный амбиполярный транспорт заряда и электролюминесценцию.¹⁰⁸⁸ Следовательно, введение перфторированных бензольных фрагментов является эффективным подходом к созданию амбиполярных и электролюминесцентных органических полупроводников для устройств органической электроники. Данный вывод был подтвержден авторами работы¹⁰⁸⁴ из НИОХ СО РАН на селективно фторированных фуран-фениленовых олигомерах.

Одними из наиболее перспективных молекул для применения в органической электронике ввиду высокой подвижности носителей заряда являются аннелированные структуры, в частности бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофен (**BTBT**) и его производные (**2.15.6**).¹⁰⁸⁹ Среди них особое место занимает 2,7-диоктил[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофен **2.15.6b** (**C8-BTBT**).^{1090, 1091}

Структуры **2.15.6**



В литературе описаны различные варианты синтеза таких соединений, основанные на последовательных реакциях ацилирования по Фриделю–Крафтсу и восстановления кетогруппы.^{1091–1094} Однако при проведении заключительной стадии может образоваться большое число побочных продуктов (см., например, работу¹⁰⁹¹), что приводит к значительному снижению выхода целевого олигомера. В связи с этим было проведено подробное исследование возможных способов восстановления кетогруппы при получении

C8-BTBT, что позволило разработать оптимальные схемы синтеза, выявить достоинства и недостатки той или иной методики и повысить выход продукта реакции.¹⁰⁹⁵

Основным недостатком диалкильных производных **BTBT** является низкое значение PLQY, особенно в твердом состоянии. В связи с этим был синтезирован 2,7-бис(4-децилфенил)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофен **2.15.7** (**DPBTBT**), имеющий $PLQY = 46 \pm 4\%$ в растворе (схема 441).¹⁰⁹⁶ Сначала в *n*-дибромбензоле замещали один атом брома на *n*-децильную группу, а затем получали борорганическое производное *n*-децилбензола **2.15.4c** (**DP-Bpin**), которое вводили в реакцию Сузуки с 2,7-дибром[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофеном **2.15.6c** (**Br-BTBT-Br**) в присутствии Pd-катализатора.

На основе **DPBTBT** были получены 2D-монокристаллы большой площади, состоящие из одного или нескольких молекулярных монослоев. Созданные на основе таких монокристаллов ОПТ продемонстрировали высокую производительность: их электрические характеристики полностью соответствовали модели Шокли с подвижностью носителей заряда до $1 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ для монослойных устройств и $7.5 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ для многослойных, что является одним из наибольших значений для органических 2D-полупроводников. Двумерные кристаллы соединения **2.15.7** также показывали заметную люминесценцию, что позволило изготовить первый двумерный ОСТ.¹⁰⁹⁶

В качестве аналога **C8-BTBT** (**2.15.6b**) может выступать другой аннелированный тиофен — тиено[3,2-*b*]тиено[2',3'':4,5]тиено[2,3-*d*]тиофен **2.15.8a** (тетратиеноацен, **TTA**). Введение алкильных групп в ацены **2.15.8** проводят различными способами, причем наиболее эффективным является ацилирование по Фриделю–Крафтсу. Показано, что, изменяя условия ацилирования, удается контролировать образование моно- или дикетонных, которые в дальнейшем могут быть восстановлены до моно- или диалкильных производных **TTA** соответственно (схема 442, *a*). Методом вакуумного напыления на основе **C8-TTA-C8** (**2.15.8b**) были изготовлены ОПТ, которые продемонстрировали дырочную подвижность до $0.13 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.¹⁰⁹⁷

Помимо диалкилпроизводных **TTA**, были синтезированы соединения **2.15.8d,e**, содержащие по два 4-гексилфениленовых (**(Hex-Ph)₂-TTA**) и 5-гексил-2-тиофеновых (**(Hex-T)₂-TTA**) заместителя.¹⁰⁹⁸ Для этого дибромид **2.15.8c** (**Br-TTA-Br**) вводили в реакцию Сузуки с соответствующими борорганическими производными (см. схему 442, *b*). Исследование фотофизических, электрохимических и электронных свойств показало, что в спектрах **(Hex-T)₂-TTA** наблюдается bathochromic сдвиг максимумов поглощения и люминесценции по сравнению со спектрами **(Hex-Ph)₂-TTA**. Соединения **2.15.8d,e** обладают относительно высоким PLQY в растворе, а тонкая поликристаллическая пленка **(Hex-Ph)₂-TTA** показала в

Схема 441

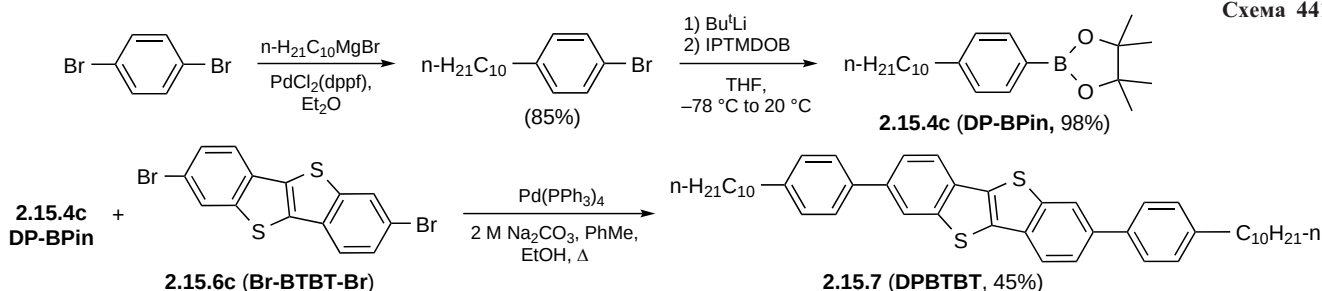
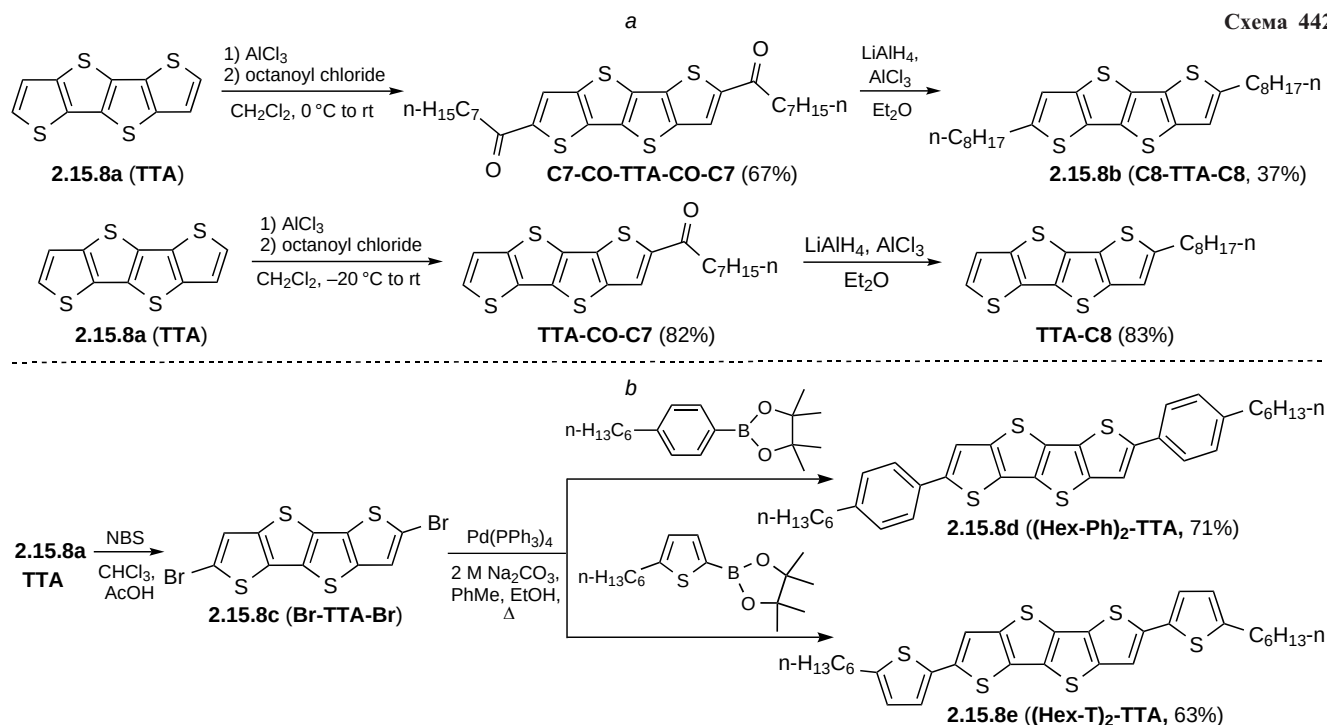


Схема 442



6 раз более высокие значения этого параметра по сравнению с **(Hex-T)₂-TTA**. В ОПТ на основе олигомера **(Hex-Ph)₂-TTA** наблюдали амбиполярный транспорт заряда, а максимальная дырочная подвижность достигала $0.6\text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

2.15.2. Тиофенсодержащие самособирающиеся молекулы

Известно, что транспорт заряда в ОПТ осуществляется в слое органического полупроводника толщиной всего несколько нанометров от поверхности диэлектрика,¹⁰⁹⁹ в связи с чем возможно создание ОПТ и простейших микросхем из них на основе монослоя органического полупроводника.¹¹⁰⁰ Одним из наиболее удобных способов получения монослоев является их самосборка из функциональных органических молекул, при этом получают самособирающиеся монослойные органические полевые транзисторы (СМОПТ).^{1101, 1102}

Впервые синтез ряда самоорганизующихся полупроводниковых олиготиофенсодержащих моноклорсиланов **2.15.9a–e** описан в работе¹¹⁰³. Такие молекулы состояли из кватро-, квинке- или секситиофеновых фрагментов, которые отвечали за полупроводниковые свойства, и связанных с полупроводниковыми фрагментами через гибкий алкильный (гексильный или ундецильный) спейсер диметилхлорсилильных групп, которые реагировали с гидроксилсодержащей подложкой. Кроме того, на концах олигомеров **2.15.9a–e** находились этильные или гексильные группы, способствующие повышению растворимости в органических растворителях. Образование монослоя происходило при помещении кремниевой подложки, содержащей на поверхности активированный диоксид кремния с группами Si–OH, в разбавленный раствор полупроводниковых олигомерных хлорсиланов в толуоле. На основе хлорсиланного производного квинкеттиофена с этильной концевой группой (**2.15.9a**) были получены СМОПТ на кремниевой подложке с наилучшими в изученном ряду значениями подвижности носителей зарядов ($0.02\text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) и соотно-

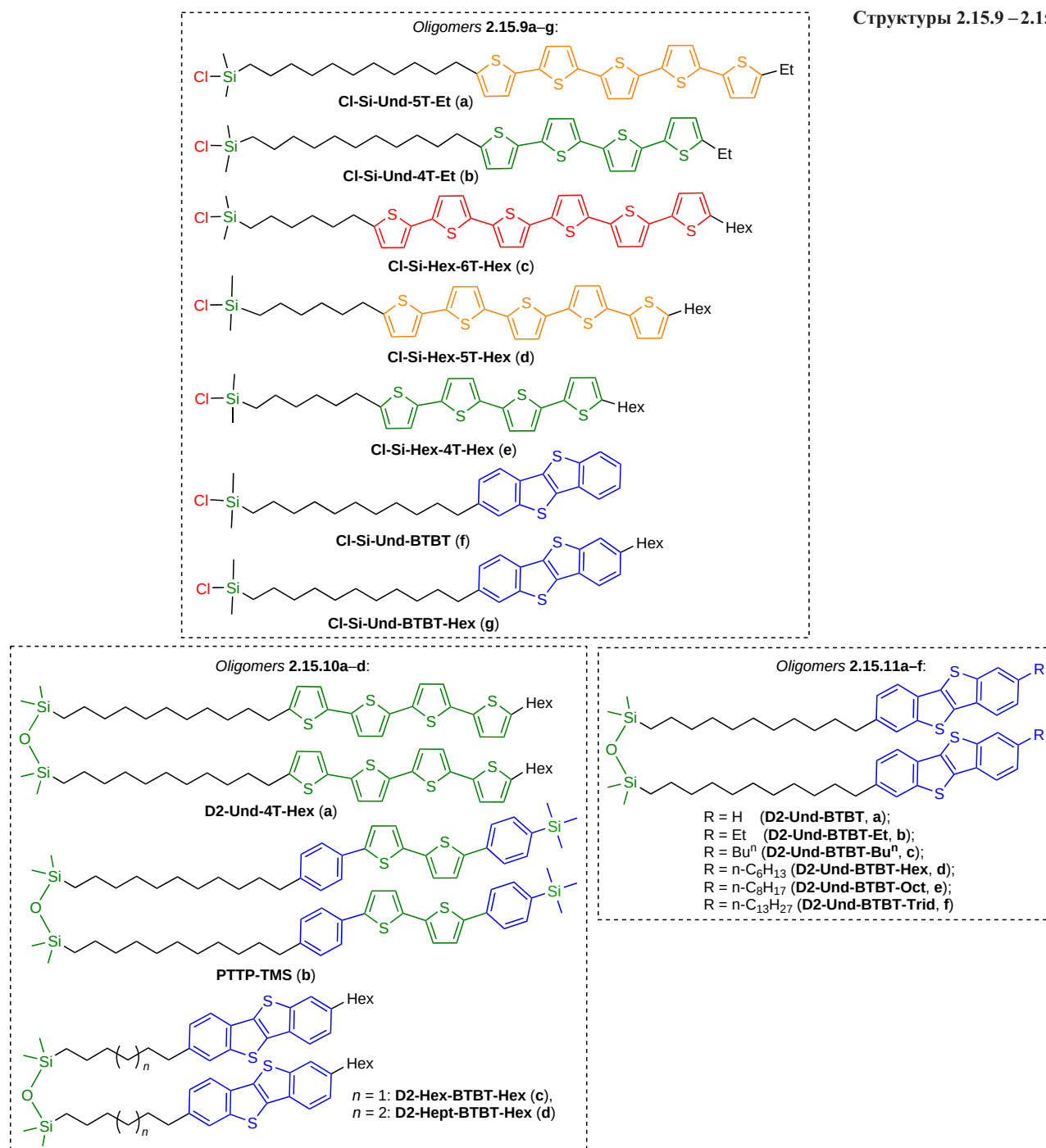
шения токов во включенном и выключенном состоянии (10^7).^{1100, 1103}

Созданные на основе олиготиофенсодержащих моноклорсиланов СМОПТ нашли применение в качестве хемосенсоров. Их уникальное строение при введении рецепторного слоя (хлорида *мезо*-тетрафенилпорфиринжелеза(III)) обеспечило очень высокую чувствительность сенсора на оксид азота — порог обнаружения составил <100 млрд⁻¹. Такую высокую чувствительность можно объяснить тем, что аналит непосредственно воздействует на активный канал транзистора, который представляет собой монослой органического полупроводника.¹¹⁰⁴

Изготовление ОПТ путем самоорганизации олиготиофенхлорсиланов занимает довольно продолжительное время (десятки часов), поэтому в работе¹¹⁰⁵ были исследованы методы, позволяющие создавать устройства за меньший временной интервал. Показано, что при использовании методов Лэнгмюра–Блоджетт и нанесении раствора на вращающуюся подложку молекул **2.15.9a** получаются хорошо организованные монослои с вертикальным расположением олиготиофеновых фрагментов, а в случае погружения подложки в раствор поверхность покрывалась лишь частично. (Отметим, что применение метода Лэнгмюра–Блоджетт для создания монослоев на основе нефункциональных диалкилолиготиофенов не приводит к положительным результатам.) В дальнейшем монослойные ОПТ с хорошими полупроводниковыми характеристиками были получены методом Лэнгмюра–Блоджетт из тиофенсодержащих самособирающихся молекул **2.15.9a**.¹¹⁰⁶ Несмотря на некоторую дефектность полученного монослоя, величина μ достигала $1.1 \cdot 10^{-2}\text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, что близко к характеристикам СМОПТ, полученным методом самоорганизации.^{1100, 1103}

Олиготиофенсодержащие моноклорсиланы из-за наличия реакционноспособной хлорсиланной группы требуют особых условий хранения и работы. Поскольку метод Лэнгмюра–Блоджетт подразумевает контакт материала с водой и приводит к гидролизу хлорсиланной группы с образованием дисилоксанового фрагмента, были синтезированы не

Структуры 2.15.9 – 2.15.11



содержащие этой группы дисилоксановые димеры **2.15.10 – 2.15.11**, способные самоорганизовываться в монослои на поверхности воды. Этим способом на кремниевых подложках были получены монослои силоксанового димера кватротиофена с концевыми гексилными группами — соединения **2.15.10a** (**D2-Und-4T-Hex**). Исследования методами атомно-силовой и оптической микроскопии и рентгеновской дифракции показали, что такие монослои имеют доменную кристаллическую структуру островкового характера с размером домена порядка 4 мкм² и с характерной степенью заполнения >90%, что позволило использовать их в качестве канала ОПТ. Созданные на монослоях **D2-Und-4T-Hex** ОПТ продемонстрировали дырочную подвижность до $3 \cdot 10^{-3} \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и высокую долговременную стабильность.^{1107,1108}

Увеличение длины олиготиофенового фрагмента обычно приводит к повышению подвижности носителей зарядов. По этой причине были синтезированы силоксановые димеры, содержащие квинке- и секситиофеновые фрагменты.¹¹⁰⁹ Однако растворимость таких молекул значительно снижается, что не позволяет получать из них качественные монослои методом Ленгмюра–Блоджетт.

Помимо молекул, содержащих олиготиофеновые фрагменты, был синтезирован силоксановый димер олиготиофенфенилена **2.15.10b** (**D2-Und-PTTP-TMS**). Полученные на его основе ленгмюровские пленки обладали как полупроводниковыми, так и люминесцентными свойствами. Таким образом, было впервые показано, что упорядоченная 2D-упаковка сопряженных органических молекул в полу-

проводниковый ленгмюровский монослой не препятствует эффективной люминесценции материала.¹¹¹⁰

В работе¹¹¹¹ описаны хлорсилильные производные **Cl-Si-Und-BTBT** и **Cl-Si-Und-BTBT-Hex (2.15.9f,g)** и силоксановые димеры **D2-Und-BTBT** и **D2-Und-BTBT-Hex (2.15.11a,d)**, способные самоорганизовываться в монослой на поверхности воды. Рассмотрены возможные варианты синтеза таких олигомеров и выбран оптимальный подход к новым производным **BTBT** с высокими выходами. Он включал синтез монозамещенного 2-алкил-BTBT, защиту концевой двойной связи алкенилхлорангидрида бромом, присоединение полученного соединения к 2-алкил-BTBT по реакции Фриделя–Крафтса с последующим восстановлением кетогруппы до алкана, снятие дибромидной защиты цинком и гидросилилирование. Подобраны условия получения качественных монослоев методом Ленгмюра–Блоджетт, из которых изготовили ОПТ с подвижностью носителей заряда до $1.4 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

Монослойные ОПТ из соединения **2.15.11d (D2-Und-BTBT-Hex)** использовали для создания высокочувствительных газовых сенсоров на полярные газы (H_2S и NH_3).^{1112,1113} На их основе, с участием металлопорфиринов в качестве рецепторных слоев, был разработан «электронный нос», предназначенный для детектирования токсичных газов (H_2S , NH_3 , NO_2 и EtSH)¹¹¹⁴ и определения свежести продуктов.¹¹¹⁵ Из димера **D2-Und-BTBT-Hex** были созданы органические мемристивные устройства, которые показали как минимум 4 резистивных состояния и 25 000 циклов устойчивой работы при испытаниях на выносливость с соотношением токов во включенном и выключенном состоянии ($R_{\text{OFF}}/R_{\text{ON}}$), превышающим 5.¹¹¹⁶

С использованием разработанных синтетических подходов был получен ряд силоксановых димеров на основе **BTBT** с различной длиной алифатического спейсера (C_6 , C_7 и C_{11}) между полупроводниковым фрагментом и якорной силоксановой группой — соединения **2.15.10c,d** и **2.15.11d (D2-Hex-BTBT-Hex, D2-Hept-BTBT-Hex и D2-Und-BTBT-Hex соответственно)**.¹¹¹⁷ Исследование влияния длины алифатического спейсера на полупроводниковые свойства димеров показало, что максимальное значение μ достигает $0.47 \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при нанесении **D2-Und-BTBT-Hex** методом Ленгмюра–Шеффера в качестве полупроводникового материала на полистирольный интерфейсный слой ОПТ. Такое устройство имело также низкий порог детектирования EtSH , используемого в качестве одоранта в бытовом газоснабжении, достигающий 30 млрд^{-1} во влажном воздухе. При этом монослой димера **D2-Hept-BTBT-Hex** с гептильным спейсером был использован для фиксации биотин-содержащего производного **BTBT** при создании новой платформы биосенсоров на основе ОПТ с электролитическим затвором, успешно протестированной на селективном детектировании вируса гриппа А.^{1118,1119}

Для исследования влияния длины концевых групп на свойства силоксановых димеров был синтезирован ряд производных **BTBT 2.15.11b–f**, содержащих алкильные концевые группы разной длины (**D2-Und-BTBT-Et, D2-Und-BTBT-Buⁿ, D2-Und-BTBT-Hex, D2-Und-BTBT-Oct и D2-Und-BTBT-Trid** соответственно).¹¹²⁰ Схема синтеза таких олигомеров включала последовательность реакций ацилирования по Фриделю–Крафтсу, восстановления кетогрупп и гидросилилирования. Соединения **2.15.11** были получены с высокими выходами. Исследование фазового поведения показало, что все эти олигомеры способны обра-

зовывать как высокоупорядоченные, так и неупорядоченные жидкокристаллические мезофазы — смектические мезофазы А или С. В то же время увеличение длины концевой алкильной группы от C_2 до C_8 приводило к более высоким температурам фазовых переходов, т.е. к повышению термической стабильности. Наилучшие как электрические, так и сенсорные (по отношению к оксиду азота(IV)) свойства продемонстрировал ОПТ на основе силоксанового димера **2.15.11e (D2-Und-BTBT-Oct)** с концевыми октильными группами, что предположительно связано с наименьшей шероховатостью поверхности образующихся из него пленок.

2.15.3. Тиофенсодержащие донорно-акцепторные олигомеры

Органические сопряженные тиофенсодержащие олигомеры донорно-акцепторного (D-A) типа содержат в своей структуре электроакцепторные (EWG) и электронодонорные (EDG) фрагменты, соединенные между собой, как правило, через π -сопряженный (олиго)тиофеновый спейсер (см.8).^{1121,1122} В таких системах возникают новые молекулярные орбитали с существенно меньшей разностью в энергии между уровнями ВЗМО и НСМО по сравнению с исходными орбиталями. В результате образующиеся олигомеры имеют существенно меньшую ширину запрещенной зоны, а также значительно сдвинутые в длинноволновую область спектры поглощения и излучения света по сравнению с аналогичными параметрами для близких по молекулярной массе и числу сопряженных фрагментов соединений обычного строения. D-A-Олигомеры успешно применяют в самых разных устройствах органической электроники и фотоники благодаря возможности тонко настраивать комплекс их свойств в довольно широком диапазоне путем варьирования природы и числа составляющих фрагментов.

Олигомеры с дициановинильной (DCV) группой являются одним из наиболее перспективных классов D-A молекул для применения в органической оптоэлектронике и фотонике благодаря относительно сильной электроакцепторной способности этой группы, доступности и низкой стоимости исходного малонитрила.¹¹²³ Однако в структуре DCV-группы присутствует активный протон, который обуславливает недостаточно высокую термическую и химическую стабильность соединений. При этом из-за их низкой растворимости приходится вводить сольбилизирующие алкильные группы в различные фрагменты молекулы, что повышает стоимость конечных продуктов из-за дополнительных стадий синтеза.

Для повышения стабильности и растворимости олигомеров было предложено использовать вместо стандартной DCV-группы со свободным активным протоном ее замещенные аналоги — алкил- (Alk-DCV),^{1124–1128} фенил- (Ph-DCV)^{1129,1130} и *n*-фторфенилдициановинильные (FPh-DCV) фрагменты.¹¹³¹ Этот подход демонстрирует получение семейства звездообразных олиготиофенов на основе трифениламина **2.15.12a–g**.^{1124–1126,1129,1131}

Процесс образования олигомеров **2.15.12b–g** можно разделить на три этапа: синтез борорганических производных олиготиофеновых кеталей, получение бромпроизводных донорных центров и превращения, приводящие к целевым D-A соединениям (схема 443).¹¹²⁶

⁸ См. также статью E.D.Papkovskaya, D.O.Balakirev, J.Min, Yu.N.Luponosov. *Mater. Today Energy*, **43**, 101591 (2024); <https://doi.org/10.1016/j.mtener.2024.101591>

Структуры 2.15.12a – g

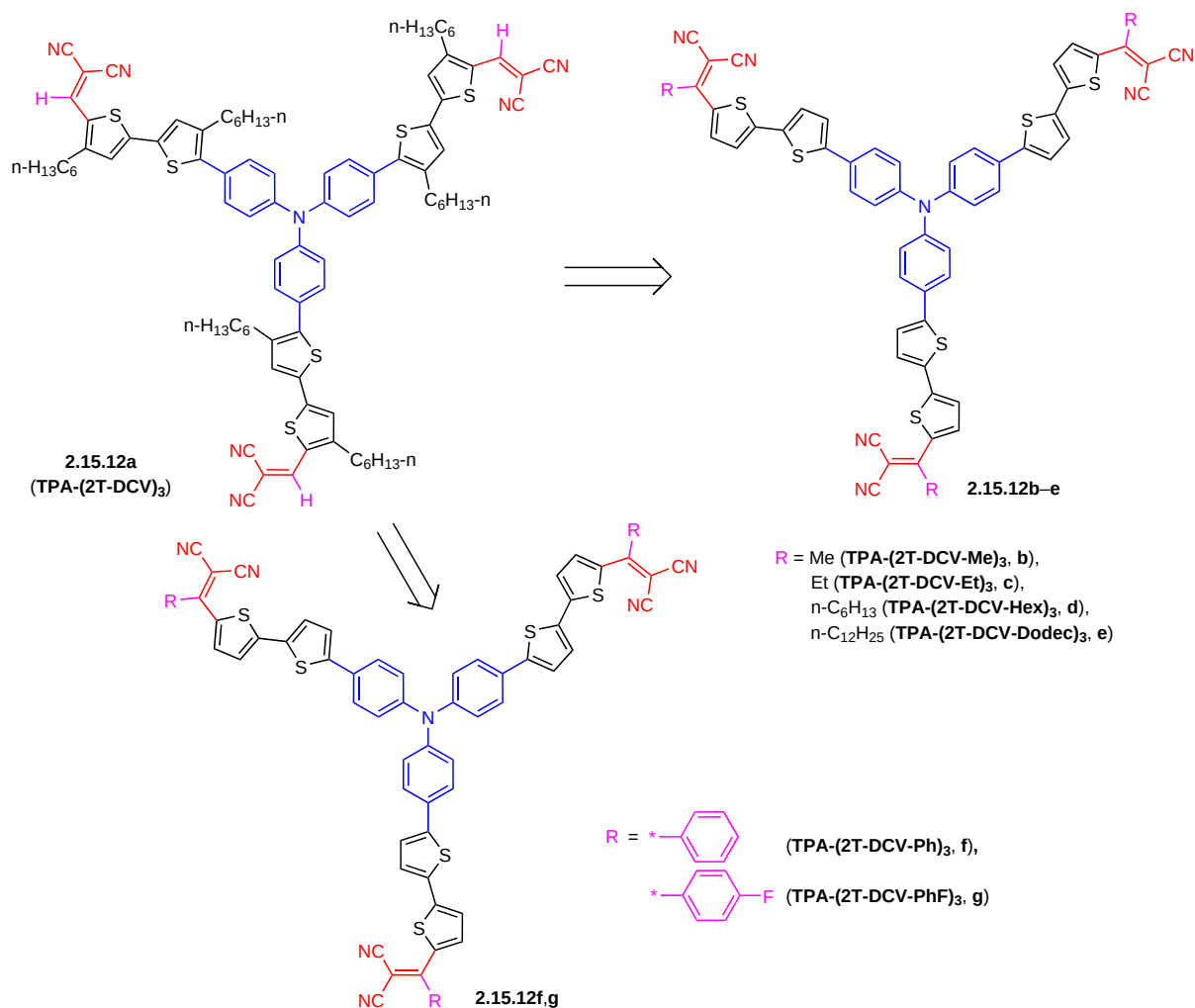
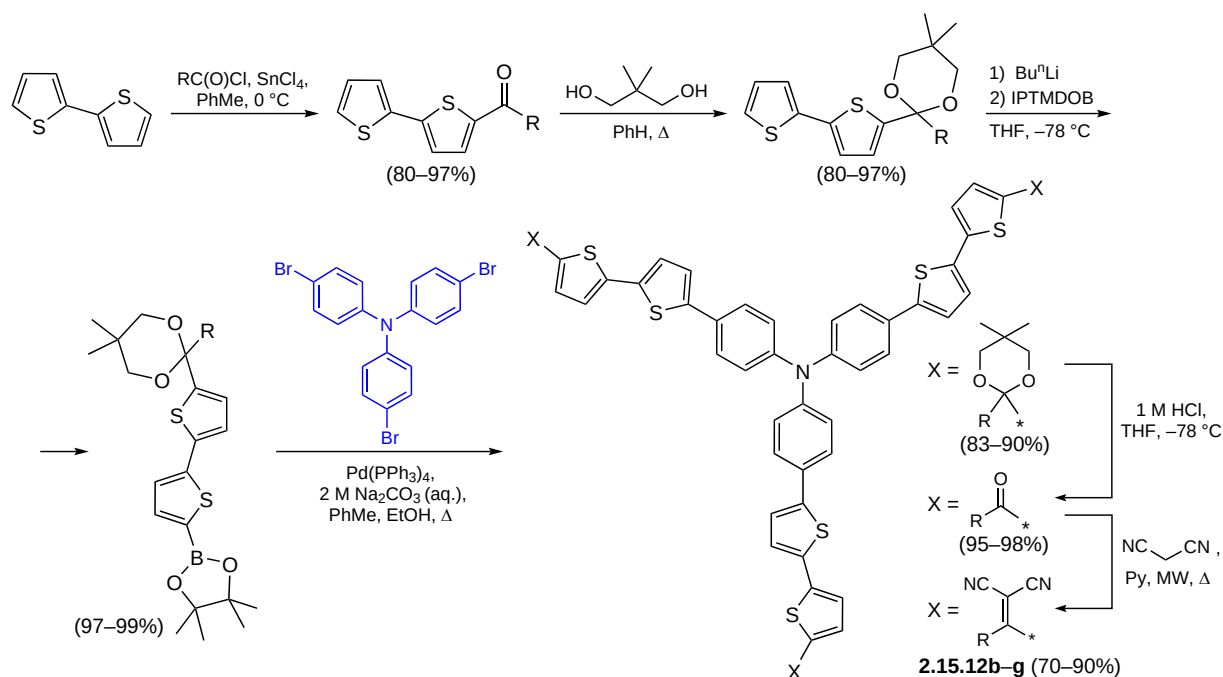


Схема 443



Универсальность разработанной схемы подтверждена ее использованием для получения большого ряда D-A-производных олиготиофенов звездообразного и линейного строения — соединений **2.12.12** и **2.12.13**. Благодаря благоприятному сочетанию комплекса физико-химических свойств D-A-олигомеров такая библиотека представляет огромный интерес для практического применения. Например, большинство соединений обладают эффективным поглощением света в видимом спектральном диапазоне и относительно низкими энергиями ВЗМО (от -5.2 до -5.6 эВ), что делает возможным их использование в качестве донорных материалов в смеси с подходящим акцептором в активном слое органических солнечных батарей (ОСБ) с объемным гетеропереходом.^{1124, 1127, 1132, 1133}

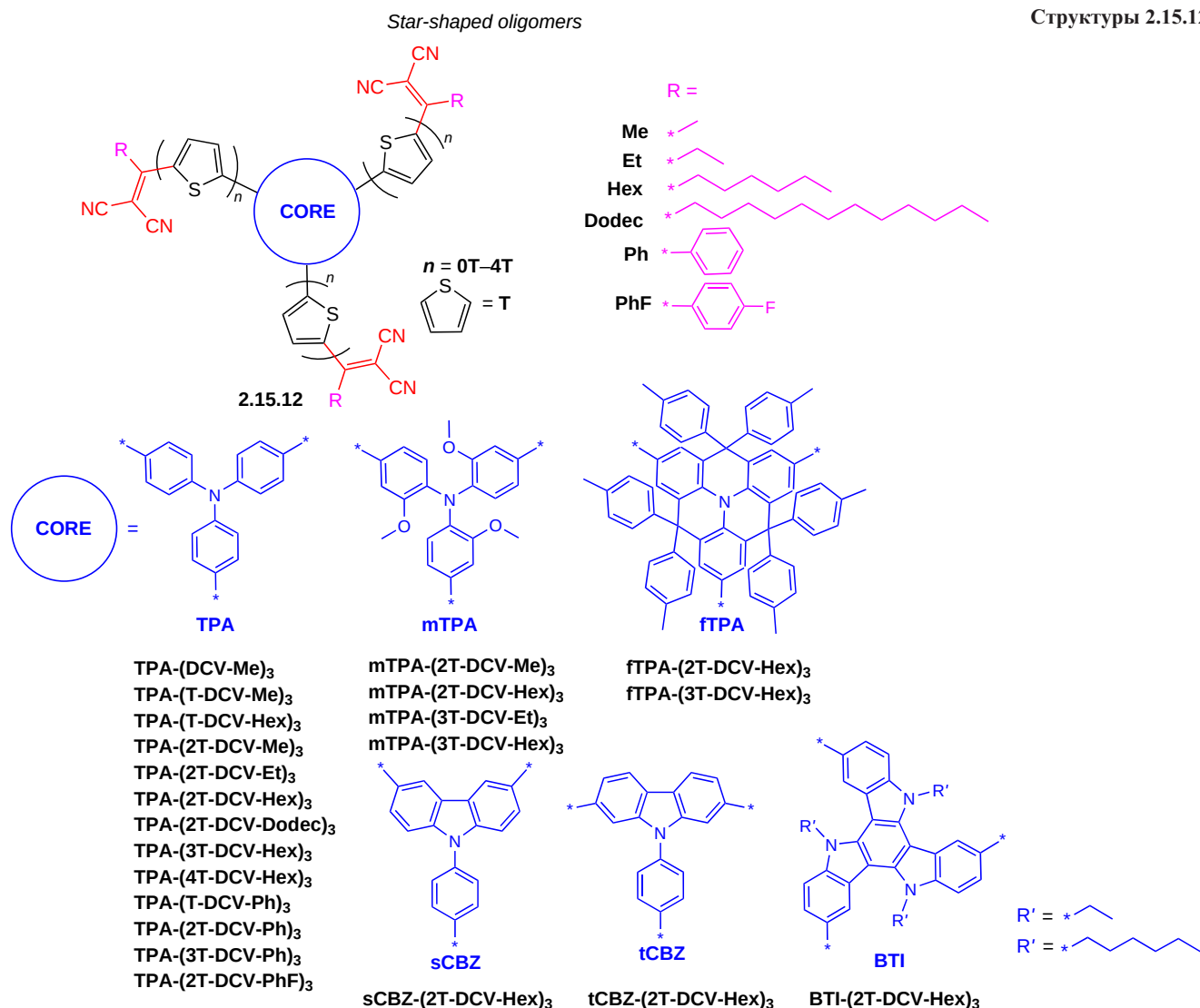
Можно проследить, как в зависимости от типа используемого заместителя при DCV в серии из четырех звездообразных соединений на основе трифениламина **2.15.12a,d,f,g** (TPA-(2T-DCV)₃, TPA-(2T-DCV-Hex)₃, TPA-(2T-DCV-Ph)₃ и TPA-(2T-DCV-PhF)₃ соответственно) меняется эффективность ОСБ с растворимым производным фуллерена-70 (PC₇₁BM) в качестве акцептора. При переходе от соединения **2.15.12a** с незамещенной DCV-группой, имеющего КПД = 2.3%, к производным **2.15.12d,f,g** с концевыми акцепторными группами

(Hex-DCV, Ph-DCV и FPh-DCV) существенно возрастают все параметры ОСБ, достигая КПД = 4.36% для TPA-(2T-DCV-Ph)₃, что связано прежде всего с различиями в морфологии фотоактивного слоя, эффективности транспорта и разделения зарядов.^{1129, 1130}

Звездообразные соединения **2.15.12** с Alk-DCV- и Ph-DCV-группами могут быть использованы не только в качестве донорных материалов в ОСБ с объемным гетеропереходом, но и в однокомпонентных ОСБ,¹¹³⁴ т.е. там, где фотоактивный слой представлен не смесью донорного и акцепторного материалов, а всего одним соединением, что существенно облегчает процесс изготовления устройств и повышает их стабильность. Исследования нескольких соединений **2.15.12** с концевыми акцепторными группами Alk-DCV и Ph-DCV в однокомпонентных ОСБ (рис. 3,a) показали перспективность данных материалов как компонентов и для этого типа устройств.^{1135–1138} Созданные на их основе ОСБ имели высокое напряжение холостого хода (до 1.19 В), а КПД достигал 1.13%.

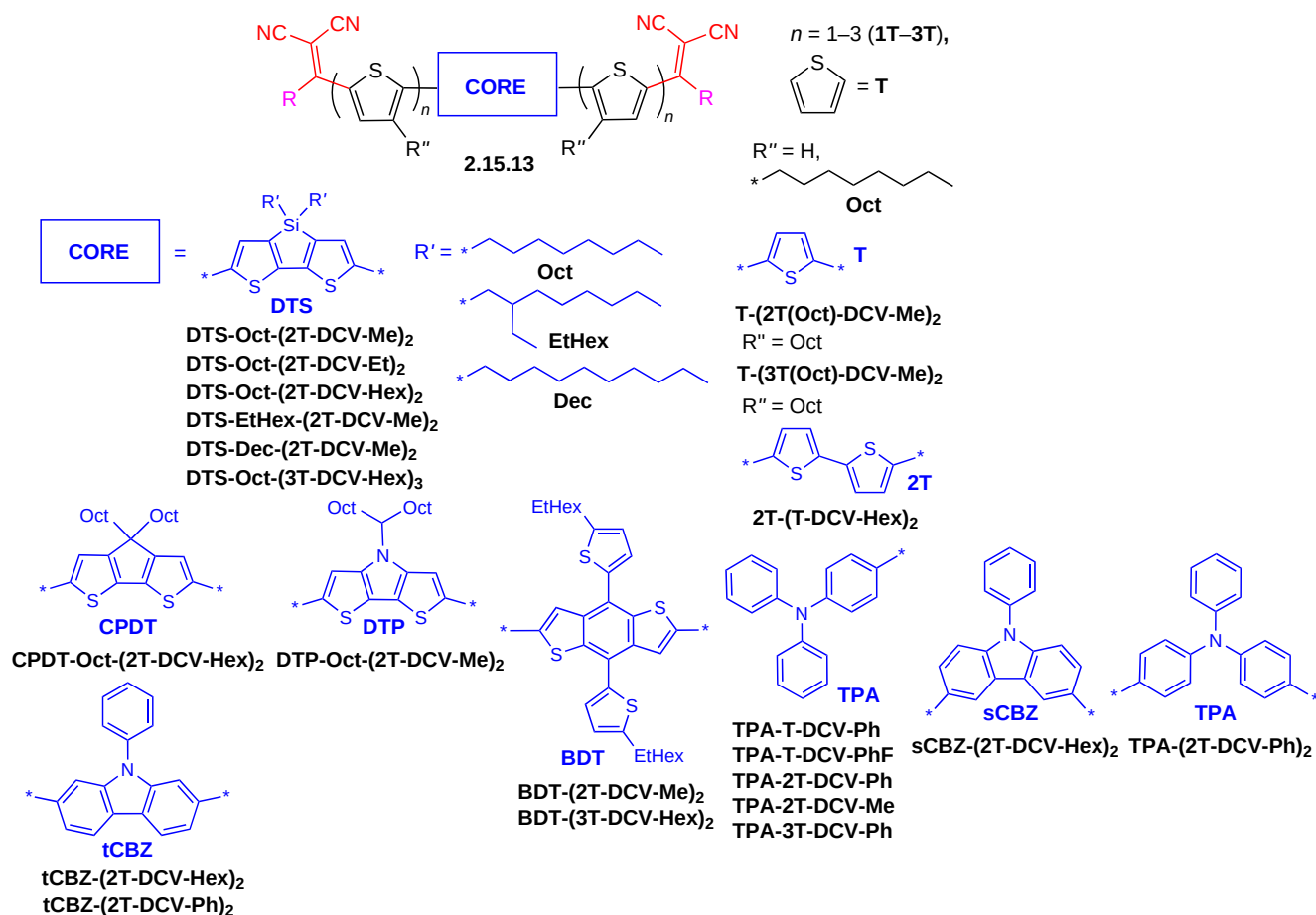
Найдено, что генерация фототока в таких устройствах более высокая при отрицательном смещении, что делает возможным использование подобных однокомпонентных устройств в качестве фотодетекторов (см. рис. 3,b).^{1135, 1137} Например, внешняя квантовая эффективность фотодетекто-

Структуры 2.15.12



Linear oligomers

Структуры 2.15.13



ров на основе соединения **2.15.12b** (**TPA-(2T-DCV-Et)**₃) увеличивается с 23.5 до 30% при -0.5 В, а чувствительность (R) с максимумом при 560 нм с $0.1 \text{ A} \cdot \text{Вт}^{-1}$ без смещения до $0.14 \text{ A} \cdot \text{Вт}^{-1}$ при -0.5 В (см. рис. 3,с). Очевидным преимуществом таких однокомпонентных фотодетекторов является не только легкость их изготовления и возможность варьирования спектрального диапазона детектирования, но и относительно узкий спектр чувствительности (см. рис. 3,с), так как в фотоактивном слое имеется всего один материал.

Учитывая, что скорость отклика на импульсы лазера таких фотодетекторов находится в субмикросекундном диапазоне,^{1135,1138} т.е. на несколько порядков превосходит по времени отклика человеческий глаз, это открывает перспективы создания на их основе искусственных фоторецепторов сетчатки — так называемых палочек, отвечающих за сумеречное зрение, и трех типов колбочек, отвечающих за цветное зрение. При некоторых заболеваниях органов зрения (возрастной дегенерации сетчатки

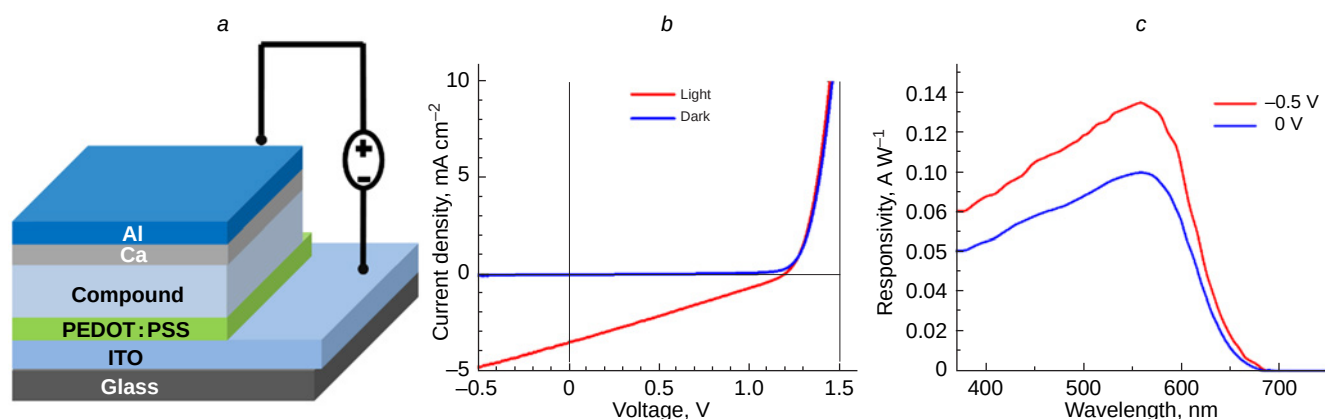
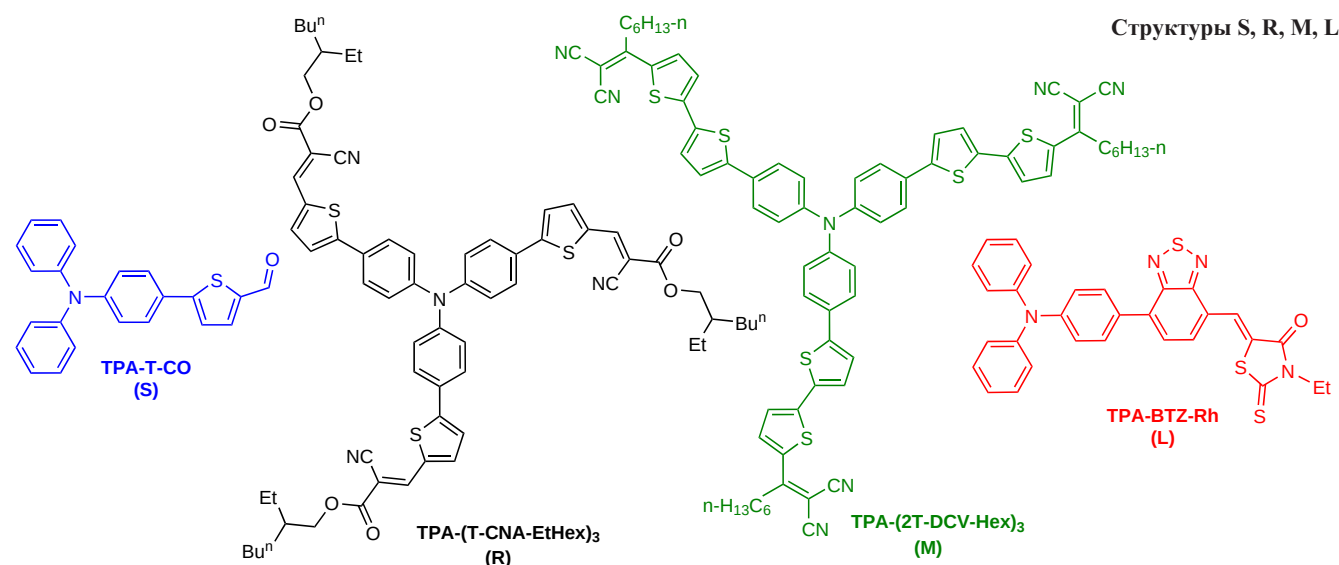


Рисунок 3. Схема устройства, используемого в однокомпонентных ОСБ (фотоактивный слой обозначен словом «compound») и фотодетекторах (а); вольтамперные кривые однокомпонентного ОСБ на основе **TPA-(2T-DCV-Et)**₃ на свету и в темноте (b), а также спектры его фоточувствительности (с);

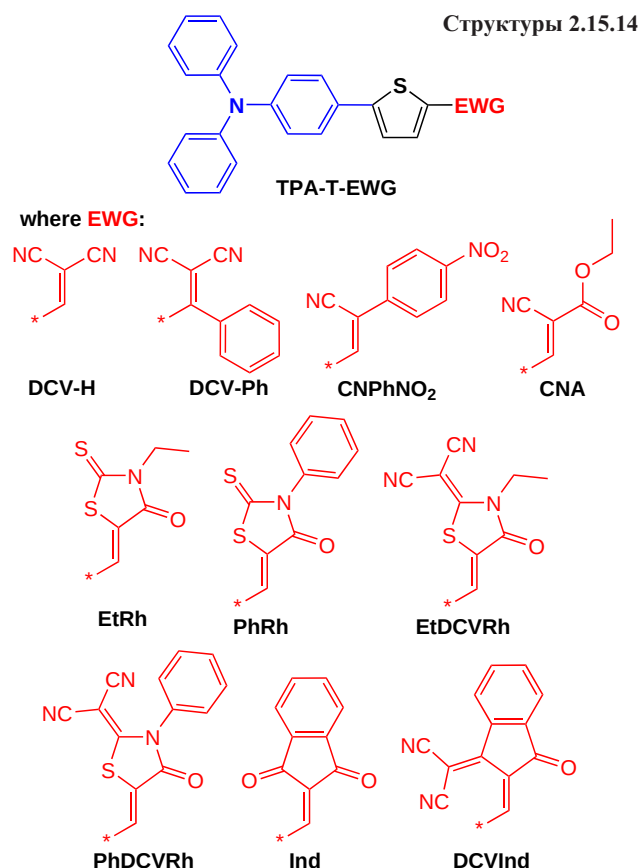


глаза, пигментном ретините и т.п.) нервная ткань сетчатки глаза, как правило, остается работоспособной и может передавать нервные импульсы в головной мозг, что позволяет после замены поврежденных естественных фоторецепторов восстановить зрение. Благодаря возможности тонко регулировать оптоэлектронные свойства, D-A молекулы являются отличными кандидатами для получения искусственных фоторецепторов, по спектральным характеристикам близких к человеческим колбочкам и палочкам (см. ^h).¹¹³⁹ Этот эффект был успешно продемонстрирован на примере четырех D-A молекул **TPA-T-CO**, **TPA-(T-CNA-EHex)₃**, **TPA-(2T-DCV-Hex)₃**, **TPA-BRZ-Rh** (для краткости обозначены символами **S, R, M** и **L** по аналогии с обозначением фоторецепторов сетчатки глаза человека), содержащих для тонкой регулировки оптической щели наряду с Alk-DCV-группами алкилцианоацетатные, алкилроданиновые и карбонильные электроноакцепторные фрагменты (см. формулы выше).¹¹³⁹

Тонкие слои таких D-A олигомеров наносили из растворов методами вращающейся подложки или струйной печати (диаметр пикселей от 25 до 42 мкм) на стеклянные подложки, покрытые ITO со слоем ZnO (рис. 4,a,b), что позволило получить простейшие устройства для исследования фотоотклика.¹¹³⁹ При облучении монохроматическим светом малой мощности эти устройства, помещенные в моделирующие биологическую среду условия, давали отклик, который близко соответствовал отклику определенного вида естественных фоторецепторов сетчатки глаза человека (см. рис. 4,c,d). Возможность получения функциональных слоев таких материалов методом струйной печати открывает перспективы для нанесения многоцветных узоров (см. рис. 4,a), имитирующих сетчатку глаза человека, и таким образом изготавливать ее протезы. В перспективе это позволит лечить одну из самых распространенных причин нарушения зрения — повреждение светочувствительных нейронов сетчатки глаза.

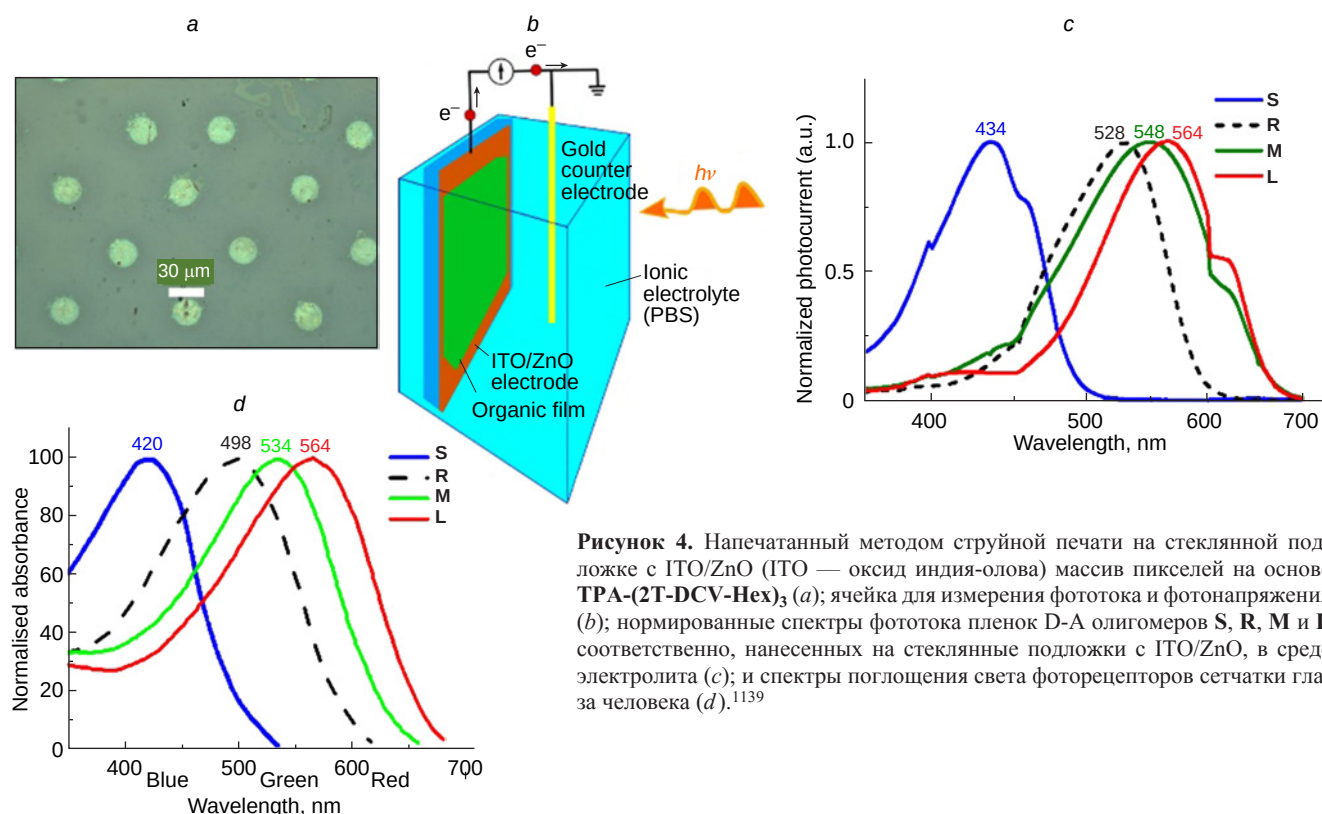
Многие из полученных D-A олигомеров обладают эффективной флуоресценцией как в растворах, так и в тонких

пленках и полимерных композитах. Максимум эмиссии обычно находится в красном и ближнем инфракрасном спектральном диапазоне (см. ⁱ),^{1140–1142} который востребован для применения в биологии и медицине. Использование различных по электроноакцепторной способности концевых фрагментов наряду с Alk-DCV- и Ph-DCV-группами в структурах D-A соединений на основе трифениламина (TPA) **2.15.14** позволяет достаточно простым способом из-



^h См. также статью Yu.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, N.A.Aseyev, T.I.Rokitskaya, D.E.Kolotova, E.A.Kotova, T.S.Kurkin, L.A.Poletavkina, Yu.A.Isaeva, Yu.N.Antonenko, P.M.Balaban, S.A.Ponomarenko. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **10**, 1139 (2024); <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01562>.

ⁱ См. также работы I.V.Dyadishchev, D.O.Balakirev, N.K.Kalinichenko, E.A.Svidchenko, N.M.Surin, S.M.Peregudova, V.G.Vasilev, O.Yu.Shashkanova, A.V.Bakirov, S.A.Ponomarenko, Yu.N.Luponosov. *Dyes Pigm.*, **24**, 112003 (2024); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112003>.

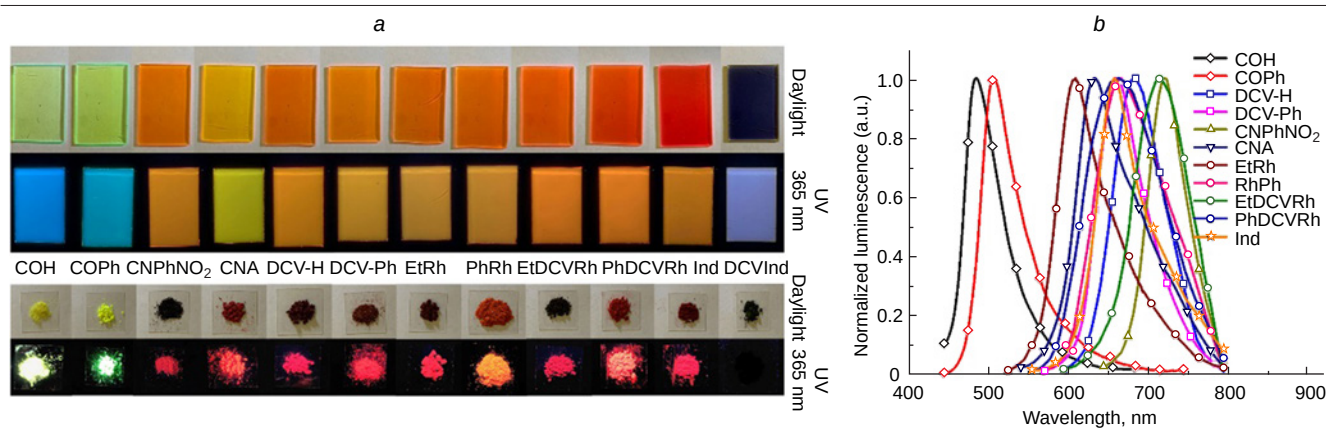


менять ширину оптической щели и варьировать их спектры флуоресценции в большом спектральном диапазоне (рис. 5).

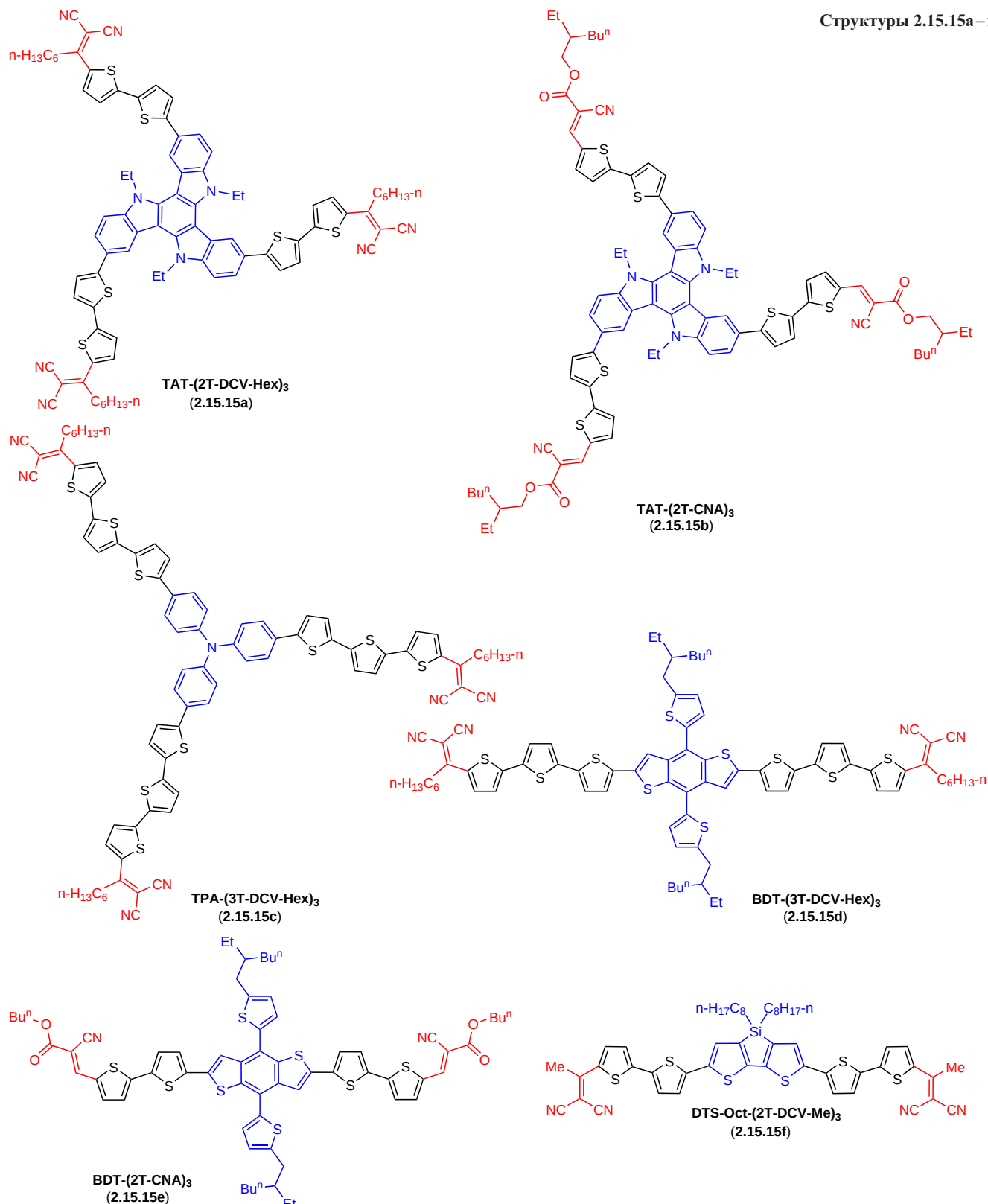
Поскольку большинство описанных выше олигомеров являются полупроводниками p-типа, то они могут быть использованы в качестве дырочно-транспортных слоев (ДТС) в различных оптоэлектронных устройствах, например в галогенидных перовскитных солнечных батареях (ПСБ).¹¹⁴³ В качестве примера можно привести исследование шести D-A олигомеров **2.15.15a–e**, отличающихся друг от друга химическим строением (длиной сопряжения олигоотиофенового π -спейсера, типом донорного центра, природой акцепторной группы и энергией ВЗМО-уровня) в качестве недопированных ДТС в ПСБ.¹¹⁴³

Показано, что КПД большинства исследованных устройств превышает значения для аналогичных референсных фотоэлементов, однако четкая взаимосвязь между па-

раметрами химической структуры, свойствами олигомеров и значениями КПД отсутствует. Это можно объяснить значительно большим влиянием на эффективность ПСБ качества ДТС (однородность пленки, наличие дырок и пустот), нанесенного поверх перовскита. В результате наиболее высокая эффективность, до 19 и 20%, была достигнута в ПСБ на основе ДТС из **BDT-(3T-DCV-Hex)₃** и **TAT-(2T-CNA)₃** соответственно. Эти соединения имеют совершенно разные химическую структуру и значения ВЗМО-уровня. Однако они оба способны, в отличие от остальных изученных соединений, формировать однородные пленки поверх перовскитного слоя, что было подтверждено методами микроскопии и спектроскопии нанометрового пространственного разрешения в ИК-диапазоне. Таким образом, разработанные D-A олигомеры могут быть использованы в качестве ДТС в ПСБ, при этом устройства на



Структуры 2.15.15a–f

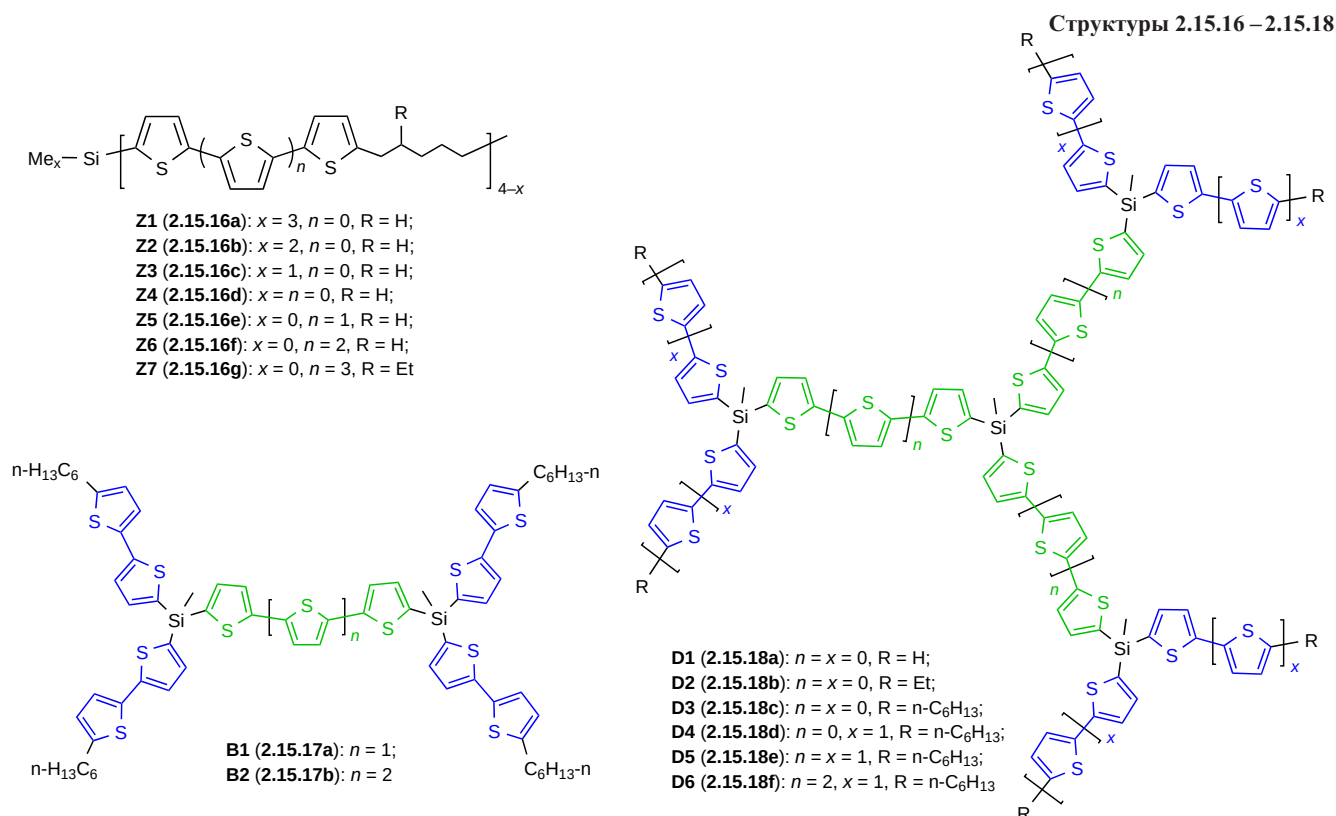


их основе демонстрируют КПД до 20%, что сопоставимо с рекордными значениями, полученными для ПСБ на основе органических недопированных ДТС.

2.15.4. Тиофенсодержащие молекулы с различными центрами разветвления

Первые разветвленные битиофенсиланы с центром ветвления в виде атома кремния были синтезированы взаимо-

действием литийпроизводного 5-гексил-2,2'-битиофена (Hex-2Т) с (метил)алкоксисиланами, содержащими различное количество функциональных групп.¹¹⁴⁴ В зависимости от числа метокси- или этокси групп в исходном алкоксисилане, были получены соединения **2.15.16a–d** (для краткости обозначим их **Z1–Z4**), содержащие от 1 до 4 фрагментов Hex-2Т соответственно (для синтеза линейного триметил-5-(5'-гексил-2,2'-битиенил)силана использовали



триметилхлорсилан). Исследование оптических свойств разбавленных растворов соединений **2.15.16a–d** показало, что значение PLQY увеличивается от 5.8 до 20% при переходе от первого (**Z1**) к последнему (**Z4**).¹¹⁴⁴ Тетракис(5''-гексил-2,2':5',2''-тертиен-5-ил)силан (**2.15.16e**, **Z5**) был синтезирован аналогичным образом и впервые описан Roncali с соавт.¹¹⁴⁵ Молекулы с более длинными олиготиофеновыми фрагментами **2.15.16f,g** (**Z6**, **Z7**) были получены из тетракис(5'-бром-2,2'-битиен-5-ил)силана взаимодействием с соответствующими би- и тертиофеновыми борорганическими производными по реакции Сузуки. Эти соединения, как и их предшественник (**2.15.16e**, **Z5**) использовали в качестве электронодонорных материалов для создания органических солнечных батарей и фотодетекторов.¹¹⁴⁶

Для синтеза соединений **2.15.17a,b**, содержащих тертиофеновые (3Т, **B1**)¹¹⁴⁷ и кватротиофеновые (4Т, **B2**)¹¹⁴⁸ фрагменты в центре молекулы и четыре группы Нех-2Т на периферии, также использовали реакцию Сузуки. В таких системах наблюдали эффективный внутримолекулярный перенос энергии электронного возбуждения с внешних битиофеновых фрагментов на центральное ядро, имеющее большую длину сопряжения и, следовательно, меньшую ширину запрещенной зоны.

В работе¹¹⁴⁹ описан синтез битиофенсиланового дендримера первой генерации **2.15.18a** (**D1**). Сравнение двух подходов металлоорганического синтеза в условиях реакций Кумадэ и Сузуки выявило, что наиболее перспективной является последняя реакция. Такая методика позволила получить дендримеры **2.15.18b–d** (**D2–D4**) с высокими выходами.¹¹⁵⁰ Детальное исследование оптических свойств дендримеров **2.15.18b–d** показало, что объединение в дендритные молекулы битиофеновых фрагментов (плохих люминофоров с PLQY = 1.8%) через атом кремния позволяет повысить эффективность люминесценции до 30% без значительного изменения спектрально-люминесцентных свойств.^{1151–1153}

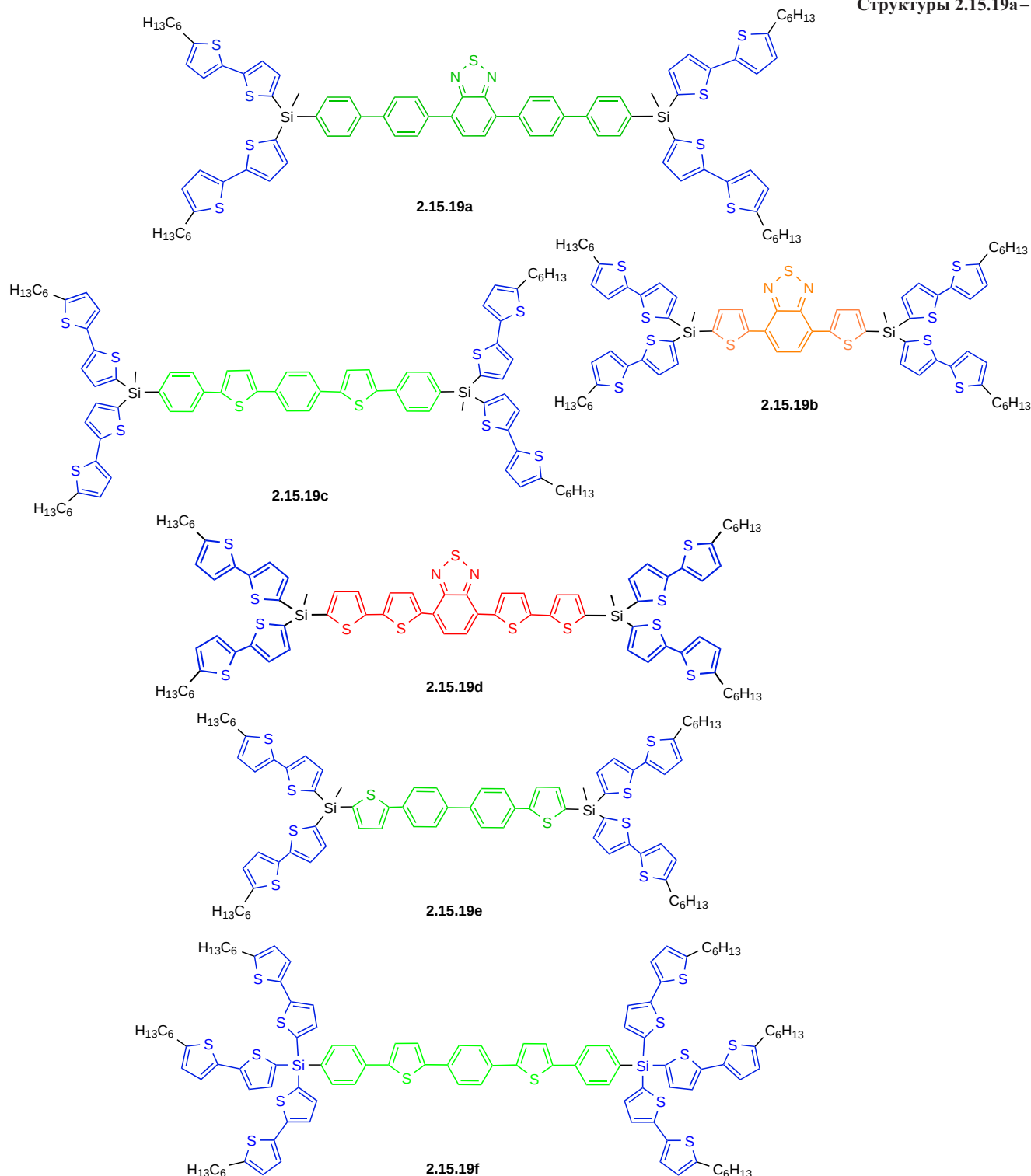
Объединение в дендритной молекуле различных люминофоров обеспечивает эффективный внутримолекулярный перенос энергии от фрагментов с большей шириной запрещенной зоны (доноры энергии электронного возбуждения) на фрагменты с меньшей запрещенной зоной (акцепторы энергии электронного возбуждения), который называется эффектом «дендритной молекулярной антенны».¹¹⁵⁴ Такой эффект наблюдали в случае дендримеров **2.15.18e,f** (**D5** (см.¹¹⁴⁷) и **D6**).¹¹⁴⁸ Однако эффективность их люминесценции составляла только 10 и 13% для соединений **2.15.18e,f** (**D5** и **D6**), что связано с низким значением PLQY акцепторных фрагментов 3Т и 4Т соответственно.

Значительно увеличить эффективность люминесценции дендримеров удалось при введении в их структуру акцепторного фрагмента бис(2,2'-битиофен-5-ил)-1,4-фенилена (**РТРПР** (**2.15.2.a**)). В этом случае эффективность переноса энергии с внешних фрагментов Нех-2Т на центральное ядро, состоящее из фрагментов **РТРПР**, составляла 88%, а PLQY увеличился до 46%.¹¹⁵⁵

Позже была разработана новая методика на основе реакции Стилле, которая позволила синтезировать дендримеры, содержащие до 18 донорных фрагментов Нех-2Т и один центральный акцепторный **РТРПР**-фрагмент.¹¹⁵⁶

Трудности, возникающие при синтезе дендримеров, можно преодолеть при переходе к разветвленным молекулам, которые содержат только один акцепторный и несколько донорных фрагментов, связанных друг с другом через атом кремния. Последний разрывает сопряжение между фрагментами с разными электронными характеристиками, но при этом фиксирует их в пространстве на расстоянии 1–2 нм между центрами тяжести хромофоров в молекуле.^{1085,1157–1159} К разветвленным тиофенсодержащим олигомерам, содержащим 4 или 6 донорных фрагментов Нех-2Т и один акцепторный фрагмент, относятся соединения **2.15.19a–f** (C_6H_{13} — *n*-гексил).

Структуры 2.15.19a–f



Сопряжение между π -электронными системами хромофоров, соединенных через атом кремния, отсутствует. Однако при малых расстояниях между ними может происходить перенос энергии электронного возбуждения по Фёрстеру (FRET).¹¹⁶⁰ Такие системы способны улавливать кванты света (фотоны) и безызлучательно передавать энергию электронного возбуждения по направлению от периферии к ядру, что приводит к эффективному поглощению света в широком спектральном диапазоне и к излучению в узкой, более длинноволновой области спектра.

Химия кремния позволяет достаточно легко создавать разветвленные молекулярные структуры с донорными и акцепторными фрагментами различной природы. В соединениях **2.15.17–2.15.19** в качестве донорных выступают битиофеновые фрагменты, поглощающие свет в УФ-области спектра. Выбор акцепторного фрагмента определяется необходимой энергией испускаемых фотонов, которая может изменяться в широком спектральном диапазоне. Например, максимумы спектров люминесценции молекул **2.15.17–2.15.19** составляют от 392 до 655 нм, в то время как максимум их поглощения лежит в области 330 нм.¹¹⁵⁷ В за-

висимости от количества реакционноспособных групп у атома кремния можно получать разветвленные кремнийорганические соединения с различным числом донорных фрагментов. Увеличение числа донорных фрагментов от 4 до 6 приводит к возрастанию молярного коэффициента экстинкции. Введение в битиофеновые фрагменты таких молекул реакционноспособных алкеновых групп вместо инертных гексильных заместителей позволило после гидросилилирования по двойной связи гидридсодержащими кремнийорганическими соединениями получить люминесцентные кремнийорганические композиции, содержащие до 3 мас.% люминофора и термостабильные до 370°C.¹¹⁶¹

Представленные выше кремнийорганические люминофоры **2.15.19** были успешно использованы для изготовления пластмассовых сцинтилляторов — материалов, способных испускать фотоны видимого и УФ-диапазонов под действием ионизирующих излучений. Замена классических органических люминофоров на синтезированные молекулы **2.15.19** повысила световыход тонкопленочного пластмассового сцинтиллятора на 50%.¹¹⁵⁷ Описанные выше разветвленные кремнийорганические соединения с эффективным внутримолекулярным переносом энергии были использованы в новом типе сцинтилляционных волокон, которые характеризуются очень коротким временем высвечивания и высоким световыходом.¹¹⁶² Исследования таких сцинтилляционных волокон показали, что в полученных образцах время высвечивания составляет 1.2–1.3 нс. Это практически в 2 раза быстрее, чем лучшее стандартное волокно, излучающее синий свет, и в 6 раз быстрее, чем лучшее волокно с зеленым излучением.

Эффект «молекулярной антенны» позволяет создавать эффективные сместители оптического спектра для разных детектирующих систем.¹¹⁶³ Поэтому кремнийорганические молекулы с эффективным внутримолекулярным переносом энергии успешно применяли в качестве сместителей спектра для неорганических сцинтилляторов (недопированных кристаллов CsI),¹¹⁶⁴ сцинтилляционного детектора на жидком ксеноне,¹¹⁶⁵ кремниевых фотоумножителей¹¹⁶⁶ и солнечных батарей на основе селенида кремния-индия-галлия (CIGS).¹¹⁶⁷

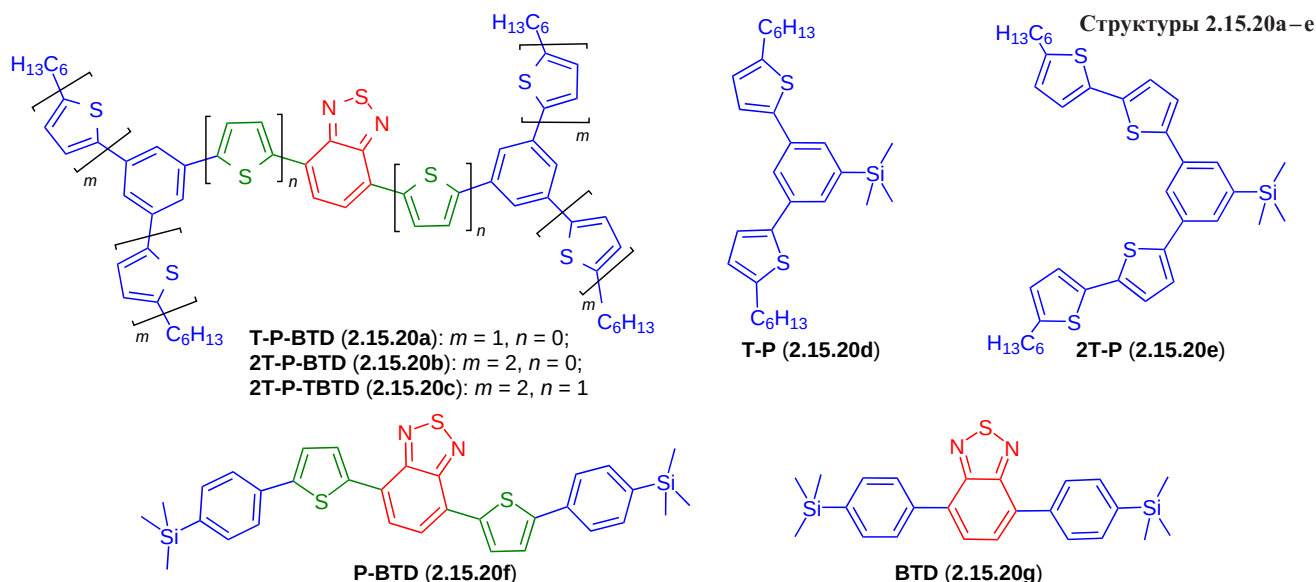
Известно, что молекулы, обладающие эффектом «молекулярной антенны», могут быть также созданы на основе бензол-1,3,5-триила, который выступает в качестве центра ветвления.^{1168–1170} В рамках топологической концепции со-

пряжения сложных молекул, предложенной в 2004 г. Hummelen с соавт.,¹¹⁷¹ заместители в *мета*-положениях бензольного кольца рассматриваются как несопряженные. Однако в литературе можно найти и такой термин, как «*мета*-сопряжение в ароматических производных бензола».^{1172,1173} В качестве примеров разветвленных тиофеносодержащих молекул, в которых центром ветвления служит бензол-1,3,5-триил, можно привести соединения **2.15.20a–c** (C₆H₁₃ — *n*-гексил).¹¹⁷⁴

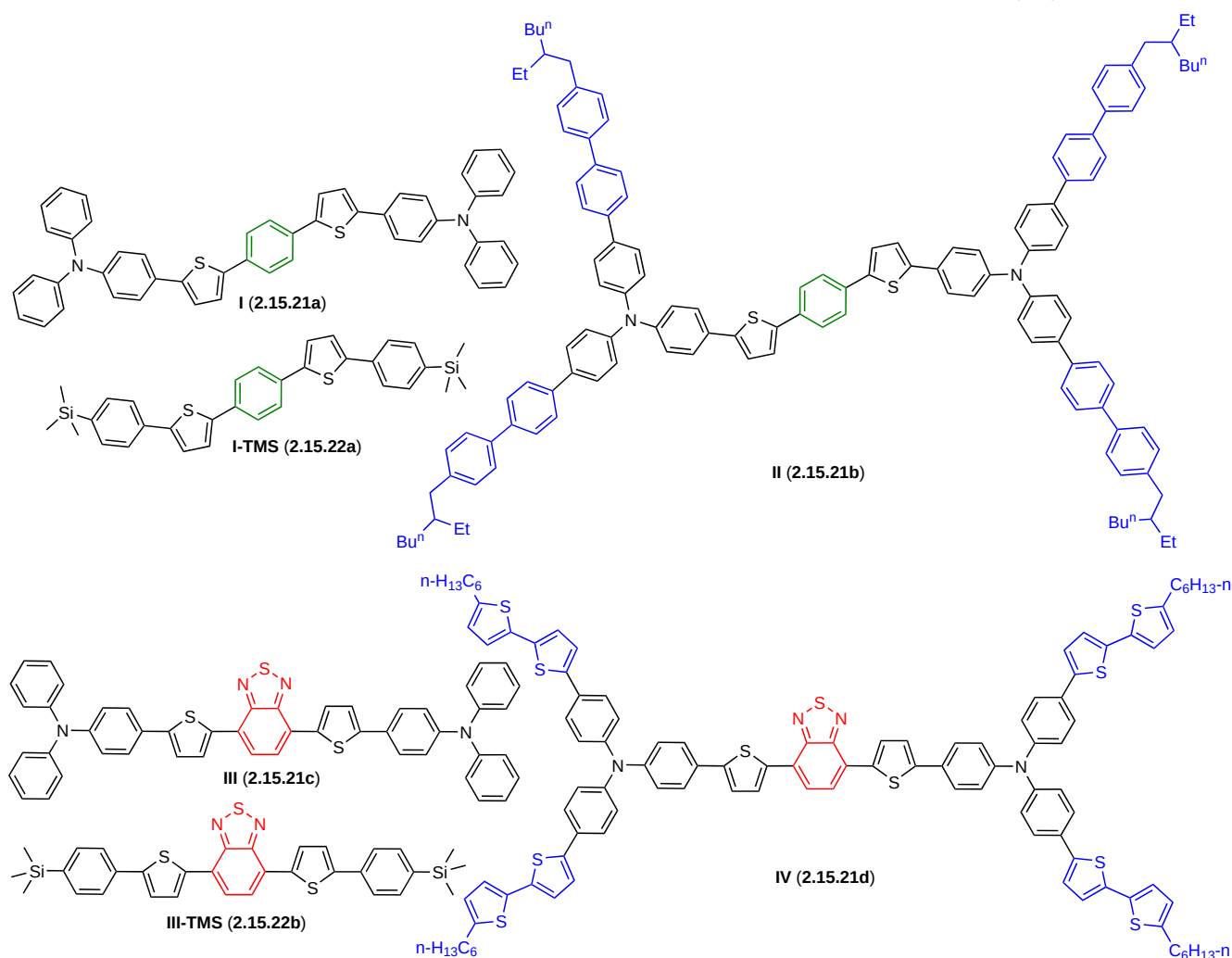
В основе синтеза таких соединений лежит реакция Сузуки. Показано, что спектры поглощения *мета*-сопряженных молекул **2.15.19a–c** могут быть представлены в виде суммы полос поглощения модельных соединений для их периферических (**2.15.19d,e**) и центральных (**2.15.19f,g**) фрагментов, содержащих общие бензольные кольца, являющиеся 1,3,5-тризамещенными центрами ветвления в *мета*-сопряженных молекулах. При этом с увеличением числа тиофеновых циклов в периферийном и центральном фрагментах максимумы люминесценции в спектрах изученных молекул монотонно смещаются в длинноволновую область — с 489 до 540 и 613 нм для соединений **2.15.20a** (T-P-BTD), **2.15.20b** (2T-P-BTD) и **2.15.20c** (2T-P-TBTD) соответственно. Однако величина PLQY таких молекул критически зависит от длины линейно-сопряженных фрагментов в его структуре, уменьшаясь с 24 до 1.3% с увеличением числа тиофеновых циклов в боковых фрагментах. В то же время значение PLQY повышается до 90% в соединении с наибольшим количеством тиофеновых колец в обоих типах фрагментов **2.15.20c** (2T-P-TBTD).

Квантово-химические расчеты на основе теории функционала плотности позволили визуализировать молекулярные орбитали соединений **2.15.20** и обосновать формирование их спектров поглощения из соответствующих переходов, имеющих большие значения силы осциллятора. В результате было показано, что сочленение линейно-сопряженных фрагментов через *мета*-положения бензольного кольца (*мета*-сопряжение) приводит к промежуточному варианту между полностью сопряженными и несопряженными молекулами из-за частичной делокализации электронной плотности через 1,3,5-тризамещенный бензольный разветвляющий центр.¹¹⁷⁴

Тиофеносодержащие олигомеры были синтезированы также на основе трифениламина в качестве разветвляющего центра, они содержат тиофен-фениленовый (**2.15.21a,b**) или



Структуры 2.15.21, 2.15.22



бензотиадиазольный (2.15.21c,d) центральный фрагмент, как и их линейные аналоги (2.15.22a,b).¹¹⁷⁵

Спектры поглощения и люминесценции олигомеров с трифениламинными фрагментами 2.15.21a–d существенно смещены в длинноволновую область по сравнению со спек-

трами их аналогов с триметилсилильными группами 2.15.22a,b (рис. 6). При этом переход от линейных к разветвленным молекулам приводит к существенному увеличению эффективности поглощения света в УФ- и видимой области, но мало сказывается на спектрах люминесценции.

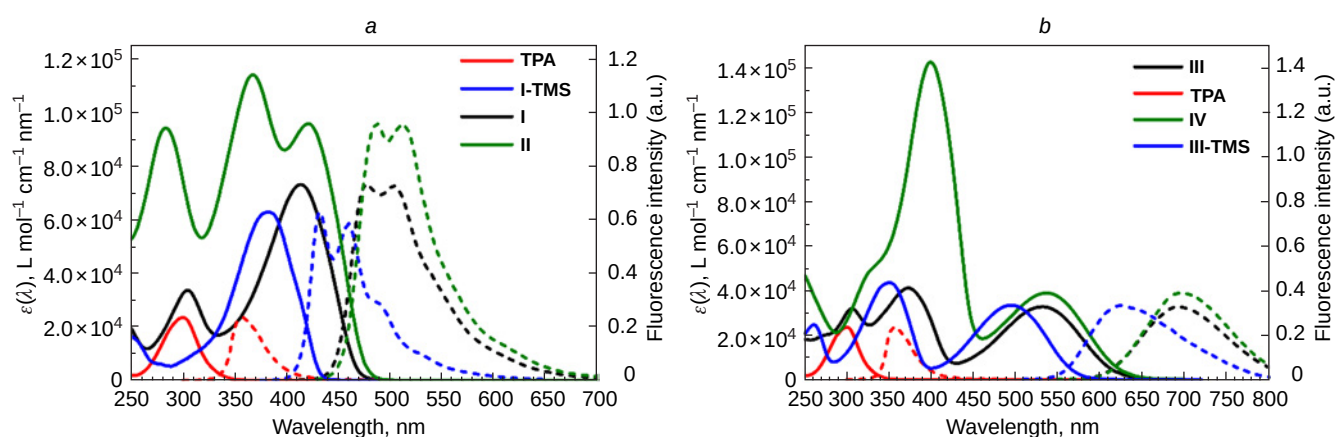


Рисунок 6. Спектры поглощения (сплошная линия) и люминесценции (пунктирная линия) люминофоров на основе трифениламина и их аналогов с тиофен-фениленовым (I, II — 2.15.21a,b; I-TMS — 2.15.22a) и бензотиадиазолсодержащим (III, IV — 2.15.21b,d; III-TMS — 2.15.22b) центральным фрагментом и модельного трифениламина (TPA) в разбавленных растворах ТГФ (a, b).¹¹⁷⁵

Исследование фотостабильности олигомеров **2.15.21a–d** показало, что при переходе от линейного олигомера с тиофен-фениленовым центральным фрагментом **2.15.21a** к его разветвленному аналогу **2.15.21b** фотостабильность возрастает. Однако для олигомеров с центральным бензотиадиазолсодержащим фрагментом стабильность разветвленного олигомера **2.15.21d** оказалась существенно ниже стабильности линейного олигомера **2.15.21c**. При этом последний показал уникально высокую стабильность в полимерной матрице — он выдерживал дозу облучения до 120 000 МГр, что в 333 раза больше чем в растворе в ТГФ. В то же время его кремниевый аналог **2.15.22b** выдерживал дозу до 108 000 МГр, что в >100 раз больше, чем в растворе в ТГФ.¹¹⁷⁵

В заключение данного раздела следует отметить, что современные методы органического и металлоорганического синтеза с использованием литий-, магний-, бор- и оловоорганических соединений тиофена, Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания Сузуки, Кумады и Стилле, а также конденсации Кневенагеля, ацилирования по Фриделю–Крафтсу, гидросилилирования и различных реакций восстановления кетогрупп позволили получить широкий круг линейно-сопряженных и аннелированных олигомеров различной топологии (линейной или разветвленной). Такие соединения проявляют уникальный комплекс физико-химических свойств, востребованных в различных устройствах органической электроники и фотоники. При этом молекулы, содержащие аннелированные фрагменты, проявляют наибольшую подвижность носителей зарядов и благодаря этому находят применение ОПТ. Тиофенсодержащие самособирающиеся молекулы позволили получать СМОПТ, высокочувствительные полуселективные газовые сенсоры и «электронный нос» на их основе, а также ОПТ с электролитическим затвором и биосенсоры. Тиофен-фениленовые олигомеры обладают как высокой подвижностью носителей зарядов, так и интенсивной люминесценцией в тонких пленках, что позволяет создавать из них ОСТ. Донорно-акцепторные тиофенсодержащие молекулы предоставляют возможность управлять их спектром поглощения в широком диапазоне и тонко настраивать граничные молекулярные орбитали, вследствие чего такие системы нашли применение в ОСБ и ПСБ, фотодетекторах, а также в фотонике в качестве люминофоров, испускающих в длинноволновой части спектра. Разветвленные тиофенсодержащие олигомеры были получены на основе различных разветвляющихся центров: атома кремния, 1,3,5-тризамещенного бензола и трифениламина. При этом только атомы кремния полностью разрывают сопряжение между присоединенными к нему линейно-сопряженными фрагментами, что позволяет создавать «молекулярные антенны» и использовать их в качестве высокоэффективных и быстрых люминофоров в полимерных сцинтилляторах и спектросмещающих компонентах (волокнах, пластинах и покрытиях) для физики высоких энергий.

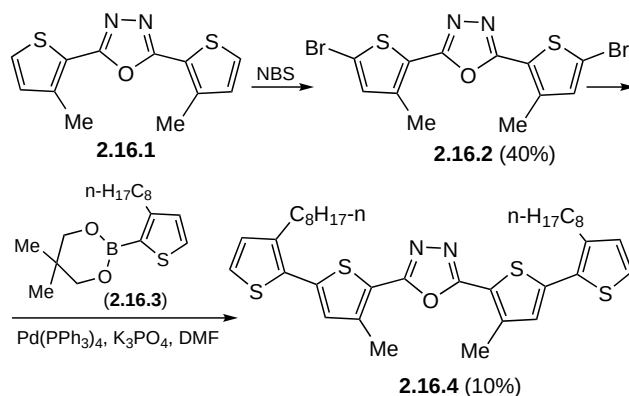
2.16. Гетероциклические тиофенсодержащие сопряженные системы донор–акцептор–донор. Синтез, влияние строения на свойства

В последнюю четверть века олиготиофены привлекают пристальное внимание исследователей в связи с использованием этих соединений в качестве полупроводников для органических светоизлучающих диодов, полевых транзисторов, электрохимических и химических сенсоров и других

электронных устройств. По сравнению с неорганическими полупроводниками они обладают рядом преимуществ, таких как прозрачность, гибкость, низкий удельный вес, высокая радиационная стойкость. Растворимость в обычных органических растворителях облегчает их очистку и технологическую переработку. Такие олигомеры обычно получают методами, которые не требуют значительного потребления энергии. Их электронные, оптические и электрохимические свойства могут быть точно настроены путем изменения структуры. Одним из возможных подходов к получению органических полупроводников является синтез сопряженных молекул донор–акцептор–донор (D–A–D), в которых би-, тер- или кватертиофеновые звенья разделены электроакцепторным гетероциклом.

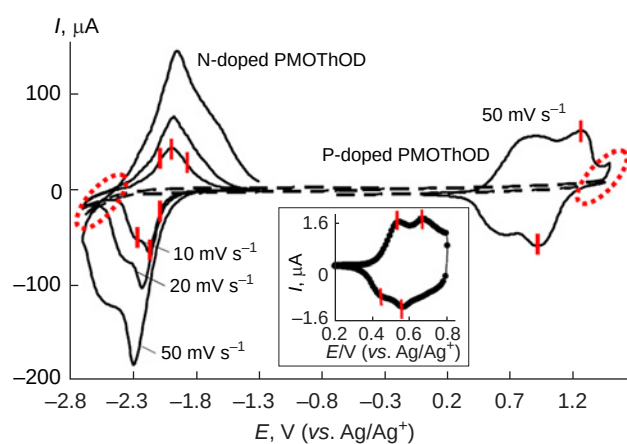
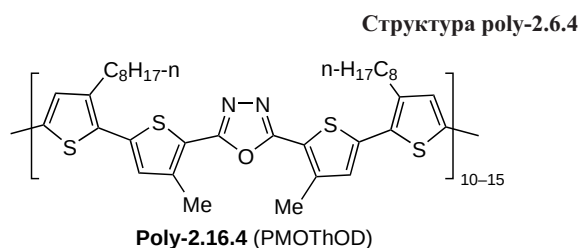
В конце XX в. Bäuerle и соавт.^{1176,1177} в поисках новых люминесцентных соединений синтезировали гетероциклические олигомеры D–A–D, состоящие из 1,3,4-оксадиазольных и тиофеновых циклов. Эти соединения содержали заместители у терминальных тиофеновых фрагментов, предотвращающие полимеризацию олигомера. Попытка ввести в политиофеновую цепь π-акцепторный пятичленный гетероцикл и изучить его свойства была предпринята¹¹⁷⁸ в 2005 г. на примере электрохимической полимеризации 2,5-бис(3-метилтиофен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола (**2.16.1**) (схема 444), но она оказалась неудачной. Из-за сильных электроакцепторных свойств 1,3,4-оксадиазола **2.16.1** его электрохимическое окисление начиналось при очень высоком потенциале и приводило к образованию нестабильного катион-радикала с последующей его деградацией.¹¹⁷⁸ С целью повышения стабильности катион-радикала сопряженная система была расширена путем введения дополнительных тиофеновых циклов. Для этого дибромзамещенный битиофен-1,3,4-оксадиазол **2.16.2** и эфир (3-октилтиофен-2-ил)бороновой кислоты **2.16.3** были введены в реакцию Сузуки. Однако выход продукта **2.16.4**, полученного этим методом, был небольшим.

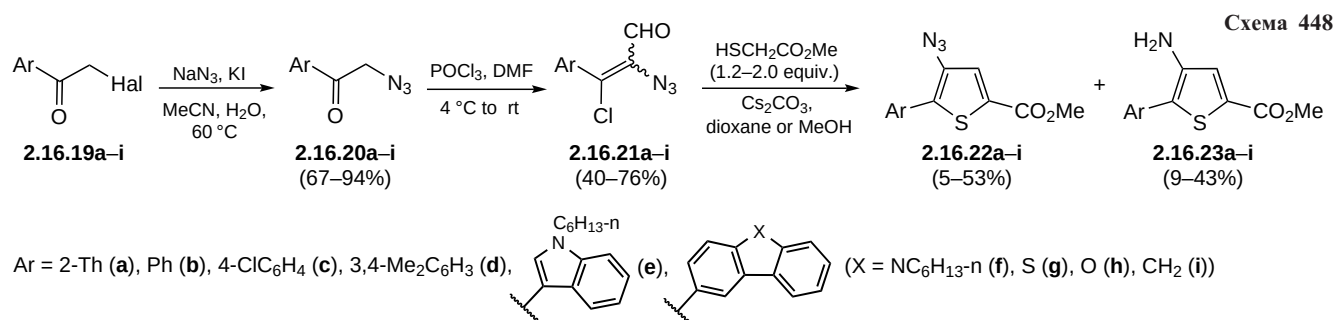
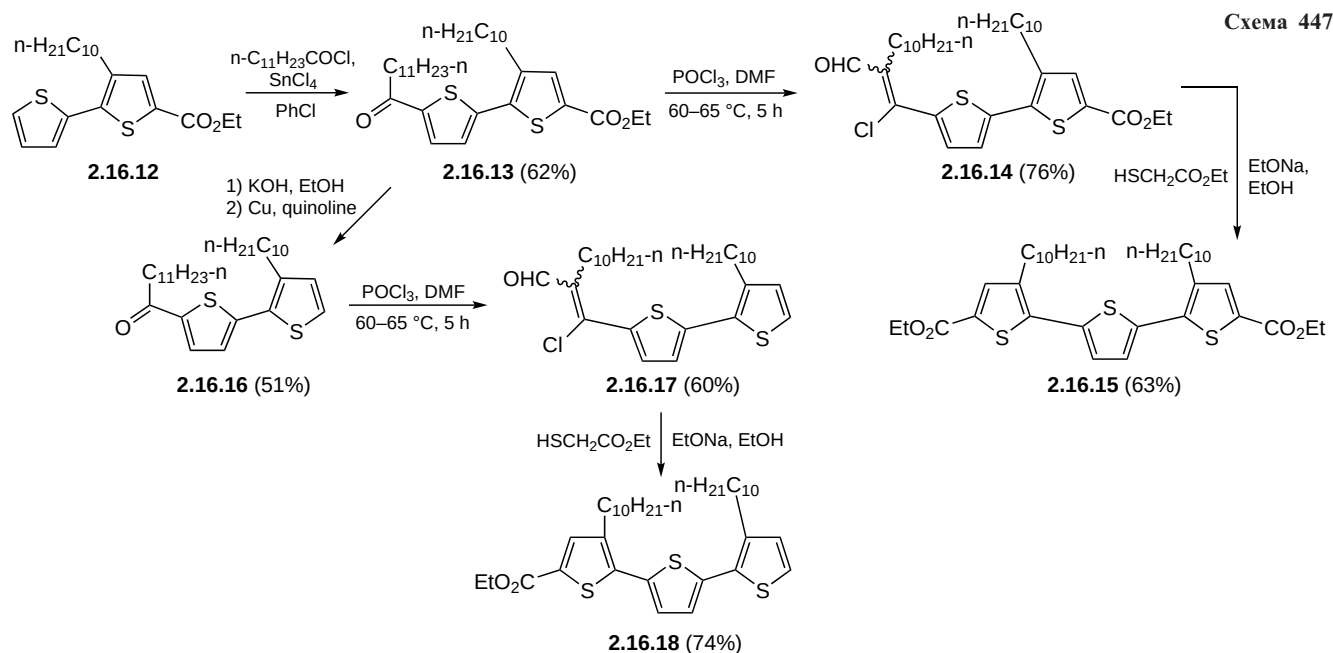
Схема 444



Соединение **2.16.4** легко в электрохимических условиях полимеризовалось с образованием поли(диметилдиоктилкватертиофен-альт-оксадиазола) (**poly-2.16.4**). На тот период времени это был электрохимически самый стабильный тиофенсодержащий полимер.^{1178–1180} Он обратимо окислялся и восстанавливался, а разность потенциалов между окисленной и восстановленной формами достигала 4 В (рис. 7).

Существует две общие стратегии синтеза соединений со структурой D–A–D. В одной из них углерод–углеродные связи между звеньями сопряженной цепи формируются путем реакций кросс-сочетания.^{1178–1181} Этот подход не всегда эффективен и ограничен коммерчески доступными



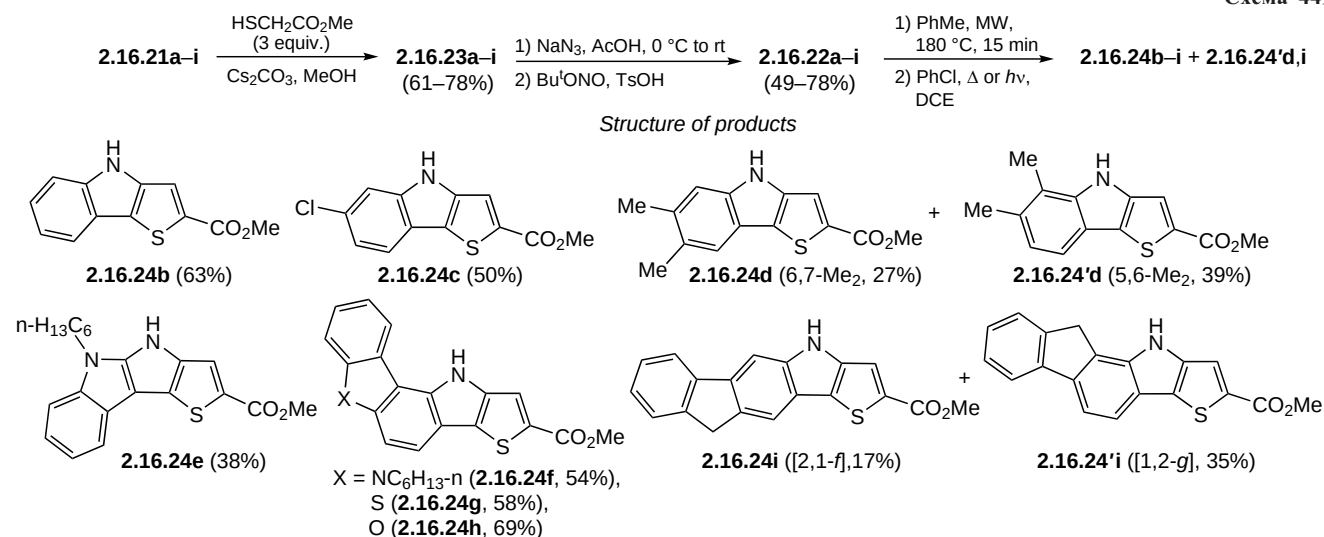


(**2.16.23a-i**)¹¹⁸⁵ (схема 448). Соединения **2.16.20a-i** вводили в реакцию Вильсмейера, а образующиеся смеси *Z*- и *E*-изомеров 2-азидо-3-арил-3-хлоракриальдегидов (**2.16.21a-i**) нагревали с метилмеркаптоацетатом в присутствии карбоната цезия в диоксане или метаноле.

При использовании 1.5 экв. HSCH₂CO₂Me реакция до конца не протекала. Действие 3 экв. этого реагента приводило к восстановлению азидогруппы, и основными продуктами (выход 61–78%) являлись амины **2.16.23a-i**.

Соединения **2.16.23a-i** через стадию образования соответствующих диазониевых солей были превращены в азиотиофены **2.16.22a-i** с выходом 49–78%. При облучении азидов **2.16.22b-i** светом с длиной волны 356 или 254 нм были получены метиловые эфиры 4*H*-тиено[3,2-*b*]индол-2-карбоновой кислоты (**2.16.24b-i**, **2.16.24'd,i**) с выходами 21–34% или 18–29%. Немного выше были выходы тиеноиндолов **2.16.24b-i** (27–43% или 38–69%) при термоллизе азидов **2.16.22b-i** в кипящем хлорбензоле или в толуоле в

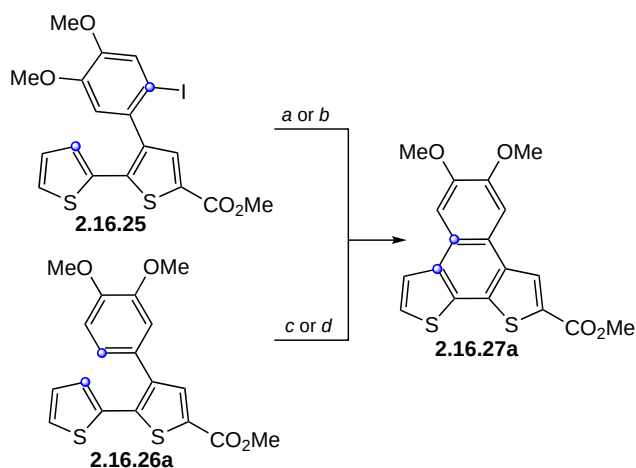
Схема 449



микроволновом реакторе (схема 449). Разделить продукты термолита и фотолита соединения **2.16.22a** не удалось.

В 2021 г. был предложен¹¹⁸⁶ метод получения аннелированных бензотиофенов, основанный на циклизации 4,5-диарилзамещенных тиофенов (схема 450). С целью выбора оптимального пути синтеза исследовались различные методы внутримолекулярной циклизации соединений **2.16.25** и **2.16.26** в метил-5,6-диметоксинафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитиофен-2-карбоксилат (**2.16.27a**).

Схема 450



- (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol.%), KOAc, DMF, 130 °C, 4 h (42%);
 (b) $h\nu$ (365 nm, 40 W), THF, rt, 10 h, $C = 10 \text{ mmol l}^{-1}$ (86%);
 (c) FeCl_3 , CH_2Cl_2 , rt, 3 h, $C = 5 \text{ mmol l}^{-1}$ (75%);
 (d) $h\nu$ (365 nm, 40 W), I_2 (20 mol.%), THF, rt, 10 h, $C = 10 \text{ mmol l}^{-1}$ (91%)

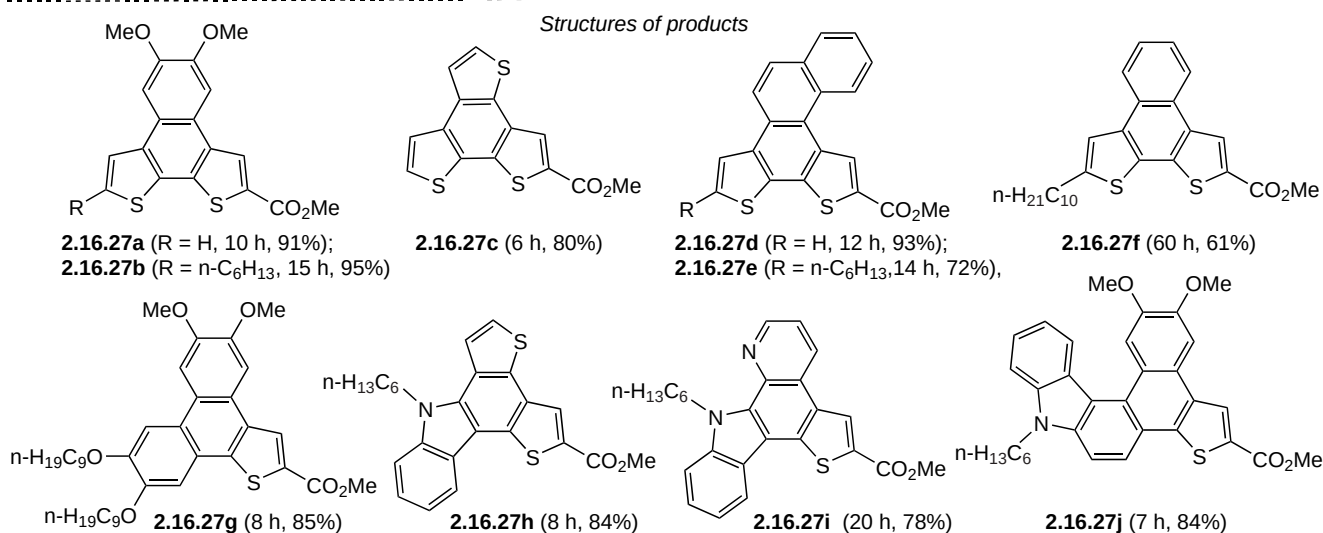
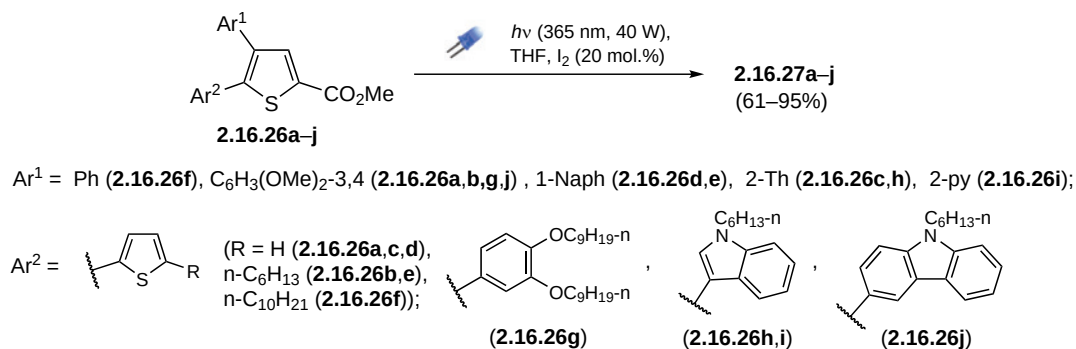
Было изучено Pd-катализируемое кросс-сочетание соединения **2.16.25** при нагревании в ДМФА в присутствии 10 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ протекающее с выходом 42%. Окислительное внутримолекулярное сочетание субстрата **2.16.26a** при действии FeCl_3 приводило к этому же продукту **2.16.27a** с более высоким выходом (75%). Однако еще более высокие выходы нафтодитиофена **2.16.27a** (86 и 91%) были достигнуты при облучении УФ-светом разбавленного раствора соединения **2.16.25** в ТГФ и в случае иод-промотированной фотоциклизации битиофена **2.16.26a** в ТГФ в смеси с 20 мол.% молекулярного иода. Поскольку последний подход не требовал предварительного синтеза иодированного предшественника **2.16.25** и давал высокие выходы, он и был использован для получения серии производных бензо[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитиофена **2.16.27a–j** (схема 451).

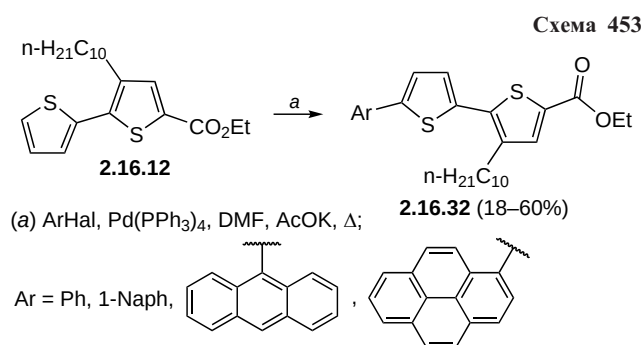
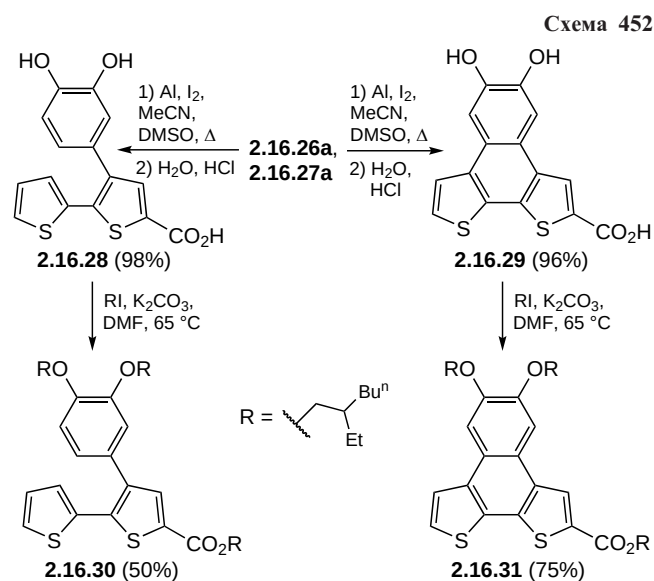
В работе¹¹⁸⁹ для повышения растворимости метильные группы в соединениях **2.16.26a** и **2.16.27a** были заменены на разветвленные алкильные цепи. Для этого соединения **2.16.26a**, **2.16.27a** нагревали с AlI_3 , полученным *in situ* из Al и I_2 , а затем фенолы **2.16.28**, **2.16.29** алкилировали 2-этилгексилтиодидом в ДМФА в присутствии поташа. Выходы промежуточно образующихся фенолов **2.16.28**, **2.16.29** были количественными, а соединений **2.16.30**, **2.16.31** — умеренными (схема 452).

При взаимодействии битиофена **2.16.12** с арилгалогенидами (фенилиодидом, 1-бромнафталином, 9-бромфенантроном, 1-бромпиреном) в ДМФА в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ были получены этил-5'-арил-3-децил-[2,2'-битиофен]-5-карбоксилаты (**2.16.32**)¹¹⁹⁰ (схема 453).

Подобным путем из эфира **2.16.12** (а впоследствии и из аналогов **2.16.33**) и продукта его бромирования — этил-5'-бром-3-децил-[2,2'-битиофен]-5-карбоксилата (**2.16.34a**) —

Схема 451





синтезировали диэтиловый эфир 3,3'''-дидецил-[2,2':5',2'':5'',2'''-кватертиофен]-5,5'''-дикарбоновой кислоты (**2.16.35a**, R = $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$). Выход соединения **2.16.35a** (63%) оказался несколько выше при гомосочетании бромпроизводного **2.16.34a**, которое протекало при нагревании в ДМФА в присутствии Pd(PPh₃)₄. Этим же методом из битиофенов **2.16.34b,c** (R = $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (**b**), $(\text{CH}_2)_4\text{NHC(O)Ph}$ (**c**)) были получены эфиры **2.16.35b,c** с выходами 49 и 25% соответственно. Эфиры **2.16.15** и **2.16.35** были гидролизрованы до соответствующих дикарбоновых кислот **2.16.36**, **2.16.37**. Следует отметить, что реакция соединения **2.16.34a** с битиофеном привела к смеси эфиров кватертиофена **2.16.38** и

дикарбоновой кислоты **2.16.35a** с выходами 26 и 19% (схема 454).^{1190,1191}

2.16.2. Синтез сопряженных гетероциклических систем донор–акцептор–донор

Для синтеза ансамблей пятичленных гетероциклов D–A–D использовали эфиры **2.16.7**, **2.16.11**, **2.16.18**, **2.16.30**, **2.16.31**, **2.16.38**, которые сначала превращали в карбоновые кислоты и гидразиды, а затем на их основе получали диацилгидразины (схема 455).^{1189,1192–1194}

Синтез диацилгидразинов также был осуществлен^{1192,1193} из солянокислого гидразина и галогенангидридов кислот. 1,3,4-Оксадиазолы **2.16.39–2.16.46** и 1,3,4-тиадиазолы **2.16.47–2.16.49** получали нагреванием соответствующих диацилгидразинов в POCl₃ или толуоле с реагентом Ловессона (LR).^{1189,1192,1193} Реакция гидразида с имидонхлоридом, образующимся *in situ* при действии PCl₅ на анид, привела к 3,5-бис(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазолу (**2.16.50**).¹¹⁹²

Из дикарбоновых кислот **2.16.36**, **2.16.37** и гидразида **2.16.51** аналогичным путем были синтезированы¹¹⁹⁴ ансамбли пятичленных гетероциклов D¹–A–D²–A–D¹ **2.16.52–2.16.55** (схема 456).

Из гидразида **2.16.51**, который ацилировали оксалилхлоридом до дигидразида **2.16.56**, а затем циклизовали действием POCl₃ или реагента Ловессона, получали соединения, содержащие два сопряженных акцепторных цикла, — 5,5'-бис(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)-2,2'-би(1,3,4-оксадиазол) (**2.16.57**) и -би(1,3,4-тиадиазол) (**2.16.58**).^{1193,1195–1196} Ацилирование гидразида **2.16.51** этил-2-хлор-2-оксоацетатом привело к диацилгидразину **2.16.59**, который при нагревании с реагентом Ловессона превращался в этил-5-(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилат (**2.16.60**), а затем в реакции с гидразин гидратом — в гидразид **2.16.61**. Взаимодействие гидразида **2.16.61** с оксалилхлоридом и последующее замыкание двух тиадиазольных циклов реагентом Ловессона в интермедиате **2.16.62** привели к 5,5'''-бис(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)-[2,2':5',2'':5'',2'''-кватер(1,3,4-тиадиазолу)] (**2.16.63**).¹¹⁹⁶ Используя аналогичную последовательность превращений, из гидразида **2.16.61** через стадии образования соединений **2.16.64–2.16.67** синтезировали 5,5'''-бис(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)-[2,2':5',2'':5'',2'''-тер(1,3,4-тиадиазолу)] (**2.16.68**) (схема 457).¹¹⁹⁶

В качестве акцепторных блоков были предложены и 2,6-дизамещенные бензо[1,2-*d*:4,3-*d'*]бис(тиазолы). Единств-

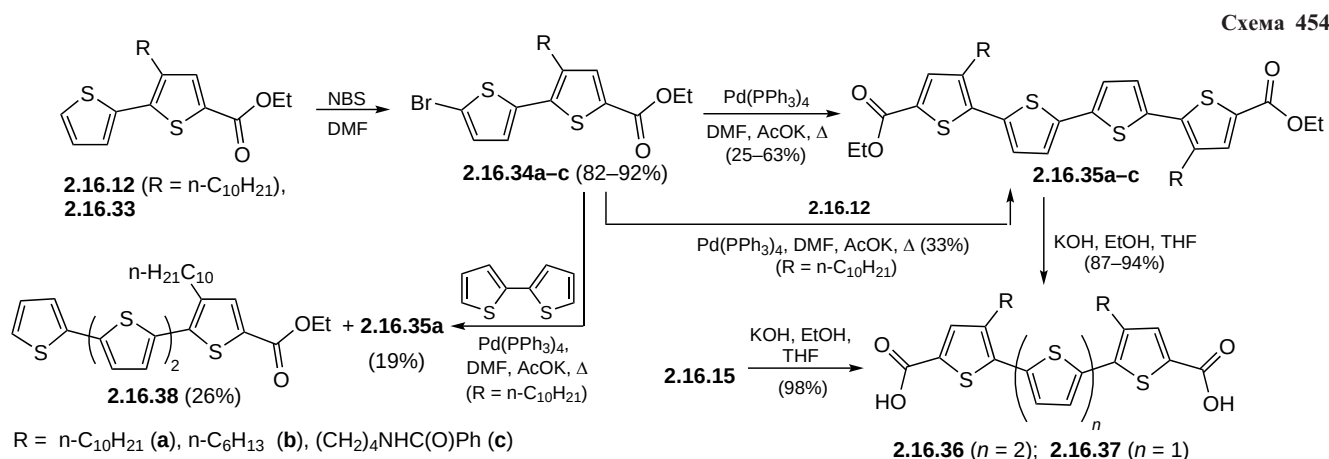


Схема 455

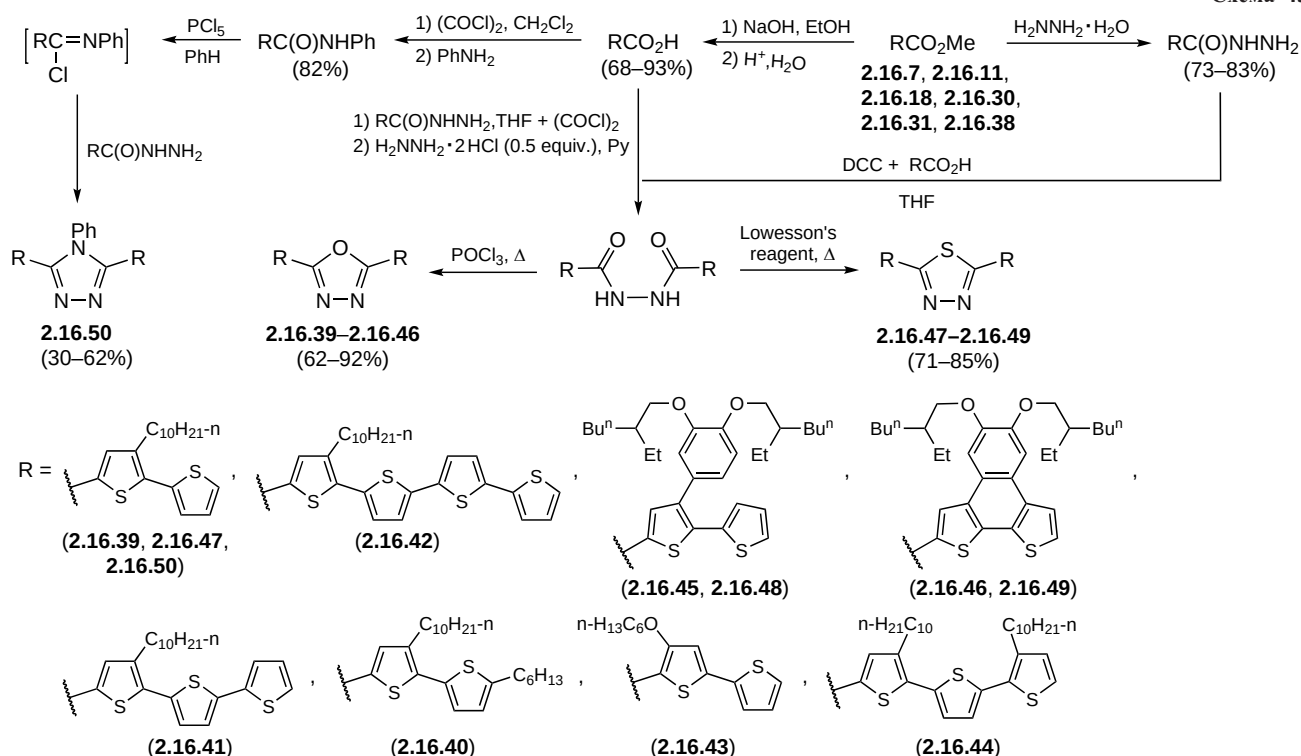
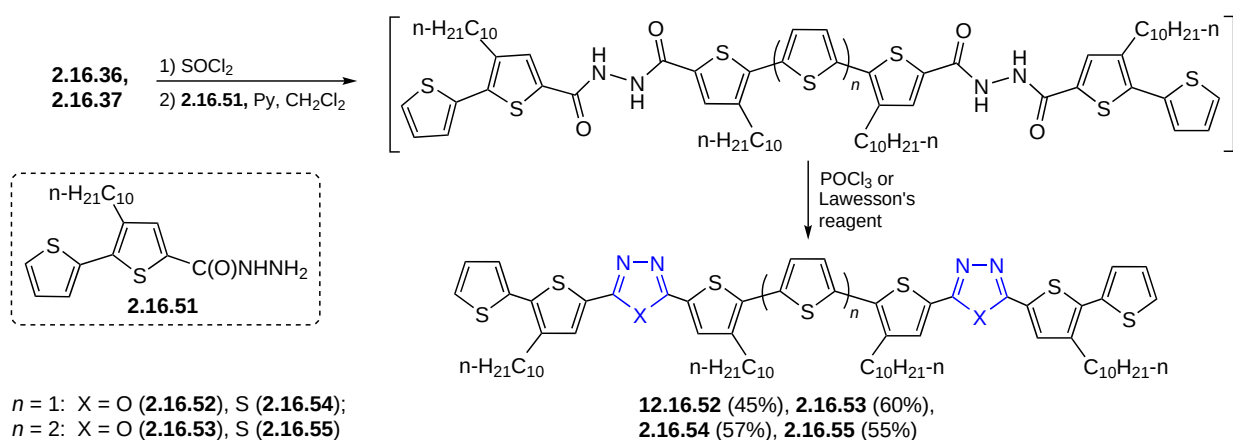


Схема 456

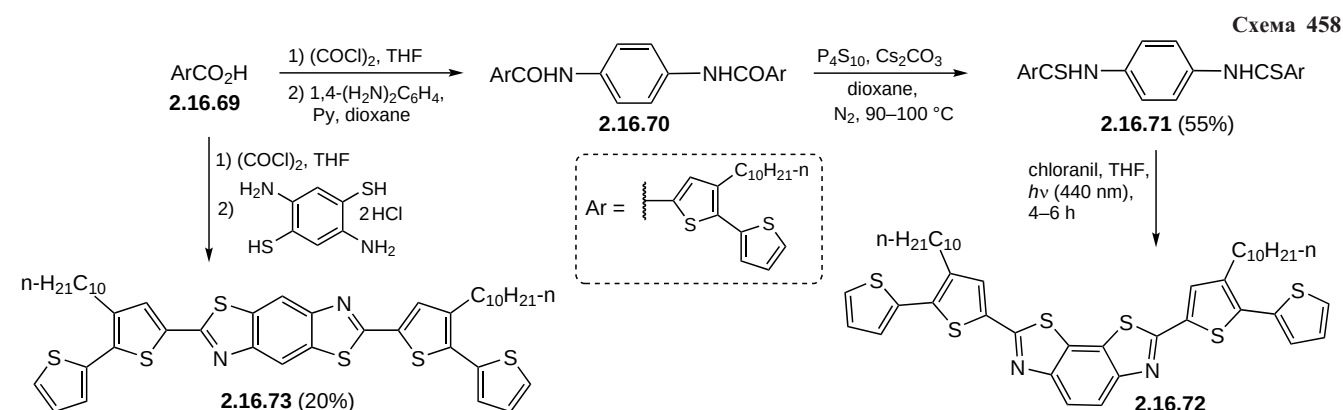
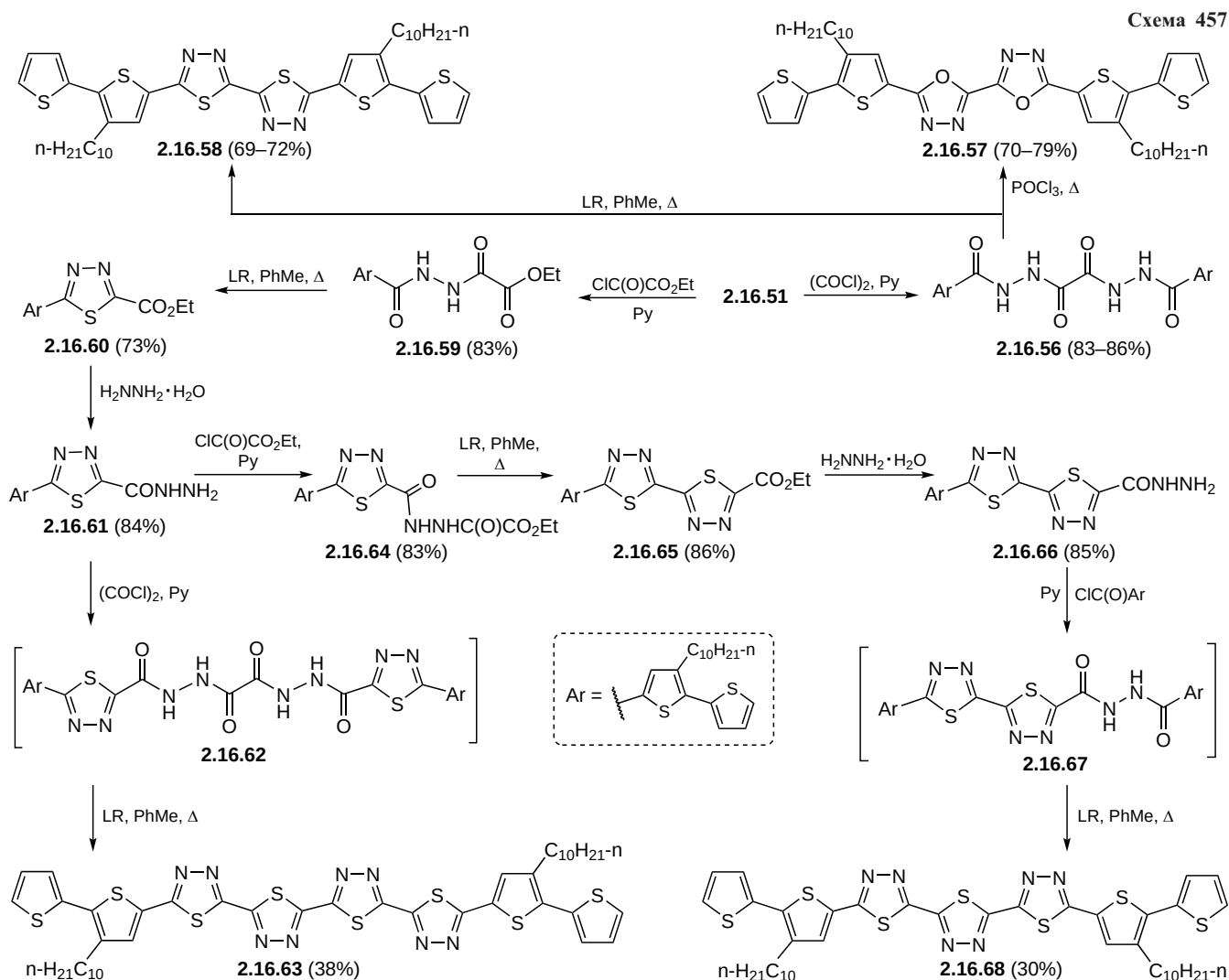


венный известный метод их получения был основан на окислительной циклизации N,N' -(фенилен)дитиоамидов. Использование сильных окислителей не позволяло вводить в молекулу донорные заместители. В работе¹¹⁹⁷ было предложено инициировать процесс циклизации дитиоамидов светом с длиной волны 440 нм, применяя в качестве окислителя хлоранил. Этим методом из соответствующих битиофенкарбоновых кислот **2.16.69** и 1,4-фенилендиамин через стадию образования диамидов **2.16.70** и их тиоаналогов **2.16.71** был получен 2,7-бис(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)-бензо[1,2-*d*:4,3-*d'*]бис(тиазол) (**2.16.72**). Синтез соединения **2.16.72** реализован как в стационарном, так и в проточном фотохимических реакторах. Использование проточного режима позволило поднять выход продукта с 55 до 61% и сократить время процесса с 4–6 ч до 20 мин. С целью сравнения электронных и фотофизических свойств из 2,5-диаминобензол-1,4-дитиола и карбоновой кислоты был синтезирован изомерный 2,6-бис(3-децил-[2,2'-битиофен]-5-ил)бензо[1,2-*d*:4,5-*d'*]бис(тиазол) (**2.16.73**) (схема 458).

2.16.3. Электронные, электрохимические и фотофизические свойства сопряженных гетероциклов. Взаимосвязь структура–свойства

Положение граничных орбиталей и, как следствие, средство к электрону (ЕА) и потенциал ионизации (ІР), определяющие окислительно-восстановительные, спектроскопические, электронные и фотофизические свойства сопряженной молекулы, зависят от ее структуры. Настройка этих параметров имеет решающее значение при дизайне любого органического полупроводника. В связи с этим установление взаимосвязи между строением сопряженной молекулы и ее электронными и электрохимическими характеристиками необходимо для синтеза соединений с заданными свойствами.

Большинство из представленных выше олигомеров подвергали электрохимическому окислению и восстановлению. В случае соединений, не содержащих заместителей в терминальном тиофеновом ядре, протекала полимеризация.



С помощью циклической вольтамперометрии по первому пику окисления и восстановления были измерены окислительные ($E_{\text{onset}}^{\text{ox}}$) и восстановительные ($E_{\text{onset}}^{\text{red}}$) потенциалы, и по формулам (1) и (2) вычислены величины IP и EA.

$$\text{IP} = |e|(E_{\text{onset}}^{\text{ox}} + E_{\text{Fc/Fc}^+}) \quad (1)$$

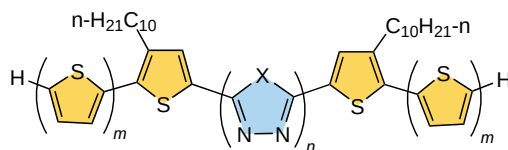
$$\text{EA} = -|e|(E_{\text{onset}}^{\text{red}} + E_{\text{Fc/Fc}^+}) \quad (2)$$

где e — элементарный заряд, а формальный потенциал редокс-пары ферроцена ($E_{\text{Fc/Fc}^+}$) имеет значение 5.1 В. Опре-

делены энергии ВЗМО (–IP) и НСМО (EA), а также электрохимические ширины запрещенных зон

$$E_{\text{g}}^{\text{el}} = |\text{IP}| - |\text{EA}| \quad (3)$$

В табл. 1–3 приведены электронные и электрохимические характеристики тиофеносодержащих олигомеров, разделенных на две группы по составу: D–A–D (см. табл. 1, 3) и D–A–D–A–D (см. табл. 2). В табл. 1 представлены соединения, концевые тиофеновые циклы которых не содержат заместителей, причем они имеют разное число тиофеновых фрагментов, а также отличаются друг от друга числом и

Таблица 1. Электронные и электрохимические свойства тиофенсодержащих олигомеров D–A–D и полимеров на их основе.

Соединение	X	n	m	$E_{(\text{onset})}^{\text{ox}}$, В	$E_{(\text{onset})}^{\text{red}}$, В	НСМО, эВ	ВЗМО, эВ	E_g^{el} , эВ	Ссылки
2.16.50	NPh	1	1	+0.66	–2.46	–2.64	–5.76	3.12	1184
2.16.39	O	1	1	+0.83	–2.23	–2.87	–5.93	3.06	1193, 1195
2.16.47	S	1	1	+0.73	–2.04	–3.06	–5.83	2.77	1184, 1196
2.16.57	O	2	1	+0.99	–1.91	–3.19	–6.09	2.90	1193
2.16.58	S	2	1	+0.87	–1.58	–3.52	–5.97	2.45	1196
2.16.68	S	3	1	+0.89	–1.37	–3.73	–5.99	2.26	1196
2.16.63	S	4	1	+0.91	–1.27	–3.83	–6.01	2.18	1196
2.16.41	O	1	2	+0.63	–2.03	–3.07	–5.73	2.66	1193
2.16.42	O	1	3	+0.43	–1.95	–3.15	–5.53	2.38	1193
Poly-2.16.50	NPh	1	1	+0.06	–2.31	–2.79	–5.16	2.37	1184
Poly-2.16.39	O	1	1	+0.23	–2.21	–2.89	–5.33	2.44	1193
Poly-2.16.47	S	1	1	+0.29	–2.05	–3.05	–4.81	1.76	1196
Poly-2.16.41	O	1	2	+0.07	–2.15	–2.95	–5.17	2.22	1193
Poly-2.16.42	O	1	3	–0.12	–2.11	–2.99	–4.98	1.99	1193

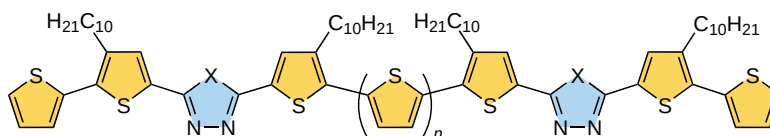
природой электроноакцепторных звеньев. В табл. 3 объединены оксадиазолы и тиadiaзолы D–A–D-типа, в которых электронодонорные блоки имеют различную структуру (например, конденсированные производные тиофена и олиго-тиофены с незамещенными и замещенными концевыми циклами) и содержащие разные периферийные заместители.

Электронные и электрохимические свойства тиофенсодержащих олигомеров первой группы представлены наряду с табл. 1 и на рис. 8. Замена лишь одного гетероатома в акцепторном цикле олигомеров **2.16.39**, **2.16.47**, **2.16.50** приводит к существенным изменениям электронных и электрохимических свойств. В ряду 4-фенил-1,2,4-триазол **2.16.50** < 1,3,4-оксадиазол **2.16.39** < 1,3,4-тиadiaзол **2.16.47** акцепторные свойства центрального гетероцикла возрастают, а уровень НСМО закономерно снижается. В этом же ряду повышается потенциал окисления, а ширина запрещенной зоны уменьшается. Так, замена атома азота на кислород и серу приводит к последовательному уменьшению E_g^{el} : 3.12 (**2.16.50**), 3.06 (**2.16.39**), 2.77 (**2.16.47**) эВ. В то же время уровень ВЗМО изменяется менее значительно (см. табл. 1).¹¹⁸⁴ В отличие от соединений **2.16.50**, **2.16.39**, **2.16.47**, различия электронных и электрохимических

свойств изомерных бензобис(тиазолов) **2.16.72** и **2.16.73** невелики.¹¹⁹⁷

Введение дополнительных электроноакцепторных циклов приводит к существенному понижению уровней НСМО и незначительному понижению энергии ВЗМО. Так, разность между уровнями НСМО тиadiaзола **2.16.47** и кватер-тиadiaзола **2.16.63** составляет 0.77 эВ, а между ВЗМО — всего лишь 0.18 эВ. Сужение энергетической щели E_g^{el} наблюдается также при димеризации мономеров **2.16.39**, **2.16.47** (см. соединения **2.16.53**, **2.16.55** в табл. 2)¹¹⁹⁴ или при расширении системы сопряжения за счет введения дополнительных тиофеновых ядер в донорную часть молекулы¹¹⁹³ (**2.16.41**, **2.16.42**, см. табл. 1). В этом случае граничные орбитали приближаются друг к другу в большей степени за счет повышения уровня ВЗМО.

Положение ВЗМО существенно повышается при полимеризации соединений **2.16.39**, **2.16.41**, **2.16.42**, **2.16.47**, **2.16.50**. Причем в ряде случаев (например, для **poly-2.16.41** и **poly-2.16.42**) уровни НСМО оказываются выше, чем для соответствующих мономеров. Однако за счет того, что возрастание уровня ВЗМО происходит быстрее, ширина запрещенной зоны существенно сокращается (см. табл. 1 и рис. 8).¹¹⁹³

Таблица 2. Электронные и электрохимические свойства систем D¹–A–D²–A–D¹ на основе тиофенов и окси(тиа)диазолов.¹¹⁹⁴

Соединение	X	n	$E_{(\text{onset})}^{\text{ox}}$, В	$E_{(\text{onset})}^{\text{red}}$, В	НСМО, эВ	ВЗМО, эВ	E_g^{el} , эВ
2.16.52	O	1	+0.65	–1.94	–3.16	–5.75	2.59
2.16.53	O	2	+0.53	–1.88	–3.22	–5.63	2.41
2.16.54	S	1	+0.59	–1.90	–3.20	–5.69	2.49
2.16.55	S	2	+0.31	–1.93	–3.17	–5.41	2.24

Таблица 3. Электронные и электрохимические свойства D–A–D-систем.

2.16.45, 2.16.48

$R =$

2.16.46, 2.16.49

$X = O$ (**2.16.40, 2.16.43, 2.16.45, 2.16.46**), S (**2.16.48, 2.16.49**)

2.16.44

$R = n-C_{10}H_{21}$

2.16.40, 2.16.43

$R^1 = H; R^2 = n-C_{10}H_{21}, R^3 = n-C_6H_{13}$ (**2.16.40**);
 $R^1 = OC_6H_{13}-n, R^2 = R^3 = H$ (**2.16.43**)

Соединение	$E_{(onset)}^{ox}$, В	$E_{(onset)}^{red}$, В	НСМО, эВ	ВЗМО, эВ	E_g^{el} , эВ	Ссылки
2.16.40	+0.77	–2.21	–2.89	–5.87	2.98	1195
2.16.43	+0.63	–2.28	–2.81	–5.73	2.91	1184
2.16.44	+0.56	–2.07	–3.03	–5.66	2.63	1193
2.16.45	+0.76	–2.12	–2.98	–5.86	2.88	1189
2.16.46	+0.70	–2.01	–3.09	–5.83	2.71	1189
2.16.48	+0.69	–1.87	–3.23	–5.79	2.56	1189
2.16.49	+0.62	–1.88	–3.22	–5.72	2.50	1189

Полисопряженные молекулы часто обладают плохой растворимостью в органических средах вследствие сильных межмолекулярных взаимодействий. Поэтому в их структуру вводят облегчающие растворимость (солубилизирующие) заместители, чаще всего длинные алкильные цепи.

Введение заместителя в сопряженную цепь открывает дополнительные пути модификации окислительно-восстановительных, электронных и оптических свойств. Наличие алкильных групп приводит к небольшому снижению потен-

циала окисления, который сдвигается от +0.83 (**2.16.39**) до +0.77 (**2.16.40**), от +0.63 (**2.16.41**) до +0.56 В (**2.16.44**) при введении одного алкильного заместителя (см. табл. 1, 3).^{1184, 1193, 1195} При этом E_g^{el} немного уменьшается, главным образом за счет повышения уровня ВЗМО.

О влиянии алкильных групп в первую очередь на уровень ВЗМО сообщали авторы работы¹¹⁹⁸. Алкоксигруппа в 1,3,4-оксадиазоле **2.16.43** оказывает аналогичное, но более сильное влияние за счет введения в сопряжение пары элек-

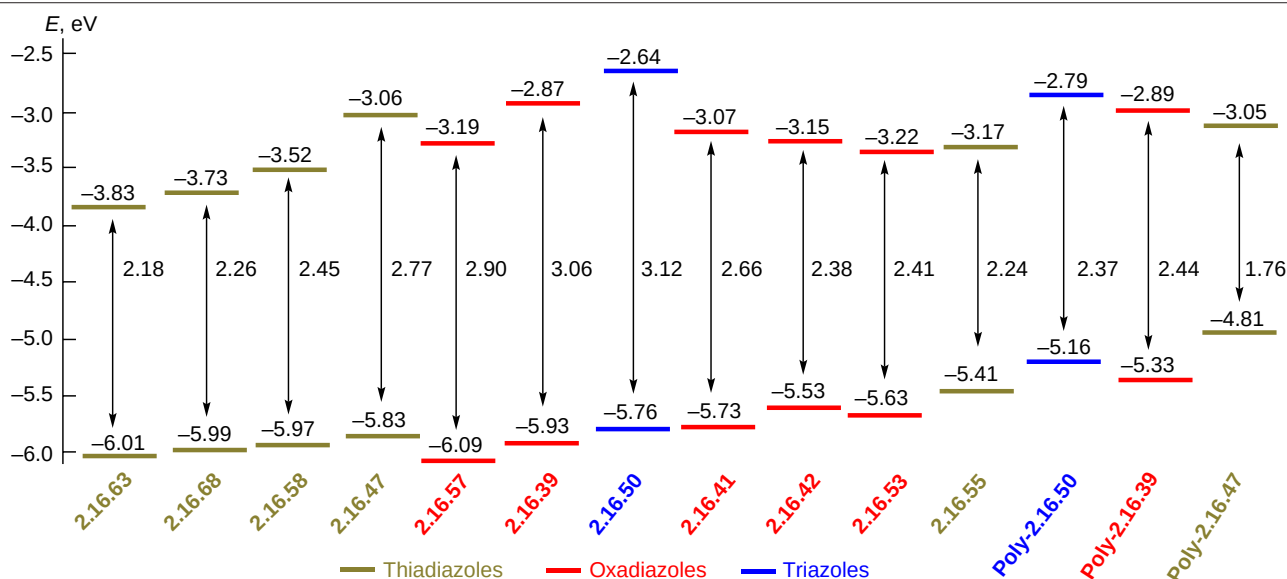


Рисунок 8. Положение граничных орбиталей в сопряженных гетероциклических системах D–A–D и полимерах на их основе. Серозеленым цветом показаны энергетические уровни тиадиазолов, красным — оксадиазолов и синим — триазолов.

Таблица 4. Фотофизические свойства тиофенсодержащих сопряженных систем.

Соединение	Спектры поглощения		Фотолюминесценция				Ссылки
	$\max \lambda_{\text{abs}}$, нм ^a	E_g^{opt} , эВ ^b	λ_{ex} , нм ^c	$\max \lambda_{\text{em}}$, нм ^d	сдвиг Стокса, эВ	квантовый выход (Φ_{fl})	
2.16.50	365	2.94	363	431, 454	0.51	0.59	1184
2.16.39	376	2.92	370	434, 461	0.44	0.88	1196
2.16.47	404	2.68	380, 400	470, 497	0.43	0.35	1196
2.16.58	421	2.58	380, 400, 420	518	0.55	0.31	1196
2.16.68	428	2.54	380, 400, 425	561	0.69	0.28	1196
2.16.63	428	2.54	400, 425	594	0.81	0.07	1196
2.16.41	410	2.64	410	480, 560	0.61	0.17	1193
2.16.42	427	2.49	430	508, 537	0.58	0.18	1193
2.16.72	415	2.66	408, 415	468, 497	0.34	0.62	1197
2.16.73	418	2.65	408, 415	468, 498	0.32	0.67	1197

^a Максимум полосы поглощения; ^b оптическая ширина энергетической щели; ^c длина волны возбуждения, ^d максимум полосы излучения.

тронов кислорода.¹¹⁸⁴ Эффект арильного заместителя оказывается еще сильнее. Включение бензольного и тиофеновых циклов в единую систему сопряжения приводит к снижению уровня НСМО и повышению энергии ВЗМО, а также к сужению энергетической щели. При переходе от алкилзамещенных 2,5-ди([2,2'-битиофен]-5-ил)-1,3,4-окса- (2.16.39) и -1,3,4-тиадиазола 2.16.47 к производным нафтобитиофена 2.16.46 и 2.16.49 величина E_g^{el} уменьшается с 3.06 и 2.77 эВ до 2.71 и 2.50 эВ соответственно. В то же время разница E_g^{el} между арилзамещенными 2.16.45, 2.16.48 и конденсированными структурами 2.16.46, 2.16.49 невелика (см. табл. 1, 3).

Большинство 2,5-бис([2,2'-битиофен]-5-ил)-1,3,4-окса- (тиа)диазолов, а также бензобис(тиазолов) (например, соединения 2.16.72 и 2.16.73) являются эффективными люминофорами. Они поглощают свет в диапазоне от 360–420 нм и испускают его от фиолетовой до оранжевой области спектра (430–594 нм) в зависимости от структуры (табл. 4). Квантовый выход люминесценции для соединения 2.16.39 достигает 0.88. Замена атома кислорода на серу приводит к его уменьшению в результате эффекта тяжелого атома,^{1183,1194} а также к батохромному сдвигу в спектрах поглощения и испускания. Квантовый выход уменьшается

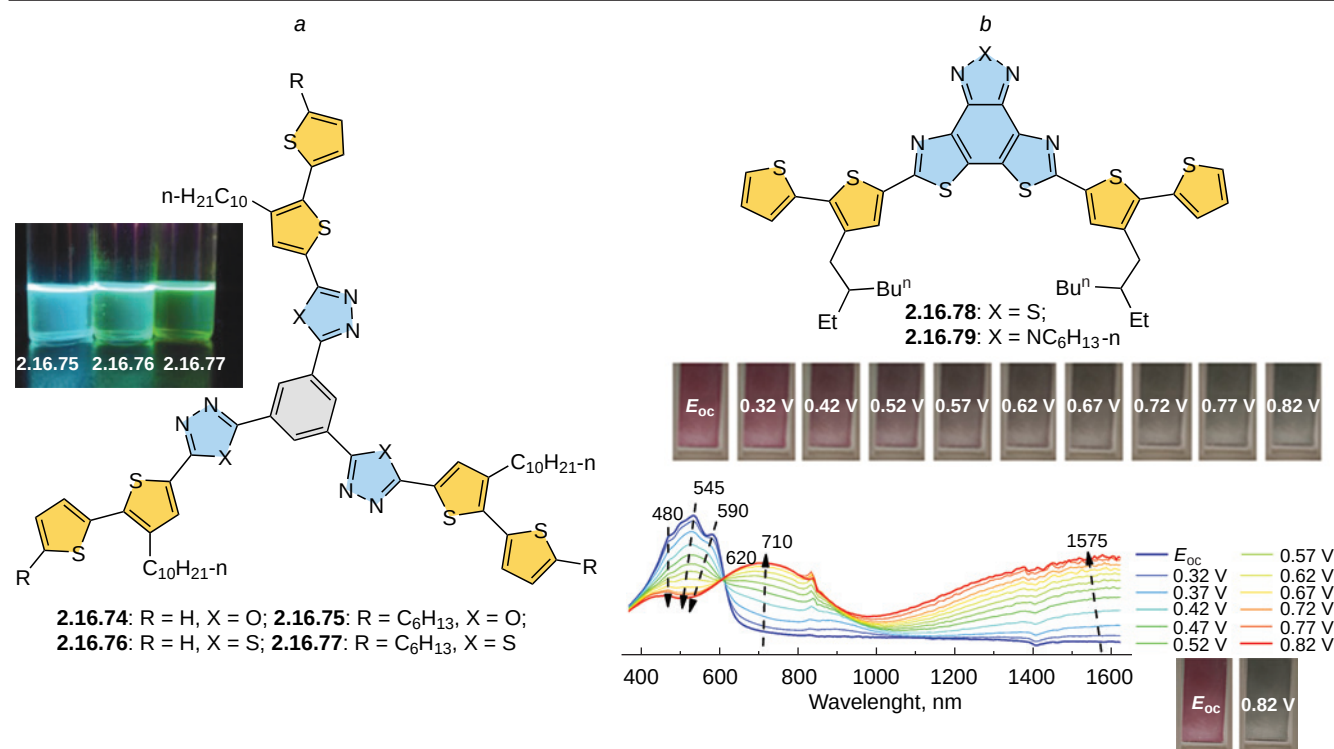


Рисунок 9. Структуры сопряженных звездообразных донорно-акцепторных систем 2.16.74–2.16.77 и фотография их растворов в CH₂Cl₂ при облучении УФ-светом (365 нм) (a), а также линейные системы D–A–D 2.16.78, 2.16.79 и пример UV–Vis–NIR-спектра тонкой полимерной пленки 2.16.79 электрохимически осажденной на ИТО электроде при возрастающих значениях потенциала (р-допирование) в 0.1 М растворе TBAFP₆ в MeCN (b).

при увеличении цепи сопряжения как в донорном, так и в акцепторном фрагменте молекулы (см. табл. 4).

2.16.4. Применение донорно-акцепторных молекул

Обладая люминесцентными свойствами, функционализированные производные тиафена представляют интерес как красители.^{1199,2000} Однако чаще эти соединения используют как «строительные блоки» для синтеза органических полупроводников. Так, дисперсии соединений **2.16.39**, **2.16.50**, **2.16.40**, **2.16.57**, полученных на основе соответствующих производных тиафенкарбоновых кислот, в смеси с поливинилкарбазолом и 2-*трет*-бутилфенил-5-бифенил-1,3,4-оксадиазолом демонстрировали поведение светодиодов (конфигурация «гость–хозяин»), излучая синий свет с яркостью $120 \text{ кд} \cdot \text{м}^{-2}$ и светоотдачей $0.12 \text{ кд} \cdot \text{А}^{-1}$ для неоптимизированных устройств.¹¹⁹⁵ Звездообразные молекулы **2.16.74–2.16.77**, синтезированные из тримезиновой кислоты и соответствующих гидразидов, были использованы в качестве эмиттеров в более эффективных многослойных светодиодах (яркость $1803 \text{ кд} \cdot \text{м}^{-2}$ и светоотдача $3.43 \text{ кд} \cdot \text{А}^{-1}$) (рис. 9).¹²⁰¹

Полисопряженные системы D–A–D, не содержащие заместителей у терминальных тиафеновых циклов, электрохимически окисляются, образуя на электроде электрохромные пленки.^{1187,1193,1197} На основе 5,8-ди[(2,2'-бифиофен)-5-ил]дитиазоло[4',5':3,4;5'',4'':5,6]бензо[1,2-*c*][1,2,5]тиадиазолов (**2.16.78**) и -бензо[1,2-*d*][1,2,3]триазолов (**2.16.79**) были получены электрохромные полимерные пленки, обладающие высоким оптическим контрастом в ИК-области и небольшим временем отклика. Такие эффекты позволяют рассматривать эти соединения как перспективные кандидаты для использования в «умных окнах», которые модулируют тепловой поток, связанный с ИК-излучением.

Приведенные в настоящем разделе данные о сопряженных тиафенсодержащих системах не охватывают всего имеющегося в научной литературе материала по получению, свойствам и применению соединений такого типа. Здесь рассмотрен лишь один подход к синтезу этих соединений. Авторы на протяжении многих лет тесно работали с польскими коллегами из Варшавского и Силезианского технологических университетов, чьи статьи процитировать в полной мере не позволил ограниченный объем раздела.

2.17. Прогресс в синтезе гетероциклов на основе реакций тиамидов с азидами, карбеноидами и их предшественниками

В настоящем разделе впервые систематизированы особенности химических и каталитических реакций тиамидов с азидами, диазосоединениями и их предшественниками, 1-сульфонил-1,2,3-триазолами. Показана возможность взаимодействия 2-цианотиаоацетамидов как с гетероциклическими азидами, так и с сульфонилазидами путем тандема реакции циклоприсоединения в 1-гетарил(сульфонил)-1,2,3-триазолы и последующей перегруппировки в гетарил(*N*-сульфонил)амидины. В отличие от других типов азидов, сульфонилазиды способны при нагревании взаимодействовать с тиамидами с образованием гетероциклических *N*-сульфониламидинов, ингибиторов киназы (CK1), противомикробных и фунгицидных агентов. Особо следует отметить возможность взаимодействия тиамидов с диазосоединениями и их потенциальными предшественниками,

1-сульфонил-1,2,3-триазолами, в присутствии родиевых и медных катализаторов. Использование металлических катализаторов значительно расширяет синтетический потенциал реакций тиамидов с диазосоединениями, что открывает путь к новым гетероциклам. Показано, что ключевыми интермедиатами в этих реакциях являются высокореакционноспособные и малостабильные карбеноиды, последующая циклизация которых приводит к образованию мезоионных тиаизомюхнонов и функционализированных 1,2,3-триазолов.

Тиамиды представляют собой интересный и практически полезный класс серосодержащих органических соединений. Известны цитостатические лекарственные препараты, содержащие тиаамидную группу, такие как 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин.^{1202–1204} Тиамиды как изостеры амидов нашли применение в медицинской химии для повышения термической и протеолитической стабильности и улучшения фармакокинетических свойств биологически активных соединений, содержащих амидные группы.^{1205,1206} Кроме того, тиаамидный фрагмент входит в состав природных соединений (например, клостиамида, метил-кофермента редуктазы).^{1207,1208} Способность участвовать в формировании пространственной структуры белков за счет нековалентных взаимодействий делает тиамиды ценными реагентами для модификации пептидных цепей.^{1209–1211}

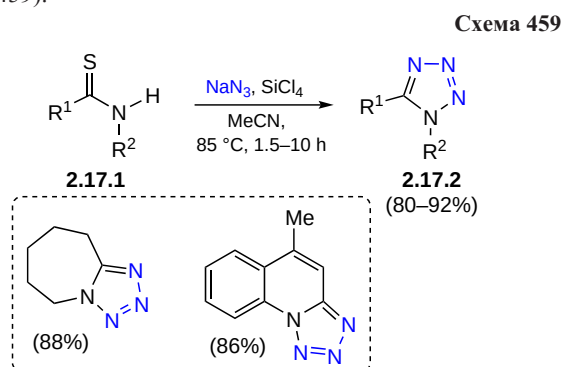
Актуальным направлением органической химии является использование в тонком органическом синтезе тиамидов, содержащих несколько реакционных центров, которые также могут иметь различные функциональные группы.^{1212–1214} Таким образом были получены разнообразные серо-, азот- и кислородсодержащие гетероциклические соединения, а также продукты трансформации тиакарбонильной и тиаамидной групп: амидины, сульфониламидины, енамины, амиды и нитрилы. Упомянутые выше гетероциклизации тиамидов основаны на реакциях циклоприсоединения или циклоконденсации с участием атомов азота и серы, а также с соединениями с активированной ненасыщенной связью углерод–углерод, углерод–азот или углерод–кислород.^{1201,1215–1219}

Методы получения тиамидов хорошо разработаны и представлены, например, в обзорах^{201,1216,1220}. Синтез гетероциклических соединений из тиамидов получил дальнейшее развитие за счет реакций с гетарил- (см.^{1221–1223}) и сульфонилазидами,^{1224,1225} диазосоединениями^{1215,1226,1227} и 1-сульфонил-1,2,3-триазолами,^{1228–1230} катализируемых солями переходных металлов и меди. Как результат, обнаружены новые реакции, разработаны новые методы синтеза гетероциклов, выявлены соединения с практически полезными свойствами. Вместе с тем обзоры, сконцентрированные на реакциях тиамидов с азидами и с карбеноидами, генерированными из диазосоединений реакциями с переходными металлами, и их предшественниками в литературе отсутствуют. Данный раздел посвящен систематизации и обобщению сведений о синтезе гетероциклов в результате взаимодействия тиамидов с азидами, карбеноидами и 1-сульфонилтриазолами. В нем продемонстрированы также биологические и оптико-физические свойства соединений, полученных из тиамидов с помощью каталитических реакций.

2.17.1. Реакции тиамидов с азидами

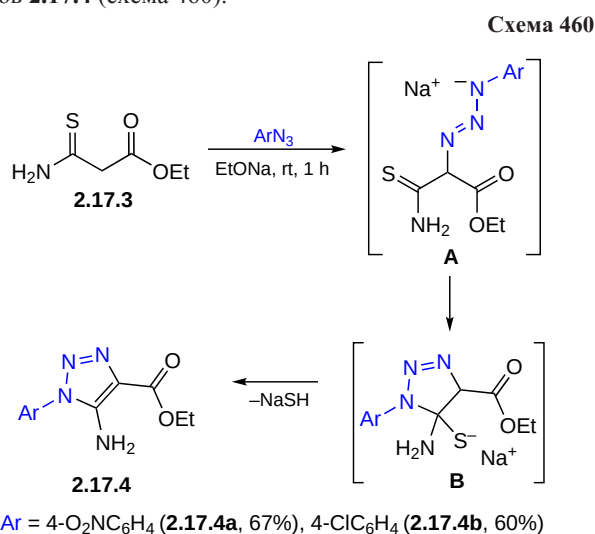
По-видимому, единственной работой, посвященной взаимодействию тиамидов с азидом натрия, является статья

El-Ahl с соавт.¹²³¹ Авторы показали, что использование системы $\text{SiCl}_4\text{--NaN}_3$ в реакции с первичными, вторичными и циклическими тиамидами **2.17.1** в кипящем ацетонитриле приводит к тетразолам **2.17.2** с высокими выходами (схема 459).



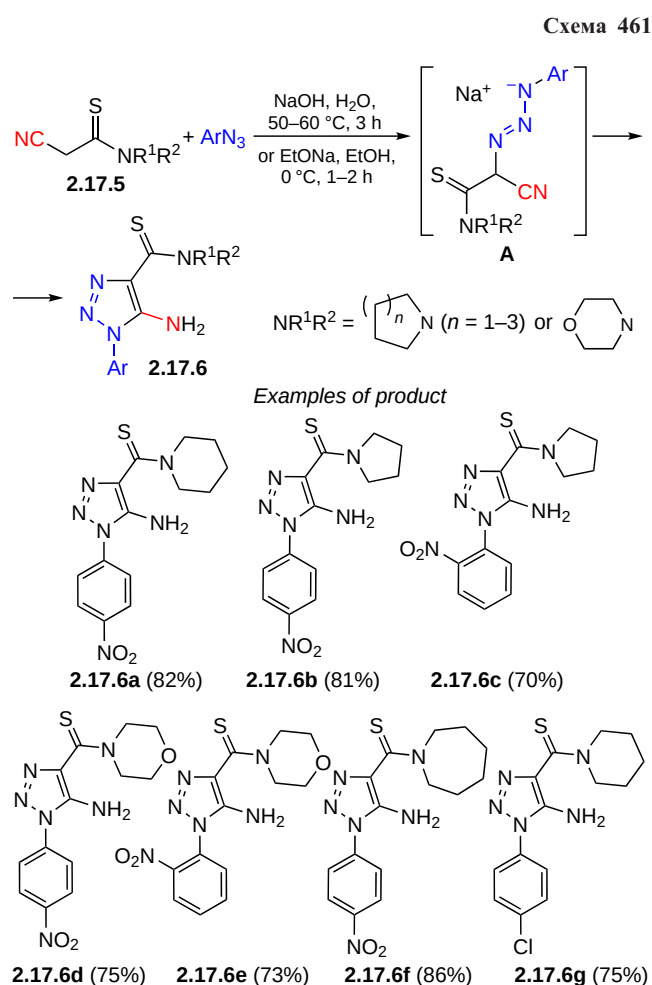
$\text{R}^1 = \text{H, Me, Bn, Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$;
 $\text{R}^2 = \text{H, 4-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$
 $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 1\text{-Naph, Bn}$

Вследствие низкой электрофильности тиамиды не взаимодействуют с алифатическими азидами. В отличие от алифатических производных, ароматические азиды легко реагируют с этоксикарбонилтиоацетамидом **2.17.3** при комнатной температуре с образованием 1-арил-1,2,3-триазолов **2.17.4** (схема 460).¹²³²



Следует отметить, что на первой стадии этого процесса происходит взаимодействие азидов с метиленовой группой тиамида **2.17.3** с формированием триазена **A** (см. схему 460). Реакции тиамидной группы с азидной не происходит, а реализуется ее взаимодействие с образующимся триазеновым фрагментом, что приводит к триазолину **B**. Элиминирование гидросульфида натрия завершает процесс образования триазола **2.17.4**.

2-Цианотиоацетамиды **2.17.5** несколько иначе реагируют с ароматическими азидами (схема 461).^{1221, 1222} Наличие цианогруппы в молекуле таких тиамидов определяет направление этого взаимодействия. В реакцию с азидами наряду с метиленовой группой тиамидов **2.17.5** вступает цианогруппа, а не тиамидная. Формирование триазольного цикла соединений **2.17.6** проходит, предположительно, через стадию образования триазена **A**. 1-Арил-5-амино-1,2,3-триазол-4-карботиамида **2.17.6a–g** получены с вы-



сокими выходами при 50–60 °C в водном растворе щелочи¹²²² или при 0 °C в спиртовом растворе этилата натрия.¹²²¹

В реакции тиамидов **2.17.5** с 5-азидоальдегидами **2.17.7** образуются хинолинотетразолы **2.17.8** (схема 462; здесь и ниже соединения, для которых выполнен РСА, обозначены значком X-ray).¹²³³ Циклизация протекает в отсутствие растворителя и основания при 80 °C. По-видимому, на первой стадии процесса происходит взаимодействие метиленовой группы тиамидов **2.17.5** и альдегидной группы азидов **2.17.7** с формированием азидонитрилов **A**. Последующее внутримолекулярное циклоприсоединение азидной группы к цианогруппе приводит к конечным продуктам **2.17.8**. Альтернативное превращение с участием тиамидной группы не протекает.

Эта реакция толерантна к присутствию как электроноакцепторных, так и электронодонорных заместителей в ароматическом цикле азидоальдегидов **2.17.7**, однако ограничена использованием только третичных тиамидов 2-циануксусной кислоты **2.17.5**. Следует отметить, что хинолинотетразолы **2.17.8** могут быть получены и в этаноле в присутствии триэтиламина, однако в таком случае выход продуктов гораздо ниже вследствие осмоления реакционной массы.¹²³³

На примере 5-азидо-1-метил-4-нитроимидазола (**2.17.9**) показано, что гетероциклические азиды взаимодействуют с 2-цианотиоацетамидом **2.17.5** иначе¹²²¹ (схема 463), чем ароматические азиды. Реализуется tandem реакции образования 1,2,3-триазол-4-карботиамида **A** и последующей его перегруппировки типа Корнфорта¹²³⁴ в продукт **2.17.10**, ко-

Схема 462

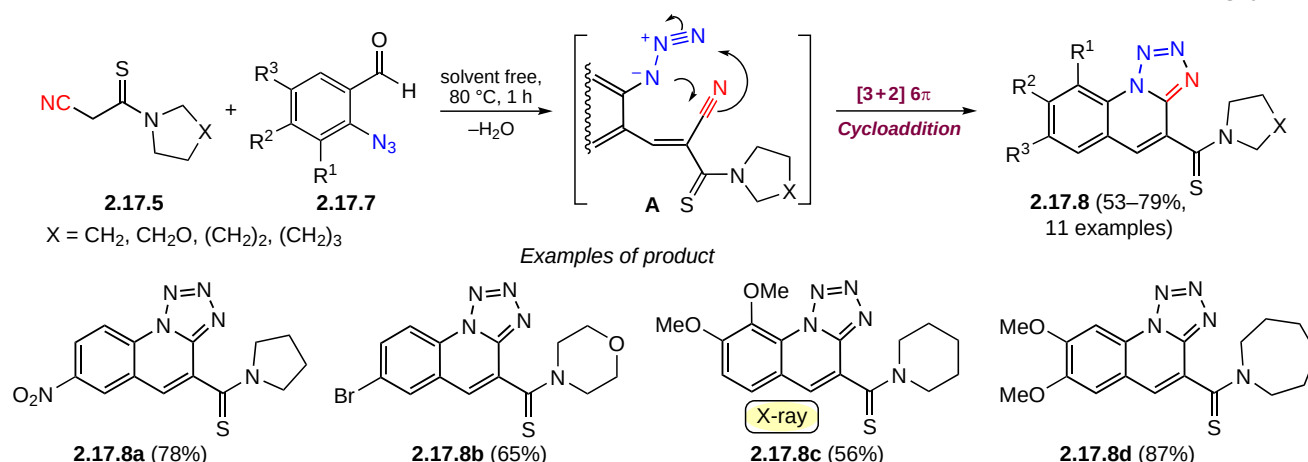
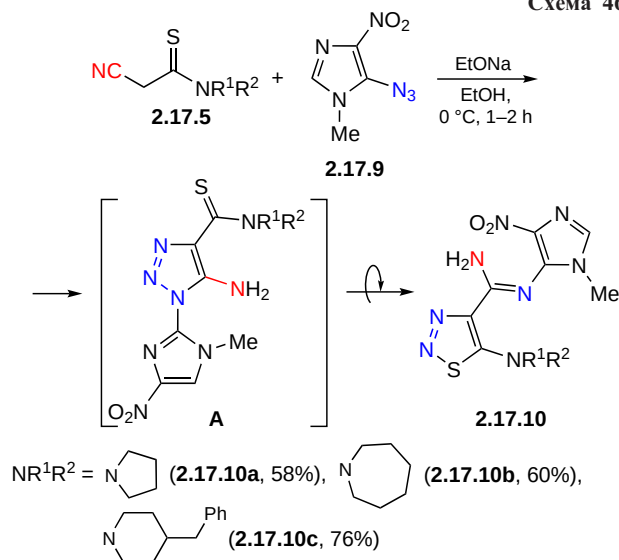


Схема 463



который содержит два азольных цикла, соединенных амидиновым линкером (см. схему 463).

2-Цианотиоацетамиды **2.17.5** гладко реагируют с азидопиримидинами **2.17.11** (схема 464), подобно азидоимидазо-

лу **2.17.9** (см. схему 463), в воде в присутствии 1 экв. NaOH при охлаждении, в результате образуются 5-циклоамино-1,2,3-триазол-4-карбамины **2.17.12** с высокими выходами.¹²²²

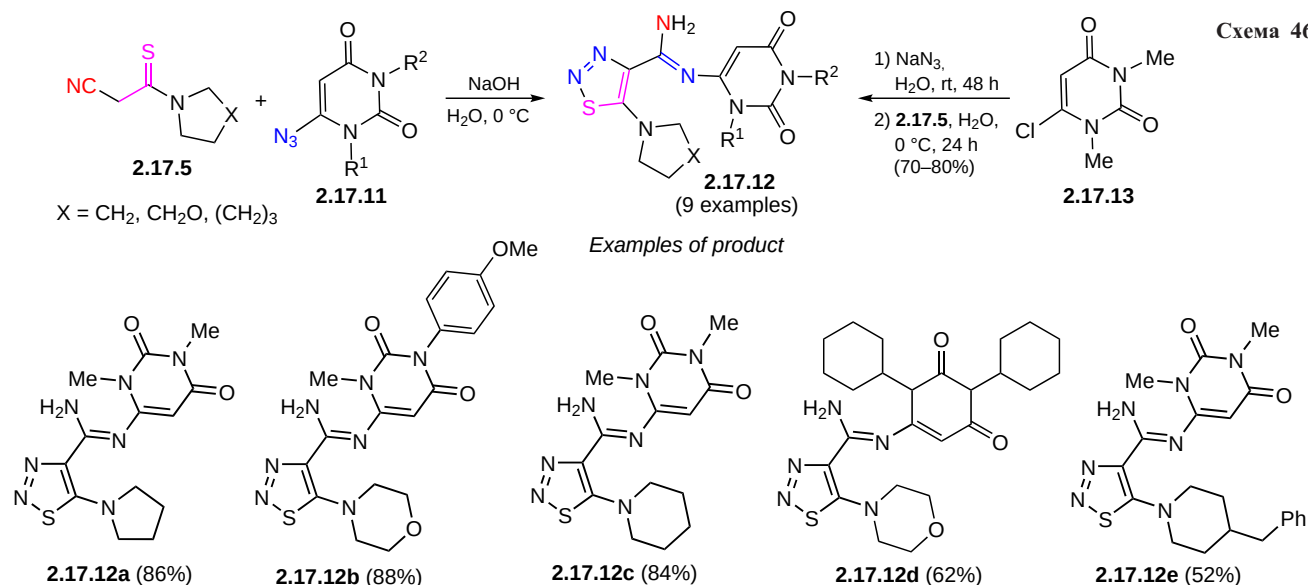
Показана возможность одnoreакторного синтеза амидинов **2.17.12** из доступного 6-хлорпиримидина **2.17.13**, азида натрия и соответствующих тиоамидов **2.17.5**. Выход продуктов **2.17.12** при этом составил 70–80% (см. схему 464).

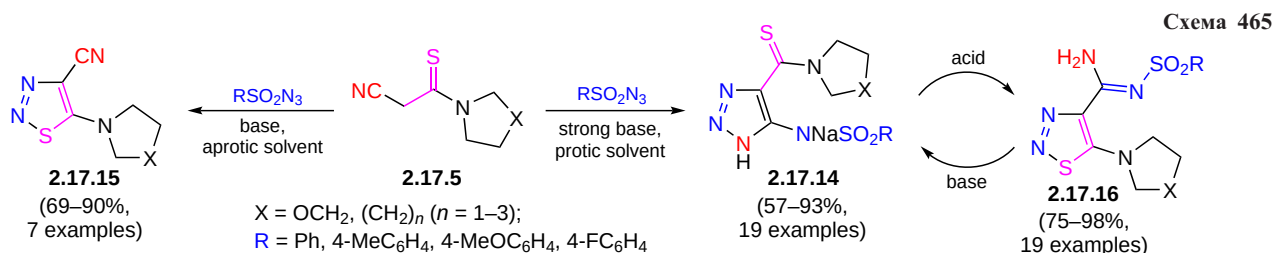
Сульфонилазиды — высокоэлектрофильные реагенты, которые, подобно гетероароматическим азидам, вступают в основно-каталитические реакции с тиоамидами. В отличие от других типов азидов (арил- и гетероциклических), они способны реагировать с C=S-группой тиоамидов.

Третичные 2-цианотиоацетамиды **2.17.5** в присутствии сильных оснований (EtONa, 5 экв.) в протонных растворителях (метаноле, этаноле, изопропиловом спирте) в реакциях с сульфонилазидами дают натриевые соли 5-сульфонил-амидо-1,2,3-триазолов **2.17.14** (схема 465).^{1225, 1232}

Предполагаемый механизм процесса включает образование и циклизацию промежуточного 2-азида-2-цианотиоацетамида в 1,2,3-триазолы **2.17.14**. Тщательное исследование этой реакции показало возможность реализации трех направлений с образованием смеси соединений: 5-амино-4-циано-1,2,3-триазолов **2.17.15**, 5-сульфонил-амидо-

Схема 464



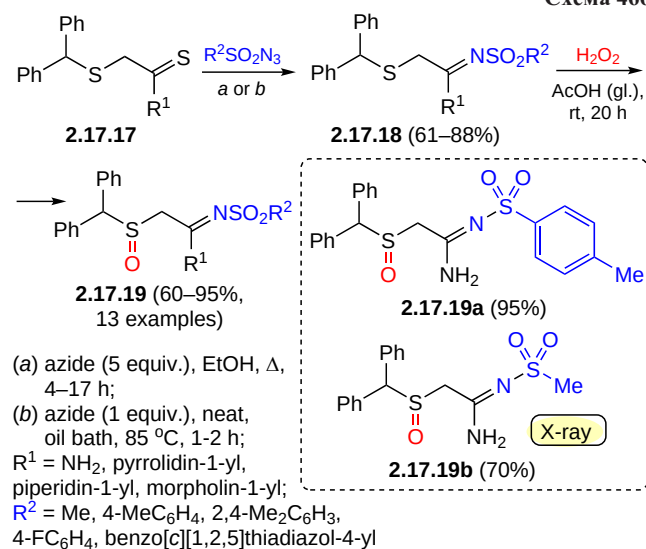


1,2,3-триазол-4-карботиоамидов **2.17.14** и 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксимидамидов **2.17.16** (см. схему 465). Найден оптимальные условия, в которых удалось синтезировать индивидуальные соединения **2.17.14–2.17.16**. Так, тиадиазолы **2.17.15** образуются при проведении взаимодействия 2-цианотиоацетамидов **2.17.5** с сульфонилзидами в пиридине при комнатной температуре. Амидины **2.17.16** получены перегруппировкой солей триазолов **2.17.14**, протекающей в разбавленной соляной кислоте.¹²²⁵

Реакция тиоамидов с сульфонилзидами была открыта в 1984 г. Зеленской с соавт.¹²³⁵ и получила развитие в работах группы Hatanaka.^{1236, 1237} Бакулев и соавт. применили это превращение сначала для синтеза метиленактивных *N*-сульфониламидинов,^{1232, 1238} а затем для получения *N*-сульфониламидинов, содержащих алифатические,¹²²⁴ ароматические и гетероциклические заместители,^{1239, 1240} включая биологически активные соединения.^{1224, 1239, 1240}

На основе данного подхода был разработан метод синтеза аналогов модафинала,^{1241, 1242} высокоактивного ингибитора переносчика дофамина (DAT),¹²⁴³ функционализированного *N*-сульфониламидиновой группой. Так, из тиоамидов **2.17.17** и сульфонилзидов были получены *N*-сульфониламидины **2.17.18** (схема 466).¹²²⁴

Схема 466



Реакцию можно проводить как в растворителе (4–17 ч), так и без него (1–2 ч); выходы продуктов **2.17.18** при этом сопоставимы, однако расход сульфонилзида уменьшается от 5 до 1 экв. соответственно (см. схему 466).¹²²⁴ Окисление тиозфирной группы пероксидом водорода в ледяной уксусной кислоте приводит к целевым *N*-сульфонил-2-(дифенилметилсульфинил)ацетидами **2.17.19** с выходами от умеренных до высоких.

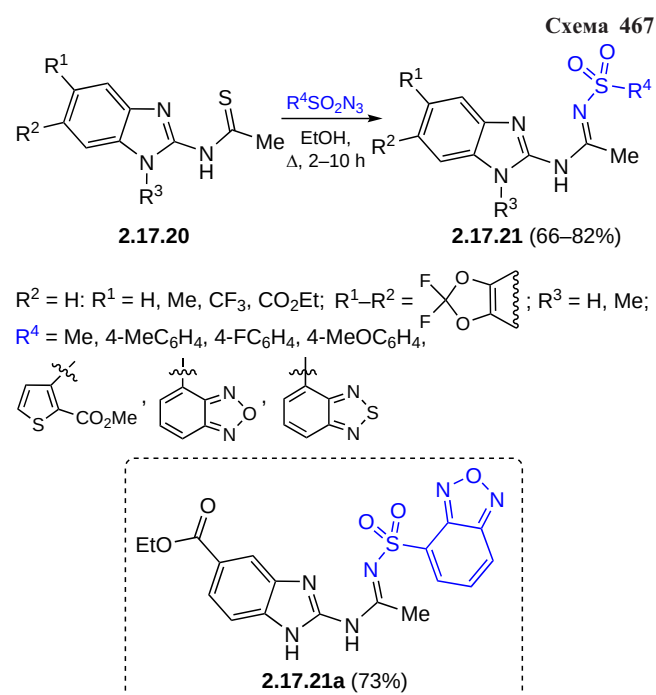
Исследование ингибирующей активности переноса дофамина для амидинов **2.17.19** показало, что в сравнении с модафином (IC₅₀ = 11.11 мкМ) соединения **2.17.19a,b** яв-

ляются более активными ингибиторами переносчика дофамина (IC₅₀ = 22.07 и 26.33 мкМ соответственно). Однако модафинил проявляет большую активность ингибирования переносчика норэпинефрина (IC₅₀ = 283.6 мкМ),¹²⁴⁴ чем амидины **2.17.19a,b** (IC₅₀ = 87.7 и 126.6 мкМ соответственно).

Дизайн гибридных молекул, содержащих гетероциклический и сульфониламидиновый фрагменты, является актуальной задачей для поиска новых биологически активных соединений, поскольку было показано, что введение сульфониламидиновой группы в органические молекулы может повышать их биологическую активность или придавать им активность другого типа.^{1245–1247}

С целью поиска новых соединений, способных ингибировать киназу, из тиоамидов **2.17.20** и сульфонилзидов были синтезированы *N*-сульфониламидины **2.17.21** (см. схема 467), содержащие фрагмент имидазола, среди производных которого известны вещества с разнообразной биологической активностью.^{1250, 1251} Реакцию проводили в кипящем этаноле в течение 2–10 ч при соотношении исходных реагентов 1 : 1. Из 15 описанных в работе¹²³⁹ *N*-сульфониламидинов **2.17.21** соединение **2.17.21a** показало наибольшую активность как ингибитор киназы CK1ε (IC₅₀ = 4.86 мкМ), однако меньшую по сравнению с ингибитором с коммерческим шифром PF-670462 (IC₅₀ = 7.7 мкМ), разработанным компанией Pfizer.¹²⁵²

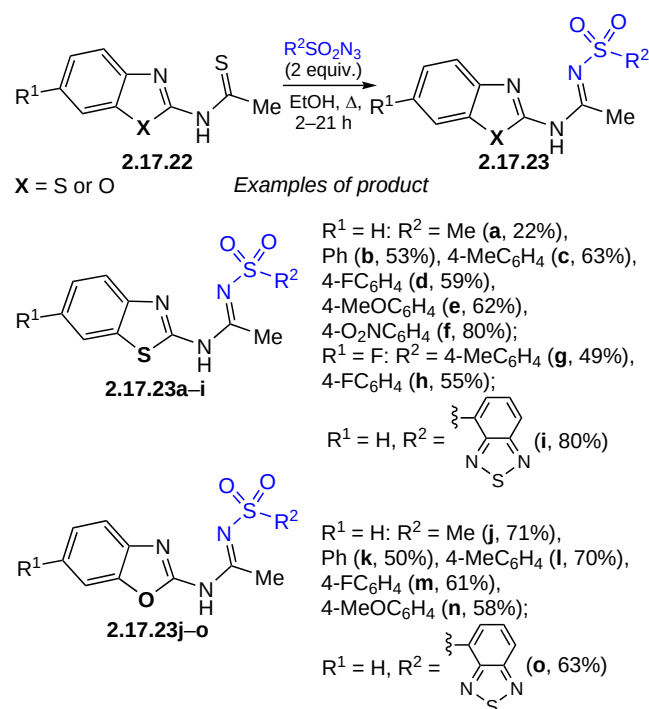
Авторы работы¹²⁴⁰ обратили внимание на производные бензотиазола и бензоксазола как объекты для получения ге-



тероциклов с *N*-сульфониламидиновым фрагментом. Известно, что производные бензотиазола обладают высокой противоопухолевой активностью¹²⁵³ и антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.¹²⁵⁴ В то же время бензоксазолы являются структурными изостерами азотистых оснований — аденина и гуанина, что позволяет им легко взаимодействовать с биологическими рецепторами.¹²⁵⁵

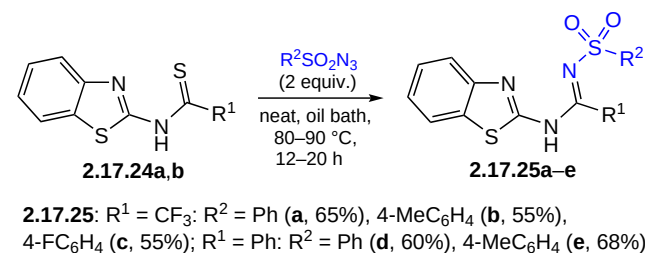
Оптимальными условиями реакции тиамидов **2.17.22**, содержащих бензотиазольный и бензоксазольный фрагменты, и сульфонилазидов оказались следующие: соотношение тиамид: азид = 2 : 1, кипячение в этаноле в течение 2–21 ч (схема 468); выходы продуктов **2.17.23** в основном были умеренными.¹²⁴⁰

Схема 468



Тиамиды **2.17.24**, содержащие трифторметильный (**2.17.24a**) и фенильный (**2.17.24b**) заместители при C=S-связи, не реагируют с сульфонилазидами при нагревании в растворителях (спиртах, ДМФА, 1,4-диоксане), вероятно, из-за пониженной электрофильности атома серы.¹²⁴⁰ Целевые *N*-сульфониламидины **2.17.25** удалось получить с умеренными выходами, проводя процесс в достаточно жестких условиях: при нагревании субстратов с 2 экв. сульфонил-азида при 80–90°C без растворителя (схема 469).

Схема 469

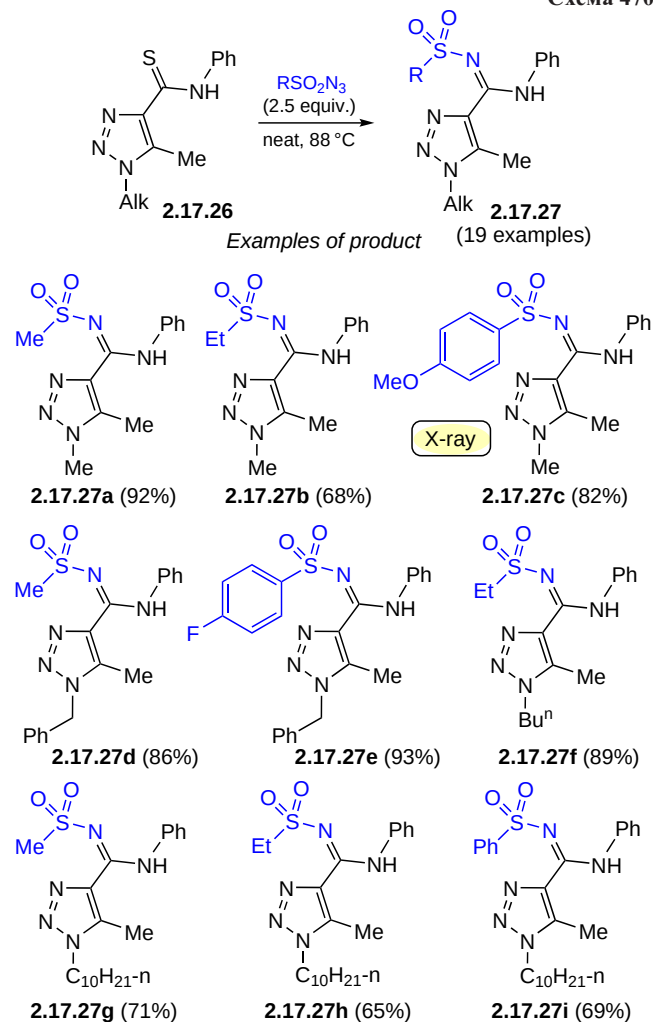


Амидины **2.17.23d,f,h,j,m,n** и **2.17.25e** были протестированы на противомикробную активность. С помощью программного обеспечения Gen5 установлена зависимость показателей оптической плотности раствора от роста

бактериальных и дрожжевых клеток при разных концентрациях химических соединений. Показано, что соединения **2.17.23d,f,h,j,m,n**, **2.17.25e** обладают противомикробной активностью в отношении золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и дрожжевых грибов *Candida albicans*, но все такие производные неактивны в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Наиболее выраженное бактериостатическое, бактерицидное и фунгистатическое действие проявляет соединение **2.17.23m** (см. схему 468).¹²⁴⁰

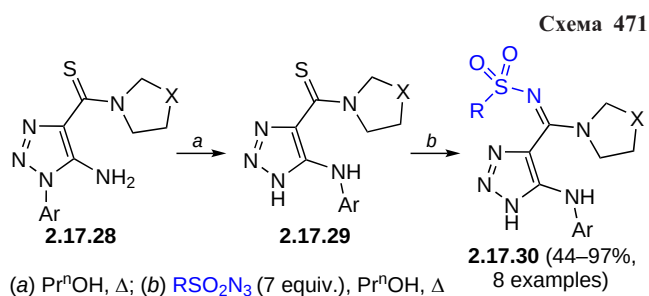
С целью разработки метода синтеза *N*-сульфониламидинов гетероароматических кислот авторами работы¹²⁵⁶ исследованы реакции тиамидов **2.17.26** с алкил- и арилсульфонилазидами (схема 470). Обнаружено, что тиамиды **2.17.26** взаимодействуют с сульфонилазидами в различных растворителях, таких как *n*-бутанол, *n*-пропанол, толуол, этанол, вода, и в отсутствие растворителя с образованием *N*-сульфониламидинов **2.17.27**.

Схема 470

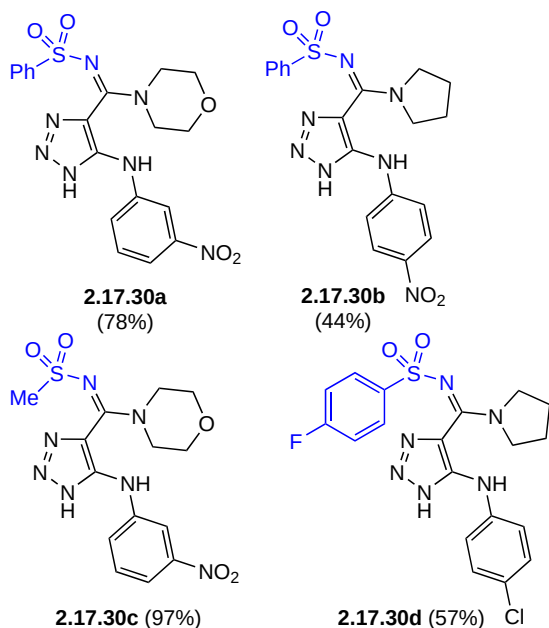


В оптимальных условиях (проведение процесса без растворителя при температуре 88°C и соотношении реагентов тиамид: азид = 1 : 2.5) с выходами 67–92% была получена библиотека *N*-сульфониламидинов **2.17.27**, включающая 19 соединений.¹²⁵⁶

1-Арил-1,2,3-триазол-4-карботиамины **2.17.28** не реагируют с сульфонилазидами в условиях, описанных выше для *N*-сульфониламидинов (см. схемы 467–470). В результате исследований взаимодействия тиамидов **2.17.28** с сульфонилазидами установлено, что оно может осуществляться

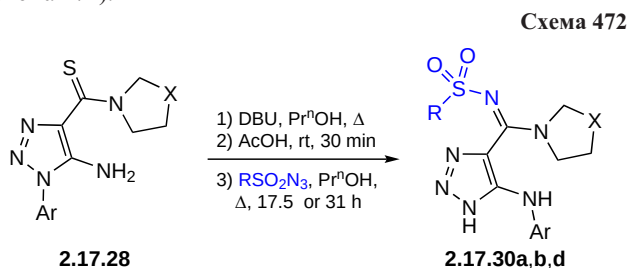


Examples of product



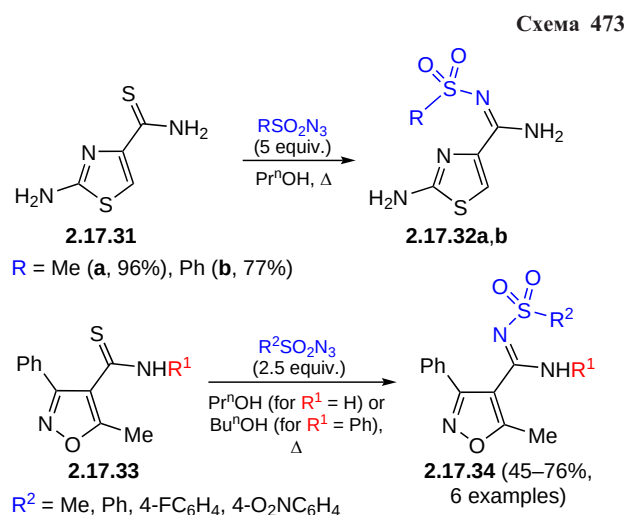
при кипячении реагентов в *n*-пропанол при использовании семикратного избытка сульфонилиазида (схема 471).¹²⁵⁶ Тандемный процесс включает перегруппировку тиаминов **2.17.28** в соединения **2.17.29**, которые вступают в реакцию иминосульфонилирования с образованием *N*-сульфонил-амидинов **2.17.30** с выходами от умеренных до высоких.

Для удобства был разработан одnoreакторный способ получения амидинов **2.17.30a,b,d** из соответствующих легкодоступных 5-амино-1-арил-1,2,3-триазол-4-карботиаминов **2.17.28** с выходами 65, 41 и 49% соответственно (схема 472).¹²⁵⁶



Выходы продуктов **2.17.30**, полученных одnoreакторным методом, выше, чем в случае двухстадийного способа; кроме того, процедура проведения реакции значительно проще.

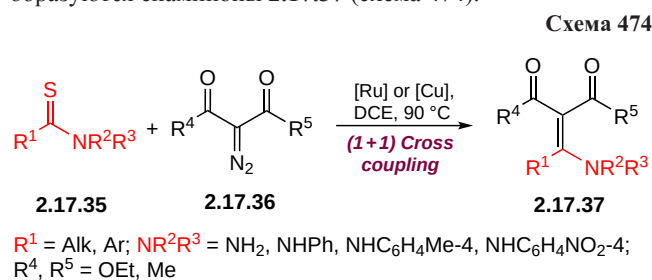
2-Амино-1,3,4-тиакарбоксамид **2.17.31** реагирует с сульфонилиазидами с образованием *N*-сульфониламидинов **2.17.32a,b**. В аналогичной реакции из тиаминов **2.17.33**, содержащих изоксазольный цикл, в *n*-пропанол или *n*-бутанол с хорошими выходами образуются продукты **2.17.34** (схема 473).¹²⁵⁷



Таким образом, был получен широкий ряд *N*-сульфониламидинов, содержащих различные гетероциклические фрагменты (см. схемы 467–473).^{1239, 1240, 1256}

2.17.2. Каталитические реакции тиаминов с диазосоединениями. Генерирование карбеноидов

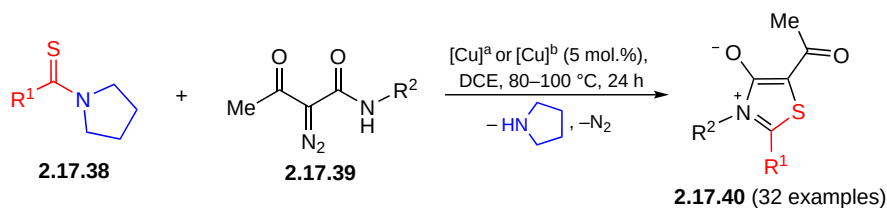
Hussaini с соавт.^{1257–1259} было показано, что в реакции тиаминов **2.17.35** с диазосоединениями **2.17.36** в присутствии медных или родиевых катализаторов образуются енамины **2.17.37** (схема 474).



В отличие от данных этих работ, в реакциях тиаминов **2.17.38** с диазосоединениями **2.17.39** в аналогичных условиях были получены тиаизомионхноны **2.17.40**, содержащие гетарильный или арильный заместитель, а также фрагмент халкона (схема 475).¹²⁶⁰

Тщательное изучение этой реакции (варьирование катализатора, растворителя, температуры и соотношения реагентов) позволило найти оптимальные условия для синтеза тиаизомионхнонов **2.17.40**, включающие использование катализатора $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в уксусной кислоте (метод *a*) или $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ (метод *b*) в дихлорэтано при 80–100 °C.¹²⁶⁰ Предварительно были проведены исследования по поиску лучшей уходящей группы для тиаминов **2.17.38a–f**.¹²⁶⁰ Установлено, что пирролидин выступает в этом качестве предпочтительнее пиперидина, морфолина, анилина, диметиламина и аммиака: выход тиаизомионхнона **2.17.40a** достигает 78% (схема 476).

Поиск перспективных флуорофоров для различных сфер человеческой деятельности — от бытовых и медицинских до электроники и обеспечения безопасности — в настоящее время является актуальной задачей. Синтезированные тиаизомионхноны **2.17.40** (см.¹²⁶⁰) представляют собой кристаллические вещества желтого, оранжевого или красного цвета, а их растворы в органических растворителях при ви-



$[Cu]^a = \text{Cu}(\text{OAc})_2, \text{ AcOH}$ (210 mol.%), **2.17.38** (1 equiv.), **2.17.39** (2.5 equiv.);
 $[Cu]^b = [\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$, **2.17.38** (1 equiv.), **2.17.39** (3.5 equiv.)

Examples of product

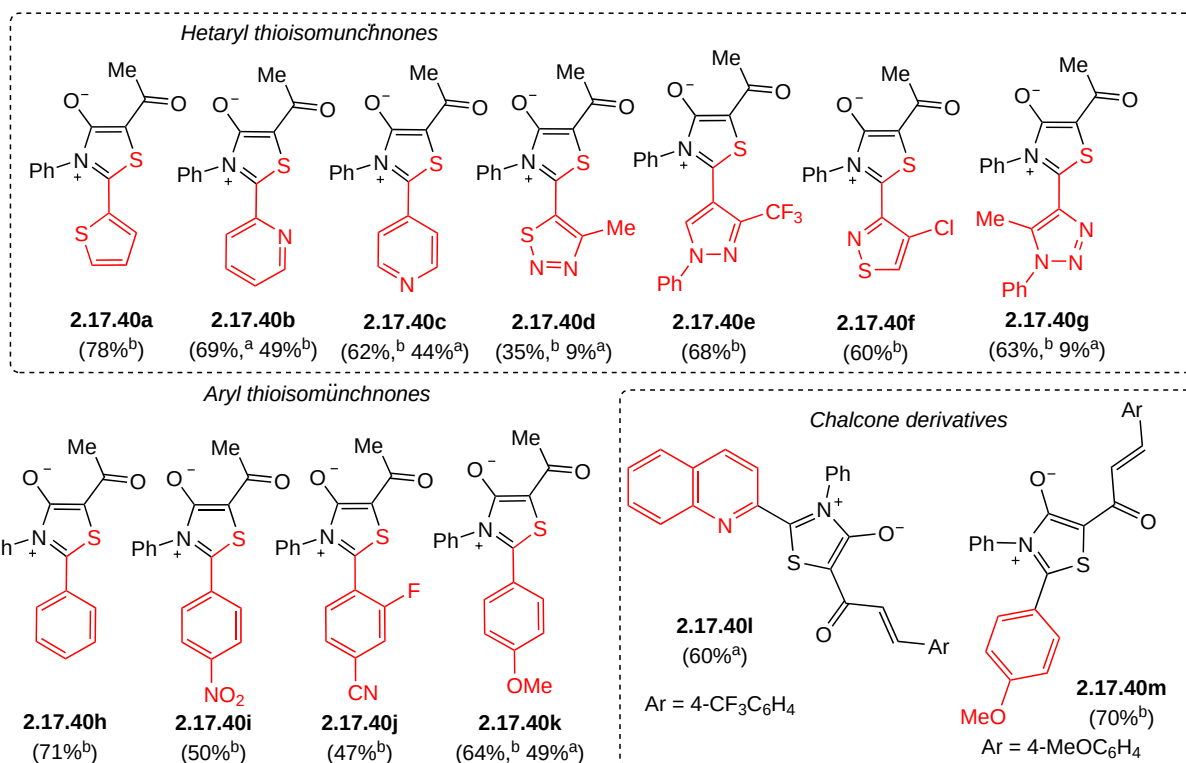
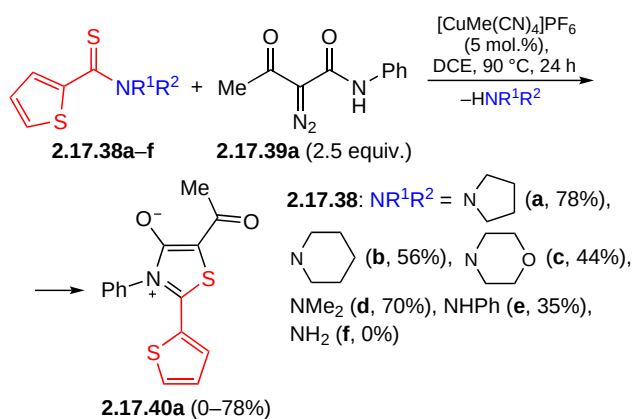


Схема 476



димом свете окрашены в желтый, розовый или оранжевый цвет. Спектры поглощения, зарегистрированные в хлороформе, показали наличие трех максимумов (рис. 10). Низкоэнергетическая полоса поглощения при 422–482 нм возникает из-за внутреннего переноса заряда. Этот эффект был вызван большим разделением заряда в основном состоянии молекул. Полосы более высоких энергий (258–291 нм и 309–334 нм) можно отнести к π – π^* -переходу.

Тиоизомюнхноны **2.17.40** (см. схему 475, рис. 11) проявляют желтую, красную, оранжевую и зеленую флуоресценцию в кристаллическом состоянии (см. рис. 10 и 11). Измерены величины λ_{ex} , λ_{em} , квантовых выходов и сдвигов Стокса для этих производных. Наибольший квантовый вы-

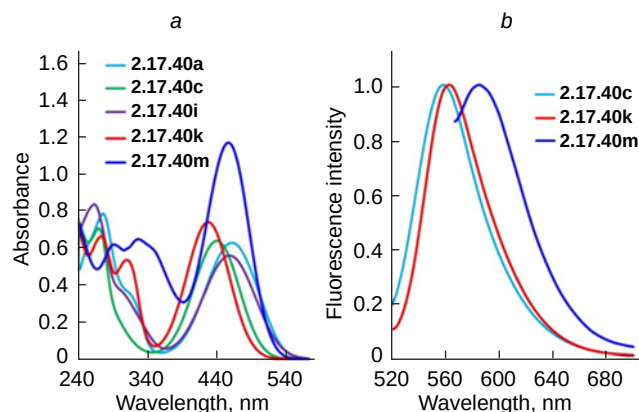


Рисунок 10. Спектры поглощения (a) и флуоресценции (b) тиоизомюнхнонов **2.17.40** в хлороформе ($C = 5 \cdot 10^{-5}$ моль $\cdot$ л⁻¹) и в твердом состоянии.¹²⁶⁰

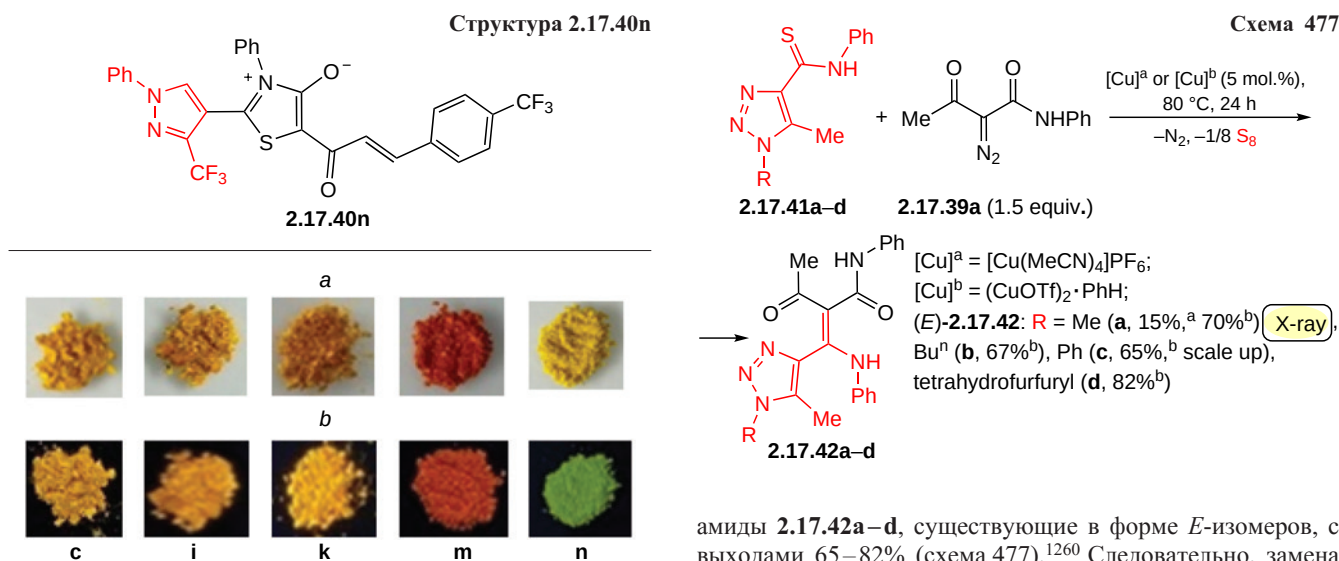


Рис. 11. Фотографии тиюизомионхенов **2.17.40c,i,k,m,n** (см. ¹²⁶⁰) при дневном освещении (*a*) и при облучении УФ-светом (365 нм) (*b*).

ход испускания (10%) имеет соединение **2.17.40k**. Его аналог **2.17.40l** показал красную эмиссию в растворе, которую исследовали в разных растворителях (рис. 12).

Показано, что разбавленные растворы тиюизомионхенона **2.17.40l** флуоресцируют в диапазоне 575–590 нм с квантовым выходом от 2.6 до 9.0%.¹²⁶⁰ Сдвиг Стокса имеет большое значение и изменяется от 3022 до 3976 см⁻¹. Полоса поглощения хромофора **2.17.40l** в видимом свете выявила значительный сольватохромный эффект за счет увеличения полярности растворителя от низкополярного толуола ($\lambda_{\text{abs}} = 500$ нм) к высокополярному ДМСО ($\lambda_{\text{abs}} = 488$ нм). Это наблюдение свидетельствует о том, что тиюизомионхенон **2.17.40l** обладает высоким модулем дипольного момента в основном состоянии. Таким образом, представленные данные ¹²⁶⁰ о фотофизических свойствах тиюизомионхенов свидетельствуют о перспективности поиска новых флуорофоров в ряду мезоинных гетероциклов.

Тюамины **2.17.41a–d** реагируют с диазосоединением **2.17.39a** в аналогичных условиях иначе: вместо тиюизомионхенов образуются 2-(триазол-4-ил)-2-аминоакрил-

амиды **2.17.42a–d**, существующие в форме *E*-изомеров, с выходами 65–82% (схема 477).¹²⁶⁰ Следовательно, замена пирролидинового фрагмента в молекуле тиюамида на NHPh-группу приводит к изменению направления реакции.¹²⁶⁰ Подробное исследование взаимодействия тиюамидов **2.17.38** и **2.17.41** с диазосоединениями **2.17.39** показало, что направление реакции не зависит от условий проведения процесса, а целиком определяется структурой исходного тиюамида. При этом если наиболее высокие выходы тиюизомионхенов **2.17.40** были получены в присутствии [Cu(MeCN)₄]PF₆ в качестве катализатора, то в случае енаминоноамидов **2.17.42** предпочтительнее оказалось использование комплекса (CuOTf)₂ с бензолом (см. схемы 475, 477).

Следует отметить, что замена ацетильной группы на цианогруппу в молекулах диазосоединений **2.17.43** также приводит к изменению направления реакции с тиюамидами **2.17.38a**, **2.17.41a,d**. В этом случае селективно образуются цианоакриламиды **2.17.44** с выходами 58–86% (схема 478).¹²⁶⁰ Строение продуктов **2.17.44** было подтверждено, помимо спектральных данных, результатом РСА монокристалла соединения **2.17.44a**, которое кристаллизуется в форме *Z*-изомера.¹²⁶⁰

Таким образом, в результате исследования каталитической реакции тиюамидов **2.17.38** с диазосоединениями **2.17.39** разработан новый метод синтеза тиюизомионхенов **2.17.40**.¹²⁶⁰ Этот метод имеет широкую область применения

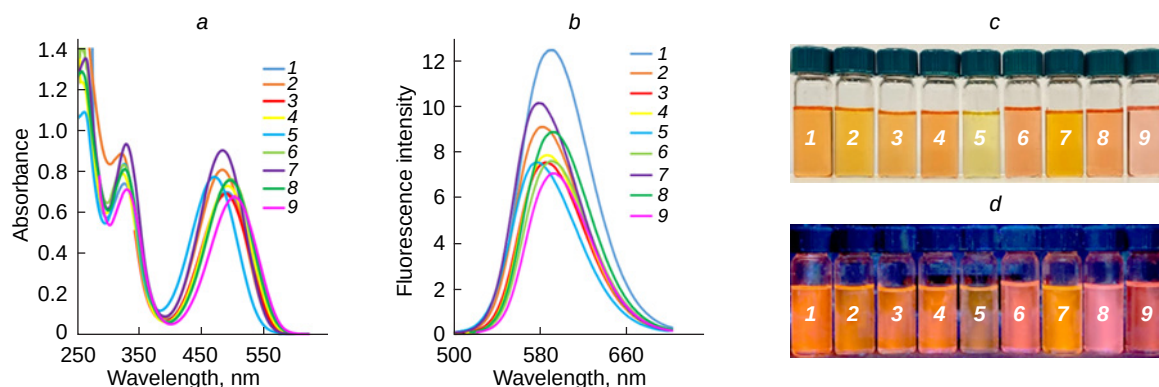
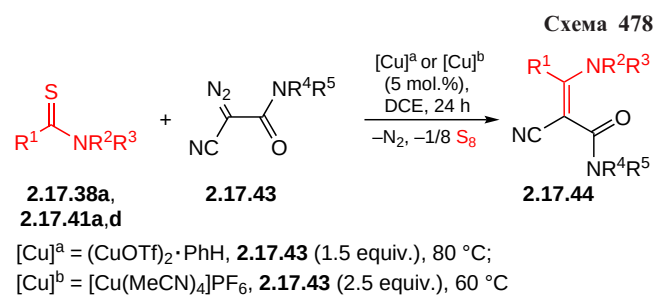
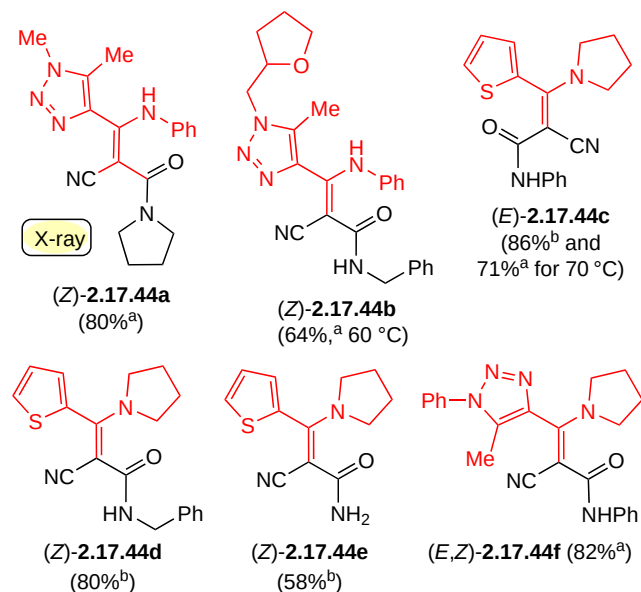


Рисунок 12. Спектры поглощения ($C = 5 \cdot 10^{-5}$ моль · л⁻¹) (*a*) и испускания ($5 \cdot 10^{-6}$ моль · л⁻¹) (*b*) тиюизомионхенона **2.17.40l** в разных растворителях при комнатной температуре и фотографии соответствующих растворов при дневном освещении (*c*) и при облучении УФ-светом (365 нм) (*d*).¹²⁶⁰ Растворитель: 1 — толуол, 2 — 1,4-диоксан, 3 — ТГФ, 4 — хлороформ, 5 — этанол, 6 — этилацетат, 7 — ацетон, 8 — ацетонитрил, 9 — ДМСО.



Examples of product



и позволяет получать тизоимюнхны **2.17.40**, замещенные в положении 2 ароматическими и гетероароматическими заместителями, а также содержащие в структуре фрагмент халкона. Варьирование структуры реагентов позволяет изменить направление процесса в сторону образования других соединений, например акриламидов **2.17.42** и енаминоамидов **2.17.44** с гетероциклическим фрагментом. Найден оптимальные условия для реализации всех трех превращений, дающих продукты с высокими выходами.

1-Сульфонил-1,2,3-триазолы **A** являются скрытыми диазосоединениями и существуют в равновесии с диазоиминной формой **B**, которая в условиях катализа солями родия(II), никеля или серебра образует реакционноспособный карбеноид **C**, содержащий электрофильный и нуклео-

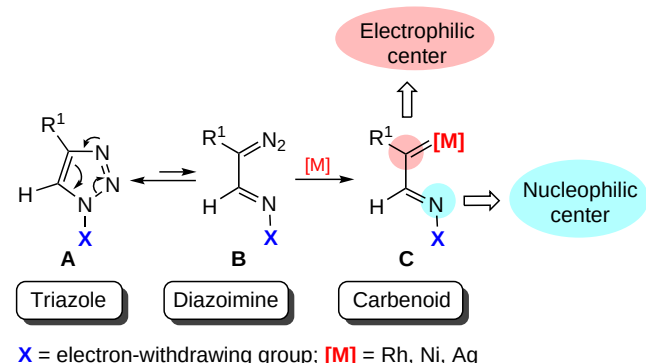
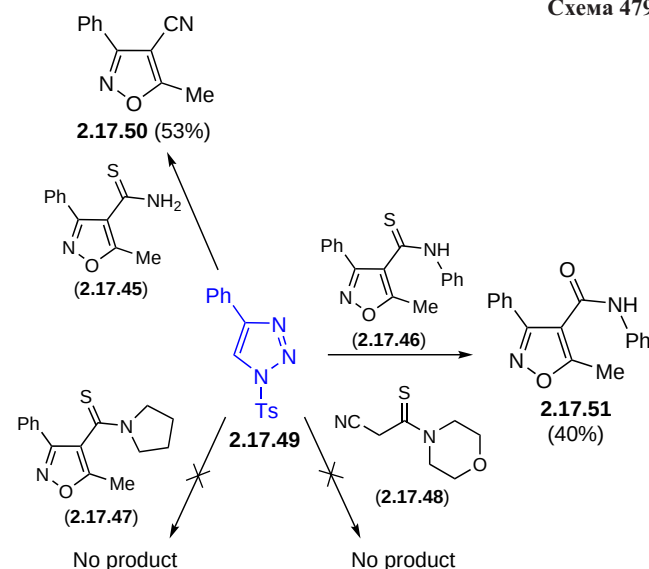


Рисунок 13. Кольчато-цепная таутомерия в 1-замещенных 1,2,3-триазолах.

фильный центры (рис. 13).¹²⁶¹ В литературе описаны катализируемые реакции 1-сульфонил-1,2,3-триазолов с C-, O- и N-нуклеофилами.^{1262–1264} Исследованы реакции 1-сульфонил-1,2,3-триазолов с такими S-нуклеофилами, как сульфиды,^{1265–1267} тиохромоны,¹²³⁰ тираны,¹²³⁰ тионоэфиры¹²⁶⁸ и тиоэфиры.¹²⁶⁹

В качестве субстратов для реакции с 1-сульфонил-1,2,3-триазолами были протестированы тиамины **2.17.45–2.17.48** (схема 479). Поиск реакционноспособных тиаминов показал, что реакция тиаминов изоксазолкарбонической кислоты **2.17.45** и **2.17.46** с 1-сульфонил-1,2,3-триазолом **2.17.49** в присутствии соли родия(II) сопровождается их десульфидированием в нитрил **2.17.50** (в случае первичного тиамида **2.17.45**) и в амид **2.17.51** (для вторичного тиамида **2.17.46**). Тиамины **2.17.47** и **2.17.48** с третичной тиаминой группой не претерпевают каких-либо превращений в данных условиях.

Схема 479

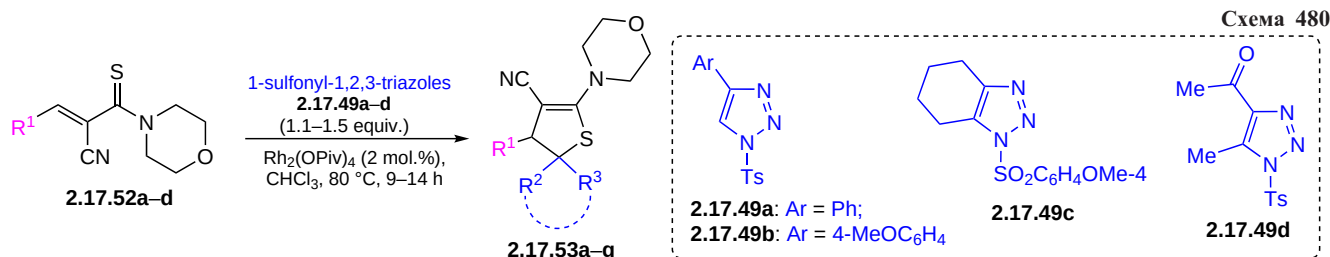


Conditions: $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$, DCE, 90 °C, 12 h

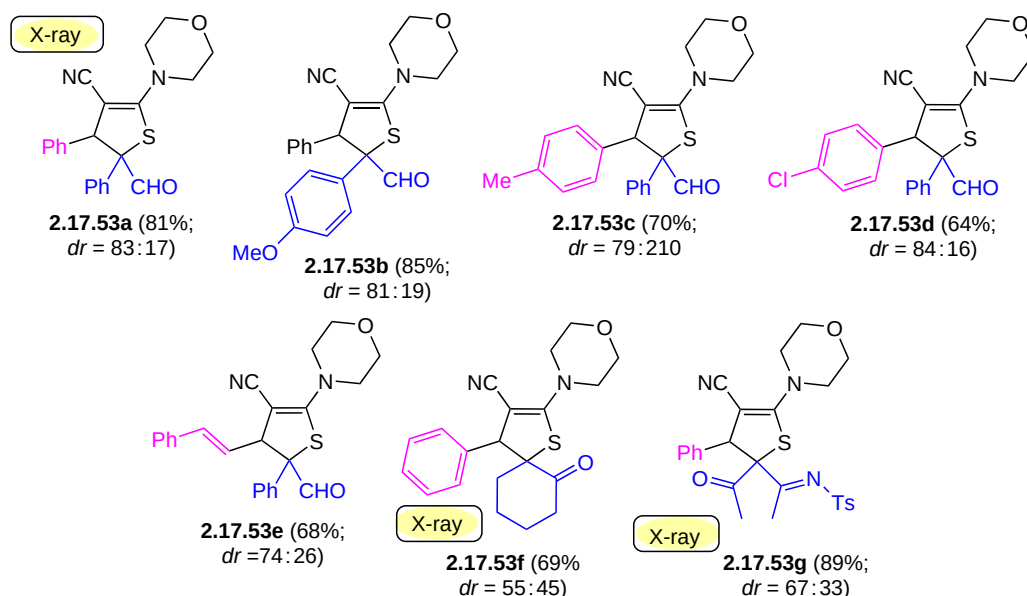
Мы предположили и подтвердили экспериментально,¹²⁷⁰ что создание дополнительного C-нуклеофильного центра в тиамидах **2.17.45** и **2.17.46** за счет введения в молекулу двойной связи позволит получить производные, которые будут участвовать в качестве тиаазида в Rh^{II} -катализируемой реакции с 1-сульфонил-1,2,3-триазолами.

Область распространения реакции тиаминов замещенных акриловых кислот **2.17.52a–d** с 1-сульфонил-1,2,3-триазолами **2.17.49a–d** в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ показана на схеме 480. Дигидротиофены **2.17.53a–g** были получены с выходами 64–89% и *dr* от 55:45 до 84:16. Хроматографическая очистка этих соединений сопровождалась гидролизом сульфонилимминной группы до альдегидной. Продукт **2.17.53f** образуется в виде смеси (4*RS*,5*RS*)- и (4*RS*,5*SR*)-диастереомеров с *dr* = 55:45, однако после очистки флэш-хроматографией на SiO_2 , а затем на нейтральном Al_2O_3 был выделен индивидуальный (4*RS*,5*RS*)-диастереомер **2.17.53f** с выходом 69%. Дигидротиофен **2.17.53g** после колоночной хроматографии на SiO_2 получили в виде смеси (2*RS*,3*SR*)- и (2*RS*,3*RS*)-диастереомеров с *dr* = 67:33, а (2*RS*,3*SR*)-диастереомер был выделен с выходом 78% после растирания соединения **2.17.53g** в диэтиловом эфире.

Тиамины **2.17.54**, содержащие в молекуле тетразамещенную двойную связь, реагируют с 1-сульфонил-1,2,3-триазолами **2.17.49a,c** с образованием дигидротиофенов



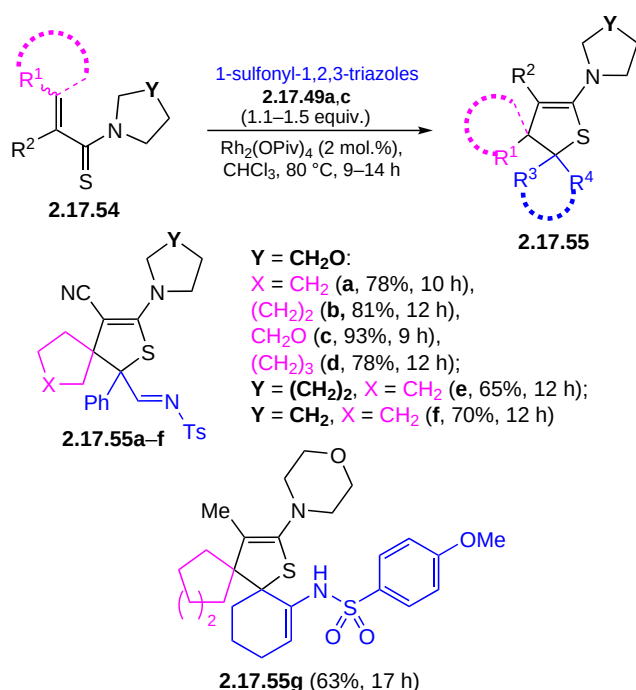
Examples of product



2,17.55a–g, содержащих спиро- и диспироциклические фрагменты и один стереогенный центр (схема 481). Реакция катализируется Rh₂(OPiv)₄, выходы продуктов составляют 65–93%.

С целью расширения области применения реакции тиаомидов замещенных акриловых кислот с предшественника-

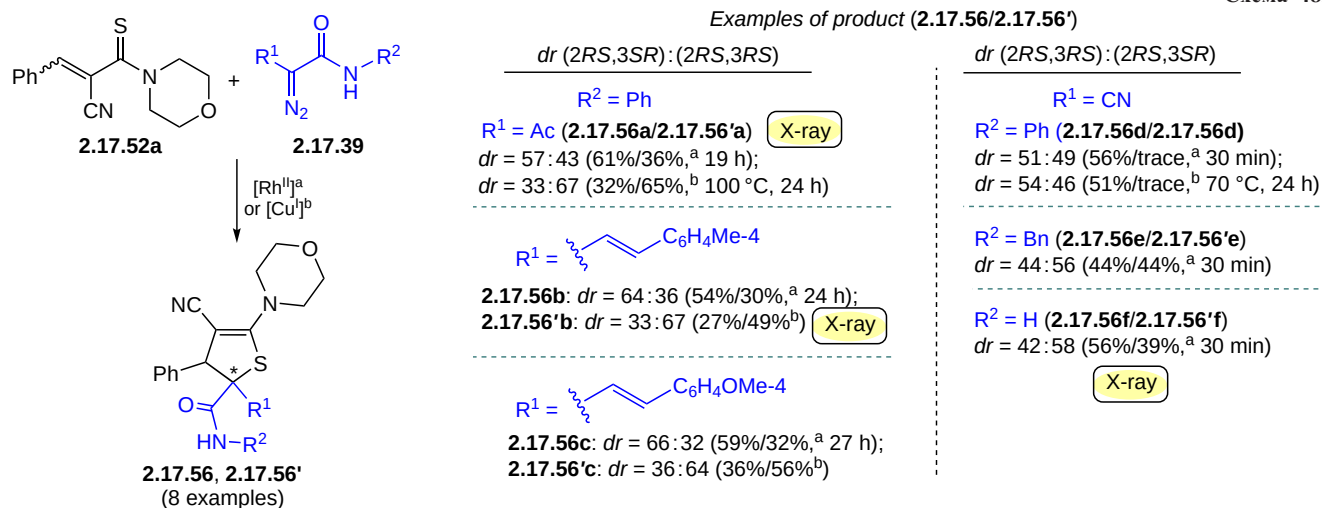
Схема 481



ми карбеноидов в качестве последних был использован ряд диазосоединений **2,17.39**.¹²⁷⁰ Исследование взаимодействия тиамида **2,17.52a** с диазоацетамидами **2,17.39** (R¹ = Ac или CH=CHAr) и 2-диазо-2-цианоацетамидами **2,17.39** (R¹ = CN) показало, что диастереомерные дигидротиофены **2,17.56** образуются при использовании в качестве катализаторов Rh₂(OPiv)₄ (0.5–1 мол.%) или [Cu(MeCN)₄]OTf (10 мол.%) в бензоле, хлороформе или дихлорэтане (схема 482). Катализируемая Rh-комплексом реакция тиамида **2,17.52a** с диазоацетамидом **2,17.39a** в бензоле при комнатной температуре привела к дигидротиофену **2,17.56a/2,17.56'a** с выходом 97% и соотношением диастереомеров (2*RS*,3*SR*):(2*RS*,3*RS*), равным 57:43 (см. схему 482). (2*RS*,3*SR*)- и (2*RS*,3*RS*)-Изомеры были разделены с помощью колоночной хроматографии и выделены с выходом 61 и 36% соответственно. Диастереоселективность реакции может быть изменена в сторону образования дигидротиофена (2*RS*,3*RS*)-**2,17.56'a** при использовании [Cu(MeCN)₄]OTf в качестве катализатора при температуре 90–100 °C.

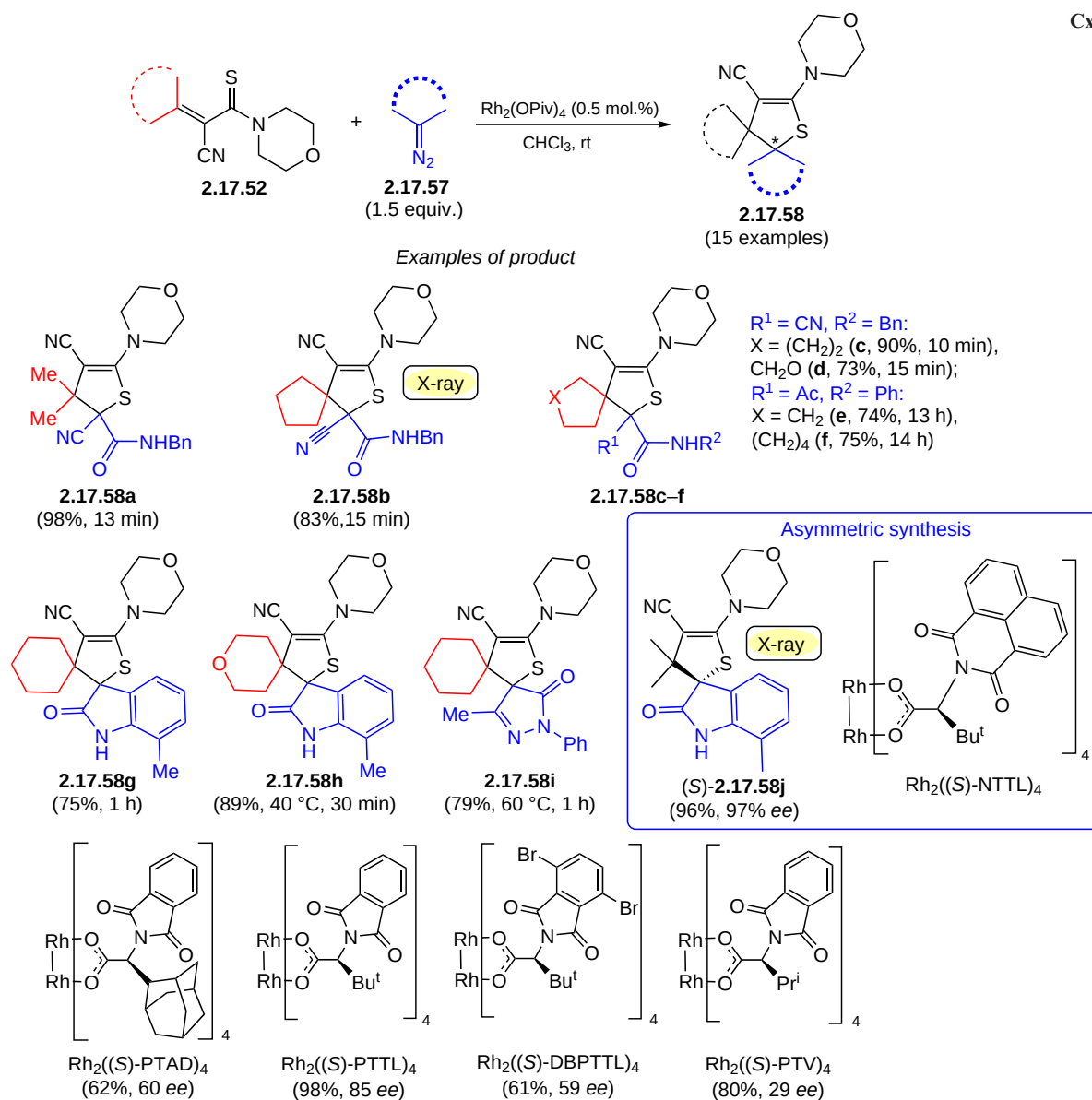
(2*RS*,3*SR*)-Дигидротиофены **2,17.56b,c**, содержащие в молекуле фрагмент халкона, получены с выходами 54 и 59% посредством Rh^{II}-катализируемой реакции в бензоле или хлороформе при комнатной температуре. С помощью Cu^I-катализируемой реакции в дихлорэтане при 90 °C синтезированы (2*RS*,3*RS*)-дигидротиофены **2,17.56b,c** с выходами 49 и 56%. Дигидротиофены **2,17.56d–f** и **2,17.56'd–f** образуются с выходом 44–56% ((2*RS*,3*RS*)-изомеры) и 39–44% ((2*RS*,3*SR*)-изомеры) в присутствии Rh^{II}-катализатора из тиамида **2,17.52a** и диазосоединений **2,17.39** (см. схему 482).

Схема 482



$[Rh]^a = Rh_2(OPiv)_4$ (0.5–1 mol.%), **2.17.39** (1.1–2.0 equiv.), PhH or $CHCl_3$, rt;
 $[Cu]^b = [Cu(MeCN)_4]OTf$ (10 mol.%), **2.17.39** (1.–2.0 equiv.), DCE, 70–100 °C

Схема 483



С участием диазосоединений **2.17.57** в реакции с тиоамидами **2.17.52** в мягких условиях получены спироаннелированные дигидротиофены **2.17.58** при низкой загрузке $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ в течение 10–60 мин с выходом 71–98% (схема 483). Выбранные условия подходят для синтеза как моноспиродигидротиофенов **2.17.58a–f**, так и диспироциклических соединений **2.17.58g–i**.

Возможность проведения энантиоселективного синтеза с использованием хиральных катализаторов $\text{Rh}_2((S)\text{-PTAD})_4$, $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$, $\text{Rh}_2((S)\text{-DBPTTL})_4$, $\text{Rh}_2((S)\text{-PTV})_4$, $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$ показана на примере соединения **2.17.58j** (см. схему 483).¹²⁷⁰ Катализатор Мюллера¹²⁷¹ $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$ проявил самую высокую эффективность: максимальный выход дигидротиофена **2.17.58j** (96%) и самый высокий энантиомерный избыток (97% *ee*).

Приведенные в обзоре данные демонстрируют использование реакций тиоамидов с азидами и карбеноидами, генерированными из диазосоединений или из 1-сульфонил-1,2,3-триазолов, в синтезе гетероциклических соединений. Установлено, что замена ароматических азидов на гетероциклические или сульфонлазиды значительно увеличивает синтетический потенциал таких превращений.

Вследствие низкой электрофильности алифатические и ароматические азиды не реагируют с тиоамидами по тиокарбонильной группе. Показано, что производные 2-циано-тиоацетамида и высокоэлектрофильные нитрофенилзамещенные азиды в присутствии сильных оснований образуют 5-амино-1-арил-1,2,3-триазолы.

Гетероциклические азиды, как и сульфонлазиды, в этих условиях взаимодействуют с 2-цианотиоацетамидами иначе, реализуя tandem реакции циклоприсоединения в 1-гетарил(сульфонил)-1,2,3-триазолы и перегруппировки с образованием гетероарил-(*N*-сульфонил)амидинов. В отличие от других типов азидов, реакция сульфонлазидов с тиоамидами при нагревании приводит к гетероциклическим *N*-сульфонламидинам, среди которых выявлены соединения с разнообразной биологической активностью — противомикробной, ингибирующей DAT или CK1, а также фунгицидной.

В обзоре показано, что тиокарбонилпирролидины, в отличие от тиоамидов с другими аминогруппами, образуют с высоким выходом тиоизомюхноны, а замена в этой реакции пирролидина другими аминами приводит к акриламидам. Кроме того, на направление каталитической реакции тиоамидов с диазосоединениями влияет структура последних. Независимо от строения тиоамидов, 2-диазо-2-цианоацетамида образуют 2-цианоакриламиды.

Обнаружено, что тиоизомюхноны флуоресцируют как в растворах, так и в кристаллическом состоянии. Представленные данные¹²⁶⁰ о фотофизических свойствах тиоизомюхнонов свидетельствуют о перспективности поиска новых флуорофоров в ряду мезоинных гетероциклов.

В отличие от 2-цианотиоацетамида, продукты его реакции с альдегидами — тиокарбамоилакрилонитрилы — легко взаимодействуют с карбеноидами, генерированными либо из 1-сульфонил-1,2,3-триазолов, либо из диазосоединений. Образующиеся при этом с высокой степенью диастереоселективности дигидротиофены могут иметь спиро-соединенную структуру или два хиральных центра.

Таким образом, доступность тиоамидов разнообразного строения позволяет исследовать влияние их структуры на реакционную способность при взаимодействии с азидами, а также с диазосоединениями и с 1-сульфонил-1,2,3-триазолами в каталитических условиях.

2.18. Фосфорсодержащие гетероциклы: синтез, координационная химия и применение

Гетероциклические производные фосфора — класс фосфор-органических соединений с уникальным набором физико-химических характеристик и практически полезных свойств. Относительная конформационная жесткость гетероциклического остова такой молекулы приводит к предсказуемому расположению экзоциклических групп, что необходимо при формировании как трехмерной архитектуры лекарственных средств для эффективного взаимодействия с молекулой-мишенью, так и второй координационной сферы переходных металлов при образовании координационной связи с эндоциклическим атомом фосфора, обеспечивающей контроль стерео- и энантиоселективности катализаторов на основе комплексов этих металлов. Кроме того, экзоциклические заместители способны оказывать дополнительное нуклеофильное или электрофильное содействие при активации малых молекул на металлоцентре, управлять физическими характеристиками, такими как растворимость, люминесцентные или магнитные свойства.

В настоящем обзоре мы не ставили задачу привести исчерпывающие данные по всем известным представителям фосфорсодержащих гетероциклов и не стремились описать все имеющиеся в литературе примеры их синтеза. Многие методы получения являются достаточно тривиальными для фосфорорганической химии и состоят из хорошо известных и подробно описанных стадий. Гораздо больший интерес представляют многостадийные и хемоселективные процессы, протекающие в условиях термодинамического контроля и возможные благодаря термодинамической стабильности гетероциклических фосфорорганических соединений. В связи с этим мы сосредоточили свое внимание на подходах, обусловленных данной особенностью фосфорсодержащих гетероциклов и позволяющих синтезировать конечные продукты в результате серии каскадных превращений или процессов ковалентной самосборки.

Отметим, что одним из важных достоинств представленных ниже методов является возможность конструирования целевых фосфорных гетероциклов в одну стадию из ациклических предшественников. В то же время подобные реакции, несмотря на всю их привлекательность, ограничены лишь небольшим числом примеров. К ним можно отнести реакции в двух- и трехкомпонентных системах с участием ди- и трифункциональных реагентов, такие как:

- конденсация первичных фосфинов или вторичных бисфосфинов с формальдегидом в присутствии первичных аминов или диаминов,
- взаимодействие циклических фосфолид-анионов с органическими электрофилами и полифосфидов щелочных металлов с неопределенными соединениями,
- циклоприсоединение фосфациклопентадиенов,
- реакции электроноизбыточных ароматических соединений с хлорангидридами винилфосфоновых кислот.

Такие процессы детально обсуждены ниже. Кроме того, отдельно рассмотрены данные о конформационном поведении описываемых фосфорорганических циклов и макроциклов в свободном состоянии или в координационной сфере переходного металла, а также уникальные динамические процессы, связанные с обратимой трансформацией гетероциклического остова. Возможности практического применения указанных фосфатгетероциклов обсуждаются на примерах их использования в качестве противомикробных и противоопухолевых агентов, обладающих высокой селек-

тивностью в отношении опухолевых клеток; наносенсоров для определения кислотности среды, температуры и концентрации малых биологически значимых молекул; катализаторов для процессов водородной энергетики. Наконец, нами рассмотрены вопросы повышения биосовместимости металлокомплексов с Р-лигандами при использовании их в форме наночастиц, стабилизированных в полиэлектrolитной матрице, а также конструирования материалов для спинтроники на основе комплексов ароматических фосфолид-анионов с d-металлами.

2.18.1. Синтез фосфорсодержащих гетероциклов путем каскадных трансформаций и ковалентной самосборки ациклических предшественников

В настоящем разделе представлены подходы к синтезу фосфорсодержащих гетероциклов, основанные на нескольких последовательных превращениях, которые проводят, как правило, без выделения интермедиатов. В результате образуются соединения различных классов — бензо[*e*][1,2]оксафосфорины, фосфациклопентадиены и фосфамакроциклы.

Циклические эфиры фосоновых кислот занимают важное место в ряду фосфорорганических соединений и обладают широким спектром практически ценных свойств. Как фосфорные аналоги лактамов они представляют интерес в первую очередь для создания новых биологически активных агентов. Помимо этого, важным свойством фосфорорганических соединений этого типа является возможность формирования пространственно-организованных каркасных структур, а присутствие в молекуле фосфорсодержащей группы позволяет использовать их в качестве лигандов для формирования новых типов металлокомплексов.^{1272–1274}

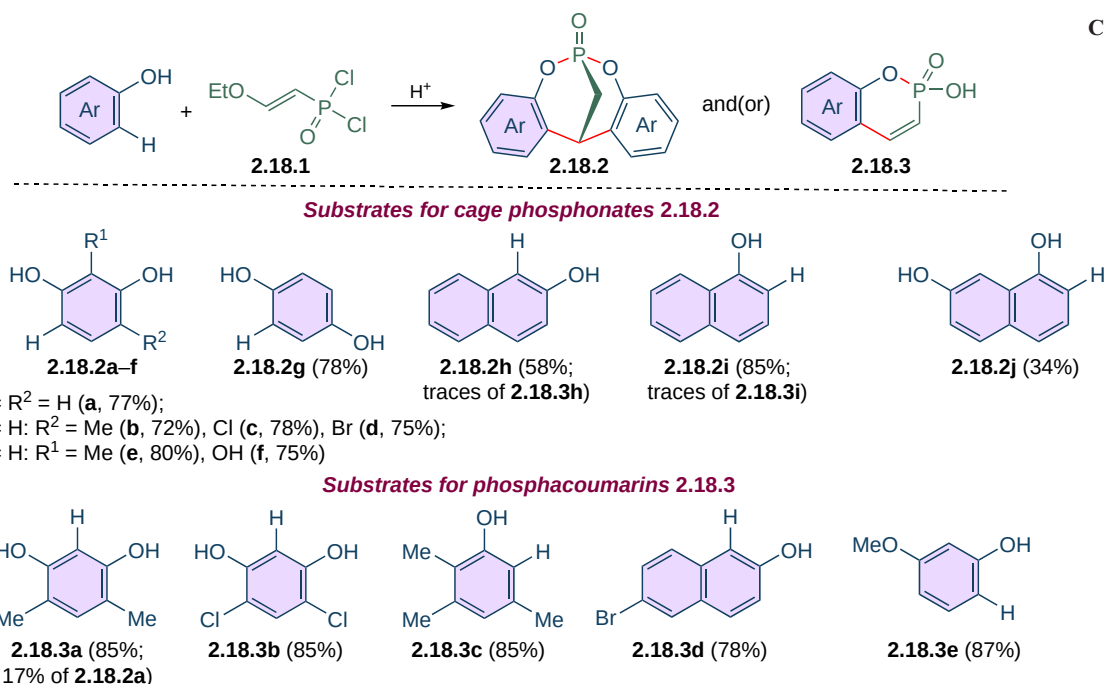
Методы синтеза циклических фосфонатов сводятся в основном к реакциям внутримолекулярной циклизации, в ходе которых происходит формирование связей С–О, С–С либо Р–С; в ряде случаев используют реакции циклоприсоединения и циклоаннелирования. В течение нескольких последних лет был опубликован целый ряд обзорных статей, посвященных методам синтеза циклических фосфонатов, а

также их аза-аналогов,^{1275–1277} с которыми заинтересованный читатель имеет возможность ознакомиться. Мы же сосредоточимся на сравнительно редко встречающемся подходе к получению циклических и каркасных фосфонатов на основе межмолекулярных реакций ациклических прекурсоров, сопровождающихся одновременным формированием сразу нескольких эндоциклических связей Р–О и С–С.

Одним из первых упоминаний о таких реакциях является описанное в 1996 г. взаимодействие салициловых альдегидов с триэтилфосфоацетатом, приводящее, наряду с 3-фосфорилзамещенными кумаринами, к бензоксафосфорин-3-карбоксилатам в небольших количествах.¹²⁷⁸ Впоследствии из 2-этоксивинилдихлорфосфоната **2.18.1** и разных фенолов были получены либо бициклические каркасные фосфонаты **2.18.2**, либо 2*H*-бензо[*e*][1,2]оксафосфорины **2.18.3** (фосфакумарины). Наибольшее влияние на структуру образующихся продуктов оказывает природа исходного фенола. Так, реакции резорцина,¹²⁷⁹ его 2- (см.¹²⁷⁹) и 4-метилпроизводных, 4-галогензамещенных резорцинов,^{1280,1281} а также пирогаллола¹²⁷⁹ и гидрохинона¹²⁸² с фосфонатом **2.18.1** при кипячении в толуоле в присутствии 1 экв. трифторуксусной кислоты приводят исключительно к бициклическим продуктам **2.18.2a–g** с хорошими выходами (72–85%). К такому же результату приводит взаимодействие фосфоната **2.18.1** с фенолами нафтольного ряда — 1- и 2-нафтолом,¹²⁸³ а также с нафталин-1,8-диолом.¹²⁸⁴ Отметим, однако, что в этом случае выход целевых соединений в целом ниже, а в реакционной смеси присутствуют также фосфакумарины **2.18.3**, хотя и в следовых количествах.

Интересно сравнить синтетический результат реакций резорцина, 4-метилрезорцина и 4,6-дизамещенных резорцинов. В одних и тех же условиях взаимодействие первых двух соединений с фосфонатом **2.18.1** приводит к бициклическим фосфонатам **2.18.2a,b**, в то время как в последнем случае основными продуктами становятся фосфакумарины **2.18.3a,b** (схема 484).¹²⁸⁵ При этом если для 4,6-диметилрезорцина зафиксировано образование фосфоната **2.18.2** в качестве побочного продукта с выходом 17%, то при переходе

Схема 484

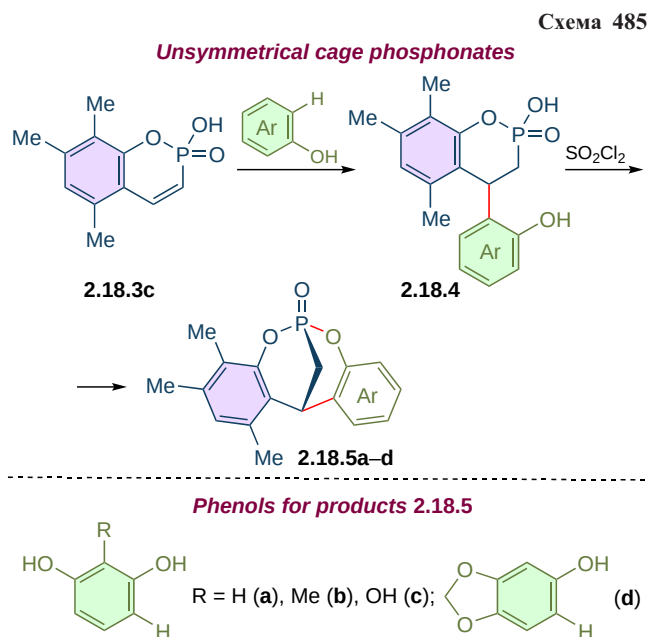


к его дихлорзамещенному аналогу соединение **2.18.3b** является единственным продуктом.

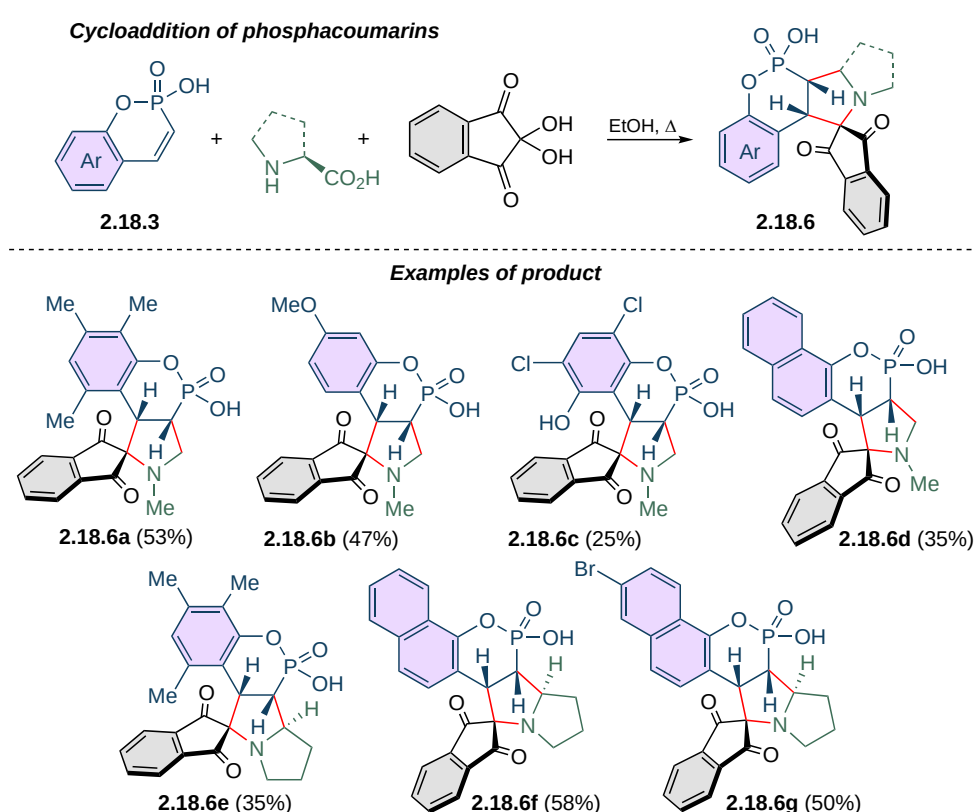
Подобная картина наблюдается и в ряду нафтолов. 2-Нафтол реагирует с фосфонатом **2.18.1**, образуя каркасный фосфонат **2.18.2h** как основной продукт реакции,¹²⁸³ в то время как введение в положение 6 нафталина дезактивирующего заместителя — атома брома — приводит к тому, что единственным продуктом оказывается фосфокумарин **2.18.3d**.¹²⁸⁶ Наконец, аналогичным образом, с образованием фосфокумаринов **2.18.3c** и **2.18.3e**, протекает реакция фосфоната **2.18.1** с 2,3,5-триметил- (см.¹²⁸⁷) и 3-метоксифенолами.¹²⁸⁸

Анализируя эти данные, можно заметить, что направление реакции определяется способностью фенола вступать в реакции электрофильного ароматического замещения, т.е. его нуклеофильностью. Чем менее нуклеофилен фенольный субстрат, тем с большей вероятностью продуктами реакции будут фосфакумарины **2.18.3**, и наоборот — повышение нуклеофильности фенола приводит к преимущественному образованию бициклических фосфонатов **2.18.2**.

Бензофосфоринины **2.18.3** способны к взаимодействию с еще одной молекулой фенола, образуя 4-арил-2-гидрокси-2-оксобензо[*e*][1,2]оксафосфоринаны **2.18.4** (схема 485).¹²⁸⁷ Отметим, однако, что для протекания этой реакции требуются довольно жесткие условия — длительное кипячение реагентов в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты при одновременном пропускании через реакционную смесь газообразного хлороводорода. Последующая обработка соединений **2.18.4** сульфурилхлоридом в ТГФ позволяет получить бициклические фосфонаты **2.18.5**. Очевидно, что эта реакция протекает через промежуточное образование соответствующих хлорангидридов и открывает возможности для синтеза несимметричных каркасных фосфонатов **2.18.5**, обладающих планарной хиральностью, хотя и в виде рацемических смесей.^{1289–1292}



Кратная связь C=C в фосфакумаринах **2.18.3** является довольно реакционноспособной и может быть вовлечена в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения. В работе¹²⁸⁶ приведен пример подобных превращений с использованием в качестве 1,3-диполей азометинилидов, генерируемых *in situ* из саркозина или *L*-пролина и нингидрина. Продуктами этих реакций оказались спиропроизводные бензо[*e*][1,2]оксафосфоринанов **2.18.6a–d** в случае саркозина и трициклические бензо[*e*][1,2]оксафосфоринаны **2.18.6e–g** — для *L*-пролина (схема 486). Согласно спектральным данным, реакция протекала с выходами около 60–90%. Выход выделенных в индивидуальном виде со-



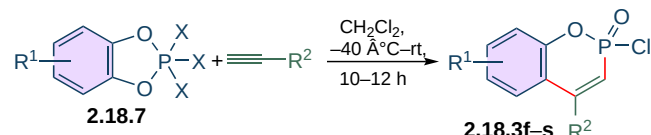
единений, однако, был заметно ниже, что связано с их гидролизом в ходе очистки колоночной хроматографией. Отметим, что наличие электроноакцепторных заместителей заметно снижает выход продукта **2.18.6с**.

Следует отметить высокую регио- и диастереселективность процесса, приводящего к единственному региоизомеру с диастереомерным соотношением >95:5. (*SS/RR*)-Конфигурация соединения **2.18.6с** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (РСА). Интересно, что высокая диастереоселективность сохранялась и при использовании *L*-пролина в качестве прекурсора для генерирования азометинида, несмотря на то что в этом случае в ходе реакции происходит формирование сразу трех стереоцентров. (*SRS/RSR*)-Конфигурация хиральных центров соединения **2.18.6г** была также подтверждена при помощи РСА.

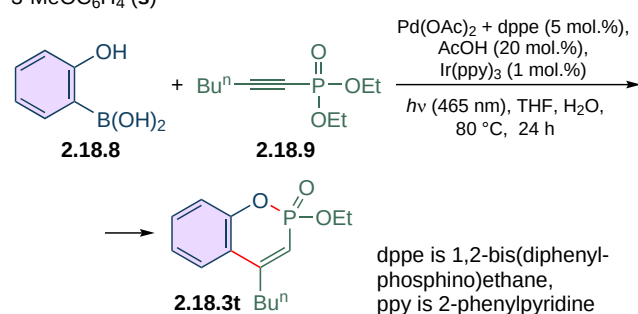
Необходимо упомянуть работы^{1293–1295}, описывающие синтез фосфокумаринов **2.18.3** с использованием в качестве исходных соединений терминальных алкинов и *P,P,P*-тригалогенбензо-1,3,2-диоксафосфолов **2.18.7** (схема 487). В ходе этой реакции происходит *ipso*-замещение одного из атомов кислорода в ароматическом цикле. Кроме того, имеется единственный пример получения фосфокумарина **2.18.3т** фотокаталитическим кросс-сочетанием 2-гидрокси-фенилбороновой кислоты (**2.18.8**) с диэтилгекс-1-ин-1-ил-фосфонатом (**2.18.9**) в присутствии солей палладия.¹²⁹⁶ В этом случае фосфонат **2.18.9** выступает в качестве синтетического эквивалента 2-этоксивинилдихлорфосфоната **2.18.1**.

Схема 487

Synthesis of phosphacoumarins from alkynes



X = Cl, Br; R¹ = 3-Bu^t; R² = Buⁿ (**f**), Prⁿ (**g**), Amⁿ (**h**), Ph, *p*-Tol (**i**), 4-ClC₆H₄ (**j**); R¹ = H; R² = Prⁿ (**k**), Buⁿ (**l**), Amⁿ (**m**), *n*-C₆H₁₃ (**n**), *n*-C₈H₁₇ (**o**), *n*-C₁₀H₂₁ (**p**), *n*-C₁₂H₂₅ (**q**), 4-MeOC₆H₄ (**r**), 3-MeOC₆H₄ (**s**)



Обобщая приведенные данные, можно констатировать, что взаимодействие электроноизбыточных ароматических соединений, таких как фенолы и нафтолы, с 2-этоксивинилфосфонатами либо их синтетическими эквивалентами — этинилфосфонатами — является эффективным методом синтеза фосфорсодержащих гетероциклов. Возможность проведения реакции без выделения промежуточных продуктов, доступность исходных соединений и катализаторов делают этот подход привлекательным для получения как фосфакумаринов — аналогов природных кумаринов, так и новых пространственно-организованных структур. С учетом легкой функционализации фосфакумаринов он позво-

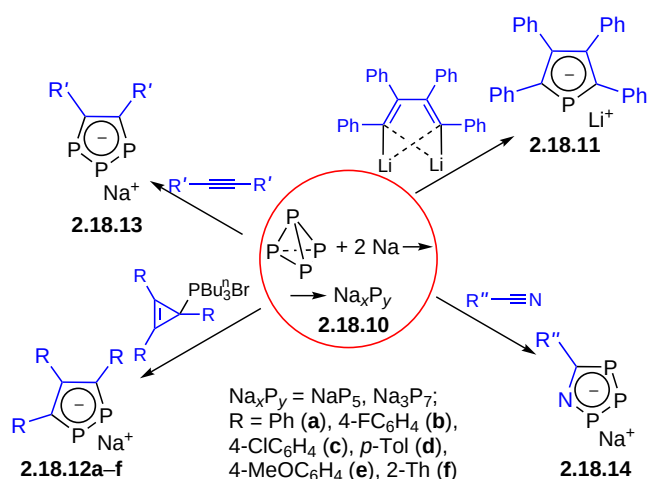
ляет надеяться на дальнейшее развитие химии данных соединений.

Фосфолы — пятичленные бπ-системы, включающие один или несколько атомов фосфора, характеризуются наименьшей ароматичностью в ряду аналогичных N-, O- и S-гетероциклов. Фосфолы способны окисляться, сульфироваться, образовывать комплексы с переходными металлами, что кардинально отличает их от классических гетероциклов. Химическая модификация позволяет в одну стадию получать из этих субстратов соединения различных классов с широким потенциалом практического применения. Стоит отметить две области использования фосфолов, которые сейчас активно развиваются. Во-первых, возможность координации с переходными металлами обуславливает их применение в качестве лабильных π-акцепторных моно- и бидентантных лигандов для конструирования катализаторов органических реакций,¹²⁹⁷ в том числе асимметрических, предназначенных для получения энантиоочищенных веществ. При этом варьирование заместителей как у атома фосфора, так и у атома углерода фосфольного цикла позволяет легко настраивать физические и химические свойства фосфолов, необходимые для успешной реализации катализа.^{1298, 1299} Во-вторых, фосфолы вызывают значительный интерес в качестве «строительных блоков» для создания π-сопряженных материалов,^{1300, 1301} применяющихся в молекулярной электронике, включая светоизлучающие диоды, тонкопленочные транзисторы и фотогальванические элементы.^{1302, 1303} Процессы окисления, сульфирования атома фосфора в монофосфолы или образования комплексов с переходными металлами влияет на смещение максимумов поглощения и эмиссии в спектрах, что приводит к материалу с определенными свойствами.¹³⁰⁴ В отличие от своих ароматических аналогов, таких как пиррол и тиофен, фосфолы имеют «более гибкую» электронную структуру, ее малейшие изменения способны вызывать существенные изменения фотофизических характеристик, что указывает на большой потенциал этих соединений для сенсорных приложений.^{1305, 1306}

К настоящему времени было предложено значительное число методов синтеза различных фосфолов, главными недостатками которых являются многостадийность, использование токсичного хлорида фосфора(III) и металлорганических соединений. В связи с этим усилия исследователей направлены на уменьшение числа стадий и применение элементного (белого) фосфора (P₄) в синтезе фосфорорганических производных. Развитие методов активации белого фосфора^{1307–1309} способствовало появлению новых подходов к синтезу фосфолид-анионов,¹³¹⁰ алкилирование которых приводит к образованию различных фосфолов.

Исследование реакционной способности полифосфидов щелочных металлов **2.18.10** по отношению к соединениям, содержащим кратные связи, позволило предложить принципиально новый подход к ароматическим пятичленным Р-гетероциклам — фосфациклопентадиенид-анионам (фосфолид-анионам) **2.18.11–2.18.14** (схема 488). Разработан метод синтеза 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфациклопентадиенида лития (**2.18.11**), основанный на реакции белого фосфора и 1,4-дилитиобута-1,3-диена.¹³¹¹ Взаимодействие полифосфидов щелочных металлов, например натрия (Na₃P₃, **2.18.10**), с циклопропенильными солями фосфония протекает с трансформацией фосфорного скелета, в результате образуются 3,4,5-тризамещенные 1,2-дифосфолиды натрия (**2.18.12**), содержащие различные ареновые и тиенильные заместители.¹³¹² Реакция в трехкомпонентной

Схема 488

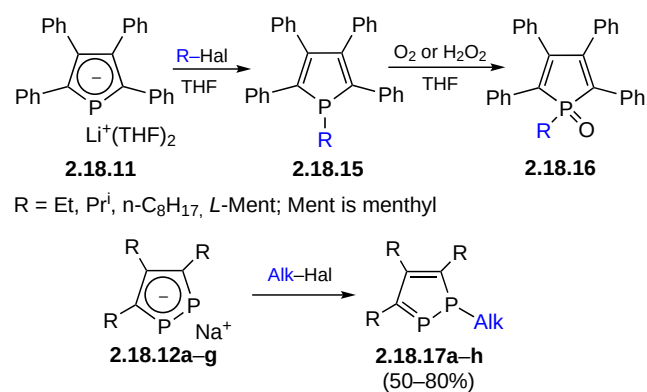


системе с участием белого фосфора, натрия и алкинов или нитрилов приводит исключительно к 1,2,3-трифосфолид-анионам (**2.18.13**)¹³¹³ или 4-аза-1,2,3-трифосфолидам (**2.18.14**)¹³¹⁴ с выходами 61–72%. Движущей силой этих процессов является ароматичность образующихся фосфолидов щелочных металлов.

Появление в последние годы универсальных и эффективных методов синтеза фосфолид-анионов с различными заместителями позволило провести комплексное изучение химического поведения 1-моно-, 1,2-ди- и 1,2,3-трифосфолидов щелочных металлов по отношению к органическим и элементоорганическим электрофилам и комплексам металлов. Было показано, что взаимодействие 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолида лития (**2.18.11**) с алкилгалогенидами приводит исключительно к 1-алкил-2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолам (**2.18.15**), содержащим заместители у атома фосфора, окисление которых дает фосфиноксиды **2.18.16**. Взаимодействие 1,2-дифосфолидов натрия **2.18.12a–g** с первичными алкилбромидом или вторичными алкилиодидами протекает с образованием ранее неизвестных 1-алкил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диенов (**2.18.17**) с высокими выходами (схема 489).^{1315, 1316}

Особенно интересным является циклоприсоединение с участием 1-алкил-1,2-дифосфолов, сочетающих в одной мо-

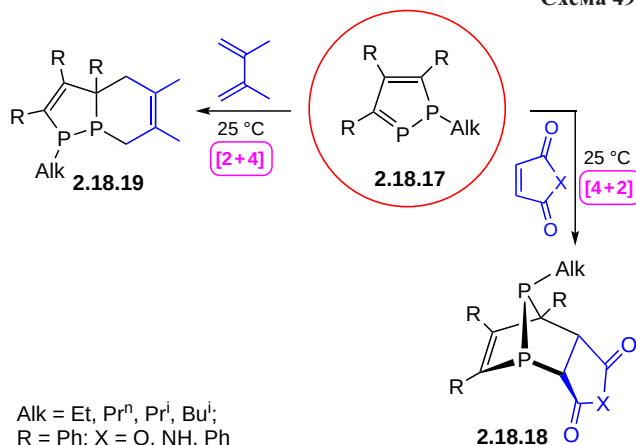
Схема 489



2.18.12: $\text{R} = \text{Ph}$ (a), 4- FC_6H_4 (b), 4- ClC_6H_4 (c), *p*-Tol (d),
 4- MeOC_6H_4 (e), 2-Th (f), Et_2N (g);
2.18.17: Hal = Br: Alk = Me (a), Et (b), Pr^i (c), Bu^i (e);
 Hal = I: Alk = Pr^i (f), Cy (g), *L*-Ment (h)

лекуле одновременно фрагменты как 1*H*-, так и 2*H*-фосфолов. Так, в реакции с производными малеиновой кислоты 1-алкил-1,2-дифосфолы **2.18.17** выступают в качестве диена, образуя единственные продукты [4+2]-циклоприсоединения — *анти-эндо*-дифосфанорборнены **2.18.18** — с выходами до 90% (схема 490).^{1317, 1318} В то же время, подобно 2*H*-фосфолам, 1-алкил-1,2-дифосфолы **2.18.17** могут выступать в качестве диенофилов и в реакции с 2,3-диметилбута-1,3-диеном приводить исключительно к 9-алкил-3,4-диметил-6,7,8-трифенил-1,9-дифосфабицикло[4.3.0]нона-3,7-диенам (**2.18.19**).

Схема 490



В ряду гетероциклических производных фосфора особое внимание привлекают циклические аминотилфосфины.^{1319–1324} Наиболее известный представитель соединений этого класса — бициклический триазафосфаадамантан, ставший эффективным инструментом при создании широкого ряда водорастворимых металлокомплексов, которые составляют основу нового поколения бифазных катализаторов органических реакций и противоопухолевых препаратов.¹³²⁵ В 2006 г. было обнаружено, что координационные соединения циклических аминотилфосфинов другого типа — восьмичленные 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктаны — можно рассматривать как функциональный аналог природных ферментов — гидрогеназ.^{1326–1329} За специфическую каталитическую активность комплексов аминотилфосфинов отвечает эндоциклический фрагмент $\text{RCH}_2\text{NCH}_2\text{P}$. Два атома фосфора обеспечивают образование хелатного комплекса с переходным металлом, а атом азота, находящийся в непосредственной близости от реакционного центра, благодаря циклическому строению лиганда, оказывает нуклеофильное содействие при формировании молекулы H_2 в случае электрохимического восстановления протона и при активации молекулы H_2 в случае электрохимического окисления. Действительно, было продемонстрировано, что комплексы никеля могут обеспечивать протекание ключевых для водородной энергетики каталитических реакций со скоростями, сравнимыми или превышающими возможности гетерогенных катализаторов на основе металлической платины, считавшихся уникальными до появления металлокомплексов этого типа. Следовательно, открывается возможность для замены дорогостоящего платинового компонента катализаторов, что придает новый импульс развитию водородной энергетики.^{1326, 1330}

Конденсация первичных моно- или вторичных бисфосфинов с формальдегидом и первичными аминами является эффективным методом синтеза циклических аминотилфосфинов. Создание большой библиотеки подобных соеди-

нений обеспечивается доступностью первичных аминов с самыми разнообразными заместителями, с одной стороны, и разработкой способов получения необходимых фосфорсодержащих субстратов — с другой. Варьирование заместителей у эндоциклических атомов фосфора и азота позволяет точно настроить нуклеофильность и основность донорных атомов, а также расширяет возможности конструирования катализаторов с дополнительными взаимодействиями во второй координационной сфере и способностью к иммобилизации на различных подложках и к проведению реакций. Достижения в области исследования циклических аминотилфосфинов в последнее десятилетие обусловлены развитием методологии ковалентной самосборки¹³³¹ и изучением динамического поведения фосфор- и азотсодержащих циклофанов, корандов и криптанов, а также синтезом и использованием в конденсации Манниха новых первичных моно- и вторичных бисфосфинов с функциональными заместителями у атома фосфора.

1,5-Диаза-3,7-дифосфациклооктаны являются одним из наиболее изученных классов циклических аминотилфосфинов. Такие бисфосфины могут быть получены в ходе стереоселективной конденсации первичного фосфина, формальдегида и первичного амина. Обычно реакцию проводят в две стадии: за присоединением фосфина к формальдегиду следует взаимодействие с амином. В результате образуется единственный изомер 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктана с

син-расположением неподеленной электронной пары (НЭП) атомов фосфора. В кристаллической фазе и растворах он существует в конформации «корона», предорганизованной для образования хелатных Р,Р-комплексов с ионами переходных металлов.¹³³² Прогресс в химии 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктанов в последние годы напрямую связан с разработкой методов синтеза первичных фосфинов. Так, были синтезированы хиральные циклические бисфосфины на основе *L*-ментилфосфина (**2.18.20**)^{1333, 1334} и их водорастворимые аналоги на базе *o*-фосфинофенола (**2.18.21**),¹³³⁵ а также ряд полидентатных циклических соединений на основе первичных фосфинов с дополнительными донорными фрагментами в заместителях при атомах фосфора — 2-пиридил- (**2.18.22a–e**),^{1336, 1337} 2-(2-пиридилэтил)- (**2.18.23a–c**),^{1338–1340} 2-(2-тиенилэтил)производные (**2.18.24a,b**) (схема 491).¹³⁴¹

Методология ковалентной самосборки в трехкомпонентных системах первичный фосфин – формальдегид – первичный диамин с пространственно разделенными аминогруппами открыла путь к созданию циклических аминотилфосфинов нового типа — каркасных тетрафосфациклофанов **2.18.25–2.18.39** (схема 492). Движущей силой самосборки таких макроциклов представляется максимальная термодинамическая стабильность циклофанов по сравнению с другими олигомерными продуктами конденсации, присутствующими в реакционной смеси.¹³³¹

Схема 491

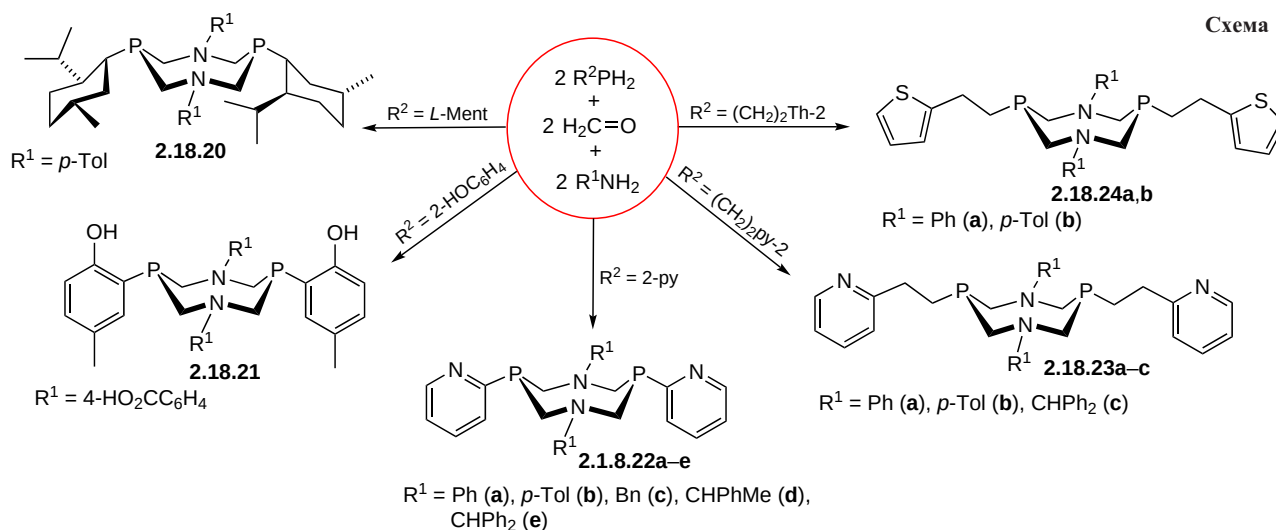
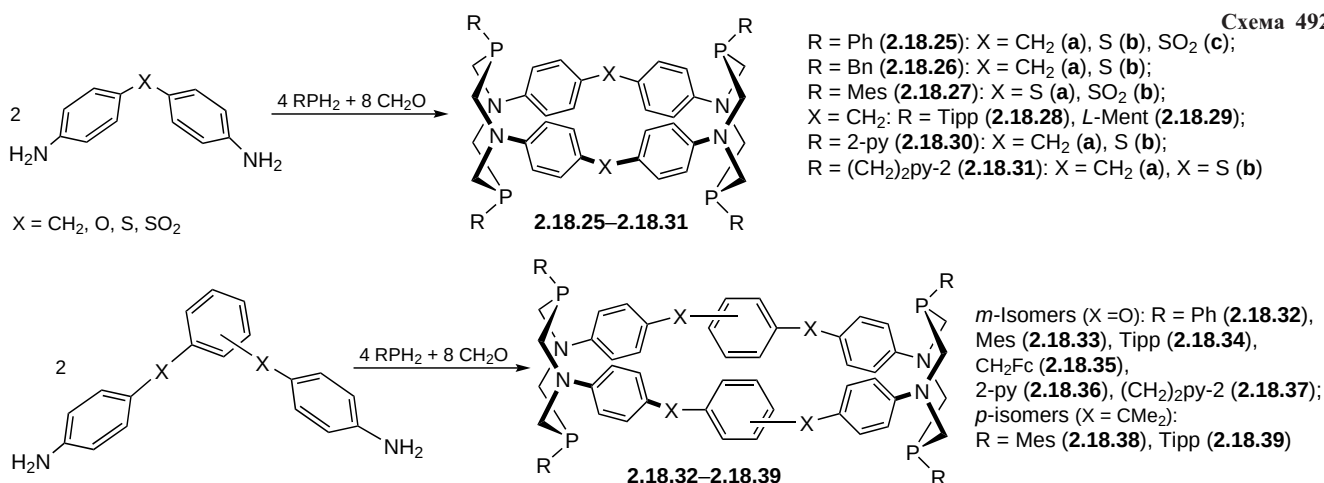


Схема 492

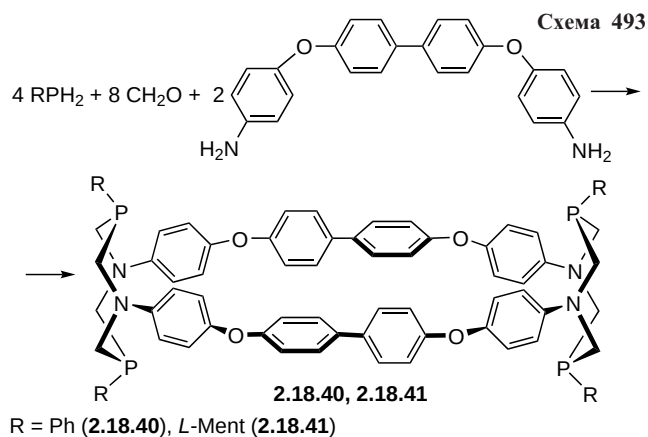


В ходе исследования этой реакции были получены циклофаны, в которых два 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктано-вых фрагмента разделены мостиковыми группами, содержащими два (2.18.25–2.18.31), три (2.18.32–2.18.39) и даже четыре (2.18.40) *n*- или *m*-фениленовых кольца. Во всех случаях образуется единственный изомер с НЭП всех атомов фосфора, направленными вовнутрь полости макроцикла. Размер полости синтезированных циклофанов 2.18.38, 2.18.39 позволяет инкапсулировать молекулы растворителя.¹³⁴² Синтезированы также циклофаны 2.18.30, 2.18.31, 2.18.36 и 2.18.37 с дополнительными донорными фрагментами на основе 2-пиридил- (см.¹³⁴³) и 2-(2-пиридил)-этилфосфинов.^{1344, 1345}

Конденсацией фенил- либо *L*-ментилфосфина с формальдегидом и 4,4'-бис(4-аминофенокси)бифенилом, протекавшей как ковалентная самосборка, получены первые представители 46-членных P,N,O-содержащих циклофанов 2.18.40, 2.18.41 (схема 493).¹³⁴⁶

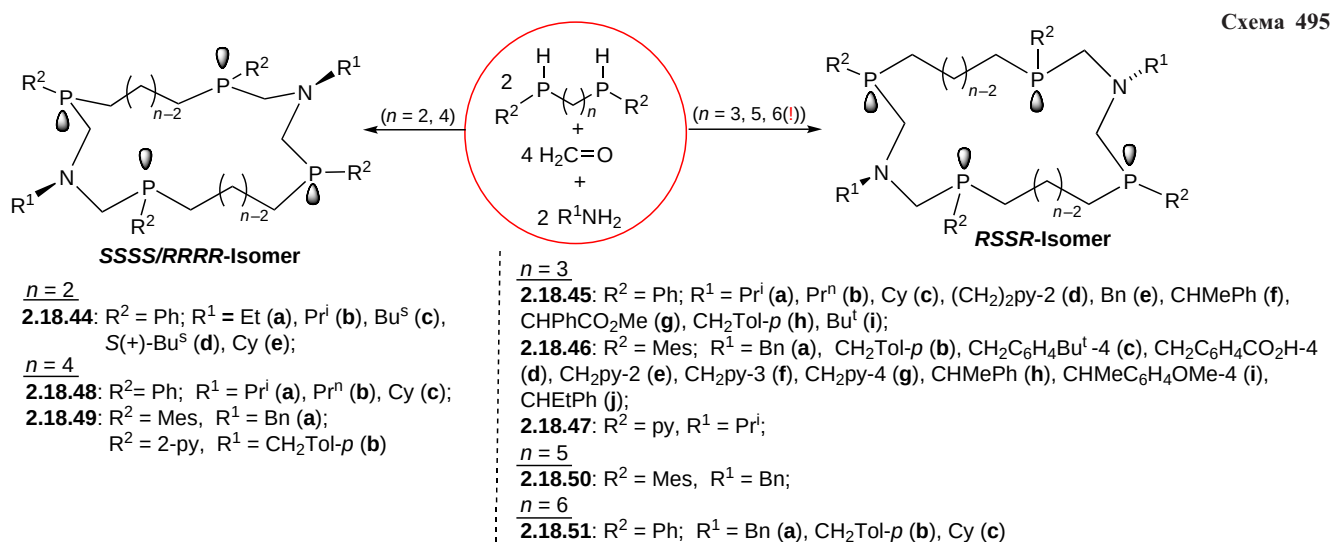
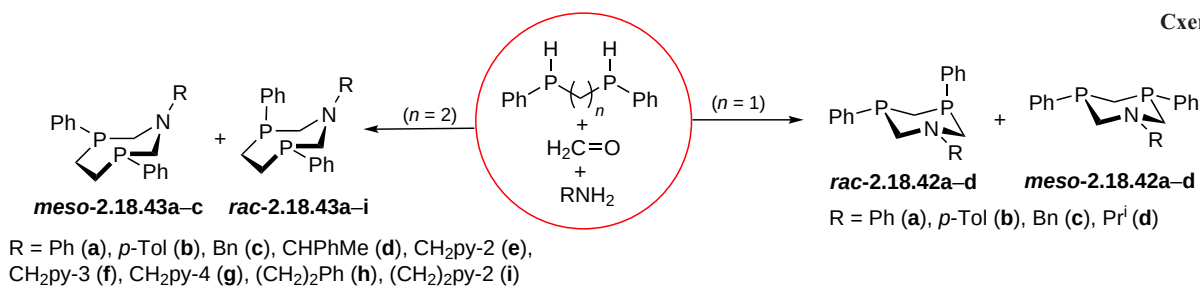
Использование в трехкомпонентной конденсации вторичных бисфосфинов, в которых фосфиногруппы разделены углеводородным мостиком, в зависимости от длины мостика и основности первичного амина привело к формированию соответствующих шести- (2.18.42) и семи-членных (2.18.43) гетероциклов (схема 494), а также 14- (2.18.44), 16- (2.18.45–2.18.47), 18- (2.18.48, 2.18.49) и 20-членных (2.18.50) макроциклических тетрафосфинов (схема 495).

Так, в случае бис(фенилфосфино)метана ($n = 1$) образовывалась эквимольная смесь рацемического и *мезо*-изомеров соединения 2.18.42.¹³⁴⁷ Аналогичная ситуация наблюдалась для 1,2-бис(фенилфосфино)этана ($n = 2$) при взаимодействии с арилами (смеси *rac*- и *meso*-2.18.43а–с), однако более донорные бензиламины давали



исключительно *мезо*-изомер (2.18.43d–i).^{1348, 1349} Дальнейшее увеличение основности амина приводило к реализации процесса ковалентной самосборки, и из реакционной смеси кристаллизовались исключительно 14-членные циклические тетрафосфины в виде единственного изомера (*rac*-2.18.44).^{1350–1352}

Было продемонстрировано, что в случае бис(арилфосфино)пропанов, -бутанов и -пентанов ковалентная самосборка макроциклических тетрафосфинов становится основным направлением реакции. Макроциклические фосфины образуются с высокой стереоселективностью, причем при четном числе метиленовых звеньев между атомами фосфора образуется *rac*-изомер, в котором НЭП соседних атомов фосфора расположены по разные стороны относительно плоскости макроцикла, а в случае нечетного числа — *RSSR*-изомер. В последнем НЭП одной пары атомов фосфора, связанных углеводородным мостиком, находятся



по одну сторону макроцикла, а второй пары — по другую. Эмпирическое правило¹³⁵³ оказалось справедливым для многочисленных примеров 14- (**2.18.44a–e**), 16- (**2.18.45a–g**, **2.18.46a–j**, **2.18.47**),^{1354–1360} 18- (**2.18.48a–c**, **2.18.49**)^{1353,1361} и 20-членных (**2.18.50**) корандов (см. схему 495).¹³⁵³ Известно всего несколько исключений из этого правила. Так, описано по одному примеру синтеза *RSSR*-изомеров 14- и 18-членных макроциклов с объемными *изо*-пентильным и *трет*-бутильным заместителями у атомов азота соответственно. Однако и в случае 1,6-бис-(арилфосфино)гексана наблюдается отклонение от эмпирического правила и образуется нехарактерный для четного числа метиленовых звеньев *RSSR*-изомер **2.18.51**.¹³⁶²

Необходимо отметить, что при синтезе 1,4-бис(2-пиридилфосфино)бутана, в качестве побочного продукта был выделен фосфоан с 2-пиридилным заместителем у атома фосфора.¹³⁶³ Это соединение было использовано в качестве стерически незагруженного мостикового PN-лиганда для создания би- и тетраядерных производных меди(I), серебра(I) и золота(I) с необычными люминесцентными свойствами.^{1364–1367}

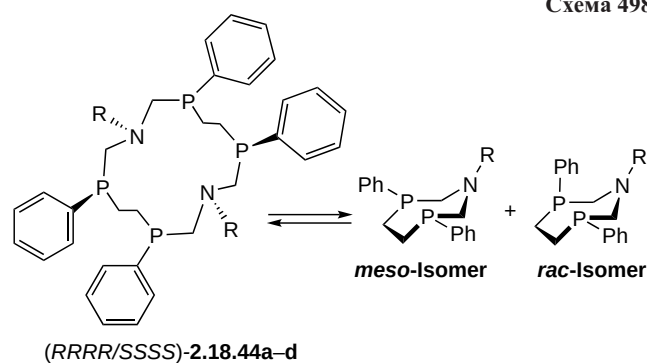
Методология ковалентной самосборки предполагает обратимость всех стадий реакции, а следовательно, достаточно высокую лабильность связей в конечных продуктах. 1,5-Диаза-3,7-дифосфациклооктаны и циклофаны с этим гетероциклическим фрагментом не обнаруживали признаков динамического поведения. В то же время было показано, что в растворах семичленных гетероциклов **2.18.43d–i** наблюдаются взаимные переходы стереоизомеров. Так, в спектрах ЯМР (¹H и ³¹P) чистого *мезо*-изомера **2.18.43c** появляются сигналы, относящиеся к *рац*-изомеру (схема 496). Равновесие в безводных растворителях и при комнатной температуре устанавливается в течение нескольких суток. Рассчитанная энергия активации этого превращения составляет <20 ккал·моль^{–1}, что значительно меньше барьеров инверсии обычных фосфинов (30–35 ккал·моль^{–1}).¹³⁴⁸

Аналогичную динамическую картину наблюдали для всех макроциклических тетрафосфинов **2.18.45–2.18.51**. Более того, при изучении поведения в растворе двух изо-

ров 16-членного макроцикла **2.18.46h**, синтезированных на основе энантиоцистных первичных аминов и отличающихся конфигурацией хиральных заместителей при атомах азота, были обнаружены межмолекулярный обмен эндоциклических фрагментов и образование в реакционной смеси нового изомера с разными конфигурациями соответствующих заместителей (схема 497). Строение продукта было подтверждено данными PCA и встречным синтезом с участием рацемической смеси 1-метилбензиламина.¹³⁵⁵

Прямые доказательства лабильности связей в корандах с эндоциклическим фрагментом PCH₂N были получены при изучении динамического поведения 14-членных макроциклов **2.18.44** (схема 498). Было показано, что в растворах наблюдается обратимое расщепление макроцикла с образованием смеси двух изомеров семичленных гетероциклов. После достижения равновесия сигналы в спектрах ЯМР, относящиеся к семичленным циклам, были преобладающими, а доля макроцикла не превышала 5%. Однако при частичном удалении растворителя из реакционной массы выкристаллизовывался *рац*-изомер 14-членного макроцикла **2.18.44** в неизменном виде.^{1350,1352}

Схема 498



Следовательно, макроциклические аминотилфосфины в растворах существуют в виде динамической системы из взаимопревращающихся стереоизомеров и циклов меньшего размера. Скорость установления равновесия резко увеличивается в присутствии доноров протона. Было высказано предположение, что ключевым интермедиатом является ациклический продукт с плоским метиленфосфониевым фрагментом, который образуется при протонировании эндоциклического атома азота (схема 499).¹³⁵⁵

Таким образом, за последнее десятилетие были разработаны эффективные методы конструирования макроциклических аминотилфосфинов, представляющих собой перспективный класс лигандов для координационной химии.

Схема 496

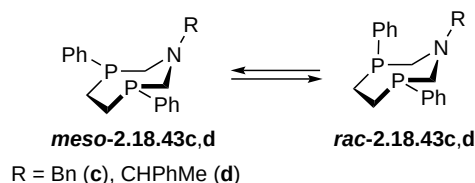
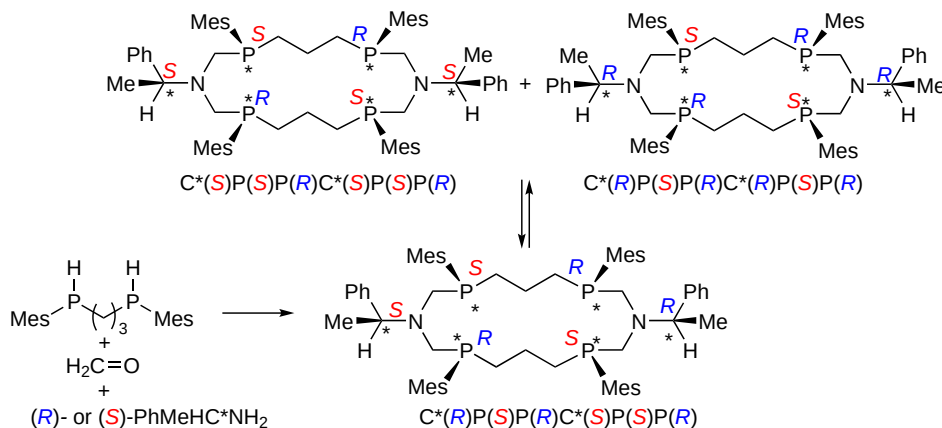
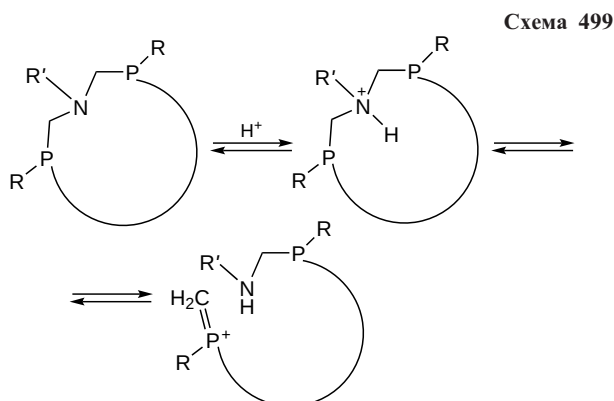


Схема 497





Продemonстрировано, что соединения с 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктановым остовом обладают достаточной стабильностью и позволяют целенаправленно влиять на свойства металлокомплексов, придавая им оптическую активность, водорастворимость, предсказуемые каталитические свойства и биологическое действие. В то же время фосфорсодержащие коранды являются кинетически лабильными, а следовательно, строение и свойства их координационных соединений с переходными металлами будут зависеть от центрального иона, его заряда, геометрии и координационного числа.

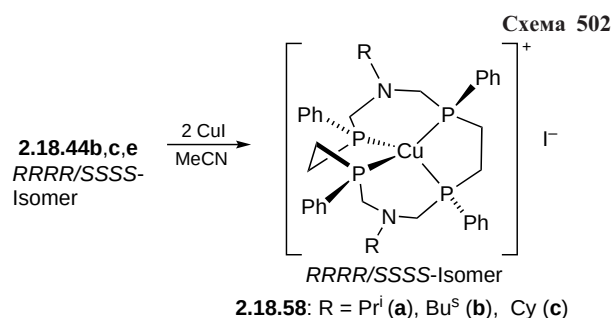
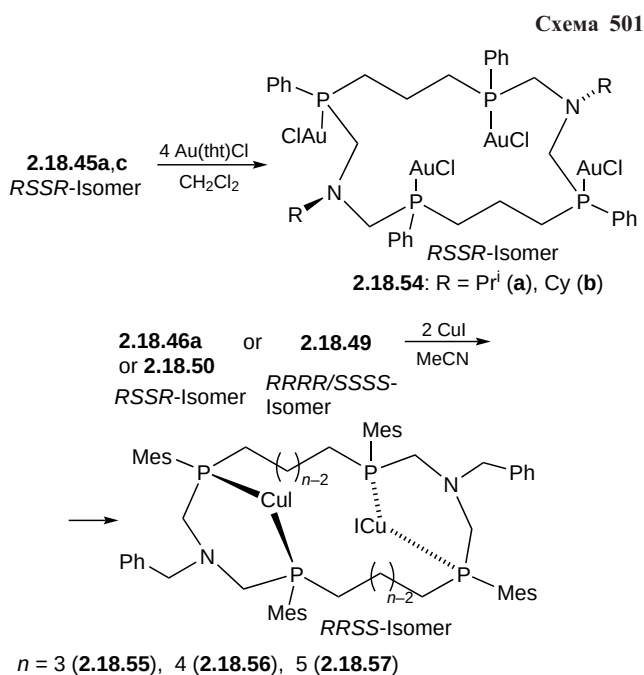
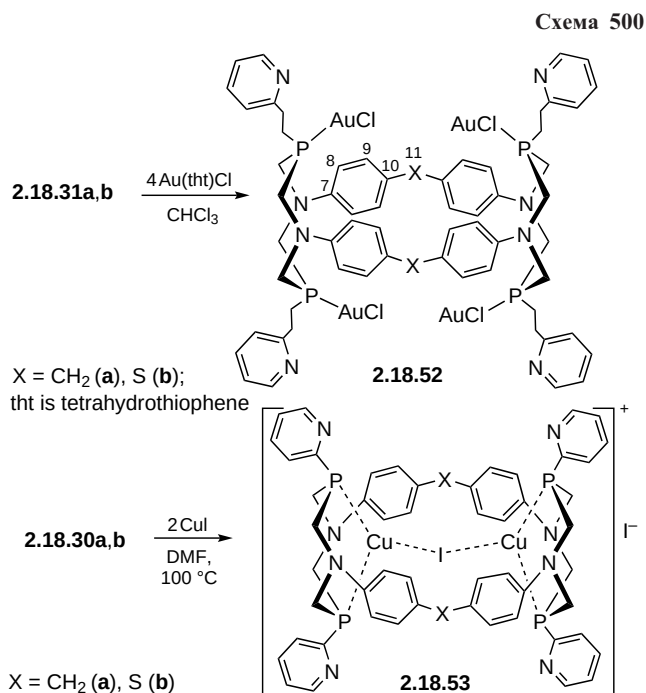
2.18.2. Координационная химия фосфорсодержащих гетероциклов

Продemonстрировано, что P,N-содержащие циклофаны **2.18.31** и **2.18.30** взаимодействуют с производными золота(I) и меди(I) с образованием соответствующих тетра- (**2.18.52**) и биядерных (**2.18.53**) Р-комплексов и сохранением 3D-структуры циклофана (схема 500).^{1343,1345} В комплексе золота линейные фрагменты PAuCl располагаются над и под полостью макроцикла, а хелатно связанные ионы меди — внутри гидрофобной полости. Инкапсулирование в полости макроцикла приводит к стабилизации необычной, практически линейной, геометрии Cu₂I-фрагмента.¹³⁴³

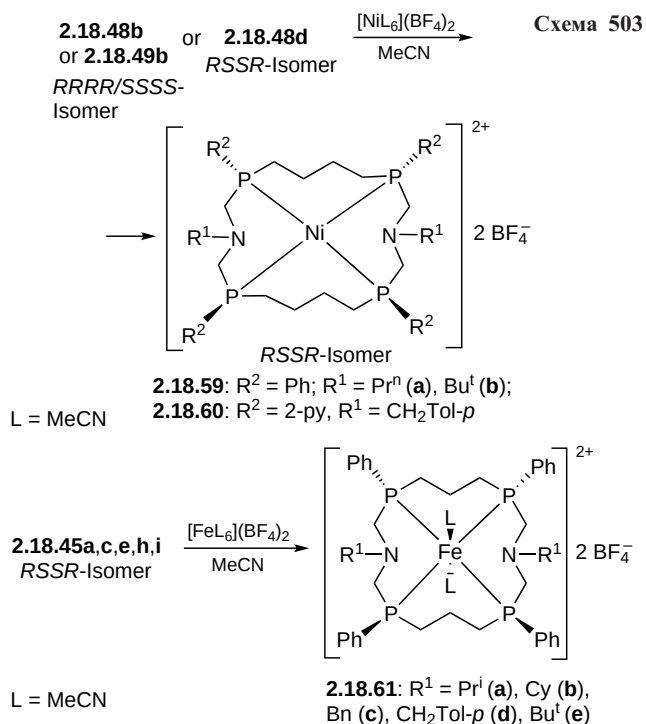
Взаимодействие P₂N₂-макроциклов с производными золота(I) также приводит к сохранению общей структуры и геометрии P,N-корандов в соответствующих тетраядерных комплексах **2.18.54** (схема 501).¹³⁵⁶ Однако в случае биядерных хелатных комплексов меди(I) наблюдается изменение конфигурации атомов фосфора в макроциклическом лиганде. Независимо от преобладающего изомера исходного макроцикла образуются комплексы **2.18.55–2.18.57** с лигандом в RRSS-стереоизомерной форме с расположением атомов металла по разные стороны макроцикла.¹³⁶⁸

Было показано, что P₄N₂-коранды способны связывать один атом металла всеми атомами фосфора, давая очень устойчивые структуры за счет макроциклического эффекта. Для стабилизации ионов меди(I) с тетраэдрической конфигурацией идеально подходят RRRR/SSSS-изомеры. При образовании комплексов **2.18.58** с 14-членными P,N-корандами сохраняются как размер исходного макроцикла, так и конфигурация атомов фосфора (схема 502).¹³⁶⁸

Металлы, имеющие плоско-квадратную геометрию координационного центра, например катион никеля(II), наиболее устойчивые комплексы (**2.18.59a,b** и **2.18.60**) образуют с RSSR-изомером 18-членных корандов (**2.18.48b,d** и **2.18.49b**) (схема 503).¹³⁶¹ Важно отметить, что в исходных лигандах **2.18.48b** и **2.18.49b** атомы фосфора имеют иную,



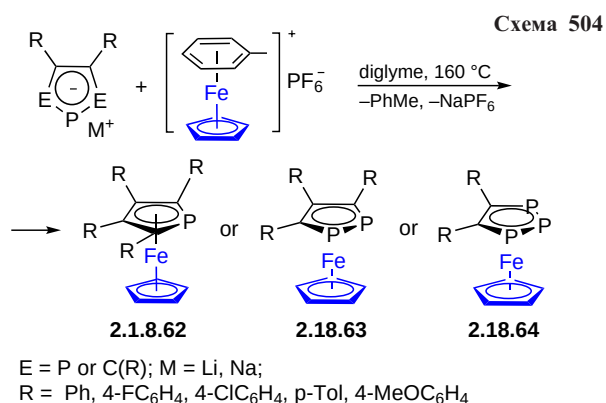
рацемическую, конфигурацию. В комплексах **2.18.61a–e** с октаэдрическими производными железа(II) макроциклический лиганд **2.18.45** занимает четыре экваториальные пози-



ции, как и в плоско-квадратных комплексах. В этом случае наиболее выгодной также является RSSR-конфигурация макроциклического тетрафосфина. В случае 16-членного макроцикла **2.18.45** происходит полное сохранение конфигурации эндоциклических атомов фосфора.¹³⁵⁸

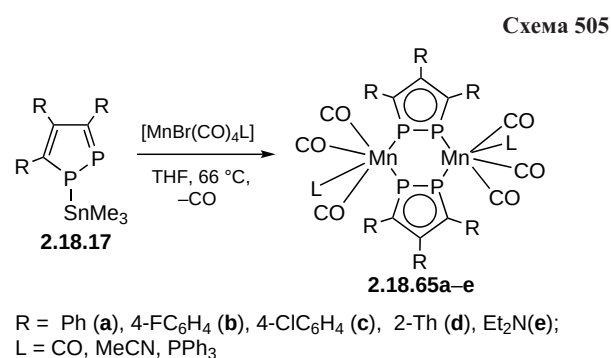
Таким образом, представленные P,N-содержащие макроциклы способны перестраивать свою структуру в ходе комплексообразования для формирования термодинамически наиболее устойчивого координационного соединения.

Фосфолид-анионы **2.18.11–2.18.14** также вызывают большой интерес в качестве лигандов для координационной химии (схема 504). Являясь изоLOBALНЫМИ аналогами цикlopentadienyl-анионов, они образуют с переходными металлами преимущественно сэндвичевые комплексы с η^5 -координацией. Однако наличие НЭП у атомов фосфора обуславливает и возможность координации η^1 -типа, что позволяет конструировать сложные супрамолекулярные ансамбли и кластеры.^{1310,1369} Образование классических ценовых комплексов — 1-монофосаферроценов (**2.18.62**),¹³⁷⁰ 1,2-дифосаферроценов (**2.18.63**)^{1371,1372} и 1,2,3-трифосаферроценов (**2.18.64**)^{1373,1374} — было зафиксировано при взаимодействии соответствующих фосфолидов щелочных металлов с $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_5)]^+[\text{PF}_6]^-$. В данном слу-



чае фосфолидные лиганды выступают в качестве донора 6 π -электронов и реализуют η^5 -тип координации, характерный для Cp-аниона (Cp — цикlopentadienyl).

Другой тип координации ($\mu, \eta^1:\eta^1$, или мостиковый) 1,2-дифосфолид-аниона **2.18.12** с атомом переходного металла был продемонстрирован на примере производных марганца (схема 505).¹³⁷⁵ Исследование магнитных свойств биядерных комплексов **2.18.65a–e** позволило зафиксировать наличие антиферромагнитного обменного взаимодействия между неспаренными электронами, находящимися на атомах металлов, которое реализуется исключительно благодаря мостиковому 1,2-дифосафациклопентадиенильному лиганду. Амплитуда обменного взаимодействия в данных системах зависит как от природы солигандов у атомов марганца (см. L на схеме 505), так и от природы заместителей в *пара*-положении ареновых групп 1,2-дифосфолида.¹³⁷⁶

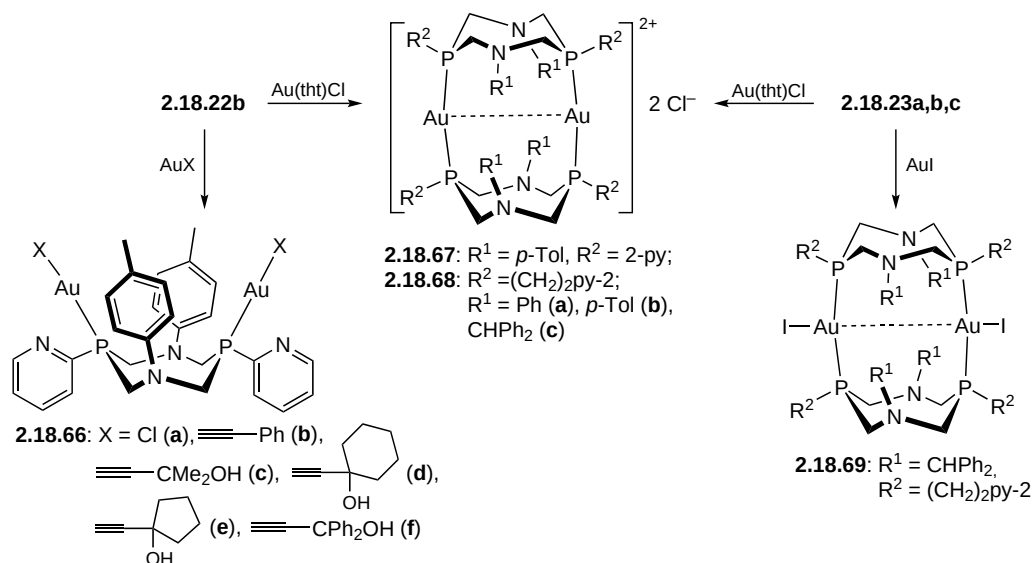


Кроме того, биядерные комплексы марганца **2.18.65** были изучены методом импульсной спектроскопии ЭПР. Для них был обнаружен эффект спинового эха, что делает данные комплексы привлекательными объектами для применения в области квантовых вычислений и спинтроники.¹³⁷⁷

2.18.3. Люминесцентные материалы на основе фосфорных гетероциклов и их комплексов

Детальный анализ оптических и люминесцентных свойств 1-алкил-2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов **2.18.15** и 1-алкил-2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфол-1-оксидов **2.18.16** показывает наличие электронного поглощения с максимумами, расположенными в видимой (или близко к видимой) области спектра (длина волны поглощения (λ_{abs}) 368–386 нм).^{1378,1379} Максимумы спектров люминесценции располагаются в видимой области и соответствуют синему(зеленому) свечению (длина волны испускания (λ_{em}) 475–511 нм). Следует отметить, что окисление атома фосфора, приводя к батохромным сдвигам в спектрах поглощения (~23 нм) и люминесценции (~34 нм), тем не менее не влияет на абсолютное значение стока сдвига (103–125 нм), что подтверждено расчетами.¹³⁸⁰ Все характеристики электронных и колебательных спектров 1-алкил-2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов указывают на эффективное сопряжение между диеновой системой гетероцикла и фенильными фрагментами при атомах углерода, а наличие люминесцентного отклика в видимой области спектра позволяет предположить перспективы использования таких систем в светоизлучающих приложениях органической электроники и сенсорики.

На основе лигандов **2.18.22–2.18.24**, имеющих хромофорные пиридиновые и тиенильные фрагменты в замести-

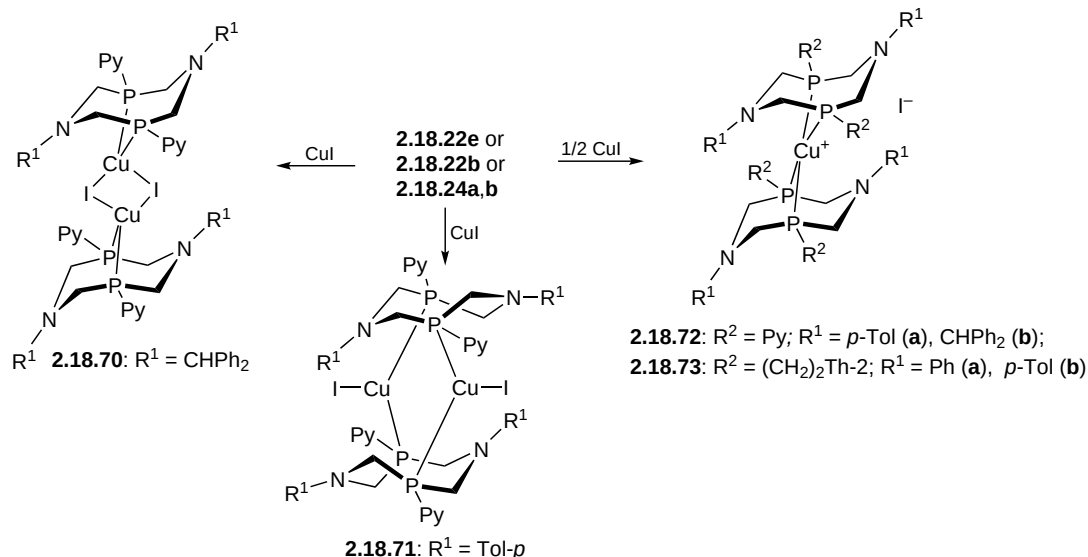


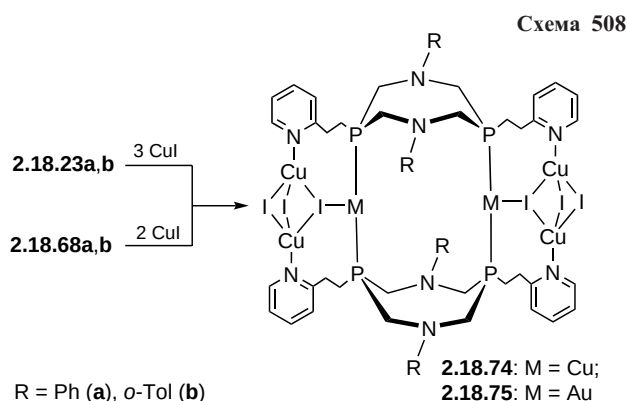
телях при атомах фосфора, созданы люминесцентные комплексы **2.18.66–2.18.69** с металлами подгруппы меди. Синтезированы биядерные нейтральные (**2.18.66**, **2.18.69**)^{1339, 1381–1383} и заряженные комплексы золота (**2.18.67**, **2.18.68**)^{1339, 1383} в которых 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктаны **2.18.22** и **2.18.23** выступают в качестве мостиковых Р,Р-лигандов (схема 506). Мостиковый лиганд, зафиксированный в конформации «корона», формирует над плоскостью гетероцикла гидрофобную полость, ограниченную двумя золотосодержащими фрагментами и двумя экзоциклическими заместителями у атомов азота.^{1383, 1384} Для ацетиленовых производных золота **2.18.66a–f** были зафиксированы необычно высокие значения вапохромного сдвига волны излучения (до 120 нм).¹³⁸²

Показано, что возможность реализации ауофильных взаимодействий, а также вапо- и сольвохромизм люминесценции комплексов золота определяется гетероциклической структурой комплекса.^{1382, 1384} Учитывая относительно невысокие квантовые выходы фотолюминесценции и высокий отклик на внешние стимулы, наиболее перспективным направлением использования комплексов золота является разработка на их основе сенсоров биомедицинского назначения.

В отличие от иона золота(I), ион меди(I) имеет большие координационные числа (3 и 4), а следовательно, позволяет формировать люминесцентные комплексы иного строения. Так, взаимодействием лигандов **2.18.22** и **2.18.24** с иодидом меди(I) получены несколько типов Р,Р-комплексов, в том числе биядерные (**2.18.70**, **2.18.71**) и моноядерные (**2.18.72**, **2.18.73**) (схема 507). Впервые для 1,5-диаза-3,7-дифосфациклооктанов была продемонстрирована конкуренция между Р,Р-хелатным и Р,Р-мостиковым типами связывания ионов меди(I).¹³⁸⁵ Высказано предположение, что результат реакции определяется природой эндоциклического атома азота. Если атом азота сопряжен с экзоциклическим заместителем, то при образовании хелатного РР-комплекса требуется значительное изменение конформации лиганда и наблюдается конкуренция хелатного и мостикового связывания. В случае атома азота в тетраэдрической конфигурации лиганд предорганизован для хелатного связывания. Обнаружен комплекс **2.18.73b** с интенсивной синей люминесценцией, демонстрирующий необычные фотоиндуцированные структурные переходы возбужденного состояния.¹³⁴¹

Способность циклических бисфосфинов **2.18.23** выступать в качестве мостиковых лигандов была использована для синтеза гексаядерных комплексов с уникальными



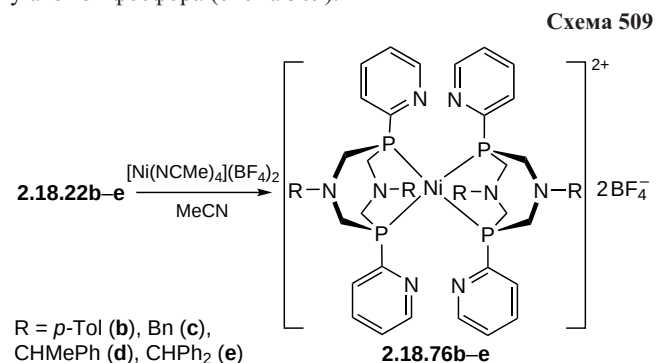


фрагментами Cu_2I_3 (**2.18.74a,b**)¹³³⁸ и Cu_2AuI_3 (**2.18.75**)¹³⁸³ (схема 508).

Соединения **2.18.74a,b** обладают редкой эффективной двухполосной люминесценцией, цвет и интенсивность которой зависят от ряда внешних факторов, что позволяет рассматривать их как перспективные системы для создания OLED и люминесцентных сенсоров на pH и температуру.

2.18.4. Применение фосфорных гетероциклов для конструирования катализаторов гомогенных реакций

С целью создания эффективных неплатиновых катализаторов для электрохимического синтеза водорода и его окисления в топливных элементах были получены заряженные комплексы никеля **2.18.76** с 1,5-диаза-3,7-фосфациклооктанами **2.18.22b–e**, содержащими пиридиновые заместители у атомов фосфора (схема 509).^{1336, 1337, 1386}



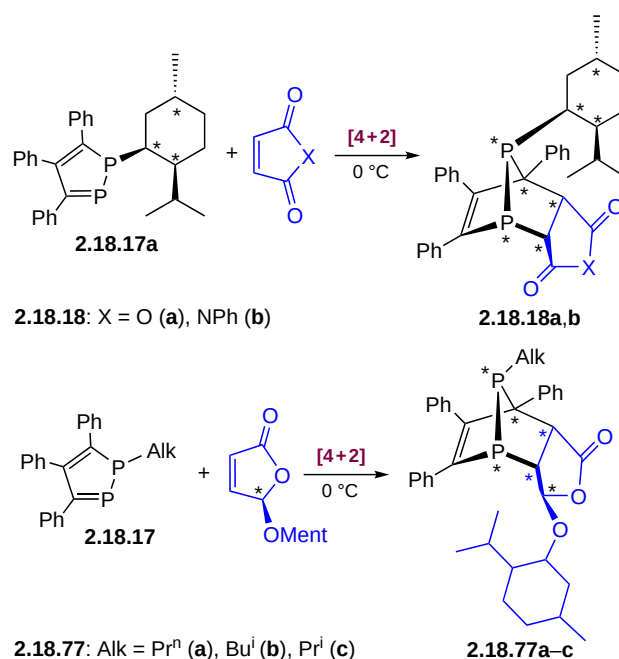
Catalyst, R	Overpotential e, V	TOF, s ⁻¹
p-Tol	0.5	3050
CHMePh	0.6	5200
CHPh ₂	0.3	15200

Катализаторы **2.18.76** обладают высокими значениями TOF (числа каталитических циклов в секунду) и довольно низкой величиной потенциала перенапряжения. Продemonстрировано, что подобные катализаторы можно использовать для окисления водорода в топливных элементах. Такие модельные мембранные электродные блоки обладают рекордными значениями плотности мощности, показанными неплатиновыми водородными топливными элементами.^{1387–1389}

Реакции циклоприсоединения в ряду 1-алкил-1,2-дифосфолов **2.18.17** нашли применение в синтезе новых хиральных каркасных фосфинов для асимметрического катализа.¹³⁹⁰ Для получения энантиоцистических 1,7-дифосфанорборненов

борненов **2.18.18**, **2.18.77** были исследованы асимметрические реакции [4+2]-циклоприсоединения как энантиоцистических 1-алкил-1,2-дифосфолов с рядом нехиральных диенофилов, так и рацемических 1-алкил-1,2-дифосфолов с энантиоцистическими диенофилами (схема 510). Взаимодействие хирального 1-(+)-неоментил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфолов (**2.18.17a**) с производными малеинового ангидрида протекает с большим диастереомерным избытком (*de* = 88–91%).^{1391–1393} Аналогичным образом, реакция [4+2]-циклоприсоединения рацемических 1-алкил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфолов с хиральным (5*R*)-(L-ментокси)-фуран-2(5*H*)-оном также протекает стереоселективно (*de* до 97%).¹³⁹⁴ Высокая диастереоселективность этих асимметрических реакций позволяет выделить хиральные *анти*-, *эндо*-дифосфанорборненов **2.18.18a,b** и **2.18.77a–c** фракционной перекристаллизацией.

Схема 510

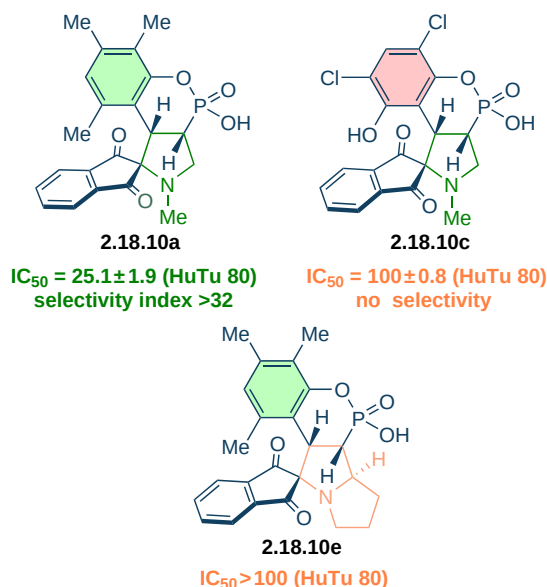


Энантиоцистические трициклические 1,7-дифосфанорборненов **2.18.18** и **2.18.77** были протестированы в качестве лигандов в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании (оптическая чистота продукта достигала 64% *ee*)¹³⁹⁵ и как катализаторы в органокаталитической реакции [3+2]-циклоприсоединения активированных алкенов и алленов (68% *ee*).¹³⁹⁶ А применение 1,7-дифосфанорборненов **2.18.77a–c** в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании циннамилацетата этил-2-оксоциклогексанкарбоксилатом обеспечивает энантиоселективность продукта до 52% *ee*.¹³⁹⁴ Таким образом, асимметрические реакции [4+2]-циклоприсоединения в ряду 1-алкил-1,2-дифосфолов являются удобным инструментом молекулярного дизайна трициклических фосфинов с хиральным атомом фосфора, предназначенных для асимметрического металлокомплексного катализа.

2.18.5. Биологическая активность фосфакумаринов и фосфорсодержащих макроциклов

В настоящее время в медицинской практике применяют много лекарственных препаратов, содержащих фосфорорганический фрагмент.¹³⁹⁷ Так, в упоминавшейся выше публикации¹³⁸⁶, помимо синтеза спиропроизводных

бензо[*e*][1,2]оксафосфоринанов **2.18.6**, представлены результаты изучения цитотоксичности продуктов. В целом цитотоксичность таких соединений в отношении ряда опухолевых клеточных линий оказалась сравнимой либо не превышала таковую для препарата сравнения — 5-фторурацила. Отметим, что даже небольшие изменения в структуре ароматической части бензо[*e*][1,2]оксафосфоринанов, как и введение в молекулу дополнительного цикла, приводят к резким изменениям активности и селективности, что хорошо видно при сравнении значений IC_{50} (в μM) соединений **2.18.6a** и **2.18.6c,e**.

Структуры **2.18.10a,c,e**

Цитотоксичность наиболее активного соединения **2.18.6a** в отношении клеток линии HuTu 80 (аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека) была примерно в 3 раза выше по сравнению с 5-фторурацилом ($IC_{50} = 25.1 \pm 1.9 \mu\text{M}$ и $65.2 \pm 5.6 \mu\text{M}$ соответственно). При этом в отношении нормальных клеток первое оказалось практически нетоксично ($IC_{50} > 800 \mu\text{M}$). Индекс селективности — отношение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для нормальных клеток к этому же показателю для раковых клеток — превышал 32. Отметим, что столь высокая селективность действия делает дальнейший поиск противоопухолевых агентов в ряду замещенных полициклических бензо[*e*][1,2]оксафосфоринанов довольно перспективным.

Высокий противоопухолевый потенциал комплексов меди и золота в сочетании с люминесцентными свойствами, позволяющими контролировать проникновение и распределение препарата в клетке, придают особое значение исследованиям биологической активности комплексов **2.18.66–2.18.75**. Однако оказалось, что такие комплексы неустойчивы в биологических средах и проявляют связанную с этим высокую цитотоксичность. Для повышения биосовместимости был использован метод их стабилизации посредством формирования методом переосаждения коллоидных наночастиц в оболочке полиэлектролита — полиэтиленимина (ПЭИ),¹³⁹⁸ лизоцима¹³⁹⁹ или поли(*DL*-лизина).¹⁴⁰⁰

Наночастицы со структурой «ядро–оболочка» образуются при осаждении ПЭИ на нанопреципитированный люминесцентный комплекс **2.18.66a**. В результате резко возрастает устойчивость и снижается цитотоксичность

материала. Методом конфокальной микроскопии показано, что наночастицы проникают в клетку, концентрируются в лизосомальных компартментах и способны вызывать гибель клеток за счет высвобождения цитотоксичных комплексов либо фотодинамического эффекта. Коллоидные частицы проявляют стабильную люминесценцию в течение недели, а их сенсорные свойства по отношению к биотиолам обусловлены комплексообразованием последних с ионами Au^+ .¹³⁹⁸

Методология получения наночастиц на основе комплексов **2.18.66a** позволила изменять их биологическую активность путем встраивания молекул белков, например лизоцима, пепсина, бычьего сывороточного альбумина, тиоредоксина и желтого флуоресцентного белка. Данные проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии показали эффективную интернализацию частиц ПЭИ–**2.18.66a** в образцы клеток Wi-38, что привело к эффективному окрашиванию всех клеточных органелл. Зависимая от концентрации цитотоксичность ПЭИ–**2.18.66a** заметно усиливается в присутствии лизоцима.¹⁴⁰¹

Водорастворимые катионные комплексы золота **2.18.67** были использованы для формирования супрамолекулярных ансамблей с анионными полиядерными кластерами рения $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6]^{4-}$, $[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{OH})_6]^{4-}$ и $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$.¹⁴⁰² В результате были получены коллоидные системы с сильной кластер-центрированной люминесценцией и значительным люминесцентным откликом на изменение pH в области 6.0–5.5. При распаде коллоидов с анионами $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6]^{4-}$ и $[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{OH})_6]^{4-}$ в кислотных условиях (pH 4.5), моделирующих лизосомальную среду, происходит высвобождение излучающих красный свет кластерных анионов рения и цитотоксических катионов комплекса **2.18.67**. Полиэтиленимин за счет эффекта противоиона вызывает высвобождение кластерных анионов рения из коллоидов, а связывание с белком лизоцимом, напротив, экранирует коллоидные частицы от протонирования. Коллоидные частицы проникают в клетку, демонстрируя высокую степень лизосомальной локализации в случае $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6]^{4-}$, а для $[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{OH})_6]^{4-}$ в тех же условиях наблюдается разрыв лизосомальной мембраны. Лизосомальная локализация коллоидов коррелирует с их цитотоксичностью. Значительный вклад апоптоза отличает цитотоксический эффект коллоидов от действия комплекса **2.18.67**, который вызывает преимущественно некротические процессы.¹³⁹⁹

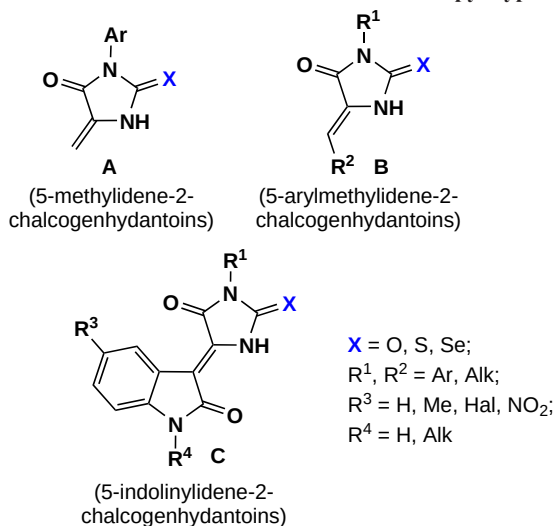
Аналогичная электростатически управляемая самосборка катионов **2.18.67** с кластерными анионами молибдена $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{L}_6]^{2-}$ ($\text{L} = \text{I}, \text{AcO}$) в водных растворах представляет собой простой способ комбинирования терапевтического эффекта и клеточного контрастирования. Вхождение кластеров молибдена в агрегаты сопровождается усилением их красной люминесценции. Оба типа молибденосодержащих коллоидов подвергаются клеточной интернализации, которая усиливается при встраивании коллоидных частиц в оболочку из поли(*DL*-лизина). Показано, что наночастицы с размером от 30 до 50 нм ($\text{L} = \text{I}$) эффективно окрашивают ядра клеток. Фотодинамический терапевтический эффект наночастиц по отношению к опухолевым клеткам линии M-HeLa обусловлен генерацией АФК и коррелирует с их внутриклеточным перемещением и агрегацией.¹⁴⁰⁰

Таким образом, представленный выше материал подтверждает перспективность использования наночастиц на основе комплексов золота с гетероциклическими Р-лигандами при создании противоопухолевых препаратов и контрастных агентов для конфокальной микроскопии.¹⁴⁰³

2.19. Реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения в синтезе полиспиросочлененных гетероциклов

В настоящем разделе представлены результаты исследований сотрудников Химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, которые посвящены синтезу и свойствам 2-халькогенимидазолидинонов — гидантоинов и их тио- и селеноаналогов, содержащих экзоциклическую двойную связь углерод–углерод в положении 5 гетероциклов. Такие соединения в качестве диполярофилов(диенофилов) вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами, нитрилимидинами и нитрилоксидами, а также циклическими и ациклическими диенами. В результате образуются спироциклические производные, содержащие фармакофорные фрагменты пирролидина, имидазолидина, пиразолина и индолина. Наличие спиросочленения позволяет зафиксировать в молекуле требуемое пространственное расположение заместителей, важных для взаимодействия с биологическим мишенями. Структуры А–С представляют типы исследованных диполярофилов(диенофилов) ряда 2-халькогенгидантоинов — предшественников спиросочлененных азотсодержащих гетероциклов.

Структуры А–С



2.19.1. Синтез 5-метилен-2-халькогенгидантоинов

Известно, что способность C=C-связей диполярофилов вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

сильно зависит от степени замещения кратной связи. Обычно легче всего реагируют с 1,3-диполями диполярофилы, содержащие моно- или дизамещенные двойные связи, труднее — тризамещенные, а диполярофилы с тетразамещенными C=C-связями в большинстве случаев или не вступают в такие реакции, или дают целевые продукты с низкими выходами. В связи с этим для 5-метилен-2-халькогенгидантоинов (соединения типа А) можно ожидать наилучших результатов в реакциях с 1,3-диполями ввиду пространственной доступности экзоциклической C=C-связи. До начала наших исследований были описаны единичные примеры получения 5-метиленгидантоинов и их тиоаналогов,^{1404–1406} причем первые либо имели заместители при атоме N(1),^{1405,1406} либо были N(3)-незамещенными.¹⁴⁰⁶ Нам удалось разработать общие методики синтеза 5-метилен-2-халькогенгидантоинов, где в качестве халькогена выступали атомы серы и селена, из доступных предшественников — β-(морфолин-4-ил)аланина¹⁴⁰⁷ и L-серина¹⁴⁰⁸ (см. ниже).

Отправной точкой для создания такой методики синтеза 5-метилен-2-халькогенгидантоинов стало исследование¹⁴⁰⁴, в котором описано получение 5-метилен-3-фенилгидантоина из фенилизоцианата и β-(морфолин-4-ил)аланина (**2.19.1a**). Оптимизация процедуры на каждой синтетической стадии позволила предложить эффективный подход к целевому 5-метиленгидантоину **2.19.2a** из доступных и дешевых реагентов (схема 511).¹⁴⁰⁷

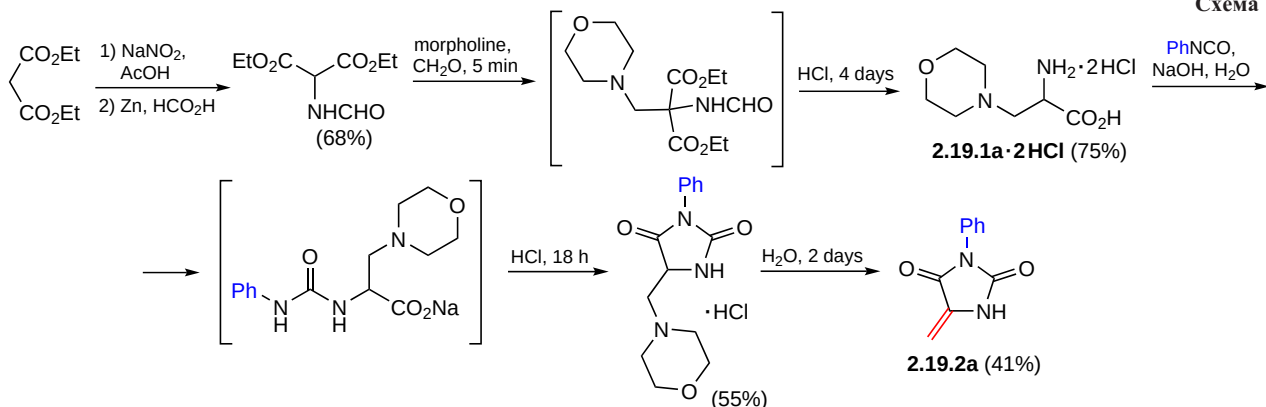
По аналогичной методике¹⁴⁰⁷ из субстрата **2.19.1a** с выходами 51–90% могут быть получены и 5-метилен-2-тиогидантоины **2.19.3**, недоступные другим путем (схема 512).

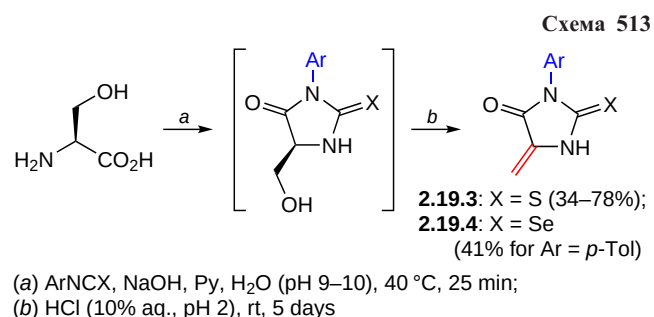
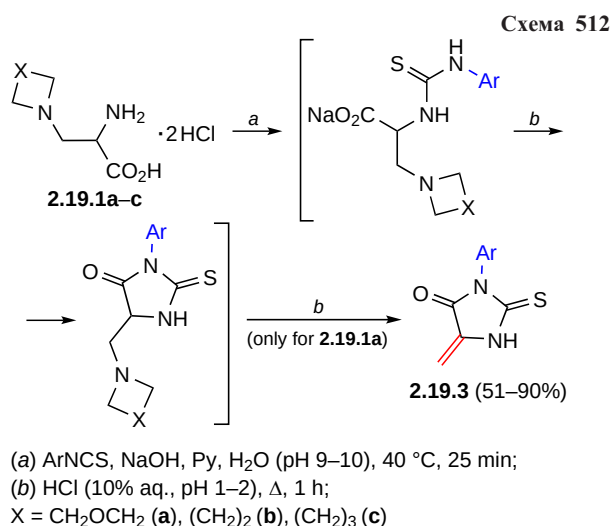
При варьировании условий процесса (см. схему 512) было установлено, что оптимальной исходной аминокислотой является β-(морфолин-4-ил)аланин (**2.19.1a**), причем для полного элиминирования морфолинового фрагмента на второй стадии достаточно кипячения реакционной смеси в солянокислой среде в течение 1 ч. При замене морфолина на другой вторичный амин элиминирование не происходит.

Такой синтетический подход (см. схемы 511, 512) оказался неприменим для селеновых аналогов 5-метиленгидантоина. Эти соединения удалось получить при замене β-(морфолин-4-ил)аланина на α-аминокислоту **2.19.4**, содержащую при атоме C(3) другую функциональную группу, способную к элиминированию, — гидроксильную.¹⁴⁰⁸

Было обнаружено, что L-серин реагирует с изотиоцианатами и изоселеноцианатами, давая при последующей обработке раствором соляной кислоты целевые 5-метилен-

Схема 511

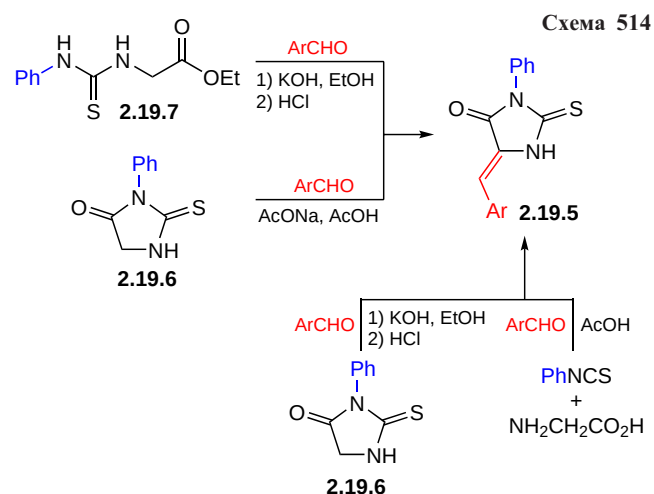




2-тио- (**2.19.3**) и 5-метилен-2-селеногидантоины **2.19.4** (схема 513).¹⁴⁰⁹

Таким образом, удалось разработать общий синтетический подход к 5-метилензамещенным 2-халькогенгидантоинам из α-аминокислот, которые содержат в β-положении дополнительную группировку (морфолиновую или гидроксильную), способную к элиминированию, и изоцианатов и их тио- или селеноаналогов. Следует отметить, что тио- и селеноаналоги 5-метиленгидантоинов не были описаны в литературе до начала наших исследований.

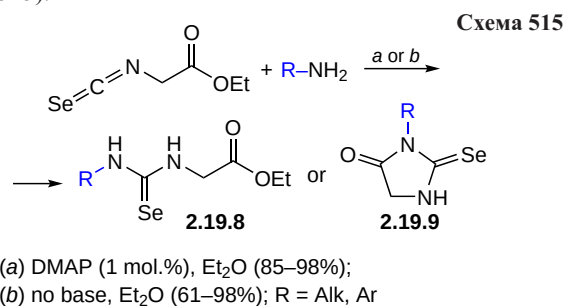
5-Арилметилензамещенные 2-халькогенгидантоины существенно более доступны в синтетическом плане, чем их 5-метиленовые аналоги. Для получения 5-арилметилен-2-тиогидантоинов **2.19.5** были использованы подходы, показанные на схеме 514.¹⁴¹⁰ Удобными синтетически-



ми предшественниками данных соединений являются 2-тиогидантоин **2.19.6** и несимметричная тиомочевина **2.19.7**, образующаяся из анилина и этилизотиоцианатоацетата. Конденсация этих субстратов с альдегидами может быть проведена как в кислотно-, так и в основно-катализируемых условиях. Кроме того, к аналогичному продукту приводит трехкомпонентная реакция амина, этилизотиоцианатоацетата и ароматического альдегида, которая осуществляется без выделения промежуточной мочевины **2.19.7** (см. схему 514).

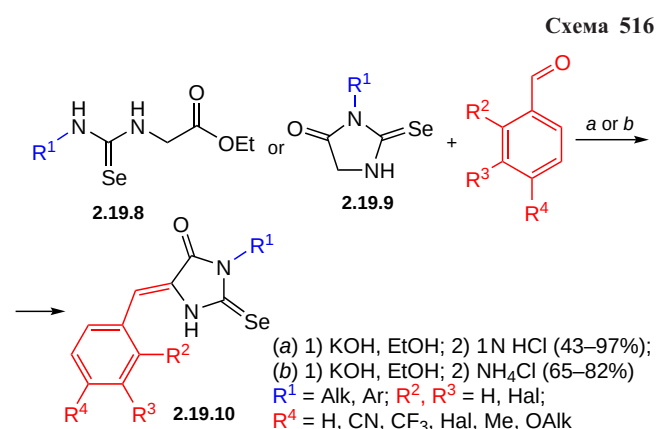
Наиболее универсальным для синтеза 5-арилметилен-2-халькогенгидантоинов оказался подход с использованием раствора KOH в этаноле, пригодный для конденсации с ароматическими и алифатическими альдегидами как тиогидантоинов, так и производных тиомочевин.^{1408, 1409, 1411}

Методы получения 5-арилметиленгидантоинов и 5-арилметилен-2-тиогидантоинов были описаны ранее,¹⁴¹² в то время как общего способа синтеза их селено-содержащих аналогов до начала наших работ не существовало. При его разработке мы начали с оптимизации условий получения промежуточных селеномочевин **2.19.8** (схема 515).



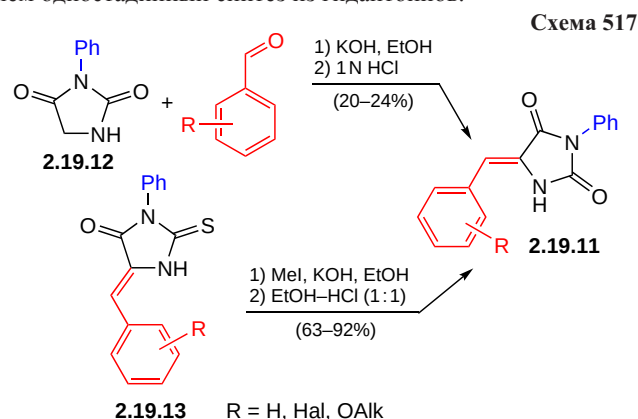
Наилучшие результаты были получены при проведении реакции этилизоселеноцианатоацетата и первичного амина при катализе основанием (DMAP);^{1410, 1411, 1413} в этом случае продукты удалось выделить с высокими выходами (85–98%). В отсутствие DMAP эта реакция также протекала, но выход целевого продукта оказался заметно ниже (на ~5–10%). Следует отметить, что при использовании алифатических аминов образуется селеногидантоин **2.19.9**, а в случае замещенных анилинов — селеномочевина **2.19.8**. Однако при последующей конденсации с ароматическими альдегидами как селеномочевины, так и селеногидантоины дают один и тот же продукт — 5-арилметилен-2-селеногидантоин **2.19.10** (схема 516).

С участием ароматических альдегидов, содержащими заместители различной природы, была синтезирована

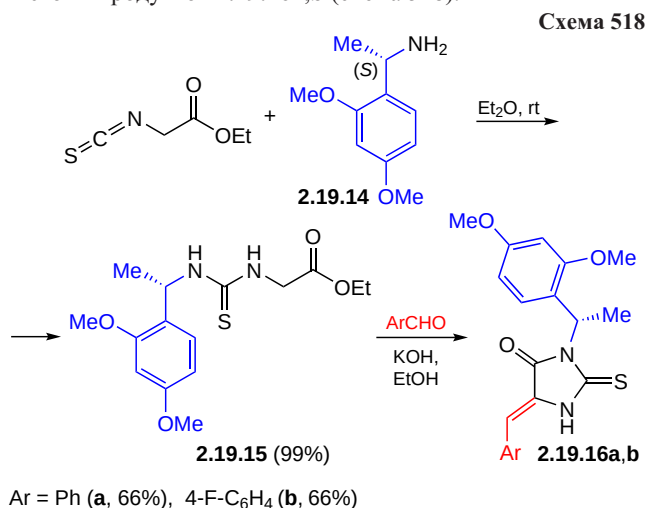


большая серия 5-арилметилен-2-селеногидантоинов. 1410, 1411, 1413

5-Арилметиленгидантоины **2.19.11** могут быть получены и с использованием альтернативных синтетических подходов (схема 517), например конденсацией бензальдегидов с 3-фенилгидантоином (**2.19.12**) или путем двухстадийной последовательности, включающей метилирование 5-арилметилен-2-тиогидантоинов **2.19.13** по атому серы и последующее десульфирование в кислотной среде. Второй метод оказался существенно более эффективным, чем одностадийный синтез из гидантоинов.¹⁴¹⁴

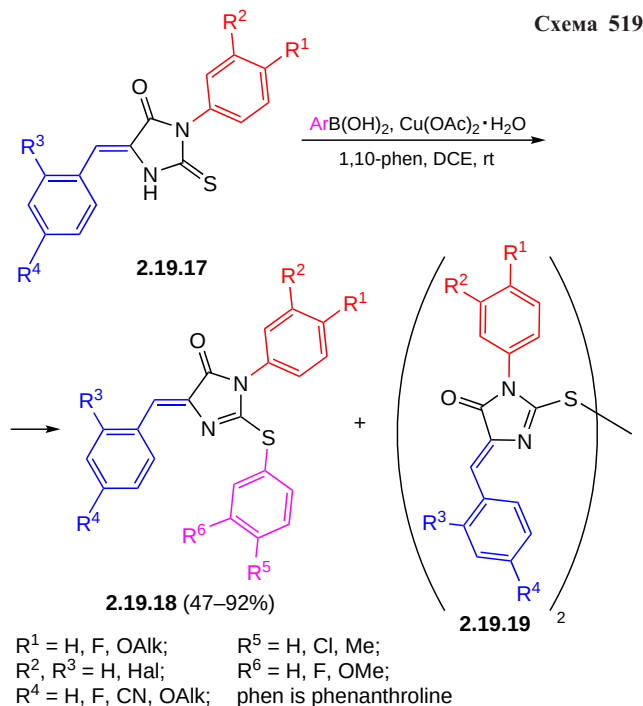


Введение в реакцию с изотиоцинатами хиральных аминов позволяет синтезировать оптически активные производные 5-арилметилен-2-тиогидантоинов. Так, при взаимодействии хирального α -метилбензиламина **2.19.14** с этилизотиоцианатацетатом образуется хиральная тиомочевина **2.19.15**, вступающая в конденсацию с бензальдегидом и его 4-фторпроизводным без потери энантиомерной чистоты продуктов **2.19.16a,b** (схема 518).¹⁴¹⁵



Хиральные 5-арилметилен-2-тиогидантоины **2.19.16** в последующих реакциях циклоприсоединения дают смеси диастереомеров, которые могут быть разделены колоночной хроматографией или перекристаллизацией, а последующее удаление бензильной группировки с атома азота открывает доступ к энантиомерно чистым N(3)-незамещенным спиропроизводным 2-халькогенгидантоинов (подробнее см. раздел 2.19.2).

5-Арилметилен-2-тиогидантоины **2.19.17** превращали в S-ариллированные производные **2.19.18** реакциями кросс-сочетания с использованием соответствующих арилбороновых кислот. Оптимальные условия введения арильного за-



местителя к атому серы субстратов показаны на схеме 519. Наиболее высокие выходы продуктов **2.19.18** получены при комнатной температуре в присутствии ацетата меди(II) и 1,10-фенантролина.¹⁴¹⁶

Побочным продуктом данного превращения является дисульфид **2.19.19**, который образуется в результате окисления исходного 2-тиогидантоина. Более детально механизм процесса изучен на примере 5-арилметилен-2-селеногидантоинов (см. ниже, схема 521).

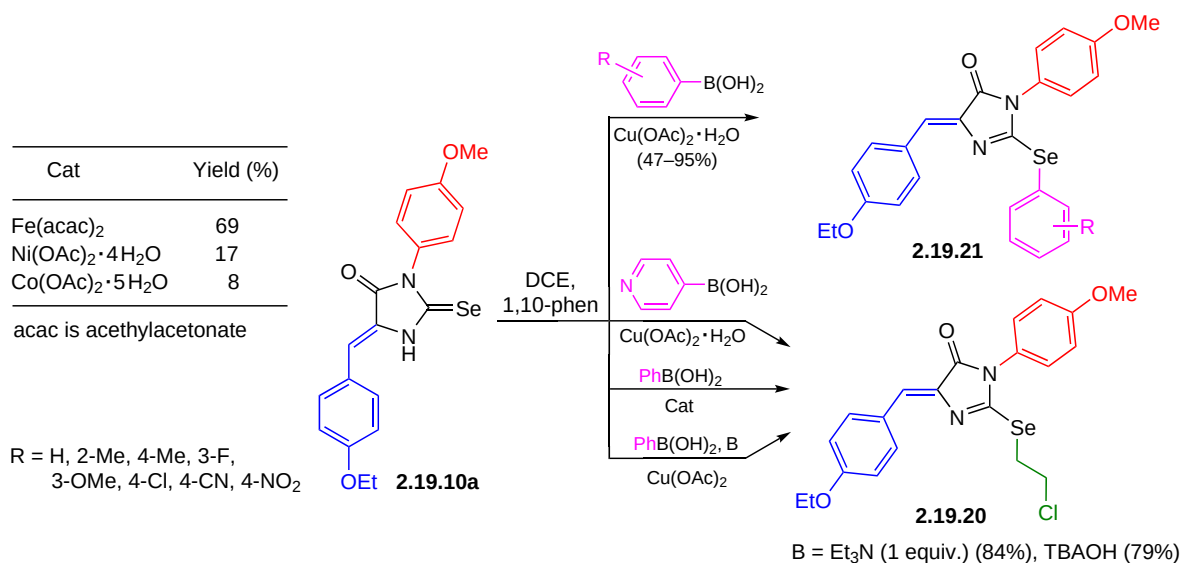
Аналогичная реакция в случае селеновых производных позволяет получить из субстрата **2.19.10a** 5-арилметилен-3-арил-2-селеногидантоины **2.19.20** и **2.19.21** (схема 520).¹⁴¹⁷

Мы предполагаем, что первоначально ацетат меди координируется с 1,10-фенантролином с образованием растворимого в дихлорэтано промежуточного продукта **A**, который затем реагирует с арилбороновой кислотой. Процесс трансметаллирования приводит к интермедиату **B**. На следующем этапе происходит окисление Cu^{III} до Cu^{II} по классическому механизму этерификации Шталя.^j Далее возможны два пути образования конечного продукта **2.19.21**. Первый предполагает реакцию интермедиата **C** с селеногидантоином **2.19.10**. По-видимому, в этой части каталитического цикла реализуется синхронный процесс образования арилированного продукта **2.19.21**. Поскольку процесс не требует присутствия оснований, исходные соединения **2.19.10** реагируют в недепротонированной форме, и отсутствует движущая сила для образования связи Cu–Se. Второй путь изображен в нижней части схемы 521. Здесь интермедиат **C** реагирует с диселенидом **2.9.22**, однако, в отличие от 2-тиогидантоинов, диселенид **2.9.22** не обнаруживается в модельной реакции арилирования по данным жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

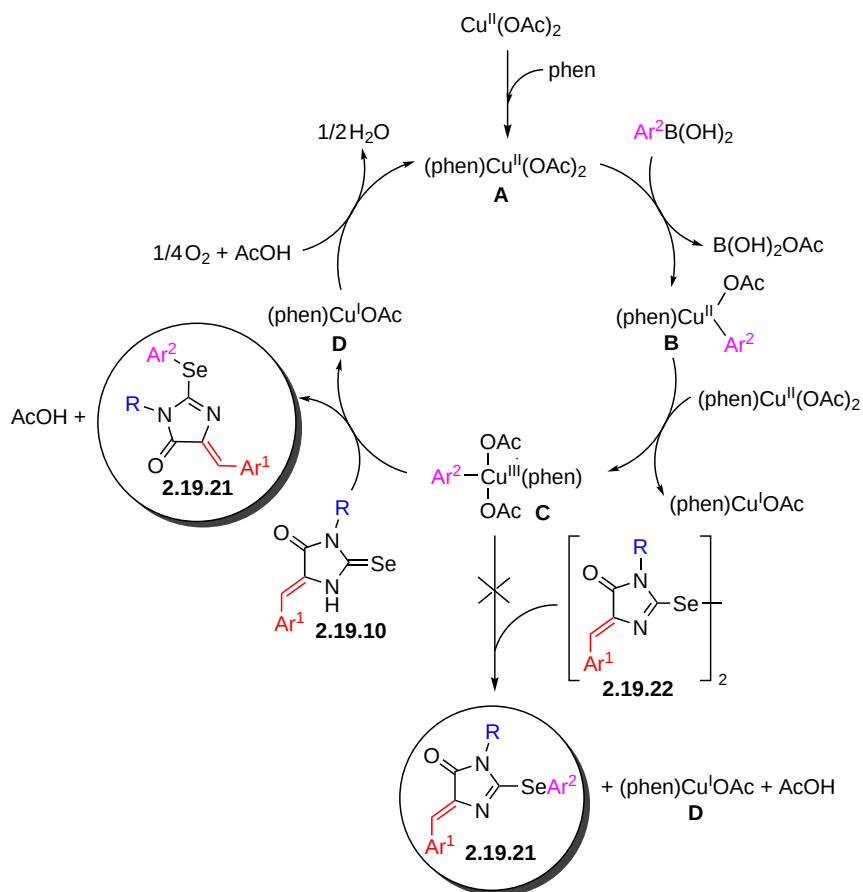
Использование изатинов в качестве карбонильного компонента в конденсации с 2-халькогенгидантоинами или этоксикарбонилметилмочевинами позволяет получить ими-

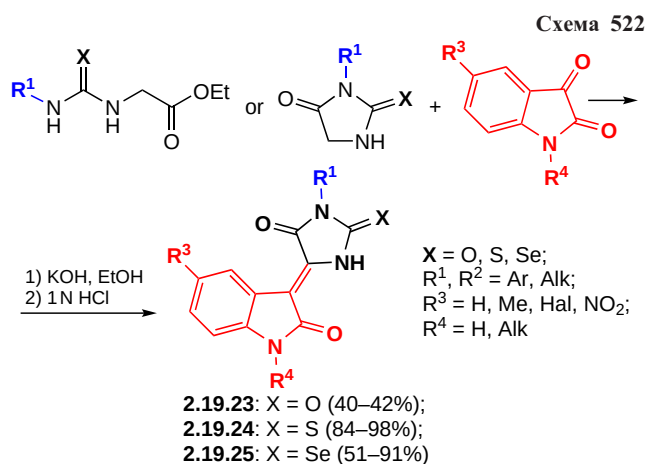
^j См. A.E.King, T.C.Brunold, S.S.Stahl. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 5044 (2009).

Cxema 520



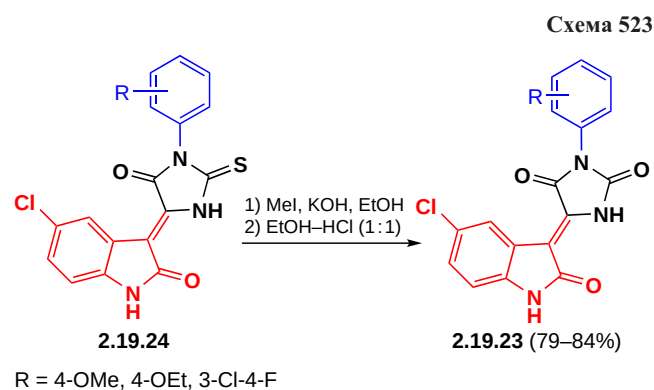
Cxema 521





дазолидинсодержащие диполярофилы **2.19.23–2.19.25** с тетразамещенной C=C-связью (схема 522). Такие соединения обычно с трудом вступают в 1,3-дипольное циклоприсоединение по причине пространственных препятствий для подхода 1,3-диполя, но наличие в молекуле акцепторного изитинового фрагмента, напротив, должно облегчать процесс. Нами разработан универсальный метод синтеза 5-индолинилиден-2-халькогенгидантоинов, содержащих экзоциклические атомы кислорода, серы или селена в положении 2 исходного гетероцикла, который обычно характеризовался высокими выходами 2-тио- (см.^{1411, 1418}) и 2-селеногидантоинов.^{1413, 1418}

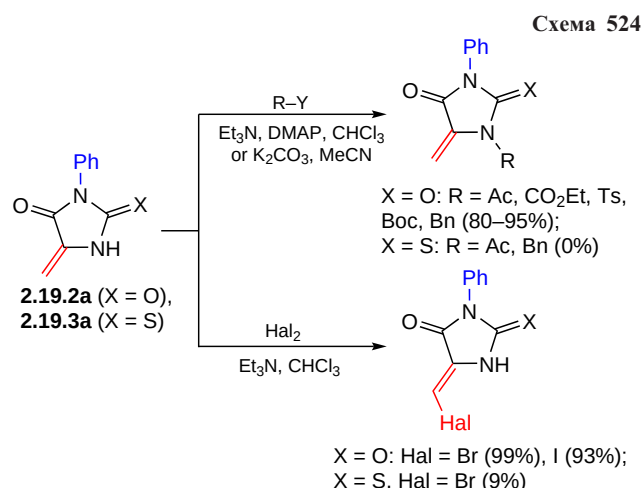
Однако выходы изитиновых производных гидантоина **2.19.23** при прямой конденсации не превышали 40%, поэтому для них использовали альтернативный метод синтеза — из серосодержащих аналогов **2.19.24** (схема 523).¹⁴¹⁸



Тем не менее, несмотря на более низкие выходы продуктов, в ряде случаев применяют и прямую конденсацию тиогидантоина с изитином из-за доступности исходных реагентов и простоты проведения процесса.

В 5-метиленгидантоин **2.19.2a** и его тиоаналог **2.19.3a** могут быть дополнительно введены заместители, как правило, к атому азота N(1) или к β-углеродному атому экзоциклического C=C-фрагмента. Такие превращения осуществляют либо посредством алкилирования, ацилирования или тозилрования соответствующих субстратов в присутствии оснований, либо путем их электрофильного галогенирования (схема 524).¹⁴¹⁹

Алкилирование метилиденгидантоинов протекает с высокими выходами, в то время как тиоаналоги в этих условиях полимеризуются. Это может быть объяснено образованием при депротонировании атома N(1) амбидентного



аниона, способного алкилироваться по атому серы, а также присоединяться по двойной связи C=C второй молекулы 5-метиленгидантоина. Бромирование и иодирование 5-метиленгидантоинов также происходит с высокими выходами, в то время как тиопроизводные в данных условиях окисляются.

Таким образом, имеется набор синтетических методов, позволяющих получать гидантоины и их 2-тио- и 2-селеноаналоги, содержащие в 5-ом положении гетероцикла экзоциклическую C=C-связь разной степени замещения, а также проводить их пост-модификацию с образованием различных производных: с заместителями SAgr и SeAgr в случае тио- и селеногидантоинов, с группами NAlk, NAc или NTs, а также с атомами галогенов в случае гидантоинов.

Указанные соединения далее были введены в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения и Дильса-Альдера для получения спиропроизводных гидантоинов, а также 2-тио- и 2-селеногидантоинов различных структурных типов.

2.19.2. Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения азометиниминов к 2-халькогенгидантоинам

В экзоциклические фрагменты наиболее подробно изученных диполярофилов — 5-арилметилен-2-халькогенгидантоинов — могут быть введены заместители различной электронной природы, как электронодонорные, так и электроноакцепторные. Реакции 5-арилметилен-2-тиогидантоинов **2.19.17** с азометиниминовыми, генерируемыми *in situ* из изитинов и саркозина, позволяют с высокой диастереоселективностью синтезировать большую серию диспиропроизводных тиогидантоинов **2.19.26** (схема 525).^{442, 1411, 1420}

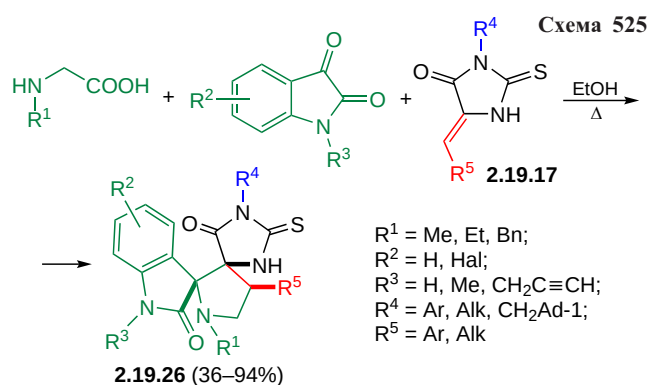
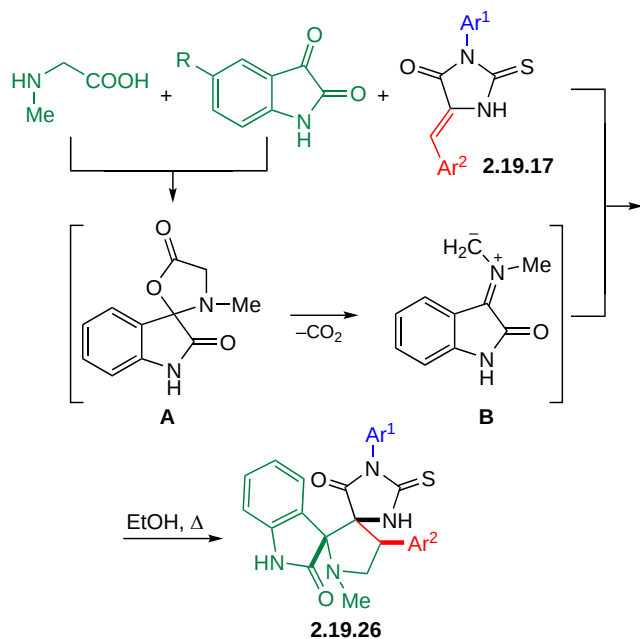


Схема 526



Механизм процесса показан на схеме 526. На первой стадии в результате взаимодействия саркозина и изатина образуется нестабильный спирооксазолон **A**, который затем, элиминируя CO_2 , превращается в азометинилид **B**, регио- и диастереоселективно присоединяющийся далее по двойной $\text{C}=\text{S}$ -связи диполярофила.

Ранее в литературе были описаны единичные примеры подобной реакции с участием арилметиленгидантоинов,¹⁴²¹ а показанные на схеме 525 диспиро{имидазолидинон,пирролидин,индолиноны} были получены на основе тиогидантоинов впервые.

В ходе оптимизации условий взаимодействия арилметилендигидантоинов **2.19.17** с азометинилидами удалось разработать исключительно простую в экспериментальном плане и масштабируемую (вплоть до ~50 г целевых спиропроизводных за одну загрузку) методику их синтеза. Было установлено, что при одновременном растворении всех исходных реагентов и последующем постепенном нагревании реакционный диполь образуется при более низкой температуре и не сразу вступает в целевую реакцию циклоприсоединения по тризамещенной $\text{C}=\text{S}$ -связи, приводя к трудноотделяемым примесям побочных продуктов. Для успешного проведения реакции целесообразно вносить изатин в кипящий раствор диполярофила и саркозина в этаноле, что вызывает быстрое 1,3-диполярное циклоприсоединение генерируемого диполя по связи $\text{C}=\text{S}$. В этом случае конечный диспиротиогидантоин **2.19.26** кристаллизуется из реакционной смеси и не требует дополнительной очистки.

Следует отметить, что при замене саркозина на аминокислоты с заместителями большего объема при атоме азота (изопропильной, *трет*-бутильной или фенильной группой) реакция их циклоприсоединения к 5-арилметиленовым производным гидантоинов не протекает.

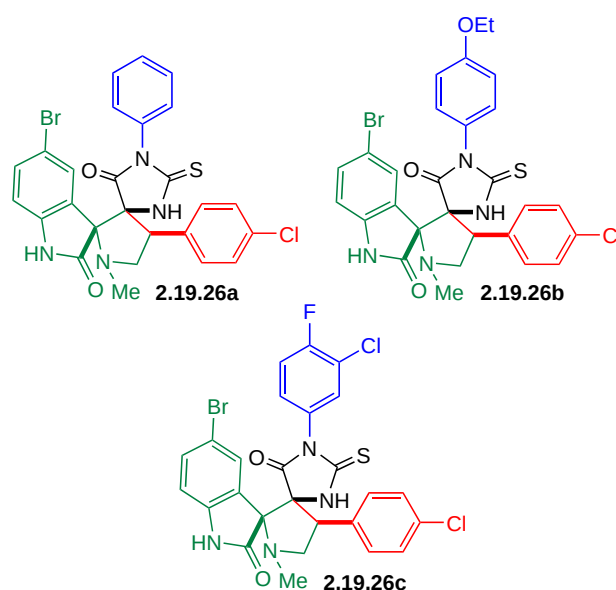
Данная методика взаимодействия 5-арилметиленгидантоинов¹⁴¹⁴ и их селеновых аналогов с азометинилидами также может быть успешно использована для получения соответствующих диспиропроизводных.¹⁴¹³

Введение в структуру 2-халькогенгидантоинов спироосочлененных фрагментов позволяет получать конформационно-жесткие структуры с несколькими фармакофорными

фрагментами, что при правильном подборе экзоциклических заместителей обеспечивает прочное связывание с биологическими мишенями. В частности, диспироиндолиноны, содержащие 2-халькогенгидантоиновые циклы, продемонстрировали высокую активность как ингибиторы белок-белкового взаимодействия p53–MDM2, которое является одной из перспективных мишеней современных противоопухолевых препаратов.^{442, 1411, 1422}

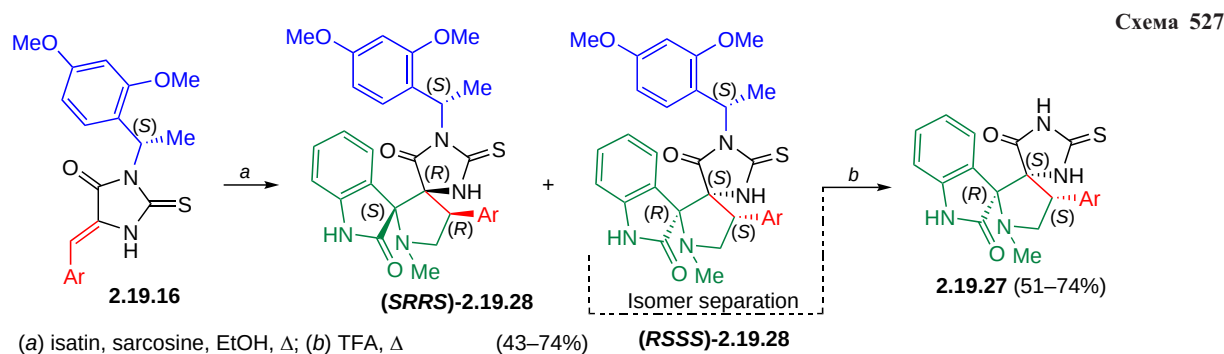
Оценку цитотоксичности серии диспироиндолинонов **2.19.26** проводили на опухолевых клеточных линиях аденокарцином протоков молочной железы (MCF7) и легких (A549), а также на псевдонормальных клеточных линиях эпителия почки (HEK293T) и легкого (VA13), выделенных из эмбриона человека. Цитотоксичность указанных диспироиндолинонов оценивали в стандартном МТТ-тесте, дополнительно все соединения были протестированы на активацию белка p53 на транскрипционном репортере. Соединения **2.19.26a–c** продемонстрировали наилучший цитотоксический эффект ($\text{IC}_{50} = (1.3–7.5) \pm 2.0$ мкМ), однако они проявили слабый эффект p53-активации на транскрипционном репортере. Такой результат может быть объяснен тем, что в исследуемых соединениях активация белка p53 является только одним из нескольких механизмов действия, влияющих на общую цитотоксичность.

Структуры 2.19.26a–c



Для ряда диспиропроизводных также была установлена селективность цитотоксического действия на различных опухолевых клеточных линиях. Так, диспиропроизводные **2.19.26** на основе тиогидантоинов продемонстрировали селективность по отношению к клеткам колоректального рака HCT116, производные гидантоинов — на клеточной линии A549.¹⁴¹⁴ При установлении зависимости структура–активность выявлено, что замена атома водорода в положении 5 изатина на бром значительно усиливает активность и улучшает селективность действия соединения. К повышению общей цитотоксичности и селективности приводит также введение атома галогена в *пара*-положение бензольного кольца заместителя Ar^2 (см. схему 525).

Для соединения **2.19.26b** — одного из наиболее цитотоксичных из диспироиндолинонов^{442, 1414} — был проведен комплекс доклинических исследований с определением общей и острой токсичности, иммунотоксичности, хрониче-



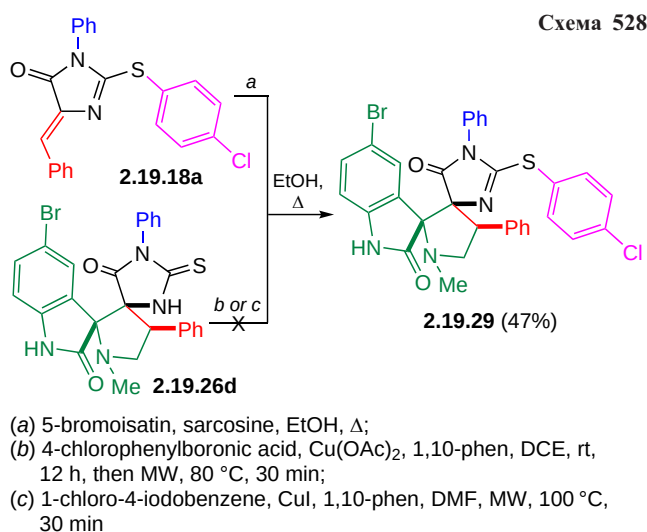
ской и мутагенной токсичности, а также изучена экспериментальная фармакокинетика. Результаты этих работ показали эффективность и безопасность применения диспироиндолинона **2.19.26b**, что позволяет рекомендовать его к дальнейшим клиническим испытаниям.

Диспиропроизводные **2.19.26** (см. схему 525) были получены как единственные диастереомеры, но в виде смеси энантиомеров, причем оказалось, что противоопухолевую активность проявляет только один из энантиомеров.^k В связи с этим актуальной стала разработка методов синтеза энантиомерно чистых диспироиндолинонов. Нами была предложена методология, которая основывалась на получении диспироиндолинонов в виде индивидуальных энантиомеров путем введения 1-арилалкильных группировок в молекулы исходных дипольрофилов (2-тиогидантоинов) и их последующего удаления с помощью ацидолиза.

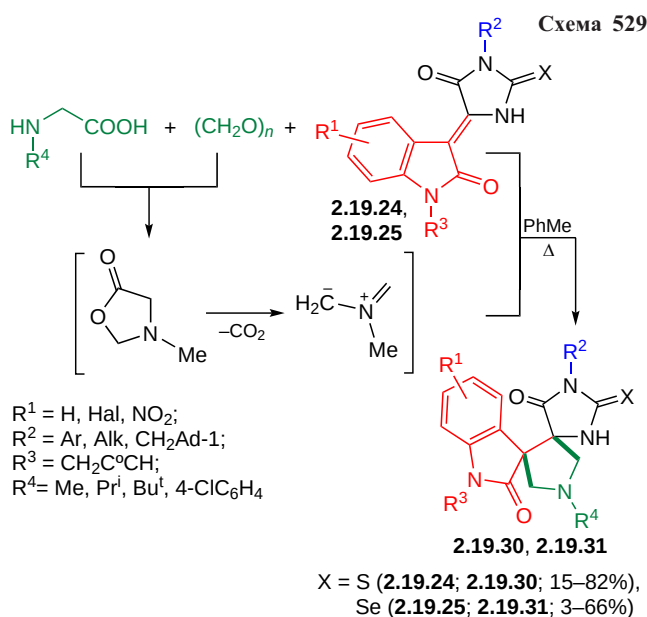
Энантиомерно чистые диспироиндолиноны **2.19.27** были получены реакциями 1,3-дипольного циклоприсоединения азометинида, генерируемого *in situ* из изатина и саркозина, к 5-арилметилиден-2-тиогидантоинам **2.19.16** с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме N(3). Последующее разделение смеси диастереомеров **2.19.28** проводили с помощью колоночной хроматографии или перекристаллизации, а вспомогательную 1-арилэтильную группировку удаляли в условиях ацидолиза.¹⁴²³ Наиболее эффективной оказалась хиральная 1-(2,4-диметоксифенил)-этильная группа (схема 527), элиминирование которой происходит в быстро и в мягких условиях.

Таким образом, введение хирального заместителя к атому N(3) тиогидантоинового цикла исходного дипольрофила позволяет выделять индивидуальные энантиомеры диспироиндолинонов **2.19.27** и получать оптически чистые продукты с выходом до 40% в пересчете на исходный тиогидантоин **2.19.16**.

Для расширения круга синтезированных диспироимидазолидинонов нами было изучено два альтернативных синтетических подхода к соединениям **2.19.29**, содержащим экзоциклический арилтиофрагмент, с использованием реакций с азометинидами (схема 528).¹⁴²⁴ Было установлено, что из двух альтернативных подходов, показанных на схеме 525, препаративным является только 1,3-дипольное циклоприсоединение изометинида к предварительно S-ариллированным дипольрофилам (например, соединению **2.19.18a**). А ариллирование по атому серы диспиротиогидантоина **2.19.26d** не удалось осуществить ни в каких условиях, что может быть связано со значительными пространственными затруднениями, создаваемыми жестким полициклическим каркасом.



В реакции с азометинидами, генерируемыми из изатина и саркозина, были успешно введены 5-индолиниден-2-халькогенгидантоины **2.19.24** и **2.19.25**, несмотря на то что дипольрофила с тетразамещенными двойными связями с трудом вступают в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения. Процесс осуществляли в кипящем толуоле с использованием большого избытка (по 8 экв.) аминокислоты и параформа; в этих условиях целевые продукты **2.19.30** и **2.19.31** образовывались с выходами ~60% (схема 529).^{1411,1413} Самые низкие выходы продуктов на-

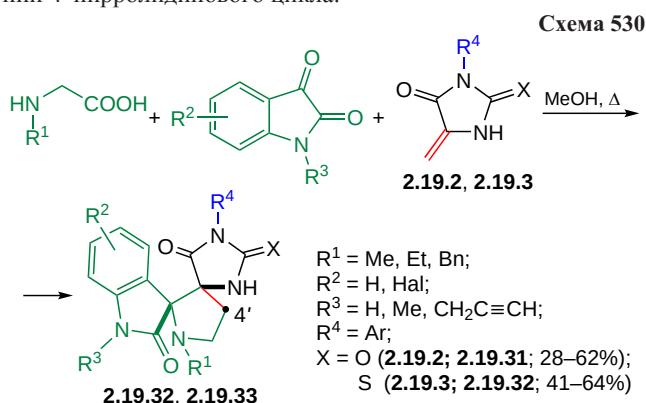


^k См. А.А.Белоглазкина. Дисс. канд. хим. наук. МГУ, Москва, 2018.

блюдали в случае субстратов **2.19.24** и **2.19.25**, содержащих NO₂-группу в изатинином фрагменте. При уменьшении количества аминокислоты и параформа до 4 экв. выход продукта снижался на 5–10%, но для труднодоступных аминокислот реакцию можно проводить и в таких условиях.¹⁴²⁵

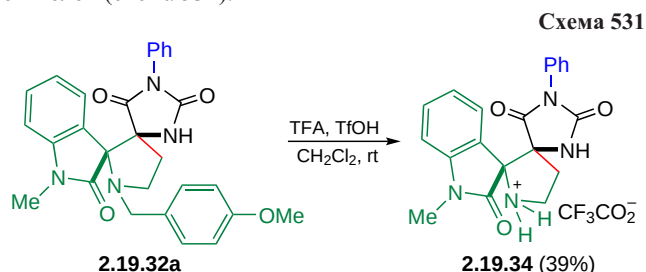
В отличие от диспиропроизводных, описанных в разделе 2.19.1, в реакции с 5-индолиниден-2-халькогенгидантоинами, помимо саркозина, могут быть введены и аминокислоты с объемными заместителями при атоме азота, такие как изопропил-, *трет*-бутил- и 4-хлорфенилглицины (см. схему 529, заместитель R⁴).

5-Метилиденгидантоины **2.19.2** и их тиааналоги **2.19.3**, не содержащие заместителей при концевом атоме углерода экзоциклической C=C-связи, легко вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами, генерируемыми из изатина и различных α-аминокислот (схема 530).¹⁴²⁶ В результате с хорошими выходами образуются диспиро{индолинон,пирролидин,имидазолидиноны} **2.19.32**, **2.19.33** со свободным атомом углерода в положении 4' пирролидинового цикла.



Такая реакция протекает не только с саркозином, но и с более пространственно затрудненными аминокислотами — *N*-этил-, *N*-бензил- и *N*-(4-метоксibenзил)глицинами. Однако в случае производных глицина с Prⁱ-, Bu^t- и 4-хлорфенильными заместителями при атоме азота образования продуктов циклоприсоединения не наблюдалось.

Диспирогидантоин **2.19.32a** отщеплял 4-метоксibenзильную группу при атоме азота пирролидина и превращался в спироциклическую соль **2.19.34**, в составе которой атом азота в центральном пирролидиновом цикле не имел заместителей (схема 531).¹⁴²⁶



Соединение **2.19.34** хорошо растворимо в воде, что важно с точки зрения его потенциального биомедицинского применения.

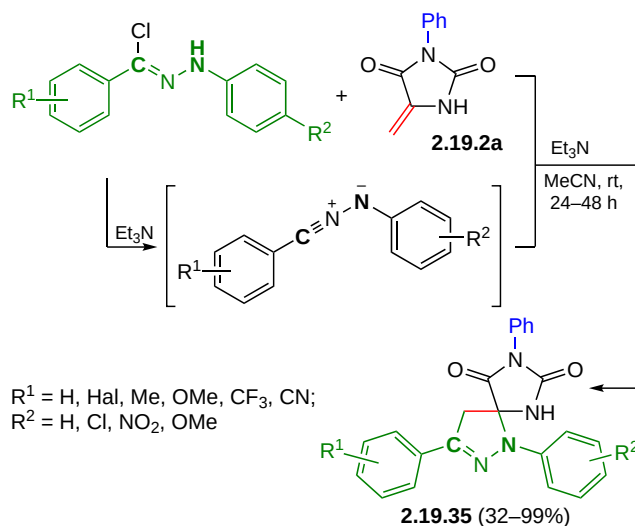
2.19.3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к 5-метилиденгидантоину

Благодаря пространственно доступной экзоциклической двойной связи углерод–углерод 5-метилиденгидантоины

способны вступать в реакции с нитрилоксидами и нитрилиминами, образуя с высокими диастереоселективностью и выходами продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Взаимодействие 3-фенил-5-метилиденгидантоина (**2.19.2a**) с нитрилиминами приводит к спирогидантоинам **2.19.35**, содержащим пиразолиновый фрагмент (схема 532).¹⁴²⁷

Схема 532



Для нитрилиминов известны примеры изменения региохимии циклоприсоединения в зависимости от электронной природы заместителей, находящихся при концевых атомах 1,3-диполя (C-конец и N-конец). Однако варьирование заместителей нитрилиминов в реакциях с 5-метилиденгидантоинами не привело к изменению региоселективности присоединения — во всех случаях был получен единственный региоизомерный продукт **2.19.35**. Квантово-химические расчеты показали, что переходное состояние TS-2 при образовании второго возможного региоизомера имеет существенно более высокую энергию (рис. 14).¹⁴²⁷

Нитрилимины и нитрилоксиды являются нестабильными 1,3-диполями, которые обычно генерируются в реакционном растворе *in situ* из стабильных предшественников (*N*-гидроксимоил- и гидразонилгалогенидов) под действием оснований в результате дегидрогалогенирования. В случае малореакционноспособных дипольрофилов нитрилимины и нитрилоксиды склонны к димеризации, что снижает выходы целевых продуктов. Для подавления нежелательной димеризации диполей в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитрилиминов и нитрилоксидов нами впервые был предложен удобный и простой в экспериментальном оформлении метод их генерирования. Образование реакционного диполя осуществлялось путем диффузии паров третичного амина в реакционный сосуд, содержащий смесь дипольрофила с *N*-гидроксимоил- или гидразонилгалогенидом — предшественником нитрилоксида или нитрилимина соответственно.

Прибор, в котором проводят процесс с диффузионным смешением реагентов, представляет собой открытый сосуд, помещенный внутрь стакана большего размера (рис. 15). Во внутренний сосуд загружают смесь исходного алкена и гидроксимоилгалогенида (или имидохлорида) в органическом растворителе. Компоненты реакции не обязательно должны быть полностью растворимы в реакционной среде; превращение эффективно протекает и в суспензии. Внешняя емкость содержит ~100-кратный избыток третичного

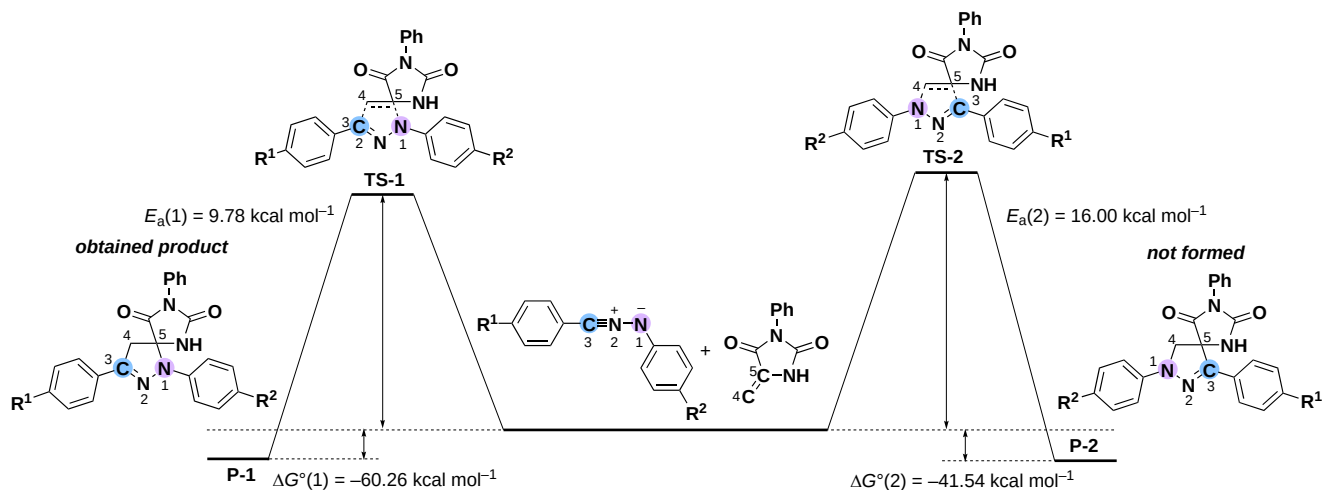


Рисунок 14. Энергетические профили реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилимина к 5-метилен-3-фенилгидантоину **2.19.2** с образованием двух возможных региоизомерных продуктов.¹⁴²⁷

амин (Et_3N , или Me_3N , или Pr^iNEt_2), который медленно испаряется и диффундирует в раствор во внутреннем сосуде, генерируя в нем реакционный диполь. При этом диполь образуется медленно и постепенно, «молекула за молекулой», что позволяет полностью исключить нежелательные процессы его димеризации. Методика диффузионного смешения является простой в синтетическом исполнении, не требует использования специального оборудования и может быть легко распространена на другие органические реакции, протекающие через стадию дегидрогалогенирования.

Метод диффузионного смешения был протестирован нами на серии активированных и неактивированных дипольрофилов различной природы, в том числе 5-метиленгидантоинах.¹⁴²⁹ Следует отметить, что этот способ позволяет с высокими выходами получать спироциклические гидантоины даже в реакциях с алкилзамещенными нитрил-оксидами и нитрилиминами, наиболее склонными к димеризации. Так, для реакции 5-метиленгидантоина **2.19.2a** с метилфенилнитрилимином в классических условиях приквашивания¹⁴²⁷ выход продукта **2.19.35a** не превышает 60%, в то время как при диффузионном смешении¹⁴²⁸ он достигает 90% (схема 533).

Нитрилоксиды также эффективно вступают в 1,3-дипольное циклоприсоединение при диффузионном смешении

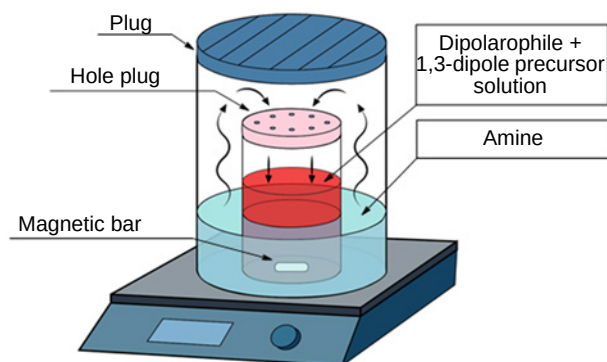
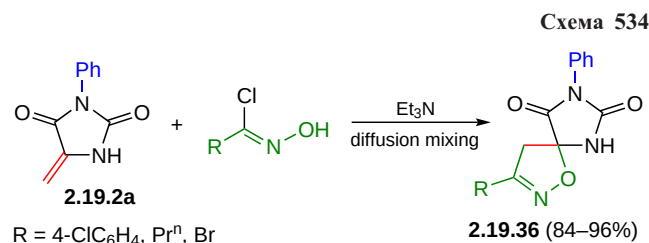
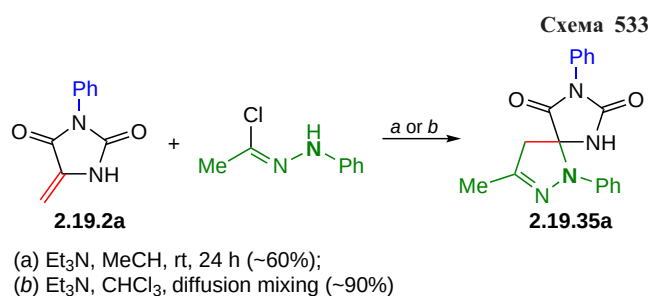


Рисунок 15. Схематичное изображение прибора для проведения реакций методом «диффузионного смешения».¹⁴²⁸

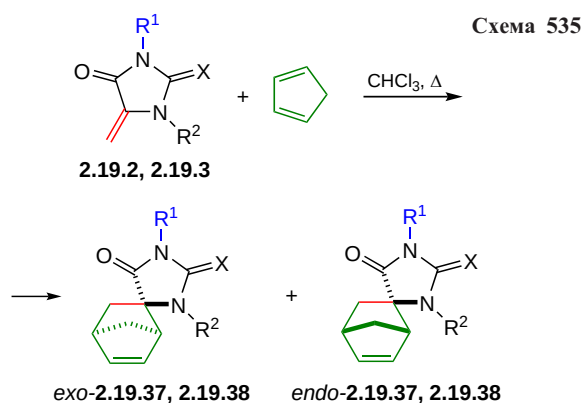


реагентов, образуя спироциклические продукты **2.19.36** (схема 534).¹⁴²⁸

Таким образом, методика диффузионного смешивания реагентов зарекомендовала себя эффективным инструментом для проведения прежде всего реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения высокоактивных 1,3-диполей к мало-реакционноспособным дипольрофилам. К достоинствам этого метода можно отнести простейшее оборудование, возможность варьирования основания (третичного амина) и растворителя, в качестве которого чаще всего используют бензол, хлороформ, метанол или диэтиловый эфир.

2.19.4. 5-Метилен-2-халькогенгидантоины в качестве диенофилов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения

Помимо реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения, 5-метилен-2-халькогенгидантоины могут выступать как диенофилы в реакциях Дильса–Альдера с циклическими и ациклическими диенами — циклопентадиеном, циклогекса-1,4-диеном, 2,3-диметилбута-1,3-диеном и изопреном.¹⁴¹⁹ На схеме 535 показаны продукты



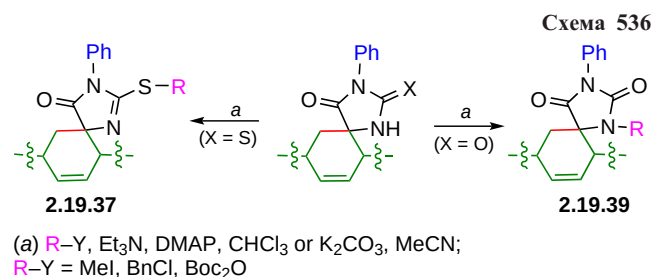
$R^1 = \text{Ar}; R^2 = \text{H, Ac, CO}_2\text{Et, Ts, Boc, Bn, C(O)NHPH};$
 $X = \text{O}$ (**2.19.2; 2.19.37**; 73–91%), S (**2.19.3; 2.19.38**; 68–90%)

[4+2]-циклоприсоединения с участием цикlopentadiена — спироциклические соединения **2.19.37, 2.19.38**.

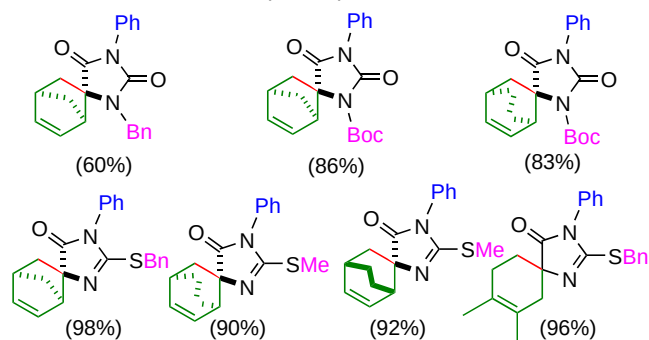
Реакции протекают с преимущественным получением спироиндолинов **2.19.37** и **2.19.38** с *экзо*-конфигурацией метиленового мостика в образующемся норборненом фрагменте относительно группы $\text{C}(4)=\text{O}$ исходного гидантоина. Соотношение *экзо*- и *эндо*-изомеров продукта во всех случаях составляет ~9:1 независимо от заместителей в исходном диенофиле.

Реакции 5-метиленгидантоинов и их тиоаналогов с сопряженными диенами, менее активными, чем цикlopentadiен, требует катализа кислотами Льюиса. Так, для взаимодействия 5-метиленгидантоина **2.19.2** с циклогексадиеном, 2,3-диметилбутadiеном и изопреном оптимальным оказалось использование AlCl_3 , а в случае 5-метилен-2-тиогидантоинов **2.19.3** и тех же диенов лучший результат показал ZnI_2 .¹⁴¹⁹

[4+2]-Циклоприсоединение $\text{N}(1)$ -незамещенных 5-метиленгидантоинов с последующим алкилированием или ацилированием образующихся спиропроизводных **2.19.37** по атому азота приводит к $\text{N}(1)$ -замещенным спиропроизводным гидантоинов. В аналогичных условиях производ-

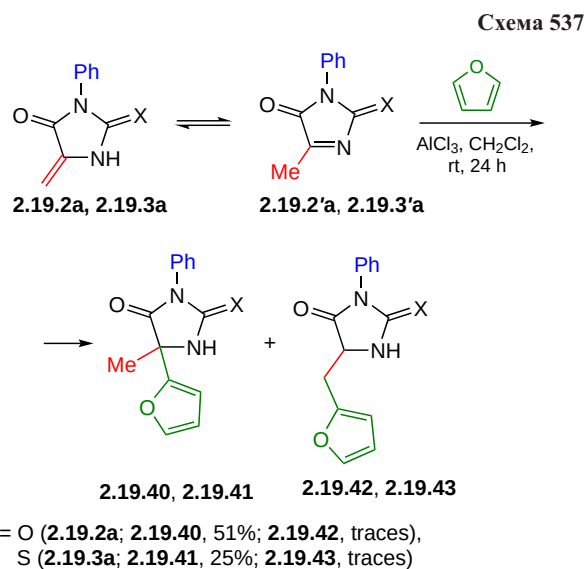


Examples of product



ные 2-тиогидантоинов алкилируются исключительно по более нуклеофильному атому серы с получением 2-алкилтиоспироимидазолидинов **2.19.39** (схема 536).¹⁴¹⁹

Фуран не реагирует с 5-метилен-2-халькогенгидантоинами в отсутствие катализатора, но под действием AlCl_3 процесс можно осуществить. Однако в этом случае аддукт [4+2]-циклоприсоединения не зафиксирован, а преимущественно образуются продукты алкилирования фурана **2.19.40, 2.19.41** с незначительной примесью продуктов присоединения по Михаэлю **2.19.42, 2.19.43** (схема 537).¹⁴²⁹



Предположительно, присоединению фурана предшествует стадия таутомеризации исходного 5-метилен-2-халькогенгидантоина, поскольку с субстратами, замещенными по атому азота $\text{N}(1)$ и не способными к таутомеризации, подобная реакция не протекает.

Таким образом, к настоящему времени разработаны удобные препаративные методы диастереоселективного (а в ряде случаев и энантиоселективного) синтеза спиропроизводных 2-халькогенгидантоинов с помощью реакций [3+2]-циклоприсоединения к 1,3-диполям различной природы (азометинидам, нитрилиминам, нитрилоксидам) и [4+2]-циклоприсоединения. Такие спироциклические соединения исследованы на цитотоксичность *in vitro* на ряде клеточных линий. Выявлены наиболее активные представители, а для соединения **2.19.26d** проведен комплекс доклинических испытаний, подтвердивший перспективность использования соединений данного типа в противоопухолевой терапии.

Дальнейшим направлением приведенных выше исследований станет распространение разработанной методики синтеза спиро соединений на основе 2-халькогенгидантоинов на 1,3-диполи других структурных типов (азометинимины, нитрилиды, нитроны, тиокарбонилиды). Кроме того, необходимо провести сравнение хемо-, регио- и стереохимических закономерностей реакций с различными диполями для установления субстратных ограничений. Представляется перспективным также применение этого синтетического подхода для других диполярофилов сходной структуры — метилиденпроизводных роданинов, оксазолидинов, тиазолидинов и т.п.

2.20. «Домино»-реакции в синтезе азотсодержащих гетероциклов

Азотсодержащим гетероциклическим системам принадлежит поистине выдающаяся роль в природе и жизни человека. Достаточно вспомнить «уотсон-криковские» пары, ответственные за передачу и реализацию генетической информации, медиаторы серотонин и гистамин или, например, коферменты NAD(P) и FAD, участвующие в многочисленных окислительно-восстановительных процессах в клетке.¹⁴³⁰ Алкалоиды — вторичные метаболиты главным образом растительного происхождения — в подавляющем большинстве также относятся к азотсодержащим гетероциклам.¹⁴³¹ Название монографии Hesse¹⁴³¹ «Алкалоиды: проклятие или благословение природы» хорошо характеризует влияние этих соединений на человечество. Издревле их использовали в лекарственных целях, а с развитием органической химии азатетероциклы стали поистине универсальными элементами молекулярного конструктора, предназначенными для создания синтетических физиологически активных веществ.¹⁴³² Системы, фрагменты которых наиболее часто встречаются в природных молекулах и лекарственных препаратах, относят к привилегированным структурам.¹⁴³³ В частности, таковыми являются индол и пиридин, занимая первые места по числу выделенных алкалоидов и лекарственных средств, в состав которых они входят.^{1431, 1432} Развивая мысль Berthelot¹⁴³⁴ о том, что «химия сама создает свой предмет», иногда химики-синтики используют гетероциклы для получения... других гетероциклов. Естественно, что такая работа осмысленна, только если при этом возрастает молекулярная сложность продукта, а исходные соединения доступны. Ценность метода повышается, если две и более стадии сложного превращения, в которых образуются новые химические связи, удастся осуществить в одних и тех же условиях, в одном и том же реакционном сосуде, причем последующие стадии протекают с участием функциональных групп, сформированных на предыдущих

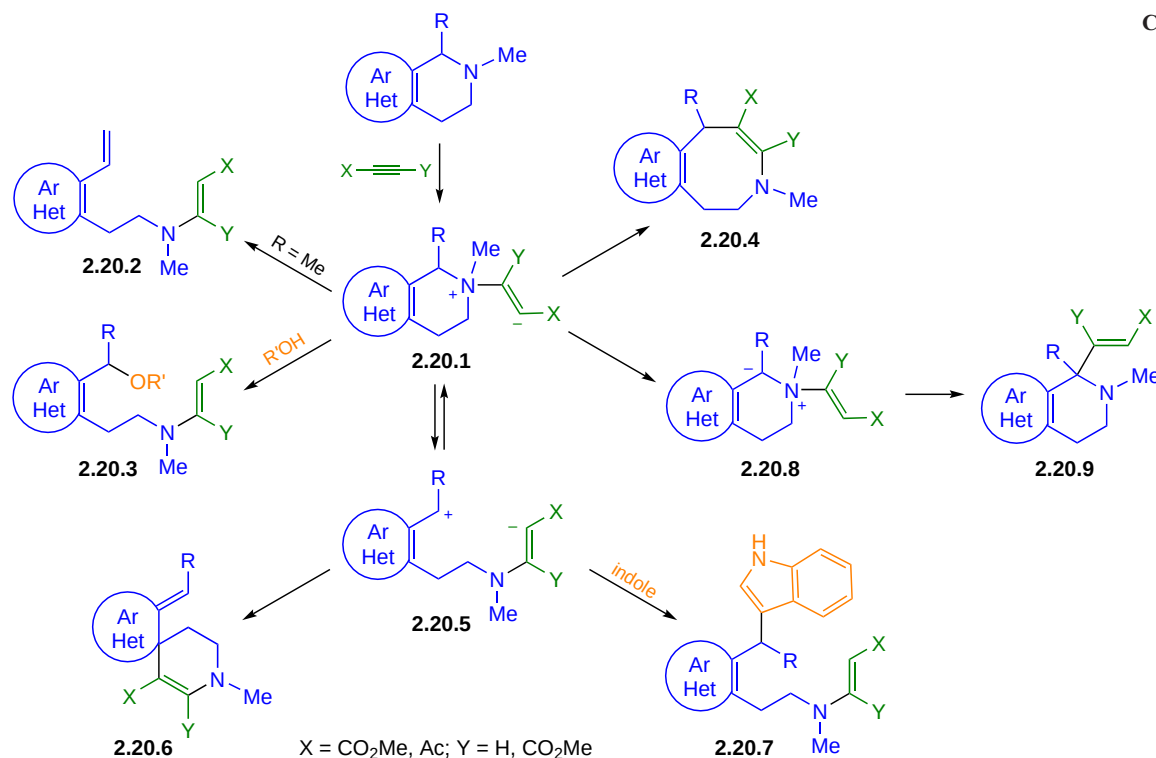
этапах. Такие процессы называются «домино»-реакциями.¹⁴³⁵ Их использование в синтезе сложных молекул позволяет в значительной степени экономить растворители, реагенты, сорбенты, энергию, что соответствует принципам «зеленой химии».¹⁴³⁶

В настоящем разделе рассмотрены «домино»-методы синтеза гетероциклических систем, разработанные группой проф. Л.Г.Воскресенского на кафедре органической химии Российского университета дружбы народов (РУДН) преимущественно за последние 10 лет. В фокусе нашего внимания оказались трансформации под действием электронодефицитных алкинов в [с]-конденсированных тетрагидропиридинах, изохинолинах и родственных системах, а также 2-имидазолинах и реакции с участием гетероциклов, содержащих *N*-цианометильную группу, включая гомофталонитрил и *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилы.

Начало изучению реакций электронодефицитных алкинов с азотсодержащими гетероциклическими системами на кафедре органической химии РУДН положили работы под руководством Н.С.Простакова,^{1437, 1438} исследовавшего взаимодействие производных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола и 9,10-дигидро-1-сила-2-азаантрацена с DMAD. Мощный импульс к развитию данной тематика получила на рубеже тысячелетий, когда Л.Г.Воскресенским, Т.Н.Борисовой и А.В.Варламовым^{1439–1444} были обнаружены новые «домино»-реакции [с]-конденсированных тетрагидропиридинов (схема 538) с электронодефицитными алкинами — DMAD, метилпропиолатом (MP) и ацетилацетиленом (AcA). Первым этапом последовательности превращений является нуклеофильная атака sp^3 -гибридизованного атома азота по активированной тройной связи с формированием цвиттер-иона **2.20.1**, дальнейшая судьба которого зависит главным образом от характера аннелированного цикла, заместителя R, а также растворителя и приводит к целой серии различных продуктов (см. схему 538).

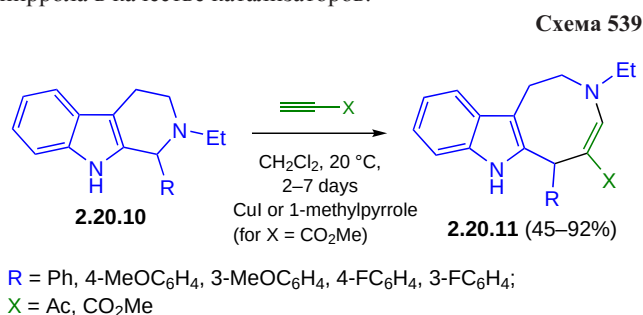
В случае алкильного заместителя R дигидропиридиновый цикл может расщепляться по Гофману с образованием

Схема 538

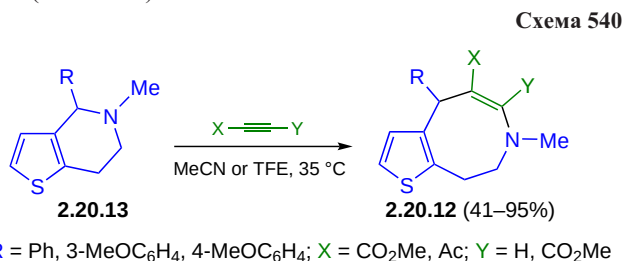


винилпроизводных **2.20.2**.^{1439, 1440} При проведении реакции в спиртах цикл способен раскрываться путем нуклеофильного замещения с выходом к алкоксипроизводным **2.20.3**.^{1440, 1441} Одно из наиболее интересных направлений — протекающее в апротонных растворителях внутримолекулярное нуклеофильное замещение с участием карбанионного центра цвиттер-иона **2.20.1**, дающее азонины **2.20.4** в результате расширения тетрагидропиридинового цикла.^{1442–1444} Можно допустить участие в таких превращениях открытого цвиттер-иона **2.20.5**, которое наглядно проявляется в образовании спиро соединений **2.20.6**.^{1445–1447} и протекании трехкомпонентных реакций с участием индола, приводящим к триарилметанам **2.20.7**.^{1448, 1449} В случае электроноакцепторного заместителя R возможен отрыв протона от соседнего атома углерода дигидропиридинового цикла с формированием ильда азота **2.20.8**, а последующая перегруппировка Стивенса дает продукт винилирования **2.20.9**.^{1444, 1450}

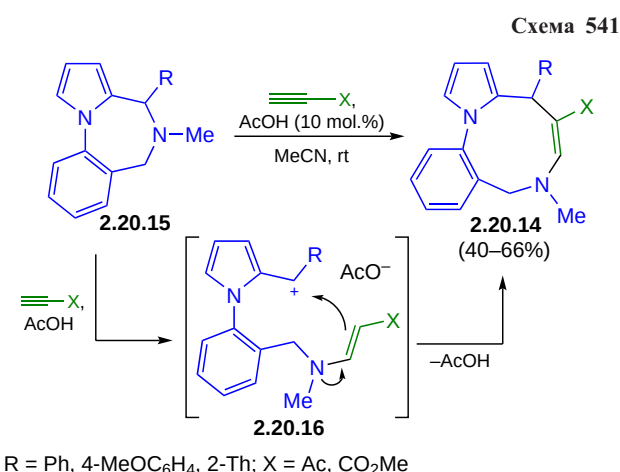
На базе этой методологии за последние десять лет группой под руководством проф. Л.Г.Воскресенского были разработаны удобные для практической реализации препаративные способы синтеза различных гетероциклических систем, содержащих циклы среднего размера. Так, расширением частично гидрированного цикла доступных 1-арил-2-этил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболинов **2.20.10** с использованием МР и АсА была получена серия 6-арил-3-этилазонино[5,4-*b*]индолов **2.20.11** (схема 539).¹⁴⁵¹ В случае несколько менее активного МР повышения выхода продукта удалось добиться добавлением CuI или 1-метилпиррола в качестве катализаторов.



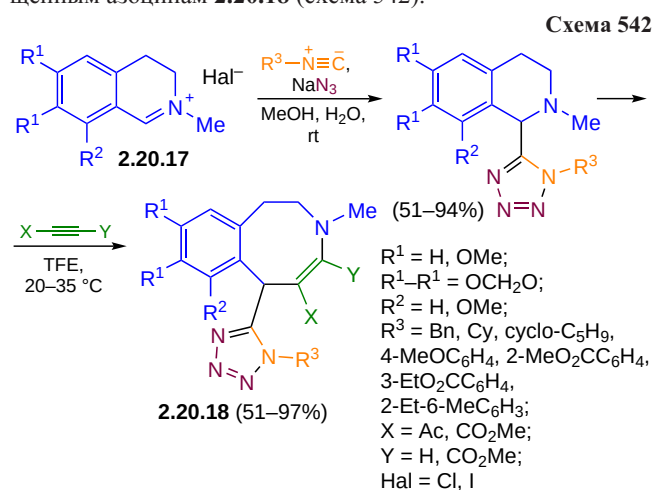
4-Арил-7-метил-4,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*d*]азонины **2.20.12** синтезировали из 4-арил-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-*c*]пиридинов **2.20.13** и различных электронодефицитных алкинов при легком нагревании в MeCN или TFE (схема 540).¹⁴⁵²



Диазонины **2.20.14**, представляющие собой синтетически труднодоступные системы, были получены расширением цикла 4-арилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **2.20.15** в присутствии каталитических количеств АсОН (схема 541).¹⁴⁵³ В данном случае реакция протекает через циклизацию открытого катионного интермедиата **2.20.16**.

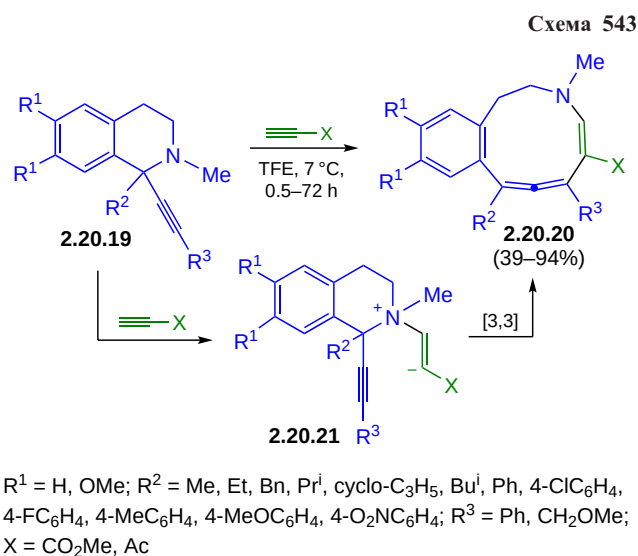


Комбинация азидо-реакции Угги с участием легкодоступных 2-метил-3,4-дигидроизохинолиновых солей **2.20.17** и последующего расширения тетрагидропиридинового цикла открыла удобный синтетический путь к тетразолилзамещенным азонам **2.20.18** (схема 542).^{1454, 1455}



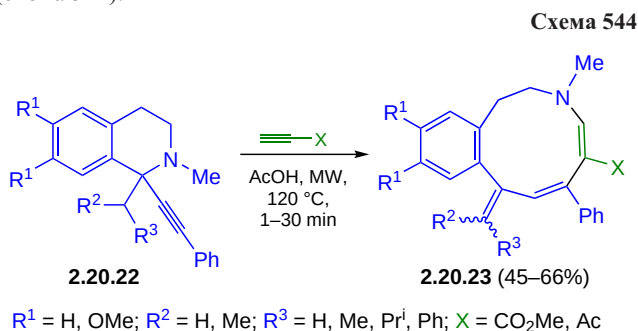
Из иодметилатов 3,4-дигидроизохинолинов в результате присоединения ацетиленов могут быть с легкостью получены 2-этинилзамещенные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины **2.20.19**. Взаимодействие последних с электронодефицитными алкинами в трифторэтаноле открыло новую страницу рассматриваемой тематики, связанную с получением крайне труднодоступного и малоизученного класса гетероциклических алленов (схема 543).^{1456–1459}

Выходы десятичленных триенов **2.20.20** в большинстве случаев превышали 70%.¹⁴⁵⁶ Процесс начинается с образования цвиттер-иона **2.20.21** в результате атаки sp³-гибридизованного атома азота по тройной связи МР или АсА. Вместе с тем наличие этинильного заместителя в положении 1 изохинолина делает возможным протекание [3,3]-сигматропной перегруппировки с формированием алленовой системы и енаминного фрагмента внутри среднего цикла.¹⁴⁵⁶ Реакцию можно осуществить при нагревании в обычных алифатических спиртах, однако это приводит к снижению выходов продуктов при увеличении продолжительности процесса.¹⁴⁶⁰ Полученные гетероциклические аллены оказались стабильными при хранении, что позволило изучить их биологические свойства. Среди этих соединений были обнаружены селективные конкурентные ингибиторы ацетилхолинэстеразы человека с константами ингиби-



рования в микромолярном диапазоне,^{1458, 1459} а также высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина — транспортера, ответственного за перенос вне раковых клеток многих цитотоксических препаратов.¹⁴⁶¹

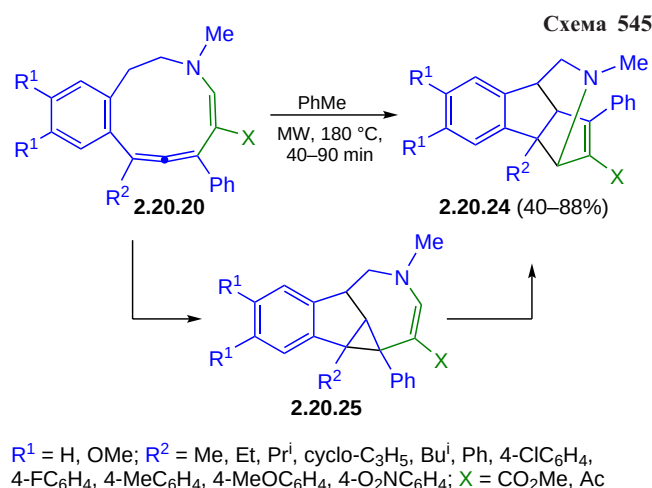
Если в исходных тетрагидроизохинолинах **2.20.22** в положении 1, помимо этинильной группы, присутствует первичная или вторичная алифатическая группа, то образующиеся аллены **2.20.20** ($R^2 = \text{Alk}$) способны изомеризоваться в присутствии кислоты в сопряженные триены с экзоциклической двойной связью. Это позволило разработать метод получения 8-илиден-1,2,3,8-тетрагидробензазепинов **2.20.23**, который заключался во взаимодействии 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **2.20.22** с МР и АсА в АсОН (схема 544).¹⁴⁶¹



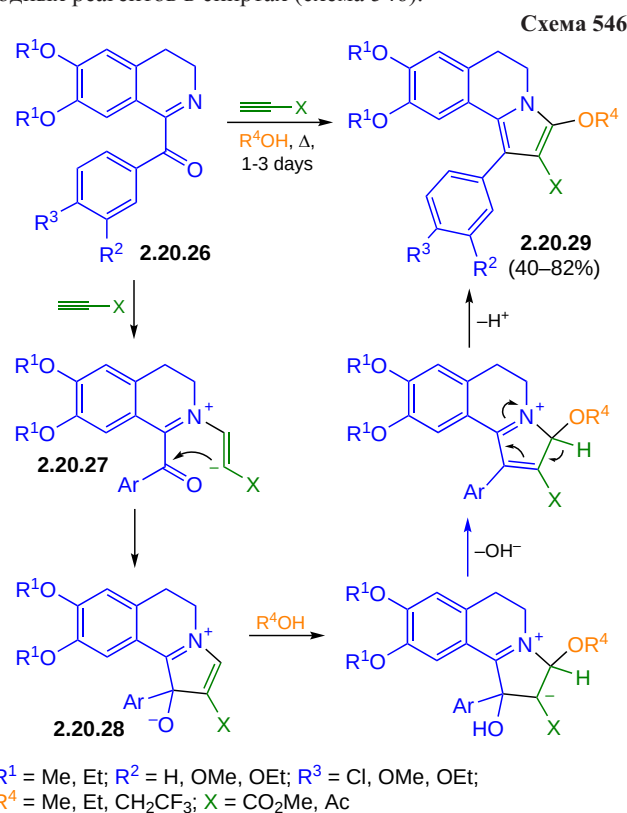
В случае метилпропиолата аналогичный процесс протекает и в HFIP при 7 °C, в то время как с АсА в этом растворителе образуются аллены.¹⁴⁶¹

Изучение поведения гетероциклических алленов **2.20.20** при нагревании привело к другому необычному классу соединений — циклопента[а]инденам **2.20.24** с аминотиленовым мостиком (схема 545).^{1457, 1462} Реакция протекает по радикальному механизму с промежуточным образованием циклопропанового производного **2.20.25**, которое может быть выделено из реакционной смеси при 150 °C. Однако оно полностью превращается в конечное соединение при 180 °C, являясь, таким образом, кинетическим продуктом.

Среди полученных мостиковых циклопента[а]инденов **2.20.24** были обнаружены селективные неконкурентные ингибиторы бутирилхолинэстеразы человека с константами ингибирования вплоть до наномолярного диапазона концентраций.¹⁴⁵⁷



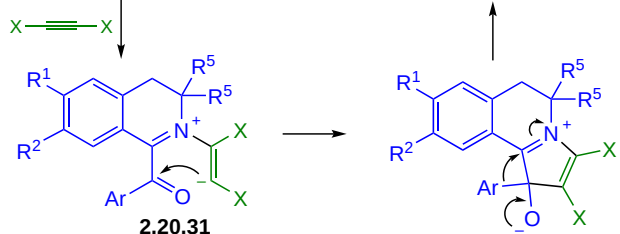
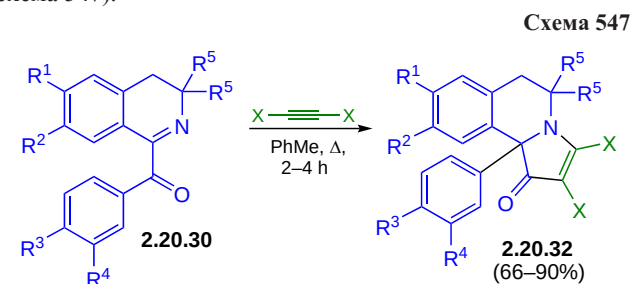
Еще одно направление, развитое группой проф. Л.Г.Воскресенского¹⁴⁶³ за последние 10 лет, — разработка подхода к производным пирроло[2,1-а]изохинолина, широко распространенного структурного фрагмента биологически активных природных соединений. В основе этого метода лежала идея аннелирования пиррольного фрагмента с участием электронодефицитных алкинов и 1-ароил-3,4-дигидро[2,1-а]изохинолинов **2.20.26** путем первоначальной атаки тройной связи sp^2 -гибридизованным атомом азота. Данная идея первоначально была реализована в трехкомпонентном варианте — процесс протекал при кипячении исходных реагентов в спиртах (схема 546).



Первый промежуточный продукт — цвиттер-ион **2.20.27** — атакует анионным центром карбонильную группу, образовавшийся тетраэдрический интермедиат **2.20.28** отщепляет протон от спирта, а затем следует присоединение алкоголят-иона по двойной связи, сопряженной с электроноакцепторной группой X. Завершает «домино»-про-

цесс отщепление воды с выходом к пирролоизохинолинам **2.20.29**.

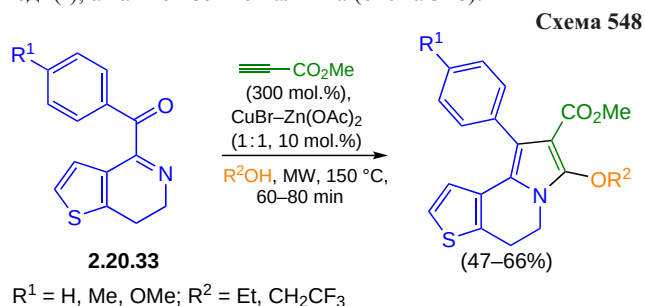
В апротонных растворителях (эфире, бензоле, толуоле) реализуется иное направление «домино»-превращений с участием эфиров ацетилендикарбоновой кислоты и 1-арил-3,4-дигидро[2,1-*a*]изохинолинов **2.20.30**. В тетраэдрическом интермедиате **2.20.31** происходит перегруппировка с миграцией арильной группы к электронодефицитному атому углерода, что приводит к 10b-замещенным 1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолинам **2.20.32** (схема 547).¹⁴⁶⁴



$R^1, R^4 = \text{H, OMe, OEt}; R^2 = \text{Me, OMe, OEt}; R^3 = \text{H, Cl, OMe, OEt};$
 $X = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2\text{Ph}$

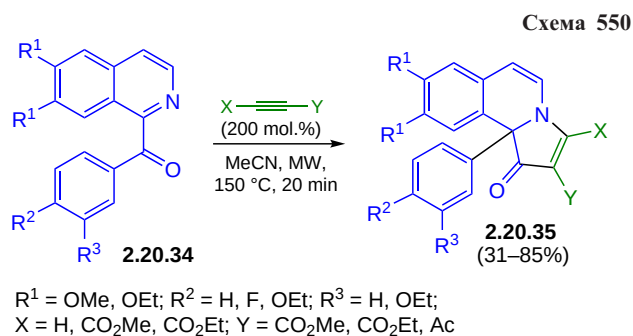
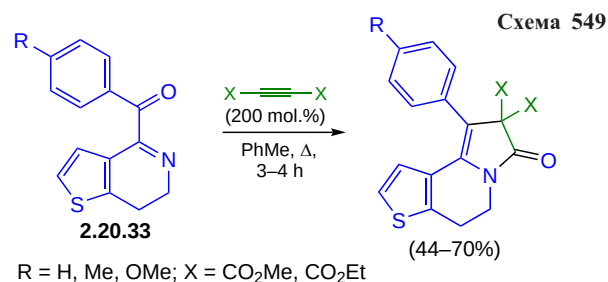
Две описанных выше методики были применены к синтезу производных бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолина из 1-арил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов. Это потребовало увеличения продолжительности процесса в спиртах до 5–10 сут, а для реакций с ацетилендикарбоксилатами в толуоле — применения микроволновой активации при 150 °C.¹⁴⁶⁵

Распространение данного метода на 4-арил-6,7-дигидротieno[3,2-*c*]пиридины **2.20.33** принесло ряд неожиданных результатов. При реакции с МР в спиртах для достижения приемлемых выходов продукта пришлось использовать комбинированный катализатор на основе солей цинка и меди(I), а также избыток алкина (схема 548).¹⁴⁶⁶



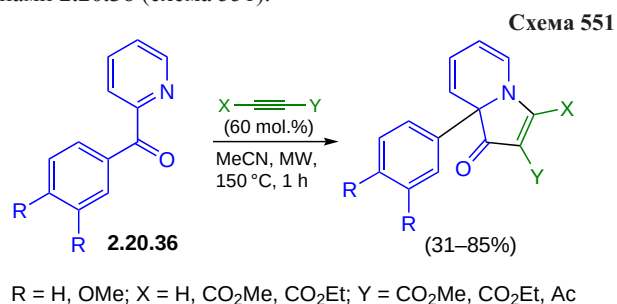
В результате взаимодействия производных тienoпиридина **2.20.33** с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты образовался продукт миграции не арильной, как в случае изохинолинов **2.20.30**, а сложнэфирной группы (схема 549).¹⁴⁶⁶

Кроме того, замена растворителя (толуола на ацетонитрил) при использовании микроволновой активации позволила ввести в реакцию как с эфирами ацетилендикарбоно-

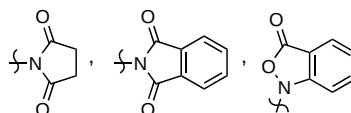
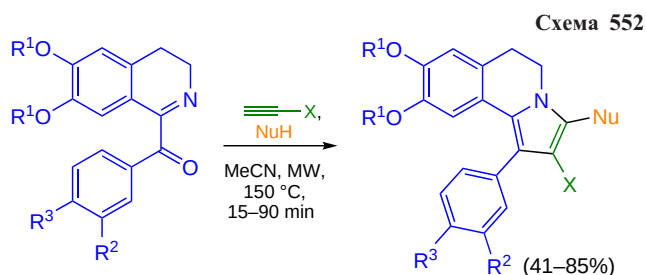


вой кислоты, так и с МР ароматические 1-ароилизохинолины **2.20.34** и привела к ожидаемым 10b-арилпирролоизохинонолам **2.20.35** (схема 550).¹⁴⁶⁷

Аналогично протекала реакция алкинов с 2-ароилпиридинами **2.20.36** (схема 551).¹⁴⁶⁷

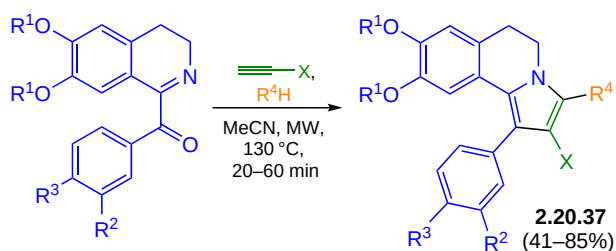


Интересным развитием рассмотренного метода синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов в спиртах стали замена последних в качестве третьего компонента азотсодержащими гетероциклами подходящей кислотности (NuH) и проведение реакции в ацетонитриле. В результате была получена серия из 31 соединения, содержащего в положении 3 гетероциклический заместитель Nu (схема 552).¹⁴⁶⁸

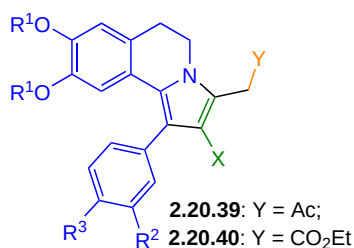
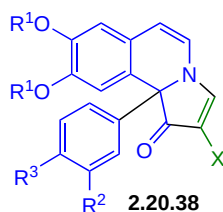
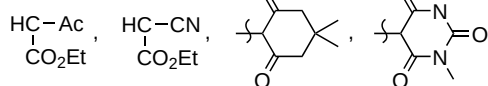


Весьма логичным является переход в данном процессе к С-нуклеофилам. В качестве предшественников таковых были использованы различные соединения, содержащие активную метиленовую группу (ацетилацетон, малонитрил, ацетоуксусный и циануксусный эфиры, димедон, *N,N*-диметилбарбитуровая кислота, малоновый эфир). В большинстве случаев были получены ожидаемые продукты трехкомпонентной реакции (3CR) — 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **2.20.37** (схема 553).¹⁴⁶⁹

Схема 553



$R^1 = \text{Me, Et}; R^2 = \text{H, OEt}; R^3 = \text{H, F, OEt}; X = \text{CO}_2\text{Me, Ac};$
 $R^4 = \text{CHAc}_2, \text{CH(CN)}_2,$

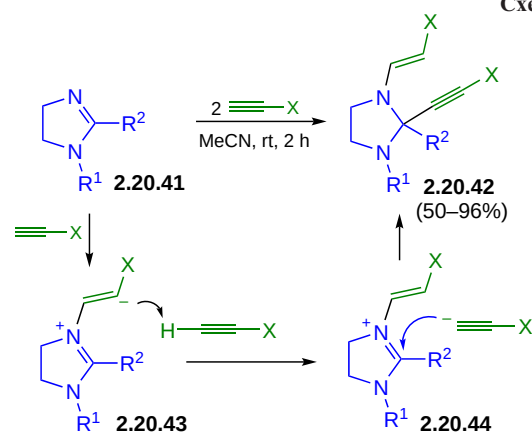


При использовании ацетоуксусного и циануксусного эфиров в качестве побочного продукта, образующегося в результате двухкомпонентного процесса, с выходами 7–38% был выделен пирролоизохинолон **2.20.38**. Для ацетоуксусного эфира реакция осложнялась также гидролизом сложноэфирной группы (за счет выделяющейся молекулы воды) и последующим декарбоксилированием, что приводило к пирролоизохинолинам **2.20.39**. В случае малонового эфира гидролиза и декарбоксилирования не удавалось избежать в принципе — были выделены смеси моноэфиров **2.20.40** и пирролоизохинолонов **2.20.38** с выходами 23–32% и 7–15% соответственно.

Эффективным оказалось введение в реакцию с терминальными электронодефицитными алкинами 1,2-дизамещенных 2-имидазолинов (**2.20.41**). В данном случае даже при эквимольном соотношении реагентов происходила псевдотрехкомпонентная реакция с образованием имидазолидинов **2.20.42** — аддуктов молекулы имидазолина и двух молекул алкина (схема 554).^{1470–1472} Процесс протекал при простом смешении реагентов в апротонном растворителе — и в полярном, и в неполярном (например, в толуоле, эфире, дихлорметане, ДМФА).

Как и для 1-ароилизохинолинов, в этом случае сначала происходит атака sp^2 -гибридизованного атома азота по тройной связи с образованием цвиттер-ионного интермедиата **2.20.43**, который затем отрывает терминальный протон от второй молекулы алкина, после чего следует нуклеофильное присоединение образовавшегося ацетиленид-иона по положению 2 имидазолинииевого иона **2.20.44** (см. схему 554).¹⁴⁷⁰

Схема 554

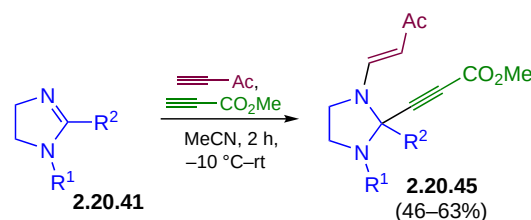


$R^1 = \text{Me, Bn, Pr}^i, \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{4-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, \text{2-MeC}_6\text{H}_4;$ $R^2 = \text{Me, Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{4-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{4-PhC}_6\text{H}_4, \text{3-FC}_6\text{H}_4, \text{3-MeOC}_6\text{H}_4, \text{3-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{2-MeC}_6\text{H}_4, \text{2-FC}_6\text{H}_4, \text{2-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{1-Naph, 2-Fu, 2-Th, 3-Th, 3-py, benzothiophen-2-yl, benzothiophen-3-yl};$
 $X = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2\text{PMB, Ac}$

В указанную реакцию вступает широкий круг имидазолинов, содержащих как алифатические, так и ароматические заместители. Наличие сильных электроноакцепторных групп, например ацетильной или 2,4-динитрофенильной, в положении 1 гетероцикла предсказуемо препятствует протеканию процесса. Удивительно, что можно широко варьировать ароматические заместители в положении 2 имидазолина и использовать *орто*-замещенные, конденсированные, π -избыточные и π -дефицитные гетероциклические фрагменты. В целом, выходы продуктов с АсА были ниже, чем для других алкинов, вследствие протекания побочных процессов олигомеризации.

Принимая во внимание большую активность АсА как акцептора Михаэля, удалось разработать 3CR-методику с участием двух разных алкинов. Так, при добавлении смеси МР и АсА к охлажденному раствору имидазолина с хорошими выходами образовывались аддукты **2.20.45**, содержащие бутеноновый заместитель при атоме азота и фрагмент пропиолового эфира — в положении 2 имидазолидина (схема 555).¹⁴⁷¹

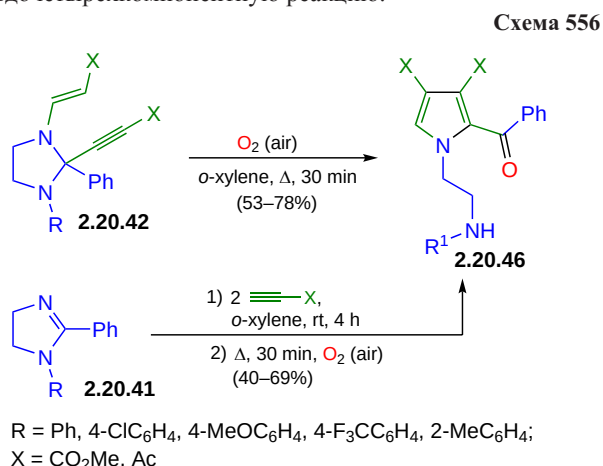
Схема 555



$R^1 = \text{Me, Bn, Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{2-MeC}_6\text{H}_4;$
 $R^2 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

В структуре полученных аддуктов **2.20.42** и **2.20.45** можно выделить фрагмент *N*-винилпропаргиламина, обуславливающий возможность протекания [3,3]-сигматропной перегруппировки — пропаргильного варианта аза-перегруппировки Кляйзена. Этот процесс представляет собой «спусковой крючок» для целого ряда «домино»-превращений, позволивших создать на основе таких аддуктов довольно широкое химическое разнообразие.^{1470–1472}

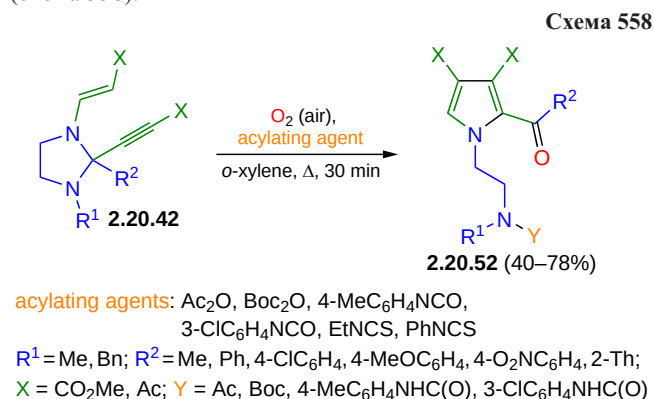
Осуществление термической перегруппировки аддуктов **2.20.42**, содержащих ароматический заместитель в положении 3 имидазолидина, в аэробных условиях привело к пирролам **2.20.46** с β-(ариламино)этильной группой при атоме азота (схема 556).¹⁴⁷⁰ Более того, синтез аддуктов **2.20.42** и их трансформацию в пирролы **2.20.46** можно легко осуществить в одnoreакторном режиме: к раствору имидазолидина **2.20.41** в ксилоле добавляют алкин и через 4 ч реакционную смесь кипятят 30 мин. Следовательно, в таком варианте процесс в целом представляет собой последовательную псевдочетырехкомпонентную реакцию.



Простота экспериментального исполнения и в то же время глубина структурных изменений в субстрате делают интригующим обсуждение механизма данного «домино»-превращения (схема 557).¹⁴⁷⁰ Иницирующим шагом, как уже отмечалось, является [3,3]-сигматропная перегруппировка, приводящая к лабильному аллену **2.20.47**, который в результате трансаннулярной циклизации и миграции протона превращается в неароматический пирролопиразин **2.20.48**. Этот интермедиат, зафиксированный методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, далее в результате автоокисления, начинающегося с генерирования радикала **2.20.49**, дает гидропероксид **2.20.50**, сопропорционирование которого с пирролопирaziном **2.20.48** приводит к полуаминалу **2.20.51**. Раскрытие последнего завершает «домино»-последовательность, включающую, таким образом, перициклический, гетеролитические и радикальные шаги, что является весьма необычным.

Попытка осуществить аналогичное превращение с аддуктами, содержащими алифатический заместитель в по-

ложении 3, приводила к олигомерным продуктам, которые формировались за счет взаимодействия образующейся (более нуклеофильной в этом случае) аминогруппы со сложноэфирными и кетонными функциями пиррольного фрагмента. Однако эта проблема легко решалась добавлением ацилирующего агента — ангидрида или (тио)цианата (схема 558).¹⁴⁷⁰



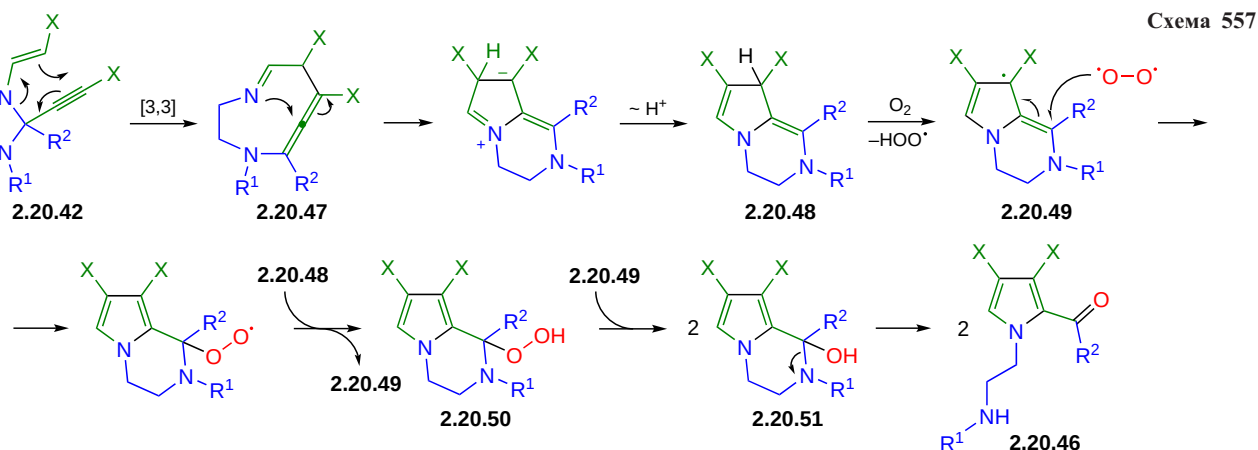
Одnoreакторный синтез пирролов **2.20.52** из 2-имидазолинов **2.20.41** представляет собой последовательный пятикомпонентный процесс и протекает с выходами 29–62%.

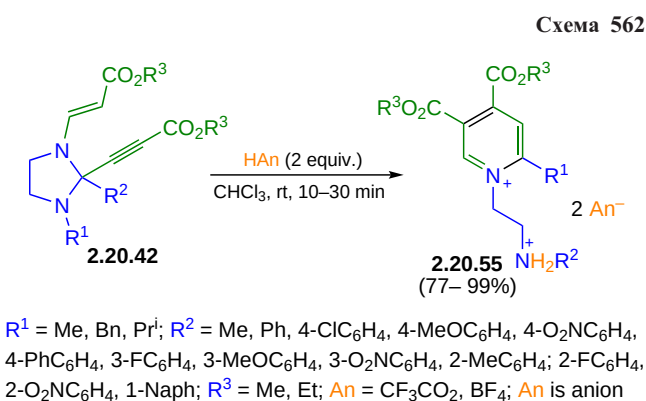
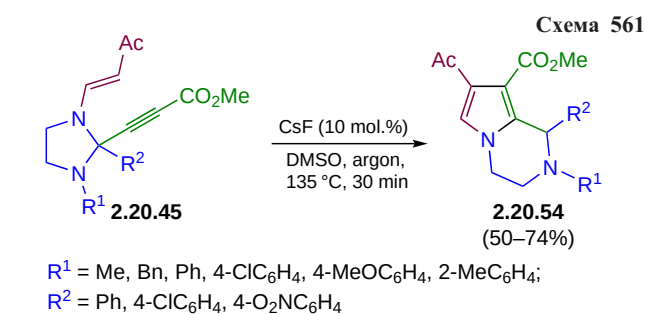
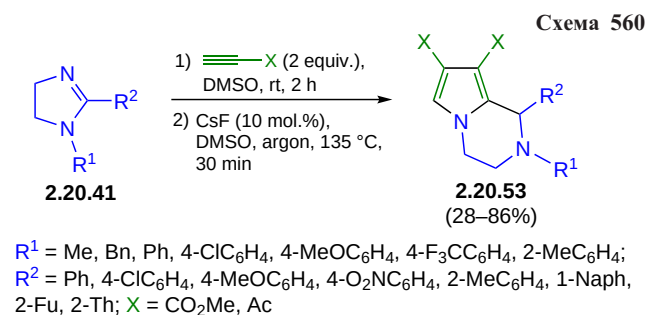
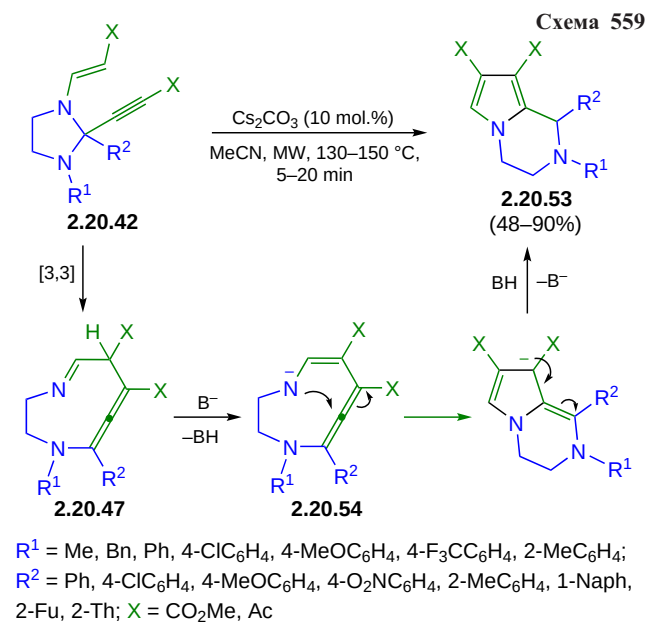
Осуществление перегруппировки аддуктов **2.20.42** в микроволновом реакторе в присутствии карбоната цезия в качестве основания позволило получить серию пирролопирaziнов **2.20.53** (схема 559).¹⁴⁷¹ В данном случае продукт перициклического шага — аллен **2.20.47** — теряет протон в α-положении к иминогруппе, и трансаннулярной циклизации подвергается анион **2.20.54**, что приводит после протонирования к ароматическому продукту **2.20.53**.

Успешно осуществлен одnoreакторный синтез пирролопирaziнов **2.20.53** путем выдерживания смеси 2-имидазолинов **2.20.41** с 2 экв. алкина в ДМСО с последующим добавлением CsF в качестве основания и нагреванием в атмосфере аргона (схема 560).¹⁴⁶⁴

Перекрестные аддукты **2.20.45** были превращены в соответствующие пирролопирaziны **2.20.54** нагреванием в ДМСО в присутствии CsF (схема 561).¹⁴⁷¹

Совершенно иное направление «домино»-трансформации аддуктов **2.20.42** с алифатическим заместителем в положении 3 имидазолидина реализуется в присутствии протонных кислот (схема 562).¹⁴⁷² Продуктами в данном случае являются пиридиниевые соли **2.20.55**, содержащие аммонийную группу в боковой цепи при атоме азота.

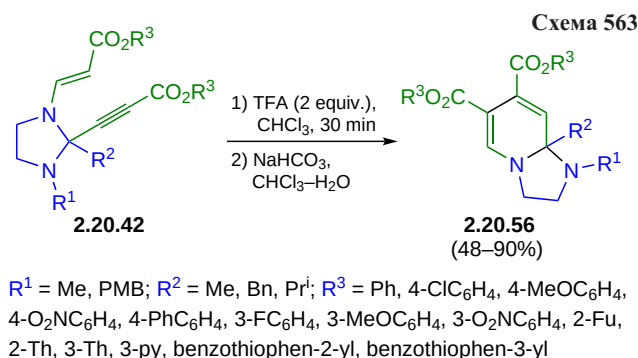




Реакция протекает, как правило, с выходами продуктов, близкими к количественным, под действием 2 экв. достаточно сильных кислот с ненуклеофильными анионами, та-

кими как TFA, HBF₄, MsOH, пикриновая кислота. Тетрафторобораты легко выделяют из реакционной смеси в кристаллическом виде при добавлении эфира. Превращение не запускается в присутствии обыкновенных карбоновых кислот (уксусной, муравьиной) и не доходит до конца при использовании <2 экв. сильной кислоты.

Более того, было обнаружено, что обработка реакционной смеси основанием приводит к выделению 1,2,3,8a-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.20.56** (схема 563).¹⁴⁷²



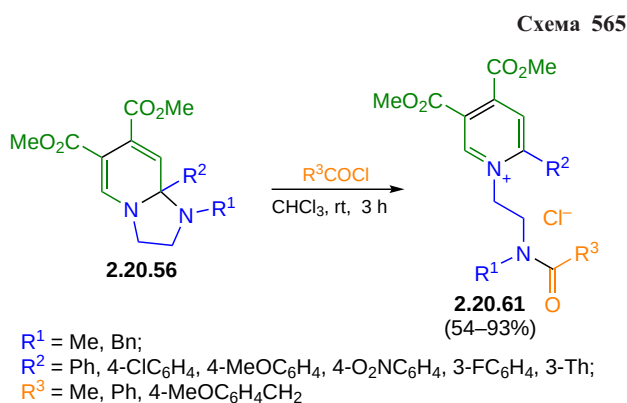
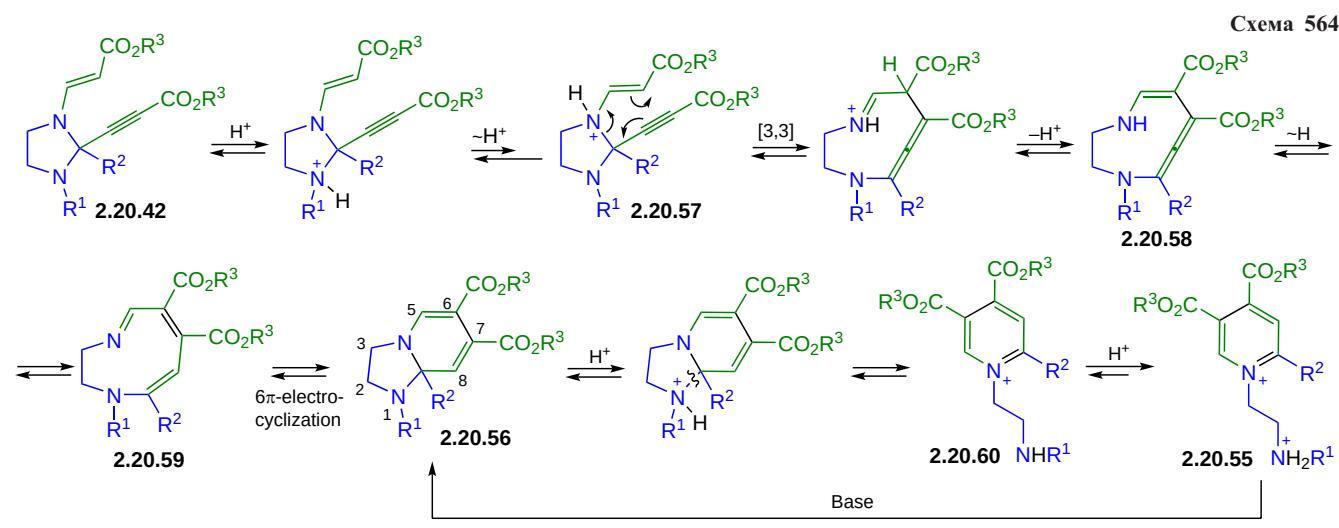
Наиболее удобным кислотным агентом в данном случае служит TFA, и такая методика позволяет выделять продукты с лабильной *n*-метоксибензильной группой.

Механизм этого «домино»-превращения может быть описан следующим образом (схема 564).¹⁴⁷² Протонирование имидазолидинового фрагмента происходит главным образом по наиболее основному атому азота в положении 3. Вместе с тем миграция протона ко второму атому азота запускает [3,3]-сигматропную перегруппировку иона **2.20.57**, а образующийся алленовый интермедиат **2.20.58** изомеризуется в сопряженный азатриен **2.20.59** в результате 1,5-сигматропного сдвига (или в результате процессов протонирования–отщепления протона). Последующая 6π-электроциклизация приводит к имидазопиридину **2.20.56**, который, однако, раскрывается с образованием пиридиновой соли **2.20.60**. При этом высвободившаяся аминогруппа связывает еще один протон, что дает дикатион **2.20.55**.

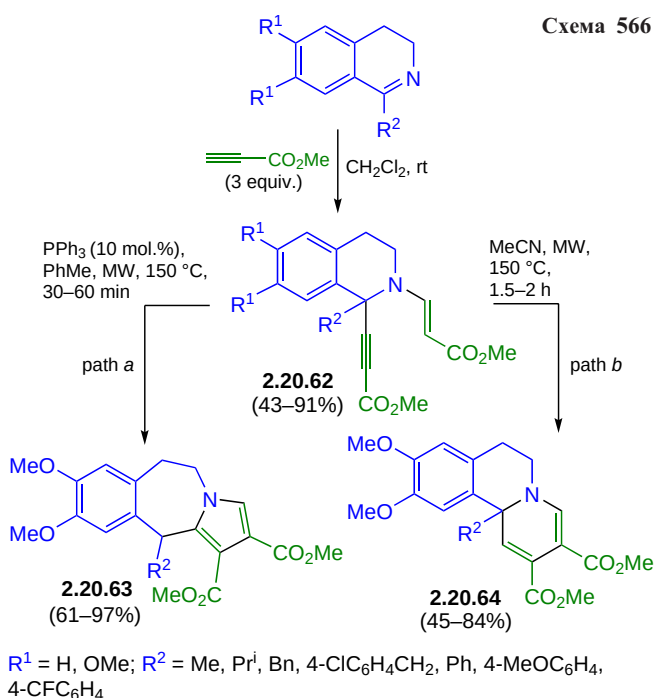
При добавлении основания происходит рециклизация в результате атаки аминогруппы по положению 2 пиридиновой соли с формированием имидазопиридина **2.20.56**. Изомера, соответствующего циклизации по положению 6, в данном случае не наблюдали. В общем случае можно обратимо осуществлять превращения пиридиновых солей **2.20.55** в имидазопиридины **2.20.56** и обратно, добавляя основания или кислоты. При этом гетероциклическая система **2.20.56** представляет собой необычное основание, способное присоединять сразу два протона по одному и тому же атому азота (концентрация единственной зарегистрированной монопротонированной формы, соли **2.20.60**, при добавлении <2 экв. кислоты, по данным спектроскопии ЯМР, не превышает 3.5% от суммарного количества всех форм).¹⁴⁷²

Раскрытие пятичленного цикла имидазопиридинов **2.20.56** можно осуществить и при действии хлорангидридов в качестве электрофильных реагентов (схема 565), причем продуктами являются пиридиновые соли **2.20.61**, перспективные для создания новых антимикробных препаратов.¹⁴⁷²

При исследовании аддуктов **2.20.62** ($R^1 = \text{OMe}$), полученных из 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов и МР, удалось разработать дивергентный подход к синтезу произ-



водных пирроло[2,1-*b*]бензазепина **2.20.63** и пиридо[2,1-*a*]-изохинолина **2.20.64** (схема 566).¹⁴⁷³ В углеводородном растворителе при нуклеофильном содействии PPh_3 в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки и последующей трансаннуляционной циклизации происходит формирование

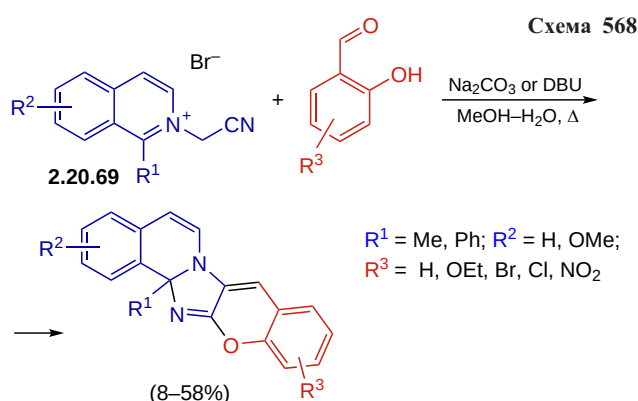
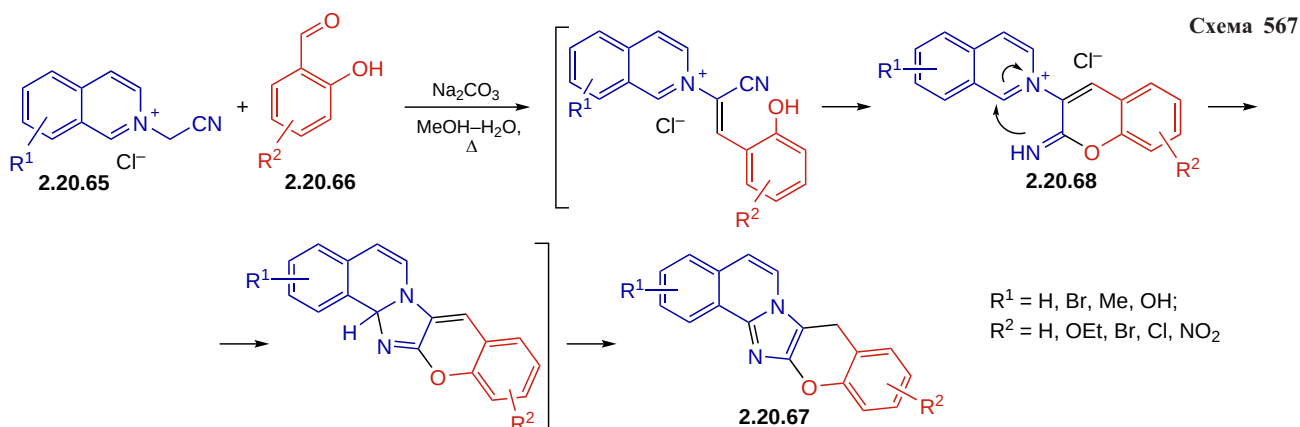


пирроло[2,1-*b*]азепиновой системы **2.20.63**, альтернативное направление реализуется в более полярном растворителе. Интересно отметить, что аддукт **2.20.62** ($R^1 = H$), не содержащий донорных заместителей в бензольном кольце, давал и в тех, и в других условиях примерно одинаковую смесь обоих продуктов (соотношение ~35 : 50).

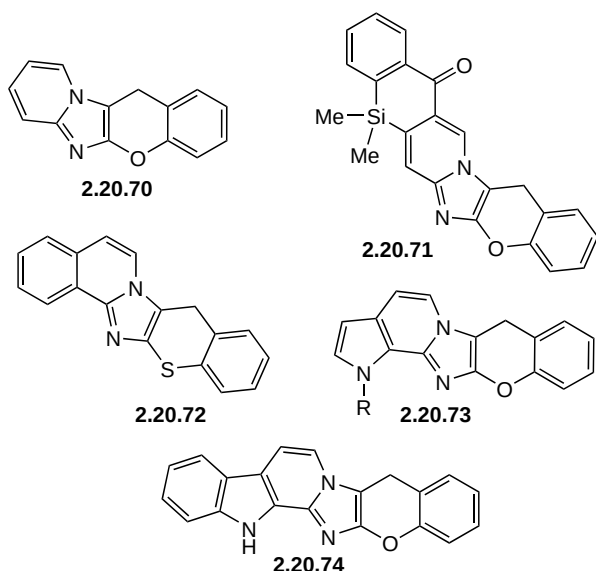
Нитрилы — перспективные субстраты для создания новых «домино»-реакций, поскольку сочетают как электрофильную, так и пронуклеофильную реакционную способность, а атомы водорода в α -положении (при их наличии) обладают повышенной кислотностью. Воскресенским с соавт.^{1474,1475} была обнаружена реакция, в которой *N*-(цианометил)изохинолиновые соли **2.20.65** взаимодействовали с *o*-гидроксibenзальдегидами **2.20.66** в основной среде, давая хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолины **2.20.67** (схема 567). Реакция начинается с конденсации Кнёвенагеля, за которой следует циклизация с участием фенольной гидроксильной и нитрильной групп. Образовавшийся катион 1-(2-иминохромен-3-ил)изохинолиния **2.20.68** претерпевает еще одну нуклеофильную циклизацию, а ароматизация имидазольного цикла за счет переноса атома водорода завершает последовательность превращений.

Следует отметить, что при использовании 1-замещенных *N*-(цианометил)изохинолиновых солей **2.20.69** региональность процесса не меняется: имидазольный цикл образуется путем атаки по атому C(1) изохинолина, но ароматизации имидазольного и изохинолинового циклов не происходит (схема 568).¹⁴⁷⁶

Реакция имеет общий характер и, помимо различных изохинолиновых солей, в нее вступают и пиридиновые соли, что было независимо обнаружено группой Proença¹⁴⁷⁷ (продукты **2.20.70**), и бензосиланопиридиновые соли, которые превращаются в полициклы **2.20.71**.¹⁴⁷⁸ Благодаря использованию тиосалициловых альдегидов были получены аннелированные тioxроменом имидазо[1,2-*a*]изохинолины **2.20.72**.¹⁴⁷⁹ В связи с проявлением многими азаиндольными и карболиновыми производными разнообразной биологической активности с помощью этой реакции из *N*(6)-цианометил-6-азаиндольных солей синтезировали продукты циклизации **2.20.73**.¹⁴⁸⁰ Аналогичным путем были получены карболиновые производные **2.20.74**.¹⁴⁸¹ Для многих представителей таких соединений обнаружена умерен-

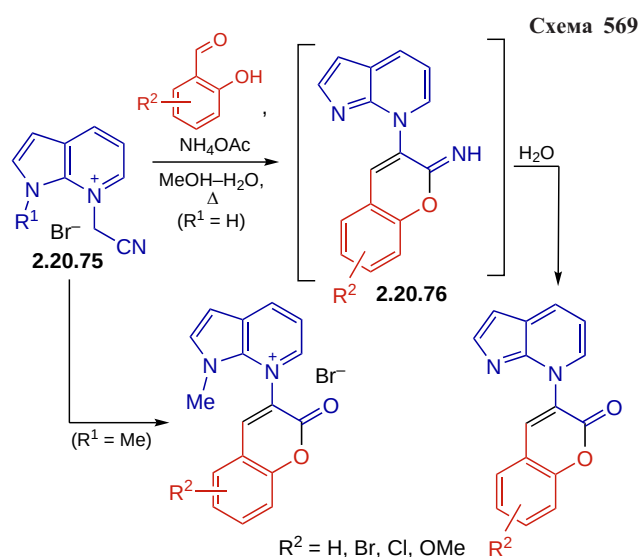


Структуры 2.20.70–2.20.74



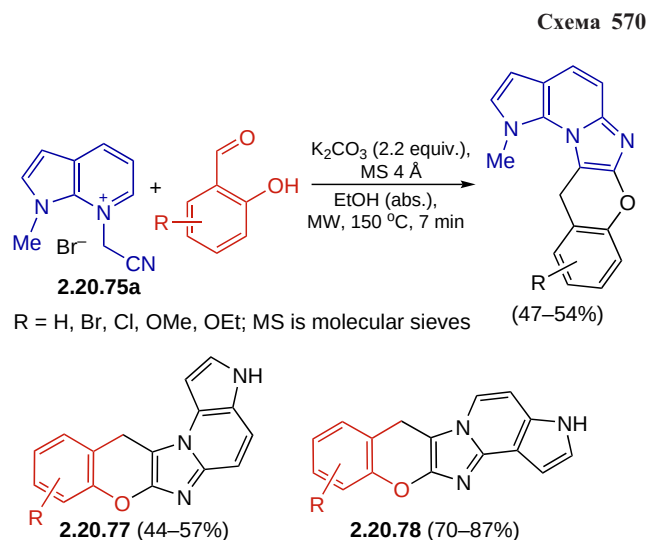
ная цитотоксическая активность по отношению к опухолевым клеткам.

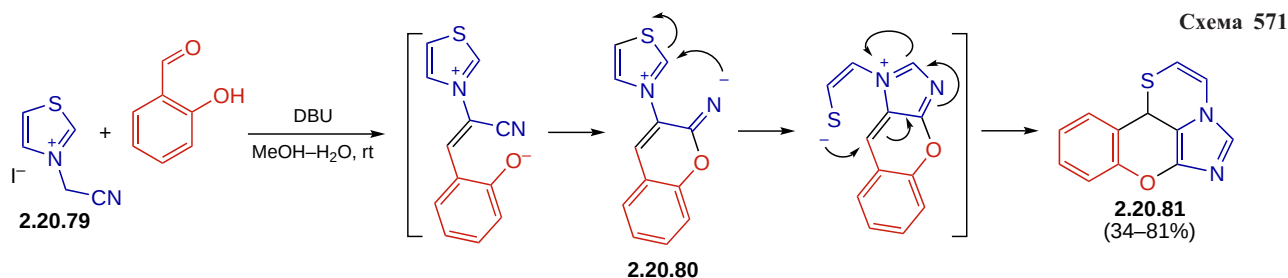
Реакции 7-цианометил-7-азаиндолиевых солей **2.20.75** с *o*-гидроксibenзальдегидами сопровождались гидролизом иминовых интермедиатов **2.20.76**, и замыкания имидазольного цикла не наблюдали (схема 569).¹⁴⁸² Вероятно, в этом случае происходит депротонирование группы N(1)–H и образуются ангидрооснования 7-азаиндола. Таким образом, потеря положительного заряда на атоме азота приводит к тому, что реакция лишается движущей силы и заканчивается гидролизом. Использование N(1)-метилированной 7-аза-



индолиевой соли **2.20.75a** ($\text{R}^1 = \text{Me}$) также не позволило направить реакцию по пути циклизации.

Избежать гидролиза и достигнуть образования целевых полигетероциклов удалось, проводя реакцию 1-метил-7-(цианометил)азаиндолиевых солей **2.20.75a** с *o*-гидроксibenзальдегидами в микроволновом реакторе в абсолютном этаноле в присутствии безводного поташа и молекулярных сит при нагревании до 150°C в течение 7 мин (схема 570).





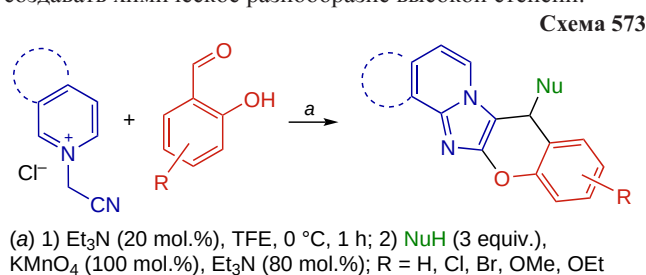
Такой подход оказался эффективным и для 4- и 5-азайндольных систем — изомерные полициклы **2.20.77** и **2.20.78** были получены с умеренными и высокими выходами соответственно.

При переходе к *N*-(цианометил)тиазолиевым солям результаты последовательности аналогичных «домино»-реакций сильно изменяются. Взаимодействие иодида *N*-(цианометил)тиазолия **2.20.79** с *o*-гидроксibenзальдегидом также начинается с конденсации Кнёвенагеля, за которой следует образование 2-иминохромена **2.20.80** за счет внутримолекулярной атаки фенольной гидроксильной группы по тройной связи $\text{C}\equiv\text{N}$.^{1483, 1484} Однако в результате последующей атаки имида по атому C(2) тиазольевого иона происходит его раскрытие с рециклизацией по положению 4 хромена, и образуется хроменоидазотиазиновая система **2.20.81** (схема 571). Таким образом, в рамках «домино»-последовательности реализуется механизм ANRORC (нуклеофильное присоединение–раскрытие цикла–замыкание цикла; англ. addition nucleophilic ring opening ring closure). Реакция успешно протекала с различными тиазольевыми солями и *o*-гидроксibenзальдегидами. Однако получить оксазолиевые цианометильные соли не удалось, а превращения имидазольевых солей останавливались на стадии гидролиза иминохроменового интермедиата. Хроменоидазотиазины **2.20.81** проявляют антипролиферативную активность.¹⁴⁸⁴

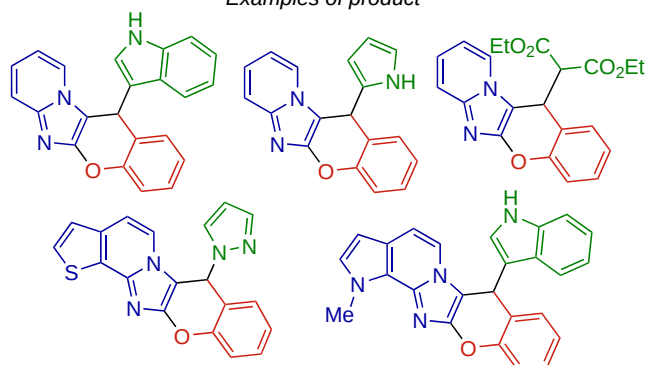
Возможность нуклеофильного присоединения по атому C(4) 2-иминохромена позволяет значительно расширить границы химии цианометильных азиниевых солей. При проведении реакции хлорида *N*-(цианометил)пиридиния (**2.20.82**) с *o*-гидроксibenзальдегидом на холоду удается остановить «домино»-последовательность на этапе образования этого интермедиата (схема 572).¹⁴⁸⁵ Добавление нуклеофила к раствору *N*-(2-имино-2*H*-хромен-3-ил)пиридиния (**2.20.83**) запускает дальнейшее превращение, однако для ароматизации имидазольного цикла требуется окислитель. На схеме 572 приведен пример взаимодействия различных *N*-цианометилпиридиниевых солей с *o*-гидроксibenзальдегидами в присутствии нитрометана в качестве нуклеофила и ацетата марганца(III) как окислителя. Иминохроменовый интермедиат **2.20.83** был выделен и охарактеризован в виде перхлората, а его непосредственное введение

в реакцию с нитрометаном давало целевой продукт **2.20.84**, подтверждая предложенный механизм процесса.

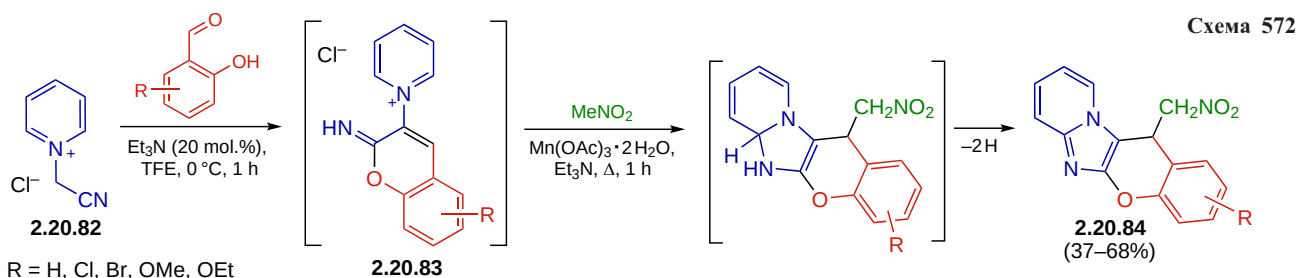
Перманганат калия проявил себя как более универсальный окислитель, работающий с широким кругом нуклеофилов (схема 573). Эффективным оказалось присоединение к образующемуся в этой реакции интермедиату π -нуклеофилов: индолов, азаиндолов, пиррола. В то же время фенолы давали продукты в виде смесей региоизомеров и с меньшими выходами, а пиразол и индазол выступали как *N*-нуклеофилы. В качестве *S*-нуклеофила использовали и диэтилмалонат. С учетом варьирования *o*-гидроксibenзальдегидов и цианометильных солей можно утверждать, что последовательная трехкомпонентная реакция позволяет создавать химическое разнообразие высокой степени.

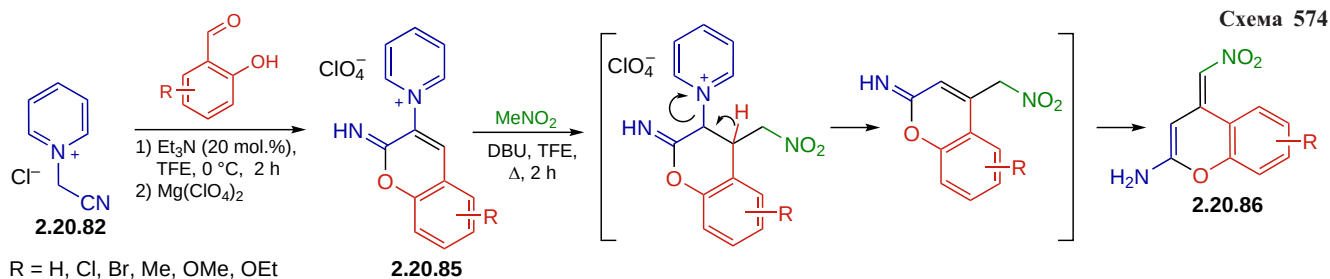


Examples of product



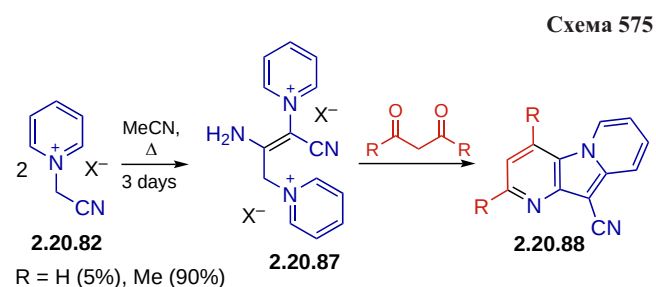
Возможность выделить иминохроменовый интермедиат — перхлорат 1-(2-имино-2*H*-хромен-3-ил)пиридиния (**2.20.85**) — позволила провести указанное превращение с участием нитрометана, протекающее без окислителя, но с





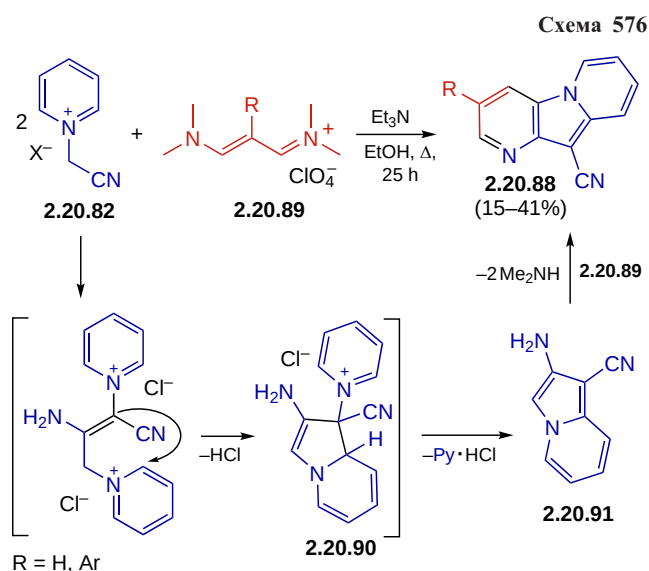
отщеплением фрагмента пиридина (схема 574).¹⁴⁸⁶ Так, кипячение перхлоратов **2.20.85** в TFE в присутствии нитрометана и DBU приводило к необычным 4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-аминам **2.20.86**. Реакция начинается с 1,2-присоединения нитрометана, за которым следуют элиминирование пиридина и таутомеризация.

Интересное развитие получила химия цианометильных пиридиниевых солей в реакциях с 1,3-диэлектрофилами. Проença и соавт.^{1487,1488} обнаружили, что *N*-(цианометил)пиридиниевые соли способны димеризоваться при длительном кипячении в ацетонитриле, а дальнейшее взаимодействие димера **2.20.87** с ацетилацетонатом (R = Me) давало пиридоиндолизин-10-карбонитрилы **2.20.88**, содержащие заместители при атомах C(2) и C(4) (схема 575). Нами было показано,¹⁴⁸⁹ что такое превращение протекает в one pot-варианте с высоким выходом продукта без выделения димерной соли. Мы предположили, что применение в реакциях с пиридиниевыми солями таких 1,3-диэлектрофилов, как малоновые диальдегиды (R = H), позволит расширить круг доступных пиридоиндолизинов, несущих заместители при атоме C(3). Однако такие реакции оказались неэффективными — продукты образовывались с низким выходом.

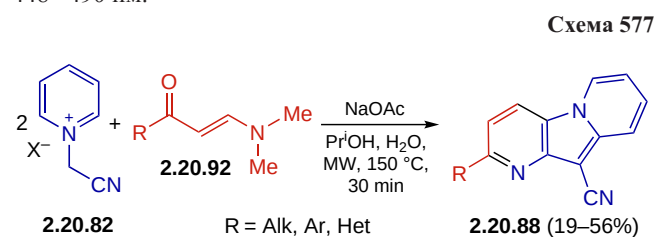


В свою очередь, использование в качестве нуклеофила синтетических предшественников малоновых диальдегидов — винамидиниевых солей **2.20.89** — давало целевые пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилы **2.20.88** с умеренными выходами (схема 576).¹⁴⁸⁹ Предполагают, что в основной среде димер пиридиниевой соли способен претерпевать внутримолекулярную циклизацию, превращаясь в индолизин **2.20.90**, ароматизующийся за счет элиминирования пиридина. Образовавшийся аминоиндолизин **2.20.91** конденсируется с винамидиниевой солью, завершая последовательность реакций. Промежуточный аминоиндолизин **2.20.91** может быть выделен из реакционной массы, а его взаимодействие с винамидиниевой солью **2.20.89** дает целевой продукт **2.20.88**, что подтверждает предложенный механизм процесса.

По аналогичному пути реагируют с субстратами **2.20.82** такие 1,3-диэлектрофилы, как енамины **2.20.92** (схема 577).¹⁴⁸⁹ Реакцию проводят в микроволновом реакторе в водном изопропиловом спирте в присутствии ацетата натрия. Этот метод позволяет получать пиридоиндолизины

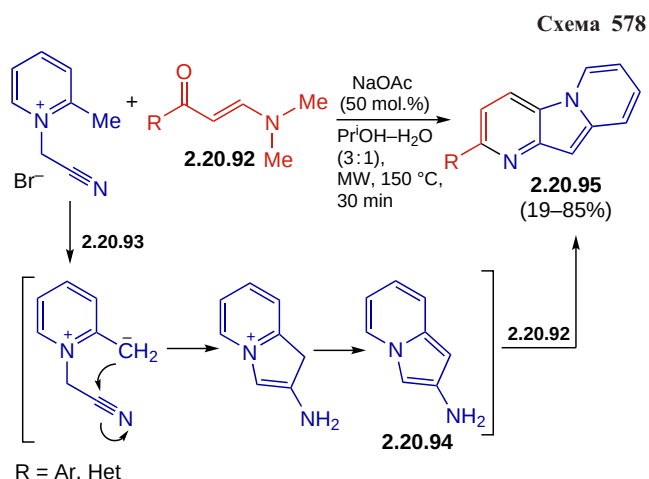


2.20.88 с различными заместителями при атоме C(2). Изучение оптических свойств таких пиридоиндолизинов показало, что они являются эффективными флуорофорами и характеризуются квантовыми выходами флуоресценции, достигающими 81%, с максимумами испускания в области 448–490 нм.

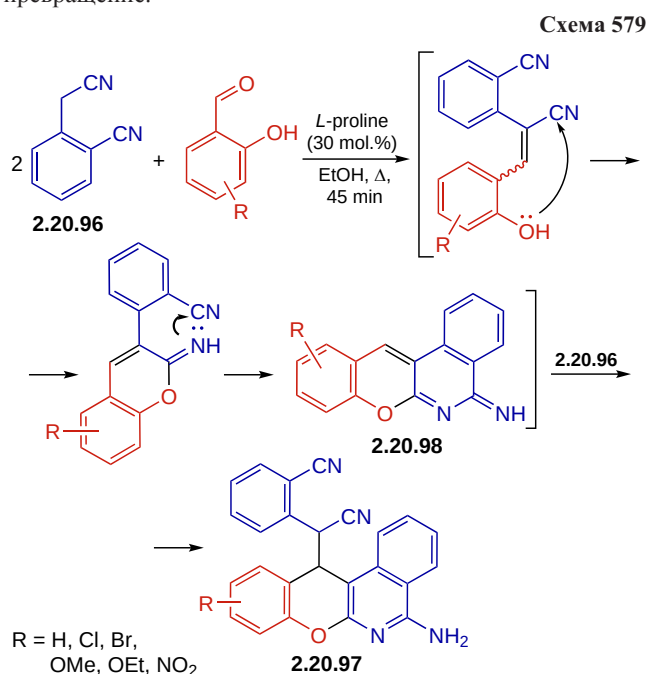


При переходе к 2-метилзамещенным солям *N*-цианометилпиридиния **2.20.93** тип реакции с енаминами изменяется — псевдотрехкомпонентный процесс превращается в двухкомпонентный (схема 578).¹⁴⁹⁰ Вместо димеризации депротонированная алкильная группа внутримолекулярно атакует нитрильный фрагмент, образуя в результате таутомеризации аминоиндолизин **2.20.94**. Последний конденсируется с енамином, достраивая пиридиновый цикл. Синтезированные пиридоиндолизины **2.20.95** также оказались эффективными флуорофорами с квантовыми выходами флуоресценции вплоть до 82%.

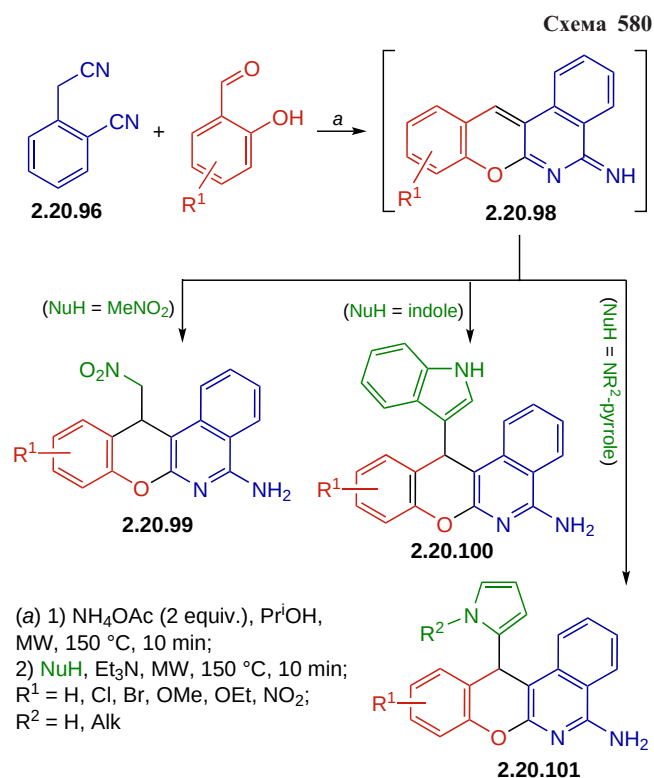
Малонитрил широко применяют в мультикомпонентных реакциях в качестве прекурсора аминопиридинового ядра.^{1491–1493} Во многом такая реакционная способность малонитрила связана с его превращением в димер в условиях процесса. Сходство димера малонитрила с гомофталонитрилом было использовано группой проф.



Л.Г.Воскресенского¹⁴⁹⁴ для разработки ряда мультикомпонентных реакций. Так, нагревание гомофталонитрила (**2.20.96**) с *o*-гидроксibenзальдегидом в присутствии оснований приводило к образованию диастереомерной смеси хроменоизохинолинаминов **2.20.97** в результате псевдотрехкомпонентной реакции (схема 579). Использование в качестве основания *L*-пролина — дешевого органокатализатора — позволило провести реакцию диастереоселективно (*dr* = >90:10). Предполагают, что конденсация Кнёвенагеля с последующей циклизацией дает соответствующий 2-иминохромен, способный претерпевать еще одну циклизацию с формированием иминоизохинолинового интермедиата **2.20.98**. Нуклеофильное присоединение к нему второго эквивалента гомофталонитрила завершает это превращение.



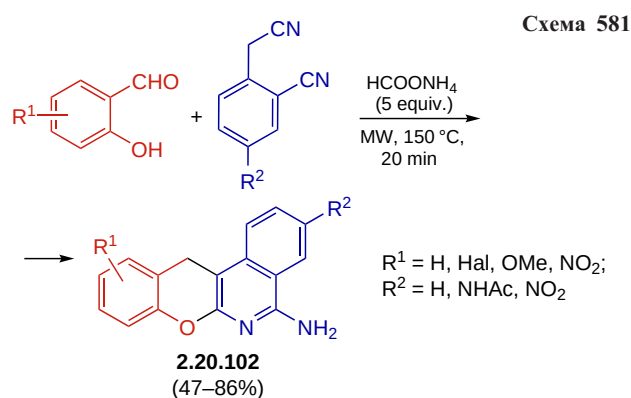
Проведение процесса в последовательном режиме позволило вводить разные нуклеофилы в реакции с хроменоизохинолинамином (схема 580). Первоначальное нагревание гомофталонитрила (**2.20.96**) с салициловым альдегидом в микроволновом реакторе в присутствии ацетата аммония генерировало иминоизохинолиновый интермедиат **2.20.98**. Использование таких нуклеофилов, как нитрометан,¹⁴⁹⁵ ин-



дол, азаиндол¹⁴⁹⁴ или пиррол,¹⁴⁹⁶ приводило к соответствующим продуктам **2.20.99–2.20.101**. Отметим, что индолзамещенные хроменоизохинолинамины **2.20.100** обладают ярко выраженными флуоресцентными свойствами и могут рассматриваться в качестве pH-сенсоров, поскольку при добавлении кислоты происходит обратимое тушение флуоресценции.¹⁴⁹⁴

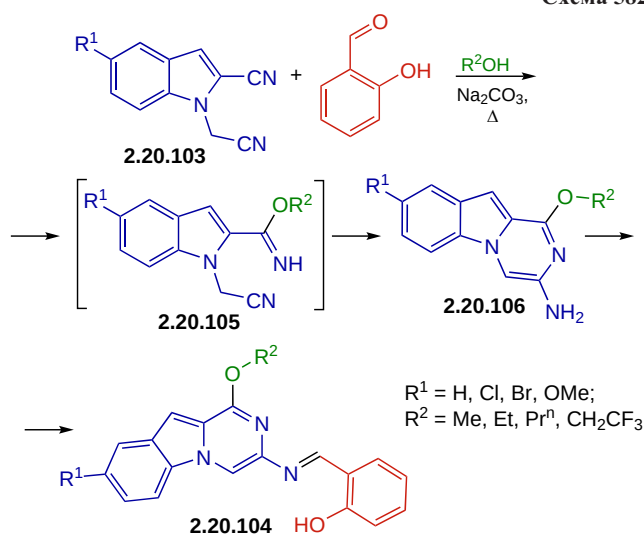
Дальнейшее развитие эта реакция получила при использовании формиата аммония в качестве основания (схема 581).¹⁴⁹⁷ Способность формиата быть донором водорода приводила к восстановлению иминохроменового интермедиата. Соответствующие хроменоизохинолинамины **2.20.102** были получены с хорошими выходами из различных *o*-гидроксibenзальдегидов и гомофталонитрилов. Исследование биологической активности производных **2.20.102** показало их высокий потенциал в качестве антипролиферативных агентов. Молекулярный докинг и эксперименты *in vitro* подтвердили гипотезу об интеркаляции ДНК соединениями **2.20.102**.^{1497, 1498}

При попытке распространить данную методологию на гетероциклические динитрилы был обнаружен новый про-



цесс. Кипячение *N*-(цианометил)индол-2-карбонитрила (**2.20.103**) с *o*-гидроксibenзальдегидом в спирте в основной среде привело к основаниям Шиффа **2.20.104** на основе 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-аминов (схема 582).¹⁴⁹⁹ Такое взаимодействие может начинаться с присоединения молекулы спирта по ароматической нитрильной группе с образованием имидата **2.20.105**. Проявляя нуклеофильные свойства, этот имидат способен атаковать вторую нитрильную группу, а последующая таутомеризация приводит к 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амину **2.20.106**, реагирующему с альдегидом. При проведении реакции в отсутствие альдегида можно выделить пиразиноиндоламины **2.20.106** с хорошими выходами. К сожалению, эти вещества неустойчивы в растворах и олигомеризуются, что ограничивает возможности их применения и изучения. В свою очередь, основания Шиффа **2.20.104** стабильны даже при хранении в растворах.

Схема 582



Возможности генерирования имидатов в основной среде были в дальнейшем использованы для трансформаций *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов (**2.20.105**) — в этом случае внутримолекулярной ловушкой для нуклеофильного имидата становился алкин. Было показано, что в присутствии оснований *N*-пропаргильный фрагмент претерпевает алкин-алленовую перегруппировку, и за присоединением спирта по связи C≡N следует атака имидата на sp-

гибридизованный атом углерода алленовой системы (схема 583).¹⁵⁰⁰ Аллен **2.20.106** может быть выделен из реакционной смеси, а его дальнейшее нагревание в спирте в присутствии основания дает конечные продукты **2.20.107**. Это превращение реализовано для широкого круга первичных и вторичных спиртов, причем получены производные бензилового и фурфурилового спиртов. При проведении реакции в спиртах возможно использование каталитических количеств DBU (вплоть до 5 мол.%). Для 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов **2.20.107** была продемонстрирована возможность связывания с ДНК.¹⁵⁰¹

Японскими учеными Yoshimatsu и соавт.¹⁵⁰² была описана аза-реакция Анри с участием нитрилов, протекающая в присутствии стехиометрических количеств и(или) избытка иодида меди, DBU и карбоната цезия. В результате присоединения нитрометана к нитрилу образуются нитроенамины. Оказалось, что *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы **2.20.105** способны вступать в реакцию с нитрометаном в отсутствие солей меди, а каталитических количеств DBU достаточно для почти количественной конверсии субстрата в пиридо[1,2-*a*]индолы **2.20.108** (схема 584).¹⁵⁰³ В этом случае образующийся нитроенамин **2.20.109** выступает как C-нуклеофил, внутримолекулярно атакующий sp-гибридизованный атом углерода.

Подобное превращение оказалось также эффективным в случае эфиров малоновой кислоты, хотя и потребовало использования стехиометрического количества DBU (схема 585).¹⁵⁰³ Ароматизация пиридинового цикла происходит за счет отщепления одной карбоксилатной группы. Соединения **2.20.110** являются отличными флуорофорами, имея максимумы испускания в области 475–490 нм и квантовые выходы флуоресценции до 63%.

Присоединение *N*-нуклеофилов к *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилам **2.20.105** в присутствии гексаметилдисилаза лития (LiHMDS) протекало неселективно — образовывались смеси продуктов присоединения по алкиновому фрагменту или по нитрильной группе с последующей циклизацией. Понижение температуры позволило селективно получать соединения **2.20.111** в результате гидроаминирования алкина, а также использовать каталитические количества LiHMDS (схема 586).¹⁵⁰⁴ В качестве нуклеофилов успешно выступали анилины, (аза)индолы, пиррол, пиразол, бензимидазол. Добавление в реакционную смесь метанола приводило к 1-метоксипиразиноиндолам **2.20.107** и полностью изменяло селективность процесса. При поста-

Схема 583

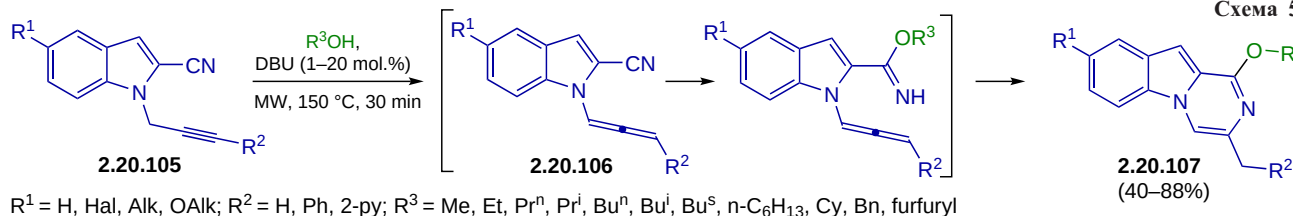
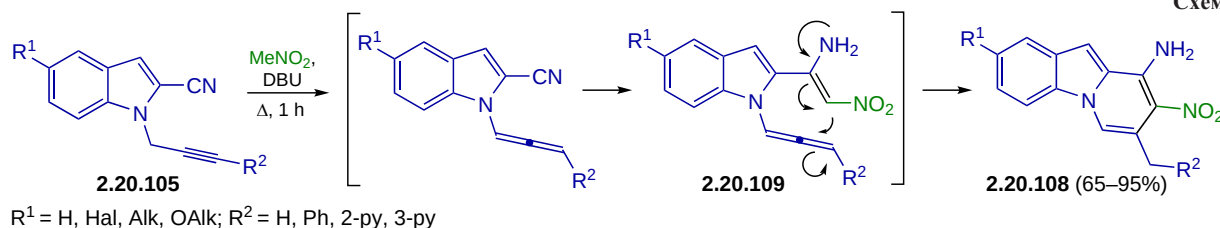
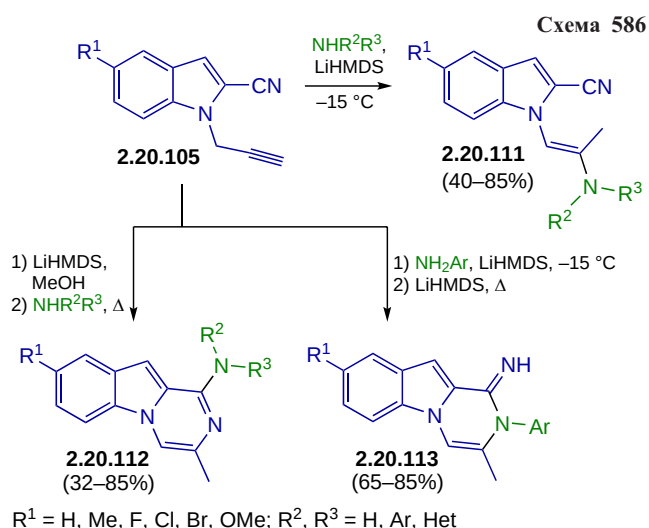
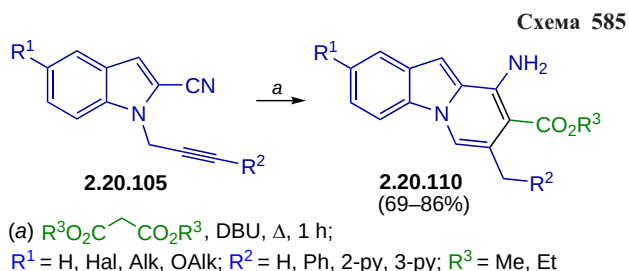
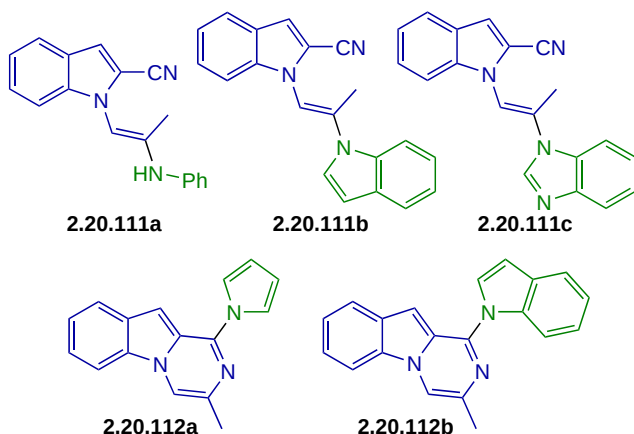


Схема 584





Examples of product

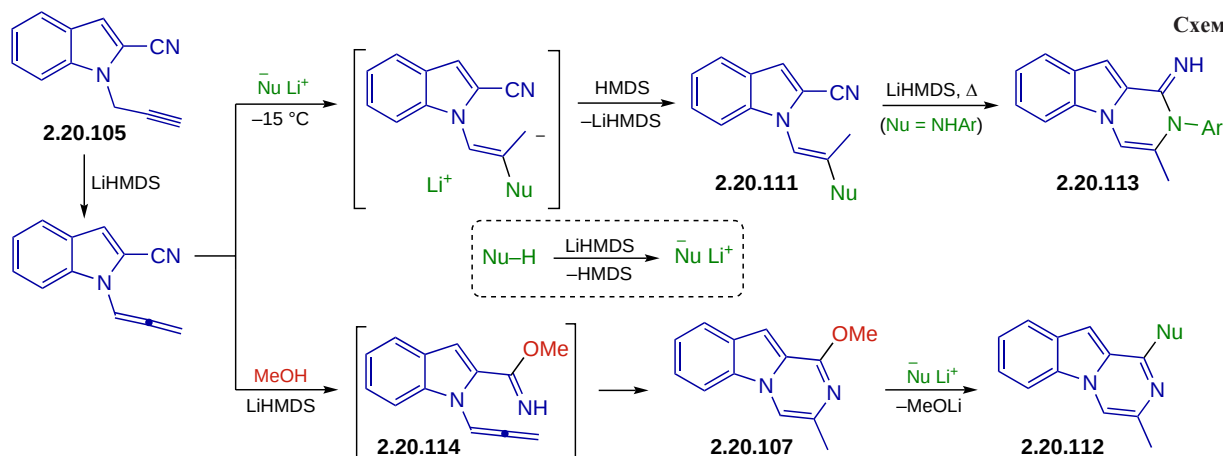


дийном проведении процесса (сначала быстрое образование 1-метоксипиразиноиндола **2.20.107**, за которым следовало длительное нагревание с нуклеофилом для замещения метоксигруппы) выходы пиразиноиндолов **2.20.112** достигали 85%, а продукты гидроаминирования отсутствовали. Третье направление реакции было реализовано посредством селективного гидроаминирования при пониженной температуре с последующей внутримолекулярной циклизацией при нагревании. Такой подход оказался пригодным и для анилинов, в результате были получены *N*-арилпиразино[1,2-*a*]индол-1-имины **2.20.113**. Изучение оптических свойств этих систем показало, что, несмотря на невысокие квантовые выходы флуоресценции, продукты гидроаминирования **2.20.111** обладают очень большими стоксовыми сдвигами (~100 нм), что представляет интерес для органической электроники.

Хемодивергентная трансформация может иметь следующий механизм (схема 587).¹⁵⁰⁴ Во всех случаях происходит катализируемая основанием алкин-алленовая перегруппировка. При охлаждении анионный нуклеофил присоединяется по алленовой системе, давая продукты гидроаминирования **2.20.111**. В присутствии метанола присоединение метоксид-аниона преимущественно протекает по нитрильной группе с образованием имидата **2.20.114**, циклизующего по алленовому фрагменту. Образовавшийся метоксипиразиноиндол **2.20.107** претерпевает нуклеофильное замещение метоксигруппы под действием анионного нуклеофила, превращаясь в аминопиразиноиндол **2.20.112**. Метоксипиразиноиндол **2.20.107**, полученный по другой методике, также дает продукт нуклеофильного замещения **2.20.112**, что подтверждает предложенную схему. Циклические имины **2.20.113** образуются в результате изомеризации продукта гидроаминирования **2.20.111** с последующей внутримолекулярной атакой анилида по нитрильной групп.

Таким образом, за последние 10 лет под руководством проф. Л.Г.Воскресенского были разработаны эффективные подходы к синтезу разнообразных гетероциклических систем, среди которых можно отметить как привилегированные структуры для медицинской химии, так и уникальные, ранее неизвестные соединения. Ключевой момент в осуществлении этих процессов — сочетание реакционной способности гетероциклического ядра, тройных связей углерод–углерод и углерод–азот.

Первая группа методов включает первоначальную атаку sp^3 -гибридизованного атома азота частично насыщенного гетероцикла по тройной связи, сопряженной с электроноак-

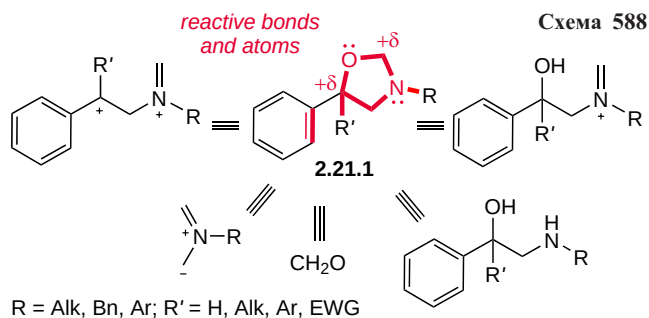


цепторной группой (сложноэфирной, кетонной). После этого с участием α -углеродного атома алкина гетероцикл расширяется на 2 атома при нуклеофильном замещении или на 4 атома в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки (при наличии этинильной группы в соседнем с атомом азота положении), что позволяет выйти к азоцимам и десятичленным гетероциклическим алленам. Вторая группа методов предполагает использование частично насыщенных или ароматических аннелированных либо моноциклических азинов, содержащих карбонильную группу в соседнем положении по отношению к атому азота. В этом случае атака sp^2 -гибридизованного атома азота по тройной связи алкина сопровождается циклизацией с участием α -углеродного атома алкина и карбонильной группы, что ведет к пирроло[1,2-*a*]изохинолинам и родственными соединениям. Третью группу методов составляют дивергентные синтезы различных полициклических систем на основе псевдотрехкомпонентных аддуктов терминальных электронодефицитных алкинов и гетероциклов, имеющих двойную связь углерод–азот. Четвертая группа — получение полициклических систем на основе реакций цианометильных производных азинов и азолов с салициловыми альдегидами, а также некоторыми 1,3-дieleктрофилами. В этих реакциях вместо цианометилированных гетероциклов использовали также гомофталонитрил. Пятая группа методов предполагает изостерный переход от 1-цианометиллиндол-2-карбонитрилов к их пропаргильным аналогам. Характер продуктов при этом, безусловно, изменяется, но сохраняется главное — способность субстрата вступать в «домино»-превращения.

2.21. 5-Арилоксазолидины: синтез и химические свойства

В данном разделе обобщены и систематизированы данные о реакциях 5-арилоксазолидинов, опубликованные преимущественно в последние десять лет. Именно в этот период произошло активное развитие химии этих соединений, связанное прежде всего с открытием нового метода получения — реакцией [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к ароматическим альдегидам. Благодаря нему стали доступными самые простые 2,4-замещенные оксазолидины, представляющие особый интерес для последующей модификации. Показано, что бензольное кольцо в положении 5 оксазолидина существенно расширяет синтетические возможности таких молекул, дополняя классическую для оксазолидинов реакционную способность иминиевого катиона электрофильностью бензильного положения и нуклеофильностью ароматического ядра. Рассмотрены меж- и внутримолекулярные варианты превращений с использованием этих функциональных групп. Вместе с тем, поскольку 5-арилоксазолидины содержат один из самых широко распространенных в природе и фармацевтической химии β -фенэтиламиновый фрагмент, получаемые из них продукты (например, адреналин) зачастую являются ценными объектами с практической точки зрения.

В целом, химические реакции оксазолидинов **2.21.1** связаны с наличием в их структуре двух электрофильных центров, атомов C(2) и C(5), основных атомов азота и кислорода, а также нуклеофильного ароматического кольца. Несмотря на простоту своего строения, обилие реакционных центров приводит к тому, что в молекуле могут быть задействованы все пять связей оксазолидинового цикла;



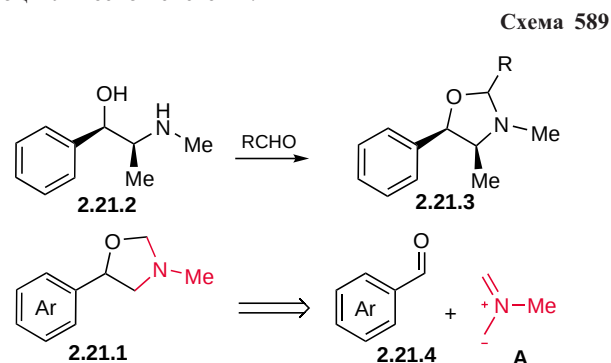
кроме того, известны катионные циклизации с участием бензольного кольца (схема 588).

В настоящем обзоре показано, что субстраты **2.21.1** могут выступать в качестве синтетических эквивалентов иминиевого и бензильного карбокатионов, формальдегида, арилэтаноламина и даже нестабилизированного азометин-ида.

Нами впервые сделана попытка обобщить и проанализировать материал по синтезу и реакционной способности 5-арилоксазолидинов, опубликованный в литературе главным образом за последние 10 лет. Читателям может быть также интересен обзор 2016 г.,¹⁵⁰⁵ посвященный 1,3-диполярному циклоприсоединению азометин-илидов к карбонильным диполярофилам, ведущему к разнообразным оксазолидинам, в том числе к 5-арилоксазолидинам.

2.21.1. Синтез 5-арилоксазолидинов

В начале развития химии 5-арилоксазолидинов наиболее популярным методом их синтеза считалась реакция между альдегидом и арилэтаноламином, а сложность получения последнего определяла возможности метода в целом. Поскольку эфедрин (**2.21.2**), извлекаемый из природного сырья, был наиболее распространенным этаноламином, то самыми используемыми оксазолидинами на несколько десятилетий стали 2-замещенные 3,4-диметил-5-арилоксазолидины **2.21.3**, полученные на его основе (схема 589).^{1506, 1507} Многостадийный синтез других оксазолидинов делал их менее привлекательными в качестве исходных субстратов, что сильно ограничивало развитие химии этой простой гетероциклической системы.



В то же время ретросинтетическое разделение молекулы 5-арилоксазолидина **2.21.1** по связям O–C(2) и C(4)–C(5) ведет к азометин-илиду **A** и ароматическому альдегиду **2.21.4** (см. схема 589). Несмотря на высокую эффективность такого подхода, его развитие сдерживалось тем, что активное применение в органической химии нестабилизированных азометин-илидов типа **A** началось только в конце 80-х годов прошлого века.

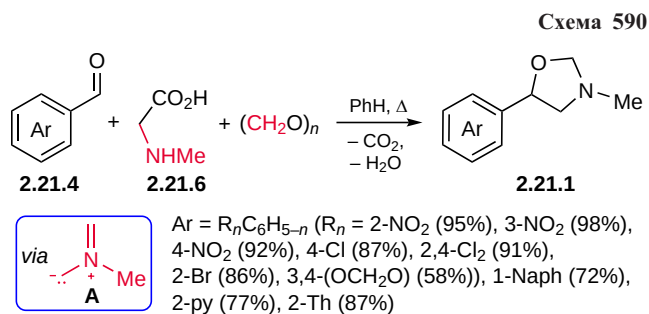
Интересно, что первые попытки использовать азометин-илиды и промежуточно образующиеся 5-арилксазолидины были известны намного раньше, например в синтезе биогенных арилэтанолamines из ароматических альдегидов. Так, в 1943 г. Akabori и Momotani установили,¹⁵⁰⁸ что взаимодействие бензальдегида с такими аминокислотами, как саркозин и *N*-метилаланин, с низкими выходами приводит к образованию галостихина (2-(метиламино)-1-фенилэтанола) или эфедрина соответственно. Однако работа была лишена понимания механизма данной реакции.

Большой прогресс был достигнут Rizzi,¹⁵⁰⁹ опубликовавшим в 1970 г. синтез фенилэфрина на основе [3+2]-циклоприсоединения 3-бензилоксибензальдегида и несимметричного азометин-илида на его основе. Последующий гидролиз смеси оксазолидинов и восстановительное дебензилирование дало фенилэфрин с выходом 23%. Недостатком перечисленных выше реакций и причиной низких выходов продуктов является образование несимметричных азометин-илидов и, как следствие, синтез наряду с целевым 5-арилксазолидином его региоизомера. Хотя в работе Rizzi¹⁵⁰⁹ и рассматриваются разные варианты образования аминспиртов, в ней впервые в явном виде показаны структуры промежуточных азометин-илидов и 5-арилксазолидинов.

Новый импульс этому направлению придали работы Orsini с соавт.,¹⁵¹⁰ правильно установившего структуру продуктов реакций саркозина, пролина и *N*-бензилаланина с бензальдегидами; Grigg с соавт.,¹⁵¹¹ осуществившего взаимодействие тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты с пиридин-2-карбальдегидом; Tsuge с соавт.,¹⁵¹² изучившего реакцию аминокислот с формальдегидом и осуществившего циклоприсоединение илида к 4-нитробензальдегиду. Кроме того, следует упомянуть статьи Achiwa с соавт.¹⁵¹³ и Padwa с соавт.,¹⁵¹⁴ разработавших один из самых удачных и широко используемых в настоящее время (в том числе в реакциях с бензальдегидами) прекурсоров азометин-илида — *N*-метоксиметил-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (**2.21.5**) (схема 591).

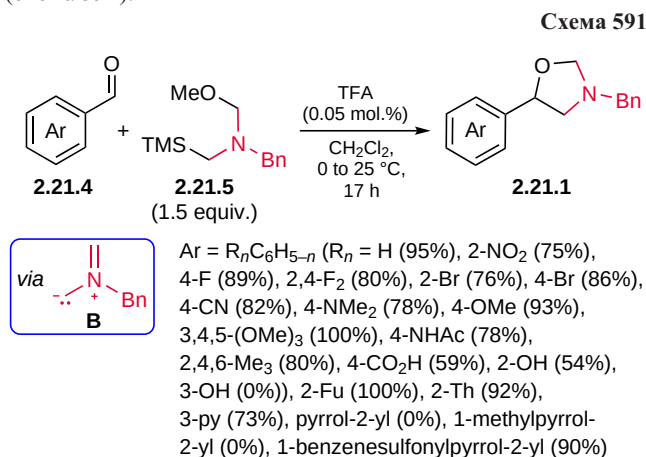
Первыми систематическими исследованиями по синтезу 5-арилксазолидинов на основе [3+2]-циклоприсоединения симметричного нестабилизированного азометин-илида **A** можно считать работы Nyerges с соавт. (2001 г.),¹⁵¹⁵ изучившего реакцию саркозина (**2.21.6**) и формальдегида с бензальдегидами, и Ryan с соавт.¹⁵¹⁶ (2007 г.), осуществившего взаимодействие прекурсора илида **2.21.5** с (гетеро-)ароматическими альдегидами.

В статье Nyerges с соавт.¹⁵¹⁵ было показано, что трехкомпонентная реакция саркозина (**2.21.6**), параформальдегида и ароматического альдегида **2.21.4** обладает высокой селективностью, и после кипячения в бензоле с насадкой Дина–Старка в течение 1–15 ч получают соответствующие 5-арилксазолидины **2.21.1** с выходами 58–98% (схема 590). Несмотря на то что в реакционной среде присутствуют два карбонильных компонента, способность которых давать азометин-илид была известна ранее, азометин-илид **A** образует только более активный формальдегид, а ароматический альдегид выступает при этом в роли дипольофила. Важно отметить, что авторы получили соответствующие оксазолидины в качестве единственных продуктов. Выходы продуктов реакции были высокими и даже близкими к количественным, и в ряду изученных бензальдегидов только пиперональ, содержащий электронодонорную метилendioксигруппу в положениях 3 и 4, показал низкий выход (58%). В целом, можно видеть, что данная



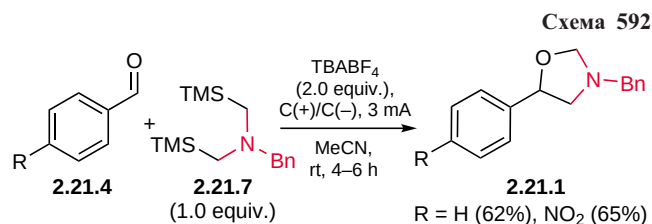
реакция является очень эффективным одностадийным методом синтеза 5-арилксазолидинов **2.21.1** из доступных реагентов.

Риан и соавт.¹⁵¹⁶ изучили реакции кремнийорганического прекурсора *N*-бензилазометин-илида **B** с ароматическими и гетероароматическими альдегидами **2.21.4**. В отличие от первого примера такой реакции, осуществленной еще Padwa и Dent в 1987 г.¹⁵¹⁴ с бензальдегидом под действием фторида лития и ультразвукового излучения, авторы выбрали технически более простой метод активации, который был предложен Achiwa с соавт.¹⁵¹³ для циклоприсоединения к алкенам, — катализ трифторуксусной кислотой (схема 591).

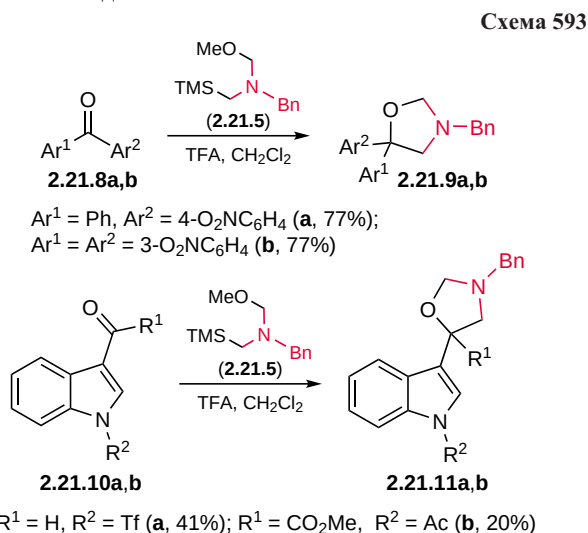


Реакция легко протекает в случае как электронодонорных, так и электроноакцепторных субстратов. Тем не менее высокодонорные или кислотные исходные соединения реагируют плохо или не образуют 5-арилксазолидинов. Так, целевого продукта не дали 3-гидроксибензальдегид и пиррол-2-карбальдегид. Интересно, что замещение атома водорода на метильную группу в положении 1 пиррольного субстрата не изменило результат, однако понижение донорности атома азота путем сульфонилирования полностью вернуло активность альдегидной группы в [3+2]-циклоприсоединении. Действие илида **B** на 4-гидроксибензальдегид сопровождалось реакцией Манниха по бензольному кольцу. Отметим, что подобная реакционная способность лежит в основе отдельного направления химии нестабилизированных азометин-илидов.^{1517,1518}

Силан **2.21.5** — не единственный прекурсор *N*-бензилазометин-илида **B**. Так, в 2021 г. Kumar и Banerjee предложили¹⁵¹⁹ электрохимический способ получения этого илида из *N,N*-бис(триметилсилилметил)бензиламина **2.21.7** на графитовых электродах и провели его циклоприсоединение к бензальдегиду и *n*-нитробензальдегиду (схема 592).

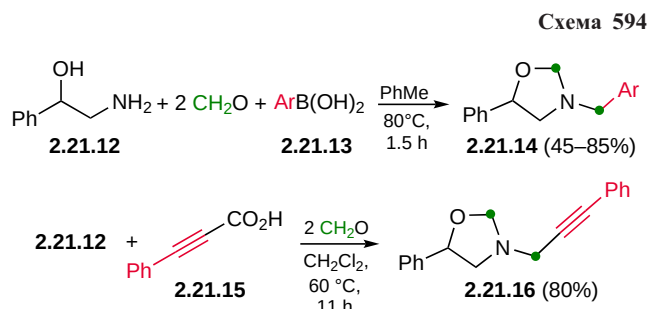


В 2013 г. Piettre и соавт.¹⁵²⁰ обнаружили, что ирид из силана **2.21.5** хорошо присоединяется к нитро- и динитро-бензофенонам **2.21.8a,b** с образованием 5,5-диарилксазолидинов **2.21.9a,b** (схема 593). Авторы провели также циклоприсоединение ирида к 1-трифлил-3-формилиндолу **2.21.10a** и к индол-3-илкетогэфиру **2.21.10b**, однако в обоих случаях оксазолидины **2.21.11a,b** образовались в смеси с продуктами деароматизации в результате присоединения по двойной связи пиррольного фрагмента, в связи с чем выходы оксазолидинов **2.21.11** оказались низкими.



Таким образом, можно резюмировать, что в начале 2000-х годов появился эффективный и универсальный метод получения широкого круга 5-арилоксазолидинов на основе доступных ароматических субстратов. Показано, что особенно легко реализуется циклоприсоединение к (гетеро)ароматическим альдегидам. Особо следует выделить реакцию саркозина и формальдегида в связи с ее эффективностью, доступностью и природоориентированностью, в то время как вариант кислотно-катализируемого десилилирования *N*-метоксиметил-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**2.21.5**) предпочтителен для присоединения к менее активным диполярофилам.

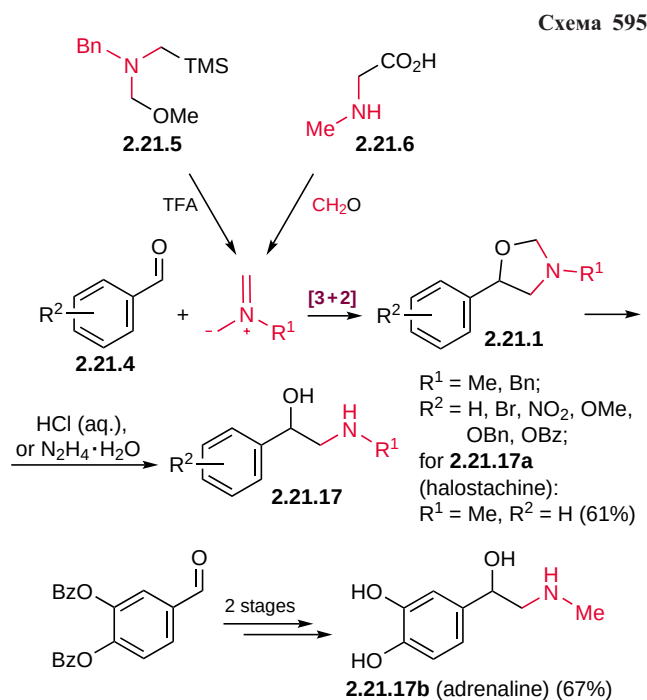
Отметим, что в последнее десятилетие метод синтеза 5-арилоксазолидинов путем циклизации арилэтаноламинов под действием формальдегида сохранил свою актуальность. Оригинальными tandemными модификациями этого известного процесса стали реакции этаноламинов **2.21.12** с участием арилбороновых кислот **2.21.13**, приводящие к *N*-бензилоксазолидинам **2.21.14**,¹⁵²¹ или фенилпропиоловой кислоты (**2.21.15**) (схема 594).¹⁵²² Последнее направление было также реализовано для терминальных ацетиленов в двухстадийном процессе через выделение бис(5-фенил-1,3-оксазолидинил)метанов.¹⁵²³ Образующиеся *N*-бензил- (**2.21.14**) и *N*-пропаргилксазолидины (**2.21.16**) представляют собой ценные объекты для дальнейших трансформаций (см. ниже схемы 607–609, 612, 613, 616).



2.21.2. Гидролиз и сопутствующие реакции

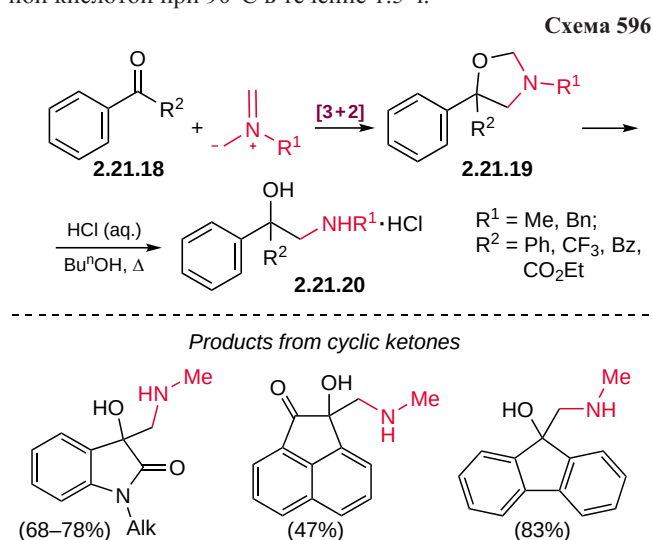
Гидролиз аминокетальной метиленовой группы в 5-арилоксазолидинах является одним из самых важных превращений и приводит к ценным аминоспиртам, например адреналину, фенилэфрину и галостихину.

В 2013 г. нами был предложен¹⁵²⁴ двухстадийный метод синтеза *N*-метил(бензил)арилэтаноламинов **2.21.17** из доступных ароматических альдегидов (схема 595). Сначала реакцией альдегида **2.21.4**, саркозина (**2.21.6**) и формальдегида получали 5-арилоксазолидин **2.21.1**, который далее без очистки гидролизовали в метаноле с соляной кислотой или обработкой гидразином в этиловом спирте в конечный аминоспирт **2.21.17**. С помощью предложенного метода из бензальдегида был синтезирован галостихин (**2.21.17a**), а из *O,O*-дibenзоилпротокатехового альдегида — адреналин (**2.21.17b**). В этой реакции был также успешно использован *N*-бензилазотметин-илид **B**, образующийся при действии на *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (**2.21.5**) каталитических количеств трифторуксусной кислоты, и в результате получили *N*-бензилэтаноламины **2.21.17**.



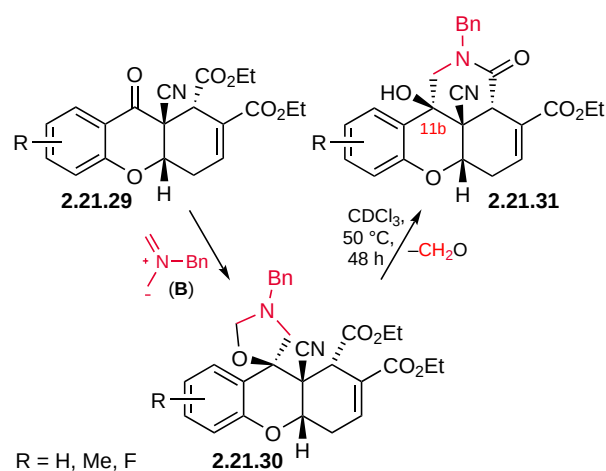
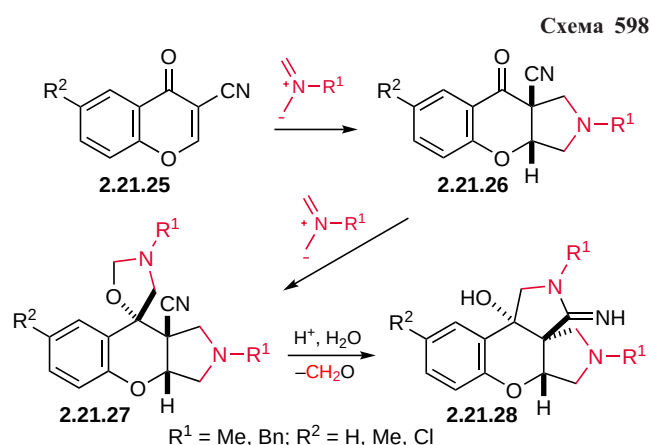
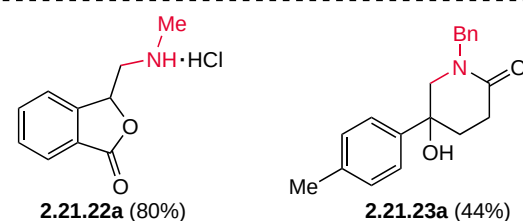
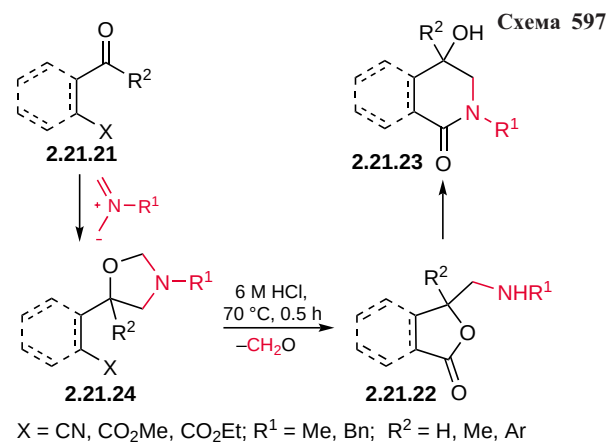
Этот одностадийный метод формально можно рассматривать как прямое нуклеофильное присоединение метил(бензил)аминометильного карбаниона, который генерируется из саркозина и формальдегида или бензиламина **2.21.5**, к карбонильной группе исходного ароматического альдегида **2.21.4**.

Нами также было обнаружено, что наряду с альдегидами в синтезе этаноламинов можно использовать ароматические кетоны **2.21.18** (схема 596).¹⁵²⁵ Поскольку нестабилизированные азометин-илиды представляют собой электронодонорные диполи, чувствительные к стерическим препятствиям, пространственно незатрудненные акцепторные кетоны ожидаемо легко реагируют с саркозином и формальдегидом, обеспечивая высокие выходы промежуточных оксазолидинов **2.21.19** и аминокспиртов **2.21.20**. В то же время для менее активного бензофенона потребовались более жесткие условия: пятичасовое нагревание в ДМФА с прекурсором **2.21.5** в присутствии LiF. В отличие от оксазолидинов **2.21.1**, которые образуются из ароматических альдегидов и гидролизуются в метаноле, 5-замещенные 5-арилоксазолидины **2.21.19** нуждались в более высокой температуре гидролиза — нагревание в *n*-бутаноле с соляной кислотой при 90°C в течение 1.5 ч.



Гидролиз 5-арилоксазолидинов может сопровождаться последующей внутримолекулярной циклизацией по освобождающимся гидроксильной и аминогруппам. Найдено, что ароматические альдегиды и кетоны **2.21.21**, имеющие сложноэфирные или нитрильные группы в положениях 1, 4 или 1, 5 относительно карбонильной группы, образуют (аминометил)лактоны **2.21.22** и 5-гидрокси-2-пиперидоны **2.21.23** (схема 597).¹⁵²⁶ Промежуточные оксазолидины **2.21.24** могут быть успешно синтезированы из малореакционноспособных карбонильных соединений при кипячении с *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламином (**2.21.5**) в ДМФА в присутствии LiF в течение 5 ч. Примечательно, что первоначально образующиеся лактоны **2.21.22** ввиду конформационной жесткости достаточно стабильны и их рециклизация в лактамы **2.21.23** требует нагревания в микроволновом реакторе при 130°C или действия внешнего нуклеофила (MeOH, NaOH). Типичными представителями указанных продуктов являются фталид **2.21.22a** и 5-толилпиперидон **2.21.23a**.

5-Арилоксазолидины получают и из некоторых стерически затрудненных ароматических кетонов при наличии акцепторной группы в α -положении. Так, обработка 3-цианохромон-3-карбоновых кислот избытком саркозина (**2.21.6**) и формальдегида или прекурсором **2.21.5** после стадии формирования первичного C=C-циклоаддукта **2.21.26** дает C=O-циклоаддукт **2.21.27** в виде единственного диастереомера (схема 598).^{1527, 1528} Последний в результате гидролиза образует тетрациклический амидин **2.21.28**.

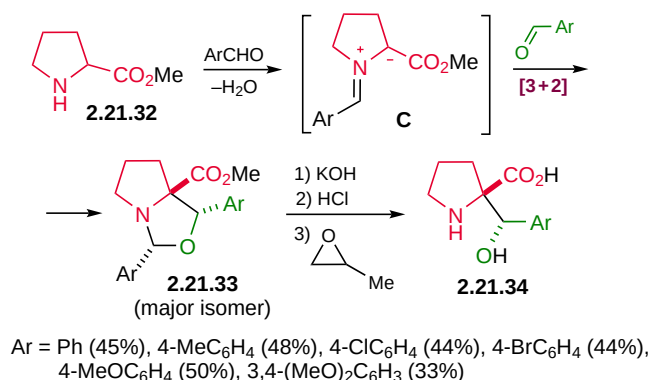


В 2016 г. Kumar и соавт.¹⁵²⁹ обнаружили аналогичные превращения замещенных 3-цианохромон-3-карбоновых кислот и метиловых эфиров хромон-3-карбоновых кислот, получив после реакции с силоном **2.21.5** тетрациклические амидины и лактамы. Конфигурация последних была доказана методом PCA и соответствовала стереохимии синтезированных нами продуктов **2.21.28**.

В том же году была описана¹⁵³⁰ близкая реакция с участием хроманонов **2.21.29** (см. схема 598). Показательно, что сопряженная с CO₂Et-группой кратная связь в соединениях **2.21.29** и **2.21.30** осталась инертной к действию ильда **B**, что в очередной раз подчеркивает чувствительность нестабилизированных азометин-ильдов к алкильным фрагментам в структуре дипольофила. К сожалению, авторы приписали конфигурацию спироцентру аддукта **2.21.30** и атому C(11b) в продукте **2.21.31** в отсутствие данных PCA и NOESY ¹H–¹H. На наш взгляд, она выглядит сомнительной, поскольку в описанных примерах^{1527–1529} именно α-цианогруппа активировала карбонильную и определяла направление атаки ильда.

Для получения 5-арилксазолидинов можно использовать стабилизированные азометин-ильды. Так, реакция метилпропината **2.21.32** с ароматическими альдегидами приводит к образованию стабилизированных ильдов **C**, которые далее с высокой регио- и стереоселективностью вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения со второй молекулой альдегида, образуя 2-оксапирилозидины **2.21.33**.¹⁵³¹ Гидролиз оксазолидинового цикла в последних приводит к α-(α-гидроксибензил)пролинам **2.21.34** с общими выходами 33–50% (схема 599).

Схема 599



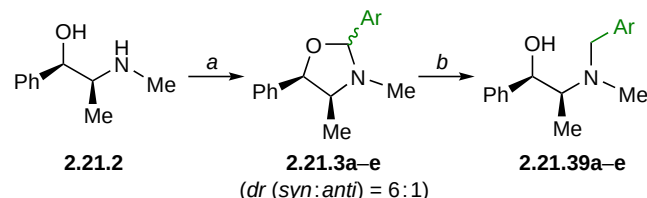
Подход к 5-арилксазолидинам, основанный на [3+2]-циклоприсоединении, не ограничивается реакцией альдегидов с азометин-ильдами. Известен альтернативный вариант образования гетероцикла, который пока представлен только синтезом высокофункционализированных соединений. Так, Suga и соавт.¹⁵³² в 2018 г. описали метод синтеза замещенных 5-арилксазолидинов **2.21.35**, используя реакцию циклоприсоединения карбонил-ильдов **D**, полученных их диазоэфиров **2.21.36**, к иминам **2.21.37** (схема 600). Процесс проходил при катализе ацетатом родия и трифлатом иттербия при комнатной температуре в дихлорметане, а полученные оксазолидины **2.21.35** далее были гидролизрованы до этаноламинов **2.21.38** в водном этаноле при катализе *n*-толуолсульфокислотой с выходами от умеренных до высоких.

2.21.3. Реакции по атомам C(2) и C(5) оксазолидина

Вторым из самых распространенных превращений оксазолидинов (после их гидролиза до аминоспиртов и карбонильных соединений) является реакция с нуклеофилами по положению C(2). Из-за наличия аминацетальной метиленовой группы оксазолидины способны подвергаться обратному раскрытию цикла по связи O–C(2) под действием кислот Льюиса или Брэнстеда с образованием спирта и иминиевого катиона, который может реагировать с различными нуклеофилами. Среди реакций оксазолидинов по атому C(2) одной из самых простых является восстановление до третичных аминов. Наиболее часто для данного процесса используют мягкие реагенты NaBH₄ (см.^{1533,1534}) и NaBH₃CN,¹⁵³⁵ однако описаны и более жесткие условия восстановления с участием LiAlH₄,¹⁵³⁶ AlH₃,¹⁵³⁷ водорода в присутствии Pd на угле,¹⁵³⁸ никеля Ренея (Ni–Ra)¹⁵³⁹ и родиевого катализатора.¹⁵⁴⁰

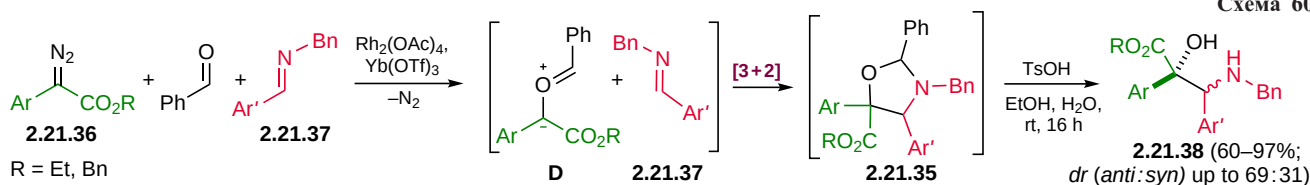
Восстановление оксазолидинов, полученных путем циклизации этаноламинов с карбонильными соединениями, по сути является вариантом восстановительного аминирования. Так, восстановление оксазолидинов **2.21.3**, которые были синтезированы из эфедрина **2.21.2** (или псевдоэфедрина) и различных альдегидов, под действием водорода и Pd/C в этаноле было использовано Petton и Alexakis¹⁵³⁸ для получения аминоспиртов **2.21.39a–e** и создания далее на их основе хиральных лигандов (схема 601; в скобках первым указан выход соответствующих оксазолидинов). В качестве альтернативного метода восстановления группа Hitchcock¹⁵⁴¹ применила LiAlH₄ при кипячении реагентов в тетрагидрофуране. Стоит отметить, что восстановление 2-арилзамещенных оксазолидинов **2.21.3** требовало продолжительного нагревания смеси.

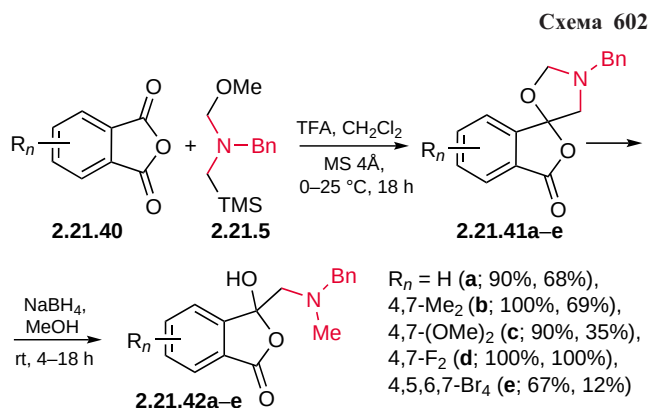
Схема 601



Применение [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-ильдов к бензальдегидам позволило Nyerges с соавт.¹⁵¹⁵ предложить метод получения 2-(диметиламино)-1-арилэтан-1-олов через восстановление 5-арил-3-метилоксазолидинов с помощью NaBH₄ в этаноле. Группой Ryan¹⁵⁴² в 2015 г. была исследована аналогичная реакция с участием нестабилизированного *N*-бензил-азометин-ильда, генерируемого из прекурсора **2.21.5** при катализе трифторуксусной кислотой, с фталевыми ангидри-

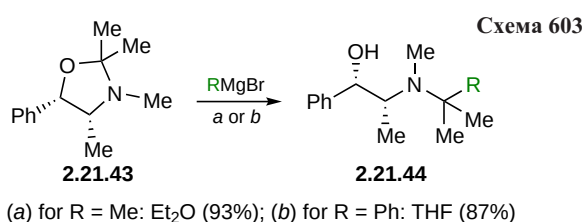
Схема 600



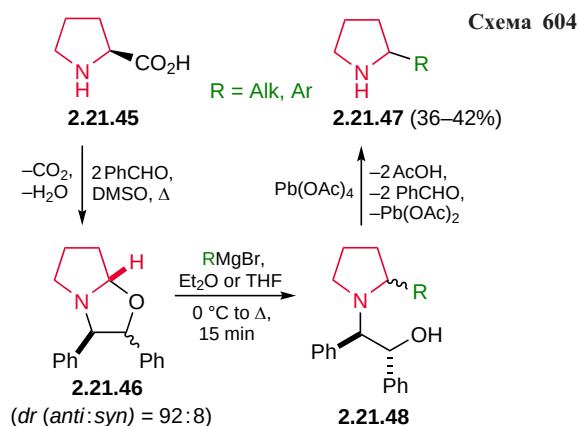


дами **2.21.40** (схема 602). Несмотря на то что азометин-илиды инертны по отношению к связи C=O сложных эфиров, карбонильная группа фталевого ангидрида оказалась достаточно активной для взаимодействия с азометин-илидом. В результате авторами был получен ряд 3*H*-спиро[изобензофуран-1,5'-оксазолидин]-3-онов **2.21.41a-e** с выходами от хороших до высоких. Циклоаддукты **2.21.41** ожидаемо оказались малоустойчивыми соединениями, и их пришлось очищать хроматографией на особом малоокислотном силикагеле. Далее фталиды **2.21.41** восстанавливали под действием NaBH₄ с образованием более устойчивых 3-(алкиламинометил)-3-гидроксиизобензофуран-1-онов **2.21.42a-e**. Отметим, что в отсутствие симметричных заместителей в ароматическом кольце фталевого ангидрида **2.21.40** реакция циклоприсоединения протекала с небольшой региоселективностью и получалась смесь двух оксазолидинов.

Помимо восстановления эфедриновых оксазолидинов **2.21.3** с целью синтеза хиральных лигандов, Diéguez и соавт.¹⁵⁴³ провели раскрытие цикла в оксазолидинах **2.21.43** до аминоспиртов **2.21.44** с помощью реактивов Гриньяра (схема 603). Высокая нуклеофильность и кислотность Льюиса магнибромидов позволяет им особенно легко реагировать с 5-арилоксазолидинами по положению 2.^{1506,1507}



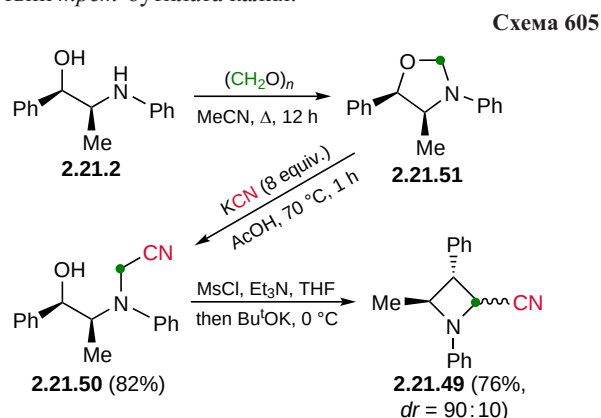
Реакция *L*-пролина (**2.21.45**) с бензальдегидом в ДМСО приводит к образованию стереоизомерных оксапирролизидинов **2.21.46** с общим выходом 97%, причем в смеси преобладает продукт с *анти*-расположением фенильных групп (схема 604).¹⁵¹⁰ Смесь оксазолидинов **2.21.46** использовали для синтеза α -замещенных пирролидинов **2.21.47**.¹⁵⁴⁴ Так, первоначальная обработка оксапирролизидинов **2.21.46** реактивом Гриньяра приводила к раскрытию оксазолидинового цикла и образованию стереоизомерных аминоспиртов **2.21.48** с высокой конверсией. Последующее окислительное расщепление этаноламинного фрагмента под действием Pb(OAc)₄ позволило получить 2-алкил- и 2-арилзамещенные пирролидины **2.21.47** с умеренными выходами (36–42%) в расчете на исходный пролин. Данный одnoreакторный метод не требует выделения и очистки интермеди-



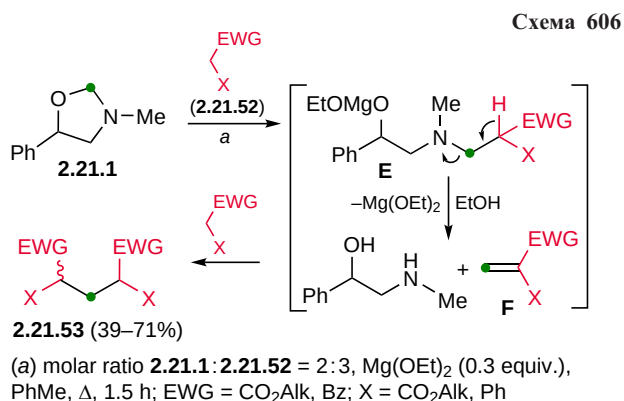
тов и формально представляет собой α -функционализацию пролина **2.21.45** путем замены карбоксильной группы.

Помимо реактивов Гриньяра, и другие C-нуклеофилы в присутствии кислот Льюиса или Брэнстеда способны вызывать раскрытие оксазолидинового цикла. Например, для реакции оксазолидинов с цианид-анионом были применены различные реагенты, в том числе водная HCN,¹⁵⁴⁵ а также системы TMSCN–BF₃·Et₂O (см.¹⁵⁴⁶) и KCN–H⁺.¹⁵⁴⁷ Полученные таким образом 2-[(2-гидроксиэтил)амино]ацетонитрилы представляют собой ценные «строительные блоки» для дальнейших превращений.

В 2016 г. Couty и соавт.¹⁵⁴⁸ предложили метод синтеза *N*-арилазетидина **2.21.49** из аминоспирта **2.21.50** с использованием оксазолидина **2.21.51** в качестве интермедиата (схема 605). Целевой 4-метил-1,3-дифенилазетидин-2-карбонитрил (**2.21.49**) был получен путем обработки промежуточного аминокетонитрила **2.21.50** мезилхлоридом в присутствии триэтиламина с дальнейшей анионной циклизацией соответствующего хлорпроизводного в присутствии *tert*-бутилата калия.



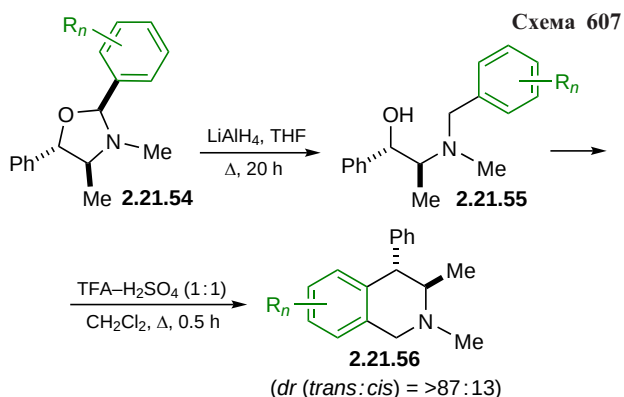
В нашей лаборатории была исследована реакция 5-арилоксазолидинов с такими C-нуклеофилами **2.21.52**, как диалкилмалонаты, этилбензоилацетаты и дезоксибензоин.¹⁵⁴⁹ Установлено, что взаимодействие этих метилен-активных соединений с оксазолидинами **2.21.1** под действием этилата магния протекает как «домино»-процесс (схема 606). Первоначальные раскрытие оксазолидинового цикла и нуклеофильная атака приводят к образованию Манниха **Е**, из которого при элиминировании молекулы гало-стахина образуется терминальный акцепторный алкен **Ф**. Последующая реакция Михаэля со второй молекулой метилен-активного соединения **2.21.52** дает сшитые метиленовой группой 1,3-дикарбонильные соединения **2.21.53** с умерен-



ными выходами. В данном случае 5-фенилоксазолидин **2.21.1** является донором метиленовой группы и по сути аналогом формальдегида.

5-Арилоксазолидины обладают разносторонней реакционной способностью вследствие наличия нескольких реакционных центров. Они являются источниками иминиевого катиона и O,N-динуклеофилами, а за счет арильного кольца в положении 5 способны реагировать с образованием бензильного карбокатиона в присутствии кислот Льюиса или Брэнстеда. В литературе последнее направление представлено в основном примерами катионных внутримолекулярных циклизаций Фриделя–Крафтса по бензильному положению оксазолидинов (атому C(5)), и в большинстве случаев сопряжено с первоначальным раскрытием гетероцикла нуклеофилом или гидрид-анионом по атому C(2).¹⁵⁵⁰

Coote с соавт.^{1534,1551} были опубликованы стереоселективные методы синтеза 4-арилтетрагидроизохинолинов и тетрагидробенз[*d*]азепинов. Стратегия, положенная в их основу, заключалась в восстановлении 5-арилоксазолидинов, полученных из эфедрина, псевдоэфедрина или галостехина и ароматических альдегидов, и дальнейшей внутримолекулярной катионной циклизации Фриделя–Крафтса промежуточного аминспирта по ароматическому фрагменту. В работе¹⁵⁵² 2010 г. авторами было показано, что восстановление оксазолидинов **2.21.54** под действием LiAlH_4 протекает с высокими выходами при наличии донорных заместителей в ароматическом кольце исходного бензальдегида (схема 607). Кипячение аминспиртов **2.21.55** в присутствии смеси серной и трифторуксусной



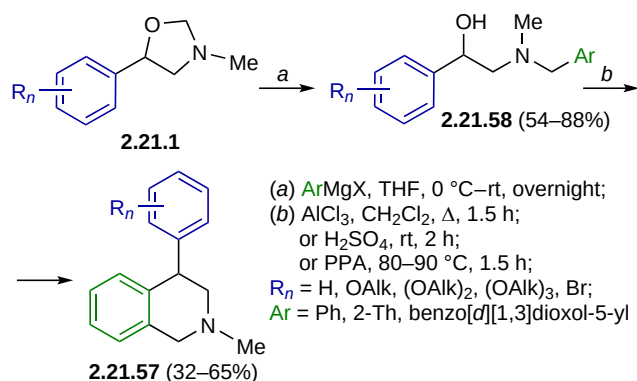
2.21.55: R_n = H (77%), 3,4-(OMe)₂ (99%), 2-OMe (91%), 3-OMe (94%), 4-OMe (94%);

2.21.56: R_n = H (*trans*:*cis* = 94:6, 100%), 6,7-(OMe)₂ (*trans*:*cis* = 88:12, 79%), 8-OMe (*trans*, 91%), 7-OMe (*trans*, 41%), 6-OMe (*trans*, 92%)

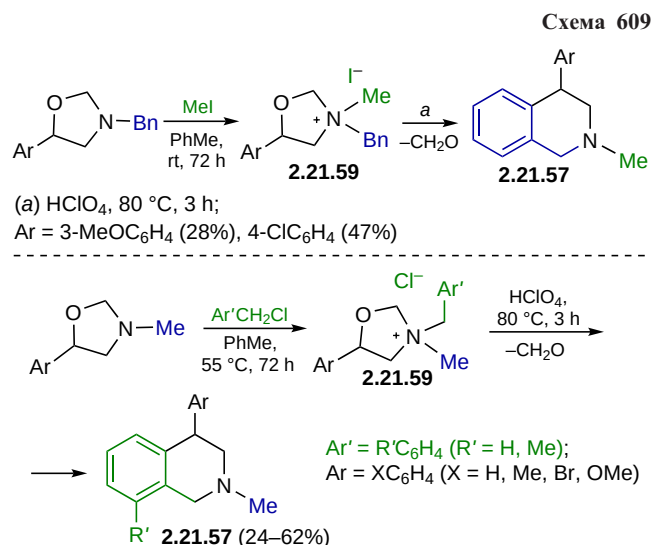
кислот (соотношение 1:1) завершалось образованием 4-арил-2,3-диметилтетрагидроизохинолинов **2.21.56** с преимущественным *trans*-расположением заместителей в случае оксазолидинов **2.21.54** на основе как эфедрина, так и псевдоэфедрина. Стоит отметить, что авторам удалось повысить диастереоселективность циклизации до 99:1 путем использования комплекса исходных аминспиртов с трикарбонил хрома.

Расширение области применения [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к карбонильным соединениям позволило разработать новый метод синтеза тетрагидроизохинолинов через стадию образования 5-арилоксазолидинов. В 2013 г. нашей группой¹⁵⁵³ был предложен трехстадийный способ получения 4-арилтетрагидроизохинолинов **2.21.57** из ароматических альдегидов, саркозина, параформальдегида и реактивов Гриньяра (схема 608). Ключевой стадией служило раскрытие цикла в 5-арилоксазолидинах **2.21.1** под действием (гет)арилмагнийбромидов, приводящее к *N*-бензил-β-гидроксифенилэтиламинам **2.21.58** с выходами 54–88%, рассчитанными на исходные бензальдегиды. Обработка продуктов **2.21.58** хлоридом алюминия, серной или полифосфорной кислотой приводила к внутримолекулярной атаке бензильного карбокатиона (бывшего атома C(5) оксазолидина) по введенному ароматическому фрагменту с образованием 4-арилтетрагидроизохинолинов **2.21.57** с выходами 32–65% (в расчете на исходный бензальдегид). Примечательно, что циклизация в полифосфорной кислоте протекала и по тиофеновому циклу, давая 4-(*n*-бромфенил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин с выходом 65%.

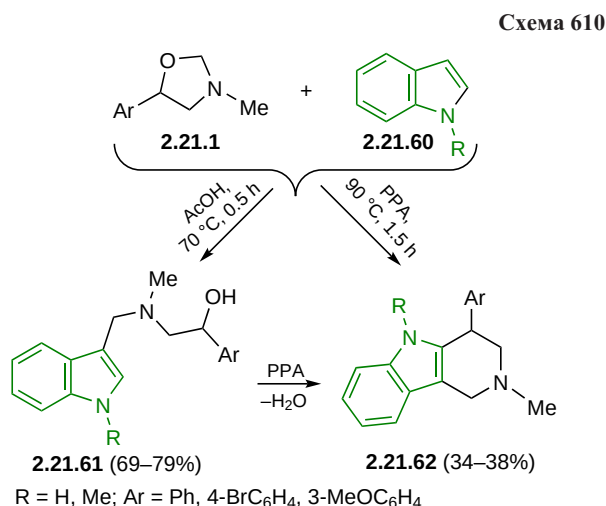
Схема 608



Как видно из предыдущих примеров, введение второго ароматического фрагмента в продукт раскрытия 5-арилоксазолидинового цикла под действием нуклеофила или восстановление 2,5-диарилоксазолидинов открывает возможности для внутримолекулярной циклизации по атому углерода, находящемуся в положении 5 оксазолидинового субстрата. Альтернативным подходом к образованию тетрагидроизохинолинов стала кватернизация *N*-бензил- или *N*-метилоксазолидинов метилиодидом либо бензилхлоридами, приводящая к *N*-бензил-*N*-метил-5-арилоксазолидинам **2.21.59** с высокими выходами (схема 609).¹⁵⁵⁴ Нагревание этих четвертичных аммониевых солей в 70%-ной хлорной кислоте приводит к раскрытию цикла по связи O–C(5), алкилированию по Фриделю–Крафтсу по *N*-бензильному фрагменту, отщеплению молекулы формальдегида и образованию 4-арилтетрагидроизохинолинов **2.21.57** с выходами от 24 до 62% в расчете на исходные бензальдегиды.

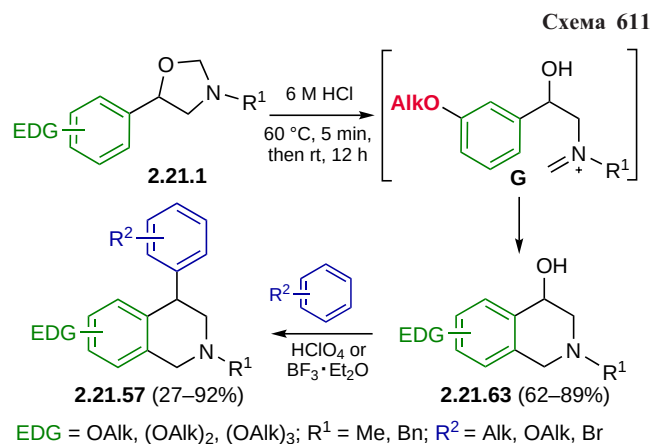


Нашей научной группой¹⁵⁵⁵ был обнаружен интересный пример [4+2]-аннелирования 5-арилоксазолидинов индолами (схема 610). Нагревание смеси оксазолидина **2.21.1** и индола **2.21.60** в уксусной кислоте протекает через реакцию Манниха и завершается образованием 1-арил-2-(индол-3-илметиламино)этанолов **2.21.61**. Показано, что при нагревании последних в полифосфорной кислоте происходит внутримолекулярное электрофильное замещение и получают 4-арил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболины **2.21.62** с выходами от 34 до 38% в расчете на исходные бензальдегиды. Стоит отметить, что в случае замены уксусной кислоты на полифосфорную в реакции 5-арилоксазолидина с индолом процесс осуществляется по пути двойного электрофильного замещения и сразу приводит к γ-карболинам **2.21.62**.

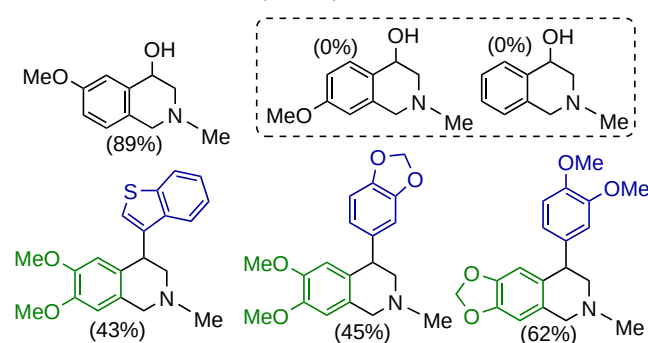


В рассмотренных выше реакциях (см. схемы 607–610) внутримолекулярная циклизация Фриделя–Крафтва протекает по *N*-бензильному заместителю, который становится ароматическим кольцом изохинолина или γ-карболина, а 5-арильный фрагмент оксазолидина оказывается арильным заместителем в положении 4 целевого гетероцикла.

В 2013 г. нами был разработан¹⁵⁵⁶ метод рециклизации 5-арилоксазолидинов **2.21.1** в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-олы **2.21.63** (схема 611). Показано, что нагревание исходного соединения в 6М HCl при 60 °C приводит к раскрытию оксазолидинового цикла, образованию иминиевого



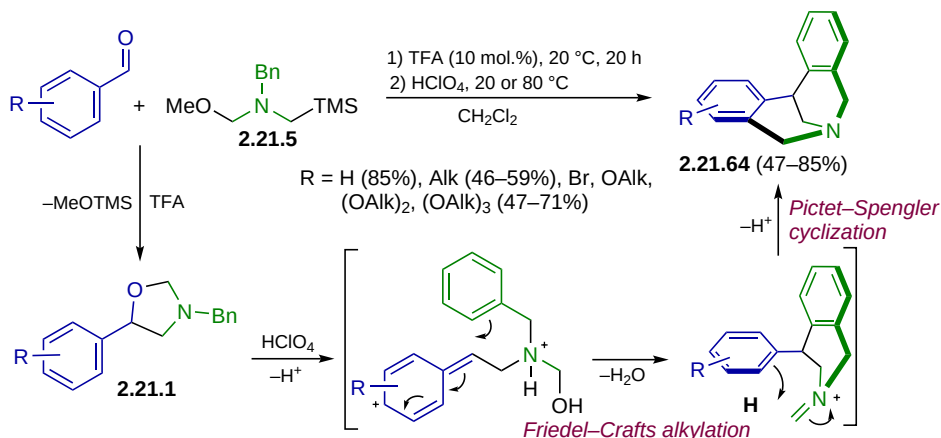
Examples of product



катиона **G** и циклизации Пикте–Шпенглера в продукты **2.21.63** с выходами 62–89% (в расчете на исходный бензальдегид). Для успешного протекания реакции требовалось наличие электронодонорного заместителя в *мета*-положении ароматического кольца, способствующего электрофильному замещению, в то время как оксазолидины с *n*-метоксифенильным и фенильным заместителями в положении 5 не давали желаемых продуктов рециклизации. Примечательно, что в сравнении с циклизацией Пикте–Шпенглера с участием фенилэтиламина обнаруженная нами рециклизация оксазолидинов характеризуется высокой региоселективностью и приводит к образованию единственного региоизомера — продукта атаки в *пара*-положение относительно донорной группы в бензольном кольце.

Полученные таким путем 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-олы **2.21.63** были использованы в реакциях с донорными аренами в хлорной кислоте или в присутствии эфира трифторида бора,¹⁵⁵⁷ что приводило к алкилированию аренов и образованию 4-арилтетрагидроизохинолинов **2.21.57** (см. схему 611). В реакцию вступали алкоксизамещенные арены (выходы продуктов от хороших до высоких), а также тетралин, бензотиофен и кумарон. В этом случае ароматический фрагмент изохинолина формировался из арильного заместителя 5-арилоксазолидина.

Логичным продолжением исследований по внутримолекулярной рециклизации 5-арилоксазолидинов стала замена *N*-метильной группы в субстрате на бензильную. Так, было обнаружено, что *N*-бензил-5-арилоксазолидины **2.21.1**, легко образующиеся из бензальдегидов и *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**2.21.5**), являются удобными интермедиатами в синтезе мостиковых 7,12-дигидро-6,12-метанодинбензо[с, f]азоцинов **2.21.64** (схема 612).¹⁵⁵⁴ Примечательно, что нагревание *N*-бензил-5-арилоксазолидинов **2.21.1** в растворе 6М HCl приводит к



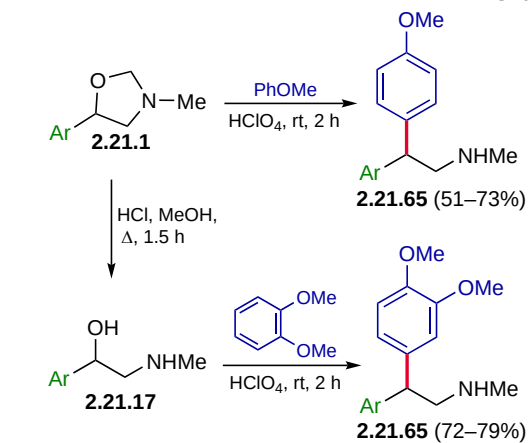
рециклизации в *N*-бензилтетрагидроизохинолин-4-олы, в то время как обработка этих оксазолидинов 70% хлорной кислотой уменьшает донорные свойства атома азота и, следовательно, его способность образовывать иминиевый катион. В результате оксазолидиновый цикл раскрывается по связи O–C(5) и происходит внутримолекулярная реакция Фриделя–Крафтса по *N*-бензильному фрагменту. Дальнейшее отщепление воды и циклизация Пикте–Шпенглера по ароматическому фрагменту 5-арилоксазолидина завершает создание дибензоазаоцинового скелета **2.21.64**. Стоит отметить, что в данном случае финальная циклизация иминиевого катиона **Н** протекала при наличии как электронодонорных заместителей в бензольном кольце, так и атома галогена или водорода. Однако выраженные акцепторы в бензольном кольце 5-арилоксазолидина **2.21.1** препятствуют протеканию обеих стадий рециклизации.

Как было отмечено выше, 5-арилоксазолидины легко вступают в реакции с сильными С-нуклеофилами, такими как реактивы Гриньяра, метиленактивные соединения, электроноизбыточные гетероциклы (индол, фуран и пиррол), а также способны подвергаться внутримолекулярной атаке бензольным кольцом по атомам C(2) и C(5). Однако межмолекулярный вариант последнего превращения долгое время оставался нереализованным. В 2021 г. мы обнаружили,¹⁵⁵⁷ что 5-арилоксазолидины **2.21.1** способны реагировать с аренами в присутствии хлорной кислоты, приводя к аналогам алкалоидов — алкоксизамещенным 4-арилтетрагидроизохинолинам **2.21.57** (схема 613). Подходящими катализаторами оказались также MsOH, TfOH, BF₃·Et₂O. С помощью контрольных экспериментов было установлено, что данный процесс протекает по механизму, анало-

гичному с таковым для внутримолекулярной рециклизации *N*-бензилоксазолидинов. Первоначально происходит протонирование оксазолидина и атака арена по атому C(5) (алкилирование арена по Фриделю–Крафтсу бензильным карбокатионом), а далее — внутримолекулярная реакция Пикте–Шпенглера по одному из ароматических колец, содержащему донорную группу в *meta*-положении. В качестве аренов были успешно использованы донорные фенолы и алкоксизамещенные бензолы, менее донорные толуол или ксилол вызывали снижение выхода продукта.

Отметим, что при отсутствии донорной группы в *meta*-положении обоих бензольных колец циклизация Пикте–Шпенглера не протекала, а реакция останавливалась на стадии моноалкилирования и образования 1-метил-2,2-диарилэтанаминов **2.21.65** (схема 614). Последние также были получены путем предварительного деметилирования оксазолидинов **2.21.1** и последующей реакции арилэтаноламинов **2.21.17** с аренами в похожих условиях.

Схема 614



Examples of products:

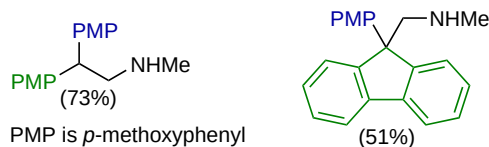
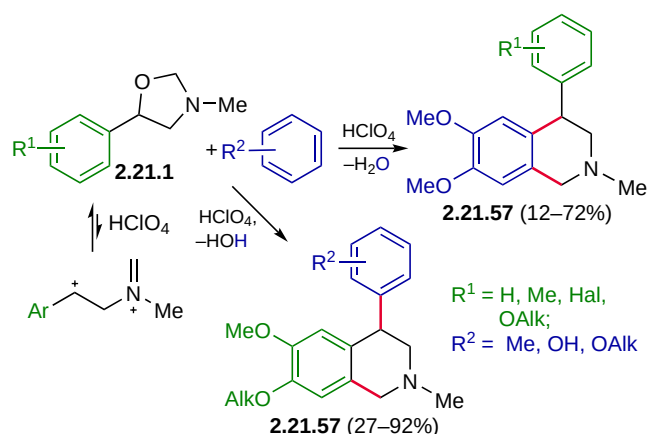
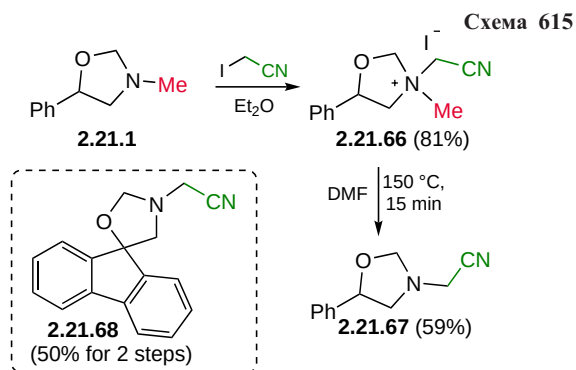


Схема 613



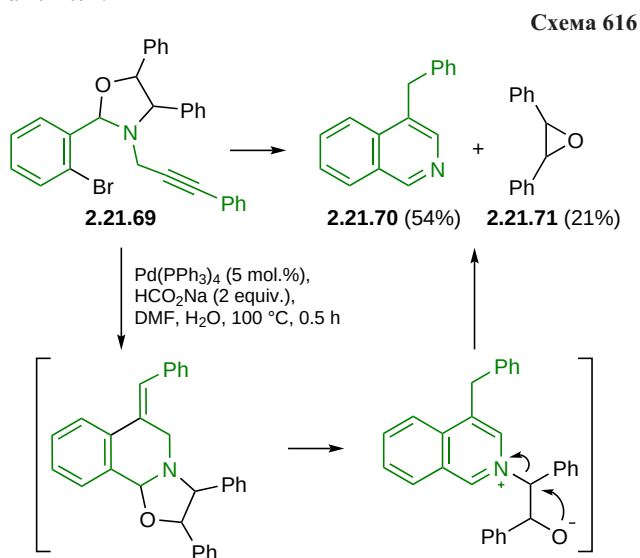
2.21.4. Другие реакции

Нами было найдено,¹⁵⁵⁸ что метильная группа при атоме азота 5-арилоксазолидина **2.21.1** легко заменяется на цианометильную: сначала кватернизируют субстрат, а затем нагревают соль **2.21.66** в течение 15 мин в диметилформамиде



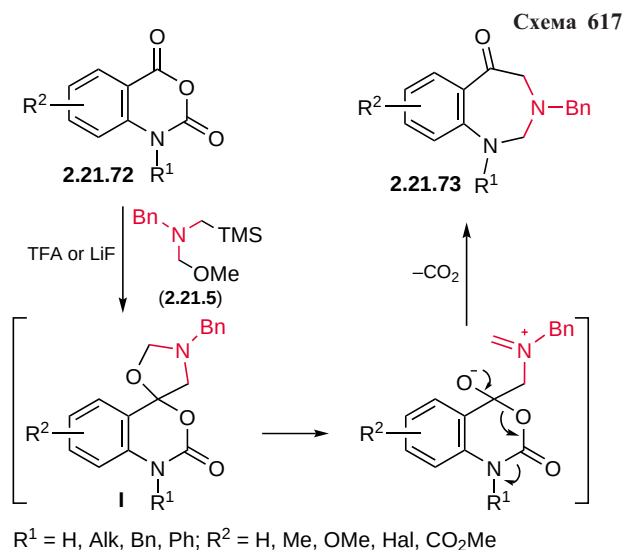
(схема 615). Таким путем был синтезирован 5-фенил-3-(цианометил)оксазолидин (**2.21.67**) с общим выходом 48% (на стадии кватернизации выход 81%, после деметилирования — 59%). Аналогичная трансформация была осуществлена для спироочленного флуоренооксазолидина **2.21.68** (выходы на первой и второй стадиях — 83 и 60% соответственно).

Необычная палладий-катализируемая реакция *N*-пропаргилоксазолидина **2.21.69** была описана в 2021 г. (схема 616).¹⁵⁵⁹ В этом случае через стадию ароматизации изохинолинового цикла происходил редкий для 5-арил-оксазолидинов разрыв связи N–C(4), приводящий к образованию 4-бензилизохинолина **2.21.70** и 2,3-дифенилоксирана **2.21.71**.

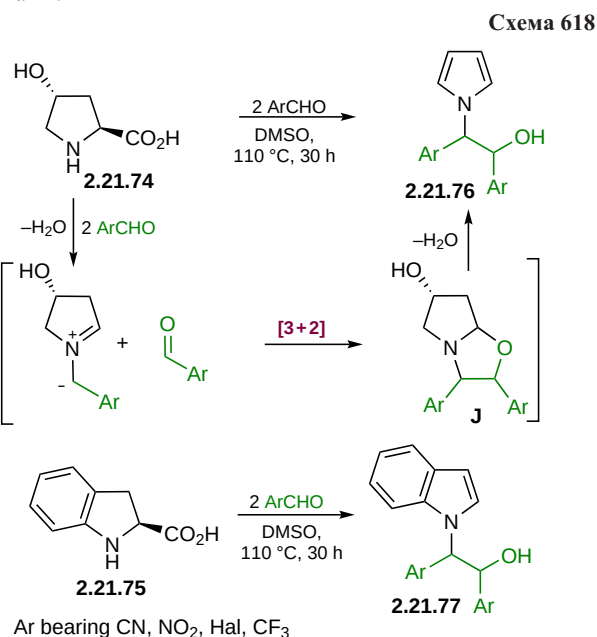


Обычно трудноклассифицируемые и неожиданные превращения в ряду 5-арил-оксазолидинов связаны с наличием в их структуре уходящих групп. Так, в 2011 г. Ryan и соавт.¹⁵⁶⁰ была проведена реакция азометин-илида, полученного из бензиламина **2.21.5**, с изатоевыми ангидридами **2.21.72** (схема 617). Хотя можно было ожидать классического [3+2]-циклоприсоединения по наиболее активной карбонильной группе в положении 4, в качестве продуктов были выделены не оксазолидины **I**, а бензодиазепиноны **2.21.73**. Авторы предполагают, что промежуточно образующийся спирооксазолидин **I** оказывается нестабильным и инициирует перегруппировку оксазинового цикла с экстррузией углекислого газа, вызывая, таким образом, расширение шестичленного цикла до семичленного, диазепинового.

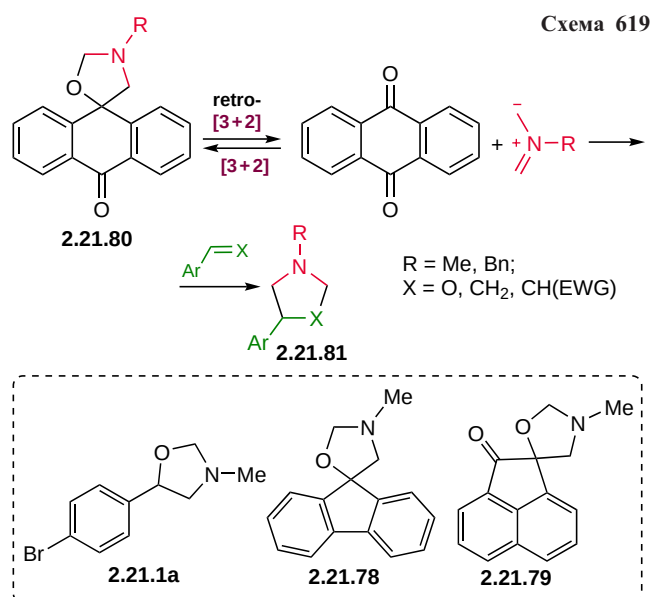
Нестабильность 5-арил-оксазолидинов может быть обусловлена наличием других уходящих групп в молекуле.



Так, показано, что реакция ароматических альдегидов с 4-гидроксипролином (**2.21.74**) или индолин-2-карбоновой кислотой (**2.21.75**) не останавливается на стадии образования конденсированных 5-арил-оксазолидинов **J**, а протекает далее, давая *N*-(2-гидроксиэтил)пирролы **2.21.76** или индолы **2.21.77** (схема 618).¹⁵⁶¹ В этой реакции участвуют только ароматические альдегиды с электроноакцепторными группами.



В 2016 г. нашей научной группой¹⁵⁶² было обнаружено, что 5-арил-оксазолидины в зависимости от строения (например, соединение **2.21.1a**) могут подвергаться цикло-распаду при нагревании от 120 до 210 °C (схема 619). Наиболее характерно это свойство для спирооксазолидинов **2.21.78** и **2.21.79**, но особо следует выделить спирооксазолидин **2.21.80**, который разрушается уже при нагревании в толуоле. Показано, что ретро-[3+2]-циклоприсоединение с участием этого соединения является удобным методом получения *in situ* нестабилизированных азометин-илидов в безводных условиях и может быть применено для синтеза циклоаддуктов **2.21.81** из малоактивных дипольофилов. В ряде случаев использование оксазолидина **2.21.80** —



единственный способ провести реакцию илидов с диполярофилом,¹⁵⁶³ которая не реализуется ни в классических условиях взаимодействия с саркозином и формальдегидом, ни при десилилировании *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**2,21.5**).

Представленный выше материал свидетельствует о том, что 5-арилоксазолидины имеют большой синтетический потенциал, а возросший к ним в последние 10 лет интерес раскрыл еще не все возможности химии этих соединений. Действительно, многие из описанных реакций были проведены всего для нескольких исходных субстратов и влияние специфических заместителей в таких системах пока неясно. В то же время уже сейчас видно, что оксазолидиновый цикл благодаря присутствию арильного заместителя в положении 5 может быть введен в различные реакции с участием всех составляющих его атомов.

Основным активатором 5-арилоксазолидинов являются кислоты, а реагирующие с ними молекулы должны обладать нуклеофильными свойствами. Такая комбинация запускает как простые превращения типа реакций Манниха и Пикте–Шпенглера или алкилирования Фриделя–Крафтса, так и сложные меж- или внутримолекулярные tandemные процессы, которые приводят к алкалоидоподобным системам, сочлененным различным образом. Разделение стадий в этих превращениях обусловлено тем, что кислотный катализатор активирует связи O–C(2) и O–C(5) в 5-арилоксазолидинах неодинаково: в слабокислых условиях они реагируют только как иминиевые катионы, а в сильнокислых — обоими положениями 2 и 5 с первоначальной атакой по бензильному атому углерода. В то же время в химии 5-арилоксазолидинов известен ряд неэлектрофильных реакций, связанных с малой устойчивостью субстратов ввиду стерических напряжений или наличия уходящих групп. Одним из самых многообещающих процессов является циклораспад спиросочлененных антраценкоксозолидинов, позволяющий образовывать *in situ* нестабилизированные азометин-илиды в безводных условиях.

Отдельно следует отметить наличие в структуре 5-арилоксазолидинов фармакофорного фенэтиламинового фрагмента, что зачастую обуславливает его присутствие в продуктах реакций, а сами 5-арилоксазолидины делает од-

ним из наиболее легкодоступных «строительных блоков» для использования в медицинской химии.

2.22. Гипервалентные соединения иода: от получения к применению в синтезе гетероциклов

Соединения гипервалентного иода (СГИ) нашли широкое применение в современной органической химии в качестве реагентов и катализаторов.^{1564–1567} Например, СГИ на основе гетероциклического бензиодоксола обладают более высокой стабильностью по сравнению с их ациклическими аналогами, что открывает больше возможностей для синтеза и безопасного использования реагентов с функциональными лигандами, такими как N₃-, CN- и CF₃-группы.^{1568, 1569} Более высокая стабильность циклических СГИ объясняется связью между апикальными и экваториальными лигандами на иодном центре, что затрудняет псевдовращение и восстановительное элиминирование, приводящее к термическому разложению.¹⁵⁷⁰ На сегодняшний день химия производных бензиодоксолов (рис. 16) насчитывает большую палитру реагентов (например, соединения **2,22.1–2,22.14**), используемых в процессах переноса функциональных групп, а также аннелирования и гетероциклизации.^{1571–1576} Более того, данные реагенты проявляют высокую реакционную способность как в присутствии, так и в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов или фотокатализаторов. Соединения гипервалентного иода не ограничиваются кислородсодержащими производными. На сегодняшний день синтез и применение псевдоциклических и циклических λ³- и λ⁵-иоданов, имеющих в структуре короткий контакт между атомами I и N, являются перспективными направлениями исследований, хотя и сравнительно малоизученными. Однако известно, что этот класс СГИ проявляет улучшенные по сравнению с кислородсодержащими производными физико-химические свойства, например хорошую растворимость, большую стабильность и отличную окислительную активность.^{1577, 1578}

Химия иодониевых солей представляет собой особенно важную область исследования СГИ в силу их уникальных свойств и способности выступать в качестве реагентов и катализаторов во многих превращениях.^{1579–1582} Наиболее изученными для соединений данного класса являются реакции арилирования, которые обладают заметными преимуществами по сравнению с классическими подходами, в которых используют арилгалогениды.^{1583–1585}

Настоящий раздел посвящен вкладу в область химии гипервалентного иода научной группы под руководством проф. М.С.Юсубова. В работе кратко рассмотрены методы получения и практическое применение бензиодоксолов с атомом иода(III или V), некоторых представителей азот-координированных иоданов, а также обобщены результаты синтеза гетероциклических производных с использованием соединений гипервалентного иода за последние годы.

2.22.1. Циклические и псевдоциклические λ³-иоданы

В 2011 г. нашей научной группой¹⁵⁸⁶ были впервые получены и охарактеризованы новые гетероциклические соединения **2,22.15–2,22.17**, содержащие атомы трехвалентного иода, кислорода и бора в пятичленном цикле и названные бензиодоксоболами по аналогии с бензиодоксолом (схема 620). В дальнейшем при изучении химии производных **2,22.15** в мягких условиях были получены новые псев-

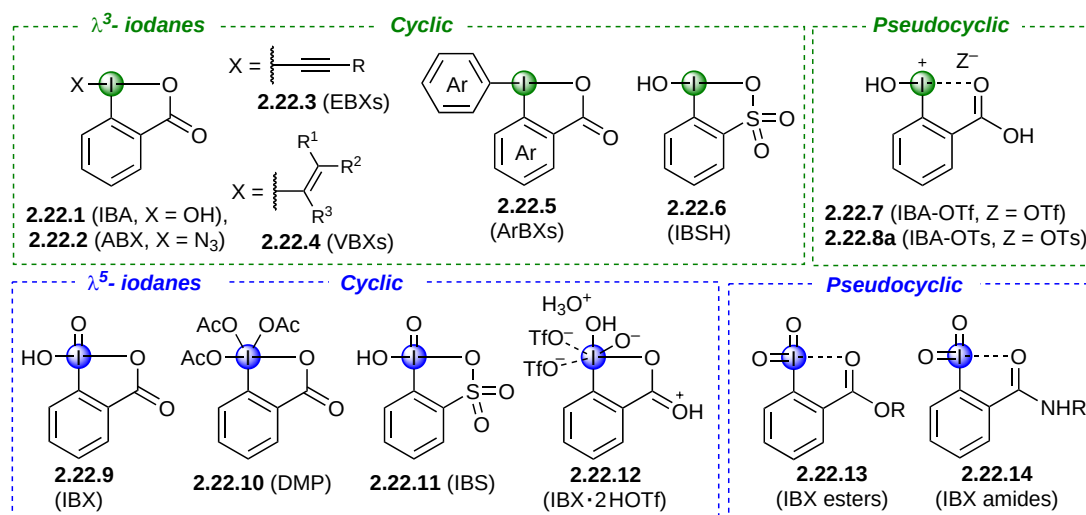


Рисунок 16. Представители гетероциклических, псевдоциклических соединений иода(III или V) и их аналоги.

доциклические органоhipервалентные соединения иода — трифлаты арилбензидоксобола **2.22.18**. Эти соединения способны выступать в качестве прекурсоров для генерирования аринов **2.22.19** при комнатной температуре под действием воды.¹⁵⁸⁷ Арины **2.22.19** демонстрируют традиционно высокую реакционную способность в определенных превращениях, например в «клик»-реакциях и реакции Дильса–Альдера, в результате которых образуются соответствующие аддукты с высокой селективностью и хорошими выходами. Кроме того, ариновые интермедиаты, формирующиеся из трифлатов **2.22.18**, селективно реагируют с *трет*-бутилфенолом, образуя продукты *орто*-арилирования **2.22.20**, **2.22.21** с умеренными выходами (см. схему 620), а также способны ковалентно связываться с оксидом графена.¹⁵⁸⁸

Органосульфатные производные бензидоксола являются термически стабильными соединениями и демонстрируют высокую реакционную способность в окислительных трансформациях.^{1564–1568, 1573} Бензидоксолы **2.22.6**, **2.22.11** и псевдобензидоксолы **2.22.7**, **2.22.8**, **2.22.12** являются сильными электрофилами и мягкими окислителями по отношению к различным ненасыщенным соединениям.^{1573, 1589} В частности, предложенный нами¹⁵⁹⁰ псевдоциклический трифлат **2.22.7** (IBA-OTf) является эффективным реагентом

для окислительной гетероциклизации соединений **2.22.22–2.22.24** (продукты **2.22.25**, **2.22.26**),^{1591–1594} окисления сульфидов **2.22.27**,¹⁵⁹⁵ фенолов **2.22.28** (продукты **2.22.29**, **2.22.30**) и ненасыщенных соединений **2.22.31**, **2.22.32** (продукты **2.22.33**, **2.22.34**),¹⁵⁷³ а также для синтеза с участием аренов **2.22.35** и алкинов **2.22.36** производных гипервалентного иода **2.22.37–2.22.40** (схема 621),^{1595–1599} применяющихся для переноса функциональных групп.¹⁵⁷⁵

По сравнению с описанными ранее аналогичными соединениями гипервалентного иода,^{1565, 1567} реагент IBA-OTf (**2.22.7**) позволяет осуществлять широкий спектр превращений в существенно более мягких условиях (см. схему 621). Кроме того, нашей научной группой было показано, что трифлат **2.22.7** можно использовать в качестве рециклизуемого реагента¹⁵⁹⁰ или даже в каталитическом режиме,¹⁵⁷³ что соответствует принципам «зеленой химии».¹⁶⁰⁰

Наряду с IBA-OTf (**2.22.7**) был синтезирован ряд псевдоциклических тозилатов IBA-OTs (**2.22.8**), исследованы их структура и реакционная способность. Тозилаты бензидоксолов **2.22.8a, b**, полученные из 2-иодбензойных кислот **2.22.41**, легко реагируют с различными органическими субстратами в качестве иод-центрированных электрофилов с образованием продуктов окисления **2.22.42**, **2.22.43** или соответствующих солей иодония **2.22.44** (схема 622).¹⁶⁰¹ Впо-

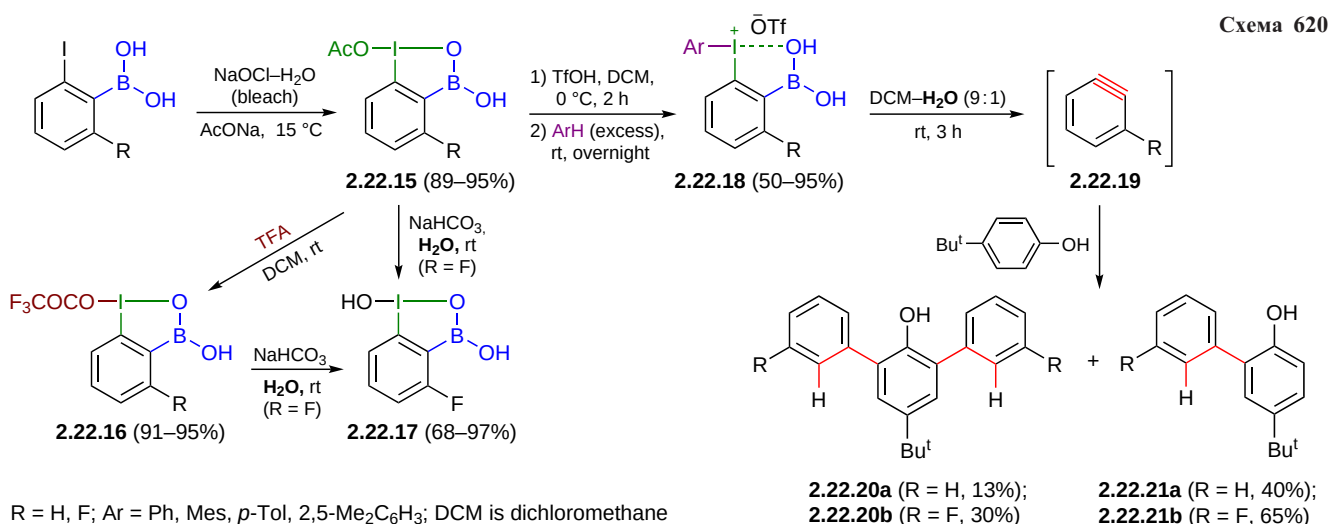


Схема 621

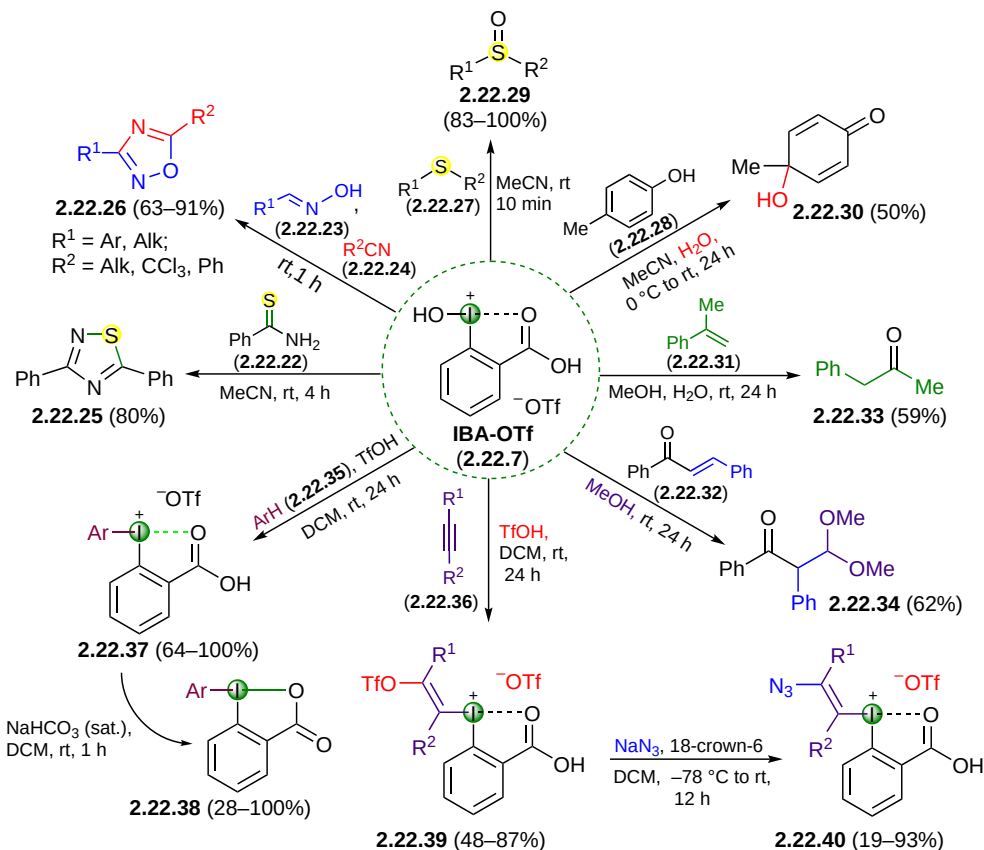
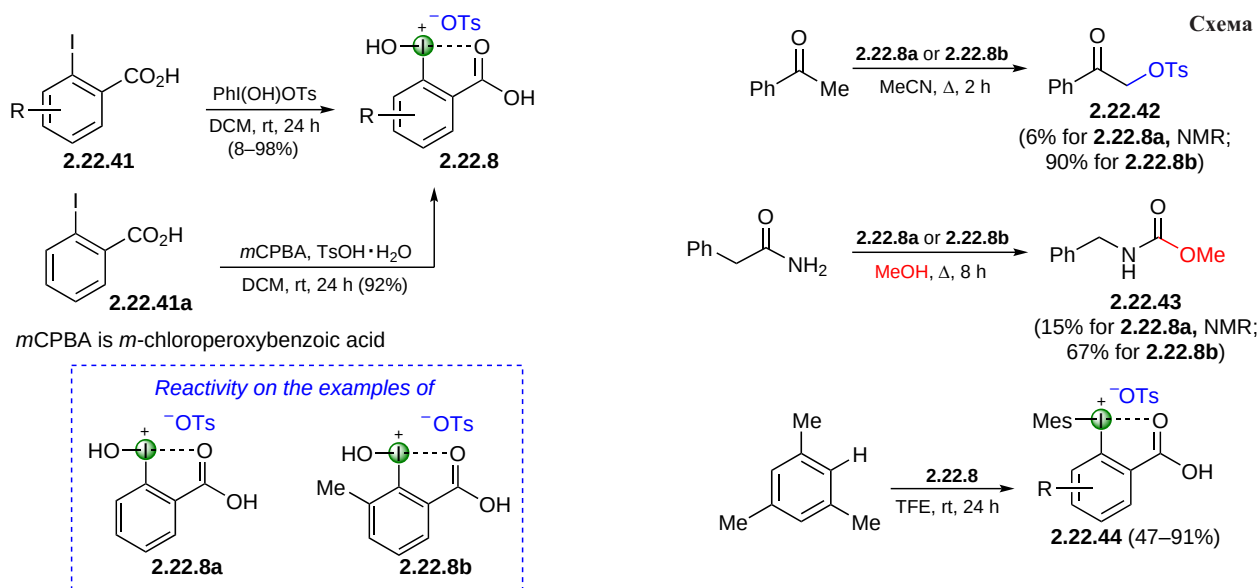


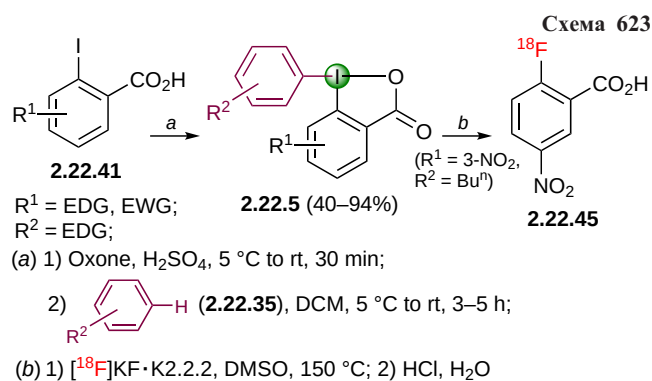
Схема 622



следствии мы показали,¹⁶⁰² что реагент **IBA-OTs (2.22.8a)** может быть использован в каталитических количествах в качестве медиатора процессов гетероциклизации.

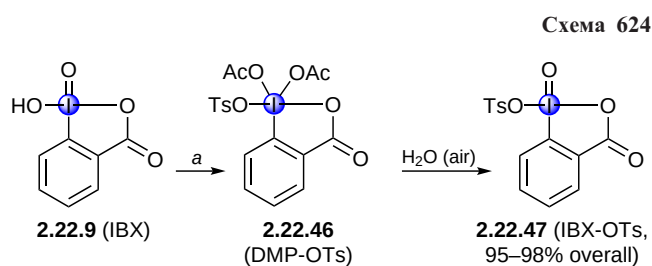
Предложен удобный одnoreакторный метод получения ряда 1-арилбензидоксолов (**ArBX**) **2.22.5** из 2-иодбензойных кислот **2.22.41** под действием недорогого и экологически безопасного окислителя Oxhone ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) (схема 623).¹⁶⁰³ Реакционную способность соединений **2.22.5** исследовали в процессах нуклеофильного замещения с N_3^- и F^- -анионами.¹⁶⁰⁴ Показано, что все реакции 1-арилбензидоксолов **2.22.5** протекают по типу нуклеофильного замещения иодониевой группы в качестве уходящей в электронодефицитном бензольном

кольце бензидоксола. Сильный электроноакцептор — нитрогруппа, расположенная в *para*-положении к атому иода в бензидоксолоне, — резко увеличивает скорость замещения, в то время как наличие объемных заместителей в *ortho*-положении арильного кольца замедляет реакцию. Данный факт в дальнейшем позволил провести радиофторирование с образованием 2-[¹⁸F]-фтор-5-нитробензойной кислоты **2.22.45** с радиохимическим выходом 39.5% и радиохимической чистотой 98.4% (см. схему 623).¹⁶⁰⁵ 2-[¹⁸F]-Фтор-5-нитробензойная кислота **2.22.45** является перспективным радиолигандом для позитронно-эмиссионной томографии.^{1580, 1606, 1607}

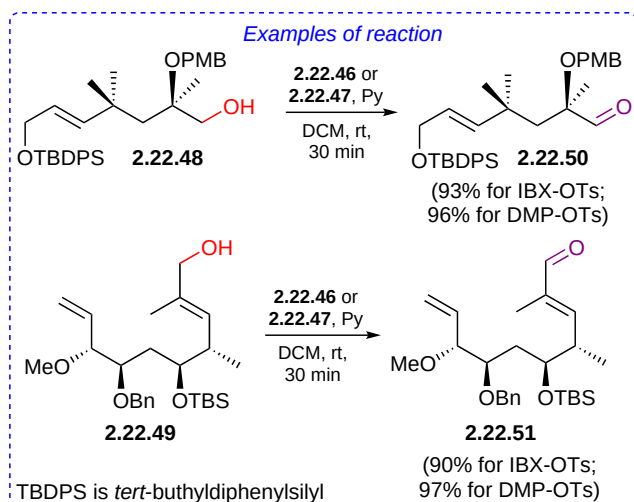


Органосульфатные производные СГИ, например реактив Козера и др., востребованы в органической химии в качестве селективных окислителей, отличающихся термической стабильностью и безопасностью.^{1565, 1566} Данный факт использован нами для синтеза тозилатных производных иода(V) **2.22.46**, **2.22.47** — альтернативы известным реагентам IBX (**2.22.9**) и DMP (**2.22.10**). Эти продукты образуются из IBX **2.22.9** при простой обработке *n*-толуолсульфокислотой в уксусном ангидриде при комнатной температуре (схема 624).¹⁶⁰⁸ Тозилаты **2.22.46**, **2.22.47** показали себя превосходными окислителями для разнообразных по структуре соединений, например спиртов **2.22.48**, **2.22.49** в альдегиды **2.22.50**, **2.22.51**, используемые в качестве ключевых предшественников в полном синтезе поликетидных антибиотиков и терпенов.^{1608, 1609} Стоит отметить, что реагент IBX-OTs (**2.22.47**), в отличие от своего предшественника IBX (**2.22.9**), не обладает взрывоопасными свойствами и может храниться при комнатной температуре в течение нескольких месяцев.¹⁶⁰⁸

Нами было выделено и охарактеризовано производное известного сульфанола IBX (**2.22.9**) — соль 2-иодокси-



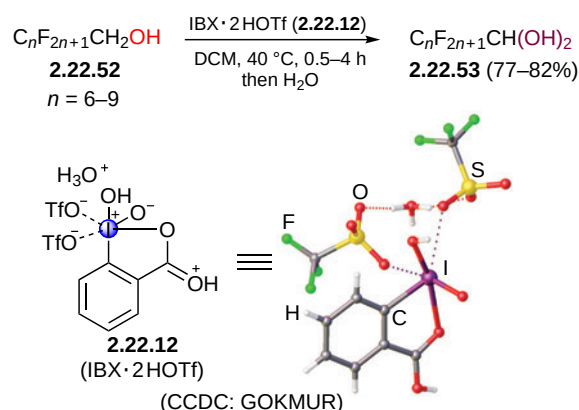
(a) TsOH·H₂O, Ac₂O, rt, 5 h



бензолсульфокислоты **2.22.11** (IBS) (см. рис. 16).^{1610, 1611} Соединение **2.22.11** показало более высокую окислительную способность по сравнению с IBX (**2.22.9**) в каталитическом режиме.¹⁵⁶⁴ В работе¹⁶¹¹ мы предложили альтернативный метод получения 2-иодозилбензолсульфокислоты **2.22.6** (IBSH), которая также является перспективным окислителем среди соединений гипервалентного иода и прекурсором для реагентов переноса функциональных групп.¹⁶¹²

В то же время обработкой IBX (**2.22.9**) трифторметансульфокислотой впервые был получен самый мощный окислитель на основе гипервалентного иода — дитрифлат 2-иодоксибензойной кислоты **2.22.12** (IBX·2 HOTf).¹⁶¹³ По данным рентгеноструктурного анализа, связи I–OTf в дитрифлате **2.22.12** имеют ионный характер, что обуславливает его высокую реакционную способность в различных процессах окисления. В частности, IBX·2 HOTf (**2.22.12**) может окислять полифторированные первичные спирты **2.22.52**, которые обычно чрезвычайно устойчивы к окислению, в диолы **2.22.53** с хорошими выходами (схема 625). Важно отметить, что данный окислитель, превосходящий во много раз по активности IBX (**2.22.9**), характеризуется высокой стабильностью, невзрывоопасен и плавится без разложения.

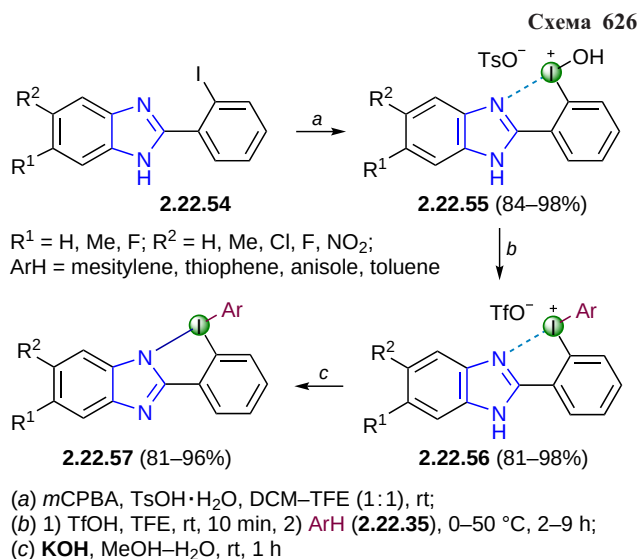
Схема 625



2.22.2. Превращения циклических и псевдоциклических иоданов, координированных с атомом азота

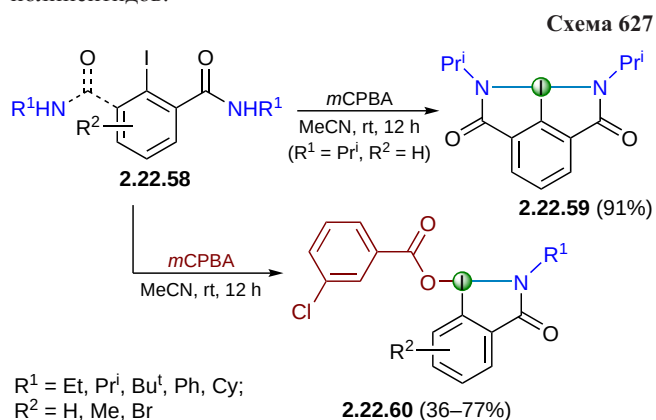
Среди разнообразия циклических и псевдоциклических реагентов на основе гипервалентного иода в последнее время особое внимание уделяют иоданам, имеющим координационную связь между атомами I и N. Высокая стабильность N-координированных иоданов при хранении в сочетании с их высокой активностью делает такие реагенты удобной альтернативой известным O-координированным иоданам.^{1578, 1614} В нашей работе¹⁶¹⁵ описан синтез из субстратов **2.22.54** ряда N-координированных псевдоциклических гидрокси(тозилокси)иодозааренов **2.22.55**, 2-бензимидазолзамещенных диарилиодониевых солей **2.22.56** и их циклических производных **2.22.57** с высокими выходами (схема 626).

На следующем этапе были исследованы термическая стабильность и реакционная способность псевдоциклических и циклических N-координированных λ^3 -иоданов.¹⁶¹⁶ Так, соединения обоих классов обладают высокими температурами разложения, что говорит об их стабильности и безопасности при использовании. Данный факт хорошо коррелирует с высокой реакционной способностью таких производных в модельной реакции окисления сульфидов до



сульфоксидов по сравнению с другими псевдоциклическими и циклическими соединениями гипервалентного иода.

Из соответствующих амидов 2-иодбензойных кислот **2.22.58** были получены бициклические (**2.22.59**)¹⁶¹⁷ и моноциклические (**2.22.60**)¹⁶¹⁸ бензидазолы под действием *m*-хлорпероксибензойной кислоты в ацетонитриле при комнатной температуре (схема 627). Бензидазолы **2.22.59**, **2.22.60** показали высокую эффективность в реакциях этерификации спиртов и синтезе амидов, а в перспективе — ди- и полипептидов.



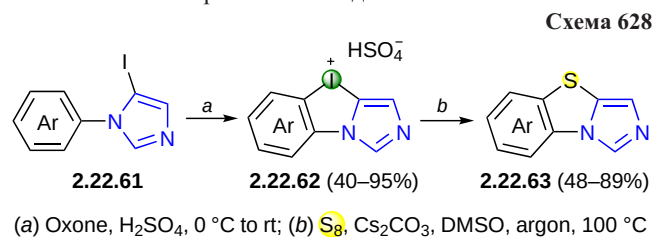
Несмотря на высокий интерес к соединениям гипервалентного иода, содержащим N-центрированные лиганды, они остаются недостаточно изученными по сравнению с кислород-координированными иоданами. Надеемся, что исследователям еще предстоит сделать большое число открытий в этой области химии.

2.22.3. Иодониевые соли в реакциях арилирования гетероциклических соединений

Другим важным классом СГИ являются иодониевые соли, которые эффективно применяют в реакциях арилирования^{1579, 1581} или модификации поверхностей.¹⁵⁸² Соли иодония являются более реакционноспособной альтернативой традиционным арилгалогенидам, что позволяет проводить процессы арилирования в мягких условиях, а иногда и в атом-эффективном варианте.¹⁵⁸³ Циклические соли арилирования имеют существенное преимущество с точки зрения атомной эффективности реакции, поэтому им уделяют зна-

чительное внимание. Ценные синтетические свойства таких соединений, например инициирование каскадных реакций, позволяют создавать на их основе сложные структуры, включая полициклы с потенциальным применением в фармацевтике и в качестве функциональных материалов.^{1584, 1585}

В 2015 г. нашей группой был предложен¹⁶¹⁹ удобный метод синтеза солей дибензиоидия, который заключался в окислительной циклизации 2-иоддифенила с использованием Охоне в качестве недорогого и экологически безопасного окислителя в присутствии соответствующих сильных кислот. В дальнейшем данная методика была применена для синтеза 5-иод-1-фенилимидазола **2.22.61**. Таким путем были синтезированы имидазолзамещенные циклические соли иодония **2.22.62**, процесс циклизации запускала дешевая и доступная окислительная система Охоне–H₂SO₄ (схема 628).¹⁶²⁰ Образующиеся циклические иодониевые соединения **2.22.62** легко вступали в реакцию гетероциклизации с элементарной серой, образуя бензо[5,1-*b*]имидазотиазолы **2.22.63** с хорошими выходами.



Были разработаны и методы арилирования оксадиазолонов **2.22.64**, **2.22.65** (см.¹⁶²¹) и оксазолидинонов **2.22.66** (см.¹⁶²²) под действием ациклических симметричных и несимметричных иодониевых солей **2.22.67** в условиях катализа медью (схема 629). В результате был получен широкий ряд (> 75 примеров) соответствующих N-арилпроизводных **2.22.68–2.22.70** с хорошими и умеренными выходами.

Необычным подходом к высокофункционализированным гетероциклам является использование N-координированных иодониевых солей **2.22.71**.¹⁶²³ Оказалось, что

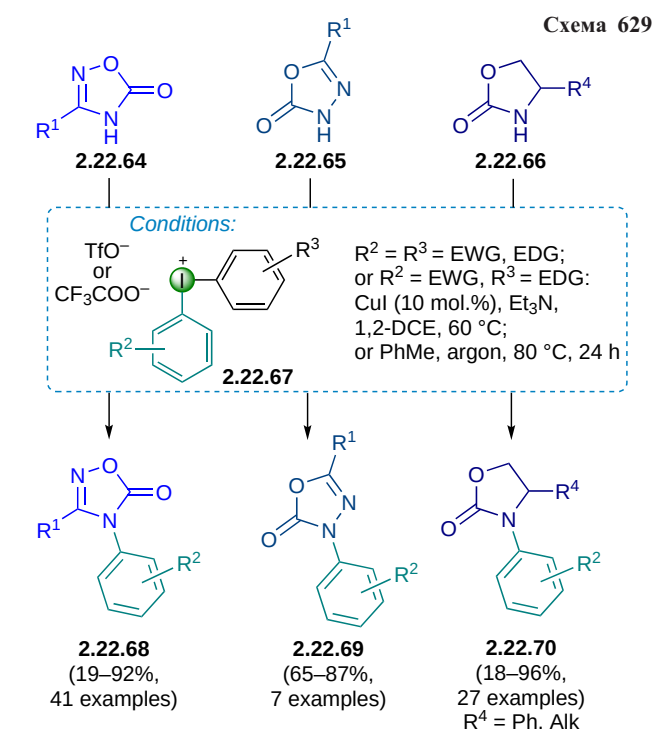
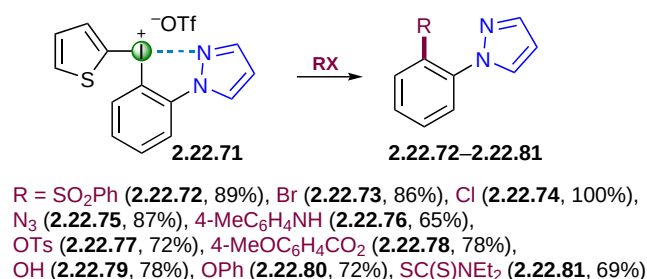


Схема 630



наличие гетероциклического лиганда позволяет направлять замещение в *орто*-положение ароматической системы, приводя к ряду ценных производных имидазола **2.22.72–2.22.81** (схема 630).¹⁶²³

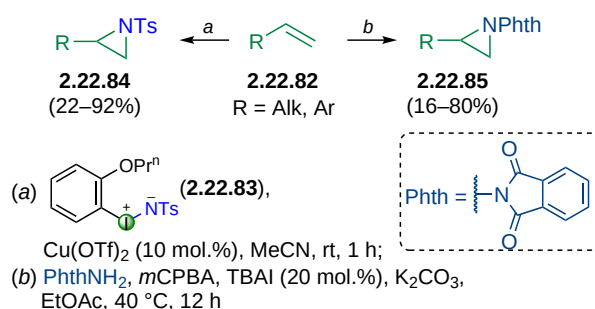
Интересы нашей научной группы также связаны с процессами формирования галогенных связей в циклических¹⁶²⁴ и ациклических¹⁶²⁵ солях иодония, что важно для сборки супрамолекулярных ансамблей с прогнозируемым строением и свойствами^{1624–1632} или для управления селективностью арилирования.¹⁶³³

2.22.4. Синтез гетероциклических соединений с использованием соединений гипервалентного иода

Реагенты гипервалентного иода как в каталитических, так и в стехиометрических количествах широко используют для получения различных гетероциклических соединений. При образовании целевых гетероциклов разные частицы гипервалентного иода могут служить активирующими реагентами для субстратов или донорами гетероатомов.^{1591, 1634–1638}

Нами разработаны простые и эффективные методы синтеза трех- и пятичленных гетероциклов с участием соединений гипервалентного иода. В работах^{1639, 1640} в качестве

Схема 631

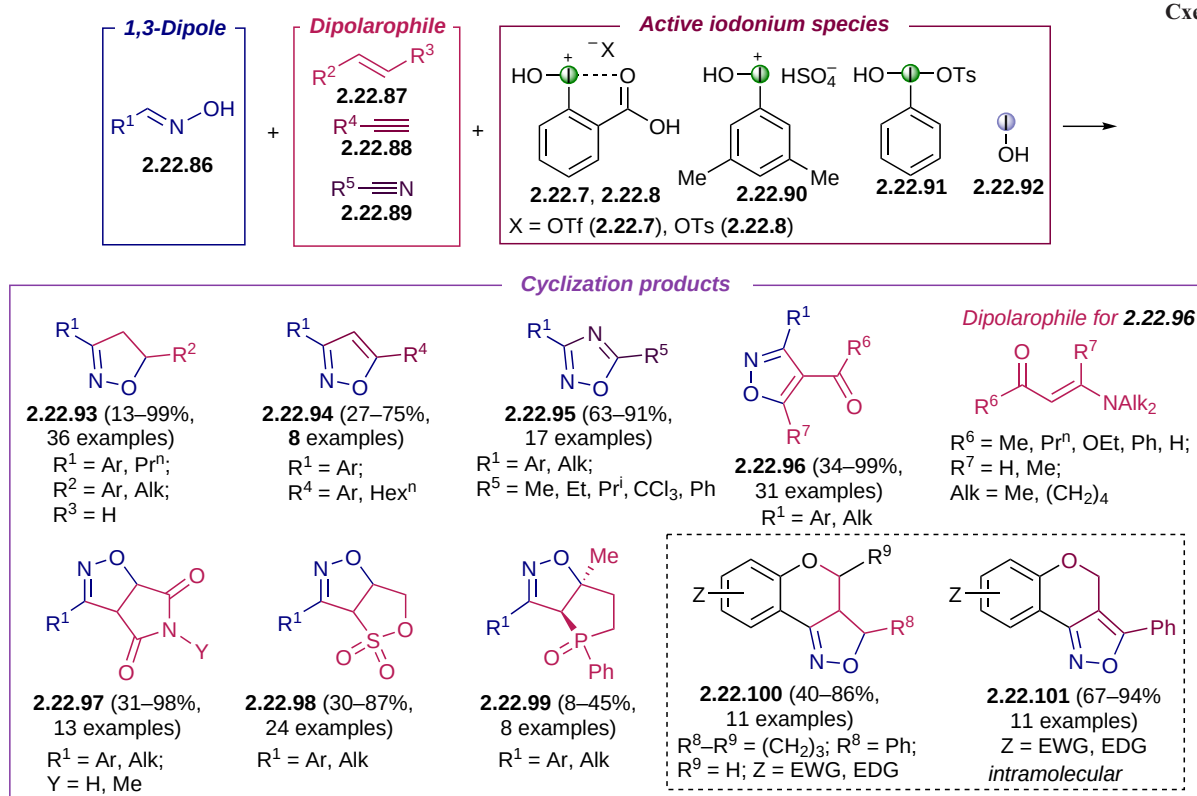


субстратов выступали различные олефины **2.22.82**, включая циклические (схема 631). Стабильный и удобный для практического применения иминоидан **2.22.83**, с участием которого синтезированы азиридины **2.22.84**, **2.22.85**, может быть эффективно использован и в реакциях аминирования силиенолятов и адамантана.¹⁶³⁹

Азиридины **2.22.85** были получены также в органокаталитическом режиме с участием гипоиодита, образующегося *in situ* из иодида *m*-*tert*-бутиламмония и *m*-хлорпероксибензойной кислоты.¹⁶⁴⁰

Впоследствии было исследовано окислительное циклоприсоединение различных альдоксимов **2.22.86** и непредельных соединений **2.22.87–2.22.89** под действием СИ (**2.22.7**, **2.22.8**, **2.22.90**, **2.22.91**) или иодноватистой кислоты (**2.22.92**).^{1592–1594, 1602, 1641–1643} В результате таких реакций при комнатной температуре в течение суток образуются различные азолы: изоксазолины **2.22.93**, изоксазолы **2.22.94** и 1,2,4-оксадиазолы **2.22.95** (см.¹⁵⁹²), а в присутствии кетонаминов как диполярофилов выделены 4-ацилзамещенные изоксазолы **2.22.96** (схема 632).¹⁶⁴³ Кроме того, этим способом получен ряд аннелированных азолов **2.22.97–2.22.99**

Схема 632



(см.^{1593, 1594}) и **2.22.100, 2.22.101** (с помощью внутримолекулярной реакции).¹⁶⁰²

В данных превращениях альдоксими **2.22.86** окисляются активными формами гипервалентного иода **2.22.7, 2.22.8, 2.22.90, 2.22.91** и гипоиодита **2.22.92** до высокореакционно-способных нитрилоксидов, которые далее реагируют с диполярофилами **2.22.87, 2.22.89** при комнатной температуре, образуя продукты циклоприсоединения **2.22.93–2.22.101** с высокими выходами. Стоит отметить, что данный подход применим как для межмолекулярного, так и для внутримолекулярного вариантов циклоприсоединения альдоксимов и непредельных соединений, а СГИ могут образовываться *in situ* из иодидов, вносимых в реакционную массу в каталитических количествах.

Из представленного материала можно сделать вывод о том, что химия гипервалентного иода довольно разнообразна, ведь СГИ наряду с реакциями окисления применяют для окислительной функционализации различных субстратов и для образования новых связей углерод–углерод и углерод–гетероатом, в том числе в синтезе гетероциклов. Соединения гипервалентного иода можно по праву считать универсальными реагентами с широкими возможностями, а химические трансформации с их участием представляют собой достойную альтернативу классическим методам. Авторы полагают, что данные реагенты станут перспективными инструментами не только в органическом синтезе, но и в смежных областях, таких как медицинская химия и материаловедение, и интерес к ним будет только расти. Краткий обзор работ нашей научной группы направлен на привлечение внимания специалистов к этой быстро развивающейся области органической химии.

2.23. Синтез и превращения циклических пероксидов

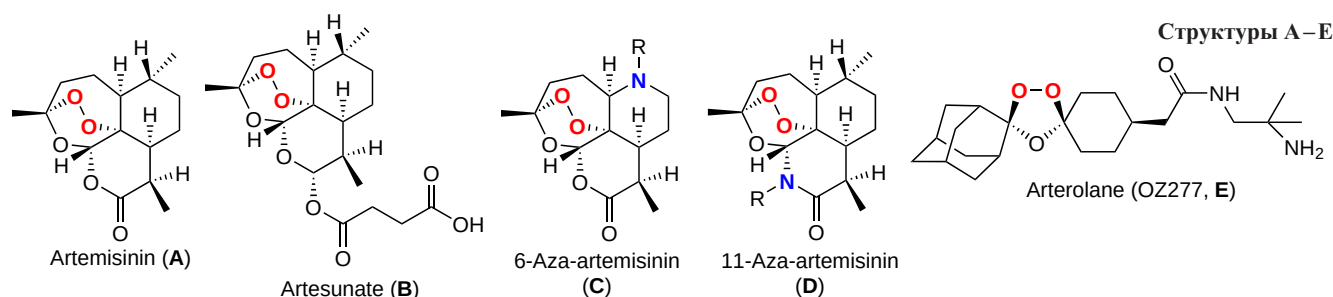
Традиционно органические пероксиды рассматривают как окислители и источники свободных радикалов для радикальной полимеризации и селективных синтетических трансформаций, в том числе в окислительной функционализации гетероциклов.^{1644–1647} Представление об органических пероксидах как о потенциально неустойчивых соединениях и сильных окислителях было существенно пересмотрено в последние два десятилетия, когда было получено большое число стабильных циклических пероксидных структур и стала интенсивно развиваться медицинская химия органических пероксидов. В данном разделе обобщены подходы к синтезу циклических пероксидов на основе ди- и трикетонов, а также 1,3- и 1,4-кетозэфиров и пероксида водорода. Представлены нетривиальные превращения таких соединений с сохранением пероксидного цикла, имеющие значение для модификации и расширения структурного ряда пероксидов. Обобщены данные по биологической активности циклических пероксидов, свидетельствующие

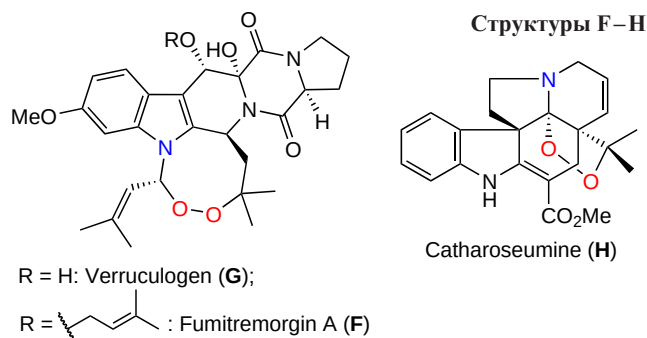
об их высокой активности и селективности по отношению к раковым клеткам линий HeLa, DU145, HepG2, высокой антипаразитарной активности по отношению к шистосомам (*Schistosoma mansoni*), фунгицидной активности по отношению к фитопатогенным и энтомопатогенным грибам.

Циклические органические пероксиды являются важным и перспективным классом соединений. На основе природного пероксида артемизинина (структура **A**) и его производных — артезуната (artesunate, **B**), артеметра (artemether), дигидроартемизинина (dihydroartemisinin) — созданы препараты для лечения малярии.^{1648–1650} Введение атома азота в структуру артемизинина позволило получить 6-аза- и 11-аза-артемизинины (структуры **C** и **D** соответственно) с более высокой противомаларийной активностью.^{1651, 1652} Большая потребность в артемизинине, сложность и высокая стоимость синтеза этого соединения побуждают к разработке методов получения синтетических циклических пероксидов. На сегодняшний день наиболее перспективными классами для применения в медицинской химии являются 1,2,4-триоксоланы (озониды), 1,2-диоксоланы, 1,2-диоксаны, 1,2,4,5-тетраоксаны. В 2012 г. на основе полностью синтетического озонида Arterolane (структура **E**) был разработан современный и эффективный противомаларийный препарат. Более того, циклические пероксиды, помимо противомаларийной^{1648, 1649, 1653} активности, проявляют антигельминтную,^{1654–1666} противоопухолевую,^{1667, 1668} противотуберкулезную,^{1669–1671} рост-регуляторную.^{1672–1674} Недавние исследования показывают, что синтетические пероксиды проявляют активность *in vitro* против α -коронавируса NL63, β -коронавируса OC43 и SARS-CoV-2.^{1675, 1676}

Достижения медицинской химии для соединений с пероксидным мостиком привлекают большое внимание исследователей к синтезу пероксидов новых типов, в частности азотсодержащих, поскольку фрагмент $\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{O}-$ присутствует в природных соединениях с известной биологической активностью. Например, фумитреморгин **A** (Fumitremorgin A, структура **F**) и веррукулоген (Verruculogen, **G**) — алкалоиды, содержащие восьмичленный эндопероксидный цикл, — были выделены из грибов *Aspergillus fumigatus* и *Penicillium verruculosum* в 1971 и 1972 гг. соответственно.^{1677, 1678} Такие алкалоиды являются ингибиторами активируемых кальцием калиевых каналов гладкой мускулатуры.¹⁶⁷⁹ Катарозеумин (Catharoseumine, **H**) — монотерпеноидный индольный алкалоид, выделенный из растения *Catharanthus roseus*, — обладает противомаларийной и противораковой активностью.¹⁶⁸⁰

Наиболее удобными и технологичными исходными соединениями для синтеза пероксидов являются карбонильные соединения и пероксид водорода,^{1681–1683} причем в основном применяют монокетоны. Это прежде всего связано с тем, что при переходе от монокетонов к ди- и трикетонам сложность селективного синтеза пероксидов значи-

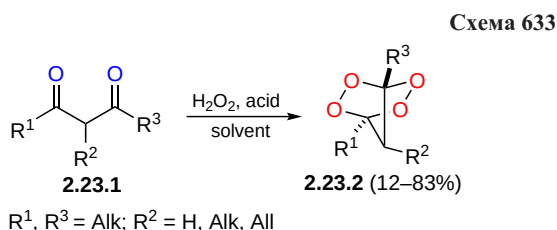




тельно возрастает, поскольку в реакцию вовлекается молекула с двумя или тремя реакционными центрами, что увеличивает вероятность побочных процессов конденсации и полимеризации с образованием продуктов пероксидной или непероксидной природы как циклического, так и ациклического строения. Таким образом, получение пероксидов из ди- и трикарбонильных соединений представляет собой сложную задачу. В данном обзоре представлены подходы к синтезу циклических пероксидов на основе ди- и трикетонов, а также 1,3- и 1,4-кетозфиров, разработанные за период с 2010 по 2023 гг.

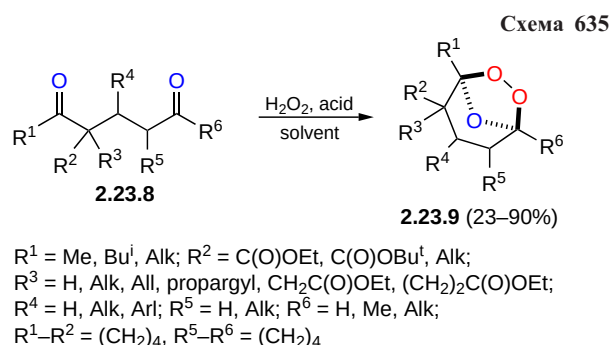
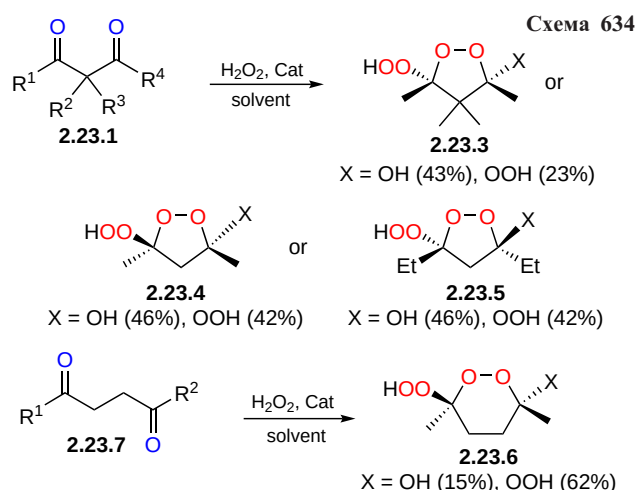
2.23.1. Циклические пероксиды из ди- и трикетонов

На основе кислотно-катализируемой реакции β -дикетонов **2.23.1** с пероксидом водорода предложены методы синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **2.23.2**. Эффективная сборка тетраоксанового скелета осуществляется при использовании таких кислот, как H_2SO_4 , HClO_4 , HBF_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,¹⁶⁸⁴ HCl ,¹⁶⁸⁵ фосфорномолибденовая (РМА) и фосфорновольфрамовая (РТА).¹⁶⁸⁶ Поскольку в случае РМА и РТА синтез пероксидов происходит в мягких условиях и механизм катализа отличается от действия протонных кислот, использование этих кислот позволило синтезировать тетраоксаны из β -дикетонов, незамещенных по α -положению (схема 633). При пероксидировании ацетилацетона под действием уксусной кислоты выход тетраоксана не превышал 5%.¹⁶⁸⁷



1,2-Диоксоланы **2.23.3–2.23.5** и 1,2-диоксаны **2.23.6** были получены с выходом от 15 до 62% при обработке β - (**2.23.1**) и γ -дикетонов (**2.23.7**) 50%-ным водн. H_2O_2 в присутствии каталитического количества конц. H_2SO_4 , I_2 или $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (схема 634).¹⁶⁸⁸

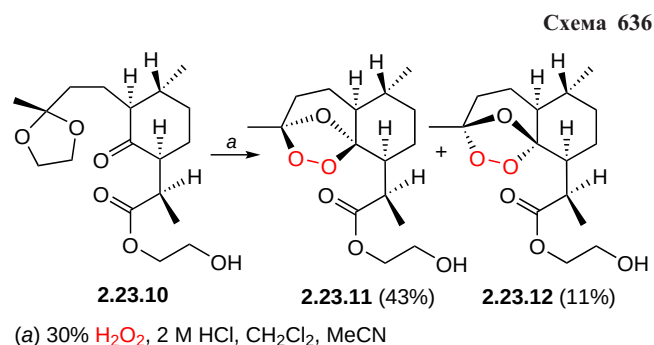
Описан метод селективного синтеза 1,2,4-триоксоланов (озонидов), основанный на кислотно-катализируемой реакции линейных 1,5-дикетонов **2.23.8** с H_2O_2 , не требующий использования токсичного озона.^{1689, 1690} Благодаря этому становится возможным синтез озонидов, содержащих функциональную группу CN и кратные связи C=C и C $\equiv$ C. Озониды **2.23.9** образуются из линейных 1,5-дикетонов **2.23.8** и H_2O_2 с высоким выходом (до 90%) при использовании таких кислот, как $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 98%-ная H_2SO_4 , TsOH или

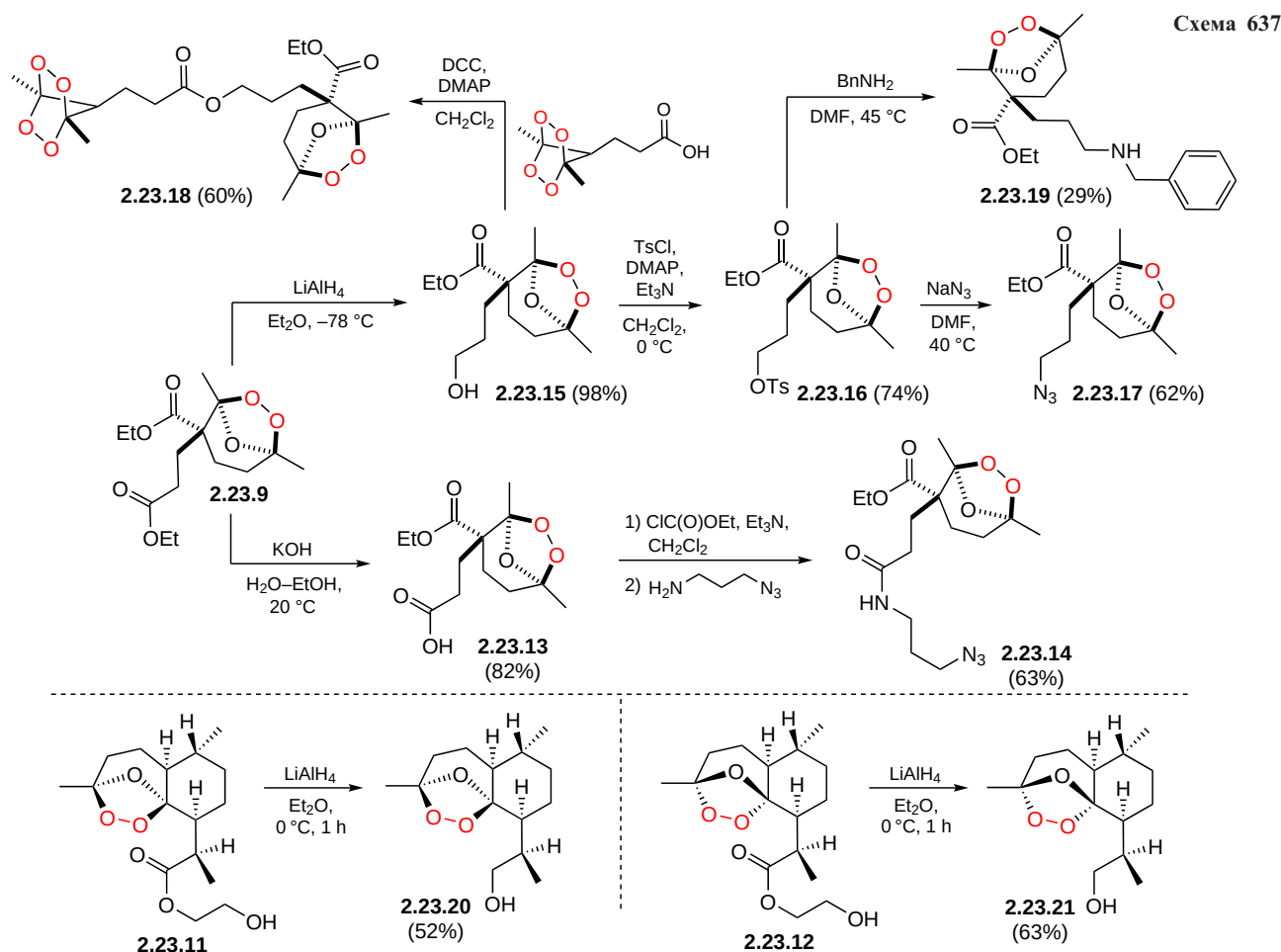


50%-ная водн. HBF_4 (схема 635). Синтез озонидов **2.23.9** из алициклического 1,5-дикетона — 2,2'-метиленбис(циклогексанона) — и H_2O_2 был осуществлен в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (см.¹⁶⁹¹) и конц. HCl (см.¹⁶⁹²) в качестве катализатора.

Из 1,5-кетоацетата **2.23.10** с использованием системы 2М HCl –30%-ный H_2O_2 получены озониды **2.23.11** и **2.23.12**. Озонид **2.23.12** проявляет противотуберкулезную активность против *Mycobacterium tuberculosis* (штаммы H37Ra и H37Rv) с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 0.39 и 3.12 мкг $\cdot$ мл^{–1} соответственно (схема 636).¹⁶⁶⁹

Наличие мостика в структуре 1,2,4-триоксоланового цикла вносит значительный вклад в его стабильность, что позволяет осуществлять трансформации функциональных групп с сохранением высокоэнергетической связи O–O (схема 637).^{1669, 1689, 1690} В условиях щелочного гидролиза из озонида **2.23.9** образуется озонид **2.23.13**, содержащий функциональную группу C(O)OH, который далее можно превратить в амид **2.23.14**. Удивительно, но мостиковый

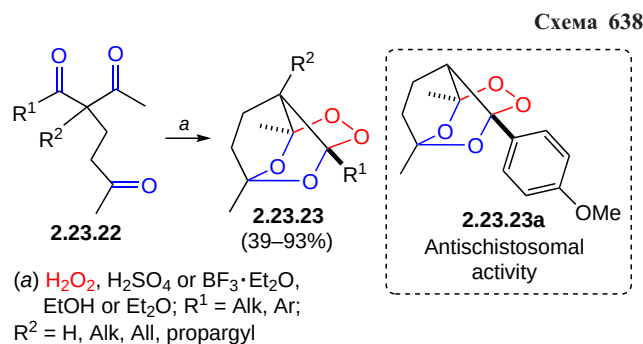




озонидный цикл устойчив даже к действию LiAlH_4 . Это позволяет осуществлять восстановление сложноэфирной группы в озониде **2.23.9** с образованием продукта **2.23.15**. Процессы нуклеофильного замещения с участием гидроксильной группы соединения **2.23.15** открыли доступ к функционализированным озонидам **2.23.16**–**2.23.19**. Аналогичным путем из субстратов **2.23.11** и **2.23.12** синтезированы озониды **2.23.20** и **2.23.21**.

Многофункциональность трикетонов делает непредсказуемым их поведение в реакции с пероксидом водорода. Потенциально может образоваться сложная смесь продуктов мономерного, димерного либо полимерного строения пероксидной или непероксидной природы. Сложность синтеза пероксидов из трикетонов подтверждается тем, что в литературе имеются лишь единичные примеры таких превращений.^{1693, 1694} При исследовании процессов пероксидирования карбонильных соединений удалось показать, что в результате реакции β,δ' -трикетонов **2.23.22** с H_2O_2 в присутствии кислотных катализаторов (H_2SO_4 ,¹⁶⁹⁵ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹⁶⁹⁶) происходит селективная сборка трициклических структур **2.23.23** — пероксидов, содержащих в своем составе лишь один O–O-фрагмент (схема 638). Трициклический монопероксид **2.23.23a** проявляет высокую активность против *S. mansoni*. В тестах *in vitro* значение IC_{50} этого соединения по отношению ко взрослому и ювенильным формам составило 11.7 и 14.4 мкМ соответственно. В тестах *in vivo* при однократном пероральном применении паразитарная нагрузка на животных снижалась на 82%.¹⁶⁹⁷

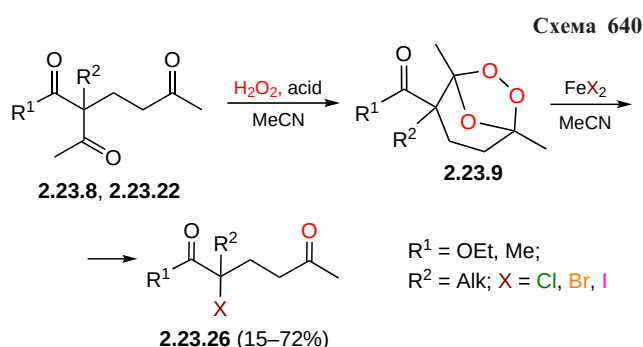
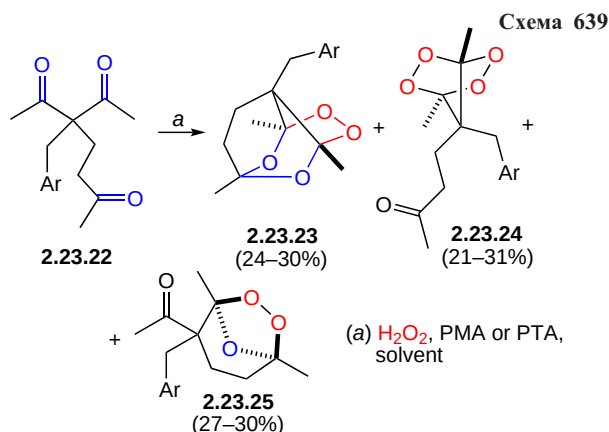
При использовании системы эфирный раствор H_2O_2 –гетерополиоксид (РМА или РТА) характер пероксидирова-



ния β,δ' -трикетонов **2.23.22** изменяется. В результате образуется три типа структур: трициклические монопероксиды **2.23.23**, тетраоксаны **2.23.24** и стереоизомерные озониды **2.23.25**. Необычным является тот факт, что при сборке тетраоксанов и монопероксидов остается незатронутой одна карбонильная группа (схема 639).^{1698, 1699}

Открыта каскадная реакция, в которой мостиковые озониды **2.23.9**, полученные из дикетонов **2.23.8** или трикетонов **2.23.22**, могут превращаться в α -бром-, α -хлор- и α -иод- δ -кетозфиры или δ -дикетоны **2.23.26** под действием FeBr_2 , FeCl_2 и FeI_2 (схема 640).¹⁷⁰⁰

Такая трансформация иллюстрирует нетривиальное использование сначала карбонильной функциональной группы для временной установки пероксидного фрагмента, а затем — уникальных свойств пероксидов для формальной замены карбонильной группы исходного кетона на атомы галогена посредством радикального разрыва связи C–C.



Такие результаты важны для синтеза гетероциклических соединений и полезны для понимания железозависимой противораковой активности пероксидов.

Несмотря на более чем вековую историю химии пероксидов, их получают в основном в гомогенных условиях. Синтез пероксидов в гетерогенных условиях представляется серьезным вызовом для этой области химии, поскольку пероксиды имеют тенденцию к разложению на поверхности катализатора.^{1701–1704} Разработан доступный и эффективный катализатор $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}$, нанесенный на SiO_2 . Он позволяет синтезировать из β- или γ-дикетонов и H_2O_2 мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны **2.23.2** или 1,2,4-триоксоланы (озониды) **2.23.9** с выходами выделенного продукта до 85 и 90% соответственно (схема 641).¹⁷⁰⁵ В качестве растворителей можно использовать неполярные растворители, такие как толуол, бензол, диэтиловый эфир,

дихлорметан или четыреххлористый углерод, поскольку катализатор в них не растворяется. В присутствии $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ образуются только целевые циклические пероксиды. Обнаружено, что синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **2.23.2** в гетерогенных условиях эффективно можно проводить также с ионообменной смолой Lewatit MonoPlus SP112H в качестве катализатора.¹⁷⁰⁶

Биологическую активность органических пероксидов связывают, согласно сложившемуся стереотипу, с их окислительной способностью, т.е. считают, что чем выше окислительная способность, тем выше активность соединения. В цикле наших исследований^{1707–1709} было показано отсутствие прямой зависимости «окислительная способность циклического пероксида – активность» (табл. 5), что свидетельствует об ином, более сложном, механизме их действия. Озониды **2.23.9a,b** и **2.23.9'a,b**¹ обладают высокой цитотоксичностью ($\text{IC}_{50} < 1.0$ мкМ) по отношению к раковым клеткам печени HepG2 и вызывают их апоптоз. Более того, озонид **2.23.9a** демонстрирует высокий индекс селективности (SI, который представляет собой частное величин IC_{50} для нормальных и раковых клеток), равный 28.3. А озонид **2.23.26a** проявляет высокую цитотоксичность и хорошую селективность по отношению к гормоннезависимой клеточной линии рака простаты DU145 ($\text{IC}_{50} = 0.4$ мкМ, SI = 42).¹⁷¹⁰

Раковые клетки HepG2 характеризуются высокой устойчивостью в химиотерапии вследствие экспрессии мембранного белка ABCB5. Экспериментально установлено, что озониды **2.23.9a** и **2.23.9b** в концентрациях 1.6 и 2.4 мкМ способны ингибировать активность белка ABCB5.¹⁷⁰⁸ В качестве препарата сравнения использовали Верапамил, который является известным ингибитором белка ABCB5, а в качестве индикатора — краситель родамин123. После обработки клеточной линии HepG2 родамином только в 20% клеток было зафиксировано его наличие. В присутствии Верапамила в концентрации 10 мкМ количество клеток, содержащих родамин123, увеличилось с 20 до 55%. Такой же результат был достигнут и при использовании озонидов **2.23.9a** и **2.23.9b**, но при меньших концентрациях — 1.6 и

Структуры **2.23.9a,b**; **2.23.9'a,b**, **2.23.26a**

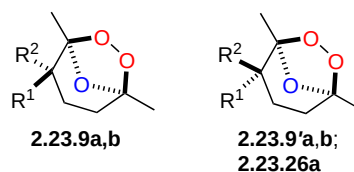
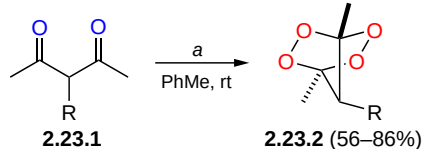


Таблица 5. Цитотоксичность озонидов по отношению к раковым клеткам и восстановительные потенциалы (E_{Red}).^{1707, 1710}

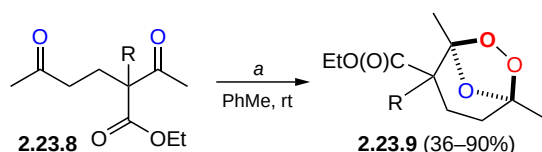
Соединение	R^1	R^2	IC_{50} , мкМ	SI	E_{Red} , В
2.23.9a	Hex ⁿ	CO ₂ Et	0.36	28.3	–1.271
2.23.9b	All	CO ₂ Et	0.59	19.8	–1.270
2.23.9'a	CO ₂ Et	Hex ⁿ	0.22	7.2	–1.352
2.23.9'b	CO ₂ Et	All	0.39	4.9	–1.191
2.23.26a	Ac	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	0.4 [†]	42	n/o

[†] По отношению к клеточной линии DU145, в остальных случаях — к HepG2.

Схема 641



$\text{R} = \text{Me, Et, All, Bu}^n, \text{Am}^n, \text{Am}^i, \text{Hex}^n, n\text{-C}_8\text{H}_{17}, (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}, 1\text{-Ad}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$



$\text{R} = \text{H, Et, Bu}^n, \text{Hex}^n, \text{All}, (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}, (\text{CH}_2)_2\text{CN}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$;
(a) H_2O_2 (Et_2O), $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$

¹ Штрих у номера соединения означает другую конфигурацию стереоцентра.

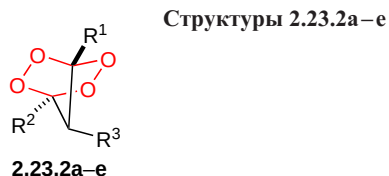


Таблица 6. Цитотоксичность тетраоксанов по отношению к клеткам HeLa.¹⁷⁰⁶

Соединение	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ , мкМ
2.23.2a	Me	1-Ad	H	0.45
2.23.2b	Et	1-Ad	H	0.18
2.23.2c	Me	Me	1-Ad	1.49
2.23.2d	Me	Me	Bu ⁿ	3.34
2.23.2e	Me	Me	Hex ⁿ	4.27

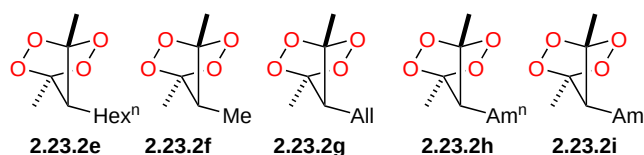
2.4 мкМ соответственно. Мостиковые тетраоксаны **2.23.2a–e** проявляют высокую цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам HeLa (IC₅₀ в диапазоне от 0.18 до 4.27 мкМ), которая оказалась сравнимой, а в некоторых случаях даже превышала активность дигидроартемизинина и цисплатина (IC₅₀ = 38.6 и 2.2 мкМ соответственно) (табл. 6).¹⁷⁰⁶ Более того, тетраоксан **2.23.2c** показал высокую антишистосомную активность против *S. mansoni*: в экспериментах *in vitro* значение IC₅₀ по отношению ко взрослым и ювенильным формам составляет 0.3 и 0.1 мкМ. В тестах *in vivo* при однократном пероральном применении паразитарная нагрузка снижалась на 75%.^{1656,1697,1711}

Открыта новая область применения циклических пероксидов, а именно — в сельском хозяйстве в качестве средств защиты растений и сохранения урожая от фитопатогенных грибов. Тетраоксаны демонстрируют высокую фунгицидную активность по отношению к большому ряду штаммов фитопатогенных грибов различных таксономических классов.¹⁷⁰⁵ 1,2,4,5-Тетраоксаны **2.23.2e–i** обладают более сильным фунгицидным действием, чем триадимефон,

против *Rhizoctonia solani* (вызывает черный налет картофеля) с полумаксимальной эффективной концентрацией (EC₅₀), равной 4.4, 5.5, 6.5, 3.4, 4.8 и 23.2 мг·л⁻¹ соответственно. 1,2,4,5-Тетраоксаны **2.23.2f** и **2.23.2h** более эффективны, чем крезоксим-метил и триадимефон, против *Bipolaris sorokiniana* (возбудителя корневой гнили пшеницы, ячменя, ржи, овса): EC₅₀ = 5.0, 2.8, 8.7 и 18.2 мг·л⁻¹ соответственно. Соединение **2.23.2f** оказалось эффективнее, чем триадимефон и крезоксим-метил, по отношению к *Sclerotinia sclerotiorum* (возбудителю белой гнили подсолнечника): EC₅₀ = 13.6, 28.2 и 18.3 мг·л⁻¹ соответственно. Тетраоксаны **2.23.2d,e,i** полностью подавляют рост мицелия *Phytophthora infestans* (вызывает фитофтороз картофеля) в концентрации 30 мг·л⁻¹.¹⁷¹²

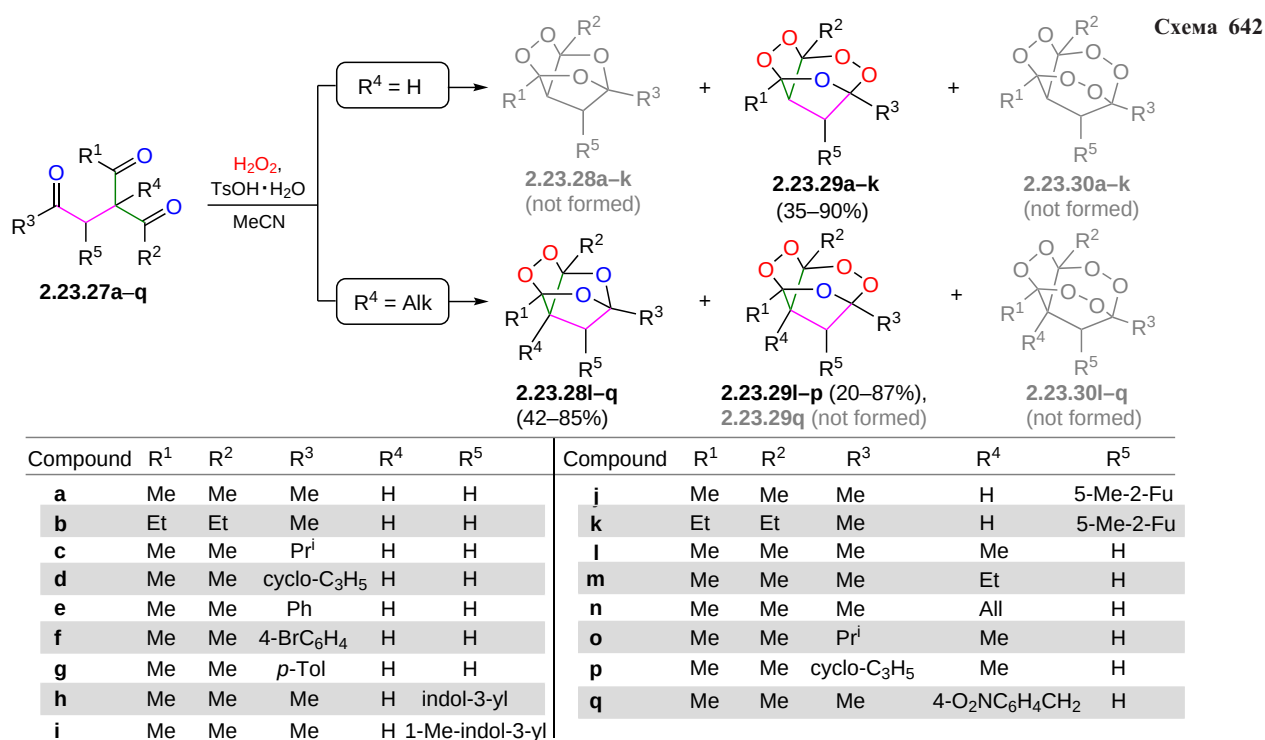
Структуры мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов с высокой фунгицидной активностью представлены ниже.

Структуры 2.23.2e–i



Органические пероксиды эффективно подавляют (до 94–100%) рост мицелия энтомопатогенного гриба *Ascosphaera apis*, поражающего шмелей и пчел. По активности смесь диастереомерных озонидов **2.23.9b** + **2.23.9b** и тетраоксан **2.23.2c** превосходят коммерческий фунгицид триадимефон (EC₅₀ = 4.0, 1.6 и 7.1 мг·л⁻¹ соответственно). Более того, пероксиды не снижают способности шмелей летать и не приводят к их гибели.¹⁷¹³ Таким образом, циклические пероксиды можно рассматривать как новый класс фунгицидов.

Открыт атом-экономичный подход к селективной сборке трициклических моно- и дипероксидов из β,γ'-трикетонов **2.23.27a–q** и пероксида водорода (схема 642).¹⁷¹⁴ В результате большого исследования было обнаружено, что из таких

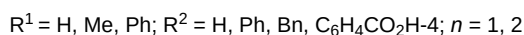
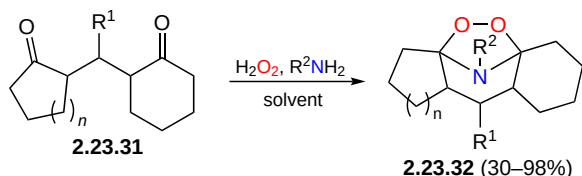


простых молекул, как β,γ' -трикетоны и H_2O_2 , можно селективно и с высоким выходом получать стабильные и сложные по строению либо монопероксиды **2.23.28l–q**, либо дипероксиды **2.23.29a–p**. Эти соединения представляют интерес для создания на их основе биологически активных веществ с антипаразитарными, цитотоксическими, фунгицидными или противовирусными свойствами. Установлено, что размер заместителя в α -положении β,γ' -трикетонов **2.23.27a–q** влияет на выход дипероксидов **2.23.29l–p**: с увеличением размера выход дипероксидов снижался с 87% (для **2.23.29l**) до 30% (для **2.23.29n**). Трипероксиды **2.23.30** не образуются.

2.23.2. Циклические аминопероксиды из ди- и трикетонов

Алициклические 1,5-дикетоны **2.23.31** способны вступать в трехкомпонентную конденсацию с пероксидом водорода и аммиаком или некоторыми первичными аминами (анилином, бензиламин, 4-аминобензойной кислотой) с образованием циклических аминопероксидов **2.23.32** (схема 643).^{1715–1717} Важную роль в сборке таких аминопероксидов играет эффект Торпе–Ингольда, согласно которому из-за большого числа объемных заместителей в исходном дикетоне циклизация значительно облегчается. В связи с этим 2,2'-метилendiциклогексанон и его производные при взаимодействии с аммиаком или аминами предрасположены к образованию гидроакридинов, которые в реакции с пероксидом водорода дают аминопероксиды.

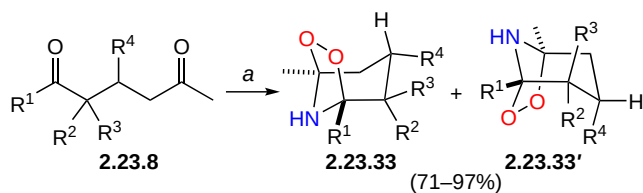
Схема 643



Предложен селективный, технологичный и атом-экономичный метод синтеза функционализированных мостиковых аминопероксидов **2.23.33** и **2.23.33'**. Он основан на трехкомпонентной конденсации малореакционноспособных ациклических δ -дикетонов **2.23.8**, пероксида водорода и NH-компонента (водн. NH_3 , NH_4OAc , HCO_2NH_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$) в отсутствие катализатора (схема 644).¹⁷¹⁸ Выход аминопероксидов достигает 97% (на выделенный продукт). Однако аминопероксиды **2.23.33** и **2.23.33'**, в отличие от озонидов **2.23.9**, не удается отделить друг от друга методом колоночной хроматографии.

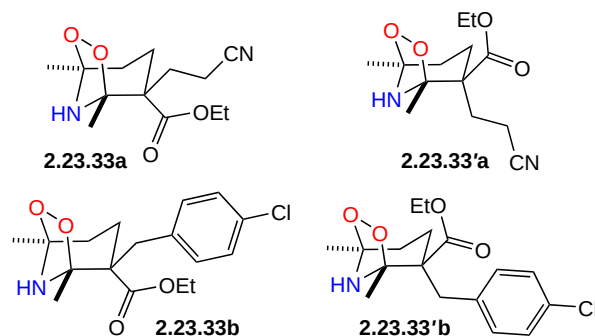
Данный подход открывает доступ к мостиковым аминопероксидам с такими функциональными группами, как

Схема 644



(a) H_2O_2 (aq.), NH-source, MeOH, rt;
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{C(O)OEt}, \text{C(O)OAd-1}, \text{C(O)OAll},$
 $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{All}, \text{propargyl}, \text{CH}_2\text{Ar}; \text{R}^4 = \text{H}, \text{Ar};$
 NH-source = NH_3 (aq.), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4OAc , HCO_2NH_4

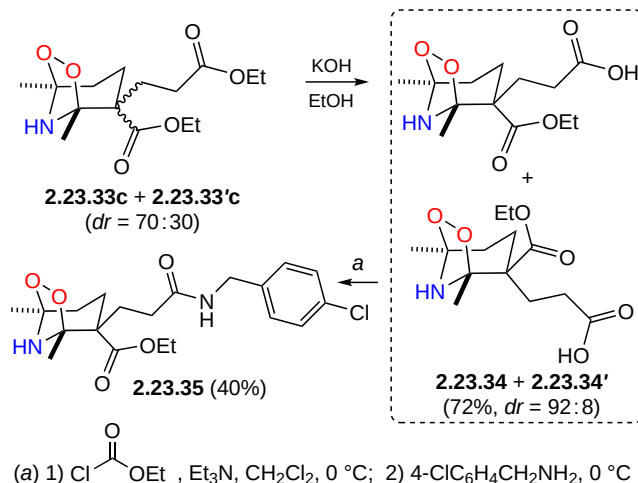
сложноэфирная и цианогруппа, а также с кратными связями — двойной и тройной. Примечательно, что аминопероксиды могут храниться при комнатной температуре в течение нескольких месяцев без разложения. Смеси аминопероксидов **2.23.33a** + **2.23.33'a** (соотношение 79:21) и **2.23.33b** + **2.23.33'b** (98:2) проявляют цитотоксичность и селективность в отношении клеток рака легкого A549 и не токсичны для нормальных клеток печени ($\text{IC}_{50} = 9.1$ и 7.9 мкМ, индекс селективности $\text{SI} = 2.9$ и 2.1 соответственно).¹⁷⁰⁹

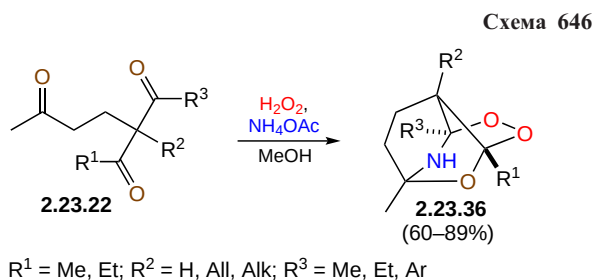
Структуры **2.23.33**, **2.23.33'**

Установлено, что аминопероксид **2.23.33** устойчив к воздействию KOH , водн. NH_3 и NH_4OAc и неустойчив по отношению к H_2SO_4 . Аминопероксид **2.23.33'** умеренно устойчив к водн. NH_3 и неустойчив к H_2SO_4 , KOH и NH_4OAc . Стабильность аминопероксидов в основных условиях открывает возможность для их модификации (схема 645). В частности, из смеси аминопероксидов **2.23.33c** + **2.23.33'c** получена кислота **2.23.34**, которая далее была превращена в амид **2.23.35**. Важной особенностью этих реакций является то, что они представляют собой первые превращения с сохранением аминопероксидного цикла. Примечательно, что аминогруппа не реагирует с этилхлорформиатом. Такое необычное поведение для незащищенного вторичного амина связано с потерей нуклеофильности в силу гиперконъюгации $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$.

Несмотря на сложность пероксидирования карбонильных соединений, трехкомпонентную конденсацию β,δ' -трикетонов **2.23.22** с пероксидом водорода и NH-компонентом удалось направить в сторону селективной сборки аминопероксидов. В результате был открыт доступ к стабильным мостиковым трициклическим аминопероксидам **2.23.36** (схема 646).¹⁷¹⁹

Схема 645



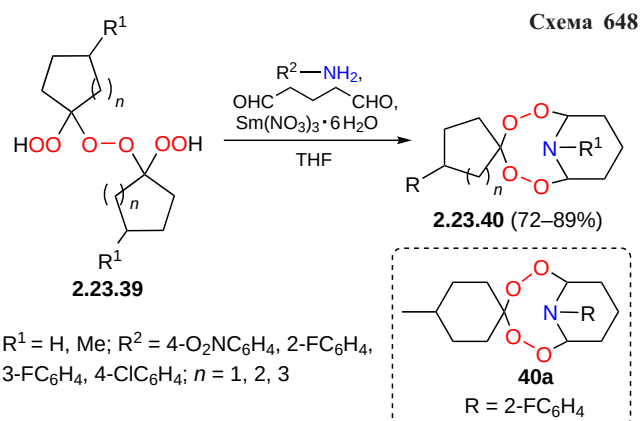
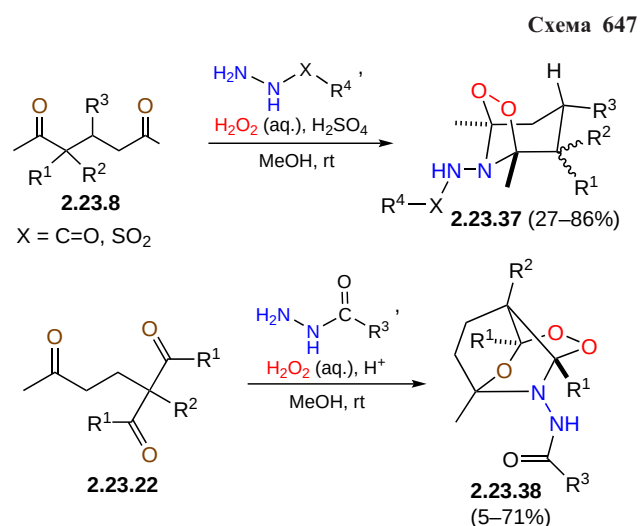


В отличие от обычных многокомпонентных реакций, где компоненты совместимы друг с другом и могут взаимодействовать последовательно и предсказуемо, представленная выше система содержит конкурентные реагенты. Не только аммиак и пероксид водорода конкурируют за электрофильный центр, но и окислительная природа пероксида водорода усложняет ситуацию. В частности, пероксид водорода может взаимодействовать с аммиаком и (или) окислять азотсодержащие промежуточные соединения. Удивительно, но путь к этим сложным трициклическим продуктам избирательно блокирует возможные альтернативные направления, ведущие к пероксидам, полуаминальным эфирам, пероксиацеталам и пероксиполуаминалям.

В результате трехкомпонентной конденсации ди- или трикарбонильных соединений с участием аммиака и солей аммония в качестве *N*-компонента образуются аминопероксиды (см. схемы 644 и 646). В таких продуктах, как оказалось, пероксидный фрагмент не окисляет NH-группу, а обеспечивает внутримолекулярную защиту NH-фрагмента от электрофилов и окислителей посредством стереоэлектронных взаимодействий $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{CO}}^*$. В результате алкилирование или ацилирование NH-группы не происходит. Таким образом, создание *N*-замещенных аминопероксидов оказалось нетривиальной задачей.

N-Замещенные аминопероксиды **2.23.37** и **2.23.38** были получены посредством катализируемой кислотой трехкомпонентной конденсации δ -дикетон **2.23.8** или β, δ' -трикетон **2.23.22** с H_2O_2 и гидразидами (схема 647).^{1720, 1721} Этот результат будет полезен для синтеза новых биологически активных соединений и для общего дизайна кислотно-катализируемых реакций аминов с электрофилами.

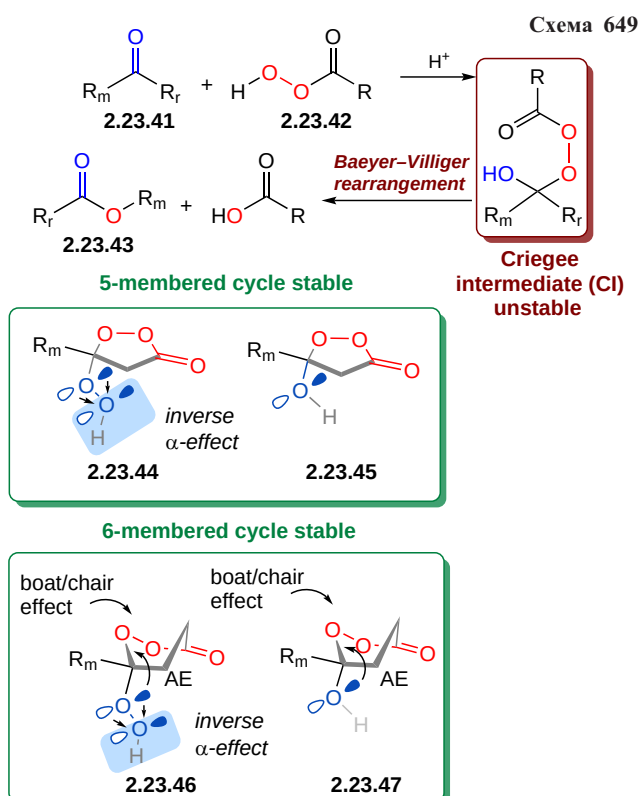
Трехкомпонентной реакцией конденсации–циклизации первичных аминов с 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалканами) **2.23.39** и пентан-1,5-диалем под действием



$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ синтезированы *N*-замещенные аминопероксиды **2.23.40** (схема 648). Аминопероксид **2.23.40a** проявляет цитотоксичность и селективность в отношении лимфоидных клеток Jurkat, K562 и U937 ($\text{IC}_{50} = 7.47, 6.91$ и 8.25 мкМ соответственно).¹⁷²²

2.23.3. Циклические пероксиды из 1,3- и 1,4-кетозфиров

В 1899 г. Baeyer и Villiger^m сообщили о новой реакции, позволяющей превращать кетоны **2.23.41** под действием пероксикислоты **2.23.42** в качестве окислителя в сложные эфиры **2.23.43**. Более века спустя это превращение по-прежнему обеспечивает ценную связь между ключевыми кислородсодержащими функциональными группами (схема 649).¹⁷²³ Общепринято, что перегруппировка Байера–Виллигера (БВ) происходит через формирование тетраэдрического интермедиата Криге (см. структуры



^m См. A. Baeyer, V. Villiger. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **32**, 3625 (1899); <https://doi.org/10.1002/cber.189903203151>.

2.23.44–2.23.47 на схеме 649), образующегося при присоединении пероксикислоты к карбонильной группе кетона **2.23.41**. Следовательно, этот высокоэнергетический богатый кислородом промежуточный продукт перегруппировывается посредством 1,2-алкильного сдвига, которому способствует, в частности, обмен слабой связи O–O на более стабильную связь C–O.¹⁷²⁴ Однако данный интермедиат так и не был выделен и структурно охарактеризован из-за его нестабильности и высокой реакционной способности.

Установлено, что переход от интермедиата Криге линейного строения к циклическому позволяет блокировать 1,2-алкильный сдвиг и приводит к стабильной версии интермедиата Криге, предназначенной для структурных и механистических исследований.^{1725, 1726} Впервые были получены пяти- и шестичленные циклические интермедиаты Криге как с OOH- (**2.23.44**, **2.23.46**), так и с OH-группами (**2.23.45**, **2.23.47**). Данный эффект стабилизации структуры гидроксизамещенных ацилпероксидов достигается благодаря нарушению антиперипланарности связей C–R_m и O–O (так называемый «первичный стереоэлектронный эффект»). Нарушается предпочтительная конформация для перемещения электронной плотности от донора (ОН-группы) к акцептору (группе C=O), и циклическая форма интермедиатов Криге становится стабильной. Показано также, что при переходе от ОН-производных **2.23.36** и **2.23.38** к OOH-продуктам **2.23.44** и **2.23.46** стабильность циклических пероксидов еще больше возрастает благодаря уменьшению донорной способности атома кислорода (так называемый «отрицательный α-эффект»).^{1727, 1728}

Для синтеза пятичленных циклических интермедиатов Криге (β-гидрокси-β-пероксилактонов **2.23.45**) был разработан двухстадийный метод из доступных 1,3-кетозэфиров **2.23.48** (схема 650).¹⁷²⁵ На первой стадии происходит пероксидирование 1,3-кетозэфиров **2.23.48** пероксидом водорода в присутствии большого избытка BF₃·Et₂O, в результате образуются β-гидроперокси-β-пероксилактоны **2.23.44** с выходами от 73 до 92% в случае R¹ = 1°Alk, 2°Alk (первичная и вторичная алкильные группы соответственно). Попытки получить соответствующий пероксид с третичным алкильным фрагментом в положении R¹ не увенчались успехом. На второй стадии реализуется селективное восстановление гидропероксидного фрагмента до ОН в присутствии лабильной эндоциклической ацилпероксигруппы, в результате получены β-гидрокси-β-пероксилактоны **2.23.45**. Обнаружено сильное влияние природы заместителя R¹ на возможность получения и стабильность цикла с ОН-группой. Так, β-гидрокси-β-пероксилактоны **2.23.45** с R¹ = Me были выделены с выходами 55–66% и хранились в неиз-

менном виде при температуре –18°C в течение нескольких месяцев; пероксиды **2.23.45** с R¹ = 1°Alk образовывались с выходами 30–63% и проявляли меньшую стабильность, а пероксиды **2.23.45** с R¹ = 2°Alk удалось выделить только в смеси с продуктом перегруппировки БВ.

Установлено, что β-гидроперокси-β-пероксилактоны **2.23.44** могут быть получены BF₃-катализируемой циклизацией в присутствии H₂O₂ из различных ациклических исходных соединений — β-кетозэфиров (**2.23.48**) и силиловых эфиров их енолов (**2.23.49**), алкиловых эфиров енолов (**2.23.50**), енолацетатов (**2.23.51**) и циклических ацеталей (**2.23.52**) — с выходами 30–96% (схема 651).¹⁷²⁹ Поразительно, что независимо от выбора субстрата эти реакции приводят к одним и тем же продуктам — β-гидроперокси-β-пероксилактонам **2.23.44**. Рассчитанные термодинамические параметры образования β-гидроперокси-β-пероксилактонов **2.23.44** из силиловых эфиров енолов **2.23.49**, енолацетатов **2.23.51** и циклических ацеталей **2.23.52** подтверждают, что β-пероксилактоны **2.23.44** действительно соответствуют глубокому энергетическому минимуму на комбинированной поверхности потенциальной энергии. Эти реакции протекают в мягких условиях и открывают доступ к широкому кругу β-гидроперокси-β-пероксилактонов, которые образуются селективно даже в тех случаях, когда можно ожидать альтернативных путей окисления.

Схема 651

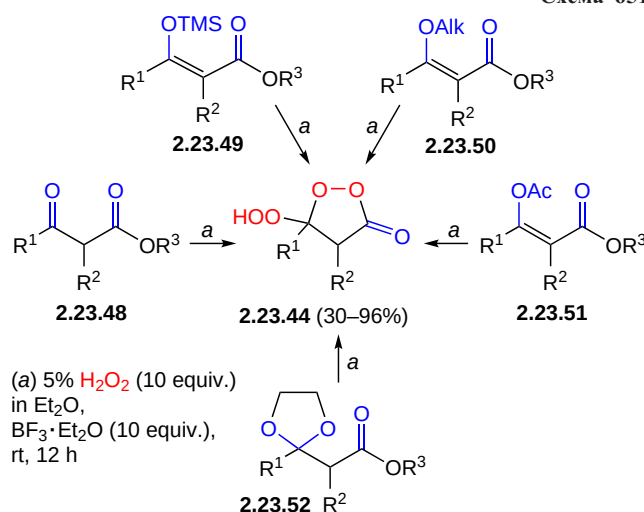
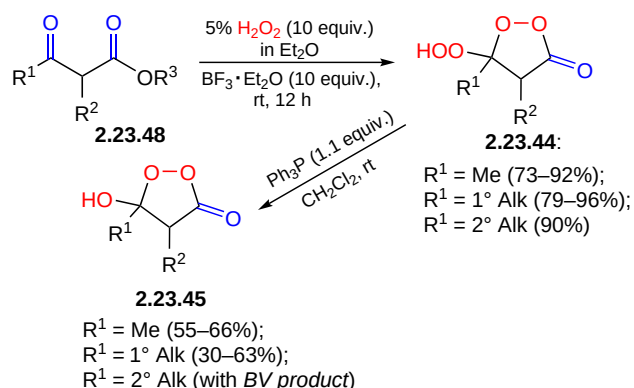
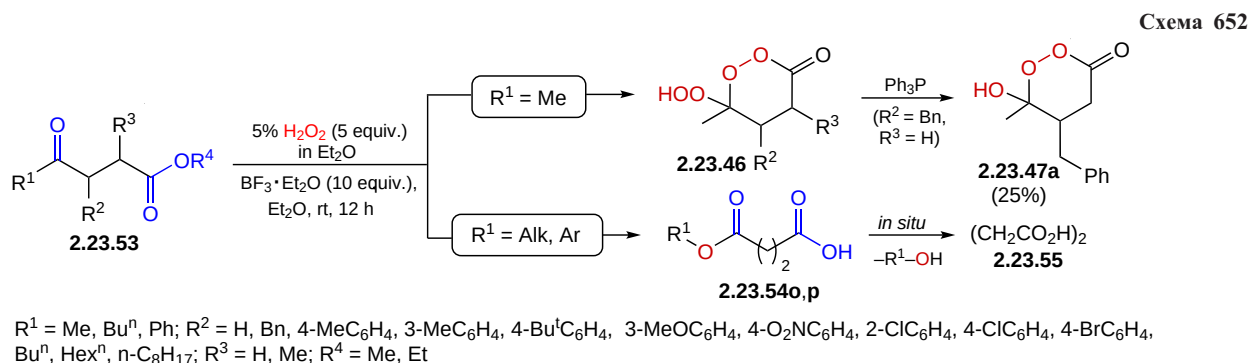


Схема 650



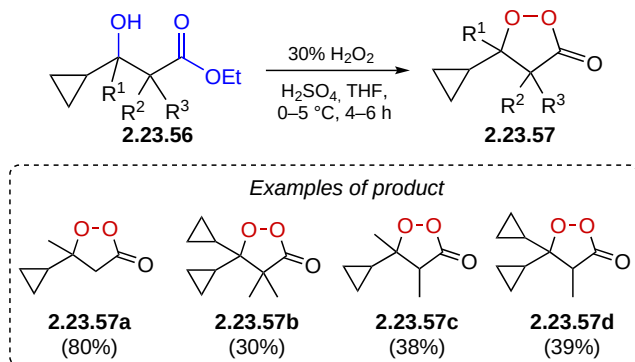
Шестичленные циклические OOH-производные интермедиатов Криге, γ-гидроперокси-γ-пероксилактоны **2.23.46**, были получены пероксидированием γ-кетозэфиров **2.23.53** с последующей циклизацией *in situ* под действием системы BF₃·Et₂O–H₂O₂ (схема 652).¹⁷²⁶ Двугранный угол между связями O–O и C–R¹ в шестичленном цикле интермедиата **2.23.46** близок к 180°, а значит, может произойти перегруппировка БВ. Ослабление донорного влияния от неподеленной пары атома кислорода алкоксигруппы к разрывающейся связи C–R¹ за счет второго атома кислорода обеспечивает достаточную кинетическую стабилизацию для образования γ-гидроперокси-γ-пероксилактонов **2.23.46** с метильным заместителем при атоме C(6). И действительно, с умеренными и хорошими выходами были получены разнообразные γ-гидроперокси-γ-пероксилактоны **2.23.46** с метильной группой в положении 6 и большим набором заместителей у атома C(5). Попытки получить γ-гидроперокси-γ-пероксилактоны **2.23.46** с первичной алкильной или арильной группой в положении 6 привели к продуктам пе-



регруппировки БВ — соединениям **2.23.54** и **2.23.55**. Обработка γ -гидроперокси- γ -пероксилактона **2.23.46a** трифенилфосфином привела к селективному восстановлению гидропероксидной группы и образованию γ -гидрокси- γ -пероксилактона **2.23.47a** (см. схему 652). Хотя последний весьма нестабилен и превращается в смесь γ -кетокислоты и, возможно, γ -кетопероксикислоты, нам удалось выделить и охарактеризовать продукт **2.23.47a**. Этот циклический пероксид представляет собой первый пример интермедиата Криге в виде шестичленного цикла, где он не защищен выраженным смещением двугранного угла между двумя разрывающимися связями C–R¹ и O–O.

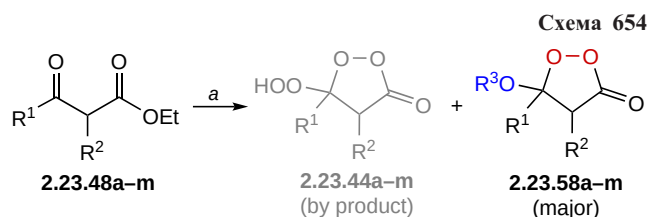
β -Циклопропил- β -гидроксиэфиры **2.23.56** реагируют с 30%-ным водн. H_2O_2 в присутствии H_2SO_4 с образованием соответствующих β -пероксилактонов **2.23.57** с выходами 30–80% (схема 653).¹⁷³⁰ Полученные пероксиды продемонстрировали умеренную активность по отношению к *P. falciparum*: МИК (в $\text{мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) составляла 10.0, > 50.0, 10.0 и 50.0 для соединений **2.23.57a–d** соответственно.

Схема 653



На основе взаимодействия β -кетозэфиров **2.23.48**, H_2O_2 и спиртов был разработан подход к новому классу органических пероксидов — β -алкокси- β -пероксилактонам **2.23.58** (схема 654).¹⁷³¹ В отличие от других превращений, в которых спирты не участвовали в реакциях карбонильных соединений с пероксидом водорода, в этом случае спирты успешно выступали в качестве второго нуклеофильного компонента для дифункционального дикарбонильного электрофила.

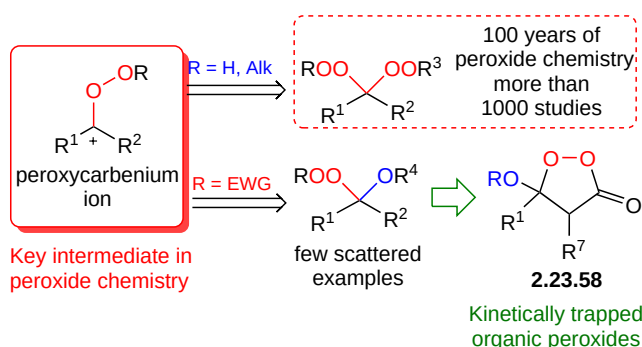
Согласно квантово-химическим расчетам, участие спиртов в реакциях карбонильной группы с пероксидом оставалось незаметным из-за отсутствия достаточно глубоких кинетических «ловушек» на пути к более стабильным продуктам конденсации.¹⁷³¹ Напротив, β -алкокси- β -пероксилактоны **2.23.58** неохотно превращаются в более стабильные β -гидроперокси- β -пероксилактоны **2.23.44**, по-



(a) $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{CO}(\text{NH}_2)_2$ (2 equiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10 equiv.), R^3OH , rt, 12 h; $\text{R}^3 = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n$;
2.23.48–2.23.58: $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{Bn}$ (a); $\text{R}^1 = \text{Pr}^n, \text{R}^2 = \text{H}$ (b); $\text{R}^1 = \text{Bu}^s, \text{R}^2 = \text{H}$ (c); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (d); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{Bu}^n$ (e); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{Hex}^n$ (f); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{1-Ad}$ (g); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (i); $\text{R}^1 = \text{Pr}^n, \text{R}^2 = \text{Bn}$ (j); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{4-BrC}_6\text{H}_4$ (k); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{4-ClC}_6\text{H}_4$ (l); $\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{4-MeOC}_6\text{H}_4$ (m);
2.23.43h–2.23.58h: $\text{R}^1 = \text{Me}$; **2.23.43h**: $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$;

скольку этот процесс должен протекать через особенно неблагоприятный карбонилзамещенный пероксикарбениевый катион. Отсутствие стабилизации катионного центра в этой богатой кислородом молекуле обеспечивается влиянием дополнительного электроакцепторного заместителя, в данном случае — карбонильной группы (схема 655).

Схема 655



Взаимодействие карбонильных соединений и пероксида водорода является удобным и технологичным инструментом для синтеза богатых кислородом сложных гетероциклических систем. Такие системы обладают огромным практическим потенциалом как для создания на их основе препаратов для лечения социально-значимых заболеваний и защиты растений, так и для использования в качестве «строительных блоков» в органическом синтезе. Синтетические циклические пероксиды проявляют высокую цитотоксичность и селективность на линиях раковых клеток HeLa, DU145, HepG2, заметную антипаразитарную активность против *S. mansoni*, а также фунгицидное действие по

отношению к фитопатогенным и энтомопатогенным грибам. Представленный обзор демонстрирует большую значимость циклических пероксидов для медицинской и органической химии.

2.24. Тетрапиррольные макрогетероциклы для решения задач биомедицины

Использование синтетических тетрапирролов как аналогов природных порфиринов (хлорофиллов, гемов, кобаламинов и т.п.) для биомедицинских приложений является одним из наиболее актуальных направлений развития химии макрогетероциклов, что соответствует современным тенденциям создания природоподобных технологий. Варьирование структуры тетрапирролов путем модификации периферии молекулы, а также введением различных металлоцентров в полости макроциклов позволяет получать соединения с заданными фотофизическими свойствами. Такие макроциклы предназначены для решения задач биомедицины — прежде всего фотодинамической терапии, в том числе в антибактериальном варианте, диагностики с использованием флуоресцентных методов, исследования молекулярных механизмов фотодинамического воздействия на мембраны и биомолекулы, а также биофотополимеризации. Комбинирование различных методов фотодинамического воздействия и диагностических приемов с использованием тетрапирролов лежит в основе создания агентов для терапии.

В данном разделе обсуждены результаты, полученные за последние 10 лет в Институте физической химии и электрохимии РАН и Институте общей и неорганической химии РАН под руководством академиков А.Ю.Цивадзе и Ю.Г.Горбуновой.^{1732, 1733} Систематизированы подходы, связанные с получением (гетеро)аннелированных и непериферийно-замещенных фталоцианинов, которые поглощают в ближней ИК-области, соответствующей «терапевтическому окну» прозрачности тканей. Рассмотрены методы синтеза биосовместимых водорастворимых тетрапирролов с катионными и анионными ионогенными группами, а также катионных комплексов фосфора(V), обладающих уникальными фотофизическими характеристиками. Отдельно обсуждены гетероаннелированные порфирины и фталоцианины рутения как гомо- и гетерогенные катализаторы и фотокатализаторы для получения предшественников фармацевтических препаратов — сульфоксидов, циклопропанов, вторичных и третичных аминов. Наконец, продемонстрированы возможности обратной пост-синтетической модификации тетрапирролов для управления их свойствами и создания «умных» биомедицинских материалов.¹⁷³⁴

2.24.1. Бензаннылированные аналоги фталоцианинов

Поиск тетрапиррольных хромофоров с поглощением в ближней ИК-области проводят с целью создания на их основе фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и биовизуализации, поскольку свет данного диапазона характеризуется наибольшей глубиной проникновения через биологические ткани. Основным подходом к созданию тетрапирролов с поглощением в области «терапевтического окна» является получение нафталоцианинов — бензаннылированных фталоцианинов. Однако, несмотря на большие перспективы практического применения фталоцианинов с расширенной π -системой, существенным ограничением является их склонность к агрегации за счет стекинг-взаимодействий, которая снижает растворимость и существенно

влияет на фотофизические свойства. Для контроля за этим процессом были синтезированы краун-замещенные нафталоцианины, поскольку ранее было показано, что введение краун-эфирных фрагментов в молекулы тетрапирролов является удачным решением проблемы их неконтролируемой агрегации за счет катион-индуцированной сборки ансамблей с необходимой архитектурой.¹⁷³⁵

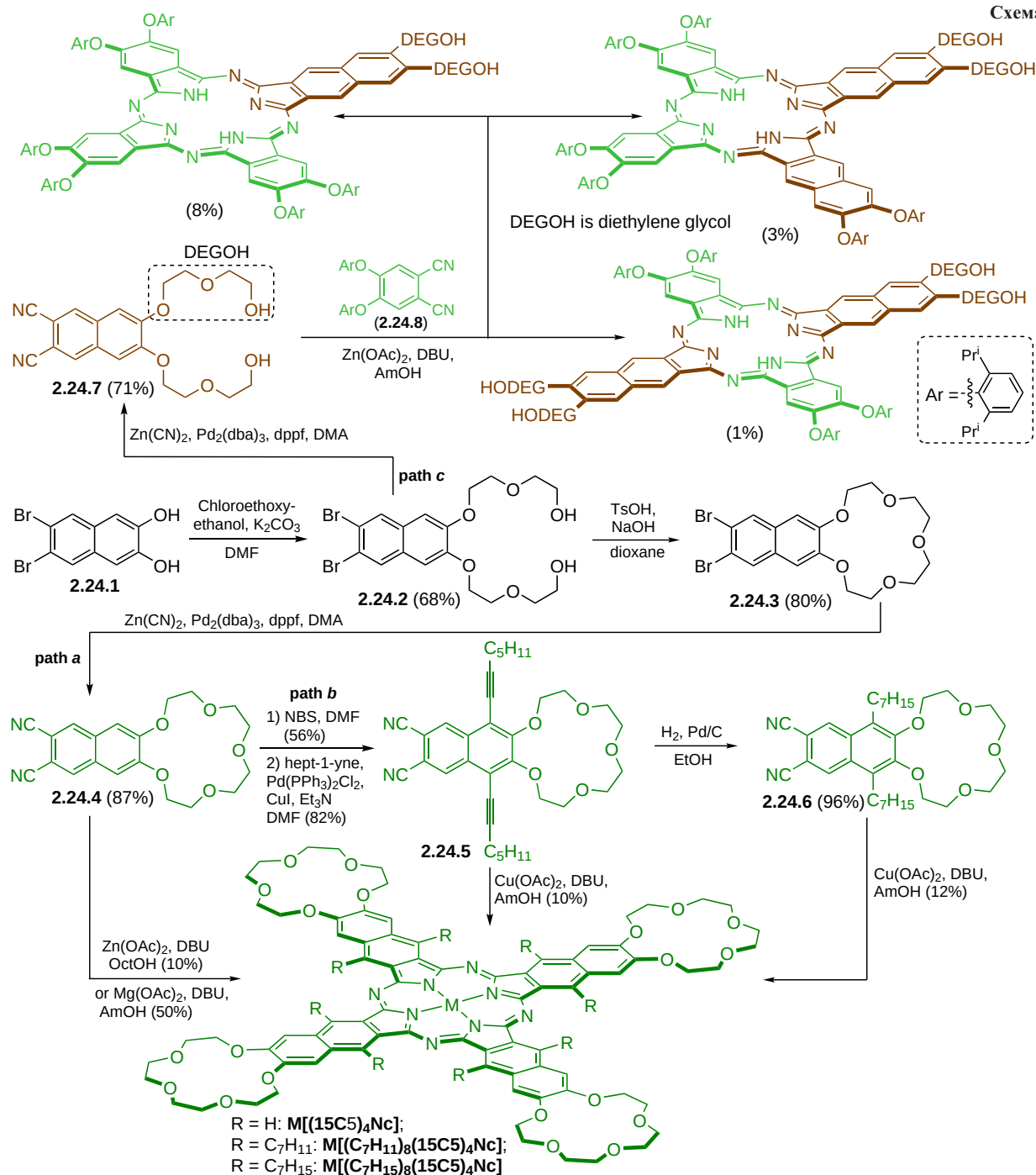
Алкилированием по Вильямсону 1,2-дибром-5,6-дигидрокси-нафталаина (**2.24.1**) хлорэтокситанолом с последующими замыканием 15-краун-5-эфирного кольца в диоле **2.24.2** по реакции Окахары и Pd-катализируемым цианированием¹⁷³⁶ дибромид **2.24.3** был получен 15-краун-5-нафтало-нитрил **2.24.4**.¹⁷³⁷ Это соединение далее вводили в темплатную циклотетрамеризацию в присутствии ацетатов магния или цинка и DBU в кипящем пентаноле, что привело к первым представителям краун-замещенных нафталоцианинов $M[(15C5)_4Nc]$, где $M = Mg$ и Zn (15C5 обозначает фрагмент 15-краун-5-эфира, Nc — нафталоцианин) (схема 656ⁿ). Показано, что природа основания играет ключевую роль в процессе образования целевых нафталоцианинов. Так, использование в качестве основания пентилата лития приводило к раскрытию краун-эфирных макроциклов за счет нуклеофильной атаки пентилат-аниона по *unco*-положению C(Ar)—O в молекуле нафтало-нитрила, содержащей две акцепторные CN-группы.¹⁷³⁸

Комплексы $M[(15C5)_4Nc]$ практически нерастворимы в хлороформе, но растворяются в его смеси с метанолом и в растворах находятся в виде агрегатов. Спектрофотометрическое исследование показало, что взаимодействие таких агрегатов с ацетатом калия приводит к кофациальным супрамолекулярным димерам $\{2M[(15C5)_4Nc] \cdot 4KOAc\}$ с максимумом поглощения при 712 нм, которые диссоциируют в присутствии [2.2.2]криптанда с образованием мономерных комплексов, обладающих поглощением в ближней ИК-области с максимумами Q-полос при ~770 нм. При этом, в отличие от фотостабильных кофациальных димеров, такие мономерные формы характеризуются низкой фотостабильностью: содержащие их растворы быстро обесцвечиваются на свету за счет генерации синглетного кислорода, образование которого было подтверждено с помощью селективной химической «ловушки» — дифенилизобензофурана.

Для увеличения растворимости нафталоцианинов и снижения их склонности к агрегации было проведено бромирование нафтало-нитрила **2.24.4** *N*-бромсукцинимидом с последующим кросс-сочетанием промежуточного дибромид с гепт-1-ином по Соногашире (см. схему 656, путь *b*).¹⁷³⁹ Гидрированием 5,8-дигептилного производного **2.24.5** получили 5,8-дигептилзамещенный 15-краун-5-нафтало-нитрил **2.24.6**. Темплатная циклотетрамеризация динитрилов **2.24.5** и **2.24.6** в присутствии ацетатов магния или цинка привела, в соответствии с данными электронных спектров поглощения (ЭСП) и масс-спектрометрии MALDI-TOF, к образованию соответствующих нафталоцианинов. Эти комплексы находятся в растворах в мономерных формах, однако они оказались нестабильными и подвергались быстрому аэробному фоторазложению. Использование в качестве темплата ацетата меди привело к неагрегирующим фотостабильным комплексам, не способным к генерации синглетного кислорода из-за присутствия парамагнитного металлоцентра. Благодаря этому удалось изучить влияние

ⁿ Здесь и ниже, если не оговорено особо, использованы алкильные заместители нормального строения.

Схема 656



природы заместителей на способность таких комплексов к катион-индуцированной агрегации с использованием ЭСП и ЭПР. Показано, что гептилизамещенный нафталицианин **Cu[(C₇H₁₁)₈(15C5)₄Nc]** образует в присутствии избытка ацетата калия кофациальный супрамолекулярный димер, тогда как его гептильный аналог **Cu[(C₇H₁₅)₈(15C5)₄Nc]** в этих условиях не агрегирует даже в присутствии избытка ацетата калия. В данном случае димеризации препятствует изменение конформации краун-эфирных заместителей, вызванное расположенными по соседству объемными гептильными группами.

В отличие от алкилизамещенных фталоцианинов, введение гептильных групп в положения 5 и 8 нафталиновых циклов не приводит к батохромному смещению Q-полос. Для интерпретации наблюдаемых спектральных

свойств использовали упрощенное приближение нестационарной теории функционала плотности (sTD-DFT) как более экспрессный и точный метод расчета энергий электронных переходов в спектрах тетрапирролов по сравнению с полным методом TD-DFT.¹⁷⁴⁰ Расчеты показали, что ЭСП гептил- и гептилизамещенных комплексов практически не различаются и характеризуются максимумом поглощения при 790 нм из-за отсутствия орбитального взаимодействия π-систем макроцикла и ацетиленовых групп.

Для изучения того, как последовательное бензанилирование влияет на оптические свойства фталоцианинов, было проведено Pd-катализируемое цианирование диола **2.24.2** с образованием динитрила **2.24.7**. Последний далее вводили в смешанную темплатную кросс-конденсацию с 4,5-бис[2,6-ди(изопропил)фенокси]фталонитрилом **2.24.8** в присут-

вии ацетата магния и DBU (см. схему 656, путь с).¹⁷⁴¹ Последующее деме­таллирование смеси образующихся комплексов магния и хроматографическое разделение продуктов реакции позволили выделить симметричный фталоцианин и его одно- и двукратно-бензан­нелированные производные. Данные ЭСП показали, что последовательное бензан­нелирование приводит к батохромному смещению Q-полос. Так, в спектрах симметричного фталоцианина наблюдаются Q-полосы при 704 и 668 нм, а в однократно-бензан­нелированном производном максимумы поглощения смещаются в область 733 и 686 нм. Линейный двукратно-бензан­нелированный изомер характеризуется большим расщеплением Q-полосы (763 и 684 нм) по сравнению с угловым изомером (741 и 718 нм). Наблюдаемые корреляции согласуются с данными расчетов методом sTD-DFT. Наличие в молекулах несимметричных фталоцианинов терминальных OH-групп позволяет рассматривать их как перспективные компоненты гибридных материалов на основе наночастиц и квантовых точек.^{1742, 1743}

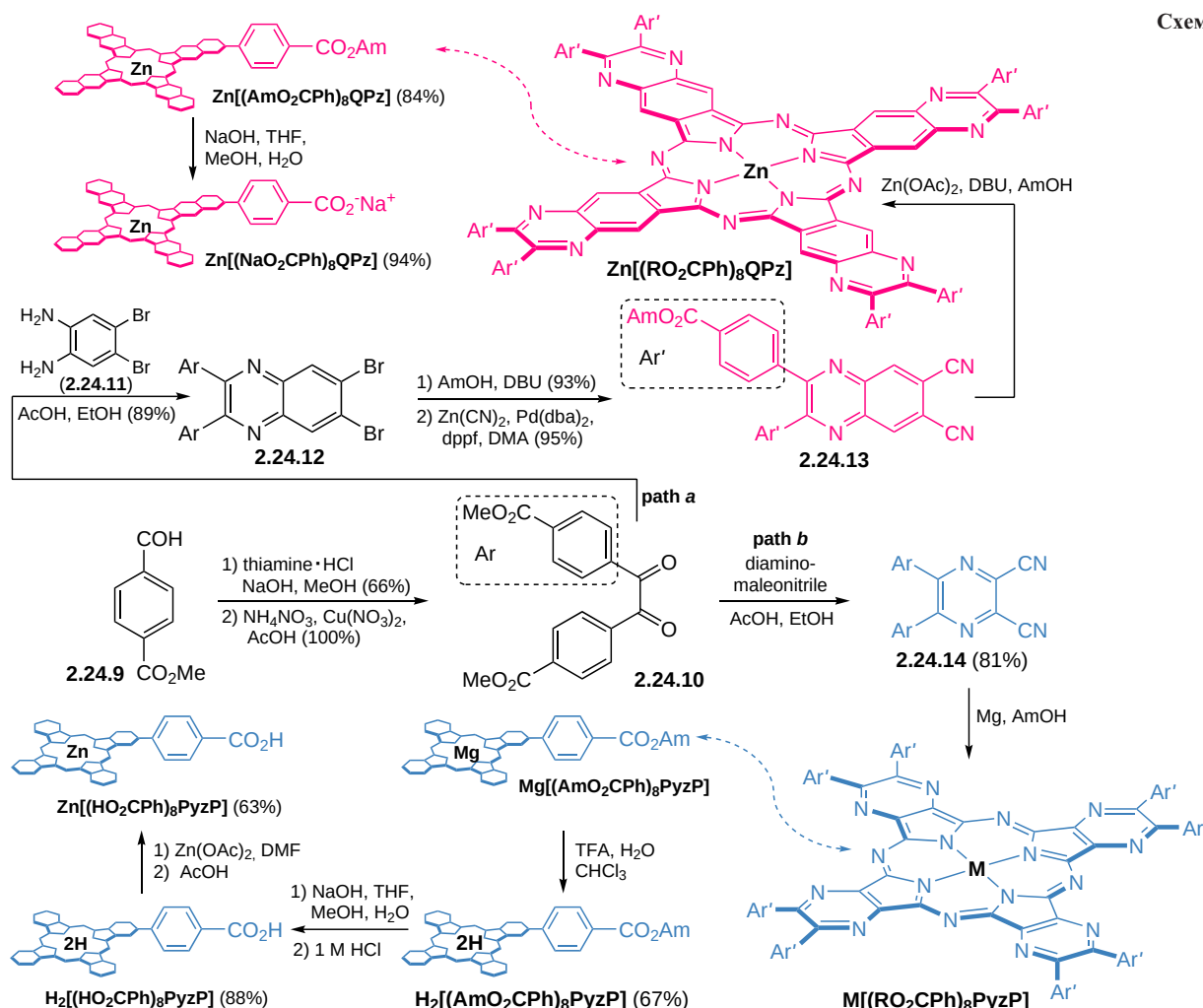
2.24.2. Гетероаннелированные аналоги фталоцианинов

Снижение фотостабильности нафталоцианинов обусловлено низкими потенциалами окисления вследствие электронодонорной природы нафталиновых групп. В связи с этим для выхода к более фотостабильным тетрапирролам с поглощением в ближней ИК-области были синтезированы новые представители аза-производных — хиноксалинопор-

фиразины, содержащие ионогенные 4-карбоксифенильные группы.¹⁷⁴⁴ Сначала конденсацией метил-4-формилбензоата (**2.24.9**) был получен оксалилдибензоат **2.24.10**, который вводили в реакцию с 4,5-дибром-*o*-фенилендиамином **2.24.11** (схема 657, путь *a*). При замещении метильных групп в промежуточном 6,7-дибромхиноксалине **2.24.12** на пентильные группы с последующим Pd-катализируемым цианированием образовался 6,7-дицианохиноксалин **2.24.13**, который далее вводили в темплатную циклотетра­меризацию в присутствии ацетата цинка и DBU. Щелочной гидролиз сложноэфирных групп в хиноксалинопорфиразине **Zn[(AmO₂CPh)₈QPz]** (QPz — хиноксалинопорфиразин) позволил получить водорастворимый комплекс в виде натриевой соли **Zn[(NaO₂CPh)₈QPz]**.

Было показано, что растворение данной соли в воде приводит к ее агрегированной форме с максимумом поглощения при 709 нм. В то же время смешивание раствора этой соли в ДМСО с водой позволяет получить раствор, в котором комплекс находится в мономерной форме с Q-полосой при 763 нм. При этом в спектре наблюдается дополнительная полоса поглощения при 526 нм, относящаяся к переносу заряда с тетрапиррольного макроцикла на периферийные ароматические заместители. Показано, что мономерный комплекс **Zn[(NaO₂CPh)₈QPz]** в смеси вода–ДМСО способен генерировать синглетный кислород с квантовым выходом 0.65, причем скорость фоторазложения этого комплекса оказалась в 3.4 раза ниже, чем в случае краун-замещенного нафталоцианина.

Схема 657



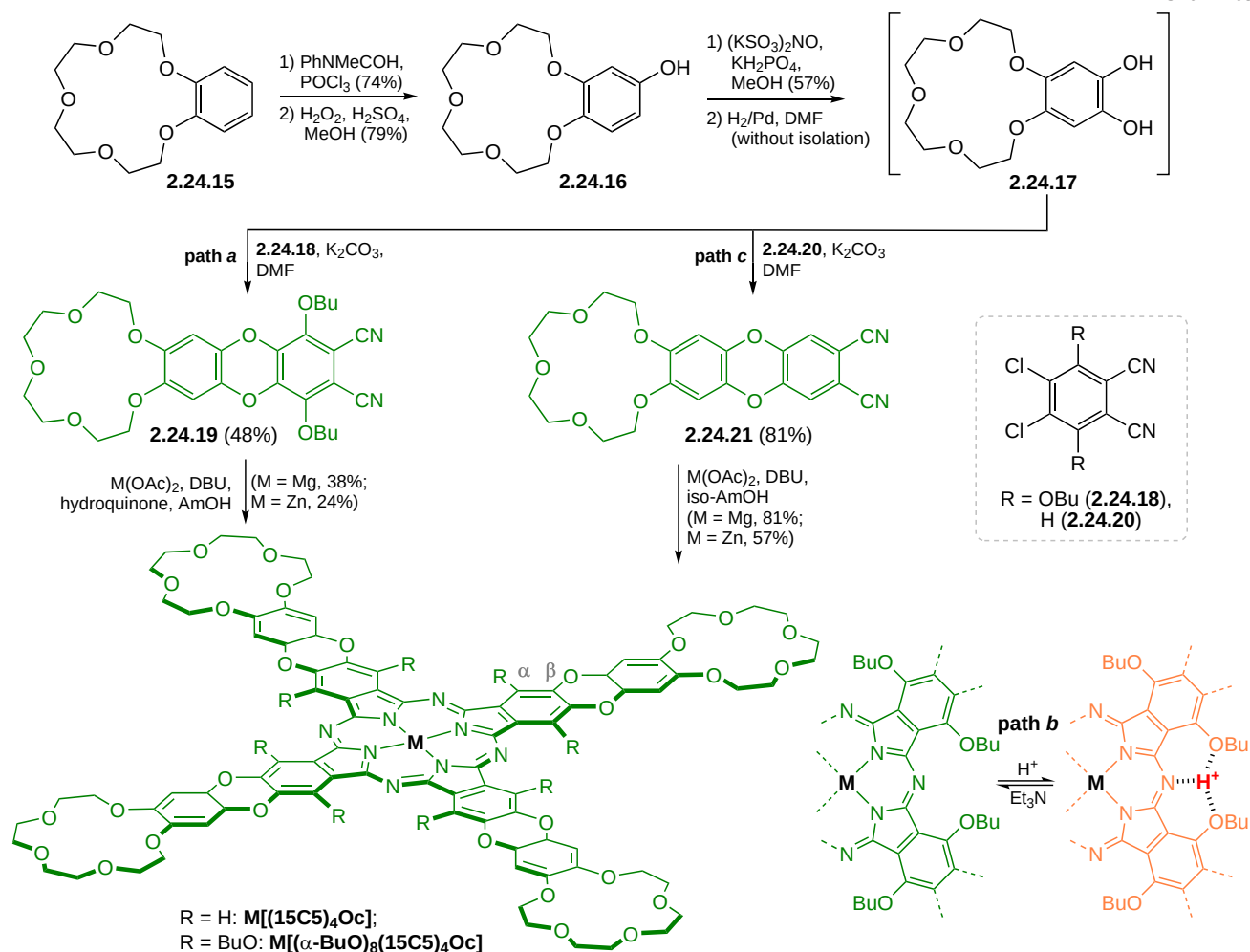
Конденсацией оксалилдибензоата **2.24.10** с диаминоалелонитрилом с последующей темплатной конденсацией пиразинодинитрила **2.24.14** (см. схему 657, путь *b*) был получен комплекс $\text{Zn}[(\text{AmO}_2\text{CPh})_8\text{PyzPz}]$ (PyzPz — пиразинопорфиразин).¹⁷⁴⁵ В отличие от описанного выше хиноксалинопорфиразина, этот комплекс подвергался деградации при щелочном гидролизе сложноэфирных групп. Анализ распределения электростатического потенциала в данной молекуле показал значительную восприимчивость тетрапиррольного макроцикла к нуклеофильной атаке, однако эта восприимчивость снижалась при переходе к свободному основанию $\text{H}_2[(\text{AmO}_2\text{CPh})_8\text{PyzPz}]$. Для получения последнего проводили конденсацию пиразинодинитрила **2.24.14** в присутствии магния в пентаноле с последующим диметаллированием под действием трифторуксусной кислоты. Карбоксилат $\text{H}_2[(\text{HO}_2\text{CPh})_8\text{PyzPz}]$ вводили в реакцию с ацетатом цинка, что позволило получить комплекс $\text{Zn}[(\text{HO}_2\text{CPh})_8\text{PyzPz}]$. Исследованный пиразинопорфиразин характеризуется гипсохромным смещением Q-полосы всего на 10–15 нм по сравнению обычными фталоцианинами.

Известно, что введение алкоксильных заместителей в α -положения бензольных колец фталоцианинов приводит к батохромному смещению Q-полос на 60–80 нм,¹⁷⁴⁰ не вызывая значительного снижения фоточувствительности. При этом расположение электронодонорных алкоксильных групп рядом с мезо-атомами азота значительно повышает основность последних, что дает возможность пост-синте-

тического управления свойствами α -замещенных фталоцианинов за счет обратимого протонирования. Так, показано, что последовательное протонирование окта- α -бутоксифталоцианина и его комплексов $\text{M}[(\alpha\text{-BuO})_8\text{Pc}]$, где $\text{M} = 2\text{H}$, Mg , Zn , GaCl и InCl (Pc — фталоцианин) приводит к последовательному батохромному смещению Q-полос на 70–80 нм при введении каждого последующего протона. Кроме того, наблюдается снижение квантовых выходов флуоресценции и генерации синглетного кислорода,¹⁷⁴⁶ и при этом увеличивается способность комплексов выступать в качестве акцептора электрона при фотовозбуждении в присутствии электронодонорных молекул.¹⁷⁴⁷

Для расширения возможностей управления свойствами производных фталоцианинов были впервые синтезированы α -бутоксизамещенные тетра-15-краун-5-оксантrenoцианины, способные, помимо протонирования, участвовать в процессе супрамолекулярной сборки (схема 658, путь *a*).¹⁷⁴⁸ Для этого проводили формилирование бензо-15-краун-5-эфира по Вильсмейеру и окисление промежуточного альдегида по Дакину с образованием 4'-гидроксibenzo-15-краун-5-эфира **2.24.16**. Окисление последнего в 15-краун-5-хинон под действием соли Фреми с последующим гидрированием привело к образованию нестабильного на воздухе 15-краун-5-катехола **2.24.17**, который без выделения вводили в реакцию нуклеофильного замещения с 3,6-ди-*n*-бутокси-4,5-дихлорфталодинитрилом **2.24.18**. Образующийся динитрил **2.24.19** использовали для получения α -замещенных оксантrenoцианинов $\text{M}[(\alpha\text{-BuO})_8(15\text{C5})_4\text{Oc}]$,

Схема 658



M = Mg или Zn (Oc — оксантrenoцианин), находящихся в растворах в мономерном состоянии, согласно данным ЭСП и ЯМР.

Показано, что супрамолекулярная димеризация комплекса $\text{Zn}[(\alpha\text{-BuO})_8(15\text{C}5)_4\text{Oc}]$ в присутствии KBPh_4 сопровождается гипсохромным смещением Q-полосы от 732 до 686 нм, тогда как последовательное протонирование мезо-атомов азота (см. схему 658, путь *b*) приводит к bathochromному смещению этой полосы до 798, 867, 9741 и 1028 нм соответственно. Такой сдвиг сопровождается характерным изменением цвета, благодаря чему этот комплекс был назван «молекулярным хамелеоном». Интересно, что процесс протонирования полностью обратим: добавление основания или криптанда, связывающего катионы калия, приводит к регенерации исходной формы комплекса с теми же спектральными характеристиками.

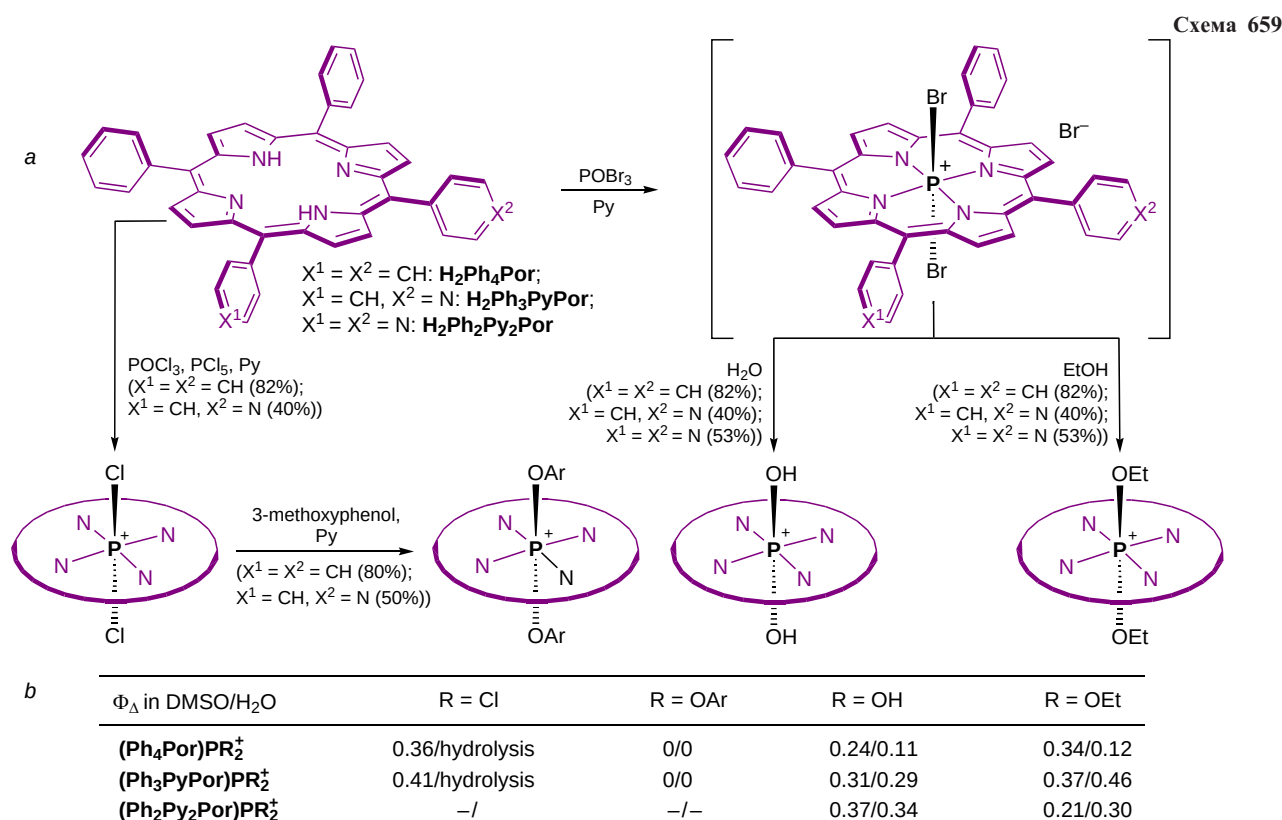
Тетра(15-краун-5)оксантrenoцианины, не содержащие $\alpha\text{-BuO}$ -групп, были получены конденсацией катехола **2.24.17** с дихлорфталонитрилом **2.24.20** с последующей темплатной конденсацией образующегося 15-краун-5-оксантrenoдинитрила **2.24.21** (см. схему 658, путь *c*).¹⁷⁴⁹ В отличие от замещенных оксантrenoцианинов, комплексы $\text{M}[(15\text{C}5)_4\text{Oc}]$, где M = Mg, Zn, были подвержены сильной агрегации в растворах. При этом в спектрах наблюдались расщепленные Q-полосы в области 686 и 639 нм, что нетипично для агрегатов фталоцианинов. Взаимодействие с ацетатом калия приводило к увеличению растворимости комплексов в смесях хлороформа с метанолом за счет образования супрамолекулярных кофациальных димеров, в спектрах которых также было зафиксировано нетипичное расщепление Q-полос (674 и 637 нм). В отличие от описанных выше супрамолекулярных димеров нафталоцианинов,¹⁷³⁷ взаимодействие соединения $\{2\text{M}[(15\text{C}5)_4\text{Oc}] \cdot 4\text{KOAc}\}$ с [2.2.2]криптаном не приводило к мономеризации комплекса, вместо этого наблюдалось

образование агрегатов с узким распределением частиц по размерам с панхроматическим поглощением во всем видимом диапазоне. Специфическое спектральное поведение комплексов было объяснено экситонным взаимодействием между молекулами оксантrenoцианинов в составе агрегатов на основании данных спектроскопии магнитного кругового дихроизма.¹⁷⁵⁰

2.24.3. Порфирилаты фосфора(V)

Фосфор не относится к металлам, тем не менее этот элемент способен образовывать комплексы с тетрапиррольными макроциклами, которые привлекают заметное внимание с точки зрения управления свойствами порфиринов и фталоцианинов благодаря уникальным фотофизическим характеристикам.¹⁷⁵¹ Помимо этого, комплексы фосфора(V) с тетрапирролами, как правило, являются катионами, поскольку двухзарядный макроцикл и два анионных аксиальных лиганда не способны компенсировать заряд +5 на атоме фосфоре. Благодаря этому такие комплексы растворимы в воде, что важно для практических биомедицинских приложений.

Для получения порфирилатов фосфора были использованы 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин ($\text{H}_2\text{Ph}_4\text{Por}$), 5-(4-пиридил)-10,15,20-трифенилпорфирин ($\text{H}_2\text{PyPh}_3\text{Por}$)^{1752, 1753} и 5,10-бис(4-пиридил)-15,20-трифенилпорфирин ($\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}_2\text{Por}$)¹⁷⁵⁴ (схема 659, часть *a*). Введение атома фосфора(V) в полости первых двух порфиринов было возможно под действием смеси PCl_5 и POCl_3 в пиридине. При этом были получены комплексы с аксиальными атомами хлора, которые могли быть замещены на фрагмент 3-метоксифенола или гидроксильные группы. Для синтеза комплекса с более электронодефицитным лигандом, $\text{H}_2\text{Py}_2\text{Ph}_2\text{Por}$, содержащим два пиридиновых цикла, необходимо было использовать более реакционно-



способный оксобромид фосфора(V), который оказался универсальным фосфорилирующим агентом для тетрапирролов. Взаимодействием промежуточно образующихся бромидных комплексов с водой или этанолом были получены комплексы с аксиальными OH- и EtO-группами.

Реакция тетрапиридилпорфирина **H₂Py₄Por** с POBr₃ с последующим гидролизом интермедиата приводила к продукту (**Py₄Por**)P(OH)₂⁺ с низким выходом (13%),¹⁷⁵² что объясняется снижением электронной плотности в макроцикле при введении четырех электроноакцепторных пиридильных групп.¹⁷⁵⁵

С использованием селективной химической ловушки Singlet Oxygen Sensor Green (SOSG) показано, что образующиеся комплексы характеризуются умеренными квантовыми выходами генерации синглетного кислорода ¹O₂ (Φ_Δ) как в ДМСО, так и в водных средах, определяющими потенциал их применения в фотодинамической терапии (см. схему 659, b). Исключение составляют порфирилаты фосфора(V), содержащие арилоксильные аксиальные группы, — возбужденные состояния этих комплексов быстро дезактивируются за счет переноса заряда с бензольных колец на порфириновые макроциклы, поэтому такие комплексы не способны к генерации синглетного кислорода и не проявляют люминесцентных свойств.¹⁷⁵³

Введение в аксиальные ароматические заместители аминогрупп позволило продемонстрировать возможности управления свойствами порфирилатов фосфора(V) и их использования в качестве молекулярных переключателей. Так, комплекс (**Ph₄Por**)P(OC₆H₄NH₂)₂⁺ не генерировал синглетный кислород и не люминесцировал. Протонирование аминогрупп приводило к блокировке процесса переноса заряда с аксиальных заместителей на порфириновый макроцикл, что активировало способность комплекса к люминесценции и генерации ¹O₂ (схема 660).¹⁷⁵⁶ К сожалению, одновременно это приводило к снижению фотостабильности комплекса в водном растворе.

Исследование цитотоксичности комплекса **PyPh₃PorP(OH)₂⁺** по отношению к клеточной линии коло ректальной карциномы HCT-116 продемонстрировало эффективное накопление фотосенсибилизатора в клетках, а также существенно более высокую световую цитотоксичность (0.32 ± 0.08 мкМ) по сравнению с темновой токсичностью (7.2 ± 2.9 мкМ) при облучении синим светом с мощностью 5 Дж·см⁻².¹⁷⁵⁷ Эти характеристики превосходят фотосенсибилизаторы — Фотофрина[®] и Фоскана[®].

Благодаря наличию у порфирилатов фосфора(V) люминесценции в водных растворах такие комплексы можно использовать для люминесцентной диагностики накопления в

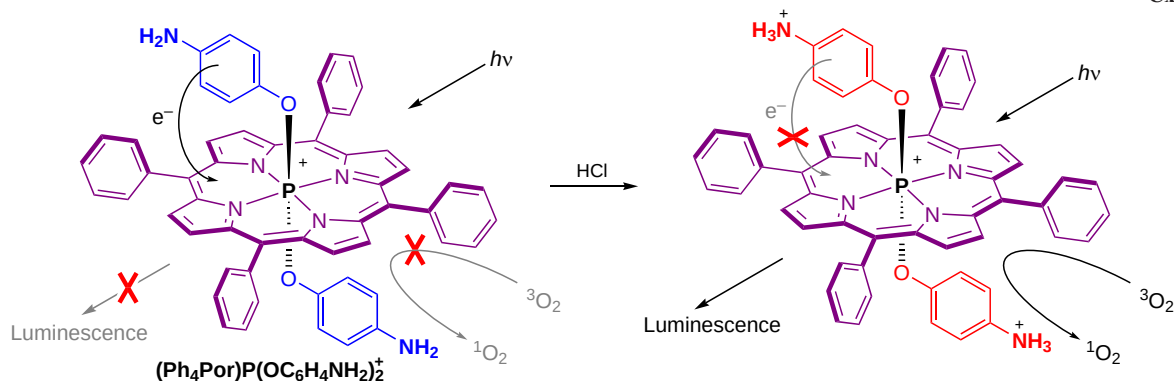
клетках. Более того, показано, что времена жизни люминесценции соединения **PyPh₃PorP(OH)₂⁺**, а также соотношение интенсивностей длинно- и коротковолновых полос флуоресценции данного порфирина находятся в линейной зависимости от температуры в физиологическом диапазоне от 20 до 45°C.¹⁷⁵⁷ Термометрические характеристики предложенных порфиринов оценивались по относительной чувствительности (1% K⁻¹), температурному разрешению (0.1°C) и воспроизводимости; полученные значения оказались рекордными для термометрических люминесцентных сенсоров на основе порфиринов.

Альтернативным подходом к конструированию термосенсоров на основе тетрапиррольных соединений является применение для этих целей комплексов парамагнитных лантанидов с фталоцианиновыми лигандами.¹⁷⁵⁸ Такие комплексы характеризуются значительной зависимостью от температуры лантанид-индуцированных сдвигов сигналов в спектрах ЯМР.^{1759–1761}

Исследование возможности использования термометрических свойств **PyPh₃PorP(OH)₂⁺** для измерения субклеточной температуры на клеточных линиях CHO-K1 и HeLa показало неожиданный результат: при накоплении порфирина в клетках наблюдали изменение его спектра люминесценции, свидетельствовавшее о дефосфорилировании комплекса с образованием свободного порфирина **H₂PyPh₃Por**, тем не менее сохранявшего термометрические свойства с разрешением 0.1–0.3°C.¹⁷⁶² Установлено, что дефосфорилирование происходит за счет взаимодействия с белками. Так, при инкубировании комплекса с бычьим сывороточным альбумином (BSA) в смеси ДМСО-d₆–D₂O в спектре ЯМР ³¹P наблюдали исчезновение сигнала атома фосфора при –91 м.д., соответствовавшего исходному комплексу, и появление сигнала при –0.8 м.д., который отвечает свободному фосфатному аниону. Таким образом, впервые показано, что водорастворимый порфирилат фосфора(V) с аксиальными гидроксильными группами может выступать в качестве средства доставки гидрофобного порфирина в клетку с целью фотодинамического воздействия.

Для оценки антибактериальной фотодинамической активности фотосенсибилизаторов на примерах порфирилатов фосфора(V) с аксиальными гидроксильными и этоксильными группами был разработан комплекс методов.¹⁷⁵⁴ Он включал исследование адсорбции порфиринов на липидных мембранах,^{1763–1765} молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия фотосенсибилизаторов с окружением, имитирующим липидные мембраны бактерий, и эксперименты непосредственно по антимикробной фотодинамической терапии (аФДТ) на штаммах грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*.

Схема 660



Совокупность результатов позволила идентифицировать наиболее перспективный фотосенсибилизатор среди синтезированных соединений. Им оказался комплекс $(\text{Ph}_4\text{Por})\text{P}(\text{OEt})_2^+$, характеризующийся наименьшими значениями минимальной ингибирующей концентрации, составившей $5.0 \pm 0.4 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ для *E. coli* и $4.9 \pm 0.8 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ для *A. baumannii*. Данные величины получены при фотодинамическом воздействии синего лазера с длиной волны 405 нм и мощностью 5 Дж · см⁻² на культуры бактерий в присутствии порфирина в течение всего одной минуты. Значения МИК для штамма бактерий *E. coli* T61 оказались в два раза ниже, чем для ампициллина, а для штамма *A. baumannii* NH61 — сопоставимы с таковым для колицина.

2.24.4. Фталоцианинаты фосфора(V)

Существенным ограничением практического применения порфиринов фосфора(V) в качестве агентов для фотодинамической терапии является отсутствие у таких комплексов поглощения в красной и ближней ИК-областях спектра. В связи с этим были синтезированы и исследованы фталоцианинаты фосфора(V), характеризующиеся наличием в спектрах поглощения интенсивных Q-полос в диапазоне «терапевтического окна».^{1766–1768}

Подход, использованный для получения фталоцианинатов фосфора(V), аналогичен описанным выше методам синтеза порфириновых комплексов. Свободные основания фта-

лоцианинов вводили в реакции с оксобромидом фосфора, а промежуточные комплексы, содержащие атомы брома в аксиальных положениях, обрабатывали водой, спиртами или фенолом для замещения аксиальных лигандов (схема 661, часть а, и табл. 7).

Переход от незамещенного комплекса $\text{PcP}(\text{OMe})_2^+$ к β-бутоксиг- $[(\beta\text{-BuO})_8\text{Pc}]\text{P}(\text{OMe})_2^+$ и 15-краун-5-производным $[(15\text{C5})_4\text{Pc}]\text{P}(\text{OMe})_2^+$ приводит к незначительному bathochromному смещению Q-полосы (от 708 до ~725 нм) с сохранением способности к люминесценции и генерации синглетного кислорода. В то же время в случае α-бутоксизамещенного фталоцианината фосфора(V) $[(\alpha\text{-BuO})_8\text{Pc}]\text{P}(\text{OMe})_2^+$ Q-полоса смещается до 896 нм, и энергия триплетного состояния такого комплекса оказывается слишком низкой для генерации ¹O₂, причем этот комплекс не обладает люминесценцией (см. табл. 7).¹⁷⁶⁷ Кроме того, необычной особенностью фталоцианинатов фосфора(V) по сравнению с порфиринами является исключительно высокий квантовый выход генерации синглетного кислорода: Φ_Δ = 0.90 в случае соединения, содержащего аксиальные феноксильные группы.

Для комплекса $\text{PcP}(\text{OMe})_2^+$ была обнаружена уникальная реакция обратимого ароматического нуклеофильного присоединения гидроксид- и метоксид-анионов, которая приводит к неароматическим нефлуоресцирующим комплексам (см. схему 661, b), характеризующимся значительным bathochromным смещением Q-полосы (от 708 до 865 нм).¹⁷⁶⁶

Схема 661

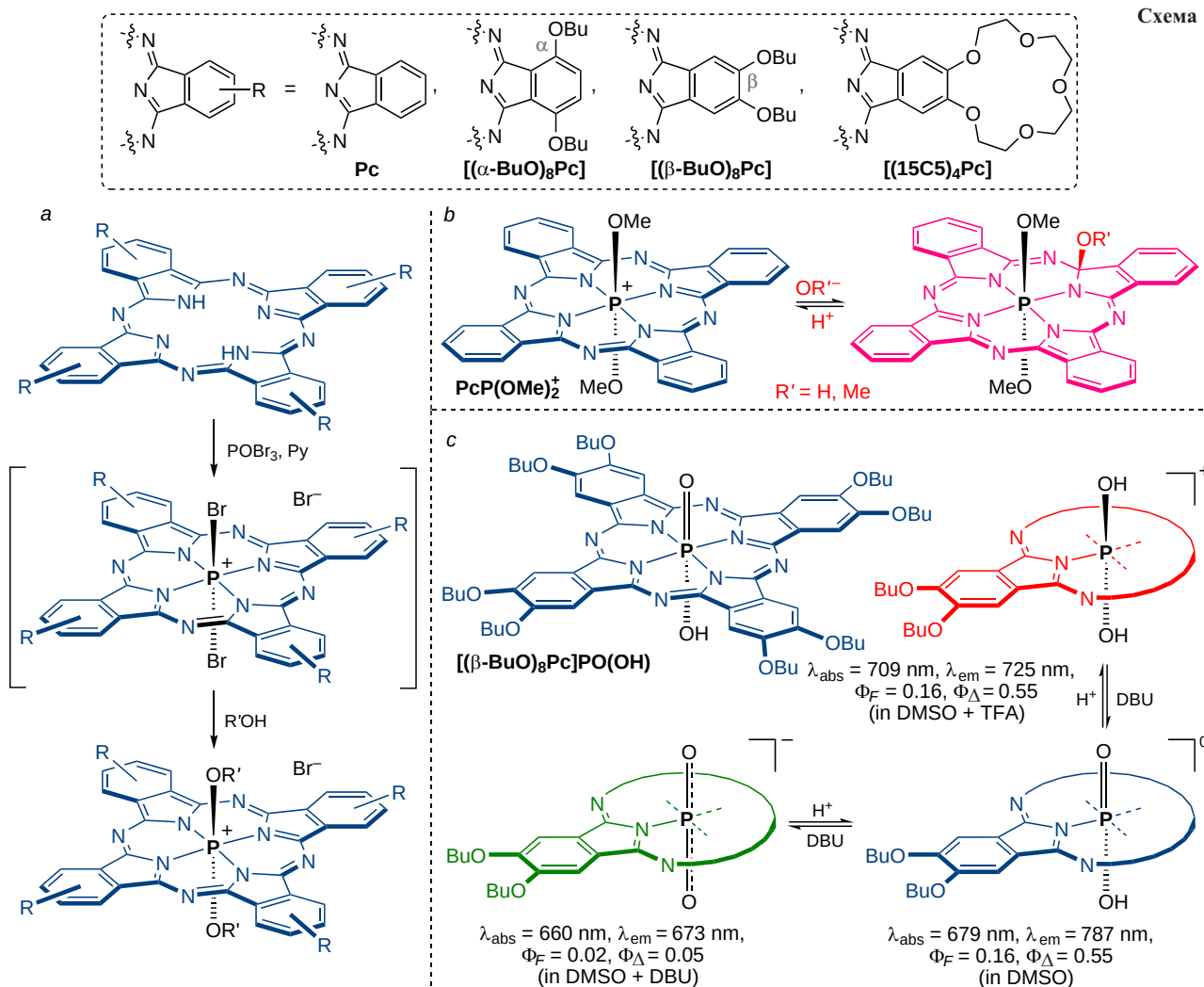


Таблица 7. Выходы и фотофизические характеристики фталоцианинатов фосфора(V) (см. схему 661).^{1766–1768}

Комплекс	Выход, %	λ_{max} , нм [†]	λ_{em} , нм [†]	Φ_F [†]	Φ_Δ [†]
PcP(OMe)₂[‡]	74	708	736	0.10	0.27
[(α-BuO)₈Pc]P(OMe)₂[‡]	69	896	См. [‡]	См. [‡]	0
[(β-BuO)₈Pc]P(OMe)₂[‡]	67	726	754	0.14	0.43
[(β-BuO)₈Pc]PO(OH)[‡]	91	679	687	0.16	0.55
[(β-BuO)₈Pc]P(OPh)₂[‡]	10	728	756	0.10	0.90
[(15C5)₄Pc]P(Gly)₂^{‡§}	77	723, 723 [¶]	748, 744 [¶]	0.23, 0.08 [¶]	0.39, 0.39 [¶]

Примечание. Здесь и в табл. 8 приняты следующие обозначения: λ_{max} — положение максимума Q-полосы в ЭСП комплекса; λ_{e} — положение максимума в спектре флуоресценции; Φ_F — квантовый выход флуоресценции; [†] для растворов в ДМСО; [‡] комплекс не люминесцирует; [§] Gly = (OCH₂CH₂)₂OEt; [¶] для раствора в воде.

Структура аддукта с гидроксильной группой была подтверждена данными РСА. Возможность протекания такой реакции определяется электронодефицитной природой атома фосфора(V), увеличивающей электрофильность атомов углерода в α -положениях пирролиновых циклов. Образующиеся аддукты ароматизовались в присутствии кислот, регенерируя исходный катионный комплекс.

Другой тип кислотно-основного равновесия наблюдали в случае комплекса **[(β -BuO)₈Pc]PO(OH)**, полученного из окта(β -бутоксифталоцианина и POBr₃. Показано, что такой комплекс может существовать в трех состояниях, включая дважды протонированную, частично и полностью депротонированные формы (см. схему 661,с).¹⁷⁶⁷ Каждая из этих форм характеризуется своими спектрами поглощения и люминесценции, а также квантовым выходом генерации синглетного кислорода.

Для получения водорастворимого фталоцианината фосфора(V) проводили реакцию тетра(15-краун-5)фталоцианина с POBr₃ с последующим добавлением *O*-этилдигликоля.¹⁷⁶⁸ Комплекс **[(15C5)₄Pc]P(Gly)₂[‡]** также был способен участвовать в обратимом нуклеофильном присоединении гидроксигруппы в водном растворе. Показано, что при pH > 9.6 этот комплекс существует в растворе исключительно в виде неароматического аддукта, а индивидуальный катионный комплекс образуется в водном растворе при pH < 4.9.

Значение квантового выхода генерации ¹O₂ для комплекса **[(15C5)₄Pc]P(Gly)₂[‡]** составило 0.39 вне зависимости от природы растворителя (вода или ДМСО); причем он не накапливался в клетках аденокарциномы молочной железы (MCF-7) и в фибробластах WI-26. В результате комплекс не проявлял ни темновой, ни световой цитотоксичности при концентрациях >40 мкМ и ~20 мкМ по отношению к указанным выше клеточным линиям, что, по-видимому, связано с его слишком высокой гидрофильностью.

Благодаря низкой фотоцитотоксичности такой комплекс удалось использовать для фотополимеризации биосовместимого полимера — диакрилата полиэтиленгликоля (PEG-DA), протекающей за счет генерации ¹O₂ при облучении светом с длиной волны 660 нм. Проведение фотополимеризации PEG-DA в присутствии макрофагов мыши RAW 264.7 позволило получить гидрогель с распределенными в нем живыми клетками. Следовательно, синтезированный фотосенсибилизатор перспективен для регенеративных технологий с использованием биосовместимых полимеров.

2.24.5. Катионные производные аминотетраметиллированных фталоцианинов

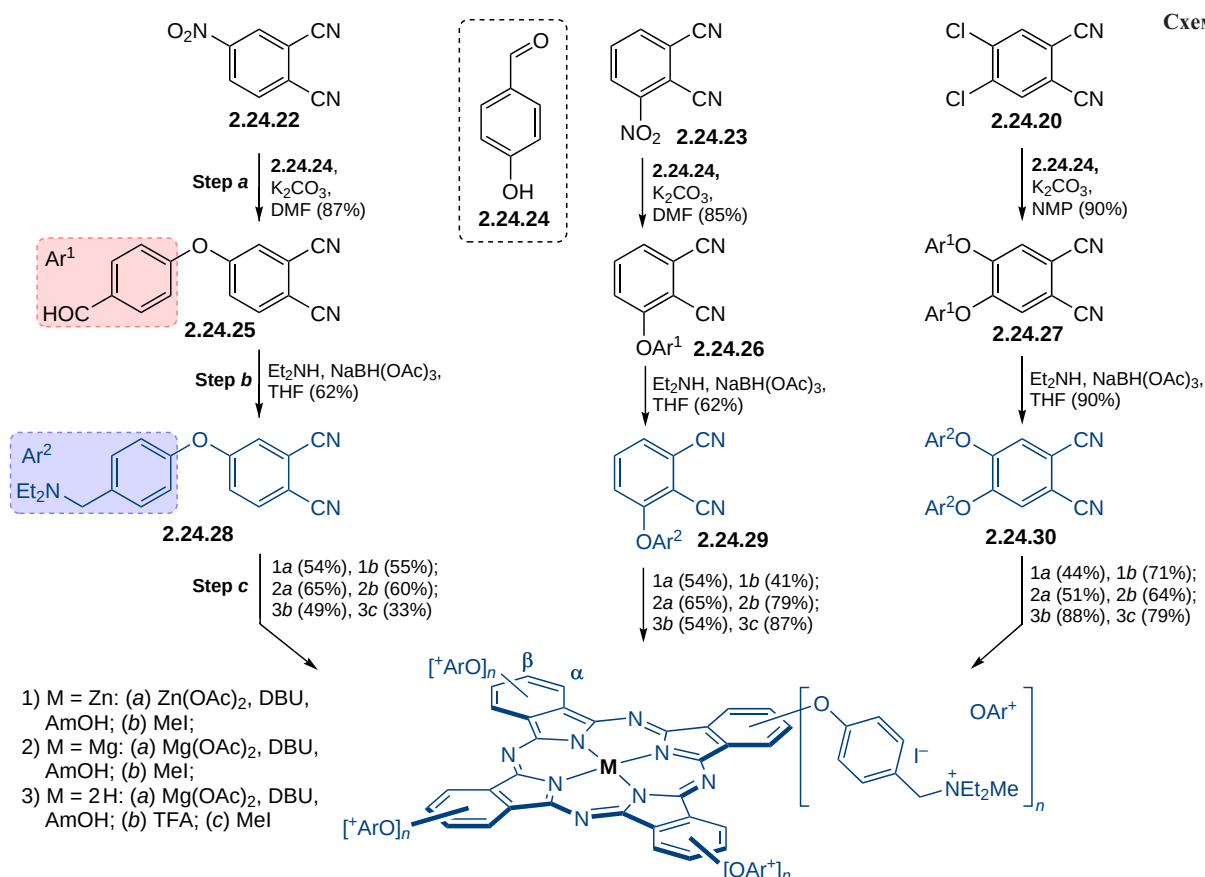
Введение катионных заместителей на периферию фталоцианиновых макроциклов рассматривают как один из наиболее эффективных подходов к созданию фотосенсибилизаторов, в том числе для антибактериальной ФДТ.¹⁷⁶⁹ В качестве нового метода введения аммонийных групп в молекулы фталоцианинов была выбрана реакция восстановительного аминирования *n*-формилфеноксизамещенных фталонитрилов, полученных взаимодействием 4-нитро-(2.23.22), 3-нитро-(2.23.23) и 4,5-дихлорзамещенных (2.23.20) фталонитрилов с *n*-формилфенолом (2.24.24) (схема 662, стадия а).¹⁷⁷⁰

Восстановительное аминирование образующихся нитрилов 2.24.25–2.24.27 проводили под действием триацетоксиборогидрида в присутствии избытка диэтиламина в тетрагидрофуране (см. схему 662, стадия б). Аминотетраметиллированные фталонитрилы 2.24.28–2.24.30 вводили в реакции темплатной циклотетрамеризации в присутствии ацетата цинка или магния (см. схему 662, стадия с). Для получения свободных оснований фталоцианинов соответствующие комплексы магния демедалировали трифторуксусной кислотой. Аминогруппы кватернизовали с помощью метилиодида, получив таким образом библиотеку водорастворимых катионных фталоцианинов с разными числом и расположением ионогенных групп.

Закономерности изменения фотофизических свойств таких катионных комплексов в зависимости от заместителей, а также от природы металлоцентров в растворах в ДМСО (табл. 8) были типичными для фталоцианинов. В целом, введение заместителей в α -положения макроциклов приводило к батохромному смещению Q-полосы, введение катионов металлов увеличивало квантовые выходы генерации ¹O₂ и снижало квантовые выходы люминесценции. При переходе к водным растворам для ряда фталоцианинов наблюдалась агрегация, приводившая к образованию кофациальных нелюминесцирующих Н-ассоциатов, не способных к генерации синглетного кислорода. Заметная доля мономерных форм в водных растворах наблюдалась только для периферийно-замещенных комплексов **M[(α -Ar⁺O)₄Pc]**, M = Zn и Mg, квантовые выходы генерации ¹O₂ для таких растворов составили 0.07 и 0.03 соответственно.

Таблица 8. Фотофизические характеристики катионных комплексов фталоцианинов в ДМСО (см. схему 662).¹⁷⁷⁰

Комплекс	M[(α-OAr⁺)₄Pc]			M[(β-OAr⁺)₄Pc]			M[(β-OAr⁺)₈Pc]		
	Zn	Mg	2H	Zn	Mg	2H	Zn	Mg	2H
λ_{max} , нм	693	693	690, 714	679	697	669, 700	678	677	669, 699
λ_{em} , нм	709	709	728	679	697	709	691	692	709
Φ_F	0.04	0.13	0.07	0.07	0.07	0.15	0.04	0.10	0.05
Φ_Δ	0.46	0.25	0.10	0.55	0.13	0.11	0.92	0.32	0.30



Показано, что данные катионные фталоцианины превращаются в мономеры в водных растворах в присутствии неионогенного ПАВ Tween-80, а также бычьего сывороточного альбумина. Последнее особенно важно в контексте того, что в подавляющем большинстве работ, посвященных синтезу фталоцианиновых фотосенсибилизаторов, особое внимание уделяют необходимости получения неагрегирующих фотосенсибилизаторов. Однако это утверждение опровергается анализом поведения агрегатов фталоцианинов в биологическом окружении,¹⁷⁷¹ где они могут диссоциировать при взаимодействии с белками и липидами с образованием мономерных форм, способных к генерации синглетного кислорода. В то же время агрегаты могут функционировать сами по себе, приводя к генерации отличных от ¹O₂ активных форм кислорода, например радикальных частиц,¹⁷⁷² что особенно важно для ФДТ в гипоксическом окружении. Наконец, агрегаты могут проявлять альтернативные терапевтические и диагностические механизмы действия, например фототермический и оптоакустический эффекты.¹⁷⁷³

2.24.6. Гетероаннелированные производные порфиринов

Широкие возможности функционализации порфиринов состоят во введении заместителей как в *мезо*-положения макроцикла, так и в β -положения пиррольных фрагментов, включая гетероаннелирование,¹⁷⁷⁴ приводящее к тонкой настройке оптических и электрохимических свойств образующихся производных. Кроме того, можно вводить в молекулы порфиринов якорные группы различной природы с целью создания гибридных и композитных материалов, применяющихся в катализе и фотокатализе.

Для разработки методов синтеза порфиринов, гетероаннелированных имидазольными и пиразинowymi группами,

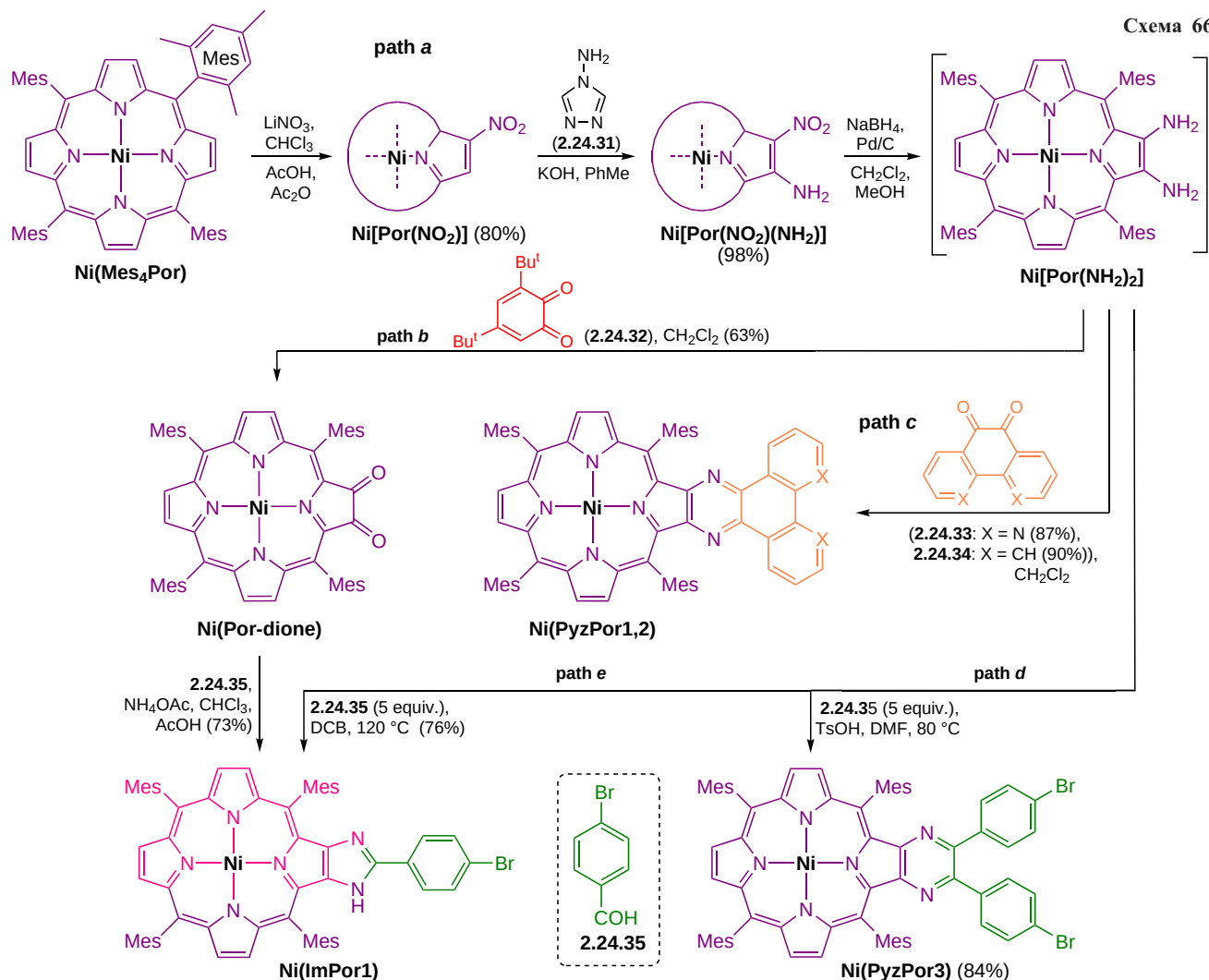
на примере тетра(*мезо*-мезитил)порфирината никеля **Ni(Mes₄Por)** было проведено систематическое исследование реакционной способности его 2,3-диаминопроизводного **Ni[Por(NH₂)₂]** (схема 663, путь *a*).¹⁷⁷⁵ Последний получали нитрованием исходного комплекса с последующим введением аминогруппы в **Ni[Por(NO₂)]** под действием 4-амино-4*H*-1,2,4-триазола (**2.24.31**) по реакции Катрицкого. Гидрирование комплекса **Ni[Por(NO₂)(NH₂)]** приводило к целевому диамину, который без дополнительной очистки вводили в реакции конденсации с различными карбонильными соединениями.

Показано, что природа карбонильного соединения, а также условия реакций определяют направление конденсации, открывая путь к различным производным порфиринов. Так, в реакции диамина с 3,5-ди-*трет*-бутилхиноном (**2.24.32**) образовался диоксохлорин **Ni(Por-dione)**, удобный предшественник имидазо[4,5-*b*]порфиринов (см. схему 663, путь *b*). В то же время взаимодействие **Ni[Por(NH₂)₂]** с фенантрен-9,10-дионом (**2.24.33**) и фенантролин-9,10-дионом (**2.24.34**) приводило к гетероаннелированным пиразиновым производным **Ni(PyzPor1,2)** (см. схему 663, путь *c*).

Следует отметить, что более общим и удобным путем получения диоксохлоринов является восстановление свободных оснований нитропорфиринов с последующим азробным фотоокислением аминами производным.¹⁷⁷⁶ Кроме того, аналогичная методология может быть применена для введения второй имидазольной группы в молекулу имидазопорфирина.¹⁷⁷⁷

Направление реакции комплекса **Ni[Por(NH₂)₂]** с 4-бромбензальдегидом (**2.24.35**) зависело от использованного растворителя, наличия катализатора (TsOH) и стехиометрии реагентов. Так, в отсутствие катализатора при соотношении реагентов 1:1 и проведении процесса в *o*-дихлорбензоле

Схема 663



при 120°C с высокой селективностью образовался упомянутый выше имидазопорфирин **Ni(ImPor1)** (см. схему 663, путь *d*). Взаимодействие **Ni[Por(NH₂)₂]** с соединением **2.24.35** в присутствии TsOH в ДМФА при 80°C селективно давало пиазинопорфирин **Ni(PyzPor3)** (см. схему 663, путь *e*).

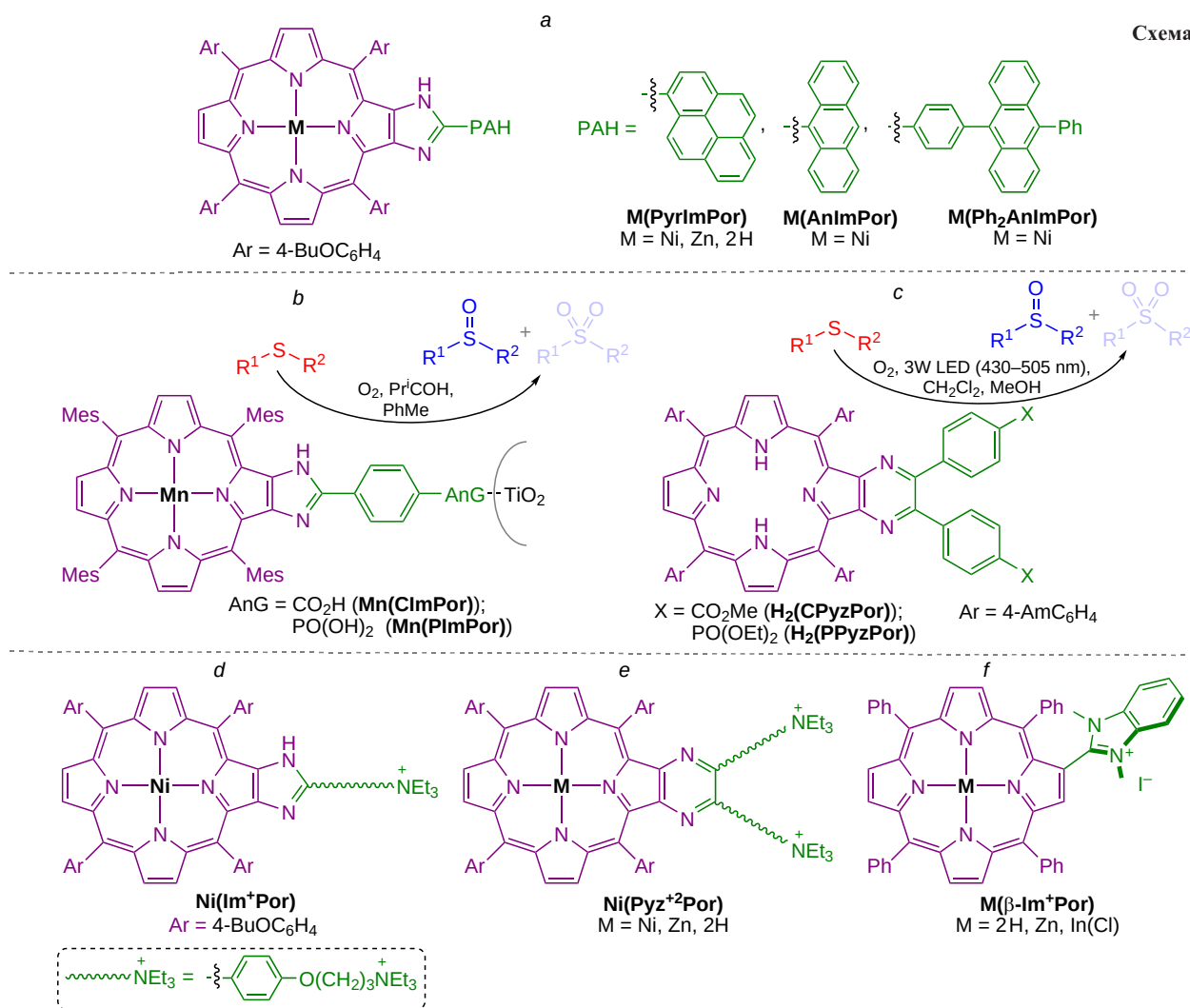
Дальнейшее развитие химии диаминопорфиринов включало более глубокое изучение условий селективного получения имидазо- и пиазинопорфиринов и их последующей модификации.¹⁷⁷⁸ Продемонстрирована возможность введения бис(4-бромфенил)пиазинопорфина в реакции боририрования, фосфорилирования, карбоксилирования и кросс-сочетания по Сузуки с 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислотой, в результате чего были созданы синтетические предшественники гибридных материалов.

Конденсация тетра[мезо-(4-бутоксифенил)диамино]порфина с альдегидами на основе полиароматических углеводородов — 1-формилпиреном, 9-формилантраценом и 4-(10-фенилантрацен-9-ил)бензальдегидом — позволила получить серию диад для изучения природы электронного взаимодействия между порфириновым и полиароматическим фрагментами (схема 664,а).¹⁷⁷⁹ Диада **Zn(PyrimPor)**, содержащая пиренильную группу, проявила уникальные сенсорные свойства по отношению к пикриновой кислоте:¹⁷⁸⁰ при взаимодействии рецептора и аналита впервые обнаружили необычный аналитический ответ на нитроароматические соединения, сопровождающийся по-

явлением новой полосы люминесценции, которая была приписана эксиплексной эмиссии. Порфириновая основа диады также позволяет регистрировать собственную флуоресценцию, слабо зависящую от присутствия аналита, обеспечивая внутренний эталонный сигнал для ратиометрического обнаружения пикриновой кислоты.

Синтезированные имидазо- и пиазинопорфирины были использованы в качестве катализаторов и фотокатализаторов в реакциях окисления сульфидов в сульфоксиды в связи с важностью этой реакции для органического синтеза, в том числе при изготовлении фармпрепаратов.^{1781–1783} Так, имидазопорфирилаты марганца с карбоксилатными и фосфонатными группами — **Mn(ClImPor)** и **Mn(PImPor)** — имобилизовали на поверхности мезопористого TiO_2 (см. схему 664,б)¹⁷⁸¹ и использовали полученные гибридные материалы в качестве гетерогенных катализаторов аэробного окисления тиазола и других ароматических и алифатических сульфидов в присутствии изомаляного альдегида с целью получения сульфоксидов. Показано, что порфирин с фосфонатной группой образует более стабильный катализатор, характеризующийся высоким числом оборотов ($\text{TON} \sim 1100$) и селективностью 98% в реакции окисления тиазола в сульфоксид, при этом его активность не снижается в семи последовательно проведенных каталитических реакциях.

Пиазинопорфирины **H₂(CPyzPor)** и **H₂(PPyzPor)** (см. схему 664,с)¹⁷⁸² проявили исключительно высокую актив-



ность и селективность в реакциях фотоокисления сульфидов в сульфоксиды при облучении синим светом. Даже при микромолярной загрузке катализатора степень конверсии тианизолы составила 98–100%, TON ≈ 95 060–98 000, а селективность достигала 97–98%. Синтезирована также серия пиразинопорфиринов, аннелированных нафталиновыми, фенантроновыми, фенантролиновыми и аценафтеновыми циклами. Она была предназначена для изучения влияния расширения ароматической системы на оптические и фотокаталитические свойства комплексов, а также на их фотостабильность в реакциях образования сульфоксидов.¹⁷⁸³

Гетероаннелирование порфиринов позволило разработать подходы к катионным комплексам как компонентам гибридных материалов (см. схему 664, *d*),¹⁷⁸⁴ а также потенциальных агентов для ФДТ.^{1785, 1786}

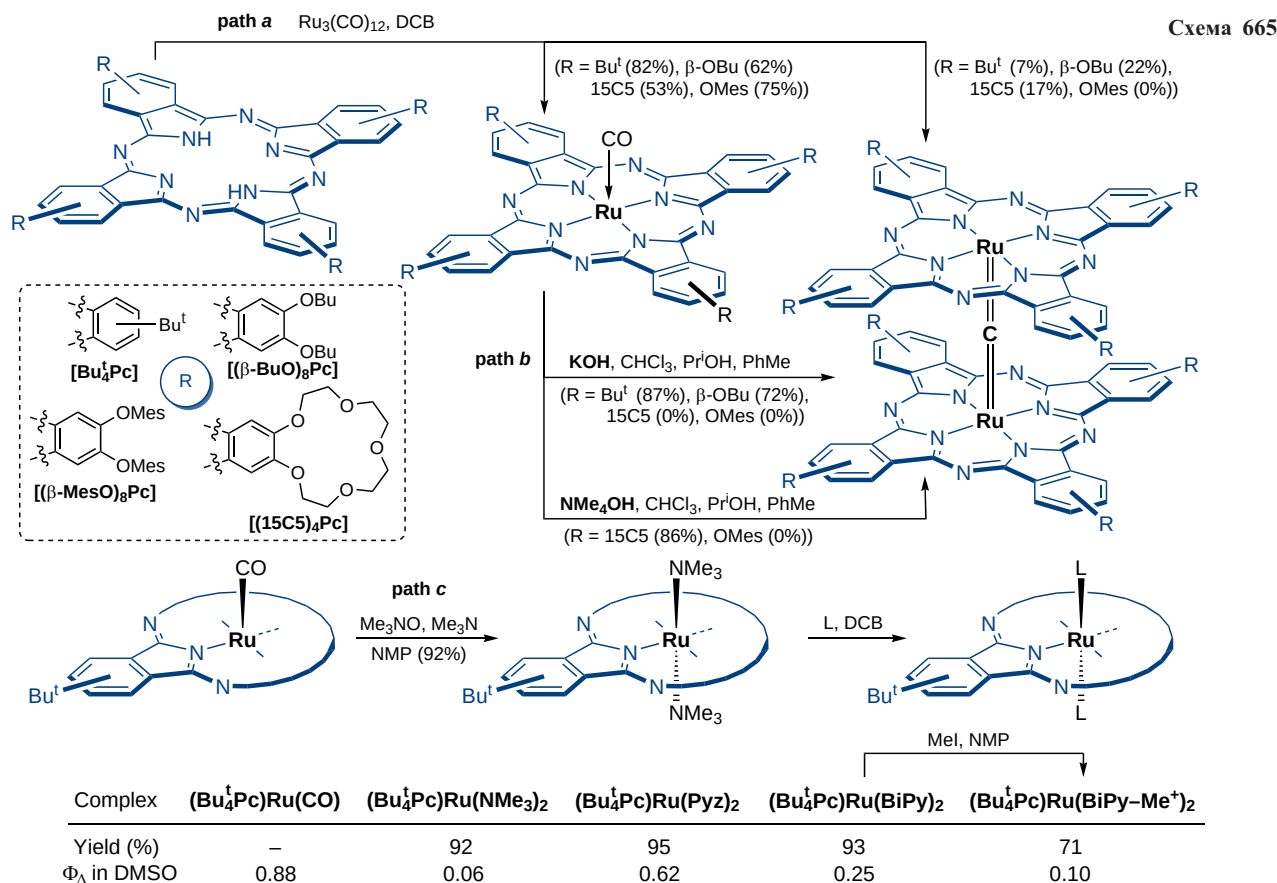
Исследование адсорбции β-имидазолилпорфиринов **M(β-Im⁺Por)**, где M = 2H, Zn, InCl (см. схему 664, *f*),¹⁷⁸⁵ на бислойных липидных мембранах с определением скорости фоторазложения потенциал-чувствительного красителя di-4-ANEPPS показало, что комплекс индия сорбировался лучше, чем свободное основание и комплекс цинка. Несмотря на то что комплекс индия характеризовался максимальным квантовым выходом генерации ¹O₂ в растворе, скорость разрушения di-4-ANEPPS и совокупная фотодинамическая активность на мембранах были одинаковыми для всех трех порфиринов. Эти данные свидетель-

ствуют о том, что именно эффективность адсорбции на мембране играет определяющую роль в фотодинамическом воздействии. Увеличение числа катионных групп при переходе к пиразинопорфиринам **M(Pyz²⁺Por)**, где M = Ni, Zn, 2H (см. схему 664, *e*),¹⁷⁸⁶ позволило увеличить количество сорбирующихся на мембране молекул, однако при этом скорость разрушения потенциал-чувствительного красителя не повысилась по сравнению с таковой для комплекса (Cl)In(β-Im⁺Por).

2.24.7. Фталоцианинаты рутения

Среди разнообразных превращений, используемых для синтеза фармацевтических препаратов, особое внимание привлекают реакции переноса карбенов для циклопропанирования непредельных соединений¹⁷⁸⁷ и внедрения в связи X–H.¹⁷⁸⁸ Комплексы переходных металлов, в особенности рутения с тетрапиррольными лигандами, вызывают интерес в качестве катализаторов таких реакций.

Для получения фталоцианинатов рутения применили новую реакцию, заключающуюся в прямом введении рутения в полость предварительно синтезированных фталоцианинов под действием карбонила рутения в кипящем *o*-дихлорбензоле (схема 665, путь *a*).¹⁷⁸⁹ Основными продуктами этой реакции являются фталоцианинаты рутения(II) с аксиально-координированными молекулами CO. Однако в ряде случаев с помощью гель-проникающей хроматографии



были также выделены с небольшими выходами необычные димерные μ -карбидо-бис(фталоцианинаты) рутения(IV), по-видимому, образующиеся из продуктов термолитического разложения карбонила рутения.

Для увеличения препаративного выхода этих комплексов были проведены реакции фталоцианинатов рутения(II) с хлороформом, который генерирует дихлоркарбен в присутствии оснований (см. схему 665, путь *b*).¹⁷⁹⁰ В то время как для получения *трет*-бутил- и β -бутоксизамещенных карбидо-димеров в качестве основания мог быть использован гидроксид калия, в случае краун-замещенного μ -карбидо-димера было необходимо использовать гидроксид тетраметиламмония, который не содержит катионов, способных взаимодействовать с краун-эфирными группами. Образование μ -карбидо-бис[окта(метилтиоксифталоцианинаты) рутения(IV)] не было зафиксировано ни в одной из исследованных реакций.

Карбонильная группа в монофталоцианинатах рутения может быть замещена на другие аксиальные лиганды, в частности фрагменты аминов и азотсодержащих гетероциклов. Для этого был разработан подход, основанный на окислительном декарбонилировании комплексов триметиламиноксидом в присутствии избытка лиганда L.¹⁷⁹¹ Однако при этом в качестве трудноотделимых примесей к целевым комплексам PcRuL_2 образуются несимметричные комплексы $\text{PcRuL}(\text{NMe}_3)$, содержащие координированные молекулы триметиламина. Показано, что при нагревании смеси таких комплексов в избытке лиганда в кипящем DCB происходит замещение триметиламина на соответствующие лиганды.¹⁷⁹² На примере *трет*-бутилзамещенных фталоцианинатов рутения была разработана методика синтеза комплекса $[\text{Bu}^t_4\text{Pc}]\text{Ru}(\text{NMe}_3)_2$ (см. схему 665, путь *c*), способного к количественному замещению аксиальных

алифатических лигандов на ароматические лиганды — пирозин, Pyz¹⁷⁹³ и 4,4'-бипиридил.¹⁷⁹⁴ Кватернизацией комплекса $[\text{Bu}^t_4\text{Pc}]\text{Ru}(\text{BiPy})_2$ (BiPy — бипиридин) под действием метилиодида был получен катионный комплекс $[\text{Bu}^t_4\text{Pc}]\text{Ru}(\text{BiPy}^+-\text{Me})_2$. Обнаружено, что природа аксиального лиганда оказывает ключевое влияние на способность фталоцианинатов рутения к генерации синглетного кислорода. Так, наибольшие значения Φ_A в ДМСО были получены для комплексов с карбонильным и пиразинными лигандами (см. таблицу на схеме 665). Переход к бипиридину и его кватернизованному производному приводил к снижению Φ_A, а наименьший квантовый выход наблюдался для комплекса с координированным триметиламином.¹⁷⁹⁴

Исследование каталитических свойств синтезированных фталоцианинатов рутения проводили на примерах циклопропанирования стиролов и внедрения карбенов в связь N—H для получения вторичных и третичных аминов. Показано, что монофталоцианинат рутения(II) $[(\beta\text{-BuO})_8\text{Pc}]\text{Ru}(\text{CO})$ ¹⁷⁹⁵ существенно более активен в обеих реакциях по сравнению с μ -карбидо-бис(фталоцианинаты) рутения(IV) $[(\beta\text{-BuO})_8\text{PcRu}]_2(\mu\text{-C})$ (см.¹⁷⁸⁹). Так, в случае димера требовались более высокие температуры для взаимодействия стиролов, а также алифатических и ароматических аминов с этилдиазоацетатом (EDA) (толуол, 90°C), тогда как мономерный комплекс был активен и при комнатной температуре. Несмотря на высокие значения TON для комплексов обоих типов, которые достигали 1000 в реакциях циклопропанирования, диастереоселективность была выше при использовании в качестве катализатора монофталоцианината. Так, соотношения *транс*- и *цис*-продуктов циклопропанирования стирола и *n*-метоксистирола составляли 4.8 : 1 и 7.3 : 1 для мономерного катализатора и 2.3 : 1 и 3.0 : 1 для μ -карбидо-димера соот-

ветственно. В связи с этим именно для мономерного комплекса было проведено систематическое исследование процесса переноса карбенов в реакциях широкого круга замещенных стиролов и диазосоединений, а также ароматических, гетероароматических и алифатических аминов с EDA.¹⁷⁹⁵ Внедрение карбена в связи N–H для 2-аминотиазола и 2-амино-1,3,4-тиадиазола было также проведено в присутствии тетра(15-краун-5)фталоцианината железа(III) [(15C5)₄Pc]Fe(Cl).¹⁷⁹⁶ Каталитические реакции данных гетероциклических аминов с этилдиазоацетатом характеризовались высокими значениями TON и выходов продуктов одно- и двухкратного внедрения.

Интересные результаты были получены при изучении влияния природы фталоцианинового лиганда на селективность внедрения карбенов в связь N–H (схема 666). Для этого сравнили каталитическую активность α- и β-бутоксизамещенных фталоцианинов рутения (см. схему 666, путь а).¹⁷⁹⁷ Показано, что в реакциях замещенных анилинов с 2 экв. EDA, катализируемых β-замещенным комплексом, образуются третичные амины — продукты двухкратного внедрения карбена, тогда как при использовании α-замещенного комплекса в этих же условиях происходит только однократное внедрение карбена, приводя к вторичным аминам (см. схему 666, путь б).

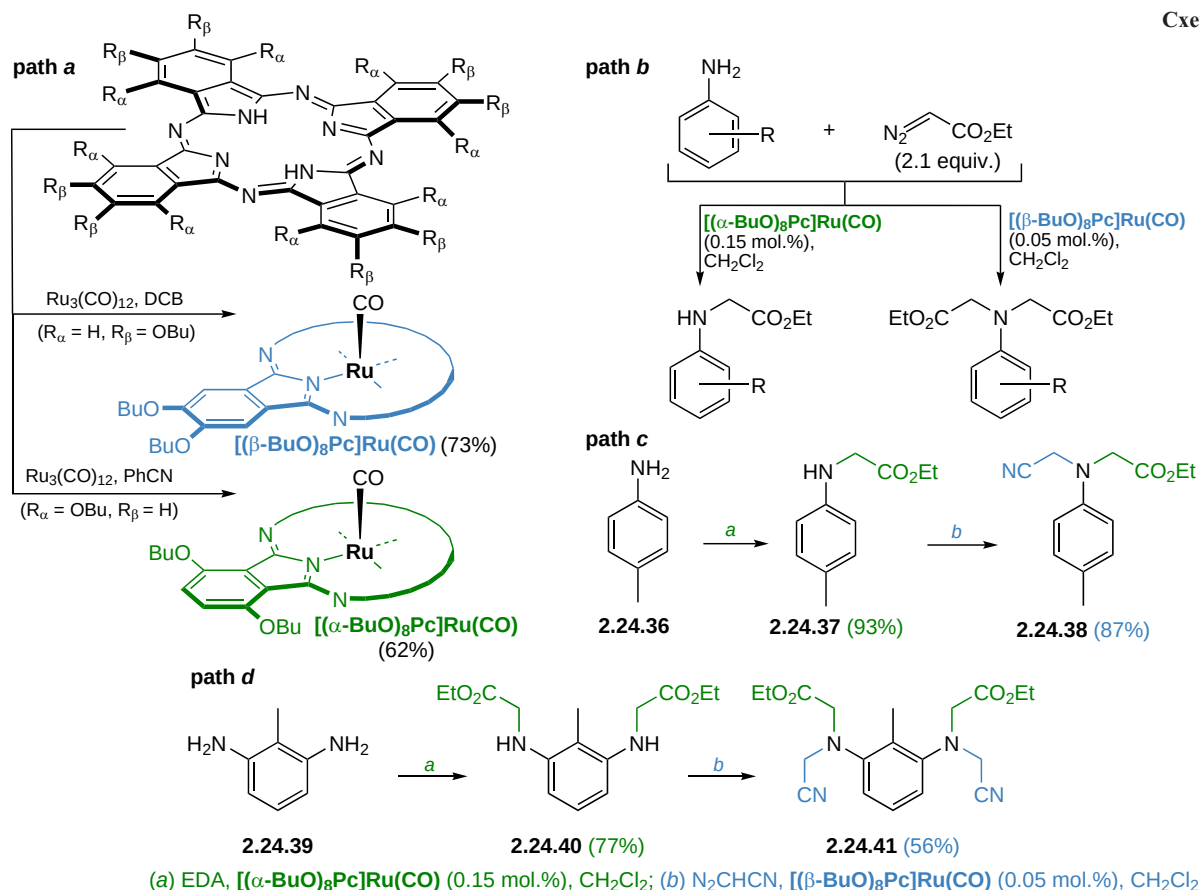
Такая селективность позволила разработать методику получения третичных аминов, содержащих три различных заместителя. Например, в реакции *n*-толуидина (2.23.36) с этилдиазоацетатом, катализируемой α-замещенным комплексом, был получен *O*-этил-*N*-(*n*-толил)глицинат 2.24.37, который выделяли и вводили в реакцию с диазоацетонитрилом в присутствии β-замещенного комплекса с образованием третичного амина 2.24.38, содержащего цианометиль-

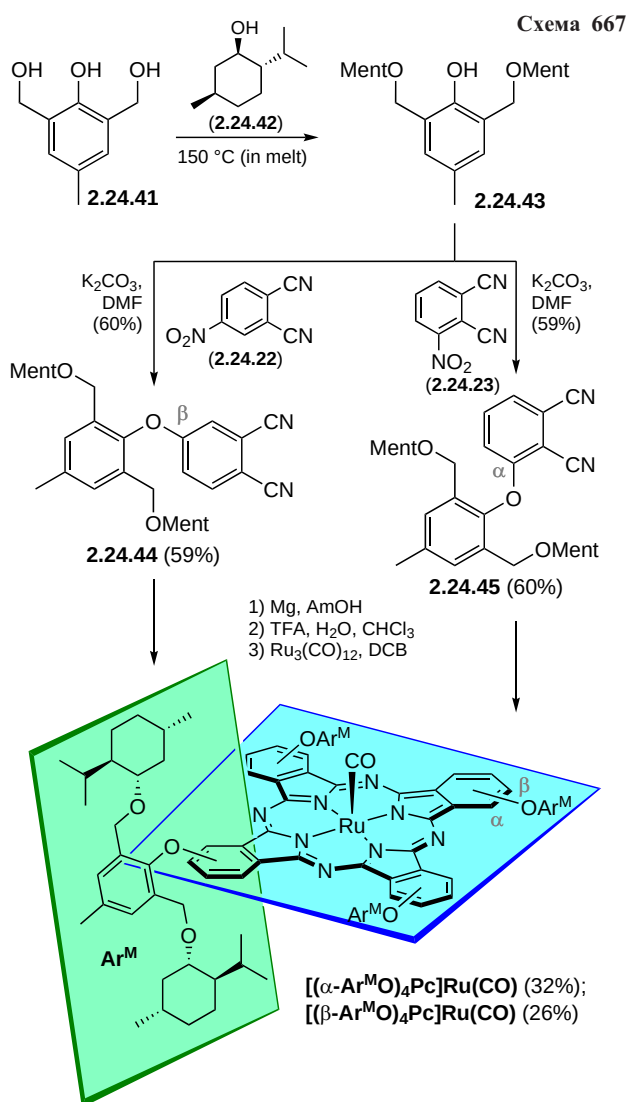
ную группу (см. схему 666, путь с). Аналогичным образом, из 2,6-диаминотолуола (2.24.39) получали вторичный диамин 2.24.40 и третичный диамин 2.24.41, в котором каждая из аминогрупп была селективно функционализирована двумя разными диазосоединениями.

Наконец, было показано, что фталоцианинат рутения может выступать в качестве платформы для создания катализаторов энантиоселективного циклопропанирования. Первые прототипы таких катализаторов получили из 2,6-ди(гидроксиметил)-*n*-крезола (2.24.41) и широко распространенного в природе (–)-ментола 2.24.42 в качестве индуктора хиральности (схема 667).¹⁷⁹⁸ Взаимодействием данных реагентов в расплаве был получен бис[(–)-ментил-оксиметил]замещенный фенол 2.24.43, который далее вводили в реакции нуклеофильного замещения с 4-нитро-(2.24.22) и 3-нитрофталонитрилами (2.24.23). В результате образовались соответствующие (–)-ментилзамещенные фталонитрилы 2.24.44 и 2.24.45 — синтетические предшественники хиральных тетра-α- и тетра-β-замещенных фталоцианинов рутения(II) [(α-Ar^MO)₄Pc]Ru(CO) и [(β-Ar^MO)₄Pc]Ru(CO)).

Рентгеноструктурный анализ фталонитрилов 2.24.44 и 2.24.45 показал, что бис[(–)-ментил]замещенные ароматические группы (Ar^M) располагаются практически ортогонально фталонитрильным фрагментам. Результаты квантово-химического моделирования свидетельствуют о том, что такая же структурная особенность сохраняется и в полученных комплексах рутения(II), что обеспечивает хиральное окружение каталитических центров. При этом в случае комплекса [(α-Ar^MO)₄Pc]Ru(CO) (–)-ментильные группы располагаются ближе к фталоцианиновому макроциклу, создавая предпосылки для более эффективной хиральной

Схема 666





индукции. Такой тип замещения получил название «picket fence».

Использование в качестве катализатора $[(\beta\text{-Ar}^{\text{MO}})_4\text{Pc}]\text{Ru}(\text{CO})$, в отличие от α -замещенного аналога, практически не приводит к увеличению диастерео- и энантиоселективности циклопропанирования стирола этилдиазоацетатом. Оптимизация условий для этой реакции с участием $[(\alpha\text{-Ar}^{\text{MO}})_4\text{Pc}]\text{Ru}(\text{CO})$ показала значительное влияние растворителя на стереоселективность циклопропанирования — наилучшие результаты были получены в *трет*-бутилацетате. Для стирола соотношение *транс*- и *цис*-изомеров составило 7.3:1, энантиоселективность *цис*-(*R,S*)- и *транс*-(*S,S*)-изомеров была равна 18% *ee* и 8% *ee* (для сравнения — в дихлорметане эти же показатели составили 5.6:1, 10% *ee* и 4% *ee* соответственно).

Очевидно, что представленные выше результаты являются весьма скромными по сравнению с обширными литературными данными по энантиоселективному циклопропанированию. Однако обсуждаемые нами прототипы катализаторов являются первыми примерами использования архитектуры «picket fence» для фталоцианинов. Развитие этого направления исследований может включать создание конформационно-жестких систем, а также катализаторов с заместителями, вступающими в более прочные нековалентные взаимодействия с субстратами и ориентиру-

ющие их оптимальным образом относительно каталитического центра.

Семейство тетрапиррольных макрогетероциклов является одной из наиболее привлекательных платформ для конструирования функциональных оптических, каталитических и фотокаталитических материалов с большим потенциалом применения в биомедицине, в особенности для фотодинамической терапии и диагностики. В данном разделе приведены подходы к получению ряда модифицированных порфиринов, фталоцианинов и их металлокомплексов, для которых уже продемонстрирована возможность использования в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ, в том числе для антибактериальной терапии, а также при создании люминесцентных термосенсоров, агентов для биофотополимеризации и катализаторов для получения сульфоксидов, циклопропанов и аминов. Потенциал аналогичных соединений, таких как нафталоцианины и порфирезины, еще предстоит раскрыть, поэтому разработка эффективных подходов к их синтезу является первым шагом на пути к новым биомедицинским материалам.

2.25. Новые гетероциклические аналоги фталоцианинов

Гетероциклические аналоги фталоцианина (Pc), содержащие вместо конденсированных бензольных колец ароматические гетероциклы (пиридин, пиазин, тиофен), были впервые описаны в работе Linstead с соавт.¹⁷⁹⁹ в 1937 г. Методам синтеза и свойствам порфиразинов с различными аннелированными гетероциклами посвящена отдельная глава в монографии *The Porphyrin Handbook*.¹⁸⁰⁰

В последние два десятилетия среди аналогов фталоцианина, аннелированных шестичленными гетероциклами, в центре внимания оказались пиазинопорфиразины (PyzPz), подробно рассмотренные в обзорах^{1801,1802}. Начиная с конца 1990-х гг. получила развитие химия порфиразинов с 1,2,5-тиадиазольными и 1,2,5-селенадиазольными фрагментами (XN2Pz, X = S, Se), придающими макроциклу еще более выраженные акцепторные свойства.¹⁸⁰³ В настоящее время активно изучают гетероциклические аналоги фталоцианинов, содержащие сокращенный порфиразиновый макроцикл, — субпорфиразины (sPz) и корролазины (Cz) (схема 668). Результаты этих исследований, выполненные главным образом российскими авторами, ранее не обобщались и представлены в данном разделе обзора.

2.25.1. Пиазиновые аналоги субфталоцианина

Впервые аналоги субфталоцианина sPz1–sPz4, содержащие вместо бензольных колец пиазиновые фрагменты, были получены в 2019 г. темплатной циклотримеризацией пиазин-2,3-дикарбонитрилов в присутствии BCl_3 в кипящем *n*-кислоте или *o*-дихлорбензоле (схема 669).¹⁸⁰⁴

При этом незамещенный трипиазиносубпорфиразин бора(III) (sPz1) был выделен с выходом только 0.3%. Гексафенилтрипиазиносубпорфиразин sPz4 получили из 5,6-дифенилпиазин-2,3-дикарбонитрила с гораздо большим выходом (6.2%). Бензольный сольват этого соединения в виде монокристалла удалось охарактеризовать методом РСА (рис. 17). Оказалось, что одна из молекул бензола, выступая в качестве π -донора, образует π -комплекс с пиазин-аннелированным субпорфиразином в качестве π -акцептора.

При циклотримеризации 5,6-диметил- и 5,6-диэтилпиазин-2,3-дикарбонитрилов образование гексаалкилзаме-

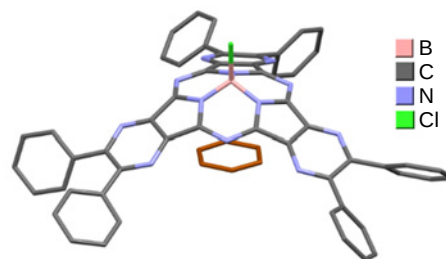
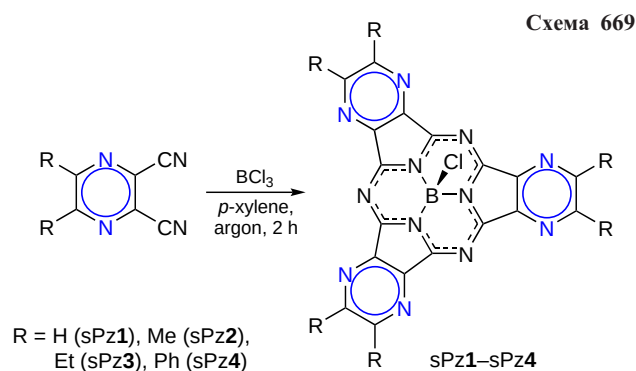
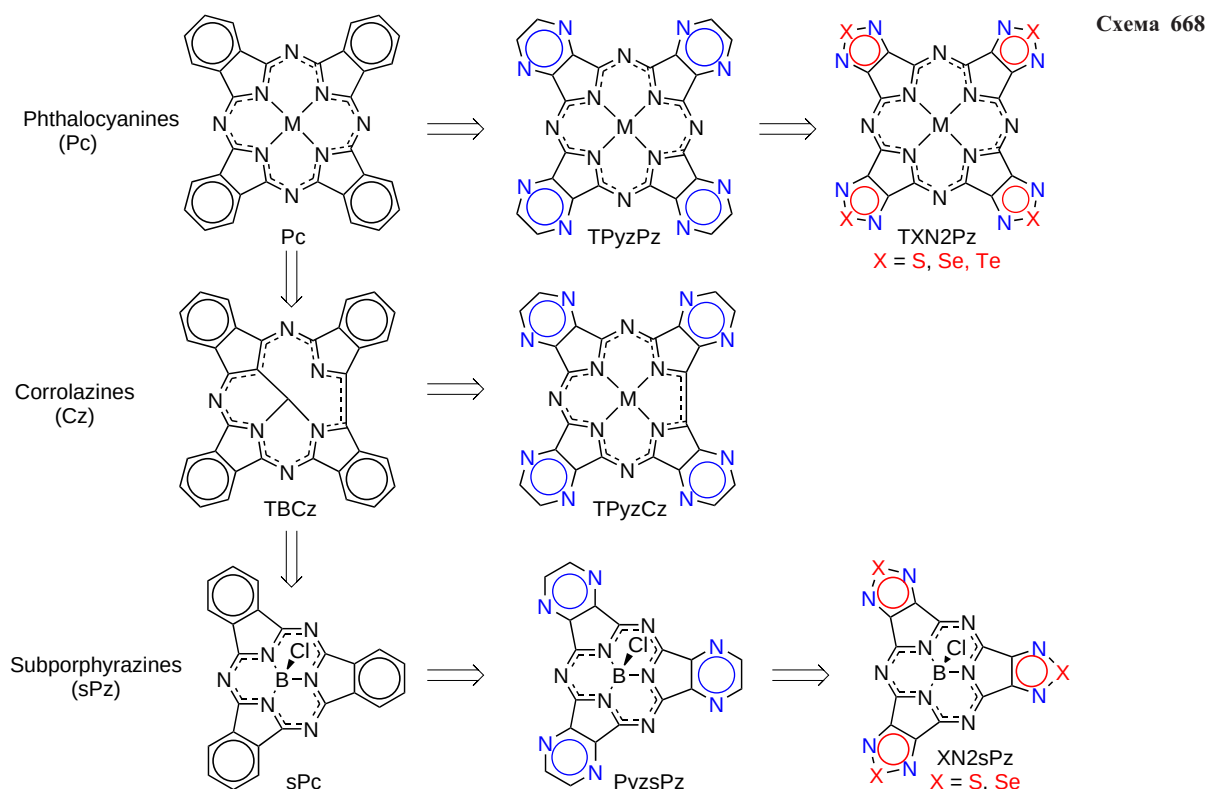
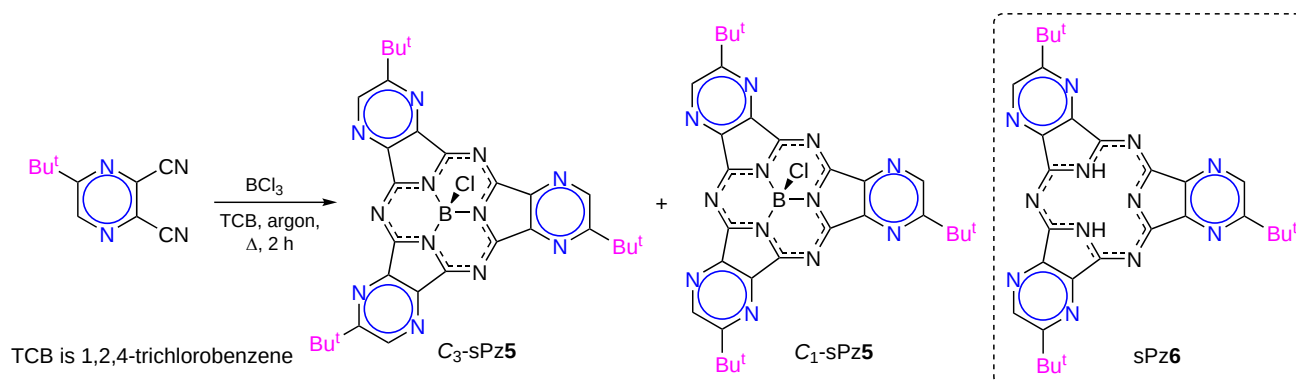


Рисунок 17. Молекулярная структура бензольного сольвата sPz4 (номер по Кембрижской базе структурных данных (CCDC) 1589460).

шенных трипирозинсубпорфиразинов sPz2 и sPz3 наблюдали лишь в следовых количествах методом ТСХ, а выделить и охарактеризовать такие продукты не удалось. Вероятно, это можно объяснить повышенной СН-кислотностью α -углеродных атомов алкильных групп и побочными процессами с их участием. На самом деле при циклотетра-

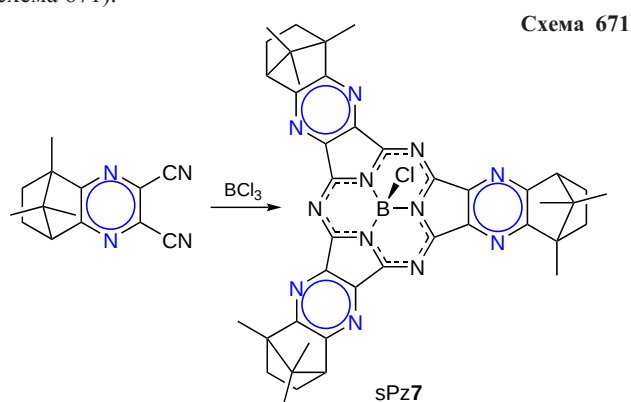
меризации 5-*трет*-бутилпиразин-2,3-дикарбонитрила в присутствии BCl_3 в кипящем 1,2,4-трихлорбензоле *трет*-бутилзамещенный трипирозинсубпорфиразин sPz5 образуется в виде смеси двух региоизомеров, различающихся симметрией (C_1 и C_3), с общим выходом 7% (схема 670).¹⁸⁰⁵

Схема 670



Каждый из региоизомеров **sPz5** удалось выделить в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии, причем более симметричный C_3 -изомер получен в большем количестве, чем C_1 -изомер (соотношение 1.7:1). Следует отметить, что в процессе хранения C_1 -изомера наблюдалось образование продукта деборилирования **sPz6**, охарактеризованного методом масс-спектрометрии и электронным спектром поглощения.¹⁸⁰⁵

Трипиразиносубпорфиразины с конденсированными циклоалкановыми фрагментами, содержащими четвертичные (и третичные) атомы углерода в α -положении, удается получать с более высокими выходами, чем незамещенный субпорфиразин **sPz1**, а также его алкильные и арильные аналоги **sPz2**–**sPz5**. Так, трипиразиносубпорфиразин **sPz7** с аннелированными фрагментами камфоры был синтезирован с выходом 15% из дикарбонитрила, полученного конденсацией (*R*)-камфорхинона и диаминамалеодинитрила (схема 671).¹⁸⁰⁶

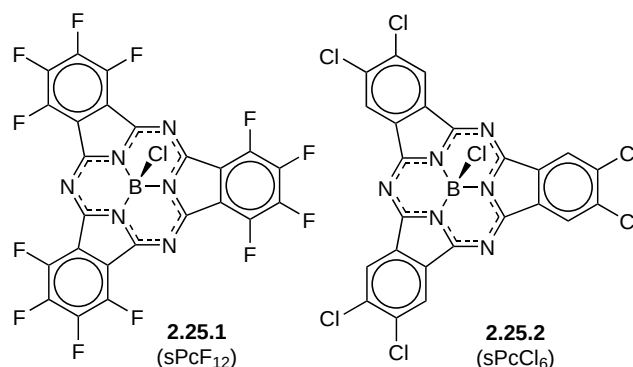


Тримеризация 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрохиноксалин-2,3-дикарбонитрила, содержащего два четвертичных α -углеродных атома, приводит к трипиразиносубпорфиразину **sPz8** с выходом 35% (схема 672).¹⁸⁰⁷ При проведении смешанной циклотримеризации этого динитрила с 1,1,4,4-тетраметилтетралин-6,7-дикарбонитрилом с выходом 2–3% выделены низкосимметричные субпорфиразины **sPz9** и **sPz10**, сочетающие пиразиновые и бензольные фрагменты. Такие субпорфиразины были использованы

при получении соответствующих пиразинопорфиразинов в процессе деборирования и раскрытия субпорфиразинового макроцикла в присутствии дииминоизоиндолина в ДМСО.

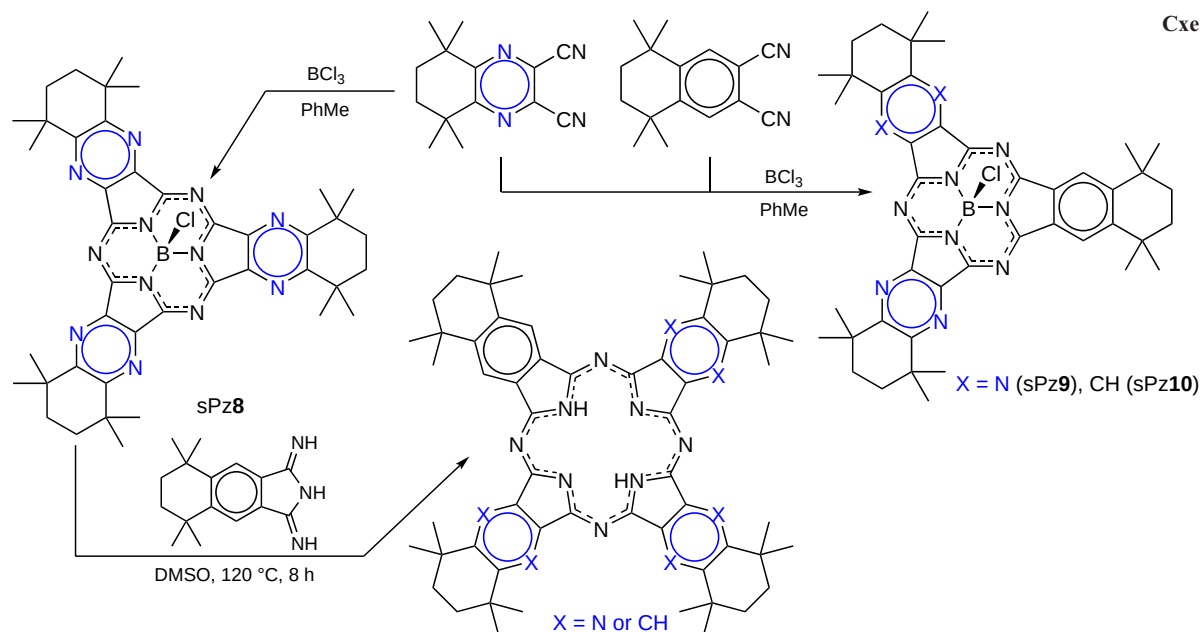
Галогензамещенные субфталочианины **2.25.1** (**sPcF₁₂**) и **2.25.2** (**sPcCl₆**) в последнее время подробно изучают как функциональные акцепторные материалы для использования в органической электронике (см. обзоры^{1808,1809}). При этом гексахлорсубфталочианин **sPcCl₆** благодаря периферийным атомам хлора является одним из наиболее перспективных акцепторов для фотовольтаики.

Структуры **2.25.1**, **2.25.2**



С целью повышения акцепторных свойств полихлорсубфталочианина был получен его азааналог **sPz11**, в котором акцепторный эффект периферийных атомов хлора был усилен за счет азамещения атомов углерода бензольных колец. Этот гексахлортрипиразиносупорфиразин образуется с выходом 17% из коммерчески доступного 5,6-дихлорпиразин-2,3-дикарбонитрила и BCl_3 в кипящем *n*-ксилоле (схема 673).¹⁸¹⁰ Структура его бензольного сольвата была установлена методом PCA (рис. 18).

Оказалось, что субпорфиразин **sPz11** обладает наивысшим сродством к электрону среди всех известных субфталочианинов и их аналогов. По данным циклической вольтамперометрии (ЦВА),¹⁸¹⁰ это соединение восстанавливается уже при -0.20 В (относительно Ag/AgCl в MeCN), т.е. существенно легче, чем галогенированные субфталоч-



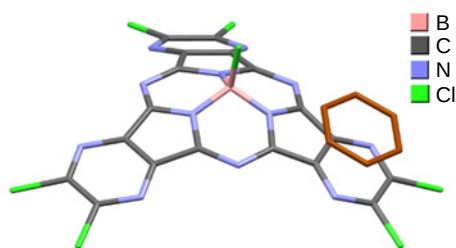
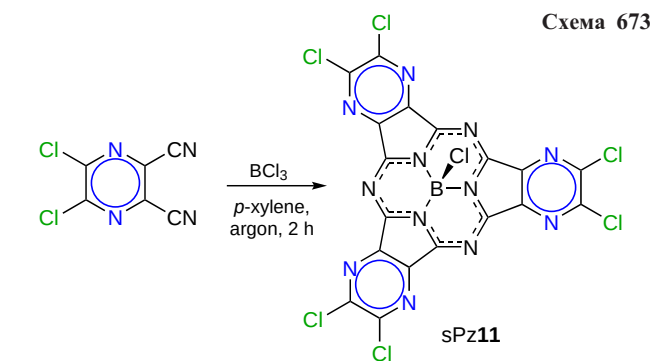


Рисунок 18. Молекулярная структура сольвата sPz11 (CCDC 2003907).

цианины, обычно используемые в качестве акцепторов (−0.43 и −0.72 В для соединений **2.25.1** и **2.25.2** соответственно). В ходе спектрально-люминесцентных исследований было показано, что галогенированный пиразиносубпорфиразин sPz11 характеризуется большей степенью интеркомбинационной конверсии и более долгоживущим триплетным состоянием, чем субфталоцианин sPcCl₆ (**2.25.2**).¹⁸¹¹

Для оценки перспектив применения в органической электронике было проведено сравнительное исследование сублимированных тонких пленок гексахлорсубфталоцианина **2.25.2** и его пиразинового аналога sPz11.¹⁸¹² Показано, что в процессе сублимации в вакууме молекулы sPz11 образуют пленки с большей степенью упорядоченности и кристалличности, чем субфталоцианин sPcCl₆, не содержащий пиразиновых циклов. При этом значения удельной проводимости пленок при 300 К близки, но энергия активации фотопроводимости существенно выше для sPz11. Было также отмечено, что в пиразиновом производном sPz11 при освещении в сравнимых условиях генерируется больше свободных носителей заряда, чем в аморфном sPcCl₆. В последнем случае эффективность гибридной фотовольтаической ячейки p-CuI/n-sPcCl₆ удалось повысить только при увеличении кристалличности пленки в процессе термического отжига.¹⁸¹³

С целью варьирования акцепторных свойств субпорфиразинового макроцикла при смешанной циклотримеризации 5,6-дихлорпиразин-2,3-дикарбонитрила и тетрафторфталодинитрила были получены несимметричные диаза- и тетраазазамещенные субфталоцианины sPz12 и sPz13, сочетающие в составе дихлорпиразиновые и тетрафторбензольные фрагменты (схема 674).¹⁸¹⁴ При соотношении исходных динитрилов 4:1 выход несимметричных субпорфиразинов составил 4.3% (3.5% для sPz12 и 0.8% для sPz13). Использование 5,6-дифенилпиразин-2,3-дикарбонитрила привело к низкосимметричным фенилзамещенным пиразиносубпорфиразинам sPz14 и sPz15 с гораздо лучшими выходами — 11 и 5% соответственно.¹⁸¹⁵

Методом PCA установлено строение субпорфиразина sPz12 с одним дихлорпиразиновым фрагментом (рис. 19).¹⁸¹⁴ Показано, что дихлорпиразиновые фрагменты разупорядочены с тетрафторбензольными кольцами. Это приводит к чередованию молекул субпорфиразинов с различным пространственным расположением аннелированных фрагментов в образуемых стопках. Их молекулярная упаковка в кристалле аналогична упаковке перфторсубфталоцианина sPcF₁₂, но является несколько более плотной.

Квантово-химические расчеты методом DFT выявили,¹⁸¹⁴ что по мере введения дихлорпиразиновых фрагментов вместо тетрафторбензольных происходит понижение энергии HOMO (LUMO) (рис. 20). Это приводит к усиле-

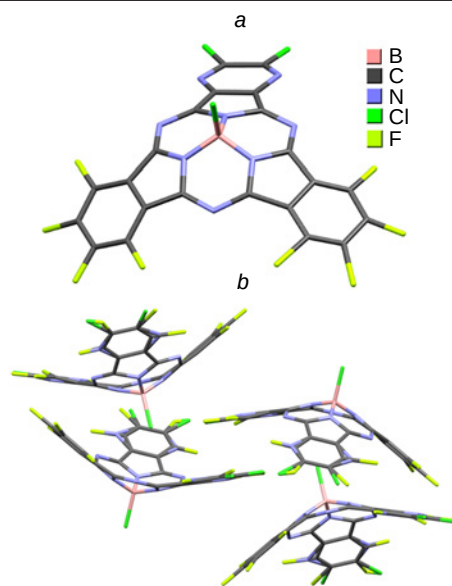
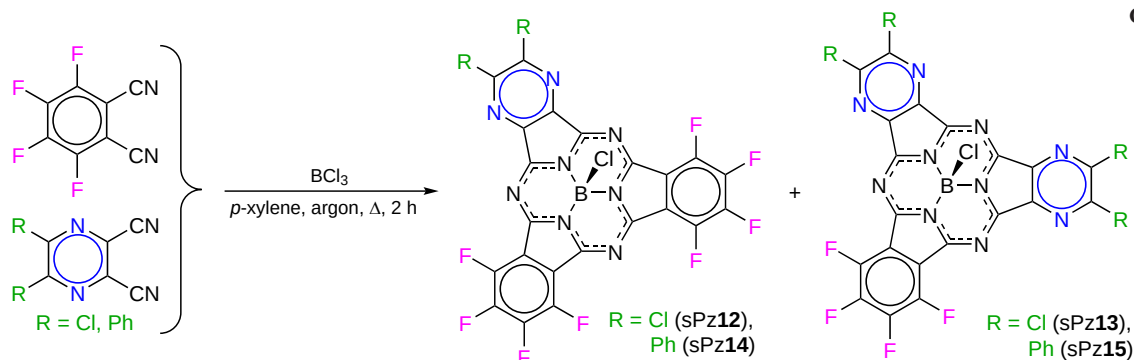


Рисунок 19. Молекулярная структура sPz12 (a) и его упаковка в кристалле (b) (CCDC 2178250).¹⁸¹⁴



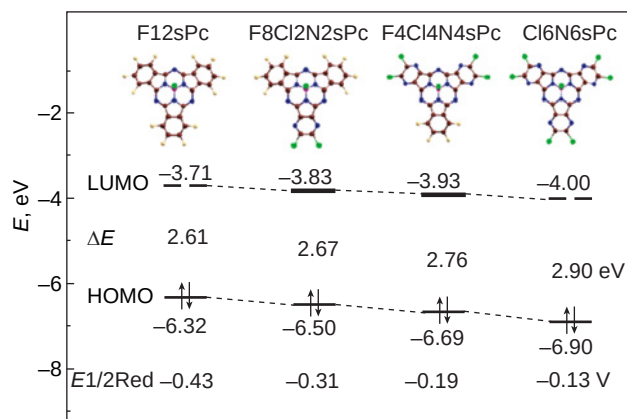


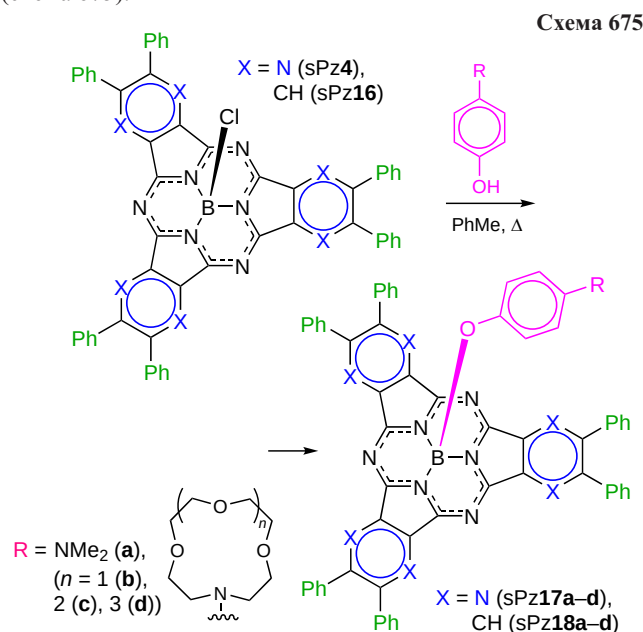
Рисунок 20. Влияние азазамещения и галогенирования на энергию граничных молекулярных π -орбиталей и потенциал восстановления субпорфиразинового макроцикла.

нию акцепторных свойств субпорфиразинового макроцикла и, как показало электрохимическое исследование методом ЦВА, смещает потенциал восстановления ($E_{1/2\text{Red}}$) в менее отрицательную область (его величины составляли -0.43 , -0.31 , -0.19 и -0.13 В (vs Ag/AgCl) в CH_2Cl_2 для sPcF_{12} (**2.25.1**), sPz12 , sPz13 и sPz11 соответственно). Данный эффект напрямую связан с введением атомов хлора в пиразиновые циклы. Так, в случае аннелирования 5,6-дифенилпиразиновыми фрагментами энергия НСМО изменяется мало, а потенциал 1-й стадии восстановления соединений sPz14 и sPz15 (-0.42 и -0.41 В (vs Ag/AgCl) в CH_2Cl_2) остается практически таким же, как в симметричных макроциклах sPcF_{12} и sPz4 (-0.43 и -0.41 В соответственно).

Проведено сравнение¹⁸¹⁴ характеристик субпорфиразинов с дихлорпиразиновыми и(или) тетрафторбензольными фрагментами в качестве акцепторов в прототипах безфуллереновых фотовольтаических ячеек с общей формулой {glass/ITO/MoO₃[sPc]/acceptor/buffer/Al}, содержащих незамещенный субфталочинин в качестве донора. При этом в аналогичных условиях параметры фотопреобразования ячейки, содержащей субпорфиразин sPz12 с одним дихлорпиразиновым фрагментом, оказались выше, чем ячейки с перфторсубфталочинином sPcF_{12} (**2.25.1**) в качестве акцептора. Наибольший эффект зафиксирован при использовании в качестве буферного слоя LiF, а наилучшие характеристики фотопреобразования достигнуты в ячейках с батокупроином (BCP). Увеличение эффективности устройства можно связать с усилением акцепторных свойств субпорфиразинового макроцикла при введении дихлорпиразинового фрагмента и, возможно, с более плотной упаковкой молекул. Однако введение большего числа пиразиновых фрагментов в соединения sPz12 и sPz11 , хотя и повышает электронное сродство материала n -слоя по сравнению с sPcF_{12} , но уменьшает его устойчивость и способность к сублимации, препятствуя получению пленок необходимого качества.

Пиразин-аннелированные субпорфиразины имеют интенсивную полосу поглощения в видимой области спектра при 520–570 нм. На положение максимума существенно влияет строение периферии макроцикла (природа аннелированных фрагментов и заместителей в них), но не аксиальный лиганд при атоме бора. Спектры флуоресценции характеризуются небольшим значением стока сдвига, а интенсивность флуоресценции может сильно меняться в

зависимости от свойств и строения аксиального лиганда. На основе гексафенилзамещенных субфталочининов и их пиразиновых аналогов были предложены флуоресцентные сенсоры на кислотность среды и ионы щелочных и щелочноземельных металлов. Для этой цели взаимодействием субпорфиразинов sPz4 и sPz16 с фенолами, содержащими в *para*-положении 4-диметиламино- или азакраун-эфирные группы, были получены субпорфиразиновые sPz17 и sPz18 с соответствующими аксиальными арилоксилигандами (схема 675).^{1816, 1817}



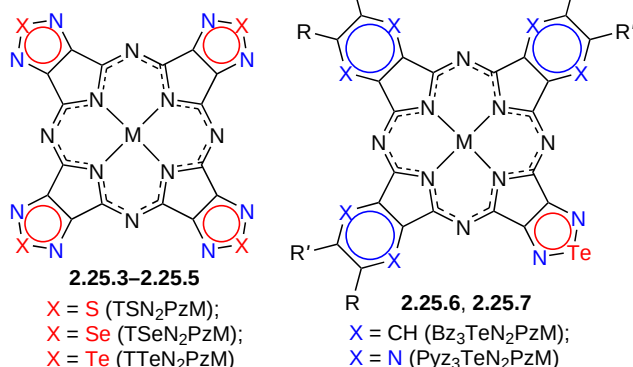
В то время как субпорфиразины с аксиальным атомом хлора или феноксигруппой флуоресцируют с квантовым выходом 0.2–0.3, флуоресценция субпорфиразинов sPz17 и sPz18 полностью гасится за счет эффекта фотоиндуцированного переноса электронов (PET) с неподеленной электронной пары атома азота в *para*-положении арильного заместителя на субпорфиразиновый π -хромофор. При протонировании атома азота диметиламиногруппы в субпорфиразах sPz17a и sPz18a PET-эффект «выключается» и флуоресценция разгорается до $\Phi_F = 0.2–0.3$. Это наблюдается не только в органических растворителях, но и в водно-мицеллярной среде, в связи с чем предложено использовать такие субпорфиразины в биомедицине для визуализации опухолевых тканей с повышенной кислотностью. В случае субпорфиразинов sPz17c и sPz18b-d PET-эффект «выключается» при координации азакраун-эфиром иона щелочного или щелочноземельного металла, что может быть использовано для их селективного детектирования по появлению флуоресценции.¹⁸¹⁷

2.25.2. Халькогенадиазольные аналоги фталочинина

Другим подходом к усилению акцепторных свойств макроциклов фталочининового типа является замещение бензольных колец на 1,2,5-халькогенадиазольные фрагменты.¹⁸⁰¹ До последнего времени наиболее изученными среди таких соединений был тетракис(1,2,5-тиадиазоло)порфиразин [TSN₂PzH₂] (см.¹⁸¹⁸) (**2.25.3**) и его комплексы с Mg,¹⁸¹⁹ металлами группы IIIa (см.¹⁸²⁰) и 3d-металлами.^{1821, 1822}

Изучены спектральные свойства, а также геометрическое и электронное строение комплексов TSN₂Pz (**2.25.3**) с литием,¹⁸²³ кальцием¹⁸²⁴ и редкоземельными элементами

Структуры 2.25.3–2.25.7



(Y^{III}, La^{III}, Sm^{III}, Eu^{III}, Dy^{III}, Er^{III}, Lu^{III}).^{1825–1827} С использованием методов DFT и газовой электрографии исследованы особенности строения комплексов TSN₂Pz с Fe^{II}, Co^{II},¹⁸²⁸ Ni^{II},¹⁸²⁹ Zn^{II}.¹⁸³⁰ На примере Mg^{II}-комплексов тетра(1,2,5-халькогенадиазоло)порфиринов определено влияние природы халькогена на структуру и физико-химические свойства производных порфиринов.¹⁸³¹ В дополнение к уже известным порфиринам **2.25.3** (SN₂Pz) и **2.25.4** (SeN₂Pz) с 1,2,5-тиа- и 1,2,5-селенадиазольными фрагментами¹⁸³² были впервые получены 1,2,5-теллурадиазолопорфирины **2.25.5–2.25.7** (TeN₂Pz) как симметричного, так и несимметричного строения.^{1833, 1834}

Особенностью 1,2,5-тиадиазол-аннелированных порфиринов является их способность к межмолекулярному взаимодействию за счет образования связей S⋯N,¹⁸³⁵ которые, определяя кристаллическую упаковку молекул, придают им функциональные свойства органических магнитных¹⁸³⁶ и полупроводниковых материалов.^{1837, 1838}

В то время как аннелированные к макроциклу 1,2,5-тиадиазольные фрагменты достаточно устойчивы, 1,2,5-селена- и 1,2,5-теллурадиазольные циклы легко раскрываются: в процессе деселенирования (под действием H₂S в пиридине) превращаются в вицинальные аминпорфирины (PzA),^{1832, 1839} а при детеллурировании (в присутствии кислоты) образуют диимино- или диоксипорфирины (схема 676). Эти гетероциклические фрагменты можно рассматривать как защитные группы и как предшественники

для образования вицинальных диамино-, диоксо- и диимнопорфиринов, для обозначения которых на схеме 676 приняты аббревиатуры PzA, PzE и PzF соответственно. Такие превращения используют для модификации порфиринового макроцикла, например для замены атома халькогена (Se → S; Te → Se или S),^{1840, 1841} или для синтеза пиразинопорфиринов (PyzPz),^{1832, 1841} биспорфиринов с пиразиновым мостиком (PyzPz₂),^{1832, 1841} формамидопорфиринов (PzC)¹⁸⁴² и ацетамидопорфиринов.

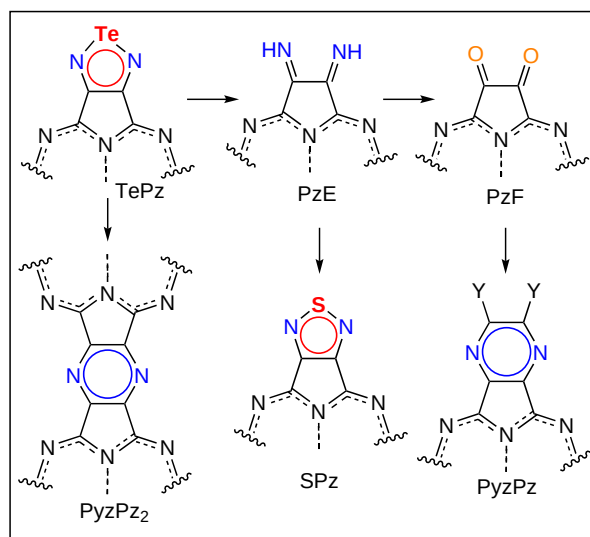
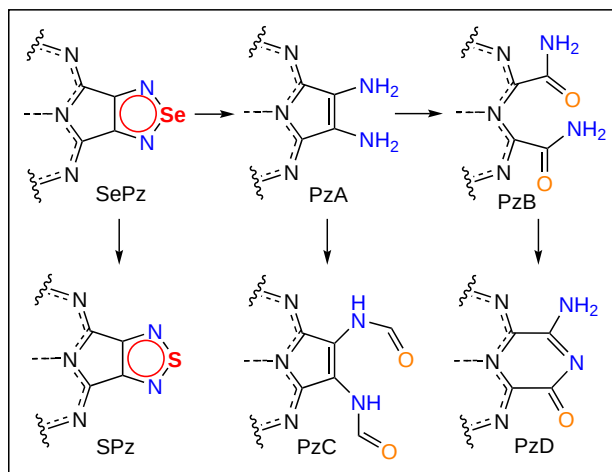
При окислении пиррольного кольца в диаминопорфиринах PzA наблюдали образование диаминосекопорфирина PzB, дающего в процессе конденсации пиразинипорфирин PzD.¹⁸⁴³

Следует отметить, что попытки циклотетрамеризации 1,2,5-оксадиазоло-2,3-дикарбонитрила не привели к соответствующему порфирина из-за трудности замыкания 1,2,5-оксадиазолопиррольного фрагмента. В процессе со-конденсации этого карбонитрила с пиразин-2,3-дикарбонитрилом наблюдали образование порфирина **2.25.8** хлоринного типа (схема 677), содержащего, по данным масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии, имидазолоновый фрагмент.¹⁸³⁴

Субпорфирин с тремя 1,2,5-тиадиазольными фрагментами (sPz**19**) был получен циклотримеризацией 1,2,5-тиадиазоло-3,4-дикарбонитрила в присутствии BCl₃ в кипящем *n*-ксилоле с выходом 9% (схема 678).¹⁸⁴⁴ Методом PCA было установлена типичная для субпорфиринов куполообразная структура макроцикла, который при кристаллизации из бензола образует π-комплекс с молекулой растворителя (рис. 21,а).¹⁸⁴⁵

Примечательно, что, помимо целевого продукта, из реакционной смеси удалось выделить и охарактеризовать два других интересных соединения — **2.25.9** и **2.25.10**. Одним из них является продукт тримеризации 1,2,5-тиадиазоло-3,4-дикарбонитрила с центральным триазиновым циклом (**2.25.10**) (см. схему 678). Его строение было подтверждено методом PCA (см. рис. 21,б). В отличие от макроциклического субпорфиринового комплекса бора(III), триазиновый тример **2.25.10** имеет почти плоское строение. Это соединение рассматривают как органической полупроводник *n*-типа,¹⁸⁴⁶ и благодаря сочетанию тиадиазольных фрагментов с триазиновым фармакофором оно может проявлять биологическую активность.¹⁸⁴⁷

Схема 676



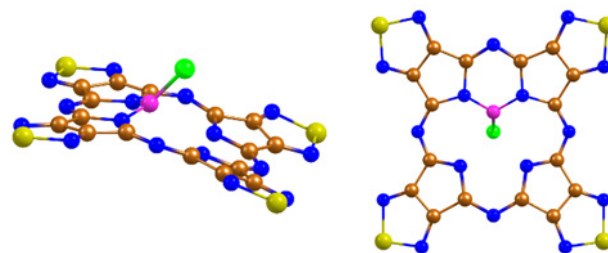
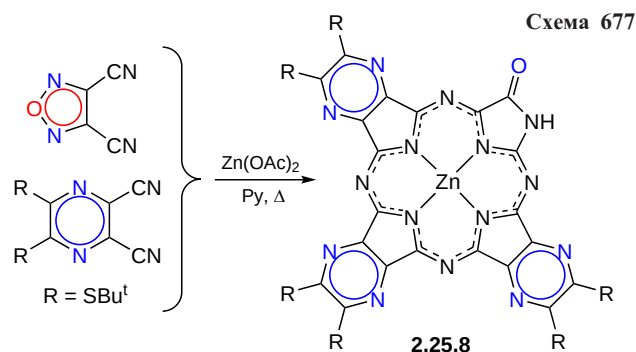


Рисунок 22. Молекулярная структура продукта 2.25.9 по данным DFT (в двух проекциях).

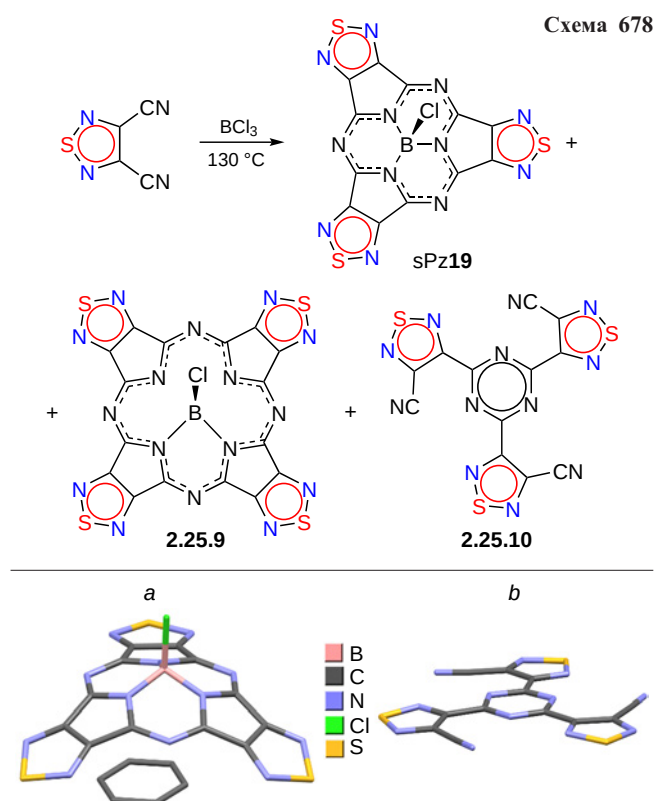
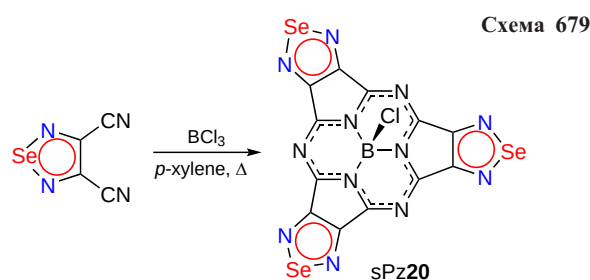


Рисунок 21. Молекулярная структура, полученная методом РСА, продуктов циклотримеризации 1,2,5-тиадиазоло-3,4-дикарбонитрила sPz19 (в виде комплекса с бензолом) (a) и 2.25.10 (b) (CCDC 188085 и 2346914 соответственно).

Молекулярная масса другого продукта — соединения 2.25.9, по данным масс-спектрометрии, соответствует наличию в молекуле четырех фрагментов исходного динитрила и одного атома бора.¹⁸⁴⁴ На основании совокупности данных электронной спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹¹B, а также результатов квантово-химических расчетов методом DFT для этого соединения предложена структура порфиразинового комплекса, который содержит один атом бора(III), координированный к двум соседним атомам азота (рис. 22).

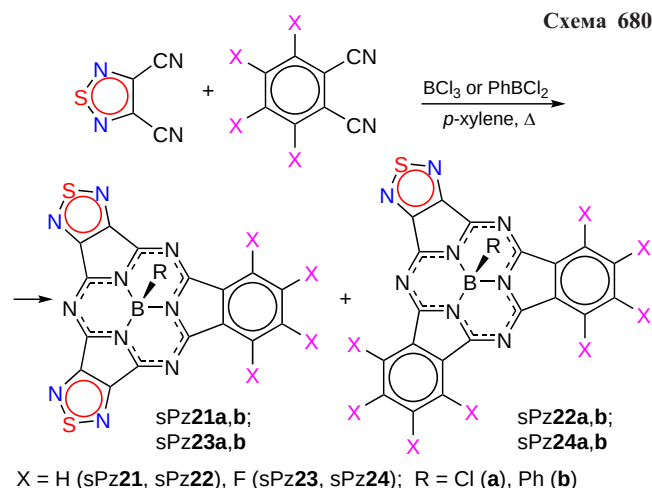
Субпорфизин sPz20 с конденсированными 1,2,5-селенадиазольными фрагментами был получен¹⁸⁴⁵ темплатной циклотримеризацией 1,2,5-селенадиазоло-3,4-дикарбонитрила в присутствии BCl₃ в кипящем *n*-ксилоле, однако его выход составлял всего ~1%, т.е. гораздо меньше, чем для 1,2,5-тиадиазольного аналога (схема 679).

Следует отметить, что при замене бензольных колец в субфталацианине бора(III) на электронодефицитные арома-



тические гетероциклы (пиразин или 1,2,5-тиа(селена)диазол) происходит стабилизация всех граничных π-МО, которая наиболее существенна для 1,2,5-тиадиазольного производного (рис. 23). При этом наименьшая стабилизация ВЗМО наблюдается для Se-содержащего субпорфизина, а НСМО — для аннелированного пиразинном. Это позволяет регулировать спектральные характеристики субпорфизина подбором гетероцикла для аннелирования. Положение максимума длинноволновой Q-полосы поглощения субпорфизаринов в зависимости от аннелированных фрагментов изменяется в следующем ряду: пиразин (530 нм) < 1,2,5-тиадиазол (538 нм) < бензол (563 нм) < 1,2,5-селенадиазол (574 нм).¹⁸⁴⁵

При перекрестной циклотримеризации 1,2,5-тиадиазоло-3,4-дикарбонитрила с фталонитрилом и тетрафторфталонитрилом (схема 680) образовались низкосимметричные субпорфизарины sPz21–sPz24, сочетающие в структуре один или два 1,2,5-тиадиазольных фрагмента и бензольные (либо тетрафторбензольные) кольца.^{1848, 1849} В качестве темплатного агента использовали как хлорид бора(III), так и дихлорфенилборан. В последнем случае были получены субпорфизарины sPz23b и sPz24b с аксиальной фенильной



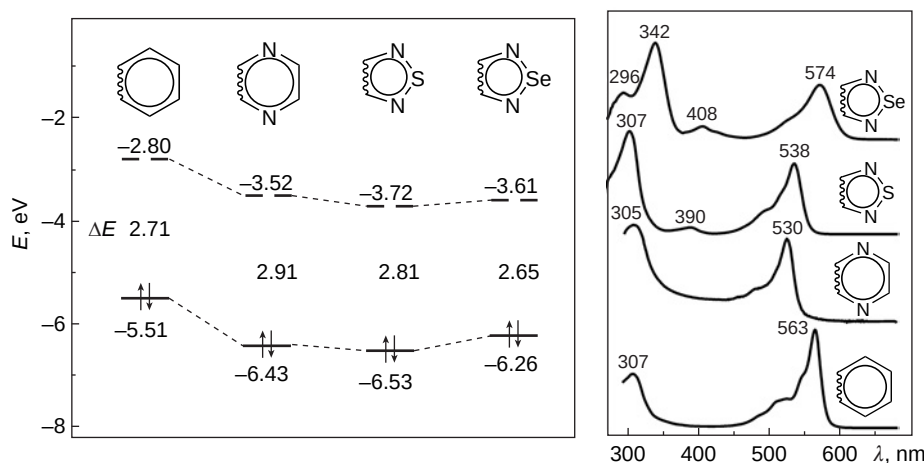
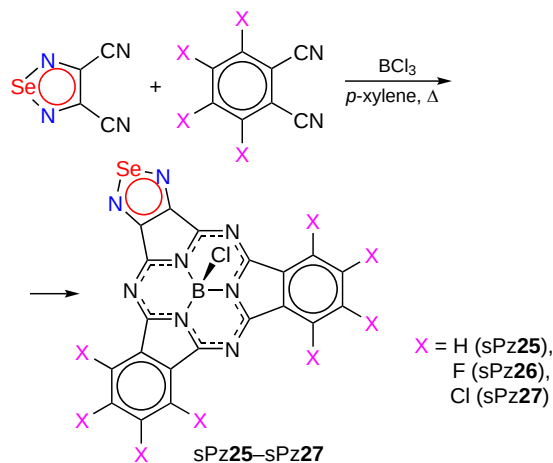


Рисунок 23. Влияние гетероциклического аннелирования на энергию граничных молекулярных орбиталей и электронные спектры поглощения субпорфиразинов.

группой.¹⁸⁴⁸ При молярном соотношении 1,2,5-тиадиазол-3,4-дикарбонитрила и тетрафторфталонитрила 2:1 общий выход этих низкосимметричных субпорфиразинов составил 15%, причем продукта sPz24b с одним гетероциклическим фрагментом образовывалось вдвое больше, чем с двумя (sPz23b).¹⁸⁴⁸

Из 1,2,5-селенадиазол-3,4-дикарбонитрила и фталонитрила или его тетрафтор- и тетрахлорпроизводных были получены соответствующие 1,2,5-селенадиазолодибензосубпорфиразины sPz25–sPz 27 (схема 681).¹⁸⁵⁰

Схема 681



Строение 1,2,5-селенадиазолодибензосубпорфиразина sPz25 было установлено методом РСА (рис. 24).¹⁸⁵⁰ Показано, что характерной особенностью аналогов субфталоцианина с 1,2,5-халькогенадиазольными фрагментами, которая определяет их молекулярную упаковку, является способность к межмолекулярным взаимодействиям двух типов. Между молекулами в соседних стопках образуются халькогеновые связи с участием атома селена одной молекулы и мезо-атома азота другой, а также наблюдается π-π-взаимодействие между 1,2,5-селенадиазольным фрагментом как π-акцептором и бензольным кольцом как π-донором.

Варьирование числа 1,2,5-тиадиазольных фрагментов и введение атомов фтора в бензольные кольца, определяя энергию граничных π-орбиталей, позволяет изменять акцепторные свойства и сродство к электрону для субпорфиразинового макроцикла в широких пределах (рис. 25).

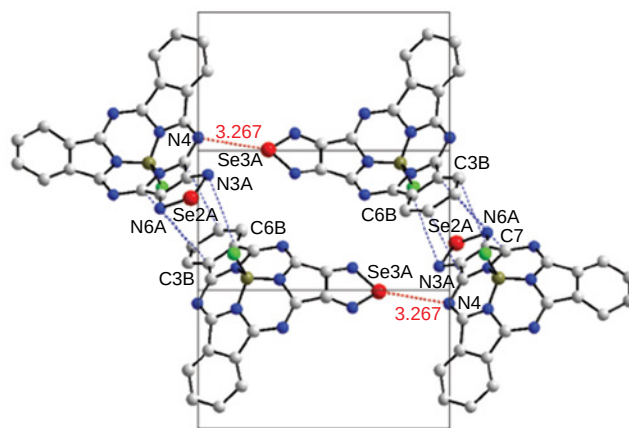


Рисунок 24. Молекулярная структура и упаковка 1,2,5-селенадиазолодибензосубпорфиразина sPz25 (CCDC 1971769).¹⁸⁵⁰

Так, замена одного из бензольных колец в субфталоцианине на 1,2,5-тиадиазольный фрагмент сдвигает потенциал 1-й стадии восстановления в анодную область с -1.04 до -0.74 В, замена двух колец — до -0.32 В, а всех трех — до -0.10 В. При этом исчерпывающее фторирование бензольных колец уменьшает потенциал восстановления вдвое.

Высокое сродство к электрону макроцикла в субпорфиразинах с аннелированными 1,2,5-тиадиазольными фрагментами и их способность к сублимации позволили использовать такие соединения в качестве эффективных акцепторов в безфуллереновых фотовольтаических ячейках, содержащих субфталоцианин в качестве донорного слоя.¹⁸⁴⁹ Интересно, что аннелирование макроциклов 1,2,5-тиадиазольными фрагментами вместо бензольных колец увеличивает стабильность их сублимированных пленок на стеклянной подложке по сравнению с субфталоцианином.¹⁸⁵¹ Показано, что сублимированные пленки субпорфиразина sPz19 с тремя 1,2,5-тиадиазольными фрагментами могут выполнять роль молекулярного оптического фильтра, повышающего устойчивость перовскитных солнечных ячеек к фотодеградации.¹⁸⁵² Учитывая собственную фотоактивность этого субпорфиразина, предполагают, что sPz19 может служить компонентом tandemных перовскитно-субфталоцианиновых солнечных ячеек.

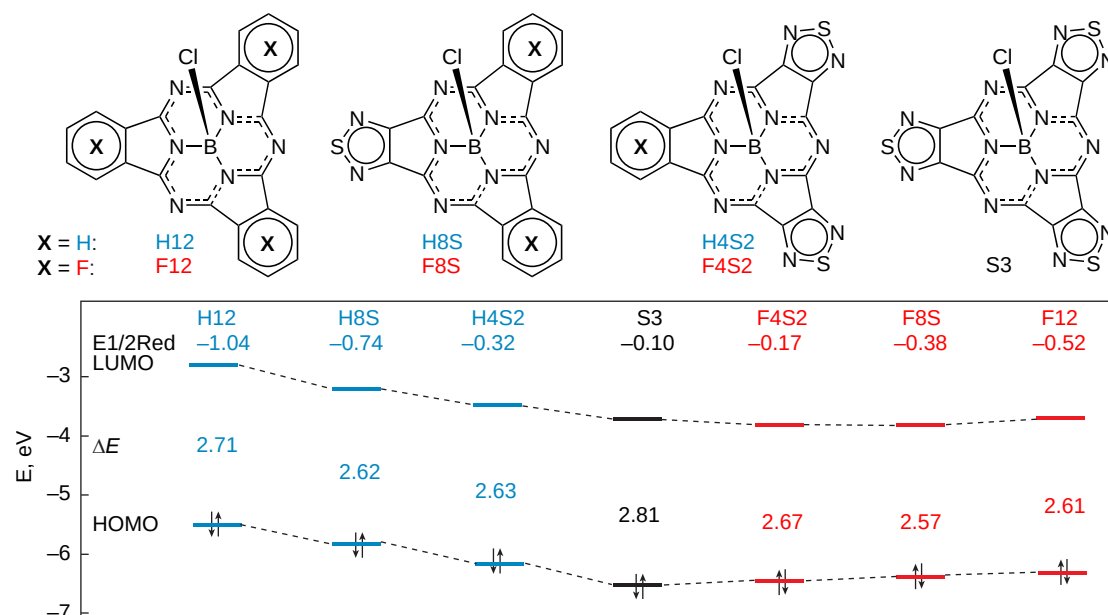
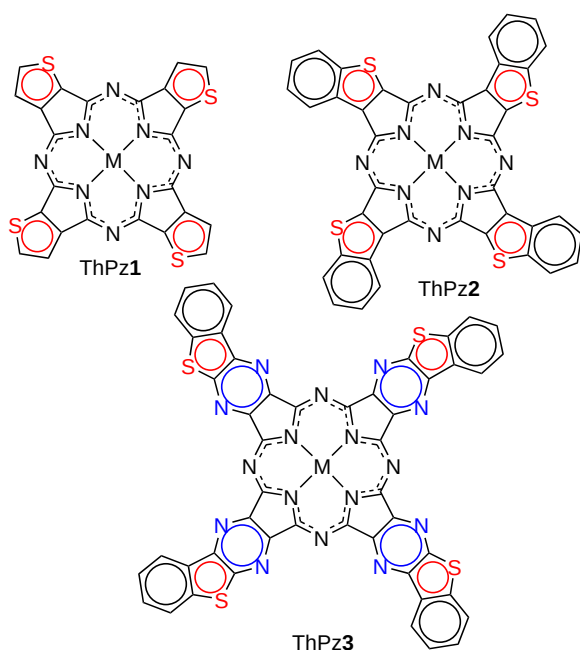


Рисунок 25. Диаграмма энергий МО и потенциалы восстановления 1,2,5-тиадиазол-аннелированных субпорфиринов.

2.25.3. Тиофеновые аналоги фталоцианина

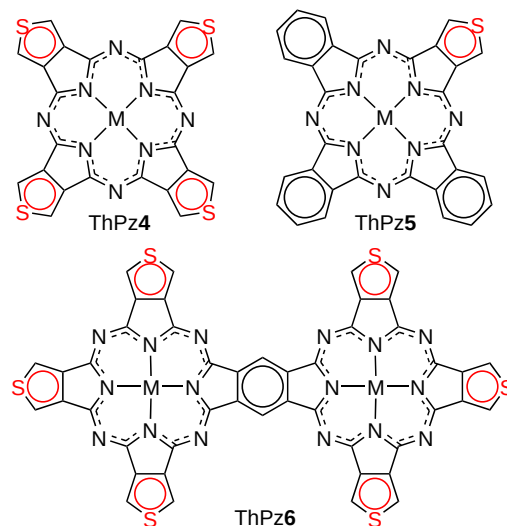
Порфирины с 2,3-аннелированными тиофеновыми фрагментами (ThPz1) и их бензоконденсированные аналоги (ThPz2) были впервые получены еще Linstead с соавт.¹⁷⁹⁹ из соответствующих динитрилов тиофендикарбоновых кислот. Однако внимание исследователей к тетра(2,3-тиено)-порфиринам ThPz1 было невелико,^{1853–1855} хотя их 5-гексилзамещенные аналоги были предложены в качестве органических полупроводников.^{1856,1857} Больше внимания уделяли 2,3-тианафтен-аннелированным порфиринам ThPz2,^{1858–1860} а также тетрапиринопорфиринам ThPz3.¹⁸⁶¹

Структуры ThPz1–ThPz3



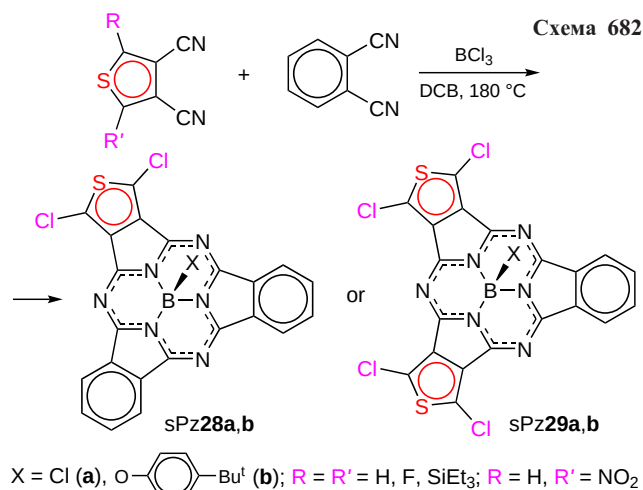
Порфирины ThPz4 с четырьмя 3,4-аннелированными тиофеновыми фрагментами получить не удалось, в отличие от их низкосимметричных аналогов ThPz5, сочетающих

Структуры ThPz4–ThPz6



3,4-тиофеновые и бензольные циклы,¹⁸⁶² и димеров мостикового строения ThPz6.¹⁸⁶³

Аналоги субфталоцианина, содержащие тиофеновые фрагменты вместо бензольных колец, получали из тиофен-3,4-дикарбонитрила и его 2,5- производных.^{1864,1865} Реакцию темплатной цикломеризации проводили в *o*-дихлорбензоле в присутствии BCl_3 при 180°C, для последующей модификации образующегося субпорфирина бора(III) вводили аксиальный *трет*-бутилфенольный заместитель (схема 682). Оказалось, что симметричный субпорфирин с тремя 3,4-аннелированными тиофеновыми фрагментами при этом не образуется, однако в перекрестной циклотримеризации с фталонитрилом удалось получить несимметричные бензосубпорфирины sPz28 и sPz29, содержащие один или два 3,4-тиофеновых фрагмента. При проведении темплатной циклоконденсации с 2,5-незамещенным динитрилом наблюдается хлорирование тиофенового фрагмента выделяющимся хлором, поэтому с выходом 0.5% удалось выделить только субпорфирин sPz28 с од-



ним 2,5-дихлортиофеновым циклом.¹⁸⁶⁴ Использование в смешанной цикломеризации 2,5-дихлортиофен-3,4-дикарбонитрила привело к повышению выхода моно- и бис(2,5-дихлортиофен)-аннелированных субпорфиразинов sPz28 и sPz29 до 8 и 4% соответственно. Интересно, что в случае 2-нитро- и 2,5-бис(триэтилсилил)замещенных тиофен-3,4-дикарбонитрилов наблюдалось замещение нитро- и триэтилсилильных групп на атомы хлора и в качестве конечного продукта выделяли 2,5-дихлортиофендибензосубпорфиразин sPz28 с выходом от 1 до 3%.¹⁸⁶⁵

3,4-Тиофен-аннелированные низкосимметричные субпорфиразины sPz28b и sPz29b образуют молекулярные комплексы с фуллеренами C₆₀ и C₇₀, структура которых была определена методом PCA (рис. 26).^{1864,1865}

Предполагают,¹⁸⁶⁴ что субпорфиразины с 2,5-дихлортиофеновыми фрагментами можно рассматривать в качестве материала для светособирающих устройств в фотовольтаике. При этом следует отметить, что потенциал восстановления комплексов sPz28b и sPz29b (−0.90 и −0.99 В)¹⁸⁶⁴ лишь немного отличается от такового для субфталочианина, а образование комплексов с типичными акцепторами — фуллеренами — свидетельствует о том, что их можно использовать в качестве π-доноров, в отличие от 1,2,5-тиадиазольных производных, являющихся π-акцепторами. На самом деле замена бензольного кольца в субфталочианине 2,5-дихлортиофеновыми фрагментами приводит к лишь к небольшому анодному сдвигу потенциала 1-й стадии восстановления (на 0.07 В для каждого из фрагментов), в то время как эффект 1,2,5-тиадиазольных циклов существенно выше (сдвиг на 0.3–0.4 В) (см. рис. 23).

Аналоги субфталочианина с 2,3-аннелированными тиофеновыми фрагментами неизвестны, но при циклотриме-

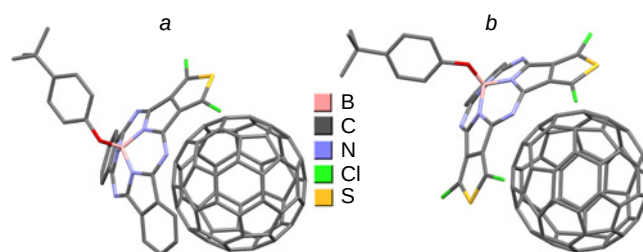


Рисунок 26. Молекулярные структуры комплексов субпорфиразинов sPz28b (a) и sPz29b (b) с фуллереном C₆₀ (CCDC 1571526 и 1571525).^{1864,1865}

ризации бензо[*b*]тиофен-2,3-дикарбонитрила в присутствии BCl₃ в 1,2,4-трихлорбензоле (TCB) при 220 °C образуется субпорфиразин sPz30 с тремя 2,3-тианафеновыми фрагментами¹⁸⁶⁶ (схема 683), который является гетероциклическим аналогом субфталочианина. После обработки реакционной смеси фенолом продукт sPz30 был выделен в виде смеси C₁- и C₃-региоизомеров, содержащих аксиальную феноксигруппу, с соотношением 2:1 и общим выходом 8.3%. Региоизомеры были разделены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, каждый из них представлял смесь энантиомеров, которые были разделены с использованием колонки с хиральным носителем.

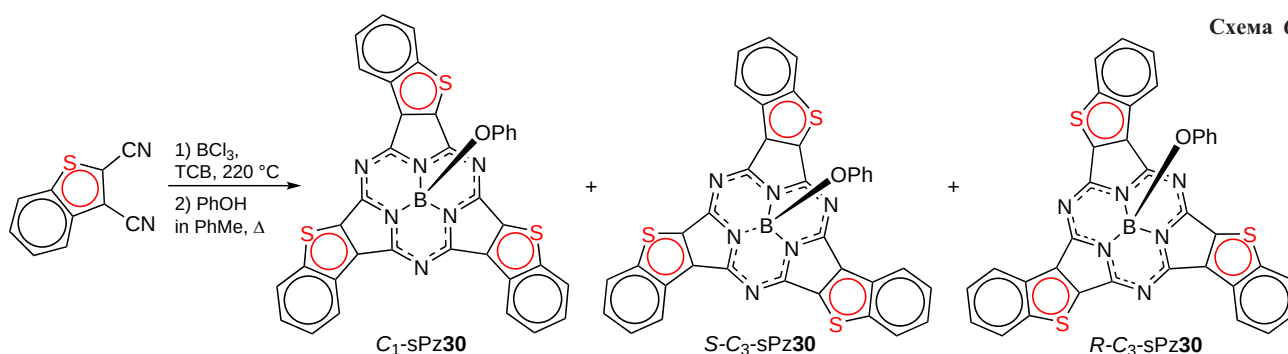
Субпорфиразины и субфталочианины с несимметричным типом замещения и(или) аннелирования могут обладать хиральностью. Однако случаи выделения индивидуальных энантиомеров немногочисленны. Наличие гетероциклического фрагмента способствует разделению хиральных субпорфиразинов; например, в индивидуальном виде был выделен один из C₃-энантиомеров тиазол-аннелированного субфталочианина.¹⁸⁶⁷

2.25.4. 1,4-Диазепиновые аналоги фталочианина

Порфиразины DzPz1–DzPz4, содержащие аннелированные квазиароматические 1,4-дiazепиновые фрагменты (схема 684), получали циклотетрамеризацией соответствующих 5,7-замещенных 1,4-дiazепин-2,3-дикарбонитрилов.^{1868–1872}

Характерной особенностью таких макроциклов является способность к образованию комплементарных водородных связей между *мезо*-атомом азота одной молекулы и обладающей повышенной СН-кислотностью метиленовой группой 6*H*-1,4-дiazепинового фрагмента другой молекулы (рис. 27).^{1873–1875} Это приводит к образованию прочных Н-димеров в случае порфиразинов DzPz1 и DzPz2, содержащих 5,7-диарил- и 5,7-дистирил-1,4-дiazепиновые фраг-

Схема 683



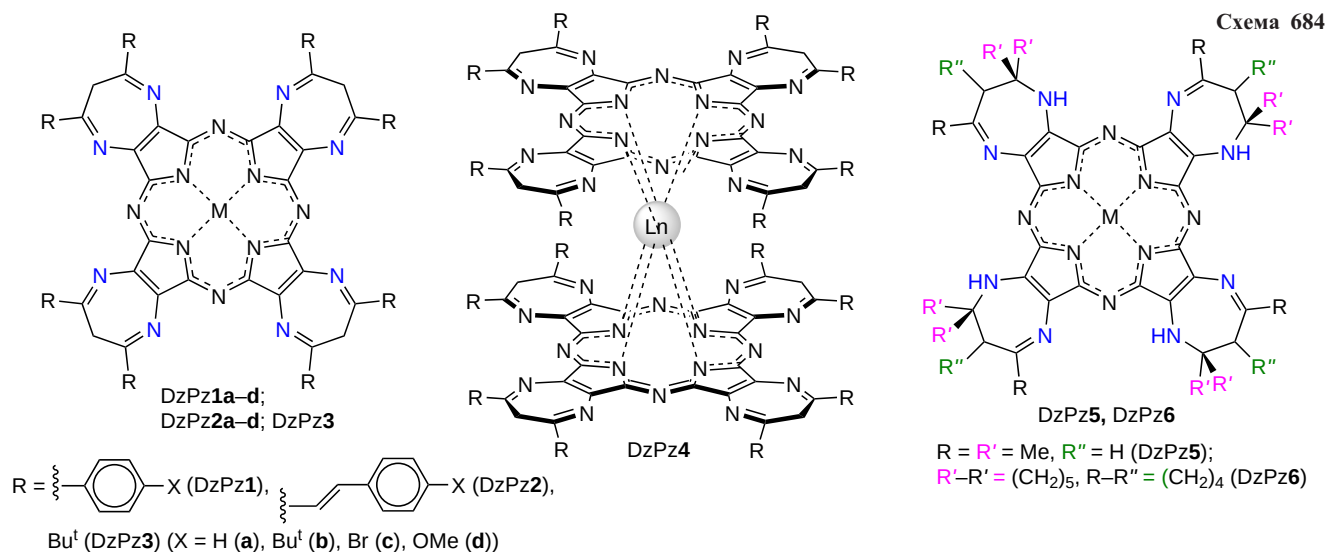
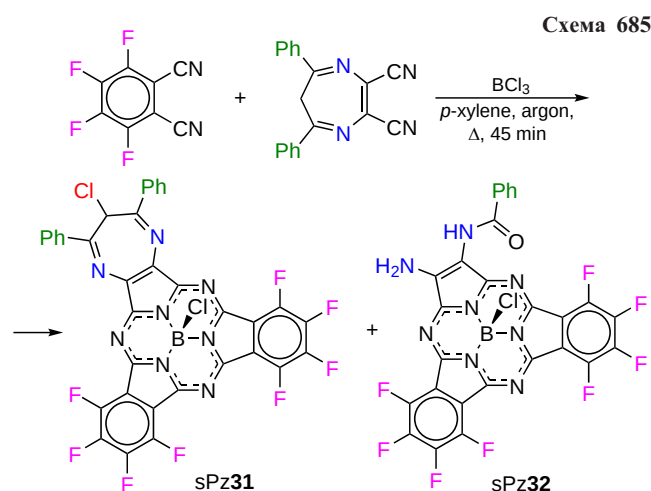


Рисунок 27. Молекулярные структуры Ni^{II}-комплекса DzPz1b (a) и его H-димера с межмолекулярным C–N-контактом (b) (CCDC 2106082).¹⁸⁷⁵

менты,^{1874,1875} и стабилизирует сэндвичевые комплексы DzPz4 с лантанидами.^{1876–1878}

Были получены также порфирины DzPz5, DzPz6 с восстановленными 6,7-дигидро-1*H*-дiazепиновыми фрагментами, которые оказались очень чувствительными флуоресцентными сенсорами кислотности.¹⁸⁷⁹

В ходе соконденсации 5,7-дифенил-1,4-дiazепин-2,3-дикарбонитрила и тетрафторфталодинитрила в присутствии BCl₃ в *n*-ксилоле образовался несимметричный субпорфиразин sPz31 с одним 1,4-дiazепиновым фрагментом (выход 2%).¹⁸⁸⁰ Установлено, что в процессе циклотримеризации наблюдается хлорирование квазиароматического 1,4-дiazепинового цикла по положению 6 (схема 685). Аннелированный 1,4-дiazепиновый гетероцикл был неустойчив и подвергался гидропротолитическому расщеплению, в том числе при хроматографировании на силикагеле. При этом он превращался в аминокбензамидное производное sPz32 (выход 3.4%), которое можно рассматривать в качестве флуоресцентного



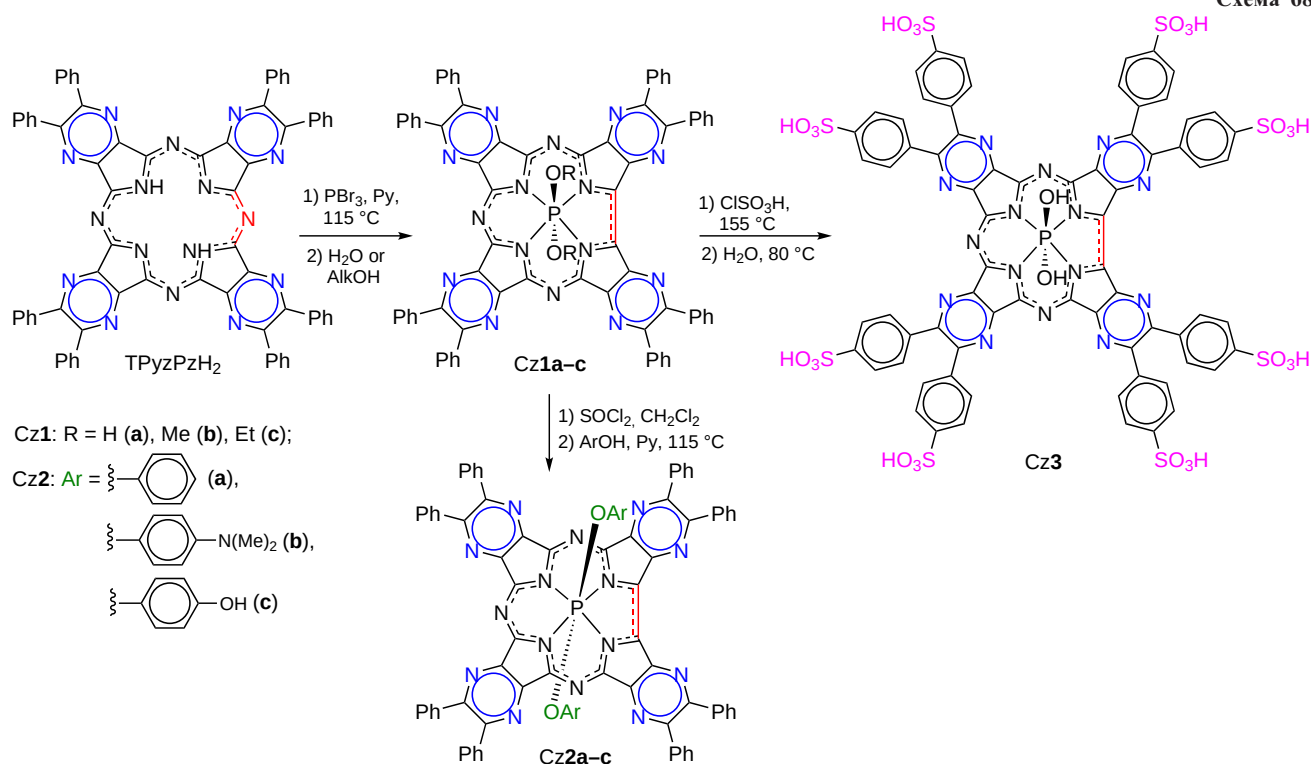
сенсора кислотности. Наличие аминогруппы в субпорфиразине sPz32 приводит к тушению флуоресценции за счет внутреннего переноса заряда (ICT), но при ее протонировании в кислой среде ICT-эффект «выключается», и флуоресценция разгорается.

2.25.5. Пиразин-аннелированные корролазины

Корролазины — «сжатые» аналоги порфиразинов, в которых отсутствует один из *мезо*-атомов азота (см. схему 668). В отличие от порфиразинов, corroлазины являются трианионными макроциклическими лигандами. Тетрапиразинокорролазины (TPyzCz) впервые были получены в 2014 г. в виде комплексов фосфора(V)¹⁸⁸¹ и до сих пор остаются единственными известными на данный момент corroлазинами с аннелированными гетероциклами.

Октафенилтетрапиразинокорролазин фосфора(V) образуется аналогично тетрабензокорролазинам^{1882,1883} при кипячении соответствующего порфиразина (TPyzPzH₂) в пиридине в присутствии PBr₃. Это соединение может быть выделено в виде дигидроксокомплекса [TPyzCzP(OH)₂] (Cz1a) при осаждении в воду или диалкоксипроизводных [TPyzCzP(OAlk)₂] (Cz1b,c) при осаждении в спирт (метанол или этанол) (схема 686).¹⁸⁸¹ Аксиальные лиганды замещаются на арилокси группы только при длительной обработке Cz1a тионилхлоридом, после удаления которого промежу-

Схема 686



точный дихлоридный комплекс превращается в арилоксидные комплексы [TPyzCzP(OAr)₂] (Cz2a–c) в присутствии избытка соответствующего фенола.¹⁸⁸⁴ Стоит отметить, что галогенидные комплексы [TPyzCzP(Hal)₂] (Hal = Br, Cl), образующиеся на промежуточных стадиях этих превращений, не удается выделить в индивидуальном виде вследствие высокой реакционной способности связи P–Hal.

Последовательное сульфохлорирование и гидролиз макроцикла Cz1 позволяет получить водорастворимую форму тетрапиразинокорролазина Cz3 с восемью 4-сульфенильными заместителями (см. схему 686).¹⁸⁸⁵

Анелирование пиразиновых фрагментов, с одной стороны, и сжатие макроцикла с образованием корролазиновой структуры — с другой приводят к усилению флуоресцентных свойств соединения.¹⁸⁸⁵ При этом флуоресценцией тетрапиразинокорролазинов можно управлять путем фотоиндуцированного переноса электрона (ПЕТ-эффекта) с аксиального лиганда на электронодефицитный макроцикл TPyzCz. Так, увеличение pH среды и депротонирование дигидрофосфонатного фрагмента P(OH)₂ в водорастворимом корролазине Cz3 приводит к гашению флуоресценции вследствие ПЕТ от отрицательно заряженного фрагмента P(O[−])₂ на макроциклический лиганд (квантовый выход флуоресценции уменьшается почти в 10 раз, от 0.18 до 0.02, при изменении pH от 4.6 до 13.0).¹⁸⁸⁵ Это позволяет рассматривать сульфированные тетрапиразинокорролазины как модельные соединения для разработки эффективных водорастворимых флуоресцентных сенсоров на pH в интервале 4.6–13.

Наиболее ярко процесс фотоиндуцированного переноса электронов проявляется с участием неподеленной электронной пары NMe₂-группы в случае 4-диметиламинофеноксипроизводного Cz2b, которое, в отличие от его аналога Cz2a, не флуоресцирует в большинстве органических растворителей.¹⁸⁸⁴ При протонировании NMe₂-группы ПЕТ-эффект «выключается», и флуоресценция разгорается. Такая

высокая чувствительность флуоресценции тетрапиразинокорролазина фосфора(V) с 4-диметиламинофеноксигруппами в качестве аксиальных лигандов может быть использована для выявления следов кислоты, которые часто присутствуют в коммерческих галогеналканах (CH₂Cl₂, CHCl₃).

Тетрапиразинокорролазины фосфора(V) проявляют высокую способность генерировать синглетный кислород, и величина квантового выхода ¹O₂ достигает 60–70% даже для водорастворимого сульфопроизводного.¹⁸⁸⁵ Это позволяет рассматривать такие макроциклы в качестве эффективных фотосенсибилизаторов для противоопухолевой и антибактериальной фотодинамической терапии. В случаях корролазинов Cz2b и Cz2c, когда аксиальными лигандами выступают 4-гидроксифенокси- и 4-диметиламинофеноксигруппы, величина квантового выхода синглетного кислорода зависит от проявления ПЕТ-эффекта, и фотосенсибилизирующие свойства «включаются» или «выключаются» в зависимости от кислотности среды.¹⁸⁸⁴ Можно ожидать, что фотосенсибилизаторы на основе корролазинов с анелированными электронодефицитными пиразиновыми циклами и аксиальными лигандами, содержащими электронодонорные NMe₂-группы, будут безопасными для нормальных клеток (ПЕТ-эффект «выключен») и фототоксичными для опухолевых клеток, имеющих повышенную кислотность (ПЕТ-эффект «включен»).

Таким образом, в работах последних 10–15 лет показано, что сочетание эффектов сужения фталоцианинового макроцикла и его анелирования электронодефицитными пиразиновыми или 1,2,5-халькогенадиазольными фрагментами вместо бензольных колец позволяет получить новые макрогетероциклические соединения, содержащие неметалл в качестве центрального атома. Такие субпорфиразины бора(III) и корролазины фосфора(V) обладают перспективными практическими свойствами и могут использоваться в качестве акцепторных материалов для

органической электроники и фотовольтаики, а также как флуоресцентные сенсоры и фотосенсибилизаторы для биомедицинских приложений. Вместе с тем конденсированные аналоги фталоцианинов с электроноизбыточными гетероциклами остаются малоизученными, поэтому ждем новых исследований этих систем.

3. Химия природных гетероциклических систем и их производных

3.1. Ковалентная модификация берберина в интересах медицинской химии

Среди природных алкалоидов (а возможно, и среди всех природных соединений) наиболее широким диапазоном терапевтической и химиотерапевтической активности обладает берберин. Ковалентная модификация берберина ставит своей целью не только получение его производных с более эффективным биологическим действием, но и использование берберинового фрагмента в качестве «саго» для создания фармаконов, предназначенных для адресного воздействия на мембраны митохондрий, а также для координации с G-квадруплексами ДНК. В данном разделе рассмотрены методы модификации электрофильного берберинового катиона и нуклеофильная активность полученных с помощью *umpolung*-подхода его аналогов — дигидроберберина (восстановленной формы берберина) и берберрубина.

Основные направления медицинского применения берберина и его производных можно разделить на четыре основные группы: лечение метаболических нарушений,^{1886–1888} сердечно-сосудистых заболеваний,^{1889–1891} нейродегенеративных расстройств^{1892, 1893} и для борьбы со злокачественными новообразованиями в качестве химиотерапевтического агента^{1894–1896} (рис. 28). Здесь приведены ссылки лишь на наиболее информативные, на наш взгляд, обзоры по каждой группе заболеваний.

За 10 лет (2013–2022 гг.), по данным базы данных CAS SciFinder, берберин обсуждался в 11 485 публикациях, в том числе в 767 обзорах. За этот же период методам ковалентной модификации берберина посвящено 228 публикаций, в том числе 18 обзоров. Необходимо подчеркнуть, что представленные в этих обзорах результаты превращений берберина систематизированы не по типам реакций, а по ожидаемому от них биологическому эффекту, например борьбе с диабетом 2-го типа или антибактериальному действию. В данном мини-обзоре впервые предпринята попытка классифицировать наиболее важные ковалентные модификации берберина по механизмам реакций и характеру электрофильно-нуклеофильных взаимодействий, лежащих в их основе.

Пути ковалентной модификации берберина и его производных коррелируют с распределением локальных индексов реакционной способности Фукуи (f_k):¹⁸⁹⁷ атака электро-

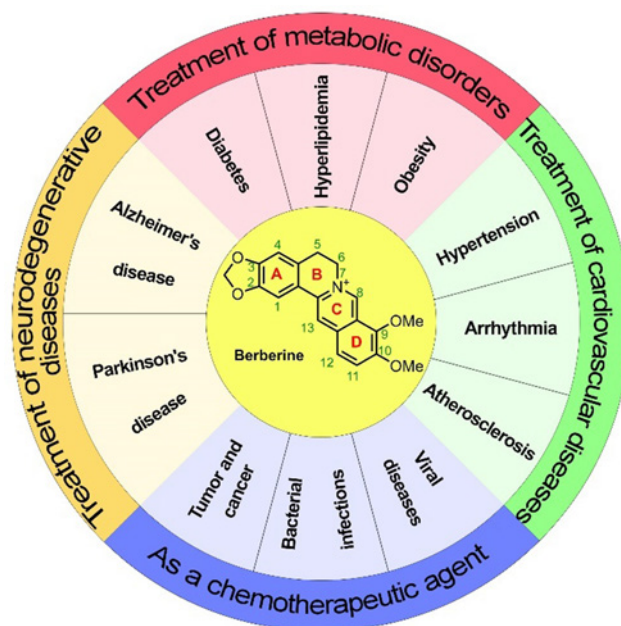
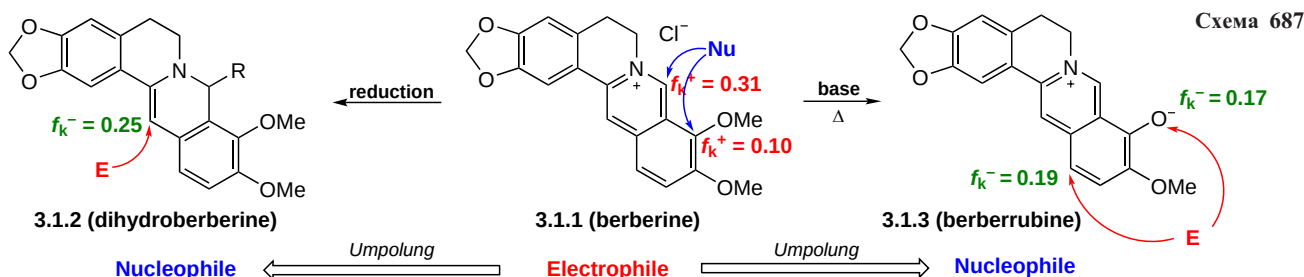


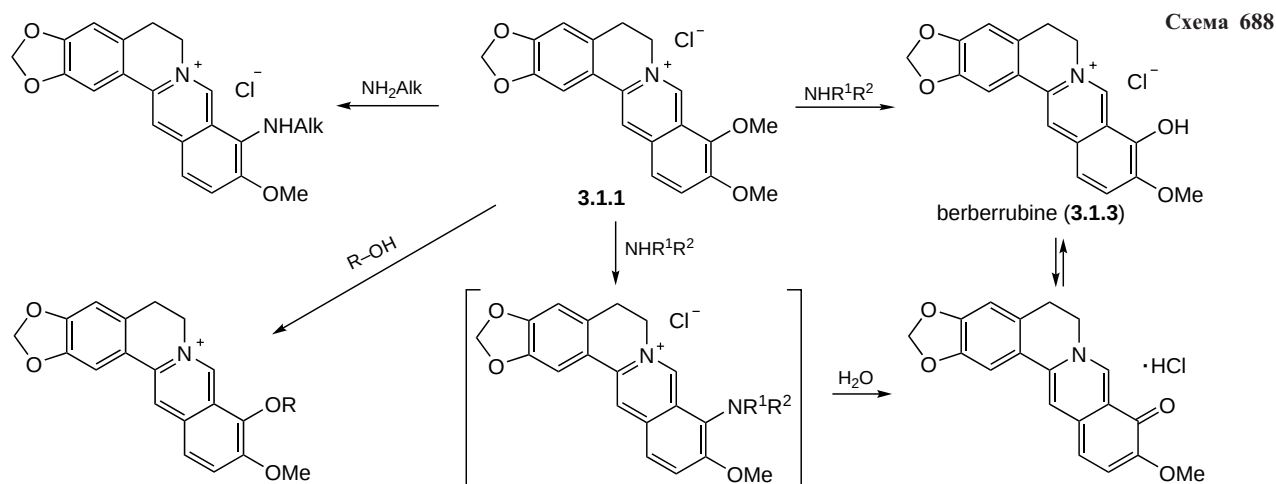
Рисунок 28. Биологическая активность берберина и его производных.

филов (E) должна протекать по положениям берберинового скелета с максимальными величинами f_k^- , а нуклеофилов — по положениям с максимумами f_k^+ (схема 687). Из рассчитанного нами распределения индексов Фукуи следует, что π -дефицитный берберин (3.1.1) склонен к нуклеофильному присоединению по положению 8 и к нуклеофильному замещению метоксигруппы при атоме C(9). Большинство описанных в литературе превращений берберина (3.1.1) относится к этим двум типам реакций. Существенно расширить реакционную способность данной молекулы позволяет использование *umpolung*-подхода (инверсии полярности). Так, восстановление соединения 3.1.1 до дигидроберберина 3.1.2 открывает путь к функциональным производным по положению 13 путем взаимодействия с электрофилами, а нагревание берберина в присутствии оснований приводит к берберрубину (3.1.3), реагирующему с электрофилами по атомам C(12) и O(9) (см. схему 687).

Главные усилия при модификации традиционно направлены на сохранение катионной природы берберинового скелета.¹⁸⁹⁸ Наиболее распространенным методом является нуклеофильное замещение метоксигруппы в положении 9,¹⁸⁹⁹ где в качестве реагентов выступают различные N- и O-нуклеофилы (схема 688).

Любопытно, что берберин (3.1.1) относится к редкому типу органических соединений, по структурной формуле которых сложно спрогнозировать реакционную способность. Так, входящая в его состав и практически не удаляе-





мая кристаллизационная вода существенно влияет на механизмы реакций с различными нуклеофилами:¹⁹⁰⁰ замещение 9-метоксигруппы вторичными алифатическими аминами (пиперидином, морфолином или диэтиламином) осуществить не удалось, судя по отсутствию 9-диалкиламинопроизводных берберина в базе данных CAS. При этом реакции с первичными аминами проходят довольно гладко.

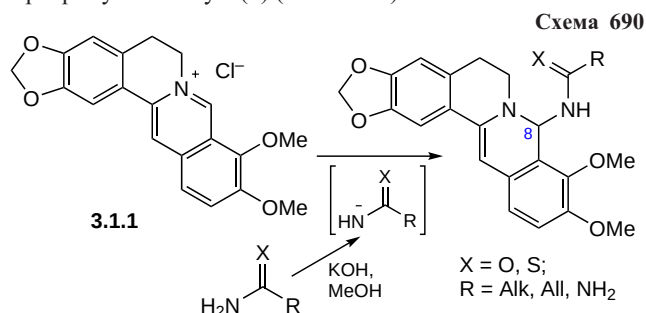
Очевидно, что блокируют эти реакции не пространственные препятствия: стерически более нагруженные *орто*-диалкиламинопроизводные динитронафталина или динитрохинолина получаются легко. Как показано нами ранее,¹⁹⁰⁰ при взаимодействии берберина со вторичными алкилами образуется продукт гидролиза — берберрубин (3.1.3). При этом продукт аминирования берберина вторичными аминами, по данным расчетов, термодинамически и кинетически неустойчив и в условиях реакции подвергается гидролизу под действием кристаллизационной воды до берберрубина (см. схему 688). В соответствии с квантово-химическими расчетами, берберрубин (3.1.3) может существовать в виде двух изомерных форм: хлорида катионной 9-гидроксиформы и ассоциата хлороводорода с электронейтральной 9-кетоформой.

Продукты взаимодействия берберина с анионными нуклеофилами — электронейтральные дигидроберберины 3.1.2 — в литературе встречаются намного реже, чем 9-замещенные берберины. Такие соединения не содержат четвертичного (пиридиниевого) атома азота и потому считаются менее привлекательными с точки зрения биологической активности. Обычно 8-замещенные дигидроберберины рассматривают в качестве прекурсоров для

получения катионных 13-алкилпроизводных берберинов, в ходе которого элиминируется заместитель X из положения 8 (схема 689).

В качестве продуктов присоединения анионных нуклеофилов в литературе описаны¹⁸⁹⁹ лишь 8-аллил- и 8-ацетонилдигидроберберины.

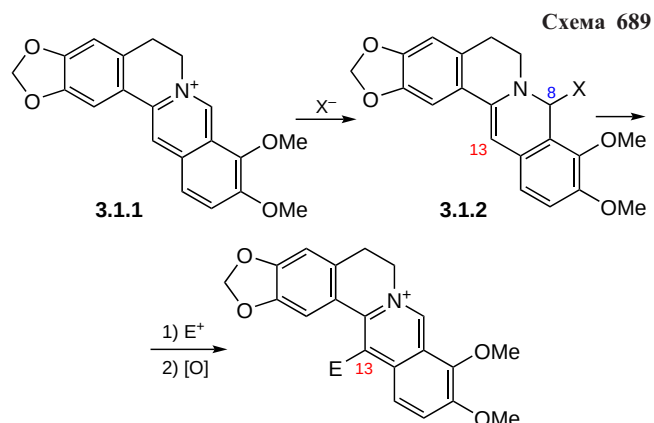
Синтезирован большой ряд неизвестных ранее C-, O- и N-аддуктов берберина по положению 8 (>50 соединений). Механизмы образования 8-замещенных дигидроберберинов зависят от природы нуклеофила: N-нуклеофилы сначала депротонируются основанием, а затем присоединяются к берберину по атому C(8) (схема 690).¹⁹⁰¹

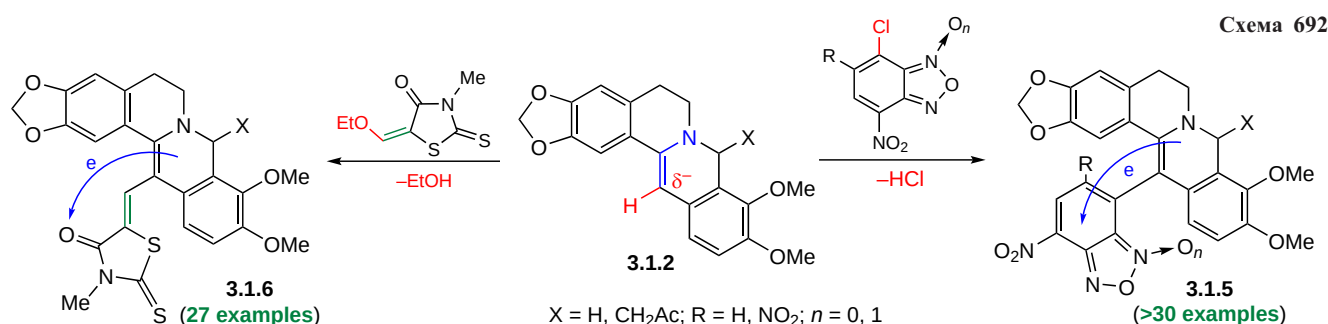
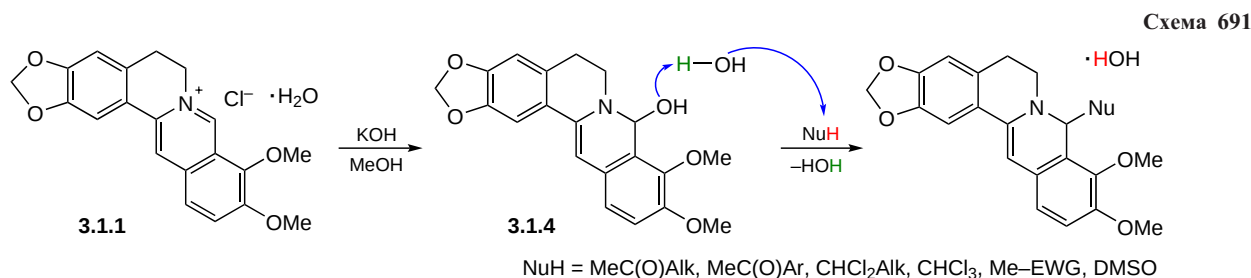


В то же время C-нуклеофилы не депротонируются щелочью. В этом случае на первой стадии гидроксид-ион присоединяется к атому C(8) с образованием берберинола (3.1.4), который далее депротонирует C-нуклеофил. Процесс сопровождается синхронным отщеплением воды и присоединением нуклеофила (схема 691).¹⁹⁰² При этом кристаллизационная вода является бифункциональным катализатором, облегчающим перенос протона с нуклеофила на гидроксильную группу берберинола (3.1.4).¹⁹⁰²

Системы 3.1.2 содержат енаминовый фрагмент и потому способны взаимодействовать с электрофилами по положению 13 с максимальным индексом локальной нуклеофильности f_k^- (см. схему 687). Эти системы были введены нами во взаимодействие с различными электрофилами, содержащими электроноакцепторные фрагменты. Так впервые были разработаны методы формирования углерод-углеродных связей с sp^2 -гибридизованным центром, связанным с бербериновым остовом. Они позволили ввести в берберин фармакофорные группы, сопряженные с π -системой молекулы (в отличие от описанных ранее 13-замещенных берберинов).

В качестве одного из способов электрофильной модификации было выбрано введение нитробензофуранового и

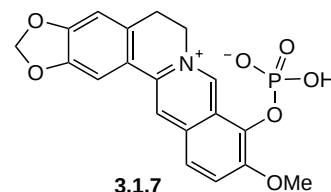




-фуразанового фрагментов, способных выступать в качестве экзогенных источников оксида азота(II), что привело к расширению спектра биологической активности замещенных берберинов (схема 692).^{1903–1905} В качестве гетероциклических электрофилов для модификации дигидроберберинов **3.1.2** использовали этоксиметилиденные производные, например, роданина (2-тиоксотиазолидин-4-она). Такой метод получения производных берберина, на наш взгляд, является весьма перспективным для медицинской химии по двум причинам. Во-первых, этоксиэтилены легко образуются из гетероциклов, содержащих эндоциклическую активную метиленовую группу, что позволило связать с бербериновым остовом известные привилегированные структуры — роданин, оксиндол и барбитураты. Во-вторых, целевые соединения оказались довольно стабильными, а сами реакции легко масштабируемыми.^{1906–1908}

В молекулах 13-замещенных дигидроберберинов **3.1.5** и **3.1.6** присутствуют электроноакцепторные группы, сопряженные с атомом азота пиррольного типа в положении 7. В результате происходит внутримолекулярный перенос электронной плотности (по данным расчетов, равный 0.24–0.49 e), проявляющийся в глубокой окраске систем **3.1.5** и их хорошей растворимости в полярных средах. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H этих соединений наблюдаются значительные слабопольные сдвиги сигналов индикаторных протонов в ядре **B** и сильнопольные сдвиги сигналов — для протонов электрофильного фрагмента. По расчетным данным, дипольный момент систем **3.1.5** достигает 8.8 Д. Электронейтральные соединения **3.1.5**, **3.1.6** и их аналоги можно рассматривать как внутренние соли, отчасти сохраняющие катионную форму атома азота в положении 7.

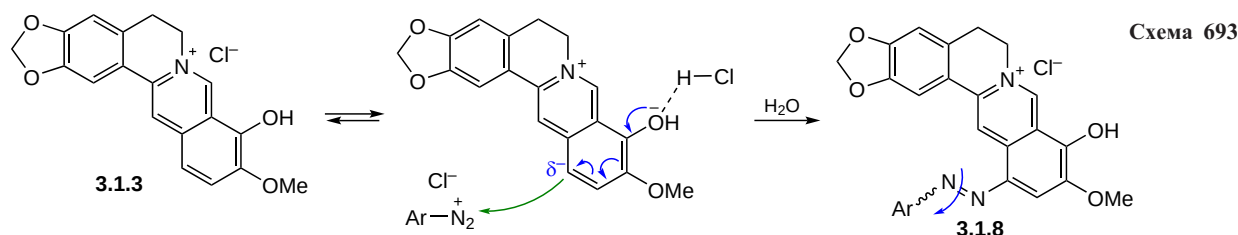
Структура 3.1.7



Такая бетаиновая структура обуславливает многие виды биологической активности, но при этом лишена фармакокинетических проблем, свойственных солям берберина.

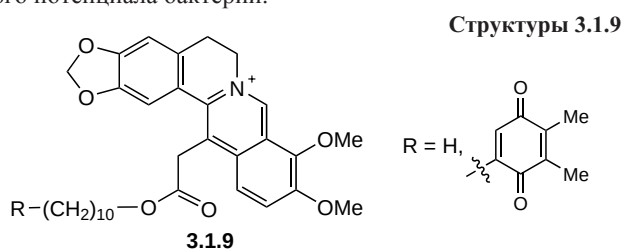
Наличие противоположно заряженных групп в одной молекуле облегчает ее координацию с G-квадруплексами теломерных фрагментов ДНК, управляющих множеством физиологических и патологических процессов в организме человека. Впервые о синтезе бетаина **3.1.7** на основе берберина сообщили в 2021 г. немецкие исследователи,¹⁹⁰⁹ которые обнаружили сродство этого соединения к неканоническим структурам ДНК. Образование нековалентных комплексов с G-квадруплексами в промоторных участках онкогенов, а также в теломерных областях хромосом, в сочетании с ингибированием теломеразы, помогает остановить бесконтрольное деление раковых клеток.

Другое направление *improving*-модификации берберина — введение во взаимодействие с электрофилами берберубина (**3.1.3**), имеющего активированное положением 12 (см. индекс f_k^- на схеме 687). Действительно, берберубин (**3.1.3**), в отличие от берберина (**3.1.1**), при pH 7.5–8.0 легко вступает в реакции с солями арилдиазония с образованием 12-диазоарил-9-гидроксиберберинов **3.1.8** (схема 693).¹⁹¹⁰



По данным квантово-химических расчетов, в берберубине (**3.1.3**) происходит низкобарьерное сближение хлорид-аниона с атомом водорода группы 9-ОН. Таким путем осуществляется *improlung*-переход берберубина в энергетически чуть менее выгодный (~ 3 ккал·моль⁻¹) гидрохлорид нуклеофильного цвиттер-иона, способный реагировать с арилдазониевыми солями (см. схему 687). Барьер *E-Z*-изомеризации для продуктов **3.1.8**, в соответствии с расчетными данными, составляет ~ 32 ккал·моль⁻¹, что предполагает использование красного света или ИК-излучения для глубокого проникновения в биологические ткани. Потенциальная ценность соединений **3.1.8** заключается в возможности создания на их основе ДНК- или мембранотропных производных берберина с фотоуправляемой структурой.

Производные берберина представляют особый интерес в качестве систем с высокой тропностью к мембранам клеток и митохондрий. Например, ведущие себя подобно ионам Скулачева липофильные берберины **3.1.9**, содержащие в положении 13 длинный углеводородный фрагмент или аналогичный линкер с закрепленным убихиноном, показали высокую направленность на митохондрии и значительно влияли на усвоение митохондриями кислорода.¹⁹¹¹ Установлено, что такие катионы проявляют сильную антибактериальную активность, причем антибактериальный эффект авторы связывают с возможным снижением трансмембранного потенциала бактерий.¹⁹¹²



Все упомянутые в обзоре производные берберина сочетают два свойства — высокую липофильность и цвиттер-ионный характер, а значит, могут обладать высоким сродством и к мембранам, и к ДНК.

Основной вывод настоящего обзора состоит в том, что направления реакций ковалентной модификации берберина и его производных могут быть достаточно надежно предсказаны с помощью индексов реакционной способности Фукуи. Для исходного берберина характерными являются реакции с нуклеофилами, а для его производных, полученных в рамках *improlung*-методологии, — с электрофилами. Следует подчеркнуть, что как катионные производные берберина, так и его электронейтральные аналоги обладают значительным терапевтическим и химиотерапевтическим потенциалом, который пока не до конца изучен.

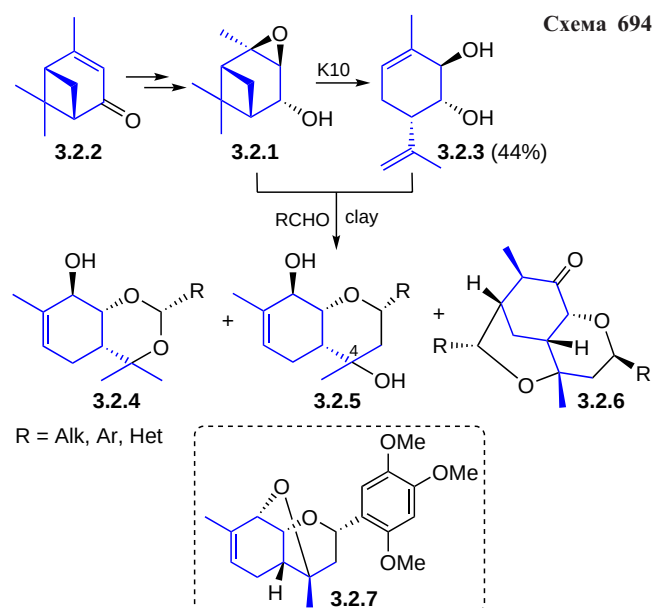
3.2. Гетероциклические соединения на основе монотерпеноидов

Синтез новых соединений, обладающих ценными биологическими или физико-химическими свойствами, на основе веществ растительного происхождения является перспективным направлением исследований в органической и медицинской химии. Помимо широкого спектра нативной биологической активности, природные монотерпены и монотерпеноиды обладают высокой энантиомерной чистотой, что делает их удобными субстратами для получения новых фармакологически активных веществ. Ранее нами

были опубликованы обзорные работы по биологической активности монотерпеновых соединений и их производных,¹⁹¹³ в частности противовирусной,¹⁹¹⁴ и использованию таких производных в качестве ингибиторов фермента репарации,¹⁹¹⁵ а также обзоры по синтезу кислородсодержащих гетероциклических соединений¹⁹¹⁶ и пятичленных гетероциклов¹⁹¹⁷ на основе монотерпенов. В то же время работы, суммирующие сведения по получению из монотерпеновых соединений разнообразных гетероциклов, на сегодняшний день отсутствуют.

В данном разделе представлены результаты исследований, проведенных в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.Ворожцова за последние 10 лет, в области синтеза гетероциклических соединений, в первую очередь биологически активных, на основе доступных монотерпенов и монотерпеноидов. Обзор разделен на две части, в которых рассмотрены методы получения гетероциклических фрагментов, включающих хотя бы один атом углерода монотерпеноида, и синтез гетероциклов на основе функциональных групп монотерпенов.

Важным исходным соединением для синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений является эпоксид вербенола **3.2.1**, получаемый в две стадии из широко распространенного в природе монотерпеноида — вербенона **3.2.2**.¹⁹¹⁸ Так, взаимодействие соединения **3.2.1** и образующегося из него в кислотных условиях монотерпеноидного диола **3.2.3** с альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин приводит к гетероциклическим соединениям различного типа, включая бензодиоксины **3.2.4**, хромены **3.2.5** и (эпоксиметано)хромены **3.2.6** (схема 694).^{1919–1921} Хромены **3.2.5**, как правило, образуются в виде смеси диастереомеров по положению 4. Соотношение продуктов **3.2.4–3.2.6** зависит как от структуры исходного монотерпеноида, так и природы кислотного катализатора.¹⁹²² При использовании в качестве карбонильного компонента 2,4,6-триметоксибензальдегида наблюдалось образование значительного количества (до 25%) трициклического эпоксихромена **3.2.7**, при другом расположении метоксигрупп в ароматическом кольце такие продукты либо получались в незначительных количествах, либо отсутствовали в реакционной смеси.¹⁹²³



Среди соединений, демонстрирующих высокую анальгетическую активность в экспериментах *in vivo*, следует отметить бензодиоксины **3.2.4** с 4-Cl- или 4-NO₂-фенильными заместителями,¹⁹²⁴ эпоксихромен **3.2.7** (см.¹⁹²⁵) и дизамещенные хромены **3.2.5**, содержащие 3-метокси,4-гидрокси- или 3-гидрокси,4-метоксифенильные группы.¹⁹²⁶ Для этих хроменов были получены все возможные стереоизомеры и выявлены наиболее активные из них,¹⁹²⁷ а также показано, что взаимное расположение гидроксигрупп и метоксигрупп в ароматическом кольце оказывает определяющее влияние на механизм их анальгетического действия.¹⁹²⁸ Введение алкильных заместителей в *para*-положение фенильного фрагмента хроменов **3.2.5** приводило к исчезновению анальгетического эффекта.¹⁹²⁹

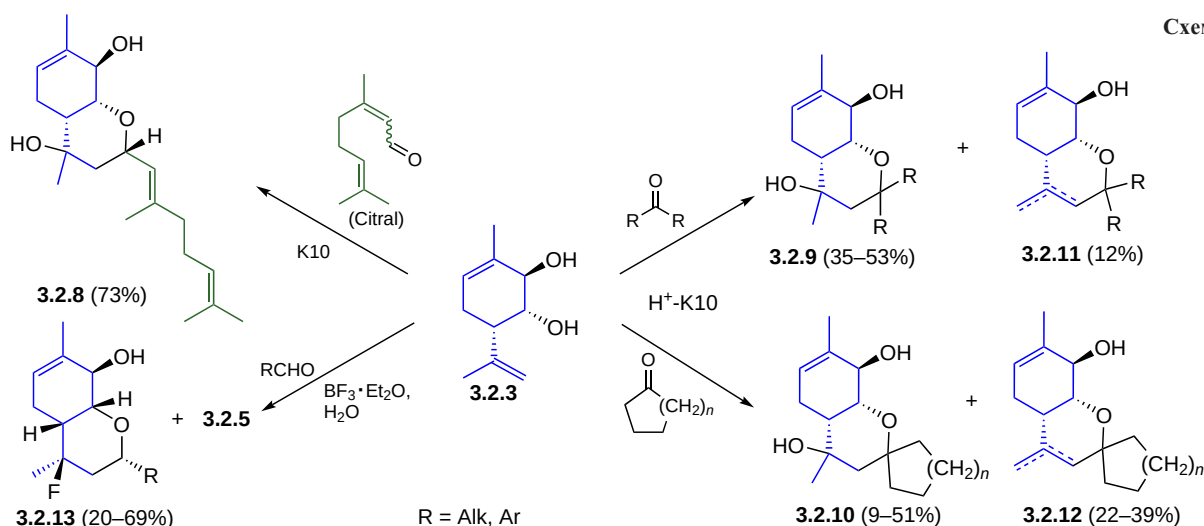
Однако хромены **3.2.5**, образующиеся при взаимодействии диола **3.2.3** с акролеином и деканалем, также проявили выраженную анальгетическую активность.¹⁹³⁰ Для катализа реакции эпоксида вербенола **3.2.2** с деканалем были использованы различные кислот-активированные глины и галлузитовые нанотрубки. Оказалось, что природа катализатора почти не влияет на выход хромена **3.2.5**, но определяет отношение 4*S*- и 4*R*-диастереомеров, которое варьировалось от 1.6 до 0.8.¹⁹³¹ Введение в реакцию тиофенкарбальдегида и его производных также позволило получить проявляющие анальгетическую активность хромены, но этот эффект был менее выражен, чем у синтезированных ранее аналогов.¹⁹³² У некоторых (эпокси-метано)хроменов **3.2.6** была обнаружена умеренная цитотоксическая активность.¹⁹³³

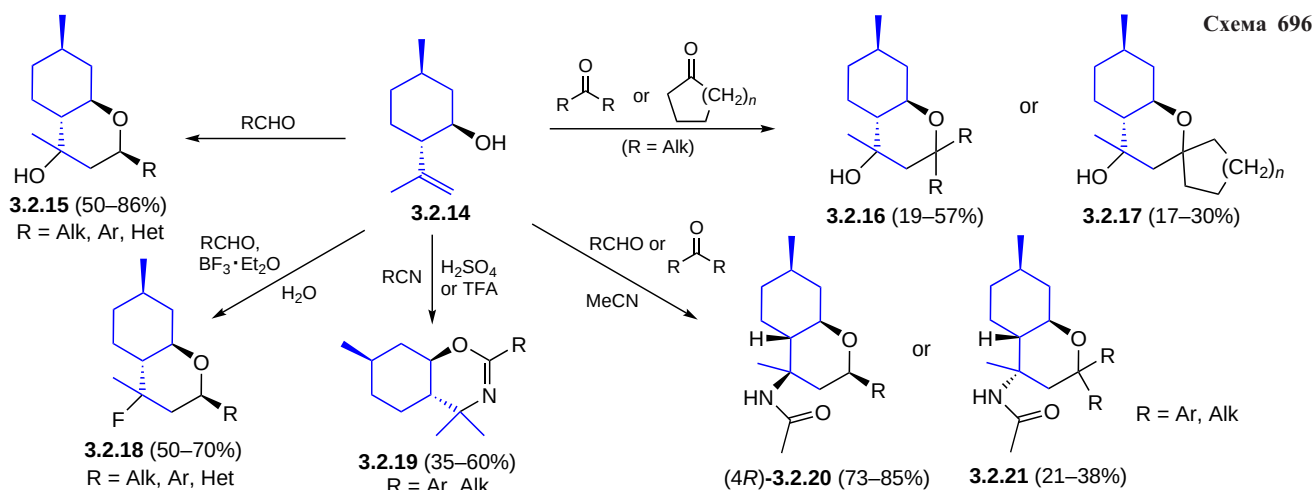
При использовании цитраля в качестве альдегидного компонента реакции Принса с диолом **3.2.3** образуется хромен **3.2.8**, включающий фрагменты двух разных монотерпенов (схема 695).¹⁹³⁴ Несмотря на то что цитраль представляет собой смесь *E*- и *Z*-изомеров (гераниала и нерала соответственно), соединение **3.2.8** имеет исключительно *E*-конфигурацию заместителя в алифатическом фрагменте, что можно объяснить обнаруженной ранее высокой лабильностью нерала в присутствии глины K10.¹⁹³⁵ Соединение **3.2.8** продемонстрировало высокую анальгетическую активность *in vivo* в тесте «горячая пластина».¹⁹³⁴

Во взаимодействие с монотерпеноидом **3.2.3** могут быть введены и кетоны, приводя к соединениям **3.2.9**. При использовании циклических кетонов получены спироциклические продукты **3.2.10**. Однако эта реакция требует повышенной кислотности катализатора и сопровождается

образованием сопоставимых количеств продуктов дегидратации **3.2.11** и **3.2.12** в виде смеси изомеров по положению двойной связи (см. схему 695).¹⁹³⁶ Среди таких соединений анальгетическую активность продемонстрировали хроменолы, синтезированные взаимодействием монотерпеноида **3.2.3** с ацетоном и циклогексаном. При проведении реакций ароматических и алифатических кетонов с диолом **3.2.3** в присутствии системы BF₃·Et₂O–H₂O в качестве основных продуктов были выделены соединения **3.2.13**, содержащие атом фтора вместо гидроксигруппы, т.е. эфират трифторида бора выступает и как катализатор, и как источник атома фтора.¹⁹³⁷ Фторсодержащий продукт, полученный взаимодействием соединения **3.2.3** с 2,4,6-триметоксибензальдегидом, продемонстрировал высокую активность в отношении вируса гриппа H1N1.¹⁹³⁸

В качестве монотерпеноидного компонента в реакциях, ведущих к образованию замещенных хроменов, можно использовать и коммерчески доступный (–)-изопулегол (**3.2.14**) (схема 696). Его реакции с кетонами, как и в случае диола **3.2.3**, протекали с меньшими выходами, чем с альдегидами, причем выход продукта снижался по мере увеличения объема заместителей в кетонах.¹⁹³⁹ Для катализа этих превращений успешно использовали разнообразные кислот-активированные глины,^{1940–1945} мезопористый Сел-композиционный материал¹⁹⁴⁶ и галлузитовые нанотрубки.^{1947–1949} Интерес к поиску эффективных катализаторов этих превращений был связан прежде всего с высокой биологической активностью, найденной у ряда продуктов. Так, соединение **3.2.15**, содержащее тиофеновый фрагмент в качестве заместителя R, продемонстрировало уникальную анальгетическую активность, купируя болевой симптом в течение суток после перорального введения мышам в дозе всего 1 мг·кг^{–1}.¹⁹⁵⁰ Поскольку это соединение было получено при использовании глины K10 в качестве катализатора, оно не содержит примесей тяжелых металлов.¹⁹⁵¹ Продукты взаимодействия (–)-изопулегола **3.2.14** с замещенными тиофенкарбальдегидами продемонстрировали умеренную противовирусную активность,¹⁹⁵² а также способность ингибировать гидролазу амидов жирных кислот (ФААН)¹⁹⁵³ и фермент TDP1.^{1954,1955} Последний является ферментом системы репарации ДНК, ответственным за удаление повреждений, наносимых некоторыми противоопухолевыми препаратами, такими как камптотецин и топотекан, поэтому ингибиторы TDP1 могут способствовать повышению эффективности противоопухолевой терапии.¹⁹⁵⁶ Соедине-





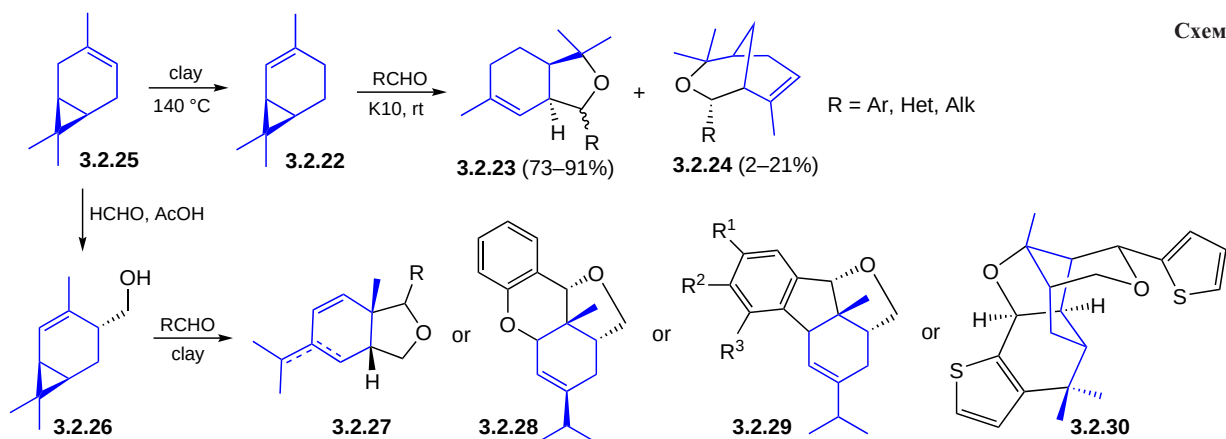
ния **3.2.16**, **3.2.17**, образующиеся при взаимодействии (–)-исопулегола (**3.2.14**) с ацетоном и цикlopentаном соответственно, продемонстрировали высокую активность против вируса гриппа,¹⁹³⁹ а у продуктов реакций монотерпеноида **3.2.14** с акролеином, бутаналем и 2-инданом были обнаружены анальгетические свойства.^{1957, 1958}

Использование системы $BF_3 \cdot Et_2O - H_2O$ для катализа реакций (–)-исопулегола (**3.2.14**) с альдегидами позволило получить фторсодержащие продукты **3.2.18** (см.¹⁹⁵⁹) (см. схему 696), среди которых были найдены соединения с высокой активностью в отношении вируса гриппа.¹⁹⁶⁰ Замена карбонильных соединений на нитрилы в присутствии серной или трифторметансульфоновой кислоты в качестве катализатора привела к 1,3-оксазинам **3.2.19**. У продукта реакции (–)-исопулегола (**3.2.14**) с бензилцианидом была выявлена значительная анальгетическая активность.¹⁹⁶¹

Участие в превращении одновременно альдегидов и ацетонитрила вызвало протекание тандемной реакции Принса–Риттера, в результате которой были получены амиды **3.2.20** (см. схему 696).¹⁹⁶² При использовании SO_3H -функционализированных гетерогенных катализаторов удалось добиться контроля над стереоселективностью реакции простым добавлением воды: в отсутствие воды преимущественно образовывался 4*S*-диастереомер ((4*S*)-**3.2.20**), а при ее добавлении — стереомер (4*R*)-**3.2.20**.¹⁹⁶³ У ацетамидов **3.2.21**, полученных взаимодействием (–)-исопулегола с кетонами (ацетоном, пентан-3-оном, гептан-4-оном и цикlopентаном), была обнаружена анальгетическая активность.¹⁹⁶⁴

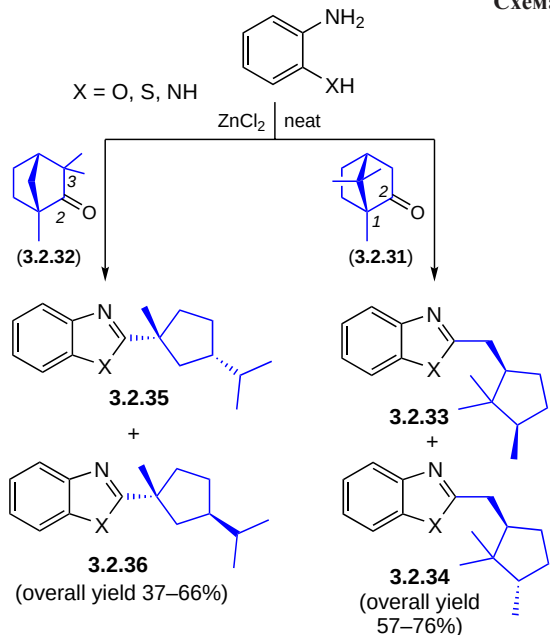
(+)-2-Карен (**3.2.22**) характеризуется высокой активностью в реакциях электрофильного присоединения благодаря сопряжению двойной связи и циклопропанового фрагмента (схема 697). Соединения **3.2.23** с изобензофурановым остовом оказались основными продуктами реакции (+)-2-карена с альдегидами в присутствии глины K10.¹⁹⁶⁵ В качестве минорных продуктов были выделены 3-оксацикло[3.3.1]нонаны **3.2.24**, которые часто фиксируют в реакциях монотерпенов с альдегидами.^{1916, 1966, 1967} Применение в качестве катализаторов галлуазитовых нанотрубок позволило существенно повысить селективность образования продуктов **3.2.23**.^{1968, 1969} Содержание (+)-2-карена **3.2.22** в эфирных маслах обычно очень мало, что затрудняет его выделение из природных источников, но он может быть получен изомеризацией (+)-3-карена **3.2.25** — одного из основных компонентов скипидара. В работе¹⁹⁷⁰ было показано, что в реакциях с альдегидами вместо индивидуального 2-карена **3.2.22** можно использовать смесь каренов, образующихся при нагревании 3-карена **3.2.25** в присутствии монтмориллонитовых глин, при этом выход целевых изобензофуранов повышается. Изобензофуран **3.2.23**, полученный взаимодействием монотерпена **3.2.22** с ванилином, продемонстрировал высокую нейропротекторную активность на животной модели болезни Паркинсона,¹⁹⁷¹ а продукт **3.2.23**, образующийся из 5-бромтиофен-2-карбальдегида, оказался эффективным ингибитором фермента TDP1.¹⁹⁷²

Другим способом активации 3-карена **3.2.25** с перемещением двойной связи к циклопропановому фрагменту является вовлечение его в реакцию Принса, ведущую к

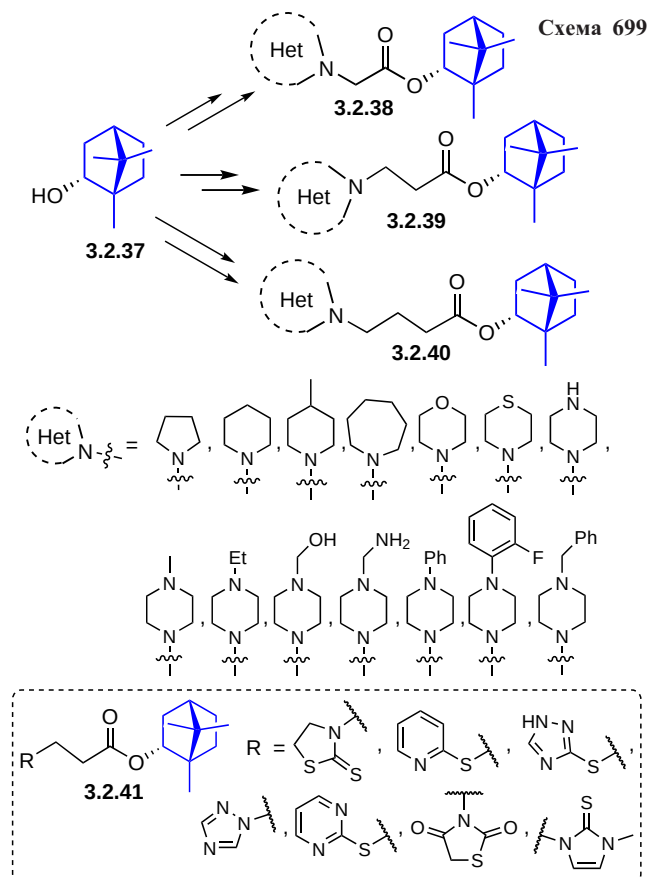


4-гидроксиметил-2-карену **3.2.26** (см. схему 697). Монотерпеноид **3.2.26** легко вступает в реакции с альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин,¹⁹⁷³ образуя, в зависимости от строения альдегида, разнообразные гетероциклы: смеси изобензофуранов **3.2.27** (в реакциях с алифатическими альдегидами и бензальдегидом),¹⁹⁷⁴ тетрациклические соединения **3.2.28** и **3.2.29** (с салициловым альдегидом и полиметокси(гидрокси)бензальдегидами),¹⁹⁷⁵ а также полицикл **3.2.30** (с тиофен-2-карбальдегидом).¹⁹⁷⁶ Продукт **3.2.29a** ($R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$) проявил высокую цитотоксичность в отношении лимфобластной клеточной линии МТ-4, вызывая апоптоз опухолевых клеток.¹⁹⁷⁵

Сборка гетероциклического фрагмента на основе соединений монотерпенового ряда может не только сопровождаться перегруппировкой терпенового остова, как в случае диола **3.2.3**, изопулегола **3.2.14** и каренов, но и проходить с разрывом С–С-связи. Так, было показано, что взаимодействие (+)-камфоры **3.2.31** и (–)-фенхона **3.2.32** с *o*-замещенными анилинами в присутствии хлорида цинка в отсутствие растворителя приводит к 2-замещенным бензазолам **3.2.33–3.2.36** (бензоксазолам, бензотиазолам и бензимидазолам) со значительным преобладанием продуктов **3.2.33** и **3.2.35** соответственно (схема 698).¹⁹⁷⁷ Процесс протекает в одну препаративную стадию, в результате конденсации монотерпеноидов с анилинами происходил разрыв бициклического остова кетонов **3.2.31** и **3.2.32** по самой замещенной С–С-связи: С(1)–С(2) в случае (+)-камфоры и С(2)–С(3) для (–)-фенхона. Авторами предложен механизм этих превращений.



Монотерпеноиды содержат ограниченное число функциональных групп, которые можно вовлечь в дальнейшие химические модификации, приводящие к образованию гетероциклических фрагментов. Как правило, в природных соединениях присутствуют кислородные группы — спиртовые, карбонильные и карбоксильные. Используя в качестве исходного соединения природный спирт (–)-борнеол **3.2.37**, реакцией с ω -галогензамещенными хлорангидридами алифатических кислот получили соответствующие эфиры, которые при алкилировании насыщенными азотистыми гетероциклами образовали большой ряд борниловых эфиров



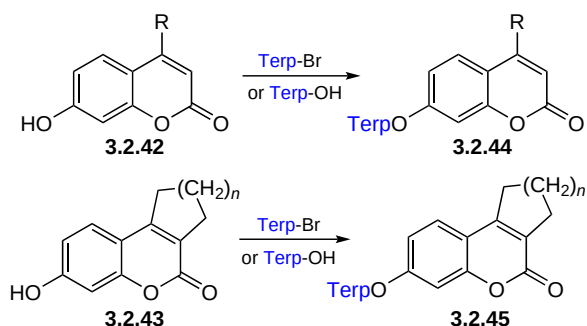
ω -аминокислот **3.2.38–3.2.40** с выходами от 52 до 91% (схема 699). Соединения **3.2.38–3.2.40** имеют разную длину линкера между атомом азота гетероциклического фрагмента и природным норборнанным остовом. Сложные эфиры ω -аминокислот и борнеола проявили широкий спектр противовирусной активности. Так, эфиры **3.2.38** и **3.2.39**, имеющие морфолиновый, пиперидиновый и *N*-метилпиперазиновый фрагменты, оказались активными в отношении вирусов гриппа;¹⁹⁷⁸ 3-метилпиперидиновые и *N*-замещенные пиперазиновые эфиры **3.2.38** и **3.2.39** проявили высокую активность в качестве ингибиторов входа вируса Марбург.¹⁹⁷⁹ Подавляющее большинство таких производных были эффективными ингибиторами входа вируса Эбола.¹⁹⁸⁰ Агенты **3.2.38–3.2.40** с морфолиновым, пиперидиновым и *N*-алкилпиперазиновыми циклами показали высокую активность как ингибиторы респираторно-синциального вируса, связываясь с поверхностным гликопротеином F,¹⁹⁸¹ и обладали противовирусным действием в отношении ортопоксвирусов,¹⁹⁸² включая вирус натуральной оспы.¹⁹⁸³ Кроме того, гетероциклические производные борнеола являлись ингибиторами входа вируса SARS-CoV-2.¹⁹⁸⁴ Изучена противовозвращная активность соединений **3.2.38**, содержащих различные гетероциклы, и показано, что пиперазиновое производное обладает противовозвращными свойствами, превышающими таковые у препарата сравнения омепразола.¹⁹⁸⁵ Для соединения **3.2.39**, имеющего пиперидиновый фрагмент, определена стабильность в биологических жидкостях и оценены фармакокинетические показатели.¹⁹⁸⁶

Ацилированием (–)-борнеола хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующим взаимодействием с гетероциклическими *N*- и *S*-нуклеофилами были синтезированы сложные эфиры **3.2.41**, содержащие алифатические и

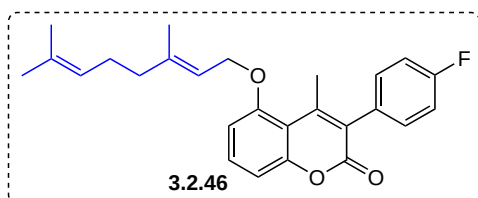
ароматические гетероциклы.¹⁹⁸⁷ Результаты биологических исследований показали, что соединения **3.2.41**, содержащие в структуре фрагменты триазола и имидазола, обладают высокой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1).

Из замещенных 7-гидроксикумаринов **3.2.42** и **3.2.43** и монотерпеновых спиртов и бромидов на их основе синтезированы соединения **3.2.44** и **3.2.45** (схема 700), продемонстрировавшие разнообразную биологическую активность. Так, конъюгат **3.2.45** с $n = 1$, полученный из (+)-миртенола, показал высокую ингибирующую активность в отношении фермента TDP1, а также способность усиливать цитотоксичность противоопухолевого агента камптотецина,¹⁹⁸⁸ а его энантиомер проявил гипогликемическое действие в эксперименте *in vivo*.¹⁹⁸⁹ Соединение **3.2.44** ($R = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$), синтезированное на основе гераниола, эффективно ингибировало фермент TDP1 и усиливало противоопухолевое действие противоракового препарата топотекана на животных.¹⁹⁹⁰ Монотерпен-кумариновые конъюгаты проявляли и противовирусную активность, умеренно ингибируя размножение вируса гриппа¹⁹⁹¹ и эффективно подавляя репликацию респираторно-синцитиального вируса (PCV), смертельно опасного для грудных детей и людей пожилого возраста. Среди ингибиторов репликации PCV наиболее перспективным представляется производное (+)-миртенола **3.2.45** ($n = 2$), блокирующее проникновение вируса в клетку за счет связывания с белком F из PCV^{1992, 1993} и обладающее приемлемыми фармакокинетическими характеристиками.¹⁹⁹⁴ Высокую антивирусную активность в отношении PCV проявили и арилкумарины **3.2.44** ($R = \text{Ph}$), полученные из (–)-миртенола и нопола,¹⁹⁹⁵ причем их аналог, который синтезировали из (+)-миртенола, был неактивен из-за худшего связывания с белком F из PCV, что было установлено с помощью молекулярной динамики.¹⁹⁹⁶ Производное 5-гидроксикумарина **3.2.46**, оказавшееся высокоактивным ингибитором фермента TDP1 в наномолярных концентрациях, в нетоксичной концентрации повышало цитотоксичность топотекана в отношении линии опухолевых клеток HeLa, но не в отношении условно нормальных клеток НЕК 293А.¹⁹⁹⁷

Схема 700

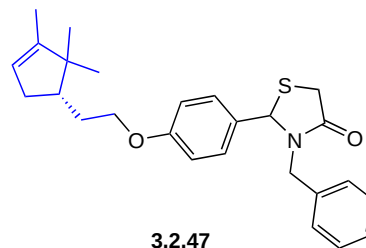


$R = \text{H, Me, Ar; } n = 1, 2; \text{ Terp is monoterpene residue}$



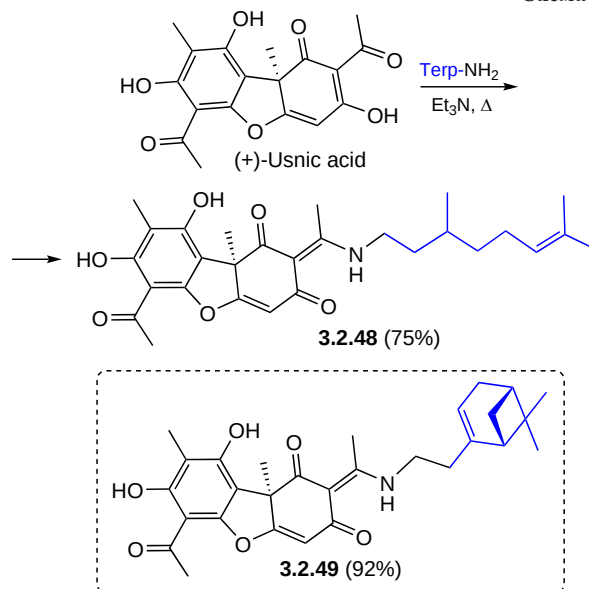
Монотерпен-замещенные тиазолидин-4-оны были синтезированы из бромидов, полученных на основе терпеновых спиртов.¹⁹⁹⁸ Бромиды вводили в реакцию с *n*-гидроксибензальдегидом, далее осуществляли многокомпонентную конденсацию с участием бензиламина, тиогликолевой кислоты и терпенилзамещенного альдегида, приводящую в одну стадию к тиазолидин-4-онам. Среди таких производных наибольшую активность в отношении фермента репарации TDP1 и синергетическую активность с топотеканом показало соединение **3.2.47**.

Структура 3.2.47



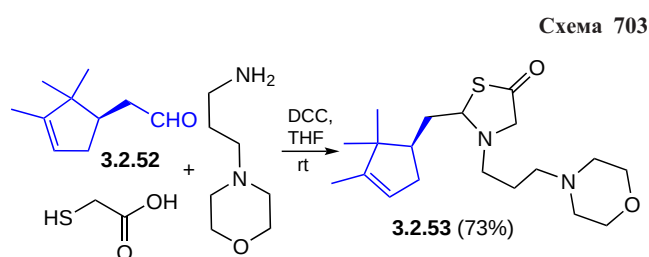
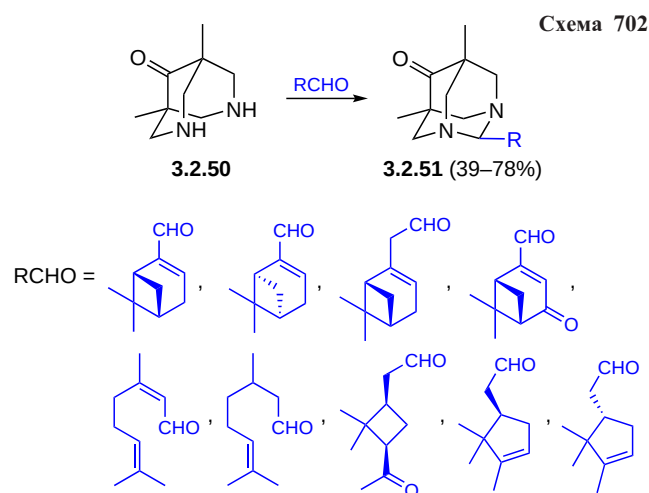
Серия терпеновых аминов была синтезирована на основе терпеновых спиртов с использованием метода Габриеля. Взаимодействием (+)-усниновой кислоты с аминотерпеноидами были получены дибензофуран-терпеновые конъюгаты, среди которых соединения **3.2.48** и **3.2.49**, содержащие фрагменты цитронеллола и нопола, проявили активность в качестве ингибиторов TDP1 и показали синергетическое действие с топотеканом (схема 701).¹⁹⁹⁹

Схема 701



В реакциях терпеновых альдегидов с диметилбиспидином **3.2.50** образуются диазаадамантаны **3.2.51** с монотерпеновыми заместителями различной структуры (схема 702).²⁰⁰⁰ Соединения **3.2.51**, синтезированные из (–)-миртенола и цитронеллала, продемонстрировали высокую анальгетическую активность. Замена метильных заместителей в диазаадамантовом фрагменте соединения **3.2.51** на этильные, как и восстановление кетогруппы до гидроксильной, приводили к исчезновению анальгетического эффекта.²⁰⁰¹

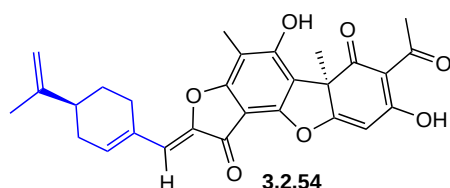
Другой способ сборки гетероциклического фрагмента на основе C(O)H-группы монотерпенового альдегида был



предложен в работе²⁰⁰² (схема 703). Синтезированный из камфоленового альдегида **3.2.52** 1,3-тиазолидин-4-он **3.2.53** продемонстрировал ярко выраженное противовирусное и противовоспалительное действие.

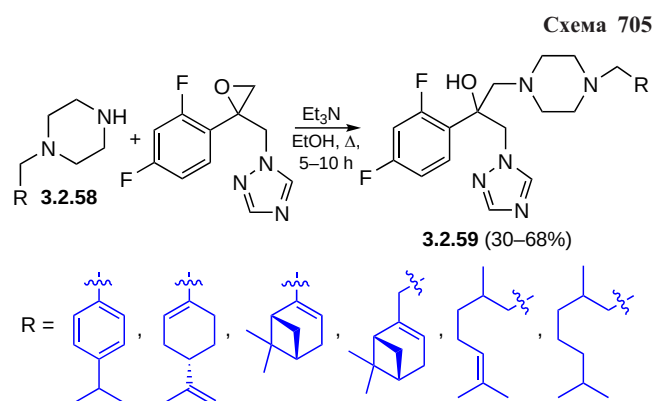
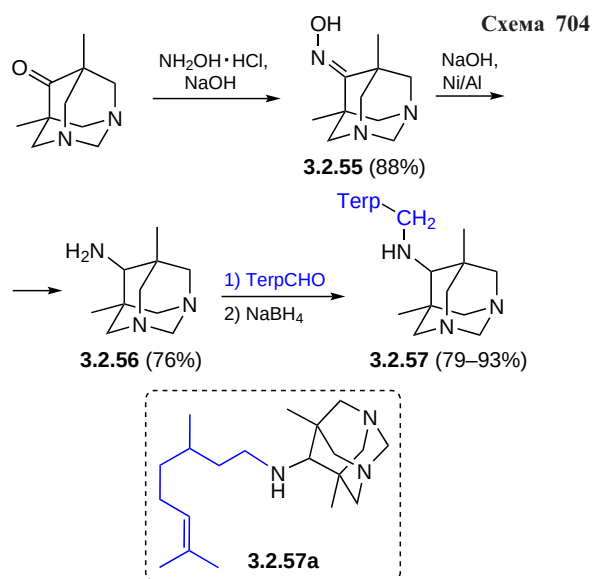
На основе (+)- и (–)-усниновой кислоты и монотерпеновых альдегидов была получена серия производных, которые продемонстрировали способность ингибировать TDP1.²⁰⁰³ Среди таких конъюгатов наибольшую активность проявило соединение **3.2.54**.

Структура 3.2.54



Весьма продуктивным с точки зрения дизайна новых биологически активных соединений стало присоединение монотерпенов к гетероциклам. Так, из диметилаадамантина сначала получали оксим **3.2.55** и восстанавливали его в диазаадамантинамин **3.2.56**, реакция которого с монотерпеноидными альдегидами приводила к соединениям **3.2.57**. Среди таких продуктов следует выделить конъюгат **3.2.57a** с фрагментом цитронеллала, проявивший высокую активность в отношении вируса гриппа (схема 704).²⁰⁰⁴ Аналогичное соединение, полученное из (–)-миртенола, продемонстрировало анальгетические свойства.²⁰⁰⁵

При взаимодействии терпеновых альдегидов с пиперазином образуются *N*-замещенные пиперазины **3.2.58**, которые вводили в реакцию с триазолсодержащим терминальным эпоксидом. В результате была получена серия аналогов азольных антибиотиков **3.2.59** (схема 705), продемонстрировавших выдающуюся противогрибковую активность, на



два порядка превосходящую активность препарата сравнения флуконазола.²⁰⁰⁶

Примеров прямого получения гетероциклических производных на основе монотерпеновых кетонов описано немного. Так, в работе²⁰⁰⁷ осуществлен одностадийный

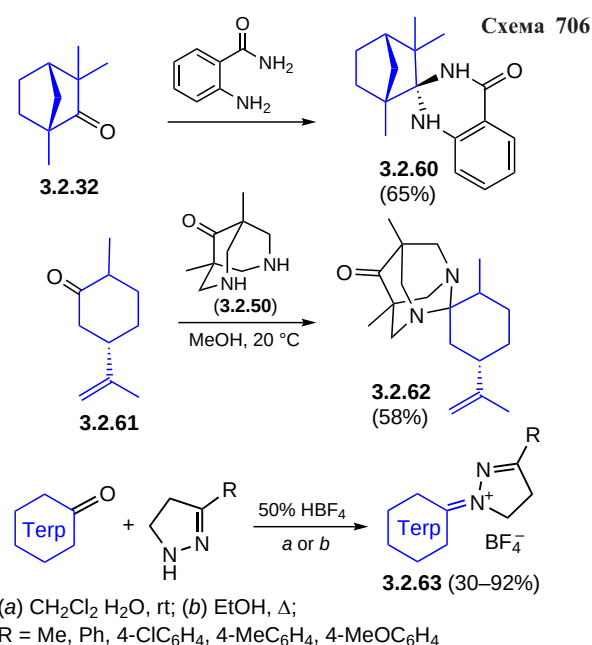


Схема 707

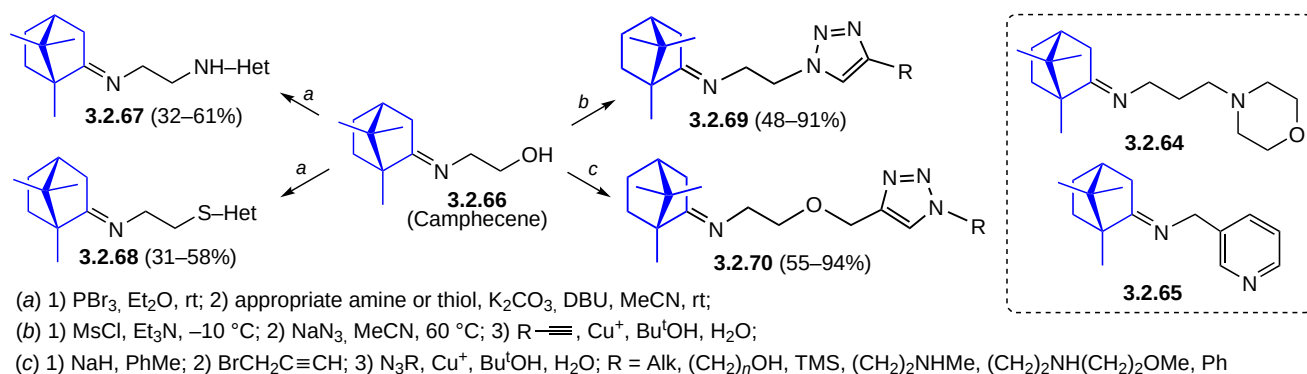
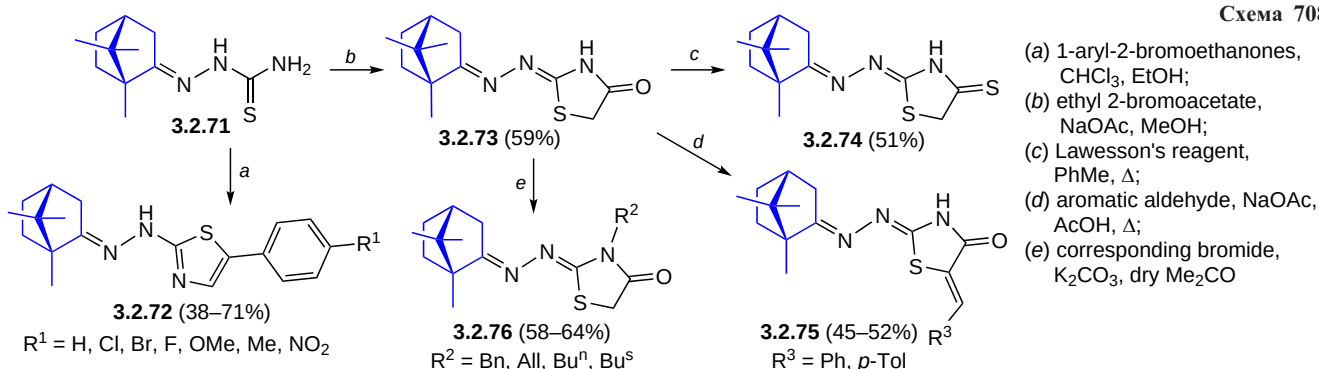


Схема 708



диастереоселективный синтез спиропродукта **3.2.60** из (–)-фенхона **3.2.32** и антраниламида (схема 706); реакцию проводили в расплаве исходных соединений под действием ZnCl_2 . Из биспидинона **3.2.50** и дигидрокарвона **3.2.61** в присутствии гетерогенного катализатора Амберлист получили спироциклическое соединение **3.2.62**.²⁰⁰⁸ Значительная серия пиразолиновых солей **3.2.63** была синтезирована на основе камфоры, камфорохинона и карвона. При изучении их активности в отношении вирусов гриппа показано, что наибольшие вирус-ингибирующие свойства проявляют соли на основе камфоры.²⁰⁰⁹

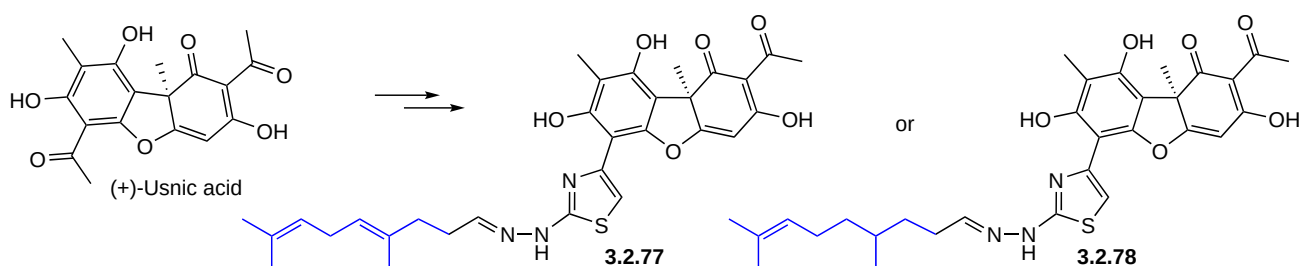
Иминопроизводные (+)-камфоры **3.2.64** и **3.2.65**, содержащие гетероциклические фрагменты, выступали в качестве ингибиторов вирусов гриппа (схема 707).²⁰¹⁰ Модификацией спиртовой группы иминоспирта **3.2.66** (названного нами камфецин) синтезирован большой ряд гетероциклических производных **3.2.67** и **3.2.68**, среди которых соединения с пирролидиновым, пиридиновым и пиримидиновым фрагментами проявили наиболее заметные противовирусные свойства.²⁰¹¹ С использованием методологии «клик»-химии получены триазольные производные монотерпенового ряда **3.2.69** и **3.2.70**.^{2012, 2013}

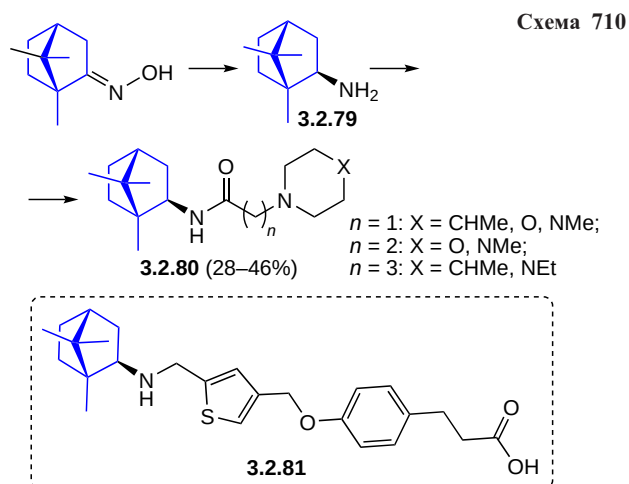
Модификация кетогруппы может значительно расширить синтетические возможности монотерпеновых кетонов. Так, тиосемикарбазон **3.2.71** на основе камфоры был успешно использован в синтезе гетероциклов **3.2.72–3.2.76**, изображенных на схеме 708. Для всех синтезированных соединений показана активность в отношении вируса оспы.

Аналогичная стратегия была применена в работе²⁰¹⁵; авторами описаны синтез тиосемикарбазонов на основе монотерпеновых альдегидов и кетонов и дальнейшее их взаимодействие с бромпроизводными уксусной кислоты. Продукты таких превращений **3.2.77** и **3.2.78** (схема 709) обладали активностью в отношении TDP1 в наномолярном диапазоне концентраций и демонстрировали синергетический эффект при совместном использовании с топотеканом.

Восстановлением оксимонов бициклических кетонов могут быть получены соответствующие первичные амины. Из изоборниламина **3.2.79** успешно синтезированы производные **3.2.80**, содержащие насыщенные *N*-гетероциклы (схема 710). Амиды **3.2.80**, различающиеся длиной линкера и типом гетероциклического заместителя, были изучены в качестве антиортопоксивирусных агентов¹⁹⁸² и ингибиторов входа филовирусов.¹⁹⁸⁰ Производное изоборниламина

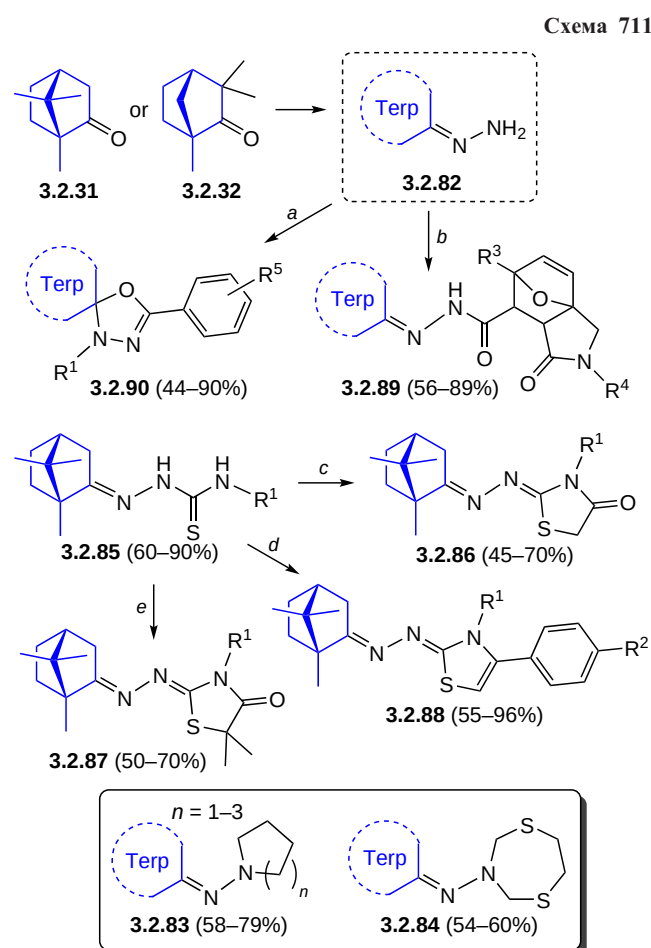
Схема 709





3.2.81 с тиофеновым заместителем проявило свойства агониста рецептора FFAR1,²⁰¹⁶ важной мишени для терапии диабета 2-го типа.

Простыми и доступными субстратами для получения конъюгатов монотерпеноидов и гетероциклов с участием



- (a) 1) ArCO_2H , HBTU, DIPEA; 2) ethyl carbonochloridate, Et_3N ;
 (b) carboxylic acid, EtO_2CCl , Et_3N , CHCl_3 ;
 (c) ethyl 2-bromoacetate, CHCl_3 , Et_3N ;
 (d) 1-aryl-2-bromoethanones, NaOAc, EtOH;
 (e) ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate, DMF, DIPEA;
 $\text{R}^1 = \text{Ph, All, Et, Me}$; $\text{R}^2 = \text{H, Cl, Me, OMe}$; $\text{R}^3 = \text{H, Me}$;
 $\text{R}^4 = \text{Et, Ph, Bn}$; $\text{R}^5 = \text{H, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-NO}_2, 4\text{-CF}_3, 3\text{-Cl, 3-CN, 3,5-(NO}_2)_2, 3\text{-py}$

аминогруппы, пригодной для дальнейших трансформаций, являются гидразоны природных кетонов (схема 711). Использование реакций соединений **3.2.82** по незамещенной NH_2 -группе привело к значительному расширению синтетических возможностей каркасных монотерпеноидов — камфоры **3.2.31** и фенхона **3.2.32**. Так, разработан удобный путь к синтезу гетероциклов **3.2.83** прямым алкилированием гидразонов дигалогеналканами; а взаимодействие гидразонов с этан-1,2-дитиолом в присутствии формальдегида с добавлением нитрата самария приводит к соединениям **3.2.84**, содержащим 1,5,3-дитиоазепановый фрагмент.²⁰¹⁷ Реакциями гидразона камфоры с различными изотиоцианатами получены *N*-замещенные тиосемикарбазоны **3.2.85**, на основе которых синтезирован большой ряд 2-иминотиазолидин-4-онов **3.2.86**, **3.2.87** и 2,3-дигидротиазолонов **3.2.88**. Среди описанных гетероциклических производных монотерпенов обнаружены соединения, активные в отношении оспавакцины и являющиеся эффективными ингибиторами входа вируса Марбург.²⁰¹⁸ Изучены в качестве ингибиторов ортопоксивирусов *N*-ацилгидразоны, содержащие пиридиновые фрагменты.²⁰¹⁹ Конъюгаты **3.2.89**, полученные из гидразона камфоры или фенхона и изооксоиндольных кислот, исследованы на ингибирующее действие по отношению к ортопоксивирусу и вирусам гриппа.²⁰²⁰ Особый интерес вызывает применение этих соединений в качестве эффективных ингибиторов Хантаан-вирусов, вызывающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, как препаратов для лечения зоонозного вирусного заболевания, для которого на данный момент отсутствует эффективная химиотерапия.²⁰²¹ Описан также стереоселективный метод синтеза спиропроизводных **3.2.90** на основе гидразонов камфоры и фенхона.²⁰²²

Среди небольшого числа монотерпеноидов, содержащих карбоксильные группы, одним из наиболее доступных является (+)-камфорная кислота (**3.2.91**) — дикарбоновая кислота, которая образуется в результате исчерпывающего окисления камфоры. Серия полициклических соединений **3.2.92–3.2.95**, формально являющихся аналогами хиναзалиновых алкалоидов, была синтезирована на основе (+)-камфорной кислоты (**3.2.91**) и диаминов различного строения (схема 712).²⁰²³ В этой серии обнаружено соединение **3.2.93**, активное в отношении широкого спектра вирусов гриппа. Взаимодействие камфорного ангидрида, полученного из камфорной кислоты, с различными алифатическими и ароматическими амидами привело к большому набору (+)-камфорных имидов, среди которых соединение **3.2.96** проявило высокую активность в отношении флавивирусов — вирусов Зика и вируса желтой лихорадки.²⁰²⁴ На основе диамина **3.2.97**, также полученного из камфорной кислоты, были синтезированы амиды **3.2.98**, содержащие *N*-гетероциклические фрагменты.²⁰²⁵ Такие амиды были протестированы в качестве ингибиторов вирусов гриппа и SARS-CoV-2. Показано, что *N*-бензилпиперазиновые производные **3.2.98** эффективно ингибируют действие вирусов гриппа, а соединения **3.2.98**, содержащие пиперидиновый фрагмент, — вирус SARS-CoV-2.

Используя в качестве исходного соединения (+)-камфор-10-сульфокислоту (**3.2.99**), получили серию сульфонамидов **3.2.100**, содержащих различные азотсодержащие гетероциклические фрагменты. На модели псевдовиральной системы показано, что эти соединения являются эффективными ингибиторами входа вируса Эболы (схема 713).²⁰²⁶ Кроме того, при восстановлении карбонильной группы би-

Схема 712

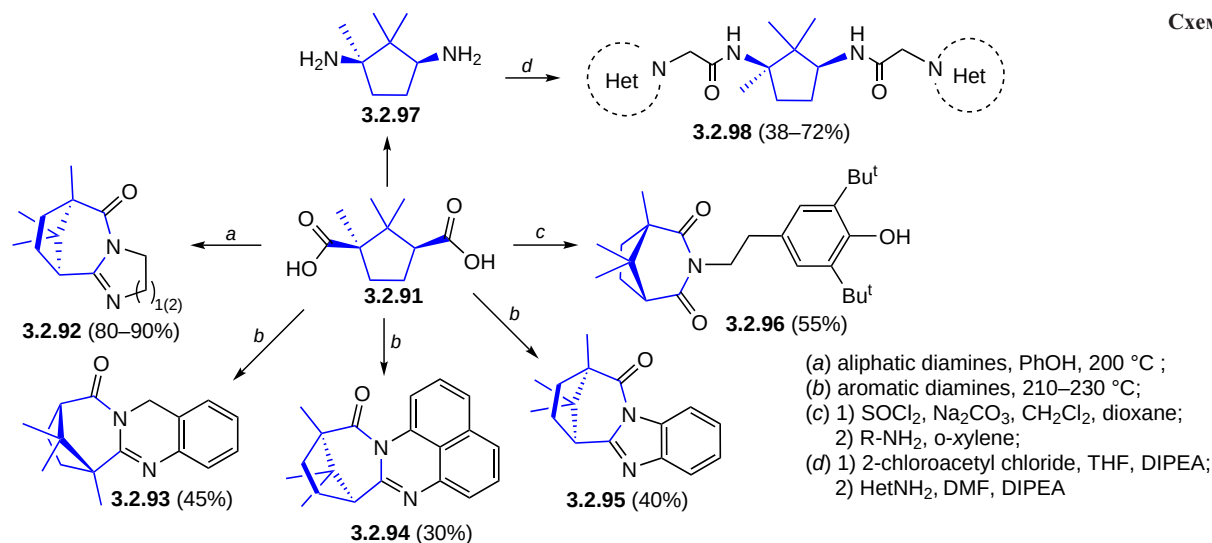
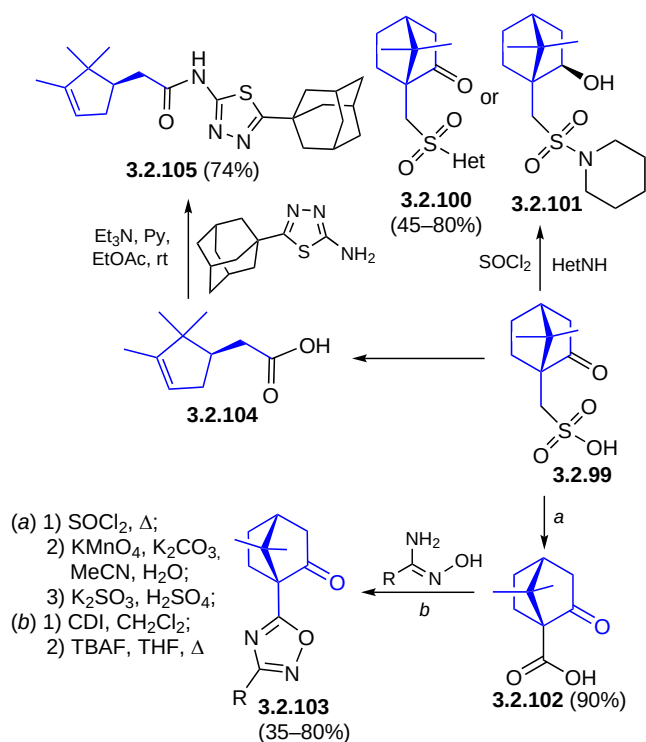


Схема 713

Структура 3.2.106



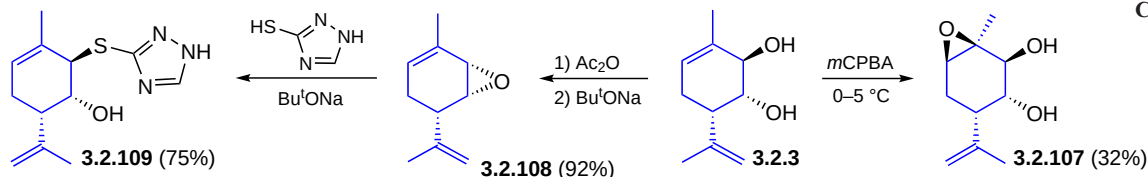
циклического кетона образуется соответствующий спирт **3.2.101**, который характеризуется сниженным токсическим эффектом и повышенной антифиловирусной активностью по сравнению с субстратом.²⁰²⁷ Авторами работы²⁰²⁸ масштабирован синтез (+)-кетопиновой кислоты (**3.2.102**) на основе доступной сульфокислоты **3.2.99** и показано, что ее взаимодействие с амидоксимами в присутствии *N,N'*-карбонилдиимидазола приводит к *O*-ацетиламидоксима, в резуль-

тате циклизации которых получена серия 1,2,4-оксадиазолов **3.2.103**. Гетероциклические производные кетопиновой кислоты проявили высокую активность в отношении вирусов гриппа H1N1 и H7N9. (+)-Камфоленовая кислота (**3.2.104**), выделенная с хорошими выходами при сплавлении сульфокислоты **3.2.99** со щелочью, была введена в реакцию с 1,3,4-тиазол-2-амином с образованием соединения **3.2.105**, которое обладает высокой активностью в отношении фермента репарации TDP1.²⁰²⁹

Взаимодействие монотерпеновых карбоксильных соединений с 5-адамантан-1,3,4-тиазол-2-амином привело к перспективным адамантан-терпеновым конъюгатам, среди которых наибольшую активность в качестве ингибиторов фермента репарации TDP1 показало соединение **3.2.106**.²⁰³⁰

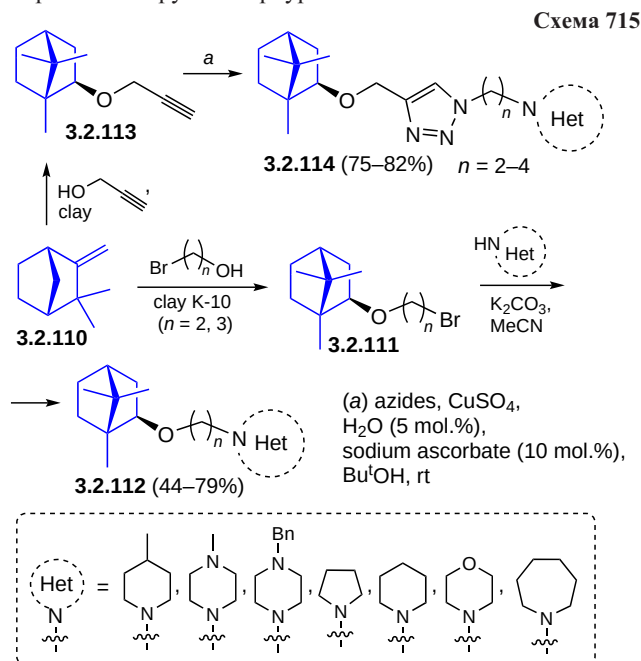
Одним из способов модификации терпеноидов с участием олефиновой двойной связи является окисление их в эпоксипроизводные. Эпоксиды редко рассматривают в качестве эффективных фармакологически активных соединений из-за их высокой реакционной способности. Исключением является эпоксид **3.2.107** (схема 714), который образуется при окислении диола **3.2.3**.²⁰³¹ Как и исходное соединение,²⁰³¹ эпоксид **3.2.107** способен устранять симптомы паркинсонического синдрома, вызванные введением мышам нейротоксина МРТР.²⁰³¹ При этом он демонстрирует нейропротекторные и нейроресторативные свойства на моделях болезни Паркинсона с нейротоксинами ротеноном²⁰³² и МРТР.²⁰³¹ Из эпоксида **3.2.108**, синтезированного в две стадии из диола **3.2.3**, получили триазилилсульфа-

Схема 714



нильное производное **3.2.109**, которое проявило высокую противопаркинсоническую активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.²⁰³³

Используя доступный (±)-камфен **3.2.110**, бициклический олефин с экзоциклической двойной связью, авторами работы²⁰³⁴ предложен эффективный метод синтеза бром-эфиров **3.2.111**, которые далее служили алкилирующими агентами для выхода к простым эфирам **3.2.112** (схема 715). Как и сложноэфирные производные на основе борнеола **3.2.39–3.2.40**, соединения **3.2.112** проявили широкий спектр противовирусной активности. Они являются ингибиторами вируса гриппа H1N1, обладают активностью в отношении вируса Эбола, действуя как ингибиторы входа вируса, и ингибируют вход Хантаан-вируса. С использованием известной методики были синтезированы пропаргильные эфиры **3.2.113**, из которых «клик»-реакциями получили триазолы **3.2.114**, сочетающие фрагменты монотерпена и насыщенного азотистого гетероцикла.²⁰³⁵ *N*-Гетероциклические производные, имеющие в линкере триазольный фрагмент, показали высокую активность в отношении псевдовирусных частиц, которые содержат на поверхности гликопротеины вирусов Марбург и Эбола.



Таким образом, выше представлены методы синтеза гетероциклических соединений, которые содержат в качестве ключевого фрагмента природные монотерпены и их производные. Высокая реакционная способность и конформационная гибкость исходных монотерпеноидов позволяет получать различные конъюгаты, в состав которых входят гетероциклы с атомами кислорода, азота и серы. Немаловажным является наличие разнообразной, часто уникальной, биологической активности у полученных продуктов. Последнее обстоятельство служит важным стимулом для дальнейшего развития этого перспективного направления, находящегося на стыке химии природных и гетероциклических соединений и медицинской химии.

3.3. Последние достижения химии флавонов

Флавоны (2-арил-4*H*-хромен-4-оны, или 2-фенил-4*H*-1-бензопиран-4-оны) представляют собой кислородсодержащую гетероциклическую систему, относящуюся к обширному

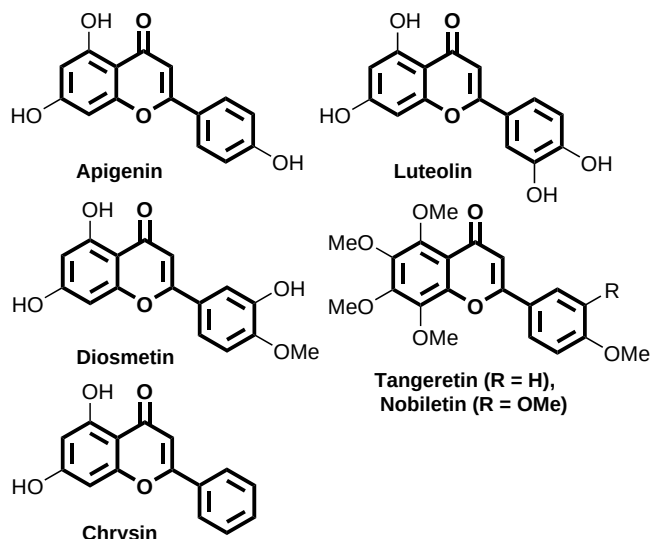


Рисунок 29. Флавоны растительного происхождения.

классу флавоноидов (рис. 29). Производные флавонов широко представлены в растительном мире, многие из них являются вторичными метаболитами растений,²⁰³⁶ что обуславливает их разнообразное биологическое действие. В ряду флавонов обнаружены соединения, проявляющие антиоксидантную,²⁰³⁷ антимикробную,²⁰³⁸ антипролиферативную,²⁰³⁹ противовирусную активность²⁰⁴⁰ и др., этим объясняется отнесение флавонов к привилегированным структурам медицинской химии.^{2041,2042}

На основе флавонового скелета созданы лекарственные препараты, используемые в клинической практике, — флавоксат, димефлин, флакозид и флавопиридол (альвоцидиб) (рис. 30).²⁰⁴³

О возрастающем интересе к этой гетероциклической системе свидетельствует опубликование >500 обзоров за последние 5 лет. Однако практически все обзорные работы посвящены природным флавонам — методам их выделения из растительного сырья и биологической активности, в то время как обобщающие статьи по методам синтеза флавонов ограничены 5 публикациями,^{2044–2048} причем в них

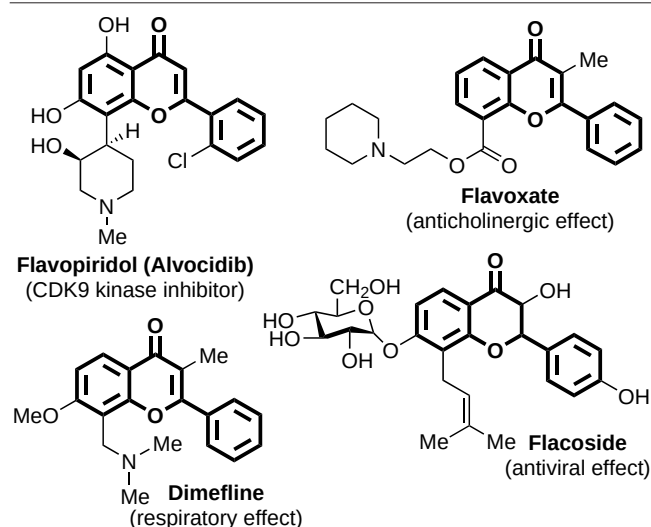


Рисунок 30. Лекарственные препараты на основе флавонов и их фармакологическое действие.

практически не представлены подходы к модификации флавоновой структуры.

Настоящая работа призвана ликвидировать этот пробел, поскольку нацелена на всестороннее обсуждение химических и биологических аспектов исследования флавонов, которые выполнены за прошедший пятилетний период.

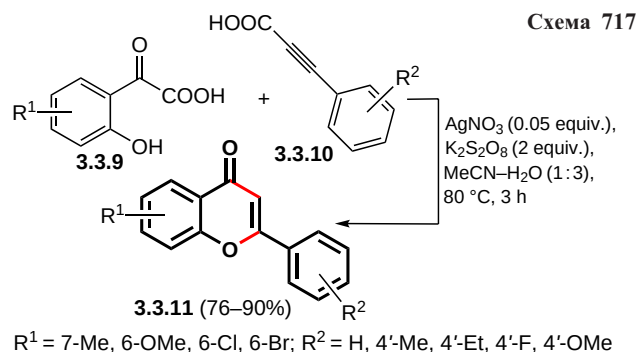
3.3.1. Методы синтеза флавонов

К современным методам формирования флавонового остова относятся металл-катализируемые реакции аннелирования. Так, широкое распространение получили реакции Соногаширы арилалкинов **3.3.1** с арилиодидами **3.3.2** (схема 716).^o Описан подход к флавонам **3.3.3** на основе Pd-катализируемой карбонилирующей циклизации 2-иодфенола с терминальными алкинами в присутствии пиперазина как оснований.²⁰⁴⁹ Синтез флавонов **3.3.4**, **3.3.5** выполнен с использованием Et₃N и катализатора Ni(OAc)₂ (см.²⁰⁵⁰) или MnCl₂.²⁰⁵¹

В работе²⁰⁵² для получения флавонов **3.3.6** применяли Et₂NH и гетерофазный катализатор — бис(*N*-гетероциклический карбен)палладий(II), иммобилизованный на смоле Меррифила. Соединения **3.3.7**, **3.3.8** были синтезированы в присутствии координационных соединений палладия ((Pd-NHC) либо [Pd(Xantphos)(4-Spy)](OTf)) и карбонильных комплексов металлов Mo(CO)₆ или Co₂(CO)₈ в качестве менее токсичного источника группы CO вместо монооксида углерода (см. схему 716).^{2053, 2054}

Разработан метод получения флавонов²⁰⁵⁵ **3.3.11** путем катализируемого серебром декарбоксилирующего радикального аннелирования *орто*-гидрокси- α -кетокислот **3.3.9** арилпропиоловыми кислотами **3.3.10** (схема 717), происходящего за счет генерации *орто*-гидроксиарилкарбокисльного радикала под действием Ag^I и персульфата.

В работе²⁰⁵⁶ описан синтез флавонов **3.3.14**, **3.3.16** с применением Ni-катализируемого декарбонилирующего цик-



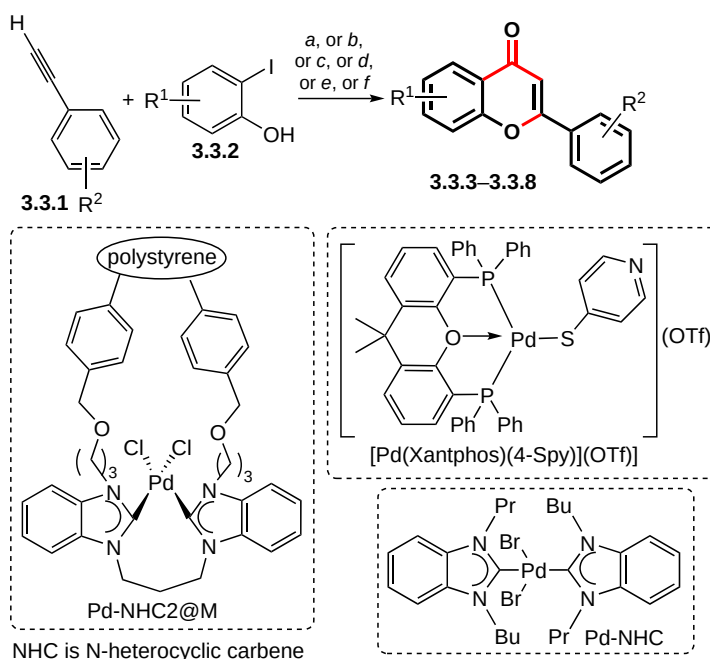
лоприсоединения бензофуран-2,3-дионов **3.3.12** к различным алкинам, включая терминальные (**3.3.13**) и дизамещенные (**3.3.15**) (схема 718). Реакции с терминальными алкинами требуют присутствия KOAc, тогда как превращения их дизамещенных аналогов протекают без участия оснований.

Фенилацетилен (**3.3.17**) также можно вовлечь в реакции окислительного сочетания с замещенными бензальдегидами **3.3.18** посредством активации связи C–H-катализатором Rh(*L*-Phe)(cod) (Phe — фенилаланин) для получения флавонов **3.3.19** (схема 719).²⁰⁵⁷

Авторами работы²⁰⁵⁸ предложен одnoreакторный синтез γ -бензопиранонов **3.3.22** в результате аэробного окисления в присутствии Fe(NO₃)₃·9H₂O и (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (TEMPO) и катализируемой DMAP циклизации производных пропаргильных спиртов **3.3.20** (схема 720). Описана также каскадная циклизация 2-(1-гидроксипроп-2-ин)фенолов **3.3.20** в флавоны **3.3.23** под действием кислорода воздуха и иодоводородной кислоты.²⁰⁵⁹ Проведен каскадный радикально-иницируемый синтез 2-арилхромонов **3.3.24** из пропаргиламинов **3.3.21**, протекающий через внутримолекулярное 6-*эндо-диг*-аннелирование и гидрокарбонилирование.²⁰⁶⁰ В качестве источника кислорода использовали воздух, а инициаторами радикаль-

^o В данном разделе структуры пронумерованы в соответствии с порядком их следования в схемах — от субстрата к продукту.

Схема 716



- (a) Pd(OAc)₂ (5 mol.%), dppf (5 mol.%), piperazine (2 equiv.), CO (3.5 atm), THF, 50 °C, 24 h;
 (b) Ni(OAc)₂·4H₂O (10 mol.%), CO (5 atm), Et₃N (3 equiv.), 1,4-dioxane, 110 °C, 6 h;
 (c) MnCl₂ (5 mol.%), CO (2 atm), Et₃N (2 equiv.), 1,4-dioxane, 110 °C, 10 h;
 (d) Pd-NHC2@M (1.5 mol.%), CO (7 atm), Et₂NH (2 equiv.), DMF, 100 °C, 24 h;
 (e) Pd-NHC (2 mol.%), Mo(CO)₆ (2 equiv.), Me₂NH (4 equiv.), DMF, N₂ atm, 95 °C, 15 h;
 (f) [Pd(Xantphos)(4-Spy)](OTf) (0.1 mol.%), Co₂(CO)₈ (0.9 equiv.), Et₃N (2 equiv.), DMF, 100 °C, 12 h;
- 3.3.3** (61–92%): $R^1 = 6\text{-Cl}, 7\text{-Cl}, 6\text{-Me}, 6\text{-Ph}; R^2 = \text{H}, 4'\text{-OMe}, 4'\text{-Me}, 4'\text{-Et}, 4'\text{-Bu}^n, 4'\text{-n-C}_5\text{H}_{11}, 4'\text{-F}, 3'\text{-F}, 3'\text{-NH}_2, 2'\text{-OMe};$
3.3.4 (65–85%): $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{H}, 4'\text{-NH}_2, 4'\text{-NO}_2, 2'\text{-Me}, 2'\text{-Cl}, 4'\text{-OMe};$
3.3.5 (67–85%): $R^1 = \text{H}; R^2 = 4'\text{-NH}_2, 4'\text{-NO}_2, 2'\text{-Me}, 2'\text{-Cl}, 4'\text{-OMe};$
3.3.6 (84–96%): $R^1 = \text{H}, 6\text{-Ac}, 6\text{-Ph}; R^2 = \text{H}, 4'\text{-OMe}, 4'\text{-Bu}^n;$
3.3.7 (70–82%): $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{H}, 4'\text{-Me}, 4'\text{-OMe}, 3'\text{-Me}, 4'\text{-F}, 4'\text{-Br};$
3.3.8 (62–92%): $R^1 = \text{H}, 6\text{-Cl}; R^2 = \text{H}, 4'\text{-Me}, 4'\text{-OMe}, 4'\text{-Et}, 4'\text{-Bu}^n, 4'\text{-F}, 4'\text{-Cl}, 4'\text{-Br}, 3'\text{-Me}$

Схема 718

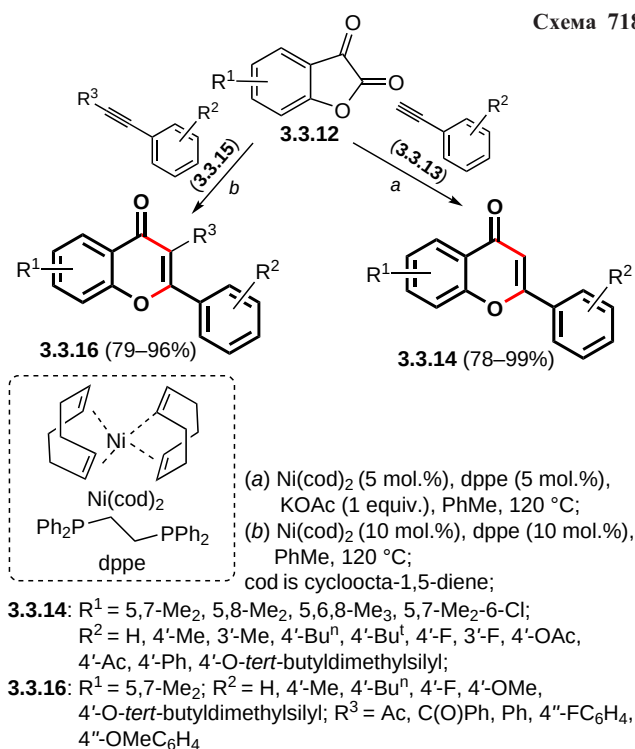
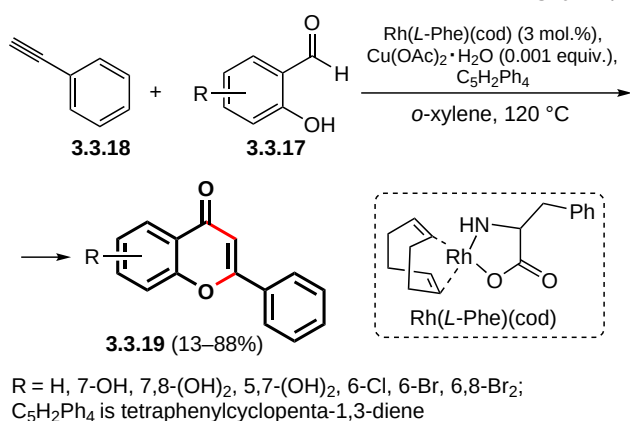


Схема 719



ной реакции являлись диметил-2,2'-азобис(2-метилпропионат) (AIBME) и $(\text{PhSe})_2$.

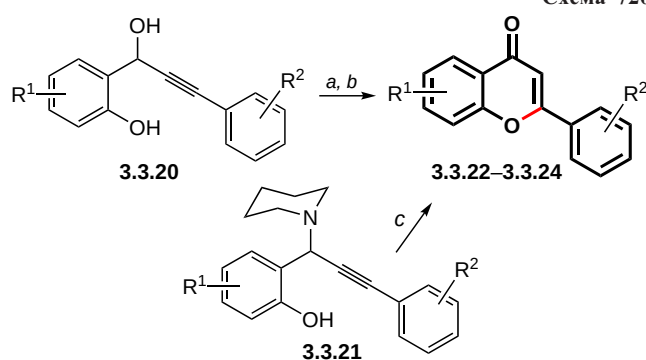
Реакцией салициловых альдегидов **3.3.25** с илидами сульфоксония **3.3.26** в присутствии Rh^{III} -катализатора получены флавоны **3.3.27**, **3.3.28** (схема 721).^{2061,2062}

Предложен одnoreакторный катализируемый системой $\text{BiCl}_3\text{--RuCl}_3$ метод синтеза флавонов **3.3.32** орто-ацилированием замещенных фенолов **3.3.29** хлорангидридами коричневых кислот **3.3.30**, которое протекает через циклодегидрирование промежуточных *o*-гидроксихалконов **3.3.31** (схема 722).²⁰⁶³

В результате Pd-катализируемой окислительной внутримолекулярной циклизации 2-гидроксидигидрохалконов **3.3.33** образуются флавоны **3.3.34** (схема 723).²⁰⁶⁴

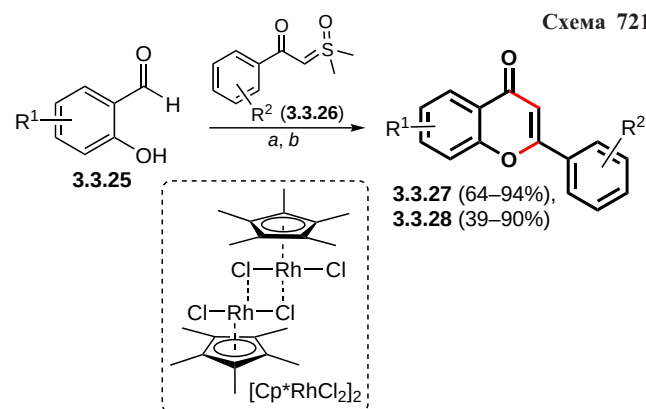
Сообщалось²⁰⁶⁵ о получении флавона **3.3.38** реакцией декарбонилирующего кросс-сочетания Сузуки–Мияуры с участием фторангидрида **3.3.36**, полученного из 2-карбоксихромона **3.3.35**, и три-*n*-бутил(4-метоксифенил)станнана (**3.3.37**) с применением $\text{Ni}(\text{cod})_2$ в качестве катализатора и фосфинового лиганда PPh_2Me (схема 724).

Схема 720



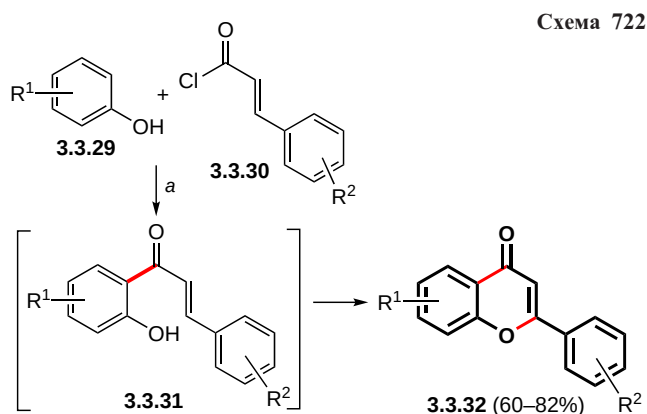
3.3.22 (13–85%): $\text{R}^1 = \text{H}, 5\text{-Cl}, 5\text{-Br}, 5\text{-Me}, 5\text{-NO}_2, 3,5\text{-Cl}_2,$
 $5\text{-OMe}, 6,7\text{-(OMe)}_2; \text{R}^2 = \text{H}, 4'\text{-Me}, 4'\text{-OMe}, 4'\text{-Cl}, 3',4'\text{-(OMe)}_2;$
3.3.23 (65–92%): $\text{R}^1 = \text{H}, 6\text{-Me}, 6\text{-OMe}, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}; \text{R}^2 = \text{H},$
 $4'\text{-Me}, 4'\text{-OMe}, 4'\text{-F}, 4'\text{-Cl}, 4'\text{-Br}, 3'\text{-Cl}, 3'\text{-F}, 3'\text{-Me}, 2'\text{-Me},$
 $2'\text{-OMe}, 3',4'\text{-Me}_2, 3',4'\text{-(OMe)}_2, 3',4'\text{-Cl}_2, 3',4',5'\text{-(OMe)}_3,$
 1-Naph, 2-Naph;
3.3.24 (45–85%): $\text{R}^1 = \text{H}, 6\text{-Me}, 6\text{-OMe}, 6\text{-F}, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}, 5\text{-Cl},$
 $7\text{-Cl}, 8\text{-Bu}^t, 6,8\text{-Cl}_2, 6,8\text{-Br}_2, 6,8\text{-Bu}_2; \text{R}^2 = \text{H}, 4'\text{-Me}, 4'\text{-Et},$
 $4'\text{-OMe}, 4'\text{-Cl}, 4'\text{-F}, 4'\text{-Br}, 3'\text{-Cl}, 2'\text{-F}, 3'\text{-Me}, 3',5'\text{-(CF}_3)_2$

Схема 721

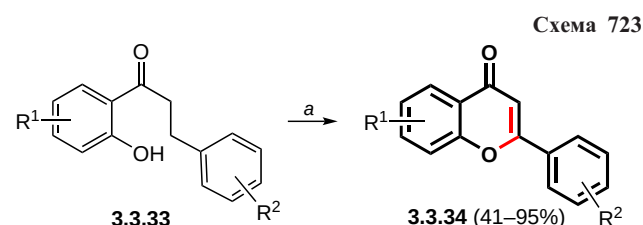


3.3.27: $\text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{H}, 5\text{-Cl}, 5\text{-Br}, 5\text{-F}, 5\text{-Me}, 5\text{-OMe}, 5\text{-NO}_2, 4\text{-Cl},$
 $4\text{-Me}, 3\text{-Br}, 3\text{-Me}, 3\text{-OMe};$
3.3.28: $\text{R}^1 = 6\text{-F}, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}, 7\text{-Cl}, 6,8\text{-Br}_2, 6\text{-Cl-}8\text{-Br}, 5\text{-Br}, 6\text{-NO}_2,$
 $6\text{-CO}_2\text{Me}, 6\text{-Me}, 6\text{-OMe}, 6\text{-Ph}, 3\text{-Th}, 1H\text{-benzo}[f],$
 $4H\text{-benzo}[h]; \text{R}^2 = \text{H}, 2'\text{-OMe}, 3'\text{-OMe}, 4'\text{-Me}, 4'\text{-OMe}, 4'\text{-F},$
 $4'\text{-Br}$

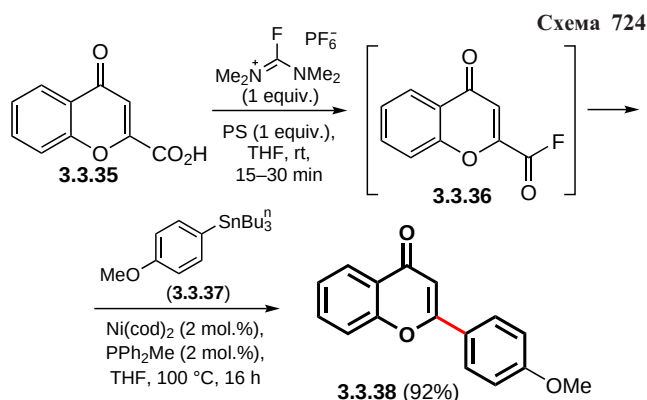
Исторически сложилось, что для синтеза флавонов **3.3.42** наиболее популярен метод Клайзена–Шмидта, представляющий собой конденсацию бензальдегидов **3.3.40** и 2-гидроксиацетофенонов **3.3.39** (схема 725). Он приводит к α,β -ненасыщенным кетонам (халконам) **3.3.41**, которые вступают в последующую окислительную циклизацию. Действием H_2O_2 на халконы **3.3.41** в результате реакции Алгара–Флинна–Оямады получены флавонолы **3.3.43**. В последние 5 лет для проведения конденсации Клайзена–Шмидта применяли как классические основные условия, так и видоизмененные (табл. 9).^{2066–2076} У ряда полученных таким способом флавонов обнаружены биологические свойства.



(a) BiCl_3 (1 equiv.), $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 equiv.), CCl_4 , Δ , 15 h;
3.3.32: $\text{R}^1 = \text{H}$, 7-Me, 7-OMe, 6-OMe, 5,7-(OMe) $_2$, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 7-OMe-8-OH, 8-NO $_2$; $\text{R}^2 = 4'$ -OMe, 3'-OMe, 3',4',5'-(OMe) $_3$, 2',3',4'-(OMe) $_3$, 4'-Ph, 3',4'-(OMe) $_2$, 3',4'-Cl $_2$, 4'-NO $_2$, 2'-F, 1-Naph, 2-Naph

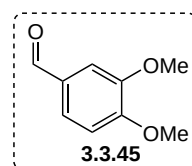
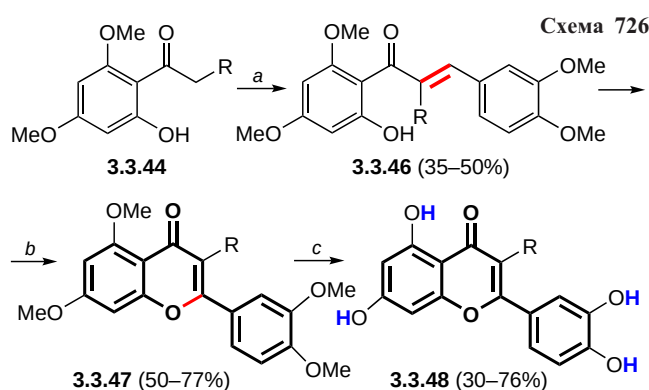
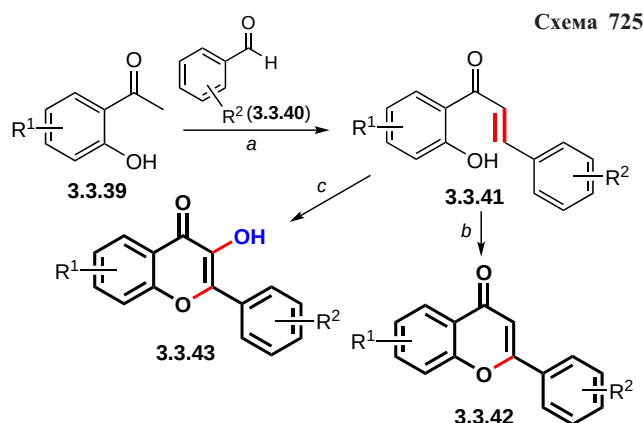


(a) $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, 5-NO $_2$ -phen, DMSO, O $_2$, 100 °C;
3.3.34: $\text{R}^1 = \text{H}$, 7-F, 7-Br, 7-Cl, 7-Me, 7-OTf, 7-OMe, 7-OH, 7-OMe, 7-OBn, 6-NO $_2$, 6-OMe, 5,7-(OMe) $_2$; $\text{R}^2 = \text{H}$, 4'-OMe, 4'-F, 4'-Cl, 4'-Br, 4'-I, 4'-OH, 3',5'-(OMe) $_2$, 3',4',5'-(OMe) $_3$, 4',5'-(OMe) $_2$, 2-Naph



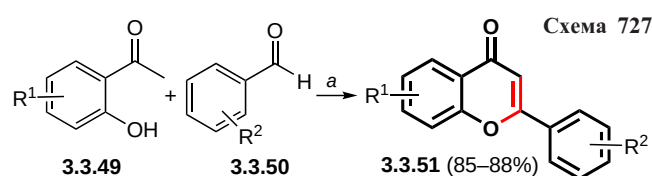
3-Алкилзамещенные флавоны **3.3.48**, показавшие способность ингибировать коронавирус SARS-CoV-2, были синтезированы конденсацией Кляйзена арилкетонов **3.3.44** и бензальдегида **3.3.45**. Последующие реакции окислительной циклизации промежуточных халконов **3.3.46** проводили в присутствии I $_2$, а деметилирования метоксипроизводных **3.3.47** — под действием хлорида пиридиния (схема 726).²⁰⁷⁷ Значения IC $_{50}$ таких продуктов против штамма RdRp указанного коронавируса составляли 4.3–8.8 мкМ, в то время как для кверцетина эта величина была равна 6.9 мкМ.

Применение гетерогенного катализатора Au@SEU-COF-1 позволяет осуществить конденсацию бензальдегидов **3.3.50** и 2-гидроксиацетофенонов **3.3.49** с образова-



(a) **3.3.45**, KOH, MeOH, rt, 72 h;
 (b) I $_2$, DMSO, 120 °C, 2 h;
 (c) Py·HCl, 190 °C, 5 h;
 R = Me, Pr ^{n} , Bu ^{n} , OBU ^{n}

нием флавонов **3.3.51** одnoreакторным методом (схема 727).²⁰⁷⁸ При использовании дикарбонильных реагентов этим способом получены диаддукты **3.3.52–3.3.55**.



(a) Au@SEU-COF-1 (5 mol.%), Bu ^{n} OAc, pH 11, 120 °C, 20 h;
3.3.51: $\text{R}^1 = \text{H}$, 5,7-(OH) $_2$; $\text{R}^2 = 4'$ -Ph, 3',4'-(OH) $_2$

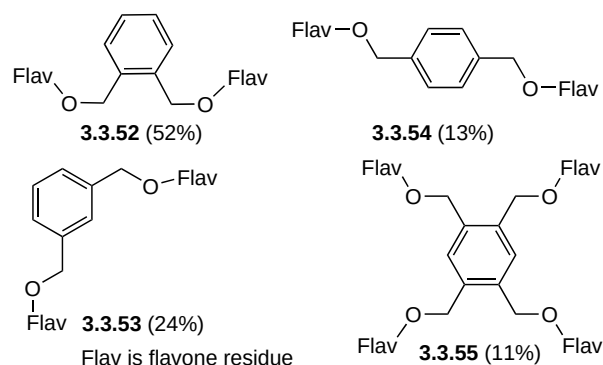


Таблица 9. Синтез флавонов **3.3.42**, **3.3.43** в условиях метода Клайзена–Шмидта (см. схему 725).

Продукты 3.3.42 или 3.3.43		Условия 1-й стадии (a)	Условия 2-й стадии (b) (в скобках (c))	Выход 3.3.42 (для b) (или 3.3.43 для c), %	Вид активности	Ссылки
R ¹	R ²					
6-CO ₂ H	2'-CO ₂ H	40%-ный KOH, EtOH, 25°C	I ₂ , ДМСО, MW (300 Вт), Δ, 7 мин	90	–	2066
H, 7-OH	H, 2'-Cl, 4'-Cl, 4'-F, 2'-NO ₂ , 2'-OH, 4'-OH, 4'-OMe, 2',4'-(OMe) ₂ , 4'-NMe ₂ , 2-этинил, 2',4'-Cl ₂	70%-ный NaOH, 40°C	35%-ный H ₂ O ₂ , 20%-ный NaOH, EtOH	42–69	Антиоксидантная, противовоспалительная	2067
H	2'-Cl, 3'-Cl, 4'-Cl, 4'-F, 2'-OMe, 3'-OMe, 4'-OMe, 2'-NO ₂ , 3'-NO ₂ , 4'-NO ₂ , 4'-NMe ₂	20%-ный NaOH, EtOH или MeOH, 10–25°C	I ₂ , ДМСО, Δ	–	Активность против вируса гриппа H1N1	2068, 2069
H	4'-Me	10%-ный NaOH, 25°C	(30%-ный H ₂ O ₂ , 10%-ный NaOH, MeOH, Me ₂ CO)	85	Антиоксидантная	2070
H	H	NaOH в EtOH	I ₂ , ДМСО, 90°C	56	–	2071
5-OBn-7-OMe, 7-OMe, 5-OBn, 5,7-(OBn) ₂	3'-OMe-4'-OBn, 3'-OMe, 3',4'-(OBn) ₂	NaNH, ДМФА, 0°C, 1 ч	I ₂ , ДМСО, 110°C, 3–4 ч	51–89	Ингибиторы тирозиназы, апоптоз клеток меланомы	2072
H	4'-OMe, 4'-Me, 4'-OH, 4'-Br, 2',4'-Cl ₂ , 2'-Cl, 3'-OH, 3'-OH-4'-OMe, 2'-OH-5'-Br, 2'-F	Монтмориллонитовая глина К 10, EtOH, MW (400 Вт), 6–8 мин	Bu ⁴ O ₂ H, 40%-ный NaOH, EtOH, ультразвук, 60°C, 1–1.5 ч	71–78	Антимикотическое действие против <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Rhizopus stolonifer</i> и <i>Mucor mucedo</i>	2073
H	H, 4'-OMe, 4'-Me, 4'-OH, 4'-Cl, 2',4'-Cl ₂ , 4'-Pr ⁱ , 3',4',5'-Me ₃ , 2'-F, 4'-F, 3'-Cl, 3',4'-(OMe) ₂ , 4'-NO ₂ , 4'-Et, 4'-n-C ₅ H ₁₁ , 4'-n-C ₆ H ₁₃	–	POCl ₃ , H ₂ O, 95°C	60–90	–	2074
H, 7-F, 6-F, 5-F, 6,7-F ₂ , 5,7-F ₂ , 6,7-Cl ₂ , 6,7-(OMe) ₂ , 6,7-Me ₂	H, 4'-OMe, 4'-Me, 3'-CO ₂ Me, 4'-CO ₂ Me	Ba(OH) ₂ , EtOH, 50°C или MeONa, ТГФ, 25°C	I ₂ , ДМСО, 110°C	47–97	–	2075
5,7-Br ₂	4'-Cl, 4'-F, 4'-CO ₂ H, 4'-Me, 4'-NMe ₂ , 3'-NO ₂ , 4'-NO ₂ , 2',4'-Me ₂ , 3',4'-Me ₂ , 3',4'-(OMe) ₂	30%-ный NaOH, MeOH, 25°C, 4 ч	I ₂ , ДМСО, 25°C, 1.5 ч (35%-ный H ₂ O ₂ , 25°C, 1.5 ч)	71–82	Ингибиторы фермента тирозиназы	2076

Примечание. Прочерк означает отсутствие данных.

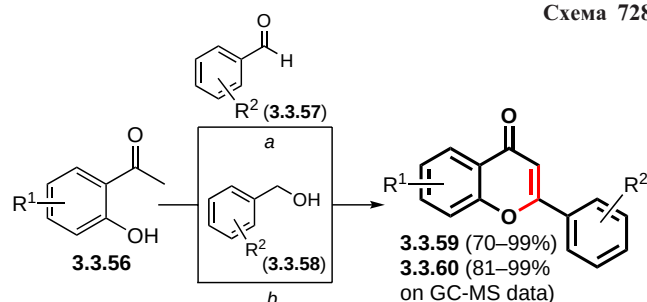
Одностадийная конденсация замещенных 2-гидроксиацетофенонов **3.3.56** с бензальдегидами **3.3.57** или бензиловыми спиртами **3.3.58** привела к флавонам **3.3.59**, **3.3.60** в присутствии гетерогенных каталитических систем CuN₄/CoN₄@NC (@NC — углерод, легированный азотом)²⁰⁷⁹ и CuN₄/CoN₂P₂@NPC (@NPC — углерод, легированный азотом и фосфором) (схема 728).²⁰⁸⁰

Из 2-аллилокси(гидрокси)халконов **3.3.61** под действием I₂ в ДМСО однореакторным методом синтезированы флавоны **3.3.62** и 3-иодфлавоны **3.3.63** (схема 729).²⁰⁸¹

Разработан способ электрохимической окислительной циклизации, предназначенный для синтеза флавонов **3.3.65** из 2-гидросихалконов **3.3.64** с использованием NaI как электролита (схема 730).²⁰⁸²

Перегруппировка Бейкера–Венкатарамана заключается в основной трансформации 2-(ароиокси)ацетофенонов в 1,3-дикетоны, которые под действием кислотного катализа циклизуются в флавоны. Первое упоминание об этой именной реакции сделано в 1933 г.,²⁰⁸³ однако и в настоящее время она не утратила своей актуальности. Таким методом из бензоилоксиацетофенонов **3.3.66** с выделением дикетонов **3.3.67** была получена серия флавонов **3.3.68** (схема 731), в

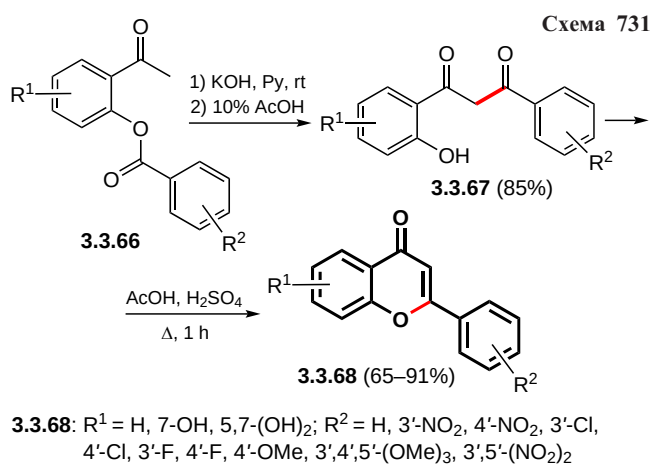
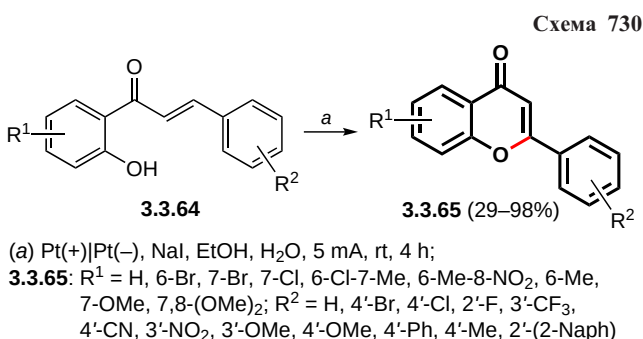
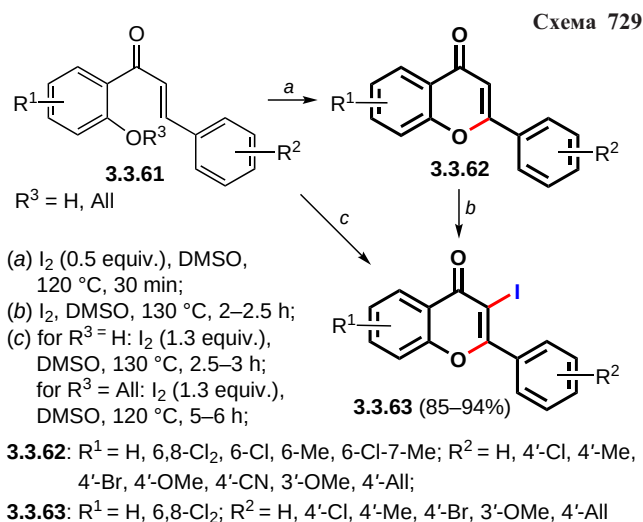
Схема 728



(a) CuN₄/CoN₄@NC (1.4 mol.%), n-hexanol, O₂ (2 atm), 140 °C, 12 h;
 (b) CuN₄/CoN₂P₂@NPC (2 mol.%), n-hexanol, O₂ (2 atm), 120 °C, 12 h;

3.3.59: R¹ = H, 7-OH, 7-Me, 7-OMe, 6-OH, 6-Me, 6-OMe, 5-NO₂, 6,7-Me₂, 7,8-(OH)₂, 5,7-(OH)₂; R² = H, 4'-Me, 4'-OMe, 4'-OH, 4'-NH₂, 4'-NO₂, 4'-F, 4'-Br, 3'-Me, 3'-OMe, 3'-OH, 3'-NH₂, 3'-NO₂, 3'-F, 3'-Br, 2'-Me, 2'-OMe, 2'-OH, 3',4-(OH)₂, 3',4'-(OMe)₂, 2',5'-(OMe)₂;

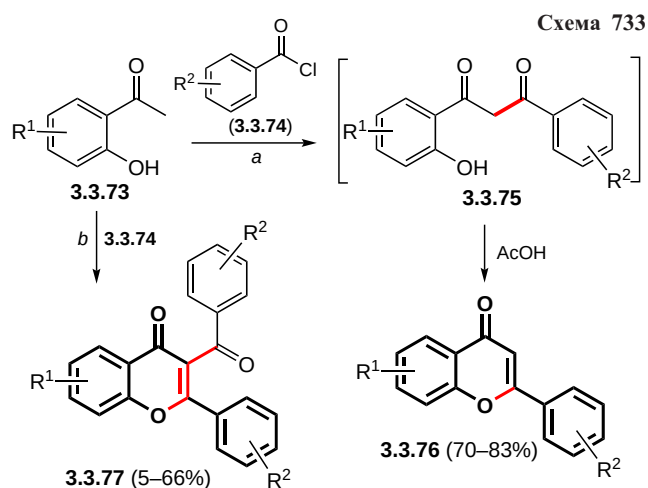
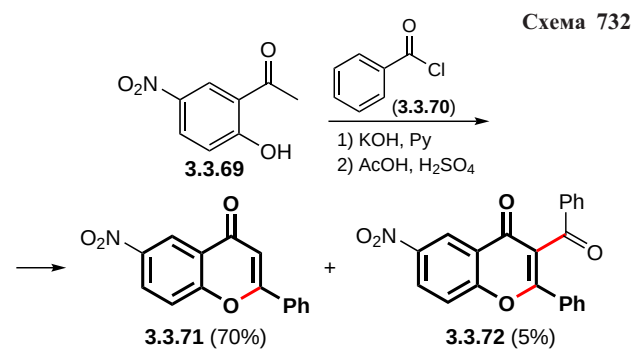
3.3.60: R¹ = H, 6-Me, 7-Me, 6-OMe, 7-OMe, 6-OH, 7-OH, 6,7-Me₂, 7,8-(OH)₂, 5,7-(OH)₂; R² = H, 4'-Me, 3'-Me, 2'-Me, 4'-OMe, 3'-OMe, 2'-OMe, 4'-OH, 3'-OH, 2'-OH, 4'-NH₂, 3',4'-(OMe)₂, 3',5'-(OMe)₂, 3',4'-(OH)₂, 3',4',5'-(OMe)₃



ряду которых найдены производные с высоким ингибирующим действием в отношении ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и с антирадикальной активностью, потенциальные агенты для лечения болезни Альцгеймера.²⁰⁸⁴

Введение 2-гидрокси-5-нитроацетофенона (**3.3.69**) в реакцию с бензоилхлоридом (**3.3.70**) привело к смеси 6-нитрозамещенных флавонов **3.3.71** и **3.3.72** в соотношении 15:1 (схема 732) в результате α -ацилирования промежуточно образующегося дикетона.²⁰⁷¹

Предприняты попытки получить флавоны из 2-гидроксиацетофенонов **3.3.73** и бензоилхлоридов **3.3.74** однореакторным методом, без выделения дикетонов **3.3.75** (схема 733).²⁰⁸⁵ В зависимости от условий в этом случае образуются флавоны **3.3.76** или их 3-бензоилзамещенные



(a) K_2CO_3 , Py, Me_2CO in H_2O (1% vol.), Δ ;

(b) DBU, Py, N_2 , 120 °C, 24 h

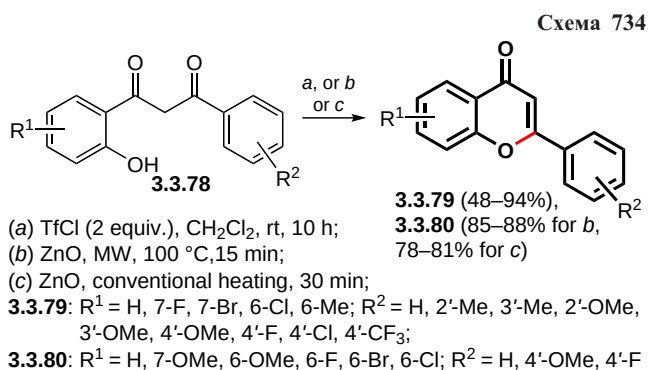
3.3.76: $R^1 = \text{H, 7-OH, 6-OH, 5-OH}$; $R^2 = \text{H, 4'-F, 4'-Cl, 4'-Me, 4'-OMe}$;

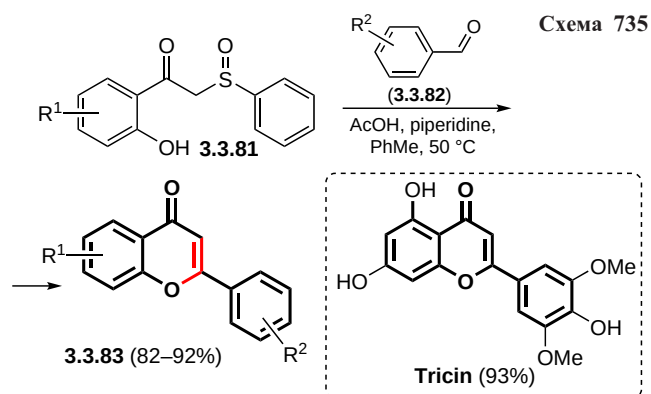
3.3.77: $R^1 = 5\text{-OH, 6-OH, 7-OH, 6-OMe, 5,7-(OH)}_2, 7,8\text{-(OH)}_2$; $R^2 = \text{H, 3'-OMe, 4'-OMe, 4'-NO}_2$

аналоги **3.3.77**. В ряду последних найдены соединения с антиоксидантной и противоопухолевой активностью.²⁰⁸⁶

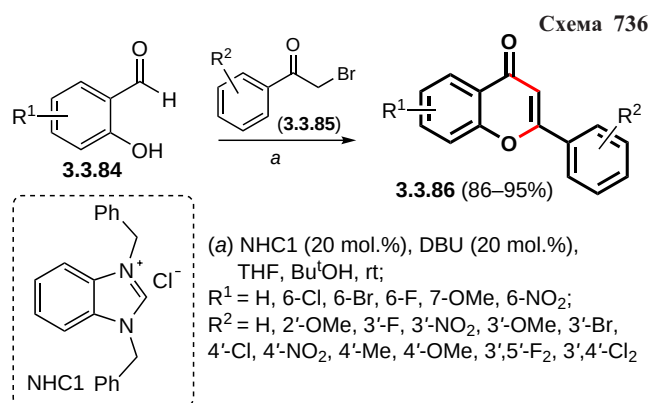
Показано, что внутримолекулярная циклизация *o*-гидроксифенил-1,3-дикетонов **3.3.78** в флавоны **3.3.79** протекает под действием трифторметансульхолида,²⁰⁸⁷ при нагревании с наночастицами оксида цинка в отсутствие растворителя образуются флавоны **3.3.80** (схема 734).²⁰⁸⁸

Описана однореакторная методика получения флавонов **3.3.83**,²⁰⁸⁹ включающая конденсацию Кнёвенагеля β -арилкетосульфоксидов **3.3.81** и бензальдегидов **3.3.82**, внутримолекулярную оксо-циклизацию Михаэля и *син*-элиминирование сульфеновой кислоты (схема 735). Таким спо-





$R^1 = \text{H, 6-OMe, 7-OMe, 6-Cl, 7-F, benzo}[g]$;
 $R^2 = \text{H, 4'-OMe, 3'-OMe, 2'-OMe, 4'-OCHF}_2, 4'-OCF_3,$
 $3',4'-(\text{OMe})_2, 3',5'-(\text{OMe})_2, 3',4',5'-(\text{OMe})_3, 4'-F, 3'-F, 2'-F, 4'-Cl,$
 $4'-Br, 4'-CF_3, 4'-NO_2, 4'-Ph, 4'-OH$



соединением синтезирован трицин, обладающий противовоспалительной активностью при остром колите.²⁰⁹⁰

В работе²⁰⁹¹ для синтеза флавонов **3.3.86** в модифицированную реакцию Аллана–Робинсона и Фридлендера вводили салициловые альдегиды **3.3.84** и α -бромкетоны **3.3.85**, катализатором выступал N-гетероциклический карбен (схема 736).

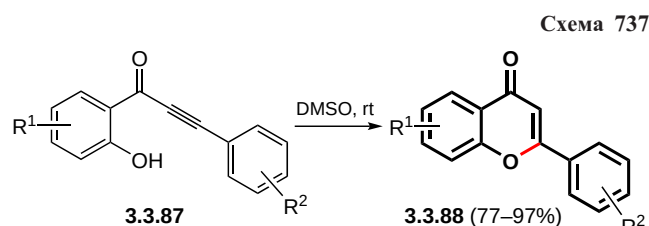
Описана циклизация *o*-алкиноилфенолов **3.3.87** в флавоны **3.3.88** под действием полярного ДМСО (схема 737).²⁰⁹² Предложен метод синтеза 3-гетарилзамещенных флавонов **3.3.91** из инонов **3.3.89** и (изо)хинолин- или хиноксалин-N-оксидов **3.3.90**, проходящий через стадию [3+2]-циклоприсоединения.²⁰⁹³

Превращение α -галогензамещенных дибензоилметанов **3.3.92** в флавоны **3.3.93** возможно путем фотоциклизации (схема 738), которая имеет радикальный механизм.²⁰⁹⁴

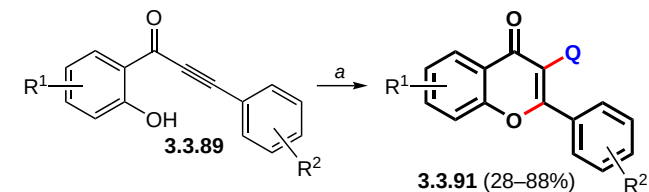
3.3.2. Синтез фторсодержащих флавонов

Отдельного рассмотрения заслуживают фторсодержащие флавоны, которые можно получить ароматическим нуклеофильным *ipso*-замещением *орто*-атома фтора (S_NAr). Так, в результате ацилирования 1,3-дикарбонильных реагентов **3.3.95** полифторбензоилхлоридами **3.3.94** при активации алкоксидом магния образуются 3-алкоксикарбонил- и 3-бензоилфлавоны **3.3.98**, содержащие атомы фтора в ароматическом цикле **A** (схема 739).^{2095–2097} Этот процесс обусловлен легкостью S_NAr -циклизации трикарбонильных полупродуктов **3.3.96**, **3.3.97**.

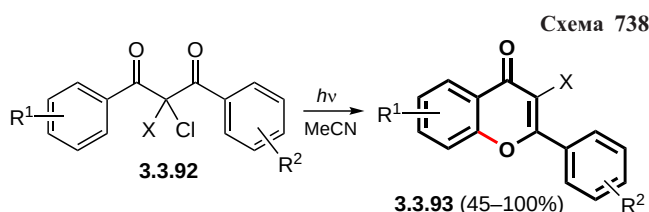
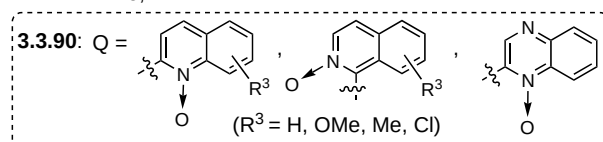
Для получения флавонов **3.3.103**, содержащих атомы фтора в кольце **B**, предложен трехстадийный метод.²⁰⁹⁸



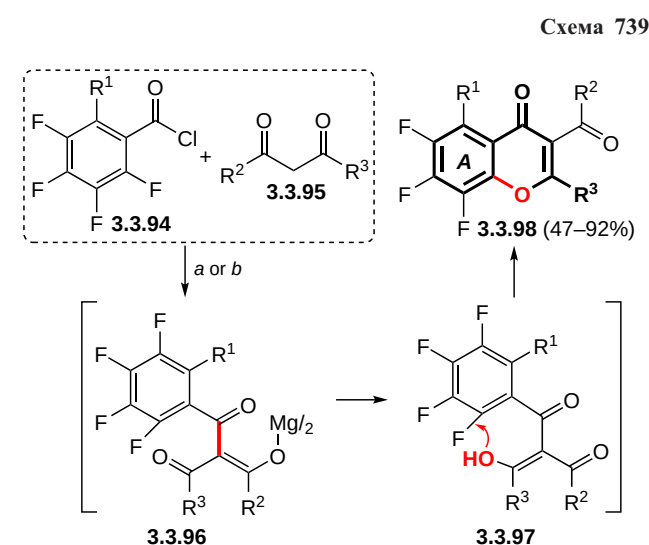
3.3.88: $R^1 = \text{H, 8-Me, 7-Me, 6-Me, 6,8-Bu}_2, 8\text{-OMe, 6-OMe, 8-Cl, 7-Cl, 6-Cl, 6-Br, 6-F, 6,8-Cl}_2, 7\text{-NO}_2, 6\text{-CO}_2\text{Me, 7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane-2-yl), 6-(piperidin-1-yl)sulfonyl}$;
 $R^2 = \text{H, 2'-F, 3'-Me, 3'-OMe, 3'-F, 4'-Me, 4'-OMe, 4'-F}$



(a) Q-N-oxide (**3.3.90**), HCl, DMF, 140 °C, 2 h;
3.3.91: $R^1 = \text{H, 7-Me}$; $R^2 = \text{H, 3'-Me, 4'-Cl, 4'-F, 4'-OMe, 4'-CF}_3,$
 $4'-Me, 4'-Ph$

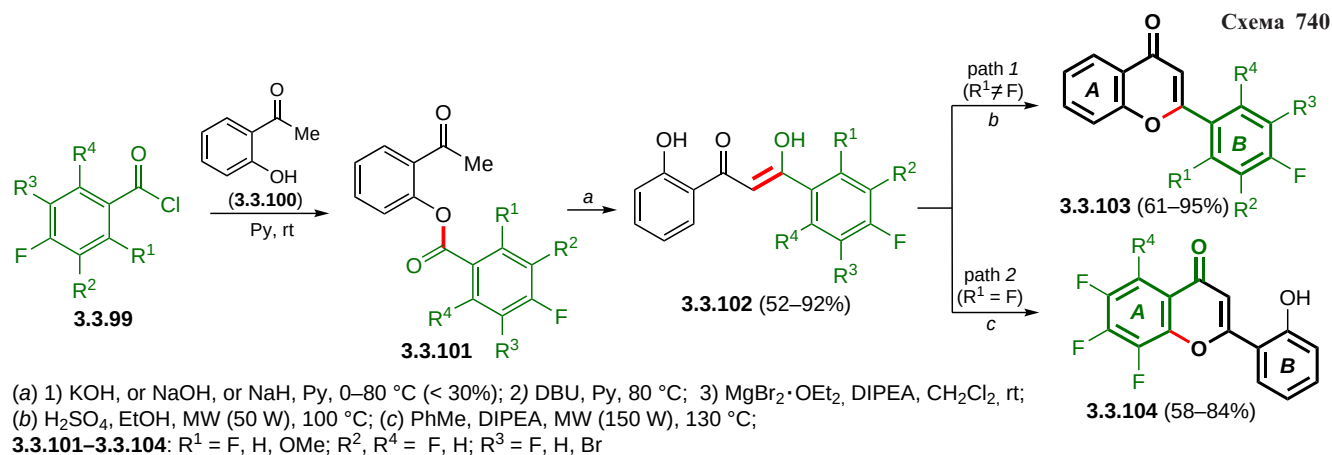


3.3.93: X = H, F; $R^1 = \text{H, 6,8-(OMe)}_2, 7\text{-OMe}$; $R^2 = \text{H, 4'-OMe}$



(a) 1) Mg(OMe)₂, PhMe, 110 °C; 2) 10% H₂SO₄, PhMe, 110 °C;
 (b) 1) Mg(OMe)₂, PhMe, 110 °C; 2) 0.5 M HCl, PhMe, rt;
 3) DIPEA, PhMe, 110 °C

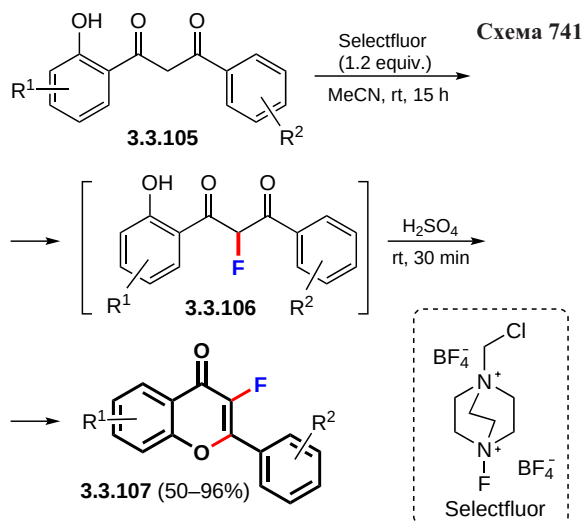
3.3.96–3.3.98: $R^1 = \text{F, H}$; $R^2 = \text{Ph, OMe, OEt}$;
 $R^3 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_6\text{F}_5$



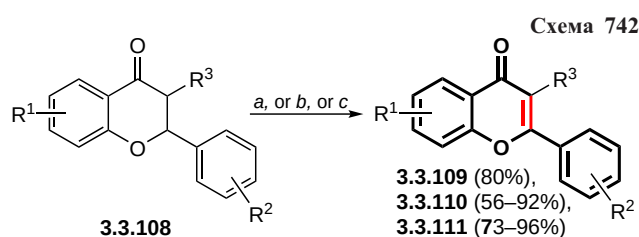
Сначала ацилирование 2-гидроксиацетофенона **3.3.100** полифторбензоилхлоридом **3.3.99** дает 2-(ароилюкси)ацетофеноны **3.3.101** (схема 740), из которых синтезированы фторсодержащие 1,3-диарил-1,3-дикетоны **3.3.102**. Циклизация последних приводит к флавонам **3.3.103**.

Однако для 1,3-дикетонов **3.3.102**, имеющих *орто*-атом фтора, реализуется два конкурентных маршрута внутримолекулярных циклизаций: присоединение гидроксильной группы к атому углерода енолизированного фрагмента (путь *A*) и нуклеофильное замещение атома фтора (путь *B*) с образованием флавонов **3.3.103** и **3.3.104**, содержащих атомы галогена в кольцах *A* и *B* соответственно (см. схему 740).

Для одnoreакторного получения флавонов **3.3.107**, содержащих атом фтора в пионовом цикле, предложено сочетать фторирование 1-(2-гидроксибензил)-3-фенилпропан-1,3-дионон **3.3.105** под действием Selectfluor с H₂SO₄-катализируемой циклизацией (схема 741).²⁰⁹⁹



Дегидрирующее окисление легкодоступных флаванонов **3.3.108** до сих пор остается удобным методом синтеза флавонов. Опубликовано сообщение²¹⁰⁰ о получении флавонов **3.3.109** с помощью Pd-катализируемого дегидрирования при 100 °C. Однако для флаванонов **3.3.108**, содержащих электроноакцепторные группы, этот процесс можно проводить в мягких условиях: под действием иодозобензола в ДМФА при комнатной температуре генерируются 3-замещенные флавоны **3.3.110** (схема 742).²¹⁰¹ При применении



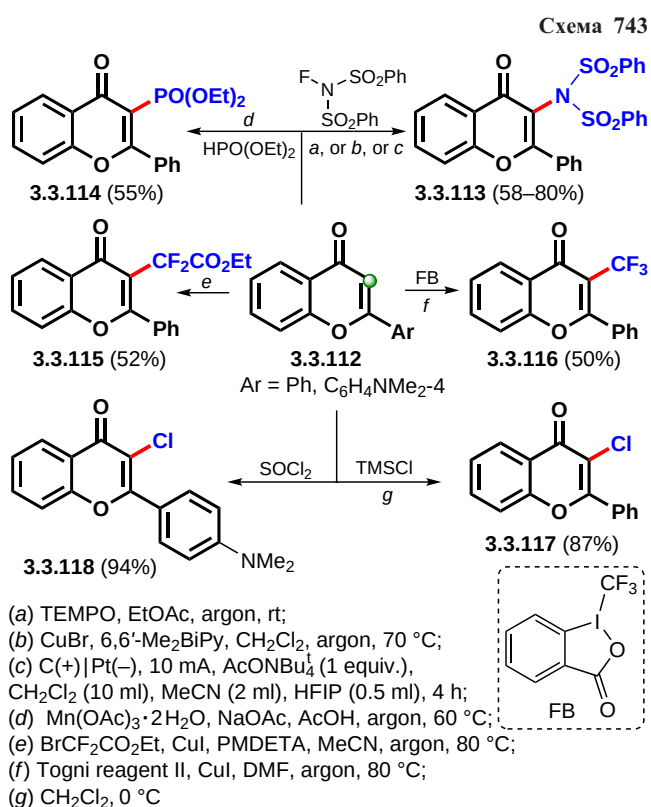
(a) for **3.3.109**: Pd(OAc)₂ (10 mol.%), TFA, O₂, DMSO, 80 °C;
 (b) for **3.3.110**: PhIO (2 equiv.), DMF, rt;
 (c) for **3.3.111**: TBAI (30 mol.%), TBHP (4 equiv.), 80 °C, 4 h;
3.3.109: R¹ = R² = R³ = H;
3.3.110: R¹ = H, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-CN, 7-NO₂, 8-Cl, 6-Me, 7-OMe;
 R² = H, 2'-Br, 2'-Cl, 4'-F, 4'-Me, 2'-OMe;
 R³ = CO₂Et, Ac, CN;
3.3.111: R³ = H: R¹ = H, 6-OH, 6-Me, 6-OMe, 6-Cl, 6-CO₂Me;
 R² = H, Me, OMe, NO₂, CO₂Me

системы TBAI – *трет*-бутилгидропероксид (TBHP) получены флавоны **3.3.111**.²¹⁰²

Таким образом, к настоящему времени имеются разнообразные подходы к синтезу флавонов, которые обеспечивают доступность этих соединений для химических трансформаций и биологических исследований.

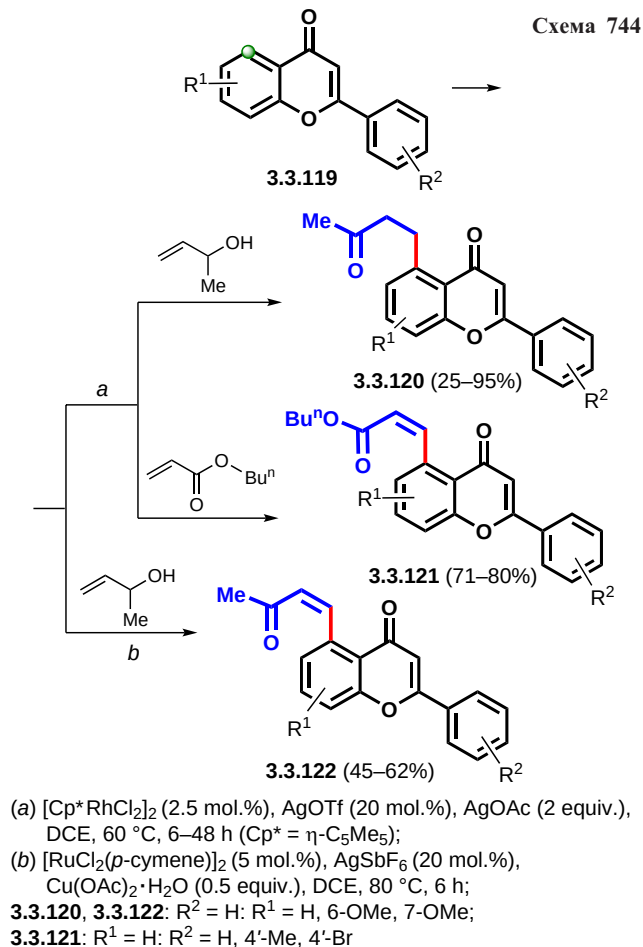
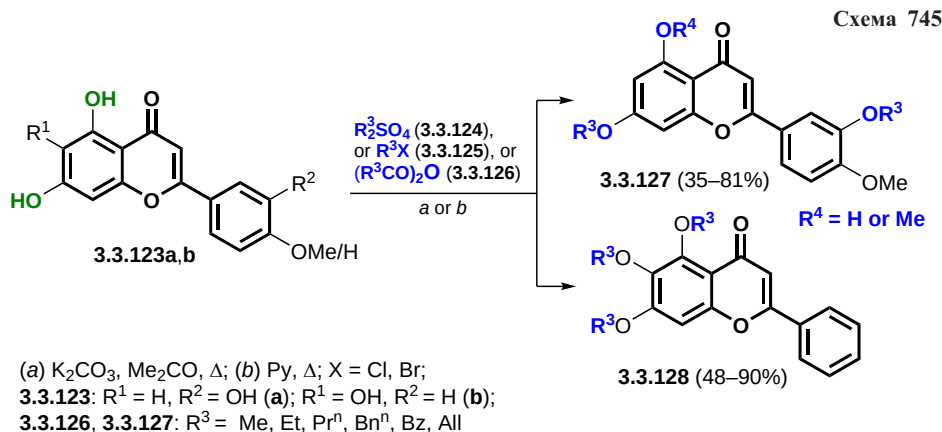
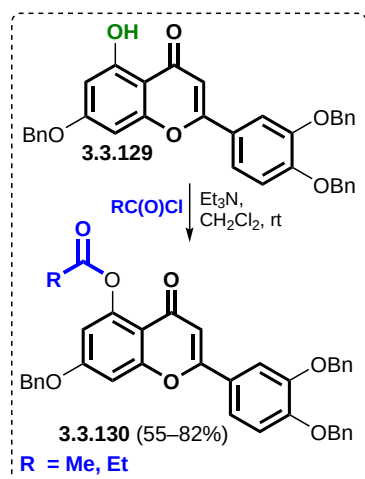
3.3.3. Химические трансформации флавонов

Для флавонов, имеющих свободное положение 3, предложены различные пути СН-функционализации. Так, флавор **3.3.112** в реакции с *N*-фторбензолсульфонимидом (NFSI) в присутствии CuBr и лиганда — 6,6'-Me₂BiPy или TEMPO — образует ди(бензолсульфон)амид **3.3.113** (схема 743).²¹⁰³ Амид **3.3.113** получен также путем электрохимического окисления флавона **3.3.112** и присоединения *N*-радикала сульфонида.²¹⁰⁴ Реакцией флавона **3.3.112** (R¹ = Ph) с диэтилфосфитом при катализе Mn(OAc)₃·2H₂O синтезировано фосфонатное производное **3.3.114**, взаимодействием этого же субстрата с этилбромдифторацетатом в присутствии CuI и пентаметилдиэтилентриамина (PMDETA) — дифторацетатзамещенный флавор **3.3.115**, а прямым трифторметилированием в присутствии 1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3-она (FB) при катализе CuI — 3-трифторметилфлавор **3.3.116** (см. схему 743).²⁰⁶² 3-Хлорзамещенные флавоны **3.3.117** и **3.3.118** образуются при обработке флавонов **3.3.112** триметилхлорсиланом²⁰⁶² или сульфонилхлоридом.²¹⁰⁵



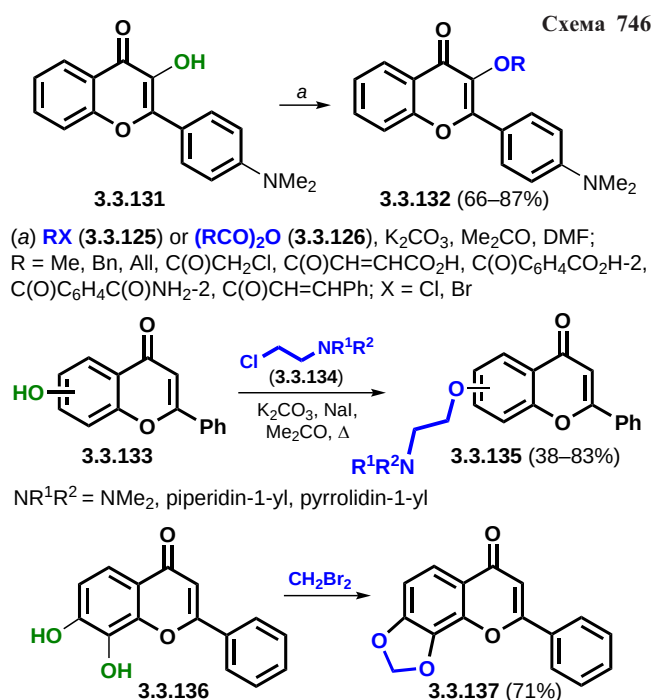
Описана функционализация флавонов **3.3.119** по положению 5 в реакциях с аллиловыми спиртами²¹⁰⁶ и бутил-акрилатом,²⁰⁶⁰ приводящая к 5-алкил(алкенил)производным **3.3.120–3.3.122** с применением Rh^{III}- или Ru^{II}-катализаторов (схема 744).

Для создания новых физиологически активных соединений одно из наиболее перспективных направлений включает функционализацию гидроксисодержащих флавонов, поскольку они чаще всего имеют природное происхождение и обладают биологическим действием. Описана синтетическая модификация природных флавонов — диосметина (**3.3.123a**) и байкалена (**3.3.123b**) — по гидроксигруппам в реакциях с алкилирующими агентами — сульфатами (**3.3.124**), алкилгалогенидами (**3.3.125**) либо эфирами карбоновых кислот (**3.3.126**). В результате получена серия простых и сложных эфиров **3.3.127** и **3.3.128** (схема 745), показавших способность ингибировать АХЭ и β-секретазу (BACE-1).²¹⁰⁷



Ацилирование *O*-бензиловых эфиров лютеолина **3.3.129** использовали для синтеза 5-*O*-ацилированных продуктов **3.3.130**, которые обладали противоопухолевой активностью в отношении клеточных линий колоректальной карциномы (HCT116) и рака молочной железы (MDA-MB-231) (схема 746).²¹⁰⁸

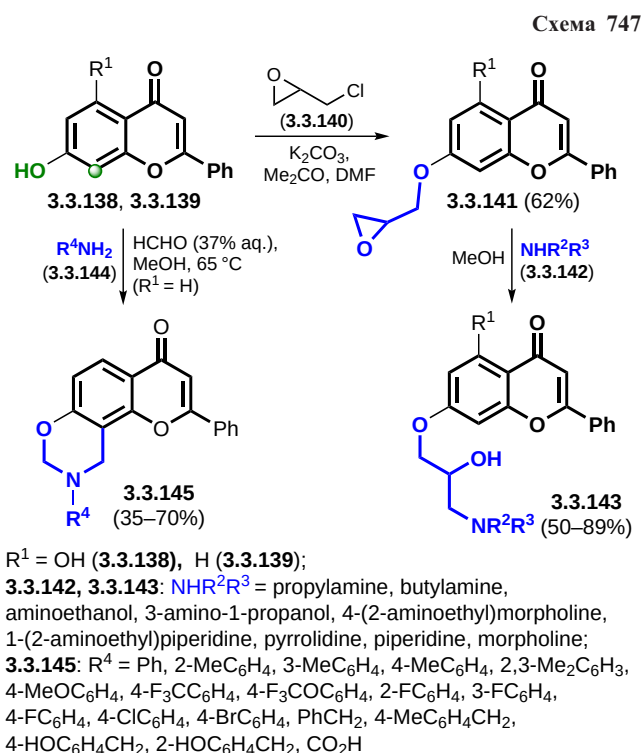
Взаимодействием 3-гидрокси-2-[4-(диметиламино)фенил]бензопиран-4-она (**3.3.131**) с алкилгалогенидами (**3.3.125**) или ангидридами карбоновых кислот (**3.3.126**) получен ряд эфирных и сложноэфирных производных **3.3.132** (см. схему 746).²¹⁰⁵ Некоторые из них проявили антимикотическое действие в отношении грибов *Aspergillus flavus*, *Acremonium strictum*, *Penicillium expansum*. Аминоэтоксиза-



мещенные флавоны **3.3.135** синтезированы реакцией ами-
ноэтилхлоридов **3.3.134** с гидроксифлавонами **3.3.133**.²¹⁰⁹
Флавоны **3.3.135**, содержащий (пиперидин-1-ил)этоксиль-
ный фрагмент, показал анти-АХЭ-активность. 7,8-Ди-
гидроксизамещенный флавоны **3.3.136** под действием
дибромметана циклизуется в 8-фенил-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]-
хромен-6-он **3.3.137**.²¹¹⁰

Хрисин (**3.3.138**) и 7-гидроксифлавоны **3.3.139** реагируют
с эпихлоргидрином (**3.3.140**) по гидроксигруппе при атоме
C(7), образуя эпоксипроизводные **3.3.141**. Последние в ре-
зультате раскрытия эпоксидного цикла под действием ами-
нов **3.3.142** дают 7-алкиламинозамещенные флавоны
3.3.143 (схема 747),²¹¹¹ показавшие способность ингибиро-
вать топоизомеразу типа IIα и антипролиферативную актив-
ность в отношении клеток аденокарциномы простаты
DU145. Введение 7-гидроксифлавоны **3.3.139** в реакцию
Манниха с первичными аминами **3.3.144** и формальдегидом
приводит к аннелированным оксазиновым фрагментам²¹¹²
флавоном **3.3.145**, которые проявили активность против ви-
руса табачной мозаики растений и фунгицидное действие.

Аминозамещенные флавоны также могут быть модифи-
цированы по аминогруппе. Так, 6-аминофлавоны **3.3.146**
при взаимодействии с 2-амино-3-хлорпиримидинами
(**3.3.147**) образуют флавоны-пиримидиновые гибриды
3.3.148,²⁰⁷¹ обладающие туберкулостатическим действием
(схема 748). В аналогичных реакциях с сульфонилхлорида-

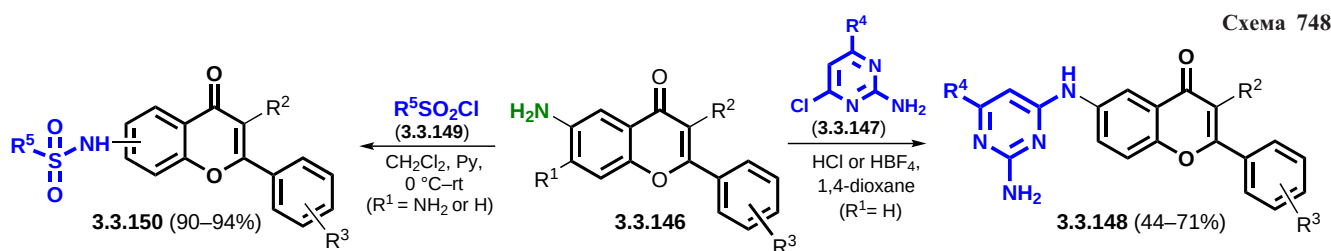


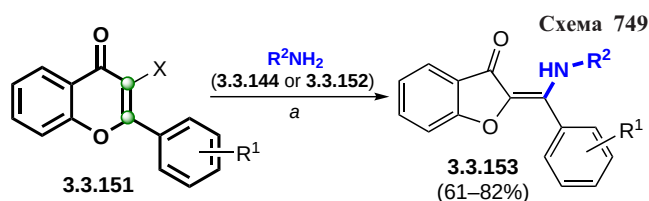
ми **3.3.149** получены флавонылсодержащие сульфонами-
ды **3.3.150**, активные в отношении опухолевых линий
HepG-2, A-549, Caco-2.²¹¹³

Флавоны **3.3.151**, содержащие атом брома или иода в пи-
роновом цикле, взаимодействуют с замещенными анилина-
ми (**3.3.144**) или *N*-фенилмочевинной (**3.3.152**), приводя к
(*E*)-аминированным ауринам **3.3.153** через каскад реакций
аза-присоединения по Михаэлю, раскрытия флавонового
кольца и циклизации (схема 749).²¹¹⁴

Наиболее разнообразны превращения полифторфлаво-
нов под действием *N*-нуклеофилов из-за возможности их
вовлечения в S_NAr -реакции с участием атомов фтора. Под-
робно примеры взаимодействия 3-этоксикарбонилполи-
фторфлавонов с аминами обсуждены в обзоре²¹¹⁵, поэтому
ниже рассмотрены лишь трансформации полифторфлаво-
нов, опубликованные за последние 5 лет.

Показано, что 3-бензоилполифторфлавоны **3.3.154**
реагируют с первичными аминами **3.3.144**, включая биоген-
ный дофамин, с раскрытием пиринового кольца и дезацили-
рованием, образуя *N*-замещенные енаминокетоны **3.3.155**
(схема 750).^{2097,2116} Однако в случае аминокислот **3.3.156**
направление превращения зависит от условий.²⁰⁹⁷ При про-
ведении реакции в мягких условиях в присутствии AcONa и
DIPEA получают дезацилированные флавоны **3.3.157** и ен-



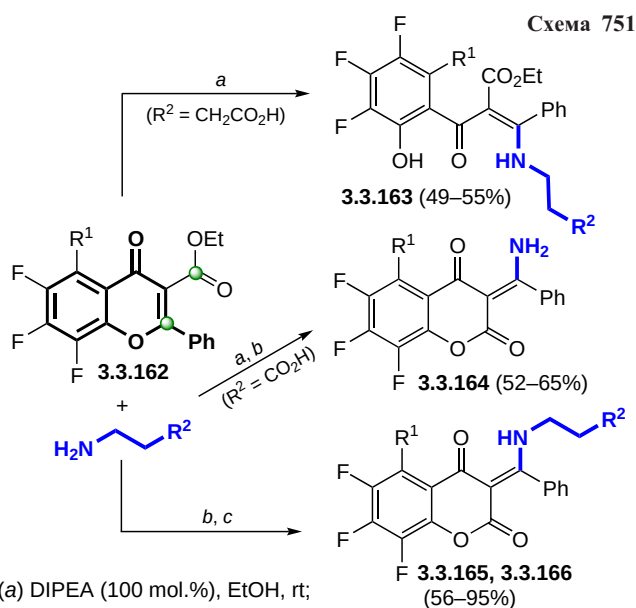


(a) CuI (5 mol.%), KOBu⁺ (3 equiv.), DMF, rt, 30 min; X = Br, I;
3.3.144: R²NH₂ = MeNH₂, EtNH₂, ArNH₂;
3.3.152: R²NH₂ = PhNHCONH₂;
3.3.153: R¹ = H, 4-Me, 4-OMe, 3,4-(OMe)₂, 4-Cl, 3,4,5-(OMe)₃;
 R² = Me, Et, Ph, 4'-ClC₆H₄, 4'-MeOC₆H₄, 4'-FC₆H₄,
 4'-O₂NC₆H₄, 3',5'-(MeO)₂C₆H₃, 3',5'-Me₂C₆H₃

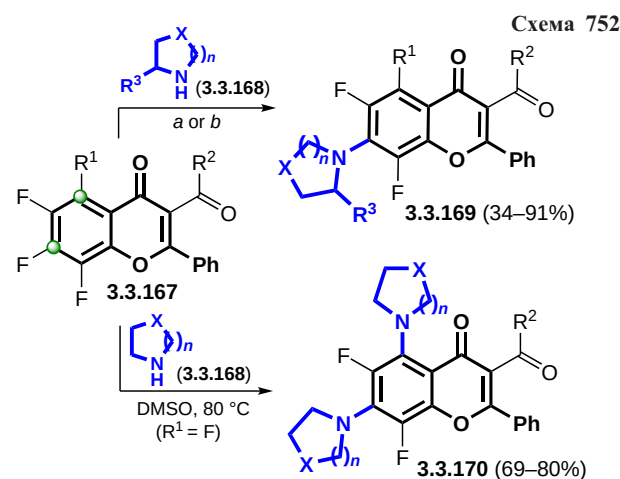
аминокетоны **3.3.158** как побочные продукты. В то же время в присутствии карбонатного буфера в микроволновом реакторе наблюдается альтернативный путь: трифторсодержащий флавор **3.3.154** (R¹ = H) дает 7-аминозамещенные продукты **3.3.159**, а тетрафторфлавор **3.3.154** (R² = F) — смесь 7-амино-5,6,8-трифторфлаворов **3.3.160** и 7-амино-5-гидрокси-6,8-дифторфлаворов **3.3.161**. Последние образуются за счет промежуточного формирования енаминкетона и его последующей циклизации.

Под действием γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в 3-этоксикарбонилфлаворе **3.3.162** раскрывается пирановый цикл и образуются N-замещенные 4-аминобутановые кислоты **3.3.163**. В реакциях тех же субстратов с β-аланином получают 3-[амино(фенил)метилен]-6,7,8-трифторхромен-2,4-дионы **3.3.164** в результате хромен-кумариновой перегруппировки и дезалкилирования (схема 751).²¹¹⁷ Кипячение флавонов **3.3.162** с гистамином в присутствии карбонатного буфера дает 3-[амино(фенил)метилен]полифторхромен-2,4-дионы **3.3.165**. Аналогично проходит реакция с дофамином в присутствии DIPEA, в результате которой образуются производные **3.3.166**.

Превращения 3-карбонилфункционализированных полифторфлавонов **3.3.167** под действием циклоалкиламинов **3.3.168** характеризуются образованием 7-аминофлавонов **3.3.169** как продуктов замещения атома фтора по активированному положению 7 (схема 752).^{2097,2117} В реакциях 3-этоксикарбонилтетрафторфлавор **3.3.167** (R¹ = F) с пирролидином и морфолином возможно также формирование 5,7-диаминозамещенных продуктов **3.3.170**.²¹¹⁷

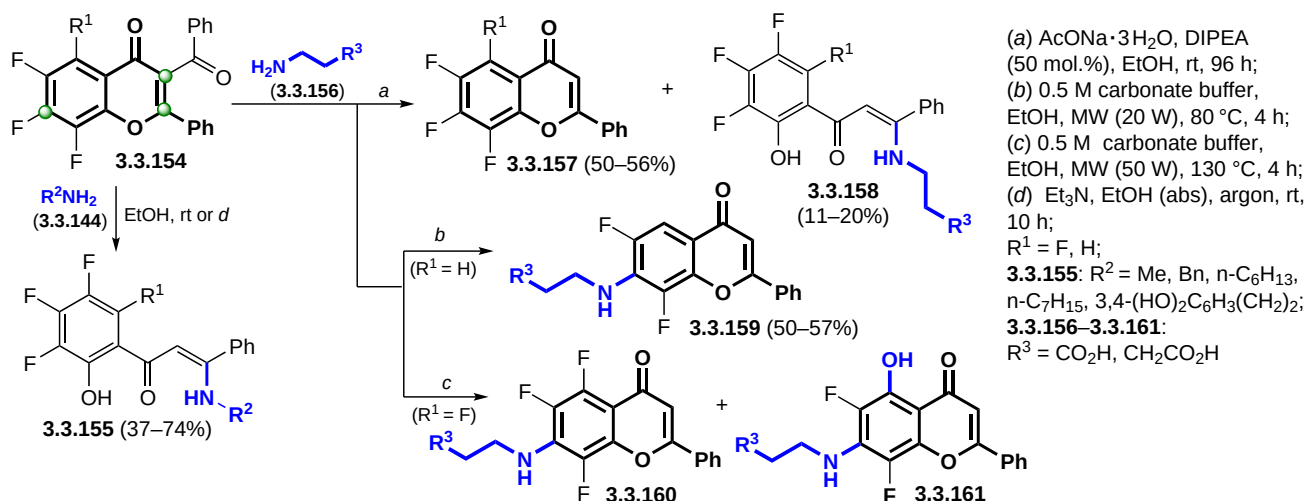


(a) DIPEA (100 mol.%), EtOH, rt;
 (b) 0.5 M carbonate buffer, Me₂CO, Δ;
 (c) DIPEA (200 mol.%), EtOH (MeCN or DMSO), rt;
 R¹ = F, H; R² = 1H-imidazol-4-yl (**3.3.165**), 3,4-(HO)₂C₆H₃ (**3.3.166**)

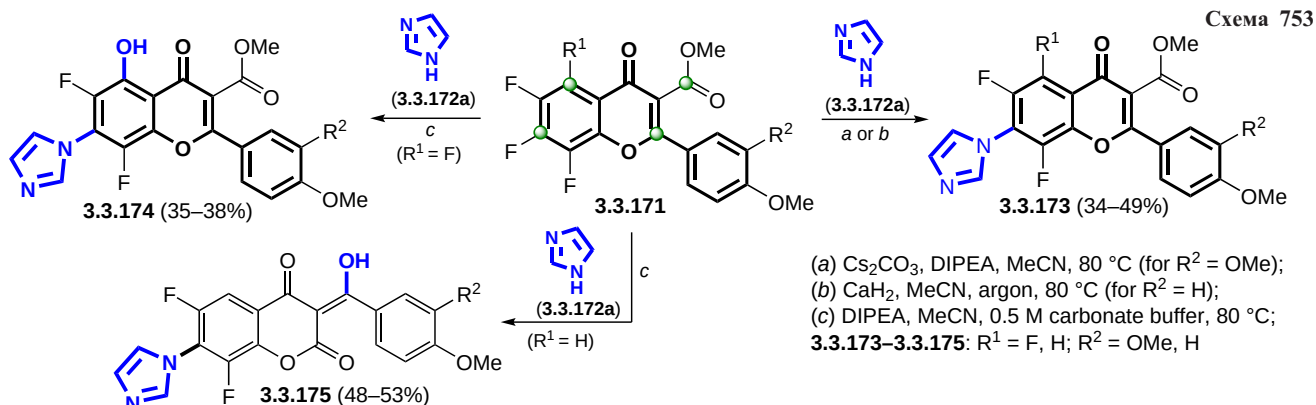


(a) EtOH, rt; (b) DIPEA (50 mol.%), EtOH, 80 °C;
 R³ = H, CO₂H;
3.3.167: R¹ = F, H; R² = Ph, OEt;
3.3.169, 3.3.170: X = O, NMe, CH₂; n = 1, 2

Схема 750



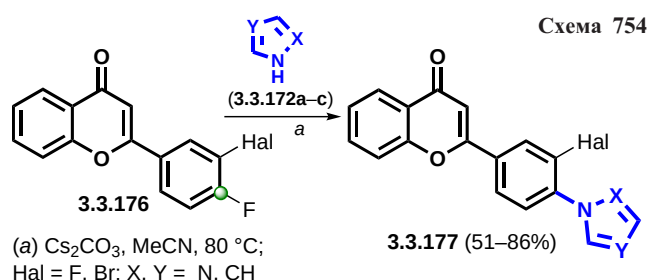
(a) AcONa·3H₂O, DIPEA (50 mol.%), EtOH, rt, 96 h;
 (b) 0.5 M carbonate buffer, EtOH, MW (20 W), 80 °C, 4 h;
 (c) 0.5 M carbonate buffer, EtOH, MW (50 W), 130 °C, 4 h;
 (d) Et₃N, EtOH (abs), argon, rt, 10 h;
 R¹ = F, H;
3.3.155: R² = Me, Bn, n-C₆H₁₃, n-C₇H₁₅, 3,4-(HO)₂C₆H₃(CH₂)₂;
3.3.156–3.3.161: R³ = CO₂H, CH₂CO₂H



Нагревание полифторфлавонов **3.3.171** с имидазолом (**3.3.172a**) в присутствии основания дает 7-имидазолилзамещенные флавоны **3.3.173**. Использование карбонатного буфера изменяет маршрут реакции, так как в данном случае вода выступает в качестве второго нуклеофила. За счет атаки гидроксид-иона по электрофильному центру C(2) происходит раскрытие пиранового цикла с образованием трикарбонильных интермедиатов, которые в зависимости от наличия *орто*-атома фтора претерпевают альтернативные циклизации в 5-гидрокси-7-имидазолил-3-метоксикарбонил-5,6-дифторфлавоны **3.3.175** или 7-имидазолил-6,8-дифторхромен-2,4-дионы **3.3.174** (схема 753).²¹¹⁸

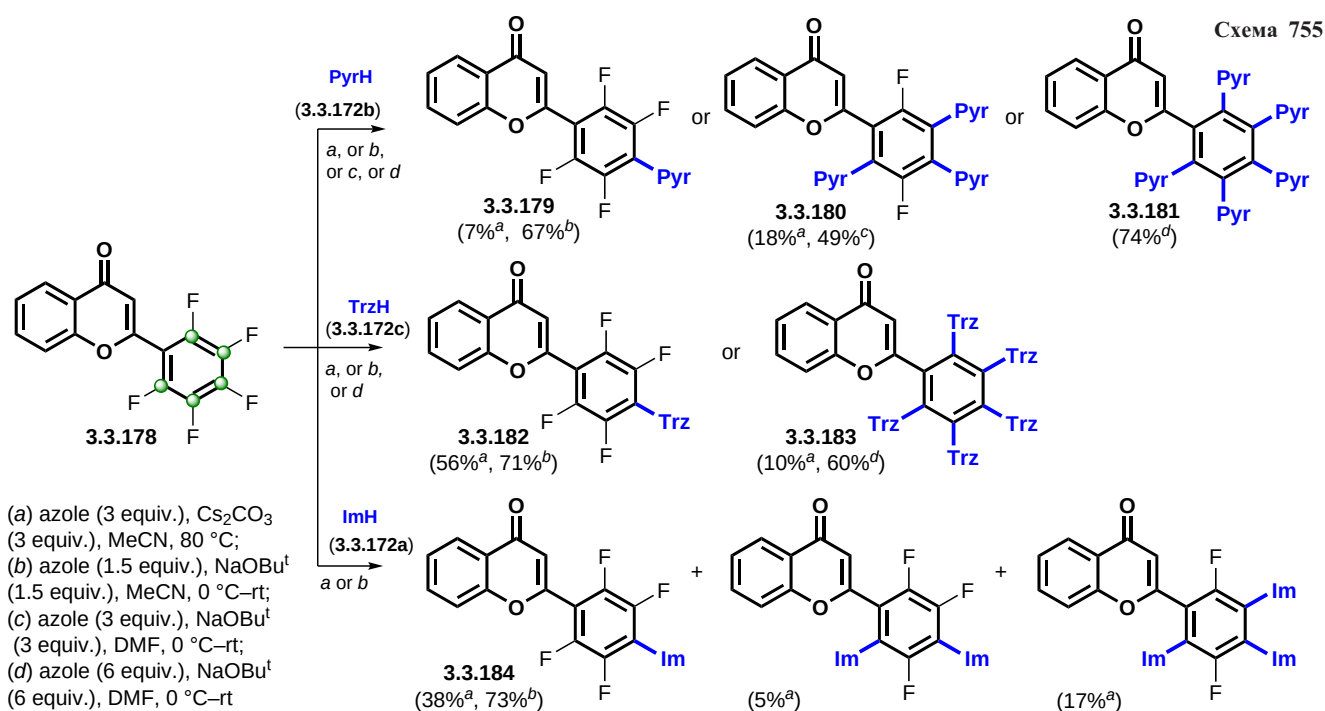
Флавоны **3.3.176**, имеющие атом фтора в *para*-положении фенильного заместителя, реагировали с азолами **3.3.172** (имидазолом (**a**), пиразолом (**b**) и триазолом (**c**)) в присутствии основания, давая азолилпроизводные **3.3.177** (схема 754).²¹¹⁹

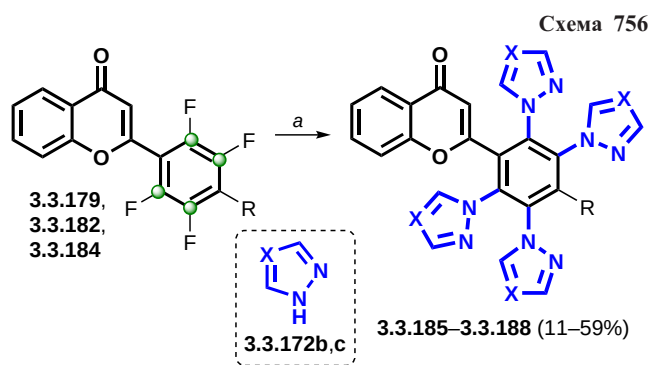
В отличие от этого, превращения полифторзамещенных флавонов **3.3.178** с азолами в аналогичных условиях сопровождалось образованием смеси от моно- до пер(азолил)замещенных флавонов (схема 755, условия *a*).²¹²⁰ Однако для трансформаций пентафторфлавона **3.3.178** с пиразолом (**3.3.172b**, PyrH) были подобраны условия селективного получения моно-, три- и пер(пиразолил)замещенных флаво-



нов **3.3.179–3.3.181** (см. условия *b–d* на схеме 755). Оптимизированные условия были применены для реакций с триазолом (**3.3.172c**, TrzH) и имидазолом (**3.3.172a**, ImH), что привело к синтезу моно- и пер(триазолил)замещенных флавонов **3.3.182** и **3.3.183**, а также моноимидазолилсодержащего аналога **3.3.184** соответственно (см. схему 755).²¹²¹ Использование найденных оптимальных условий для реакций тетра- и трифторфлавонов позволило более избирательно синтезировать как моноазолил-, так и тетра(пиразолил) или триазолил)флавоны. Для некоторых производных была обнаружена фунгистатическая активность.²¹²¹

В условиях перфторзамещения азолилфлавоны **3.3.179**, **3.3.182**, **3.3.184** реагировали с пиразолом и триазолом, давая





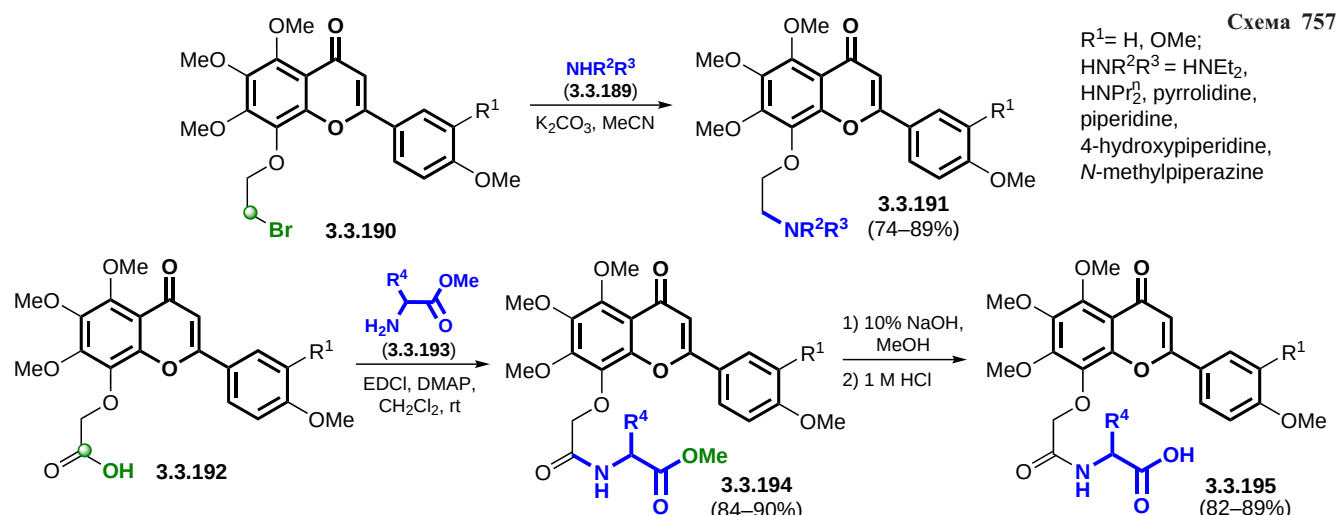
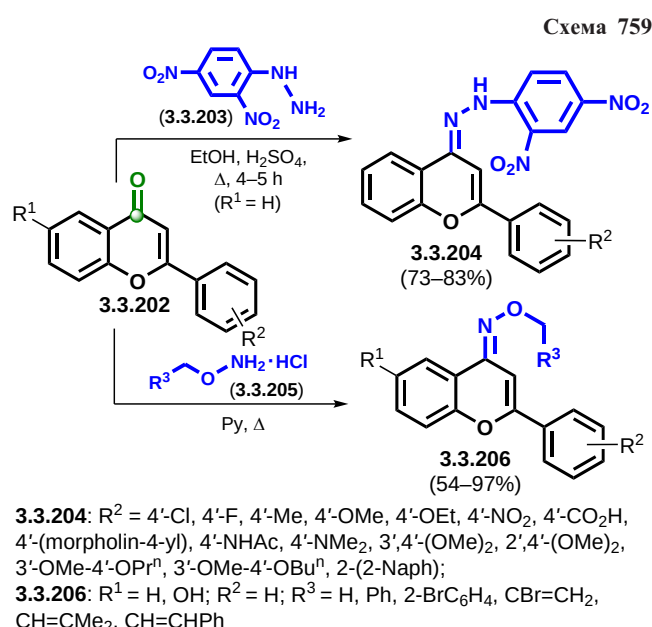
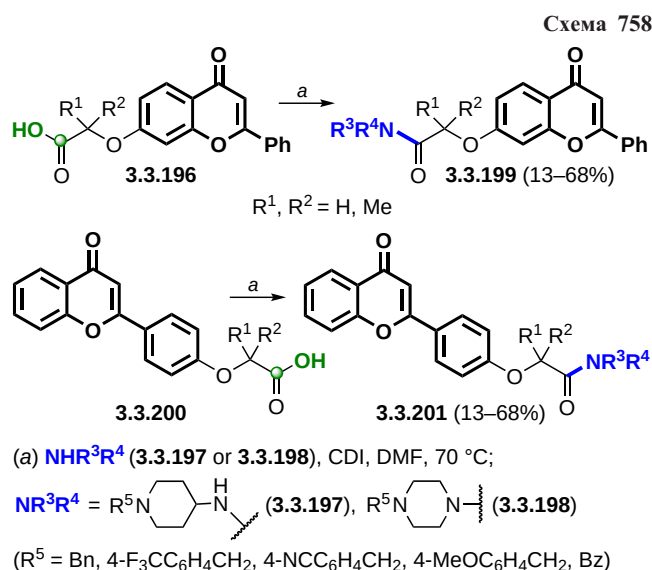
(a) **3.3.172b,c** (5 equiv.), NaOBu^t (5 equiv.), DMF, 0 °C–rt;
 R = Pyr (**3.3.179**, **3.3.185**), Trz (**3.3.182**, **3.3.186**),
 Im (**3.3.184**, **3.3.187**, **3.3.188**);
 X = N (**3.3.185**, **3.3.187**), CH (**3.3.186**, **3.3.188**)

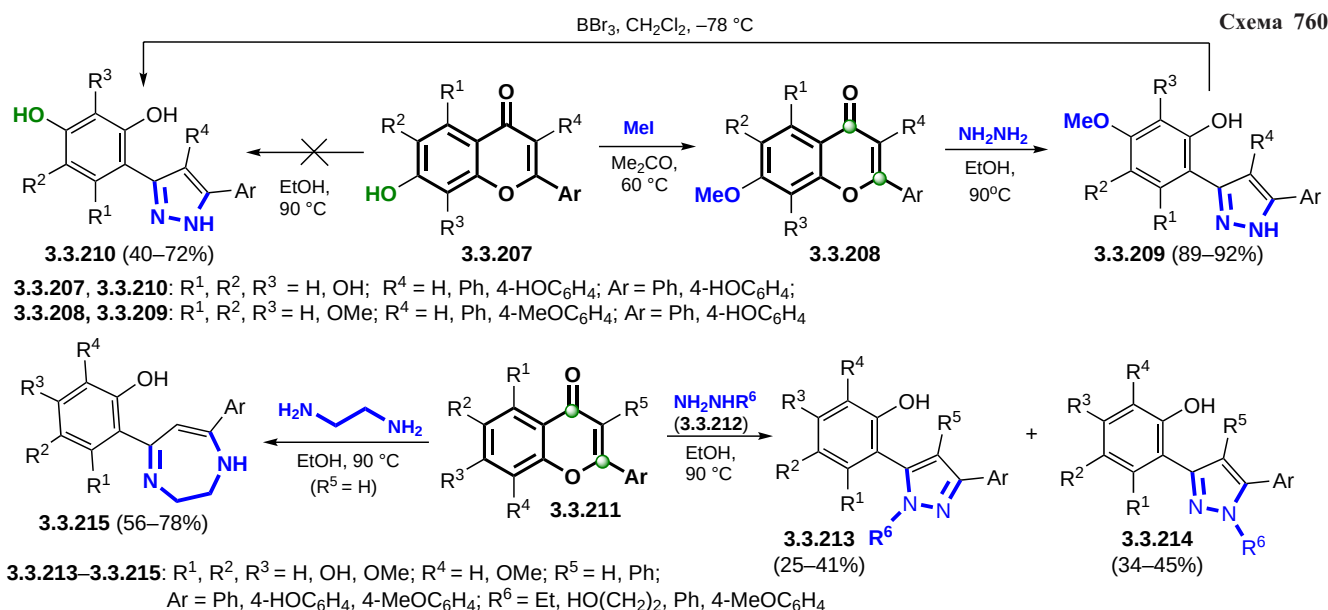
продукты исчерпывающего замещения **3.3.185–3.3.188** (схема 756), которые в твердом состоянии при УФ-облучении испускали зеленый свет.²¹²¹

Описаны превращения природных флавонов **3.3.190**, **3.3.192** — тангеретина ($R^1 = H$) и нобилетина ($R^1 = OMe$), — функционализированных реакционноспособными группами, под действием аминов **3.3.189** и **3.3.193** (схема 757). Из бромпроизводного **3.3.190** получены 5-аминоэтоксизамещенные флавоны **3.3.191**, а из карбоксилированного производного **3.3.192** — амиды **3.3.194**. Гидролиз последних привел к флавонам **3.3.195**, содержащим фрагменты аминокислот и проявившим антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток Aspс-1, SUN5, HepG-2 и HCT116.²¹²²

Конденсацией флавонов **3.3.196**, **3.3.200**, содержащих карбоксильные функции, с 1-бензилпиперидин-4-аминами **3.3.197** и 1-бензилпиперазинами **3.3.198** получены пиперидин- и пиперазинамиды **3.3.199**, **3.3.201** (схема 758). Некоторые представители таких продуктов показали высокое противоопухолевое действие в отношении гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2).²¹²³

Флавоны **3.3.202** конденсируются с 2,4-динитрофенилгидразином (**3.3.203**) как с моно-*N*-нуклеофилом по кетогруппе пиранового цикла, образуя гидразоны **3.3.204** (схема 759), показавшие ингибиторное действие в отношении тирозиназы, а также необычные фотофизические свойства.^{2069,2124} Реакцией с гидрохлоридом *O*-алкилгидроксизамещенного фенилгидразина (**3.3.205**) по кетогруппе пиранового цикла, образуя гидразоны **3.3.206** (схема 759), показавшие ингибиторное действие в отношении тирозиназы, а также необычные фотофизические свойства.^{2069,2124}

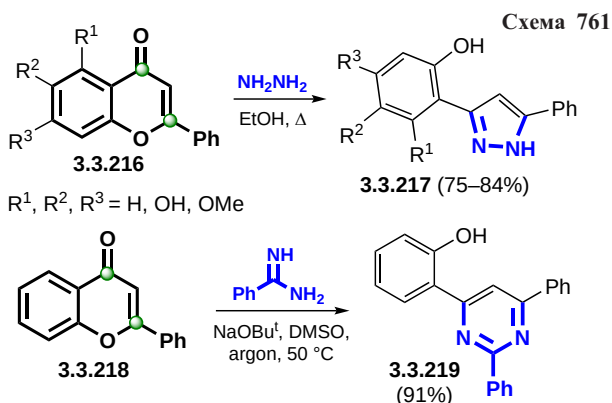




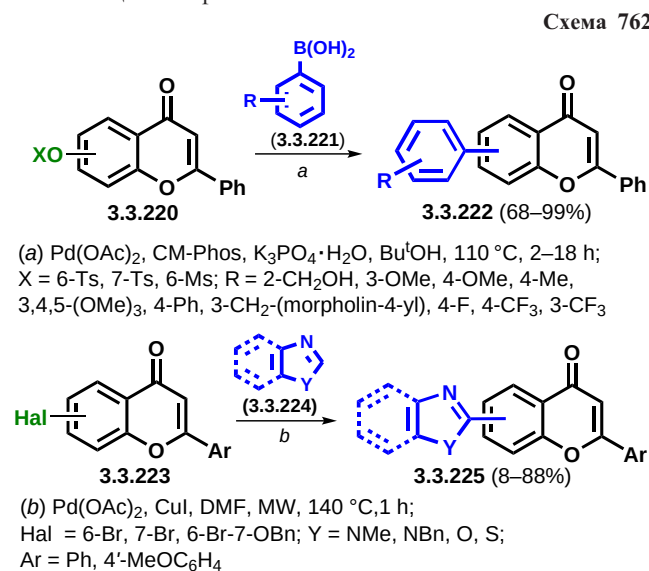
ламина **3.3.205** синтезированы *O*-алкилоксимы **3.3.206**, которые обладали противоопухолевой активностью по отношению к раку молочной железы (линия MDA-MB-231).²¹²⁵

При изучении реакций флавонов **3.3.207** с гидразином авторами отмечено,²¹²⁶ что гидроксигруппа при атоме C(5) препятствует такому взаимодействию. По этой причине сначала проводили метилирование с получением метоксипроизводных **3.3.208**, которые под действием динуклеофилов формировали пиразолы **3.3.209** (схема 760). Флавоны **3.3.211** реагировали с замещенными гидразинами **3.3.212** с образованием изомерных пиразолов **3.3.213** и **3.3.214**.²¹²⁶ Формирование пиразолов проходило за счет атаки диамина по положению 2 флавона, приводящей к раскрытию гетероцикла, и по карбонильной группе с последующей циклизацией. Флавоны **3.3.211** в реакции с этилендиамином подобным путем дают 5,7-диарил-2,3-дигидро-1,4-дiazепины **3.3.215**. Некоторые производные пиразолов проявили противогрибковый эффект в отношении *Candida albicans* (штамм SC5314).

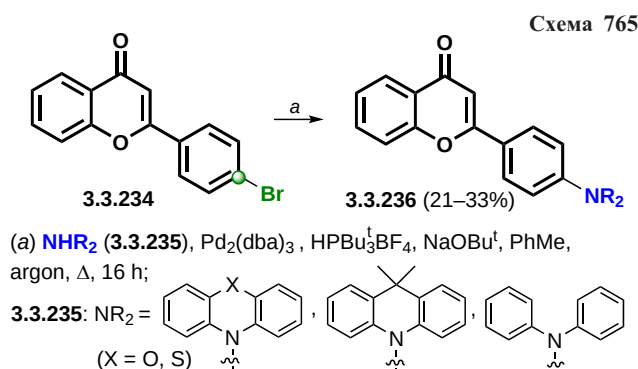
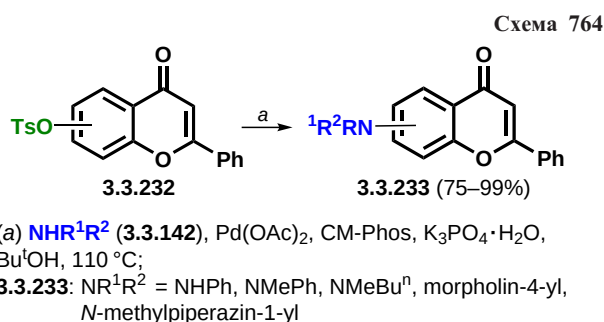
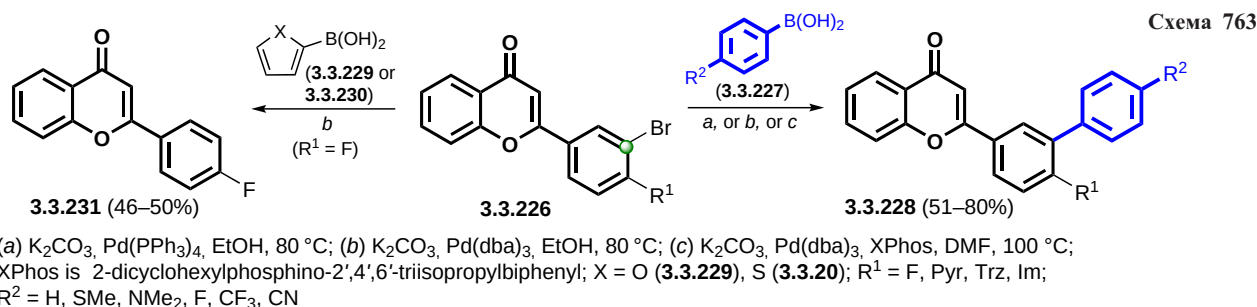
Однако авторы работы²¹²⁷ из флавонов **3.3.216**, несмотря на присутствие гидроксигруппы при атоме C(5), в аналогичных условиях легко синтезировали пиразолы **3.3.217** (схема 761), которые проявили способность ингибировать тирозиназу. Описана рециклизация флавона **3.3.218** под действием бензамидина в присутствии основания в замещенный пиримидин **3.3.219** (см. схему 761).²⁰⁶²



Реакции кросс-сочетания Сузуки–Мияуры 6- и 7-тозил-(метил)оксифлавонов **3.3.220** с арилбороновыми кислотами **3.3.221** при катализе системой Pd(OAc)₂–CM-Phos (CM-Phos — 1-метил-2-[2-(дициклогексилфосфино)фенил]-1*H*-индол) и K₃PO₄·H₂O привели к арилзамещенным флавонам **3.3.222** (схема 762).²¹²⁸ Введение 6(7)-бромфлавонов **3.3.223** в Pd-катализируемые реакции с рядом 1,3-азолов **3.3.224** в присутствии CuI позволило получить 1,3-азол-2-илзамещенные флавоны **3.3.225**.²¹²⁹



Pd-Катализируемым кросс-сочетанием флавонов **3.3.226**, содержащих атом брома в фенильном заместителе, с арилбороновыми кислотами **3.3.227** синтезированы 2'-арилзамещенные флавоны **3.3.228** (схема 763).²¹¹⁹ Однако попытки провести реакции с 2-фурил- (**3.3.229**) и 2-тиенилбороновыми кислотами (**3.3.230**) привели только к дебромированному флавону **3.3.231**.



6(7)-Тозилоксифлавоны **3.3.232** в Pd-катализируемых реакциях аминирования Бухвальда–Хартвига превращаются в аминопроизводные **3.3.233** (схема 764).²¹²⁸

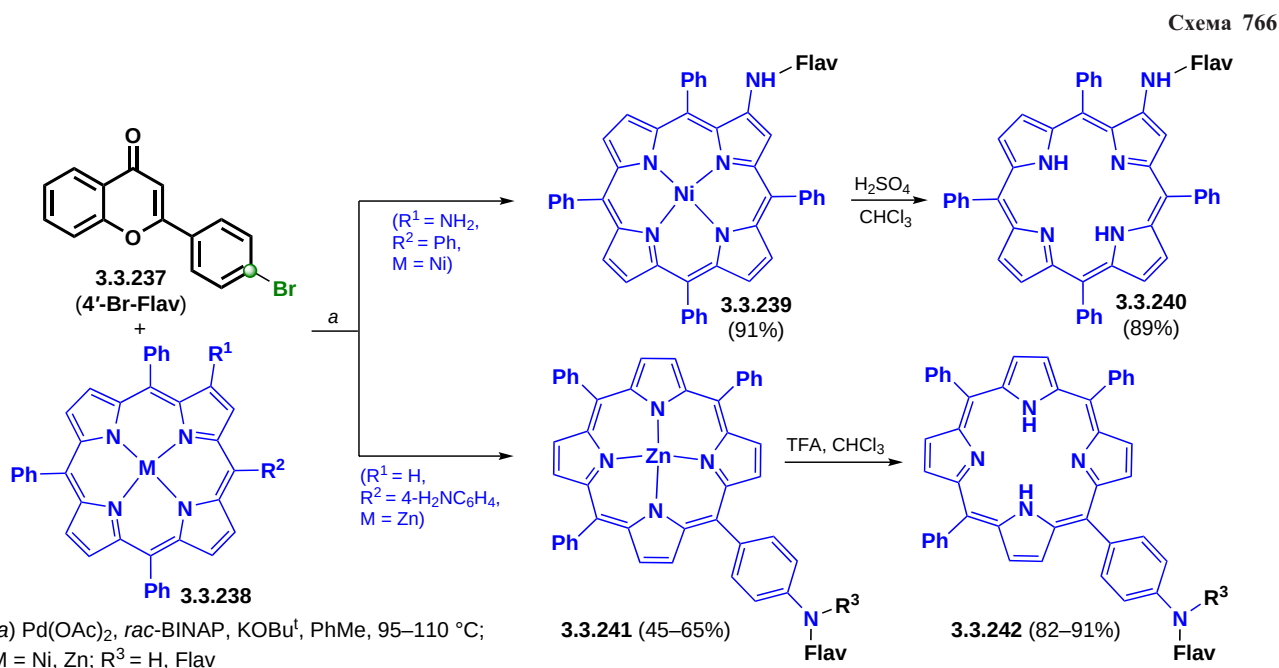
Введение 4'-бромзамещенного флавона **3.3.234** в реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания Бухвальда–Хартвига с диариламинами **3.3.235** позволило получить производные **3.3.236**, обладающие интересными фотофизическими свойствами (схема 765).²¹³⁰

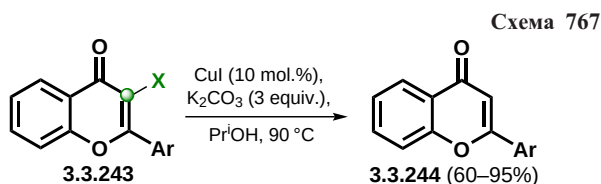
Кросс-сочетанием 4'-бромфлавона **3.3.237** с порфиринами **3.3.238** в присутствии каталитической системы $Pd(OAc)_2$ и рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (*rac*-BINAP) синтезированы комплексы **3.3.239**, **3.3.241**, которые после кислотной обработки дали конъюгаты **3.3.240**, **3.3.242** (схема 766) с потенциальными флуоресцентными свойствами и способностью генерировать синглетный кислород.²¹³¹

3-Галогенсодержащие флавоны **3.3.243** в присутствии системы CuI– K_2CO_3 подвергаются гидродегалогенированию с образованием флавонов **3.3.244** (схема 767).²¹³²

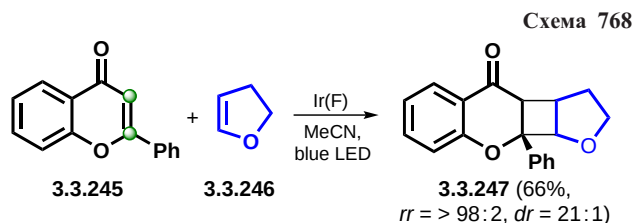
Под действием видимого света в присутствии Ir(F)-сенситизатора проведено межмолекулярное [2+2]фотоциклоприсоединение флавона **3.3.245** к 2,3-дигидрофурану (**3.3.246**) с стерео- и региоселективным формированием *цис-син-цис*-циклобутана **3.3.247** (схема 768).²¹³³

Окислительная реакция лютеолина и других флавонов под действием молекулярного кислорода в щелочной воде приводит к образованию димеров и тримеров флавонов, включая природные соединения — дикраноломин и дистихумтрилутеолин (схема 769).²¹³⁴





X = I, Br, Cl; Ar = Ph, 4'-MeC₆H₄, 4'-FC₆H₄, 4'-BrC₆H₄, 4'-ClC₆H₄, 4'-MeOC₆H₄, 3',4'-(MeO)₂C₆H₃, 3',4',5'-(MeO)₃C₆H₂, 3'-NO₂C₆H₄

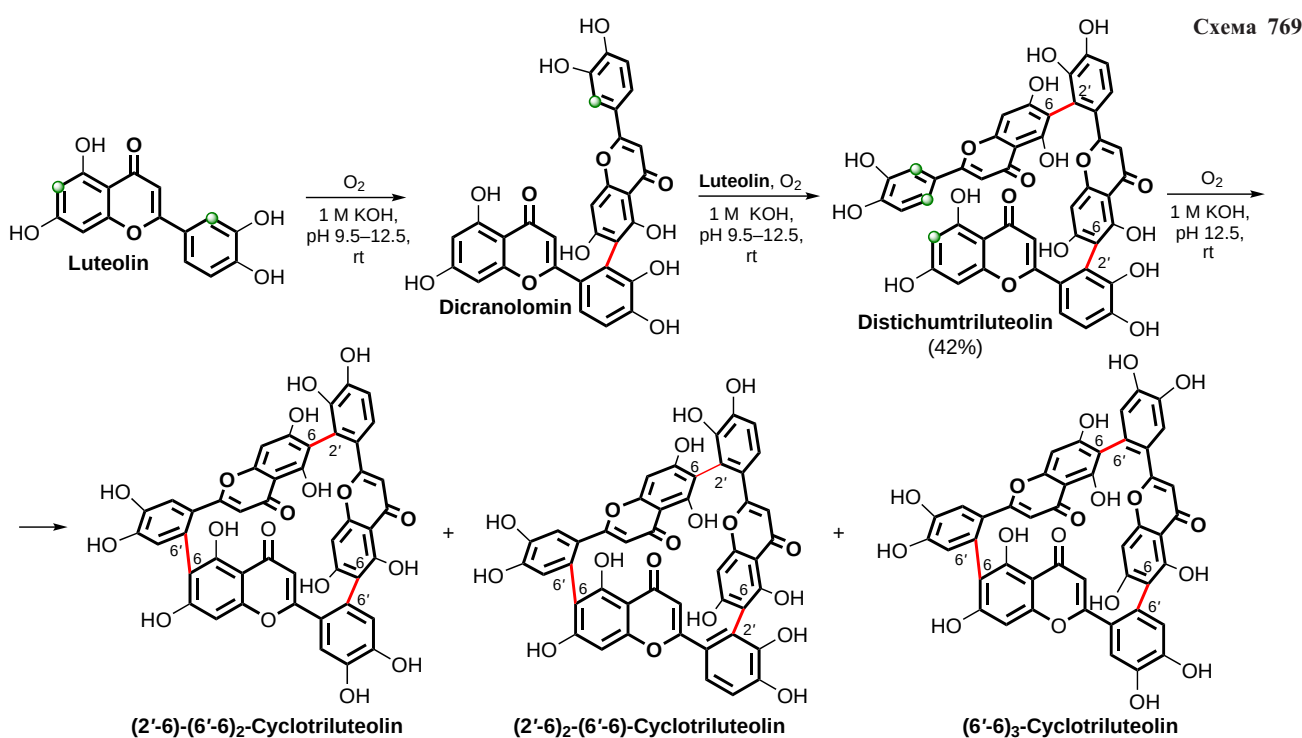


Рассмотренные выше литературные данные дают представление об исследованиях, проводимых в области химии флавонов за последние пять лет. Доступность соединений этого класса обеспечивается применением для их получения как классических методов, включающих конденсацию Кляйзена–Шмидта, окислительное дегидрирование и перегруппировку Бейкера–Венкатарамана, так и современных синтетических приемов, например металл-катализируемых реакций аннелирования. Эти подходы позволяют генерировать флавоны с разнообразным периферийным окружением, что определяет их способность к химическим трансформациям и свидетельствует о перспективности использования таких соединений в качестве полифункциональных реагентов в органическом синтезе. Наиболее ожидаемыми превращениями флавонов являются реакции C–H-функционализации и C–C-сочетания, O(N)-алкилирования и -ацилирования, а также взаимодействие с моно- и динуклеофилами. Хотя следует отметить, что для фторсодержащих флавонов характерна склонность к реак-

циям нуклеофильного ароматического замещения и раскрытия гетероцикла. Несомненная практическая значимость флавонов заключается в разработке на их основе не только биологически активных веществ с широким спектром действия, но и материалов с уникальными фотофизическими характеристиками. Большой прикладной потенциал флавонов должен стимулировать дальнейшие исследования в этой области химии.

3.4. Гетероциклические колхициноиды и пролекарственные формы на их основе

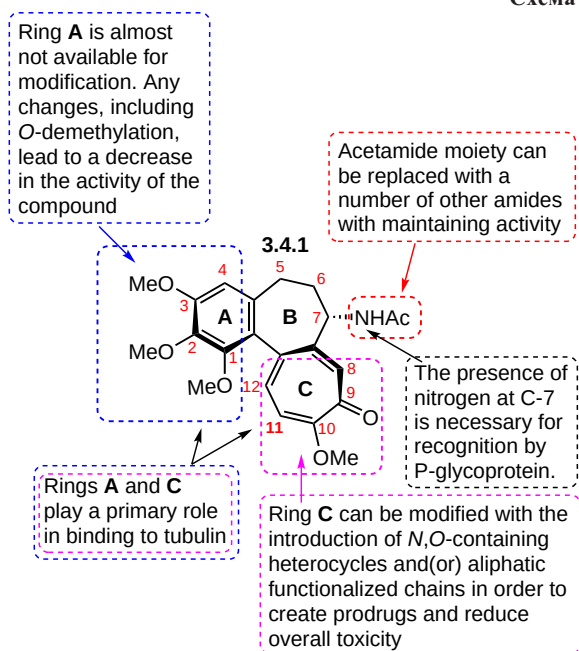
Колхицин (**3.4.1**) — природный алкалоид, впервые выделенный из листьев безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*), обладает широким спектром биологического действия.^{2135,2136} В современной клинической практике это соединение применяют для лечения острой подагры, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Бехчета, склеродермии, амилоидоза и хондрокальциноза.^{2137–2142} Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность приема колхицина при аллергических, хронических инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях.^{2143–2146} Колхицин является первым описанным антимитотическим агентом. Он ингибирует полимеризацию тубулина^{2147,2148} — внутриклеточного белка, присутствующего во всех эукариотических клетках.²¹⁴⁹ Полимеризация гетеродимеров α- и β-тубулина необходима для формирования микротрубочек цитоскелета, которые являются основными составляющими митотического веретена делящихся клеток. Взаимодействуя с сайтом связывания, расположенном на границе α- и β-гетеродимера тубулина, колхицин и его производные образуют с тубулином комплекс, который препятствует правильной сборке микротрубочек и, следовательно, нарушает формирование веретена деления, что вызывает остановку клеточного цикла и индукцию апоптоза в пролиферирующих клетках.^{2150–2154} Ввиду неселективного действия колхицина и наличия бел-



ка-мишени во всех клетках организма колхицин оказывает токсическое действие не только на опухолевые, но и на нормальные ткани, что приводит к развитию тяжелых побочных эффектов. Такая неспецифическая токсичность, а именно нейро- и кардиотоксичность, ограничивает применение в клинической практике колхицина в высоких дозах.^{2155,2156}

Соединение **3.4.1** представляет собой трициклическую конденсированную систему из двух семичленных и одного шестичленного циклов с планарной и аксиальной типами хиральности.²¹⁵⁷ Изучение закономерностей структура–активность показало, что природный колхицин имеет *aR,7S*-конфигурацию, и аффинность такого стереоизомера к тубулину превышает аффинность его синтетических аналогов с отличающимися конфигурациями.²¹⁵⁸ Установлено, что наличие метоксигрупп (трех в кольце **A** и одной в кольце **C**) необходимо для связывания с тубулином, причем практически любая модификация кольца **A** вызывает почти полное снижение активности, в то время как модификации колец **B** и **C** вполне допустимы (схема 770). Для распознавания колхициноида *P*-гликопротеином — белком, ответственным за развитие множественной лекарственной устойчивости, необходимо присутствие атома азота при атоме C(7) кольца **B** в виде как свободной (или замещенной) аминогруппы, так и амидного фрагмента. Отсутствие атома азота в этом положении приводит к тому, что колхициноид перестает быть субстратом для *P*-гликопротеина.²¹⁵⁹

Схема 770



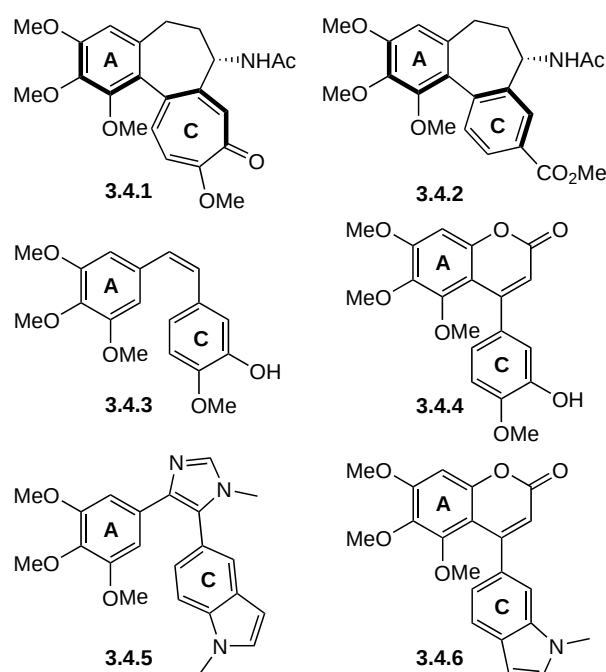
Опубликованы результаты многочисленных исследований по снижению токсических побочных эффектов колхицина, расширению спектра его биологической активности и поиску структурных аналогов, способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость раковых клеток по отношению к колхицину. В литературе представлены обзорные статьи^{2136,2160}, посвященные колхициноидам, которые были получены в результате разных структурных модификаций, в частности колец **B** и **C**; а в обзоре²¹⁶¹, вышедшем в 2018 г., описаны новые конъюгаты и пролекарственные формы на основе колхицина, а также и системы для его доставки с помощью наночастиц.

В данном разделе рассмотрены производные колхицина, содержащие гетероциклические фрагменты, и пролекарственные формы этого соединения, полученные преимущественно за период с 2012 по 2023 г.

3.4.1. Азотсодержащие производные колхицина

Структурные аналоги колхицина, такие как аллоколхицин (**3.4.2**),²¹⁶² комбретастатин А-4 (СА-4) (**3.4.3**)^{2163–2165} и 4-арилкумарины (например, соединение **3.4.4**),^{2166,2167} являются лигандами колхицинового сайта тубулина и обладают антипролиферативной активностью.^{2168–2171} Исследования биологической активности показывают, что ключевым фармакофорным фрагментом этих производных является наличие двух некомпланарных полиметоксизамещенных арильных *син*-колец **A** и **C**, расположенных на определенном расстоянии друг от друга.²¹⁶⁶

Структуры 3.4.1–3.4.6



Установлено, что замена 3-гидрокси-4-метоксифенильного фрагмента в молекулах **3.4.3** и **3.4.4** на гидрофобный 1-метил-1*H*-индол-5-ильный фрагмент (соединения **3.4.5** и **3.4.6**, см. работы^{2172,2173} соответственно) приводит к ингибированию сборки микротрубочек *in vitro* в наномолярном диапазоне концентраций. В 2012 г. были получены²¹⁷⁴ пер-

Структуры 3.4.7

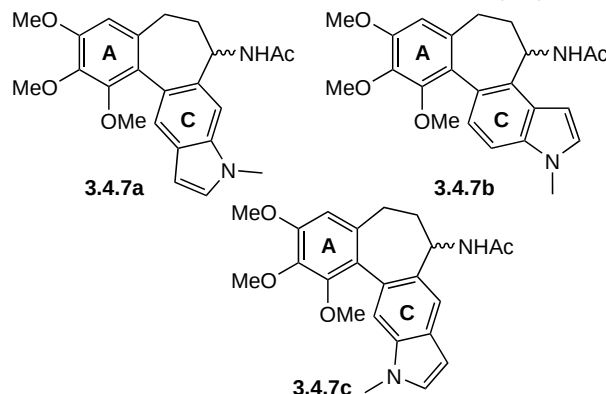
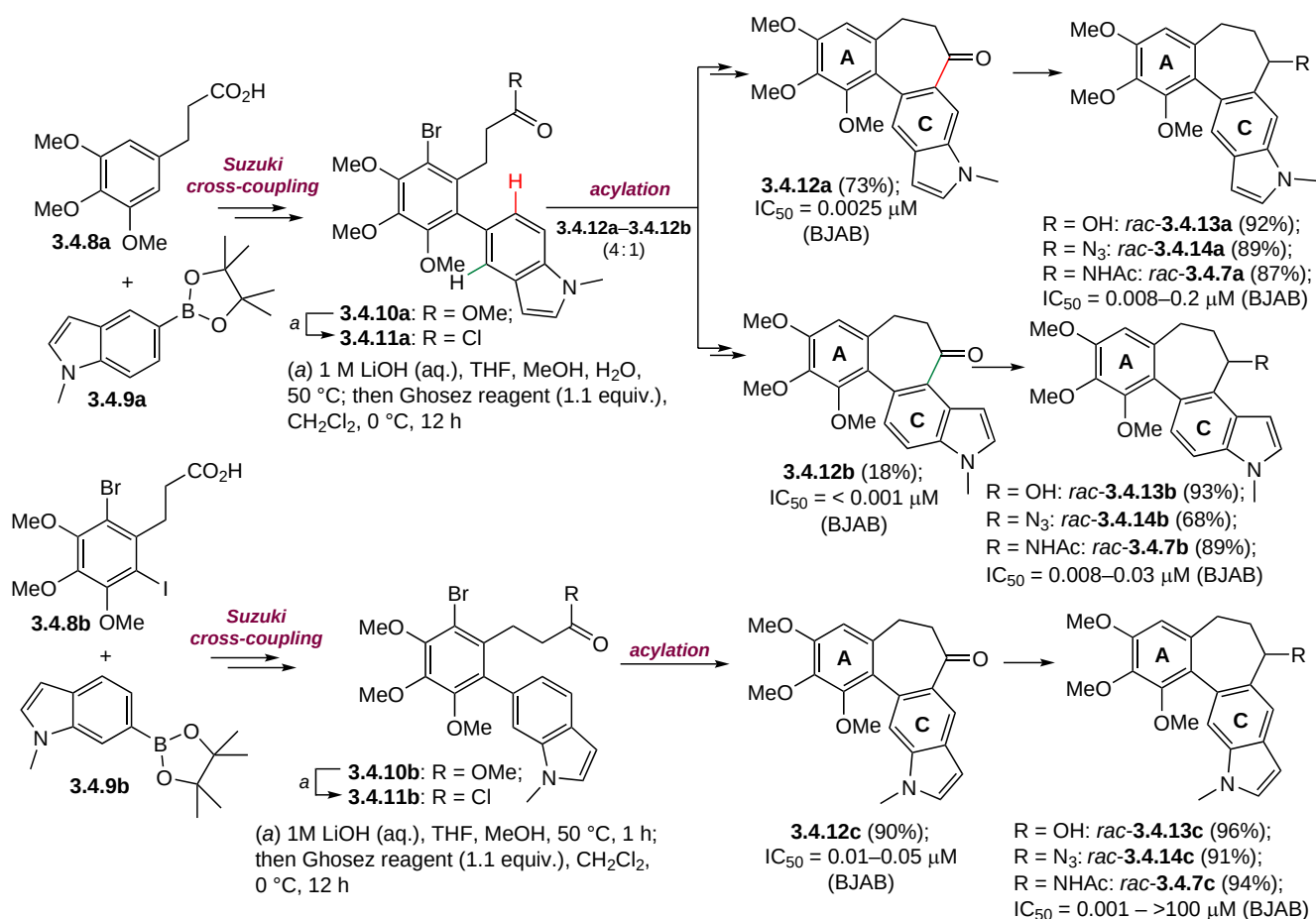


Схема 771



вые синтетические гетероциклические аллоколхициноиды **3.4.7a,b**, которые содержали пиррольный фрагмент, конденсированный с кольцом C.

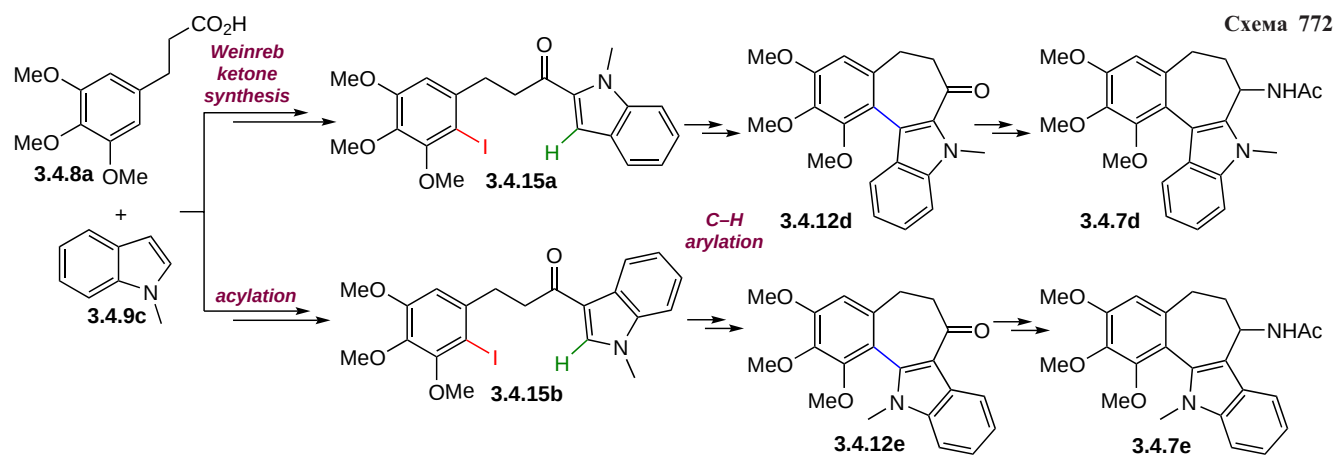
Исходными субстратами для синтеза целевых соединений **3.4.7a,b** служили 3,4,5-триметоксифенилпропионовая кислота (**3.4.8a**) и пинаколовый эфир 5-индолилбороновой кислоты **3.4.9a** (схема 771). Ключевыми стадиями процесса являлись кросс-сочетание Сузуки–Мияуры, в ходе которого происходило образование биарила **3.4.10a**, и последующая внутримолекулярная циклизация по Фриделю–Крафтсу ацилхлорида **3.4.11a**, образующегося *in situ* в присутствии реагента Гозэ.²¹⁷⁵ Модификации C(7)-кетогруппы в соединениях **3.4.12a,b** позволили получить ряд рацемических пирролсодержащих тетрациклических производных — спиртов **3.4.13a,b**, азидов **3.4.14a,b** и ацетамидов **3.4.7a,b** — для скрининга противоопухолевой активности. В экспериментах *in vitro* соединения **3.4.12a,b** и их гидроксильные аналоги **3.4.13a,b** продемонстрировали высокую цитотоксическую активность по отношению к клеткам лимфомы Беркитта (BJAB) и низкую неспецифическую токсичность. Аналогичные свойства проявили полученные²¹⁷⁶ в 2015 г. соединения **3.4.12c** и **3.4.13c**, региоизомерные структурам **3.4.12a,b** и **3.4.13a,b** (см. схему 771). Производные, содержащие азидо- (**3.4.14c**) и ацетамидную группы (**3.4.7c**), оказались наименее активными из ряда изученных соединений.

В 2014 г. был предложен²¹⁷⁷ метод синтеза изомерных колхициноидов **3.4.7d,e** с обращенной ориентацией *N*-метилиндольного фрагмента. В этом случае семичленный цикл формировали по реакции Pd-катализируемого внутримолекулярного C–H-арилирования интермедиатов

3.4.15a,b (схема 772). Оба интермедиата были получены из коммерчески доступной кислоты **3.4.8a** и 1-метил-1*H*-индола **3.4.9c** посредством синтеза кетона Вайнреба и ацилирования по Фриделю–Крафтсу соответственно. Соединения **3.4.12d,e**, а также их модифицированные аналоги оказались на несколько порядков менее цитотоксичными по сравнению с их полученными ранее изомерами.

Впоследствии были разработаны принципиально новые подходы к синтезу нерацемических пирролоаллоколхициноидов из коммерчески доступного (–)-(*aR*,*7S*)-колхицина **3.4.1** (схема 773), которые позволяли сохранить конфигурацию стереоцентра C(7). Один из таких подходов основывался на получении аллоколхамина **3.4.16** или его бромпроизводного **3.4.17**. Из анилина **3.4.17** синтезировали пирролоаллоколхициноиды **3.4.18** в 3 стадии, ключевыми из которых были тандемная реакция кросс-сочетания Соногаширы и последующая 5-эндо-*dig*-циклизация по Лароку.^{2178,2179} Другая схема позволила получить производные **3.4.19** в 3 стадии,²¹⁸⁰ включающие аминирование по Ульману и формирование индольного фрагмента по Фишеру. Среди таких пирролоаллоколхициноидов *N*-метилированное производное **3.4.18b** продемонстрировало наибольшую цитотоксичность (в наномолярном диапазоне концентраций) и более выраженную апоптоз-индуцирующую активность по сравнению с колхицином **3.4.1** и неметилированными аналогами **3.4.18a**, **3.4.19a**, **3.4.19'a**.

Производное **3.4.20** с расширенным (восьмичленным) циклом **B** впервые было получено из тиоколхицина **3.4.21** в 2 стадии с использованием перегруппировки Бекмана (схема 774, реакция *a*).²¹⁸¹



Compound	3.4.18a	3.4.18b	3.4.19a	3.4.19'a	3.4.19b	3.4.19'b
HEK293	160	6.4	2000	160	1	4000

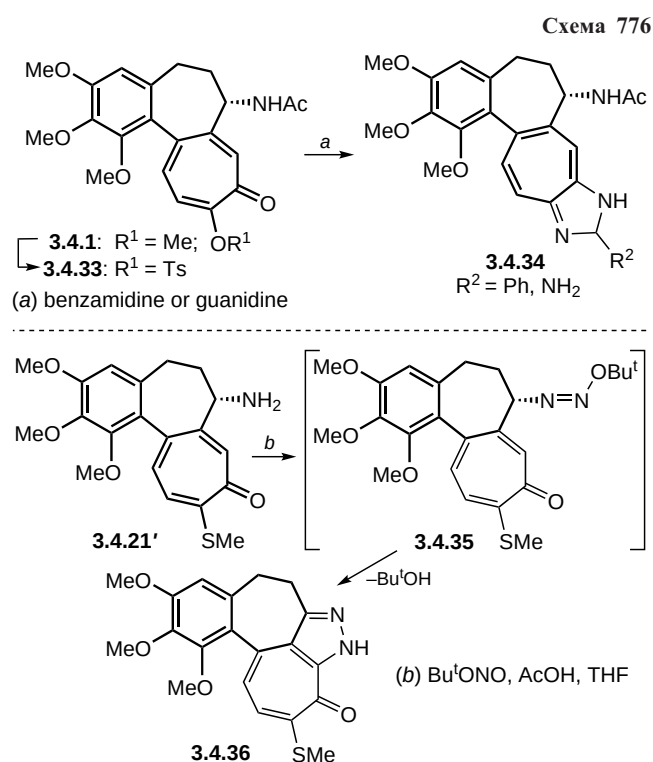
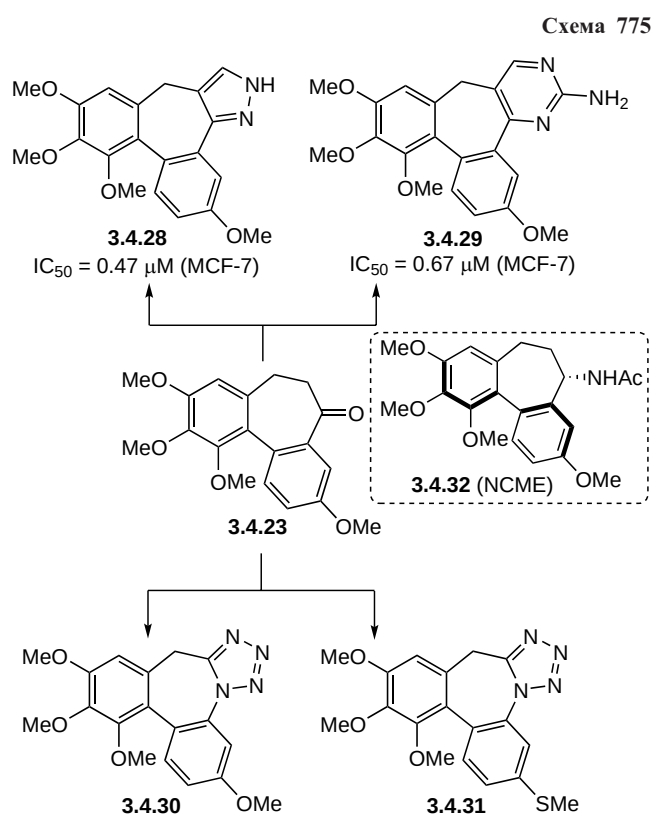
Схема 775

Схема 776

Впоследствии группой Seitz²¹⁸² были синтезированы гетероциклические соединения на основе колхицинов, содержащие восьмичленный цикл с атомом азота. Синтез включал получение дезацетилированного колхинол-*O*-метилового эфира **3.4.22**, биомиметическое трансаминирование которого приводило к кетону **3.4.23** в виде рацемической смеси атропоизомеров. В результате реакции соединения **3.4.23** с гидроклоридом гидросиламина и последующей перегруппировки Бекмана образовалась смесь лактамов **3.4.24** и **3.4.25**. Восстановление изомера **3.4.24** с последующим ацетилированием неустойчивого промежуточного амина **3.4.26** позволило получить продукт **3.4.27**. Производные **3.4.24** и **3.4.27** продемонстрировали умеренную цитотоксическую активность на клеточной линии рака молочной железы MCF-7, что может быть объяснено структурной жесткостью данных молекул, не позволяющей им принять необходимую для связывания с тубулином конформацию.

Наряду с соединениями **3.4.24**, **3.4.25**, **3.4.27** авторами работы²¹⁸² были получены аллоколхициноиды **3.4.28**–**3.4.31** с азотосодержащими циклами, аннелированными по кольцу **В** колхицина (схема 775). Для соединений **3.4.29** и **3.4.30** антипролиферативная активность оказалась сопоставима с таковой для колхицина **3.4.1** и (–)-*N*-ацетилколхинол-*O*-метилового эфира (NCME, **3.4.32**) и превышала цитотоксичность тетразольных производных **3.4.30** и **3.4.31**, из которых тиоколхициноид **3.4.31** был на порядок более активен.

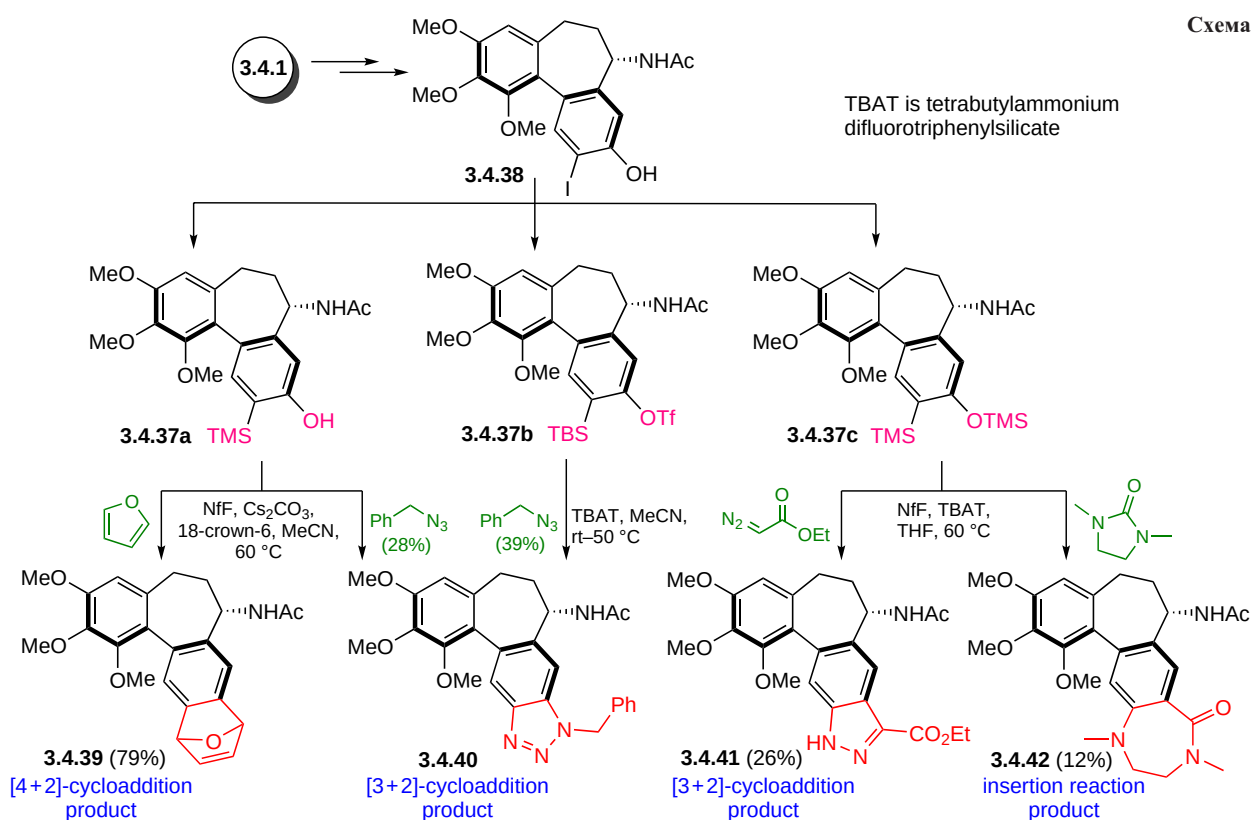
В 1998 г. конденсацией тозилатного производного колхицина **3.4.33** (см.²¹⁸³) с бензамидином или гуанидином был синтезирован колхициноид **3.4.34** (схема 776). Через 5 лет



Danieli и соавт.²¹⁸⁴ в две стадии, через образование диазоинтермедиата **3.4.35**, получили новый тетрациклический колхициноид **3.4.36**, обладающий сравнимой с паклитакселом цитотоксичностью.

За последние два десятилетия было разработано большое число методов получения аринов и их предшественников,

которые являются ценными промежуточными продуктами в синтезе различных карбо- и гетероциклических соединений.²¹⁸⁵ Универсальная синтетическая платформа для получения широкого спектра гетероциклических производных колхицина была разработана в 2023 г. группой проф. А.Ю.Федорова.²¹⁸⁶ Основой такой методологии стала генерация аринового интермедиата, который обладает такими же центром и осью хиральности, как и исходный кол-

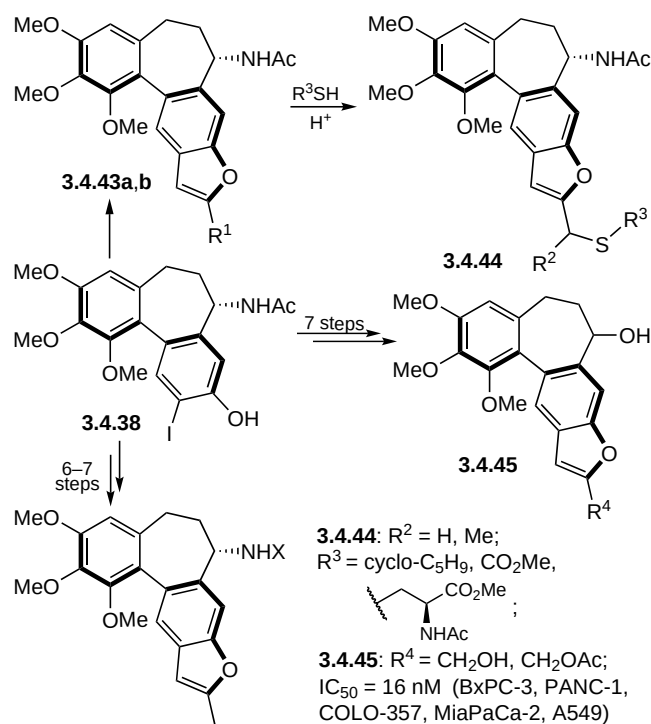


хицин **3.4.1**, и может рассматриваться как высокореакционноспособный хиральный «строительный блок». Прекурсоры **3.4.37a–c**, полученные из иодколхинола **3.4.38**, *in situ* генерируют соответствующий арин — субстрат для реакций внедрения, а также [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения, в результате которых образуются нерацемические аллоколхициноиды **3.4.39–3.4.42** (схема 777).²¹⁸⁷ Биологические исследования на опухолевых клеточных линиях Colo357, OSA и Raji показали, что данные колхициноиды обладают умеренной цитотоксической активностью в диапазоне 4–20 мкМ.

3.4.2. Кислородосодержащие производные колхицина

В 2015 г. в три стадии из природного колхицина **3.4.1** были получены²¹⁸⁸ первые нерацемические фураноаллоколхициноиды **3.4.43** (схема 778). Авторы сначала синтезировали иодколхинол **3.4.38**, который далее вводили в Pd-катализируемое кросс-сочетание с алкинильными производными и внутримолекулярную циклизацию по Лароку.

Схема 778



3.4.43a: R¹ = CH₂OH, IC₅₀ < 20 nM (HEK293, Jurkat, W1308);
3.4.43b: R¹ = CHMeOH, IC₅₀ < 200 nM (HEK293, Jurkat, W1308);
3.4.46: X = H (a), C(O)CH₂OH (b), C(O)CH₂NH₂ (c);
 IC₅₀ = 0.3–32 nM (PANC-1, COLO-357, MiaPaCa-2, T3M4)

Соединения **3.4.43a,b**, содержащие гидроксильную группу в бензильном положении фуранового цикла, проявили цитотоксичность в наномолярном диапазоне концентраций по отношению к линиям эпителиальных и лимфоидных клеток. Колхициноид **3.4.43a** продемонстрировал значительное ингибирование полимеризации тубулина. Молярное отношение ингибитора и белка, которое блокирует активность последнего на 50% (*R*), составляет 0.08, в то время как значение данного параметра для соединения **3.4.43b** равно 0.3, для колхицина **3.4.1** *R* = 0.38, а для комбретастина А-4 (**3.4.3**) *R* = 0.09. Эксперименты *in vivo* показали,

что наиболее активный фураноаллоколхициноид **3.4.43a** эффективно ингибирует рост опухоли молочной железы Wnt-1 без потери массы мышей, не вызывая неврологических симптомов и летальных исходов у экспериментальных животных. Высокая активность данных производных может быть связана со способностью ковалентно взаимодействовать с остатком цистеина в сайте связывания тубулина, образуя соединения типа **3.4.44**.²¹⁸⁹

В 2017 г. были описаны²¹⁹⁰ новые фураноаллоколхициноиды **3.4.45** (см. схему 778), которые содержат гидроксильный фрагмент в бензильном и псевдобензильном положении. Эти продукты, полученные из колхицина в 9 стадий, обладают цитотоксичностью *in vitro* в наномолярном диапазоне концентраций, индуцируют остановку клеточного цикла в фазе G2/M, а также вызывают гиперполяризацию митохондриальных и лизосомальных мембран в клетках.

При исследовании бифункциональных производных **3.4.46a–c** авторами работ^{2191,2192} было установлено, что есть вероятность влияния заряда на цитотоксическую активность молекул. Так, соединения **3.4.46a,c** с первичными аминогруппами обладают на 1.5 порядка более низкой антипролиферативной активностью по сравнению с гидроксилсодержащим аналогом **3.4.45b** (табл. 10). Кислота **3.4.47a** и аминокислота **3.4.47b** гораздо менее активны по сравнению с производным **3.4.46b** (на 2–3 порядка).

Представленные данные подтверждают необходимость ацилирования C(7)-аминогруппы и коррелируют с оценкой цитотоксичности синтезированных ранее индол- и фурано-

Структуры 3.4.46, 3.4.47

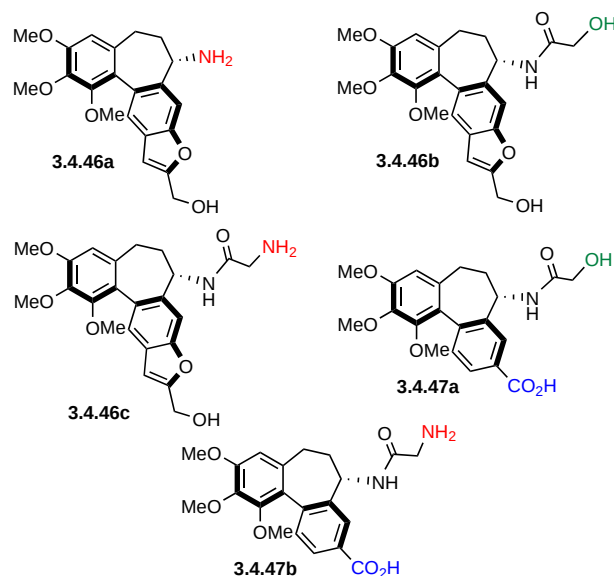


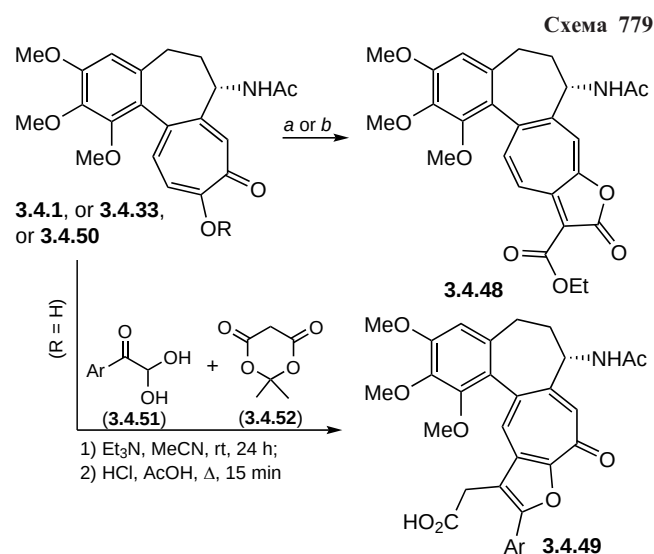
Таблица 10. Цитотоксическая активность аналогов колхицина *in vitro* по отношению к опухолевым клеточным линиям.^{2191,2192}

№ п/п	Соединение	IC ₅₀ , нМ	
		PANC-1	MiaPaCa-2
1	3.4.46a	160	32
2	3.4.46b	6	32
3	3.4.46c	160	160
4	3.4.47a	800	800
5	3.4.47b	800	4000

аллоколхициноидов, для которых наличие свободной аминогруппы снижает активность по меньшей мере в 10 раз. Можно предположить, что производные с функциональными группами, способными протонироваться или депротонироваться в физиологических условиях, проявляют меньшую активность, поскольку избирательно накапливаются в определенных органеллах клетки, таких как лизосомы и митохондрии.

Важным направлением модификации колхицина является синтез конденсированных гетероциклических производных с вовлечением трополонового фрагмента. Так, реакция [8+2]-циклоприсоединения диэтилмалоната к колхицину в присутствии натрия приводит к соединению **3.4.48**,²¹⁹³ содержащему конденсированный фурановый цикл (схема 779, условия а). Это же соединение было получено конденсацией тозилатных производных колхицина с диэтилмалонатом в присутствии метилата натрия (см. схему 779, условия б).²¹⁹⁴ В 2021 г. Комогорцев и соавт.²¹⁹⁵ сообщили о разработке первого опе-рот-подхода к синтезу замещенных фураноколхициноидов **3.4.49** на основе многокомпонентной реакции колхицина **3.4.50**, арилглиокселей **3.4.51** и кислоты Мельдрума **3.4.52** (см. схему 779).

В 2020 г. впервые были описаны²¹⁹⁶ дигидрофураноаллоколхициноиды (схема 780). Для синтеза таких соединений иодколхинол **3.4.38**, полученный из колхицина, алкилировали соответствующим аллилбромидом. Последующая



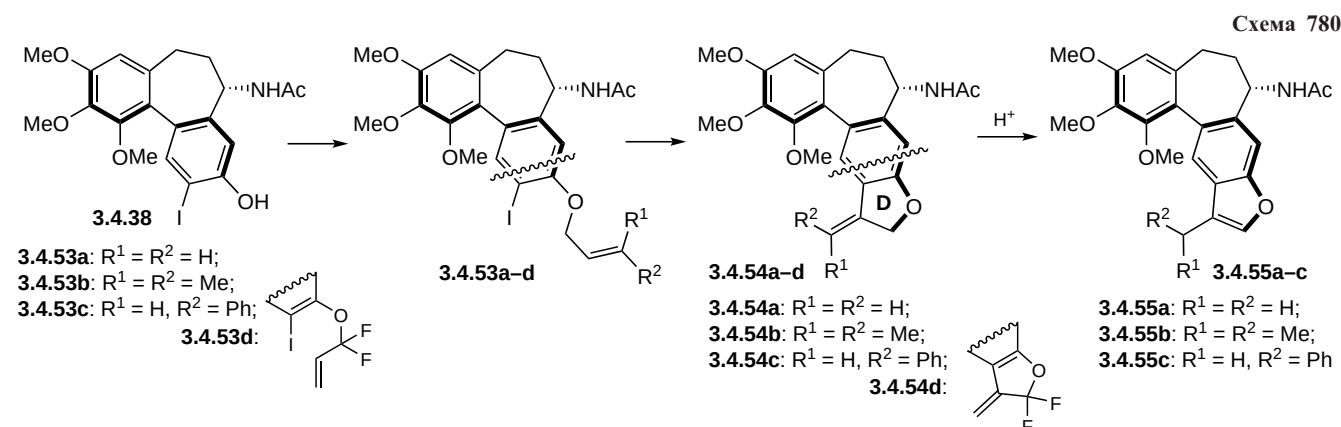
(a) for R = Me: $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{Na}$, Et_2O , PhH (60%);

(b) for R = Ts: $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, MeONa, DMSO (29%)

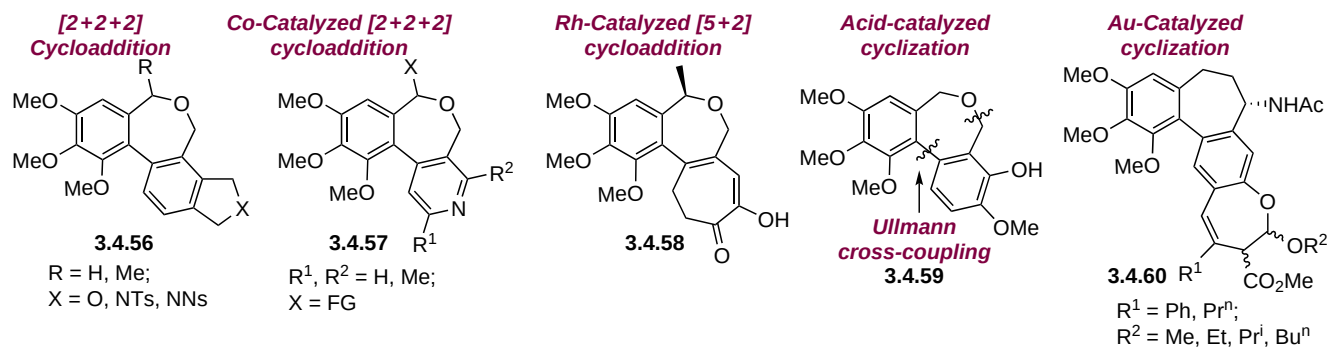
внутримолекулярная реакция Хека приводила к целевому продукту **3.4.53**, содержащему 2,3-дигидрофурановый цикл. Показано, что колхициноиды **3.4.54** подвергаются кислотно-катализируемой изомеризации в соответствующие бензофурановые производные **3.4.55**. Дигидрофураноаллоколхициноид **3.4.54a** и его фторированный аналог **3.4.54d** проявили активность в пиколярном диапазоне концентраций на всех изученных линиях опухолевых клеток, что позволяет считать эти соединения самыми цитотоксичными колхициноидами на сегодняшний день. Обнаружено, что размер заместителей при экзоциклической двойной связи в дигидрофурановом фрагменте является важным фактором, влияющим на активность колхициноидов. Колхициноид **3.4.54a** более эффективно ингибирует полимеризацию тубулина по сравнению с колхицином **3.4.1** и комбретастином **3.4.3**, действуя в субстехиометрических количествах. Эксперименты *in vivo* продемонстрировали значительное снижение острой токсичности соединений **3.4.54a,d** по сравнению с колхицином (полуметальная доза (LD_{50}) составляла $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ для производного **3.4.54a** и $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ для колхицина при внутривенном введении).

Бензо[*b*]оксепиновый фрагмент часто встречается в природных соединениях, таких как птерулон,²¹⁹⁷ радуланины, гелианнуолы, и их аналогах.^{2198–2200} Эти соединения обладают широким спектром биологической активности. Baudoin и соавт.²²⁰¹ продемонстрировали, что замещенные дибензо[*c,e*]оксепиновые колхициноиды также могут быть биологически активными, что нашло отражение в ряде работ, посвященных синтезу аналогов колхицина с семичленными *O*-содержащими циклами.

Так, в 2008 г. группа проф. Schmalz²²⁰² сообщила о разработке нового метода синтеза 6-оксааллоколхициноидов **3.4.56** с использованием индуцируемого микроволновым излучением внутримолекулярного Co- или Rh-катализируемого [2+2+2]-циклоприсоединения в качестве ключевого этапа. Некоторые из полученных продуктов проявили апоптоз-индуцирующую активность в отношении опухолевых клеток ВЈАВ. Впоследствии на основе описанной реакции этой же группой были получены первые соединения **3.4.57**,²²⁰³ содержащие атом азота в кольце *C*, а в 2012 г. описан²²⁰⁴ синтез колхициноида **3.4.58** путем Rh-катализируемого внутримолекулярного [5+2]-циклоприсоединения. Интересно отметить, что в то время как цитотоксичность колхициноида **3.4.58** оказалась умеренной ($\text{IC}_{50} = 1–10 \text{ мкМ}$ по отношению к клеточной линии ВЈАВ), его комбинация с доксорубицином значительно усиливала



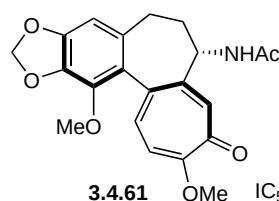
Структуры 3.4.56 – 3.4.60



цитостатическое действие последнего против резистентных клеток Nalm6 (проявление синергического эффекта).

Группой Wallace²²⁰⁵ был синтезирован ряд гетероциклических производных колхицина с использованием реакции Cu-катализируемого кросс-сочетания Ульмана в качестве основной стадии. Наиболее перспективные биологические свойства продемонстрировало соединение **3.4.59**, для которого показатели ингибирования полимеризации тубулина оказались сравнимыми со значениями для комбретастина А-4 (**3.4.3**). Авторы предположили, что в отсутствие заместителей при атомах C(1), C(5) и C(7) молекула имеет низкий барьер вращения вдоль аксиальной оси, что позволяет ей легко принимать конфигурацию, аналогичную конфигурациям колхицина (**3.4.1**) и комбретастина (**3.4.3**) (aR) и необходимую для связывания с тубулином.

Ряд диастереомерных O-содержащих колхициноидов **3.4.60** был получен проф. А.Ю.Федоровым и соавт.²²⁰⁶ В этом случае ключевой трансформацией служила Au-катализируемая циклизация в присутствии нуклеофилов. Соединения **3.4.60** проявили умеренную цитотоксичность в отношении линий опухолевых клеток человека (HEK293, PANC-1, Colo-357 и HeLa) и мышей (Colon 26), что предположительно можно объяснить отличной от колхицина геометрией связывания этих производных с тубулином. С помощью молекулярного докинга было показано, что объемный бензоксепиновый фрагмент препятствует расположению молекулы, характерному для колхицина, что приводит к нарушению полярных и гидрофобных взаимодействий и может быть причиной снижения активности соединений.



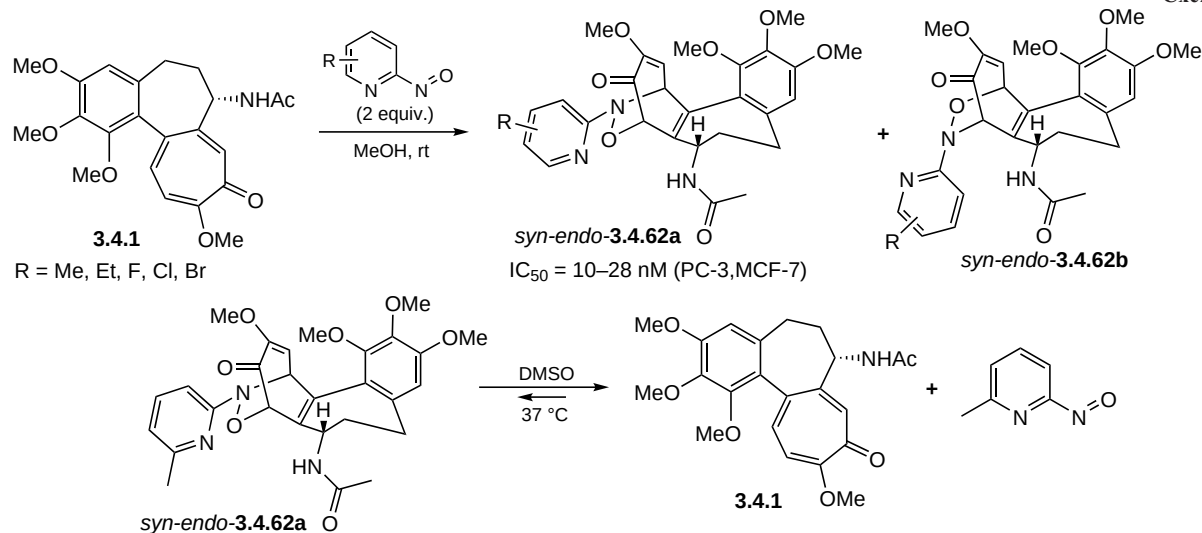
Структура 3.4.61

3.4.3. Другие гетероциклические колхициноиды

Природный алкалоид корнигерин **3.4.61**, выделенный из растения *Colchicum cornigerum*, представляет собой аналог колхицина, в котором винциальные атомы кислорода в положениях 2 и 3 связаны метиленовым мостиком. Установлено, что корнигерин обладает близкой к колхицину биологической активностью: в частности, он ингибирует полимеризацию тубулина, останавливает рост и деление клеток лейкемии L1210 в метафазе.²²⁰⁷

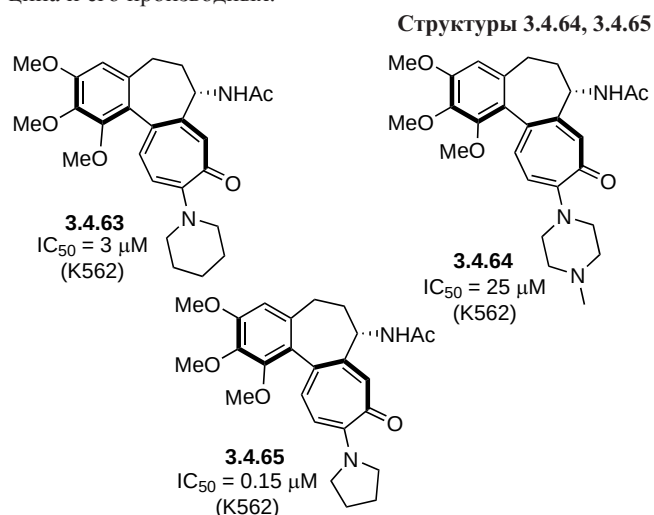
В 2010 г. Miller и соавт.²²⁰⁸ сообщили о синтезе гетероциклических региоизомерных колхициноидов **3.4.62a,b** реакцией Дильса–Альдера соединения **3.4.1** и 2-нитропиридинов (схема 781). Основные изомеры **3.4.62a** продемонстрировали близкие к исходному колхицину значения активности на клеточных линиях PC-3 и MCF-7. Авторы показали, что такая активность связана с тем, что полученные соединения выступают в роли пролекарств, которые при попадании в организм высвобождают колхицин вследствие протекающей реакции ретро-Дильса–Альдера. Было отмечено, что введение N,O-гетероцикла изменяет структурную конформацию молекулы и таким образом

Схема 781



влияет на способность колхицина вызывать полимеризацию тубулина, практически полностью подавляя ее.

Группой китайских ученых²²⁰⁹ был получен ряд колхициноидов, в которых метоксигруппа трополонового цикла была замещена на циклический амин, например пиперидин (**3.4.63**), 1-метилпиперазин (**3.4.64**) и пирролидин (**3.4.65**). Анализ цитотоксичности данных соединений показал, что такая замена значительно снижает антипролиферативную активность колхициноидов до микромолярных концентраций, тем самым подтверждая значимость метоксигруппы кольца **C** для проявления цитотоксических свойств колхицина и его производных.

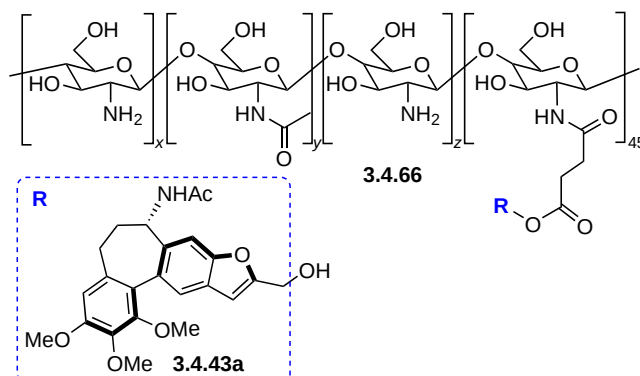


3.4.4. Пролекарства на основе гетероциклических колхициноидов

Одним из способов снижения общей токсичности лекарственных препаратов и улучшения их ADMET-характеристик^P является разработка пролекарственных форм и инкапсулирование препаратов в наноразмерные системы доставки.^{2210–2212} Создание пролекарств, которые могут значительно расширить терапевтический потенциал лекарственного средства, основано на их конъюгации с широким спектром макромолекул,^{2213–2219} включая антитела, полисахариды, лектины, сывороточные белки, пептиды, факторы роста и синтетические полимеры.

^P ADMET — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity.

Структуры 3.4.43a, 3.4.66

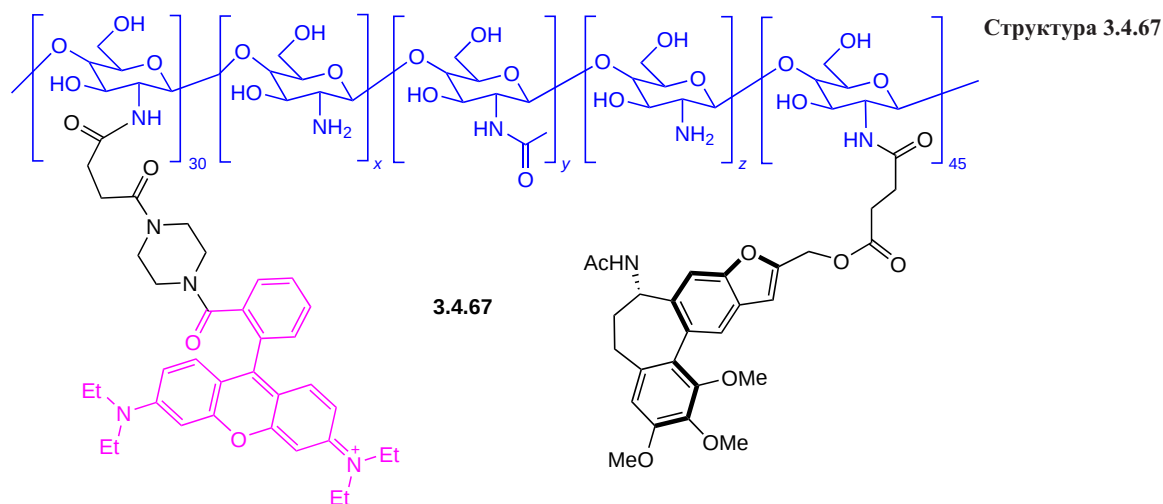


Для инкапсулирования лекарственных средств широко используют природный полисахарид хитозан, который обладает значительными преимуществами благодаря своей биоразлагаемости, низкой токсичности и большому числу аминогрупп, используемых для модификации поверхности наночастиц.²²²⁰ На основе фураноаллоколхицина **3.4.43a** в 2016 г. был синтезирован²²²¹ конъюгат **3.4.66** с хитозаном с молекулярной массой 40 кДа. Соединения **3.4.43a** и **3.4.66** индуцируют деполимеризацию тубулина, нарушают клеточный цикл и подавляют пролиферацию клеток. Исследования *in vivo* на модели опухоли молочной железы Wnt-1 показали, что конъюгат **3.4.66** оказывает значительно более сильное ингибирование роста опухоли, чем интактная форма **3.4.43a**, возможно, в результате лучшего накопления в опухоли благодаря EPR-эффекту (EPR-эффект — эффект повышенной проницаемости и удержания).²²²²

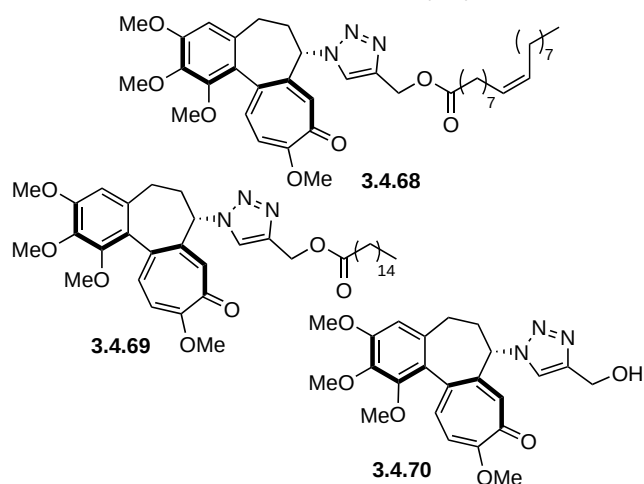
Продолжением данной работы стал синтез флуоресцентного хитозанового конъюгата **3.4.67** с колхициноидами, создание на его основе наночастиц и изучение их биораспределения в тканях и органах мышей.²²²³

Показано, что увеличение диаметра наночастиц до 450 нм значительно сказывается на их биораспределении, а именно приводит к накоплению препарата в тканях печени. В то же время обнаружено низкое его накопление в почках и легких, более высокое — в селезенке. Установлено также, что конъюгирование колхициноидов с хитозаном снижает гастро- и кардиотоксичность.

Липосомы являются удобной платформой для создания инъекционных композиций с целью системного введения гидрофобных соединений.²²²⁴ Известно, что колхицин **3.4.1**,



Структуры 3.4.68–3.4.70



нейтральная липофильная молекула, локализуется главным образом в липидном бислое, однако он склонен вытесняться в водную фазу и образовывать в ней слоистые агрегаты.²²²⁵ Для удерживания колхицина в липидном бислое было предложено создать на его основе липофильные пролекарственные формы **3.4.68** и **3.4.69**,²²²⁴ которые содержат остатки олеиновой и пальмитиновой кислот соответственно и высвобождают интактный колхициноид **3.4.70** при попадании в организм.

Анализ антипролиферативной активности этих соединений на клетках лимфомы Беркитта показал, что триазольное производное **3.4.70** обладает активностью, сходной с таковой для колхицина **3.4.1** ($IC_{50} = 25$ и 20 нМ соответственно), а сложные эфиры колхициноидов **3.4.68** и **3.4.69** ($IC_{50} = 4$ и 6 нМ) еще более активны, чем колхицин **3.4.1**. Объяснением этому может служить облегченный перенос амфифильных соединений **3.4.68**, **3.4.69** через плазматическую мембрану с последующим быстрым внутриклеточным гидролизом и транспортировкой к молекуле тубулина.

Пролекарственные формы **3.4.68** и **3.4.69** были инкапсулированы в липосомы на основе природных фосфолипидов и протестированы на цитотоксическую активность на панели из четырех линий опухолевых клеток человека (HBL-100, K562, HaCaT, Jurkat). Было показано, что такие липосомальные композиции сохраняют биологическую активность в основном по отношению к эпителиальным опухолевым клеткам человека.

В 2015 г. был получен²²²⁶ ряд липофильных производных колхицина (схема 782). В качестве исходного соедине-

Таблица 11. Противоопухолевая активность аллоколхициноидов **3.4.75**.²²²⁶

Соединение	R	Выход, %	Противоопухолевая активность	
			IC_{50} , мкМ	AC_{50} , мкМ [†]
a	OH	53	1.0	0.5
b	CH ₂ OH	88	0.25	0.5
c	OC(O)C ₁₇ H ₃₃ -n	67	0.25	0.5
d	CH ₂ OC(O)C ₁₇ H ₃₃ -n	65	2.5	2.5
e	OC(O)C ₁₅ H ₃₁	52	2.5	5.0
f	CH ₂ OC(O)C ₁₅ H ₃₁	45	2.5	2.5

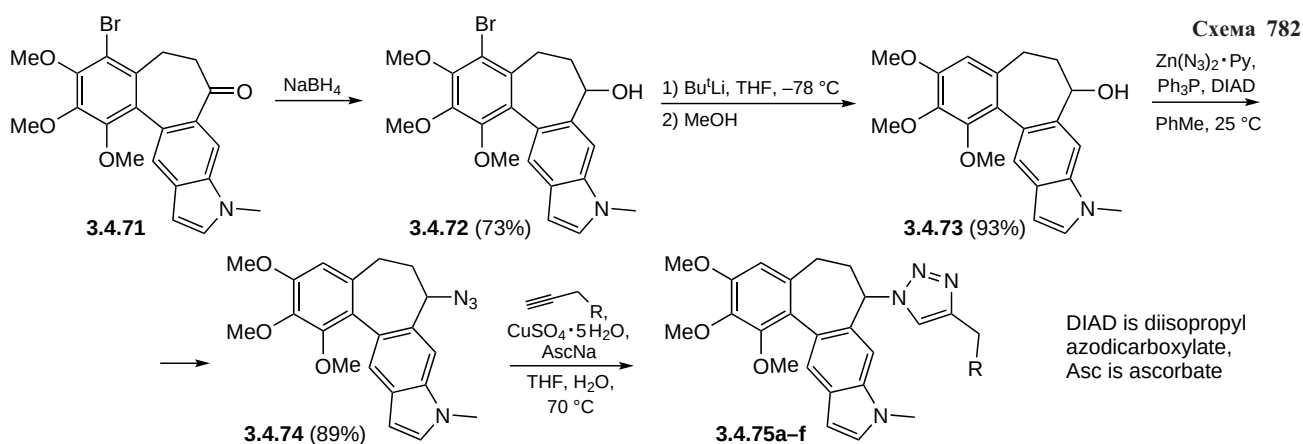
[†] Концентрация соединения, вызывающая апоптоз 50% клеток.

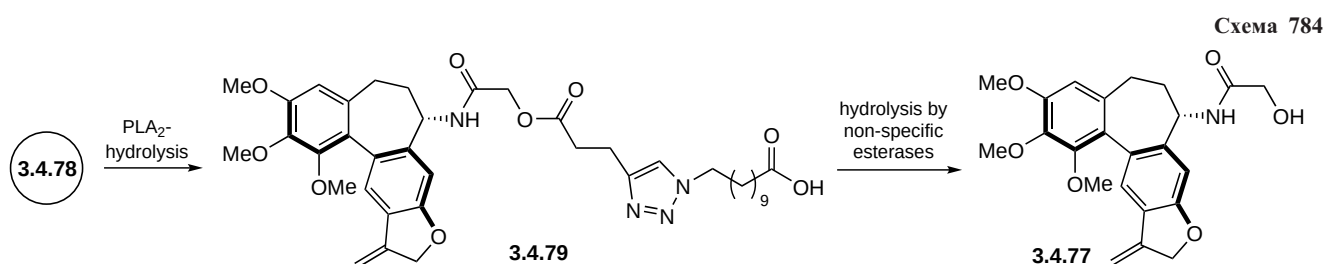
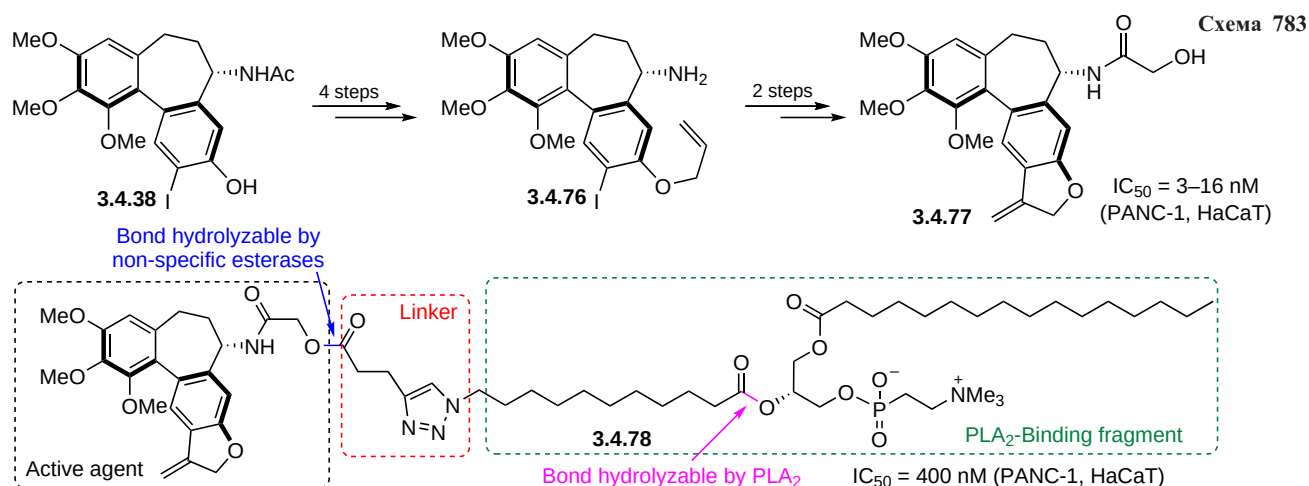
ния использовали колхициноид **3.4.71**, который первоначально восстанавливали NaBH₄ до спирта **3.4.72**, затем дегалогенировали, а интермедиат **3.4.73** вводили в реакцию Мицунобу с образованием азида **3.4.74**. Последующее диполярное [3+2]-циклоприсоединение к терминальному алкинам привело к 7-(триазол-1-ил)пирролоаллоколхициноидам **3.4.75a–f** с выходами 45–88% (табл. 11).

Противоопухолевая активность аллоколхициноидов **3.4.75a–f** была изучена на клеточной линии лейкемии человека Nalm6. Показано, что производное **3.4.75c**, которое содержит остаток олеиновой кислоты, эффективно ингибирует деление клеток Nalm6 и обладает высокой апоптоз-индуцирующей активностью (см. табл. 11).

Липосомы могут быть сконструированы таким образом, чтобы высвобождать активное соединение под воздействием эндогенного или экзогенного триггера (изменение температуры или pH среды, магнитное воздействие, облучение, энзиматическое расщепление и др.) в очаге патологии. В частности, чувствительные к ферментам липосомы могут выделять препарат в патологических тканях со значительно повышенным уровнем ферментов.^{2227, 2228}

В 2019 г. появилось сообщение²²²⁹ о разработке нового фосфолипидного пролекарства (схема 783), инкапсулированного в фермент-чувствительные наноразмерные липосомы (размер 90–110 нм) на основе природного фосфатидилохолина. Сначала из колхицина (**3.4.1**) в 10 стадий, через образование интермедиатов **3.4.76** и **3.4.77**, был синтезирован активный колхициноид **3.4.78**.²²³⁰ По предположению авторов, под воздействием повышенного уровня фосфолипиды A2, который наблюдается в очагах воспаления и метастазирования,²²³¹ при гидролизе фосфолипидного конъюгата **3.4.78** первоначально высвобождается кислота **3.4.79**, которая далее подвергается гидролизу неспецифическими



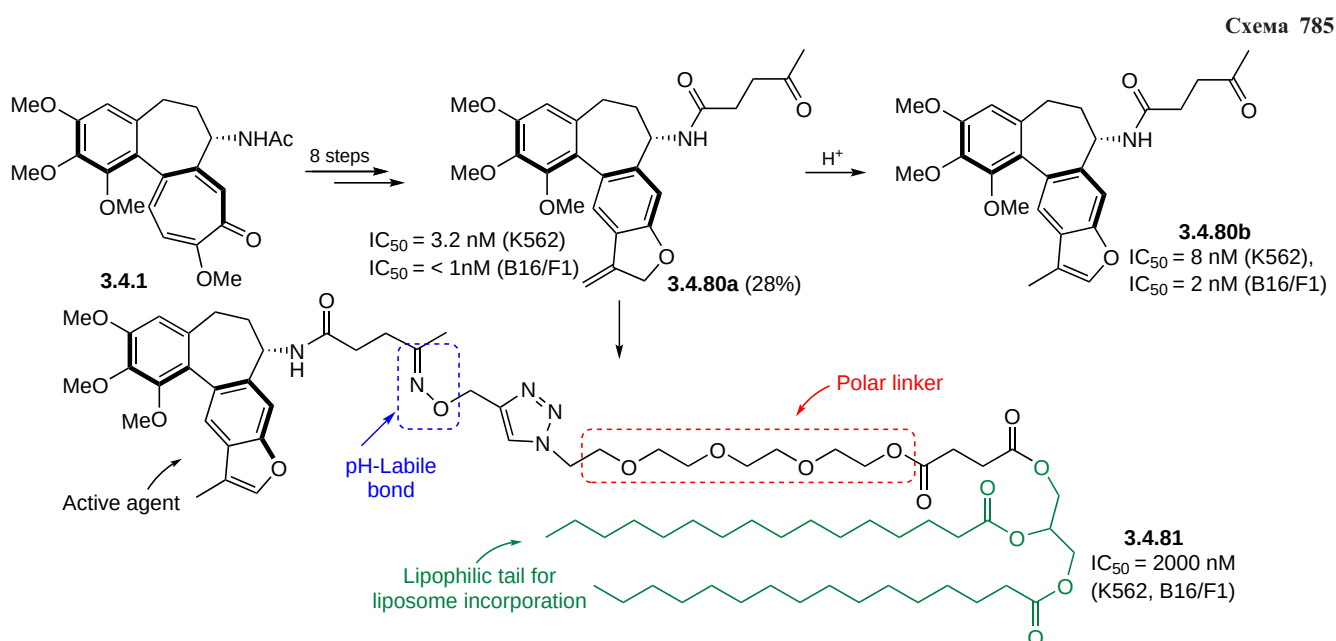


эстеразами с образованием колхициноида **3.4.77** (схема 784). Таким образом достигается ступенчатое высвобождение активного агента в очаге патологии.

Анализ цитотоксичности соединений **3.4.77** и **3.4.78** показал, что липидное пролекарство **3.4.78** на 2–3 порядка менее активно, чем интактный колхициноид **3.4.77**, что хорошо согласуется с литературными данными.²²²⁴ В то же время цитотоксическая активность липосомального препарата ($IC_{50} = 8\text{--}119 \text{ nM}$ на клетках PANC-1, HaCaT) оказалась сравнимой с активностью исходного соединения. Это может быть объяснено быстрым проникновением в клетку содержимого липосом посредством облегченного эндоцитоза или слияния с клеточной мембраной, что, в свою оче-

редь, способствует быстрому высвобождению активного компонента.²²³² Для увеличения времени циркуляции в кровотоке липосом, которые содержат колхициноид **3.4.77**, и продолжительности срока их хранения, а также повышения объема загрузки активного компонента была проведена оптимизация состава липосомального препарата,²²³³ в частности было предложено в качестве стабилизирующего агента включить в липосомы холестерин.²²³⁴

Следующим шагом к повышению стабильности конъюгатов и увеличения времени циркуляции наночастиц стал пересмотр их дизайна. В 2023 г. на основе активного колхициноида **3.4.80a** было разработано новое липофильное pH-чувствительное пролекарство **3.4.81** (схема 785).²²³⁵ По-



сколько одним из возможных путей захвата липосом клетками является эндоцитоз с дальнейшим образованием эндосом, а далее лизосом, имеющих pH 5.5 – 4.5, было целесообразно обратить внимание на введение в пролекарства pH-лабильного фрагмента.²²³⁶ Известно, что микроокружение опухоли характеризуется как гипоксически кислотная область из-за избыточной продукции лактата опухолевыми клетками с измененным метаболизмом. В связи с этим введение в молекулу фрагмента, чувствительного к снижению pH в микроокружении опухоли и в некоторых органеллах клеток, может также способствовать высвобождению лекарства после аккумуляции липосом в опухоли.²²³⁷

Активный колхициноид **3.4.80a** (см. схему 785) был получен из субстрата **3.4.1** в 8 стадий с суммарным выходом 28%. В качестве липидной части пролекарства **3.4.81** было выбрано производное диацилглицерина, а полярный тетраэтиленгликолевый остаток, который эффективно взаимодействует с водной средой и имитирует фосфохолиновую группу в природном фосфатидилхолине, позволяет пролекарству полностью встраиваться в липидный бислой. В качестве pH-лабильной группы использовали оксимный фрагмент.

Анализ активности *in vitro* конъюгата **3.4.81** показал, что данное пролекарство является на 3 порядка менее цитотоксичным по сравнению с исходным колхициноидом **3.4.80a**. Это указывает на повышенную стабильность нового конъюгата **3.4.81** в отличие от пролекарств, описанных ранее,²²²⁹ и дает возможность добиться контролируемого высвобождения активного лекарственного средства. Изучена также гидролитическая стабильность конъюгата **3.4.81** при различных значениях pH среды и выявлены закономерности изменения скорости гидролиза пролекарства в зависимости от состава композиции. Важно отметить, что выявление таких тенденций может быть использовано и при разработке систем доставки противоопухолевых агентов других классов.

Химия колхицина и его производных активно развивается начиная со второй половины XX в. В настоящее время это соединение применяют в клинической практике как терапевтический агент при подагре, средиземноморской лихорадке и некоторых других воспалительных процессах. Отмечен значительный положительный эффект лечения колхицином при амилоидозе, склеродермии и подобных аутоиммунных нарушениях. Ввиду своей высокой антимитотической активности колхицин представляет интерес в качестве агента для терапии онкозаболеваний, однако высокая системная токсичность, низкая биодоступность и узкое терапевтическое окно ограничивают возможности использования немодифицированного колхицина в качестве противоопухолевого препарата. В связи с этим большое число исследований посвящено изучению возможных модификаций природного колхицина, оценке биологических свойств и анализу механизма действия препаратов на его основе. Разработано несколько универсальных подходов к синтезу большого числа гетероциклических аналогов колхицина, в частности пирроло- и фураноаллоколхицинов, которые обладают цитотоксической активностью в наномолярном диапазоне концентраций и выраженной способностью к индукции апоптоза. Одновременно с поиском новых гетероциклических производных на основе соединений-лидеров получены наноразмерные системы доставки лекарственных препаратов, позволяющие снизить неспецифическое токсическое действие колхициноидов и обеспечить контролируемое высвобождение активного агента. В целом,

найденные в рамках данного направления исследований синтетические решения и выявленные закономерности структура–активность и структура–свойство являются универсальными, и их успешно можно применять в разных областях органической и медицинской химии.

4. Заключение

Химия гетероциклических соединений в 21 веке продолжает оставаться одним из центральных и активно развивающихся разделов органической химии. Появление гетероатомов в ароматическом кольце многократно умножает разнообразие возможных молекул, диапазон их химических, физических и биологических свойств, а также синтетических возможностей как для построения цикла, так и для его использования в дальнейших трансформациях.

Необъятность темы настоящего обзора не дает возможности собрать воедино все без исключения результаты, полученные в этой области за последние годы, даже если ограничиться работами только российских ученых. Тем не менее, в обзоре на примере работ отдельных ведущих исследовательских групп России затронуты практически все основные течения в химии гетероциклов, благодаря чему данный коллективный труд достаточно целостно отражает современное состояние этой области в мировой науке.

Развитие методологии синтеза гетероциклических соединений, включая реакции гетероциклизации и функционализации уже присутствующих в молекуле гетероциклов, представляет собой многогранную проблематику, имеющую принципиальное значение для медицинской химии и химии высокотехнологичных функциональных материалов. Общеизвестно, что гетероциклы повсеместно встречаются и зачастую играют ключевую роль в структурах лекарственных препаратов (в том числе для фотодинамической терапии), препаратов для диагностики и тераностики, биологически активных добавок, пестицидов, регуляторов роста и развития растений. В последние годы активно развиваются применения гетероциклических соединений в составе высокотехнологичных функциональных материалов. Здесь можно перечислить высокоэнергетические соединения, материалы для органической электроники (проводники, полупроводники), люминесцентные материалы (в том числе для OLED устройств), материалы для сенсоров, фотоники и фотовольтаики (в том числе для органических солнечных батарей).

Методология синтеза и трансформации гетероциклов не только представляет собой инструмент для получения описанных выше практически значимых и жизненно важных препаратов и материалов, но также остается фундаментальной наукой. Актуальна проблематика предсказания реакционной способности и физико-химических характеристик гетероциклических систем, а также повышения их синтетической доступности. Представленные в настоящем обзоре работы показывают, что даже химия, казалось бы, классических 5- и 6-членных азот-, кислород- и серасодержащих гетероциклических систем остается неисчерпаемым полем для открытий. Актуальным и плодотворным направлением остается поиск новых атом-экономичных и короткостадийных подходов к сборке гетероциклических систем на основе мультикомпонентных реакций. Создаются новые уникальные гетероциклические системы, в том числе супрамолекулярные, олиго- и полимерные. Кроме того, существенен вклад российских ученых в развитие нестандартных гетероциклических систем, таких как фосфор-

и иод-содержащих гетероциклов, напряженных систем азиринов и гетероциклоалкинов, а также циклических органических пероксидов.

Отдельное место занимает химия фторсодержащих гетероциклов, поскольку фторсодержащие заместители оказывают существенное влияние на химические и физико-химические свойства молекул, что с одной стороны обуславливает широкое применение фторорганических соединений, а с другой требует особых синтетических подходов, зачастую отличных от применяемых в случае других галогенов. Так, в синтезе фторсодержащих продуктов тонкого органического синтеза редко применяются реакции прямого фторирования сложных молекул. Как правило, более эффективным подходом является использование фторсодержащих строительных блоков.

Еще одним актуальным направлением мировой химической науки, которое нашло отражение в работах российских ученых, является развитие подходов к СН-функционализации, которые призваны открыть химической технологии новые короткие и малоотходные пути к сложным целевым структурам. Среди новых процессов СН-функционализации, вводимых в практику органического синтеза, можно отметить реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), окислительно-восстановительные процессы с участием одноклеточного переноса и радикальных частиц, а также металлокатализируемую активацию ароматических C–H-связей.

В целом, можно отметить высокую интегрированность российской химии гетероциклических соединений в мировую науку, что проявляется в существенном вкладе российских ученых практически во все ключевые области активного развития данной области.

5. Благодарности

Глава 2.1 « S_N^H -Реакции в синтезе конденсированных гетероароматических систем» авторов В.Н.Чарушина, Е.В.Вербицкого, О.Н.Чупахина выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках темы государственного задания (№ гос. рег. 124020200072-0).

Глава 2.2 «Металлокатализируемая активация ароматических C–H-связей в синтезе полифункциональных гетероциклов» авторов Д.В.Воробьевой, П.С.Грибанова и С.Н.Осипова подготовлена при финансовой поддержке Госзадания № 075-00277-24-00, Российского научного фонда (РНФ) (гранты 17-73-30036 и 21-13-00328).

Глава 2.3 «Функционализации пирролов для создания аннелированных N-гетероциклов: как и зачем?» авторов А.В.Иванова, С.В.Мартыновской, Е.Ф.Сагитовой подготовлена в рамках темы государственного задания № 122041100031-5.

Глава 2.4 «Многокомпонентные реакции в синтезе N,O,S,Se-содержащих гетероциклических систем» авторов В.Д.Дяченко, И.В.Дяченко, С.Г.Кривоколыско и В.В.Доценко подготовлена при финансовой поддержке Грантов VGEA-2023-0006 (рег. номер 1023061300025-9-1.4.1), VGEA-2024-0004 (рег. номер 1023082100012-4-1.4.1), а также государственного задания ЛГУ им. Владимира Даля FREE-2023-0002 (рег. номер 1023030900103-8-1.4.1).

Глава 2.5 «От фундаментальной химии индолов к соединениям с высокой биологической активностью» авторов А.В.Аксенова, Д.А.Аксенова, Н.А.Аксенова подготовлена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FSRN-2023-0005).

Глава 2.7 «Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений на основе фторированных алкенов и ацетиленов» авторов В.М.Музалевского и В.Г.Ненайденко подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-73-00014).

Глава 2.10 «Циклизации функционализированных ацетиленов и диацетиленов в синтезе гетероциклов» авторов И.А.Баловой, Н.А.Данилкиной, А.И.Говди подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 19-73-10077-П).

Глава 2.12 «Функционализированные 2H-азирины как синтетические блоки для гетероциклического синтеза» авторов М.С.Новикова, Н.В.Ростовского, А.Ф.Хлебникова подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-13-00115).

Глава 2.13 «1,2-Алкильный сдвиг в построении гетероциклических систем» авторов Ю.Н.Климочкина, М.В.Леоновой, И.М.Ткаченко подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 21-73-20103), а также Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение FSSE-2023-0003).

Глава 2.15 «Линейно-сопряженные, аннелированные и разветвленные тиофенсодержащие олигомеры для органической электроники, оптоэлектроники и фотоники» авторов О.В.Борщева, Ю.Н.Лупоносова и С.А.Пономаренко поддержана Госзаданием FFSM-2024-0003 (в части материалов для электроники, фотоники и оптоэлектроники) и грантом РНФ 19-73-30028 (в части материалов сенсорики и для биоэлектроники).

Глава 2.16 «Гетероциклические тиофенсодержащие сопряженные системы донор–акцептор–донор. Синтез, влияние строения на свойства» авторов А.С. Фисюка и А.С.Костюченко подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 20-73-10043).

Глава 2.17 «Прогресс в синтезе гетероциклов на основе реакций тиоамидов с азидами, карбеноидами и их предшественниками» авторов В.Г.Илькина, Т.В.Березкиной, В.А.Бакулева подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-13-00248).

Глава 2.18. «Фосфорсодержащие гетероциклы: синтез, координационная химия и применение» авторов А.С.Газизова, А.А.Загидуллина и А.А.Карасика подготовлена при финансовой поддержке государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН (рег. номер 122011800132-5).

Глава 2.20 ««Домино»-реакции в синтезе азотсодержащих гетероциклов» авторов Н.Е.Голанцова, А.А.Фесты, Л.Г.Воскресенского подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-13-00132).

Глава 2.21 «5-Арилоксазолидины: синтез и химические свойства» авторов В.С.Мошкина, Е.М.Будева, В.Я.Сосновских подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-73-10008).

Глава 2.22 «Гипервалентные соединения иода: от получения к применению в синтезе гетероциклов» авторов И.А.Мироновой, П.С.Постникова, В.В.Жданкина, М.С.Юсубова подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 21-73-20031).

Глава 2.23 «Синтез и превращения циклических пероксидов» авторов И.А.Ярёмченко, В.А.Виль, И.Б.Крылова, А.О. Терентьева подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-43-00111).

Глава 2.24 «Тетрапиррольные макрогетероциклы для решения задач биомедицины» авторов А.Г.Мартынова, Ю.Г.Горбуновой подготовлена при финансовой поддержке РНФ (грант 24-13-00479; <https://rscf.ru/project/24-13-00479/>).

Глава 2.25 «Новые гетероциклические аналоги фталоцианинов» авторов П.А.Стужина и С.С.Ивановой подготовлена при финансовой поддержке РФФ (грант 17-13-01522п) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (грант 21-53-26004).

Глава 3.2 «Гетероциклические соединения на основе мотерпеноидов» авторов О.И.Яровой, К.П.Волчо, Н.Ф.Салахутдинова подготовлена при финансовой поддержке РФФ (грант № 23-43-10019, <https://rscf.ru/project/23-43-10019>).

Глава 3.3 «Последние достижения химии флавонов» авторов М.А.Пановой, Я.В.Бургарт, В.И.Салоутина подготовлена в рамках темы государственного задания FUWM-2024-0009, № гос. рег. 124020200038-6.

Глава 3.4 «Гетероциклические колхициноиды и пролекарственные формы на их основе» авторов А.Р.Ситдиковой, Е.С.Щегравиной, А.Ю.Федорова подготовлена при финансовой поддержке научно-исследовательской лаборатории химии природных соединений и их синтетических аналогов, созданной по ГЗ при НОЦ «Техноплатформа 2035» (проект FSWR-2024-0002).

6. Список использованных сокращений

E_g^{el} — электрохимическая ширина запрещенной зоны,
 $E_{(\text{onset})}^{\text{ox}}$ — окислительный потенциал,
 $E_{(\text{onset})}^{\text{red}}$ — восстановительный потенциал,
 $E1/2\text{Red}$ — потенциал полуволны восстановления,
 f_k — локальный индекс реакционной способности Фукуи,
 ΔG — разность энергий Гиббса,
 Φ_{Δ} — квантовый выход генерации синглетного кислорода,
 Φ_F — квантовый выход флуоресценции,
 λ_{abs} — длина волны максимума поглощения,
 λ_{em} — длина волны максимума испускания,
 μ — подвижность носителей заряда,
3CR — трехкомпонентная реакция,
A — акцептор,
AA — аминокислотный остаток,
AC₅₀ — концентрация соединения, вызывающая апоптоз 50% клеток,
AcA — ацетилацетилен,
acac — ацетилацетонат,
ACHN — азобис(циклогексанкарбонитрил),
Ad — адамантил,
AIBME — диметил-2,2'-азобис(2-метилпропионат),
AIBN — азобис(изобутиронитрил),
AIE — эмиссия, вызванная агрегацией,
All — аллил,
Am — амил (пентил),
An — анион,
ANRORC — нуклеофильное присоединение–раскрытие цикла–замыкание цикла (addition nucleophilic–ring opening–ring closure),
Asc — аскорбат,
BCP — батокупроин,
BDD — допированный бором алмазный анод,
BI — бензимидазол-2-ил,
BINAP — 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил,
BiPy — бипиридин,
bmim — 1-*n*-бутил-3-метилимидазолий,
Boc — *трет*-бутоксикарбонил,
B₂Pin₂ — бис(пинаколато)дибор,
BSA — бычий сывороточный альбумин,
BT — бензотиофен,

BTBT — бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофен,
BTD — 2,1,3-бензотиадиазол,
Cat — катализатор,
Cbz — бензилоксикарбонил,
CDI — карбонилдимидазол,
CI — изокумарин,
CK1 — кazeинкиназа,
CM-Phos — 1-метил-2-[2-(дициклогексилфосфино)фенил]-1*H*-индол,
cod — циклоокта-1,5-диен,
COX — циклооксигеназы,
Cr* — пентаметилциклопентадиенил,
Cr — циклопентадиенил,
CuAAC — катализируемое медью(I) 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к иоддиацетиленам,
Cz — корролазин,
D — донор,
DAB — диаминобензолы,
DAT — переносчик дофамина,
dba — дибензилиденацетон,
DBN — 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен,
DBU — 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен,
DC — диполярное циклоприсоединение,
DCB — 1,2-дихлорбензол,
DCC — ди(циклогексил)карбодиимид,
DCE — дихлорэтан,
DCM — дихлорметан,
DCV — дициановинил,
DDQ — дихлордицианобензохинон,
Dec — децил,
DEGON — диэтиленгликоль,
DFT — теория функционала плотности,
DG — направляющие группы,
DIAD — диизопропилазодикарбоксилат,
DIPEA — диизопропилэтиламин,
DMA — диметилацетамид,
DMAD — диметилацетилендикарбоксилат,
DMAP — 4-диметиламинопиридин,
DNM — динитрометан,
DPBTBT — 2,7-бис(4-децилфенил)[1]бензотиено[3,2-*b*][1]бензотиофен,
dppc — 1,2-бис(дифенилфосфино)этан,
dppf — дифенилфосфиноферроцен,
DPPH — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил,
dr — соотношение диастереомеров,
E — электрофил,
EA — сродство к электрону,
EC₅₀ — полумаксимальная эффективная концентрация,
EDA — этилдиазоацетат,
EDCI — 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид,
EDG — электронодонорная группа,
ee — энантиомерный избыток,
EPNC — электрофил-промотируемые нуклеофильные циклизации (electrophile-promoted nucleophilic closures),
EPR-эффект — эффект повышенной проницаемости и удержания,
esp — α, α', α' -тетраметилбензол-1,3-дипропионат,
ESPT — межмолекулярный перенос протонов в возбужденном состоянии,
EWG — электроноакцепторная группа,
FBTD — фторсодержащие бензотиадиазолы,
Fc — ферроценил,
FG — функциональная группа,

Flav — фрагмент флавона,
FRET — перенос энергии электронного возбуждения по Фёрстеру,
Fu — фурил,
HBTU — гексафторофосфат (бензотриазол-1-ил)тетраметилурония,
HFIP — гексафторизопропиловый спирт,
HMDS — гексаметилдисилазид,
HMX — октоген,
ICT — внутренний перенос заряда,
ImH — имидазол,
IP — потенциал ионизации,
IPTMDOV — 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан,
LD₅₀ — полулетальная доза,
LOX — 5-липоксигеназа,
LR — реагент Ловессона,
mCPBA — *m*-хлорпероксибензойная кислота,
Ment — ментил,
Mes — 2,4,6-триметилфенил (мезитил),
MP — метилпропионат,
Ms — метансульфонил (мезил),
MS — молекулярные сита,
MW — микроволновое излучение,
Naph — нафтил,
NBS — *N*-бромсукцинимид,
NCS — *N*-хлорсукцинимид,
Nc — нафталицианины,
NFSI — *N*-фторбензолсульфонимид,
NHC — *N*-гетероциклический карбен,
NMM — *N*-метилморфолин,
NMP — *N*-метилпирролидон,
oct — октаноат,
OLED — органические светодиоды,
PAH — полиароматические углеводороды,
PAR — пиридилазорезорцин,
Pc — фталоцианин,
PEG — полиэтиленгликоль,
PET — фотоиндуцированный перенос электронов,
Pg — защитная группа,
Phe — фенилаланин,
phen — фенантролин,
PIDA — ди(ацетокси)иодбензол,
PIFA — бис(трифторацетокси)иодбензол,
PivO — пивалоил,
PLQY — квантовый выход фотолюминесценции,
PMA — фосфорномолибденовая кислота,
PMB — *p*-метоксибензил,
PMDETA — пентаметилдиэтилентриамин,
PMP — *p*-метоксифенил,
Por — порфирин,
ppu — 2-фенилпиридин,
PS — «протонная губка» (1,8-бис(диметиламино)нафталин),
PTA — фосфорновольфрамовая кислота,
PTP 1B — протеинфосфотирозинфосфатазы 1B,
PTTP — 5,5'-дифенил-2,2'-битиофен,
PTPTR — 5,5'-дифенил-2,2'-битиофен-2,2'-(1,4-фенилен)бис(5-фенилтиофен),
Py — пиридин,
py — пиридил,
PyBOP — гексафторофосфат (бензотриазол-1-илокси)-три(пирролидин-1-ил)фосфония,
Pym — пиримидил,

PyrH — пиразол,
PyzPz — пиразинопорфиразин,
RDX — гексоген,
R — молярное соотношение ингибитора и белка, которое блокирует активность последнего на 50%,
rr — соотношение региоизомеров,
rt — комнатная температура,
SET — одноэлектронный перенос,
SI — индекс селективности,
Solv — растворитель,
SPAAC — азид-алкиновое циклоприсоединение, промотируемое напряжением в циклических алкинах,
sPz — субпорфиразин,
TADF — термически активированная замедленная флуоресценция (thermally activated delayed fluorescence),
TBA — тетра-*n*-бутиламмоний,
TBAT — дифторосиликат тетра-*n*-бутиламмония,
TBDMS — *трет*-бутилдиметилсил,ил,
TBDPS — *трет*-бутилдифенилсил,ил,
TBHP — *трет*-бутилгидропероксид,
TBPA — ацетат тетра-*n*-бутилфосфония,
TCB — 1,2,4-трихлорбензол,
TEA — триэтиламин,
TEBAC — хлорид бензилтриэтиламмония,
TEMPO — (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил,
Terp — фрагмент монотерпена,
Tf — трифторметансульфонил (трифлил),
TFA — трифторуксусная кислота,
TFAA — трифторуксусный ангидрид,
tfacac — трифторацетилацетонат,
TFE — трифторэтанол,
Th — тиенил,
THD-Dipp — 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)гексагидро-2*H*-1,3-диазепин-2-илиден,
THP — тетрагидропиран-2-ил,
tht — тетрагидротиофен,
Tipp — 2,4,6-триизопропилфенил,
TMS — триметилсил,ил,
TNE — тринитроэтанол,
TOF — число каталитических циклов в секунду,
Tol — толил,
TON — число оборотов катализатора,
TrzH — триазол,
Ts — *n*-толуолсульфонил (тозил),
TTA — тетратиеноацен,
XPhos — 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил,
АФК — активные формы кислорода,
АХЭ — ацетилхолинэстераза,
БВ — (перегруппировка) Бейера–Виллигера,
ВЗМО (НОМО) — верхняя занятая молекулярная орбиталь,
ГАМК — γ-аминомасляная кислота,
ДТС — дырочно-транспортные слои,
МИК — минимальная ингибирующая концентрация,
МЛУ — множественная лекарственная устойчивость,
НСМО (LUMO) — низшая свободная молекулярная орбиталь,
НЭП — неподеленная электронная пара,
ОПТ — органические полевые транзисторы,
ОСБ — органические солнечные батареи,
ОСТ — органические светоизлучающие транзисторы,
ПМ — перегруппировка Мейнвальда,
ПСБ — перовскитные солнечные батареи,

РСА — рентгеноструктурный анализ,
РСВ — респираторно-синцитиальный вирус,
ПФК (РРА) — полифосфорная кислота,
СГИ — соединения гипервалентного иода,
СМОПТ — самособирающиеся монослойные органические полевые транзисторы,
ФДТ — фотодинамическая терапия,
ЦВА — циклическая вольтамперометрия,
ЭСП — электронные спектры поглощения.

7. Сведения об авторах

В.Н.Чарушин (V.N.Charushin). Доктор химических наук, академик РАН, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии химико-технологического института УрФУ, главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН.

E-mail: valery-charushin-562@yandex.ru

Область научных интересов: некатализируемая металлами C–H-функционализация аренов и гетаренов, PASE-методы в синтезе азатетрациклов, биологически активные соединения, люминофоры.

Е.В.Вербицкий (E.V.Verbitskiy). Доктор химических наук, профессор РАН, директор Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, младший научный сотрудник научной лаборатории медицинской химии и перспективных органических материалов химико-технологического института УрФУ.

E-mail: verbitskye@yandex.ru

Область научных интересов: некатализируемая металлами C–H-функционализация аренов и гетаренов, биологически активные соединения, хемосенсоры, флуорофоры.

О.Н.Чупахин (O.N.Chupakhin). Доктор химических наук, академик РАН, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ, главный научный сотрудник лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий УрФУ, заведующий лабораторией координационных соединений Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН.

E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

Область научных интересов: нуклеофильное замещение водорода, некатализируемая металлами C–H-функционализация аренов и гетаренов, одностадийные региоселективные методы построения сложных гетероциклических структур, химия фторсодержащих соединений, химические аспекты охраны окружающей среды, биологически активные соединения.

Д.В.Воробьева (D.V.Vorobyeva). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: vorobyeva-daria@yandex.ru

Область научных интересов: элементоорганическая химия, металлокомплексный катализ, биоактивные соединения, фторсодержащие гетероциклы, аминокислоты и пептиды.

П.С.Грибанов (P.S.Gribanov). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: gribanovps@mail.ru

Область научных интересов: гомогенный катализ, органическая химия, реакции без использования растворителей, металлоорганическая химия, зеленая химия, гетероциклические соединения.

С.Н.Осипов (S.N.Osipov). Доктор химических наук, заведующий лабораторией.

E-mail: osipov@ineos.ac.ru

Область научных интересов: элементоорганическая химия, металлокомплексный катализ, биоактивные соединения, гетероциклы, аминокислоты, пептиды.

А.В.Иванов (A.V.Ivanov). Доктор химических наук, директор Иркутского института химии СО РАН.

E-mail: ivanov@irioch.irk.ru

Область научных интересов: органический синтез на основе ацетилена и его производных; химия пиррольных соединений;

разработка методов синтеза аннелированных гетероциклических соединений, суперосновные катализаторы и реагенты.

С.В.Мартьяновская (S.V.Martynovskaya). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории непереносимых гетероатомных соединений Иркутского института химии СО РАН.

E-mail: svetakuz@irioch.irk.ru

Область научных интересов: органический синтез на основе ацетилена и его синтетических производных; химия пиррольных соединений; разработка методов синтеза аннелированных гетероциклических соединений.

Е.Ф.Сагитова (E.F.Sagitova). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории непереносимых гетероатомных соединений Иркутского института химии СО РАН.

E-mail: sagitova@irioch.irk.ru

Область научных интересов: химия пиррольных соединений; синтез пиррол-содержащих гетероциклических ансамблей и конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью.

В.Д.Дяченко (V.D.Dyachenko). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и биохимии Луганского государственного педагогического университета.

E-mail: dyachvd@mail.ru

Область научных интересов: СН-кислоты, алифатические альдегиды, активированные олефины, халькоген- и азотсодержащие гетероциклические соединения, перегруппировки.

И.В.Дяченко (I.V.Dyachenko). Доктор химических наук, доцент кафедры химии и биохимии Луганского государственного педагогического университета.

E-mail: ivladya87@mail.ru

Область научных интересов: многокомпонентные реакции, азиды, халькогенсодержащие гетероциклы, енаминокетоны, реакция нуклеофильного винильного замещения.

С.Г.Кривоколыско (S.G.Krivokolylsko). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий Луганского государственного университета имени Владимира Даля.

E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Область научных интересов: химия метиленактивных нитрилов и тио(селено)амидов, каскадные процессы, многокомпонентные реакции.

В.В.Доценко (V.V.Dotsenko). Доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий Кубанского государственного университета.

E-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Область научных интересов: химия метиленактивных нитрилов и тио(селено)амидов, реакция Манниха в синтезе гетероциклов, тиено[2,3-*b*]пиридины, 1,3,5-триазины, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, биологически активные соединения, антидоты гербицидов.

А.В.Аксенов (A.V.Aksenov). Доктор химических наук, профессор.

E-mail: aaksenov@ncfu.ru

Область научных интересов: регио- и стереоселективные синтетические платформы, направленные на получение новых биологически активных скаффолдов для медицинской химии.

Н.А.Аксенов (N.A.Aksenov). Доктор химических наук, профессор.

E-mail: naksenov@ncfu.ru

Область научных интересов: разработка новых регио- и стереоселективных реакций получения гетероциклических соединений, биологически активные соединения, органические люминофоры, супрамолекулярная химия.

Д.А.Аксенов (D.A.Aksenov). Кандидат химических наук, доцент.

E-mail: daksenov@ncfu.ru

Область научных интересов: разработка новых синтетических методов получения гетероциклических соединений, биологически активные соединения, органические люминофоры, супрамолекулярная химия.

А.А.Ларин (A.A.Larin). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН.

E-mail: al_larin@ioc.ac.ru

Область научных интересов: азотсодержащие гетероциклы, энергоёмкие материалы, доноры оксида азота(II).

Л.Л.Ферштат (L.L.Fershtat). Доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ИОХ РАН.

E-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Область научных интересов: азотсодержащие гетероциклы, энергоёмкие материалы, медицинская химия.

В.М.Музалевский (V.M.Muzalevskiy). Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник.

E-mail: muzvas@mail.ru

Область научных интересов: фторорганическая химия, олефинирование, гетероциклические соединения

В.Г.Ненайденко (V.G.Nenajdenko). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой.

E-mail: nenajdenko@gmail.com

А.В.Гулевская (A.V.Gulevskaya). Доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой органической химии химического факультета Южного федерального университета.

E-mail: agulevskaya@sfsu.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, гомогенный металлокомплексный катализ, алкины.

А.Ф.Пожарский (A.F.Pozharskii). Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химического факультета Южного федерального университета.

E-mail: apozharskii@sfsu.ru

Область научных интересов: теоретическая органическая химия, химия гетероциклических соединений, нейтральные органические супероснования, «протонные губки».

Е.А.Филатова (E.A.Filatova). Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химического факультета Южного федерального университета.

E-mail: fea@sfsu.ru

Область научных интересов: нейтральные органические супероснования, «протонные губки», гомогенный металлокомплексный катализ, алкины.

Б.А.Трофимов (B.A.Trofimov). Доктор химических наук, академик РАН, научный руководитель Иркутского института химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, заведующий лабораторией неперехватных гетероатомных соединений.

E-mail: boris_trofimov@iroch.irk.ru

Область научных интересов: тонкий органический синтез на базе ацетилена и его производных, сверхосновные катализаторы и реагенты, химия гетероциклических соединений, химия сера- и фосфор-органических соединений.

К.В.Беляева (K.V.Belyaeva). Доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории неперехватных гетероатомных соединений.

E-mail: belyaeva@iroch.irk.ru

Область научных интересов: поиск и развитие новых синтетических методов функционализации и модификации азидов и азидов электронодефицитными ацилидами, изучение реакционной способности пиридиновых и имидазольных винильных цвиттер-ионов.

И.А.Балова (I.A.Balova). Доктор химических наук, профессор, директор Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

E-mail: i.balova@spbu.ru

Область научных интересов: химия ацетиленовых и диацетиленовых соединений, синтез гетероциклических соединений, металл-катализируемые реакции, методы органического анализа.

Н.А.Данилкина (N.A.Danilkina). Кандидат химических наук, доцент Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

E-mail: n.danilkina@spbu.ru

Область научных интересов: химия ацетиленовых соединений, клик-реакции, биоортогональная химия, циклоалканы, реагенты для биоконъюгации, методы создания напряженных циклов

среднего размера, макроциклы, ендиновые антибиотики и их аналоги, гетероциклы, металлоорганическая химия, реакции кросс-сочетания, медицинская химия, противоопухолевые средства.

А.И.Говди (A.I.Govdi). Кандидат химических наук, доцент Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

E-mail: a.govdi@spbu.ru

Область научных интересов: химия ацетиленовых соединений, бутадиины и 1-иодбута-1,3-диины, синтез гетероциклических соединений, реакции дипольного циклоприсоединения, клик-реакции, реакции кросс-сочетания, медицинская химия, металлоорганическая химия.

А.С.Тихомиров (A.S.Tikhomirov). Кандидат химических наук, заведующий лабораторией синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность, научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе, доцент кафедры органической химии Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева.

E-mail: tikhomirov.chem@gmail.com

Область научных интересов: синтез биологически активных веществ, антибиотики, противоопухолевые соединения, гетарен-конденсированные антрахиноны, лиганды G-квадруплексов.

А.Е.Щекотихин (A.E.Shchekotikhin). Доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков, директор научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе, профессор, заведующий кафедрой органической химии Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева.

E-mail: shchekotikhin@gaushe-inst.ru

Область научных интересов: методология органического синтеза; химической трансформации антибиотиков; дизайн биологически активных веществ; разработка новых химиотерапевтических агентов.

М.С.Новиков (M.S.Novikov). Доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

E-mail: m.novikov@spbu.ru

Область научных интересов: гетероциклы, диазосоединения, азаполиены, свободно-радикальные процессы, металлокомплексный катализ, квантово-химические расчеты.

Н.В.Ростовский (N.V.Rostovskii). Доктор химических наук, доцент кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

E-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

Область научных интересов: гетероциклы, диазосоединения, металлокомплексный катализ, карбены, фотохимия, квантово-химические расчеты, медицинская химия

А.Ф.Хлебников (A.F.Khlebnikov). Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета.

E-mail: a.khlebnikov@spbu.ru

Область научных интересов: напряжённые циклы, N-гетероциклы, диазосоединения, идины, карбены, мультикатализ, квантово-химические расчеты.

Ю.Н.Климочкин (Y.N.Klimochkin). Профессор, доктор химических наук.

E-mail: klimochkin.yn@samgtu.ru

Область научных интересов: каркасные и гетероциклические соединения.

М.В.Леонова (M.V.Leonova). Доцент, кандидат химических наук.

E-mail: leonova.mv@samgtu.ru

Область научных интересов: адамантан, азиридины, оксираны.

И.М.Ткаченко (I.M.Tkachenko). Доцент, кандидат химических наук.

E-mail: tkachenko.im@samgtu.ru

Область научных интересов: β-кетозиферы, терпены, перегруппировки.

В.А.о.Мамедов (V.A.Mamedov). Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: mamedov@iopc.ru

Область научных интересов: органический синтез, реакционная способность и механизмы органических реакций, разработка новых схем tandemных превращений для синтеза гетероциклических соединений различного назначения.

В.Л.Мамедова (V.L.Mamedova). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, стереохимия, химия природных соединений.

E-mail: mamedova@iopc.ru

Н.А.Жукова (N.A.Zhukova). Доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: zhukova@iopc.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, перегруппировки.

В.Э.Семёнов (V.E.Semenov). Доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химии нуклеотидных оснований Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: sve@iopc.ru

Область научных интересов: синтез, строение, свойства, физиологическая активность азотсодержащих гетероциклических соединений.

О.Г.Синяшин (O.G.Sinyashin). Академик РАН, доктор химических наук, профессор, научный руководитель Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: oleg@iopc.ru

Область научных интересов: химия элементоорганических соединений; синтез, структура и свойства фосфор- и металлоорганических соединений; химия фуллеренов и их органических производных; электрохимический синтез и катализ.

О.В.Борщев (O.V.Borshchev). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией функциональных материалов для органической электроники и фотоники Института синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова Российской академии наук (ИСПМ РАН).

Email: borshchev@ispm.ru

Область научных интересов: выявление взаимосвязи структура–свойства для новых сопряженных и аннелированных структур различной архитектуры, обладающих полупроводниковыми и люминесцентными свойствами; исследование возможностей применения новых материалов в различных устройствах органической электроники и фотоники.

Ю.Н.Лупоносов (Y.N.Luponosov). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией полимерных солнечных батарей ИСПМ РАН.

E-mail: luponosov@ispm.ru

Область научных интересов: разработка полупроводниковых материалов на основе органических и полимерных сопряженных молекул для органических и перовскитных солнечных батарей и фотодетекторов, органических светоизлучающих диодов, сцинтилляторов и различных биомедицинских применений.

С.А.Пономаренко (S.A.Ponomarenko). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук главный научный сотрудник, директор ИСПМ РАН.

E-mail: ponomarenko@ispm.ru

Область научных интересов: разработка, синтез и исследование свойств органических и полимерных полупроводников, люминофоров, жидких кристаллов, самособирающихся молекул и их применение в различных устройствах органической электроники и фотоники, включая органические органические полевые, электрохимические и светоизлучающие транзисторы, солнечные батареи, детекторы и сенсоры на их основе.

А.С.Фисюк (A.S.Fisyuk). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и аналитической химии Омского государственного университета им. Ф.М.Достоевского.

E-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, материалы для органической электроники, дизайн люминесцентных сенсоров и красителей, внутримолекулярные циклизации, мультикомпонентные реакции.

А.С.Костюченко (A.S.Kostyuchenko). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник Омского государственного университета им. Ф.М.Достоевского.

E-mail: kostyuchenko@chemomsu.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, материалы для органической электроники, люминесцентные сенсоры и красители.

В.Г.Илькин (V.G.Ilkin). Кандидат химических наук, младший научный сотрудник кафедры технологии органического синтеза, Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет.

E-mail: v.g.ilkin@urfu.ru

Область научных интересов: химия диазосоединений и тиаминов, катализ переходными металлами, асимметрический синтез, химия гетероциклов.

Т.В.Березкина (T.V.Beryozkina). Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры технологии органического синтеза, Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет.

E-mail: tetber@mail.ru

Область научных интересов: химия гетероциклов, пуш-пульные диеновые системы, термические и каталитические перегруппировки, реакции, катализируемые переходными металлами.

В.А.Бакулев (V.A.Bakulev). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии органического синтеза, Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет.

E-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

Область научных интересов: перициклические реакции, каталитические реакции, перегруппировки, химия гетероциклов, синтез веществ с практически полезными свойствами.

А.С.Газизов (A.S.Gazizov). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИОФХ им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: agazizov@iopc.ru

Область научных интересов: химия азот-, фосфорсодержащих ацеталей и гетероциклических соединений; разработка методов синтеза (P,N)-функционализированных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

А.А.Загидуллин (A.A.Zagidullin). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИОФХ им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: zagidullin@iopc.ru

Область научных интересов: фосфорорганические гетероциклические соединения, ферроцен, хиральные фосфины, асимметрический катализ.

А.А.Карасик (A.A.Karasik). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, руководитель ИОФХ им. А.Е.Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

E-mail: karasik@iopc.ru

Область научных интересов: химия P,N-содержащих циклических и макроциклических лигандов, гомогенный катализ, люминесценция.

М.Е.Кукушкин (M.E.Kukushkin). Кандидат химических наук, ассистент кафедры органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова.

E-mail: lemmingg@mail.ru

Область научных интересов: азотсодержащие гетероциклы, реакции циклоприсоединения, биологически активные органические соединения.

Е.К.Белоглазкина (E.K.Beloglazkina). Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии МГУ им. М.В.Ломоносова.

E-mail: bel@org.chem.msu.ru

Область научных интересов: синтетическая органическая химия, азотсодержащие гетероциклы, биологически активные органические соединения.

Н.Е.Голанцов (N.E.Golantsov). Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии РУДН.

E-mail: golantsov@yandex.ru

Область научных интересов: органический синтез, домино-реакции, химия гетероциклических соединений, природные соединения

А.А.Феста (A.A.Festa). Кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической химии РУДН.

E-mail: festa-aa@rudn.ru

Область научных интересов: органический синтез, домино-реакции, фотохимические реакции, химия гетероциклических соединений.

Л.Г.Воскресенский (L.G.Voskressensky). Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии РУДН, декан факультета ФМиЕН РУДН, профессор Российской академии наук.

E-mail: lvoskressensky@yandex.ru

Область научных интересов: органический синтез, домино-реакции, химия гетероциклических соединений, зелёная химия, природные соединения, фотохимические реакции.

В.С.Мошкин (V.S.Moshkin). Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Уральского федерального университета.

E-mail: vladimir.moshkin@urfu.ru

Область научных интересов: химия насыщенных окса- и азатетероциклов.

Е.М.Бувев (E.M.Buev). Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Уральского федерального университета.

E-mail: evgeny.buev@urfu.ru

Область научных интересов: 1,3-диполярное циклоприсоединение, ациклические амины, азатетероциклы.

В.Я.Сосновских (V.Ya.Sosnovskikh). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Уральского федерального университета.

E-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Область научных интересов: химия окса- и азатетероциклов: хромонов, хроменов, пиранов, оксазолидинов и пирролидинов.

И.А.Миронова (I.A.Mironova). Кандидат химических наук, младший научный сотрудник Томского политехнического университета (ТПУ).

E-mail: mironovairina@tpu.ru

Область научных интересов: химия соединений гипервалентных галогенов.

П.С.Постников (P.S.Postnikov). Доктор химических наук, профессор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета.

E-mail: postnikov@tpu.ru

Область научных интересов: иодониевые соли, органический синтез, самосборка супрамолекулярных ансамблей, химия поверхности.

В.В.Жданкин (V.V.Zhdankin). Доктор химических наук, профессор.

E-mail: vzhdankin@tpu.ru

Область научных интересов: химия соединений гипервалентных галогенов.

М.С.Юсубов (M.S.Yusubov). Доктор химических наук, профессор ТПУ.

E-mail: yusubov@tpu.ru

Область научных интересов: «зеленые» технологии, гипервалентные галогены.

И.А.Ярёменко (I.A.Yaremenko). Старший научный сотрудник, кандидат химических наук.

E-mail: yaremenko@ioc.ac.ru

Область научных интересов: процессы окисления, химия радикалов, химия органических пероксидов, медицинская химия.

В.А.Виль (V.A.Vil'). Кандидат химических наук, зав. лабораторией института органической химии Российской академии наук (ИОХ РАН).

E-mail: vil@ioc.ac.ru

Область научных интересов: процессы окисления, органические радикалы, электрохимия, органические пероксиды.

И.Б.Крылов (I.B.Krylov). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: kib@ioc.ac.ru

Область научных интересов: методология органического синтеза, химия свободных радикалов, фотохимия, электрохимия, органические пероксиды, защита растений, медицинская химия.

А.О.Терентьев (A.O.Terent'ev). Доктор химических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор ИОХ РАН, директор ВХК РАН, профессор РХТУ им. Д.И.Менделеева.

E-mail: terentev@ioc.ac.ru

Область научных интересов: органическая химия, электрохимия, медицинская химия, агрохимия, химическая технология.

Ю.Г.Горбунова (Yu.G.Gorbunova). Академик РАН, доктор химических наук, профессор, профессор РАН, главный научный сотрудник ИОНХ РАН, главный научный сотрудник ИФХЭ РАН.

E-mail: yulia@igic.ras.ru

Область научных интересов: координационная и супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов и краун-эфиров, фотодинамическая терапия, функциональные материалы.

А.Г.Мартьянов (A.G.Martynov). Доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник ИФХЭ РАН.

E-mail: martynov@phyche.ac.ru

Область научных интересов: координационная и супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов и краун-эфиров, спектроскопия и теоретическое моделирование, молекулярный магнетизм, катализ.

А.Ю.Цивадзе (A.Yu.Tsivadze). Академик РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией ИОНХ РАН, заведующий лабораторией и научный руководитель ИФХЭ РАН.

E-mail: tsiv@phyche.ac.ru

Область научных интересов: координационная и супрамолекулярная химия тетрапиррольных макроциклов и краун-эфиров, разделение редких элементов и изотопов, экстракция.

П.А.Стужин (P.A.Stuzhin). Доктор химических наук, профессор.

E-mail: stuzhin@isuct.ru

Область научных интересов: синтез, координационная химия и применение порфиразинов, фталоцианинов и их аналогов с сокращенным макроциклом.

С.С.Иванова (S.S.Ivanova). Кандидат химических наук, доцент.

E-mail: svsv@isuct.ru

Область научных интересов: синтез и физико-химические свойства комплексов порфиразинов и корролазинов.

О.Н.Буров (O.N.Burov). Кандидат химических наук, доцент химического факультета Южного федерального университета.

E-mail: bboleg@gmail.com

Область научных интересов: химия берберина, механизмы реакций, квантово-химические расчеты, доноры оксида азота(II).

М.Е.Клецкий (M.E.Kletsii). Кандидат химических наук, доцент химического факультета Южного федерального университета.

E-mail: alll3@yandex.ru

Область научных интересов: химия берберина, механизмы реакций, квантово-химические расчеты, доноры оксида азота(II).

С.В.Курбатов (S.V.Kurbatov). Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета.

E-mail: kurbatov@sfedu.ru

Область научных интересов: доноры оксида азота(II), суперэлектрофилы, химия берберина.

О.И.Ярочная (O.I.Yarovaya). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных ве-

ществ Новосибирского института органической химии Сибирского отделения РАН (НИОХ РАН).

E-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных и биологически активных соединений, медицинская химия.

К.П.Волчо (K.P.Volcho). Доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru.

Область научных интересов: химия природных и биологически активных соединений, медицинская химия.

Н.Ф.Салахутдинов (N.F.Salakhutdinov). Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, руководитель отдела медицинской химии, заведующий лабораторией физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

E-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных и биологически активных соединений, медицинская химия.

М.А.Панова (M.A.Panova). Младший научный сотрудник Института органической химии Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН).

E-mail: ama@ios.uran.ru

Область научных интересов: химия фторорганических соединений, гетероциклическая химия, биологически активные соединения.

Я.В.Бургарт (Ya.V.Burgart). Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заместитель директора по научной работе ИОС УрО РАН.

E-mail: burgart@ios.uran.ru

Область научных интересов: химия фторорганических соединений, гетероциклическая химия, медицинская химия, координационная химия.

В.И.Салютин (V.I.Saloutin). Доктор химических наук, профессор, руководитель направления программ и платформ ИОС УрО РАН, заведующий лабораторией фторорганических соединений, член-корреспондент РАН.

E-mail: saloutin@ios.uran.ru

Область научных интересов: химия фторорганических соединений, гетероциклическая химия, медицинская химия, координационная химия.

А.Р.Ситдикова (A.R.Sitdikova). Магистрант 2-го года, младший научный сотрудник.

E-mail: abdulkader@yandex.ru

Область научных интересов: органический синтез, синтез и свойства биологически активных соединений, системы доставки, противоопухолевая терапия, пролекарства.

Е.С.Щегравина (E.S.Shchegravina). Кандидат химических наук, доцент.

E-mail: sc.katarina@yandex.ru

Область научных интересов: органический синтез, синтез и свойства биологически активных соединений, метаболические особенности канцерогенеза, технологии PROTAC.

А.Ю.Федоров (A.Yu.Fedorov). Доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической химии Нижегородского государственного университета.

E-mail: afedorovnn@yandex.ru

Область научных интересов: органический синтез; гомогенный катализ; синтез природных соединений и их аналогов, проявляющих противоопухолевую активность; синтез флуоресцентных биоконъюгатов.

8. Литература

1. C.Wang, H.Dong, W.Hu, Y.Liu, D.Zhu. *Chem. Rev.*, **112**, 2208 (2012); <https://doi.org/10.1021/cr100380z>
2. M.Stepien, E.Gonka, M.Zyla, N.Sprutta. *Chem. Rev.*, **117**, 3479 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00076>
3. A.Borisov, Yo.K.Maurya, L.Moshniaha, W-Sh.Wong, M.Zyla-Karwowska, M.Stepien. *Chem. Rev.*, **122**, 565 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00449>
4. Г.В.Зырянов, Г.Н.Липунова, Э.В.Носова, О.С.Тания, Д.С.Копчук. *Пуш-пульные флуорофоры азинового ряда. Часть 1. Производные моноазинов и их аннелированные аналоги*. (Екатеринбург: Изд. АМБ, 2022). 240 с.
5. Е.В.Вербицкий, Г.Н.Липунова, Э.В.Носова, Г.В.Зырянов, В.Н.Чарушин. *Пуш-пульные флуорофоры азинового ряда. Часть 2. Азины с двумя и более атомами азота и их аннелированные аналоги*. (Екатеринбург: УрО РАН, 2023). 428 с.
6. W.Hagui, H.Doucet, J.-F.Soule. *Chem.*, **5**, 2006 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.06.005>
7. E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Dyes Pigm.*, **180**, 108414 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108414>
8. E.V.Verbitskiy, E.M.Dinastiya, O.S.Eltsov, E.F.Zhilina, A.V.Schepochkin, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Mendeleev Commun.*, **30**, 142 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.03.003>
9. O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C.van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. (San Diego, CA: Academic Press, 1994); <https://doi.org/10.1016/C2009-0-21214-1>
10. *Metal Free C–H Functionalization of Aromatics*. (1st Edn). (Eds O.N.Chupakhin, V.N.Charushin). *Ser. Topics in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 37. (Eds B.U.W.Maes, J.Cossy, S.Poland). (Cham: Springer, 2014)
11. V.N.Charushin, O.N.Chupakhin. *Mendeleev Commun.*, **17**, 249 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.09.001>
12. O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 2665 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.084>
13. O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Pure Appl. Chem.*, **89**, 1195 (2017); <https://doi.org/10.1515/pac-2017-0108>
14. E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Synthesis*, **50**, 193 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589520>
15. V.N.Charushin, O.N.Chupakhin. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 453 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 453 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s1172-019-2441-3>
16. M.Makosza. *Chem. – Eur. J.*, **26**, 15346 (2020); <https://doi.org/10.1002/chem.202003770>
17. A.V.Shchepochkin, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, V.A.Petrosyan. *Russ. Chem. Rev.*, **82**, 747 (2013); <https://doi.org/10.1070/RC2013v082n08ABEH004386>
18. O.N.Chupakhin, A.V.Shchepochkin, V.N.Charushin. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 131. (Eds E.F.V.Scriven, C.A.Ramsden). (Academic Press, 2020). P. 1
19. A.V.Shchepochkin, F.V.Antipin, V.N.Charushin, O.N.Chupakhin. *Dokl. Chem.*, **499**, 123 (2021) [*Докл. РАН. Химия, науки о материалах*, **499**, 3 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S0012500821070016>
20. A.A.Akulov, M.V.Varaksin, V.N.Chorushin, O.N.Chupakhin. *Russ. Chem. Rev.*, **90**, 374 (2021); <https://doi.org/10.1070/RCR4978>
21. S.G.Zlotin, K.S.Egorova, V.P.Ananikov, A.A.Akulov, M.V.Varaksin, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, K.P.Bryliakov, A.D.Averin, I.P.Beletskaya, E.L.Dolengovski, Yu.H.Budnikova, O.G.Sinyashin, Z.N.Gafurov, A.O.Kantyukov, D.G.Yakhvarov, A.V.Aksenov, M.N.Elinson, V.G.Nenajdenko, A.M.Chibiryaev, N.S.Nesterov, E.A.Kozlova, O.N.Martyanov, I.A.Balova, V.N.Sorokoumov, D.A.Guk, E.K.Beloglazkina, D.A.Lemenovskii, I.Yu.Chukicheva, L.L.Frolova, E.S.Izmest'ev, I.A.Dvornikova, A.V.Popov, A.V.Kutchin, D.M.Borisova, A.A.Kalinina, A.M.Muzafarov, I.V.Kuchurov, A.L.Maximov, A.V.Zolotukhina. *Russ. Chem. Rev.*, **92**, RCR5104 (2023); <https://doi.org/10.59761/RCR5104>

22. E.V.Verbitskiy, E.M.Cheprakova, P.A.Slepukhin, M.I.Kodess, M.A.Ezhikova, M.G.Pervova, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Tetrahedron*, **68**, 5445 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.04.095>
23. E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, V.N.Charushin, O.N.Chupakhin, E.M.Cheprakova, P.A.Slepukhin, M.G.Pervova, M.A.Ezhikova, M.I.Kodess. *Eur. J. Org. Chem.*, 6612 (2012); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201035>
24. E.V.Verbitskiy, E.M.Cheprakova, E.F.Zhilina, M.I.Kodess, V.A.Ezhikova, V.G.Pervova, P.A.Slepukhin, J.O.Subbotina, A.V.Schepochkin, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Tetrahedron*, **69**, 5164 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.04.062>
25. E.V.Verbitskiy, E.M.Cheprakova, N.I.Makarova, I.V.Dorogan, A.V.Metelitsa, V.V.I.Minkin, P.A.Slepukhin, T.S.Svalova, A.V.Ivanova, A.N.Kozitsina, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Eur. J. Org. Chem.*, 1420 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501450>
26. E.V.Verbitskiy, A.S.Steparuk, E.F.Zhilina, V.F.Emets, V.A.Grinberg, E.V.Krivogina, E.A.Kozyukhin, E.V.Belova, P.I.Lazarenko, G.L.Rusinov, A.R.Tameev, J.M.Nunzi, V.N.Charushin. *Electron. Mater.*, **2**, 142 (2021); <https://doi.org/10.3390/electronicmat2020012>
27. E.V.Verbitskiy, E.M.Cheprakova, J.O.Subbotina, A.V.Schepochkin, P.A.Slepukhin, G.L.Rusinov, V.N.Charushin, O.N.Chupakhin, N.I.Makarova, A.V.Metelitsa, V.I.Minkin. *Dyes Pigm.*, **100**, 201 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.09.006>
28. E.V.Verbitskiy, A.V.Schepochkin, N.I.Makarova, I.V.Dorogan, A.V.Metelitsa, V.I.Minkin, S.A.Kozyukhin, V.V.Emets, V.A.Grinberg, O.N.Chupakhin, G.L.Rusinov, V.N.Charushin. *J. Fluoresc.*, **25**, 763 (2015); <https://doi.org/10.1007/s10895-015-1565-6>
29. E.V.Verbitskiy, A.A.Baranova, K.I.Lugovik, K.O.Khokhlov, E.M.Cheprakova, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *ARKIVOC*, (iii), 360 (2016); <https://doi.org/10.3398/ark.5550190.p009.470>
30. E.V.Verbitskiy, A.A.Baranova, K.I.Lugovik, M.Z.Shafikov, K.O.Khokhlov, E.M.Cheprakova, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Anal. Bioanal. Chem.*, **408**, 4093 (2016); <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9501-4>
31. E.V.Verbitskiy, A.A.Baranova, K.I.Lugovik, K.O.Khokhlov, E.M.Cheprakova, M.Z.Shafikov, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Dyes Pigm.*, **137**, 360 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.10.039>
32. S.V.Shcherbakov, A.Yu.Magometov, M.V.Vendin, V.Yu.Shcherbakova, N.A.Aksenov, A.V.Aksenov, O.Naji, M.Rubin. *Tetrahedron*, **115**, 132796 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132796>
33. E.V.Verbitskiy, O.S.Eltsov, E.F.Zhilina, I.M.Pakhomov, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Tetrahedron*, **75**, 2687 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.03.044>
34. Yu.A.Kvashnin, N.A.Kazin, E.V.Verbitskiy, T.S.Svalova, A.V.Ivanova, A.N.Kozitsina, P.A.Slepukhin, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *ARKIVOC*, (v), 279 (2016); <https://doi.org/10.3398/ark.5550190.p009.828>
35. Yu.A.Kvashnin, E.V.Verbitskiy, O.S.Eltsov, P.A.Slepukhin, A.R.Tameev, N.V.Nekrasova, G.L.Rusinov, J.-M.Nunzi, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *ACS Omega*, **5**, 8200 (2020); <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00479>
36. Yu.A.Kvashnin, E.M.Krynina, M.V.Medvedeva, T.S.Svalova, A.N.Kozitsina, O.S.Eltsov, G.L.Rusinov, E.V.Verbitskiy, V.N.Charushin. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 939 (2023) [*Изв. АН. Сеп. хим.*, 939 (2023)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-023-3857-3>
37. G.A.Sadykhov, D.V.Belyaev, D.V.Vakhrusheva, N.I.Eremeeva, E.E.Khrantsova, M.G.Pervova, G.L.Rusinov, E.V.Verbitskiy, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *ChemistrySelect*, **7** (18), e202200497 (2022); <https://doi.org/10.1002/slct.202200497>
38. Yu.A.Kvashnin, E.V.Verbitskiy, E.F.Zhilina, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *ACS Omega*, **5**, 15681 (2020); <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01945>
39. D.V.Besedin, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii. *Mendeleev Commun.*, **10**, 150 (2000); <https://doi.org/10.1070/MC2000v010n04ABEH001296>
40. O.N.Chupakhin, G.L.Rusinov, D.G.Beresnev, V.N.Charushin, H.Neunhoeffer. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 901 (2001); <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380414>
41. S.V.Shcherbakov, N.A.Aksenov, V.Yu.Shcherbakova, A.Yu.Magometov, A.Yu.Ivanova, S.N.Ovcharov, A.V.Aksenov. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 966 (2023) [*Изв. АН. Сеп. хим.*, 966 (2023)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-023-3861-7>
42. E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *ARKIVOC*, (iv), 204 (2016); <https://doi.org/10.3398/ark.5550190.p009.623>
43. E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, V.N.Charushin. *ARKIVOC*, (i), 356 (2017); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.190>
44. E.V.Verbitskiy, P.A.Slepukhin, M.S.Valova, E.M.Cheprakova, A.V.Schepochkin, G.L.Rusinov, V.N.Charushin. *Eur. J. Org. Chem.*, 8133 (2014); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403212>
45. K.Kumada, H.Sasabe, K.Nakao, M.Matsuya, T.Noda, H.Arai, J.Kido. *Chem. Eng. J.*, **435**, 134925 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.134925>
46. E.V.Verbitskiy, Yu.A.Kvashnin, M.V.Medvedeva, T.S.Svalova, A.N.Kozitsina, O.S.Eltsov, G.L.Rusinov, V.N.Charushin. *Mendeleev Commun.*, **32**, 722 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.11.005>
47. Yu.A.Kvashnin, E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, V.N.Charushin. *Russ. Chem. Bull.*, **71**, 1342 (2022) [*Изв. АН. Сеп. хим.*, 1342 (2022)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-022-3540-0>
48. A.Wiebe, S.Lips, R.Franke, S.R.Waldvogel. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 14727 (2017); <https://doi.org/10.1002/anie.201708946>
49. R.Narayan, K.Matcha, A.P.Antonchick. *Chem. – Eur. J.*, **21**, 14678 (2015); <https://doi.org/10.1002/chem.201502005>
50. R.Olivera, R.SanMartin, I.Tellit, E.Dominguez. *Tetrahedron*, **58**, 3021 (2002); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00194-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00194-1)
51. R.Olivera, R.SanMartin, S.Pascual, M.Herrero, E.Dominguez. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3479 (1999); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00428-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00428-1)
52. R.Narayan, S.Manna, A.P.Antonchick. *Synlett*, **26**, 1785 (2015); <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379912>
53. L.Zhai, R.Shukla, R.Rathore. *Org. Lett.*, **11**, 3474 (2009); <https://doi.org/10.1021/ol901331p>
54. L.Zhai, R.Shukla, S.H.Wadumethrige, R.Rathore. *J. Org. Chem.*, **75**, 4748 (2010); <https://doi.org/10.1021/jo100611k>
55. E.V.Verbitskiy, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Dyes Pigm.*, **194**, 109650 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109650>
56. E.V.Verbitskiy, Yu.A.Kvashnin, P.I.Bogdanov, M.V.Medvedeva, T.S.Svalova, A.N.Kozitsina, L.G.Samsonova, K.M.Degtyarenko, D.V.Grigoryev, A.E.Kutcevich, R.M.Gadirov, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Dyes Pigm.*, **187**, 109124 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.109124>
57. E.V.Verbitskiy, Yu.A.Kvashnin, A.A.Baranova, K.O.Khokhlov, R.D.Chuvashov, Yu.A.Yakovleva, E.F.Zhilina, A.V.Schepochkin, N.I.Makarova, E.V.Vetrova, A.V.Metelitsa, G.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, V.N.Charushin. *Dyes Pigm.*, **178**, 108344 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108344>
58. T.S.Svalova, A.A.Saigushkina, E.V.Verbitskiy, K.A.Chistyakov, M.V.Varaksin, G.L.Rusinov, V.N.Charushin, A.N.Kozitsina. *Food Chem.*, **372**, 131279 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131279>
59. E.V.Verbitskiy, S.Achelle, F.Bures, P.le Poul, A.Barsella, Yu.A.Kvashnin, G.L.Rusinov, F.R.le Guen, O.N.Chupakhin,

- V.N.Charushin. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **404**, 112900 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112900>
60. E.V.Verbitskiy, P.Le Poul, F.Bureš, S.Achelle, A.Barsella, Yu.A.Kvashnin, G.L.Rusinov, V.N.Charushin. *Molecules*, **27**, 4250 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27134250>
61. E.V.Verbitskiy, G.N.Lipunova, E.V.Nosova, V.N.Charushin. *Dyes Pigm.*, **220**, 111763 (2023);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111763>
62. P.Gandeeppan, T.Muller, D.Zell, G.Cera, S.Warratz, L.Ackermann. *Chem. Rev.*, **119**, 2192 (2019);
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00507>
63. L.Yang, H.Huang. *Chem. Rev.*, **115**, 3468 (2015);
<https://doi.org/10.1021/cr500610p>
64. Y.Xia, D.Qiu, J.Wang. *Chem. Rev.*, **117**, 13810 (2017);
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00382>
65. L.V.Politanskaya, G.A.Selivanova, E.V.Panteleeva, E.V.Tretyakov, V.E.Platonov, P.V.Nikul'shin, A.S.Vinogradov, Yu.V.Zonov, V.M.Karpov, T.V.Mezhenkova, A.V.Vasilyev, A.B.Koldobskii, O.S.Shilova, S.M.Morozova, Ya.V.Burgart, E.V.Shchegolkov, V.I.Saloutin, V.B.Sokolov, A.Yu.Aksinenko, V.G.Nenajdenko, M.Yu.Moskalik, V.V.Astakhova, B.A.Shainyan, A.A.Tabolin, S.L.Ioffe, V.M.Muzalevskiy, E.S.Balenkova, A.V.Shastin, A.A.Tyutyunov, V.E.Boiko, S.M.Igumnov, A.D.Dilman, N.Yu.Adonin, V.V.Bardin, S.M.Masoud, D.V.Vorobyeva, S.N.Osipov, E.V.Nosova, G.N.Lipunova, V.N.Charushin, D.O.Prima, A.G.Makarov, A.V.Zibarev, B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, K.V.Belyaeva, V.Ya.Sosnovskikh, D.L.Obydenov, S.A.Usachev. *Russ. Chem. Rev.*, **88**, 425 (2019); <https://doi.org/10.1070/rcr4871>
66. S.N.Osipov, N.Sewald, A.F.Kolomiets, A.V.Fokin, K.Burger. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 615 (1996);
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02265-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02265-1)
67. I.E.Iagafarova, D.V.Vorobyeva, A.S.Peregudov, S.N.Osipov. *Eur. J. Org. Chem.*, 4950 (2015);
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201500545>
68. D.V.Vorobyeva, M.M.Vinogradov, Y.V.Nelyubina, D.A.Loginov, A.S.Peregudov, S.N.Osipov. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 2966 (2018); <https://doi.org/10.1039/c8ob00645h>
69. I.E.Iagafarova, D.V.Vorobyeva, D.A.Loginov, A.S.Peregudov, S.N.Osipov. *Eur. J. Org. Chem.*, 840 (2017);
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201601400>
70. D.V.Vorobyeva, A.S.Bubnova, A.G.Buyanovskaya, S.N.Osipov. *Mendeleev Commun.*, **33**, 34 (2023);
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.01.010>
71. H.Y.Chen, L.J.He, S.Q.Li, Y.J.Zhang, J.H.Huang, H.X.Qin, J.L.Wang, Q.Y.Li, D.L.Yang. *Molecules*, **24**, 2722 (2019);
<https://doi.org/10.3390/molecules24152722>
72. L.J.He, D.L.Yang, S.Q.Li, Y.J.Zhang, Y.Tang, J.Lei, B.Frett, H.K.Lin, H.Y.Li, Z.Z.Chen, Z.G.Xu. *Bioorg. Med. Chem.*, **26**, 3899 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.06.010>
73. Z.Zhang, Z.You, R.T.Dobrowsky, B.S.J.Blagg. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **28**, 2701 (2018);
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.071>
74. J.Ohata, S.C.Martin, Z.T.Ball. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 6176 (2019); <https://doi.org/10.1002/anie.201807536>
75. J.Moschner, V.Stulberg, R.Fernandes, S.Huhmann, J.Lepkes, B.Koch. *Chem. Rev.*, **119**, 10718 (2019);
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00024>
76. F.Wang, Z.Qi, Y.Zhao, S.Zhai, G.Zheng, R.Mi, Z.Huang, X.Zhu, X.He, X.Li. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **59**, 13288 (2020);
<https://doi.org/10.1002/anie.202002208>
77. M.Bian, L.Ma, M.Wu, L.Wu, H.Gao, W.Yi, C.Zhang, Z.Zhou. *ChemPlusChem*, **85**, 405 (2020);
<https://doi.org/10.1002/cplu.201900616>
78. D.G.Yu, F.de Azambuja, F.Glorius. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 2754 (2014); <https://doi.org/10.1002/anie.201310272>
79. D.V.Vorobyeva, D.A.Petropavlovskikh, I.A.Godovikov, S.E.Nefedov, S.N.Osipov. *Eur. J. Org. Chem.*, 1883 (2021);
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202100040>
80. V.D.Romanenko, V.P.Kukhar. *Chem. Rev.*, **106**, 3868 (2006);
<https://doi.org/10.1021/cr051000q>
81. D.V.Vorobyeva, N.M.Karimova, T.P.Vasilyeva, S.N.Osipov, G.T.Shchetnikov, I.L.Odinets, G.-V.Röschenthaler. *J. Fluorine Chem.*, **131**, 378 (2010);
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.12.003>
82. D.V.Vorobyeva, D.A.Petropavlovskikh, I.A.Godovikov, F.M.Dolgushin, S.N.Osipov. *Molecules*, **27**, 8488 (2022);
<https://doi.org/10.3390/molecules27238488>
83. Patent US 2612503 (1952)
84. G.Merck. *Liebigs Ann. Chem.*, **66**, 125 (1848);
<https://doi.org/10.1002/jlac.18480660121>
85. A.Graulich, J.Scuvée-Moreau, V.Seutin, J.F.Liegeois. *J. Med. Chem.*, **48**, 4972 (2005); <https://doi.org/10.1021/jm049025p>
86. D.A.Petropavlovskikh, D.V.Vorobyeva, I.A.Godovikov, S.E.Nefedov, O.A.Filippov, S.N.Osipov. *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 9421 (2021); <https://doi.org/10.1039/d1ob01711j>
87. M.Kato, S.Nishino, K.Ito, H.Yamakuni, H.Takasugi. *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2556 (1994);
<https://doi.org/10.1248/cpb.42.2556>
88. J.Kamata, T.Okada, Y.Kotake, J.Nijima, K.Nakamura, T.Uenaka, A.Yamaguchi, K.Tsukahara, T.Nagasu, N.Koyanagi, K.Kitoh, K.Yoshimatsu, H.Yoshino, H.Sugumi. *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 1071 (2004);
<https://doi.org/10.1248/cpb.52.1071>
89. M.Mizuta, K.Seio, K.Miyata, M.Sekine. *J. Org. Chem.*, **72**, 5046 (2007); <https://doi.org/10.1021/jo070206j>
90. D.V.Vorobyeva, A.S.Bubnova, I.A.Godovikov, A.A.Danshina, S.N.Osipov. *Asian J. Org. Chem.*, **12** (2023);
<https://doi.org/10.1002/ajoc.202200485>
91. A.Ding, M.Meazza, H.Guo, J.W.Yang, R.Rios. *Chem. Soc. Rev.*, **47**, 5946 (2018); <https://doi.org/10.1039/c6cs00825a>
92. J.Phukon, A.J.Borah, S.Gogoi. *Asian J. Org. Chem.*, **11**, e202200581 (2022); <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200581>
93. Z.Liu, W.Zhang, S.Guo, J.Zhu. *J. Org. Chem.*, **84**, 11945 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01804>
94. M.B.Zhou, R.Pi, M.Hu, Y.Yang, R.J.Song, Y.Xia, J.H.Li. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 11338 (2014);
<https://doi.org/10.1002/anie.201407175>
95. E.V.Mercado-Marin, P.Garcia-Reynaga, S.Romminger, E.F.Pimenta, D.K.Romney, M.W.Lodewyk, D.E.Williams, R.J.Andersen, S.J.Miller, D.J.Tantillo, R.G.S.Berlinck, R.Sarpong. *Nature*, **509**, 318 (2014);
<https://doi.org/10.1038/nature13273>
96. M.A.Zotova, T.P.Vasil'eva, S.N.Osipov. *Russ. Chem. Bull.*, **62**, 792 (2014); <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0107-0>
97. A.S.Bubnova, D.V.Vorobyeva, I.A.Godovikov, A.F.Smol'yakov, S.N.Osipov. *Molecules*, **28** (2023);
<https://doi.org/10.3390/molecules28237809>
98. L.Dong, C.H.Qu, J.R.Huang, W.Zhang, Q.R.Zhang, J.G.Deng. *Chem. – Eur. J.*, **19**, 16537 (2013);
<https://doi.org/10.1002/chem.201303372>
99. D.Mondal, M.Ahmad, P.Panwaria, A.Upadhyay, P.Talukdar. *J. Org. Chem.*, **87**, 10 (2022);
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01408>
100. J.E.Anthony. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 452 (2008);
<https://doi.org/10.1002/anie.200604045>
101. M.Kimura, K.Tanaka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 9768 (2008);
<https://doi.org/10.1002/anie.200804404>
102. T.S.Sukhikh, D.S.Ogienko, D.A.Bashirov, S.N.Konchenko. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 651 (2019);
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2472-9>
103. C.D.Muller, A.Falcou, N.Reckefuss, M.Rojahn, V.Wiederhirm, P.Rudati, H.Frohne, O.Nuyken, H.Becker, K.Meerholz. *Nature*, **421**, 829 (2003); <https://doi.org/10.1038/nature01390>
104. H.N.Tsao, D.M.Cho, I.Park, M.R.Hansen, A.Mavrinskiy, D.Y.Yoon, R.Graf, W.Pisula, H.W.Spiess, K.Mullen. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2605 (2011);
<https://doi.org/10.1021/ja108861q>
105. J.Du, M.C.Biewer, M.C.Stefan. *J. Mater. Chem. A*, **4**, 15771 (2016); <https://doi.org/10.1039/c6ta06241e>

106. B.Patrizi, A.Iagatti, L.Abbondanza, L.Bussotti, S.Zanardi, M. Salvalaggio, R.Fusco, P.Foggi. *J. Phys. Chem. C*, **123**, 5840 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b11191>
107. D.Mo, L.Lin, P.Chao, H.Lai, Q.Zhang, L.Tian, F.He. *New J. Chem.*, **44**, 7740 (2020); <https://doi.org/10.1039/d0nj00700e>
108. X.Liang, W.Sun, Y.Chen, L.Tan, Z.Cai, Z.Liu, L.Wang, J.Li, W.Chen, L.Dong. *J. Mater. Chem. C*, **6**, 1774 (2018); <https://doi.org/10.1039/c7tc05360f>
109. B.Ding, G.Kim, Y.Kim, F.D.Eisner, E.Gutierrez-Fernandez, J.Martin, M.H.Yoon, M.Heeney. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **60**, 19679 (2021); <https://doi.org/10.1002/anie.202106084>
110. P.S.Gribanov, D.V.Vorobyeva, S.D.Tokarev, D.A.Petropavlovskikh, D.A.Loginov, S.E.Nefedov, F.M.Dolgushin, S.N.Osipov. *Eur. J. Org. Chem.*, **62** (2022); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101572>
111. P.S.Gribanov, D.V.Vorobyeva, S.D.Tokarev, D.A.Loginov, A.A.Danshina, S.M.Masoud, S.N.Osipov. *Asian J. Org. Chem.*, **11**, 324 (2022); <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200603>
112. R.N.Bennett, A.D.Hendsbee, J.H.L.Ngai, A.Ganguly, Y.Li, T.L.Kelly. *ACS Appl. Electron. Mater.*, **2**, 2039 (2020); <https://doi.org/10.1021/acsaelm.0c00305>
113. G.-Y.Ding, C.-X.Zang, H.Zhang, Z.-M.Su, G.-F.Li, L.-L.Wen, X.Han, W.-F.Xie, G.-G.Shan. *Dyes Pigm.*, **192**, 109398 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109398>
114. L.Gan, K.Gao, X.Cai, D.Chen, S.-J.Su. *J. Phys. Chem. Lett.*, **9**, 4725 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.8b01961>
115. P.S.Gribanov, D.A.Loginov, D.A.Lypenko, A.V.Dmitriev, S.D.Tokarev, A.E.Aleksandrov, A.R.Tameev, A.Yu. Chernyadyev, S.N.Osipov. *Mendeleev Commun.*, **33**, 701 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.09.035>
116. A.D.Sun, J.A.Love. *Dalton Trans.*, **39**, 10362 (2010); <https://doi.org/10.1039/C0DT00540A>
117. J.Weaver, S.Senaweera. *Tetrahedron*, **70**, 7413 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.004>
118. J.Weaver, S.Senaweera. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 2520 (2016); <https://doi.org/10.1021/jacs.5b13450>
119. Z.-J.Luo, H.-Y.Zhao, X.Zhang. *Org. Lett.*, **20**, 2543 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00692>
120. Z.Chen, C.-Y.He, Z.Yin, L.Chen, Y.He, X.Zhang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 5813 (2013); <https://doi.org/10.1002/anie.201300400>
121. A.K.Narsaria, F.Rauch, J.Krebs, P.Endres, A.Friedrich, I.Krummenacher, H.Braunschweig, M.Finze, J.Nitsch, F.M.Bickelhaupt, T.B.Marder. *Adv. Funct. Mater.*, **30**, 2002064 (2020); <https://doi.org/10.1002/adfm.202002064>
122. P.Kafourou, B.Park, J.Luke, L.Tan, J.Panidi, F.Glöckhofer, J.Kim, T.D.Anthopoulos, J.-S.Kim, K.Lee, S.Kwon, M.Heeney. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **60**, 5970 (2021); <https://doi.org/10.1002/anie.202013625>
123. Б.А.Трофимов, А.И.Михалева, Е.Ю.Шмидт, Л.Н.Собенина. *Химия пиррола. Новые страницы*. (Новосибирск: Наука, 2012). 383 с.
124. A.V.Ivanov, V.S.Shcherbakova, L.N.Sobenina. *Russ. Chem. Rev.*, **92** (9), RCR5090 (2023); <https://doi.org/10.59761/RCR5090>
125. A.I.Mikhaleva, A.B.Zaitsev, A.V.Ivanov, E.Yu.Schmidt, A.M.Vasil'tsov, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3693 (2006); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.126>
126. A.I.Mikhaleva, A.V.Ivanov, E.V.Skital'seva, I.A.Ushakov, A.M.Vasil'tsov, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **587** (2009); <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083312>
127. A.I.Mikhaleva, S.E.Korostova, A.N.Vasil'ev, L.N.Balabanova, N.P.Sokol'nikova, B.A.Trofimov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **13**, 1305 (1977) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1636 (1977)]; <https://doi.org/10.1007/BF00469890>
128. I.A.Aliev, A.I.Mikhaleva, B.R.Gasanov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 624 (1990) [*Химия гетероцикл. соединений*, 750 (1990)]; <https://doi.org/10.1007/BF00756411>
129. B.A.Trofimov, A.V.Ivanov, E.V.Skital'seva, A.M.Vasil'tsov, I.A.Ushakov, K.B.Petrushenko, A.I.Mikhaleva. *Synthesis*, **3603** (2009); <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216996>
130. A.M.Vasil'tsov, K.Zhang, I.A.Ushakov, A.V.Afonin, K.B.Petrushenko, S.Li, J.S.Ma, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov, G.Yang. *Monatsh. Chem.*, **140**, 1475 (2009); <https://doi.org/10.1007/s00706-009-0200-0>
131. A.I.Mikhaleva, A.V.Ivanov, A.M.Vasil'tsov, I.A.Ushakov, J.Sh.Ma, G.Yang. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1117 (2008) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1384 (2008)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0162-x>
132. A.V.Ivanov, I.A.Ushakov, K.B.Petrushenko, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. *Eur. J. Org. Chem.*, **4554** (2010); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201000620>
133. O.A.Tarasova, L.Brandsmä, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **571** (1993); <https://doi.org/10.1055/s-1993-25906>
134. S.V.Martynovskaya, V.S.Shcherbakova, I.A.Ushakov, T.N.Borodina, A.V.Ivanov. *Tetrahedron Lett.*, **61**, 52666 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152666>
135. A.V.Ivanov, A.S.Bobkov, S.V.Martynovskaya, A.B.Budaev, N.M.Vitkovskaya. *Asian J. Org. Chem.*, **12**, e202300153 (2023); <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300153>
136. L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, M.P.Sergeeva, O.V.Petrova, T.N.Aksamentova, O.B.Kozyreva, D.-S.D.Toryashinova, B.A.Trofimov. *Tetrahedron*, **51**, 4223 (1995); [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00149-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00149-3)
137. L.N.Sobenina, A.P.Demenev, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. *Russ. Chem. Rev.*, **71**, 563 (2002); <https://doi.org/10.1070/RC2002v071n07ABEH000726>
138. L.N.Sobenina, D.N.Tomilin, O.V.Petrova, N.Gulia, K.Osowska, S.Szafert, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. *J. Org. Chem.*, **46**, 1373 (2010) [*Журн. орг. химии*, **46**, 1371 (2010)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428010090186>
139. L.N.Sobenina, D.N.Tomilin, B.A.Trofimov. *Russ. Chem. Rev.*, **83**, 475 (2014); <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n06ABEH004418>
140. L.N.Sobenina, B.A.Trofimov. *Molecules*, **25**, 2490 (2020); <https://doi.org/10.3390/molecules25112490>
141. Y.Seo, J.H.Lee, S.Park, W.Namkung, I.Kim. *Eur. J. Med. Chem.*, **188**, 111988 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111988>
142. A.Garzan, M.J.Willby, H.X.Ngo, Ch.S.Gajadeera, K.D.Green, S.Y.L.Holbrook, C.Hou, J.E.Posey, O.V.Tsodikov, S.Garneau-Tsodikova. *ACS Infect. Dis.*, **3**, 302 (2017); <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00193>
143. F.Aiello, G.Carullo, F.Giordano, E.Spina, A.Nigro, A.Garofalo, S.Tassini, G.Costantino, P.Vincetti, A.Bruno, M.Radi. *ChemMedChem*, **12**, 1279 (2017); <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700145>
144. M.A.Yarkova, G.V.Mokrov, T.A.Gudasheva, S.B.Seredenin. *Pharm. Chem. J.*, **50**, 501 (2016); <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1476-0>
145. Y.Zhou, Y.Wei, J.Yang, H.Li, M.Liu, N.Huang. *Adv. Mat. Res.*, **830**, 115 (2013); <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.830.115>
146. D.Reker, M.Seet, M.Pillong, Ch.P.Koch, P.Schneider, M.C.Witschel, M.Rottmann, C.Freymond, R.Brun, B.Schweizer, B.Illarionov, A.Bacher, M.Fischer, F.Diederich, G.Schneider. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 7079 (2014); <https://doi.org/10.1002/anie.201311162>
147. R.K.Tiwari, D.Singh, J.Singh, V.Yadav, A.K.Pathak, R.Dabur, A.K.Chhillar, R.Singh, G.L.Sharma, R.Chandra, A.K.Verma. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 413 (2006); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.066>
148. L.Ronga, M.D.Favero, A.Cohen, C.Soum, P.L.Pape, S.Savrimoutou, N.Pinaud, C.Mullié, S.Daulouede, Ph.Vincendeau, N.Farvacques, P.Agnamey, F.Pagniez, S.Hutter, N.Azas, P.Sonnet, J.Guillon. *Eur. J. Med. Chem.*, **81**, 378 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.037>
149. Sh.Yang, D.Lu, P.Ouyang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **28**, 3004 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.05.019>

150. Y.H.Lee, J.M.Lee, S.G.Kim, Y.S.Lee. *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 2843 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.054>
151. Patent WO2016064957A1 (2016)
152. Patent WO9951605A1 (1999)
153. J.Guillon, M.L.Borgne, Ch.Rimbault, S.Moreau, S.Savrimoutou, N.Pinaud, S.Baratin, M.Marchivie, S.Roche, A.Bollacke, A.Pecci, L.Alvarez, V.Desplat, J.Jose. *Eur. J. Med. Chem.*, **65**, 205 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.051>
154. D.J.Burdick, Sh.Wang, Ch.Heise, B.Pan, J.Drummond, J.Yin, L.Goeser, S.Magnuson, J.Blaney, J.Moffat, W.Wang, H.Chen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 4728 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08.048>
155. F.Micheli, B.Bertani, A.Bozzoli, L.Crippa, P.Cavanni, R.Di Fabio, D.Donati, P.Marzorati, G.Merlo, A.Paio, L.Perugini, P.Zarantonello. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 1804 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.02.024>
156. Patent WO2013010880A1 (2013)
157. R.Arban, F.Bianchi, A.Buson, S.Cremonesi, R.Di Fabio, G.Gentile, F.Micheli, A.Pasquarello, A.Pozzan, L.Tarsi, S.Terreni, F.Tonelli. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 5044 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.037>
158. C.Lecoutey, Ch.Rochais, D.Genest, S.Butt-Gueulle, C.Ballandonne, S.Corvaisier, F.Dulin, A.Lepaillieur, J.Sopkova-de Oliveira Santos, P.Dallemagne. *Med. Chem. Commun.*, **3**, 627 (2012); <https://doi.org/10.1039/C2MD20063E>
159. Patent WO2007088168A1 (2007)
160. Sh.Matsumoto, K.Sakamoto, M.Akazome. *Heterocycles*, **91**, 795 (2015); <https://doi.org/10.3987/COM-15-13189>
161. A.V.Ivanov, S.V.Martynovskaya, V.S.Shcherbakova, I.A.Ushakov, T.N.Borodina, A.S.Bobkov, N.M.Vitkovskaya. *Org. Chem. Front.*, **7**, 4019 (2020); <https://doi.org/10.1039/d0qo00762e>
162. S.V.Martynovskaya, A.B.Budaev, I.A.Ushakov, T.N.Borodina, A.V.Ivanov. *Molecules*, **27**, 2460 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27082460>
163. L.N.Sobenina, E.F.Sagitova, I.A.Ushakov, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **49**, 4065 (2017); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588454>
164. E.F.Sagitova, L.N.Sobenina, B.A.Trofimov. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 225 (2020) [*Журн. орг. химии*, **56**, 218 (2020)]; <https://doi.org/10.31857/S0514749220020081>
165. D.L.Boger; C.W.Boyce, M.A.Labroli, C.A.Sehon, Q.Jin. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 54 (1999); <https://doi.org/10.1021/ja982078+>
166. K.Takamura, H.Matsuo, A.Tanaka, J.Tanaka, T.Fukuda, F.Ishibashi, M.Iwao. *Tetrahedron*, **69**, 2782 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.01.077>
167. B.B.Butler, A.Aponick. *Strat. Tactics Org. Synth.*, **11**, 1 (2015); <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100023-6.00001-4>
168. J.-L.Guo, Z.-M.Feng, Y.-J.Yang, Z.-W.Zhang, P.-C.Zhang. *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 983 (2010); <https://doi.org/10.1248/cpb.58.983>
169. K.Yun, A.S.Leutou, J.-R.Rho, B.W.Son. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **37**, 103 (2016); <https://doi.org/10.1002/bkcs.10615>
170. Y.Kim, M.O.Anderson, J.Park, M.G.Lee, W.Namkung, A.S.Verkmann. *Mol. Pharmacol.*, **88**, 689 (2015); <https://doi.org/10.1124/mol.115.098368>
171. D.S.Snyder, L.Tradtrantip, C.Yao, M.J.Kurth, A.S.Verkmann. *J. Med. Chem.*, **54**, 5468 (2011); <https://doi.org/10.1021/jm200505e>
172. O.Cil, P.-W.Phan, A.M.Gillespie, S.Lee, L.Tradtrantip, J.Yin, M.Tse, N.C.Zachos, R.Lin, M.Donowitz, A.S.Verkmann. *FASEB J.*, **31**, 751 (2017); <https://doi.org/10.1096/fj.201600891r>
173. C.Borsari, D.Rageot, A.Dall'Asen, T.Bohnacker, A.Melone, A.M.Sele, E.Jackson, J.-B.Langlois, F.Beaufils, P.Hebeisen, D.Fabbro, P.Hillmann, M.P.Wymann. *J. Med. Chem.*, **62**, 8609 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00972>
174. S.Manzanaro, J.Salva, J.A.de la Fuente. *J. Nat. Prod.*, **69**, 1485 (2006); <https://doi.org/10.1021/np0503698>
175. Patent RU 2770902 C1 (2022)
176. Patent RU 2786502 C1 (2022)
177. N.M.Vitkovskaya, A.S.Bobkov, S.V.Kuznetsova, V.S.Shcherbakova, A.V.Ivanov. *ChemPlusChem*, **85**, 88 (2020); <https://doi.org/10.1002/cplu.201900407>
178. S.M.Mantovani, B.S.Moore. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 18032 (2013); <https://doi.org/10.1021/ja409520v>
179. A.M.Gouda, A.H.Abdelazeem, H.A.Omar, A.N.Abdalla, M.A.S.Abourehab, H.I.Ali. *Bioorg. Med. Chem.*, **25**, 5637 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.039>
180. A.Belal. *Anti-cancer Agents Med. Chem.*, **18**, 2124 (2018); <https://doi.org/10.2174/1871520618666180409155520>
181. T.R.Sutariya, B.M.Labana, N.J.Parmar, R.Kant, V.K.Gupta, G.B.Plata, J.M.Padron. *New J. Chem.*, **39**, 2657 (2015); <https://doi.org/10.1039/C4NJ02308K>
182. S.E.Abbas, F.M.Awadallah, N.A.Ibrahim, A.M.Gouda. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 482 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.031>
183. F.F.Barsoum, N.N.Nawar. *Boll. Chim. Farm.*, **142**, 160 (2003)
184. N.G.Argyropoulos, P.Gkizis, E.Coutouli-Argyropoulou. *Tetrahedron*, **64**, 8752 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.06.093>
185. P.Sonnet, P.Dallemagne, J.Guillon, C.Enguehard, S.Stiebing, J.Tanguy, R.Bureau, S.Rault, P.Auvray, S.Moslemi, P.Sourdaine, G.-E.Séralini. *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 945 (2000); [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00024-9)
186. S.Tries, S.Laufer. *Inflammopharmacology*, **9**, 113 (2001); <https://doi.org/10.1163/156856001300248380>
187. Y.D.Boyko, A.Y.Sukhorukov, S.L.Ioffe, V.A.Tartakovsky. *Russ. Chem. Bull.*, **64**, 1240 (2015) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1240 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1007-2>
188. J.M.Alvaro-Gracia. *Rheumatology*, **43**, i21 (2004); <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh105>
189. L.N.Sobenina, V.N.Drichkov, A.I.Mikhaleva, O.V.Petrova, I.A.Ushakov, B.A.Trofimov. *Tetrahedron*, **61**, 4841 (2005); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.031>
190. A.M.Gouda, A.H.Abdelazeem. *Eur. J. Med. Chem.*, **114**, 257 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.055>
191. Patent WO 2003020267 A1 (2003)
192. L.N.Sobenina, E.F.Sagitova, O.V.Petrova, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **31**, 573 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.09.001>
193. S.S.Khutsishvili, Y.Y.Rusakov, L.B.Krivdin, N.V.Istomina, O.V.Petrova, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva. *Russ. J. Org. Chem.*, **44**, 1338 (2008) [*Журн. орг. химии*, **44**, 1354 (2008)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428008090157>
194. B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, O.V.Petrova, V.N.Drichkov, I.A.Ushakov, O.A.Tarasova, D.-S.D.Toryashinova, Y.Yu.Rusakov, L.B.Krivdin. *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 505 (2007); <https://doi.org/10.1002/jhet.5570440301>
195. O.V.Petrova, E.F.Sagitova, I.A.Ushakov, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. *J. Sulfur Chem.*, **36**, 145 (2014); <https://doi.org/10.1080/17415993.2014.987277>
196. L.N.Sobenina, D.N.Tomilin, O.V.Petrova, I.A.Ushakov, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **14**, 2468 (2010); <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218768>
197. M.D.Gotsko, I.V.Saliy, I.A.Ushakov, L.N.Sobenina, B.A.Trofimov. *Molecules*, **27**, 8528 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27238528>
198. L.N.Sobenina, D.N.Tomilin, E.F.Sagitova, I.A.Ushakov, B.A.Trofimov. *Org. Lett.*, **19**, 1586 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00408>
199. B.A.Trofimov, E.F.Sagitova, O.V.Petrova, L.N.Sobenina, I.A.Ushakov, A.V.Vashchenko. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 2209 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.04.065>
200. O.V.Petrova, E.F.Sagitova, L.N.Sobenina, I.A.Ushakov, T.N.Borodina, V.I.Smirnov, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 3652 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.07.006>

201. V.D.Dyachenko, I.V.Dyachenko, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Rev.*, **87**, 1 (2018); <https://doi.org/10.1070/RCR4760>
202. А.М.Магеррамов, Н.Г.Шихалиев, В.Д.Дяченко, И.В.Дяченко, В.Г.Ненайденко. *α-Цианотиоацетамид*. (Москва: Изд. ТЕХНОСФЕРА, 2018)
203. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 657 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 705 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1296-z>
204. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, A.M.Semenova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **54**, 989 (2018) [*Химия гетероцикл. соединений*, **54**, 989 (2018)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2383-y>
205. E.A.Chigorina, V.V.Dotsenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1133 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1216 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1116-x>
206. E.A.Chigorina, V.V.Dotsenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 302 (2020) [*Химия гетероцикл. соединений*, **56**, 302 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/s1007/s10593-020-02658-9>
207. V.D.Dyachenko, A.N.Toropov, E.B.Rusanov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 31 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, **51**, 31 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1655-z>
208. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **58**, 648 (2022) [*Журн. орг. химии*, **58**, 459 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428022050025>
209. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, D.G.Rivera, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **58**, 1786 (2022) [*Журн. орг. химии*, **59**, 38 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428022120077>
210. V.V.Pelipko, R.I. Baichurin, K.A.Lyssenko, V.V.Dotsenko, S.V.Makarenko. *Mendeleev Commun.*, **32**, 454 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.009>
211. V.V.Dotsenko, A.V.Bespalov, A.S.Vashurin, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, E.A. Chigorina, S.G.Krivokolysko. *ACS Omega*, **6**, 32571 (2021); <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04141>
212. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1043 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 745 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215050060>
213. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **55**, 215 (2019) [*Журн. орг. химии*, **55**, 266 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428019020131>
214. N.A.Pakholka, V.L.Abramenko, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V. Aksenova, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 357 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 386 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221030038>
215. N.A.Pakholka, V.V.Dotsenko, B.S. Krivokolysko, K.A.Frolov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.V.Shcherbakov, S.N.Ovcharov, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 606 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 522 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221040058>
216. V.V.Dotsenko, S.G. Krivokolysko, V.P.Litvinov. *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 162 (2011); <https://doi.org/10.1002/jhet.493>
217. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **58**, 1769 (2022) [*Журн. орг. химии*, **58**, 1366 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428022120053>
218. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G. Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1886 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 2008 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1227-z>
219. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 636 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 682 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1291-4>
220. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 557 (2014) [*Химия гетероцикл. соединений*, 607 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1507-2>
221. P.G.Dakhno, V.V.Dotsenko, V.D.Strelkov, V.K.Vasilin, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 2822 (2022) [*Журн. общ. химии*, **93**, 11 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222120337>
222. B.S.Krivokolysko, V.V.Dotsenko, N.A.Pakholka, P.G.Dakhno, V.D.Strelkov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.G.Krivokolysko. *J. Iran. Chem. Soc.*, **20**, 609 (2023); <https://doi.org/10.1007/s13738-022-02688-4>
223. P.G.Dakhno, D.M.Zhilyaev, V.V.Dotsenko, V.D.Strelkov, G.D.Krapivin, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, N.G.Likhovid. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 1667 (2022) [*Журн. общ. химии*, **92**, 1421 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222090080>
224. V.I.Osminin, A.A.Mironenko, P.G.Dahno, M.A.Nazarenko, A.I.Oflidi, V.V.Dotsenko, V.D.Strelkov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 2235 (2022) [*Журн. общ. химии*, **92**, 1692 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222110068>
225. P.G.Dahno, V.K.Kindop, K.V.Gordeev, I.A.Zimmer, V.V.Dotsenko, A.Z.Temerdashev, V.K.Vasilin, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **93**, 3043 (2023) [*Журн. общ. химии*, **93**, 1833 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363223120034>
226. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 353 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 377 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1256-7>
227. S.F.Stepanova, A.M.Semenova, V.V.Dotsenko, V.D.Strelkov, A.Z.Temerdashev, O.A.Gasyuk, N.N.Volchenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **93**, 1360 (2023) [*Журн. общ. химии*, **93**, 876 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363223060063>
228. A.M.Semenova, Ya.R.Gadzhikhmedova, A.V.Bespalov, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 367 (2022) [*Журн. общ. химии*, **92**, 415 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222030057>
229. A.M.Semenova, R.V.Oganesyan, V.V.Dotsenko, E.A.Chigorina, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, E.E.Netreba. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 19 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 25 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219010043>
230. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1447 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 980 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215060146>
231. I.V.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1834 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 1276 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215080083>
232. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **52**, 32 (2016) [*Журн. орг. химии*, **52**, 40 (2016)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428016010061>
233. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1668 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 1146 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215070166>
234. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.N.Torocheshnikov, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1785 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1771 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018120072>
235. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 839 (2019) [*Химия гетероцикл. соединений*, **55**, 839 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02546-x>
236. V.D.Dyachenko, V.N.Nesterov, S.V.Dyachenko, A.V.Chernykh. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 864 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 880 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428015060081>
237. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **57**, 1824 (2021) [*Журн. орг. химии*, **57**, 1577 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428021110038>
238. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, G.M.Abakarov, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **59**, 969 (2023) [*Журн. орг. химии*, **59**, 734 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428023060027>

239. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1301 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1397 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1379-x>
240. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1568 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1680 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1176-6>
241. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, V.V.Polovinko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 440 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 474 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1266-5>
242. A.S.Levashov, D.S.Buryi, V.V.Konshin, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **87**, 1627 (2017) [*Журн. общ. химии*, **87**, 1200 (2017)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363217070295>
243. D.S.Buryi, V.V.Dotsenko, A.S.Levashov, D.Yu.Lukina, V.D.Strelkov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, E.E.Netreba. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 886 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 690 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219050050>
244. D.S.Buryi, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.G.Krivokolysko, L.V.Dyadyuchenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 1575 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 1182 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219080061>
245. D.S.Buryi, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 1744 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 1327 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219090032>
246. D.S.Buryi, N.A.Aksenov, V.V.Dotsenko. *Fluorine Notes*, **4** (119), 3 (2018); <https://doi.org/10.17677/fn20714807.2018.04.02>
247. S.M.Sukach, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 1020 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 1037 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428015070210>
248. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.V.Polovinko, V.P.Litvinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 309 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 328 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0991-5>
249. V.D.Dyachenko, S.M.Sukach, A.S.Morkovnik. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 949 (2020) [*Журн. орг. химии*, **56**, 829 (2020)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428020060019>
250. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1146 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1232 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1356-4>
251. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.P.Litvinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 442 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 471 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1012-4>
252. I.V.Dyachenko, I.N.Kalashnik, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **55**, 1177 (2019) [*Журн. орг. химии*, **55**, 1273 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428019080177>
253. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **53**, 1769 (2017) [*Журн. орг. химии*, **53**, 1735 (2017)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428017120016>
254. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **58**, 657 (2022) [*Журн. орг. химии*, **58**, 469 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428022050037>
255. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, E.O.Kostyrko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1289 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1384 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1378-y>
256. V.V.Dotsenko, A.V.Bespalov, A.A.Russkikh, V.K.Kindop, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.V.Shcherbakov, S.N.Ovcharov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 951 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 823 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221060013>
257. V.V.Dotsenko, A.I.Ismiev, A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, E.A.Chigorina, A.P.Snizhko, V.M.Gromenko, I.S.Bushmarinov, R.K.Askerov, T.M.Pekhtereva, S.Yu.Suykov, E.S.Papayanina, A.V.Mazepa, A.M.Magerramov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 473 (2016) [*Химия гетероцикл. соединений*, **52**, 473 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1918-3>
258. I.V.Dyachenko, E.Yu.Ramazanov, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **50**, 1821 (2014) [*Журн. орг. химии*, **50**, 1839 (2014)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428014120185>
259. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, B.S.Krivokolysko, K.A.Frolov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 682 (2018) [*Журн. общ. химии*, **88**, 599 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363218040114>
260. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **57**, 1809 (2021) [*Журн. орг. химии*, **57**, 1560 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428021110026>
261. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **70**, 949 (2021) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 949 (2021)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3172-9>
262. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 1293 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 1319 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428015090146>
263. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1868 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1992 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1221-5>
264. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **70**, 2145 (2021) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2145 (2021)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3326-9>
265. V.V.Dotsenko, B.S.Krivokolysko, E.Y.Bibik, K.A.Frolov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.G.Krivokolysko. *Curr. Bioact. Compd.*, **19** (5), e171022210054 (2023); <https://doi.org/10.2174/1573407219666221017095803>
266. D.S.Krivokolysko, V.V.Dotsenko, E.Yu.Bibik, A.A.Samokish, Yu.S.Venidiktova, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, V.K.Vasilin, A.A.Pankov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 1646 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 1359 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
267. D.S.Krivokolysko, V.V.Dotsenko, E.Yu.Bibik, A.V.Myazina, S.G.Krivokolysko, V.K.Vasilin, A.A.Pankov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 2588 (2021) [*Журн. общ. химии*, **92**, 72 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221120306>
268. D.S.Krivokolysko, V.V.Dotsenko, E.Yu.Bibik, A.A.Samokish, Yu.S.Venidiktova, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, A.A.Pankov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **48**, 628 (2022) [*Биоорг. химия*, **48**, 486 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1068162022030104>
269. I.V.Bibik, E.Yu.Bibik, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, V.V.Dotsenko, A.A.Pankov. *Res. Results Pharmacol.*, **9** (2), 67 (2023); <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.9.10029>
270. I.V.Bibik, E.Yu.Bibik, A.A.Pankov, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Acta Biomed. Sci.*, **8**, 220 (2023); <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.24>
271. D.I.Osolodkin, L.I.Kozlovskaya, E.V.Dueva, V.V.Dotsenko, Y.V.Rogova, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, E.G.Romanova, A.S.Morozov, G.G.Karganova, V.A.Palyulin, V.M.Pentkovski, N.S.Zefirov. *ACS Med. Chem. Lett.*, **4**, 869 (2013); <https://doi.org/10.1021/ml400226s>
272. I.V.Dyachenko, I.N.Kalashnik, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **55**, 1019 (2019) [*Журн. орг. химии*, **55**, 1127 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428019070194>
273. V.D.Dyachenko, B.N.Baryshev, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Rev.*, **91** (8), RCR5039 (2022); <https://doi.org/10.1070/RCR5039>
274. V.V.Dotsenko, D.S.Buryi, D.Yu.Lukina, S.G.Krivokolysko. *Russ. Chem. Bull.*, **69**, 1829 (2020) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1829 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2969-2>

275. I.V.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 1578 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 1609 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S107042801511010X>
276. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, E.G.Polupanenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1273 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1263 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018090014>
277. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 442 (2019) [*Химия гетероцикл. соединений*, **55**, 442 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02477-7>
278. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1435 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1423 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018100019>
279. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 1592 (2020) [*Химия гетероцикл. соединений*, **56**, 1592 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02854-7>
280. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 974 (2020) [*Журн. орг. химии*, **56**, 859 (2020)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428020060020>
281. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1863 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1987 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1220-6>
282. V.V.Dotsenko, V.S.Muraviev, D.Yu.Lukina, V.D.Strelkov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, G.D.Krapivin, L.V.Dyadyuchenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **90**, 948 (2020) [*Журн. общ. химии*, **90**, 843 (2020)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363220060043>
283. T.A.Stroganova, V.K.Vasilin, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, G.D.Krapivin. *Tetrahedron Lett.*, **60**, 997 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.012>
284. T.A.Stroganova, V.K.Vasilin, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, P.G.Morozov, P.M.Vassiliev, V.A.Volynkin, G.D.Krapivin. *ACS Omega*, **6**, 14030 (2021); <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00341>
285. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 629 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 650 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428015050073>
286. V.V.Dotsenko, D.S.Buryi, D.Yu.Lukina, A.N.Stolyarova, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, V.D.Strelkov, L.V.Dyadyuchenko. *Monatsh. Chem.*, **150**, 1973 (2019); <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02505-4>
287. V.V.Dotsenko, D.Yu.Lukina, D.S.Buryi, V.D.Strelkov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 1292 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 1021 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221070057>
288. E.A.Chigorina, A.V.Bespalov, V.V.Dotsenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 2018 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 1520 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219100062>
289. A.E.Sinotsko, A.V.Bespalov, N.V.Pashchevskaya, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 2136 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 1658 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221110037>
290. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, K.A.Frolov, E.A.Chigorina, V.V.Polovinko, A.O.Dmitrienko, I.S.Bushmarinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 389 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, **51**, 389 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1713-6>
291. V.V.Dotsenko, A.E.Sinotsko, V.D.Strelkov, E.A.Varzieva, A.A.Russkikh, A.G.Levchenko, A.Z.Temerdashev, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Molecules*, **28**, 609 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28020609>
292. V.V.Dotsenko, A.E.Sinotsko, E.A.Varzieva, D.S.Buryi, V.K.Vasilin, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **93**, 2518 (2023) [*Журн. общ. химии*, **93**, 1586 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363223100067>
293. Patent RU 2802515 (2023); <https://elibrary.ru/item.asp?id=54658235>
294. V.V.Dotsenko, A.V.Bespalov, A.E.Sinotsko, A.Z.Temerdashev, V.K.Vasilin, E.A.Varzieva, V.D.Strelkov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Int. J. Mol. Sci.*, **25**, 769 (2024); <https://doi.org/10.3390/ijms25020769>
295. Patent RU 2799422 (2023); <https://elibrary.ru/item.asp?id=54203355>
296. V.V.Dotsenko, A.E.Sinotsko, E.A.Varzieva, E.A.Chigorina, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 2530 (2022); <https://doi.org/10.1134/S107036322211041X>
297. V.V.Dotsenko, A.A.Aksenov, A.E.Sinotsko, E.A.Varzieva, A.A.Russkikh, A.G.Levchenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 15997 (2022); <https://doi.org/10.3390/ijms232415997>
298. V.V.Dotsenko, N.T.Jassim, A.Z.Temerdashev, N.A.Aksenov, I.V.Aksenov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 2861 (2022) [*Журн. общ. химии*, **93**, 67 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222120386>
299. V.D.Dyachenko, I.O.Matusov, I.V.Dyachenko, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1777 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1763 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018120060>
300. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 1579 (2020) [*Химия гетероцикл. соединений*, **56**, 1579 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02852-9>
301. V.V.Dotsenko, I.S.Bushmarinov, A.S.Goloveshkin, E.A.Chigorina, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **192** (1), 0 (2017); <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1224877>
302. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 672 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 721 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1042-y>
303. I.V.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 896 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 701 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219050062>
304. I.V.Dyachenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 1584 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 1614 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428015110111>
305. V.V.Dotsenko, N.T.Jassim, A.Z.Temerdashev, Z.R.Abdul-Hussein, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Molecules*, **28**, 3161 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28073161>
306. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 1123 (2020) [*Журн. орг. химии*, **56**, 993 (2020)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428020070015>
307. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **59**, 1158 (2023) [*Журн. орг. химии*, **59**, 920 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428023070060>
308. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 252 (2023) [*Журн. орг. химии*, **56**, 197 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428023020057>
309. V.A.Palchykov, R.M.Chabanenko, V.V.Konshin, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, E.A.Chigorina, Y.I.Horak, R.Z.Lytvyn, A.A.Vakhula, M.D.Obushak, A.V.Mazepa. *New J. Chem.*, **42**, 1403 (2018); <https://doi.org/10.1039/C7NJ03846A>
310. V.V.Dotsenko, V.A.Dushenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, E.E.Netreba. *Russ. J. Gen. Chem.*, **89**, 1752 (2019) [*Журн. общ. химии*, **89**, 1337 (2019)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363219090044>
311. V.V.Dotsenko, D.D.Guz, D.T.Tebiev, V.K.Kindop, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, E.E.Netreba. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 1629 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 1340 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S107036322109005X>
312. V.V.Dotsenko, E.A.Varzieva. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 681 (2022) [*Химия гетероцикл. соединений*, 681 (2022)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03143-9>

313. V.V.Dotsenko, K.V.Khalatyan, A.A.Russkikh, E.A.Varzieva, D.A.Kramareva, V.K.Vasilin, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 2850 (2022) [*Журн. общ. химии*, **93**, 31 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222120374>
314. V.V.Dotsenko, E.A.Varzieva, D.S.Buriy, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 2254 (2022) [*Журн. общ. химии*, **92**, 1713 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222110081>
315. A.I.Ismiyev, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, A.M.Magarrov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 758 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 665 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221050029>
316. I.V.Dyachenko, E.N.Karpov, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1063 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 765 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215050102>
317. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenaydenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1681 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1668 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018110106>
318. V.D.Dyachenko, T.A.Ryl'skaya, I.V.Dyachenko, I.N.Kalashnik, A.V.Chernykh. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1069 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 771 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215050114>
319. V.V.Dotsenko, E.A.Chigorina, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 626 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 626 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2103-z>
320. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 642 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 689 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1038-7>
321. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Russ. Chem. Bull.*, **61**, 366 (2012) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 364 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0051-4>
322. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1555 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1668 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1173-9>
323. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, E.A.Chigorina, A.N.Khrustaleva, E.Yu.Bibik, S.G.Krivokolysko. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 691 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 691 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2476-5>
324. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 109 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, 109 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1668-7>
325. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, V.P.Litvinov. *Russ. Chem. Bull.*, **61**, 131 (2012) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 129 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0018-5>
326. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.P.Litvinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1117 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1197 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1109-9>
327. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, T.M.Pekhtereva, O.S.Papaianina, S.Y.Suykov, S.G.Krivokolysko. *ACS Comb. Sci.*, **16**, 543 (2014); <https://doi.org/10.1021/co5000807>
328. E.Yu.Bibik, O.G.Yaroshevskaya, A.V.Devdera, A.V.Demenko, V.V.Zakharov, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Pharm. Chem. J.*, **51**, 648 (2017) [*Хим.-фарм. журн.*, **51** (9), 16 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1669-1>
329. I.V.Bibik, E.Yu.Bibik, V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.V.Shcherbakov, S.N.Ovcharov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 154 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 190 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
330. E.Yu.Bibik, O.G.Yaroshevskaya, A.V.Demenko, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Эксп. клин. фармакол.*, **81** (10), 23 (2018); <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-10-20-23>
331. E.Yu.Bibik, O.G.Yaroshevskaya, A.V.Demenko, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Res. Results Pharmacol.*, **4** (2), 77 (2018); <https://doi.org/10.3897/rpparmacology.4.28305>
332. E.Yu.Bibik, A.A.Saphonova, A.V.Yeryomin, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Res. Results Pharmacol.*, **3** (4), 20 (2017); <https://core.ac.uk/download/pdf/155234492.pdf>
333. E.Yu.Bibik, I.A.Nekrasa, A.V.Demenko, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Bull. Sib. Med.*, **18** (3), 21 (2019) [*Бюлл. сиб. мед.*, **18** (3), 21 (2019)]; <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-21-28>
334. E.Yu.Bibik, I.A.Nekrasa, A.V.Demenko, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, A.S.Starceva. *Кубан. науч. мед. вестн.*, **27** (3), 65 (2020); <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77>
335. E.A.Chigorina, V.V.Dotsenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1722 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1838 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1200-x>
336. V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko, E.A.Chigorina, T.M.Pekhtereva, S.Yu.Suykov, E.S.Papaianina, A.O.Dmitrienko, I.S.Bushmarinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 116 (2016) [*Химия гетероцикл. соединений*, 116 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1843-5>
337. E.A.Chigorina, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, A.S.Goloveshkin, I.S.Bushmarinov, S.G.Krivokolysko. *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 2260 (2016) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2260 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1576-8>
338. A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 887 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 887 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2140-7>
339. A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.G.Krivokolysko. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 4663 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.10.069>
340. A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, B.S.Krivokolysko, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1803 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1789 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018120114>
341. A.O.Kurskova, V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.V.Shcherbakov, S.N.Ovcharov, D.S.Krivokolysko, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 971 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 847 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221060037>
342. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.P.Litvinov. *Russ. Chem. Bull.*, **61**, 136 (2012) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 134 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0019-4>
343. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 472 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 507 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1270-9>
344. K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Russ. Chem. Bull.*, **62**, 1401 (2013) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1401 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0201-3>
345. A.A.Orlov, A.A.Eletskaia, K.A.Frolov, A.D.Golinet, V.A.Palyulin, S.G.Krivokolysko, L.I.Kozlovskaya, V.V.Dotsenko, D.I.Osolodkin. *Arch. Pharm.*, **351**, e1700353 (2018); <https://doi.org/10.1002/ardp.201700353>
346. A.N.Khrustaleva, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Org. Chem.*, **52**, 1368 (2016) [*Журн. орг. химии*, **52**, 1376 (2016)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428016090232>
347. A.O.Kurskova, V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, B.S.Krivokolysko, A.A.Peresypkina, E.A.Chigorina, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 779 (2022) [*Журн. общ. химии*, **92**, 711 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222050061>
348. V.V.Dotsenko, A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 44 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 54 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221010047>

349. A.A.Dolganov, A.G.Levchenko, P.G.Dahno, D.D.Guz', A.R.Chikava, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 185 (2022) [*Журн. общ. химии*, **92**, 216 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222020074>
350. V.V.Dotsenko, S.Yu.Suikov, T.M.Pekhtereva, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1009 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1082 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1339-5>
351. A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Org. Chem.*, **50**, 1804 (2014) [*Журн. орг. химии*, **50**, 1823 (2014)]; <https://doi.org/10.1134/S107042801412015X>
352. A.N.Khrustaleva, K.A.Frolov, V.V.Dotsenko, A.O.Dmitrienko, I.S.Bushmarinov, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 46 (2014) [*Химия гетероцикл. соединений*, 52 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1447-x>
353. A.O.Panaetov, V.D.Strelkov, V.V.Dotsenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, F.F.Chausov, N.V.Lomova, I.S.Kazantseva, N.Yu.Isupov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **93**, 1655 (2023) [*Журн. общ. химии*, **93**, 1007 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363223070046>
354. A.O.Kurskova, V.V.Dotsenko, K.A.Frolov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, B.S.Krivokolysko, S.G.Krivokolysko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 1471 (2021) [*Журн. общ. химии*, **91**, 1198 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363221080089>
355. Patent RU 2783114 (2022); <https://elibrary.ru/item.asp?id=49785649>
356. Patent RU 2788768 (2023); <https://elibrary.ru/item.asp?id=50266000>
357. V.V.Dotsenko, T.Yu.Evmeshchenko, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, G.D.Krapivin, D.I.Sharapa, F.F.Chausov, V.D.Strelkov, L.V.Dyadyuchenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 2050 (2018) [*Журн. общ. химии*, **88**, 1601 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363218100043>
358. V.V.Dotsenko, E.A.Chigorina, E.S.Papaianina, K.A.Frolov, S.G.Krivokolysko. *Macrocyclic Compd.*, **8**, 310 (2015) [*Макрогетероциклы*, **8**, 310 (2015)]; <https://doi.org/10.6060/mhc150870d>
359. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, E.A.Chigorina. *Russ. J. Gen. Chem.*, **90**, 590 (2020) [*Журн. общ. химии*, **90**, 522 (2020)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363220040052>
360. I.V.Dyachenko, M.V.Vovk. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1574 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, **48**, 1685 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1178-4>
361. I.V.Dyachenko, E.B.Rusanov, A.V.Gutov, M.V.Vovk. *Russ. J. Gen. Chem.*, **83**, 1383 (2013) [*Журн. общ. химии*, **83**, 1132 (2013)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363213070141>
362. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **93**, S61 (2023); <https://doi.org/10.1134/S1070363223140025>
363. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, I.A.Yakushev, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 1669 (2020) [*Журн. орг. химии*, **56**, 1465 (2020)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428020090262>
364. I.O.Lebedyeva, V.V.Dotsenko, V.V.Turovtsev, S.G.Krivokolysko, V.M.Povstyanov, M.V.Povstyanov. *Tetrahedron*, **68**, 9729 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.041>
365. V.V.Dotsenko, D.V.Sventukh, S.G.Krivokolysko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1397 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, **48**, 1498 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1149-1>
366. I.V.Ledenyova, V.V.Didenko, V.V.Dotsenko, Kh.S.Shikhaliev. *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1239 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.010>
367. V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Rev.*, **89**, 1274 (2020); <https://doi.org/10.1070/RCR5010>
368. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1673 (2015) [*Журн. общ. химии*, **85**, 1152 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215070178>
369. I.V.Dyachenko, V.D.Dyachenko, G.M.Abakarov, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **57**, 1188 (2021) [*Журн. орг. химии*, **57**, 1047 (2021)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428021070228>
370. F.Omar, A.M.Tareq, A.M.Alqahtani, K.Dhama, M.A.Sayeed, T.B.Emran, J.Simal-Gandara. *Molecules*, **26**, 2297 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26082297>
371. A.Ndagijimana, X.Wang, G.Pan, F.Zhang, H.Feng, O.Olaleye. *Fitoterapia*, **86**, 35 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.01.018>
372. A.J.Kochanowska-Karamyan, M.T.Hamann. *Chem. Rev.*, **110**, 4489 (2010); <https://doi.org/10.1021/cr900211p>
373. N.K.Kaushik, N.Kaushik, P.Atti, N.Kumar, C.H.Kim, A.K.Verma, E.H.Choi. *Molecules*, **18**, 6620 (2013); <https://doi.org/10.3390/molecules18066620>
374. N.Chadha, O.Silakari. *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 159 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.003>
375. T.V.Sravanthi, S.L.Manju. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **91**, 1 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.025>
376. J.A.Homer, J.Sperry. *J. Nat. Prod.*, **80**, 2178 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00390>
377. H.-C.Zhang, C.K.Derian, P.Andrade-Gordon, W.J.Hoekstra, D.F.McComsey, K.B.White, B.L.Poulter, M.F.Addo, W.-M.Cheung, B.P.Damiano, D.Oksenberg, E.E.Reynolds, A.Pandey, R.M.Scarborough, B.E.Maryanoff. *J. Med. Chem.*, **44**, 1021 (2001); <https://doi.org/10.1021/jm000506s>
378. Y.Chen, H.Li, J.Liu, R.Zhong, H.Li, S.Fang, S.Liu, S.Lin. *Eur. J. Med. Chem.*, **226**, 113813 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113813>
379. A.G.Zestos, C.Carpenter, Y.Kim, M.J.Low, R.T.Kennedy, M.E.Gnegy. *ACS Chem. Neurosci.*, **10**, 1960 (2019); <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00259>
380. K.L.Goa, S.Noble. *Drugs*, **57**, 439 (1999); <https://doi.org/10.2165/00003495-199957030-00015>
381. J.Ma, R.Feng, Z.-B.Dong. *Asian J. Org. Chem.*, **12**, e202300092 (2023); <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300092>
382. J.S.S.Neto, G.Zeni. *Org. Chem. Front.*, **7**, 155 (2020); <https://doi.org/10.1039/C9QO01315F>
383. D.F.Taber, P.K.Tirunahari. *Tetrahedron*, **67**, 7195 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.040>
384. R.Mancuso, R.Dalpozzo. *Catalysts*, **8**, 458 (2018); <https://doi.org/10.3390/catal8100458>
385. I.Kumar, R.Kumar, U.Sharma. *Synthesis*, **50**, 2655 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609733>
386. E.Fischer, F.Jourdan. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **16**, 2241 (1883); <https://doi.org/10.1002/cber.188301602141>
387. D.A.Aksenov, A.S.Akulova, E.A.Aleksandrova, N.A.Aksenov, A.V.Leontiev, A.V.Aksenov. *Molecules*, **28**, 2324 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28052324>
388. A.Becker, S.Kohfeld, A.Lader, L.Preu, T.Pies, K.Wieking, Y.Ferandin, M.Knockaert, L.Meijer, C.Kunick. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 335 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.018>
389. C.Schultz, A.Link, M.Leost, D.W.Zaharevitz, R.Gussio, E.A.Sausville, L.Meijer, C.Kunick. *J. Med. Chem.*, **42**, 2909 (1999); <https://doi.org/10.1021/jm9900570>
390. N.A.Aksenov, D.A.Aksenov, A.A.Skomorokhov, L.A.Priyko, A.V.Aksenov, G.D.Griaznov, M.Rubin. *J. Org. Chem.*, **85**, 12128 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01344>
391. A.S.Pilipenko, V.V.Mel'chik, I.V.Trushkov, D.A.Cheshkov, A.V.Butin. *Tetrahedron*, **68**, 619 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.10.114>
392. N.A.Aksenov, A.V.Aksenov, L.A.Priyko, D.A.Aksenov, D.S.Aksenova, M.A.Nobi, M.Rubin. *ACS Omega*, **7**, 14345 (2022); <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01238>
393. V.S.Velezhova, P.J.Brennan, V.Yu.Marshakov, D.V.Gusev, I.N.Lisichkina, A.S.Peregudov, L.N.Tchernousova, T.G.Smirnova, S.N.Andreevskaya, A.E.Medvedev. *J. Med. Chem.*, **47**, 3455 (2004); <https://doi.org/10.1021/jm030479g>

394. N.A.Aksenov, D.A.Aksenov, N.A.Arutiunov, D.S.Aksenova, A.V.Aksenov, M.Rubin. *RSC Adv.*, **10**, 18440 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0RA03520C>
395. N.A.Aksenov, A.V.Aksenov, I.A.Kurenkov, N.K.Kirillov, D.A.Aksenov, N.A.Arutiunov, D.S.Aksenova, M.Rubin. *Molecules*, **27**, 2808 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27092808>
396. Z.Lin, Z.Hu, X.Zhang, J.Dong, J.-B.Liu, D.-Z.Chen, X.Xu. *Org. Lett.*, **19**, 5284 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02558>
397. S.V.Shcherbakov, D.A.Lobach, M.Rubin, A.V.Aksenov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 757 (2014) [*Химия гетероцикл. соединений*, **50**, 821 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1531-2>
398. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, D.S.Ovcharov, D.A.Aksenov, G.Griaznov, L.G.Voskressensky, M.Rubin. *RSC Adv.*, **6**, 82425 (2016); <https://doi.org/10.1039/c6ra17269e>
399. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, A.N.Smirnov, V.I.Goncharov, S.N.Ovcharov, I.V.Aksenova. *Russ. Chem. Bull.*, **63**, 1643 (2014) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1643 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0648-x>
400. V.T.Abaev, N.A.Aksenov, D.A.Aksenov, E.V.Aleksandrova, A.S.Akulova, I.A.Kurenkov, A.V.Leontiev, A.V.Aksenov. *Molecules*, **28**, 3162 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28073162>
401. A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, I.A.Kurenkov, A.V.Leontiev, N.A.Aksenov. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 10213 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms241210213>
402. N.A.Aksenov, D.A.Aksenov, I.A.Kurenkov, A.V.Aksenov, A.A.Skomorokhov, L.A.Prityko, M.Rubin. *RSC Adv.*, **11**, 16236 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1RA02279B>
403. A.V.Aksenov, A.N.Smirnov, I.V.Magedov, M.R.Reisenauer, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, A.L.Pendleton, G.Nguyen, R.K.Johnston, M.Rubin, A.De Carvalho, R.Kiss, V.Mathieu, F.Lefranc, J.Correa, D.A.Cavazos, A.J.Brenner, B.A.Bryan, S.Rogelj, A.Kornienko, L.V.Frolova. *J. Med. Chem.*, **58**, 2206 (2015); <https://doi.org/10.1021/jm501518y>
404. G.C.Segat, C.G.Moreira, E.C.Santos, M.Heller, R.C.Schwanke, A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, D.A.Aksenov, A.Kornienko, R.Marcon, J.B.Calixto. *Invest. New Drugs*, **38**, 977 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00849-6>
405. Patent US 20210386707A1 (2021)
406. Patent WO 2020092374A1 (2020)
407. Patent RU 2015132584A (2015)
408. D.A.Aksenov, A.V.Aksenov, L.A.Prityko, N.A.Aksenov, L.V.Frolova, M.Rubin. *Molbank*, **2022**, M1307 (2022); <https://doi.org/10.3390/M1307>
409. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, Z.V.Dzhandigova, I.V.Aksenova, L.G.Voskressensky, A.N.Smirnov, M.A.Rubin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 299 (2016) [*Химия гетероцикл. соединений*, 299 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1881-z>
410. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, Z.V.Dzhandigova, D.A.Aksenov, M.Rubin. *RSC Adv.*, **5**, 106492 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5RA20953F>
411. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, Z.V.Dzhandigova, D.A.Aksenov, L.G.Voskressensky, V.G.Nenajdenko, M.Rubin. *RSC Adv.*, **6**, 93881 (2016); <https://doi.org/10.1039/c6ra21399e>
412. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, A.A.Skomorokhov, I.V.Aksenova, G.D.Gryaznov, L.G.Voskressensky, M.A.Rubin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 923 (2016) [*Химия гетероцикл. соединений*, 923 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-017-1988-x>
413. V.N.Kobzareva, O.S.Vasil'eva, M.M.Zobacheva, V.M.Berestovitskaya. *Russ. J. Org. Chem.*, **33**, 1519 (1997) [*Журн. орг. химии*, **33**, 1598 (1997)]; <https://doi.org/10.1002/chin.199832152>
414. M.Baron, E.Métay, M.Lemaire, F.Popowycz. *J. Org. Chem.*, **77**, 3598 (2012); <https://doi.org/10.1021/jo2026096>
415. N.A.Aksenov, A.A.Skomorokhov, A.V.Aksenov, L.G.Voskressensky, M.A.Rubin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 541 (2019) [*Химия гетероцикл. соединений*, 541 (2019)]; <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.526284>
416. I.Y.Grishin, N.A.Arutiunov, D.A.Aksenov, N.A.Aksenov, A.V.Aksenov, A.Z.Gasanova, E.A.Sorokina, C.Lower, M.Rubin. *Molecules*, **27**, 1902 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27061902>
417. N.A.Arutiunov, A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, I.A.Kurenkov, I.V.Aksenova, A.M.Zatsepilina, N.A.Aksenov, A.Kornienko. *Tetrahedron Lett.*, **129**, 154722 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154722>
418. A.V.Aksenov, O.N.Nadein, N.A.Aksenov, A.A.Skomorokhov, I.V.Aksenova, M.A.Rubin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 865 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, 865 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1788-0>
419. J.-c.Li, R.-x.Wang, Y.Sun, J.-k.Zhu, G.-f.Hu, Y.-l.Wang, R.Zhou, Z.-m.Zhao, Y.-q.Liu, J.-w.Peng, Y.-f.Yan, X.-f.Shang. *Bioorg. Chem.*, **92**, 103266 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103266>
420. M.O.Aggrey, H.-H.Li, W.-Q.Wang, W.Song, Y.Wang, L.-J.Xuan. *Rev. Bras.*, **28**, 654 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.08.008>
421. W.Rodphon, P.Laohapaisan, N.Supantanapong, O.Reamtong, L.Ngiwsara, K.Lirdprapamongkol, C.Thongsornkleeb, N.Khunnawutmanotham, J.Tumtarn, J.Svasti, S.Ruchirawat. *ChemMedChem*, **16**, 3750 (2021); <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100554>
422. A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, N.A.Orazova, N.A.Aksenov, G.D.Griaznov, A.De Carvalho, R.Kiss, V.Mathieu, A.Kornienko, M.Rubin. *J. Org. Chem.*, **82**, 3011 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b03084>
423. N.A.Aksenov, A.V.Aksenov, A.Kornienko, A.De Carvalho, V.Mathieu, D.A.Aksenov, S.N.Ovcharov, G.D.Griaznov, M.Rubin. *RSC Adv.*, **8**, 36980 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8RA08155G>
424. A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, G.D.Griaznov, N.A.Aksenov, L.G.Voskressensky, M.Rubin. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 4325 (2018); <https://doi.org/10.1039/c8ob00588e>
425. N.A.Aksenov, A.Z.Gasanova, G.M.Abakarov, I.V.Aksenova, A.V.Aksenov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 836 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 836 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2493-4>
426. R.J.Olsen. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5235 (1991); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92352-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92352-9)
427. R.Alonso, A.Caballero, P.J.Campos, M.A.Rodríguez. *Tetrahedron*, **66**, 8828 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.078>
428. N.A.Aksenov, A.Z.Gasanova, F.Yu.Prokonov, D.A.Aksenov, G.M.Abakarov, A.V.Aksenov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 2262 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2262 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2697-7>
429. L.E.Larghi, B.J.A.Bracca, A.A.A.Arroyo, A.D.Heredia, L.J.Pergomet, O.S.Simonetti, S.T.Kaufman. *Curr. Top. Med. Chem.*, **15**, 1683 (2015); <https://doi.org/10.2174/1568026615666150427113937>
430. A.B.J.Bracca, D.A.Heredia, E.L.Larghi, T.S.Kaufman. *Eur. J. Org. Chem.*, 7979 (2014); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402910>
431. K.Cimanga, T.De Bruyne, L.Pieters, J.Totte, L.Tona, K.Kambu, D.Van den Berghe, A.J.Vlietinck. *Phytomedicine*, **5**, 209 (1998); [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(98\)80030-5](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(98)80030-5)
432. D.A.Aksenov, N.A.Arutyunov, A.Z.Gasanova, N.A.Aksenov, A.V.Aksenov, C.Lower, M.Rubin. *Tetrahedron Lett.*, **82**, 153395 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153395>
433. C.-L.Yang, C.-H.Tseng, Y.-L.Chen, C.-M.Lu, C.-L.Kao, M.-H.Wu, C.-C.Tzeng. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 602 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.050>
434. A.V.Aksenov, A.N.Smirnov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, L.V.Frolova, A.Kornienko, I.V.Magedov, M.Rubin. *Chem. Commun.*, **49**, 9305 (2013); <https://doi.org/10.1039/c3cc45696j>

435. A.V.Aksenov, A.N.Smirnov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, J.P.Matheny, M.Rubin. *RSC Adv.*, **5**, 8647 (2015); <https://doi.org/10.1039/c4ra14406f>
436. A.V.Aksenov, A.N.Smirnov, N.A.Aksenov, I.V.Aksenova, A.S.Bijieva, M.Rubin. *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 9786 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4OB02131B>
437. D.Li, R.Yang, J.Wu, B.Zhong, Y.Li. *Front. Chem.*, **10**, 988327 (2022); <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.988327>
438. M.Thatikayala, P.Wadhwa, P.Kaur, P.K.Singh, A.Yadav, M.Kaushik, S.K.Sahu. *EJMECH Rep.*, **6**, 100096 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100096>
439. N.A.Aksenov, N.A.Arutiunov, A.V.Aksenov, I.V.Aksenova, E.V.Aleksandrova, D.A.Aksenov, M.Rubin. *Org. Lett.*, **24**, 7062 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02483>
440. N.A.Aksenov, N.A.Arutiunov, A.V.Aksenov, N.K.Kirilov, I.V.Aksenova, D.A.Aksenov, E.V.Aleksandrova, M.Rubin, A.Kornienko. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 13107 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms241713107>
441. A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, N.A.Arutiunov, N.A.Aksenov, E.V.Aleksandrova, Z.Zhao, L.Du, A.Kornienko, M.Rubin. *J. Org. Chem.*, **84**, 7123 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00808>
442. Ya.A.Ivanenkov, M.E.Kukushkin, A.A.Beloglazkina, R.R.Shafikov, A.A.Barashkin, A.A.Ayginin, M.S.Serebryakova, A.G.Majouga, D.A.Skvortsov, V.A.Tafeenko, E.K.Beloglazkina. *Molecules*, **28**, 1325 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28031325>
443. X.Lian, S.Guo, G.Wang, L.Lin, X.Liu, X.Feng. *J. Org. Chem.*, **79**, 7703 (2014); <https://doi.org/10.1021/jo5012625>
444. A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, N.A.Aksenov, A.A.Skomorokhov, E.V.Aleksandrova, M.Rubin. *RSC Adv.*, **11**, 1783 (2021); <https://doi.org/10.1039/D0RA10219A>
445. A.V.Aksenov, D.A.Aksenov, N.A.Aksenov, E.V.Aleksandrova, M.Rubin. *J. Org. Chem.*, **84**, 12420 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01874>
446. A.Mauger, M.Jarret, A.Tap, R.Perrin, R.Guillot, C.Kouklovsky, V.Gandon, G.Vincent. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **62**, e202302461 (2023); <https://doi.org/10.1002/anie.202302461>
447. R.C.Godfrey, H.E.Jones, N.J.Green, A.L.Lawrence. *Chem. Sci.*, **13**, 1313 (2022); <https://doi.org/10.1039/D1SC05801K>
448. A.V.Aksenov, N.A.Aksenov, E.V.Aleksandrova, D.A.Aksenov, I.Y.Grishin, E.A.Sorokina, A.Wenger, M.Rubin. *Molecules*, **26**, 6132 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26206132>
449. A.V.Aksenov, N.K.Kirilov, N.A.Arutiunov, D.A.Aksenov, I.K.Kuzminov, N.A.Aksenov, D.N.Turner, S.Rogelj, A.Kornienko, M.Rubin. *J. Org. Chem.*, **87**, 13955 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01627>
450. A.V.Aksenov, E.V.Aleksandrova, D.A.Aksenov, A.A.Aksenova, N.A.Aksenov, M.A.Nobi, M.Rubin. *J. Org. Chem.*, **87**, 1434 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02753>
451. A.V.Aksenov, N.A.Arutiunov, D.A.Aksenov, A.V.Samovolov, I.A.Kurenkov, N.A.Aksenov, E.A.Aleksandrova, D.S.Momotova, M.Rubin. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11120 (2022); <https://doi.org/10.3390/ijms231911120>
452. X.Geng, X.Wu, C.Wang, P.Zhao, Y.Zhou, X.Sun, L.-J.Wang, W.-J.Guan, Y.-D.Wu, A.-X.Wu. *Chem. Commun.*, **54**, 12730 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8CC07599A>
453. G.Zhang, L.Lin, K.Yang, S.Wang, Q.Feng, J.Zhu, Q.Song. *Adv. Synth. Catal.*, **361**, 3718 (2019); <https://doi.org/10.1002/adsc.201900551>
454. A.Pews-Davtyan, A.Tillack, A.-C.Schmöle, S.Ortinau, M.J.Frech, A.Rolfs, M.Beller. *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 1149 (2010); <https://doi.org/10.1039/B920861E>
455. N.A.Aksenov, N.A.Arutiunov, I.A.Kurenkov, V.V.Malyuga, D.A.Aksenov, D.S.Momotova, A.M.Zatsepilina, E.A.Chukanova, A.V.Leontiev, A.V.Aksenov. *Molecules*, **28**, 3657 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28093657>
456. N.N.Makhova, L.L.Fershtat. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. Vol. 5. (Eds D.S.C.Black, J.Cossy, C.V.Stevens). (Elsevier, 2022). P. 190 ; <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00001-9>
457. L.L.Fershtat, E.S.Zhilin. *Molecules*, **26**, 5705 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26185705>
458. L.L.Fershtat, F.E.Teslenko. *Synthesis*, **53**, 3673 (2021); <https://doi.org/10.1055/a-1529-7678>
459. N.N.Makhova, L.I.Belen'kii, G.A.Gazieva, I.L.Dalinger, L.S.Konstantinova, V.V.Kuznetsov, A.N.Kravchenko, M.M.Krayushkin, O.A.Rakitin, A.M.Starosotnikov, L.L.Fershtat, S.A.Shevelev, V.Z.Shirinian, V.N.Yarovenko. *Russ. Chem. Rev.*, **89**, 55 (2020); <https://doi.org/10.1070/RCR4914>
460. D.M.Bystrov, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 1143 (2019); <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02593-4>
461. N.N.Makhova, L.L.Fershtat. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 2317 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.04.070>
462. L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Russ. Chem. Rev.*, **85**, 1097 (2016); <https://doi.org/10.1070/RCR4619>
463. L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *ChemMedChem*, **12**, 622 (2017); <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700113>
464. A.A.Larin, L.L.Fershtat. *Mendeleev Commun.*, **32**, 703 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.11.001>
465. S.G.Zlotin, A.M.Churakov, M.P.Egorov, L.L.Fershtat, M.S.Klenov, I.V.Kuchurov, N.N.Makhova, G.A.Smirnov, Yu.V.Tomilov, V.A.Tartakovskiy. *Mendeleev Commun.*, **31**, 731 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.11.001>
466. L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *ChemPlusChem*, **85**, 13 (2020); <https://doi.org/10.1002/cplu.201900542>
467. L.L.Fershtat, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *RSC Adv.*, **5**, 47248 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5RA07295F>
468. F.E.Teslenko, A.I.Churakov, A.A.Larin, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Tetrahedron Lett.*, **61**, 151678 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151678>
469. A.A.Larin, A.V.Shafarov, A.S.Kulikov, A.N.Pivkina, K.A.Monogarov, A.O.Dmitrienko, I.V.Ananyev, D.V.Khakimov, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Chem. – Eur. J.*, **27**, 14628 (2021); <https://doi.org/10.1002/chem.202101987>
470. L.L.Fershtat, A.S.Kulikov, I.V.Ananyev, M.I.Struchkova, N.N.Makhova. *J. Heterocycl. Chem.*, **53**, 102 (2016); <https://doi.org/10.1002/jhet.1940>
471. L.L.Fershtat, S.S.Ashirbaev, A.S.Kulikov, V.V.Kachala, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **25**, 257 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.07.007>
472. M.A.Epishina, A.S.Kulikov, I.V.Ananyev, A.A.Anisimov, K.A.Monogarov, L.L.Fershtat. *Dalton Trans.*, **52**, 7673 (2023); <https://doi.org/10.1039/D3DT00917C>
473. A.S.Kulikov, A.A.Larin, L.L.Fershtat, L.V.Anikina, S.A.Pukhov, S.G.Klochkov, M.I.Struchkova, A.A.Romanova, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *ARKIVOC*, (iii), 250 (2017); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.229>
474. L.L.Fershtat, M.R.Radzhabov, A.A.Romanova, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *ARKIVOC*, (iii), 140 (2017); <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p010.070>
475. I.A.Stebletsova, A.A.Larin, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat. *Molecules*, **28**, 6969 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28196969>
476. A.A.Larin, I.V.Ananyev, E.V.Dubasova, F.E.Teslenko, K.A.Monogarov, D.V.Khakimov, C.He, S.Pang, G.A.Gazieva, L.L.Fershtat. *Energ. Mater. Front.*, **3**, 146 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.enmf.2022.08.002>
477. A.A.Larin, A.N.Pivkina, I.V.Ananyev, D.V.Khakimov, L.L.Fershtat. *Front. Chem.*, **10**, 1012605 (2022); <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1012605>
478. L.L.Fershtat, A.A.Larin, M.A.Epishina, I.V.Ovchinnikov, A.S.Kulikov, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *RSC Adv.*, **6**, 31526 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6RA05110C>

479. L.L.Fershtat, M.A.Epishina, A.S.Kulikov, I.V.Ovchinnikov, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *Tetrahedron*, **71**, 6764 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.07.034>
480. A.A.Larin, N.V.Muravyev, A.N.Pivkina, K.Yu.Suponitsky, I.V.Ananyev, D.V.Khakimov, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 4225 (2019); <https://doi.org/10.1002/chem.201806378>
481. D.A.Chaplygin, A.A.Larin, D.B.Meerov, K.A.Monogarov, D.K.Pronkin, A.N.Pivkina, L.Fershtat. *ChemPlusChem*, **87**, e202200365 (2022); <https://doi.org/10.1002/cplu.202200365>
482. L.L.Fershtat, A.A.Larin, M.A.Epishina, A.S.Kulikov, I.V.Ovchinnikov, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 4268 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.08.011>
483. L.L.Fershtat, I.V.Ovchinnikov, M.A.Epishina, A.A.Romanova, D.B.Lempert, N.V.Muravyev, N.N.Makhova. *ChemPlusChem*, **82**, 1315 (2017); <https://doi.org/10.1002/cplu.201700340>
484. A.A.Larin, A.V.Shaferov, K.A.Monogarov, D.B.Meerov, A.N.Pivkina, L.L.Fershtat. *Mendeleev Commun.*, **32**, 111 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.01.036>
485. L.L.Fershtat, M.A.Epishina, I.V.Ovchinnikov, M.I.Struchkova, A.A.Romanova, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5685 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.11.023>
486. A.A.Larin, D.D.Degtyarev, I.V.Ananyev, A.N.Pivkina, L.L.Fershtat. *Chem. Eng. J.*, **470**, 144144 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.144144>
487. A.A.Larin, A.V.Shaferov, M.A.Epishina, I.N.Melnikov, N.V.Muravyev, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *ACS Appl. Energy Mater.*, **3**, 7764 (2020); <https://doi.org/10.1021/acsaem.0c01162>
488. L.L.Fershtat, M.A.Epishina, A.S.Kulikov, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **25**, 36 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.01.013>
489. L.L.Fershtat, M.A.Epishina, A.S.Kulikov, M.I.Struchkova, N.N.Makhova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 176 (2015); <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1678-5>
490. L.L.Fershtat, D.M.Bystrov, E.S.Zhilin, N.N.Makhova. *Synthesis*, **51**, 747 (2019); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611056>
491. E.S.Zhilin, L.L.Fershtat, D.M.Bystrov, A.S.Kulikov, A.O.Dmitrienko, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *Eur. J. Org. Chem.*, 4248 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900622>
492. E.S.Zhilin, M.S.Polkovnichenko, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *ChemPhotoChem*, **4**, 5346 (2020); <https://doi.org/10.1002/cptc.202000157>
493. D.M.Bystrov, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *J. Org. Chem.*, **85**, 15466 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02243>
494. E.S.Zhilin, D.M.Bystrov, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 14284 (2019); <https://doi.org/10.1002/chem.201903526>
495. E.S.Zhilin, N.E.Ustyuzhanina, L.L.Fershtat, N.E.Nifantiev, N.N.Makhova. *Chem. Biol. Drug Des.*, **100**, 1017 (2022); <https://doi.org/10.1111/cbdd.13918>
496. D.M.Bystrov, E.S.Zhilin, L.L.Fershtat, A.A.Romanova, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 3157 (2018); <https://doi.org/10.1002/adsc.201800407>
497. A.V.Shaferov, S.T.Arakelov, F.E.Teslenko, A.N.Pivkina, N.V.Muravyev, L.L.Fershtat. *Chem. – Eur. J.*, **29**, e202300948 (2023); <https://doi.org/10.1002/chem.202300948>
498. A.A.Larin, L.L.Fershtat, N.E.Ustyuzhanina, M.L.Gening, N.E.Nifantiev, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **28**, 595 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.11.010>
499. E.S.Zhilin, A.N.Pivkina, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat. *Dalton Trans.*, **51**, 14088 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2DT02445D>
500. A.A.Larin, L.L.Fershtat, I.V.Ananyev, N.N.Makhova. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 3993 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.013>
501. A.A.Larin, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 607 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02706-4>
502. A.D.Shuvaev, E.S.Zhilin, L.L.Fershtat. *Synthesis*, **55**, 1863 (2023); <https://doi.org/10.1055/a-2011-7264>
503. D.A.Chaplygin, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Synthesis*, **52**, 2667 (2020); <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707393>
504. D.A.Chaplygin, Y.K.Gorbunov, L.L.Fershtat. *Asian J. Org. Chem.*, 2644 (2021); <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100475>
505. D.A.Chaplygin, A.A.Larin, L.L.Fershtat. *Russ. Chem. Bull.*, **71**, 1745 (2022) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1745 (2022)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-022-3585-0>
506. V.A.Sereda, L.L.Fershtat. *Mendeleev Commun.*, **33**, 764 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.10.008>
507. A.A.Larin, L.L.Fershtat. *Energ. Mater. Front.*, **2**, 3 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.enmf.2021.01.001>
508. L.L.Fershtat. *FirePhysChem*, **3**, 78 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.fpc.2022.09.005>
509. L.L.Fershtat. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 196 (2022); <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03072-z>
510. D.M.Bystrov, A.N.Pivkina, L.L.Fershtat. *Molecules*, **27**, 5891 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27185891>
511. D.A.Chaplygin, A.A.Larin, N.V.Muravyev, D.B.Meerov, E.K.Kosareva, V.G.Kiselev, A.N.Pivkina, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat. *Dalton Trans.*, **50**, 13778 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1DT02688G>
512. K.Y.Titenkova, A.V.Shaferov, A.A.Larin, M.A.Epishina, A.S.Kulikov, I.V.Ananyev, L.L.Fershtat. *Tetrahedron*, **103**, 132563 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132563>
513. A.S.Kulikov, M.A.Epishina, E.S.Zhilin, A.D.Shuvaev, L.L.Fershtat, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **31**, 42 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.01.012>
514. A.S.Kulikov, M.A.Epishina, L.L.Fershtat, A.A.Romanova, N.N.Makhova. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 3998 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.014>
515. F.E.Teslenko, L.L.Fershtat. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 2693 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24032693>
516. M.A.Epishina, A.S.Kulikov, L.L.Fershtat. *Molecules*, **27**, 2575 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27082575>
517. K.Titenkova, A.D.Shuvaev, F.E.Teslenko, E.S.Zhilin, L.L.Fershtat. *Green Chem.*, **25**, 6686 (2023); <https://doi.org/10.1039/D3GC01601C>
518. A.V.Shastin, V.N.Korotchenko, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **48**, 2184 (1999) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2210 (1999)]; <https://doi.org/10.1007/BF02494876>
519. A.V.Shastin, V.N.Korotchenko, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **56**, 6557 (2000); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00606-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00606-2)
520. V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, V.M.Muzalevskiy, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **53**, 2647 (2004) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2538 (2004)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0168-9>
521. V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, V.N.Korotchenko, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **50**, 1047 (2001) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1003 (2001)]; <https://doi.org/10.1023/A:1011377504491>
522. A.V.Shastin, V.N.Korotchenko, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Synthesis*, 2081 (2001); <https://doi.org/10.1055/s-2001-18055>
523. A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko, V.N.Korotchenko, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **50**, 1401 (2001) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1334 (2001)]; <https://doi.org/10.1023/A:1012780906226>
524. V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Russ. J. Org. Chem.*, **39**, 527 (2003) [*Журн. орг. хим.*, **39**, 562 (2003)]; <https://doi.org/10.1023/A:1026007801456>

525. V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 883 (2002); <https://doi.org/10.1039/B201131J>
526. A.V.Shastin, V.N.Korotchenko, G.N.Varseev, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Russ. J. Org. Chem.*, **39**, 403 (2003) [*Журн. орг. хим.*, **39**, 433 (2003)]; <https://doi.org/10.1023/A:1025549900082>
527. V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1906 (2003); <https://doi.org/10.1039/B303221C>
528. V.G.Nenajdenko, V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, D.A.Tyurin, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **52**, 1835 (2003) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1740 (2003)]; <https://doi.org/10.1023/A:1026077309403>
529. V.G.Nenajdenko, O.N.Lenkova, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *Synthesis*, 573 (2004); <https://doi.org/10.1055/s-2004-815951>
530. V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, I.V.Golubinskii, O.N.Lenkova, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **53**, 228 (2004) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 218 (2004)]; <https://doi.org/10.1023/B:RUCB.0000024853.81460.6a>
531. V.G.Nenajdenko, V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **53**, 1034 (2004) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 991 (2004)]; <https://doi.org/10.1023/B:RUCB.0000041302.14763.72>
532. V.G.Nenajdenko, V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, D.A.Tyurin, E.S.Balenkova. *Russ. J. Org. Chem.*, **40**, 1750 (2004) [*Журн. орг. хим.*, **40**, 1801 (2004)]; <https://doi.org/10.1007/s11178-005-0093-2>
533. V.G.Nenajdenko, I.V.Golubinskii, O.N.Lenkova, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull.*, **54**, 252 (2005) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 247 (2005)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0245-0>
534. A.V.Shastin, A.L.Reznichenko, O.N.Lenkova, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **54**, 1733 (2005) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1683 (2005)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-006-0030-8>
535. V.G.Nenajdenko, A.L.Reznichenko, O.N.Lenkova, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *Synthesis*, 605 (2005); <https://doi.org/10.1055/s-2004-837303>
536. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, A.A.Goldberg, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **61**, 1445 (2012) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1430 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0187-2>
537. V.M.Muzalevskiy, A.M.Maharramov, N.G.Shikhaliev, S.Geidarova, M.A.Mamedova, E.S.Balenkova, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 909 (2013); <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1325-y>
538. I.D.Gridnev, A.V.Shastin, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, **24**, 340 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2014.11.008>
539. V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *Synthesis*, 2899 (2008); <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067221>
540. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, N.G.Shikhaliev, A.M.Magerramov, A.N.Teymurova, V.G.Nenajdenko. *Tetrahedron*, **72**, 7159 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.09.050>
541. V.G.Nenajdenko, A.Y.Vasil'kov, A.A.Goldberg, V.M.Muzalevskiy, A.V.Naumkin, V.L.Podshibikhin, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *Mendeleev Commun.*, **20**, 200 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2010.06.005>
542. A.Vasil'kov, D.Migulin, V.M.Muzalevskiy, A.Naumkin, A.Pereyaslavtsev, Ya.Zubavichus, V.Nenajdenko, A.Muzafarov. *Mendeleev Commun.*, **32**, 478 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.016>
543. V.G.Nenajdenko, A.A.Goldberg, V.M.Muzalevskiy, E.S.Balenkova, A.V.Shastin. *Chem. Eur. J.*, **19**, 2370 (2013); <https://doi.org/10.1002/chem.201203315>
544. V.G.Nenajdenko, V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin. *Chem. Rev.*, **114**, 973 (2014); <https://doi.org/10.1021/cr500465n>
545. E.S.Balenkova, A.V.Shastin, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *Russ. J. Org. Chem.*, **52**, 1077 (2016) [*Журн. орг. хим.*, **52**, 1087 (2016)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428016080017>
546. V.G.Nenajdenko, G.N.Varseev, V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *J. Fluorine Chem.*, **124**, 115 (2003); [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(03\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(03)00199-4)
547. V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, V.N.Korotchenko, G.N.Varseev, E.S.Balenkova. *Eur. J. Org. Chem.*, 302 (2003); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200390033>
548. A.V.Shastin, V.M.Muzalevskiy, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Comm.*, 179 (2006); <https://doi.org/10.1070/MC2006v016n03ABEH002282>
549. V.M.Muzalevskiy, N.G.Shikhaliev, A.M.Magerramov, N.V.Gurbanova, S.D.Geydarova, E.S.Balenkova, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **62**, 678 (2013) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 677 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0091-4>
550. V.M.Muzalevskiy, A.M.Magerramov, N.G.Shikhaliev, E.S.Balenkova, A.V.Shastin, P.V.Dorovatovskiy, Y.V.Zubavichus, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 1541 (2016) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1541 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1480-2>
551. A.A.Goldberg, V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *J. Fluorine Chem.*, **131**, 384 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.12.004>
552. V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **57**, 7519 (2001); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00701-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00701-3)
553. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, A.D.Demidovich, N.G.Shikhaliev, A.M.Magerramov, V.N.Khrustalev, R.D.Rakhimov, S.Z.Vatsadze, V.G.Nenajdenko. *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 2072 (2015); <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.223>
554. M.Sandzhieva, D.S.Ryabukhin, V.M.Muzalevskiy, E.V.Grinenko, V.G.Nenajdenko, A.V.Vasilyev. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 1129 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.12.022>
555. V.G.Nenajdenko, G.N.Varseev, V.N.Korotchenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova. *J. Fluorine Chem.*, **126**, 907 (2005); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.03.020>
556. V.M.Muzalevskiy. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 117 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, **48**, 122 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/1306>
557. V.G.Nenajdenko, V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *J. Fluorine Chem.*, **128**, 818 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.02.014>
558. A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko, V.M.Muzalevskiy, E.S.Balenkova, R.Frohlich, G.Haufe. *Tetrahedron*, **64**, 9725 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.07.097>
559. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1469 (2007) [*Russ. Chem. Bull.*, **56**, 1526 (2007)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-007-0236-4>
560. V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *Synthesis*, 2249 (2009); <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216697>
561. V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *J. Fluorine Chem.*, **129**, 1052 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.014>
562. V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, A.Y.Rulev, I.A.Ushakov, G.V.Romanenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *Tetrahedron*, **65**, 6991 (2009); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.048>
563. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe, V.G.Nenajdenko. *J. Fluorine Chem.*, **132**, 1247 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.06.030>
564. A.Yu.Rulev, I.A.Ushakov, E.V.Kondrashov, V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, V.G.Nenajdenko. *J. Fluorine Chem.*, **132**, 945 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.07.015>

565. A.Y.Rulev, V.M.Muzalevskiy, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe, V.G.Nenajdenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 300 (2010); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900926>
566. V.G.Nenajdenko, V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, A.Y.Rulev. *J. Org. Chem.*, **75**, 5679 (2010); <https://doi.org/10.1021/jo101107t>
567. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.V.Panyushkin, V.A.Chertkov, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *J. Org. Chem.*, **86**, 2385 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02516>
568. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.T.Abaev, V.G.Nenajdenko. *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 4303 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1OB00098E>
569. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.G.Nenajdenko. *Org. Lett.*, **23**, 5973 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02061>
570. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.G.Nenajdenko. *Molecules*, **26**, 5084 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26165084>
571. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe, V.G.Nenajdenko. *Russ. Chem. Bull.*, **57**, 2217 (2008) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2175 (2008)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0306-2>
572. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.T.Abaev, V.G.Nenajdenko. *Molecules*, **26**, 7365 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26237365>
573. M.G.Mokrushin, A.V.Shastin, V.M.Muzalevskiy, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, 327 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2008.11.014>
574. V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *Tetrahedron*, **65**, 7553 (2009); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.120>
575. V.M.Muzalevskiy, A.V.Shastin, E.S.Balenkova, G.Haufe. *Synthesis*, 3905 (2009); <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217080>
576. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*. Vols 1, 2. (Ed. V.G.Nenajdenko). (Heidelberg: Springer, 2014); Vol. 1, 681 p.; <https://doi.org/10.1007/978-3-319-04346-3>; Vol. 2, 760 p.; <https://doi.org/10.1007/978-3-319-04435-4>
577. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.G.Nenajdenko. *Molecules*, **27**, 8822 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27248822>
578. G.Chelucci. *Chem. Rev.*, **112**, 1344 (2012); <https://doi.org/10.1021/cr200165q>
579. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, A.I.Diusenov, V.G.Nenajdenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 4161 (2020); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000531>
580. V.M.Muzalevskiy, M.N.Mamedzade, V.A.Chertkov, V.A.Bakulev, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, **28**, 17 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.01.003>
581. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, M.S.Nechaev, V.G.Nenajdenko. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 14522 (2022); <https://doi.org/10.3390/ijms232314522>
582. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, V.G.Nenajdenko. *Molecules*, **28**, 4822 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28124822>
583. V.M.Muzalevskiy, A.A.Iskandarov, V.G.Nenajdenko. *J. Fluorine Chem.*, **214**, 13 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.07.013>
584. V.M.Muzalevskiy, A.Yu.Rulev, A.R.Romanov, E.V.Kondrashov, V.A.Chertkov, V.G.Nenajdenko. *J. Org. Chem.*, **82**, 7200 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00774>
585. M.A.Topchiy, D.A.Zharkova, A.F.Asachenko, V.M.Muzalevskiy, V.A.Chertkov, V.G.Nenajdenko, M.S.Nechaev. *Eur. J. Org. Chem.*, 3750 (2018); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800208>
586. V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 7935 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8OB02247J>
587. A.R.Romanov, A.Yu.Rulev, I.A.Ushakov, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 4121 (2017); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700727>
588. B.A.Trofimov, K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, A.V.Vashchenko, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *Chem. Commun.*, **54**, 2268 (2018); <https://doi.org/10.1039/C7CC09725E>
589. V.M.Muzalevskiy, B.A.Trofimov, K.V.Belyaeva, V.G.Nenajdenko. *Green Chem.*, **21**, 6353 (2019); <https://doi.org/10.1039/C9GC03044A>
590. L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, V.M.Muzalevskii, V.G.Nenajdenko, B.A.Trofimov. *Russ. J. Org. Chem.*, **52**, 1857 (2016) [*Журн. орг. химии*, **52**, 1863 (2016)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428016120289>
591. V.M.Muzalevskiy, Z.A.Sizova, K.V.Belyaeva, B.A.Trofimov, V.G.Nenajdenko. *Molecules*, **24**, 3594 (2019); <https://doi.org/10.3390/molecules24193594>
592. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, A.V.Vashchenko, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, B.A.Trofimov. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 8038 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8OB02379D>
593. V.M.Muzalevskiy, K.V.Belyaeva, B.A.Trofimov, V.G.Nenajdenko. *J. Org. Chem.*, **85**, 9993 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01277>
594. A.R.Romanov, A.Yu.Rulev, V.M.Muzalevskiy, A.A.Iskandarov, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, **24**, 269 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2014.09.007>
595. V.M.Muzalevskiy, A.A.Iskandarov, V.G.Nenajdenko. *Mendeleev Commun.*, **24**, 342 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2014.11.009>
596. R.O.Iakovenko, A.N.Kazakova, I.A.Boyarskaya, V.V.Gurzhiy, M.S.Avdontceva, T.L.Panikorovsky, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko, A.V.Vasilyev. *Eur. J. Org. Chem.*, 5632 (2017); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701085>
597. V.M.Muzalevskiy, A.Yu.Rulev, E.V.Kondrashov, A.R.Romanov, I.A.Ushakov, V.A.Chertkov, V.G.Nenajdenko. *Eur. J. Org. Chem.*, **21**, 1612 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501584>
598. A.Yu.Rulev, V.M.Muzalevskiy, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, A.R.Romanov, V.N.Khrustalev, V.G.Nenajdenko. *Org. Lett.*, **15**, 2726 (2013); <https://doi.org/10.1021/ol401041f>
599. V.M.Muzalevskiy, Yu.A.Ustynyuk, I.P.Gloriosov, V.A.Chertkov, A.Yu.Rulev, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, A.R.Romanov, V.G.Nenajdenko. *Chem. – Eur. J.*, **21**, 16982 (2015); <https://doi.org/10.1002/chem.201502706>
600. I.P.Gloriosov, V.M.Muzalevskiy, A.Yu.Rulev, E.V.Kondrashov, V.G.Nenajdenko, Yu.A.Ustynyuk. *Russ. J. Org. Chem.*, **52**, 1098 (2016) [*Журн. орг. хим.*, **52**, 1108 (2016)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428016080029>
601. A.Yu.Rulev, A.R.Romanov, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, A.V.Vashchenko, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *J. Org. Chem.*, **81**, 10029 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01927>
602. A.Yu.Rulev, A.R.Romanov, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 4202 (2018); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800659>
603. A.Yu.Rulev, A.R.Romanov, E.V.Kondrashov, I.A.Ushakov, V.M.Muzalevskiy, V.G.Nenajdenko. *J. Fluorine Chem.*, **227**, 109366 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.109366>
604. K.Sonogashira, Y.Tohda, N.Hagihara. *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4467 (1975); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3)
605. R.Chinchilla, C.Nájera. *Chem. Rev.*, **107**, 874 (2007); <https://doi.org/10.1021/cr050992x>
606. R.Chinchilla, C.Nájera. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 5084 (2011); <https://doi.org/10.1039/C1CS15071E>
607. I.V.Alabugin, B.Gold. *J. Org. Chem.*, **78**, 7777 (2013); <https://doi.org/10.1021/jo401091w>
608. I.V.Alabugin, E.Gonzalez-Rodriguez. *Acc. Chem. Res.*, **51**, 1206 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00026>
609. R.C.Larock. *Pure Appl. Chem.*, **71**, 1435 (1999); <https://doi.org/10.1351/pac199971081435>

610. S.Cacchi. *J. Organomet. Chem.*, **576**, 42 (1999); [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)01051-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)01051-1)
611. *Palladium in Heterocyclic Chemistry. A Guide for the Synthetic Chemist.* (Eds J.J.Li, G.W.Gribble). (*Tetrahedron Org. Chem. Ser.*, Vol. 26). (Elsevier, 2007). 638 p.
612. B.Godoi, R.F.Schumacher, G.Zeni. *Chem. Rev.*, **111**, 2937 (2011); <https://doi.org/10.1021/cr100214d>
613. Y.Yamamoto. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1575 (2014); <https://doi.org/10.1039/C3CS60369E>
614. P.Mathur, S.Misra. *Adv. Organomet. Chem.*, **73**, 253 (2020); <https://doi.org/10.1016/bs.adomc.2019.09.001>
615. A.D.Sonawane, R.A.Sonawane, M.Ninomiya, M.Koketsu. *Adv. Synth. Catal.*, **362**, 3485 (2020); <https://doi.org/10.1002/adsc.202000490>
616. A.S.Medvedeva, A.V.Mareev. *Activated Alkynes in Heterocyclic Chemistry.* (Boca Raton, FL: CRC Press, 2021). 416 p.
617. M.Meldal, C.W.Tornøe. *Chem. Rev.*, **108**, 2952 (2008); <https://doi.org/10.1021/cr0783479>
618. J.R.Johansson, T.Beke-Somfai, A.S.Stålsmeden, N.Kann. *Chem. Rev.*, **116**, 14726 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00466>
619. M.Michelet, P.Y.Toullec, J.-P.Genêt. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4268 (2008); <https://doi.org/10.1002/anie.200701589>
620. P.Belmont, E.Parker. *Eur. J. Org. Chem.*, 6075 (2009); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900790>
621. A.F.Pozharskii, A.T.Soldatenkov, A.R.Katritzky. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications.* (2nd Edn). (Chichester: Wiley, 2011). 382 p.
622. A.V.Gulevskaya, S.V.Dang, A.F.Pozharskii. *Russ. Chem. Bull.*, **52**, 1403 (2003) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1328 (2003)]; <https://doi.org/10.1023/A:1024891530684>
623. S.V.Dang, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, R.V.Kotelevskaya. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 124 (2005) [*Химия гетероцикл. соединений*, 140 (2005)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-005-0118-3>
624. A.V.Gulevskaya, S.V.Dang, A.S. Tyaglivy, A.F.Pozharskii, O.N. Kazheva, A.N.Chekhlov, O.A.Dyachenko. *Tetrahedron*, **66**, 146 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.039>
625. A.V.Gulevskaya, S.V.Dang, A.F.Pozharskii. *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 413 (2005); <https://doi.org/10.1002/jhet.5570420308>
626. V.V.Gorunenko, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii. *Russ. Chem. Bull.*, **52**, 441 (2003) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 422 (2003)]; <https://doi.org/10.1023/A:1023431504814>
627. A.V.Gulevskaya, H.T.L.Nguyen, A.S.Tyaglivy, A.F.Pozharskii. *Tetrahedron*, **68**, 488 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.11.018>
628. A.S.Tyaglivy, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, O.I.Askalepova. *Tetrahedron*, **69**, 9804 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.005>
629. J.F.Kauffman, J.M.Turner, I.V.Alabugin, B.Breiner, S.V.Kovalenko, E.A.Badaeva, A.Masunov, S.Tretiak. *J. Phys. Chem. A*, **110**, 241 (2006); <https://doi.org/10.1021/jp056127y>
630. A.V.Gulevskaya. *Eur. J. Org. Chem.*, 4207 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600660>
631. A.V.Gulevskaya, E.A.Shvydkova, D.I.Tonkoglazova. *Eur. J. Org. Chem.*, 5030 (2018); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800613>
632. Zh.Zhao, J.G.Peacock, D.A.Gubler, M.A.Peterson. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1373 (2005); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.12.136>
633. R.C.Larock, E.K.Yum. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6689 (1991); <https://doi.org/10.1021/ja00017a059>
634. A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii. *Russ. Chem. Rev.*, **80**, 495 (2011); <https://doi.org/10.1070/RC2011v080n06ABEH004168>
635. K.C.Nicolaou, W.-M.Dai. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **30**, 1387 (1991); <https://doi.org/10.1002/anie.199113873>
636. M.Kar, A.Basak. *Chem. Rev.*, **107**, 2861 (2007); <https://doi.org/10.1021/cr068399i>
637. A.Adhikari, B.Shen, C.Rader. *Antib. Ther.*, **4**, 1 (2021); <https://doi.org/10.1093/abt/tbab001>
638. A.V.Gulevskaya, A.S.Tyaglivy. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 82 (2012) [*Химия гетероцикл. соединений*, 87 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0972-8>
639. A.V.Gulevskaya, R.Yu.Lazarevich. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 116 (2013) [*Химия гетероцикл. соединений*, 129 (2013)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1234-0>
640. H.T.L.Nguyen, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, J.I.Nelina-Nemtseva. *Tetrahedron*, **70**, 4617 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.05.023>
641. A.V.Gulevskaya, A.S.Tyaglivy, A.F.Pozharskii, J.I.Nelina-Nemtseva, D.V.Steglenko. *Org. Lett.*, **16**, 1582 (2014); <https://doi.org/10.1021/ol500125j>
642. Z.-Y.Chen, M.-J.Wu. *Org. Lett.*, **7**, 475 (2005); <https://doi.org/10.1021/ol047563q>
643. J.I.Nelina-Nemtseva, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, H.T.L.Nguyen, E.A.Filatova. *Tetrahedron*, **72**, 2327 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.050>
644. G.S.Singh, E.E.Mmatli. *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 5237 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.042>
645. B.Sadowski, J.Klajna, D.T.Gryko. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 7804 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6OB00985A>
646. A.V.Gulevskaya, J.I.Nelina-Nemtseva. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **54**, 1084 (2018) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1084 (2018)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02398-5>
647. J.I.Nelina-Nemtseva, A.V.Gulevskaya, V.V.Suslonov, A.D.Misharev. *Tetrahedron*, **74**, 1101 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.046>
648. Z.Zhao, X.Dai, C.Li, X.Wang, J.Tian, Y.Feng, J.Xie, C.Ma, Z.Nie, P.Fan, M.Qian, X.He, S.Wu, Y.Zhang, X.Zheng. *Eur. J. Med. Chem.*, **186**, 111893 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111893>
649. A.V.Gulevskaya, R.Yu.Lazarevich, A.F.Pozharskii. *Tetrahedron*, **69**, 910 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.098>
650. J.Yan, W.Liu, J.Cai, Y.Wang, D.Li, H.Hua, H.Cao. *Mar. Drugs*, **19**, 610 (2021); <https://doi.org/10.3390/md19110610>
651. A.V.Gulevskaya, D.I.Tonkoglazova, A.S.Guchunov, A.D.Misharev. *Eur. J. Org. Chem.*, 4879 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900818>
652. D.I.Tonkoglazova, A.V.Gulevskaya, K.A.Chistyakov, O.I.Askalepova. *Beilstein J. Org. Chem.*, **17**, 11 (2021); <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.2>
653. D.I.Tonkoglazova, L.M.Oryabinskaya, A.A.Shcherbatykh, A.V.Gulevskaya. *Org. Biomol. Chem.*, **20**, 2704 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2OB00204C>
654. A.V.Gulevskaya, D.I.Tonkoglazova. *Adv. Synth. Catal.*, **364**, 2502 (2022); <https://doi.org/10.1002/adsc.202200513>
655. E.A.Filatova, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, V.A.Ozeryanskii. *Tetrahedron*, **72**, 1547 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.02.003>
656. A.F.Pozharskii, A.V.Gulevskaya, R.M.Claramunt, I.Alkorta, J.Elguero. *Russ. Chem. Rev.*, **89**, 1204 (2020); <https://doi.org/10.1070/RCR4963>
657. E.A.Filatova, A.F.Pozharskii, A.V.Gulevskaya, N.V.Vistorobskii, V.A.Ozeryanskii. *Synlett*, 2515 (2013); <https://doi.org/10.1055/s-0033-1339339>
658. E.A.Filatova, A.F.Pozharskii, A.V.Gulevskaya, V.A.Ozeryanskii. *J. Org. Chem.*, **80**, 872 (2015); <https://doi.org/10.1021/jo502363t>
659. E.A.Filatova, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **54**, 38 (2018) [*Химия гетероцикл. соединений*, 38 (2018)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2227-9>
660. E.A.Filatova, S.V.Tsybulin, D.A.Rybin, V.A.Ozeryanskii, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, G.S.Borodkin. *New J. Chem.*, **46**, 1829 (2022); <https://doi.org/10.1039/D1NJ05350G>

661. S.V.Tsybulin, E.A.Filatova, A.F.Pozharskii, V.A.Ozeryanskii, A.V.Gulevskaya. *Beilstein J. Org. Chem.*, **19**, 674 (2023); <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.49>
662. E.A.Filatova, A.F.Pozharskii, A.V.Gulevskaya, V.A.Ozeryanskii, S.V.Tsybulin, A.Filarowski. *Eur. J. Org. Chem.*, 7128 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901292>
663. S.V.Tsybulin, A.F.Pozharskii, E.A.Filatova, V.A.Ozeryanskii, A.V.Gulevskaya, D.Y.Smolyak, D.V.Spiridonova. *Cryst. Growth Des.*, **21**, 7247 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01100>
664. U.H.F.Bunz. *Chem. Rev.*, **100**, 1605 (2000); <https://doi.org/10.1021/cr990257j>
665. L.J.O'Driscoll, M.R.Bryce. *Nanoscale*, **13**, 10668 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1NR02023D>
666. E.A.Filatova, A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, V.V.Suslonov. *Tetrahedron*, **74**, 165 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.058>
667. L.A.Oparina, D.A.Shabalin, A.G.Mal'kina, N.A.Kolyvanov, L.A.Grishchenko, I.A.Ushakov, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *Eur. J. Org. Chem.*, 4181 (2020); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000582>
668. L.A.Oparina, K.V.Belyaeva, N.A.Kolyvanov, I.A.Ushakov, M.D.Gotsko, L.N.Sobenina, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *J. Org. Chem.*, **87**, 9518 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00476>
669. L.A.Oparina, N.A.Kolyvanov, I.A.Ushakov, L.P.Nikitina, O.V.Petrova, L.N.Sobenina, K.B.Petrushenko, B.A.Trofimov. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 3404 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24043404>
670. L.A.Oparina, A.G.Mal'kina, N.A.Kolyvanov, I.A.Ushakov, I.V.Saliy, K.A.Apartsin, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **54**, 2635 (2022); <https://doi.org/10.1055/a-1742-2736>
671. L.A.Oparina, D.A.Shabalin, N.A.Kolyvanov, I.A.Ushakov, A.G.Mal'kina, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **60**, 344 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.048>
672. L.A.Oparina, D.A.Shabalin, N.A.Kolyvanov, I.A.Ushakov, B.A.Trofimov. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1848 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1833 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018120217>
673. L.A.Oparina, N.A.Kolyvanov, I.A.Ushakov, A.G.Mal'kina, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **51**, 1445 (2019); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610319>
674. I.Yavari, A.Mirzaei, Z.Hossaini, S.Souri. *Mol. Divers.*, **14**, 343 (2010); <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9174-4>
675. A.A.Esmacili, H.Vesalipoor, R.Hosseinabadi, A.F.Zavareh, M.A.Naseri, E.Ghiamati. *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4865 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.039>
676. S.Asghari, A.K.Habibi. *Tetrahedron*, **68**, 8890 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.038>
677. J.Sun, H.Gong, C.-G.Yan. *Tetrahedron*, **69**, 10235 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.10.044>
678. F.Rostami-Charati, Z.Hossaini, E.Gharaee, M.A.Khalilzadeh. *J. Heterocycl. Chem.*, **50**, E174 (2013); <https://doi.org/10.1002/jhet.1112>
679. I.Yavari, M.Askarian-Amiri. *Synth. Commun.*, **51**, 1602 (2021); <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1899237>
680. T.Sun, Q.Cai, M.Li, Z.Wang, J.Chen, H.Deng, M.Shao, H.Zhang, W.Cao. *Tetrahedron*, **71**, 622 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.028>
681. M.Lei, W.Tian, R.Hu, W.Li, H.Zhang. *Synthesis*, **44**, 2519 (2012); <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290809>
682. M.Li, L.Pan, L.-R.Wen. *Helv. Chim. Acta*, **94**, 169 (2011); <https://doi.org/10.1002/hlca.201000165>
683. N.Niknam, A.Hassanabadi. *J. Chem. Res.*, **38**, 662 (2014); <https://doi.org/10.3184/174751914X14137375781>
684. I.R.Siddiqui, A.Srivastava, P.Rai, A.Srivastava, A.Srivastava. *J. Heterocycl. Chem.*, **52**, 1415 (2015); <https://doi.org/10.1002/jhet.2217>
685. L.-J.Zhang, C.-G.Yan. *Mol. Divers.*, **18**, 787 (2014); <https://doi.org/10.1007/s11030-014-9538-2>
686. M.T.Maghsoodlou, S.M.Habibi-Khorassani, A.Moradi, N.Hazeri, A.Davodi, S.S.Sajadikhah. *Tetrahedron*, **67**, 8492 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.017>
687. K.V.Belyaeva, V.S.Gen', L.P.Nikitina, A.V.Afonin, D.V.Pavlov, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **84**, 153431 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153431>
688. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, A.G.Mal'kina. *Eur. J. Org. Chem.*, 7876 (2015); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501286>
689. B.A.Trofimov, K.V.Belyaeva, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina. *Mendeleev Commun.*, **27**, 109, (2017); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.03.001>
690. I.Yavari, R.Solgi, A.Khajeh-Khezri, M.Askarian-Amiri, M.R.Halvagar. *J. Heterocycl. Chem.*, **56**, 3396 (2019); <https://doi.org/10.1002/jhet.3739>
691. H.Mehrabi, M.Hatami-pour. *Synth. Commun.*, **43**, 611 (2013); <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.605240>
692. Y.Xin, J.Zhao, S.Zhu. *J. Fluorine Chem.*, **133**, 97 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.06.009>
693. P.A.Volkov, A.A.Telezhkin, K.O.Khrapova, N.I.Ivanova, A.I.Albanov, N.K.Gusarova, B.A.Trofimov. *New J. Chem.*, **45**, 6206 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1NJ00245G>
694. B.A.Trofimov, P.A.Volkov, A.A.Telezhkin. *Molecules*, **26**, 6824 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26226824>
695. B.A.Trofimov, P.A.Volkov, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, N.I.Ivanova, A.I.Albanov, N.K.Gusarova, O.N.Chupakhin. *Chem. Commun.*, **54**, 3371 (2018); <https://doi.org/10.1039/c8cc01155a>
696. P.A.Volkov, N.I.Ivanova, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, T.N.Borodina, N.K.Gusarova, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **28**, 582 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.11.005>
697. N.K.Gusarova, P.A.Volkov, N.I.Ivanova, S.N.Arbusova, K.O.Khrapova, A.I.Albanov, V.I.Smirnov, T.N.Borodina, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 4804 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.06.062>
698. N.K.Gusarova, P.A.Volkov, N.I.Ivanova, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, A.I.Albanov, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **27**, 553 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.11.004>
699. N.K.Gusarova, P.A.Volkov, N.I.Ivanova, K.O.Khrapova, A.I.Albanov, B.A.Trofimov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **86**, 731 (2016) [*Журн. общей химии*, **86**, 538 (2016)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363216030373>
700. P.A.Volkov, A.A.Telezhkin, N.I.Ivanova, K.O.Khrapova, A.I.Albanov, N.K.Gusarova, B.A.Trofimov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 912 (2018) [*Журн. общей химии*, **88**, 769 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363218050122>
701. P.A.Volkov, N.I.Ivanova, K.O.Khrapova, A.I.Albanov, S.N.Arbusova, N.K.Gusarova, B.A.Trofimov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **85**, 1978 (2015) [*Журн. общей химии*, **85**, 1391 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363215080319>
702. P.A.Volkov, N.K.Gusarova, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, A.I.Albanov, S.F.Vasilevskiy, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **31**, 670 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.09.026>
703. S.N.Arbusova, N.K.Gusarova, T.I.Kazantseva, S.I.Verkhoturova, A.I.Albanov, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 3515 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.105>
704. S.N.Arbusova, N.K.Gusarova, T.I.Kazantseva, S.I.Verkhoturova, A.I.Albanov, B.A.Trofimov. *J. Fluorine Chem.*, **210**, 137 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.03.013>
705. P.A.Volkov, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, A.I.Albanov, K.A.Apartsin, B.A.Trofimov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **92**, 1712 (2022) [*Журн. общей химии*, **92**, 1471 (2022)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363222090134>

706. K.V.Belyaeva, V.S.Gen', L.P.Nikitina, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **54**, 1833 (2022); <https://doi.org/10.1055/a-1644-2930>
707. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, V.S.Gen', A.V.Kuzmin, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **32**, 439 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.004>
708. L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, V.S.Gen', A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Dokl. Chem.*, **506**, 185 (2022) [*Докл. РАН. Химия, науки о материалах*, **506**, 3 (2022)]; <https://doi.org/10.31857/S2686953522600404>
709. B.A.Trofimov, K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, I.A.Ushakov, A.V.Vashchenko. *Chem. Commun.*, **54**, 5863 (2018); <https://doi.org/10.1039/c8cc03269f>
710. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1845 (2018) [*Журн. орг. химии*, **54**, 1830 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018120205>
711. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, L.A.Grishchenko, B.A.Trofimov. *J. Org. Chem.*, **86**, 3800 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02644>
712. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *J. Org. Chem.*, **84**, 9726 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01482>
713. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **30**, 12 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.01.004>
714. F.Khaleghi, L.B.Din, I.Jantan, W.A.Yaacob, M.A.Khalilzadeh. *Tetrahedron Lett.*, **52**, 7182 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.129>
715. B.A.Trofimov, K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, A.V.Vashchenko. *Mendeleev Commun.*, **28**, 267 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.05.012>
716. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *Russ. Chem. Bull.*, **66**, 2258 (2017) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2258 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-017-2011-5>
717. L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.V.Afonin, I.A.Ushakov, B.A.Trofimov. *Russ. J. Org. Chem.*, **718**, 365 (2023) [*ЖОрХ.*, **59**, 316 (2023)]; <https://doi.org/10.31857/S0514749223030023>
718. E.-Y.Xia, J.Sun, R.Yao, C.-G.Yan, *Tetrahedron*, **66**, 3569 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.060>
719. Kh.Pourshamsian, N.Montazeri, S.Ali-Asgari, M.M.Zeydi, E.Biazar. *Orient. J. Chem.*, **27**, 1017 (2011)
720. I.Yavari, A.Mirzaei, L.Moradi, G.Khalili. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 396 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.11.040>
721. S.Kalantari, M.Piltan, S.A.Zarei. *J. Iran. Chem. Soc.*, **13**, 743 (2016); <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0786-6>
722. K.V.Belyaeva, A.V.Afonin, L.V.Andriyankova, O.G.Volostnykh, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, I.A.Ushakov, V.I.Smirnov, L.V.Klyba, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **24**, 156 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2014.04.010>
723. A.Samzadeh-Kermani. *Synlett*, **28**, 2126 (2017); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590815>
724. A.Samzadeh-Kermani. *Synlett*, **27**, 2213 (2016); <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561661>
725. F.R.Charati, Z.Hossaini, M.R.Hosseini-Tabatabaei. *J. Heterocycl. Chem.*, **49**, 154 (2012); <https://doi.org/10.1002/jhet.738>
726. B.A.Trofimov, P.A.Volkov, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, N.I.Ivanova, A.I.Albanov, N.K.Gusarova, A.M.Belogolova, A.B.Trofimov. *J. Org. Chem.*, **84**, 6244 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00519>
727. N.K.Gusarova, P.A.Volkov, N.I.Ivanova, K.O.Khrapova, A.I.Albanov, A.V.Afonin, T.N.Borodina, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 3776 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.07.024>
728. P.A.Volkov, K.O.Khrapova, A.A.Telezhkin, A.I.Albanov, B.A.Trofimov. *J. Fluorine Chem.*, **270**, 110172 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2023.110172>
729. I.Yavari, A.Mirzaei, L.Moradi. *Synth. Commun.*, **40**, 2407 (2010); <https://doi.org/10.1080/00397910903249598>
730. B.A.Trofimov, O.A.Shemyakina, A.G.Mal'kina, A.V.Stepanov, O.G.Volostnykh, I.A.Ushakov, A.V.Vashchenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 5465 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600977>
731. O.A.Shemyakina, O.G.Volostnykh, A.V.Stepanov, A.G.Mal'kina, I.A.Ushakov, K.A.Apartsin, V.V.Kireeva, B.A.Trofimov. *Mendeleev Commun.*, **28**, 128 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.03.004>
732. O.A.Shemyakina, O.G.Volostnykh, A.V.Stepanov, A.G.Mal'kina, I.A.Ushakov, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **50**, 853 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591852>
733. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, L.N.Sobenina, A.V.Afonin, I.A.Ushakov. *Org. Lett.*, **15**, 2322 (2013); <https://doi.org/10.1021/ol400844x>
734. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, I.A.Ushakov. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 4693 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.095>
735. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, A.G.Mal'kina, K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.V.Afonin, I.A.Ushakov. *Eur. J. Org. Chem.*, 1772 (2010); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901397>
736. F.Cruz-Acosta, P.Armas, F.García-Tellado. *Synlett*, 2421 (2010); <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258561>
737. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, L.P.Nikitina, O.A.Dyachenko, O.N.Kazheva, G.G.Alexandrov, G.V.Shilov, A.V.Afonin, I.A.Ushakov. *Tetrahedron*, **67**, 1288 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.072>
738. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, I.Yu.Bagryanskaya, A.V.Afonin, I.A.Ushakov. *Eur. J. Org. Chem.*, 1199 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501617>
739. K.V.Belyaeva, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, A.V.Ivanov, A.V.Afonin, I.A.Ushakov, A.G.Mal'kina, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. *Synthesis*, 2843 (2011); <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260134>
740. K.V.Belyaeva, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Tetrahedron Lett.*, **53**, 7040 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.049>
741. Y.Shen, S.Cai, C.He, X.Lin, P.Lu, Y.Wang. *Tetrahedron*, **67**, 8338 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.069>
742. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, I.A.Ushakov. *Synlett*, **23**, 2069 (2012); <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290442>
743. L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, A.V.Vashchenko, V.I.Smirnov, B.A.Trofimov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 807 (2014) [*Химия гетероцикл. соединений*, 876 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1535-y>
744. K.V.Belyaeva, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, I.A.Ushakov, I.Yu.Bagryanskaya, B.A.Trofimov. *Tetrahedron*, **70**, 1091 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.10.094>
745. L.Moafi, S.Ahadi, H.R.Khavasi, A.Bazgir. *Synthesis*, 1399 (2011); <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259994>
746. L.V.Andriyankova, K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Synthesis*, **2010**, 2828 (2010); <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258152>
747. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, A.V.Afonin. *Synthesis*, **2010**, 1536 (2010); <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218704>
748. B.A.Trofimov, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, A.G.Mal'kina, O.A.Dyachenko, O.N.Kazheva, A.N.Chekhlov, A.V.Afonin. *Arkivoc*, (vi), 229 (2012); <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.622>
749. K.V.Belyaeva, L.V.Andriyankova, L.P.Nikitina, I.Yu.Bagryanskaya, A.V.Afonin, I.A.Ushakov, A.G.Mal'kina,

- B.A.Trofimov, *Tetrahedron*, **71**, 2891 (2015);
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.056>
750. B.A.Trofimov, L.P.Nikitina, K.V.Belyaeva, L.V.Andriyankova, A.G.Mal'kina, I.Yu.Bagryanskaya, A.V.Afonin, I.A.Ushakova. *Mendeleev Commun.*, **26**, 16 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.01.007>
751. K.V.Belyaeva, L.P.Nikitina, V.S.Gen', I.V.Saliy, L.N.Sobenina, A.V.Afonin, A.V.Kuzmin, A.V.Vashchenko, B.A.Trofimov. *ChemistrySelect*, **7**, e202204482 (2022); <https://doi.org/10.1002/slct.202204482>
752. K.V.Belyaeva, D.N.Tomilin, A.V.Afonin, B.A.Trofimov. *Molbank*, M1466 (2022); <https://doi.org/10.3390/M1466>
753. N.A.Danilkina, A.A.Vasileva, I.A.Balova. *Russ. Chem. Rev.*, **89**, 125 (2020); <https://doi.org/10.1070/RCR4902>
754. N.A.Danilkina, A.E.Kulyashova, I.A.Balova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 95 (2012); <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0973-7>
755. K.Lauder, A.Toscani, N.Scalacci, D.Castagnolo. *Chem. Rev.*, **117**, 14091 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00343>
756. R.Wu, J.Lu, T.Cao, J.Ma, K.Chen, S.Zhu. *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 14916 (2021); <https://doi.org/10.1021/jacs.1c07556>
757. R.V.Novikov, M.E.Borovitev, I.A.Balova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 494 (2008); <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0068-7>
758. R.V.Novikov, N.A.Danilkina, I.A.Balova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 758 (2011); <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0831-z>
759. S.F.Vasilevsky, E.V.Tretyakov. *Liebigs Ann.*, 775 (1995); <https://doi.org/10.1002/jlac.1995199505113>
760. O.V.Vinogradova, V.N.Sorokoumov, S.F.Vasilevskii, I.A.Balova. *Russ. Chem. Bull.*, **57**, 1725 (2008); <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0228-z>
761. O.V.Vinogradova, V.N.Sorokoumov, I.A.Balova. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6358 (2009); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.103>
762. N.A.Danilkina, E.G.Gorbunova, V.N.Sorokoumov, I.A.Balova. *Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 1424 (2012); <https://doi.org/10.1134/S1070428012110048>
763. N.A.Danilkina, N.S.Bukhtiarova, A.I.Govdi, A.A.Vasileva, A.M.Rumyantsev, A.A.Volkov, N.I.Sharaev, A.V.Povolotskiy, I.A.Boyarskaya, I.V.Kornyakov, P.V.Tokareva, I.A.Balova. *Molecules*, **24**, 2386 (2019); <https://doi.org/10.3390/molecules24132386>
764. K.Sivakumar, F.Xie, B.M.Cash, S.Long, H.N.Barnhill, Q.Wang. *Org. Lett.*, **6**, 4603 (2004); <https://doi.org/10.1021/ol047955x>
765. A.Herner, G.Estrada Girona, I.Nikić, M.Kállay, E.A.Lemke, P.Kele. *Bioconjugate Chem.*, **25**, 1370 (2014); <https://doi.org/10.1021/bc500235p>
766. O.Demeter, E.A.Fodor, M.Kállay, G.Mező, K.Németh, P.T.Szabó, P.Kele. *Chem.–Eur. J.*, **22**, 6382 (2016); <https://doi.org/10.1002/chem.201504939>
767. N.A.Danilkina, E.V.Andrievskaya, A.V.Vasileva, A.G.Lyapunova, A.M.Rumyantsev, A.A.Kuzmin, E.A.Bessonova, I.A.Balova. *Molecules*, **26**, 7460 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26247460>
768. V.N.Mikhaylov, A.O.Pavlov, Y.V.Ogorodnov, D.V.Spiridonova, V.N.Sorokoumov, I.A.Balova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 915 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02750-0>
769. A.A.Babushkina, V.N.Mikhaylov, A.S.Novikov, V.N.Sorokoumov, M.A.Gureev, M.A.Kryukova, A.O.Shpakov, I.A.Balova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 432 (2022); <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03109-3>
770. K.V.Derkach, M.A.Gureev, A.A.Babushkina, V.N.Mikhaylov, I.O.Zakharova, A.A.Bakhtyukov, V.N.Sorokoumov, A.S.Novikov, M.Krasavin, A.O.Shpakov, I.A.Balova. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 4498 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24054498>
771. A.A.Babushkina, V.N.Mikhaylov, A.D.Ogurtsova, A.S.Buney, V.N.Sorokoumov, I.A.Balova. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 1012 (2023); <https://doi.org/10.1007/s11172-023-3866-3>
772. N.A.Danilkina, P.S.Vlasov, S.M.Vodianik, A.A.Kruchinin, Y.G.Vlasov, I.A.Balova. *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 373 (2015); <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.43>
773. T.Yao, R.C.Larock. *J. Org. Chem.*, **68**, 5936 (2003); <https://doi.org/10.1021/jo034308v>
774. I.V.Alabugin, K.Gilmore, M.Manoharan. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 12608 (2011); <https://doi.org/10.1021/ja203191f>
775. K.Gilmore, I.V.Alabugin. *Chem. Rev.*, **111**, 6513 (2011); <https://doi.org/10.1021/cr200164y>
776. N.Danilkina, S.Bräse, I.Balova. *Synlett*, 517 (2011); <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259547>
777. N.A.Danilkina, A.E.Kulyashova, A.F.Khlebnikov, S.Bräse, I.A.Balova. *J. Org. Chem.*, **79**, 9018 (2014); <https://doi.org/10.1021/jo501396s>
778. N.A.Danilkina, L.Y.Gurskaya, A.V.Vasilyev, I.A.Balova. *Eur. J. Org. Chem.*, 739 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501262>
779. N.A.Danilkina, A.I.Govdi, I.A.Balova. *Synthesis*, **52**, 1874 (2020); <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690858>
780. A.I.Govdi, N.A.Danilkina, A.V.Ponomarev, I.A.Balova. *J. Org. Chem.*, **84**, 1925 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02916>
781. A.I.Govdi, N.A.Danilkina, A.A.Shtyrov, M.N.Ryazantsev, M.D.Kim, M.A.Kryukova, I.A.Balova. *New J. Chem.*, **48**, 4831 (2024); <https://doi.org/10.1039/d3nj03823h>
782. N.A.Danilkina, A.S.D'yachenko, A.I.Govdi, A.F.Khlebnikov, I.V.Kornyakov, S.Bräse, I.A.Balova. *J. Org. Chem.*, **85**, 9001 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00930>
783. A.I.Govdi, P.V.Tokareva, A.M.Rumyantsev, M.S.Panov, J.Stellmacher, U.Alexiev, N.A.Danilkina, I.A.Balova. *Molecules*, **27**, 3191 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27103191>
784. M.M.Efremova, A.I.Govdi, V.V.Frolova, A.M.Rumyantsev, I.A.Balova. *Molecules*, **26**, 2801 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26092801>
785. M.Gholinejad, M.Shofajafar, J.M.Sansano, V.N.Mikhaylov, I.A.Balova, R.Khezri. *J. Organomet. Chem.*, **970–971**, 122359 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2022.122359>
786. A.Adhikari, C.N.Teijaro, C.A.Townsend, B.Shen. In *Comprehensive Natural Products III*. (3rd Edn). (Elsevier, 2020). P. 365
787. M.Konishi, H.Ohkuma, K.-I.Saitoh, H.Kawaguchi, J.Golik, G.Dubay, G.Groenewold, B.Krishman, T.W.Doyle. *J. Antibiot.*, **38**, 1605 (1985); <https://doi.org/10.7164/antibiotics.38.1605>
788. M.D.Lee, T.S.Dunne, M.M.Siegel, C.C.Chang, G.O.Morton, D.B.Borders. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3464 (1987); <https://doi.org/10.1021/ja00245a050>
789. M.D.Lee, T.S.Dunne, C.C.Chang, G.A.Ellestad, M.M.Siegel, G.O.Morton, W.J.McGahren, D.B.Borders. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3466 (1987); <https://doi.org/10.1021/ja00245a051>
790. K.C.Nicolaou, G.Zuccarello, C.Riener, V.A.Estevez, W.M.Dai. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7360 (1992); <https://doi.org/10.1021/ja00045a005>
791. N.K.Damle, P.Frost. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **3**, 386 (2003); [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(03\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(03)00083-3)
792. C.D.Godwin, R.P.Gale, R.B.Walter. *Leukemia*, **31**, 1855 (2017); <https://doi.org/10.1038/leu.2017.187>
793. Y.N.Lamb. *Drugs*, **77**, 1603 (2017); <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0802-5>
794. O.V.Vinogradova, I.A.Balova, V.V.Popik. *J. Org. Chem.*, **76**, 6937 (2011); <https://doi.org/10.1021/jo201148h>
795. A.E.Kulyashova, A.V.Ponomarev, S.I.Selivanov, A.F.Khlebnikov, V.V.Popik, I.A.Balova. *Arab. J. Chem.*, **12**, 151 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.05.005>
796. N.Danilkina, M.Nieger, S.Selivanov, S.Bräse, I.Balova. *Eur. J. Org. Chem.*, 5660 (2012); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200881>

797. N.A.Danilkina, A.G.Lyapunova, A.F.Khlebnikov, G.L.Starova, S.Bräse, I.A.Balova. *J. Org. Chem.*, **80**, 5546 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00409>
798. K.M.Nicholas, R.Pettit. *J. Organomet. Chem.*, **44**, C21 (1972); [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(72\)80037-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(72)80037-8)
799. J.R.Green, K.M.Nicholas. In *Organic Reactions*. Vol. 103. (Ed. J.B.Johnson). (Wiley, 2020). P. 931
800. P.Magnus. *Tetrahedron*, **50**, 1397 (1994); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80626-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80626-8)
801. A.G.Lyapunova, N.A.Danilkina, A.F.Khlebnikov, B.Köberle, S.Bräse, I.A.Balova. *Eur. J. Org. Chem.*, 4842 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600767>
802. A.G.Lyapunova, N.A.Danilkina, A.M.Rumyantsev, A.F.Khlebnikov, M.V.Chislov, G.L.Starova, E.V.Sambuk, A.I.Govdi, S.Bräse, I.A.Balova. *J. Org. Chem.*, **83**, 2788 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03258>
803. N.Danilkina, A.Rumyantsev, A.Lyapunova, A.D'yachenko, A.Khlebnikov, I.Balova. *Synlett*, **30**, 161 (2019); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610352>
804. T.A.Zeidan, S.V.Kovalenko, M.Manoharan, I.V.Alabugin. *J. Org. Chem.*, **71**, 962 (2006); <https://doi.org/10.1021/jo0520801>
805. R.K.Mohamed, P.W.Peterson, I.V.Alabugin. *Chem. Rev.*, **113**, 7089 (2013); <https://doi.org/10.1021/cr4000682>
806. I.V.Alabugin, M.Manoharan. *J. Phys. Chem. A*, **107**, 3363 (2003); <https://doi.org/10.1021/jp026754c>
807. M.A.Gureev, N.A.Danilkina, A.F.Khlebnikov, I.A.Balova. *Russ. J. Gen. Chem.*, **94**, 100, (2024); <https://doi.org/10.1134/S1070363224140111>
808. N.A.Danilkina, E.A.Khmelevskaya, A.G.Lyapunova, A.S.D'yachenko, A.S.Bunev, R.E.Gasanov, M.A.Gureev, I.A.Balova. *Molecules*, **27**, 6071 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27186071>
809. A.I.Govdi, S.O.Anisimov, N.A.Danilkina, A.S.Bunev, I.A.Balova. *Mendeleev Commun.*, **33**, 328 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.04.010>
810. S.L.Scinto, D.A.Bilodeau, R.Hincapie, W.Lee, S.S.Nguyen, M.Xu, C.W.am Ende, M.G.Finn, K.Lang, Q.Lin, J.P.Pezacki, J.A.Prescher, M.S.Robillard, J.M.Fox. *Nat. Rev. Methods Primers*, **1**, 30 (2021); <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00028-z>
811. V.Rigolot, C.Biot, C.Lion. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **60**, 23084 (2021); <https://doi.org/10.1002/anie.202101502>
812. N.J.Agard, J.A.Prescher, C.R.Bertozzi. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15046 (2004); <https://doi.org/10.1021/ja044996f>
813. E.Kim, H.Koo. *Chem. Sci.*, **10**, 7835 (2019); <https://doi.org/10.1039/C9SC03368H>
814. J.Dommerholt, F.P.J.T.Rutjes, F.L.van Delft. *Top. Curr. Chem.*, **374**, 16 (2012); <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0016-4>
815. T.Deb, J.Tu, R.M.Franzini. *Chem. Rev.*, **121**, 6850 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01013>
816. T.Harris, I.V.Alabugin. *Mendeleev Commun.*, **29**, 237 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.05.001>
817. N.E.Mbua, J.Guo, M.A.Wolfert, R.Steet, G.-J.Boons. *ChemBioChem*, **12**, 1912 (2011); <https://doi.org/10.1002/cbic.201100117>
818. B.Gold, G.B.Dudley, I.V.Alabugin. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 1558 (2013); <https://doi.org/10.1021/ja3114196>
819. N.A.Danilkina, A.I.Govdi, A.F.Khlebnikov, A.O.Tikhomirov, V.V.Sharoyko, A.A.Shtyrov, M.N.Ryazantsev, S.Bräse, I.A.Balova. *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 16519 (2021); <https://doi.org/10.1021/jacs.1c06041>
820. A.Vidyakina, A.A.Shtyrov, M.Ryazantsev, A.F.Khlebnikov, I.E.Kolesnikov, V.V.Sharoyko, D.V.Spiridonova, I.A.Balova, S.Bräse, N.A.Danilkina. *Chem. – Eur. J.*, **29**, e202300540 (2023); <https://doi.org/10.1002/chem.202300540>
821. A.S.Tikhomirov, A.A.Shtil, A.E.Shchekotikhin. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov.*, **13**, 159 (2018); <https://doi.org/10.2174/1574892813666171206123114>
822. A.E.Shchekotikhin, V.A.Glazunova, L.G.Dezhenkova, Y.N.Luzikov, V.V.Buyanov, H.M.Treshalina, N.A.Lesnaya, V.I.Romanenko, D.N.Kaluzhny, J.Balzarin, K.Agama, Y.Pommier, A.A.Shtil, M.N.Preobrazhenskaya. *Eur. J. Med. Chem.*, **86**, 797 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.021>
823. A.E.Shchekotikhin, L.G.Dezhenkova, V.B.Tsvetkov, Y.N.Luzikov, Y.L.Volodina, V.V.Tatarskiy, A.A.Kalinina, M.I.Treshalin, H.M.Treshalina, V.I.Romanenko, D.N.Kaluzhny, M.Kubbutat, D.Schols, D.Pommier, A.A.Shtil, M.N.Preobrazhenskaya. *Eur. J. Med. Chem.*, **112**, 114 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.050>
824. A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin, Y.N.Luzikov, A.M.Korolev, M.N.Preobrazhenskaya. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **50**, 271 (2014); <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1471-x>
825. H.M.Treshalina, V.I.Romanenko, D.N.Kaluzhny, M.I.Treshalin, A.A.Nikitin, A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **109**, 631 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.025>
826. A.E.Shchekotikhin, H.M.Treshalina, M.I.Treshchalin, E.R.Pereverzeva, H.B.Isakova, A.S.Tikhomirov, *Pharmaceuticals*, **13**, 81 (2020); <https://doi.org/10.3390/ph13050081>
827. A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin, Y.N.Luzikov, A.M.Korolev, M.N.Preobrazhenskaya. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 241 (2013); <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1240-2>
828. A.S.Tikhomirov, V.A.Litvinova, Y.N.Luzikov, A.M.Korolev, Y.B.Sinkevich, A.E.Shchekotikhin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 1072 (2017); <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2173-y>
829. D.V.Andreeva, Y.B.Sinkevich, A.S.Tikhomirov, Y.N.Luzikov, A.M.Korolev, A.E.Shchekotikhin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **54**, 612 (2018); <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2316-9>
830. V.A.Litvinova, A.S.Tikhomirov, I.V.Ivanov, S.E.Solovieva, A.E.Shchekotikhin. *Tetrahedron*, **76**, 131418 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131418>
831. M.Singh, L.Malhotra, A.Haque, M.Kumar, A.Tikhomirov, V.Litvinova, A.M.Korolev, A.S.Ethayathulla, U.Das, A.E.Shchekotikhin, P.Kaur. *Biochimie*, **182**, 152 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.12.024>
832. M.Singh, M.A.Haque, A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin, U.Das, P.Kaur. *ACS Omega*, **7**, 39603 (2022); <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00740>
833. V.A.Litvinova, A.S.Tikhomirov, A.S.Gostev, A.E.Shchekotikhin. *Tetrahedron*, **149**, 133722 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133722>
834. A.S.Tikhomirov, D.V.Andreeva, A.E.Shchekotikhin. *Tetrahedron*, **122**, 132957 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132957>
835. A.S.Tikhomirov, E.E.Bykov, Y.N.Luzikov, A.M.Korolev, A.E.Shchekotikhin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 797 (2016); <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1968-6>
836. A.S.Tikhomirov, C.-Y.Lin, Y.L.Volodina, L.G.Dezhenkova, V.V.Tatarskiy, D.Schols, A.A.Shtil, P.Kaur, P.J.Chueh, A.E.Shchekotikhin. *Eur. J. Med. Chem.*, **148**, 128 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.027>
837. Y.L.Volodina, L.G.Dezhenkova, A.S.Tikhomirov, V.V.Tatarskiy, D.N.Kaluzhny, A.M.Moisenovich, M.M.Moisenovich, A.K.Isagulieva, A.A.Shtil, V.B.Tsvetkov, A.E.Shchekotikhin. *Eur. J. Med. Chem.*, **165**, 31 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.068>
838. A.S.Tikhomirov, V.A.Litvinova, D.V.Andreeva, V.B.Tsvetkov, L.G.Dezhenkova, Y.L.Volodina, D.N.Kaluzhny, I.D.Treshalin, D.Schols, A.A.Ramonova, M.M.Moisenovich, A.A.Shtil, A.E.Shchekotikhin. *Eur. J. Med. Chem.*, **199**, 112294 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112294>
839. Y.L.Volodina, A.S.Tikhomirov, L.G.Dezhenkova, A.A.Ramonova, A.V.Kononova, D.V.Andreeva,

- D.N.Kaluzhny, D.Schols, M.M.Moisenovich, A.E.Shchekotikhin, A.A.Shtil. *Eur. J. Med. Chem.*, **221**, 113521 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113521>
840. A.S.Tikhomirov, V.B.Tsvetkov, Y.L.Volodina, V.A.Litvinova, D.V.Andreeva, D.V.Dezhenkova, D.N.Kaluzhny, I.D.Treshalin, A.A.Shtil, A.E.Shchekotikhin. *Bioorg. Chem.*, **127**, 105925 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105925>
841. A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin, A.M.Korolev, Y.N.Luzikov, M.N.Preobrazhenskaya. *Tetrahedron*, **70**, 8062 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.08.033>
842. A.S.Tikhomirov, I.V.Ivanov, A.M.Korolev, A.E.Shchekotikhin. *Tetrahedron*, **75**, 130623 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130623>
843. A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin, Y.H.Lee, Y.A.Chen, C.A.Yeh, V.V.Tatarskiy, L.G.Dezhenkova, V.A.Glazunova, J.Balzarini, A.A.Shtil, M.N.Preobrazhenskaya, P.J.Chueh. *J. Med. Chem.*, **58**, 9522 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00859>
844. C.Y.Lin, A.Islam, C.J.Su, A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin, S.M.Chuang, P.J.Chueh, Y.L.Chen. *Cancers*, **11**, 1 (2019); <https://doi.org/10.3390/cancers11030420>
845. J.S.Chang, C.-Y.Chen, A.S.Tikhomirov, A.Islam, R.-H.Liang, C.-W.Weng, W.-H.Wu, A.E.Shchekotikhin, P.J.Chueh. *Cancers*, **14**, 4719 (2022); <https://doi.org/10.3390/cancers14194719>
846. D.Kaluzhny, N.Ilyinsky, A.Shchekotikhin, Y.Sinkevich, P.O.Tsvetkov, V.Tsvetkov, A.Veselovsky, M.Livshits, O.Borisova, A.Shtil, A.Shchyolkina. *PLOS ONE*, **6**, e27151 (2011); <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027151>
847. S.Cogoi, A.E.Shchekotikhin, A.Membrino, Y.B.Sinkevich, L.E.Xodo. *J. Med. Chem.*, **56**, 2764 (2013); <https://doi.org/10.1021/jm3019063>
848. S.Cogoi, A.E.Shchekotikhin, L.E.Xodo. *Nucleic Acids Res.*, **42**, 8379 (2014); <https://doi.org/10.1093/nar/gku574>
849. N.S.Ilyinsky, A.K.Shchyolkina, O.F.Borisova, O.K.Mamaeva, M.I.Zvereva, D.M.Azhibek, M.A.Livshits, V.A.Mitkevich, J.Balzarini, Y.B.Sinkevich, Y.N.Luzikov, L.G.Dezhenkova, E.S.Kolotova, A.A.Shtil, A.E.Shchekotikhin, D.N.Kaluzhny. *Eur. J. Med. Chem.*, **85**, 605 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.030>
850. S.Cogoi, S.Zorzet, A.E.Shchekotikhin, L.E.Xodo. *J. Med. Chem.*, **58**, 5476 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00409>
851. G.Miglietta, S.Cogoi, J.Marinello, G.Capranico, A.S.Tikhomirov, A.Shchekotikhin, L.E.Xodo. *J. Med. Chem.*, **60**, 9448 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00622>
852. D.V.Andreeva, A.S.Tikhomirov, A.E.Shchekotikhin. *Russ. Chem. Rev.*, **90**, 1, (2021); <https://doi.org/10.1070/RCR4968>
853. A.S.Tikhomirov, V.B.Tsvetkov, D.N.Kaluzhny, Y.L.Volodina, G.V.Zatonsky, D.Schols, A.E.Shchekotikhin. *Eur. J. Med. Chem.*, **159**, 59 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.054>
854. A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov, N.V.Rostovskii. *Tetrahedron*, **75**, 2555 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.03.040>
855. P.A.Sakharov, M.S.Novikov, N.V.Rostovskii. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **57**, 512 (2021); <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02934-2>
856. N.V.Rostovskii, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Organics*, **2**, 313 (2021); <https://doi.org/10.3390/org2030017>
857. E.E.Galenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 637 (2016); <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1944-1>
858. A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Top. Heterocycl. Chem.*, **41**, 143 (2016); https://doi.org/10.1007/7081_2015_154
859. N.V.Rostovskii, A.V.Agaonova, I.A.Smetanin, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, J.O.Ruvinskaya, G.L.Starova. *Synthesis*, **49**, 4478, (2017); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590822>
860. A.V.Agaonova, I.A. Smetanin, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 1068 (2017); <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2172-z>
861. A.V.Agaonova, N.V.Rostovskii, I.A.Smetanin, G.L.Starova, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Synthesis*, **51**, 4582 (2019); <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690200>
862. N.V.Rostovskii, I.A.Smetanin, A.V.Agaonova, P.A.Sakharov, J.O.Ruvinskaya, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 3248 (2018); <https://doi.org/10.1039/c8ob00553b>
863. A.V.Agaonova, N.V.Rostovskii, I.A.Smetanin, G.L.Starova, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *J. Org. Chem.*, **83**, 13473 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02295>
864. I.P.Filippov, A.V.Agaonova, G.D.Titov, I.A.Smetanin, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *J. Org. Chem.*, **87**, 6514 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00514>
865. A.V.Agaonova, I.A.Smetanin, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Lett.*, **23**, 8045 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03060>
866. P.A.Sakharov, A.N.Koronatov, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov, A.G.Glukharev, E.V.Rogacheva, L.A.Kraeva, V.V.Sharoyko, T.B.Tennikova, N.V.Rostovskii. *RSC Adv.*, **9**, 37901 (2019); <https://doi.org/10.1039/C9RA09345A>
867. N.V.Rostovskii, A.N.Koronatov, P.A.Sakharov, A.V.Agaonova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, E.V.Rogacheva, L.A.Kraeva. *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 9448 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0OB02023K>
868. G.D.Titov, G.I.Antonychev, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, E.V.Rogacheva, L.A.Kraeva, N.V.Rostovskii. *Org. Lett.*, **25**, 2707 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c00823>
869. L.D.Funt, Y.V.Krivolapova, O.V.Khoroshilova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **85**, 4182 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03367>
870. K.I.Mikhailov, E.E.Galenko, A.V.Galenko, M.S.Novikov, A.Y.Ivanov, G.L.Starova, A.F. Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **83**, 3177 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00069>
871. E.E.Galenko, F.M.Shakirova, V.A.Bodunov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 2283 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0OB00206B>
872. A.V.Agaonova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Molecules*, **28**, 275 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28010275>
873. P.A.Sakharov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **83**, 8304 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01004>
874. V.A.Bodunov, E.E.Galenko, P.A.Sakharov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **84**, 10388 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01573>
875. T.O.Zanakhov, E.E.Galenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **88**, 13191 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01413>
876. M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, N.V.Rostovskii, S.Teyrulnikov, A.A.Suhanova, K.V.Zavvalov, D.S.Yufit. *J. Org. Chem.*, **80**, 18 (2015); <https://doi.org/10.1021/jo501051n>
877. I.A.Smetanin, M.S.Novikov, A.V.Agaonova, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, I.V.Kudryavtsev, M.A.Terpilowski, M.K.Serebriakova, A.S.Trulioff, N.V.Goncharov. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 4479 (2016); <https://doi.org/10.1039/c6ob00588h>
878. I.A.Smetanin, M.S.Novikov, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, G.L.Starova, D.S.Yufit. *Tetrahedron*, **71**, 4616 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.05.022>
879. A.N.Koronatov, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 1185 (2019); <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02599-y>
880. A.A.Golubev, I.A.Smetanin, A.V.Agaonova, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, G.L.Starova, M.S.Novikov. *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 6821 (2019); <https://doi.org/10.1039/c9ob01301f>

881. A.V.Galenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov, M.S.Avdontseva. *Tetrahedron*, **71**, 1940 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.030>
882. E.E.Galenko, V.A.Bodunov, M.A.Kryukova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **86**, 4098 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02928>
883. E.E.Galenko, A.V.Galenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *RSC Adv.*, **5**, 18172 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5RA01889G>
884. A.V.Agafonova, L.D.Funt, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 1976 (2021); <https://doi.org/10.1039/d1ob00053e>
885. A.F.Khlebnikov, M.V.Golovkina, D.S.Yufit. *Org. Lett.*, **14**, 3768 (2012); <https://doi.org/10.1021/ol3016594>
886. L.D.Funt, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Tetrahedron*, **76**, 131415 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131415>
887. E.E.Galenko, O.A.Tomashenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 9825 (2015); <https://doi.org/10.1039/c5ob01537e>
888. E.E.Galenko, A.V.Galenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov, J.R.Shakirova. *J. Org. Chem.*, **81**, 8495 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01662>
889. E.E.Galenko, A.V.Galenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, I.V.Kudryavtsev, M.A.Terpilowski, M.K.Serebriakova, A.S.Trulioff, N.V.Goncharov. *ChemistrySelect*, **2**, 7508 (2017); <https://doi.org/10.1002/slct.201701538>
890. L.D.Funt, O.A.Tomashenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Synthesis*, **50**, 4809 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610840>
891. L.D.Funt, M.S.Novikov, G.L.Starova, A.F.Khlebnikov. *Tetrahedron*, **74** 2466 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.071>
892. A.F.Khlebnikov, O.A.Tomashenko, L.D.Funt, M.S.Novikov. *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 6598 (2014); <https://doi.org/10.1039/c4ob00865k>
893. E.E.Galenko, O.A.Tomashenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov, T.L.Panikarovskii. *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 1732 (2015); <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.189>
894. L.D.Funt, O.A.Tomashenko, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov, A.Y.Ivanov. *J. Org. Chem.*, **81**, 11210 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02200>
895. E.E.Galenko, N.A.Kaminskiy, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **91**, 1424 (2021); <https://doi.org/10.1134/S1070363221070239>
896. E.E.Galenko, V.A.Bodunov, V.F.Galenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **82**, 8568 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01351>
897. A.V.Agafonova, I.A.Smetanin, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Chem. Front.*, **5**, 3396 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8QO00982A>
898. A.A.Golubev, A.V.Agafonova, I.A.Smetanin, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, A.S.Buneev, M.S.Novikov. *J. Org. Chem.*, **86**, 10368 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01070>
899. I.P.Filippov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, N.V.Rostovskii. *J. Org. Chem.*, **87**, 8835 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00977>
900. I.A.Smetanin, A.V.Agafonova, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, D.S.Yufit, M.S.Novikov. *Org. Chem. Front.*, **7**, 525 (2020); <https://doi.org/10.1039/C9QO01401B>
901. K.V.Zavyalov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, V.V.Pakalnis. *Tetrahedron*, **70**, 3377 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.101>
902. T.O.Zanakhov, E.E.Galenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **87**, 15598 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02177>
903. E.E.Galenko, V.K.Ivanov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Tetrahedron*, **74**, 6288 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.015>
904. N.I.Efimenko, O.A.Tomashenko, D.V.Spiridonova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Org. Lett.*, **23**, 6362 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02157>
905. A.V.Serebryannikova, E.E.Galenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **84**, 15567 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02536>
906. P.A.Sakharov, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Lett.*, **22**, 3023 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00793>
907. V.A.Bodunov, E.E.Galenko, A.V.Galenko, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *Synthesis*, **50**, 2784 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591576>
908. A.V.Agafonova, A.A.Golubev, I.A.Smetanin, A.F.Khlebnikov, D.V.Spiridonova. *Org. Lett.*, **25**, 7165 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c02696>
909. N.V.Rostovskii, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, V.A.Khlebnikov, S.M.Korneev. *Tetrahedron*, **69**, 4292 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.106>
910. J.O.Ruvinskaya, I.P.Filippov, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 38 (2018); <https://doi.org/10.1039/c7ob02637d>
911. K.V.Zavyalov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, N.V.Rostovskii, G.L.Starova. *Russ. J. Org. Chem.*, **53**, 1214 (2017); <https://doi.org/10.1134/S1070428017080097>
912. K.V.Zavyalov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, D.S.Yufit. *Tetrahedron*, **69**, 4546 (2013); <https://doi.org/10.1134/S1070428017080097>
913. M.S.Novikov, N.V.Rostovskii, A.N.Koronatov, K.V.Zavyalov, G.V.Zubakin, A.F.Khlebnikov, G.L.Starova. *J. Org. Chem.*, **82**, 13396 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02484>
914. A.V.Galenko, E.E.Galenko, F.M.Shakirova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **82**, 5367 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00736>
915. E.E.Galenko, M.S.Novikov, F.M.Shakirova, J.R.Shakirova, I.V.Kornyakov, V.A.Bodunov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **84**, 3524 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00115>
916. E.E.Galenko, M.A.Kryukova, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov. *J. Org. Chem.*, **85**, 6109 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00611>
917. T.N.Zakharov, P.A.Sakharov, M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, N.V.Rostovskii. *Molecules*, **28**, 4315 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28114315>
918. A.V.Agafonova, P.A.Sakharov, I.A.Smetanin, N.V.Rostovskii, A.F.Khlebnikov, M.S.Novikov. *Org. Chem. Front.*, **9**, 4118 (2022); <https://doi.org/10.1039/d2qo00783e>
919. A.P.Taylor, R.P.Robinson, Y.M.Fobian, D.C.Blakemore, L.H.Jones, O.Fadeyi. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 6611 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6OB00936K>
920. A.K.Pandey, A.Ghosh, P.Banerjee. *Isr. J. Chem.*, **56**, 512 (2016); <https://doi.org/10.1002/ijch.201500100>
921. B.Eftekhari-Sis, M.Zirak, A.Akbari. *Chem. Rev.*, **113**, 2958 (2013); <https://doi.org/10.1021/cr300176g>
922. N.Kaur, F.Wu, N.E.Alom, J.P.Ariyaratna, S.J.Saluga, W.Li. *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 1643 (2019); <https://doi.org/10.1039/C8OB02443J>
923. L.L.Anderson. *Asian J. Org. Chem.*, **5**, 9 (2016); <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500211>
924. M.N.Ivantsova, M.I.Tokareva, M.A.Mironov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 584 (2012); <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1031-1>
925. D.J.Cram, H.L.Nyquist, F.A.A.Elhafez. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2876 (1957); <https://doi.org/10.1021/ja01568a053>
926. J.Huang, A.J.Frontier. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8060 (2007); <https://doi.org/10.1021/ja0716148>
927. X.M.Zhang, Y.Q.Tu, F.M.Zhang, Z.H.Chen, S.H.Wang. *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 2272 (2017); <https://doi.org/10.1039/C6CS00935B>
928. *Carbocation Chemistry: Applications in Organic Synthesis*. (Ed. J.J.Li). (Boca Raton, FL: CRC Press, 2016)
929. V.Šunjić, V.P.Peroković. In *Rearrangements — Synthetic Reactions 'Not Liable' to Retrosynthetic Analysis. Organic Chemistry from Retrosynthesis to Asymmetric Synthesis*. (Cham: Springer, 2016). P. 173

930. T.Kobayashi, T.Tsuzuki, Y.Tayama, Y.Uchiyama. *Tetrahedron*, **57**, 9073 (2001); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00916-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00916-4)
931. M.C.Reis, C.S.López, O.N.Faza, D.J.Tantillo. *Chem. Sci.*, **10**, 2159, (2019); <https://doi.org/10.1039/C8SC03567A>
932. P.Magnus, L.Diorazio, T.J.Donohoe, M.Giles, P.Pye, J.S.Tarrant. *Tetrahedron*, **52**, 14147 (1996); [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00865-4](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00865-4)
933. O.Gutierrez, D.J.Tantillo, *J. Org. Chem.*, **77**, 8845, (2012); <https://doi.org/10.1021/jo301864h>
934. P.von R.Schleyer, J.I.Wu, F.P.Cossío, I.Fernández. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 4909 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4CS00012A>
935. J.R.Hanson. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol 3. (Eds B.M.Trost, I.Fleming). (New York: Pergamon Press, 1991). P. 705
936. G.Lamoureux, G.Artavia, *Curr. Med. Chem.*, **17**, 2967 (2010); <https://doi.org/10.2174/092986710792065027>
937. W.J.Geldenhuys, S.F.Malan, J.R.Bloomquist, A.P.Marchand, C.J.Van der Schyf, *Med. Res. Rev.*, **25**, 21 (2005); <https://doi.org/10.1002/med.20013>
938. L.Wanka, K.Iqbal, P.R.Schreiner, *Chem. Rev.*, **113**, 3516 (2013); <https://doi.org/10.1021/cr100264t>
939. V.A.Shiryaev, Yu.N.Klimochkin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 626 (2020) [*Химия гетероцикл. соединений*, **56**, 626 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/5634>
940. I.K.Moiseev, S.A.Kon'kov, K.A.Ovchinnikov, N.M.Kilyaeva, K.M.Bormasheva, O.N.Nechaeva, M.V.Leonova, Yu.N.Klimochkin, S.M.Balakhnin, N.I.Bormotov, O.A.Serova, E.F.Belanol. *Pharm. Chem. J.*, **45**, 588 (2012); <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0686-3>
941. S.L.Gwaltney *Curr. Top. Med. Chem.*, **8**, 1545 (2008); <https://doi.org/10.2174/156802608786413519>
942. A.Štimac, M.Šekutor, K.Mlinarić-Majerski, L.Frkanec, R.Frkanec. *Molecules*, **22**, 297 (2017); <https://doi.org/10.3390/molecules22020297>
943. G.F.Luo, X.D.Xu, J.Zhang, J.Yang, Y.H.Gong, Q.Lei, H.Z.Jia, C.Li, R.X.Zhuo, X.Z.Zhang. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **4**, 5317 (2012); <https://doi.org/10.1021/am301258a>
944. K.Spilovska, F.Zemek, J.Korabecny, E.Nepovimova, O.Soukup, M.Windisch, K.Kuca. *Curr. Med. Chem.*, **23**, 3245 (2016); <https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
945. Yu.N.Klimochkin, V.A.Shiryaev, M.V.Leonova. *Russ. Chem. Bull.*, **64**, 1473 (2015); <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1035-y>
946. É.A.Shokova, V.V.Kovalev. *Pharm. Chem. J.*, **50**, 63 (2016); <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1400-7>
947. V.A.Shiryaev, M.Y.Skomorohov, M.V.Leonova, N.I.Bormotov, O.A.Serova, L.N.Shishkina, A.P.Agaonov, R.A.Maksyutov, Y.N.Klimochkin. *Eur. J. Med. Chem.*, **221**, 113485, (2021); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113485>
948. V.A.Shiryaev, E.V.Radchenko, V.A.Palyulin, N.S.Zefirov, N.I.Bormotov, O.A.Serova, L.N.Shishkina, M.R.Baimuratov, K.M.Bormasheva, Y.A.Gruzd, E.A.Ivleva, M.V.Leonova, A.V.Lukashenko, D.V.Osipov, V.A. Osyanin, A.N.Reznikov, V.A.Shadrikova, A.E.Sibiryakova, I.M.Tkachenko, Yu.N.Klimochkin. *Eur. J. Med. Chem.*, **158**, 214 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.009>
949. G.A.Olah, A.H.Wu, O.Farooq, *J. Org. Chem.*, **54**, 1452 (1989); <https://doi.org/10.1021/jo00267a043>
950. Yu.N.Klimochkin, M.V.Leonova, I.K.Moiseev. *Russ. J. Org. Chem.*, **34**, 494 (1998)
951. C.K.Cheung, L.T.Tseng, M.-H.Lin, S.Srivasta, W.J. le Noble. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1598 (1986); <https://doi.org/10.1021/ja00267a034>
952. K.Mlinarić-Majerski, J.Veljković, M.Kaselj, A.P.Marchand. *Eur. J. Org. Chem.*, 2923 (2004); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400121>
953. X.Wang, Y.Dong, E.L.Ezell, J.C.Garrison, J.K.Wood, J.P.Hagen, J.L.Vennerstrom. *Tetrahedron*, **73**, 2972 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.04.006>
954. V.Kovalev, E.Shokova, V.Chertkov, V.Tafeenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 1508 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501581>
955. В.В.Ковалев, Э.А.Шокова. *Журн. орг. химии*, **24**, 738 (1988)
956. J.Haller, B.R.Beno, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6468 (1998); <https://doi.org/10.1021/ja974236n>
957. B.H.Bakker, H.Cerfontain. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1699 (1987); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95398-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95398-X)
958. M.V.Leonova, M.R.Baimuratov, Yu.N.Klimochkin. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 26 (2015) [*Журн. орг. химии*, **51**, 33 (2015)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428015010054>
959. M.R.Baimuratov, M.V.Leonova, V.B.Rybakov, Yu.N.Klimochkin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 582 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, **51**, 582 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1740-3>
960. M.R.Baimuratov, M.V.Leonova, V.A.Shiryaev, Yu.N.Klimochkin. *Tetrahedron*, **73**, 6101 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.08.025>
961. S.A.Savel'eva, M.V.Leonova, M.R.Baimuratov, Yu.N.Klimochkin. *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 996 (2018) [*Журн. Орг. Химии*, **54**, 994 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428018070047>
962. Ю.Н.Климочкин. В кн. *Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»*. (Сочи, 2021). С. 46
963. M.V.Leonova, N.V.Belaya, M.R.Baimuratov, V.B.Rybakov, Yu.N.Klimochkin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 537 (2020) [*Химия гетероцикл. соединений*, **56**, 537 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02696-3>
964. М.В.Леонова, Л.П.Пермякова, Р.Д.Абдулов, М.Р.Баймуратов, Ю.Н.Климочкин. В кн. *XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*. Т. 1. (Санкт-Петербург, 2019). С. 217
965. B.Zonker, E.Duman, H.Hausmann, J.Becker, R.Hrdina. *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 4941 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0OB01156H>
966. V.A.Shadrikova, E.V.Golovin, Y.N.Klimochkin, V.B.Rybakov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 898 (2020) [*Химия гетероцикл. соединений*, **56**, 898 (2020)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02747-9>
967. Y.Yu, G.Li, L.Zu. *Synlett*, **27**, 1303 (2016); <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561385>
968. I.M.Tkachenko, P.A.Mankova, V.B.Rybakov, E.V.Golovin, Yu.N.Klimochkin. *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 465 (2020); <https://doi.org/10.1039/C9OB02060H>
969. S.Moulay. *Chem. Educ. Res. Pract.*, **3**, 33 (2002); <https://doi.org/10.1039/B1RP90039K>
970. J.C.Sheehan, U.Zoller. *J. Org. Chem.*, **39**, 3415 (1974); <https://doi.org/10.1021/jo00937a025>
971. S.M.Starling, S.C.Vonwiller, J.N.H.Reek. *J. Org. Chem.*, **63**, 2262 (1998); <https://doi.org/10.1021/jo972025v>
972. S.M.Starling, S.C.Vonwiller. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2159 (1997); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00271-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00271-2)
973. D.Djaidi, I.S.Leung, R.Bishop, D.C.Craig, M.L.Scudder. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2037 (2000); <https://doi.org/10.1039/B002544P>
974. G.Darzens *Compt. Rend.*, **139**, 1214 (1904)
975. D.Seebach, B.Weidmann, I.Wilder. In *Modern Synthetic Methods*. (Ed. R.Scheffold). (Frankfurt: Otto Salle Verlag, 1983). P. 323
976. V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova, D.E.Korshin, S.V.Mamedova, E.L.Gavrilova, V.A.Mamedov. *Russ. Chem. Rev.*, **91**, RCR5049 (2022); <https://doi.org/10.57634/RCR5049>
977. V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 976 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 976 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2158-x>
978. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, S.F.Kadyrova, G.Z.Khikmatova, A.T.Gubaidullin, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **71**, 2670 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.038>
979. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova, A.I.Samigullina, A.T.Gubaidullin, O.B.Bazanov, I.Kh.Rizvanov, O.G.Sinyashin. *Russ. Chem. Bull.*, **64**, 2857 (2015)

- [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2857 (2015)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-015-1238-2>
980. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova, E.V.Mironova, D.B.Krivolapov, O.B.Bazanov, D.V.Chachkov, S.A.Katsyuba, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *RSC Adv.*, **6**, 27885 (2016);
<https://doi.org/10.1039/C6RA02586B>
 981. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, A.D.Voloshina, T.A.Kushatov, V.V.Syakaev, Sh.K.Latypov, A.T.Gubaidullin, D.E.Korshin, D.N.Busyurova, I.Kh.Rizvanov, O.G.Sinyashin. *Tetrahedron Lett.*, **60**, 151205 (2019);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151205>
 982. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, A.T.Gubaidullin, D.B.Krivolapov, G.Z.Khikmatova, E.M.Mahrous, D.E.Korshin, O.G.Sinyashin. *Russ. Chem. Bull.*, **69**, 510 (2020) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 510 (2020)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-020-2791-x>
 983. Z.-W.Qu, H.Zhu, S.A.Katsyuba, V.L.Mamedova, V.A.Mamedov, S.Grimme. *ChemistryOpen*, **9**, 743 (2020);
<https://doi.org/10.1002/open.202000110>
 984. S.Niementowski. *J. Prakt. Chem.*, **51**, 564 (1895);
<https://doi.org/10.1002/prac.18950510150>
 985. P.Langer, J.Wuckelt, M.Doring, H.Gols. *Eur. J. Org. Chem.*, 1503 (2001); [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200104\)2001:8%3C1503::AID-EJOC1503%3E3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200104)2001:8%3C1503::AID-EJOC1503%3E3.0.CO;2-3)
 986. H.Fuwa, T.Kobayashi, T.Tokitoh, Y.Torii, H.Natsugari. *Tetrahedron*, **61**, 4297 (2005);
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.02.038>
 987. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, A.T.Gubaidullin, J.K.Voronina, T.A.Kushatov, D.E.Korshin, A.I.Samigullina, E.G.Tanysheva, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron Lett.*, **82**, 153327 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153327>
 988. V.S.Kudale, J.-J.Wang. *Green Chem.*, **22**, 3506 (2020);
<https://doi.org/10.1039/d0gc01183e>
 989. PCT Int. Appl. 2009027820 (2009)
 990. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, T.A.Kushatov, D.E.Korshin, I.Kh.Rizvanov, A.T.Gubaidullin. *Tetrahedron*, **150**, 133751 (2024); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133751>
 991. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, S.F.Kadyrova, V.R.Galimullina, G.Z.Khikmatova, D.E.Korshin, A.T.Gubaidullin, D.B.Krivolapov, I.Kh.Rizvanov, O.B.Bazanov, O.G.Sinyashin, Sh.K.Latypov. *J. Org. Chem.*, **83**, 13132 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01871>
 992. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, Zh.-W.Qu, H.Zhu, V.R.Galimullina, D.E.Korshin, G.Z.Khikmatova, I.A.Litvinov, Sh.K.Latypov, O.G.Sinyashin, S.Grimme. *J. Org. Chem.*, **86**, 13534 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01592>
 993. A.B.Mirgorodskaya, V.A.Mamedov, L.Ya.Zakharova, F.G.Valeeva, V.L.Mamedova, V.R.Galimullina, R.A.Kushnasarova, O.G.Sinyashin. *J. Mol. Liq.*, **242**, 732 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.07.055>
 994. V.A.Mamedov, V.R.Galimullina, S.F.Kadyrova, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron Lett.*, **99**, 153797 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.153797>
 995. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova, D.B.Krivolapov, I.A.Litvinov. *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 1260 (2016) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1260 (2016)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-016-1445-5>
 996. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova, D.E.Korshin, O.G.Sinyashin. *Rus. J. Gen. Chem.*, **87**, 2801 (2017) [*Журн. общ. химии*, **87**, 1984 (2017)];
<https://doi.org/10.1134/S1070363217120088>
 997. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, Y.K.Voronina, E.M.Mahrous, G.Z.Khikmatova, D.E.Korshin, L.R.Shamsutdinova, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron*, **124**, 132963 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132963>
 998. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, G.Z.Khikmatova, D.E.Korshin, T.A.Kushatov, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 3923 (2018);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.09.039>
 999. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, J.K.Voronina, E.M.Mahrous, D.E.Korshin, Sh.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *Tetrahedron*, **76**, 131478 (2020);
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131478>
 1000. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, D.E.Korshin, G.Z.Khikmatova, E.V.Mironova, O.B.Bazanov, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **73**, 5082 (2017);
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.058>
 1001. V.A.Mamedov, V.L.Mamedova, G.Z.Khikmatova, E.M.Mahrous, D.E.Korshin, V.V.Syakaev, R.R.Fayzullin, E.V.Mironova, Sh.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 1020 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1020 (2019)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2513-4>
 1002. V.A.Mamedov, T.N.Beschastnova, N.A.Zhukova, A.T.Gubaidullin, R.A.Isanov, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4658 (2008);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.05.044>
 1003. V.A.Mamedov, T.N.Beschastnova, R.A.Isanov, I.Kh.Rizvanov. *Russ. Chem. Bull.*, **58**, 251 (2009) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 248 (2009)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-009-0040-4>
 1004. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova. *Synthesis*, **56**, 1207 (2024);
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1751488>
 1005. G.Stork, A.Brizzolara, H.Landesman, J.Szmuszkovicz, R.Terrell. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963);
<https://doi.org/10.1021/ja00885a021>
 1006. S.Maiti, B.Achhari, R.Mukhopadhyay, A.K.Banerjee. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1769 (2002);
<https://doi.org/10.1039/B204436F>
 1007. A.G.Cook. *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*. (New York, London: Marcel Dekker, 1969)
 1008. V.A.Mamedov, E.A.Hafizova, A.I.Zamaletdinova, I.Kh.Rizvanov, A.B.Mirgorodskaya, L.Ya.Zakharova, Sh.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *Tetrahedron*, **71**, 9143 (2015);
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.004>
 1009. А.И.Замалетдинова. Дис. канд. хим. наук. ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНИЦ РАН, Казань, 2019
 1010. V.A.Mamedov, A.I.Zamaletdinova, V.V.Syakaev, E.A.Khafizova, Sh.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 1014 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1014 (2019)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2512-5>
 1011. V.A.Mamedov, E.A.Hafizova, A.I.Zamaletdinova, J.K.Voronina, S.F.Kadyrova, E.V.Mironova, D.B.Krivolapov, I.Kh.Rizvanov, O.G.Sinyashin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 560 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 560 (2017)];
<https://doi.org/10.1007/3665>
 1012. A.A.Kalinin, V.A.Mamedov, Ya.A.Levin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **36**, 882 (2000) [*Химия гетероцикл. соединений*, 995 (2000)]; <https://doi.org/10.1007/BF02256931>
 1013. V.A.Mamedov, A.A.Kalinin, A.T.Gubaidullin, A.V.Chernova, I.A.Litvinov, Ya.A.Levin, R.R.Shagidullin. *Russ. Chem. Bull.*, **53**, 164 (2004) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 159 (2004)];
<https://doi.org/10.1023/B:RUCB.0000024846.27508.76>
 1014. A.Kalinin, O.G.Isaikina, V.A.Mamedov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1307 (2007) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1539 (2007)]; <https://doi.org/10.1007/7372>
 1015. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, I.Kh.Rizvanov, A.T.Gubaidullin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4644 (2008);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.05.060>
 1016. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, T.N.Beschastnova, A.T.Gubaidullin, A.A.Balandina, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **66**, 9745 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.026>
 1017. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, V.V.Syakaev, M.S.Kadyrova, T.N.Beschastnova, I.Kh.Rizvanov, S.K.Latypov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 1003 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 1003 (2017)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-017-2163-0>
 1018. T.N.Pashirova, N.A.Zhukova, S.S.Lukashenko, F.G.Valeeva, E.A.Burilova, A.S.Sapunova, A.D.Voloshina,

- A.B.Mirgorodskaya, L.Y.Zakharova, O.G.Sinyashin, V.A.Mamedov. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **178**, 317 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.03.021>
1019. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, A.D.Voloshina, V.V.Syakaev, T.N.Beschastnova, A.P.Lyubina, S.K.Amerhanova, A.I.Samigullina, A.T.Gubaidullin, D.N.Buzyurova, I.Kh.Rizvanov, O.G.Sinyashin. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, **5**, 945 (2022); <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00118>
1020. V.A.Mamedov, A.A.Kalinin, A.T.Gubaidullin, E.A.Gorbunova, I.A.Litvinov. *Russ. J. Org. Chem.*, **42**, 1532 (2006) [*Журн. орг. химии*, **42**, 1543 (2006)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428006100241>
1021. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, M.S.Kadyrova, R.R.Fazleeva, O.B.Bazanov, T.N.Beschastnova, A.T.Gubaidullin, I.Kh.Rizvanov, V.V.Yanilkin, S.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *J. Heterocycl. Chem.*, **57**, 2466 (2020); <https://doi.org/10.1002/jhet.3962>
1022. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, V.V.Syakaev, A.T.Gubaidullin, M.S.Kadyrova, T.N.Beschastnova, I.Kh.Rizvanov, S.K.Latypov. *Tetrahedron*, **76**, 131721 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131721>
1023. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, V.V.Syakaev, A.T.Gubaidullin, T.N.Beschastnova, D.I.Adgamova, A.I.Samigullina, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **69**, 1403 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.045>
1024. V.A.Mamedov, A.M.Murtazina, N.A.Zhukova, T.N.Beschastnova, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **70**, 7567 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.07.103>
1025. T.I.Burganov, A.Monari, S.A.Katsyuba, V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, X.Assfeld. *J. Phys. Chem. B*, **123**, 5514 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b00974>
1026. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, A.T.Gubaidullin, V.V.Syakaev, M.S.Kadyrova, T.N.Beschastnova, O.B.Bazanov, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov. *J. Org. Chem.*, **83**, 14942 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02161>
1027. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, T.N.Beschastnova, E.I.Zakirova, S.F.Kadyrova, E.V.Mironova, A.G.Nikonova, Sh.K.Latypov, I.A.Litvinov. *Tetrahedron Lett.*, **53**, 292 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.013>
1028. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, T.N.Beschastnova, A.T.Gubaidullin, D.V.Rakov, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4280 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.014>
1029. A.B.Mirgorodskaya, D.A.Kuznetsova, R.A.Kushnasarova, D.R.Gabdrakhmanov, N.A.Zhukova, S.S.Lukashenko, A.S.Sapunova, A.D.Voloshina, O.G.Sinyashin, V.A.Mamedov, L.Ya.Zakharova. *J. Mol. Liq.*, **317**, 114007 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114007>
1030. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, A.T.Gubaidullin, A.F.Saifina, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6231 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.08.032>
1031. V.A.Mamedov, A.M.Murtazina, A.T.Gubaidullin, E.A.Hafizova, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5186 (2009); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.05.116>
1032. V.A.Mamedov, E.A.Khafizova, V.V.Syakaev, O.B.Bazanov, A.I.Zamaletdinova, I.Kh.Rizvanov, S.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 1033 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 1033 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2166-x>
1033. V.A.Mamedov, E.A.Khafizova, A.T.Gubaidullin, A.M.Murtazina, D.I.Adgamova, A.I.Samigullina, I.A.Litvinov. *Russ. Chem. Bull.*, **60**, 368 (2011) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 359 (2011)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-011-0059-1>
1034. Z.-W.Qu, H.Zhu, N.A.Zhukova, S.A.Katsyuba, V.A.Mamedov, S.Grimme. *ChemCatChem*, **13**, 1503 (2021); <https://doi.org/10.1002/cctc.202001755>
1035. V.A.Mamedov, S.F.Kadyrova, N.A.Zhukova, V.R.Galimullina, F.M.Polyancev, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **70**, 5934 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.007>
1036. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, A.T.Gubaidullin, V.R.Ganieva, S.F.Kadyrova, D.V.Rakov, I.Kh.Rizvanov, O.G.Sinyashin. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 6503 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.007>
1037. V.L.Mamedova, V.V.Syakaev, I.Kh.Rizvanov, E.M.Mahrous, G.Z.Khikmatova, S.V.Mamedova, L.R.Shamsutdinova, E.L.Gavrilova, V.A.Mamedov. *Arkivoc*, (iv), 38 (2023); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.888>
1038. V.A.Mamedov, L.V.Mustakimova, Z.-W.Qu, H.Zhu, V.V.Syakaev, V.R.Galimullina, L.R.Shamsutdinova, I.Kh.Rizvanov, A.T.Gubaidullin, O.G.Sinyashin, S.Grimme. *J. Org. Chem.*, **88**, 16864 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01626>
1039. M.B.Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. (7th Edn). (Hoboken, NJ: Wiley, 2013). P. 1187
1040. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, M.S.Kadyrova, V.V.Syakaev, T.N.Beschastnova, D.N.Buzyurova, I.Kh.Rizvanov, Sh.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *J. Org. Chem.*, **84**, 13572 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01840>
1041. V.A.Mamedov, E.A.Khafizova, V.V.Syakaev, A.T.Gubaidullin, A.I.Samigullina, N.E.Algaeva, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **74**, 6544 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.035>
1042. B.Zou, S.Y.Leong, M.Ding, P.W.Smith. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6016 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.09.054>
1043. A.Hassner, I.Namboothiri. *Organic Syntheses Based on Name Reactions*. (3th Edn). (Amsterdam: Elsevier, 2012). P. 299
1044. V.A.Mamedov. *Quinoxalines. Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*. (Springer, 2016)
1045. V.A.Mamedov. *RSC Adv.*, **6**, 42132 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6RA03907C>
1046. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova. *Synthesis*, **53**, 1849 (2021); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610767>
1047. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, A.I.Zamaletdinova, T.N.Beschastnova, M.S.Kadyrova, I.Kh.Rizvanov, V.V.Syakaev, S.K.Latypov. *J. Org. Chem.*, **79**, 9161 (2014); <https://doi.org/10.1021/jo501526a>
1048. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, T.N.Beschastnova, V.V.Syakaev, D.B.Krivolapov, E.V.Mironova, A.I.Zamaletdinova, I.Kh.Rizvanov, S.K.Latypov. *J. Org. Chem.*, **80**, 1375 (2015); <https://doi.org/10.1021/jo502135d>
1049. V.A.Mamedov, E.A.Khafizova, N.E.Algaeva, S.K.Latypov, O.G.Sinyashin. *J. Org. Chem.*, **85**, 9887 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01180>
1050. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova. *Russ. Chem. Rev.*, **86**, 968 (2017); <https://doi.org/10.1070/RCR4749>
1051. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 29. (Eds G.W.Gribble, J.A.Joule). (Amsterdam: Elsevier, 2017). P. 1
1052. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, O.G.Sinyashin. *Mendeleev Commun.*, **27**, 1 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.01.001>
1053. S.Li, L.Feng, C.Ma. *New J. Chem.*, **54**, 9320 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1NJ01251G>
1054. А.Ф.Пожарский. В кн. *Теоретические основы химии гетероциклов*. (Москва: Химия, 1985). С. 67
1055. V.E.Semenov, A.E.Nikolaev, A.V.Kozlov, Yu.Y.Efremov, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik. *Russ. J. Org. Chem.*, **44**, 882 (2008) [*Журн. орг. химии*, **44**, 890 (2008)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428008060183>
1056. V.E.Semenov, A.E.Nikolaev, A.V.Kozlov, S.N.Podyachev, O.A.Lodochnikova, O.N.Kataeva, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik. *Russ. J. Org. Chem.*, **44**, 891 (2008) [*Журн. орг. химии*, **44**, 899 (2008)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428008060195>
1057. A.E.Nikolaev, V.E.Semenov, D.R.Sharafutdinova, Yu.Y.Efremov, V.S.Reznik. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5994 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.07.164>
1058. S.V.Kharlamov, M.A.Voronin, V.E.Semenov, D.R.Gabdrakhmanov, A.S.Strobykina, A.E.Nikolaev,

- V.S.Reznik, L.Ya.Zakharova, A.I.Konovalov. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **111**, 218 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.06.006>
1059. V.E.Semenov, R.Kh.Giniyatullin, S.V.Lushchekina, E.D.Kots, K.A.Petrov, A.D.Nikitashina, O.A.Minnekhanova, V.V.Zobov, E.E.Nikolsky, P.Masson, V.S.Reznik. *Med. Chem. Commun.*, **5**, 1729 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4MD000225C>
1060. V.E.Semenov, A.D.Voloshina, E.M.Toroptzova, N.V.Kulik, V.V.Zobov, R.Kh.Giniyatullin, A.S.Mikhailov, A.E.Nikolaev, V.D.Akamsin, V.S.Reznik. *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 1093 (2006); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.03.030>
1061. L.Ya.Zakharova, V.E.Semenov, M.A.Voronin, F.G.Valeeva, A.R.Ibragimova, R.Kh.Giniyatullin, A.V.Chernova, S.V.Kharlamov, L.A.Kudryavtseva, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik, A.I.Konovalov. *J. Phys. Chem. B*, **111**, 14152 (2007); <https://doi.org/10.1021/jp076592q>
1062. V.E.Semenov, A.D.Voloshina, N.V.Kulik, A.S.Strobykina, R.Kh.Giniyatullin, L.F.Saifina, A.E.Nikolaev, E.S.Krylova, V.V.Zobov, V.S.Reznik. *Russ. Chem. Bull.*, **64**, 2885 (2015) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2885 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1243-5>
1063. V.E.Semenov, L.F.Galiullina, O.A.Lodochnikova, O.N.Kataeva, A.T.Gubaidullin, A.V.Chernova, Yu.Y.Efremov, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik. *Eur. J. Org. Chem.*, 4578 (2007); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700162>
1064. V.E.Semenov, O.A.Lodochnikova, A.T.Gubaidullin, A.V.Chernova, Yu.Y.Efremov, S.V.Kharlamov, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik. *Russ. Chem. Bull.*, **57**, 124 (2008) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 119 (2008)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0019-6>
1065. M.A.Voronin, D.R.Gabdrakhmanov, V.E.Semenov, F.G.Valeeva, A.S.Mikhailov, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, L.Ya.Zakharova, V.S.Reznik, A.I.Konovalov. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **3**, 402 (2011); <https://doi.org/10.1021/am101000j>
1066. V.E.Semenov, A.S.Mikhailov, A.D.Voloshina, N.V.Kulik, A.D.Nikitashina, V.V.Zobov, S.V.Kharlamov, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik. *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 4715 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.034>
1067. S.N.Podyachev, V.E.Semenov, V.V.Syakaev, N.E.Kashapova, S.N.Sudakova, J.K.Voronina, A.S.Mikhailov, A.D.Voloshina, V.S.Reznik, A.I.Konovalov. *RSC Adv.*, **4**, 10228 (2014); <https://doi.org/10.1039/c3ra47571a>
1068. L.Ya.Zakharova, V.E.Semenov, V.V.Syakaev, M.A.Voronin, D.R.Gabdrakhmanov, F.G.Valeeva, A.S.Mikhailov, A.D.Voloshina, V.S.Reznik, Sh.K.Latypov, A.I. Konovalov. *Mater. Sci. Eng. C*, **38**, 143 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.057>
1069. V.E.Semenov, E.S.Krylova, I.V.Galyametdinov, A.V.Chernova, S.V.Kharlamov, Sh.K.Latypov, V.S.Reznik. *Tetrahedron*, **67**, 7370 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.034>
1070. V.E.Semenov, A.E.Nikolaev, E.S.Krylova, D.R.Sharafutdinova, V.S.Reznik. *Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 582 (2012) [*Журн. орг. химии*, **48**, 582 (2012)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428012040203>
1071. A.D.Voloshina, V.E.Semenov, A.S.Strobykina, N.V.Kulik, E.S.Krylova, V.V.Zobov, V.S.Reznik. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **43**, 170 (2017) [*Биоорг. химия*, **43**, 197 (2017)]; <https://doi.org/10.1134/S1068162017020170>
1072. D.R.Gabdrakhmanov, D.A.Samarkina, E.S.Krylova, I.V.Kapitanov, Y.Karpichev, Sh.K.Latypov, V.E.Semenov, I.R.Nizameev, M.K.Kadirov, L.Ya.Zakharova. *J. Surfact. Deterg.*, **22**, 865 (2019); <https://doi.org/10.1002/jsde.12257>
1073. V.E.Semenov, I.V.Zueva, S.V.Lushchekina, O.A.Lenina, L.M.Gubaidullina, L.F.Saifina, M.M.Shulaeva, R.M.Kayumova, L.F.Saifina, A.T.Gubaidullin, S.A.Kondrashova, Sh.K.Latypov, P.Masson, K.A.Petrov. *Eur. J. Med. Chem.*, **185**, 111787 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111787>
1074. M.M.Shulaeva, I.V.Zueva, A.E.Nikolaev, L.F.Saifina, D.R.Sharafutdinova, V.M.Babaev, V.E.Semenov, K.A.Petrov. *Bioorg. Chem.*, **141**, 106858 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106858>
1075. *Handbook of Thiophene-Based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*. Vols 1, 2. (Eds I.F.Perepichka, D.F.Perepichka). (Chichester: Wiley, 2009). 865 p. (ISBN 978-0-47005732-2)
1076. S.Hotta, T.Yamao. *J. Mater. Chem.*, **21**, 1295 (2011); <https://doi.org/10.1039/C0JM02290J>
1077. V.P.Ananikov, L.L.Khemchyan, Y.V.Ivanova, V.I.Bukhtiyarov, A.M.Sorokin, I.P.Prosvirin, S.Z.Vatsadze, A.V.Medved'ko, V.N.Nuriev, A.D.Dilman, V.V.Levin, I.V.Koptuyug, K.V.Kovtunov, V.V.Zhivonitko, V.A.Likholobov, A.V.Romanenko, P.A.Simonov, V.G.Nenajdenko, O.I.Shmatova, V.M.Muzalevskiy, M.S.Nechaev, A.F.Asachenko, O.S.Morozov, P.B.Dzhevakov, S.N.Osipov, D.V.Vorobyeva, M.A.Topchii, M.A.Zotova, S.A.Ponomarenko, O.V.Borshchev, Y.N.Luponosov, A.A.Rempel, A.A.Valeeva, A.Y.Stakheev, O.V.Turova, I.S.Mashkovsky, S.V.Sysolyatin, V.V.Malykhin, G.A.Bukhtiyarova, A.O.Terent'ev, I.B.Krylov. *Russ. Chem. Rev.*, **83**, 885 (2014); <https://doi.org/10.1070/RC2014v83n10ABEH004471>
1078. V.A.Postnikov, Y.I.Odarchenko, O.V.Borshchev, A.V.Iovlev, V.V.Bruevich, A.Y.Pereverzev, L.G.Kudryashova, V.V.Sobornov, L.Vidal, D.Chernyshov, Y.N.Luponosov, N.M.Surin, S.A.Ponomarenko, D.A.Ivanov, D.Y.Paraschuk. *Cryst. Growth Des.*, **14**, 1726 (2014); <https://doi.org/10.1021/cg401876a>
1079. O.D.Parashchuk, A.A.Mannanov, O.V.Borshchev, V.G.Konstantinov, D.I.Dominskiy, N.M.Surin, S.A.Ponomarenko, M.S.Pshenichnikov, D.Y.Paraschuk. *Adv. Funct. Mater.*, **28**, 1800116 (2018); <https://doi.org/10.1002/adfm.201800116>
1080. A.Y.Sosorev, M.K.Nuraliev, O.V.Borshchev, E.V.Feldman, D.R.Maslennikov, O.V.Borshchev, M.S.Skorotetcky, N.M.Surin, M.S.Kazantsev, S.A.Ponomarenko, D.Y.Paraschuk. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **21**, 11578 (2019); <https://doi.org/10.1039/C9CP00910H>
1081. D.I.Dominskiy, O.G.Kharlanov, V.A.Trukhanov, A.Y.Sosorev, N.I.Sorokina, M.S.Kazantsev, E.F.Lazneva, N.B.Gerasimova, V.S.Sobolev, A.S.Komolov, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, D.Y.Paraschuk. *ACS Appl. Electron. Mater.*, **4**, 6345 (2022); <https://doi.org/10.1021/acsaelm.2c01481>
1082. L.G.Kudryashova, M.S.Kazantsev, O.V.Borshchev, V.A.Postnikov, V.V.Bruevich, Y.N.Luponosov, N.M.Surin, S.A.Ponomarenko, M.S.Pshenichnikov, D.Y.Paraschuk. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 10088 (2016); <https://doi.org/10.1021/acsami.5b11967>
1083. A.A.Mannanov, M.S.Kazantsev, A.D.Kuimov, V.G.Konstantinov, D.I.Dominskiy, V.A.Trukhanov, D.S.Anisimov, N.V.Gultikov, V.V.Bruevich, I.P.Koskin, A.A.Sonina, T.V.Rybalova, I.K.Shundrina, E.A.Mostovich, D.Yu.Paraschuk, M.S.Pshenichnikov. *J. Mater. Chem. C*, **7**, 60 (2019); <https://doi.org/10.1039/C8TC04151B>
1084. I.P.Koskin, C.S.Becker, A.A.Sonina, V.A.Trukhanov, N.A.Shumilov, A.D.Kuimov, Yu.S.Zhuravleva, Yu.O.Kiseleva, I.K.Shundrina, P.S.Sherin, D.Yu.Paraschuk, M.S.Kazantsev. *Adv. Funct. Mater.*, **31**, 2104638 (2021); <https://doi.org/10.1002/adfm.202104638>
1085. T.Y.Starikova, N.M.Surin, O.V.Borshchev, S.A.Pisarev, E.A.Svidchenko, Y.V.Fedorov, S.A.Ponomarenko. *J. Mater. Chem. C*, **4**, 4699 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6TC00979D>
1086. V.A.Trukhanov, A.V.Kuevda, D.I.Dominskiy, A.L.Mannanov, T.V.Rybalova, V.A.Tafeenko, A.Y.Sosorev, V.G.Konstantinov, M.S.Kazantsev, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, M.S.Pshenichnikov, D.Y.Paraschuk. *Mater.*

- Chem. Front.*, **7**, 238 (2023);
<https://doi.org/10.1039/D2QM01046A>
1087. R.S.Fedorenko, A.V.Kuevda, V.A.Trukhanov, A.Y.Sosorev, A.V.Bakirov, A.I.Dorokhov, N.M.Surin, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, D.Y.Paraschuk. *Mater. Chem. Front.*, **6**, 3279 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2QM00768A>
 1088. A.Y.Sosorev, V.A.Trukhanov, O.V.Borshchev, D.R.Maslennikov, O.V.Borshchev, R.A.Polyakov, M.S.Skorotetckiy, N.M.Surin, M.S.Kazantsev, D.I.Dominskiy, V.A.Tafeenko, S.A.Ponomarenko, D.Y.Paraschuk. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 9507 (2020);
<https://doi.org/10.1021/acsami.9b20295>
 1089. A.Y.Sosorev, O.D.Parashchuk, N.V.Tukachev, D.R.Maslennikov, D.I.Dominskiy, O.V.Borshchev, M.S.Polinskaya, M.S.Skorotetckiy, O.G.Kharlanov, D.Y.Paraschuk. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23**, 15485 (2021);
<https://doi.org/10.1039/D1CP01599K>
 1090. E.El-gazzar, M.Ozdemir, H.Usta, A.A.Al-Ghamdi, A.Dere, F.El-Tantawy, F.Yakuphanoglu. *Synth. Met.*, **210**, 288 (2015);
<https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2015.10.008>
 1091. C.Grigoriadis, C.Niebel, C.Ruzié, Y.H.Geerts, G.Floudas. *J. Phys. Chem. B*, **118**, 1443 (2014);
<https://doi.org/10.1021/jp412422e>
 1092. H.Ebata, T.Izawa, E.Miyazaki, K.Takimiya, M.Ikeda, H.Kuwabara, T.Yui. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15732 (2007);
<https://doi.org/10.1021/ja074841i>
 1093. B.Košata, V.Kozmik, J.Svoboda, V.Novotná, P.Vaněk, M.Glogarová. *Liq. Cryst.*, **30**, 603 (2003);
<https://doi.org/10.1080/0267829031000097484>
 1094. A.Y.Amin, K.Reuter, T.Meyer-friedrichsen, M.Halik. *Langmuir*, **12**, 15340 (2011);
<https://doi.org/10.1021/la203041x>
 1095. I.O.Gudkova, E.A.Sorokina, E.A.Zaborin, M.S.Polinskaya, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko. *Russ. J. Org. Chem.*, (2024) (in the press) [*Журн. орг. химии*, (2024) (в печати)]
 1096. R.S.Fedorenko, A.V.Kuevda, V.A.Trukhanov, V.G.Konstantinov, A.Y.Sosorev, A.A.Sonina, M.S.Kazantsev, N.M.Surin, S.Grigorian, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, D.Y.Paraschuk. *Adv. Electron. Mater.*, **8**, 2101281 (2022);
<https://doi.org/10.1002/aelm.202101281>
 1097. M.S.Skorotetckiy, O.V.Borshchev, M.S.Polinskaya, E.A.Zaborin, V.P.Chekusova, E.Y.Poimanova, D.S.Anisimov, A.A.Trul, A.V.Bakirov, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *J. Mater. Chem. C*, **9**, 10216 (2021);
<https://doi.org/10.1039/D1TC01469B>
 1098. O.V.Borshchev, M.S.Skorotetckiy, V.A.Trukhanov, R.S.Fedorenko, N.M.Surin, E.A.Svidchenko, A.Y.Sosorev, M.S.Kazantsev, D.Y.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Dyes Pigm.*, **185**, 108911 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108911>
 1099. F.Dinelli, M.Murgia, P.Levy, M.Cavallini, F.Biscarini, D.M.De Leeuw. *Phys. Rev. Lett.*, **92**, 90 (2004);
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.92.116802>
 1100. E.C.P.Smits, S.G.J.Mathijssen, P.A.Van Hal, S.Setayesh, T.C.T.Geuns, K.A.H.A.Mutsaers, E.Cantatore, H.J.Wondergem, O.Werzer, R.Resel, M.Kemerink, S.Kirchmeyer, A.M.Muzafarov, S.A.Ponomarenko, B.De Boer, P.W.M.Blom, D.M.De Leeuw. *Nature (London)*, **455**, 956 (2008); <https://doi.org/10.1038/nature07320>
 1101. O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko. *Polym. Sci. Ser. C*, **56**, 32 (2014); <https://doi.org/10.1134/S1811238214010044>
 1102. A.S.Sizov, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *Russ. Chem. Rev.*, **87**, 1226 (2018); <https://doi.org/10.1070/RCR4839>
 1103. S.A.Ponomarenko, O.V.Borshchev, T.Meyer-Friedrichsen, A.P.Pleshkova, S.Setayesh, E.C.P.Smits, S.G.J.Mathijssen, D.M.De Leeuw, S.Kirchmeyer, A.M.Muzafarov. *Organometallics*, **29**, 4213 (2010);
<https://doi.org/10.1021/om100139y>
 1104. A.-M.Andringa, M.-J.Spijckman, E.C.P.Smits, S.G.J.Mathijssen, P.A.V.Hal, S.Setayesh, N.P.Willard, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, P.W.M.Blom, D.M.de Leeuw. *Org. Electron.*, **11**, 895 (2010);
<https://doi.org/10.1016/j.orgel.2010.02.007>
 1105. E.V.Agina, I.A.Usov, O.V.Borshchev, J.Wang, A.Mourran, M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, S.Grigorian, M.Möller, S.N.Chvalun, S.A.Ponomarenko. *Langmuir*, **28**, 16186 (2012);
<https://doi.org/10.1021/la303324j>
 1106. A.S.Sizov, E.V.Agina, F.Gholamrezaie, V.V.Bruevich, O.V.Borshchev, D.Y.Paraschuk, D.M.De Leeuw, S.A.Ponomarenko. *Appl. Phys. Lett.*, **103**, 043310 (2013);
<https://doi.org/10.1063/1.4816839>
 1107. D.V.Anokhin, M.Default, A.Mourran, M.Moeller, Y.N.Luponosov, O.V.Borshchev, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, T.Meyer-Friedrichsen, A.Elschner, S.Kirchmeyer, S.A.Ponomarenko, D.A.Ivanov. *J. Phys. Chem. C*, **116**, 22727 (2012);
<https://doi.org/10.1021/jp307054r>
 1108. A.S.Sizov, D.S.Anisimov, E.V.Agina, O.V.Borshchev, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.Grigorian, V.V.Bruevich, S.N.Chvalun, D.Y.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Langmuir*, **30**, 15327 (2014); <https://doi.org/10.1021/la504037b>
 1109. M.S.Polinskaya, Y.N.Luponosov, O.V.Borshchev, J.Gülcher, U.Ziener, A.Mourran, J.Wang, M.I.Buzin, A.M.Muzafarov, S.A.Ponomarenko. *Eur. J. Org. Chem.*, e202101495 (2022);
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202101495>
 1110. E.V.Agina, A.A.Mannanov, A.S.Sizov, O.Vechter, O.V.Borshchev, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, V.G.Konstantinov, V.V.Bruevich, O.V.Kozlov, M.S.Pshenichnikov, D.Y.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**, 18078 (2017);
<https://doi.org/10.1021/acsami.7b01919>
 1111. O.V.Borshchev, A.S.Sizov, E.V.Agina, A.A.Bessonov, S.A.Ponomarenko. *Chem. Commun.*, **53**, 885 (2017);
<https://doi.org/10.1039/C6CC08654C>
 1112. A.A.Trul, A.S.Sizov, V.P.Chekusova, O.V.Borshchev, E.V.Agina, M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, S.N.Chvalun, S.A.Ponomarenko. *J. Mater. Chem. C*, **6**, 9649 (2018);
<https://doi.org/10.1039/C8TC02447B>
 1113. A.S.Sizov, A.A.Trul, V.Chekusova, O.V.Borshchev, A.A.Vasiliev, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**, 43831 (2018);
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b15427>
 1114. D.S.Anisimov, V.P.Chekusova, A.A.Trul, A.A.Abramov, O.V.Borshchev, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *Sci. Rep.*, **11**, 10683 (2021); <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88569-x>
 1115. D.S.Anisimov, A.A.Abramov, V.P.Gaidarzhi, D.S.Kaplun, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *ACS Omega*, **8**, 4649 (2023);
<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06386>
 1116. N.V.Prudnikov, Y.N.Malakhova, A.V.Emelyanov, O.V.Borshchev, M.S.Skorotetckiy, M.S.Polinskaya, S.M.Peregudova, V.M.Barteneva, V.A.Demin, L.A.Feigin, S.N.Chvalun, S.A.Ponomarenko, V.V.Erokhin. *Phys. Status Solidi, Rapid Res. Lett.*, **16**, 2100471 (2022);
<https://doi.org/10.1002/pssr.202100471>
 1117. A.A.Trul, V.P.Chekusova, D.S.Anisimov, O.V.Borshchev, M.S.Polinskaya, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *Adv. Electron. Mater.*, **8**, 2101039 (2022);
<https://doi.org/10.1002/aelm.202101039>
 1118. E.Y.Poimanova, P.A.Shaposhnik, D.S.Anisimov, E.G.Zavyalova, A.A.Trul, M.S.Skorotetckiy, O.V.Borshchev, D.Z.Vinnitskiy, M.S.Polinskaya, V.B.Krylov, N.E.Nifantiev, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **14**, 16462 (2022); <https://doi.org/10.1021/acsami.1c24109>
 1119. E.Y.Poimanova, E.G.Zavyalova, E.A.Kretova, A.A.Abramov, A.A.Trul, O.V.Borshchev, A.K.Keshek, S.A.Ponomarenko, E.V.Agina. *Chemosensors*, **11**, 464 (2023);
<https://doi.org/10.3390/chemosensors11080464>
 1120. M.S.Polinskaya, A.A.Trul, O.V.Borshchev, M.S.Skorotetckiy, V.P.Gaidarzhi, S.K.Toirov, D.S.Anisimov, A.V.Bakirov, S.N.Chvalun, E.V.Agina, S.A.Ponomarenko. *J. Mater. Chem. C*, **11**, 1937 (2023);
<https://doi.org/10.1039/D2TC05083H>

1121. H.Meier. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 2482 (2005); <https://doi.org/10.1002/anie.200461146>
1122. F.Bures. *RSC Adv.*, **4**, 58826 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4RA11264D>
1123. J.Zhang, D.Deng, C.He, Y.He, M.Zhang, Z.-G.Zhang, Z.Zhang, Y.Li. *Chem. Mater.*, **23**, 817 (2011); <https://doi.org/10.1021/cm102077j>
1124. J.Min, Y.N.Luponosov, A.Gerl, M.S.Polinskaya, S.M.Peregudova, P.V.Dmitryakov, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, S.Grigorian, N.Kausch-Busies, S.A.Ponomarenko, T.Ameri, C.J.Brabec. *Adv. Energy Mater.*, **4**, 1301234 (2014); <https://doi.org/10.1002/aenm.201301234>
1125. S.A.Ponomarenko, Y.N.Luponosov, J.Min, A.N.Solodukhin, N.M.Surin, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, T.Ameri, C.J.Brabec. *Faraday Discuss.*, **174**, 313 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4FD00142G>
1126. J.Min, Y.N.Luponosov, D.Baran, S.N.Chvalun, M.A.Shcherbina, A.V.Bakirov, P.V.Dmitryakov, S.M.Peregudova, N.Kausch-Busies, S.A.Ponomarenko, T.Ameri, C.J.Brabec. *J. Mater. Chem. A*, **2**, 16135 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4TA01933D>
1127. Y.N.Luponosov, J.Min, A.N.Solodukhin, A.V.Bakirov, P.V.Dmitryakov, M.A.Shcherbina, S.M.Peregudova, G.V.Cherkashev, S.N.Chvalun, C.J.Brabec, S.A.Ponomarenko. *J. Mater. Chem. C*, **6**, 7061 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6TC001530A>
1128. J.Min, Y.N.Luponosov, N.Gasparini, L.Xue, F.V.Drozhdov, S.M.Peregudova, P.V.Dmitryakov, K.L.Gerasimov, D.V.Anokhin, Z.-G.Zhang, T.Ameri, S.N.Chvalun, D.A. Ivanov, Y.Li, S.A.Ponomarenko, C.J.Brabec. *J. Mater. Chem. A*, **3**, 22695 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5TA06706E>
1129. Yu.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, A.L.Mannanov, V.A.Trukhanov, S.M.Peregudova, S.A.Pisarev, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Org. Electron.*, **51**, 180 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.09.014>
1130. O.V.Kozlov, Y.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, B.Flament, O.Douhéret, P.Vivillé, D.Beljonne, R.Lazzaroni, J.Cornil, S.A.Ponomarenko, M.S.Pshenichnikov. *Org. Electron.*, **53**, 185 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.11.037>
1131. D.O.Balakirev, Yu.N.Luponosov, A.L.Mannanov, S.A.Pisarev, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *J. Photon. Energy*, **8**, 044002 (2018); <https://doi.org/10.1117/1.JPE.8.044002>
1132. Yu.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, A.L.Mannanov, P.S.Savchenko, Yu.Minenkov, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Dyes Pigm.*, **177**, 108260 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108260>
1133. D.O.Balakirev, A.L.Mannanov, N.A.Emelianov, P.K.Sukhorukova, A.K.Kalinichenko, P.A.Troshin, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko, Yu.N.Luponosov. *Dyes Pigm.*, **216**, 111343 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111343>
1134. J.Roncali, I.Grosu. *Adv. Sci.*, **6**, 5145 (2018); <https://doi.org/10.1002/adv.201801026>
1135. A.L.Mannanov, P.S.Savchenko, Yu.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, S.A.Ponomarenko, D.Yu.Paraschuk. *Org. Electron.*, **78**, 105588 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2019.105588>
1136. D.O.Balakirev, Yu.N.Luponosov, A.L.Mannanov, P.S.Savchenko, Yu.Minenkov, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Dyes Pigm.*, **181**, 108523 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108523>
1137. Yu.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, A.L.Mannanov, P.S.Savchenko, B.A.L.Raul, N.M.Surin, S.M.Peregudova, A.V.Bakirov, M.A.Shcherbina, S.N.Chvalun, M.S.Pshenichnikov, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Mater. Today Energy*, **22**, 100863 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mtener.2021.100863>
1138. A.L.Mannanov, D.O.Balakirev, E.D.Papkovskaya, A.N.Solodukhin, Yu.N.Luponosov, D.Yu.Paraschuk, S.A.Ponomarenko. *Molecules*, **28**, 368 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28010368>
1139. M.Skhunov, A.N.Solodukhin, P.Giannakou, L.Askew, Yu.N.Luponosov, D.O.Balakirev, N.K.Kalinichenko, I.P.Marko, S.J.Sweeney, S.A.Ponomarenko. *J. Mater. Chem. C*, **9**, 5858 (2021); <https://doi.org/10.1039/D0TC05383J>
1140. R.Khramov, A.Kosobryukhov, V.Kreslavski, D.Balakirev, A.Khudyakova, E.Svidchenko, N.Surin, S.Ponomarenko, Yu.Luponosov. *Front. Plant Sci.*, **13**, 827679 (2022); <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.827679>
1141. D.O.Balakirev, A.N.Solodukhin, S.M.Peregudova, E.A.Svidchenko, N.M.Surin, Yu.V.Fedorov, S.A.Ponomarenko, Yu.N.Luponosov. *Dyes Pigm.*, **208**, 110777 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110777>
1142. I.V.Dyadishchev, A.V.Bakirov, S.M.Peregudova, S.A.Ponomarenko, Yu.N.Luponosov. *Mendeleev Commun.*, **33**, 393 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.04.030>
1143. A.F.Latypova, N.A.Emelianov, D.O.Balakirev, P.S.Sukhorukova, N.K.Kalinichenko, N.K.Kuznetsov, Yu.N.Luponosov, S.M.Aldoshin, S.A.Ponomarenko, P.A.Troshin, L.A.Frolova. *ACS Appl. Energy Mater.*, **5**, 5395 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.aem.1c03119>
1144. E.A.Shumilkina, O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, N.M.Surin, A.P.Pleshkova, A.M.Muzafarov. *Mendeleev Commun.*, **17**, 34 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.01.014>
1145. S.Roquet, R.de Bettignies, P.Leriche, A.Cravio, J.Roncali. *J. Mater. Chem.*, **16**, 3040 (2006); <https://doi.org/10.1039/B604261A>
1146. E.A.Kleymyuk, P.A.Troshin, E.A.Khakina, Y.N.Luponosov, Y.L.Moskvina, S.M.Peregudova, S.D.Babenko, T.Meyer-Friedrichsen, S.A.Ponomarenko. *Energy Environ. Sci.*, **3**, 1941 (2010); <https://doi.org/10.1039/C0EE00174K>
1147. Yu.N.Luponosov, S.A.Ponomarenko, O.V.Borshchev, N.M.Surin, E.A.Shumilkina, A.M.Muzafarov. *Chem. Mater.*, **21**, 447 (2009); <https://doi.org/10.1021/cm8022488>
1148. O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, E.A.Kleymyuk, Y.N.Luponosov, N.M.Surin, A.M. Muzafarov. *Russ. Chem. Bull.*, **59**, 797 (2010) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 781 (2010)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0164-6>
1149. S.A.Ponomarenko, A.M.Muzafarov, O.V.Borshchev, E.A.Vodopyanov, N.V.Demchenko, V.D.Myakushev. *Russ. Chem. Bull.*, **54**, 684 (2005) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 673 (2005)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0306-4>
1150. O.V.Borshchev, S.A.Ponomarenko, N.M.Surin, M.M.Kaptyug, M.I.Buzin, A.P.Pleshkova, N.V.Demchenko, V.D.Myakushev, A.M.Muzafarov. *Organometallics*, **26**, 5165 (2007); <https://doi.org/10.1021/om0702328>
1151. Yu.N.Luponosov, S.A.Ponomarenko, N.M.Surin, A.M.Muzafarov. *Org. Lett.*, **10**, 2753 (2008); <https://doi.org/10.1021/ol800811a>
1152. N.M.Surin, O.V.Borshchev, Y.N.Luponosov, S.A.Ponomarenko, A.M.Muzafarov. *Russ. J. Phys. Chem. A*, **84**, 1979 (2010) [*Журн. физ. химии*, **84**, 2168 (2010)]; <https://doi.org/10.1134/S0036024410110270>
1153. N.P.Yevlampieva, A.P.Khurchak, O.V.Borshchev, Y.N.Luponosov, E.A.Kleymyuk, S.A.Ponomarenko, E.I.Ryumtsev. *Polym. Sci. Ser. A*, **53**, 569 (2011) [*Высокомолекулярные соединения, Сер. А*, **53**, 1044 (2011)]; <https://doi.org/10.1134/S0965545X11070042>
1154. M.R.Shortreed, S.F.Swallen, Z.Y.Shi, W.Tan, Z.Xu, C.Devadoss, J.S.Moore, R.Kopelman. *J. Phys. Chem. B*, **101**, 6318 (1997); <https://doi.org/10.1021/jp9705986>
1155. M.S.Polinskaya, O.V.Borshchev, Y.N.Luponosov, N.M.Surin, A.M.Muzafarov, S.A.Ponomarenko. *Mendeleev Commun.*, **21**, 89 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2011.03.010>
1156. M.S.Skorotetskii, O.V.Borshchev, E.A.Kleymyuk, E.A.Svidchenko, N.M.Surin, S.A.Ponomarenko. *Polym. Sci. Ser. C*, **65**, 220 (2023) [*Высокомолекулярные соединения, Сер. С*, **65**, 235 (2023)]; <https://doi.org/10.1134/S1811238223700261>

1157. S.A.Ponomarenko, N.M.Surin, O.V.Borshchev, Y.N.Luponosov, D.Y.Akimov, I.S.Alexandrov, A.A.Burenkov, A.G.Kovalenko, V.N.Stekhanov, E.A.Kleymyuk, O.T.Gritsenko, G.V.Cherkhev, A.S.Kechek'yan, O.A.Serenko, A.M.Muzafarov. *Sci. Rep.*, **4**, 6549 (2014); <https://doi.org/10.1038/srep06549>
1158. S.A.Ponomarenko, N.M.Surin, O.V.Borshchev, M.S.Skorotetcky, A.M.Muzafarov. *Nanophotonic Materials XII*, **9545**, 954509 (2015); <https://doi.org/10.1117/12.2187281>
1159. O.V.Borshchev, E.A.Kleymyuk, N.M.Surin, E.A.Svidchenko, Y.V.Fedorov, P.V.Dmitryakov, S.N.Chvalun, S.A.Ponomarenko. *Org. Photon. Photovolt.*, **5**, 1 (2017); <https://doi.org/10.1515/oph-2017-0001>
1160. T.Förster, *Discuss. Faraday Soc.*, **27**, 7 (1959); <https://doi.org/10.1039/DF9592700007>
1161. M.S.Skorotetcky, O.V.Borshchev, N.M.Surin, I.B.Meshkov, A.M.Muzafarov, S.A.Ponomarenko. *Silicon*, **7**, 191 (2015); <https://doi.org/10.1007/s12633-014-9256-5>
1162. O.Borshchev, A.B.R.Cavalcante, L.Gavardi, L.Gruber, C.Joram, S.Ponomarenko, O.Shinji, N.Surin. *J. Instrum.*, **12**, P05013 (2017); <https://doi.org/10.1088/1748-0221/12/05/P05013>
1163. O.V.Borshchev, N.M.Surin, M.S.Skorotetcky, S.A.Ponomarenko. *INEOS OPEN*, **2**, 112 (2019); <https://doi.org/10.32931/101916r>
1164. Y.Jin, H.Aihara, O.V.Borshchev, D.A.Epifanov, S.A.Ponomarenko, N.M.Surin. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **824**, 69 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.07.034>
1165. D.Y.Akimov, A.V.Akindinov, O.V.Borshchev, I.S.Alexandrov, V.A.Belov, A.A.Burenkov, M.V.Danilov, A.G.Kovalenko, Y.N.Luponosov, S.A.Ponomarenko, V.N.Stekhanov, N.M.Surin, S.A.Zavyalov, M.Y.Yablokov. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **695**, 403 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.nima.2011.12.036>
1166. D.Y.Akimov, V.A.Belov, O.V.Borshchev, A.A.Burenkov, Y.L.Grishkin, A.K.Karelin, A.V.Kuchnikov, A.N.Martemiyarov, S.A.Ponomarenko, G.E.Simakov, V.N.Stekhanov, N.M.Surin, V.S.Timoshin, O.Y.Zeldovich. *J. Instrum.*, **12**, P05014 (2017); <https://doi.org/10.1088/1748-0221/12/05/P05014>
1167. T.Uekert, A.Solodovnyk, S.Ponomarenko, A.Osvet, I.Levchuk, J.Gast, M.Batentschuk, K.Forberich, E.Stern, H.-J.Egelhaaf, C.J.Bräbäc. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **155**, 1 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2016.04.019>
1168. Z.Xu, J.S.Moore, *Acta Polym.*, **45**, 83 (1994); <https://doi.org/10.1002/actp.1994.010450204>
1169. K.R.J.Thomas, T.-H.Huang, J.-T.Lin, S.-C.Pu, Y.-M.Cheng, C.-C.Hsieh, C.P.Tai. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 11231 (2008); <https://doi.org/10.1002/chem.200801694>
1170. L.L.Levkov, O.V.Borshchev, S.A.Pisarev, E.A.Svidchenko, N.M.Surin, S.A.Ponomarenko. *Mendeleev Commun.*, **34**, 170 (2024); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.02.004>
1171. M.H.van der Veen, M.T.Rispens, H.T.Jonkman, J.C.Hummelen. *Adv. Funct. Mater.*, **14**, 215 (2004); <https://doi.org/10.1002/adfm.200305003>
1172. K.M.Gaab, A.L.Thompson, J.Xu, T.J.Martínez, C.J.Bardeen. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9288 (2003); <https://doi.org/10.1021/ja029489h>
1173. J.Schäfer, M.Holzappel, B.Mladenova, D.Kattinig, I.Krummenacher, H.Braunschweig, G.Grampp, C.Lambert. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 6200 (2017); <https://doi.org/10.1021/jacs.7b01650>
1174. M.S.Skorotetcky, N.M.Surin, E.A.Svidchenko, S.A.Pisarev, Y.V.Fedorov, O.V.Borshchev, B.S.Kuleshov, P.A.Shaposhnik, O.A.Maloshitskaya, S.A.Ponomarenko. *J. Phys. Chem. B*, **126**, 10893 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c05868>
1175. Yu.N.Luponosov, A.N.Solodukhin, D.O.Balakirev, N.M.Surin, E.A.Svidchenko, S.A.Pisarev, Yu.V.Fedorov, S.A.Ponomarenko. *Dyes Pigm.*, **179**, 108397 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108397>
1176. U.Mitschke, E.M.Osteritz, T.Debaerdemaeker, M.Sokolowski, P.Bäuerle. *Chem. – Eur. J.*, **4**, 2211 (1998); [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19981102\)4:11<2211::AID-CHEM2211>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19981102)4:11<2211::AID-CHEM2211>3.0.CO;2-7)
1177. U.Mitschke, T.Debaerdemaeker, P.Bäuerle. *Eur. J. Org. Chem.*, 425 (2000); [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(200002\)2000:3<425::AID-EJOC425>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(200002)2000:3<425::AID-EJOC425>3.0.CO;2-Z)
1178. A.S.Fisyuk, R.Demadrille, C.Querner, M.Zagorska, J.L.Bleuse, A.Pron. *New J. Chem.*, **29**, 707 (2005); <https://doi.org/10.1039/B415587D>
1179. M.D.Levi, A.S.Fisyuk, R.Demadrille, E.Markevich, Y.Gofer, D.Aurbach, A.Pron. *Chem. Commun.*, 3299 (2006); <https://doi.org/10.1039/B606320A>
1180. Z.Pomerantz, M.D.Levi, G.Salitra, R.Demadrille, A.Fisyuk, A.Zaban, D.Aurbach, A.Pron. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**, 1032 (2008); <https://doi.org/10.1039/B714916F>
1181. J.Zapala, M.Knor, T.Jaroch, A.Maranda-Niedbala, E.Kurach, K.Kotwica, R.Nowakowski, D.Djurado, J.Pecaut, M.Zagorska, A.Pron. *Langmuir*, **29**, 14503 (2013); <https://doi.org/10.1021/la4034707>
1182. A.S.Kostyuchenko, A.M.Averkov, A.S.Fisyuk. *Org. Lett.*, **16**, 1833 (2014); <https://doi.org/10.1021/ol500356w>
1183. K.Kotwica, E.Kurach, G.Louarn, A.S.Kostyuchenko, A.S.Fisyuk, M.Zagorska, A.Pron. *Electrochim. Acta*, **111**, 491 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.07.209>
1184. A.Kurowska, A.S.Kostyuchenko, P.Zassowski, L.Skorka, V.L.Yurpalov, A.S.Fisyuk, A.Pron, W.Domagala. *J. Phys. Chem. C*, **118**, 25176 (2014); <https://doi.org/10.1021/jp507838c>
1185. A.L.Samsonenko, A.S.Kostyuchenko, T.Y.Zheleznova, V.Y.Shuvalov, I.S.Vlasov, A.S.Fisyuk. *Synthesis*, **54**, 3227 (2022); <https://doi.org/10.1055/a-1799-9339>
1186. E.B.Ulyankin, A.S.Kostyuchenko, S.A.Chernenko, M.O.Bystrushkin, A.L.Samsonenko, A.L.Shatsauskas, A.S.Fisyuk. *Synthesis*, **53**, 2422 (2021); <https://doi.org/10.1055/a-1416-4924>
1187. A.S.Kostyuchenko, E.B.Ulyankin, A.J.Stasyuk, T.Yu.Zheleznova, A.S.Fisyuk. *J. Org. Chem.*, **88**, 5875 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00286>
1188. A.S.Kostyuchenko, E.A.Drozdova, A.S.Fisyuk. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 92 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 92 (2017)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2026-8>
1189. E.B.Ulyankin, A.S.Kostyuchenko, A.S.Fisyuk. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **59**, 88 (2023) [*Химия гетероцикл. соединений*, **59**, 88 (2023)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03166-2>
1190. A.S.Kostyuchenko, T.Yu.Zheleznova, A.J.Stasyuk, A.Kurowska, W.Domagala, A.Pron, A.S.Fisyuk. *Beilstein J. Org. Chem.*, **13**, 313 (2017); <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.34>
1191. A.S.Kostyuchenko, E.B.Ulyankin, A.L.Shatsauskas, V.Yu.Shuvalov, A.S.Fisyuk. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **54**, 1026 (2018) [*Химия гетероцикл. соединений*, **54**, 1026 (2018)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2386-8>
1192. A.S.Kostyuchenko, V.L.Yurpalov, A.Kurowska, W.Domagala, A.Pron, A.S.Fisyuk. *Beilstein J. Org. Chem.*, **10**, 1596 (2014); <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.165>
1193. A.Kurowska, P.Zassowski, A.S.Kostyuchenko, T.Y.Zheleznova, K.V.Andryukhova, A.S.Fisyuk, A.Pron, W.Domagala. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 30261 (2017); <https://doi.org/10.1039/C7CP05155G>
1194. A.S.Kostyuchenko, E.B.Ulyankin, T.Y.Zheleznova, S.A.Chernenko, A.L.Shatsauskas, D.R.Abaidulina, M.O.Bystrushkin, A.L.Samsonenko, A.S.Fisyuk. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 1262 (2019) [*Химия гетероцикл. соединений*, **55**, 1262 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02610-6>
1195. A.S.Kostyuchenko, G.Wiosna-Salyga, A.Kurowska, M.Zagorska, B.Luszczynska, R.Grykien, I.Głowacki,

- A.S.Fisyuk, W.Domagala, A.Pron. *J. Mater. Sci.*, **51**, 2274 (2016); <https://doi.org/10.1007/s10853-015-9529-4>
1196. A.S.Kostyuchenko, A.Kurowska, P.Zassowski, T.Y.Zheleznova, E.B.Ulyankin, W.Domagala, A.Pron, A.S.Fisyuk. *J. Org. Chem.*, **84**, 10040 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01216>
1197. A.S.Kostyuchenko, E.B.Ulyankin, A.J.Stasyuk, A.L.Samsonenko, T.Y.Zheleznova, A.L.Shatsauskas, A.S.Fisyuk. *J. Org. Chem.*, **87**, 6657 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00310>
1198. E.Kurach, K.Kotwica, J.Zapala, M.Knor, R.Nowakowski, D.Djurado, P.Toman, J.Pfleger, M.Zagorska, A.Pron. *J. Phys. Chem. C*, **117**, 15316 (2013); <https://doi.org/10.1021/jp4033832>
1199. E.B.Ulyankin, Y.P.Bogza, A.S.Kostyuchenko, S.A.Chernenko, A.L.Samsonenko, A.L.Shatsauskas, V.L.Yurpalov, A.S.Fisyuk. *Synlett*, **32**, 790 (2021); <https://doi.org/10.1055/a-1392-2209>
1200. Y.P.Bogza, A.A.Rastrepin, V.V.Nider, T.Yu.Zheleznova, A.J.Stasyuk, A.Kurowska, K.Laba, E.B.Ulyankin, W.Domagala, A.S.Fisyuk. *Dyes Pigm.*, **159**, 419 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.06.031>
1201. K.Kotwica, A.S.Kostyuchenko, P.Data, T.Marszalek, L.Skorka, T.Jaroch, S.Kacka, M.Zagorska, R.Nowakowski, A.P.Monkman, A.S.Fisyuk, W.Pisula, A.Pron. *Chem. – Eur. J.*, **22**, 11795 (2016); <https://doi.org/10.1002/chem.201600984>
1202. F.Crouwel, H.J.C.Buiter, N.K.J.de Boer. *J. Crohn's Colitis*, **16**, 1177 (2022); <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac004>
1203. L.A.González-Burciaga, J.C.García-Prieto, M.García-Roig, I.Lares-Asef, C.M.Núñez-Núñez, J.B.Proal-Nájera. *Catalysts*, **11**, 567 (2021); <https://doi.org/10.3390/catal11050567>
1204. C.-P.Cheng, S.-T.Liu, Y.-L.Chui, S.-M.Huang, C.-L.Ho. *Front. Oncol.*, **11**, 749661 (2021); <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.749661>
1205. N.Mahanta, D.M.Szantai-Kis, E.J.Petersson, D.A.Mitchell. *ACS Chem. Biol.*, **14**, 142 (2019); <https://doi.org/10.1021/acschembio.8b01022>
1206. K.E.Fiore, H.A.T.Phan, D.M.Robkis, C.R.Walters, E.J.Petersson. *Methods Enzymol.*, **656**, 295 (2021); <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.04.011>
1207. T.Linke, S.Behnken, K.Ishida, M.Roth, C.Hertweck. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 2011 (2010); <https://doi.org/10.1002/anie.200906114>
1208. N.Yutin, M.Y.Galperin. *Environ. Microbiol.*, **15**, 2631 (2013); <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12173>
1209. S.Ravez, C.Corbet, Q.Spillier, A.Dutu, A.D.Robin, E.Mullarky, L.C.Cantley, O.Feron, R.Frédéric. *J. Med. Chem.*, **60**, 1591 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01166>
1210. B.Khatrri, N.Raj, J.Chatterjee. *Methods Enzymol.*, **656**, 27 (2021); <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.04.018>
1211. H.Verma, B.Khatrri, S.Chakraborti, J.Chatterjee. *Chem. Sci.*, **9**, 2443 (2018); <https://doi.org/10.1039/C7SC04671E>
1212. B.Xu, X.Zhong, X.-C.Wang, Z.J.Quan. *Synlett*, **27**, 2237 (2016); <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562507>
1213. P.Gao, X.Zhang, Q.-Z.Zheng. *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 10332 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1OB02034J>
1214. Y.Yokoyama, Y.Unoh, R.A.Bohmann, T.Satoh, K.Hirano, C.Bolm, M.Miura. *Chem. Lett.*, **44**, 1104 (2015); <https://doi.org/10.1246/cl.150444>
1215. V.G.Ilkin, T.V.Beryozkina, D.Willock, P.S.Silaichev, S.P.Veetil, W.Dehaen, V.A.Bakulev. *J. Org. Chem.*, **87**, 12274 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01456>
1216. V.Bakulev, Y.Shafran, W.Dehaen. *Tetrahedron Lett.*, **60**, 513 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.01.032>
1217. N.Tverdokhle, G.Khoroshilov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 56 (2015) [Химия гетероцикл. соединений, **51**, 56 (2015)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1659-8>
1218. X.Luo, L.-S.Ge, X.-L.An, J.-H.Jin, Y.Wang, P.-P.Sun, W.-P.Deng. *J. Org. Chem.*, **80**, 4611 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00488>
1219. M.A.Ansari, D.Yadav, M.S.Singh. *J. Org. Chem.*, **85**, 8320 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00378>
1220. T.S.Jagodzinski. *Chem. Rev.*, **103**, 197 (2003); <https://doi.org/10.1021/cr0200015>
1221. N.A.Belyaev, T.V.Beryozkina, V.A.Bakulev. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 206 (2016) [Химия гетероцикл. соединений, **52**, 206 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1861-3>
1222. V.O.Filimonov, L.N.Dianova, T.V.Beryozkina, D.Mazur, N.A.Beliaev, N.N.Volkova, V.G.Ilkin, W.Dehaen, A.T.Lebedev, V.A.Bakulev. *J. Org. Chem.*, **84**, 13430 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01599>
1223. V.A.Bakulev, Yu.M.Shafran, N.A.Beliaev, T.V.Beryozkina, N.N.Volkova, M.N.Joy, Zh.Fan. *Russ. Chem. Rev.*, **91** (7) RCR5042 (2022) [Успехи химии, **91** (7), RCR5042 (2022)]; <https://doi.org/10.1070/RCR5042>
1224. T.Beryozkina, V.Bakulev, L.Dianova, V.Berseneva, P.Slepukhin, J.Leban, P.Kalaba, N.Y.Aher, M.Ilic, H.H.Sitte, G.Lubec. *Synthesis*, **48**, 1046 (2016); <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561350>
1225. V.O.Filimonov, L.N.Dianova, K.A.Galata, T.V.Beryozkina, M.S.Novikov, V.S.Berseneva, O.S.Eltsov, A.T.Lebedev, P.A.Slepukhin, V.A.Bakulev. *J. Org. Chem.*, **82**, 4056 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02736>
1226. J.Secka, A.Pal, F.A.Acquah, B.H.M.Mooers, A.B.Karki, D.Mahjoub, M.K.Fakhr, D.R.Wallace, T.Okada, N.Toyooka, A.Kuta, N.Koduri, D.Herndon, K.P.Roberts, Z.Wang, B.Hileman, N.Rajagopala, S.R.Hussaini. *RSC Adv.*, **12**, 19431 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2RA02415B>
1227. E.Obijalskaa, M.Błaszczka, M.K.Kowalskia, G.Mlostona, H.Heimgartner. *J. Fluorine Chem.*, **220**, 35 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.02.003>
1228. H.M.L.Davies, J.S.Alford. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 5151 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4CS00072B>
1229. X.-L.Lu, Y.-T.Liu, Q.-X.Wang, M.-H.Shen, H.-D.Xu. *Org. Chem. Front.*, **6**, 725 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6QO00084C>
1230. S.T.Jablason, Z.Ye, S.Duan, Z.-F.Xu, C.-Y.Li. *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 5758 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1OB00419K>
1231. A.-A.S.El-Ahl, F.A.Amer, A.H.Elbeheery. *Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **186**, 2226 (2011); <https://doi.org/10.1080/10426507.2011.586385>
1232. L.N.Dianova, V.S.Berseneva, O.S.El'tsov, Z.-J.Fan, V.A.Bakulev. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 972 (2014) [Химия гетероцикл. соединений, **50**, 1055 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1552-x>
1233. V.O.Filimonov, V.T.Abaev, T.V.Beryozkina, K.A.Galata, P.A.Slepukhin, M.A.Kostenko, V.S.Berseneva. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 721 (2016) [Химия гетероцикл. соединений, **52**, 721 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1954-z>
1234. V.Bakulev, W.Dehaen, T.Beryozkina. *Top. Heterocycl. Chem.*, **40**, 1 (2015); https://doi.org/10.1007/7081_2014_131
1235. O.V.Zelenskaya, V.A.Kozinskii, A.V.Nazarenko, A.P.Ranskii. *Russ. J. Appl. Chem.*, **57**, 1071 (1984)
1236. M.Aswad, J.Chiba, T.Tomohiro, Y.Hatanaka. *Chem. Commun.*, **49**, 10242 (2013); <https://doi.org/10.1039/C3CC46055J>
1237. M.Aswad, J.Chiba, T.Tomohiro, Y.Hatanaka. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1313 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.028>
1238. L.Dianova, V.Berseneva, T.Beryozkina, I.Efimov, M.Kosterina, O.Eltsov, W.Dehaen, V.Bakulev. *Eur. J. Org. Chem.*, 6917 (2015); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500968>
1239. N.A.Rupakova, V.A.Bakulev, U.Knippsschild, B.García-Reyes, O.S.Eltsov, G.P.Slesarev, N.Beliaev, P.A.Slepukhin, L.Witt, C.Peifer, T.V.Beryozkina. *ARKIVOC*, (iii), 225 (2017); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.200>

1240. N.A.Galiev, D.A.Saveliev, O.S.Eltsov, V.A.Bakulev, G.Lubec, J.Xing, Z.Fan, T.V.Beryozkina. *Mendeleev Commun.*, **31**, 495 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.019>
1241. R.M.Battleday, A.-K.Brem. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **25**, 1865 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.028>
1242. M.Van Puyvelde, J.Van Cutsem, E.Lacroix, N.Pattyn. *Military Med.*, **187**, 1286 (2022); <https://doi.org/10.1093/milmed/usab398>
1243. D.Krout, A.B.Pramod, R.A.Dahal, M.J.Tomlinson, B.Sharma, J.D.Foster, M.-F.Zou, C.Boatang, A.H.Newman, J.R.Lever, R.A.Vaughan, L.K.Henry. *Biochem. Pharmacol.*, **142**, 204 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.015>
1244. T.Hofmaier, A.Luf, A.Seddik, T.Stockner, M.Holy, M.Freissmuth, G.F.Ecker, R.Schmid, H.H.Sitte, O.Kudlacek. *Neurochem. Int.*, **73**, 32, (2014); <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.11.010>
1245. T.D.Suja, K.V.L.Divya, L.V.Naik, A.R.Kumar, A.Kamal. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**, 2072 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.071>
1246. Z.-L.Song, H.-L.Chen, Y.-H.Wang, M.Goto, W.-J.Gao, P.-L.Cheng, S. L.Morris-Natschke, Y.-Q.Liu, G.-X.Zhu, M.-J.Wang, K.-H.Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 2690 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.060>
1247. K.Gobis, H.Foks, J.Sławiński, A.Sikorski, D.Trzybiński, E.Augustynowicz-Kopeć, A.Napiórkowska, K.Bojanowski. *Monatsh. Chem.*, **144**, 647 (2013); <https://doi.org/10.1007/s00706-012-0888-0>
1248. J.Richter, J.Bischof, M.Zaja, H.Kohlhof, O.Othersen, D.Vitt, V.Alscher, I.Pospiech, B.García-Reyes, S.Berg, J.Leban, U.Knippschild. *J. Med. Chem.*, **57**, 7933 (2014); <https://doi.org/10.1021/jm500600b>
1249. U.Knippschild, M.Kruger, J.Richter, P.Xu, B.Garcia-Reyes, C.Peifer, J.Halekotte, V.Bakulev, J.Bischof. *Front. Oncol.*, **4**, 96 (2014); <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00096>
1250. G.Yadav, S.Ganguly. *Eur. J. Med. Chem.*, **97**, 419 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.053>
1251. S.Choudhary, M.Arora, H.Verma, M.Kumar, O.Silakari. *Eur. J. Pharmacol.*, **899**, 174027 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174027>
1252. L.Badura, T.Swanson, W.Adamowicz, J.Adams, J.Cianfroga, K.Fisher, J.Holland, R.Kleiman, F.Nelson, L.Reynolds, K.St.Germain, E.Schaeffer, B.Tate, J.Sprouse. *J. Pharm. Exper. Therap.*, **322**, 730 (2007); <https://doi.org/10.1124/jpet.107.122846>
1253. M.G.J. Baud, M.R.Bauer, L.Verduci, F.A.Dingler, K.J.Patel, D.H.Roy, A.C.Joerger, A.R. Fersht. *Eur. J. Med. Chem.*, **152**, 101 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.035>
1254. P.C.Sharma, A.Jain, M.S.Yar, R.Pahwa, J.Singh, S.Goel. *Arab. J. Chem.*, **8**, 671 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.04.008>
1255. S.Tariq, P.Kamboj, O.Alam, M.Amir. *Bioorg. Chem.*, **81**, 630 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.015>
1256. V.Ilkin, V.Berseneva, T.Beryozkina, T.Glukhareva, L.Dianova, W.Dehaen, E.Seliverstova, V.Bakulev. *Beilstein J. Org. Chem.*, **16**, 2937 (2020); <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.243>
1257. A.Pal, N.D.Koduri, Z.Wang, E.L.Quiroz, A.Chong, M.Vuong, N.Rajagopal, M.Nguyen, K.P.Roberts, S.R.Hussaini. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 586 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.004>
1258. N.D.Koduri, Z.Wang, G.Cannell, R.Cooley, T.M.Lemma, K.Miao, M.Nguyen, B.Frohock, M.Castaneda, H.Scott, D.Albinescu, S.R.Hussaini. *J. Org. Chem.*, **79**, 7405 (2014); <https://doi.org/10.1021/jo5011312>
1259. L.Mohammadi, M.A.Zolfigol, M.Ebrimnia, K.P.Roberts, S.Ansari, T.Azadbakht, S.R.Hussaini. *Catal. Commun.*, **102**, 44 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2017.08.022>
1260. V.G.Ilkin, V.O.Filimonov, E.A.Seliverstova, M.S.Novikov, T.V.Beryozkina, A.A.Gagarin, N.P.Belskaya, N.M.Joy, V.A.Bakulev, W.Dehaen. *J. Org. Chem.*, **87**, 12196 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01352>
1261. T.Horneff, S.Chuprakov, N.Chernyak, V.Gevorgyan, V.V.Fokin. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 14972 (2008); <https://doi.org/10.1021/ja805079v>
1262. T.Miura, T.Biyajima, T.Fujii, M.Murakami. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 194 (2011); <https://doi.org/10.1021/ja2104203>
1263. M.Zibinsky, V.V.Fokin. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 1507 (2013); <https://doi.org/10.1002/anie.201206388>
1264. S.Rajasekar, P.Anbarasan. *Chem. Asian J.*, **14**, 4563 (2019); <https://doi.org/10.1002/asia.201901015>
1265. F.Li, C.Pei, R.M.Koenigs. *Org. Lett.*, **22**, 6816 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02330>
1266. T.Miura, T.Tanaka, A.Yada, M.Murakami. *Chem. Lett.*, **42**, 1308 (2013); <https://doi.org/10.1246/cl.130521>
1267. J.Wang, J.Yu, J.Chen, Y.Jiang, T.Xiao. *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 6974 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1OB01129D>
1268. T.Miura, Y.Funakoshi, Y.Fujimoto, J.Nakahashi, M.Murakami. *Org. Lett.*, **17**, 2454 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00960>
1269. T.Miura, Y.Fujimoto, Y.Funakoshi, M.Murakami. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 9967 (2015); <https://doi.org/10.1002/anie.201504013>
1270. V.Ilkin, V.O.Filimonov, I.A.Utepova, T.V.Beryozkina, P.A.Slepukhin, A.A.Tumashov, W.Dehaen, V.A.Bakulev. *Org. Chem. Front.*, **11**, 3537 (2024); <https://doi.org/10.1039/D3QO00255H>
1271. P.Müller, G.Bernardinelli, Y.F.Allenbach, M.Ferri, H.D.Black. *Org. Lett.*, **6**, 1725 (2004); <https://doi.org/10.1021/ol049554n>
1272. P.Finocchiaro, S.Failla, G.Consiglio. *Russ. Chem. Bull.*, **54**, 1355 (2005); <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0411-4>
1273. I.R.Knyazeva, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, W.D.Habicher. *Russ. Chem. Rev.*, **82**, 150 (2013); <https://doi.org/10.1070/RC2013v082n02ABEH004296>
1274. M.I.Kabachnik, T.Y.Medved', N.M.Dyatlova, M.V.Rudomino. *Russ. Chem. Rev.*, **43**, 733 (1974); <https://doi.org/10.1070/RC1974v043n09ABEH001851>
1275. J.Xu. *New J. Chem.*, **47**, 5441 (2023); <https://doi.org/10.1039/D2NJ06106F>
1276. J.Xu. *Beilstein J. Org. Chem.*, **19**, 687 (2023); <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.50>
1277. J.Xu. *Beilstein J. Org. Chem.*, **18**, 889 (2022); <https://doi.org/10.3762/bjoc.18.90>
1278. A.Bojilova, R.Nikolova, C.Ivanov, N.A.Rodios, A.Terzis, C.P.Raptopoulou. *Tetrahedron*, **52**, 12597 (1996); [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00748-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00748-X)
1279. Y.M.Sadykova, I.R.Knyazeva, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, A.B.Dobrynin, I.A.Litvinov, O.G.Sinyashin. *Heteroatom Chem.*, **22**, 1 (2011); <https://doi.org/10.1002/hc.20646>
1280. Y.M.Sadykova, L.M.Sadikova, A.V.Zalaltdinova, Y.K.Voronina, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, J.-L.Pirat. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **193**, 705 (2018); <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1491849>
1281. L.M.Sadikova, Y.M.Sadykova, A.V.Zalaltdinova, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, J.K.Voronina, Y.N.Mitrasov. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **191**, 1562 (2016); <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1213260>
1282. L.K.Kibardina, Y.M.Sadykova, N.V.Dalmatova, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **188**, 51 (2013); <https://doi.org/10.1080/10426507.2012.740700>
1283. Y.M.Sadykova, N.V.Dalmatova, M.F.Nagimova, Y.K.Voronina, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, O.G.Sinyashin. *Heteroatom Chem.*, **25**, 55 (2014); <https://doi.org/10.1002/hc.21135>
1284. Y.M.Sadykova, L.M.Sadikova, A.V.Zalaltdinova, A.G.Strelnik, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Mendeleev Commun.*, **28**, 655 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.11.032>
1285. Y.M.Sadykova, A.V.Zalaltdinova, L.M.Trofimova, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 1135 (2019); <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02591-6>

1286. V.V.Sennikova, A.V.Zalaltdinova, Y.M.Sadykova, A.R.Khamatgalimov, A.S.Gazizov, A.D.Voloshina, A.P.Lyubina, S.K.Amerhanova, J.K.Voronina, E.A.Chugunova, N.O.Appazov, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 14348 (2022); <https://doi.org/10.3390/ijms232214348>
1287. Y.M.Sadykova, L.M.Sadikova, A.R.Badrtidinova, A.B.Dobrynin, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **190**, 2267 (2015); <https://doi.org/10.1080/10426507.2015.1073283>
1288. Y.M.Sadykova, N.V.Dalmatova, Y.K.Voronina, A.R.Burilov, M.A.Pudovik, O.G.Sinyashin. *Heteroatom Chem.*, **23**, 340 (2012); <https://doi.org/10.1002/hc.21022>
1289. A.V.Zalaltdinova, Y.M.Sadykova, A.K.Smailov, L.M.Trofimova, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **197**, 549 (2022); <https://doi.org/10.1080/10426507.2021.2008926>
1290. Y.M.Sadykova, L.M.Sadikova, A.V.Zalaltdinova, Z.N.Sultanova, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **194**, 368 (2019); <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1547721>
1291. Y.M.Sadykova, L.M.Sadikova, A.V.Zalaltdinova, Z.N.Sultanova, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 1941 (2018); <https://doi.org/10.1134/S1070363218090323>
1292. Y.M.Sadykova, A.V.Zalaltdinova, A.K.Smailov, L.M.Trofimova, J.K.Voronina, A.R.Burilov, M.A.Pudovik. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 1605 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02856-5>
1293. A.V.Nemtarev, V.F.Mironov, E.N.Varaksina, A.T.Gubaidullin, D.B.Krivolapov, R.Z.Musin, I.A.Litvinov. *Russ. Chem. Bull.*, **63**, 149 (2014); <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0409-x>
1294. A.V.Nemtarev, V.F.Mironov, A.S.Aniskin, D.S.Baranov, D.B.Krivolapov, R.Z.Musin, S.F.Vasilevskii. *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 1299 (2016); <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1452-6>
1295. V.F.Mironov, A.V.Nemtarev, E.N.Varaksina, A.A.Shtyrlina, A.T.Gubaidullin, I.A.Litvinov, A.B.Dobrynin. *Russ. J. Org. Chem.*, **50**, 864 (2014); <https://doi.org/10.1134/S1070428014060190>
1296. J.Corpas, P.Mauleón, R.Gómez Arrayás, J.C.Carretero. *Org. Lett.*, **22**, 6473 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02281>
1297. K.Fourmy, D.H.Nguyen, O.Dechy-Cabaret, M.Gouygou. *Catal. Sci. Technol.*, **5**, 4289 (2015); <https://doi.org/10.1039/C4CY01701C>
1298. A.A.Zagidullin, I.A.Bezkishko, V.A.Miluykov, O.G.Sinyashin. *Mendeleev Commun.*, **23**, 117 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.05.001>
1299. L.Kollár, G.Keglevich. *Chem. Rev.*, **110**, 4257 (2010); <https://doi.org/10.1021/cr900364c>
1300. N.Asok, J.R.Gaffen, T.Baumgartner. *Acc. Chem. Res.*, **56**, 536 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00707>
1301. M.P.Duffy, W.Delaunay, P.-A.Bouit, M.Hissler. *Chem. Soc. Rev.*, **45**, 5296 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6CS00257A>
1302. C.Fave, M.Hissler, T.Kárpáti, J.Rault-Berthelot, V.Deborde, L.Toupet, L.Nyulászi, R.Réau. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6058 (2004); <https://doi.org/10.1021/ja0317067>
1303. C.Fave, T.Cho, M.Hissler, C.Chen, T.Luh, C.Wu, R.Réau. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9254 (2003); <https://doi.org/10.1021/ja035155w>
1304. T.Baumgartner. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 1613 (2014); <https://doi.org/10.1021/ar500084b>
1305. A.M.Shameem, A.Orthaber. *Chem. – Eur. J.*, **22**, 10718 (2016); <https://doi.org/10.1002/chem.201600005>
1306. E.Yamaguchi, C.Wang, A.Fukazawa, M.Taki, Y.Sato, T.Sasaki, M.Ueda, N.Sasaki, T.Higashiyama, S.Yamaguchi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 4539 (2015); <https://doi.org/10.1002/anie.201500229>
1307. M.Scheer, G.Balazs, A.Seitz. *Chem. Rev.*, **110**, 4236 (2010); <https://doi.org/10.1021/cr100010e>
1308. V.A.Milykov, Y.H.Budnikova, O.G.Sinyashin. *Russ. Chem. Rev.*, **7**, 781 (2005); <https://doi.org/10.1070/RC2005v074n09ABEH001182>
1309. A.A.Zagidullin, A.V.Petrov, I.A.Bezkishko, V.A.Miluykov. *Russ. Chem. Bull.*, **70**, 1260 (2021); <https://doi.org/10.1007/s11172-021-3209-0>
1310. I.A.Bezkishko, A.A.Zagidullin, V.A.Miluykov, O.G.Sinyashin. *Russ. Chem. Rev.*, **83**, 555 (2014); <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n06ABEH004442>
1311. E.Oshchepkova, A.Zagidullin, T.Burganov, S.Katsyuba, V.Miluykov, O.Lodochnikova. *Dalton Trans.*, **47**, 11521 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8DT02208A>
1312. A.A.Zagidullin, M.N.Khrizanforov, I.A.Bezkishko, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, V.A.Miluykov. *J. Organomet. Chem.*, **956**, 122122 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122122>
1313. I.A.Bezkishko, A.A.Zagidullin, A.V.Petrov, V.A.Miluykov, T.I.Burganov, S.A.Katsyuba, O.G.Sinyashin. *J. Organomet. Chem.*, **844**, 1 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.05.037>
1314. A.Petrov, L.Conrad, N.T.Coles, M.Weber, D.Andrae, A.Zagidullin, V.Miluykov, C.Müller. *Chem. – Eur. J.*, **28**, e2022030 (2022); <https://doi.org/10.1002/chem.202203056>
1315. V.Miluykov, I.Bezkishko, A.Zagidullin, O.Sinyashin, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins. *Eur. J. Org. Chem.*, 1269 (2009); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200801181>
1316. S.A.Katsyuba, T.I.Burganov, E.E.Zvereva, A.A.Zagidullin, V.A.Miluykov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, O.G.Sinyashin. *J. Phys. Chem. A*, **118**, 12168 (2014); <https://doi.org/10.1021/jp510712s>
1317. A.Zagidullin, V.Miluykov, O.Sinyashin, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins. *Heteroatom Chem.*, **25**, 28 (2014); <https://doi.org/10.1002/hc.21132>
1318. I.A.Bezkishko, A.A.Zagidullin, V.A.Miluykov. *Russ. Chem. Bull.*, **69**, 435, (2020); <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2782-y>
1319. A.Karasik, O.Sinyashin. In *Phosphorus Compounds Advanced Tools in Catalysis and Material Sciences. (Ser. Catalysis by Metal Complexes)*. Vol. 37. (Eds M.Peruzzini, L.Gonsalvi). (Springer, 2011). P. 375
1320. E.Musina, A.Karasik, O.Sinyashin, G.Nikonov. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 117. (Eds E.F.V.Scriven, C.A.Ramsden). (Elsevier, 2015). P. 83
1321. A.Karasik, E.Musina, A.Balueva, I.Strelnik, O.Sinyashin. *Pure Appl. Chem.*, **89**, 293 (2017); <https://doi.org/10.1515/pac-2016-1022>
1322. M.B.Smith. *Molecules*, **27**, 6293 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27196293>
1323. E.Bálint, Á.Tajti, A.Tripolszky, G.Keglevich. *Dalton Trans.*, **47**, 4755 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8DT00178B>
1324. D.Moiseev. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **198**, 867 (2023); <https://doi.org/10.1080/10426507.2023.2235054>
1325. A.D.Phillips, L.Gonsalvi, A.Romerosa, F.Vizza, M.Peruzzini. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 955 (2004); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.03.010>
1326. A.Karasik, A.Balueva, E.Musina, O.Sinyashin. *Mendeleev Commun.*, **23**, 237 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.09.001>
1327. M.Fontecave, V.Artero. *C.R. Chimie*, **14**, 362 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.01.013>
1328. V.Khrizanforova, A.Karasik, Yu.Budnikova. *Russ. Chem. Rev.*, **86**, 298 (2017); <https://doi.org/10.1070/RCR4676>
1329. R.Galimullina, M.Valitov, Yu.Spiridonova, E.Musina, S.Krasnov, M.Kadirov, A.Karasik, Yu.Budnikova, O.Sinyashin. *Russ. J. Phys. Chem. A*, **85**, 2214 (2011); <https://doi.org/10.1134/S0036024411120119>

1330. E.Wiedner, A.Appel, S.Raugei, W.Shaw, R.M.Bullock. *Chem. Rev.*, **122**, 12427 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c01001>
1331. A.Karasik, A.Balueva, O.Sinyashin. *C.R. Chimie*, **13**, 1151 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.04.006>
1332. Sh.Latypov, A.Strelnik, A.Balueva, A.Karasik, O.Sinyashin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **7**, 1068 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejic.201501331>
1333. S.Ignatieva, A.Balueva, A.Karasik, Sh.Latypov, A.Nikonova, O.Naumova, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, O.Sinyashin. *Inorg. Chem.*, **49**, 12, 5407 (2010); <https://doi.org/10.1021/ic902564n>
1334. Sh.Latypov, A.Strelnik, S.Ignatieva, E.Hey-Hawkins, A.Balueva, A.Karasik, O.Sinyashin. *J. Phys. Chem. A*, **116**, 3182 (2012); <https://doi.org/10.1021/jp209281c>
1335. A.Karasik, J.Heinicke, A.Balueva, G.Thede, P.Jones, O.Sinyashin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3682 (2020); <https://doi.org/10.1002/ejic.202000551>
1336. E.Musina, V.Khrizanforova, I.Strelnik, M.Valitov, Yu.Spiridonova, D.Krivilapov, I.Litvinov, M.Kadirov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, Yu.Budnikova, A.Karasik, O.Sinyashin. *Chem. – Eur. J.*, **20**, 3169 (2014); <https://doi.org/10.1002/chem.201304234>
1337. V.Khrizanforova, E.Musina, M.Khrizanforov, T.Gerasimova, S.Katsyuba, Yu.Spiridonova, D.Islamov, O.Kataeva, A.Karasik, O.Sinyashin, Yu.Budnikova. *J. Organomet. Chem.*, **14**, 789 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.04.044>
1338. I.Strelnik, I.Dayanova, I.Kolesnikov, R.Fayzullin, I.Litvinov, A.Samigullina, T.Gerasimova, S.Katsyuba, E.Musina, A.Karasik. *Inorg. Chem.*, **58**, 1048 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01862>
1339. I.Dayanova, A.Fayezova, I.Strelnik, I.Litvinov, D.Islamov, I.Kolesnikov, T.Gerasimova, E.Musina, A.Karasik. *Inorganics*, **10**, 224 (2022); <https://doi.org/10.3390/inorganics10120224>
1340. I.Strelnik, E.Musina, S.Ignatieva, A.Balueva, T.Gerasimova, S.Katsyuba, D.Krivilapov, A.Dobrynin, Ch.Bannwarth, S.Grimme, I.Kolesnikov, A.Karasik, O.Sinyashin. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **643**, 895 (2017); <https://doi.org/10.1002/zaac.201700049>
1341. I.Strelnik, I.Dayanova, T.Gerasimova, S.Katsyuba, I.Kolesnikov, A.Kalinichev, A.Shmelev, D.Islamov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, E.Musina, A.Karasik. *Inorg. Chem.*, **61**, 16596 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c01901>
1342. A.Karasik, D.Kulikov, A.Balueva, S.Ignat'eva, O.Kataeva, P.Lönnecke, A.Kozlov, Sh.Latypov, E.Hey-Hawkins, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, 490 (2009); <https://doi.org/10.1039/B812508B>
1343. A.Balueva, Yu.Nikolaeva, E.Musina, I.Litvinov, A.Karasik. *Molecules*, **28**, 680 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28020680>
1344. Yu.Nikolaeva, A.Balueva, E.Musina, A.Karasik, O.Sinyashin. *Macrocyclics*, **8**, 402 (2015); <https://doi.org/10.6060/mhc150976b>
1345. Yu. Nikolaeva, A.Balueva, A.Khafizov, I.Strelnik, T.Gerasimova, S.Katsyuba, I.Litvinov, E.Musina, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **47**, 7715 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8DT01073K>
1346. Yu.Nikolaeva, A.Balueva, S.Ignat'eva, E.Musina, A.Karasik. *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 1319 (2016); <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1455-3>
1347. E.Musina, L.Musin, I.Litvinov, A.Karasik. *Russ. J. Gen. Chem.*, **90**, 224 (2020); <https://doi.org/10.1134/S1070363220020097>
1348. E.Musina, A.Karasik, A.Balueva, I.Strelnik, T.Fesenko, A.Dobrynin, T.Gerasimova, S.Katsyuba, O.Kataeva, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, O.Sinyashin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1857 (2012); <https://doi.org/10.1002/ejic.201101337>
1349. T.Fesenko, I.Strelnik, E.Musina, A.Karasik, O.Sinyashin. *Russ. Chem. Bull.*, **61**, 1792 (2012) [Т.Фесенко, И.Стрельник, Э.Мусина, А.Карасик, О.Синяшин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1776 (2012)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0247-7>
1350. E.Musina, T.Fesenko, I.Strelnik, F.Polyancev, Sh.Latypov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **44**, 13565 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5DT01910A>
1351. T.Wittmann, E.Musina, D.Krivilapov, I.Litvinov, S.Kondrashova, Sh.Latypov, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **46**, 12417 (2017); <https://doi.org/10.1039/C7DT03010J>
1352. E.Musina, T.Wittmann, Sh.Latypov, S.Kondrashova, P.Lönnecke, I.Litvinov, E.Hey-Hawkins, A.Karasik. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3053 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejic.201900386>
1353. R.Naumov, E.Musina, K.Kanunnikov, T.Fesenko, D.Krivilapov, I.Litvinov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **43**, 12784 (2014); <https://doi.org/10.1039/C4DT01619J>
1354. T.Wittmann, E.Musina, I.Litvinov, A.Karasik, O.Sinyashin. *Russ. J. Gen. Chem.*, **88**, 2449 (2018) [Т.Виттманн, Э.Мусина, И.Литвинов, А.Карасик, О.Синяшин. *Журн. общ. химии*, **88**, 1927 (2018)]; <https://doi.org/10.1134/S1070363218110336>
1355. E.Musina, R.Naumov, K.Kanunnikov, A.Dobrynin, S.Gómez-Ruiz, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **47**, 16977 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8DT03214A>
1356. E.Musina, T.Wittmann, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *Russ. Chem. Bull.*, **67**, 328 (2018); <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2078-7>
1357. A.Karasik, R.Naumov, K.Kanunnikov, D.Krivilapov, I.Litvinov, P.Lönnecke, A.Balueva, E.Musina, E.Hey-Hawkins, O.Sinyashin. *Macrocyclics*, **7** (2), 181 (2014); <https://doi.org/10.6060/mhc140507b>
1358. E.Musina, I.Strelnik, A.Shpagina, A.Balueva, T.Wittmann, R.Fayzullin, A.Karasik. *Polyhedron*, **225**, 116053 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.116053>
1359. R.Naumov, A.Karasik, K.Kanunnikov, A.Kozlov, Sh.Latypov, O.Sinyashin, K.Domasevitch, E.Hey-Hawkins. *Mendeleev Commun.*, **18**, 80 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2008.03.008>
1360. R.Naumov, A.Kozlov, K.Kanunnikov, S.Gómez-Ruiz, E.Hey-Hawkins, Sh.K.Latypov, A.Karasik, O.Sinyashin. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 1034 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.056>
1361. E.Musina, T.Wittmann, L.Musin, A.Balueva, A.Shpagina, I.Litvinov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *J. Org. Chem.*, **85**, 14610 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01317>
1362. E.Musina, T.Wittmann, A.Shpagina, A.Karasik, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins. *Mendeleev Commun.*, **30**, 697 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.11.002>
1363. E.Musina, A.Shamsieva, I.Strelnik, T.Gerasimova, D.Krivilapov, I.Kolesnikov, E.Grachova, S.Tunik, C.Bannwarth, S.Grimme, S.Katsyuba, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **45**, 2250 (2016); <https://doi.org/10.1039/C5DT03346B>
1364. A.Shamsieva, E.Musina, T.Gerasimova, R.Fayzullin, I.Kolesnikov, A.Samigullina, S.Katsyuba, A.Karasik, O.Sinyashin. *Inorg. Chem.*, **58**, 7698 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b03474>
1365. A.Shamsieva, E.Musina, T.Gerasimova, I.Strelnik, A.Strelnik, I.Kolesnikov, A.Kalinichev, D.Islamov, A.Samigullina, P.Lönnecke, S.Katsyuba, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *Dalton Trans.*, **49**, 11997 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0DT01843K>
1366. A.Kalinichev, A.Shamsieva, I.Strelnik, E.Musina, E.Lähderanta, A.Karasik, O.Sinyashin, I.Kolesnikov. *Sensors Actuators A: Phys.*, **325**, 112722 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.sna.2021.112722>

1367. A.Shamsieva, I.Kolesnikov, I.Strelnik, T.Gerasimova, A.Kalinichev, S.Katsyuba, E.Musina, E.Lähteranta, A.Karasik, O.Sinyashin. *J. Phys. Chem. C*, **123**, 25863 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b07603>
1368. E.Musina, T.Wittmann, A.Dobrynin, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Karasik, O.Sinyashin. *Pure Appl. Chem.*, **89** (3), 331 (2017); <https://doi.org/10.1515/pac-2016-1013>
1369. E.Peresypkina, A.Virovets, M.Scheer. *Coord. Chem. Rev.*, **446**, 213995 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213995>
1370. A.A.Zagidullin, A.R.Lakomkina, M.N.Khrizanforov, R.R.Fayzullin, K.V.Kholin, T.P.Gerasimova, R.P.Shekurov, I.A.Bezkishko, V.A.Miluykov. *Molecules*, **28**, 2481 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28062481>
1371. I.A.Bezkishko, A.A.Zagidullin, M.N.Khrizanforov, T.P.Gerasimova, K.A.Ivshin, O.N.Kataeva, Y.S.Ganushevich, V.A.Miluykov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins. *Inorg. Chem. Front.*, **9**, 2608 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2QI00446A>
1372. A.A.Zagidullin, F.F.Akhmatkhanova, M.N.Khrizanforov, R.R.Fayzullin, T.P.Gerasimova, I.A.Bezkishko, V.A.Miluykov. *Beilstein J. Org. Chem.*, **18**, 1338 (2022); <https://doi.org/10.3762/bjoc.18.139>
1373. A.L.Zinnatullin, A.A.Zagidullin, L.I.Savostina, I.A.Bezkishko, A.V.Petrov, E.N.Dulov, R.R.Zairov, V.A.Miluykov, F.G.Vagizov. *Organometallics*, **42**, 1538 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.3c00133>
1374. A.V.Petrov, A.A.Zagidullin, I.A.Bezkishko, M.N.Khrizanforov, K.V.Kholin, T.P.Gerasimova, K.A.Ivshin, R.P.Shekurov, S.A.Katsyuba, O.N.Kataeva, Y.H.Budnikova, V.A.Miluykov. *Dalton Trans.*, **49**, 17252 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0DT03281F>
1375. V.Miluykov, I.Bezkishko, D.Krivolapov, O.Kataeva, O.Sinyashin, E.Hey-Hawkins, A.Parameswaran, Y.Krupskaya, V.Kataev, R.Klingeler, B.Büchner. *Organometallics*, **29**, 1339 (2010); <https://doi.org/10.1021/om900764q>
1376. V.A.Miluykov, I.A.Bezkishko, L.R.Kochetkova, O.N.Kataeva, T.P.Gerasimova, S.A.Katsyuba, O.G.Sinyashin, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins, A.Parameswaran, Y.Krupskaya, V.Kataev, B.Büchner. *Dalton Trans.*, **44**, 10259 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5DT00624D>
1377. R.Zaripov, E.Vavilova, V.Miluykov, I.Bezkishko, O.Sinyashin, K.Salikhov, V.Kataev, B.Büchner. *Phys. Rev. B*, **88**, 094418 (2013); <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.88.094418>
1378. A.Zagidullin, E.Grigoreva, T.Burganov, S.Katsyuba, Y.Li, P.-H.Leung, V.Miluykov. *Inorg. Chem. Commun.*, **134**, 108949 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108949>
1379. A.V.Petrov, A.A.Zagidullin, T.I.Burganov, N.I.Shatalova, S.A.Katsyuba, V.A.Miluykov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 445 (2019); <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2406-6>
1380. T.Burganov, S.Katsyuba, A.Zagidullin, E.Oshchepkova, V.Miluykov, A.Monari, X.Assfeld. *Dyes Pigm.*, **164**, 363 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.01.040>
1381. I.Strelnik, V.Gurzhiy, V.Sizov, E.Musina, A.Karasik, S.Tunik, E.Grachova. *CrystEngComm.*, **18**, 7629 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6CE01272H>
1382. I.Strelnik, E.Musina, A.Karasik, V.Sizov, E.Grachova, V.Gurzhiy, A.Melnikov, I.Kolesnikov. *Inorg. Chem.*, **59**, 244 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b02091>
1383. I.Dayanova, A.Shamsieva, I.Strelnik, T.Gerasimova, I.Kolesnikov, R.Fayzullin, D.Islamov, A.Saifina, E.Musina, E.Hey-Hawkins, A.Karasik. *Inorg. Chem.*, **60**, 5402 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c00442>
1384. N.Shamsutdinova, I.Strelnik, E.Musina, T.Gerasimova, S.Katsyuba, V.Babaev, D.Krivolapov, I.Litvinov, A.Mustafina, A.Karasik, O.Sinyashin. *New J. Chem.*, **40**, 9853 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6NJ02277D>
1385. I.Strelnik, I.Dayanova, D.Krivolapov, I.Litvinov, E.Musina, A.Karasik, O.Sinyashin. *Polyhedron*, **139**, 1 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.09.047>
1386. V.Khrizanforova, V.Morozov, A.Strelnik, Yu.Spiridonova, M.Khrizanforov, T.Burganov, S.Katsyuba, Sh.Latypov, M.Kadirov, A.Karasik, O.Sinyashin, Yu.Budnikova. *Electrochim. Acta*, **225**, 467 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.12.081>
1387. N.Kireev, A.Kiryutin, A.Pavlov, A.Yurkovskaya, E.Musina, A.Karasik, E.Shubina, K.Ivanov, N.Belkova. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4265 (2021); <https://doi.org/10.1002/ejic.202100489>
1388. M.Kadirov, A.Karasik, I.Nizameev, I.Strelnik, K.Kholin, D.Kadirov, T.Ismaev, Yu.Budnikova, O.Sinyashin. *Energy Technol.*, **6**, 1088 (2018); <https://doi.org/10.1002/ente.201700711>
1389. M.Kadirov, A.Karasik, I.Nizameev, Yu.Spiridonova, M.Khrizanforov, D.Kadirov, G.Nizameeva, V.Khrizanforova, D.Mukhametzyanova, Yu.Budnikova, O.Sinyashin. *Energy Technol.*, **7**, 1900020 (2019); <https://doi.org/10.1002/ente.201900020>
1390. H.Shet, U.Parmar, S.Bhilare, A.R.Kapdi. *Org. Chem. Front.*, **8**, 1599 (2021); <https://doi.org/10.1039/D0QO01194K>
1391. A.Zagidullin, V.Miluykov, F.Poyancev, Sh.Latypov, O.Sinyashin, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins. *Eur. J. Org. Chem.*, 5326 (2015); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500558>
1392. A.A.Zagidullin, Y.S.Ganushevich, V.A.Miluykov, P.Lönnecke, E.Hey-Hawkins. *J. Organomet. Chem.*, **914**, 121218 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121218>
1393. E.S.Oshchepkova, A.A.Zagidullin, V.A.Miluykov, O.G.Sinyashin. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **191**, 1530 (2016); <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1212350>
1394. A.A.Zagidullin, E.S.Oshchepkova, I.V.Chuchelkin, S.A.Kondrashova, V.A.Miluykov, Sh.K.Latypov, K.N.Gavrilov, E.Hey-Hawkins. *Dalton Trans.*, **48**, 4677 (2019); <https://doi.org/10.1039/C9DT00443B>
1395. A.A.Zagidullin, E.S.Grigoreva, N.I.Shatalova, V.A.Miluykov. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **197**, 601 (2022); <https://doi.org/10.1080/10426507.2021.2025055>
1396. A.Zagidullin, V.Miluykov, O.Sinyashin, E.Hey-Hawkins. *Catal. Today*, **279**, 142 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2016.06.015>
1397. H.Yu, H.Yang, E.Shi, W.Tang. *Med. Drug Discov.*, **8**, 100063 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100063>
1398. Ju.Elistratova, B.Faizullin, N.Shamsutdinova, A.Gubaidullin, I.Strelnik, V.Babaev, K.Kholin, I.Nizameev, E.Musina, R.Khairullin, A.Karasik, A.Mustafina. *Inorg. Chim. Acta*, **485**, 26 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.10.006>
1399. B.Faizullin, I.Dayanova, I.Strelnik, K.Kholin, I.Nizameev, A.Gubaidullin, A.Voloshina, T.Gerasimova, I.Kashnik, K.Brylev, G.Sibgatullina, D.Samigullin, K.Petrov, E.Musina, A.Karasik, A.Mustafina. *Nanomaterials*, **12**, 3229 (2022); <https://doi.org/10.3390/nano12183229>
1400. B.Faizullin, I.Strelnik, I.Dayanova, T.Gerasimova, K.Kholin, I.Nizameev, A.Voloshina, A.Gubaidullin, S.Fedosimova, M.Mikhailov, M.Sokolov, G.Sibgatullina, D.Samigullin, K.Petrov, A.Karasik, A.Mustafina. *Mater. Sci. Eng. C*, **128**, 112355 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112355>
1401. Ju.Elistratova, B.Faizullin, I.Strelnik, T.Gerasimova, R.Khairullin, A.Sapunova, A.Voloshina, T.Mukhametzyanov, E.Musina, A.Karasik, A.Mustafina. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **196**, 111306 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.colsurf.2020.111306>
1402. J.Elistratova, I.Strelnik, K.Brylev, M.Shestopalov, T.Gerasimova, V.Babaev, K.Kholin, A.Dobrynin, E.Musina, S.Katsyuba, A.Mustafina, A.Karasik, O.Sinyashin. *J. Luminesc.*, **196**, 485 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2017.11.041>
1403. A.Karasik, E.Musina, I.Strelnik, I.Dayanova, Ju.Elistratova, A.Mustafina, O.Sinyashin. *Pure Appl. Chem.*, **91**, 839 (2019); <https://doi.org/10.1515/pac-2018-0926>

1404. K.Sumoto, F.Fujisaki, K.Shoji. *Heterocycles*, **78**, 213 (2009);
<https://doi.org/10.3987/com-08-11519>
1405. T.A.Cernak, J.L.Gleason. *Heterocycles*, **71**, 117 (2007);
<https://doi.org/10.3987/COM-06-10914>
1406. J.M.Fraile, G.Lafuente, J.A.Mayoral, A.Pallarès. *Tetrahedron*, **67**, 8639 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.034>
1407. M.E.Kukushkin, N.A.Karpov, D.E.Shybanov, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Mendeleev Commun.*, **32**, 126 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.01.041>
1408. V.K.Novotortsev, D.M.Kuandykov, M.E.Kukushkin, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Mendeleev Commun.*, **32**, 769 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.11.020>
1409. P.Hjerrild, T.Tørring, T.B.Poulsen. *Nat. Prod. Rep.*, **37**, 1043 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0NP00009D>
1410. O.Y.Kuznetsova, R.L.Antipin, A.V.Udina, O.O.Krasnovskaya, E.K.Beloglazkina, V.I.Terenin, V.E.Koteliansky, N.V.Zyk, A.G.Majouga. *J. Heterocycl. Chem.*, **53**, 1570 (2016);
<https://doi.org/10.1002/jhet.2464>
1411. M.E.Kukushkin, D.A.Skvortsov, M.A.Kalinina, V.A.Tafeenko, V.V.Burmistrov, G.M.Butov, N.V.Zyk, A.G.Majouga, E.K.Beloglazkina. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **195**, 544 (2020);
<https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1723590>
1412. A.I.Khodair. *Carbohydr. Res.*, **331**, 445 (2001);
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00040-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00040-4)
1413. V.K.Novotortsev, M.E. Kukushkin, V.A.Tafeenko, D.A.Skvortsov, M.A.Kalinina, R.V.Timoshenko, N.S.Chmelyuk, L.A.Vasilyeva, B.N.Tarasevich, P.V.Gorelkin, A.S.Erofeev, A.G.Majouga, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 1 (2021);
<https://doi.org/10.3390/ijms22052613>
1414. A.Beloglazkina, A.Barashkin, V.Polyakov, G.Kotovskiy, N.Karpov, S.Mefedova, B.Zagribelny, Y.Ivanenkov, M.Kalinina, D.Skvortsov, V.Tafeenko, N.Zyk, A.Majouga, E.Beloglazkina. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 747 (2020);
<https://doi.org/10.1007/s10593-020-02726-0>
1415. A.A.Barashkin, V.S.Polyakov, N.L.Shikut, A.D.Putilova, A.R.Gorovoy, V.A.Tafeenko, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Russ. J. Org. Chem.*, **58**, 1362 (2022);
<https://doi.org/10.1134/s1070428022090251>
1416. E.A.Dlin, G.M.Averochkin, A.V.Finko, N.S.Vorobyeva, E.K.Beloglazkina, N.V.Zyk, Y.A.Ivanenkov, D.A.Skvortsov, V.E.Koteliansky, A.G.Majouga. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5501 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.102>
1417. O.Vyhivskiy, E.A.Dlin, A.V.Finko, S.P.Stepanova, Y.A.Ivanenkov, D.A.Skvortsov, A.V.Mironov, N.V.Zyk, A.G.Majouga, E.K.Beloglazkina. *ACS Comb. Sci.*, **21**, 456 (2019); <https://doi.org/10.1021/acscmbosci.9b00021>
1418. M.Kukushkin, V.Novotortsev, V.Filatov, Y.Ivanenkov, D.Skvortsov, M.Veselov, R.Shafikov, A.Moiseeva, N.Zyk, A.Majouga, E.Beloglazkina. *Molecules*, **26**, 1 (2021);
<https://doi.org/10.3390/molecules26247645>
1419. D.E.Shybanov, M.E.Kukushkin, Y.S.Hrytseniuk, Y.K.Grishin, V.A.Roznyatovsky, V.A.Tafeenko, D.A.Skvortsov, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, (2023);
<https://doi.org/10.3390/ijms24055037>
1420. Y.A.Ivanenkov, S.V.Vasilevski, E.K.Beloglazkina, M.E.Kukushkin, A.E.Machulkin, M.S.Veselov, N.V.Chufarova, E.S.Chernyaginab, A.S.Vanzcool, N.V.Zyk, D.A.Skvortsov, A.A.Khutornenko, A.L.Rusanov, A.G.Tonevitsky, O.A.Dontsova, A.G.Majouga. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 404 (2015);
<https://doi.org/doi:10.1016/j.bmcl.2014.09.070>
1421. J.He, G.Ouyang, Z.Yuan, R.Tong, J.Shi, L.Ouyang. *Molecules*, **18**, 5142 (2013); <https://doi.org/10.3390/molecules18055142>
1422. Y.A.Ivanenkov, M.S.Veselov, I.G.Rezekin, D.A.Skvortsov, Y.B.Sandulenko, M.V.Polyakova, D.S.Bezrukov, S.V.Vasilevsky, M.E.Kukushkin, A.A.Moiseeva, A.V.Finko., V.E.Koteliansky, N.L.Klyachko, L.A.Filatova, E.K.Beloglazkina, N.V.Zyk, A.G.Majouga. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 4 (2016);
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.12.050>
1423. A.A.Barashkin, V.S.Polyakov, N.L.Shikut, A.D.Putilova, A.R.Gorovoy, A.D.Degtiarev, V.A.Tafeenko, B.N.Tarasevich, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Mendeleev Commun.*, **32**, 1 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.03.022>
1424. A.V.Finko, S.P.Stepanova, M.E.Kukushkin, S.V.Kovalev, B.N.Tarasevich, V.A.Chertkov, N.V.Zyk, A.G.Majouga, E.K.Beloglazkina. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 946 (2020);
<https://doi.org/10.1134/S1070428020050322>
1425. V.K.Novotortsev, M.E.Kukushkin, V.A.Tafeenko, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *Mendeleev Commun.*, **30**, 320 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.05.020>
1426. M.E.Kukushkin, A.A.Kondratieva, N.A.Karpov, D.E.Shybanov, V.A.Tafeenko, V.A.Roznyatovsky, Y.K.Grishin, A.A.Moiseeva, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *R. Soc. Open Sci.*, **9**, 211967.(2022);
1427. M.E.Filkina, D.N.Baray, E.K.Beloglazkina, Y.K.Grishin, V.A.Roznyatovsky, M.E.Kukushkin. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 1289 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24021289>
1428. D.E.Shybanov, M.E.Filkina, M.E.Kukushkin, Y.K.Grishin, V.A.Roznyatovsky, N.V.Zyk, E.K.Beloglazkina. *New J. Chem.*, **46**, 18575 (2022);
<https://doi.org/10.1039/D2NJ03756D>
1429. D.E.Shybanov, M.E.Kukushkin, V.A.Tafeenko, N.V.Zyk, Y.K.Grishin, V.A.Roznyatovsky, E.K.Beloglazkina. *Mendeleev Commun.*, **31**, 246 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.03.034>
1430. A.F.Pozharskiĭ, A.R.Katritzky, A.T.Soldatenkov. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry, and Applications*. (2nd Edn). (Chichester: Wiley, 2011)
1431. M.Hesse. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?* (Zürich, Weinheim, New York: Wiley-VCH, 2002)
1432. E.Vitaku, D.T.Smith, J.T.Njardarson. *J. Med. Chem.*, **57**, 10257 (2014); <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
1433. E.J.Barreiro. In *Drug Discovery*. (Ed. S.Bräse). (Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2015). P. 1;
<https://doi.org/10.1039/9781782622246-00001>
1434. M.Berthelot. *La Synthèse Chimique*. (Paris: Germer Bailliere, 1876). 275 p.
1435. L.F.Tietze. *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996);
<https://doi.org/10.1021/cr950027e>
1436. P.T.Anastas, J.C.Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*. (Oxford: Oxford University Press, 1998)
1437. N.S.Prostakov, A.V.Varlamov, I.V.Shendrik, A.P.Krapivko, N.I.Golovtsov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **22**, 192 (1986);
<https://doi.org/10.1007/BF00519942>
1438. N.S.Prostakov, A.V.Varlamov, N.Islam, N.Saksena, D.N'ende. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **23**, 588 (1987);
<https://doi.org/10.1007/BF00476393>
1439. A.V.Varlamov, T.N.Borisova, L.G.Voskressensky, B.Nsabimana, A.I.Chernyshev. *Heterocycl. Commun.*, **7**, 461 (2001); <https://doi.org/10.1515/HC.2001.7.5.461>
1440. T.N.Borisova, L.G.Voskressensky, T.A.Soklakova, L.N.Kulikova, A.V.Varlamov. *Mol. Diver.*, **6**, 207 (2003);
<https://doi.org/10.1023/B:MODI.0000006760.30731.46>
1441. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, T.M.Kamalitinova, A.A.Titov, A.V.Listratova, A.V.Varlamov. *Russ. Chem. Bull.*, **59**, 647 (2010); <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0119-y>
1442. A.V.Varlamov, T.N.Borisova, L.G.Voskressensky, T.A.Soklakova, L.N.Kulikova, A.I.Chernyshev, G.G.Alexandrov. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6767 (2002);
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01520-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01520-4)
1443. L.G.Voskressensky, A.A.Titov, T.N.Borisova, A.V.Listratova, R.S.Borisov, L.N.Kulikova, A.V.Varlamov. *Tetrahedron*, **66**, 5140 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.104>
1444. L.G.Voskressensky, S.A.Kovaleva, T.N.Borisova, A.V.Listratova, A.B.Eresko, V.S.Tolkunov, S.V.Tolkunov, A.V.Varlamov. *Tetrahedron*, **66**, 9421 (2010);
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.098>

1445. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, S.A.Kovaleva, L.N.Kulikova, A.V.Listratova, S.V.Tolkunov, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 354 (2010); <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0513-2>
1446. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, S.A.Kovaleva, A.V.Listratova, L.N.Kulikova, V.N.Khrustalev, M.V.Ovcharov, A.V.Varlamov. *Russ. Chem. Bull.*, **61**, 370 (2012); <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0052-3>
1447. L.G.Voskressensky, S.A.Kovaleva, T.N.Borisova, A.A.Titov, F.Toze, A.V.Listratova, V.N.Khrustalev, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 17 (2015); <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1652-2>
1448. L.G.Voskressensky, L.N.Kulikova, A.S.Kasatochkina, A.V.Listratova, F.A.Toze, T.N.Borisova, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1013 (2010); <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0617-8>
1449. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, M.I.Babakhanova, A.A.Titov, T.M.Chervyakova, R.A.Novikov, A.V.Butin, V.N.Khrustalev, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1785 (2014); <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1431-5>
1450. L.G.Voskressensky, A.A.Titov, M.S.Kobzev, R.Samavati, R.S.Borisov, L.N.Kulikova, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 68 (2016); <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1831-9>
1451. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, T.M.Chervyakova, A.A.Titov, A.V.Kozlov, E.A.Sorokina, R.Samavati, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 658 (2014); <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1518-z>
1452. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, T.M.Chervyakova, M.D.Matveeva, D.V.Galaktionova, S.V.Tolkunov, V.S.Tolkunova, A.B.Eresko, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 1338 (2014); <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1597-x>
1453. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, M.I.Babakhanova, T.M.Chervyakova, A.A.Titov, R.A.Novikov, F.Toze, T.T.A.Dang, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 639 (2015); <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1751-0>
1454. R.S.Borisov, L.G.Voskressensky, A.I.Polyakov, T.N.Borisova, A.V.Varlamov. *Synlett*, **25**, 0955 (2014); <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340861>
1455. A.Titov, R.Samavati, E.Alexandrova, T.Borisova, T.Dang Thi, V.Nguyen, T.Le, A.Varlamov, E.Van Der Eycken, L.Voskressensky. *Molecules*, **23**, 3010 (2018); <https://doi.org/10.3390/molecules23113010>
1456. L.G.Voskressensky, A.A.Titov, M.S.Dzhankaziev, T.N.Borisova, M.S.Kobzev, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, A.V.Aksenov, A.V.Varlamov. *New J. Chem.*, **41**, 1902 (2017); <https://doi.org/10.1039/C6NJ03403A>
1457. A.A.Titov, M.S.Kobzev, M.Catto, M.D.Candia, N.Gambacorta, N.Denora, L.Pisani, O.Nicolotti, T.N.Borisova, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky, C.D.Altomare. *ACS Chem. Neurosci.*, **12**, 340 (2021); <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00706>
1458. M.S.Kobzev, A.A.Titov, E.V.Alexandrova, R.Purgatorio, M.Catto, E.A.Sorokina, T.N.Borisova, A.V.Varlamov, C.D.Altomare, L.G.Voskressensky. *Mol. Divers.*, **26**, 1243 (2022); <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10185-8>
1459. A.A.Titov, R.Purgatorio, A.Y.Obydennik, A.V.Listratova, T.N.Borisova, M.De Candia, M.Catto, C.D.Altomare, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Molecules*, **27**, 6276 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27196276>
1460. A.A.Titov, M.S.Kobzev, T.N.Borisova, A.V.Listratova, T.V.Evenko, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Eur. J. Org. Chem.*, 3041 (2020); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000203>
1461. A.A.Titov, M.Niso, M.D.Candia, M.S.Kobzev, A.V.Varlamov, T.N.Borisova, L.G.Voskressensky, N.A.Colabufo, S.Cellamare, L.Pisani, C.D.Altomare. *Future Med. Chem.*, **11**, 2095 (2019); <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0037>
1462. A.A.Titov, M.S.Kobzev, T.N.Borisova, E.A.Sorokina, E.Van Der Eycken, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Synlett*, **31**, 672 (2020); <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691586>
1463. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, M.D.Matveeva, V.N.Khrustalev, A.V.Aksenov, A.A.Titov, A.E.Vartanova, A.V.Varlamov. *RSC Adv.*, **6**, 74068 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6RA15810B>
1464. L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, M.D.Matveeva, V.N.Khrustalev, A.A.Titov, A.V.Aksenov, S.V.Dyachenko, A.V.Varlamov. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 877 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.061>
1465. A.A.Ershova, A.D.Zinoveva, T.N.Borisova, A.A.Titov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky, V.T.Nguyen, T.A.Le. *Tetrahedron Lett.*, **60**, 151264 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151264>
1466. A.D.Zinoveva, T.N.Borisova, P.A.Politova, A.A.Titov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky, V.T.Nguyen, T.A.Le. *ChemistrySelect*, **5**, 10821 (2020); <https://doi.org/10.1002/slct.202002684>
1467. A.A.Nevskaya, A.R.Miftyakhova, L.V.Anikina, T.N.Borisova, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Tetrahedron Lett.*, **87**, 153552 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153552>
1468. A.R.Miftyakhova, M.B.Sidakov, T.N.Borisova, V.V.Ilyushenkova, A.N.Fakhrutdinov, E.A.Sorokina, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Tetrahedron Lett.*, **103**, 153991 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.153991>
1469. A.R.Miftyakhova, T.N.Borisova, A.A.Titov, M.B.Sidakov, R.A.Novikov, I.V.Efimov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Chem. Biodivers.*, **19**, e202100584 (2022); <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100584>
1470. N.E.Golantsov, A.S.Golubenkov, A.A.Festa, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Org. Lett.*, **22**, 4726 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01530>
1471. N.E.Golantsov, A.S.Golubenkov, A.A.Festa, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *J. Org. Chem.*, **87**, 3242 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02930>
1472. N.E.Golantsov, A.S.Golubenkov, A.A.Festa, A.P.Novikov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *J. Org. Chem.*, **88**, 11603 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00916>
1473. A.Y.Obydennik, A.A.Titov, A.V.Listratova, T.N.Borisova, I.L.Sokolova, V.B.Rybakov, E.V.Van Der Eycken, L.G.Voskressensky, A.V.Varlamov. *Chem. – Eur. J.*, **30**, e202302919 (2023); <https://doi.org/10.1002/chem.202302919>
1474. L.G.Voskressensky, A.A.Festa, E.A.Sokolova, A.V.Varlamov. *Tetrahedron*, **68**, 5498 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.04.087>
1475. L.G.Voskressensky, L.N.Kulikova, A.V.Listratova, R.S.Borisov, M.A.Kukaniev, A.V.Varlamov. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2269 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.02.102>
1476. L.G.Voskressensky, E.A.Sokolova, A.A.Festa, D.A.Enina, A.V.Aksenov, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **52**, 415 (2016); <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1903-x>
1477. M.F.Proença, M.Costa. *Tetrahedron*, **66**, 4542 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.059>
1478. L.G.Voskressensky, E.A.Sokolova, A.A.Festa, V.N.Khrustalev, N.Van Tuyen, L.T.Anh, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 484 (2013); <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1272-7>
1479. L.G.Voskressensky, E.A.Sokolova, A.A.Festa, A.V.Varlamov. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 5172 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.040>
1480. L.G.Voskressensky, O.A.Storozhenko, A.A.Festa, V.N.Khrustalev, T.T.A.Dang, V.T.Nguyen, A.V.Varlamov. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6475 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.10.003>
1481. L.G.Voskressensky, N.T.Dao, T.A.Li, A.A.Festa, A.V.Aksenov, A.V.Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 501 (2017); <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2083-z>

1482. L.G.Voskressensky, O.A.Storozhenko, A.A.Festa, R.A.Novikov, A.V.Varlamov. *Synthesis*, **49**, 2753 (2017); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589496>
1483. L.G.Voskressensky, A.A.Festa, E.A.Sokolova, V.N.Khrustalev, A.V.Varlamov. *Eur. J. Org. Chem.*, 6124 (2012); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200895>
1484. L.G.Voskressensky, A.A.Festa, O.A.Storozhenko, T.A.Le, V.T.Nguyen, A.V.Varlamov. *RSC Adv.*, **5**, 12442 (2015); <https://doi.org/10.1039/C4RA14122A>
1485. O.A.Storozhenko, A.A.Festa, D.R.B.Ndoutoume, A.V.Aksenov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 3078 (2018); <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.287>
1486. O.A.Storozhenko, X.Yue, A.A.Festa, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 1161 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02793-3>
1487. F.Proença, M.Costa. *Tetrahedron*, **67**, 1071 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.12.047>
1488. M.Costa, J.Noro, A.Brito, F.Proença. *Synlett*, **24**, 2255 (2013); <https://doi.org/10.1055/s-0033-1339759>
1489. E.A.Sokolova, A.A.Festa, N.E.Golantsov, N.S.Lukonina, I.N.Ioffe, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Eur. J. Org. Chem.*, 6770 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900995>
1490. E.A.Sokolova, A.A.Festa, K.Subramani, V.B.Rybakov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky, E.V.van der Eycken. *Molecules*, **25**, 4059 (2020); <https://doi.org/10.3390/molecules25184059>
1491. S.T.Chung, W.H.Huang, C.K.Huang, F.C.Liu, R.Y.Huang, C.C.Wu, A.R.Lee. *Res. Chem. Intermed.*, **42**, 1195 (2016); <https://doi.org/10.1007/s11164-015-2081-7>
1492. A.N.Vereshchagin, M.N.Elinson, Y.E.Anisina, F.V.Ryzhkov, A.S.Goloveshkin, M.P.Egorov. *J. Mol. Struct.*, **1146**, 766 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.044>
1493. K.A.Grice, R.Patil, A.Ghosh, J.D.Paner, M.A.Guerrero, E.J.M.Camacho, P.S.Cao, A.H.Niyazi, S.Zainab, R.D.Sommer, G.Waris, S.Patil. *New J. Chem.*, **42**, 1151 (2018); <https://doi.org/10.1039/C7NJ03724D>
1494. A.A.Festa, O.A.Storozhenko, N.E.Golantsov, K.Subramani, R.A.Novikov, S.O.Zaitseva, M.S.Baranov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *ChemistryOpen*, **8**, 23 (2019); <https://doi.org/10.1002/open.201800207>
1495. A.A.Festa, O.A.Storozhenko, D.R.B.Ndoutoume, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Mendeleev Commun.*, **27**, 451 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.09.006>
1496. X.Yue, O.A.Storozhenko, A.A.Festa, E.A.Sorokina, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 495 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02686-5>
1497. X.Yue, A.A.Festa, O.A.Storozhenko, A.V.Varlamov, K.Subramani, A.Boccarelli, R.Purgatorio, C.D.Altomare, L.G.Voskressensky. *Bioorg. Chem.*, **104**, 104169 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104169>
1498. S.Karthikeyan, X.Yue, A.A.Festa, L.G.Voskressensky. *J. Mol. Struct.*, **1245**, 143 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131131>
1499. A.A.Festa, N.E.Golantsov, O.A.Storozhenko, A.N.Shumsky, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *Synlett*, **29**, 898 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591529>
1500. A.A.Festa, R.R.Zalte, N.E.Golantsov, A.V.Varlamov, E.V.Van Der Eycken, L.G.Voskressensky. *J. Org. Chem.*, **83**, 9305 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01279>
1501. S.Karthikeyan, R.R.Zalte, A.A.Festa, L.G.Voskressensky. *ChemistrySelect*, **4**, 5214 (2019); <https://doi.org/10.1002/slct.201803838>
1502. J.Kuwabara, Y.Sawada, M.Yoshimatsu. *Org. Lett.*, **20**, 1130 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00058>
1503. R.R.Zalte, A.A.Festa, N.E.Golantsov, K.Subramani, V.B.Rybakov, A.V.Varlamov, R.Luque, L.G.Voskressensky. *Chem. Commun.*, **56**, 6527 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0CC01652G>
1504. R.R.Zalte, A.A.Festa, P.V.Raspertov, O.A.Storozhenko, N.E.Golantsov, V.B.Rybakov, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky. *J. Org. Chem.*, **87**, 13663 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01327>
1505. A.G.Meyer, J.H.Ryan. *Molecules*, **21**, 935 (2016); <https://doi.org/10.3390/molecules21080935>
1506. H.Pfanz, G.Kirchner. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **614**, 149 (1958); <https://doi.org/10.1002/jlac.19586140117>
1507. L.Neelakantan. *J. Org. Chem.*, **36**, 2256 (1971); <https://doi.org/10.1021/jo00815a012>
1508. S.Akabori, K.Momotani. *Nippon Kagaku Kaishi*, **64**, 608 (1943); <https://doi.org/10.1246/nikkashi1921.64.608>
1509. G.P.Rizzi. *J. Org. Chem.*, **35**, 2069 (1970); <https://doi.org/10.1021/jo00831a098>
1510. F.Orsini, F.Pelizzoni, M.Forte, R.Destro, P.Gariboldi. *Tetrahedron*, **44**, 519 (1988); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85842-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85842-7)
1511. R.Grigg, J.Idle, P.McMeekin, D.Vipond. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 49 (1987); <https://doi.org/10.1039/C39870000049>
1512. O.Tsuge, S.Kanemasa, M.Ohe, S.Takenaka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4079 (1987); <https://doi.org/10.1246/bcsj.60.4079>
1513. Y.Terao, H.Kotaki, N.Imai, K.Achiwa. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2762 (1985); <https://doi.org/10.1248/cpb.33.2762>
1514. A.Padwa, W.Dent. *J. Org. Chem.*, **52**, 235 (1987); <https://doi.org/10.1021/jo00378a013>
1515. M.Nyerges, I.Fejes, A.Virányi, P.W.Groundwater, L.Töke. *Synthesis*, 1479 (2001); <https://doi.org/10.1055/s-2001-16077>
1516. J.H.Ryan, N.Spaccia, L.S.-M.Wong, A.B.Holmes. *Aust. J. Chem.*, **60**, 898 (2007); <https://doi.org/10.1071/CH07282>
1517. E.M.Buev, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *J. Org. Chem.*, **82**, 12827 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02193>
1518. E.V.Gorbunova, V.S.Moshkin, V.D.Fedorenko, P.A.Khardina, E.M.Buev, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **112**, 154227 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.154227>
1519. R.Kumar, P.Banerjee. *J. Org. Chem.*, **86**, 16104 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02069>
1520. S.Lee, S.Diab, P.Queval, M.Sebban, I.Chataigner, S.R.Piettre. *Chem. Eur. J.*, **19**, 7181 (2013); <https://doi.org/10.1002/chem.201201238>
1521. Y.Zheng, L.Sun, J.Wang, G.Song. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 648 (2019) [*Химия гетероцикл. соединений*, **55**, 648 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02511-8>
1522. H.Feng, H.Jia, Z.Sun. *Adv. Synth. Catal.*, **357**, 2447 (2015); <https://doi.org/10.1002/adsc.201500044>
1523. G.P.Khabibullina, V.M.Yanybin, A.G.Ibragimov, U.M.Dzhemilev. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 726 (2014) [*Химия гетероцикл. соединений*, **50**, 788 (2014)]; <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1527-y>
1524. V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 5869 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.08.083>
1525. V.S.Moshkin, E.M.Buev, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 5278 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.07.068>
1526. E.M.Buev, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6590 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.10.024>
1527. V.Y.Sosnovskikh, M.Y.Kornev, V.S.Moshkin. *Tetrahedron Lett.*, **55**, 212 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.154>
1528. V.Y.Sosnovskikh, M.Y.Kornev, V.S.Moshkin, E.M.Buev. *Tetrahedron*, **70**, 9253 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.090>
1529. N.Kesava-Reddy, C.Golz, C.Strohmann, K.Kumar. *Chem. – Eur. J.*, **22**, 18373 (2016); <https://doi.org/10.1002/chem.201604793>
1530. A.Danda, N.Kesava-Reddy, C.Golz, C.Strohmann, K.Kumar. *Org. Lett.*, **18**, 2632 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01030>

1531. A.V.Pavlushin, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Mendeleev Commun.*, **27**, 628 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.11.031>
1532. Y.Toda, W.Kaku, M.Tsuruoka, S.Shinogaki, T.Abe, H.Kamiya, A.Kikuchi, K.Itoh, H.Suga. *Org. Lett.*, **20**, 2659 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00865>
1533. J.E.Saavedra. *J. Org. Chem.*, **50**, 2271 (1985); <https://doi.org/10.1021/jo00213a014>
1534. S.J.Coote, S.G.Davies, D.Middlemiss, A.Naylor. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3581 (1989); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99447-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99447-4)
1535. P.C.B.Page, H.Heaney, S.Reignier, G.A.Rassias. *Synlett*, **1**, 22 (2003); <https://doi.org/10.1055/s-2003-36221>
1536. J.M.Andrés, M.A.Martínez, R.Pedrosa, A.Pérez-Encabo. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 57 (1994); [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80484-X](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80484-X)
1537. M.García-Valverde, J.Nieto, R.Pedrosa, M.Vicente. *Tetrahedron*, **55**, 2755 (1999); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00046-0)
1538. Q.Perron, A.Alexakis. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2611 (2010); <https://doi.org/10.1002/adsc.201000517>
1539. F.Polyak, T.Dorofeeva, G.Zelchan. *Synth. Commun.*, **25**, 2895 (1995); <https://doi.org/10.1080/00397919508011419>
1540. V.I.Tararov, R.Kadyrov, T.H.Riermeier, A.Börner. *Synthesis*, **375** (2002); <https://doi.org/10.1055/s-2002-20039>
1541. S.Banerjee, A.J.Camodeca, G.G.Griffin, C.G.Hamaker, S.R.Hitchcock. *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 549 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.02.026>
1542. H.Santos, A.Distiller, A.M.D'Souza, Q.Arnoux, J.M.White, A.G.Meyer, J.H.Ryan. *Org. Chem. Front.*, **2**, 705 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5QO00062A>
1543. M.Magre, M.Biosca, P.-O.Norrby, O.Pàmies, M.Diéguez. *ChemCatChem*, **7**, 4091 (2015); <https://doi.org/10.1002/cctc.201500873>
1544. V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Mendeleev Commun.*, **25**, 440 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.11.014>
1545. G.W.Rewcastle, D.K.Murray, W.L.Elliott, D.W.Fry, C.T.Howard, J.M.Nelson, B.J.Roberts, P.W.Vincent, H.D.H.Showalter, R.T.Winters, W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **41**, 742 (1998); <https://doi.org/10.1021/jm970641d>
1546. F.Huguenot, T.Brigaud. *J. Org. Chem.*, **71**, 7075 (2006); <https://doi.org/10.1021/jo0607717>
1547. F.Couty, F.Durrat, D.Prim. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3725 (2004); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.03.092>
1548. P.Quinodoz, B.Drouillard, K.Wright, J.Marrot, F.Couty. *J. Org. Chem.*, **81**, 2899 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00169>
1549. A.A.Smorodina, E.M.Buev, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **60**, 1620 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.05.031>
1550. R.A.Fairhurst, H.Heaney, G.Papageorgiou, R.F.Wilkins, S.C.Eyley. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1433 (1989); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99485-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99485-1)
1551. S.J.Coote, S.G.Davies, D.Middlemiss, A.Naylor. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 33, (1990); [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)82268-5](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)82268-5)
1552. S.J.Coote, S.G.Davies, A.M.Fletcher, P.M.Roberts, J.E.Thomson. *Chem. Asian J.*, **5**, 589 (2010); <https://doi.org/10.1002/asia.200900470>
1553. V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 2699 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.03.076>
1554. E.M.Buev, M.A.Stepanov, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Org. Lett.*, **22**, 631 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04401>
1555. V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **55**, 6121 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.09.058>
1556. V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 2455 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.087>
1557. A.A.Smorodina, E.M.Buev, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *J. Org. Chem.*, **86**, 15307 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01881>
1558. E.M.Buev, A.A.Smorodina, M.A.Stepanov, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 1638 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.037>
1559. X.Xu, H.Feng, E.V.Van der Eycken. *Org. Lett.*, **23**, 6578 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02416>
1560. A.M.D'Souza, N.Spaccia, J.Basutto, P.Jokisz, L.S.-M.Wong, A.G.Meyer, A.B.Holmes, J.M.White, J.H.Ryan. *Org. Lett.*, **13**, 486 (2011); <https://doi.org/10.1021/ol102824k>
1561. J.Wang, Q.Shen, J.Zhang, G.Song. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 2913 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.074>
1562. E.M.Buev, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Org. Lett.*, **18**, 1764 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00475>
1563. E.V.Gorbunova, E.M.Buev, V.S.Moshkin, V.Y.Sosnovskikh. *Mendeleev Commun.*, **29**, 145 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.03.008>
1564. K.Ishihara, K.Muñiz. *Iodine Catalysis in Organic Synthesis*. (Weinheim: Wiley-VCH, 2022)
1565. A.Yoshimura, V.V.Zhdankin. *Chem. Rev.*, **116**, 3328 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00547>
1566. B.Olofsson, I.Marek, Z.Rappoport. *Patai's Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Hypervalent Halogen Compounds*. (Chichester: Wiley, 2019)
1567. V.V.Zhdankin. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*. (Chichester: Wiley, 2014)
1568. V.V.Zhdankin. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **119**, 1 (2015); <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.03.003>
1569. Y.Li, D.P.Hari, M.V.Vita, J.Waser. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **55**, 4436 (2016); <https://doi.org/10.1002/anie.201509073>
1570. V.V.Zhdankin. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **119**, 57 (2016); <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.11.001>
1571. V.V.Zhdankin, J.D.Protasiewicz. *Coord. Chem. Rev.*, **275**, 54 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.007>
1572. A.Yoshimura, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 4771 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6OB00773B>
1573. M.S.Yusubov, P.Postnikov, A.Yoshimura, V.V.Zhdankin. *Synlett*, **31**, 315 (2020); <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690761>
1574. I.A.Mironova, S.F.Kirsch, V.V.Zhdankin, A.Yoshimura, M.S.Yusubov. *Eur. J. Org. Chem.*, e202200754 (2022); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200754>
1575. I.A.Mironova, D.M.Noskov, A.Yoshimura, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *Molecules*, **28**, 2136 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28052136>
1576. A.Yoshimura, A.Saito, V.V.Zhdankin. *Adv. Synth. Catal.*, **365**, 2653 (2023); <https://doi.org/10.1002/adsc.202300275>
1577. L.Wang, J.Liu. *Eur. J. Org. Chem.*, 1813 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501490>
1578. Y.A.Vlasenko, M.S.Yusubov, A.Shafir, P.S.Postnikov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 854 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02742-0>
1579. M.S.Yusubov, A.V.Maskaev, V.V.Zhdankin. *ARKIVOC*, (i), 370 (2011); <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.107>
1580. M.S.Yusubov, D.Y.Svitich, M.S.Larkina, V.V.Zhdankin. *ARKIVOC*, (i), 364 (2013); <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.225>
1581. A.Yoshimura, A.Saito, V.V.Zhdankin. *Chem. – Eur. J.*, **24**, 15156 (2018); <https://doi.org/10.1002/chem.201802111>
1582. O.Guselnikova, N.Soldatova, P.S.Postnikov. In *Aryl Diazonium Salts and Related Compounds: Surface Chemistry and Applications*. (Eds M.M.Chehimi, J.Pinson, F.Mousli). (Springer, 2022); https://doi.org/10.1007/978-3-031-04398-7_4
1583. A.D.Radzhabov, N.S.Soldatova, D.M.Ivanov, M.S.Yusubov, V.Yu.Kukushkin, P.S.Postnikov. *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 6743 (2023); <https://doi.org/10.1039/D3OB00833A>
1584. X.Peng, A.Rahim, W.Peng, F.Jiang, Z.Gu, S.Wen. *Chem. Rev.*, **123**, 1364 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00591>

1585. R.Singhal, S.P.Choudhary, B.Malik, M.Pilania. *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 4358 (2023); <https://doi.org/10.1039/D3OB00134B>
1586. V.N.Nemykin, A.V.Maskaev, M.R.Geraskina, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *Inorg. Chem.*, **50**, 11263 (2011); <https://doi.org/10.1021/ic201922n>
1587. A.Yoshimura, J.M.Fuchs, K.R.Middleton, A.V.Maskaev, G.T.Rohde, A.Saito, P.S.Postnikov, M.S.Yusubov, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *Chem. - Eur. J.*, **23**, 16738 (2017); <https://doi.org/10.1002/chem.201704393>
1588. E.Sviridova, M.Li, A.Barras, A.Addad, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin, A.Yoshimura, S.Szunerits, P.S.Postnikov, R.Boukherroub. *Electrochim. Acta*, **369**, 137667 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.137667>
1589. M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *Mendeleev Commun.*, **31**, 282 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.04.002>
1590. A.Yoshimura, K.C.Nguyen, S.C.Klasen, A.Saito, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *Chem. Commun.*, **51**, 7835 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5CC02009C>
1591. A.Yoshimura, V.V.Zhdankin. *ARKIVOC*, (i), 99 (2017); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.013>
1592. A.Yoshimura, K.C.Nguyen, S.C.Klasen, P.S.Postnikov, M.S.Yusubov, A.Saito, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *Asian J. Org. Chem.*, **5**, 1128 (2016); <https://doi.org/10.1002/ajoc.201600247>
1593. A.Yoshimura, K.C.Nguyen, G.T.Rohde, A.Saito, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *Adv. Synth. Catal.*, **358**, 2340 (2016); <https://doi.org/10.1002/adsc.201600331>
1594. A.Yoshimura, K.C.Nguyen, G.T.Rohde, P.S.Postnikov, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *J. Org. Chem.*, **82**, 11742 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01462>
1595. A.Yoshimura, V.V.Zhdankin. *ARKIVOC*, (iii), 32 (2017); <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.893>
1596. H.Wang, D.Zhang, H.Sheng, C.Bolm. *J. Org. Chem.*, **82**, 11854 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01535>
1597. A.Yoshimura, C.D.Huss, M.Liebl, G.T.Rohde, S.M.Larson, G.B.Frahm, M.W.Luedtke, T.J.Schumacher, Z.S.Gardner, V.V.Zhdankin, P.S.Postnikov, M.S.Yusubov, T.Kitamura, A.Saito. *Adv. Synth. Catal.*, **363**, 3365 (2021); <https://doi.org/10.1002/adsc.202100341>
1598. A.Yoshimura, C.D.Huss, A.Saito, T.Kitamura, V.V.Zhdankin. *New J. Chem.*, **45**, 16434 (2021); <https://doi.org/10.1039/d1nj03787k>
1599. A.Yoshimura, S.M.Larson, G.B.Frahm, C.D.Huss, G.T.Rohde, V.N.Nemykin, M.S.Yusubov, A.Saito, V.V.Zhdankin. *ARKIVOC*, (iv), 35 (2020); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.324>
1600. P.T.Anastas, J.C.Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*. (Oxford: Oxford University Press, 1998)
1601. A.Yoshimura, S.C.Klasen, M.T.Shea, K.C.Nguyen, G.T.Rohde, A.Saito, P.S.Postnikov, M.S.Yusubov, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *Chem. - Eur. J.*, **23**, 691 (2017); <https://doi.org/10.1002/chem.201604475>
1602. I.A.Mironova, V.G.Nenajdenko, P.S.Postnikov, A.Saito, M.S.Yusubov, A.Yoshimura. *Molecules*, **27**, 3860 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27123860>
1603. M.S.Yusubov, R.Y.Yusubova, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *J. Org. Chem.*, **78**, 3767 (2013); <https://doi.org/10.1021/jo400212u>
1604. M.S.Yusubov, N.S.Soldatova, P.S.Postnikov, R.R.Valiev, D.Y.Svitich, R.Y.Yusubova, A.Yoshimura, T.Wirth, V.V.Zhdankin. *Eur. J. Org. Chem.*, 640 (2018); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701595>
1605. A.V.Ozerskaya, M.S.Larkina, E.V.Podrezova, D.Y.Svitich, R.Y.Yusubova, V.V.Zhdankin, M.S.Yusubov. *ARKIVOC*, (vii), 108 (2022); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.868>
1606. S.M.Ametamey, M.Honer, P.A.Schubiger. *Chem. Rev.*, **108**, 1501 (2008); <https://doi.org/10.1021/cr0782426>
1607. S.Preshlock, M.Tredwell, V.Gouverneur. *Chem. Rev.*, **116**, 719 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00493>
1608. M.S.Yusubov, D.Y.Svitich, A.Yoshimura, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *Chem. Commun.*, **49**, 11269 (2013); <https://doi.org/10.1039/c3cc47090c>
1609. M.S.Yusubov, P.S.Postnikov, R.Y.Yusubova, A.Yoshimura, G.Juerjens, A.Kirschning, V.V.Zhdankin. *Adv. Synth. Catal.*, **359**, 3207 (2017); <https://doi.org/10.1002/adsc.201700776>
1610. A.Y.Koposov, D.N.Litvinov, V.V.Zhdankin, M.J.Ferguson, R.McDonald, R.R.Tykwinski. *Eur. J. Org. Chem.*, 4791 (2006); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600683>
1611. I.A.Mironova, P.S.Postnikov, R.Y.Yusubova, A.Yoshimura, T.Wirth, V.V.Zhdankin, V.N.Nemykin, M.S.Yusubov. *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 1854 (2018); <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.159>
1612. H.Jiang, T.-Y.Sun, Y.Chen, X.Zhang, Y.-D.Wu, Y.Xie, H.F.Schaefer III. *Chem. Commun.*, **55**, 5667 (2019); <https://doi.org/10.1039/c9cc01320b>
1613. M.S.Yusubov, N.S.Soldatova, P.S.Postnikov, R.R.Valiev, A.Yoshimura, T.Wirth, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *Chem. Commun.*, **55**, 7760 (2019); <https://doi.org/10.1039/c9cc04203b>
1614. J.Macara, C.Caldeira, D.L.Poeira, M.M.B.Marques. *Eur. J. Org. Chem.*, e202300109 (2023); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300109>
1615. Y.A.Vlasenko, P.S.Postnikov, M.E.Trusova, A.Shafir, V.V.Zhdankin, A.Yoshimura, M.S.Yusubov. *J. Org. Chem.*, **83**, 12056 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01995>
1616. A.Boelke, Y.A.Vlasenko, M.S.Yusubov, B.J.Nachtsheim, P.S.Postnikov. *Beilstein J. Org. Chem.*, **15**, 2311 (2019); <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.223>
1617. A.Yoshimura, M.T.Shea, C.L.Makitalo, M.E.Jarvi, G.T.Rohde, A.Saito, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin. *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 1016 (2018); <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.87>
1618. M.T.Shea, G.T.Rohde, Y.A.Vlasenko, P.S.Postnikov, M.S.Yusubov, V.V.Zhdankin, A.Saito, A.Yoshimura. *Molecules*, **26**, 7355 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26237355>
1619. P.S.Postnikov, O.A.Gusel'nikova, M.S.Yusubov, A.Yoshimura, V.N.Nemykin, V.V.Zhdankin. *J. Org. Chem.*, **80**, 5783 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00741>
1620. N.S.Antonkin, Y.A.Vlasenko, A.Yoshimura, V.I.Smirnov, T.N.Borodina, V.V.Zhdankin, M.S.Yusubov, A.Shafir, P.S.Postnikov. *J. Org. Chem.*, **86**, 7163 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00483>
1621. N.S.Soldatova, A.V.Semenov, K.K.Geyl, S.V.Baykov, A.A.Shetnev, A.S.Konstantinova, M.M.Korsakov, M.S.Yusubov, P.S.Postnikov. *Adv. Synth. Catal.*, **363**, 3566 (2021); <https://doi.org/10.1002/adsc.202100426>
1622. E.V.Podrezova, A.A.Okhina, A.D.Rogachev, S.V.Baykov, A.Kirschning, M.S.Yusubov, N.S.Soldatova, P.S.Postnikov. *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 1952 (2023); <https://doi.org/10.1039/D2OB02122F>
1623. Y.A.Vlasenko, T.J.Kuczmera, N.S.Antonkin, R.R.Valiev, P.S.Postnikov, B.J.Nachtsheim. *Adv. Synth. Catal.*, **365**, 535 (2023); <https://doi.org/10.1002/adsc.202201001>
1624. I.I.Fedorova, N.S.Soldatova, D.M.Ivanov, K.Nikiforova, I.S.Aliyarova, M.S.Yusubov, P.M.Tolstoy, R.M.Gomila, A.Frontera, V.Y.Kukushkin, P.S.Postnikov, G.Resnati. *Cryst. Growth Des.*, **23**, 2661 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01485>
1625. N.S.Soldatova, P.S.Postnikov, D.M.Ivanov, O.V.Semyonov, O.S.Kukurina, O.Gusel'nikova, Y.Yamauchi, T.Wirth, V.V.Zhdankin, M.S.Yusubov, R.M.Gomila, A.Frontera, G.Resnati, V.Y.Kukushkin. *Chem. Sci.*, **13**, 5650 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2SC00892K>
1626. A.D.Radzhabov, A.I.Ledneva, N.S.Soldatova, I.I.Fedorova, D.M.Ivanov, A.A.Ivanov, M.S.Yusubov, V.Y.Kukushkin, P.S.Postnikov. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 14642 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms241914642>

1627. A.V. Semenov, S.V. Baykov, N.S. Soldatova, K.K. Geyl, D.M. Ivanov, A. Frontera, V.P. Boyarskiy, P.S. Postnikov, V.Y. Kukushkin. *Inorg. Chem.*, **62**, 6128 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c00229>
1628. N.S. Soldatova, V.V. Suslonov, D.M. Ivanov, M.S. Yusubov, G. Resnati, P.S. Postnikov, V.Y. Kukushkin. *Cryst. Growth Des.*, **23**, 413 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01090>
1629. I.S. Aliyarova, E.Y. Tupikina, N.S. Soldatova, D.M. Ivanov, P.S. Postnikov, M. Yusubov, V.Y. Kukushkin. *Inorg. Chem.*, **61**, 15398 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c01858>
1630. V.V. Suslonov, N.S. Soldatova, P.S. Postnikov, G. Resnati, V.Y. Kukushkin, D.M. Ivanov, N.A. Bokach. *Cryst. Growth Des.*, **22**, 2749 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00175>
1631. V.V. Suslonov, N.S. Soldatova, D.M. Ivanov, B. Galmés, A. Frontera, G. Resnati, P.S. Postnikov, V.Y. Kukushkin, N.A. Bokach. *Cryst. Growth Des.*, **21**, 5360 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00654>
1632. I.S. Aliyarova, D.M. Ivanov, N.S. Soldatova, A.S. Novikov, P.S. Postnikov, M.S. Yusubov, V.Y. Kukushkin. *Cryst. Growth Des.*, **21**, 1136 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01463>
1633. N.S. Soldatova, P.S. Postnikov, V.V. Suslonov, T.Y. Kissler, D.M. Ivanov, M.S. Yusubov, B. Galmés, A. Frontera, V.Y. Kukushkin. *Org. Chem. Front.*, **7**, 2230 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0QO00678E>
1634. M.S. Yusubov, V.V. Zhdankin. *Resour.-Effic. Technol.*, **1**, 49 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.reffit.2015.06.001>
1635. J. Sun, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao. *Rep. Org. Chem.*, **6**, 25 (2016); <https://doi.org/10.2147/roc.s84894>
1636. A. Yoshimura, A. Saito, M.S. Yusubov, V.V. Zhdankin. *Synthesis*, **52**, 2299 (2020); <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707122>
1637. A. Yoshimura, M.S. Yusubov, V.V. Zhdankin. *ARKIVOC*, (i), 228 (2019); <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.975>
1638. S. Murarka, A.P. Antonchick. In *Hypervalent Iodine Chemistry. Topics in Current Chemistry*. Vol. 373. (Ed. T. Wirth). (Cham: Springer, 2016). P. 75; https://doi.org/10.1007/128_2015_647
1639. A. Yoshimura, V.N. Nemykin, V.V. Zhdankin. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 10538 (2011); <https://doi.org/10.1002/chem.201102265>
1640. A. Yoshimura, K.R. Middleton, C. Zhu, V.N. Nemykin, V.V. Zhdankin. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 8059 (2012); <https://doi.org/10.1002/anie.201203925>
1641. A. Yoshimura, C. Zhu, K.R. Middleton, A.D. Todora, B.J. Kastern, A.V. Maskaev, V.V. Zhdankin. *Chem. Commun.*, **49**, 4800 (2013); <https://doi.org/10.1039/c3cc41164h>
1642. A. Yoshimura, K.R. Middleton, A.D. Todora, B.J. Kastern, S.R. Koski, A.V. Maskaev, V.V. Zhdankin. *Org. Lett.*, **15**, 4010 (2013); <https://doi.org/10.1021/ol401815n>
1643. A. Yoshimura, M.E. Jarvi, M.T. Shea, C.L. Makitalo, G.T. Rohde, M.S. Yusubov, A. Saito, V.V. Zhdankin. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 6682 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901258>
1644. A.S. Budnikov, I.B. Krylov, O.M. Mulina, D.A. Lapshin, A.O. Terent'ev. *Adv. Synth. Catal.*, **365**, 1714 (2023); <https://doi.org/10.1002/adsc.202300144>
1645. E.R. Lopat'eva, I.B. Krylov, O.O. Segida, V.M. Merkulova, A.I. Illovaisky, A.O. Terent'ev. *Molecules*, **28**, 934 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28030934>
1646. O.V. Bitukov, K.V. Skokova, V.A. Vil', G.I. Nikishin, A.O. Terent'ev. *Org. Lett.*, **26**, 166 (2024); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03780>
1647. E.R. Lopat'eva, I.B. Krylov, A.O. Terent'ev. *Catalysts*, **13**, 1306 (2023); <https://doi.org/10.3390/catal13091306>
1648. S. Vangapandu, M. Jain, K. Kaur, P. Patil, S.R. Patel, R. Jain. *Med. Res. Rev.*, **27**, 65 (2007); <https://doi.org/10.1002/med.20062>
1649. N.J. White. *Science*, **320**, 330 (2008); <https://doi.org/10.1126/science.1155165>
1650. J. Nagelschmitz, B. Voith, G. Wensing, A. Roemer, B. Fugmann, R.K. Haynes, B.M. Kotecka, K.H. Rieckmann, M.D. Edstein. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**, 3085 (2008); <https://doi.org/10.1128/Aac.01585-07>
1651. M.A. Avery, J.D. Bonk, W.K. Chong, S. Mehrotra, R. Miller, W. Milhous, D.K. Goins, S. Venkatesan, C. Wyandt. *J. Med. Chem.*, **38**, 5038 (1995); <https://doi.org/10.1021/jm00026a011>
1652. K.R. Bonepally, T. Hiruma, H. Mizoguchi, K. Ochiai, S. Suzuki, H. Oikawa, A. Ishiyama, R. Hokari, M. Iwatsuki, K. Otoguro. *Org. Lett.*, **20**, 4667 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01987>
1653. J.L. Vennerstrom, H.N. Fu, W.Y. Ellis, A.L. Ager, J.K. Wood, S.L. Andersen, L. Gerena, W.K. Milhous. *J. Med. Chem.*, **35**, 3023 (1992); <https://doi.org/10.1021/jm00094a015>
1654. J. Keiser, K. Ingram, M. Vargas, J. Chollet, X.F. Wang, Y.X. Dong, J.L. Vennerstrom. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **56**, 1090 (2012); <https://doi.org/10.1128/Aac.05371-11>
1655. Y.X. Dong, J. Chollet, M. Vargas, N.R. Mansour, Q. Bickle, Y. Alnouti, J.G. Huang, J. Keiser, J.L. Vennerstrom. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 2481 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.001>
1656. N. Cowan, I.A. Yaremenko, I.B. Krylov, A.O. Terent'ev, J. Keiser. *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 5175 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.010>
1657. K. Brecht, C. Kirchhofer, J. Bouitbir, F. Trapani, J. Keiser, S. Krahenbuhl. *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 4880 (2019); <https://doi.org/10.3390/ijms20194880>
1658. J.B. Wu, X.F. Wang, F.C.K. Chiu, C. Haberli, D.M. Shackleford, E. Ryan, S. Kamaraj, V.J. Bulbule, A.I. Wallick, Y.X. Dong, K.L. White, P.H. Davis, S.A. Charman, J. Keiser, J.L. Vennerstrom. *J. Med. Chem.*, **63**, 3723 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00069>
1659. L.C. Fisher, M.A.L. Blackie. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **14**, 123 (2014); <https://doi.org/10.2174/1389557514666140123144942>
1660. P. Ghorai, P.H. Dussault, C.H. Hu. *Org. Lett.*, **10**, 2401 (2008); <https://doi.org/10.1021/ol800657m>
1661. H.D. Hao, S. Wittlin, Y.K. Wu. *Chem. – Eur. J.*, **19**, 7605 (2013); <https://doi.org/10.1002/chem.201300076>
1662. C.W. Jefford. *Curr. Top. Med. Chem.*, **12**, 373 (2012); <https://doi.org/10.2174/156802612799362940>
1663. T. Kuster, N. Kriegl, B. Stadelmann, X.F. Wang, Y.X. Dong, J.L. Vennerstrom, J. Keiser, A. Hemphill. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **43**, 40 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.012>
1664. D.M. Opsenica, B.A. Solaja. *J. Serb. Chem. Soc.*, **74**, 1155 (2009); <https://doi.org/10.2298/Jsc0911155o>
1665. B.A. Solaja, N. Terzic, G. Pocsfalvi, L. Gerena, B. Tinant, D. Opsenica, W.K. Milhous. *J. Med. Chem.*, **45**, 3331 (2002); <https://doi.org/10.1021/jm020891g>
1666. V.A. Vil', I.A. Yaremenko, A.I. Illovaisky, A.O. Terent'ev. *Molecules*, **22**, 1881 (2017); <https://doi.org/10.3390/molecules22111881>
1667. V.M. Dembitsky, T.A. Glorizova, V.V. Poroikov. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **7**, 571 (2007); <https://doi.org/10.2174/138955707780859396>
1668. V.M. Dembitsky. *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 223 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.019>
1669. S. Chaudhary, V. Sharma, P.K. Jaiswal, A.N. Gaikwad, S.K. Sinha, S.K. Puri, A. Sharon, P.R. Maulik, V. Chaturvedi. *Org. Lett.*, **17**, 4948 (2015); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02296>
1670. M.J. Miller, A.J. Walz, H. Zhu, C.R. Wu, G. Moraski, U. Mollmann, E.M. Tristani, A.L. Crumbliss, M.T. Ferdig, L. Checkley, R.L. Edwards, H.I. Boshoff. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2076 (2011); <https://doi.org/10.1021/ja109665t>
1671. F.W. Zhou, H.S. Lei, L. Fan, L. Jiang, J. Liu, X.M. Peng, X.R. Xu, L. Chen, C.H. Zhou, Y.Y. Zou, C.P. Liu, Z.Q. He, D.C. Yang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 1912 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.010>
1672. R.C. Cusati, L.C.A. Barbosa, C.R.A. Maltha, A.J. Demuner, A. Oliveros-Bastidas, A.A. Silva. *Pest Manag. Sci.*, **71**, 1037 (2015); <https://doi.org/10.1002/ps.3891>
1673. L.C.A. Barbosa, C.R.A. Maltha, R.C. Cusati, R.R. Teixeira, F.F. Rodrigues, A.A. Silva, M.G.B. Drew, F.M.D. Ismail.

- J. Agric. Food Chem.*, **57**, 10107 (2009);
<https://doi.org/10.1021/jf902540z>
1674. L.C.A.Barbosa, U.A.Pereira, R.R.Telxeira, C.R.A.Maltha, S.A.Fernandes, G.Forlani. *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 9434 (2008); <https://doi.org/10.1021/jf802077e>
1675. A.K.Ghosh, H.Miller, K.Knox, M.Kundu, K.J.Henrickson, R.Arav-Boger. *ACS Infect. Dis.*, **7**, 1985 (2021);
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00053>
1676. Y.Yang, M.S.Islam, J.Wang, Y.Li, X.Chen. *Int. J. Biol. Sci.*, **16**, 1708 (2020); <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
1677. M.Yamazaki, S.Suzuki, K.Miyaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1739 (1971); <https://doi.org/10.1248/cpb.19.1739>
1678. R.Cole, J.Kirksey, J.Moore, B.Blankenship, U.Diener, N.Davis. *Appl. Microbiol.*, **24**, 248 (1972);
<https://doi.org/10.1128/am.24.2.248-250.1972>
1679. H.-G.Knaus, O.B.McManus, S.H.Lee, W.A.Schmalhofer, M.Garcia-Calvo, L.M.H.Helms, M.Sanchez, K.Giangiacomo, J.P.Reuben. *Biochemistry*, **33**, 5819 (1994);
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01258>
1680. L.Wang, H.-P.He, Y.-T.Di, Y.Zhang, X.-J.Hao. *Tetrahedron Lett.*, **53**, 1576 (2012);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.01.060>
1681. P.S.M.Amado, L.M.T.Frija, J.A.S.Coelho, P.M.O'Neill, M.L.S.Cristiano. *J. Org. Chem.*, **86**, 10608 (2021);
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01258>
1682. A.O.Terent'ev, D.A.Borisov, V.A.Vil', V.M.Dembitsky. *Beilstein J. Org. Chem.*, **10**, 34 (2014);
<https://doi.org/10.3762/bjoc.10.6>
1683. L.Ferrié. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 135. (Eds E.F.V.Scriven, C.A.Ramsden). (Academic Press, 2021). P. 57; <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2021.03.001>
1684. A.O.Terent'ev, D.A.Borisov, V.V.Chernyshev, G.I.Nikishin. *J. Org. Chem.*, **74**, 3335 (2009);
<https://doi.org/10.1021/jo900226b>
1685. T.M.Klapötke, B.Stiasny, J.Stierstorfer, C.H.Winter. *Eur. J. Org. Chem.*, 6237 (2015);
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201500919>
1686. A.O.Terent'ev, I.A.Yaremenko, V.A.Vil', I.K.Moiseev, S.A.Kon'kov, V.M.Dembitsky, D.O.Levitsky, G.I.Nikishin. *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 2613 (2013);
<https://doi.org/10.1039/c3ob27239g>
1687. V.L.Novikov, O.P.Shestak. *Russ. Chem. Bull.*, **62**, 2171 (2014); <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0316-6>
1688. N.D.H.Gamage, B.Stiasny, E.G.Kratz, J.Stierstorfer, P.D.Martin, G.A.Cisneros, T.M.Klapötke, C.H.Winter. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 5036 (2016);
<https://doi.org/10.1002/ejic.201600767>
1689. G.dos Passos Gomes, I.A.Yaremenko, P.S.Radulov, R.A.Novikov, V.V.Chernyshev, A.A.Korlyukov, G.I.Nikishin, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 4955 (2017); <https://doi.org/10.1002/anie.201610699>
1690. I.A.Yaremenko, G.dos Passos Gomes, P.S.Radulov, Y.Y.Belyakova, A.E.Vilikotskiy, V.A.Vil, A.A.Korlyukov, G.I.Nikishin, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *J. Org. Chem.*, **83**, 4402 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00130>
1691. T.I.Akimova, V.G.Rybin, O.A.Soldatkina. *Russ. J. Org. Chem.*, **55**, 101 (2019);
<https://doi.org/10.1134/s1070428019010123>
1692. T.I.Akimova, O.A.Soldatkina, V.G.Savchenko, A.V.Pilipenko, A.A.Kapustina. *Mendeleev Commun.*, **32**, 271 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.03.040>
1693. A.Rieche, C.Bischoff, D.Prescher. *Chem. Ber.*, **97**, 3071 (1964); <https://doi.org/10.1002/cber.19640971116>
1694. C.Bischoff, A.Rieche. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **725**, 87 (1969); <https://doi.org/10.1002/jlac.19697250111>
1695. A.O.Terent'ev, I.A.Yaremenko, V.V.Chernyshev, V.M.Dembitsky, G.I.Nikishin. *J. Org. Chem.*, **77**, 1833 (2012);
<https://doi.org/10.1021/jo202437r>
1696. A.Terent'ev, I.Yaremenko, V.Vil', V.Dembitsky, G.Nikishin. *Synthesis*, **45**, 246 (2013);
<https://doi.org/10.1055/s-0032-1317895>
1697. K.Ingram, I.A.Yaremenko, I.B.Krylov, L.Hofer, A.O.Terent'ev, J.Keiser. *J. Med. Chem.*, **55**, 8700 (2012);
<https://doi.org/10.1021/jm3009184>
1698. I.A.Yaremenko, A.O.Terent'ev, V.A.Vil, R.A.Novikov, V.V.Chernyshev, V.A.Tafeenko, D.O.Levitsky, F.Fleury, G.I.Nikishin. *Chem. – Eur. J.*, **20**, 10160 (2014);
<https://doi.org/10.1002/chem.201402594>
1699. A.O.Terent'ev, I.A.Yaremenko, A.P.Glinushkin, G.I.Nikishin. *Russ. J. Org. Chem.*, **51**, 1681 (2016);
<https://doi.org/10.1134/s1070428015120027>
1700. I.A.Yaremenko, Y.Y.Belyakova, A.A.Demina, P.S.Radulov, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *Adv. Synth. Catal.* (2023);
<https://doi.org/10.1002/adsc.202300881>
1701. D.B.Broughton, R.L.Wentworth. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 741 (1947); <https://doi.org/10.1021/ja01196a003>
1702. D.B.Broughton, R.L.Wentworth, M.E.Laing. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 744 (1947); <https://doi.org/10.1021/ja01196a004>
1703. G.Bianchi, F.Mazza, T.Mussini. *Electrochim. Acta*, **7**, 457 (1962); [https://doi.org/10.1016/0013-4686\(62\)80034-6](https://doi.org/10.1016/0013-4686(62)80034-6)
1704. S.H.Do, B.Batchelor, H.K.Lee, S.H.Kong. *Chemosphere*, **75**, 8 (2009); <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.075>
1705. I.A.Yaremenko, P.S.Radulov, Y.Y.Belyakova, A.A.Demina, D.I.Fomenkov, D.V.Barsukov, I.R.Subbotina, F.Fleury, A.O.Terent'ev. *Chem. – Eur. J.*, **26**, 4734 (2020);
<https://doi.org/10.1002/chem.201904555>
1706. V.A.Vil', I.A.Yaremenko, D.I.Fomenkov, D.O.Levitsky, F.Fleury, A.O.Terent'ev. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 722 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02722-4>
1707. P.Coghi, I.A.Yaremenko, P.Prommana, P.S.Radulov, M.A.Syroeshkin, Y.J.Wu, J.Y.Gao, F.M.Gordillo, S.Mok, V.K.W.Wong, C.Uthaipibull, A.O.Terent'ev. *ChemMedChem*, **13**, 902 (2018);
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201700804>
1708. I.A.Yaremenko, P.Coghi, P.Prommana, C.Qiu, P.S.Radulov, Y.Qu, Y.Y.Belyakova, E.Zanforlin, V.A.Kokorekin, Y.Y.J.Wu, F.Fleury, C.Uthaipibull, V.K.W.Wong, A.O.Terent'ev. *ChemMedChem*, **15**, 1118 (2020);
<https://doi.org/10.1002/cmdc.202000042>
1709. P.Coghi, I.A.Yaremenko, P.Prommana, J.N.Wu, R.L.Zhang, J.P.L.Ng, Y.Y.Belyakova, B.Y.K.Law, P.S.Radulov, C.Uthaipibull, V.K.W.Wong, A.O.Terent'ev. *ChemMedChem*, **17**, e202200328 (2022);
<https://doi.org/10.1002/cmdc.202200328>
1710. I.A.Yaremenko, M.A.Syroeshkin, D.O.Levitsky, F.Fleury, A.O.Terent'ev. *Med. Chem. Res.*, **26**, 170 (2017);
<https://doi.org/10.1007/s00044-016-1736-2>
1711. P.S.Radulov, I.A.Yaremenko, J.Keiser, A.O.Terent'ev. *Molecules*, **28** (2023);
<https://doi.org/10.3390/molecules28134913>
1712. I.A.Yaremenko, P.S.Radulov, Y.Y.Belyakova, D.I.Fomenkov, V.A.Vil', M.A.Kuznetsova, V.N.Demidova, A.P.Glinushkin, A.O.Terent'ev. *Agrochemicals*, **2**, 355 (2023);
<https://doi.org/10.3390/agrochemicals2030021>
1713. I.A.Yaremenko, M.Y.Syromyatnikov, P.S.Radulov, Y.Y.Belyakova, D.I.Fomenkov, V.N.Popov, A.O.Terent'ev. *Molecules*, **25** (2020);
<https://doi.org/10.3390/molecules25081954>
1714. I.A.Yaremenko, P.S.Radulov, M.G.Medvedev, N.V.Krivoshchapov, Y.Y.Belyakova, A.A.Korlyukov, A.I.Ilovaisky, A.O.Terent'ev, I.V.Alabugin. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 14588 (2020); <https://doi.org/10.1021/jacs.0c06294>
1715. V.Kaminskii, V.Alekseev, M.Tilichenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **8**, 1551 (1972); <https://doi.org/10.1007/BF00471856>
1716. V.I.Alekseev, V.A.Kaminskii, V.N.Kuznetsov, V.V.Isakov, A.K.Dzizenko, M.N.Tilichenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **13**, 410 (1977); <https://doi.org/10.1007/BF00482786>
1717. S.Shumakov, V.Kaminskii, M.Tilichenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **21**, 72 (1985); <https://doi.org/10.1007/BF00505905>
1718. I.A.Yaremenko, Y.Y.Belyakova, P.S.Radulov, R.A.Novikov, M.G.Medvedev, N.V.Krivoshchapov, A.A.Korlyukov,

- I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 6634 (2021); <https://doi.org/10.1021/jacs.1c02249>
1719. I.A.Yaremenko, Y.Y.Belyakova, P.S.Radulov, R.A.Novikov, M.G.Medvedev, N.V.Krivoshchapov, A.A.Korlyukov, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 7264 (2022); <https://doi.org/10.1021/jacs.2c00406>
1720. I.A.Yaremenko, Y.Y.Belyakova, P.S.Radulov, R.A.Novikov, M.G.Medvedev, N.V.Krivoshchapov, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *Org. Lett.*, **24**, 6582 (2022); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02551>
1721. I.A.Yaremenko, Y.Y.Belyakova, P.S.Radulov, M.G.Medvedev, N.V.Krivoshchapov, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *J. Org. Chem.*, **88**, 13782 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01415>
1722. N.N.Makhmudiyarova, I.R.Ishmukhametova, T.V.Tyumkina, E.S.Mescheryakova, L.Dzhemileva, V.D'yakov, A.O.Terent'ev, U.M.Dzhemilev. *J. Org. Chem.*, **88**, 11473 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00555>
1723. M.Renz, B.Meunier. *Eur. J. Org. Chem.*, 737 (1999); [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199904\)1999:4<737::AID-EJOC737>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199904)1999:4<737::AID-EJOC737>3.0.CO;2-B)
1724. R.Criegee. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **560**, 127 (1948); <https://doi.org/10.1002/jlac.19485600106>
1725. V.A.Vil', G.dos Passos Gomes, O.V.Bityukov, K.A.Lyssenkov, G.I.Nikishin, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 3372 (2018); <https://doi.org/10.1002/anie.201712651>
1726. V.A.Vil', Y.A.Barseganyan, L.Kuhn, M.V.Ekimova, E.A.Semenov, A.A.Korlyukov, A.O.Terent'ev, I.V.Alabugin. *Chem. Sci.*, **11**, 5313 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0SC01025A>
1727. I.V.Alabugin, L.Kuhn, M.G.Medvedev, N.V.Krivoshchapov, V.A.Vil', I.A.Yaremenko, P.Mehaffy, M.Yarie, A.O.Terent'ev, M.A.Zolfigol. *Chem. Soc. Rev.*, **50**, 10253 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1CS00386K>
1728. E.Juaristi, G.dos Passos Gomes, A.O.Terent'ev, R.Notario, I.V.Alabugin. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 10799 (2017); <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05367>
1729. V.A.Vil', G.dos Passos Gomes, M.V.Ekimova, K.A.Lyssenkov, M.A.Syroeshkin, G.I.Nikishin, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *J. Org. Chem.*, **83**, 13427 (2018); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02218>
1730. C.Singh, N.C.Srivastav, N.Srivastava, S.K.Puri. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2757 (2005); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.158>
1731. V.A.Vil', Y.A.Barseganyan, D.V.Barsukov, A.A.Korlyukov, I.V.Alabugin, A.O.Terent'ev. *Chem. – Eur. J.*, **25**, 14460 (2019); <https://doi.org/10.1002/chem.201903752>
1732. Y.G.Gorbunova, A.G.Martynov, P.A.Stuzhin, O.I.Koifman. *Macroheterocycles*, **10**, 400 (2017); <https://doi.org/10.6060/mhc171264g>
1733. A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova. *Macroheterocycles*, **16**, 5 (2023); <https://doi.org/10.6060/mhc234971m>
1734. A.G.Martynov, E.A.Safonova, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Coord. Chem. Rev.*, **387**, 325 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.004>
1735. Y.G.Gorbunova, A.G.Martynov, A.Y.Tsivadze. In *Handbook of Porphyrin Science*. (Eds K.M.Kadish, K.M.Smith, R.Guilard). (World Scientific Book, 2012). P. 271; https://doi.org/10.1142/9789814397605_0015
1736. A.G.Martynov, K.P.Birin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Macroheterocycles*, **6**, 23 (2013); <https://doi.org/10.6060/mhc130221m>
1737. E.A.Safonova, M.A.Polovkova, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dalton Trans.*, **47**, 15226 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8DT03661F>
1738. A.G.Martynov, G.S.Berezhnoy, E.A.Safonova, M.A.Polovkova, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Macroheterocycles*, **12**, 75 (2019); <https://doi.org/10.6060/mhc181225m>
1739. E.A.Safonova, A.G.Martynov, M.A.Polovkova, E.A.Ugolkova, V.V.Minin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dyes Pigm.*, **180**, 108484 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108484>
1740. A.G.Martynov, J.Mack, A.K.May, T.Nyokong, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *ACS Omega*, **4**, 7265 (2019); <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03500>
1741. A.V.Yagodin, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dyes Pigm.*, **181**, 108564 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108564>
1742. D.O.Oluwole, A.V.Yagodin, N.C.Mkhize, K.E.Sekhosana, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, T.Nyokong. *Chem. – Eur. J.*, **23**, 2820 (2017); <https://doi.org/10.1002/chem.201604401>
1743. D.O.Oluwole, A.V.Yagodin, J.Britton, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, T.Nyokong. *Dalton Trans.*, **46**, 16190 (2017); <https://doi.org/10.1039/C7DT03867D>
1744. A.V.Yagodin, I.A.Mikheev, D.A.Bunin, A.A.Sinelschchikova, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dyes Pigm.*, **216**, 111326 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111326>
1745. A.V.Yagodin, I.A.Mikheev, F.M.Dolgushin, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Macroheterocycles*, **16**, 218 (2023); <https://doi.org/10.6060/mhc235129m>
1746. E.A.Safonova, I.N.Meshkov, M.A.Polovkova, M.V.Volostnykh, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Mendeleev Commun.*, **28**, 275 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.05.015>
1747. T.Honda, T.Kojima, S.Fukuzumi. *Chem. Commun.*, **47**, 7986 (2011); <https://doi.org/10.1039/c1cc12710a>
1748. E.A.Safonova, A.G.Martynov, S.E.Nefedov, G.A.Kirakosyan, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Inorg. Chem.*, **55**, 2450 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02831>
1749. E.A.Safonova, A.G.Martynov, V.I.Zolotarevskii, S.E.Nefedov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dalton Trans.*, **44**, 1366 (2015); <https://doi.org/10.1039/C4DT02759K>
1750. J.Mack, S.Mkhize, E.A.Safonova, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, T.Nyokong. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **20**, 505 (2016); <https://doi.org/10.1142/S1088424616500322>
1751. R.Sharma, M.Ravikanth. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **20**, 895 (2016); <https://doi.org/10.1142/S1088424616500851>
1752. I.N.Meshkov, V.Bulach, Y.G.Gorbunova, N.Kyritsakas, M.S.Grigoriev, A.Y.Tsivadze, M.W.Hosseini. *Inorg. Chem.*, **55**, 10774 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01989>
1753. I.N.Meshkov, V.Bulach, Y.G.Gorbunova, F.E.Gostev, V.A.Nadtochenko, A.Y.Tsivadze, M.W.Hosseini. *Chem. Commun.*, **53**, 9918 (2017); <https://doi.org/10.1039/C7CC06052A>
1754. O.V.Batishchev, M.A.Kalutskii, E.A.Varlamova, A.N.Konstantinova, K.I.Makrinsky, Y.A.Ermakov, I.N.Meshkov, V.S.Sokolov, Y.G.Gorbunova. *Front. Mol. Biosci.*, **10**, (2023); <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1192794>
1755. I.N.Meshkov, A.G.Martynov, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Macroheterocycles*, **12**, 143 (2019); <https://doi.org/10.6060/mhc190233m>
1756. I.A.Efimova, E.A.Safonova, M.A.Polovkova, A.G.Martynov, G.A.Kirakosyan, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Mendeleev Commun.*, **34**, 167 (2024); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.02.003>
1757. I.E.Kolesnikov, M.A.Kurochkin, I.N.Meshkov, R.A.Akasov, A.A.Kalinichev, E.Y.Kolesnikov, Y.G.Gorbunova, E.Lähteranta. *Mater. Des.*, **203**, 109613 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109613>
1758. A.G.Martynov, Y.Horii, K.Katoh, Y.Bian, J.Jiang, M.Yamashita, Y.G.Gorbunova. *Chem. Soc. Rev.*, **51**, 9262 (2022); <https://doi.org/10.1039/D2CS00559J>
1759. S.P.Babailov, M.A.Polovkova, E.N.Zapolotsky, G.A.Kirakosyan, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova.

- J. Porphyrins Phthalocyanines*, **26**, 334 (2022);
<https://doi.org/10.1142/S1088424622500201>
1760. S.P.Babailov, M.A.Polovkova, G.A.Kirakosyan, A.G.Martynov, E.N.Zapolotsky, Y.G.Gorbunova. *Sensors Actuators A: Phys.*, **331**, 112933 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.sna.2021.112933>
1761. A.G.Martynov, M.A.Polovkova, G.A.Kirakosyan, Y.G.Gorbunova, E.N.Zapolotsky, S.P.Babailov. *Polyhedron*, **219**, 115792 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115792>
1762. I.E.Kolesnikov, A.A.Kalinichev, A.I.Solomatina, M.A.Kurochkin, I.N.Meshkov, E.Y.Kolesnikov, Y.G.Gorbunova. *Sensors Actuators A: Phys.*, **347**, 113917 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.sna.2022.113917>
1763. V.S.Sokolov, P.Pohl. *Biophys. J.*, **96**, 77 (2009);
<https://doi.org/10.1529/biophysj.108.135145>
1764. V.S.Sokolov, A.N.Gavrilchik, A.O.Kulagina, I.N.Meshkov, P.Pohl, Y.G.Gorbunova. *J. Photochem. Photobiol. B*, **161**, 162 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.05.016>
1765. V.S.Sokolov, O.V.Batishchev, S.A.Akimov, T.R.Galimzyanov, A.N.Konstantinova, E.Malingriaux, Y.G.Gorbunova, D.G.Knyazev, P.Pohl. *Sci. Rep.*, **8**, 14000 (2018); <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31901-9>
1766. F.M.Kolomeychuk, E.A.Safonova, M.A.Polovkova, A.A.Sinelschchikova, A.G.Martynov, A.V.Shokurov, G.A.Kirakosyan, N.N.Efimov, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 14053 (2021);
<https://doi.org/10.1021/jacs.1c05831>
1767. E.Safonova, F.Kolomeychuk, D.Gvozdev, A.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Molecules*, **28**, 1094 (2023);
<https://doi.org/10.3390/molecules28031094>
1768. E.A.Safonova, M.A.Polovkova, F.M.Kolomeychuk, R.A.Akasov, A.G.Savelyev, E.V.Khaydukov, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Dyes Pigm.*, **225**, 112095 (2024);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112095>
1769. J.Kollar, M.Machacek, M.Halaskova, J.Lenco, R.Kucera, J.Demuth, M.Rohlickova, K.Hasanova, M.Miletin, V.Novakova, P.Zimcik. *J. Med. Chem.*, **63**, 7616 (2020);
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00481>
1770. D.A.Bunin, A.G.Martynov, E.A.Safonova, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Dyes Pigm.*, **207**, 110768 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110768>
1771. D.A.Bunin, A.G.Martynov, D.A.Gvozdev, Y.G.Gorbunova. *Biophys. Rev.*, **15**, 983 (2023);
<https://doi.org/10.1007/s12551-023-01129-7>
1772. X.Li, D.Lee, J.-D.Huang, J.Yoon. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57**, 9885 (2018); <https://doi.org/10.1002/anie.201806551>
1773. P.Zhao, Y.Wu, X.Li, L.Feng, B.Zhang, B.Zheng, M.Ke, J.Huang. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **61**, e202113506 (2022);
<https://doi.org/10.1002/anie.202113506>
1774. I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, A.Bessmertnykh-Lemeune, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *Coord. Chem. Rev.*, **407**, 213108 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213108>
1775. K.P.Birin, A.I.Poddubnaya, I.A.Abdulaeva, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dyes Pigm.*, **156**, 243 (2018);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.04.009>
1776. I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, J.Michalak, A.Romieu, C.Stern, A.Bessmertnykh-Lemeune, R.Guilard, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *New J. Chem.*, **40**, 5758 (2016);
<https://doi.org/10.1039/c5nj03247d>
1777. I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, A.Bessmertnykh-Lemeune. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **22**, 619 (2018); <https://doi.org/10.1142/S1088424618500475>
1778. I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, D.A.Polivanovskaia, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *RSC Adv.*, **10**, 42388 (2020);
<https://doi.org/10.1039/d0ra08603g>
1779. K.P.Birin, I.A.Abdulaeva, D.A.Polivanovskaia, A.G.Martynov, A.V.Shokurov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dyes Pigm.*, **186**, 109042 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.109042>
1780. I.I.Shepeleva, K.P.Birin, D.A.Polivanovskaia, A.G.Martynov, A.V.Shokurov, A.Y.Tsivadze, S.L.Selektor, Y.G.Gorbunova. *Chemosensors*, **11**, 43 (2023);
<https://doi.org/10.3390/chemosensors11010043>
1781. I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, R.Chassagnon, A.Bessmertnykh-Lemeune. *Catalysts*, **13**, 402 (2023);
<https://doi.org/10.3390/catal13020402>
1782. D.A.Polivanovskaia, I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *J. Catal.*, **413**, 342 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.jcat.2022.06.046>
1783. E.S.Shremzer, D.A.Polivanovskaia, K.P.Birin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Dyes Pigm.*, **210**, 110935 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110935>
1784. V.O.Nikulin, K.P.Birin, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze. *Macrocyclics*, **14**, 323 (2021);
<https://doi.org/10.6060/mhc224231b>
1785. I.Jiménez-Munguía, A.K.Fedorov, I.A.Abdulaeva, K.P.Birin, Y.A.Ermakov, O.V.Batishchev, Y.G.Gorbunova, V.S.Sokolov. *Biomolecules*, **9**, 853 (2019);
<https://doi.org/10.3390/biom9120853>
1786. D.A.Polivanovskaia, A.N.Konstantinova, K.P.Birin, V.S.Sokolov, O.V.Batishchev, Y.G.Gorbunova. *Membranes*, **12**, 846 (2022); <https://doi.org/10.3390/membranes12090846>
1787. T.T.Talele. *J. Med. Chem.*, **59**, 8712 (2016);
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00472>
1788. C.Damiano, P.Sonzini, E.Gallo. *Chem. Soc. Rev.*, **49**, 4867 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0CS00221F>
1789. A.P.Kroitor, L.P.Cailler, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, A.B.Sorokin. *Dalton Trans.*, **46**, 15651 (2017);
<https://doi.org/10.1039/C7DT03703A>
1790. A.P.Kroitor, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, A.B.Sorokin. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1923 (2019);
<https://doi.org/10.1002/ejic.201900029>
1791. Y.G.Gorbunova, Y.Y.Enakieva, S.G.Sakharov, A.Y.Tsivadze. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **7**, 795 (2003);
<https://doi.org/10.1142/S1088424603000987>
1792. Y.G.Gorbunova, A.D.Grishina, A.G.Martynov, T.V.Krivenko, A.A.Isakova, V.V.Savel'ev, S.E.Nefedov, E.V.Abkhailimov, A.V.Vannikov, A.Y.Tsivadze. *J. Mater. Chem. C*, **3**, 6692 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5TC00965K>
1793. A.A.Dmitrienko, A.P.Kroitor, L.I.Demina, Y.G.Gorbunova, A.B.Sorokin, A.G.Martynov. *Polyhedron*, **220**, 115821 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115821>
1794. A.A.Dmitrienko, A.P.Kroitor, D.A.Bunin, A.V.Arakcheev, A.G.Martynov, S.L.Selektor, A.Y.Tsivadze, Y.G.Gorbunova. *J. Coord. Chem.*, **77**, 1220 (2024);
<https://doi.org/10.1080/00958972.2024.2352485>
1795. L.P.Cailler, A.P.Kroitor, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.B.Sorokin. *Dalton Trans.*, **50**, 2023 (2021);
<https://doi.org/10.1039/D0DT04090H>
1796. L.P.Cailler, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.Y.Tsivadze, A.B.Sorokin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **23**, 497 (2019);
<https://doi.org/10.1142/S1088424619500354>
1797. A.P.Kroitor, A.A.Dmitrienko, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.B.Sorokin. *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 69 (2023);
<https://doi.org/10.1039/D2OB01861F>
1798. A.P.Kroitor, A.A.Sinelschchikova, M.S.Grigoriev, G.A.Kirakosyan, A.G.Martynov, Y.G.Gorbunova, A.B.Sorokin. *Dyes Pigm.*, **222**, 111830 (2024);
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111830>
1799. R.P.Linstead, E.G.Noble, J.M.Wright. *J. Chem. Soc. (R)*, **187**, 911 (1937); <https://doi.org/10.1039/jr9370000911>
1800. P.A.Stuzhin, C.Ercolani. In *Porphyrin Handbook*. Vol. 15. (Eds K.M.Kadish, K.M.Smith, R.Guilard). (Amsterdam: Elsevier, 2003). P. 263;
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-092389-5.50011-0>
1801. M.P.Donzello, C.Ercolani, V.Novakova, P.Zimcik, P.A.Stuzhin. *Coord. Chem. Rev.*, **309**, 107 (2016);
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.09.006>

1802. V.Novakova, M.P.Donzello, C.Ercolani, P.Zimcik, P.A.Stuzhin. *Coord. Chem. Rev.*, **361**, 1 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.015>
1803. M.P.Donzello, C.Ercolani, P.A.Stuzhin. *Coord. Chem. Rev.*, **250**, 1530 (2006); <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.02.009>
1804. P.A.Stuzhin, I.A.Skvortsov, Yu.A.Zhabanov, N.V.Somov, O.V.Razgonyaev, I.A.Nikitin, O.I.Koifman. *Dyes Pigm.*, **162**, 888 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.11.006>
1805. A.S.Panteleev, I.A.Skvortsov, O.I.Koifman, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **25**, 282 (2021); <https://doi.org/10.1142/S108842462150022X>
1806. I.A.Nikitin, Y.A.Snopova, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, (in the press); <https://doi.org/10.6060/mhc246003s> (2024)
1807. M.Liebold, E.Sharikov, E.Seikel, L.Trombach, K.Harms, P.Zimcik, J.Sundermeyer. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 6586 (2018); <https://doi.org/10.1039/c8ob01705k>
1808. G.L.Pakhomov, V.V.Travkin, P.A.Stuzhin. In *Recent Advances in Boron-Containing Materials*. (Ed. M.Aydin). (London: IntechOpen, 2019). P. 1; <https://doi.org/10.5772/intechopen.90292>
1809. G.L.Pakhomov, V.V.Travkin, Yu.I.Sachkov, P.A.Stuzhin. In *Functional Materials on the Basis of Tetrapyrrolic Macroheterocyclic Compounds*. (Ed. O.I.Koifman). (Moscow: Lenand, 2019). Ch. 6, P. 246 [В кн. *Функциональные материалы на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений* (под ред. О.И.Койфмана). (Москва: Ленанд, 2019). С. 246]
1810. I.A.Skvortsov, U.P.Kovkova, Yu.A.Zhabanov, I.A.Khodov, N.V.Somov, G.L.Pakhomov, P.A.Stuzhin. *Dyes Pigm.*, **185**, 108944 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108944>
1811. S.M.Arabei, P.P.Pershukovich, M.V.Belkov, L.L.Gladkov, A.A.Tabolich, K.N.Solovoyov, I.A.Skvortsov, P.A.Stuzhin. *Spectrochim. Acta Part A*, **302**, 123052 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123052>
1812. V.Travkin, P.Yunin, P.Stuzhin, G.Pakhomov. *Mater. Today: Proc.*, **20**, 12 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.07.708>
1813. P.A.Yunin, V.V.Travkin, Yu.I.Sachkov, A.I.Koptyaev, P.A.Stuzhin, G.L.Pakhomov. *Appl. Surface Sci.*, **512**, 145645 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.145645>
1814. U.Kovkova, I.A.Skvortsov, I.A.Khodov, S.Efimov, Yu.A.Zhabanov, N.V.Somov, X.Liang, G.L.Pakhomov, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **27**, 600 (2023); <https://doi.org/10.1142/S1088424623500542>
1815. I.A.Skvortsov, I.A.Nikitin, D.A.Lazovskiy, P.A.Stuzhin. *Dyes Pigm.*, **202**, 110282 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110282>
1816. I.Skvortsov, P.Zimcik, P.Stuzhin, V.Novakova. *Dalton Trans.*, **49**, 11090 (2020); <https://doi.org/10.1039/d0dt01703e>
1817. K.Lang, K.Kirakci, P.A.Stuzhin, P.Zimcik, J.Labuta, V.Novakova. *Dalton Trans.*, **53**, 2635 (2024); <https://doi.org/10.1039/D3DT03839D>
1818. P.A.Stuzhin, E.A.Pozdysheva, O.V.Mal'chugina, I.A.Popkova, C.Ercolani. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 246 (2005) [Химия гетероцикл. соединений, 278 (2005)]; <https://doi.org/10.1007/S10593-005-0136-1>
1819. P.A.Stuzhin, E.M.Bauer, C.Ercolani. *Inorg. Chem.*, **37**, 1533 (1998); <https://doi.org/10.1021/ic9609259>
1820. M.P.Donzello, R.Agostinotto, S.S.Ivanova, M.Fujimori, Y.Suzuki, H.Yoshikawa, J.Shen, K.Awaga, C.Ercolani, K.M.Kadish, P.A.Stuzhin. *Inorg. Chem.*, **44**, 8539 (2005); <https://doi.org/10.1021/ic050866b>
1821. E.M.Bauer, D.Cardarilli, C.Ercolani, P.A.Stuzhin, U.Russo. *Inorg. Chem.*, **38**, 6114 (1999); <https://doi.org/10.1021/ic990855g>
1822. M.P.Donzello, C.Ercolani, K.M.Kadish, G.Ricciardi, A.Rosa, P.A.Stuzhin. *Inorg. Chem.*, **46**, 4145 (2007); <https://doi.org/10.1021/ic070038d>
1823. P.A.Stuzhin, S.S.Ivanova, M.Hamdoush, G.Kirakosyan, A.Kiselev, A.Popov, V.Sliznev, C.Ercolani. *Dalton Trans.*, **48**, 14049 (2019); <https://doi.org/10.1039/C9DT02345C>
1824. A.A.Otlyotov, I.V.Ryzhov, I.A.Kuzmin, Yu.A.Zhabanov, M.S.Mikhailov, P.A.Stuzhin. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(8), 2923 (2020) DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21082923>
1825. Yu.A.Zhabanov, I.V.Ryzhov, I.A.Kuz'min, A.V.Eroshin, P.A.Stuzhin. *Molecules*, **26**, 113 (2020); <https://doi.org/10.3390/molecules26010113>
1826. E.N.Tarakanova, M.Hamdoush, A.V.Eroshin, I.V.Ryzhov, Yu.A.Zhabanov, P.A.Stuzhin. *Polyhedron*, **193**, 114877 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114877>
1827. M.Hamdoush, S.Sigunov, I.A.Skvortsov, E.N.Tarakanova, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **15**, 158 (2022); <https://doi.org/10.6060/mhc224831s>
1828. Yu.A.Zhabanov, V.V.Sliznev, I.V.Ryzhov, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **24**, 1146 (2020); <https://doi.org/10.1142/S1088424620500285>
1829. Yu.A.Zhabanov, A.V.Eroshin, P.A.Stuzhin, I.V.Ryzhov, I.A.Kuzmin, D.N.Finogenov. *Molecules*, **26**, 2945 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26102945>
1830. N.V.Tverdova, N.I.Giricheva, D.S.Savelyev, M.S.Mikhailov, N.Vogt, O.I.Koifman, P.A.Stuzhin, G.V.Girichev. *Macroheterocycles*, **10**, 27 (2017); <https://doi.org/10.6060/mhc170399g>
1831. Yu.A.Zhabanov, N.V.Tverdova, N.I.Giricheva, G.V.Girichev, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **21**, 439 (2017); <https://doi.org/10.1142/S1088424617500444>
1832. E.M.Bauer, C.Ercolani, G.Galli, I.A.Popkova, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **3**, 371 (1999); [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(199906\)3:5<371::AID-JPP140>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(199906)3:5<371::AID-JPP140>3.0.CO;2-F)
1833. P.A.Stuzhin, M.S. Mikhailov, E.S.Yurina, M.I.Bazanov, O.I.Koifman, G.L.Pakhomov, V.V.Travkin, A.A.Sinelschikova. *Chem. Commun.*, **48**, 10135 (2012); <https://doi.org/10.1039/c2cc35580a>
1834. J.Svec, P.Zimcik, P.L.Novakova, O.A.Rakitin, S.Amelichev, P.A.Stuzhin, V.Novakova. *Eur. J. Org. Chem.*, 596 (2015); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403329>
1835. Y.Suzuki, M.Fujimori, H.Yoshikawa, K.Awaga. *Chem. – Eur. J.*, **10**, 5158 (2004); <https://doi.org/10.1002/chem.200400394>
1836. Y.Wang, J.Hou, K.Eguchi, C.Nanjo, T.Takaoka, Y.Sainoo, T.Komeda. *ACS Omega*, **5**, 6676 (2020); <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04453>
1837. T.Fujimoto, Y.Miyoshi, M.M.Matsushita, K.Awaga. *Chem. Commun.*, **47**, 5837 (2011); <https://doi.org/10.1039/c0cc05198e>
1838. P.A.Stuzhin, M.S.Mikhailov, V.V.Travkin, G.L.Pakhomov. In *Recent Developments in Coordination, Bioinorganic, and Applied Inorganic Chemistry*. Vol. 11 (Eds M.Melnik, P.Segl'a, M.Tatarko). (Bratislava: Press of Slovak University of Technology, 2013). P. 318; <https://doi.org/10.13140/2.1.2341.3761>
1839. A.V.Kozlov, P.A.Stuzhin. *Russ. J. Org. Chem.*, **49**, 913 (2013) [Журн. орг. химии, **49**, 928 (2013)]; <https://doi.org/10.1134/S1070428013060195>
1840. A.Ul-Haq, M.P.Donzello, P.A.Stuzhin. *Mendeleev Commun.*, **17**, 337 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.11.013>
1841. M.S.Mikhailov, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **8**, 177 (2015); <https://doi.org/10.6060/mhc150560s>
1842. A.Ul-Haq, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **1**, 82 (2008); <https://doi.org/10.6060/mhc2008.1.82>
1843. A.V.Kozlov, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **7**, 170 (2014); <https://doi.org/10.6060/mhc140270s>
1844. M.Hamdoush, S.S.Ivanova, G.L.Pakhomov, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **9**, 230 (2016); <https://doi.org/10.6060/mhc160424s>
1845. M.Hamdoush, K.Nikitin, I.Skvortsov, N.Somov, Yu.Zhabanov, P.A.Stuzhin. *Dyes Pigm.*, **170**, 107584 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.107584>

1846. X.Mu, W.Song, Y.Zhang, K.Ye, H.Zhang, Y.Wang. *Adv. Mater.*, **22**, 4905 (2010); <https://doi.org/10.1002/adma.201002259>
1847. S.Singh, M.K.Mandal, A.Masih, A.Saha, S.K.Ghosh, H.R.Bhat, U.P.Singh. *Arch. Pharm.*, **354**, e2000363 (2021); <https://doi.org/10.1002/ardp.202000363>
1848. M.Hamdoush, I.A.Skvortsov, M.S.Mikhailov, G.L.Pakhomov, P.A.Stuzhin. *J. Fluorine Chem.*, **204**, 31 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.10.007>
1849. G.L.Pakhomov, V.V.Travkin, M.Hamdoush, Yu.A.Zhabanov, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **10**, 548 (2017); <https://doi.org/10.6060/mhc171038s>
1850. M.Hamdoush, N.V.Somov, S.S.Ivanova, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **13**, 19 (2020); <https://doi.org/10.6060/mhc190970s>
1851. V.V.Travkin, D.A.Semikov, P.A.Stuzhin, I.A.Skvortsov, G.L.Pakhomov. *Appl. Sci.*, **13**, 1211 (2023). ; <https://doi.org/10.3390/app13021211>
1852. V.Travkin, A.Koptyaev, M.Hamdoush, G.Pakhomov. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.*, **33**, 7728 (2022); <https://doi.org/10.1007/s10854-022-07924-4>
1853. R.M.Christie, B.G.Freer. *Dyes Pigm.*, **33**, 107 (1997); [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(96\)00043-5](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(96)00043-5)
1854. T.V.Dubinina, D.V.Dyumaeva, S.A.Trashin, M.V.Sedova, A.B.Karpo, V.I.Krasovskii, L.G.Tomilova. *Macroheterocycles*, **5**, 149 (2012); <https://doi.org/10.6060/mhc2012.120678d>
1855. T.V.Dubinina, D.V.Dyumaeva, S.A.Trashin, M.V.Sedova, A.S.Dudnik, N.E.Borisova, N.S.Zefirov. *Dyes Pigm.*, **96**, 699 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.11.008>
1856. E.Miyazaki, A.Kaku, H.Mori, M.Iwatani, K.Takimiya. *J. Mater. Chem.*, **19**, 5913 (2009); <https://doi.org/10.1039/b910824f>
1857. H.Mori, E.Miyazaki, I.Osaka, K.Takimiya. *Org. Electron.*, **13**, 1975 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2012.05.023>
1858. E.S.Taraymovich, A.B.Korzhenevskii, Y.V.Mitasova, R.S.Kumeev, O.I.Koifman, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **15**, 54 (2011); <https://doi.org/10.1142/S1088424611002969>
1859. E.S.Taraymovich, P.A.Stuzhin, O.I.Koifman. *Russ. J. Gen. Chem.*, **83**, 392-397 (2013); <https://doi.org/10.1134/S1070363213020266>
1860. E.S.Taraymovich, Y.V.Mitasova, A.B.Korzhenevskii, O.I.Koifman, P.A.Stuzhin. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Tekhnol.*, **53** (3), 101 (2010)
1861. E.S.Taraymovich, Y.Y.Enakieva, Y.V.Mitasova, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **3**, 48 (2010); <https://doi.org/10.6060/mhc2010.1.48>
1862. M.J.Cook, A.Jafari-Fini. *Tetrahedron*, **56**, 4085 (2000); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00323-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00323-9)
1863. T.V.Dubinina, N.E.Borisova, M.V.Sedova, L.G.Tomilova, T.Furuyama, N.Kobayashi. *Dyes Pigm.*, **117**, 1 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.01.023>
1864. H.Gotfredsen, F.E.Storm, A.V.Muñoz, M.Santella, A.Kadziola, O.Hammerich, M.B.Nielsen. *Chem. – Eur. J.*, **23**, 16194 (2017); <https://doi.org/10.1002/chem.201704551>
1865. M.G.Rasmussen, H.Gotfredsen, A.Kadziola, M.B.Nielsen. *J. Sulfur Chem.*, **41**, 357 (2020); <https://doi.org/10.1080/17415993.2020.1753190>
1866. H.Shang, L.Zhao, D.Qi, C.Chen, J.Jiang. *Chem. – Eur. J.*, **20**, 16266 (2014); <https://doi.org/10.1002/chem.201404164>
1867. M.M.Nečedová, P.Magdolen, A.Fülöpová, M.Cigán, P.Zahradník, J.Filo. *Dyes Pigm.*, **130**, 24 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.03.001>
1868. M.P.Donzello, C.Ercolani, P.A.Stuzhin, A.Chiesi-Villa, C.Rizzoli. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2075 (1999); [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0682\(199911\)1999:11%3C2075::aid-ajoc2075%3E3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0682(199911)1999:11%3C2075::aid-ajoc2075%3E3.0.co;2-x)
1869. M.P.Donzello, D.Dini, G.D'Arcangelo, C.Ercolani, R.Zhan, Z.Ou, K.M.Kadish. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14190 (2003); <https://doi.org/10.1021/ja0344361>
1870. P.A.Stuzhin, P.Tarakanov, S.Shiryaeva, A.Zimenkova, O.I.Koifman, E.Viola, C.Ercolani. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **16**, 968 (2012); <https://doi.org/10.1142/S1088424612501052>
1871. J.Piskorz, E.Tykarska, M.Gdaniec, T.Goslinski, J.Mielcarek. *Inorg. Chem. Commun.*, **20**, 13 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2012.02.001>
1872. E.N.Tarakanova, P.A.Tarakanov, R.S.Kumeev, S.E.Nefedov, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **25**, 1203 (2021); <https://doi.org/10.1142/S1088424621501212>
1873. P.A.Tarakanov, M.P.Donzello, O.I.Koifman, P.A.Stuzhin. *Macroheterocycles*, **4**, 177 (2011); <https://doi.org/10.6060/mhc2011.3.06>
1874. P.A.Tarakanov, E.N.Tarakanova, P.V.Dorovatovskii, Y.V.Zubavichus, V.N.Khrustalev, S.A.Trashin, L.G.Tomilova. *Dalton Trans.*, **47**, 14169 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8DT00384J>
1875. P.A.Tarakanov, A.O.Simakov, V.E.Pushkarev, D.V.Konev, O.A.Goncharova, N.A.Slesarenko, P.A.Stuzhin. *Dalton Trans.*, **52**, 2124 (2023); <https://doi.org/10.1039/D2DT03371B>
1876. E.N.Tarakanova, S.A.Trashin, P.A.Tarakanov, V.E.Pushkarev, L.G.Tomilova. *Dyes Pigm.*, **117**, 61 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.02.003>
1877. E.N.Tarakanova, S.A.Trashin, A.O.Simakov, T.Furuyama, A.V.Dzuban, L.N.Inasaridze, L.G.Tomilova. *Dalton Trans.*, **45**, 12041 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6DT01779G>
1878. E.N.Tarakanova, P.A.Tarakanov, A.O.Simakov, T.Furuyama, N.Kobayashi, D.V.Konev, V.E.Pushkarev. *Dalton Trans.*, **50**, 6245 (2021); <https://doi.org/10.1039/D1DT00088H>
1879. I.A.Skvortsov, A.M.Fazlyeva, I.A.Khodov, P.A.Stuzhin. *New J. Chem.*, **44**, 18362 (2020); <https://doi.org/10.1039/D0NJ04388E>
1880. I.A.Skvortsov, A.E.Chufarin, M.V.Zaitsev, G.A.Kirakosyan, P.A.Stuzhin. *Asian J. Org. Chem.*, **12**, e202300425 (2023); <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300425>
1881. S.S.Ivanova, Yu.Moryganova, M.Hamdoush, O.I.Koifman, D.S.Sal'nikov, P.A.Stuzhin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **18**, 875 (2014); <https://doi.org/10.1142/S1088424614500679>
1882. J.Li, L.R.Subramanian, M.Hanack. *Eur. J. Org. Chem.*, 2759 (1998); [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199812\)1998:12<2759::AID-EJOC2759>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199812)1998:12<2759::AID-EJOC2759>3.0.CO;2-9)
1883. M.O.Breusova, V.E.Pushkarev, L.G.Tomilova. *Russ. Chem. Bull.*, **56**, 1456 (2007); <https://doi.org/10.1007/s11172-007-0221-y>
1884. D.A.Lazovskiy, I.A.Skvortsov, V.Novakova, P.A. Stuzhin. *Dalton Trans.*, **51**, 5687 (2022); <https://doi.org/10.1039/d2dt00307d>
1885. S.S.Ivanova, D.S.Salnikov, G.Knorr, O.Ledovich, V.Sliznev, P.Kubat, V.Novakova, P.A.Stuzhin. *Dalton Trans.*, **51**, 1364 (2022); <https://doi.org/10.1039/d1dt02453a>
1886. S.Wang, Z.Xu, B.Cai, Q.Chen. *Endocr. Metab. Immune Disord. – Drug Targ.*, **21**, 971 (2021); <https://doi.org/10.2174/1871530320666200910105612>
1887. D.-D.Li, P.Yu, W.Xiao, Z.-Z.Wang, L.-G.Zhao. *Curr. Top. Med. Chem.*, **20**, 2634 (2020); <https://doi.org/10.2174/1568026620666200908165913>
1888. Z.Ilyas, S.Perna, S.Al-thawadi, T.A.Alalwan, A.Riva, G.Petrangolini, C.Gasparri, V.Infantino, G.Peroni, M.Rondanelli. *Biomed. Pharmacother.*, **127**, 110137 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110137>
1889. L.-M.Xia, M.-H.Luo. *Chron. Dis. Transl. Med.*, **1**, 231 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2015.11.006>
1890. M.Zhang, L.Feng, J.Li, L.Chen. *Curr. Pharmacol. Rep.*, **2**, 281 (2016); <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0070-1>
1891. R.Rui, H.Yang, Y.Liu, Y.Zhou, X.Xu, C.Li, S.Liu. *Front. Pharmacol.*, **12**, 764175 (2021); <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.764175>
1892. Z.Breijyeh, R.Karaman. *Molecules*, **25**, 5789 (2020); <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules25245789>

1893. D.Fan, L.Liu, Z.Wu, M.Cao. *Curr. Neuropharmacol.*, **17**, 563 (2019);
<https://doi.org/10.2174%2F1570159X16666180419141613>
1894. A.Rauf, T.Abu-Izneid, A.A.Khalil, M.Imran, Z.A.Shah, T.B.Emran, S.Mitra, Z.Khan, F.A.Alhumaydhi, A.S.M.Aljohani, I.Khan, M.Rahman, P.Jeandet, T.A.Gondal. *Molecules*, **26**, 7368 (2021);
<https://doi.org/10.3390/molecules26237368>
1895. J.Faisal, D.Jun, Y.X.Li. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **20**, 716 (2020); <https://doi.org/10.2174/1389557520666200103115124>
1896. M.Šudomová, K.Berchová-Bimová, S.Marzocco, A.Liskova, P.Kubatka, S.T.S.Hassan. *Viruses*, **13**, 1014 (2021);
<https://doi.org/10.3390/v13061014>
1897. C.Lee, W.Yang, R.G.Parr. *Phys. Rev. B*, **37**, 785 (1988);
<https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785>
1898. S.Gaba, A.Saini, G.Singh, V.Monga. *Bioorg. Med. Chem.*, **38**, 116143 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116143>
1899. I.V.Nechepurenko, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov. *Chem. Sustain. Devel.*, **18** (1), 1 (2010);
https://www.sibran.ru/upload/iblock/1ab/berberine_chemistry_and_biological_activity.pdf
1900. O.N.Burov, M.E.Kletskii, N.S.Fedik, S.V.Kurbatov, A.V.Lisovin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 997 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, **51**, 997 (2015)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-016-1810-1>
1901. A.D.Zagrebaev, O.N.Burov, M.E.Kletskii, S.V.Kurbatov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 363 (2022) [*Химия гетероцикл. соединений*, **58**, 363 (2022)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-022-03099-2>
1902. A.D.Zagrebaev, O.N.Burov, M.E.Kletskii, A.V.Lisovin, S.V.Kurbatov, O.D.Demekhin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 45 (2022) [*Химия гетероцикл. соединений*, **58**, 45 (2022)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-022-03055-0>
1903. O.N.Burov, S.V.Kurbatov, M.E.Kletskii, A.D.Zagrebaev, I.E.Mikhailov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 335 (2017) [*Химия гетероцикл. соединений*, **53**, 335 (2017)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-017-2055-3>
1904. O.N.Burov, S.V.Kurbatov, P.G.Morozov, M.E.Kletskii, A.V.Tatarov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **51**, 772 (2015) [*Химия гетероцикл. соединений*, **51**, 772 (2015)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-015-1774-6>
1905. A.D.Zagrebaev, V.V.Butova, A.A.Guda, S.V.Chapek, O.N.Burov, S.V.Kurbatov, E.Yu.Vinyukova, M.E.Neganova, Yu.R.Aleksandrova, N.S.Nikolaeva, O.P.Demidov, A.V.Soldatov. *New J. Chem.*, **48**, 268 (2024);
<https://doi.org/10.1039/D3NJ04562E>
1906. O.D.Demekhin, A.D.Zagrebaev, O.N.Burov, M.E.Kletskii, N.V.Pavlovich, E.A.Bereznyak, M.V.Tsimbalistova, S.V.Kurbatov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **55**, 1128 (2019) [*Химия гетероцикл. соединений*, **55**, 1128 (2019)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-019-02589-0>
1907. O.D.Demekhin, O.N.Burov, M.E.Kletskii, A.V.Lisovin, S.V.Kurbatov, E.A.Bereznyak, A.V.Trishina. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 144 (2022) [*Химия гетероцикл. соединений*, **58**, 144 (2022)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-022-03067-w>
1908. O.D.Demekhin, O.N.Burov, M.E.Kletskii, S.V.Kurbatov, E.A.Bereznyak, A.V.Trishina. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **58**, 621 (2022) [*Химия гетероцикл. соединений*, **58**, 621 (2022)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-022-03135-1>
1909. P.J.Wickhorst, H.Ihmels. *Molecules*, **26**, 2566 (2021);
<https://doi.org/10.3390/molecules26092566>
1910. A.A.Popov, A.N.Dryapak, O.N.Burov, M.E.Kletskii, A.D.Zagrebaev, A.V.Tkachuk, S.V.Kurbatov, A.V.Aleshukina, E.V.Goloshova, K.G.Markova, I.S.Berezinskaya, T.I.Tverdokhlebova. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **59**, 604 (2023) [*Химия гетероцикл. соединений*, **59**, 604 (2023)];
<https://doi.org/10.1007/s10593-023-03239-2>
1911. A.V.Pustovidko, T.I.Rokitskaya, I.I.Severina, R.A.Simonyan, T.A.Trendeleva, K.G.Lyamzaev, Yu.N.Antonenko, A.G.Rogov, R.A.Zvyagil'skaya, V.P.Skulachev, B.V.Chernyak. *Mitochondrion*, **13**, 520 (2013);
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2012.09.006>
1912. P.A.Nazarov, I.A.Osterman, A.V.Tokarchuk, M.V.Karakozova, G.A.Korshunova, K.G.Lyamzaev, M.V.Skulachev, E.A.Kotova, V.P.Skulachev, Yu.N.Antonenko. *Sci. Rep.*, **7**, 1394 (2017);
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-00802-8>
1913. N.F.Salakhutdinov, K.P.Volcho, O.I.Yarovaya. *Pure Appl. Chem.*, **89**, 1105 (2017);
<https://doi.org/10.1515/pac-2017-0109>
1914. O.I.Yarovaya, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Rev.*, **90**, 488 (2021); <https://doi.org/10.1070/RCR4969>
1915. A.L.Zakharenko, O.A.Luzina, A.A.Chepanova, N.S.Dyrkheeva, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 5781 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24065781>
1916. O.S.Patrusheva, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Rev.*, **87**, 771 (2018); <https://doi.org/10.1070/RCR4810>
1917. V.V.Chernyshov, I.I.Popadyuk, O.I.Yarovaya, N.F.Salakhutdinov. *Top. Curr. Chem.*, **380**, 42 (2022);
<https://doi.org/10.1007/s41061-022-00399-1>
1918. I.V.II'ina, K.P.Volcho, D.V.Korchagina, V.A.Barkhash, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta*, **90**, 353 (2007);
<https://doi.org/10.1002/hlca.200790042>
1919. I.V.II'ina, K.P.Volcho, O.S.Mikhalchenko, D.V.Korchagina, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta*, **94**, 502 (2011);
<https://doi.org/10.1002/hlca.201000269>
1920. I.V.II'ina, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 998 (2010);
<https://doi.org/10.1134/S1070428010070067>
1921. I.Vilyina, N.S.Li-zhulanov, Y.V.Gatilov, K.P.Volcho, A.Y.Sidorenko, V.E.Agabekov, N.F.Salakhutdinov. *Molbank*, M1734 (2023); <https://doi.org/10.3390/M1734>
1922. M.Stekrova, P.Mäki-Arvela, N.Kumar, E.Behravesh, A.Aho, Q.Balme, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **410**, 260 (2015);
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.09.021>
1923. O.S.Mikhalchenko, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta*, **97**, 1406 (2014);
<https://doi.org/10.1002/hlca.201300461>
1924. S.Kurbakova, I.II'ina, A.Pavlova, D.Korchagina, O.Yarovaya, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **23**, 1709 (2014); <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0772-4>
1925. O.Mikhalchenko, I.II'ina, A.Pavlova, E.Morozova, D.Korchagina, T.Tolstikova, E.Pokushalov, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **22**, 3026 (2013);
<https://doi.org/10.1007/s00044-012-0310-9>
1926. I.II'ina, O.Mikhalchenko, A.Pavlova, D.Korchagina, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov, E.Pokushalov. *Med. Chem. Res.*, **23**, 5063 (2014);
<https://doi.org/10.1007/s00044-014-1071-4>
1927. A.Pavlova, O.Mikhalchenko, A.Rogachev, I.II'ina, D.Korchagina, Y.Gatilov, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **24**, 3821 (2015);
<https://doi.org/10.1007/s00044-015-1426-5>
1928. A.Pavlova, O.Patrusheva, K.Volcho, T.Tolstikova, N.Salakhutdinov. *Lett. Drug Des. Discov.*, **14**, 508 (2017);
<https://doi.org/10.2174/15701808136661611021426>
1929. O.S.Patrusheva, A.V.Pavlova, D.V.Korchagina, T.G.Tolstikova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Nat. Compd.*, **53**, 1066 (2017);
<https://doi.org/10.1007/s10600-017-2202-1>
1930. I.II'ina, A.Pavlova, D.Korchagina, O.Ardashov, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **26**, 1415 (2017); <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1847-4>
1931. A.Y.Sidorenko, Y.M.Kurban, I.V.II'ina, N.S.Li-Zhulanov, D.V.Korchagina, O.V.Ardashov, J.Wärnå, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *Appl. Catal. A: Gen.*, **618**, 118144 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118144>
1932. A.V.Pavlova, E.V.Nazimova, O.S.Mikhal'chenko, I.V.II'ina, D.V.Korchagina, O.V.Ardashov, E.A.Morozova,

- T.G.Tolstikova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Nat. Compd.*, **52**, 813 (2016);
<https://doi.org/10.1007/s10600-016-1785-2>
1933. I.V.II'ina, M.A.Pokrovsky, O.S.Mikhailchenko, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **64**, 2257 (2015) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2257 (2015)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-015-1148-3>
1934. I.II'ina, E.Morozova, D.Korchagina, K.Volcho, T.Tolstikova, N.Salakhutdinov. *Lett. Drug Des. Discov.*, **17**, 68 (2020);
<https://doi.org/10.2174/1570180816666181114131220>
1935. I.V.II'ina, K.P.Volcho, D.V.Korchagina, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta*, **99**, 373 (2016);
<https://doi.org/10.1002/hlca.201500266>
1936. I.II'ina, E.Morozova, A.Pavlova, D.Korchagina, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **29**, 738 (2020);
<https://doi.org/10.1007/s00044-020-02518-3>
1937. O.S.Mikhailchenko, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Beilstein J. Org. Chem.*, **12**, 648 (2016);
<https://doi.org/10.3762/bjoc.12.64>
1938. O.S.Patrusheva, V.V.Zarubaev, A.A.Shtro, Y.R.Orshanskaya, S.A.Boldyrev, I.V.Ilyina, S.Y.Kurbakova, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Bioorganic Med. Chem.*, **24**, 5158 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.037>
1939. I.V.Ilyina, V.V.Zarubaev, I.N.Lavrentieva, A.A.Shtro, I.L.Esaulkova, D.V.Korchagina, S.S.Borisevich, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **28**, 2061 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.057>
1940. M.N.Timofeeva, V.N.Panchenko, A.Gil, S.V.Zakusin, V.V.Krupskaya, K.P.Volcho, M.A.Vicente. *Catal. Commun.*, **69**, 234 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2015.07.005>
1941. M.N.Timofeeva, K.P.Volcho, O.S.Mikhailchenko, V.N.Panchenko, V.V.Krupskaya, S.V.Tsybulya, A.Gil, M.A.Vicente, N.F.Salakhutdinov. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **398**, 26 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.11.016>
1942. M.N.Timofeeva, V.N.Panchenko, K.P.Volcho, S.V.Zakusin, V.V.Krupskaya, A.Gil, O.S.Mikhailchenko, M.A.Vicente. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **414**, 160 (2016);
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.01.010>
1943. A.Y.Sidorenko, A.V.Kravtsova, J.Wärnå, A.Aho, I.Heinmaa, I.V.II'ina, O.V.Ardashov, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *Mol. Catal.*, **453**, 139 (2018);
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.05.007>
1944. N.Li-Zhulanov, P.Mäki-Arvela, M.Laluc, A.F.Peixoto, E.Kholkina, T.Sandberg, A.Aho, K.Volcho, N.Salakhutdinov, C.Freire, A.Y.Sidorenko, D.Y.Murzin. *Mol. Catal.*, **478**, 110569 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.110569>
1945. M.Laluc, P.Mäki-Arvela, A.F.Peixoto, N.Li-Zhulanov, T.Sandberg, N.F.Salakhutdinov, K.Volcho, C.Freire, A.Y.Sidorenko, D.Y.Murzin. *React. Kinet. Mech. Catal.*, **129**, 627 (2020); <https://doi.org/10.1007/s11144-020-01740-9>
1946. M.Stekrova, P.Mäki-Arvela, E.Leino, K.M.Valkaj, K.Eränen, A.Aho, A.Smeds, N.Kumar, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin. *Catal. Today.*, **279**, 56 (2017);
<https://doi.org/10.1016/j.cattod.2016.03.046>
1947. A.Y.Sidorenko, A.V.Kravtsova, A.Aho, I.Heinmaa, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, V.E.Agabekov, D.Yu.Murzin. *ChemCatChem.*, **10**, 3950 (2018);
<https://doi.org/10.1002/cctc.201800974>
1948. A.Y.Sidorenko, A.V.Kravtsova, A.Aho, I.Heinmaa, J.Wärnå, H.Pazniak, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *J. Catal.*, **374**, 360 (2019);
<https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.05.009>
1949. A.Y.Sidorenko, A.V.Kravtsova, I.V.II'ina, J.Wärnå, D.V.Korchagina, Y.V.Gatilov, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *J. Catal.*, **380**, 145 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.10.015>
1950. E.Nazimova, A.Pavlova, O.Mikhailchenko, I.II'ina, D.Korchagina, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **25**, 1369 (2016);
<https://doi.org/10.1007/s00044-016-1573-3>
1951. D.V.Zubricheva, A.V.Lastovka, I.V.II'ina, K.P.Volcho, V.D.Tikhova, V.P.Fadeeva, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Pap.*, **76**, 5677 (2022); <https://doi.org/10.1007/s11696-022-02275-0>
1952. E.V.Nazimova, A.A.Shtro, V.B.Anikin, O.S.Patrusheva, I.V.II'ina, D.V.Korchagina, V.V.Zarubaev, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Nat. Compd.*, **53**, 260 (2017);
<https://doi.org/10.1007/s10600-017-1966-7>
1953. N.S.Li-Zhulanov, I.V.II'ina, A.Chicca, P.Schenker, O.S.Patrusheva, E.V.Nazimova, D.V.Korchagina, M.Krasavin, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **28**, 450 (2019); <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02294-9>
1954. N.S.Li-Zhulanov, A.L.Zakharenko, A.A.Chepanova, J.Patel, A.Zafar, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, J.Reynisson, I.K.H.Leung, O.I.Lavrik. *Molecules*, **23**, 2468 (2018);
<https://doi.org/10.3390/molecules23102468>
1955. A.A.Chepanova, N.S.Li-Zhulanov, A.S.Sukhikh, A.Zafar, J.Reynisson, A.L.Zakharenko, O.D.Zakharova, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **45**, 647 (2019);
<https://doi.org/10.1134/S1068162019060104>
1956. S.S.Laev, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 5017 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.045>
1957. I.V.II'ina, D.V.Korchagina, E.A.Morozova, T.G.Tolstikova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **71**, 2482 (2022) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2482 (2022)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3677-x>
1958. I.V.II'ina, D.V.Korchagina, E.A.Morozova, T.G.Tolstikova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 1061 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1061 (2019)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2520-5>
1959. I.V.II'ina, O.S.Patrusheva, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 867 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02743-z>
1960. I.V.Ilyina, O.S.Patrusheva, V.V.Zarubaev, M.A.Misiurina, A.V.Slita, I.L.Esaulkova, D.V.Korchagina, Y.V.Gatilov, S.S.Borisevich, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **31**, 127677 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127677>
1961. N.S.Li-Zhulanov, A.V.Pavlova, D.V.Korchagina, Y.V.Gatilov, K.P.Volcho, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 936 (2020);
<https://doi.org/10.1007/s10593-020-02753-x>
1962. A.Y.Sidorenko, Y.M.Kurban, A.F.Peixoto, N.S.Li-Zhulanov, J.E.Sánchez-Velandia, A.Aho, J.Wärnå, Y.Gu, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *Appl. Catal. A: Gen.*, **649**, 118967 (2023);
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2022.118967>
1963. A.Y.Sidorenko, N.S.Li-Zhulanov, P.Mäki-Arvela, T.Sandberg, A.V.Kravtsova, A.F.Peixoto, C.Freire, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, V.E.Agabekov, D.Y.Murzin. *ChemCatChem.*, **12**, 2605 (2020);
<https://doi.org/10.1002/cctc.202000070>
1964. N.S.Li-Zhulanov, V.A.Kuznetsova, Yu.V.Gatilov, K.P.Volcho, M.V.Khvostov, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 2430 (2023) [*Изв. АН. Сер. хим.*, **72**, 2430 (2023)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-023-4044-2>
1965. I.V.II'ina, K.P.Volcho, D.V.Korchagina, G.E.Salnikov, A.M.Genaev, E.V.Karpova, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta.*, **93**, 2135 (2010); <https://doi.org/10.1002/hlca.201000145>
1966. N.S.Dyrkheeva, I.V.Ilyina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 2525 (2023) [*Изв. АН. Сер. хим.*, **72**, 2525 (2023)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-023-4055-z>
1967. I.V.II'ina, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov. *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 1002 (2010) [*Журн. орг. химии*, **46**, 1002 (2010)];
<https://doi.org/10.1134/S1070428010070079>
1968. A.Y.Sidorenko, A.V.Kravtsova, P.Mäki-Arvela, A.Aho, T.Sandberg, I.V.II'ina, N.S.Li-Zhulanov, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov.

- Mol. Catal.*, **490**, 110974 (2020);
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.110974>
1969. A.Y.Sidorenko, V.E.Agabekov, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin. *Dokl. Natl. Acad. Sci. Belarus*, **64**, 426 (2020) [*Докл. Нац. Акад. наук Беларусу*, **64**, 426 (2020)];
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-426-430>
1970. A.Y.Sidorenko, I.V.II'ina, A.V.Kravtsova, A.Aho, O.V.Ardashov, N.S.Li-Zhulanov, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *Mol. Catal.*, **459**, 38 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.07.025>
1971. A.Pavlova, I.II'ina, E.Morozova, D.Korchagina, S.Kurbakova, I.Sorokina, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Lett. Drug Des. Discov.*, **11**, 611 (2014);
<https://doi.org/10.2174/1570180811666131210000316>
1972. I.V.II'ina, N.S.Dyrkheeva, A.L.Zakharenko, A.Y.Sidorenko, N.S.Li-Zhulanov, D.V.Korchagina, R.Chand, D.M.Ayine-Tora, A.A.Chepanova, O.D.Zakharova, E.S.Ilina, J.Reynisson, A.A.Malakhova, S.P.Medvedev, S.M.Zakian, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Molecules*, **25**, 3496 (2020);
<https://doi.org/10.3390/molecules25153496>
1973. A.Y.Sidorenko, Y.M.Kurban, A.V.Kravtsova, I.V.II'ina, N.S.Li-Zhulanov, D.V.Korchagina, J.E.Sánchez-Velandia, A.Aho, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, D.Y.Murzin, V.E.Agabekov. *Appl. Catal. A: Gen.*, **629**, 118395 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118395>
1974. N.F.Salakhutdinov, K.P.Volcho, I.V.II'ina, D.V.Korchagina, L.E.Tatarova, V.A.Barkhash. *Tetrahedron*, **54**, 15619 (1998);
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00977-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00977-6)
1975. S.Y.Kurbakova, I.V.II'ina, O.S.Mikhailchenko, M.A.Pokrovsky, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 1472 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.013>
1976. N.S.Li-Zhulanov, I.V.II'ina, A.Yu.Sidorenko, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, V.E.Agabekov, N.F.Salakhutdinov. *Mendeleev Commun.*, **32**, 443 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.005>
1977. V.V.Chernyshov, O.I.Yarovaya, S.Z.Vatsadze, S.S.Borisevich, S.N.Trukhan, Y.V.Gatilov, R.Y.Peshkov, I.V.Eltsov, O.N.Martyanov, N.F.Salakhutdinov. *Eur. J. Org. Chem.*, **452** (2021); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001397>
1978. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, M.D.Semenova, A.A.Shtro, I.R.Orshanskaya, V.V.Zarubaev, N.F.Salakhutdinov. *Med. Chem. Commun.*, **8**, 960 (2017);
<https://doi.org/10.1039/c6md00657d>
1979. A.A.Kononova, A.S.Sokolova, S.V.Cheresiz, O.I.Yarovaya, R.A.Nikitina, A.A.Chepurinov, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov. *Med. Chem. Commun.*, **8**, 2233 (2017);
<https://doi.org/10.1039/C7MD00424A>
1980. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, A.V.Zybina, E.D.Mordvinova, N.S.Shcherbakova, A.V.Zaykovskaya, D.S.Baev, T.G.Tolstikova, D.N.Shcherbakov, O.V.Pyankov, R.A.Maksyutov, N.F.Salakhutdinov. *Eur. J. Med. Chem.*, **207**, 112726 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112726>
1981. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, L.V.Kuzminykh, A.A.Shtro, A.M.Klabukov, A.V.Galochkina, Y.V.Nikolaeva, G.D.Petukhova, S.S.Borisevich, E.M.Khamitov, N.F.Salakhutdinov. *Pharmaceuticals*, **15**, 1390 (2022);
<https://doi.org/10.3390/ph15111390>
1982. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, N.I.Bormotov, L.N.Shishkina, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Biodivers.*, **15**, e1800153 (2018);
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201800153>
1983. A.S.Sokolova, K.S.Kovaleva, O.I.Yarovaya, N.I.Bormotov, L.N.Shishkina, O.A.Serova, A.A.Sergeev, A.P.Agafonov, R.A.Maksyutov, N.F.Salakhutdinov. *Arch. Pharm.*, **354**, e2100038 (2021); <https://doi.org/10.1002/ardp.202100038>
1984. O.I.Yarovaya, D.N.Shcherbakov, S.S.Borisevich, A.S.Sokolova, M.A.Gureev, E.M.Khamitov, N.B.Rudometova, A.V.Zybina, E.D.Mordvinova, A.V.Zaykovskaya, A.D.Rogachev, O.V.Pyankov, R.A.Maksyutov, N.F.Salakhutdinov. *Viruses*, **14**, 1295 (2022);
<https://doi.org/10.3390/v14061295>
1985. M.S.Borisova, O.I.Yarovaya, M.D.Semenova, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **67**, 558 (2018) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 558 (2018)];
<https://doi.org/10.1007/s11172-018-2110-y>
1986. A.D.Rogachev, V.P.Putilova, A.V.Zaykovskaya, O.I.Yarovaya, A.S.Sokolova, V.V.Fomenko, O.V.Pyankov, R.A.Maksyutov, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **199**, 114062 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114062>
1987. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, A.A.Shtro, M.S.Borisova, E.A.Morozova, T.G.Tolstikova, V.V.Zarubaev, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 371 (2017); <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2063-3>
1988. T.Khomenko, A.Zakharenko, T.Odarchenko, H.J.Arabshahi, V.Sannikova, O.Zakharova, D.Korchagina, J.Reynisson, K.Volcho, N.Salakhutdinov, O.Lavrik. *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 5573 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.016>
1989. S.Kuranov, M.Marenina, D.Ivankin, M.Blokhin, S.Borisov, T.Khomenko, O.Luzina, M.Khvostov, K.Volcho, T.Tolstikova, N.Salakhutdinov. *Molecules*, **27**, 8663 (2022);
<https://doi.org/10.3390/molecules27248663>
1990. T.M.Khomenko, A.L.Zakharenko, A.A.Chepanova, E.S.Ilina, O.D.Zakharova, V.I.Kaledin, V.P.Nikolin, N.A.Popova, D.V.Korchagina, J.Reynisson, R.Chand, D.M.Ayine-Tora, J.Patel, I.K.H.Leung, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 126 (2019);
<https://doi.org/10.3390/ijms21010126>
1991. T.M.Khomenko, V.V.Zarubaev, I.R.Orshanskaya, R.A.Kadyrova, V.A.Sannikova, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 2920 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.04.091>
1992. T.M.Khomenko, A.A.Shtro, A.V.Galochkina, Y.V.Nikolaeva, G.D.Petukhova, S.S.Borisevich, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Molecules*, **26**, 7493 (2021);
<https://doi.org/10.3390/molecules26247493>
1993. A.A.Shtro, A.M.Klabukov, A.V.Garshinina, A.V.Galochkina, Y.V.Nikolaeva, T.M.Khomenko, D.E.Bobkov, A.A.Loizhkov, K.V.Sivak, K.S.Yakovlev, A.B.Komissarov, S.S.Borisevich, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 12933 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms241612933>
1994. A.G.Nemolochnova, A.D.Rogachev, O.P.Salnikova, T.M.Khomenko, K.P.Volcho, O.I.Yarovaya, A.V.Fatianova, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov. *Pharmaceuticals*, **15**, 1158 (2022); <https://doi.org/10.3390/ph15091158>
1995. T.M.Khomenko, A.A.Shtro, A.V.Galochkina, Y.V.Nikolaeva, A.V.Garshinina, S.S.Borisevich, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Molecules*, **28**, 2673 (2023);
<https://doi.org/10.3390/molecules28062673>
1996. S.S.Borisevich, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *J. Struct. Chem.*, **65**, 82 (2024) [*Журн. структ. химии*, **65**, 120491 (2024)]; <https://doi.org/10.1134/S0022476624010086>
1997. T.M.Khomenko, A.L.Zakharenko, T.E.Kornienko, A.A.Chepanova, N.S.Dyrkheeva, A.O.Artemova, D.V.Korchagina, C.Achara, A.Curtis, J.Reynisson, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 9155 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24119155>
1998. D.I.Ivankin, N.S.Dyrkheeva, A.L.Zakharenko, E.S.Ilina, T.O.Zarkov, J.Reynisson, O.A.Luzina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **73**, 128909 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128909>
1999. N.S.Dyrkheeva, A.S.Filimonov, O.A.Luzina, A.L.Zakharenko, E.S.Ilina, A.A.Malakhova, S.P.Medvedev, J.Reynisson, K.P.Volcho, S.M.Zakian, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Biomolecules*, **11**, 973 (2021);
<https://doi.org/10.3390/biom11070973>
2000. K.Ponomarev, A.Pavlova, E.Suslov, O.Ardashov, D.Korchagina, A.Nefedov, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem. Res.*, **24**, 4146 (2015);
<https://doi.org/10.1007/s00044-015-1464-z>

2001. K.Y.Ponomarev, E.A.Morozova, E.V.Suslov, D.V.Korchagina, T.G.Tolstikova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Nat. Compd.*, **53**, 1131 (2017); <https://doi.org/10.1007/s10600-017-2216-8>
2002. M.S.Borisova, D.I.Ivankin, D.N.Sokolov, O.A.Luzina, T.V.Rybalova, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Pap.*, **75**, 5503 (2021); <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01741-5>
2003. N.Dyrkheeva, O.Luzina, A.Filimonov, O.Zakharova, E.Ilina, A.Zakharenko, M.Kuprushkin, D.Nilov, I.Gushchina, V.Švedas, N.Salakhutdinov, O.Lavrik. *Planta Med.*, **85**, 103 (2019); <https://doi.org/10.1055/a-0681-7069>
2004. E.Suslov, V.V.Zarubaev, A.V.Slita, K.Ponomarev, D.Korchagina, D.M.Ayine-Tora, J.Reynisson, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 4531 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.062>
2005. K.Ponomarev, E.Morozova, A.Pavlova, E.Suslov, D.Korchagina, A.Nefedov, T.Tolstikova, K.Volcho, N.Salakhutdinov. *Med. Chem.*, **13**, 773 (2017); <https://doi.org/10.2174/1573406413666170525124316>
2006. N.S.Li-Zhulanov, N.P.Zaikova, S.Sari, D.Gülmez, S.Sabuncuoğlu, K.Ozadali-Sari, S.Arikan-Akdagli, A.A.Nefedov, T.V.Rybalova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Antibiotics*, **12**, 818 (2023); <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050818>
2007. V.V.Chernyshov, Y.V.Gatilov, O.I.Yarovaya, I.P.Koskin, S.S.Yarovoy, K.A.Brylev, N.F.Salakhutdinov. *Acta Crystallogr. Sect. C*, **75**, 1675 (2019); <https://doi.org/10.1107/S2053229619015766>
2008. E.V.Suslov, K.Y.Ponomarev, D.V.Korchagina, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 601 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 601 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2461-z>
2009. N.O.Vorozhtsov, O.I.Yarovaya, V.A.Roznyatovskii, B.N.Tarasevich, Y.A.Kozlovskaya, A.I.Petkova, A.V.Slita, E.O.Sinegubova, V.V.Zarubaev, N.F.Salakhutdinov, E.K.Beloglazkina. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **57**, 432 (2021); <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02921-7>
2010. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, A.V.Shernyukov, Y.V.Gatilov, Y.V.Razumova, V.V.Zarubaev, T.S.Tretiak, A.G.Pokrovsky, O.I.Kiselev, N.F.Salakhutdinov. *Eur. J. Med. Chem.*, **105**, 263 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.010>
2011. O.I.Yarovaya, A.S.Sokolova, I.Y.Mainagashev, A.S.Volobueva, K.Lantseva, S.S.Borisevich, A.A.Shtro, V.V.Zarubaev, N.F.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **29**, 126745 (2019); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126745>
2012. O.I.Artyushin, E.V.Sharova, N.M.Vinogradova, G.K.Genkina, A.A.Moiseeva, Z.S.Klemenkova, I.R.Orshanskaya, A.A.Shtro, R.A.Kadyrova, V.V.Zarubaev, O.I.Yarovaya, N.F.Salakhutdinov, V.K.Brel. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 2181 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.051>
2013. O.I.Artyushin, A.A.Moiseeva, V.V.Zarubaev, A.V.Slita, A.V.Galochkina, A.A.Muryleva, S.S.Borisevich, O.I.Yarovaya, N.F.Salakhutdinov, V.K.Brel. *Chem. Biodivers.*, **16**, e1900340 (2019); <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900340>
2014. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, N.I.Bormotov, L.N.Shishkina, N.F.Salakhutdinov. *Med. Chem. Commun.*, **9**, 1746 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8MD00347E>
2015. O.Luzina, A.Filimonov, A.Zakharenko, A.Chepanova, O.Zakharova, E.Ilina, N.Dyrkheeva, G.Likhatskaya, N.Salakhutdinov, O.Lavrik. *J. Nat. Prod.*, **83**, 2320 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01089>
2016. S.O.Kuranov, M.K.Marenina, M.V.Khvostov, O.A.Luzina, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Molbank*, M1617 (2023); <https://doi.org/10.3390/M1617>
2017. K.S.Kovaleva, O.I.Yarovaya, Y.V.Gatilov, A.V.Slita, Y.L.Esaulkova, V.V.Zarubaev, N.B.Rudometova, N.S.Shcherbakova, D.N.Shcherbakov, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **57**, 455 (2021); <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02923-5>
2018. V.V.Oreshko, K.S.Kovaleva, E.D.Mordvinova, O.I.Yarovaya, Y.V.Gatilov, D.N.Shcherbakov, N.I.Bormotov, O.A.Serova, L.N.Shishkina, N.F.Salakhutdinov. *Molecules*, **27**, 4761 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27154761>
2019. A.S.Sokolova, K.S.Kovaleva, S.O.Kuranov, N.I.Bormotov, S.S.Borisevich, A.A.Zhukovets, O.I.Yarovaya, O.A.Serova, M.B.Nawrozki, A.A.Vernigora, A.V.Davidenko, E.M.Khamitov, R.Y.Peshkov, L.N.Shishkina, R.A.Maksuytov, N.F.Salakhutdinov. *ChemMedChem.*, **17**, e202100771 (2022); <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100771>
2020. K.S.Kovaleva, F.I.Zubkov, N.I.Bormotov, R.A.Novikov, P.V.Dorovatovskii, V.N.Khrustalev, Y.V.Gatilov, V.V.Zarubaev, O.I.Yarovaya, L.N.Shishkina, N.F.Salakhutdinov. *Med. Chem. Commun.*, **9**, 2072 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8MD00442K>
2021. O.I.Yarovaya, K.S.Kovaleva, A.A.Zaykovskaya, L.N.Yashina, N.S.Scherbakova, D.N.Scherbakov, S.S.Borisevich, F.I.Zubkov, A.S.Antonova, R.Y.Peshkov, I.V.Eltsov, O.V.Pyankov, R.A.Maksuytov, N.F.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **40**, 127926 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127926>
2022. K.S.Kovaleva, V.S.Abdrahmanova, O.I.Yarovaya, Y.V.Gatilov, T.V.Rybalova, N.F.Salakhutdinov. *Eur. J. Org. Chem.*, e202300811 (2023); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300811>
2023. V.V.Chernyshov, O.I.Yarovaya, D.S.Fadeev, Y.V.Gatilov, Y.L.Esaulkova, A.S.Muryleva, K.O.Sinegubova, V.V.Zarubaev, N.F.Salakhutdinov. *Mol. Divers.*, **24**, 61 (2020); <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09932-9>
2024. V.V.Chernyshov, O.I.Yarovaya, R.Y.Peshkov, N.F.Salakhutdinov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**, 763 (2020); <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02728-y>
2025. O.I.Yarovaya, D.V.Baranova, A.S.Sokolova, A.G.Nemolochnova, O.P.Sal'nikova, A.V.Fat'anova, A.D.Rogachev, A.S.Volobueva, V.V.Zarubaev, A.G.Pokrovsky, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 807 (2023) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 807 (2023)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-023-3845-9>
2026. A.S.Sokolova, D.V.Baranova, O.I.Yarovaya, D.S.Baev, O.A.Polezhaeva, A.V.Zybikina, D.N.Shcherbakov, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 1041 (2019) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 1041 (2019)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2517-0>
2027. A.S.Sokolova, D.V.Baranova, O.I.Yarovaya, A.V.Zybikina, E.D.Mordvinova, A.V.Zaykovskaya, D.S.Baev, T.G.Tolstikova, D.N.Shcherbakov, O.V.Pyankov, R.A.Maksuytov, N.F.Salakhutdinov. *Russ. Chem. Bull.*, **72**, 2536 (2023); [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2536 (2023)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-023-4056-y>
2028. V.V.Chernyshov, O.I.Yarovaya, I.L.Esaulkova, E.Sinegubova, S.S.Borisevich, I.I.Popadyuk, V.V.Zarubaev, N.F.Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **55**, 128465 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128465>
2029. A.A.Munkuev, N.S.Dyrkheeva, T.E.Kornienko, E.S.Ilina, D.I.Ivankin, E.V.Suslov, D.V.Korchagina, Y.V.Gatilov, A.L.Zakharenko, A.A.Malakhova, J.Reynisson, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Molecules*, **27**, 3374 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27113374>
2030. A.A.Munkuev, E.S.Mozhaitsev, A.A.Chepanova, E.V.Suslov, D.V.Korchagina, O.D.Zakharova, E.S.Ilina, N.S.Dyrkheeva, A.L.Zakharenko, J.Reynisson, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, O.I.Lavrik. *Molecules*, **26**, 3128 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26113128>
2031. O.V.Ardashov, A.V.Pavlova, I.V.II'ina, E.A.Morozova, D.V.Korchagina, E.V.Karpova, K.P.Volcho, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *J. Med. Chem.*, **54**, 3866 (2011); <https://doi.org/10.1021/jm2001579>
2032. Y.Aleksandrova, K.Chaprov, A.Podturkina, O.Ardashov, E.Yandulova, K.Volcho, N.Salakhutdinov, M.Neganova. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 5842 (2023); <https://doi.org/10.3390/ijms24065842>

2033. A.Kotliarova, A.V.Podturkina, A.V.Pavlova, D.S.Gorina, A.V.Lastovka, O.V.Ardashov, A.D.Rogachev, A.E.Izyurov, A.B.Arefieva, A.V.Kulikov, T.G.Tolstikova, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, Y.Sidorova. *Molecules*, **27**, 8286 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27238286>
2034. A.S.Sokolova, V.P.Putilova, O.I.Yarovaya, A.V.Zybina, E.D.Mordvinova, A.V.Zaykovskaya, D.N.Shcherbakov, I.R.Orshanskaya, E.O.Sinegubova, I.L.Esaulkova, S.S.Borisevich, N.I.Bormotov, L.N.Shishkina, V.V.Zarubaev, O.V.Pyankov, R.A.Maksyutov, N.F.Salakhutdinov. *Molecules*, **26**, 2235 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26082235>
2035. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, O.I.Artyushin, E.V.Sharova, D.S.Baev, E.D.Mordvinova, D.N.Shcherbakov, T.A.Shnaider, T.V.Nikitina, I.L.Esaulkova, P.A.Ilyina, V.V.Zarubaev, V.K.Brel, T.G.Tolstikova, N.F.Salakhutdinov. *Arch. Pharm.*, e2300549 (2023); <https://doi.org/10.1002/ardp.202300549>
2036. S.Martens, A.Mithöfer. *Phytochemistry*, **66**, 2399 (2005); <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.07.013>
2037. M.d.S.S.Chagas, M.D.Behrens, C.J.Moragas-Tellis, G.X.M.Penedo, A.R.Silva, C.F.Gonçalves-de-Albuquerque, C.Angeloni. *Oxid. Med. Cellul. Long.*, (2022); <https://doi.org/10.1155/2022/9966750>
2038. L.G.Sarbu, L.G.Bahrin, C.Babii, M.Stefan, M.L.Birsa. *J. Appl. Microbiol.*, **127**, 1282 (2019); <https://doi.org/10.1111/jam.14271>
2039. P.Palanikarasu, R.R.Surajambika, N.Ramalakshmi. *Curr. Bioact. Compd.*, **18**, e040422203042 (2022); <https://doi.org/10.2174/1573407218666220404093136>
2040. M.M.Smith, J.Melrose. *Front. Biosci.-Elite*, **14** (4), 27 (2022); <https://doi.org/10.31083/j.fbe1404027>
2041. P.K.Boniface, F.I.Elizabeth. *Curr. Org. Synth.*, **16**, 968 (2019); <https://doi.org/10.2174/1570179416666190719125730>
2042. M.Singh, O.Silakari. *Key Heterocycle Cores Design. Multitarg. Mol.*, 133 (2018); <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102083-8.00004-2>
2043. Á.Bisol, P.S.de Campos, M.L.Lamers. *Phytother. Res.*, **34**, 568 (2019); <https://doi.org/10.1002/ptr.6551>
2044. J.I.Lee. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **42**, 1610 (2021); <https://doi.org/10.1002/bkcs.12412>
2045. R.Kshatriya, V.P.Jejurkar, S.Saha. *Tetrahedron*, **74**, 811 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.052>
2046. D.Leonte, D.Ungureanu, V.Zaharia. *Molecules*, **28**, 6528 (2023); <https://doi.org/10.3390/molecules28186528>
2047. A.P.Motghare, P.P.Katolkar, P.A.Chacherkar, J.R.Baheti. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **15**, 25 (2022); <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2022.v15i7.45190>
2048. S.Tian, T.Luo, Y.Zhu, J.-P.Wan. *Chin. Chem. Lett.*, **31**, 3073 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.042>
2049. S.Xu, H.Sun, M.Zhuang, S.Zheng, Y.Jian, W.Zhang, Z.Gao. *Mol. Catal.*, **452**, 264 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.03.021>
2050. R.Charugandla, M.S.Vangala, S.Chidara, R.B.Korupolu. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 3283 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.07.042>
2051. P.K.Lakshmi, S.V.Markandeya, C.Sridhar, K.R.Babu. *ChemistrySelect*, **4**, 11553 (2019); <https://doi.org/10.1002/slct.201903132>
2052. W.Mansour, M.Fettouhi, Q.Saleem, B.El Ali. *Appl. Organomet. Chem.*, **35** (2021); <https://doi.org/10.1002/aoc.6195>
2053. P.Ghosh, A.K.Nandi, S.Das. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 2025 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.04.029>
2054. M.S.Lokolkar, M.K.Pal, S.Dey, B.M.Bhanage. *Catal. Lett.*, **153**, 2359 (2022); <https://doi.org/10.1007/s10562-022-04161-6>
2055. M.Meng, G.Wang, L.Yang, K.Cheng, C.Qi. *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 1218 (2018); <https://doi.org/10.1002/adsc.201701469>
2056. Y.Y.Zhang, H.Li, X.Jiang, C.V.Subba Reddy, H.Liang, Y.Zhang, R.Cao, R.W.Y.Sun, M.K.Tse, L.Qiu. *Adv. Synth. Catal.*, **364**, 525 (2021); <https://doi.org/10.1002/adsc.202101241>
2057. X.Zhao, H.Jia, Q.Wang, H.Song, Y.Tang, L.Ma, Y.Shi, G.Yang, Y.Wang, Y.Zang, S.Xu. *Heterocycl. Commun.*, **26**, 20 (2020); <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0004>
2058. D.Zhai, L.Chen, M.Jia, S.Ma. *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 153 (2017); <https://doi.org/10.1002/adsc.201700993>
2059. X.R.Song, R.Li, T.Yang, X.Chen, H.Ding, Q.Xiao, Y.M.Liang. *Eur. J. Org. Chem.*, 5548 (2018); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801154>
2060. X.He, K.Xu, Y.Liu, D.Wang, Q.Tang, W.Hui, H.Chen, Y.Shang. *Molecules*, **27**, 7412 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules27217412>
2061. K.Cheng, J.Chen, L.Jin, J.Zhou, X.Jiang, C.Yu. *J. Chem. Res.*, **43**, 392 (2019); <https://doi.org/10.1177/1747519819867230>
2062. L.Cai, X.Zhu, J.Chen, A.Lin, H.Yao. *Org. Chem. Front.*, **6**, 3688 (2019); <https://doi.org/10.1039/c9qo00830f>
2063. M.-Y.Chang, M.-C.Tsai, C.-Y.Lin. *RSC Adv.*, **11**, 11655 (2021); <https://doi.org/10.1039/d1ra00534k>
2064. S.H.Son, Y.Y.Cho, H.-S.Yoo, S.J.Lee, Y.M.Kim, H.J.Jang, D.H.Kim, J.-W.Shin, N.-J.Kim. *RSC Adv.*, **11**, 14000 (2021); <https://doi.org/10.1039/d1ra01672e>
2065. C.A.Malapit, J.R.Bour, C.E.Brigham, M.S.Sanford. *Nature*, **563**, 100 (2018); <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0628-7>
2066. J.Zhang, T.Jiang, X.Song, Q.Li, Y.Liu, Y.Wang, X.Chi, J.Sun, L.Zhang. *Molecules*, **28**, 129 (2022); <https://doi.org/10.3390/molecules28010129>
2067. N.Kiruthiga, T.Prabha, C.Selvinthanuja, K.Srinivasan, T.Sivakumar. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 304 (2019); <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30466>
2068. A.S.Chintakrindi, D.J.Gohil, A.S.Chowdhary, M.A.Kanyalkar. *Bioorg. Med. Chem.*, **28**, 115191 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115191>
2069. M.A.Alsharif, N.Naeem, E.U.Mughal, A.Sadiq, R.S.Jassas, S.Kausar, A.A.Altaf, M.N.Zafar, A.Mumtaz, R.J.Obaid, R.I.Alsantali, S.Ahmed, I.Ahmed, H.M.Altass, S.A.Ahmed. *J. Mol. Struct.*, **1244**, 130965 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130965>
2070. M.A.Shalaby, A.M.Fahim, S.A.Rizk. *Sci. Rep.*, **13** (2023); <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31995-w>
2071. K.T.Santoso, M.W.Brett, C.Y.Cheung, G.M.Cook, B.L.Stocker, M.S.M.Timmer. *ChemistrySelect*, **5**, 4347 (2020); <https://doi.org/10.1002/slct.202000799>
2072. S.-H.Jung, H.-Y.Heo, J.-W.Choe, J.Kim, K.Lee. *Molecules*, **26**, 3033 (2021); <https://doi.org/10.3390/molecules26103033>
2073. A.P.Devi, N.Dhingra, U.Bhardwaj, R.S.Chundawat, C.K.Joshi, S.Singh, K.L.Ameta. *Curr. Res. Green Sustain. Chem.*, **5**, 100234 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100234>
2074. M.Vimal, U.Pathak, A.K.Halve. *Synth. Commun.*, **49**, 2805 (2019); <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1643484>
2075. Patent WO2022255765A1 (2022)
2076. J.Ashraf, E.U.Mughal, R.I.Alsantali, R.J.Obaid, A.Sadiq, N.Naeem, A.Ali, A.Massadaq, Q.Javed, A.Javid, S.H.Sumrra, M.N.Zafar, S.A.Ahmed. *Bioorg. Med. Chem.*, **35**, 116057 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116057>
2077. N.Brindani, F.Munafo, A.Menichetti, E.Donati, M.Nigro, G.Otonello, A.Armirotti, M.De Vivo. *Bioorg. Med. Chem.*, **80**, 117179 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117179>
2078. C.Yang, C.Mao, Q.Deng, Y.Yang, Y.Zhou, Y.Zhang. *J. Colloid Interface Sci.*, **642**, 283 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.03.151>
2079. X.Zhao, R.Fang, F.Wang, X.Kong, Y.Li. *Nat. Commun.*, **13** (2022); <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35598-3>
2080. X.Zhao, R.Fang, F.Wang, X.Kong, Y.Li. *JACS Au*, **3**, 185 (2023); <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00582>
2081. A.M.Patil, D.A.Kamble, P.D.Lokhande. *Synth. Commun.*, **48**, 1299 (2018); <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1440601>
2082. T.Gulchatchai, T.N.Thanh Huynh, N.Vijara, T.Khotavivattana, M.Sukwattanasinitt, S.Wacharasindhu. *Eur. J. Org. Chem.*, **26**, e202300556 (2023); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300556>

2083. W.Baker. *J. Chem. Soc.*, 1381 (1933);
<https://doi.org/10.1039/jr9330001381>
2084. M.Singh, M.Kaur, B.Vyas, O.Silakari. *Med. Chem. Res.*, **27**, 520 (2017); <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2078-4>
2085. X.Wang, J.Liu, Y.Zhang, X.Liang. *Chem. Papers*, **72**, 229 (2017); <https://doi.org/10.1007/s11696-017-0275-8>
2086. C.Maicheen, C.Churnthammakarn, N.Pongsroypech, T.Khamkhensornphanuch, J.Ungwitayatorn, K.Rangsangthong, R.Asasutjarit, S.Theeramunkong. *Molecules*, **28**, 3129 (2023);
<https://doi.org/10.3390/molecules28073129>
2087. D.-W.Sun, Y.-Y.Zhou, M.Jiang, T.Nian, J.-T.Liu. *Tetrahedron*, **91**, 132226 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132226>
2088. P.J.Unde, N.M.Thorat, L.R.Patil. *Asian J. Chem.*, **31**, 1133 (2019); <https://doi.org/10.14233/ajchem.2019.21873>
2089. M.-L.Tang, J.-F.Ning, Y.-H.Li, H.Zhang, M.Liu, Y.-J.Dong, J.Chang. *Tetrahedron Lett.*, **116**, 154336 (2023);
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.154336>
2090. X.X.Li, S.G.Chen, G.G.Yue, H.F.Kwok, J.K.Lee, T.Zheng, P.C.Shaw, M.S.J.Simmonds, C.B.Lau. *Phytomedicine*, **90**, 153625 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153625>
2091. V.K.Rai, F.Verma, G.P.Sahu, M.Singh, A.Rai. *Eur. J. Org. Chem.*, 537 (2018); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701435>
2092. C.Jung, S.Li, K.Lee, M.Viji, H.Lee, S.Hyun, K.Lee, Y.K.Kang, C.L.Chaudhary, J.-K.Jung. *Green Chem.*, **24**, 2376 (2022); <https://doi.org/10.1039/d1gc04848a>
2093. S.Zhang, C.Wu, Z.Zhang, T.Wang. *Org. Lett.*, **21**, 9995 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03921>
2094. J.Wang, Y.Guo, J.Wang, J.Ma. *J. Org. Chem.*, **86**, 7594 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00647>
2095. H.H.Борожцов, B.A.Бархаш, А.Т.Прудченко, Т.И.Хоменко. *Докл. АН СССР*, **165**, 1046 (1965)
2096. S.P.Kisil', Y.V.Burgart, V.I.Saloutin, O.N.Chupakhin. *J. Fluorine Chem.*, **108**, 125 (2001);
[https://doi.org/10.1016/s0022-1139\(01\)00346-3](https://doi.org/10.1016/s0022-1139(01)00346-3)
2097. K.V.Shcherbakov, M.A.Artemyeva, Y.V.Burgart, N.P.Evstigneeva, N.A.Gerasimova, N.V.Zilberberg, N.V.Kungurov, V.I.Saloutin, O.N.Chupakhin. *J. Fluorine Chem.*, **226**, 109354 (2019);
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.109354>
2098. K.V.Shcherbakov, M.A.Panova, Y.V.Burgart, V.V.Zarubaev, N.A.Gerasimova, N.P.Evstigneeva, V.I.Saloutin. *J. Fluorine Chem.*, **249**, 109857 (2021);
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2021.109857>
2099. R.Wang, J.Han, C.Li, J.Zhang, Y.Liang, T.Wang, Z.Zhang. *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 2479 (2018);
<https://doi.org/10.1039/c8ob00135a>
2100. G.F.Pan, X.Q.Zhu, R.L.Guo, Y.R.Gao, Y.Q.Wang. *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 4774 (2018);
<https://doi.org/10.1002/adsc.201801058>
2101. Q.Li, C.Zhuang, D.Wang, W.Zhang, R.Jia, F.Sun, Y.Zhang, Y.Du. *Beilstein J. Org. Chem.*, **15**, 2958 (2019);
<https://doi.org/10.3762/bjoc.15.291>
2102. H.A.Agisho, S.Hairat, M.Zaki. *Monatsh. Chem.*, **151**, 599 (2020); <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02576-8>
2103. Q.Miao, Z.Shao, C.Shi, L.Ma, F.Wang, R.Fu, H.Gao, Z.Li. *Chem. Commun.*, **55**, 7331 (2019);
<https://doi.org/10.1039/c9cc02739d>
2104. X.Hu, G.Zhang, L.Nie, T.Kong, A.Lei. *Nat. Commun.*, **10**, 5467 (2019); <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13524-4>
2105. H.A.Khdera, S.Y.Saad, A.Moustapha, F.Kandil. *Heliyon*, **8**, e12062 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12062>
2106. Y.Z.Du, Y.J.Wang, Q.Y.Zhao, L.M.Zhao. *Eur. J. Org. Chem.*, 2411 (2021); <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100213>
2107. T.S.Tran, T.D.Tran, T.H.Tran, T.T.Mai, N.L.Nguyen, K.M.Thai, M.T.Le. *Molecules*, **25** (2020);
<https://doi.org/10.3390/molecules25184064>
2108. S.Lo, E.Leung, B.Fedrizzi, D.Barker. *Sci. Rep.*, **11**, 12595 (2021); <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92135-w>
2109. Q.Q.Lu, Y.M.Chen, H.R.Liu, J.Y.Yan, P.W.Cui, Q.F.Zhang, X.H.Gao, X.Feng, Y.Z.Liu. *Drug Dev. Res.*, **81**, 1037 (2020);
<https://doi.org/10.1002/ddr.21726>
2110. A.Patigo, K.Hengphasatporn, V.Cao, W.Paunrat, N.Vijara, T.Chokmahasarn, P.Maitarad, T.Rungrotmongkol, Y.Shigeta, S.Boonyasuppayakorn, T.Khotavivattana. *Sci. Rep.*, **12**, 21646 (2022); <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25836-5>
2111. K.H.Jeon, S.Park, J.H.Shin, A.R.Jung, S.Y.Hwang, S.H.Seo, H.Jo, Y.Na, Y.Kwon. *Eur. J. Med. Chem.*, **246**, 114999 (2023);
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114999>
2112. Y.Ma, L.Wang, A.Lu, W.Xue. *Molecules*, **27**, 6875 (2022);
<https://doi.org/10.3390/molecules27206875>
2113. R.N.Shelke, D.N.Pansare, A.P.Sarkate, I.K.Narula, D.K.Lokwani, S.V.Tiwari, R.Azad, S.R.Thopate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30**, 127246 (2020);
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127246>
2114. N.Ahmed, I.Parveen. *Synthesis*, **51**, 960 (2018);
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1610662>
2115. K.V.Shcherbakov, Y.V.Burgart, V.I.Saloutin, O.N.Chupakhin. *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 2151 (2 016) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2151 (2016)]; <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1563-0>
2116. K.V.Shcherbakov, M.A.Artemyeva, Y.V.Burgart, N.A.Gerasimova, N.P.Evstigneeva, V.I.aloutin. *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 1606 (2020) [*Журн. орг. химии*, **56**, 1445 (2020)];
<https://doi.org/10.1134/s1070428020090171>
2117. K.V.Shcherbakov, Y.V.Burgart, V.I.Saloutin, O.N.Chupakhin. *Curr. Org. Synth.*, **15**, 707 (2018);
<https://doi.org/10.2174/1570179415666180405120706>
2118. K.V.Shcherbakov, M.A.Artemyeva, Y.V.Burgart, V.I.Saloutin, A.S.Volobueva, M.A.Misiurina, Y.L.Esaulkova, E.O.Sinegubova, V.V.Zarubaev. *J. Fluorine Chem.*, **240**, 109657 (2020);
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109657>
2119. K.V.Shcherbakov, M.A.Panova, Y.V.Burgart, E.O.Sinegubova, I.R.Orshanskaya, V.V.Zarubaev, N.A.Gerasimova, N.P.Evstigneeva, V.I.Saloutin. *ChemistrySelect*, **7**, e202201775 (2022);
<https://doi.org/10.1002/slct.202201775>
2120. M.A.Panova, K.V.Shcherbakov, Y.V.Burgart, V.I.Saloutin. *J. Fluorine Chem.*, **263**, 110034 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2022.110034>
2121. M.A.Panova, K.V.Shcherbakov, E.F.Zhilina, Y.V.Burgart, V.I.Saloutin. *Molecules*, **28**, 869 (2023);
<https://doi.org/10.3390/molecules28020869>
2122. L.-q.Ran, X.-l.Li, M.-h.Liu, Q.-a.Wang. *Heterocycl. Commun.*, **26**, 68 (2020);
<https://doi.org/10.1515/hc-2020-0010>
2123. Y.Huang, G.Sun, P.Wang, R.Shi, Y.Zhang, X.Wen, H.Sun, C.Chen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **28**, 2957 (2018);
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.006>
2124. R.I.Alsantali, E.U.Mughal, N.Naeem, M.A.Alsharif, A.Sadiq, A.Ali, R.S.Jassas, Q.Javed, A.Javid, S.H.Sumrra, A.A.Alsimaree, M.N.Zafar, B.H.Asghar, H.M.Altass, Z.Moussa, S.A.Ahmed. *J. Mol. Struct.*, **1251**, 131933 (2022);
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131933>
2125. J.Díaz, D.Martinez, L.López, G.Mendez, R.Vera, A.Loaiza. *J. Braz. Chem. Soc.*, **29**, 177 (2017);
<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170128>
2126. C.Y.Cui, J.Liu, H.B.Zheng, X.Y.Jin, X.Y.Zhao, W.Q.Chang, B.Sun, H.X.Lou. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **28**, 1545 (2018);
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.066>
2127. C.M.Solis, M.O.Salazar, I.A.Ramallo, P.García, R.L.E.Furlan. *Eur. J. Org. Chem.*, e202200455 (2022);
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202200455>
2128. C.So, O.Yuen, W.Pang, X.Chen, Z.Chen, F.Kwong. *Synlett*, **30**, 731 (2019); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611742>
2129. K.Kónya, Z.Sipos. *Synlett*, **29**, 2412 (2018);
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1611012>
2130. Y.Lin, Y.Song, Y.Jin, B.Wang, C.Fan. *Dyes Pigm.*, **183**, 108711 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108711>

2131. S.P.Lopes, J.C.J.M.D.S.Menezes, S.Hackbarth, D.C.G.A.Pinto, M.A.F.Faustino, A.M.S.Silva, M.G.P.M.S.Neves, B.Röder, J.A.S.Cavaleiro. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 5253 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.089>
2132. I.Parveen, D.Khan, N.Ahmed. *Eur. J. Org. Chem.*, 759 (2019); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801385>
2133. J.Lefarth, J.Neudörfl, A.G.Griesbeck. *Molbank*, M1256 (2021); <https://doi.org/10.3390/m1256>
2134. X.Yang, S.H.M.Lim, J.Lin, J.Wu, H.Tang, F.Zhao, F.Liu, C.Sun, X.Shi, Y.Kuang, J.Y.H.Toy, K.Du, Y.Zhang, X.Wang, M.Sun, Z.Song, T.Wang, J.Wu, K.N.Houk, D.Huang. *Nat. Commun.*, **13**, 6424 (2022); <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34123-w>
2135. H.Alkadi, M.J.Khubeiz, R.Jbeily. *Infect. Disord. Drug Targ.*, **18**, 105 (2018); <https://doi.org/10.2174/1871526517666171017114901>
2136. I.A.Gracheva, E.S.Shchegravina, H.G.Schmalz, I.P.Beletskaya, A.Y.Fedorov. *J. Med. Chem.*, **63**, 10618 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00222>
2137. A.Slobodnick, B.Shah, S.Krasnokutsky, M.H.Pillinger. *Rheumatology*, **57**, i4 (2018); <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>
2138. I.Sari, M.Birlik, T.Kasifoglu. *Eur. J. Rheumatol.*, **1**, 21 (2014); <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006>
2139. G.Cocco, D.C.C.Chu, S.Pandolfi. *Eur. J. Int. Med.*, **21**, 503 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.09.010>
2140. D.Zemer, M.Revach, M.Pras, B.Modan, S.Schor, E.Sohar, J.Gafni. *N. Engl. J. Med.*, **291**, 932 (1974); <https://doi.org/10.1056/NEJM197410312911803>
2141. C.Cerquaglia, M.Diacio, G.Nucera, M.Regina, M.Montalto, R.Manna. *Curr. Drug Targ. Inflamm. Allergy*, **4**, 117 (2005); <https://doi.org/10.2174/1568010053622984>
2142. Z.Saleh, T.Arasyssi. *Ther. Adv. Chron. Dis.*, **5**, 112 (2014); <https://doi.org/10.1177/2040622314523062>
2143. M.Imazio, A.Brucato, R.Cemin, S.Ferrua, R.Belli, S.Maestroni, R.Trinchero, D.H.Spodick, Y.Adler. *Ann. Int. Med.*, **155**, 409 (2011); <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359>
2144. B.Dasgeb, D.Kornreich, K.McGuinn, L.Okon, I.Brownell, D.L.Sackett. *Br. J. Dermatol.*, **178**, 350 (2018); <https://doi.org/10.1111/bjd.15896>
2145. A.Mandhare, P.Banerjee. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **26**, 1157 (2016); <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1214268>
2146. M.Imazio, M.Nidorf. *Eur. Heart J.*, **42**, 2745 (2021); <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab221>
2147. T.Graening, H.-G.Schmalz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 3230 (2004); <https://doi.org/10.1002/anie.200300615>
2148. H.-G.Capraro, A.Brossi. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Vol. 23. (Ed. A.Brossi). (Academic Press, 1984). P. 1; [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(08\)60069-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0099-9598(08)60069-3)
2149. M.Bornens, J.Azimzadeh. In *Origin and Evolution of the Centrosome Eukaryotic Membranes and Cytoskeleton*. (New York: Springer, 2007). P. 119; https://doi.org/10.1007/978-0-387-74021-8_10
2150. D.G.I.Kingston. *J. Nat. Prod.*, **72**, 507 (2009); <https://doi.org/10.1021/np800568j>
2151. S.B.Hastie. *Pharmacol. Ther.*, **51**, 377 (1991); [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90067-V](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90067-V)
2152. K.H.Downing, E.Nogales. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **10**, 16 (1998); [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(98\)80082-3](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(98)80082-3)
2153. B.Bhattacharyya, D.Panda, S.Gupta, M.Banerjee. *Med. Res. Rev.*, **28**, 155 (2008); <https://doi.org/10.1002/med.20097>
2154. D.Katsetos, P.Draber. *Curr. Pharm. Des.*, **18**, 2778 (2012); <https://doi.org/10.2174/138161212800626193>
2155. C.Putterman, E.Ben-Chetrit, Y.Caraco, M.Levy. *Semin. Arthritis Rheum.*, **21**, 143 (1991); [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90003-I](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90003-I)
2156. Y.Finkelstein, S.E.Aks, J.R.Hutson, D.N.Juurlink, P.Nguyen, G.Dubnov-Raz, U.Pollak, G.Koren, Y.Bentur. *Clin. Toxicol.*, **48**, 407 (2010); <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.495348>
2157. M.V.King, J.L.de Vries, R.Pepinsky. *Acta Crystallogr.*, **5**, 437 (1952); <https://doi.org/10.1107/S0365110X52001313>
2158. O.Baudoin F.Guëritte. *Stud. Natl Prod. Chem.*, **29**, 355 (2003); [https://doi.org/10.1016/S1572-5995\(03\)80011-X](https://doi.org/10.1016/S1572-5995(03)80011-X)
2159. D.F.Tang-Wai, A.Brossi, L.D.Arnold, P.Gros. *Biochemistry*, **32**, 6470 (1993); <https://doi.org/10.1021/bi00076a022>
2160. N.S.Sitnikov, A.Y.Fedorov. *Russ. Chem. Rev.*, **82**, 393 (2013); <https://doi.org/10.1070/RC2013v082n05ABEH004361>
2161. A.A.Ghawanmeh, K.F.Chong, S.M.Sarkar, M.A.Bakar, R.Othaman, R.M.Khalid. *Eur. J. Med. Chem.*, **144**, 229 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.029>
2162. B.Pérez-Ramírez, M.J.Gorbunoff, S.N.Timasheff. *Biochemistry*, **37**, 1646 (1998); <https://doi.org/10.1021/bi971344d>
2163. G.R.Pettit, S.B.Singh, E.Hamel, C.M.Lin, D.S.Alberts, D.Garcia-Kendal. *Experientia*, **45**, 209 (1989); <https://doi.org/10.1007/BF01954881>
2164. G.R.Pettit, S.B.Singh, M.R.Boyd, E.Hamel, R.K.Pettit, J.M.Schmidt, F.Hogan. *J. Med. Chem.*, **38**, 1666 (1995); <https://doi.org/10.1021/jm00010a011>
2165. G.C.Trone, T.Pirali, G.Sorba, F.Pagliai, S.Busacca, A.A.Genazzani. *J. Med. Chem.*, **49**, 3033 (2006); <https://doi.org/10.1021/jm0512903>
2166. C.Bailly, C.Bal, P.Barbier, S.Combes, J.-P.Finet, M.-P.Hildebrand, V.Peyrot, N.Wattez. *J. Med. Chem.*, **46**, 5437 (2003); <https://doi.org/10.1021/jm030903d>
2167. S.Combes, P.Barbier, S.Douillard, A.McLeer-Florin, V.Bourgarel-Rey, J.-T.Pierson, A.Y.Fedorov, J.-P.Finet, J.Boutonnat, V.Peyrot. *J. Med. Chem.*, **54**, 3153 (2011); <https://doi.org/10.1021/jm901826e>
2168. T.L.Nguyen, C.McGrath, A.R.Hermone, J.C.Burnett, D.W.Zaharevitz, B.W.Day, P.Wipf, E.Hamel, R.Gussio. *J. Med. Chem.*, **48**, 6107 (2005); <https://doi.org/10.1021/jm050502t>
2169. O.N.Zefirova, A.G.Dikov, N.V.Zyk, N.S.Zefirov. *Russ. Chem. Bull.*, **56**, 680 (2007); <https://doi.org/10.1007/s1172-007-0106-0>
2170. J.Chen, T.Liu, X.Dong, Y.Hu. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **9**, 1174 (2009); <https://doi.org/10.2174/138955709789055234>
2171. Y.Lu, J.Chen, M.Xiao, W.Li, D.D.Miller. *Pharm. Res.*, **29**, 2943, (2012); <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0828-z>
2172. L.Wang, K.W.Woods, Q.Li, K.J.Barr, R.W.McCroskey, S.M.Hannick, L.Gherke, R.B.Credo, Y.-H.Hui, K.Marsh, R.Warner, J.Y.Lee, N.Zielinski-Mozng, D.Frost, S.H.Rosenberg, H.L.Sham. *J. Med. Chem.*, **45**, 1697 (2002); <https://doi.org/10.1021/jm010523x>
2173. O.G.Ganina, E.Daras, V.Bourgarel-Rey, V.Peyrot, A.N.Andresyuk, J.-P.Finet, A.Y.Fedorov, I.P.Beletskaya, S.Combes. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 8806 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.09.003>
2174. N.Sitnikov, J.Velder, L.Abodo, N.Cuvelier, J.Neudorfl, A.Prokop, G.Krause, A.Y.Fedorov, H.-G.Schmalz. *Chem. – Eur. J.*, **18**, 12096 (2012); <https://doi.org/10.1002/chem.201200083>
2175. A.Devos, J.Remion, A.-M.Frisque-Hesbain, A.Colens, L.Ghosez. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1180 (1979); <https://doi.org/10.1039/C39790001180>
2176. N.S.Sitnikov, A.V.Sinzov, D.Allegro, P.Barbier, S.Combes, L.A.Onambele, A.Prokop, H.-G.Schmalz, A.Y.Fedorov. *Med. Chem. Commun.*, **6**, 2158 (2015); <https://doi.org/10.1039/C5MD00320B>
2177. N.S.Sitnikov, A.S.Kokisheva, G.K.Fukin, J.-M.Neudörfl, H.Sutorius, A.Prokop, V.V.Fokin, H.-G.Schmalz, A.Y.Fedorov. *Eur. J. Org. Chem.*, 6481 (2014); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402850>
2178. E.S.Shchegravina, D.I.Knyazev, I.P.Beletskaya, E.V.Svirshchevskaya, H.-G.Schmalz, A.Y.Fedorov. *Eur. J. Org. Chem.*, 5620 (2016); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601069>
2179. E.S.Shchegravina, A.A.Maleev, S.K.Ignatov, I.A.Gracheva, A.Stein, H.-G.Schmalz, A.E.Gavryushin, A.Zubareva,

- E.V.Svirshchevskaya, A.Y.Fedorov. *Eur. J. Med. Chem.*, **141**, 51 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.055>
2180. E.Shchegravina, E.Svirshchevskaya, H.-G.Schmalz, A.Y.Fedorov. *Synthesis*, **51**, 1611 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610673>
2181. U.Berg, H.Bladh, C.Svensson, M.Wallin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2771 (1997); [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(97\)10070-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(97)10070-1)
2182. S.Bergemann, R.Brecht, F.Büttner, D.Guénard, R.Gust, G.Seitz, M.T.Stubbs, S.Thoret. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 1269 (2003); [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00639-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00639-9)
2183. M.Cavazza, F.Pietra. *Tetrahedron*, **54**, 14059 (1998); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00856-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00856-4)
2184. B.Danieli, G.Lesma, D.Passarella, D.Prosperi, A.Sacchetti, A.Silvani, R.Destro, E.May, E.Bombardelli. *Helv. Chim. Acta*, **86**, 2082 (2003); <https://doi.org/10.1002/hlca.200390164>
2185. J.Shi, L.Li, Y.Li. *Chem. Rev.*, **121**, 3892 (2001); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01011>
2186. I.A.Gracheva, H.-G.Schmalz, E.V.Svirshchevskaya, E.S.Shchegravina, A.Y.Fedorov. *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 6141 (2023); <https://doi.org/10.1039/D3OB00827D>
2187. N.Nicolaus, J.Reball, N.Sitnikov, J.Velder, A.Termath, A.Y.Fedorov, H.-G.Schmalz. *Heterocycles*, **82**, 1585 (2011); [https://doi.org/10.3987/COM-10-S\(E\)117](https://doi.org/10.3987/COM-10-S(E)117)
2188. Y.V.Voitovich, E.S.Shchegravina, N.S.Sitnikov, V.I.Faerman, V.V.Fokin, H.-G.Schmalz, S.Combes, D.Allegro, P.Barbier, I.P.Beletskaya, E.V.Svirshchevskaya, A.Y.Fedorov. *J. Med. Chem.*, **58**, 692 (2015); <https://doi.org/10.1021/jm501678w>
2189. Y.A.Gracheva, H.-G.Schmalz, E.V.Svirshchevskaya, A.Y.Fedorov. *Russ. J. Org. Chem.*, **52**, 1147 (2016); <https://doi.org/10.1134/S1070428016080078>
2190. I.A.Gracheva, I.V.Voitovich, V.I.Faerman, N.S.Sitnikov, E.V.Myrsikova, H.-G.Schmalz, E.V.Svirshchevskaya, A.Y.Fedorov. *Eur. J. Med. Chem.*, **126**, 432 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.020>
2191. I.Gracheva, E.Svirshchevskaya, E.Zaburdaeva, A.Fedorov. *Synthesis*, **49**, 4335 (2017); <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589060>
2192. I.A.Gracheva, E.V.Svirshchevskaya, V.I.Faerman, I.P.Beletskaya, A.Y.Fedorov. *Synthesis*, **50**, 2753 (2018); <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610146>
2193. V.Nair, G.Anilkumar, M.Nandakumar, B.Mathew, N.P.Rath. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6441 (1997); [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01472-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01472-X)
2194. M.Cavazza, G.Guella, F.Pietra. *Tetrahedron*, **56**, 1917 (2000); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00106-X)
2195. A.N.Komogortsev, B.V.Lichitsky, V.G.Melekhhina. *Tetrahedron Lett.*, **78**, 153292 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153292>
2196. E.S.Shchegravina, E.V.Svirshchevskaya, S.Combes, D.Allegro, P.Barbier, B.Gigant, P.F.Varela, A.E.Gavryushin, D.A.Kobanova, A.E.Shchekotikhin, A.Y.Fedorov. *Eur. J. Med. Chem.*, **207**, 112724 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112724>
2197. M.Engler, T.Anke, O.Sterner, U.Brandt. *J. Antibiot.*, **50**, 330 (1997); <https://doi.org/10.7164/antibiotics.50.325>
2198. S.Yamaguchi, N.Tsuchida, M.Miyazawa, Y.Hirai. *J. Org. Chem.*, **70**, 7505 (2005); <https://doi.org/10.1021/jo0505501>
2199. S.K.Sabui, R.V.Venkateswaran. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 983 (2004); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.11.098>
2200. J.R.Vyvyann, J.M.Oaksmith, B.W.Parks, E.M.Peterson. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2457 (2005); <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.053>
2201. A.Joncour, A.Décor, J.Liu, M.Tran Huu Dau, O.Baudoin. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 5450 (2007); <https://doi.org/10.1002/chem.200601764>
2202. N.Nicolaus, S.Strauss, J.-M.Neudörfl, A.Prokop, H.-G.Schmalz. *Org. Lett.*, **11**, 341 (2009); <https://doi.org/10.1021/ol802542c>
2203. N.Nicolaus, H.-G.Schmalz. *Synlett*, 2071 (2010); <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258512>
2204. A.O.Termath, S.Ritter, M.König, D.P.Kranz, J.-M.Neudörfl, A.Prokop, H.-G.Schmalz. *Eur. J. Org. Chem.*, 4501 (2012); <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200677>
2205. D.J.Edwards, J.A.Hadfield, T.W.Wallace, S.Ducki. *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 219 (2011); <https://doi.org/10.1039/C0OB00500B>
2206. S.Y.Bukhvalova, A.A.Maleev, Y.A.Gracheva, Y.V.Voitovich, S.K.Ignatov, E.V.Svirshchevskaya, A.Y.Fedorov. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 2205 (2019); <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2689-7>
2207. E.Hamel, H.H.Ho, K.Gil-Jong, C.M.Lin. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 2445 (1988); [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90372-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90372-3)
2208. B.Yang, Z.C.Zhu, H.V.Goodson, M.J.Miller. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 3831 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.056>
2209. J.Yang, D.Song, B.Li, X.Gao, Y.Wang, X.Li, C.Bao, C.Wu, Y.Bao, S.Waxman, G.Chen, Y.Jing. *Drug Resist. Updat.*, **68**, 100951 (2023); <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100951>
2210. J.Y.H.Rodney, J.Chien. *J. Pharm. Sci.*, **103**, 71 (2014); <https://doi.org/10.1002/jps.23761>
2211. T.Lühmann, L.Meinel. *Curr. Opin. Biotechnol.*, **39**, 35 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.12.013>
2212. L.Dai, J.Liu, Z.Luo, M.Li, K.Cai. *J. Mater. Chem. B*, **4**, 6758 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6TB01743F>
2213. P.R.Hamann, L.M.Hinman, I.Hollander, C.F.Beyer, D.Lindh, R.Holcomb, W.Hallett, H.-R.Tsou, J.Upeslakis, D.Shochat, A.Mountain, D.A.Flowers, I.Bernstein. *Bioconjug. Chem.*, **13**, 47 (2002); <https://doi.org/10.1021/bc010021y>
2214. A.Gabizon, H.Shmeeda, Y.Barenholz. *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 419 (2003); <https://doi.org/10.2165/00003088-200342050-00002>
2215. B.Moulari, A.Béduneau, Y.Pellequer, A.Lamprecht. *J. Control. Release*, **188**, 9 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.046>
2216. P.Ringhieri, C.Diaferia, S.Galdiero, R.Palumbo, G.Morelli, A.Accardo. *J. Pept. Sci.*, **21**, 415 (2015); <https://doi.org/10.1002/psc.2759>
2217. H.J.Lee, H.H.Park, Y.Sohn, J.Ryu, J.H.Park, W.J.Rhee, T.H.Park. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **100**, 10395 (2016); <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7689-z>
2218. M.Zhang, P.Yuan, N.Zhou, Y.Su, M.Shao, C.Chi. *RSC Adv.*, **7**, 9347 (2017); <https://doi.org/10.1039/C6RA28345D>
2219. E.S.Shchegravina, A.A.Sachkova, S.D.Usova, A.V.Nyuhev, Y.A.Gracheva, A.Y.Fedorov. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **47**, 71 (2021); <https://doi.org/10.1134/S1068162021010222>
2220. D.Duttgupta, V.Jadhav, V.Kadam. *Curr. Drug Deliv.*, **12**, 369 (2015); <https://doi.org/10.2174/1567201812666150310151657>
2221. E.V.Svirshchevskaya, I.A.Gracheva, A.G.Kuznetsov, E.V.Myrsikova, A.Y.Fedorov. *Med. Chem.*, **6**, 571 (2016); <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000401>
2222. A.Ediriwickrema, W.M.Saltzman. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **1**, 64 (2015); <https://doi.org/10.1021/ab500084g>
2223. I.Gracheva, M.Konovalova, D.Aronov, E.Moiseeva, A.Fedorov, E.Svirshchevskaya. *Polymers*, **13**, 2045 (2021); <https://doi.org/10.3390/polym13132045>
2224. N.R.Kuznetsova, E.V.Svirshchevskaya, N.S.Sitnikov, L.Abodo, H.Sutorius, J.Zapke, J.Velder, P.Thomopoulou, H.Oschkinat, A.Prokop, H.-G.Schmalz, A.Y.Fedorov, E.L.Vodovozova. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **39**, 543 (2013); <https://doi.org/10.1134/S1068162013050105>
2225. S.Mons, F.Veretout, M.-F.Carlier, I.Erk, J.Lepault, E.Trudel, C.Salesse, P.Ducray, C.Mioskowski, L.Lebeau. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.*, **1468**, 381 (2000); [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(00\)00279-0](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(00)00279-0)
2226. N.S.Sitnikov, A.V.Sintsov, E.S.Shchegravina, A.Prokop, H.-G.Schmalz, V.V.Fokin, A.Y.Fedorov. *Russ. Chem. Bull.*, **64**, 1362 (2015); <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1018-z>

2227. P.S.Zangabad, S.Mirkiani, S.Shahsavari, B.Masoudi, M.Masroor, H.Hamed, Z.Jafari, Y.D.Taghipour, H.Hashemi, M.Karimi, M.R.Hamblin. *Nanotechnol. Rev.*, **7**, 95 (2018); <https://doi.org/10.1515/ntrev-2017-0154>
2228. Y.Lee, D.H.Thompson. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **9**, e1450 (2017); <https://doi.org/10.1002/wnan.1450>
2229. E.S.Shchegravina, D.S.Tretiakova, A.S.Alekseeva, T.R.Galimzyanov, Y.N.Utkin, Y.A.Ermakov, E.V.Svirshchevskaya, V.V.Negrebetsky, N.Y.Karpechenko, V.P.Chernikov, N.R.Onishchenko, E.L.Vodovozova, A.Y.Fedorov, I.A.Boldyrev. *Bioconjug. Chem.*, **30**, 1098 (2019); <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00051>
2230. L.Lebeau, P.Ducray, C.Mioskowski. *Synth. Commun.*, **27**, 293 (1997); <https://doi.org/10.1080/00397919708005030>
2231. N.D.Quach, R.D.Arnold, B.S.Cummings. *Biochem. Pharmacol.*, **90**, 338 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.05.022>
2232. D.Pan, C.T.N.Pham, K.N.Weilbaeher, M.H.Tomasson, S.A.Wickline, G.M.Lanza. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **8**, 85 (2016); <https://doi.org/10.1002/wnan.1355>
2233. M.K.Kobanenko, D.S.Tretiakova, E.S.Shchegravina, N.V.Antipova, I.A.Boldyrev, A.Y.Fedorov, E.L.Vodovozova, N.R.Onishchenko. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 1034 (2022); <https://doi.org/10.3390/ijms23031034>
2234. T.J.McIntosh. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.*, **513**, 43 (1978); [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(78\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0005-2736(78)90110-4)
2235. E.S.Shchegravina, D.S.Tretiakova, A.R.Sitdikova, S.D.Usova, I.A.Boldyrev, A.S.Alekseeva, E.V.Svirshchevskaya, E.L.Vodovozova, A.Y.Fedorov. *J. Liposome Res.*, **34**, 399 (2023); <https://doi.org/10.1080/08982104.2023.2274428>
2236. P.T.Wong, S.K.Choi. *Chem. Rev.*, **115**, 3388 (2015); <https://doi.org/10.1021/cr5004634>
2237. S.A.Jacques, G.Leriche, M.Mosser, M.Nothisen, C.D.Muller, J.-S.Remy, A.Wagner. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 4794 (2016); <https://doi.org/10.1039/C6OB00846A>