

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59
номер 12
2023



СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 12, 2023

Предисловие к статьям, опубликованным по материалам всероссийской конференции 1523

Симпозиум по химии алкинов, алленов и малых циклов

Ефремова М.М., Ростовский Н.В.

1525

Симпозиум по химии алкинов, алленов и малых циклов проходил с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». В работе симпозиума приняли участие ведущие специалисты в химии алкинов, алленов и малых циклов, были представлены последние достижения химии этих классов соединений и обсуждались дальнейшие перспективы развития. В данном обзоре собраны краткие аннотации сделанных докладов и содержатся ссылки на соответствующие публикации авторов.

Вторая Всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых

Бакулина О.Ю., Сапегин А.В., Яровая О.И.

1549

Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. В работе приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии, молодые ученые и студенты с разных институтов и университетов России.

Семинар «Новые органические функциональные материалы»

Кашина М.В., Кинжалов М.А.

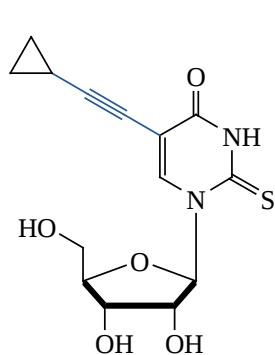
1576

С 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете состоялся семинар «Новые органические функциональные материалы» в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Программа семинара включала доклады об органических материалах с люминесцентными, фотосенсибилизирующими, токопроводящими, магнитными свойствами и биологической активностью, а также затронула новые методы синтеза функциональных органических молекул и их кристаллохимического дизайна. Обзор содержит краткие аннотации докладов, а также ссылки на соответствующие работы докладчиков.

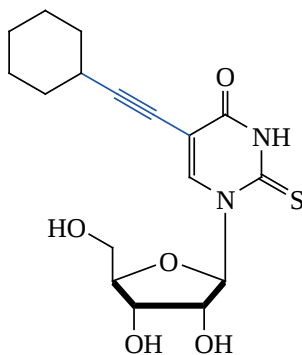
Синтез и противотуберкулезная активность новых 5-алкинильных производных 2-тиоуридина

Платонова Я.Б., Кириллова В.А., Волов А.Н., Савилов С.В.

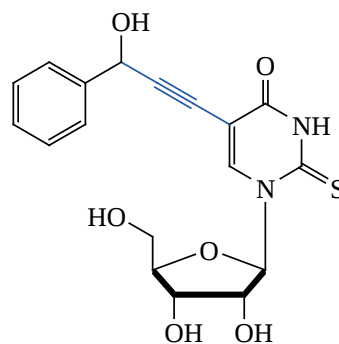
1598



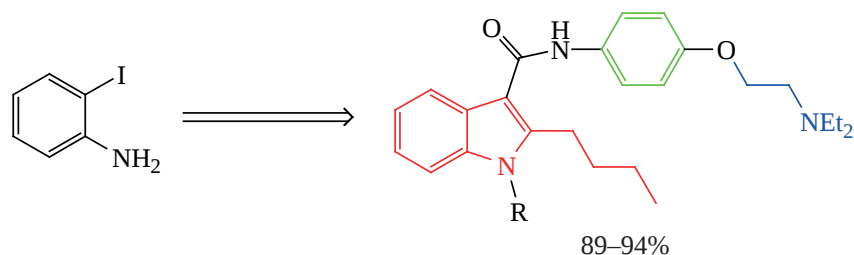
M. bovis (BCG)
 $MIC_{50} = 0.63 \mu M$
M. tuberculosis (H37Rv)
 $MIC_{50} = 0.59 \mu M$



M. bovis (BCG)
 $MIC_{50} = 0.39 \mu M$
M. tuberculosis (H37Rv)
 $MIC_{50} = 0.41 \mu M$



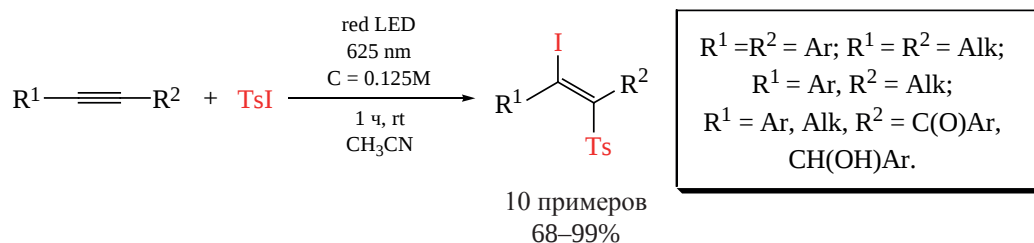
M. bovis (BCG)
 $MIC_{50} = 0.28 \mu M$
M. tuberculosis (H37Rv)
 $MIC_{50} = 0.34 \mu M$



Фотокатализируемое красным светом (625 нм) иодсульфонилирование интернальных алкинов с получением β-иодвинилсульфонов.

Абрамов В.А., Топчий М.А., Рассказова М.А., Дрокин Е.А., Шурупов О.В., Малышева А.С., Ржевский С.А., Белецкая И.П., Асаченко А.Ф.

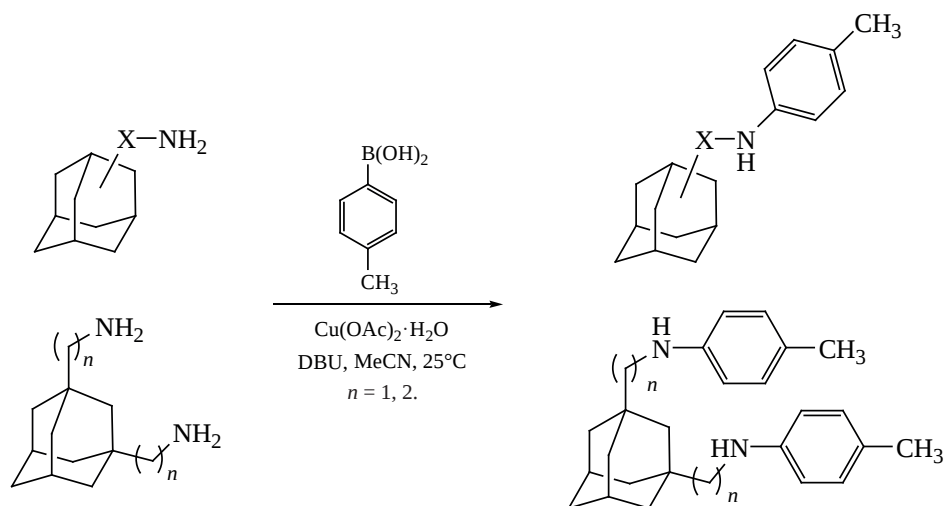
1620

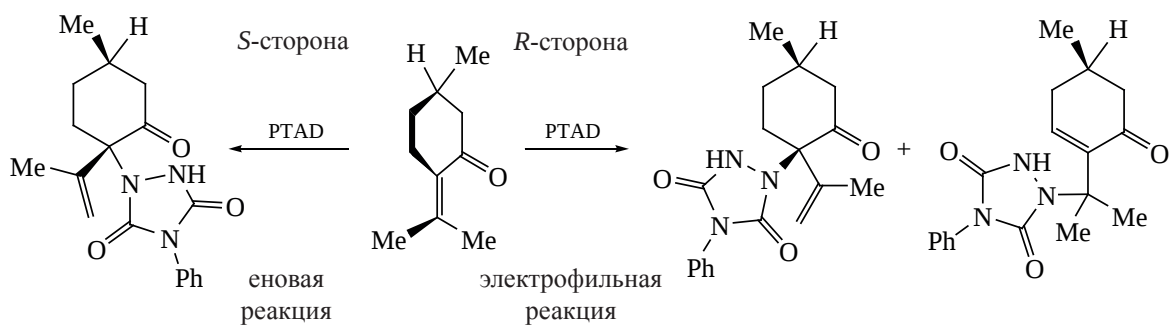
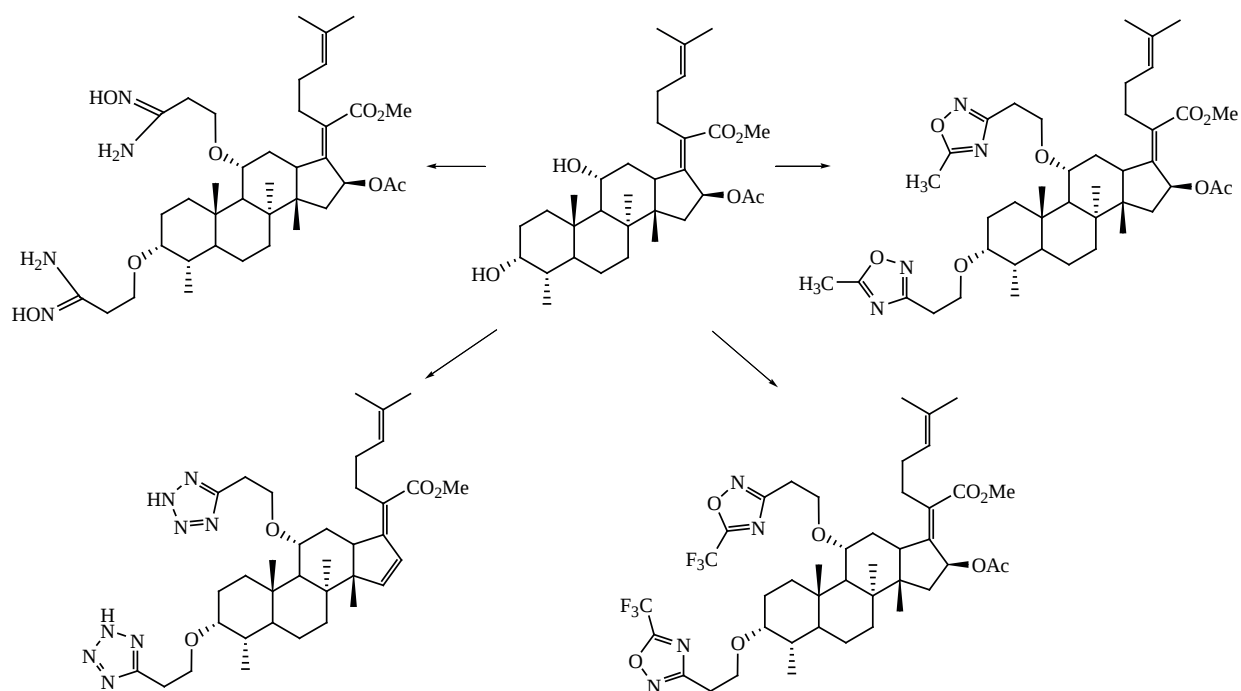


Исследование N-арилрования адамантансодержащих аминов в условиях реакции Чана–Лама

Кулюхина Д.С., Малышева А.С., Аверин А.Д., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П.

1626



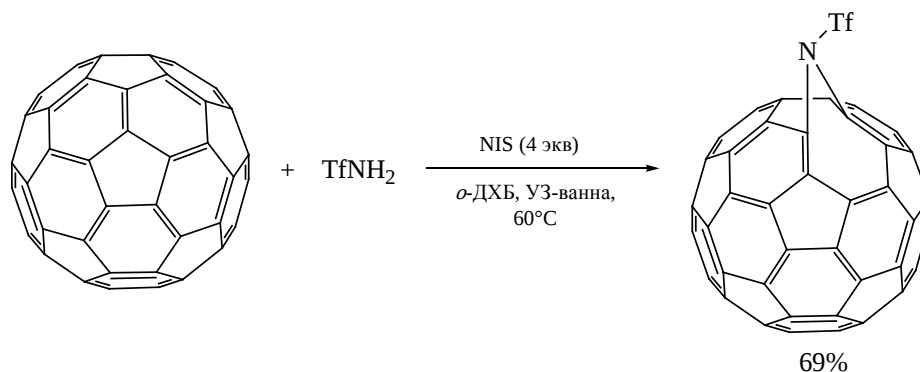


КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Гетероциклизация фуллерена трифторметансульфонамидом

Астахова В.В., Зинченко С.В., Москалик М.Ю.

1653



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абрамов В.А.	1620	Кашина М.В.	1576	Рассказова М.А.	1620
Аверин А.Д.	1626	Кинжалов М.А.	1576	Ржевский С.А.	1620
Асаченко А.Ф.	1620	Кириллова В.А.	1598	Ростовский Н.В.	1525
Астахова В.В.	1653	Кулюхина Д.С.	1626	Савельев Е.Н.	1626
Бакулина О.Ю.	1549	Куропатов В.А.	1644	Савилов С.В.	1598
Белецкая И.П.	1620	Курский Ю.А.	1644	Савилов С.В.	1608
Белецкая И.П.	1626	Малышева А.С.	1620	Салимова Е.В.	1637
Бодриков И.В.	1644	Малышева А.С.	1626	Сапегин А.В.	1549
Волов А.Н.	1598	Москалик М.Ю.	1653	Субботин А.Ю.	1644
Волов А.Н.	1608	Новаков И.А.	1626	Тарасов З.А.	1608
Волов Н.А.	1608	Орлинсон Б.С.	1626	Топчий М.А.	1620
Дрокин Е.А.	1620	Парфенова Л.В.	1637	Чиянов А.А.	1644
Ефремова М.М.	1525	Платонова Я.Б.	1598	Шурупова О.В.	1620
Зинченко С.В.	1653	Платонова Я.Б.	1608	Яровая О.И.	1549

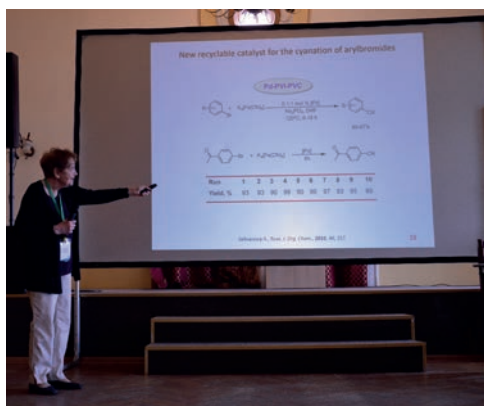
ПРЕДИСЛОВИЕ К СТАТЬЯМ, ОПУБЛИКОВАННЫМ ПО МАТЕРИАЛАМ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИДЕИ И НАСЛЕДИЕ А.Е. ФАВОРСКОГО В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ» (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 3–6 ИЮЛЯ, 2023 г.)

EDN: NXAGCI

С 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете прошла Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Конференция была посвящена памяти создателя большой научной школы химиков-органиков, профессора Петербургского (Ленинградского) университета, действительного члена Академии наук СССР Алексея Евграфовича Фаворского (1860–1945), жизнь которого была неразрывно связана с Университетом. Идеи и творческое наследие ученого продолжают оставаться востребованными как в фундаментальной науке, так и различных прикладных областях. Ключевые из них – нефтехимия, фарминдустрия, производство материалов.

В преддверии 300-летия Санкт-Петербургского государственного университета, которое будет отмечаться в начале 2024 года, для обсуждения актуальных вопросов органической химии в его стенах собралось более двухсот ученых из ведущих научно-исследовательских центров России: Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Казани, Екатеринбурга, Иркутска, Уфы, Ростова-на-Дону, Томска, Нижнего Новгорода и др. Значительную часть аудитории составили молодые специалисты, только начинающие путь в науке. В рамках конференции прошли три сателлитных мероприятия: «Симпозиум по химии алкинов, алленов и малых циклов», «II Всероссийская школа по медицинской химии», которая была организована совместно с Новосибирским ИОХ им. Н.Н. Ворожцова, и





семинар «Новые органические функциональные материалы».

С пленарными лекциями, ключевыми и приглашенными докладами выступили: академики РАН Ирина Белецкая (МГУ, Москва), Сергей Бачурин (ИФАН РАН, Черноголовка), Валентин Анаников (ИОХ РАН, Москва); чл.-корр. РАН Нариман Саллахутдинов (ИОХ СО РАН, Новосибирск) Сергей Люлин (ИВС, Санкт-Петербург) и другие ведущие ученые, представившие вниманию участников наиболее важные достижения в области органического синтеза, катализа, разработки новых лекарственных препаратов. В конференции также приняли участие руководители лабораторий, созданных при поддержке Мегагрантов: проф. Игорь Алабугин (Университет Флориды,

Председатель оргкомитета конференции,
директор Института химии СПбГУ, д.х.н. И.А. Балова

Ученый секретарь конференции,
И.о. зав. кафедрой органической химии СПбГУ, д.х.н. Н.В. Ростовский



США), профессор Джузеппе Реснати (Миланский Политехнический институт, Италия).

На площадке конференции состоялся интересный и плодотворный диалог между учеными, ведущими фундаментальные исследования, и специалистами, занимающимися их практическим применением в медицинской химии и создании функциональных материалов, находящих применение в медицине, робототехнике, мягкой электронике, источниках тока нового поколения, что позволило определить новые перспективные направления развития органической химии и найти новые точки взаимодействия.

В текущем номере Журнала органической химии вниманию читателей предлагаются обзоры, подготовленные по материалам конференции.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.314, 547.512, 547.315.1, 547.717

СИМПОЗИУМ ПО ХИМИИ АЛКИНОВ, АЛЛЕНОВ И МАЛЫХ ЦИКЛОВ¹

© 2023 г. М. М. Ефремова, Н. В. Ростовский*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии,
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
*e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

Поступила в редакцию 07.10.2023 г.

После доработки 18.10.2023 г.

Принята к публикации 20.10.2023 г.

Симпозиум по химии алкинов, алленов и малых циклов проходил с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». В работе симпозиума приняли участие ведущие специалисты в химии алкинов, алленов и малых циклов, были представлены последние достижения химии этих классов соединений и обсуждались дальнейшие перспективы развития. В данном обзоре собраны краткие аннотации сделанных докладов и содержатся ссылки на соответствующие публикации авторов.

Ключевые слова: алкины, аллены, циклопропаны, гетероциклические соединения.

DOI: 10.31857/S0514749223120017, **EDN:** NZUIUP

ВВЕДЕНИЕ

1. ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ
2. КЛЮЧЕВЫЕ ДОКЛАДЫ
3. ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ
4. УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

С 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева состоялась Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Конференция была посвящена академику Алексею

Евграфовичу Фаворскому [1], одному из величайших химиков-органиков, чье имя имеет особое значение для ученых Санкт-Петербургской научной школы и России в целом [2].

Жизнь Алексея Евграфовича была неразрывно связана с Санкт-Петербургским университетом, в котором он выполнил дипломные и диссертационные исследования, создал научную школу и почти 30 лет возглавлял кафедру органической химии.

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.

Он также был основателем и первым директором Института органической химии в Москве, а сейчас имя А.Е. Фаворского носит Иркутский институт химии СО РАН. Начатые и активно развиваемые А.Е. Фаворским исследования в области химии ацетиленов, алленов, малых циклов и механизмов органических реакций до сих пор находятся в сфере интересов химиков по всему миру [3–6]. Именно этим актуальным темам был посвящен симпозиум [7], прошедший в рамках конференции «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» и собравший, без преувеличения, наиболее выдающихся ученых, ведущих исследования в этих областях, краткие аннотации докладов которых представлены в данном обзоре.

1. ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Академик РАН, д.х.н. Ирина Петровна Белецкая (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия) в своей пленарной лекции рассказала о роли катализа в синтетической органической химии [8]. Были представлены примеры современных трендов в этой области, включая энантиоселективный синтез с применением комплексов меди(II) [9], металл-контролируемый региодивергентный синтез гетероциклов на основе функционализированных ацетиленов. Были рассмотрены различные виды катализа, основанные на использовании комплексов металлов [10, 11], включая палладиевый и медный катализ, нанокатализ, асимметрический катализ, катализ хиральными кислотами Льюиса, фотокаталитические превращения [12], а также примеры использования катализа в синтезе лекарственных веществ.

В пленарном докладе **д.х.н. Игоря Владимировича Алабугина** (Университет штата Флорида, Таллахасси, США; Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КНЦ РАН, Казань, Россия) обсуждались практические способы использования общих знаний о энергии химических связей для разработки новых реакций и поиска новых физических явлений. Было отмечено, что ключом к управлению потоком энергии в химических реакциях является использование уникальных стереоэлектронных особенностей функциональных групп и соединение неблагоприятных и благоприятных элементарных

стадий в цепи химических превращений. Игорь Владимирович рассказал о явлении ап-конверсии электронов в электрокаталитических превращениях, при которых один электрон может управлять несколькими каталитическими циклами [13–17].

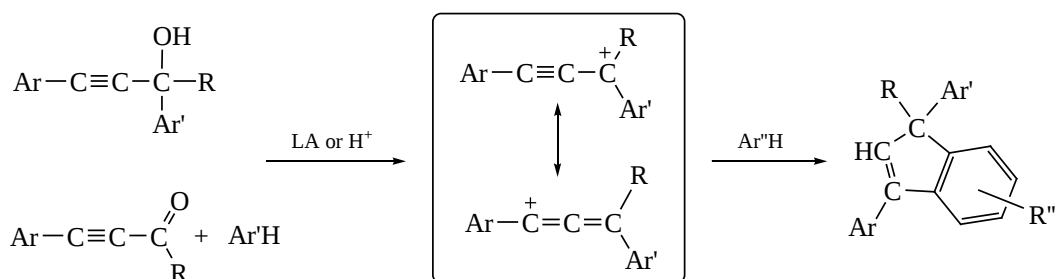
Академик РАН, д.х.н. Валентин Павлович Анаников (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия) представил пленарную лекцию о внедрении алгоритмов искусственного интеллекта в химические исследования. На примере конкретных химических задач были рассмотрены актуальные тенденции в развитии практических приложений алгоритмов искусственного интеллекта для создания высокоактивных катализаторов [18, 19], анализа спектральных данных [20] и понимания механизмов формирования и функционирования микро- и наноразмерных систем [21, 22].

Д.х.н. Елена Юрьевна Шмидт (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия, соавтор: Трофимов Б.А.) сделала пленарный доклад о аза-реакции Фаворского – нуклеофильном присоединении терминальных ацетиленов к связи C=N в суперосновных средах [KOH/DMSO, K(Na)OBu^t/DMSO], приводящем к пропаргиламинам [23]. К настоящему времени на основе этой реакции уже открыты простые одностадийные пути к синтетически и практически перспективным соединениям [24–26]. Елена Юрьевна прогнозирует, что синтетический потенциал аза-реакции Фаворского только начинает раскрываться [27], и ее новые версии будут открыты в скором времени.

2. КЛЮЧЕВЫЕ ДОКЛАДЫ

Д.х.н. Александр Викторович Васильев (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет, Санкт-Петербург, Россия) представил ключевой доклад о генерировании пропаргил-алленильных катионов из пропаргилловых спиртов и сопряженных ацетиленовых кетонов в условиях суперэлектрофильной активации. Такие катионы реагируют с ароматическими нуклеофилами по атомам углерода C¹ или C³ и приводят к получению разнообразных инденовых и других карбоциклических структур [28–32] (схема 1).

Схема 1



К.х.н. Наталья Александровна Данилкина (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавтор: Балова И.А.) в ключевом докладе рассказала об основных подходах к синтезу аналогов эндиновых антибиотиков и циклоалкиновых реагентов для биоконъюгации, разрабатываемых в их научной группе, методах предсказания и оценки стабильности и реакционной способности этих соединений, а также основных направлениях их применения [33–35] (схема 2).

Д.х.н. Валентин Георгиевич Ненайденко (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия) в своем ключевом докладе рассказал о синтетическом потенциале фторированных нитроолефинов, образующихся в результате радикального нитрования 2-бром-2-фторстиролов [36] (схема 3). Полученные соединения являются аналогами нестабильных и взры-

вопасных фторацетиленов и были успешно применены в синтезе ряда новых фторсодержащих гетеро- и карбоциклических соединений [37, 38], в том числе ранее неизвестных BODIPY, фторированных по гетероциклической системе.

Д.х.н. Александр Феодосиевич Хлебников (Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Санкт-Петербург, Россия) сделал ключевой доклад о стратегии синтеза гетероциклов, основанной на изомеризации изоксазолов в азирины, которые затем претерпевают расширение кольца при действии различных реагентов [39, 40]. Особого внимания заслуживает изомеризация 5-хлоризоксазолов, позволяющая генерировать хлорангидрид 2*H*-азиринов-2-карбоновой кислоты, реакции которого с нуклеофилами приводят к разнообразным моно и полигетероциклическим соединениям, часто в результате домино или одно-реакторных процессов [41] (схема 4).

Схема 2

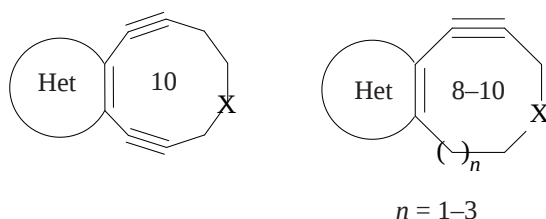


Схема 3

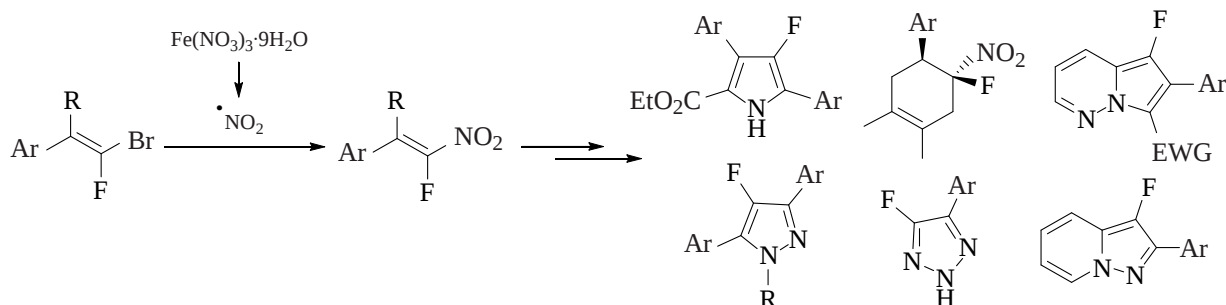
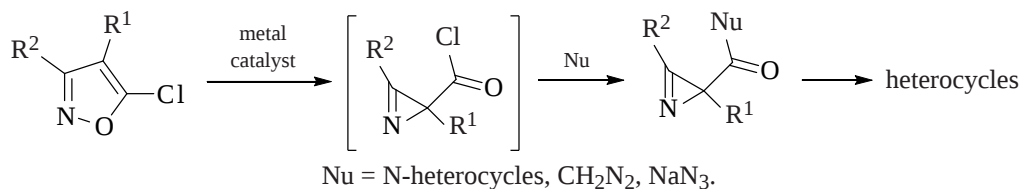


Схема 4



3. ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ

Д.х.н. Ксения Васильевна Беляева (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия, соавторы: Опарина Л.А., Собенина Л.Н., Трофимов Б.А.) представила доклад о реакциях пирролилацетиленовых кетонов с гетероциклическими соединениями, содержащими связь C=N (1-пирролинами, имидазолами, бензимидазолами), продуктами которых являются необычные производные дипирроло[1,2-*a*:1',2'-*c*]-имидазола [42], дипирроло[1,2-*a*:1',2'-*d*]пиразина [43] и пирролил-1,6-бензодиазацинона [44], соответственно (схема 5).

Д.х.н. Анна Васильевна Гулевская (Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия) сделала доклад об успехах, достигнутых в использовании алкинилпроизводных азинов в синтезе полиядерных гетероциклических молекул. В большинстве случаев изученные реакции носили

тандемный характер и приводили к образованию различных гетероциклов, в том числе близких структурных аналогов природных птерицинов и феназинов, а также [*n*]гелиценов, содержащих в своем составе гетероароматический фрагмент [45, 46] (схема 6).

Д.х.н. Григорий Васильевич Зырянов (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия, соавторы: Сантра С., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Никонов И.Л.) сделал доклад о синтезе (аза)гетероциклов на основе исследованных в его научном коллективе за последние годы превращений соединений, активированных напряжением цикла: 1,2-дегидробензолов (аринов), азири(ди)нов, оксиранов и др., а также ацетиленов, активированных наличием электроноакцепторных групп, в частности ацетилендикарбоксилатов [47–49].

Схема 5

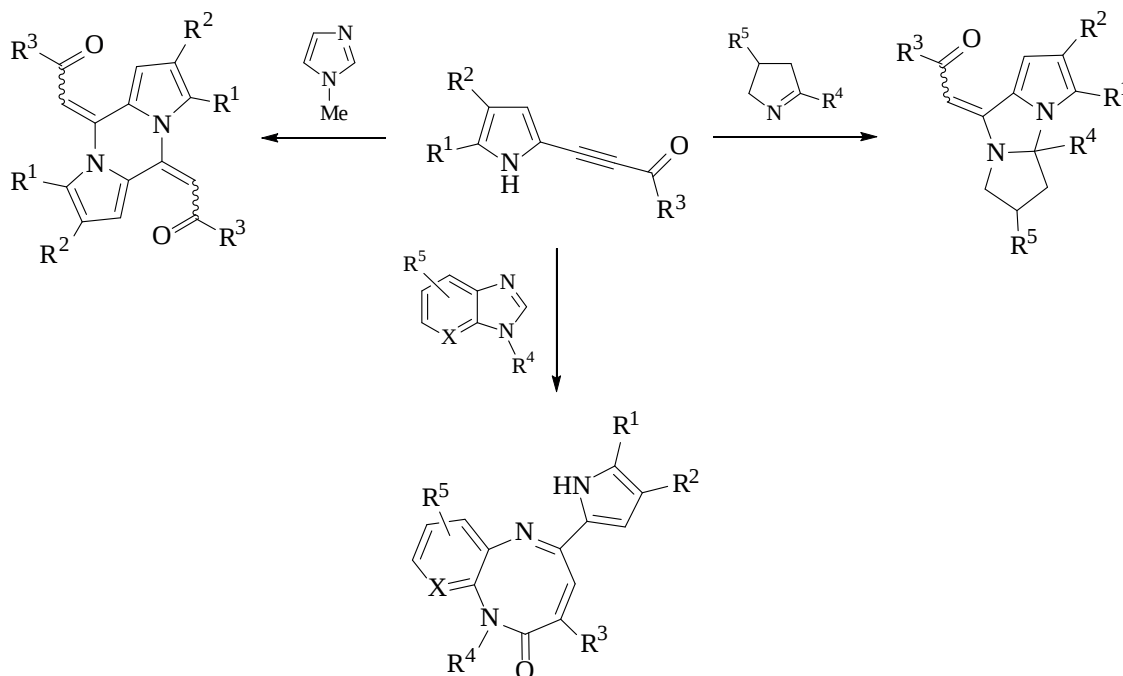
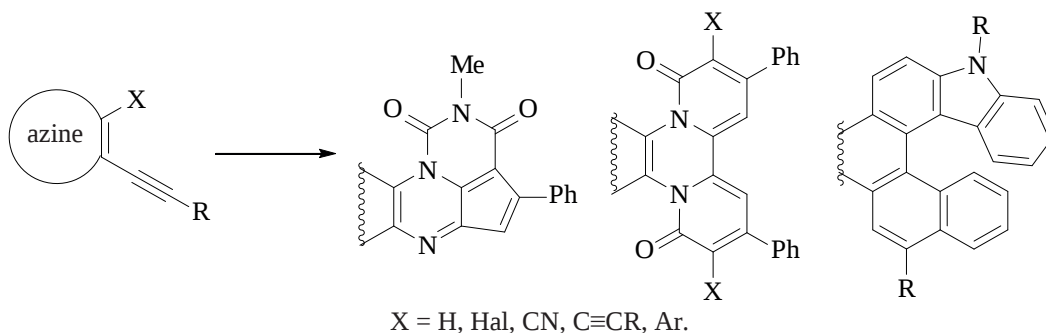


Схема 6



Д.х.н. Михаил Сергеевич Новиков (Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Санкт-Петербург, Россия) рассказал о последних достижениях химии 3-арил-2*H*-азиринов применительно к синтезу сложных *орто*-конденсированных систем в условиях металлокатализа. В частности обсуждались особенности медь-катализируемых реакций 3-арил-2*H*-азиринов с циклическими енолами и механизмы формирования (5,6)- и (5,5)-конденсированных систем на их основе [50–54] (схема 7).

Д.х.н. Дмитрий Сергеевич Перекалин (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия, соавторы: Анкудинов Н.М., Трифонова Е.А.) рассказал о новом принципе асимметрического катализа, заключающемся в использовании рацемических комплексов в сочетании с «хиральным ядом» — специальным лигандом, который захватывает и

ингибирует один из энантиомеров катализатора [55]. Такой подход на основе комплексов родия(I) с рацемическими циклогекса-1,4-диенами был успешно использован для асимметрического циклопропанирования алкенов, содержащих электронодонорные группы [56] (схема 8).

Д.х.н. Игорь Викторович Трушков (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, соавторы: Щербинин В.А., Ефремова А.В., Демидовская А.В., Иванова О.А.) представил доклад о новом направлении в химии донорно-акцепторных циклопропанов: реакциях димеризации и кросс-димеризации [57, 58].

4. УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

К.х.н. Анастасия Викторовна Агафонова (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавтор: Новиков М.С.) представила доклад об использовании 2-(пиридин-2-ил)-2*H*-азиринов [59] в направ-

Схема 7

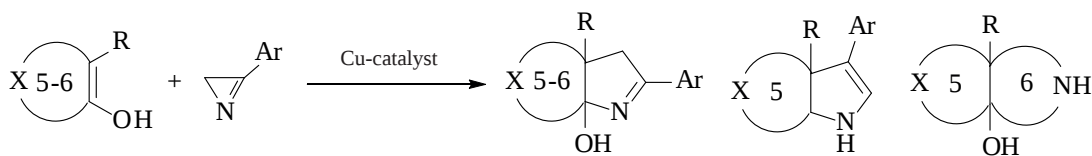


Схема 8

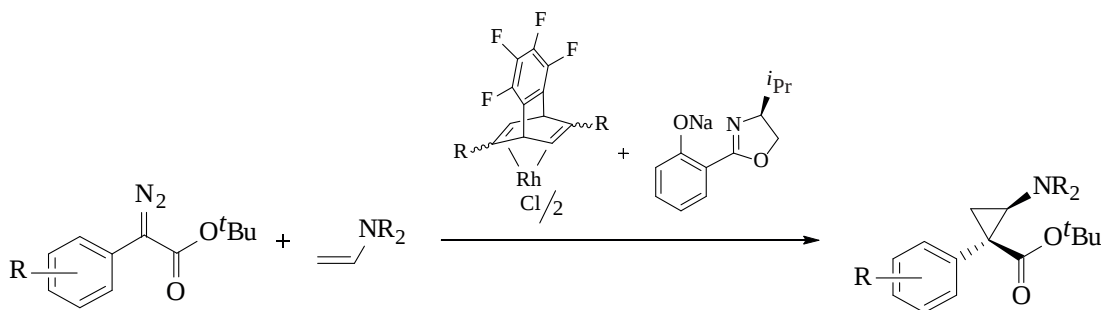
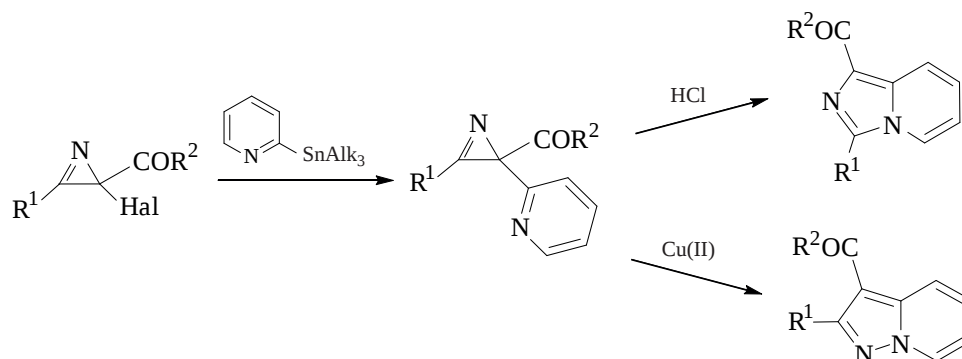


Схема 9



ном синтезе *орто*-конденсированных систем пирозоло[1,5-*a*]пиридины и имидазоло[1,5-*a*]пиридины типов (схема 9). Направление циклизации изменялось в зависимости от выбора катализатора [60].

Ксения Александровна Барашкова (Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, соавторы: Татевосян С.С., Котовщиков Ю.Н., Латышев Г.В., Лукашев Н.В., Белецкая И.П.) рассказала о получении новых функциональных производных 5-иод-1,2,3-триазолов и использовании их в каче-

стве предшественников диазоиминов (схема 10). Предложенный метод позволил получить производные триазолохиназолинона или триазолобензоксазина в зависимости от условий проведения реакции [61].

Ангелина Юрьевна Боброва (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, соавтор: Новиков М.А.) сделала доклад об энантиоселективном 2-фтораллилировании с помощью *гем*-фторгалогенциклопропанов. Проведение сначала Cu-катализируемого раскрытия трехчленного цикла, а затем энантио-

Схема 10

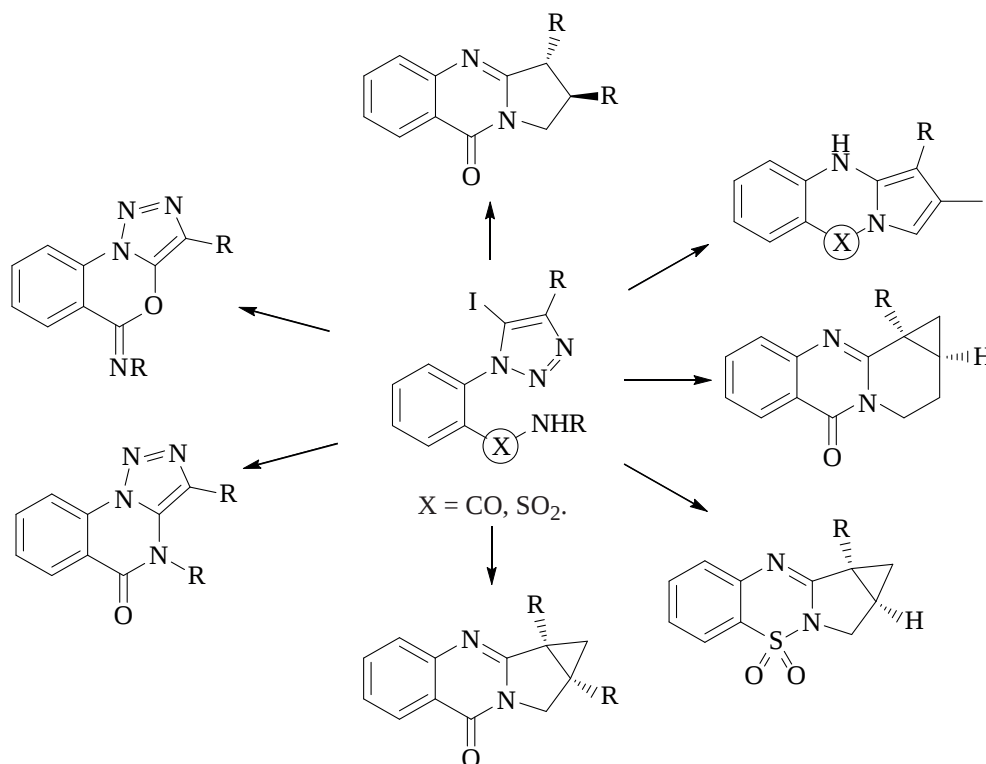
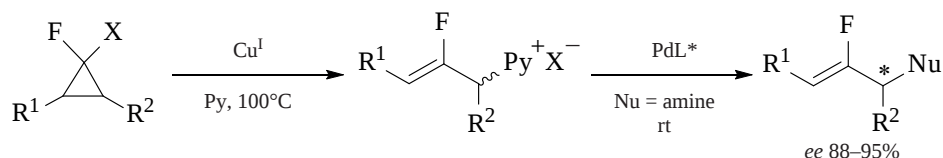


Схема 11



селективного Pd-катализируемого аллилирования позволило с высокой энантиоселективностью получить 2-фтораллиламины [62, 63] (схема 11).

Максим Анатольевич Бойченко (Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, соавторы: Андреев И.А., Ратманова Н.К., Трушков И.В., Иванова О.А.) рассказал о новых подходах к синтезу азотсодержащих систем на основе реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами (азид-ионом, аминами, синтетическими эквивалентами цианид-иона) (схема 12). Для ряда полученных в работе соединений была обнаружена противораковая активность [64–68].

Д.х.н. Сергей Зурабович Вацадзе (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия) представил доклад о данных РСА и квантово-химических расчетов для биспидинов, содержащих ацетонитрильные и пропаргильные заместители при атомах азота (схема 13). Конформации этих соединений в кристалле указывают на проявление аномального эффекта *sp*-гибридного атома углерода [69].

Александра Александровна Видякина (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Балова И.А., Данилкина Н.А.) рассказала о синтезе и исследовании люминесцентных свойств циклоалкинов на основе изокумарина. В работе было показано, что введение электроноакцепторной группы в положение 6 изокумаринового цикла (схема 14) способствует появлению ценных фотофизических свойств у изученных систем и продуктов циклоприсоединения азидов к этим системам [35, 70].

К.х.н. Вера Андреевна Виль (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, соавторы: Барсегян Я.А., Кун Л., Алабугин И.В., Терентьев А.О.) представила доклад об использовании карбоксилатных радикалов в никелевом катализе окислительной C–H-функционализации. Использование ацетата никеля(II) с диацилпероксидом позволяет добиться окислительного ацилоксилирования $C(sp^3)$ –H связей в эфирах, кетонах и алканах с получением сложных эфиров [71].

Схема 12

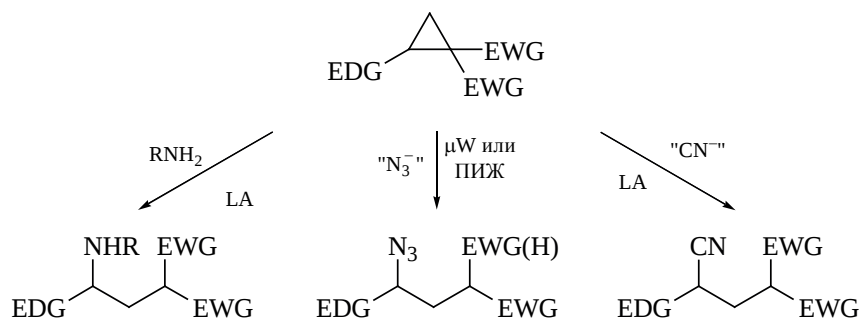


Схема 13

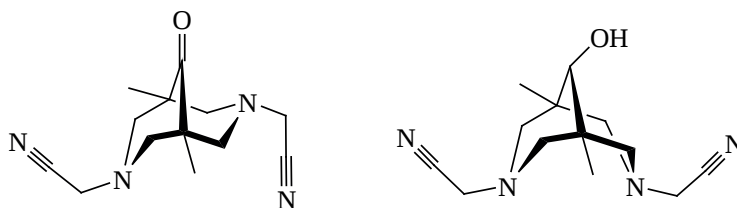
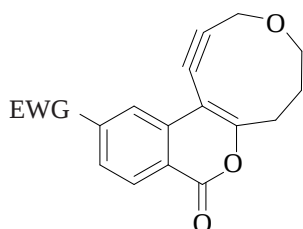


Схема 14



К.х.н. Дарья Владимировна Воробьева (Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия, соавторы: Бубнова А.С., Осипов С.Н.) представила результаты исследования Rh(III)-катализируемой тандемной реакции C–H-активации/аннелирования производных (гетеро)аренов с CF₃-содержащими алленами и ацетиленами. Была показана эффективность использования этой методологии для получения конденсированных гетероциклических систем [72, 73] (схема 15).

К.х.н. Татьяна Владимировна Глухарева (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия, соавторы: Токарева М.А., Перник И., Мессерле Б., Кивни Ш.) представила результаты изучения региоселективности Rh(I)-катализируемых реакций 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом (схема 16). Было показано, что электронные и стерические свойства заместителя R оказывают значительное влияние на реакционную способность субстратов и региоселективность реакций [74, 75].

К.х.н. Анастасия Иосифовна Говди (Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия, соавтор: Каминский Н.А.) рассказала об использовании алкинов в синтезе этинил-замещенных 1,2,3-триазолов. Было предложено два новых подхода к синтезу триазолов, содержащих этинильный заместитель в положениях 5 или 4: медь-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение органических азидов к 1-иодбута-1,3-диинам и трехкомпонентный подход, основанный на взаимодействии 3-замещенных пропаргиловых альдегидов, аминов и диазосульфонамидов [76–78] (схема 17).

К.х.н. Ринат Равильевич Губайдуллин (Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Уфа, Россия, соавторы: Парфенова Л.В., Майстренко В.Н.) представил катализируемый золотом(I) синтез [3,2-*b*]пирролоконденсированных пентациклических тритерпеноидов из 2-пропаргильных производных 3-оксо-тритерпеновых кислот [79, 80] (схема 18).

К.х.н. Дмитрий Михайлович Гусев (Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия, соавтор: Голованов А.А.) представил доклад на тему «Синтез силилацетиленовых пиразолинов и пиразолинзамещенных изоксазолов на их основе». Предложенный авторами метод синтеза основан на использовании в качестве исходных соединений енинонов, содержащих триметилсилильную группу [81] (схема 19).

К.х.н. Алексей Юрьевич Дубовцев (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия) рассказал о золото-катализируемом (3+2)-циклоприсоединении

Схема 15

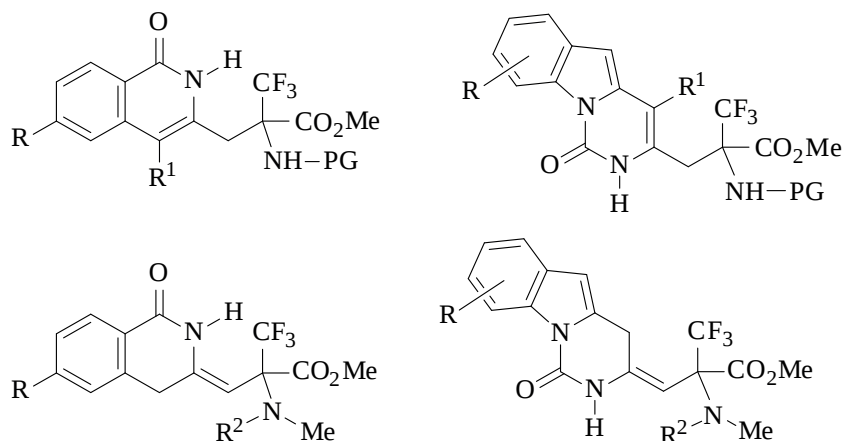


Схема 16

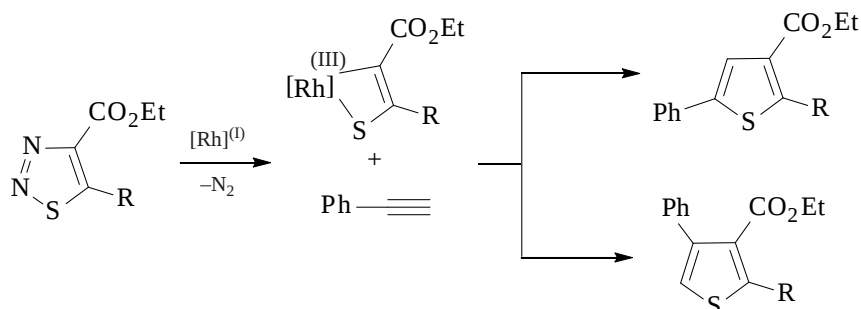
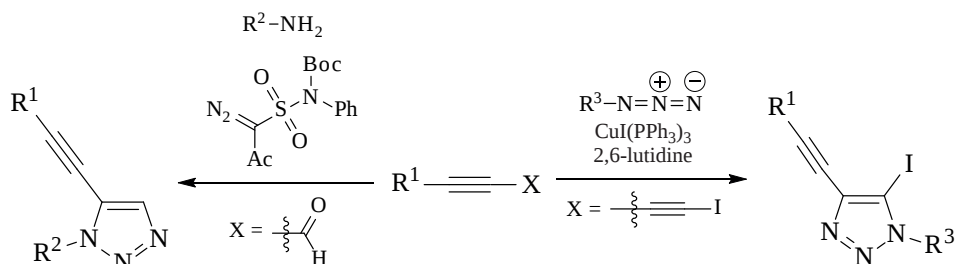


Схема 17



2*H*-азиринов к инамидам. Было установлено, что эта реакция ведет к 5-амино-3*H*-пирролам, которые под действием кислот могут легко перегруппировываться в 5-амино-2*H*-пирролы (схема 20). В то же время при использовании 2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот можно получить ароматические 2-амино-1*H*-пирролы [82].

К.х.н. Мария Михайловна Ефремова (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия) рассказала о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения кето- и альдонитронов, содержащих электроноакцепторные заместители при атоме углерода, к циклическим алленам. Было показано, что региоселективность реакции зависит от типа нитронов.

Преимущественно образуются полициклические производные изоксазолидинов с двойной связью в положении 4 изоксазолидинового кольца [83] (схема 21).

Хамза Ахмад Закария (Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия, соавторы: Любов Д.М., Нелюбина Ю.В., Айсин Р.Р., Трифонов А.А.) выступил с докладом «Synthesis and structure of acetylene complexes of Ca and Ln(II) based on 1,8-bis(ethynyl)carbazoles». В работе был приведен синтез серии новых низкокоординированных комплексов $[3,6\text{-}t\text{Bu}_2\text{-}1,8\text{-(RC}\equiv\text{C)}_2\text{Carb}]_2\text{M(THF)}_n$ ($\text{M} = \text{Ca}^{\text{II}}, \text{Yb}^{\text{II}}, \text{Sm}^{\text{II}}$).

Схема 18

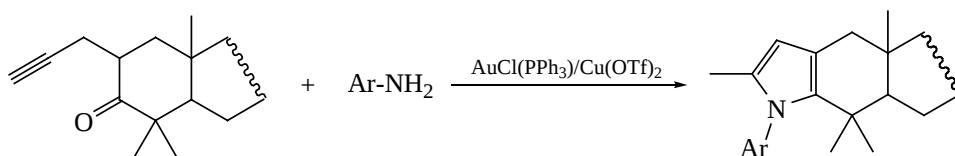


Схема 19

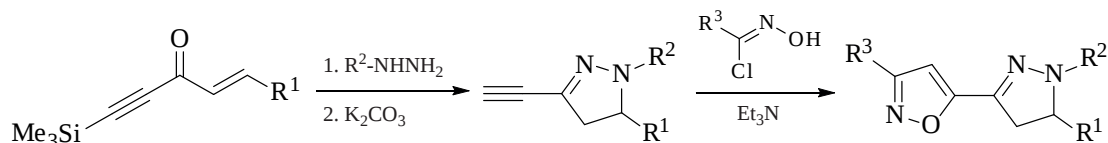


Схема 20

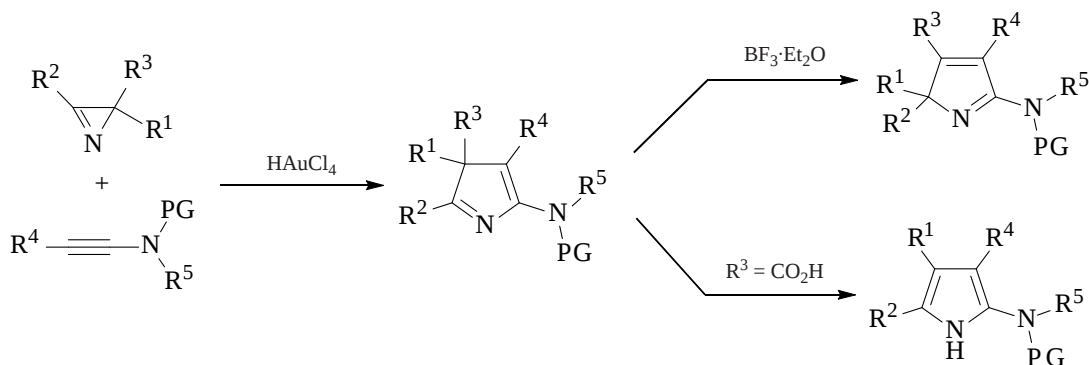
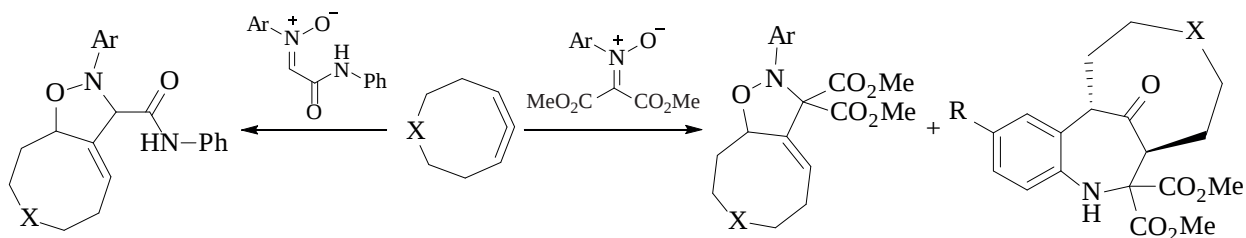


Схема 21



Для рассмотренных комплексов характерно взаимодействие $M \cdots C \equiv C$, подтвержденное данными РСА, ИК-спектроскопии и квантово-химическими расчетами.

Тимофей Николаевич Захаров (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Сахаров П.А., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Ростовский Н.В.) представил экспериментальное и теоретическое исследование триэтиламин-промотируемой окислительной циклодимеризации 2*H*-азирин-2-карбоксилатов в пиримидин-4,6-дикарбоксилаты (схема 22). В докладе подробно рассматривался механизм реакции и обсуждались данные DFT-расчетов [84].

К.х.н. Евгения Евгеньевна Иванова (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия, соавтор: Шабалин Д.А.) представила доклад о диастереоселективном синтезе фармацевтически перспективных тетрагидро-

пирроло[1,2-*d*]оксадиазолов на основе функционализированных Δ^1 -пирролинов и нитрилоксидов (схема 23). Было рассмотрено влияние природы субстратов и условий проведения реакции на выход и диастереоселективность реакции циклоприсоединения [85].

К.х.н. Ольга Александровна Иванова (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, соавторы: Шорохов В.В., Бойченко М.А., Плодехин А.Ю., Вартамова А.Е., Жохов С.С., Андреев И.А., Ратманова Н.К., Трушков И.В.) рассказала о реакциях расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов, приводящих к производным цикlopентенов, 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов, бенз[*b*]азепинов, циклопропа[*c*]кумаринов, γ -бутиролактонов, γ -пирролидонов, 4,5-дигидрофуранов, бензо[*b*]пирролизидинов, бенз[*e*]индолизидинов и др. [57, 67, 68, 86, 87] (схема 24).

Схема 22

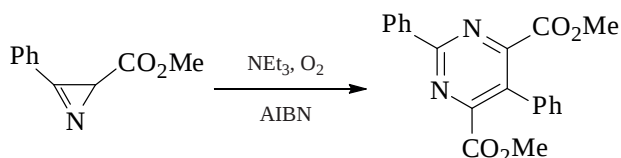


Схема 23

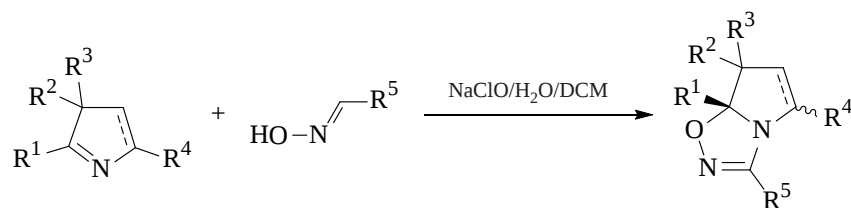
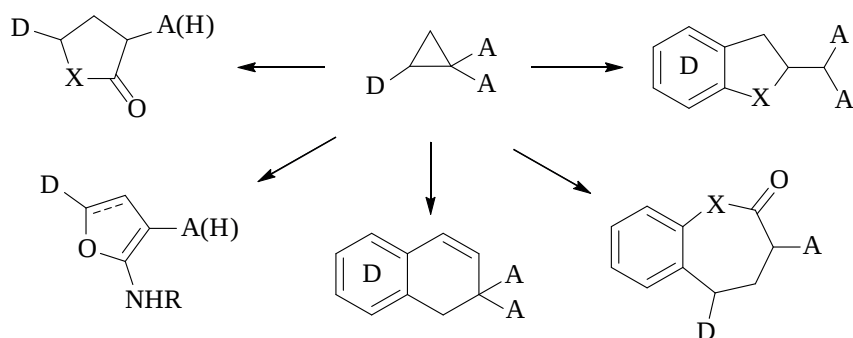


Схема 24



Никита Андреевич Каминский (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Балова И.А., Говди А.И.) сделал доклад о новом трехкомпонентном подходе к синтезу 5-этинил-1*H*-1,2,3-триазолов. В качестве исходных соединений для одностадийного синтеза триазолов использовали ацетиленовые альдегиды, первичные амины и α -дiazо- β -кетосульфонамиды (схема 25). Показано, что несмотря на наличие в исходном непредельном альдегиде двух реакционных центров, реакция протекает хемо- и региоселективно с образованием только 5-этинил-1,2,3-триазолов.

Миа Деновна Ким (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавтор: Данилкина Н.А.) представила доклад на тему «Синтез новых SPAAC-реагентов для биоортогональной химии на основе гетероциклононинов, конденсированных с триазолом». В качестве целевых структур в проекте были выбраны аза- и оксациклононины. Реакция SPAAC обоих циклононинов с бензилазидом успешно протекала с образованием одного изомера 1,2,3-триазола (схема 26).

ла с образованием одного изомера 1,2,3-триазола (схема 26).

Андрей Владимирович Колос (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия, соавторы: Нелюбина Ю.В., Перекалин Д.С.) представил доклад на тему «Циклизация алкинов вместо многостадийного синтеза цикlopentadiенильных лигандов». В докладе было показано, что *трет*-бутилацетилен тримеризуется в координационной сфере родия в присутствии кислот Льюиса. Показано, что продукты реакции зависят от выбора кислоты Льюиса. Кроме того, был описан пример циклизации четырех молекул алкина под действием основания [88, 89].

Алина Алексеевна Комарова (Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия, соавтор: Перекалин Д.С.) сделала доклад о влиянии катализатора на стоимость органического синтеза. В качестве модельной реакции был использован син-

Схема 25

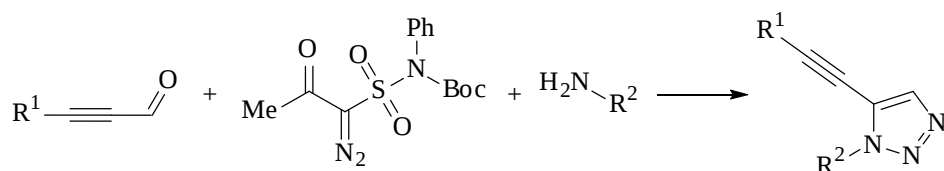


Схема 26

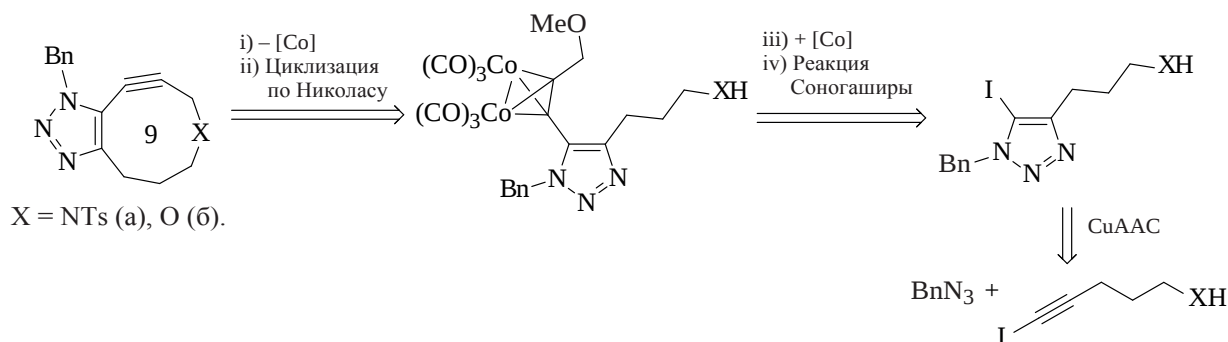
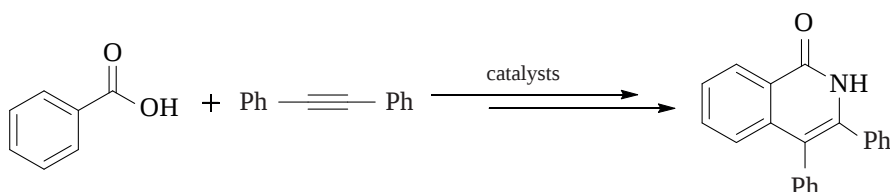


Схема 27



тез 3,4-дифенилизохинолона из бензойной кислоты и дифенилацетилена (схема 27). Сравнивали пять металл-катализируемых реакций (Pd, Rh, Ru, Co, Ni) и одну, включающую только органические реагенты. Наиболее дешевыми оказались синтезы с использованием рутениевых и кобальтовых катализаторов [90].

К.х.н. Сергей Михайлович Корнеев представил доклад на тему «Зачем биологам нужны ацетилены». Был представлен успешный синтез ацетиленовых жирных кислот и липидов на их основе, используемых для изучения метаболизма, а также примеры синтеза более сложных липидов с дополнительной функцией связывания или с функцией

воздействия на партнерскую биологическую молекулу.

Ксения Павловна Малкова (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Кантин Г.П., Дарьин Д.В.) представила метод синтеза полизамещенных спироциклических бутенолидов с использованием циклических диазосоединений и алленовых кислот (схема 28). Ранее Rh(II)-катализируемое внедрение циклических диазосоединений в O–H связь уже было успешно использовано для синтеза спироциклических соединений [91, 92]. В ходе изучения процесса была выявлена закономерность: промежуточный продукт может

Схема 28

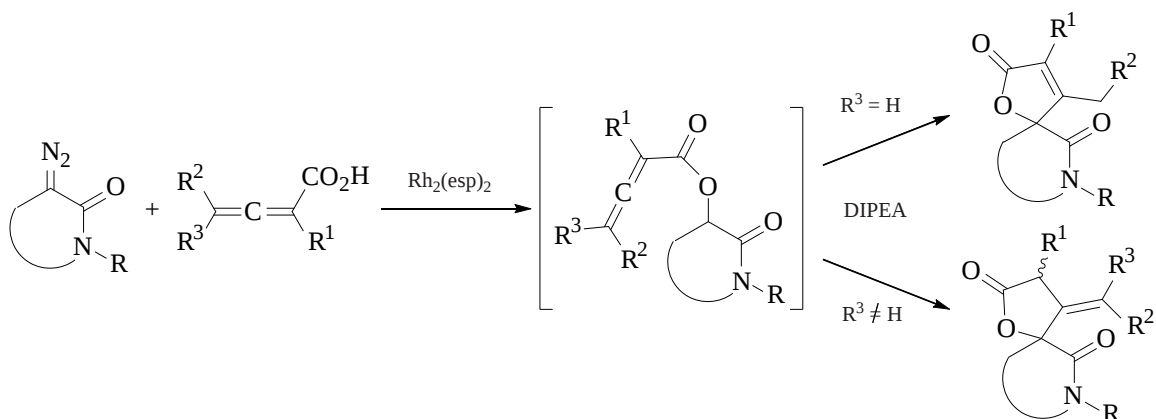
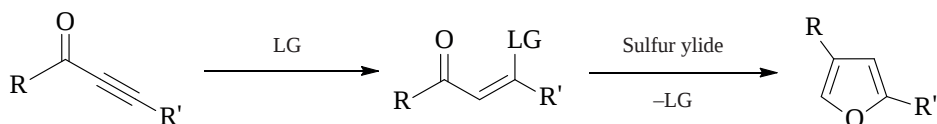


Схема 29



превращаться в два возможных региоизомерных продукта в зависимости от структуры алленовой кислоты. Для насыщенного цикла соотношение диастереомеров варьировалось в пределах от 2:1 до 9:1.

Данил Александрович Мясников (Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия, соавторы: Щербаков Р.О., Учускин М.Г.) рассказал о синтезе замещенных фуранов с использованием расширенной реакции Кори–Чайковского (схема 29). В докладе были представлены оптимизация условий проведения реакции и ограничения метода [93].

Евгений Алексеевич Очереднюк [Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия, соавторы: Шиляева Т.А., Бурилов В.А., Антипин И.С.] выступил с докладом о симметричных янус-дендримерах на основе эпихлоргидрина. В работе предложены пути получения различного рода соединений с использованием дивергентного подхода, в частности, дендримерных структур на основе клик-реакций.

Илья Александрович Пилипенко (Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Пелипко В.В., Байчурин Р.И., Макаренко С.В.) представил доклад о синтезе и строении спиро-

сочлененных нитроциклопропанкарбоксилатов. Новые спиросоединения были получены при взаимодействии циклических СН-кислот с бромнитроакрилатами [94] (схема 30).

Антон Николаевич Потороченко (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавтор: Гырдымова Ю.В.) выступил с докладом «Винилирование ненасыщенных спиртов карбидом кальция для синтеза мономеров» (схема 31). В докладе проводилась оптимизация условий для терпеновых и алифатических субстратов. Рассмотренная реакция открывает новый путь синтеза полимеров, а наличие дополнительных С=С связей в них может быть использовано для пост-модификации.

Д.х.н. Николай Витальевич Ростовский (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Сахаров П.А., Коронатов А.Н., Агафонова А.В., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Титов Г.Д., Антонычев Г.И.) рассказал о синтезе и превращениях 2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот (схема 32). Авторами был разработан универсальный метод синтеза азириноксидных кислот, в том числе неизвестных ранее, содержащих арильный заместитель при атоме С³, на основе изомеризации изоксазол-азиринов, катализируемой безводным хлоридом

Схема 30

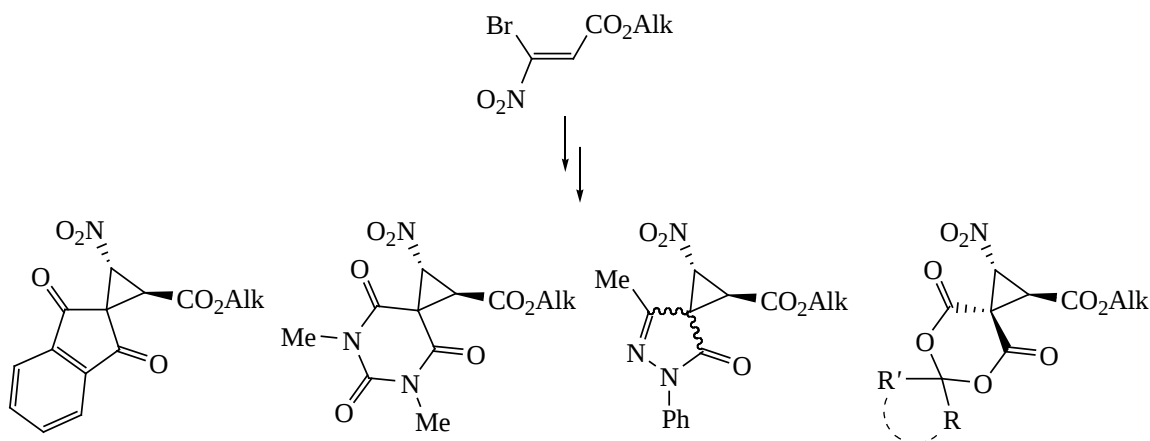
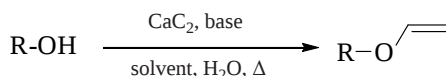


Схема 31



железа(II) [95]. Кроме этого, в докладе обсуждалась модификация данных соединений в реакциях Пассерини и Уги [96], а также реакции с диазосоединениями [97].

Софья Олеговна Самульцева (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия, соавторы: Дворко М.Ю., Шабалин Д.А.) выступила с докладом «Ацетиленовые кетоны: новые реакции в присутствии суперосновных каталитических сред». Особое внимание было

уделено селективности каскадных реакций димеризации алкинонов в зависимости от природы алкильного заместителя при карбонильной группе [98, 99] (схема 33).

Павел Геннадьевич Сергеев (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, соавторы: Новиков Р.А., Томилов Ю.В.) рассказал о формальном (4+2)-циклоприсоединении азидаиенов и азатриенов к стирилмалонатам как аналогам донорно-акцепторных циклопропанов (схема 34). Был предложен метод синтеза *транс,транс*-тетрагидропиридинов с высокой диастереоселективностью [100]. Реакция с кросс-сопряженными азатриенами была реализо-

Схема 32

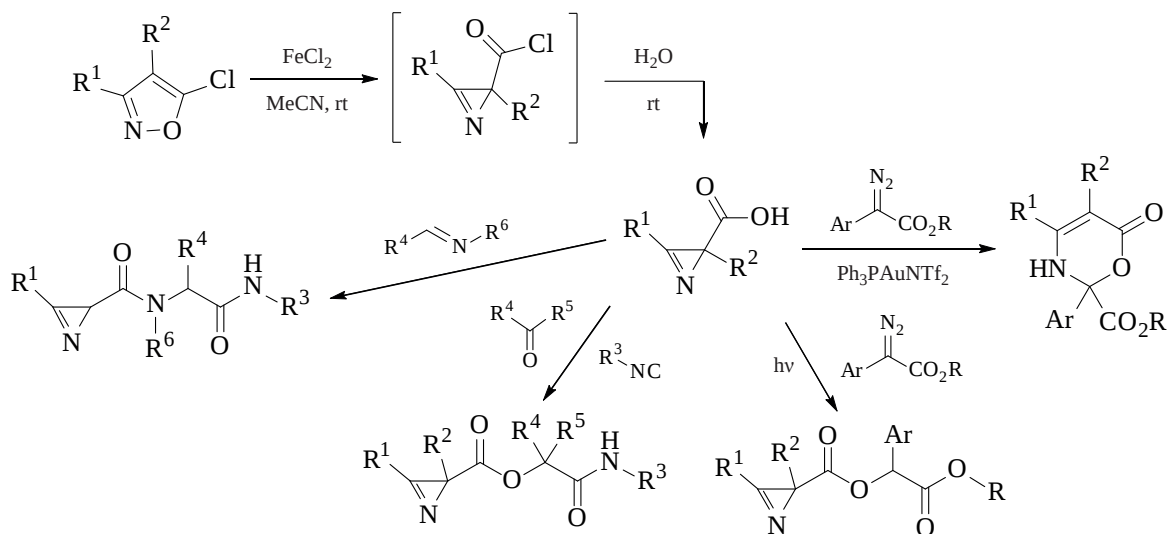


Схема 33

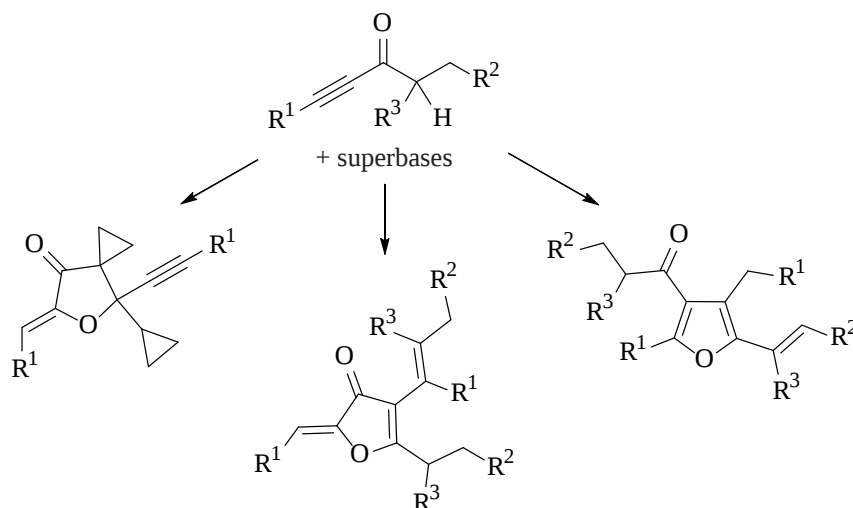
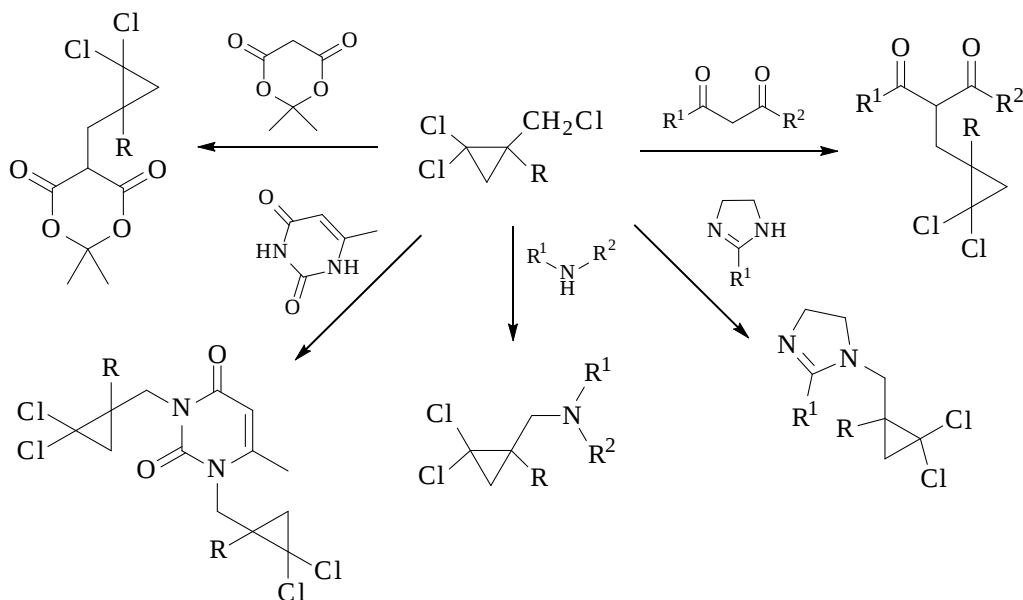


Схема 37



окислительной трансформации 5-ацил-4-пиранов (схема 36). Под действием пероксида водорода они селективно подвергаются эпексидированию с образованием стабильных 2,3-эпокси-2,3-дигидропиранов [104, 105], которые способны вступать в дальнейшие трансформации с раскрытием пиранового и оксиранового циклов. В зависимости от условий проведения реакций продуктами были 5-гидроксипираны или 3-гидроксифураны [106, 107].

Д.х.н. Римма Марсельевна Султанова (Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия, соавторы: Борисова Ю.Г, Раскильдина Г.З., Злотский С.С.) сделала доклад о применении *гем*-дихлорциклопропанов в реакциях СН- и NH-алкилирования для синтеза полифункциональных соединений (схема 37). Из *гем*-дихлорциклопропанов получены новые производные диэтилмалоната, ацетоуксусного эфира, ацетилацетона и кислоты Мельдрума, ранее неизвестные вторичные и третичные амины, а также

производные 6-метилурацила. Была изучена биологическая активность полученных соединений.

К.х.н. Евгений Владимирович Сулов (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия, соавторы: Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Мункуев А.А., Павлова А.В., Котлярова А.А., Толстикова Т.Г., Драгоманова С., Рейниссон Й., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф.) рассказал о биологически активных производных адамантана и диазаадамантана, содержащих монотерпеноидные фрагменты (схема 38). Были синтезированы библиотеки таких соединений и изучены различные виды биологической активности [108–111].

Владислав Викторович Федин (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия, соавторы: Усачев С.А., Обыденнов Д.Л., Сосновских В.Я.) рассказал о переключаемом взаимодействии 3-алкинилпиранов с СН-активными соединениями. Было показано, что трансформация эфира 3-(фенилэтил)-6-фе-

Схема 38

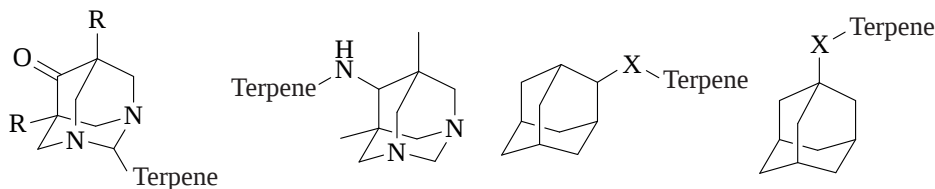
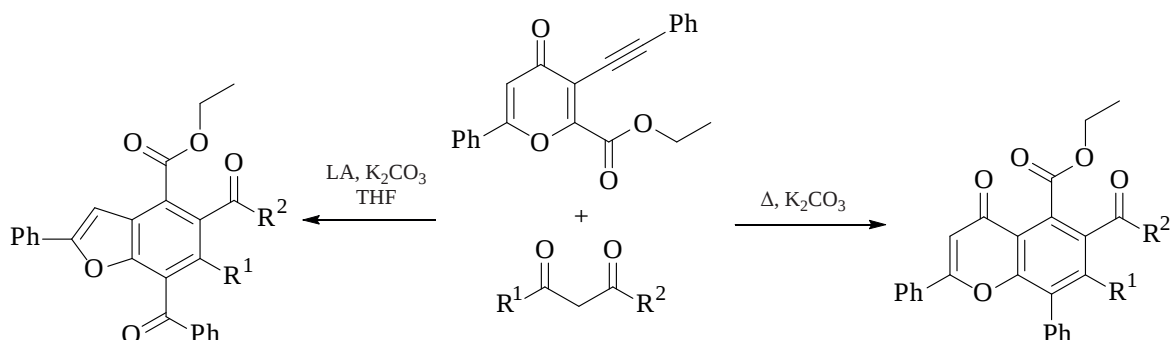


Схема 39



нилкомановой кислоты и 1,3-дикарбонильных соединений открывает доступ как к замещенным бензофуранам, так и к флавонам (схема 39).

К.х.н. Екатерина Александровна Филатова (Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, соавторы: Цыбулин С.В., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., Смоляк Д.Ю.) выступила с докладом «Полииновые производные протонной губки». В докладе был представлен синтез полииновых производных 1,8-бис(диметиламино)-нафталина (протонной губки, PS) – олиго(ариленилэтиленов) и 1,4-диарил-1,3-бутадиенов, содержащих от 2 до 4 фрагментов PS, а также платинового комплекса, в котором два остатка 2-этинил-PS выступают в качестве лигандов (схема 40). Для синтезированных соединений изучены процессы протонирования-депротонирования [112, 113].

К.х.н. Андрей Владимирович Храмчихин (Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия, соавторы: Скрыльникова М.А., Островский В.А.) представил доклад «Аннелирование 4-амино-4H-триазол-3-тиолов и 1-амино-1H-тетразол-5-тиола активированными ацетиленами». Были предложены новые методы синтеза ряда труднодоступных гетероциклических соединений с использованием 3-фенилпроп-2-иналя и хлорэтинилфосфонатов как ключевых аннелирующих реагентов [114, 115] (схема 41).

Елена Игоревна Чикунова (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, соавтор: Дубовцев А.Ю.) рассказала о новом методе синтеза 4-сульфонилкоксазолов на основе золото-катализируемой реакции переноса кислорода к алкинилсульфонам

Схема 40

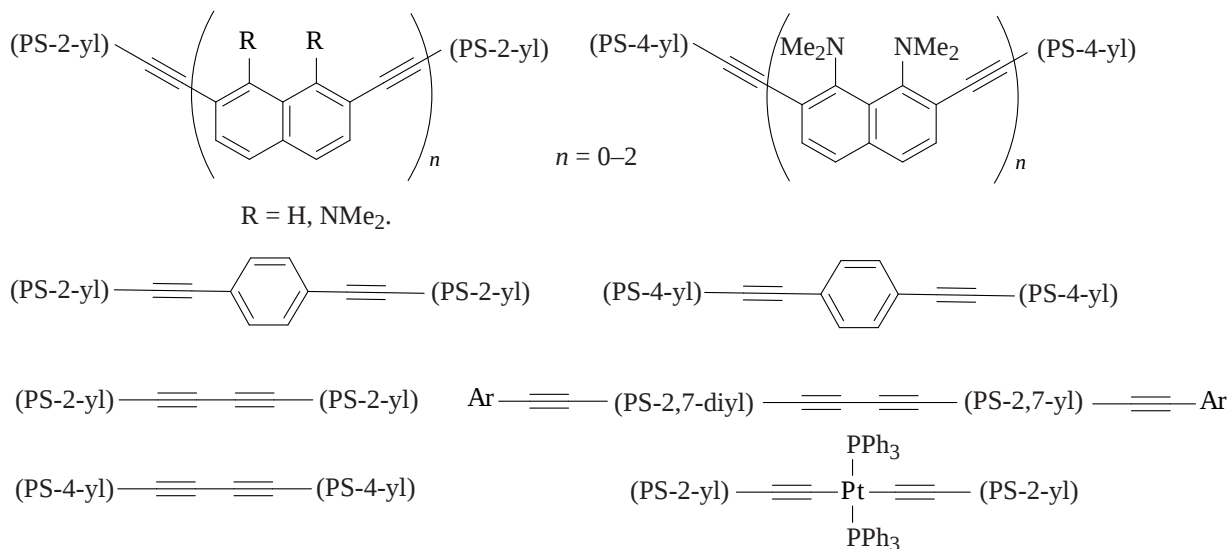


Схема 41

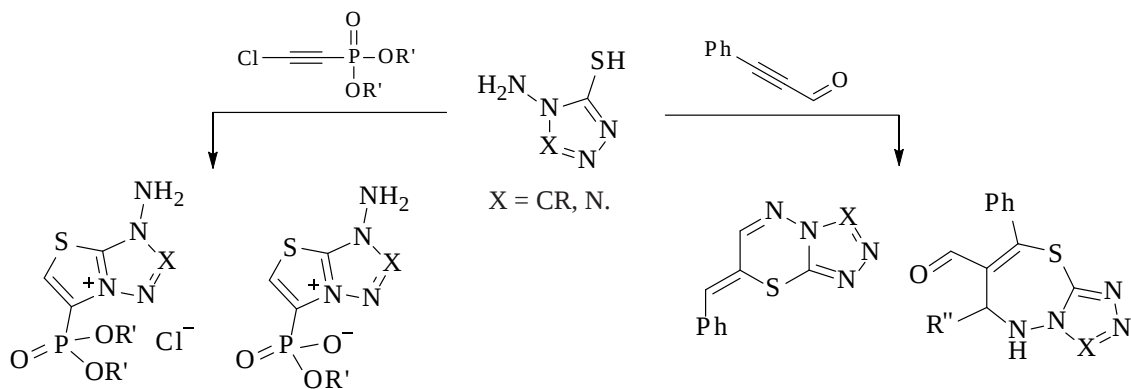
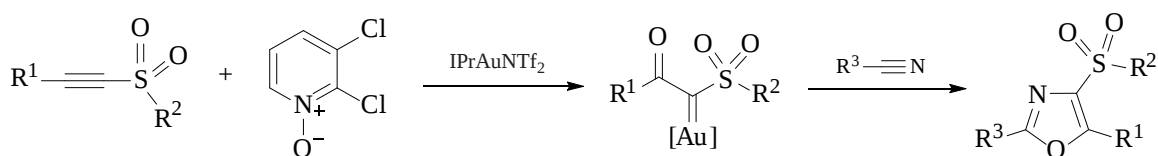


Схема 42



(схема 42). В качестве *O*-трансферных реагентов было предложено использовать пиридин *N*-оксиды, в роли $\text{C}=\text{N}$ синтонов – нитрилы [116].

К.х.н. Дмитрий Андреевич Шабалин (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия) представил доклад на тему «Родий-катализируемая $\text{C}-\text{H}$ функционализация/*N*-аннелирование азагетероциклов под действием алкинов: на пути к синтетическим аналогам криспина В». В докладе обсуждались возможности и ограничения использования тандемной родий-катализируемой реакции алкинов с различными 2-арилзамещенными азагете-

роциклами (1-пирролинами, 2*H*- и 3*H*-пирролами) [117] (схема 43).

Никита Сергеевич Шлапаков (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, соавторы: Кобелев А.Д., Бурыкина Ю.В., Костюкович А.Ю., Анаников В.П.) рассказал о фотокаталитических реакциях межмолекулярного сочетания тиолов, алкинов и алкенов (схема 44). Продукты таких реакций могут быть удобными прекурсорами для синтеза полизамещенных диенов. В докладе отдельно обсуждалось исследование механизмов реакций квантово-химическими и физико-химическими методами, в том числе и ин-

Схема 43

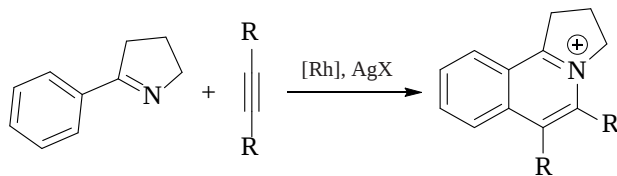


Схема 44

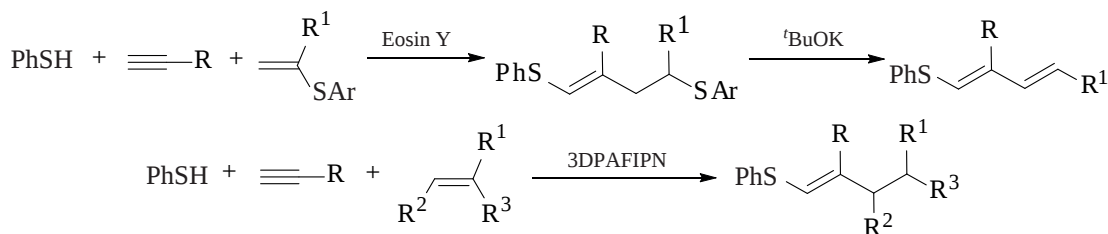
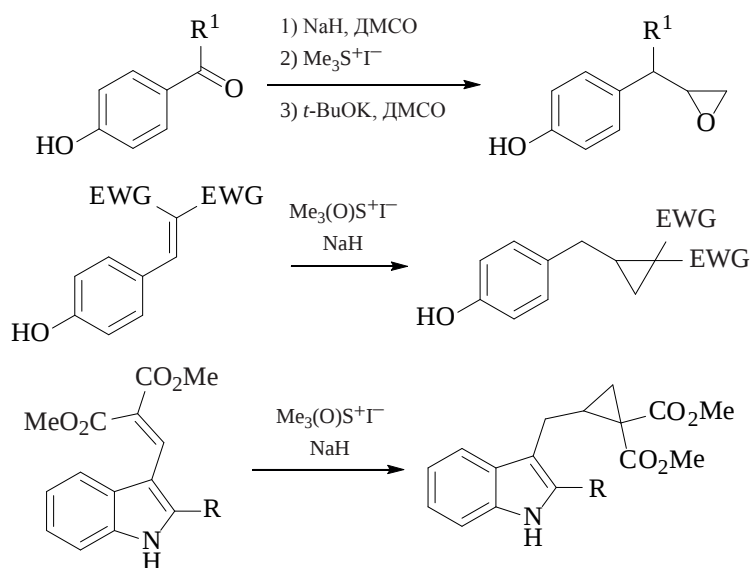


Схема 45



новационными методами on-line масс-спектрального мониторинга [118, 119].

Виталий Владимирович Шорохов

(Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, соавторы: Николаева А.А., Жохов С.С., Трушков И.В., Иванова О.А.) выступил с докладом «Реакция двойного метиленового переноса к активированным альдегидам и алкенам: синтез бензилзамещенных оксиранов и циклопропанов». Авторы расширили возможности использования илидов Кори для формирования трехчленных циклов (схема 45) и провели исследование механизма двойного метиленового переноса с использованием дейтериевой метки и квантово-химических расчетов.

Лучшими молодежными докладами симпозиума были признаны устные доклады Барашковой Ксении Александровны (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва), Бобровой Ангелины Юрьевны (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва), Каминского Никиты Андреевича (СПбГУ, Санкт-Петербург), Мясникова Даниила Александровича (ПГНИУ, Пермь) и стендовые доклады Антонкина Никиты Сергеевича (ТПУ, Томск), Бубновой Александры Сергеевны (ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва), Гыргеновой Елены Андреевны (ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск) и Кутузова Ярослава Александровича (СПбГУ, Санкт-Петербург).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» прошла при финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефремова Мария Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9277-6185>

Ростовский Николай Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8925-794X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фаворская Т.А. Алексей Евграфович Фаворский (1860–1945) (Сер. Академия Наук СССР. Научно-биографическая серия). Ленинград: Наука. 1980.
2. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребцкий В.В., Бауков Ю.И.,

- Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 161–360. [Kononov A.I., Antipin I.S., Burirov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaichenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
3. Фаворский А.Е., Скосаревский М.Л. *Ж. Рус. физ.-хим. об-ва*. **1900**, *32*, 652.
4. Фаворский А.Е. *Ж. Рус. физ.-хим. об-ва*. **1886**, *18*, 319.
5. Меншуткин Б.Н., Фаворский А.Е., Мякотин А. *Ж. Рус. физ.-хим. об-ва*. **1901**, *33*, 631.
6. Данилкина Н.А., Васильева А.А., Балова И.А. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 125–171. [Danilkina N.A., Vasilyeva A.A., Balova I.A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 125–171.] doi 10.1070/RCR4902
7. *Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии»*. Санкт-Петербург, 3–6 июля 2023 г., сборник тезисов. СПб: изд-во ВВМ. **2023**.
8. Белецкая И.П., Кустов Л.М. *Усп. Хим.* **2010**, *79*, 493–515. [Beletskaya I.P., Kustov L.M. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 441–461.] doi 10.1070/RC2010v079n06ABEH004137
9. Tarasenko E.A., Shestakov I.V., Rybakov V.B., Beletskaya I.P. *ChemCatChem*. **2019**, *11*, 3913–3918. doi 10.1002/cctc.201900575
10. Mitrofanov A.Yu., Bychkova V.A., Nefedov S.E., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14507–14515. doi 10.1021/acs.joc.0c00913
11. Mitrofanov A.Yu., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2367–2376. doi 10.1021/acs.joc.2c02780
12. Morozkov G.V., Abel A.S., Filatov M.A., Nefedov S.E., Roznyatovsky V.A., Cheprakov A.V., Mitrofanov A.Yu., Ziankou I.S., Averin A.D., Beletskaya I.P., Michalak J., Bucher C., Bonnevot L., Bessmertnykh-Lemeune A. *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 13612–13630. doi 10.1039/D2DT01364A
13. Alabugin I.V., Gonzalez-Rodriguez E. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1206–1219. doi 10.1021/acs.accounts.8b00026
14. Alabugin I.V., Kuhn L., Medvedev M.G., Krivoschapov N.V., Vil' V.A., Yaremenko I.A., Mehaffy P., Yarie M., Terent'ev A.O., Zolfigol M.A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10253–10345. doi 10.1039/D1CS00386K
15. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Y., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., Krivoschapov N.V., Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6634–6648. doi 10.1021/jacs.1c02249
16. Elliott Q., Gomes G., Evoniuk C.J., Alabugin I.V. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6539–6555. doi 10.1039/C9SC06511C
17. Syroeshkin M.A., Kuriakose F., Saverina E.A., Timofeeva V.A., Egorov M.P., Alabugin I.V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5532–5550. doi 10.1002/anie.201807247
18. Galushko A.S., Boiko D.A., Pentsak E.O., Eremin D.B., Ananikov V.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 9092–9103. doi 10.1021/jacs.3c00645
19. Eremin D.B., Galushko A.S., Boiko D.A., Pentsak E.O., Chistyakov I.V., Ananikov V.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6071–6079. doi 10.1021/jacs.2c01283
20. Boiko D.A., Kozlov K.S., Burykina Yu.V., Ilyushenkova V.V., Ananikov V.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 14590–14606. doi 10.1021/jacs.2c03631

21. Boiko D.A., Pentsak E.O., Cherepanova V.A., Gordeev E.G., Ananikov V.P. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 7428–7441. doi 10.1039/D0SC05696K
22. Kashin A.S., Boiko D.A., Ananikov V.P. *Small.* **2021**, 2007726. doi 10.1002/sml.202007726
23. Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5875–5881. doi 10.1002/ejoc.201900932
24. Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4121–4126. doi 10.1021/acs.orglett.1c01009
25. Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Protsuk N.I., Orel V.B., Vitkovskaya N.M., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12225–12239. doi 10.1021/acs.joc.2c01372
26. Semenova N.V., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 164–166. doi 10.1016/j.mencom.2023.02.005
27. Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 53–67. doi 10.1002/adsc.202201179
28. Zerov A.V., Boyarskaya I.A., Khoroshilova O.V., Lavrentieva I.N., Slita A.V., Sinegubova E.O., Zarubaev V.V., Vasilyev A.V. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1489–1504. doi 10.1021/acs.joc.0c02361
29. Devleshova N.A., Lozovskiy S.V., Vasilyev A.V. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130517–130529. doi 10.1016/j.tet.2019.130517
30. Nursahedova S.K., Ryabukhin D.S., Muzalevskiy V.M., Iakovenko R.O., Boyarskaya I.A., Starova G.L., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1293–1300. doi 10.1002/ejoc.201801645
31. Nursahedova S.K., Zerov A.V., Boyarskaya I.A., Grinenko E.V., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1215–1224. doi 10.1039/C8OB02887G
32. Zerov A.V., Kazakova A.N., Boyarskaya I.A., Panikarovskii T.L., Suslonov V.V., Khoroshilova O.V., Vasilyev A.V. *Molecules.* **2018**, *3079*. doi 10.3390/molecules23123079
33. Lyapunova A.G., Danilkina N.A., Rumyantsev A.M., Khlebnikov A.F., Chislov M.V., Starova G.L., Sambuk E.V., Govdi A.I., Bräse S., Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2788–2801. doi 10.1021/acs.joc.7b03258
34. Danilkina N.A., D'yachenko A.S., Govdi A.I., Khlebnikov A.F., Korniyakov I.V., Bräse S., Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9001–9014. doi 10.1021/acs.joc.0c00930
35. Danilkina N.A., Govdi A.I., Khlebnikov A.F., Tikhomirov A.O., Sharoyko V.V., Shtyrov A.A., Ryazantsev M.N., Bräse S., Balova I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16519–16537. doi 10.1021/jacs.1c06041
36. Motornov V.A., Muzalevskiy V.M., Tabolin A.A., Novikov R.A., Nelyubina Y.V., Nenajdenko V.G., Ioffe S.L. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5274–5284. doi 10.1021/acs.joc.7b00578
37. Larkovich R.V., Shambalova V.E., Ponomarev S.A., Aldoshin A.S., Lyssenko K.A., Nechaev M.S., Nenajdenko V.G. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10122–10136. doi 10.1021/acs.joc.3c00935
38. Ponomarev S.A., Larkovich R.V., Aldoshin A.S., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Groß J., Opatz T., Nenajdenko V.G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 283–292. doi 10.3762/bjoc.17.27
39. Galenko E.E., Kryukova M.A., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6109–6122. doi 10.1021/acs.joc.0c00611
40. Agafonova A.V., Funt L.D., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1976–1984. doi 10.1039/d1ob00053e
41. Agafonova A.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *Molecules.* **2023**, *28*, 275. doi 10.3390/molecules28010275
42. Oparina L.A., Belyaeva K.V., Koluvarov N.A., Ushakov I.A., Gotsko M.D., Sobenina L.N., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9518–9531. doi 10.1021/acs.joc.2c00476
43. Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Gen' V.S., Tomilin I.V., Sobenina L.N., Afonin A.V., Oparina L.A., Trofimov B.A. *Catalysts.* **2022**, *12*, 1604. doi 10.3390/catal12121604
44. Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Gen' V.S., Saliy I.V., Sobenina L.N., Afonin A.V., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *ChemistrySelect.* **2022**, *7*, e20220448. doi 10.1002/slct.202204482
45. Gulevskaya A.V., Nelina-Nemtseva J.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1084–1107. doi 10.1007/s10593-019-02398-5
46. Gulevskaya A.V., Tonkoglaeva D.I. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2502–2539. doi 10.1002/adsc.202200513
47. De A., Santra S., Hajra A., Zyryanov G.V., Majee A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11735–11740. doi 10.1021/acs.joc.9b01625
48. Rahman M., Bagdi A.K., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Majee A., Hajra A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9562–9582. doi 10.1039/D0OB01638A
49. Mahato S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3176–3183. doi 10.1021/acs.joc.8b03065

50. Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Tetrahedron*. **2019**, 75, 2555–2624. doi 10.1016/j.tet.2019.03.040
51. Sakharov P.A., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 512–521. doi 10.1007/s10593-021-02934-2
52. Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Khoroshilova O.V., Novikov M.S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3359–3372. doi 10.1002/adsc.201900366
53. Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Panikarovskii T.L., Novikov M.S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3615–3619. doi 10.1021/acs.orglett.9b01043
54. Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Molecules*. **2022**, 27, 5681. doi 10.3390/molecules27175681
55. Ankudinov N.M., Chusov D.A., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 18712–18720. doi 10.1002/anie.202105179
56. Trifonova E.A., Ankudinov N.M., Chusov D.A., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6709–6712. doi 10.1039/D2CC01648F
57. Ivanova O.A., Trushkov I.V. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 2189–2208. doi 10.1002/tcr.201800166
58. Chagarovskiy A.O., Vasin V.S., Kuznetsov V.V., Ivanova O.A., Rybakov V.B., Shumsky A.N., Makhova N.N., Trushkov I.V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 10338–10342. doi 10.1002/anie.201805258
59. Agafonova A.V., Smetanin I.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Org. Lett.* **2021**, 23, 8045–8049. doi 10.1021/acs.orglett.1c03060
60. Agafonova A.V., Golubev A.A., Smetanin I.A., Khlebnikov A.F., Spiridonova D.V., Novikov M.S. *Org. Lett.* **2023**, 25, 7165–7169. doi 10.1021/acs.orglett.3c02696
61. Kotovshchikov Y.N., Tatevosyan S.S., Latyshev G.V., Kugusheva Z.R., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *New J. Chem.* **2023**, 47, 12239–12247. doi 10.1039/D3NJ01264F
62. Bobrova A.Yu., Novikov M.A., Tomilov Yu.V. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 21, 4678–4684. doi 10.1039/D1OB00567G
63. Bobrova A.Yu., Novikov M.A., Tomilov Yu.V. *Mendeleev Commun.* **2022**, 5, 619–621. doi 10.1016/j.mencom.2022.09.016
64. Boichenko M.A., Ivanova O.A., Andreev I.A., Chagarovskiy A.O., Levina I.I., Rybakov V.B., Skvortsov D.A., Trushkov I.V. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2829–2834. doi 10.1039/C8QO00742J
65. Boichenko M.A., Andreev I.A., Chagarovskiy A.O., Levina I.I., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 1146–1157. doi 10.1021/acs.joc.9b03098
66. Andreev I.A., Boichenko M.A., Ratmanova N.K., Ivanova O.A., Levina I.I., Khrustalev V.N., Sedov I.A., Trushkov I.V. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 2403–2415. doi 10.1002/adsc.202200486
67. Boichenko M.A., Plodukhin A.Y., Shorokhov V.V., Lebedev D.S., Filippova A.V., Zhokhov S.S., Tarasenko E.A., Rybakov V.B., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *Molecules*. **2022**, 27, 8468–8489. doi 10.3390/molecules27238468
68. Shorokhov V.V., Lebedev D.S., Boichenko M.A., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, 59, 54–62. doi 10.1007/s10593-023-03162-6
69. Vatsadze S.Z., Medved'ko A.V., Bodunov A.A., Lyssenko K.A., *Mendeleev Commun.*, **2020**, 30, 344–346. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.028
70. Vidyakina A.A., Shtyrov A.A., Ryazantsev M.N., Khlebnikov A.F., Kolesnikov I.E., Sharoyko V.V., Spiridonova D.V., Balova I.A., Bräse S., Danilkina N.A. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202300540. doi 10.1002/chem.202300540
71. Vil' V.A., Barsegyan Y.A., Kuhn L., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. *Organometallics*. **2023**, 42, 2598–2612. doi 10.1021/acs.organomet.2c00663
72. Vorobyeva D.V., Bubnova A.S., Godovikov I.A., Danshina A.A., Osipov S.N. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 12, e202200485. doi 10.1002/ajoc.202200485
73. Vorobyeva D.V., Petropavlovskikh D.A., Godovikov I.A., Dolgushin F.M., Osipov S.N. *Molecules*. **2022**, 27, 8488. doi 10.3390/molecules27238488
74. Tokareva M.A., Pernik I., Lewis W., Messerle B.A., Glukhareva T.V., Keaveney S.T. *ACS Catal.* **2022**, 12, 5574–5584. doi 10.1021/acscatal.2c01175
75. Tokareva M.A., Pernik I., Messerle B.A., Glukhareva T.V., Keaveney S.T. *Catal. Sci. Technol.* **2023**, 13, 2772–2782. doi 10.1039/D3CY00290J
76. Govdi A.I., Danilkina N.A., Ponomarev A.V., Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1925–1940. doi 10.1021/acs.joc.8b02916
77. Efremova M.M., Govdi A.I., Frolova V.V., Rumyantsev A.M., Balova I.A. *Molecules*. **2021**, 26, 2801. doi 10.3390/molecules26092801
78. Govdi A.I., Tokareva P.V., Rumyantsev A.M., Panov M.S., Stellmacher J., Alexiev U., Danilkina N.A., Balova I.A. *Molecules*. **2022**, 27, 3191. doi 10.3390/molecules27103191
79. Spivak A.Y., Gubaidullin R.R., Galimshina Z.R., Nedopekina D.A., Odinokov V.N. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 1249–1256. doi 10.1016/j.tet.2016.01.024

80. Gubaidullin R.R., Spivak A.Yu., Maistrenko V.N., Parfenova L.V. *ChemistrySelect*. **2022**, 7, e202202241. doi 10.1002/slct.202202241
81. Itakhunov R.N., Odin I.S., Gusev D.M., Grabovskiy S.A., Gordon K.V., Vologzhanina A.V., Sokov S.A., Sosnin I.M., Golovanov A.A. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 8693–8713. doi 10.1039/D2OB01427K
82. Shcherbakov N.V., Titov G.D., Chikunova E.I., Filippov I.P., Rostovskii N.V., Kukushkin V.Yu., Dubovtsev A.Yu. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 5133–5140. doi 10.1039/D2QO01105K
83. Efremova M.M., Makarova A.A., Novikov A.S., Kryukova M.A., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 9773–9784. doi 10.1039/D1OB01584B
84. Zakharov T.N., Sakharov P.A., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rostovskii N.V. *Molecules*. **2023**, 28, 4315. doi 10.3390/molecules28114315
85. Ivanova E.E., Shabalin D.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 1725–1736. doi 10.1039/D2OB02230C
86. Vartanova A.E., Plodukhin A.Yu., Ratmanova N.K., Andreev I.A., Anisimov M.N., Gudimchuk N.B., Rybakov V.B., Levina I.I., Ivanova O.A., Trushkov I.V., Alabugin I.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 13952–13961. doi 10.1021/jacs.1c07088
87. Fadeev A.A., Makarov A.S., Ivanova O.A., Uchuskin M.G., Trushkov I.V. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 737–744. doi 10.1039/D1QO01646F
88. Kolos A.V., Nelyubina Y.V., B. Sundararaju B., Perekalin D.S. *Organometallics*. **2021**, 40, 3712–3719. doi 10.1021/acs.organomet.1c00403
89. Trifonova E.A., Ankudinov N.M., Mikhaylov A.A., Chusov D.A., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 7714–7718. doi 10.1002/anie.201801703
90. Komarova A.A., Perekalin D.S. *Organometallics*. **2023**, 42, 1433–1438. doi 10.1021/acs.organomet.3c00153
91. Dar'in D., Kantin G., Chupakhin E., Sharoyko V., Krasavin M. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 8221–8227. doi 10.1002/chem.202100880
92. Dar'in D., Kantin G., Glushakova D., Sharoyko V., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2023**, in press. doi 10.1021/acs.joc.2c02600
93. Shcherbakov R.O., Myasnikov D.A., Trushkov I.V., Uchuskin M.G. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 8227–8235. doi 10.1021/acs.joc.3c00203
94. Pelipko V.V., Baichurin R.I., Lyssenko K.A., Kondrashov E.V., Makarenko S.V. *Mendeleev Commun.* **2023**, 33, 451–454. doi 10.1016/j.mencom.2023.06.003
95. Sakharov P.A., Koronotov A.N., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Glukharev A.G., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Sharoyko V.V., Tennikova T.B., Rostovskii N.V. *RSC Adv.* **2019**, 9, 37901–37905. doi 10.1039/C9RA09345A
96. Rostovskii N.V., Koronotov A.N., Sakharov P.A., Agafonova A.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 9448–9460. doi 10.1039/D0OB02023K
97. Titov G.D., Antonychev G.I., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Rostovskii N.V. *Org. Lett.* **2023**, 25, 2707–2712. doi 10.1021/acs.orglett.3c00823
98. Dvorko M.Yu., Shabalin D.A., Ushakov I.A., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202201464. doi 10.1002/ejoc.202201464
99. Samultceva S.O., Dvorko M.Yu., Shabalin D.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 5325. doi 10.1039/D2OB00854H
100. Sergeev P.G., Novikov R.A., Tomilov Y.V. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 5292–5167. doi 10.1002/adsc.202101198
101. Sergeev P.G., Novikov R.A., Tomilov Y.V. *Molecules*. **2023**, 28, 88. doi 10.3390/molecules28010088
102. Soldatova N.S., Semenov A.V., Geyl K.K., Baykov S.V., Shetnev A.A., Konstantinova A.S., Korsakov M.M., Yusubov M.S., Postnikov P.S. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3566–3576. doi 10.1002/adsc.202100426
103. Podrezova E.V., Okhina A.A., Rogachev A.D., Baykov S.V., Kirschning A., Yusubov M.S., Soldatova N.S., Postnikov P.S. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 1952–1957. doi 10.1039/D2OB02122F
104. Obydenov D.L., Goncharov A.O., Sosnovskikh V.Y. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 2233–2242. doi 10.1007/s11172-016-1574-x
105. Obydenov D.L., Viktorova V.V., Chernyshova E.V., Shirinkin A.S., Usachev S.A., Sosnovskikh V.Y. *Synthesis*. **2020**, 52, 2267–2276. doi 10.1055/s-0040-1707471
106. Steparuk E.V., Meshcheryakova E.A., Viktorova V.V., Ulitko M.V., Obydenov D.L., Sosnovskikh V.Y. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 11590–11602. doi 10.1021/acs.joc.3c00907
107. Steparuk E.V., Obydenov D.L., Sosnovskikh V.Y. *Molbank*. **2023**, M1668. doi 10.3390/M1668
108. Munkuev A.A., Dyrkheeva N.S., Kornienko T.E., Ilina E.S., Ivankin D.I., Suslov E.V., Korchagina D.V., Gatilov Y.V., Zakharenko A.L., Malakhova

- va A.A., Reynisson J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Molecules*. **2022**, 27, 3374. doi 10.3390/molecules27113374
109. Dragomanova S., Lazarova M., Munkuev A., Suslov E., Volcho K., Salakhutdinov N., Bibi A., Reynisson J., Tzvetanova E., Alexandrova A., Georgieva A., Uzunova D., Stefanova M., Kalfin R., Tancheva L. *Molecules*. **2022**, 27, 5456, doi 10.3390/molecules27175456
 110. Munkuev A.A., Mozhaitsev E.S., Chepanova A.A., Suslov E.V., Korchagina D.V., Zakharova O.D., Ilina E.S., Dyrkheeva N.S., Zakharenko A.L., Reynisson J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Molecules*. **2021**, 26, 3128, doi 10.3390/molecules26113128
 111. Суслов Е.В., Пономарев К.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. *Биоорг. Хим.* **2021**, 47, 659–682. [Suslov E.V., Ponomarev K.Yu., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, 47, 1133–1154.] doi 10.1134/S1068162021060236
 112. Filatova E.A., Pozharskii A.F., Gulevskaya A.V., Ozeryanskii V.A., Tsybulin S.V., Filarowski A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 42, 7128–7141. doi 10.1002/ejoc.201901292
 113. Filatova E.A., Tsybulin S.V., Rybin D.A., Ozeryanskii V.A., Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F., Borodkin G.S. *New. J. Chem.* **2022**, 46, 1829–1838. doi 10.1039/D1NJ05350G
 114. Khranchikhin A.V., Skryl'nikova M.A., Esaulkova I.L., Sinegubova E.O., Zarubaev V.V., Gureev M.A., Puzyk A.M., Ostrovskii V.A. *Molecules*. **2022**, 27, 7940. doi 10.3390/molecules27227940
 115. Gurenkova Yu.S., Korniyakov I.V., Ostrovsky V.A., Skrylnikova M.A., Khranchikhin A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 1202–1206. doi 10.1134/S1070363220070051
 116. Chikunova E.I., Dar'in D.V., Kukushkin V.Yu., Dubovtsev A.Yu. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 3697–3707. doi 10.1002/adsc.202200751
 117. Shabalin D.A., Kazak M.K., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Schmidt E.Yu. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 6860–6869. doi 10.1021/acs.joc.2c00555
 118. Burykina J.V., Shlapakov N.S., Gordeev E.G., König B., Ananikov V.P. *Chem. Sci.* **2020**, 37, 10061–10070. doi 10.1039/D0SC01939A
 119. Burykina J.V., Kobelev A.D., Shlapakov N.S., Kostyukovich A.Yu., Fakhrutdinov A.N., König B., Ananikov V.P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202116888. doi 10.1002/anie.202116888

Symposium on Chemistry of Alkynes, Allenes and Small Cycles

M. M. Efremova and N. V. Rostovskii*

St. Petersburg State University, Institute of Chemistry, Universitetskaya nab., 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

Received October 7, 2023; revised October 18, 2023; accepted October 20, 2023

The symposium on the chemistry of alkynes, allenes and small cycles was held from July 3 to July 6, 2023 at St. Petersburg State University as part of the All-Russian conference with international participation “Ideas and legacy of A.E. Favorsky in organic chemistry”. Leading experts in the chemistry of alkynes, allenes and small cycles took part in the symposium; the latest achievements in the chemistry of these classes of compounds were presented and further development prospects were discussed. This review contains brief annotations of the reports and references to the corresponding publications of the authors.

Keywords: alkynes, allenes, cyclopropanes, heterocyclic compounds

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547-304.4

ВТОРАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ¹

© 2023 г. О. Ю. Бакулина^a, А. В. Сапегин^a, О. И. Яровая^{b, *}

^a ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

Институт химии, Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

^b ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,

Россия, 630090 Новосибирск, ул. Лаврентьева, 9

*e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 17.10.2023 г.

После доработки 28.10.2023 г.

Принята к публикации 30.10.2023 г.

Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. В работе приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии, молодые ученые и студенты с разных институтов и университетов России.

Ключевые слова: медицинская химия, вирусология, онкология, неврология, антибиотики, доклинические исследования, методы биовизуализации, системы доставки лекарств

DOI: 10.31857/S0514749223120029, **EDN:** NVAXYS

ВВЕДЕНИЕ

1. ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ
2. ПРИГЛАШЕННЫЕ ЛЕКЦИИ
3. УСТНЫЕ ФЛЭШ-ДОКЛАДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская химия—это научная дисциплина, которая занимается разработкой, оптимизацией и получением лекарств и биологически активных соединений, изучает их метаболизм, механизм действия на молекулярном уровне, а также зависимости «структура-активность». Медицинская химия, как новое направление сформировалось во многом благодаря колоссальным усилиям акад.

Н.С. Зефирова, а также его ученикам и последователям, представляющим ведущие академические и университетские центры Российской Федерации. В настоящее время кафедры медицинской химии открываются и действуют во многих ведущих университетах страны. В частности, в 2014–2015 годах кафедры медицинской химии возникли в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова на базе химического факуль-

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.

тета, в Казанском (Приволжском) федеральном университете на базе Химического института им. А.М. Бутлерова, а также в Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. Активное развитие медицинская химия получает в целом ряде отечественных университетских и научно-исследовательских центров Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Волгограда, Екатеринбурга, Казани и Ярославля [1]. Образовательные программы по медицинской химии также активно внедряются в российское фармацевтическое образование. Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia) с международным участием проходила в сентябре 2013 года в Москве. После этого конференции по медицинской химии проходили в Новосибирске в 2015, в Казани в 2017 году, в Екатеринбурге в 2019 и в Волгограде в 2022 году. Целью этих значимых мероприятий было обсуждение состояния дел и перспектив развития работ во всех областях медицинской химии, химии биологически активных соединений и биотехнологии, развитие сотрудничества и интенсификация научных связей между исследователями России и других стран. В 2021 году на базе Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова прошла первая школа по медицинской химии. Основной задачей мероприятия являлось ознакомление российских молодых ученых, аспирантов и студентов с современными методами и подходами, используемыми в медицинской химии. Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Соорганизатором школы являлся Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. В качестве пленарных и ключевых докладчиков в мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии.

Краткое содержание пленарных лекций и приглашенных докладов участников школы-конференции

1. ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ

Открывал молодежную школу по медицинской химии академик РАН **Бачурин Сергей Олегович**, (ИФАВ РАН, Черноголовка) с докладом «Медицинская химия и направленное создание веществ для лечения нейродегенеративных заболеваний». В докладе были рассмотрены современные подходы к поиску новых биологически активных соединений, обсуждалась разница между фенотипическим и мишень-ориентированным скринингом, был проведен сравнительный анализ подходов скрининговых технологий и обозначены преимущества обоих подходов. Поиск и создание эффективных лекарственных средств для лечения таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, паркинсониз и т.п. является остро востребованной задачей медицинской химии на протяжении последних десятилетий. Несмотря на значительные успехи в понимании механизма развития подобных заболеваний, количество препаратов для их лечения крайне мало и абсолютное большинство их имеет симптоматический характер. Это связано со следующими основными причинами: недостаток знания о патогенетических механизмах развития большинства нейродегенеративных заболеваний; многофакторная природа большинства нейродегенеративных заболеваний; отсутствие адекватных скрининговых систем *in vitro* и сложность моделирования заболеваний на животных и клеточных моделях. В ИФАВ РАН в последние годы, были разработаны подходы к направленному конструированию мультитаргетных препаратов в качестве основы для создания нового поколения нейропротекторных лекарств на основе оригинальных конъюгированных структур, которые объединяют в одной молекуле фармакологически значимые фрагменты нейроактивных веществ, имеющих разные мишени действия [2, 3]. Подводя итоги, академик РАН Бачурин С.О. сделал вывод о том, что создание мультитаргетных препаратов отвечает мультифакторной природе многих нейродегенеративных заболеваний и поэтому рассматривается в настоящее время как перспективная стратегия создания нового поколения нейропротекторных лекарств [4]. Кроме того, важным было, что одним из подходов к созданию таких препаратов является совмещение в одной хими-

ческой структуре нескольких лигандов различных биомолекул («фармакофоров»). Полученные соединения могут обладать более широким спектром фармакологической активности и более предсказуемыми побочными эффектами. Работа поддержана Соглашением № 075-15-2020-777 Миннауки РФ.

Доклад «Как мы можем ответить на современные вызовы в медицинской химии» был представлен член корреспондентом РАН **Салахутдиновым Нариманом Фаридовичем**, (НПОХ СО РАН, Новосибирск). Докладчик отметил, что важнейшим направлением медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные препараты, является использование синтетических трансформаций природных соединений [5, 6]. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений, обладающих нативной биологической активностью и имеющих доступную сырьевую базу. Основные усилия коллектива отдела медицинской химии НПОХ СО РАН сосредоточены на создании агентов в наиболее востребованных терапевтических классах – онкологии, разнообразных вирусных инфекциях, нейродегенеративных заболеваниях, кардиологии. Во всех перечисленных областях найдены соединения-лидеры, большинство которых прошли цикл доклинических испытаний. Так обнаружен противовирусный агент Камфецин – производное природной (+)-камфоры, который обладает не только выдающейся активностью к штамму H1N1 вируса гриппа, но и способен активно ингибировать широкий спектр других штаммов вируса гриппа [7]. Производное природной усниновой кислоты является эффективным ингибитором Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), являющимся важным ферментом системы репарации ДНК, ответственным за лекарственную устойчивость многих злокачественных заболеваний [8]. Совместное использование этого агента и цитостатика кампотецина позволяет надеяться на успех в лечении такого непростого онкозаболевания как рак легкого. Серьезные успехи были достигнуты в создании препаратов, купирующих жизнеугрожающую аритмию. Один препарат на основе природного токсина – ботулотоксина препятствует передаче нервных сигналов, возбуждающих аритмию. Другой – направлен на достижение эффекта абляции сердечной мышцы с помощью химических веществ, что значительно эффективнее

по сравнению с применяющейся в настоящее время радиочастотной абляцией. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 21-13-00026.

Оба пленарных доклада вызвали живую дискуссию всех участников мероприятия.

2. ПРИГЛАШЕННЫЕ ЛЕКЦИИ

Лекции приглашенных докладчиков были разделены по направлениям наиболее важных тематик в медицинской химии. Доклад на тему «Медицинская химия и терапевтическая мишень: вместе или порознь?» представил д.м.н. **Штиль Александр Альбертович** (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Развитие фундаментальных знаний о биологии опухолей и совершенствование возможностей медицинской химии установили понятие «мишень-направленная терапия» как необходимое для рационального (основанного на молекулярном механизме действия) создания лекарств. Вместе с несомненными успехами лекарственного лечения больных, указанная стратегия наталкивается на трудности, главная из которых – становление устойчивости опухолевых клеток. Это общебиологическое свойство – результат пластичности живой материи – особенно характерно для злокачественных клеток, и выявление новых молекулярных механизмов, на которые воздействуют лекарства, не отменяет важность проблемы резистентности. Следовательно, у мишень-направленной терапии есть фундаментальное ограничение. Ингибировать одну мишень высокоселективным (и, возможно, малотоксичным) агентом или применять препараты, воздействующие на ряд мишеней и поэтому неизбежно вызывающие общерезорбтивную токсичность? Анализ современной ситуации указывает на необходимость комбинирования обоих подходов, а выбор индивидуальной стратегии диктуется многочисленными факторами, среди которых молекулярные особенности опухолевых клеток – важнейшие, но не единственные. Работа поддержана грантом РФФИ (договор 20-53-7808 Итал_т).

Балакин Константин Валерьевич, д.х.н., (КФУ, Казань, ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, ООО «НИИ ХимРар») представил доклад «Как сконструировать новое лекарство за один день?».

Анализ инновационных лекарственных разработок, одобренных ведущими национальными регуляторными ведомствами, показывает, что большинство из них является не полноценно инновационными молекулярными конструкциями, а модифицированными аналогами хорошо известных лекарственных хемотипов. Зачастую это относится даже к препаратам, которым официально присваивается статус «прорывных», «первых в классе», «приоритетных», «ускоренно регистрируемых» и т.п. Наиболее успешные хемотипы эксплуатируются десятилетиями, а структурные модификации, разделяющие между собой формально разные поколения этих структурных аналогов, зачастую являются достаточно тривиальными. Например, многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения (рис. 1).

Указанное обстоятельство создает огромный простор для дизайна новых патентоспособных модификаций лекарственных препаратов, основанного на соединении-аналоге. Важно, что этот исследовательский подход прекрасно поддается технологизации: он может быть разделен на ряд достаточно простых этапов, реализация которых доступна практически в любом российском университете или академическом институте. Последовательная реализация этой проектно-образовательной стратегии позволит поставить раз-

работку таких лекарств на поток. В докладе были представлены инновационные лекарственные разработки, одобренные ведущими национальными регуляторными ведомствами в 2021–2023 годах. Были рассмотрены антологии ряда популярных структурных рядов лекарственных аналогов, а также подходы к их медицинско-химическому конструированию.

Федоров Алексей Юрьевич, чл.-корр. РАН, (ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) сделал доклад на тему «Угарный газ как терапевтический агент». Угарный газ (CO), эндогенно вырабатывается в организме человека, имеет высокое сродство к гемоглобину (примерно в 230 раз выше, чем у кислорода), поэтому вызывает сильное ингибирование транспорта кислорода путем образования карбоксигемоглобина (COHb). Несмотря на это, CO является важной сигнальной молекулой, влияющей на нервную, сердечно-сосудистую, иммунную, дыхательную, репродуктивную и желудочно-кишечную системы нашего организма. В докладе были рассмотрены вопросы создания систем доставки CO, а также применения монооксида углерода в качестве терапевтического агента.

Дарьин Дмитрий Викторович, д.х.н., (СПбГУ, Санкт-Петербург) посвятил свой доклад памяти профессора РАН, д.х.н. Михаила Юрьевича Красавин (30.05.1975–16.02.2023). В нем он освятил основные направления исследований, которые развивались под руководством Михаила Юрьевича

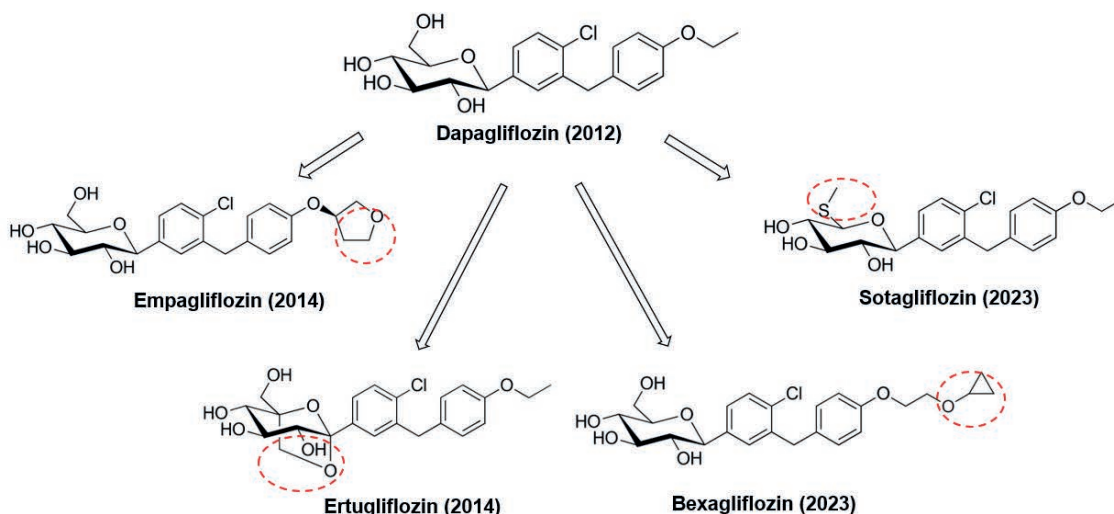


Рис. 1. Многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения Дапаглифлозин. Овалами выделены отличающиеся фрагменты

на кафедре Медицинской химии Института химии СПбГУ, целью которых в первую очередь ставилось развитие скаффолд-ориентированного синтеза привилегированных молекулярных систем для дальнейшего медицинско-химического приложения (рис. 2). В частности, в научной группе Михаила Юрьевича большое внимание уделялось изучению реакции Кастаньоли–Кушмана, приводящих к формированию полизамещенных лактамов. На ее основе были созданы соединения являющиеся ингибиторами белок-белкового взаимодействия (p53-MDM2), изоформно-селективные субнанолярные ингибиторы КАЧ IV, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), лиганды рецепторов следовых аминов (TAAR1). Еще одно стратегическое направление исследований базировалось на применении диазореагентов в медицинской химии. Его развитие привело к получению ингибиторов бактериальных металло-β-лактамаз,

ингибиторов КАЧ с антипролиферативной активностью, ингибиторов тиоредоксинредуктазы, миметиков свободных жирных кислот. В последние годы в группе начали проводиться систематические работы по созданию новых химерных молекул для направленной деградации белков. В этой области были задействованы современные методологии органического синтеза, основанные на многокомпонентной химии, реакции Кастаньоли–Кушмана, химии диазосоединений, что позволило получить новые, эффективные лиганды ЕЗ-лигазы (Цереблona).

На школе были представлены лекции специалистов в области поиска новых эффективных нейродегенеративных агентов. Так, д.х.н. **Волчо Константин Петрович** (НИОХ СО РАН, Новосибирск) представил доклад «Поиск новых лекарств для лечения болезни Паркинсона». Болезнь Паркинсона является хроническим про-

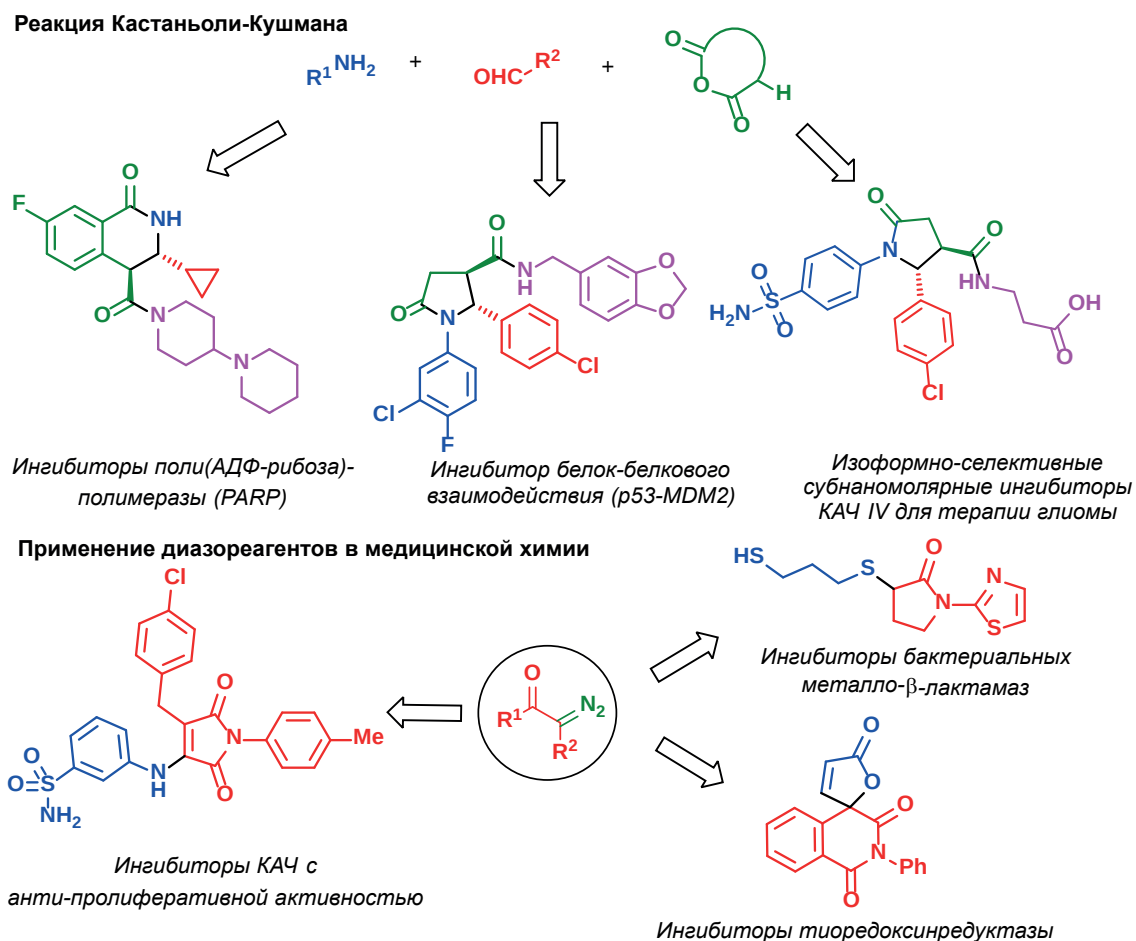


Рис. 2. Примеры синтетических методологий, которые могут быть использованы в скаффолд-ориентированном синтезе биологически активных молекул

грессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся двигательными и психологическими нарушениями. Вероятность стать жертвой болезни увеличивается с возрастом, достигая 1% в возрастной группе 60–80 лет. В настоящее время не существует лекарственных средств, способных хотя бы замедлить развитие болезни, и главной задачей терапии является купирование симптомов, позволяющее лишь добиться приемлемого качества жизни в течение нескольких лет. Поиск новых эффективных средств медицинской коррекции болезни Паркинсона является чрезвычайно важным и актуальным, особенно учитывая тенденцию к старению населения. В лекции были кратко рассмотрены ключевые проблемы лекарственной терапии болезни Паркинсона и разработки новых лекарственных средств для лечения этой болезни, а также приведены примеры собственных исследований в этой области.

Профессор РАН д.х.н. **Негребецкий Вадим Витальевич**, (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва) сделал сообщение на тему «Создание препаратов для лечения цереброваскулярных патологий: от *in silico* до *in vivo*». Цереброваскулярные патологии, к которым относятся и ишемический инсульт, занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по инвалидности и преждевременной смертности, при этом число пациентов, страдающих ими, растет ускоренными темпами вместе со старением населения [9]. Постинсультные когнитивные нарушения ухудшают прогноз течения болезни, повышают смертность и риск повторного инсульта в 3 раза, а также увеличивают выраженность функциональных нарушений, затрудняя реабилитацию пациента. Таким образом, разработка новых препаратов для нейропротекции и постинсультной реабилита-

ция продолжает оставаться актуальной задачей. В этой связи целью настоящего исследования стало создание и изучение биологической активности соединений на основе *N*-органопроизводных аминосульфокислот, являющихся ПАМ АМРА и/или NMDA-рецепторов, обладающих мультитаргетным действием, направленным на улучшение нейропротекции, нейро- и ангиогенеза (рис. 3) [10, 11]. Обсуждались особенности основных этапов разработки новых препаратов, включая постановку задачи на исследования *in silico*, синтетические аспекты исследованных реакций, подготовка и выполнение доклинических испытаний (*in vitro* и *in vivo*). Особое внимание уделено специфическим техническим требованиям, предъявляемым к разрабатываемому препарату со стороны потенциального производителя. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 21-73-20250).

Краснов Виктор Павлович, д.х.н. (ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург) представил слушателям доклад «Дизайн лекарственных препаратов на основе аминокислот». Природные аминокислоты разнообразны по строению, коммерчески доступны, обладают высокой оптической чистотой и представляют собой уникальное сырье для синтеза на их основе обширных библиотек, предназначенных для создания лекарственных средств. Весьма важным является наличие в структуре этих соединений альфа-аминокислотного остатка, обеспечивающего биодоступность и избирательный транспорт таких соединений. Особый интерес представляют аминокислоты, содержащие дополнительные функциональные группы, что облегчает их целенаправленную функционализацию. В ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН разработаны методы синтеза большой группы нитрозоуреидопроизво-

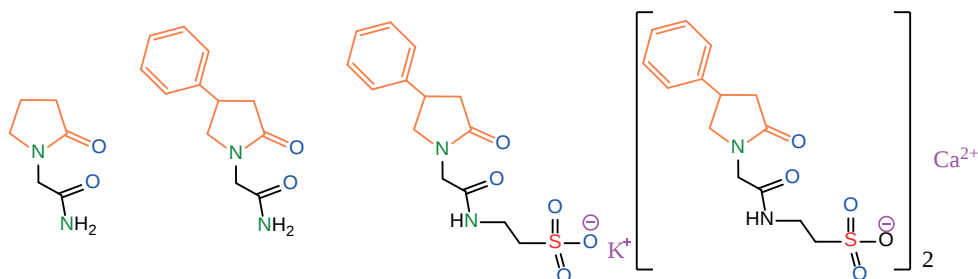


Рис. 3. *N*-органопроизводные аминосульфокислот как перспективные агенты для улучшения нейропротекции, нейро- и ангиогенеза

дных диаминокарбоновых кислот и исследована их противоопухолевая активность. Результатом исследований явилось создание, совместно с НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, оригинального противоопухолевого препарата Лизомустин, клинически используемого в настоящее время для лечения меланомы и рака легкого. Разработаны методы получения 4-галогенпроизводных (*R*)- и (*S*)-глутаминовых кислот, нуклеофильное замещение галогена в которых с последующим разделением диастереомеров и удалением защитных групп позволило получить широкий ряд энантимерно чистых 4-замещенных производных глутаминовой и пироглутаминовой кислот. Указанные соединения обладают противовирусно, радиопротекторной, церебропротекторной, антитромбической и другими видами активности. Получены важные сведения о соотношении структура-активность указанных соединений, выявлены потенциальные мишени их противовирусного действия. Проведенные исследования показали перспективность использования аминокислот для выявления связи структура-активность и целенаправленного поиска лекарственных средств. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00231-П).

В рамках работы школы исследователями были представлены научные сообщения в области поиска новых противовирусных агентов. Так, д.х.н. **Яровая Ольга Ивановна** (НИОХ СО РАН, Новосибирск) представила доклад на тему «Ахиллесова пята вируса – мишени действия противовирусных агентов». В современных условиях активной глобализации, ускорения миграционных процессов и роста международной торговли возрастает риск распространения инфекционных бо-

лезней. Появляются новые типы опасных патогенов, прежние инфекции становятся устойчивыми к действию известных противовирусных препаратов. Основным направлением способов борьбы с вирусными инфекциями, является применение специфических химиотерапевтических агентов, направленных на подавление репликации вируса в клетке хозяина. Использование противовирусных препаратов на ранней стадии развития болезни может существенно снизить вирусную нагрузку на организм и значительно уменьшить развитие осложнений, вызванных инфекционной болезнью. Каждый этап жизненного цикла вируса может быть потенциальной мишенью для лекарственной терапии. Перспективные мишени для лекарств включают неструктурные белки, например, вирусные протеазы, РНК-зависимая РНК-полимераза, виropорины или поверхностные белки вируса (рис. 4) [12]. В докладе были рассмотрены мишени действия новых эффективных противовирусных агентов на основе соединений терпенового ряда и современных суррогатных системах, позволяющих проводить скрининг и изучать механизм действия [13]. Коллективом исследователей разработаны подходы к мишень-ориентированному поиску новых химических соединений, влияющих на важные этапы жизненного цикла вирусов гриппа [14], респираторно-синцитиального вируса, филовирусов (Эбола, Марбург), ортопоксвирусов и вируса SARS-CoV-2 [15].

В продолжение обсуждения вирусной тематики, д.б.н. **Зарубаев Владимир Викторович** (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) представил доклад «Невирусные мишени при разработке противовирусных препаратов». Докладчик отметил, что медицинская химия как наука сформировалась прак-

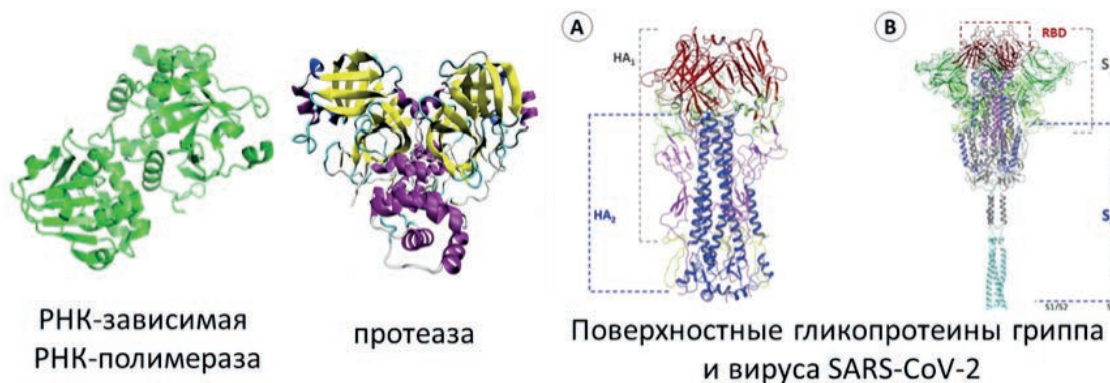


Рис. 4. Перспективные мишени для противовирусных лекарств

тически на наших глазах, и за достаточно короткий промежуток времени такой междисциплинарный подход доказал свою не только жизнеспособность, но и исключительную продуктивность. Благодаря развитию компьютерных технологий молекулярного моделирования и генной инженерии в области создания репликонов и бесклеточных тест-систем стал возможен и доступен поиск ингибиторов не суммарного эффекта вообще, а отдельных и конкретных его этапов и мишеней. Тем не менее, когда речь идет о живых организмах, следует учитывать, что в этом случае конкретная белковая мишень существует не сама по себе, а в контексте взаимодействия с тысячами других белков, ионов и низкомолекулярных соединений. Обязательной фазой жизненного цикла любого вируса является стадия «вириклетки» (virocell), когда вирус после проникновения в цитоплазму и разборки на составные части фактически становится частью клетки, включаясь в общий клеточный метаболизм. В этой связи для подавления вируса можно воздействовать не только на вирусспецифические компоненты, но и на компоненты клетки, необходимые для его репродукции. Блокировка клеточных мишеней исключает выработку резистентности вируса к ингибитору, поскольку требует для этого изменений в системе генов клетки – гораздо более полной, сложной и взаимоуравновешенной, чем система генов вируса. Каждый из сотен клеточных белков, взаимодействующих с вирусными белками или необходимых для жизненного цикла вируса опосредованно, является, таким образом, потенциальной мишенью для противовирусных препаратов. Таким образом, арсенал противовирусных средств, помимо препаратов прямого действия, располагает большим количеством соединений, направленных на клеточные мишени, что обеспечивает широту спектра активности этих веществ и значительно снижает риск развития вирусной резистентности.

Важным этапом при поиске новых противовирусных агентов является тестирование библиотек соединений с использованием клеточных систем. Доклад к.б.н. **Слиты Александра Валентиновича** (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) был посвящен действию вирусов на клетки: «Кто в доме хозяин или что скрыто от глаз химиков: цитопатическое действие вирусов». В большинстве случаев

нарушения функций организма, проявляющиеся в виде признаков и симптомов вирусных заболеваний, обусловлены прямым воздействием вирусов на клетки. Знание морфологических, физиологических, биохимических и иммунологических эффектов воздействия вирусов на клетки необходимо для понимания патофизиологии вирусных заболеваний, разработки точных диагностических процедур и эффективного лечения. Взаимодействие вируса с клеткой-хозяином может приводить либо к цитотической (цитолитической) инфекции, при которой вирусное потомство убивает клетку, либо к персистентной инфекции, при которой вирус или его геном остается в некоторых или всех клетках, не убивая большинство из них; либо к трансформации, при которой в клетке происходят генетические, биохимические, физиологические и морфологические изменения, которые могут привести к приобретению ею злокачественных свойств. Тип вирусной инфекции и вызываемые ею эффекты на клетки зависят от вируса, типа и вида клетки, а зачастую и от ее физиологического состояния. Лекция была посвящена цитопатическим эффектам наиболее распространенных вирусов, вызывающих инфекционные заболевания у людей.

Волобуева Александрина Сергеевна (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) представила доклад «Обзор методик исследования противовирусной активности новых молекул *in vitro*». Разработка средств противовирусной терапии требует фундаментального понимания биологии вируса и его взаимодействия с клеткой-хозяином. Начальный шаг в установлении эффективности новых противовирусных препаратов основан на методах оценки их противовирусной активности *in vitro* с использованием клеточных тестов и бесклеточных систем. Клеточные тесты позволяют воспроизвести все этапы жизненного цикла вируса, включая связывание с рецептором, вход в клетку и раздевание, репликацию, упаковку и сборку генома, высвобождение и созревание вирусных частиц [16]. Для выполнения исследования противовирусной активности в клеточных тестах необходим доступ к инфекционному агенту и перmissiveм клеточным культурам, качество которой необходимо постоянно контролировать. Присутствие вируса в системе вирус-клетка-исследуемая молекула в зависимости от свойств вируса в большинстве

случаев определяют по наличию вирус-специфического цитопатического действия в культуре клеток, а также методами гемагглютинации, иммуноферментного анализа, молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция). К наиболее распространенным клеточным тестам по определению противовирусной активности относятся метод ингибирования цитопатического действия, метод ингибирования бляшкообразования, метод снижения продукции вирусного потомства. Если отсутствует доступ к высокопатогенному вирусу, вместо него можно использовать такие модели как псевдотипированные вирусные вектора [на основе вирусов везикулярного стоматита (ВС) или лентивирусов (ЛВ)] и репликоны [17]. Рекombинантные вирусные белки-мишени (в первую очередь, полимеразы и протеазы) можно безопасно производить в больших количествах методами генной инженерии и использовать в различных анализах с использованием методов поверхностного плазмонного резонанса или флуоресцентного резонансного переноса энергии при наличии соответствующего оборудования.

В настоящее время методы молекулярного моделирования играют важную роль в рациональном дизайне новых биологически активных соединений. На школе-конференции был представлен доклад к.х.н. **Борисевич Софии Станиславовны** (УИХ УФИЦ РАН, Уфа) «Создание прогностических моделей на основании молекулярного моделирования». Наиболее интересным и желаемым результатом применения методов молекулярного

моделирования для решения биохимических задач является создание прогностической модели, которая позволила бы оценить биологическую активность соединений до синтеза и биологического эксперимента. Используя данные противовирусной активности производных адамантана [18, 19] в отношении ортопоксвирусов в совокупности с широкомасштабными теоретическими расчетами авторами была построена прогностическая модель для предсказания противовирусной активности других производных адамантана со схожим фармакофорным профилем. Выбор и обоснование биологической мишени основывался на анализе данных биологического эксперимента, сравнении фармакофорных профилей лигандов и ингибитора р37 тековиримата (рис. 5) и оценки энергии связывания лигандов и белка в лиганд-белковый комплекс. Модель была валидирована. Значения pIC_{50} оцененные в результате биологического эксперимента попадали в доверительный интервал значений, полученных в результате расчета.

Разработка нового лекарства – долгий путь от синтеза молекулы и исследования ее фармакологической активности до проведения доклинических и клинических исследований и вывода лекарственного препарата на рынок. Каждый шаг включает в себя решение специфических задач, связанных с установлением и доказательством строения нового синтезированного вещества, поиском биологических мишеней, исследованием фармакокинетики и метаболизма соединения *in vivo* и т.д. Важную роль в этих исследованиях играют

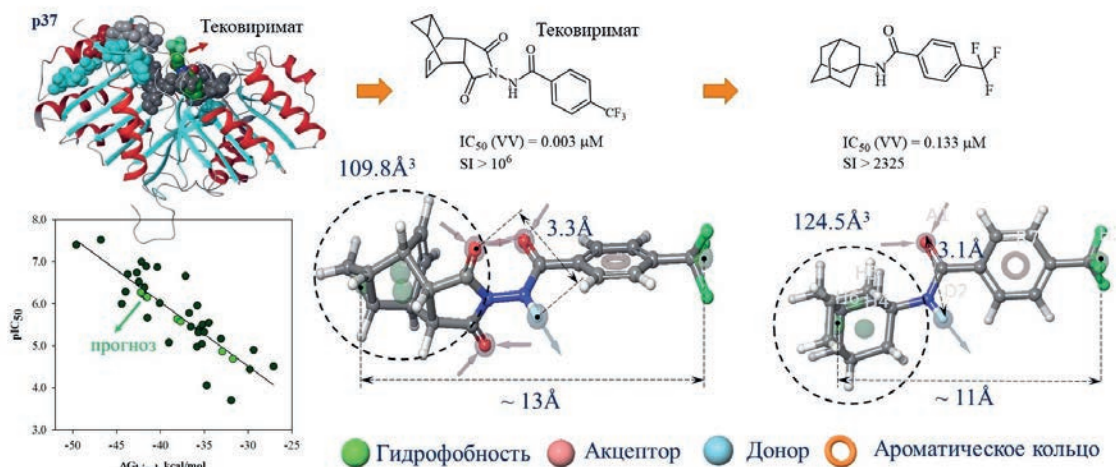


Рис. 5. Создание прогностической модели

инструментальные методы анализа, в частности ВЭЖХ-МС. На мероприятии был представлен доклад к.х.н. **Рогачева Артема Дмитриевича** (НГУ, Новосибирск) «Методы ВЭЖХ-МС в разработке и доклинических исследованиях новых лекарств». В представленном докладе был рассмотрен цикл работ, выполненных в ЛФАН НИОХ СО РАН и посвященных исследованию новых противовирусных соединений. Так, на примере камфецина, производного камфоры, обладающего выдающейся активностью против вируса гриппа, обсуждались подходы к исследованию фармакокинетики веществ на мелких лабораторных животных с использованием методов микросамплинга, позволяющих проводить исследования на малых группах животных. В частности, были представлены результаты исследования фармакокинетики вещества на крысах с применением метода сухого пятна крови [20]. Несмотря на удобство применения в экспериментальной работе, образцы сухих пятен крови, содержащих целевой агент, могут быть нестабильны, что необходимо принимать во внимание [21]. Также были показаны подходы к поиску метаболитов соединений с использованием негартетированного скрининга и мультивариантного анализа полученных данных [22].

Рецептор-лиганд взаимодействия являются основой всех биологических процессов, происходящих в живых клетках. На мероприятии был представлен доклад д.х.н. **Тенниковой Татьяны Борисовны** (СПбГУ, Санкт-Петербург) «Принцип лиганд-рецепторных взаимодействий для конструирования биоматериалов широкого ряда размерностей». Понимание механизма образования биоспецифически связанных пар между комплементарными биологическими (макро)молекулами представляет высоко приоритетную научную область бионанотехнологии и помогает осуществлять дизайн искусственных систем с биомиметическими свойствами [23]. В докладе были рассмотрены развитые к настоящему времени теории рецепции, описывающие молекулярное поведение лекарственных соединений после их специфического связывания с клеточными рецепторами, общие принципы образования биоспецифических комплексов и возможность перенесения их на биомедицинские объекты. В частности, были продемонстрированы и обсуждены проблемы создания

высокоэффективных систем адресной доставки лекарственных соединений, высокоспецифичных наносистем, выполняющих роль наноловушек для патогенов, новых инновационных биоматериалов и подходов для регенеративной медицины, высокоэффективных стационарных фаз для разделения сложных биологических смесей в медицинской диагностике, а также ультрачувствительных биосенсоров для идентификации биомаркеров различных заболеваний на ранней стадии. Все представленные задачи являются взаимосвязанными, поскольку их успех зависит от правильного выбора, комбинации и пространственной ориентации компонентов лиганд-рецепторных пар на поверхности биоматериала.

Системы доставки лекарственных средств – это пролонгированные лекарственные формы, в которых лекарственное вещество растворено или диспергировано в массе носителя, защищено оболочкой или интегрировано в виде прибора. Был представлен доклад к.х.н. **Коржикова-Влах Виктора Александровича** (СПбГУ, Санкт-Петербург) «Нанотехнологии в медицине: системы доставки генетических лекарств». Современные методы молекулярной биологии позволяют регулировать экспрессию белков за счет использования различных генетических конструкций. При заболеваниях, обусловленных мутацией одного гена, происходит прекращение синтеза необходимого белка. Для восстановления нормального функционирования организма перспективно использовать плазмидные ДНК, содержащие необходимые гены для синтеза нужного белка. Для временного увеличения экспрессии нужного белка в организме можно использовать матричные РНК. Помимо возмещения недостатка дефицитного белка перспективно использовать терапевтические системы на основе олигонуклеотидов, способных воздействовать на мРНК, снижая тем самым уровень трансляции белка вызывающего патологический процесс [24]. Актуальной проблемой является эффективная и безопасная доставка генетических конструкций внутрь клеток *in vivo*. Наиболее эффективная доставка генетических конструкций внутрь клеток может осуществляться с помощью вирусных систем (аденовирусы, лентивирусы и др.). Тем не менее, их применение ограничено потенциальной вирулентностью и канцерогенностью, а так-

же необходимостью использования специальных условий для их применения. Невирусные системы доставки липидной или полимерной природы обладают более высокой стабильностью при хранении и обеспечивают широкие возможности для химической модификации с целью варьирования их биологических свойств. В докладе были рассмотрены основные подходы к доставки генетических лекарств и применяемые для этого системы с освещением собственных исследований по созданию целевых полимерных систем. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 21-73-20104).

3. УСТНЫЕ ФЛЭШ-ДОКЛАДЫ

Анохова В.Д. (БФУ им. И. Канта, Калининград) выступила с докладом, посвященным синтезу новых производных оксазолинонов, содержащих активированную двойную связь. Полученные автором соединения были исследованы на ингибиторную активность в отношении тиоредоксин-редуктазы, кроме того, для соединений-лидеров была исследована противоопухолевая активность на клетках карциномы легкого.

Ахметова Е.А. (Сколковский институт науки и технологий, Москва) представила результаты исследования по введению алкансульфонильных группы в структуру ряда антисмысловых олигонуклеотидов и гидовой РНК (рис. 6). Было показано, что совместное использование модифицированных РНК и высокоточных форм белка Cas9 может позволить улучшить, как эффективность, так и селективность расщепления CRISPR/Cas9 системы *in vivo*.

Доклад **Вандышева Д.Ю.** (ВГУ, Воронеж) был посвящен синтезу и дальнейшей функционализации азолотриазиннов, которые могут быть использованы для биологической визуализации, фиксации ионов металлов, а также в составе тест-систем неинвазивной диагностики.

Галочкин А.А. (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва) представил исследование, посвященное синтезу неописанных ранее полициклических систем — производных идазоимидазоселеназолидинонов (схема 1). Полученные соединения показали хорошую противогрибковую активность в отношении *Venturia inaequalis* и *Rhizoctonia solani* [25, 26].

Гришин Д.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва) в своем докладе рассказал о синтезе новых представителей ряда 6-галоген-4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она посредством трехкомпонентной реакции с участием 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она, ароматических альдегидов и кислоты Мельдрума (схема 2). Полученный ряд соединений был исследован на антибактериальную активность.

Дмитриев Н.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва) доложил о синтезе новых аналогов лекарственного препарата Мавоглурант на основе оригинального подхода к получению аннелированных гетероциклических структур с использованием тандема реакций *аза*-Коупа и перегруппировки Манниха (схема 3) [27].

Дрокин Р.А. (УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) рассказал об универсальном методе получения азоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазинов с использованием диазоазолов и пуш-пульных енаминов (схема 4). Также в докладе были представлены данные по противовирусной активности синтезированных молекул в отношении вируса гриппа, штамм A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3.

Ильченко Н.О. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар) доложил о синтезе результатах анализа антибактериальной и противогрибковой активности сульфениминов на основе пинановых сульфениминов (схема 5) [28].

Кайгородова Е.Ю. (ИХР им. Г.А. Крестова РАН, Иваново) представила доклад, посвященный синтезу и изучению люминесцентных и антибактериальных свойств новых гидрофильных триад «BODIPY1-порфирилат Sn(IV)-BODIPY1» (**T1**) и «BODIPY2-порфирилат Sn(IV)-BODIPY2» (**T2**),

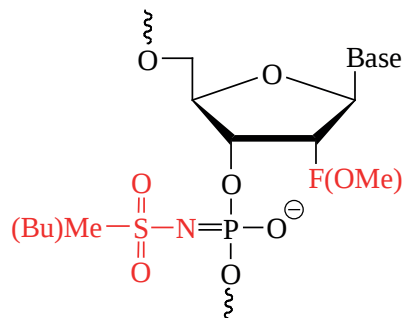


Рис. 6. Алкансульфонильные модификации олигонуклеотидов

Схема 1. Синтез идазоимидазоселеназолидинов

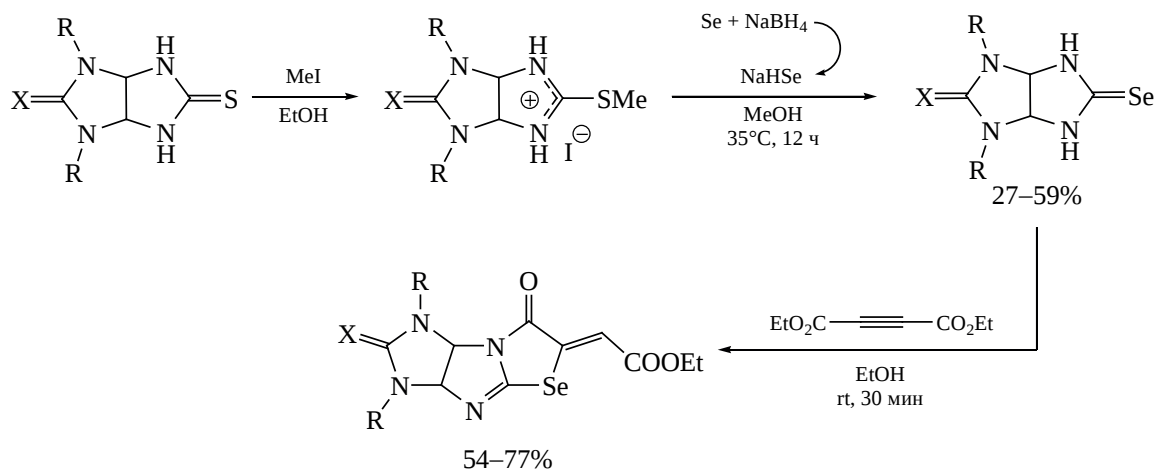
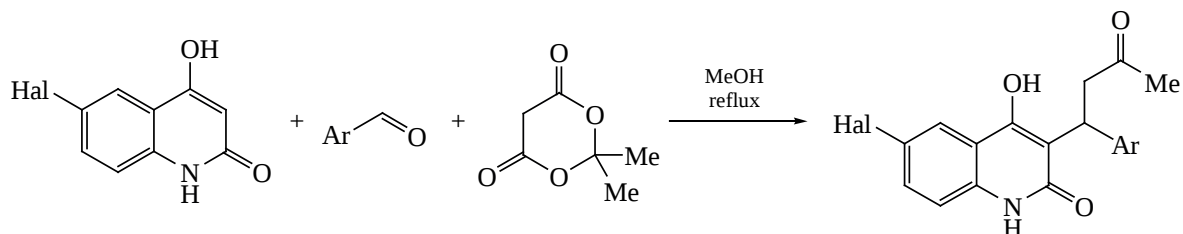


Схема 2. Синтез новых представителей ряда 6-галоген-4-гидроксихинолин-2(1H)-она



в которой связывающим флуорофоры мостиком является фенольная и метилфенольная группы (рис. 7).

Ковалева К.С. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представила исследование,

посвященное синтезу новых гетероциклических производных на основе дегидроабиетиламина и изучению их ингибиторных характеристик в отношении очищенного фермента TDP1, а также цитотоксических свойств на опухолевых клеточных линиях (схема 6).

Схема 3. Синтез новых аналогов лекарственного препарата Мавоглурат

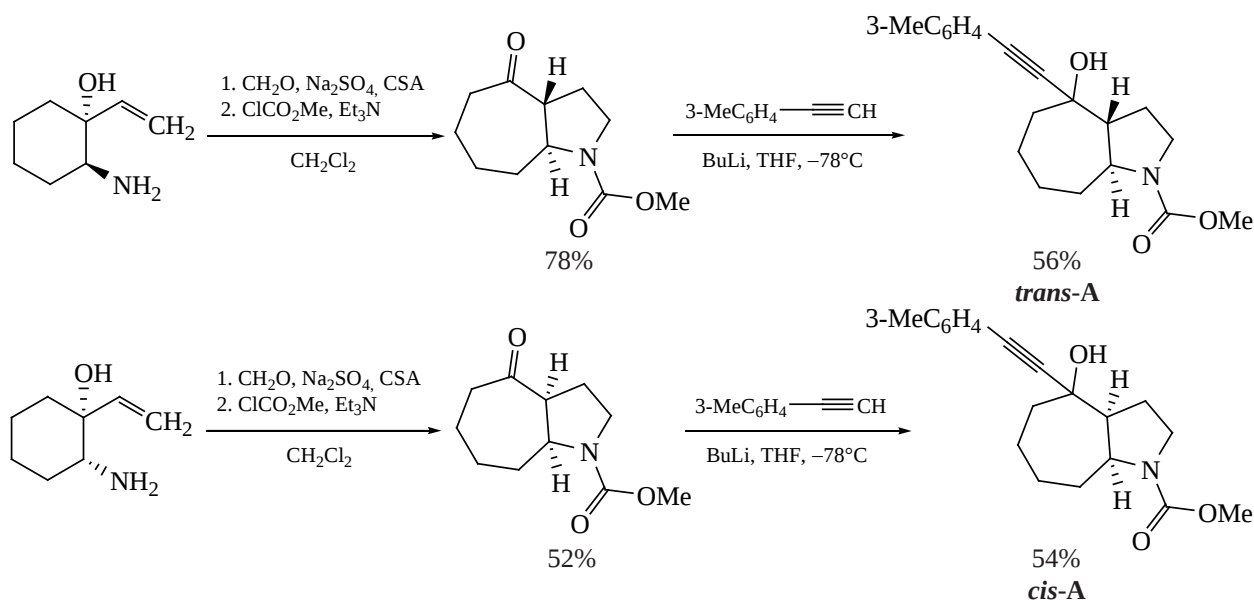
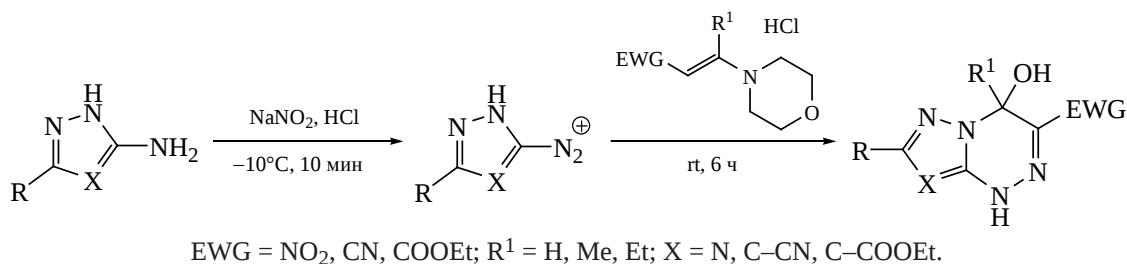


Схема 4. Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с использованием диазоазолов и пуш-пульных енаминов

Доклад **Коваль В.С.** (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва) был посвящен поиску оптимального носителя для повышения стабильности фармакологической пары и адресной доставки пиридоксаль-5'-фосфат-зависимой метионин-γ-лиазы (МГЛ) в раковые клетки, для чего авторами был проведен синтез, характеристика и изучение токсических свойств полиионных комплексов с инкапсулированной в них МГЛ.

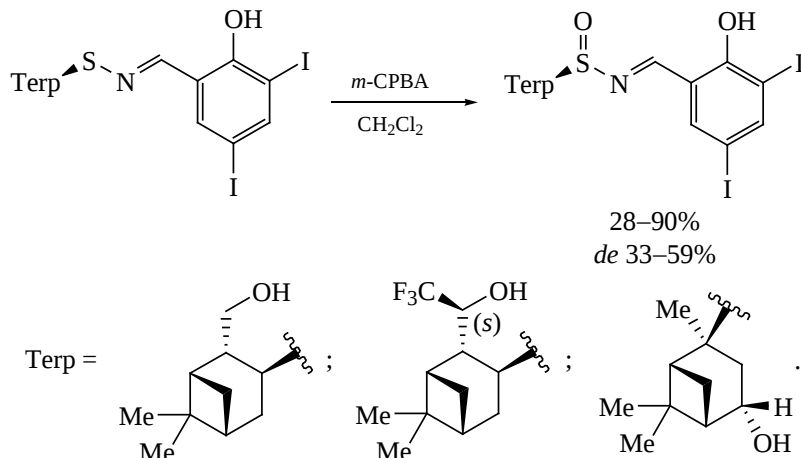
Козин Д.А. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва) рассказал об оптимизации технологии синтеза разработанного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина соединения с выраженным противоопухолевым действием – *N*-гликозидного производного индоло[2,3-*a*]карбазола (рис. 8) [29].

Кузьмина Н.С. (НГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) представила данные по синтезу и изучению фотофизических характеристик новых гибридных фотоактивных конъюгатов, состоящие из синтетического порфиринового фотосенсибилизатора (Фс), фоторас-

щепляемого линкера, терапевтического агента (транс-комбретастина А4) и углеводов (рис. 9) [30].

Ляпустин Д.Н. (УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) доложил о разработке метода синтеза новых азоло[1,5-*a*]-пиримидинов на основе мультикомпонентной реакции между аминоазолами, 1-морфолино-2-нитроалкенами и альдегидами. Полученные соединения показали ингибирующую активность СК2, близкую к препарату сравнения (стауроспорин) (схема 9).

Мазина Л.М. (ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка) посвятила свое выступление оценке воздействия нитрозильных комплексов железа с дихлортиофенольными лигандами состава [Fe₂(SC₆H₃Cl₂)₂(NO)₄] и с ацетаминотиофенольными лигандами [Fe₂(SC₈H₈NO)₂(NO)₄] на ключевые ферментативные системы гуанилатциклазу и аденилатциклазу посредством измерения уровня циклических нуклеотидов в гомогенате сердца. Было показано, что соединения вызывают повышение уровня концентрации циклических ну-

Схема 5. Синтез сульфениминов на основе пинановых сульфениминов

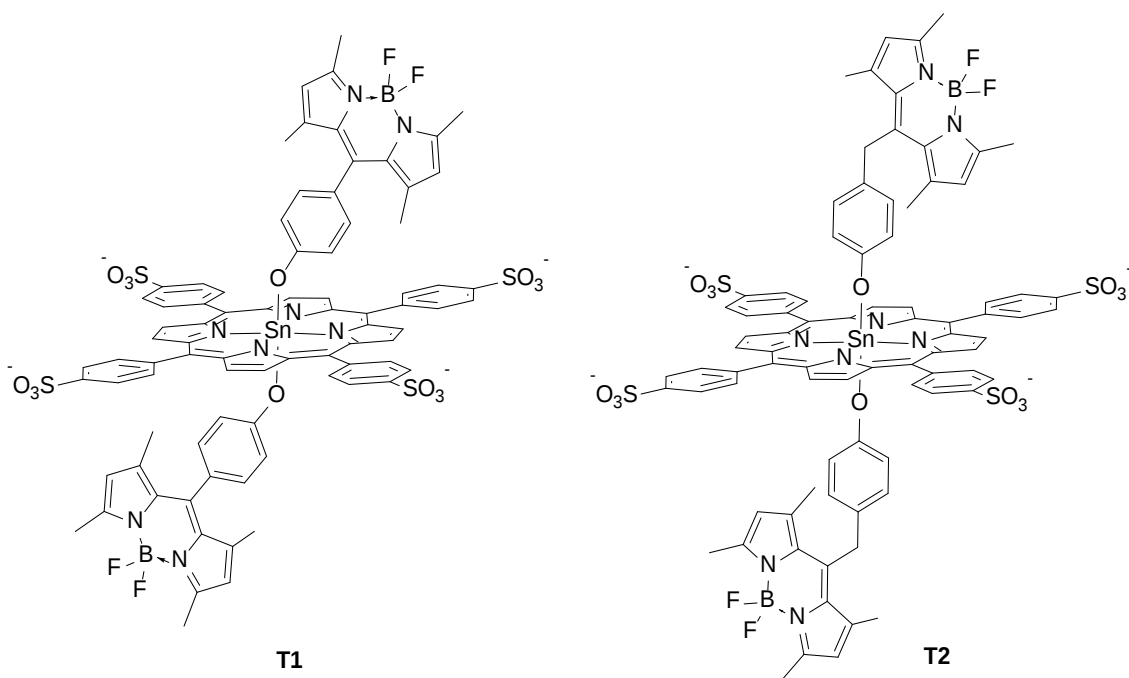


Рис. 7. Структуры полученных BODIPY1-порфирилат Sn(IV)-BODIPY1» (T1) и «BODIPY2-порфирилат Sn(IV)-BODIPY2» (T2)

клеотидов (уровень цГМФ изменяется сильнее, цАМФ – меньше).

Маилов А.С. (БФУ им. И. Канта, Калининград) рассказал о синтезе и изучении флуоресцентных свойств производных бензотиазинов фрагмента, содержащих остаток альфа-аминокислот (схема 8).

Можайцев Е.С. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представил работу, посвященную получению ряда мочевины, уретанов, а также семикарбазонов и их тиопроизводных, содержащих адамантовый и монотерпеновый фрагменты. Полученные соединения были протестированы на активность к системе spike-белок – Ace2, а также к основной протеазе коронавируса,

однако практически не проявили соответствующей активности.

Новикова В.О. (ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка) сделала доклад об способности нитрозильных комплексов железа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)_2(\text{NO})_4]$ к трансформации в модельных системах с оксигемоглобином (HbO₂) и глутатионом (GSH), а также об их влиянии на способность генерировать NO [31, 32].

Орешко В.В. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представил результаты по дизайну и *in silico* скринингу для более чем двухсот соединений, которые являются потенциальными ингибиторами протеазы 3CLpro (мишени для противовирусной терапии коронавируса SARS-CoV2),

Схема 6. Синтез новых гетероциклических производных дегидроабиетиламина

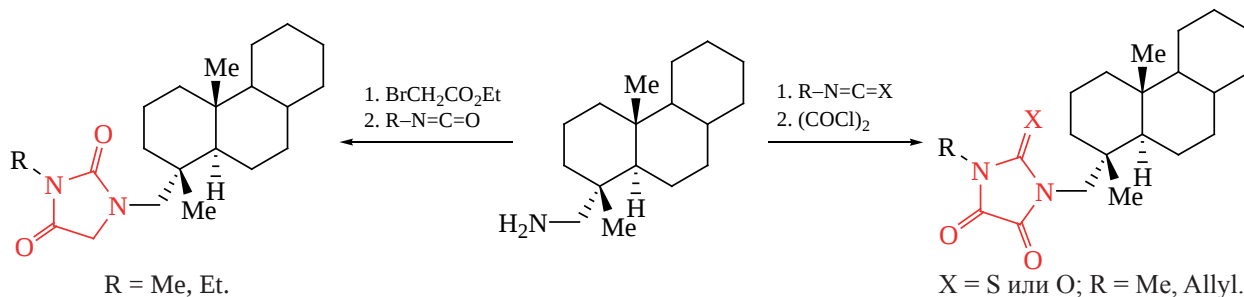


схема 9. Смоделированные структуры имеют каркас дизамещенных по двойной связи производных 3-цианаакриловой кислоты, дополнительно содержащих фрагменты бициклических борнанных терпеноидов в ацильном фрагменте. В работе так же был предложен потенциальный путь синтеза, позволяющий получить наиболее перспективные по результатам компьютерного моделирования целевые молекулы [33].

Охина А.А. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) сделала доклад, посвященный исследованию фармакокинетики производного урсниновой кислоты OL9-116 (рис. 10) в органах мышей. Данная молекула является ингибитором тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы Tdp1, перспективной мишени для лечения злокачественных опухолей. В ходе работы была оптимизирована ранее разработанная методика ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения OL9-116, а также разработаны и валидированы методики пробоподготовки в легких и печени.

Петунин П.В. (Томский политехнический университет, Томск) представил работу, посвященную изучению производных вердазильных радикалов как агентов для фотодинамической терапии. Авторами было получено два новых соединения (рис. 11) на основе гликозилированных производных 1,2,4,6-замещенного 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-она (AlkVZ). Было найдено, что по-

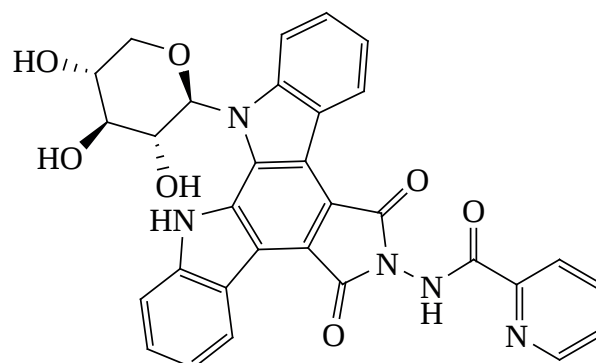


Рис. 8. Структурная формула *N*-гликозидного производного индоло[2,3-*a*]карбазола

лученные соединения обладают высокой цитотоксичностью при облучении, сохраняя низкий уровень токсичности в отсутствие облучения. Было найдено, что полученные соединения обладают высокой цитотоксичностью при облучении, сохраняя низкий уровень токсичности в отсутствие облучения.

В докладе **Сачковой А.А.** (НГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) сообщается о синтезе молекул SNIPERS на основе кабозантиниба для развития таргетной терапии онкологических заболеваний (схема 10). В качестве лигандов для IAPs были использованы пептидомиметики, полученные с использованием различных подходов, в том числе классического пептидного синтеза [34].

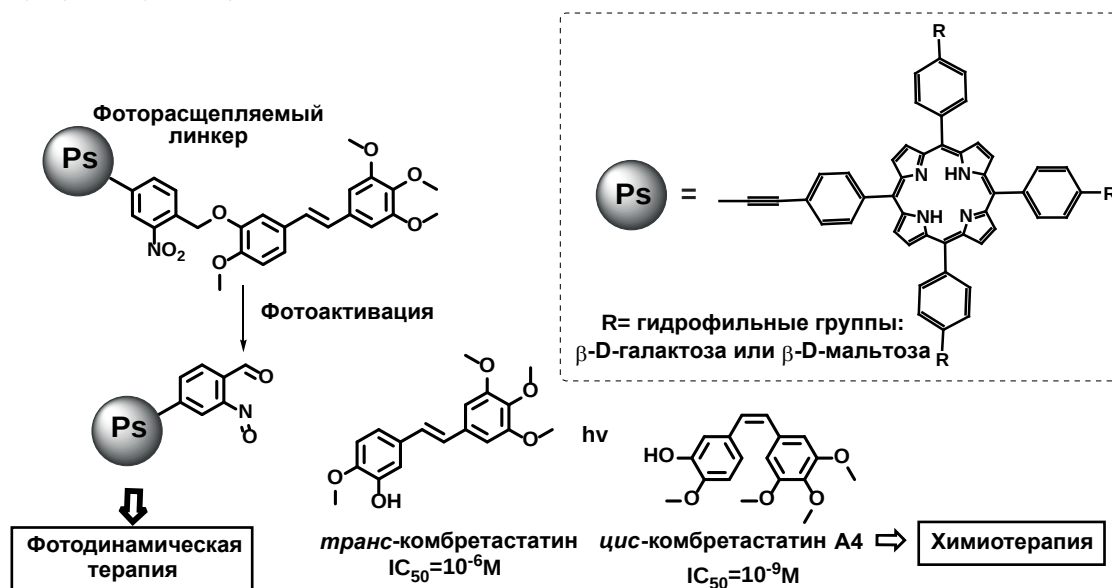
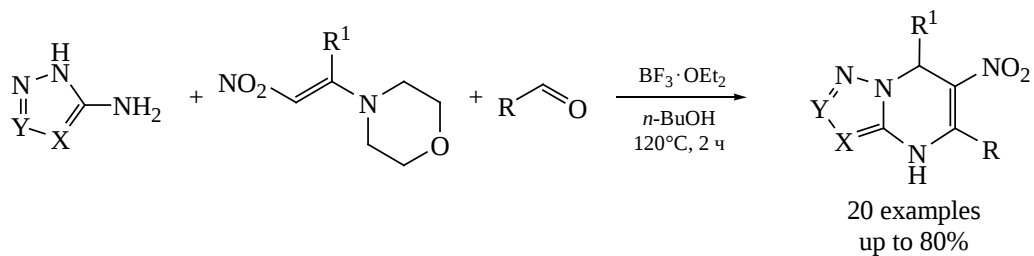
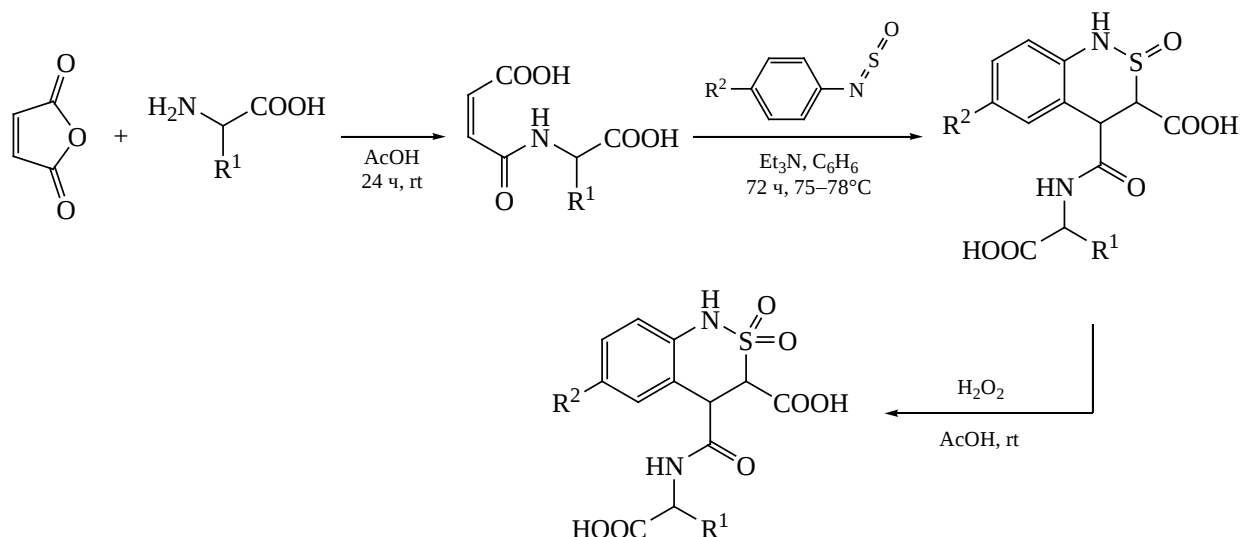
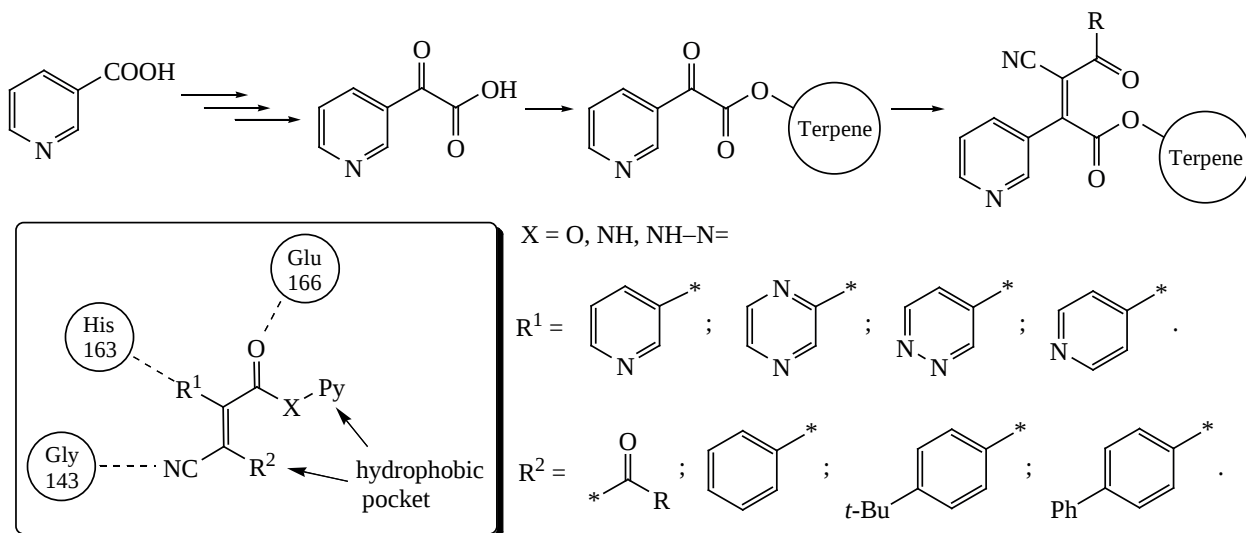


Рис. 9. Фотоактивация конъюгатов порфирина-транс-комбретастин

Схема 7. Мультикомпонентный синтез азоло[1,5-*a*]пиримидинов на основе аминоазолов**Схема 8.** Синтез флуоресцентных производных бензотиазина, содержащих остаток альфа-аминокислот

Сивопляс Е.А. (Московский педагогический государственный университет, Москва) представила работу, посвященную изучению регуляции экспрессии протонкогена с помощью микроРНК.

Показано, что экспрессионная активность гена *Ras85D* (высококонсервативный протонкоген) различается в зависимости от стадии развития и регулируется с помощью кластера микроРНК.

Схема 9. Библиотека потенциальных ингибиторов 3CLpro, сконструированных на основе бициклических борнано-терпеноидов

Структурные перестройки в регуляторной области гена Ra85D приводят к формированию аллелей с летальным эффектом или, по крайней мере, с резко сниженными показателями жизнеспособности. Для подтверждения связывания микроРНК с мРНК мы использовали репортерный ген флюоресцирующего белка GFP. На конфокальном микроскопе была показана различная степень свечения у контрольной линии по сравнению с экспериментальными, несущими сайты связывания с микроРНК. Белковый анализ проводился методом вестерн-блот с использованием антител для флюоресцирующего белка GFP.

Соколова А.А. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представила исследование, направленное на получение противовирусных агентов на основе природных соединений с потенциалом широкого спектра действия. Выбранный хемотип представляет собой простые эфиры, включающие 1,7,7-триметибицикло[2.2.1]гептановый остов и насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент (рис. 12). В качестве исходных соединений для синтеза целевых продуктов были выбраны бициклические монотерпеноиды, а именно, камфен, α -пинен, фенхол и камфановая кислота. Было осуществлено варьирование гетероциклической части молекулы и типа линкера. Исследование противовирусной активности было осуществлено в отношении вируса гриппа H1N1, псевдовирусов Эбола и Марбург [32, 35–37].

В докладе **Тарасенко А.В.** (РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва) сообщается о синтезе серии макроциклических пиридинсодержащих лигандов с карбоксильными, пиколиновыми, пиридин-

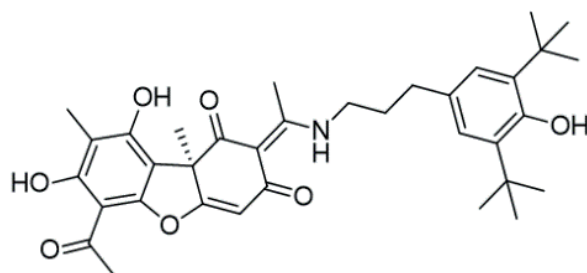


Рис. 10. Структурная формула соединения OL9-116

ными и амидными хелатирующими группами (рис. 13). Было изучено взаимодействие полученных молекул с катионами медицинского назначения Pb^{2+} , Bi^{3+} , Ga^{3+} и Lu^{3+} , Cu^{2+} . Было показано, что полученные лиганды образуют комплексные соединения с изучаемыми металлами при комнатной температуре.

В работе **Телегиной А.А.** (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург) представлен одностадийный синтез нового карборансодержащего бис-амида фолиевой кислоты (схема 12). Проведена оценка токсичности полученного соединения в отношении опухолевых клеток и фибробластов человека (в МТТ тесте). Установлено, что после инкубирования в присутствии целевой молекулы уровень накопления бора клетками глиобластомы человека U87 MG достигает 7 мкг В/10⁶ клеток, что существенно превышает накопление предложенных на сегодняшний день агентов для бор-нейтронозахватной терапии, применяемой для лечения устойчивых к другим видам терапии опухолей [38].

Доклад **Устимовой М.А.** (ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва) посвящен синтезу и исследованию спектральных свойств новых супрамоле-

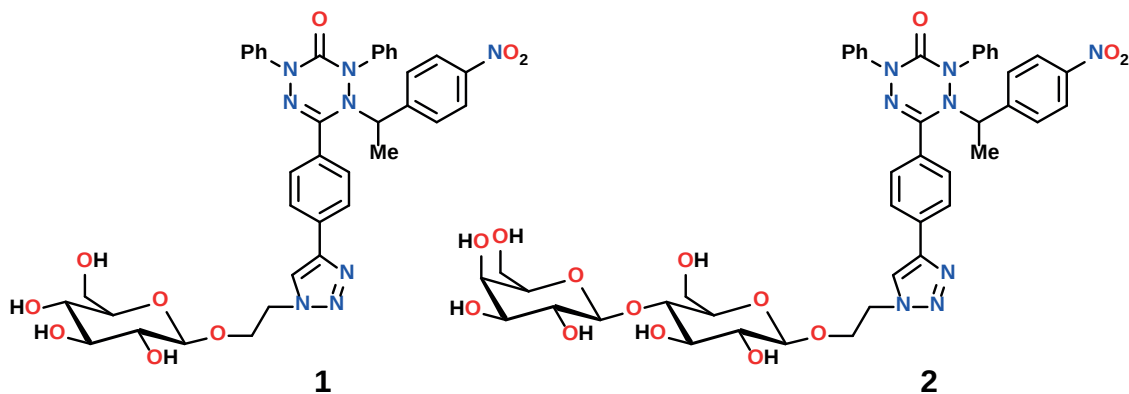
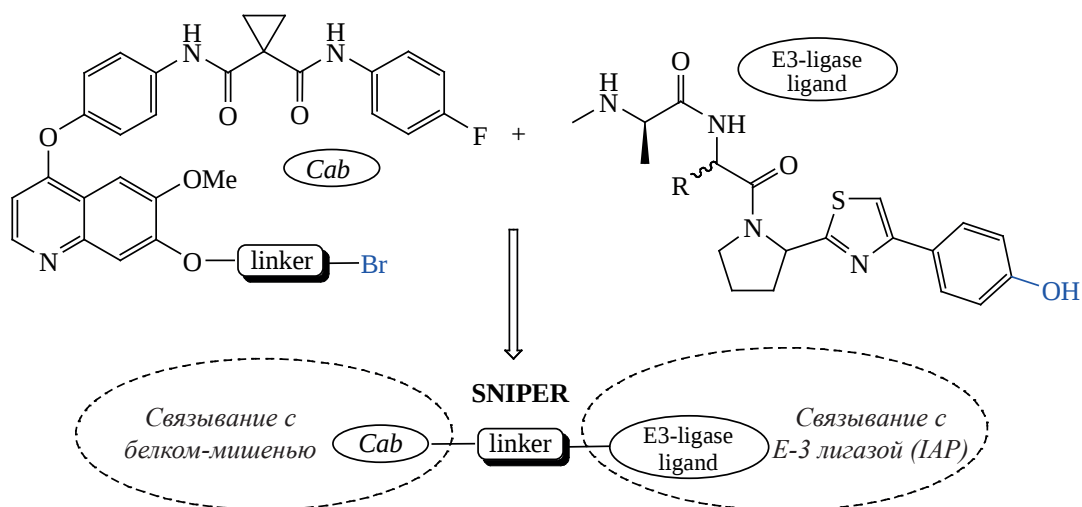


Рис. 11. Структура полученных гликозилированных производных AlkVZ

Схема 10. Молекулы SNIPER на основе кабозантиниба



кулярных комплексов производных стироловых красителей с кукурбит[7]урилом и двухцепочечной ДНК (схема 13) [39].

Ушакова А.А. (УРФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) в своем докладе сообщает о синтезе серии новых бензотиазопиримидинов и бензотиазопуринов на основе превращений 2-гидрокси-4*H*-бензо[4,5]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она (схема 14). Последовательность стадий включает в себя нитрование, хлордезоксигенирование, нуклеофильное ароматическое замещение аминами и аннелирование при восстановлении нитрогруппы металлическим железом в уксусной кислоте. Также была проведена оценка противовирусной активности полученных соединений методом молекулярного докинга. Были найдены соединения с высокой *in silico* аффинностью к следующим белкам-ми-

шеням: НА, РА, PB2, М2 вируса гриппа штамма H1N1/Puerto Rico/1934. Наибольшую *in silico* аффинность и близость по профилю нековалентных взаимодействий лиганды проявили в отношении PB2 белка.

Фатыхова А.А. (Казанский федеральный университет, Казань) представила работу в области химических расчетов, посвященную разработке подхода к планированию химического синтеза (от реагентов к продуктам), основанного на методе поиска по дереву Монте-Карло (схема 15). Разработанный инструмент состоит из нескольких основных блоков: базы данных молекул и правил реакций, модулей генерации виртуальных реакций и эвристических алгоритмов быстрого поиска на основе метрик сходства. В подходе используются коммерчески доступные химические соединения в качестве исходных реагентов и правила реакции-

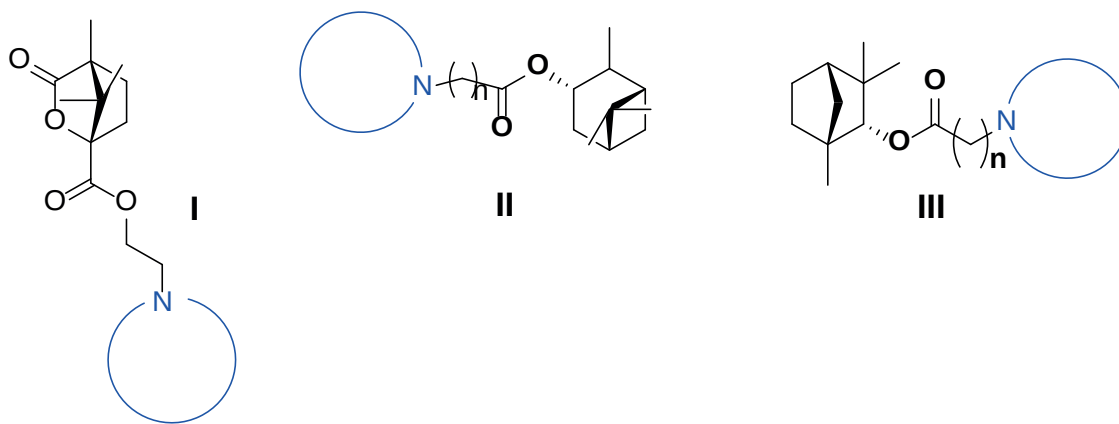


Рис. 12. Структуры синтезированных производных

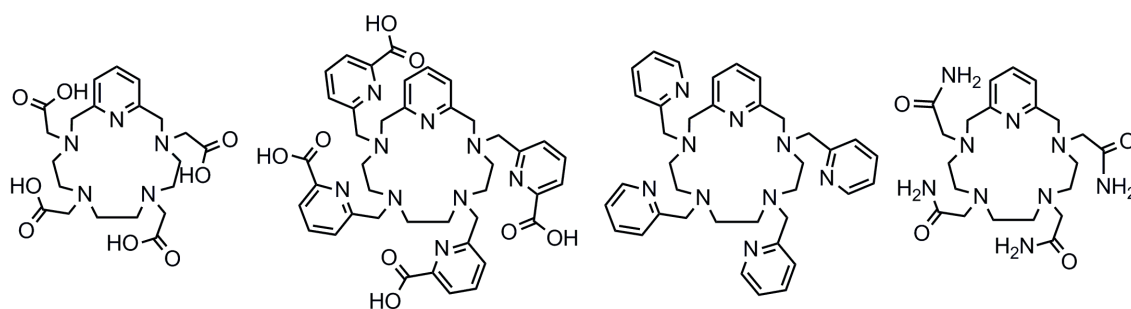


Рис. 13. Структура макроциклических пиридинсодержащих лигандов, разработанных для связывания ионов радиофарм-препаратов

онных превращений для получения новых продуктов. Генерация реакций происходит с помощью виртуального реактора, который позволяет генерировать химически правильные структуры.

Доклад **Филимонова А.С.** (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) посвящен дизайну новых производных усниновой кислоты в качестве потенциальных ингибиторов TDP1 (тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы). В данной работе были синтезированы производные на основе усниновой кислоты (схема 16), модифицированные одновременно по двум положениям путем введения гидразонотиазольного фрагмента в качестве

заместителя кольца А и пиразольного фрагмента по кольцу С [40].

Фонарева И.П. (НГУ им Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) в своем докладе сообщает о синтезе 11 пиразол-содержащих карбоновых кислот как потенциальных ингибиторов МСТ1/4. Ключевой трансформацией выступила С–Н активация 2-хлорбензилированного пиразола с арил-бромидом с целью создания ряда 5-замещенных пиразолов (схема 17). Помимо этого ряд трансформаций дополнительной карбоксиметильной группы в положении 3 пиразольного цикла позволил сконструировать в этом положении остаток 2-(метилтио)-уксусной кислоты.

Схема 12. Синтез карборансодержащего бис-амида фолиевой кислоты, нового опухолетропного агента для доставки бора

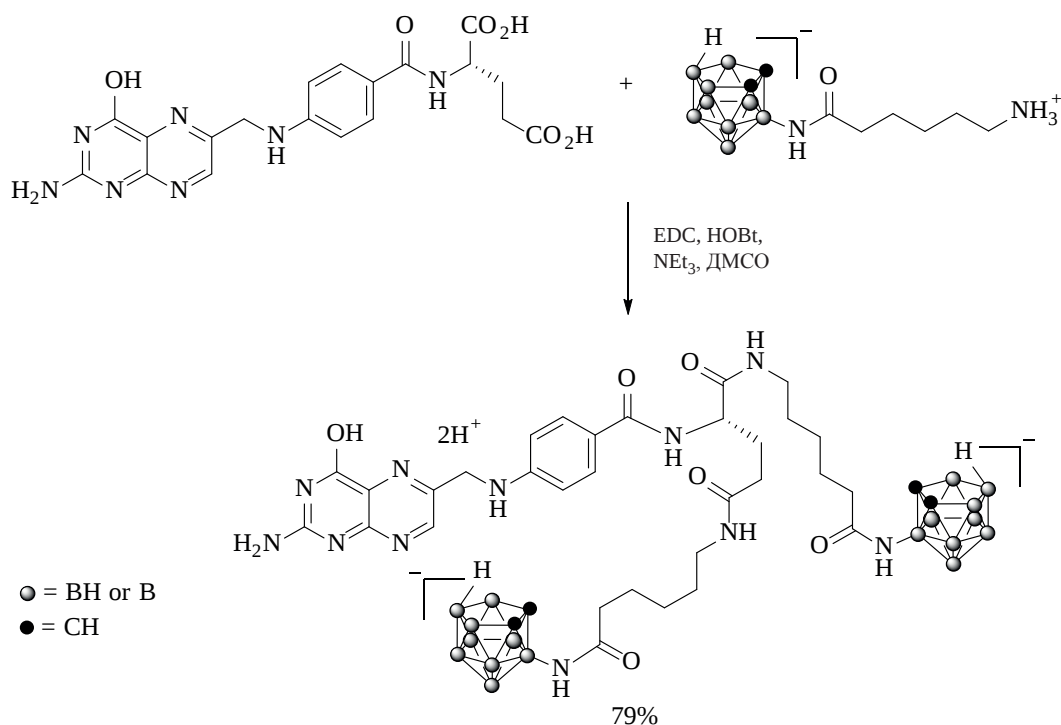


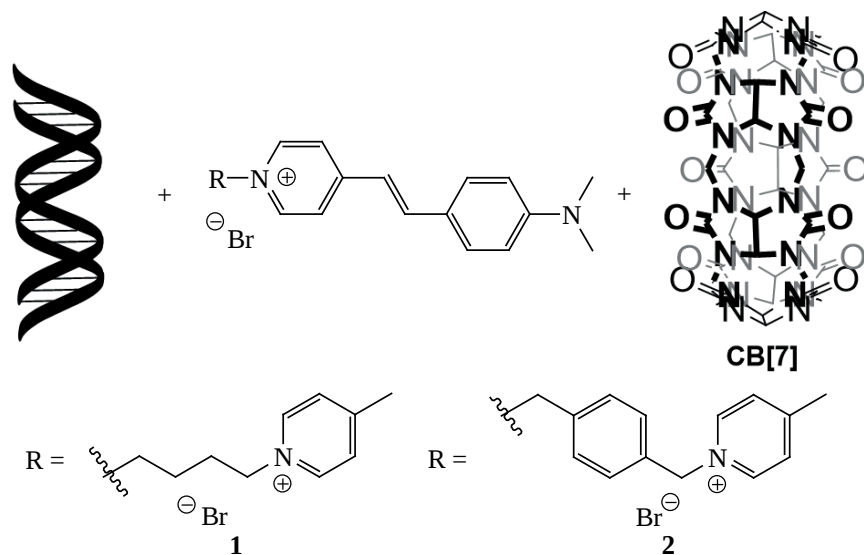
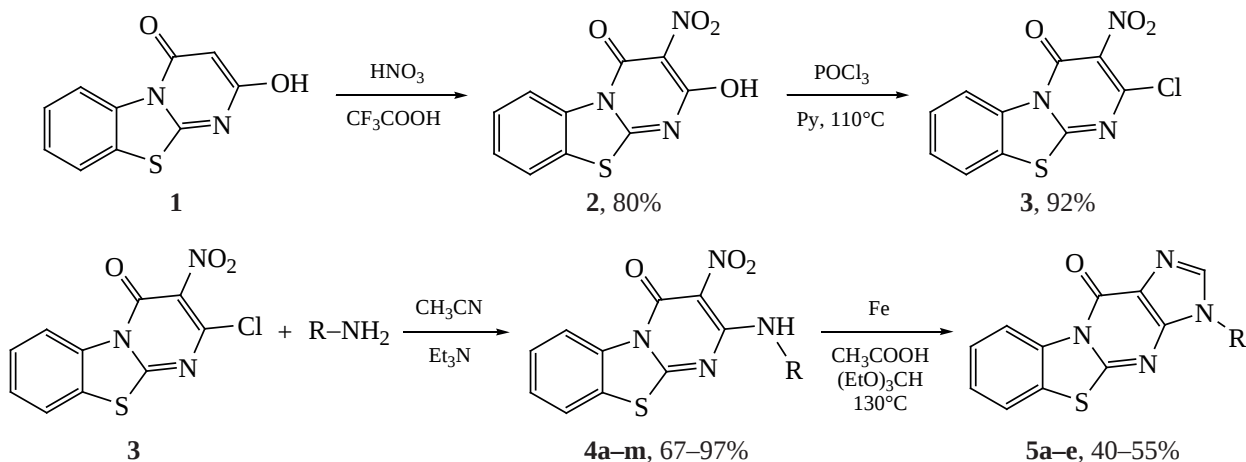
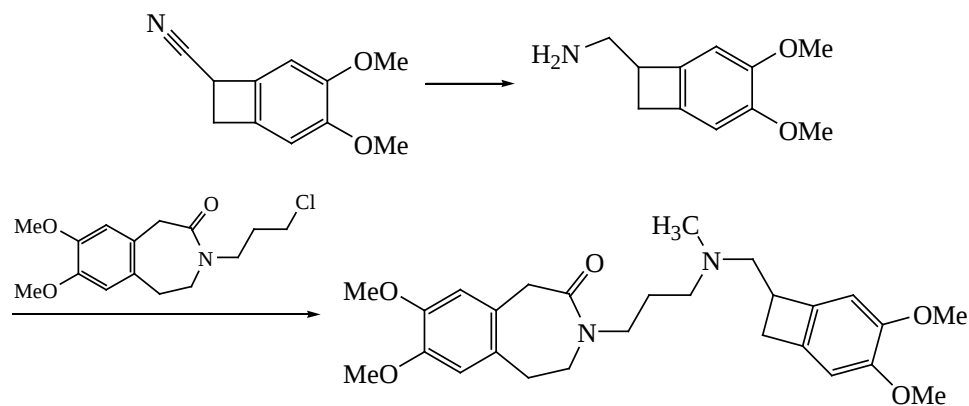
Схема 13. Структуры производных стироловых красителей (1, 2), дц-ДНК, СВ**Схема 14.** Синтез серии бензотиазолопиримидинов и бензотиазолопуринов на основе превращений 2-гидрокси-4*H*-бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она**Схема 15.** Предсказанный с помощью разработанного инструмента путь синтеза для ивабрадина – антиангинального лекарственного средства

Схема 16. Синтез новых производных усниновой кислоты, потенциальных ингибиторов TDP1

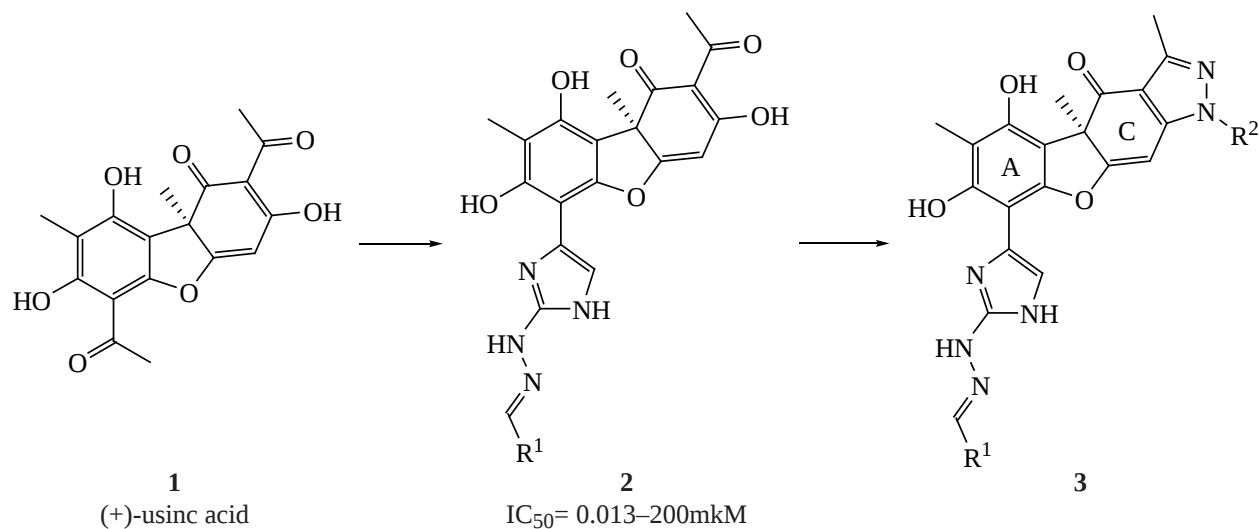
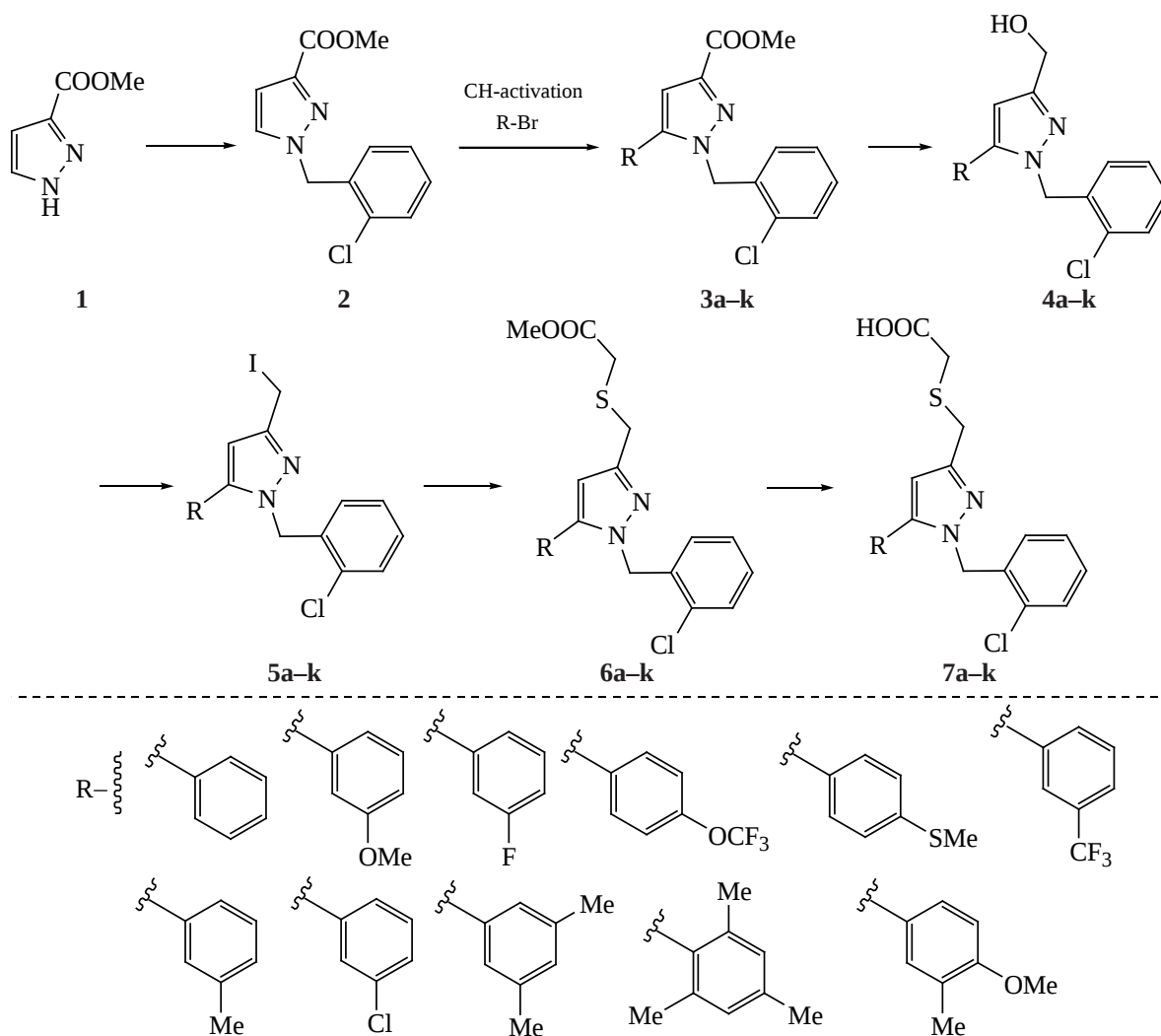


Схема 17. Синтез ряда ингибиторов MCT1/4 на основе производных пиразола



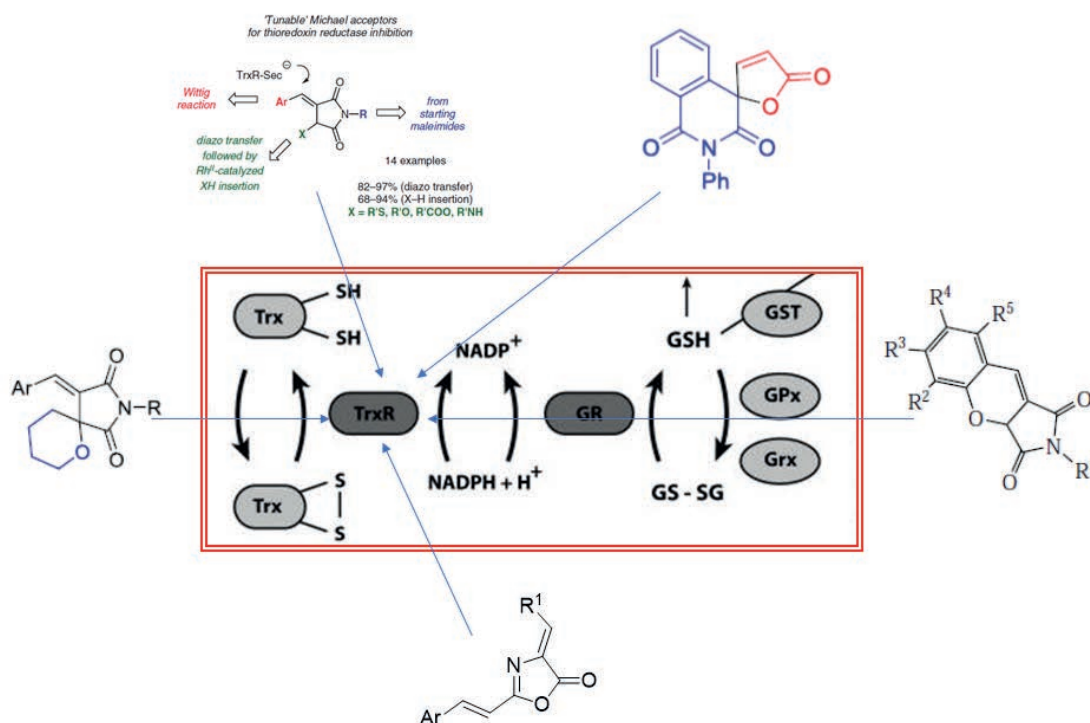


Рис. 14. Ингибиторы тиоредоксин редуктазы на основе электрондефицитных олефинов

содержащих ацетальный и пространственно затрудненный фенольный фрагменты в качестве новых противоопухолевых соединений (схема 19). Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI или ESI). Для некоторых синтезированных соединений была изучена цитотоксичность *in vitro* по отношению к опухолевым и нормальной клеточным линиям.

В докладе **Шмойловой Я.Ю.** (Воронежский государственный университет, Воронеж) представлена синтетическая последовательность, раскрывающая применение *N*-арилитаконимидов в синтезе новых гетероаннелированных систем

(схема 20). Было установлено, что рециклизация *N*-арилитаконимидов аминопиримидинонами, аминопиразолами, цианометиленбензимидазолом и карбметоксикетопиперазинонами приводит к гетерилацетанилидам рядов пиридопиримидина, пиридопиразина, пиразолопиридина и имидазопиридина, соответственно. Предполагаемый маршрут каскадного процесса включает в большинстве случаев присоединение нуклеофила по кратной связи итаконимидов с последующей рециклизацией промежуточных линейных интермедиатов [44–46].

Щегравина Е.С. (Нижегородский государственный научно-исследовательский университет им. Н.И. Лобачевского) представила доклад, по-

Схема 19. Получение новых функционально замещенных фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов

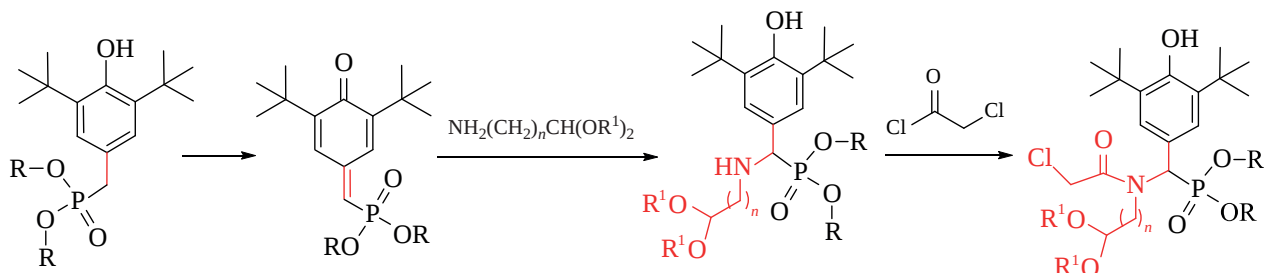
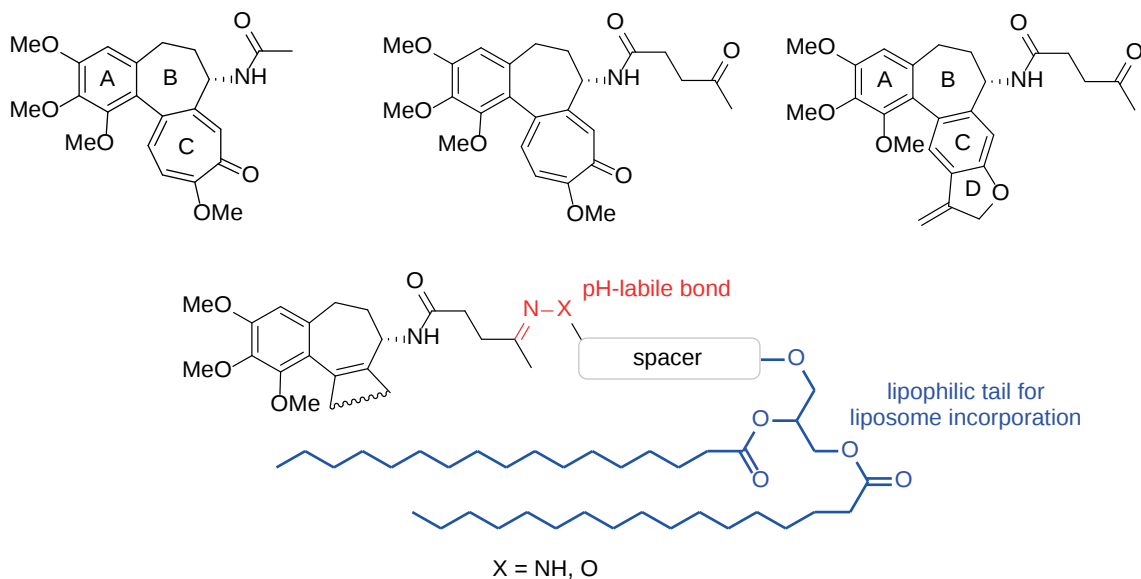
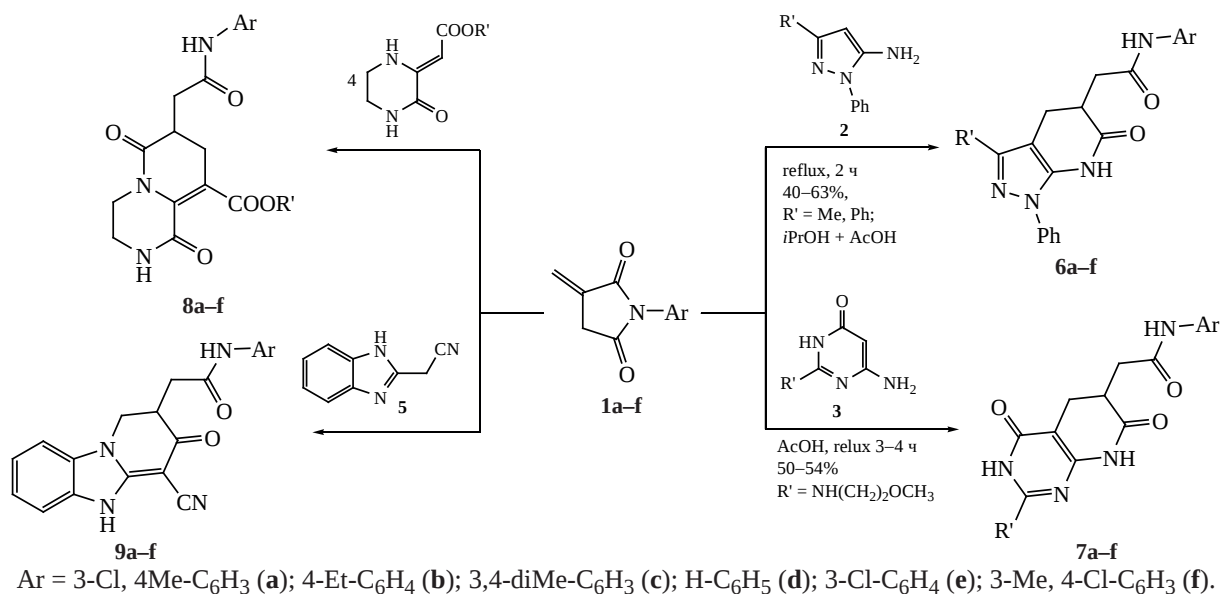


Схема 20. Применение *N*-арилитаконимидов в синтезе новых гетероаннелированных систем**Рис. 15.** Общая структура pH-чувствительного пролекарства и строение интактных колхициноидов

священный дизайну и синтезу pH-чувствительных пролекарственных форм активных колхициноидов и получению липосомальных наночастиц на их основе (рис. 15). На основе синтезированных ранее активных колхициноидов, обладающих высокой антипролиферативной активностью разработаны липофильные pH-чувствительные пролекарственные формы, способные встраиваться в липидный бислой. Проведено исследование зависимости скорости расщепления пролекарств в липосомальной форме в зависимости от типа линкера в конъюга-

те. Определена антипролиферативная активность интактных колхициноидов и пролекарственных форм на различных клеточных линиях опухолей. Определены особенности биофизических свойств липосом в зависимости от типа включенного пролекарства [47, 48].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» прошла при финансовой поддержке
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 12 2023

держке Санкт-Петербургского государственного университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сапегин Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6364-1126>

Бакулина Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4930-0739>

Яровая Ольга Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2333-4893>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Soboleva N.O., Evdokimenkova Y.B. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 1936–1941. doi 10.1007/s11172-018-2312-3
- Bachurin S.O., Makhaeva G.F., Shevtsova E.F., Boltneva N.P., Kovaleva N.V., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Dubova L.G., Vinogradova D.V., Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Fisenko V.P., Richardson R.J., Aliev G. *Sci. Rep.* **2019**, 9, 4873. doi 10.1038/s41598-019-41272-4
- Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Y., Grigoriev V.V., Goreva T.V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Vinogradova D.V., Shevtsov P.N., Pushkareva E.A., Dubova L.G., Serkova T.P., Veselov I.M., Fisenko V.P., Richardson R.J. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 13925. doi 10.3390/ijms232213925
- Bachurin S.O., Bovina E.V., Ustyugov A.A. *Biomed. Chem. Res. Methods.* **2018**, 1, e00015. doi 10.18097/bmcr00015
- Яровая О.И., Лаев С.С., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* **2023**, 92, RCR5056. [Yarovaya O.I., Laev S.S., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* **2023**, 92, RCR5056.] doi 10.57634/rcr5056
- Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* **2021**, 90, 488–510. [Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 488–510.] doi 10.1070/rcr4969
- Zarubaev V.V., Garshina A.V., Volobueva A.S., Slita A.V., Yarovaya O.I., Bykov V.V., Leonov K.A., Motov V.S., Khazanov V.A., Salakhutdinov N.F. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2022**, 36, 518–525. doi 10.1111/fcp.12750
- Zakharenko A.L., Luzina O.A., Chepanova A.A., Dyrkheeva N.S., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 5781. doi 10.3390/ijms24065781
- Feigin V.L., Vos T., Nichols E., Owolabi M.O., Carroll W.M., Dichgans M., Deuschl G., Parmar P., Brainin M., Murray C. *Lancet Neurol.* **2020**, 19, 255–265. doi 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
- Borozdenko D.A., Ezdoglian A.A., Shmigol T.A., Gonchar D.I., Lyakhmun D.N., Tarasenko D.V., Golubev Y.V., Cherkashova E.A., Namestnikova D.D., Gubskiy I.L., Lagunin A.A., Gubsky L.V., Chekhonin V.P., Borisevich S.S., Gureev M.A., Shagina A.D., Kiseleva N.M., Negrebetsky V.V., Baukov Y.I. *Molecules.* **2021**, 26, 6134. doi 10.3390/molecules26206124
- Kramarova E.P., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Korlyukov A.A., Dorovatovskii P.V., Shagina A.D., Mineev K.S., Tarasenko D.V., Novikov R.A., Lagunin A.A., Boldyrev I., Ezdoglian A.A., Karpechenko N.Y., Shmigol T.A., Baukov Y.I., Negrebetsky V.V. *Molecules.* **2022**, 27, 7542. doi 10.3390/molecules27217542
- Borisevich S.S., Zarubaev V.V., Shcherbakov D.N., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Viruses.* **2023**, 15, 902. doi 10.3390/v15040902
- Yarovaya O.I., Shcherbakov D.N., Borisevich S.S., Sokolova A.S., Gureev M.A., Khamitov E.M., Rudometova N.B., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Rogachev A.D., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Viruses.* **2022**, 14, 1295. doi 10.3390/v14061295
- Borisevich S.S., Gureev M.A., Yarovaya O.I., Zarubaev V.V., Kostin G.A., Porozov Y.B., Salakhutdinov N.F. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2022**, 40, 5481–5492. doi 10.1080/07391102.2020.1871414
- Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalinger A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, 13, 140–147. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00299
- Rumlova M., Ruml T. *Biotechnol. Adv.* **2018**, 36, 557–576. doi 10.1016/j.biotechadv.2017.12.016
- Li Q., Liu Q., Huang W., Li X., Wang Y. *Rev. Med. Virol.* **2018**, 28, e1963. doi 10.1002/rmv.1963
- Shiryayev V.A., Skomorohov M.Y., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 221, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
- Mozhaitsev E.S., Suslov E.V., Rastrepayeva D.A., Yarovaya O.I., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Kolybalov D.S., Arkhipov S.G., Bormotov N.I.,

- Shishkina L.N., Serova O.A., Brunilin R.V., Vernigora A.A., Nawrozkiy M.B., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. *Viruses*. **2022**, *15*, 29. doi 10.3390/v15010029
20. Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Ankov S.V., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* **2016**, *1036–1037*, 136–141. doi 10.1016/j.jchromb.2016.10.009
21. Okhina A.A., Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *Drug Test. Anal.* **2021**, *13*, 1797–1802. doi 10.1002/dta.3148
22. Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Fatianova A.V., Lavrinenko V.A., Amosov E.V., Zarubaev V.V., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *161*, 383–392. doi 10.1016/j.jpba.2018.09.003
23. Guryanov I., Fiorucci S., Tennikova T. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2016**, *68*, 890–903. doi 10.1016/j.msec.2016.07.072
24. Rask-Andersen M., Masuram S., Schioth H.B. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *54*, 9–26. doi 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135943
25. Galochkin A.A., Baranov V.V., Hansford K.A., Friberg L.I.M., Strel'tzova E.D., Lipatov E.S., Nelyubina Y.V., Kravchenko A.N. *ChemistrySelect*. **2023**, *8*, e20230076. doi 10.1002/slct.202300765
26. Vinogradova E.E., Alekseenko A.L., Popkov S.V., Kolotyrkina N.G., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5756. doi 10.3390/ijms24065756
27. Lukyanenko E.R., Belov G.M., Novoselov A.M., Nechaev M.S., Kurkin A.V. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 21930–21941. doi 10.1039/d2nj03936b
28. Sudarikov D.V., Krymskaya Y.V., Il'chenko N.O., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 731–742. doi 10.1007/s11172-018-2130-7
29. Козин Д.А., Шпрах З.С., Бudyко А.П., Пугачева Р.Б., Эктова Л.В., Еремина В.А., Гусев Д.В., Решетняк В.Ю., Нестерова О.В. *Мед.-Фарм. жс. «Пульс»*. **2023**, *25*, 78–82. doi 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-78-82
30. Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Maleev A.A., Urazaeva M.A., Nyuchev A.V., Ignatov S.K., Gavryushin A.E., Fedorov A.Y. *J. Photochem. Photobio. A Chem.* **2022**, *433*, 114138. doi 10.1016/j.jphotochem.2022.114138
31. Pokidova O.V., Emel'yanova N.S., Psikha B.L., Kulikov A.V., Konyukhova A.S., Kotelnikov A.I., Sanina N.A. *J. Inorg. Biochem.* **2022**, *235*, 111926. doi 10.1016/j.jinorgbio.2022.111926
32. Pokidova O.V., Novikova V.O., Emel'yanova N.S., Kormukhina A.Y., Kulikov A.V., Utenyshev A.N., Lazarenko V.A., Ovanesyan N.S., Starostina A.A., Sanina N.A. *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 2641–2662. doi 10.1039/d2dt04047f
33. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Kuzminykh L.V., Shtro A.A., Klabukov A.M., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Salakhutdinov N.F. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2022**, *15*, 1390. doi 10.3390/ph15111390
34. Sachkova A.A., Andreeva D.V., Tikhomirov A.S., Scherbakov A.M., Salnikova D.I., Sorokin D.V., Bogdanov F.B., Rysina Y.D., Shchekotikhin A.E., Shchegravina E.S., Fedorov A.Y. *Pharmaceutics*. **2022**, *14*, 2829. doi 10.3390/pharmaceutics14122829
35. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Zarubaev V.V., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Molecules*, **2021**, *26*, 2235. doi 10.3390/molecules26082235
36. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Semenova M.D., Shtro A.A., Orshanskaya I.R., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. *Medchemcomm*. **2017**, *8*, 960–963. doi 10.1039/c6md00657d
37. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Shcherbakova N.S., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *207*, 112726. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112726
38. Gruzdev D.A., Telegina A.A., Levit G.L., Solovieva O.I., Gusel'nikova T.Y., Razumov I.A., Krasnov V.P. and Charushin V.N., *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13726. doi 10.3390/ijms232213726
39. Chernikova E.Y., Ruleva A.Y., Tsvetkov V.B., Fedorov Y.V., Novikov V.V., Aliyeu T.M., Pavlov A.A., Shepel N.E., Fedorova O.A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 755–766. doi 10.1039/c9ob02543j
40. Filimonov, A.S., Chepanova, A.A., Luzina O.A., Zakharenko A.L., Zakharova O.D., Ilina E.S., Dykheeva N.S., Kuprushkin M.S., Kolotaev A.V., Khachatryan D.S., Patel J., Leung I.K.H., Chand R., Ayine-Tora D.M., Reynisson J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Molecules*. **2019**, *24*, 3711. doi 10.3390/molecules24203711
41. Dar'in D., Kantin G., Bakulina O., Inyutina A., Chupakhin E., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15586–15599. doi 10.1021/acs.joc.0c02356

42. Dar'in D., Kantin G., Chupakhin E., Sharoyko V., Krasavin M. *Chemistry*. **2021**, 27, 8221–8227. doi 10.1002/chem.202100880
43. Krasavin M., Dar'in D., Chupakhin E., Gecht M., Ivanov A., Kantin G. *Synthesis*. **2020**, 53, 1292–1300. doi 10.1055/s-0040-1706556
44. Shmoylova Y.U., Kovygin Y.A., Vandyshev D.Y., Ledenyova I.V., Kosheleva E.A., Shikhaliev K.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1512–1518. doi 10.1134/s107042802009002x
45. Shmoylova Y.Y., Kovygin Y.A., Kosheleva E.A., Shikhaliev K.S., Ledenyova I.V., Prezent M.A. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 688–690. doi 10.1016/j.mencom.2022.09.041
46. Shmoylova Y.Y., Kovygin Y.A., Ledenyova I.V., Prezent M.A., Baranin S.V., Shikhaliev K.S. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 254–256. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.037
47. Shchegravina E.S., Tretiakova D.S., Alekseeva A.S., Galimzyanov T.R., Utkin Y.N., Ermakov Y.A., Svirshchevskaya E.V., Negrebetsky V.V., Karpechenko N.Y., Chernikov V.P., Onishchenko N.R., Vodovozova E.L., Fedorov A.Y., Boldyrev I.A. *Bioconjug. Chem.* **2019**, 30, 1098–1113. doi 10.1021/acs.bioconjchem.9b00051
48. Shchegravina E.S., Svirshchevskaya E.V., Combes S., Allegro D., Barbier, P., Gigant B., Varela P.F., Gavyushin A.E., Kobanova D.A., Shchekotikhin A.E., Fedorov A.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 207, 112724. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112724

Second All-Russian School of Medical Chemistry for Young Scientists

O. Yu. Bakulina^a, A. V. Sapegin^a, and O. I. Yarovaya^{b, *}

^a St. Petersburg State University, Institute of Chemistry, Universitetskaya nab., 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

^b N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences,
ul. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Received October 17, 2023; revised October 28, 2023; accepted October 30, 2023

The second school in medicinal chemistry was held from July 3 to July 6, 2023 at St. Petersburg State University as part of the All-Russian conference with international participation “Ideas and legacy of A.E. Favorsky in organic chemistry” with the support of the St. Petersburg branch of D.I. Mendeleev Russian Chemical Society. Leading experts in the field of medicinal chemistry, young scientists and students from various institutes and universities of Russia took part in the work.

Keywords: medicinal chemistry, virology, oncology, neurology, antibiotics, preclinical studies, bioimaging methods, drug delivery systems

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547-304.4

СЕМИНАР «НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ»¹

© 2023 г. М. В. Кашина, М. А. Кинжалов*

^а ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
*e-mail: m.kinzhalov@spbu.ru

Поступила в редакцию 19.10.2023 г.

После доработки 29.10.2023 г.

Принята к публикации 31.10.2023 г.

С 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете состоялся семинар «Новые органические функциональные материалы» в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Программа семинара включала доклады об органических материалах с люминесцентными, фотосенсибилизирующими, токопроводящими, магнитными свойствами и биологической активностью, а также затронула новые методы синтеза функциональных органических молекул и их кристаллохимического дизайна. Обзор содержит краткие аннотации докладов, а также ссылки на соответствующие работы докладчиков.

Ключевые слова: органические материалы, функциональные полимеры, люминесценция, OLED, органические источники тока, магнитные материалы, биовизуализация, доставка лекарств

DOI: 10.31857/S0514749223120030, **EDN:** OFDHGK

ВВЕДЕНИЕ

1. ТЕМАТИКА ДОКЛАДОВ

- 1.1. НОВЫЕ ТИПЫ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- 1.2. ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ
- 1.3. ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ
- 1.4. СВЕТОИЗЛУЧАЮЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
- 1.5. ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ С ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИМИ И МАГНИТНЫМИ СВОЙСТВАМИ
- 1.6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время химия материалов является одной из наиболее динамично развивающихся областей науки и технологии. Развитие данного

направления имеет огромное значение, поскольку тут решаются глобальные вызовы, с которыми сталкивается современное человечество. Область материаловедения стала воплощением истинно-

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.

го мультидисциплинарного подхода, объединив в себе ключевые элементы знаний и методологий, заимствованных из различных областей, таких как химия, физика и биология. Функциональные материалы на основе органических и элементоорганических соединений являются предметом передовых разработок в областях оптики и фотоники [1–3], источников и накопителей энергии [4–7], сорбции и разделения веществ [8–10], катализе [11–13] и многих других. В отличие от неорганических систем, органические и элементоорганические системы демонстрируют большее разнообразие молекулярной структуры. Разработка новых типов органических материалов и понимание взаимосвязи между их строением и свойствами продолжает оставаться приоритетным направлением мировых научных исследований.

Приоритетные направления развития Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ) на 2021–2030 гг. включают развитие исследований, накопление компетенций, трансфер знаний и технологий в области цифровых технологий, искусственного интеллекта и новых материалов, поэтому СПбГУ при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева послужил площадкой для проведения Семинара «Новые органические функциональные материалы». Работа Семинара проходила 3–6 июля 2023 года в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Отличительной чертой семинара являлась мультидисциплинарная научная повестка, охватившая широкий круг областей применения органических материалов. Программа семинара включала доклады об органических материалах с люминесцентными, фотосенсибилизирующими, токопроводящими, магнитными свойствами и биологической активностью, а также затронула новые методы синтеза функциональных органических молекул и их кристаллохимического дизайна. В мероприятии приняли участие более пятидесяти ведущих и молодых исследователей различных научных центров Российской Федерации и зарубежья (Италия). Семинар включал выступления трех пленарных докладчиков, двенадцать приглашенных лекций, устные доклады и стендовую сессию. Кроме того, на Семинаре

состоялся конкурс выступлений молодых ученых. Дипломами за лучшие выступления отмечены доклады Горбуновой Алины (ТПУ, Томск), Кашиной Марии Владимировны (СПбГУ, Санкт-Петербург), Перевозчиковой Полины Сергеевны (ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва), Финогенова Даниила Николаевича (ИГХТУ, Иваново); лучшим стендовым докладом признан доклад Преснухиной Софии Игоревны (Санкт-Петербург, СПбГУ/Университет ИТМО).

Ниже представлены краткие аннотации пленарных, приглашенных, устных и стендовых докладов симпозиума, упорядоченные в соответствии с их тематиками.

1. ТЕМАТИКА ДОКЛАДОВ

1.1. НОВЫЕ ТИПЫ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

(Поли)гетероциклические системы, а также органические молекулы с гетероатомами составляют основу веществ, которые уже используются в электронике, оптике, катализе и фармацевтике. Разработка новых технологий синтеза содержащих гетероатом органических соединений и выявление их полезных на практике свойств являются фундаментом для развития в области функциональных органических материалов. Пленарные лекторы академик РАН д.х.н. **Синяшин Олег Герольдович** и член-корреспондент РАН д.х.н. **Яхваров Дмитрий Григорьевич** в своем докладе представили разработанные их научным коллективом методы генерирования высокорекреационноспособных полифосфорных органических интермедиатов из белого фосфора, представляющих собой высокоэффективную альтернативу классическим реагентам в элементоорганическом синтезе [14]. Также продемонстрированы недавние подходы к получению новых каталитических систем на основе малослойного черного фосфора (фосфорена), функционализированного органическими радикалами и карбеновыми интермедиатами [15, 16].

Приглашенный докладчик д.х.н. **Островский Владимир Аронович** (Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-

Петербург) доложил о применении тетразолов в синтезе фотоактивных, магнитных и оптических материалов [17–20]. Благодаря максимальной энthalпии образования в ряду азолов, способностью к формированию множественных водородных связей, координации к металлоцентрам и невысокой чувствительностью к удару и трению, тетразолы представляют собой перспективный ряд соединений для разработки безопасных органических веществ в промышленных целях.

Лекция приглашенного докладчика д.х.н. **Постникова Павла Сергеевича** (Томский политехнический университет, Томск) посвящена химии плазмоницируемых превращений, где в качестве катализаторов выступают 2D или 0D наноматериалы, способные к генерации поверхностных плазмонов [21–27]. В докладе проанализированы плазмон-иницируемые трансформации органических функциональных групп на поверхности – восстановление, азидалинное циклоприсоединение, гомолиз C–O связи в структуре алкоксиаминов, региоселективный гомолиз C–I связей в структуре иодониевых солей, конденсация нитрилов в триазины. Особое внимание было уделено возможным механизмам плазмон-иницируемых трансформаций, которые на сегодняшний день все еще остаются дискуссионными.

Приглашенный лектор д.х.н. **Ферштата Леонида Леонидовича** (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва) посвятил доклад последним достижениям своей научной группы по разработке новых методов синтеза полиазотных гетероциклических структур, к числу которых относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны), 1,2,3-триазол-1-оксиды, тетразолы и тетразинди-N-оксиды, а также стабильные гетероциклические радикалы (радикалы Блаттера и вердазины) [28–30]. В докладе также представлены практически значимые свойства синтезированных

гетероциклических ансамблей и перспективы их применения в качестве функциональных и энергоемких материалов.

Спиросочлененные с пирролидиновым циклом оксиндолы – класс гетероциклических соединений, активно исследуемый последние два десятка лет с момента обнаружения ценных фармакологических свойств у ряда природных алкалоидов. **Измestьев Алексей Николаевич** (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва) сообщил о новой перегруппировке в ряду диспиро-[имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндол] (рис. 1). При обработке метилатом натрия в метаноле происходит неизвестное ранее тандемное раскрытие/замыкание тиазольного цикла по пути элиминирования/сопряженного присоединения тиолят-аниона, приводящего к син-эндо-изомерам **4**.

Диарилиодониевые соли – высоко реакционноспособные органические реагенты, способные вступать в широкий ряд превращений. **Раджабов Амирбек Джарабекович** (Томский политехнический университет, Томск) сделал доклад о разработке двухстадийного одnoreакторного метода получения несимметричных диарилселенидов из диарилиодониевых солей (рис. 2) [31].

Беликов Михаил Юрьевич (Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары) доложил о цианозамещенных 2-оксопирролах, фотофизические характеристики которых обратимо изменяются под действием паров летучих соединений (рис. 3) [32, 33]. Например, при взаимодействии с парами циклических аминов происходит контрастное изменение окраски реакционного раствора с темно-фиолетовой на практически бесцветную. Соединения с такими сенсорными свойствами могут найти практическое применение при создании материалов для оценки качества пищевых продуктов.

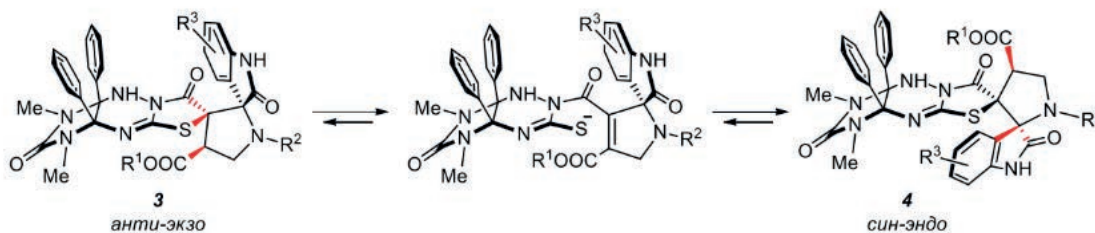


Рис. 1. Схема перегруппировки диспиро-[имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндол]

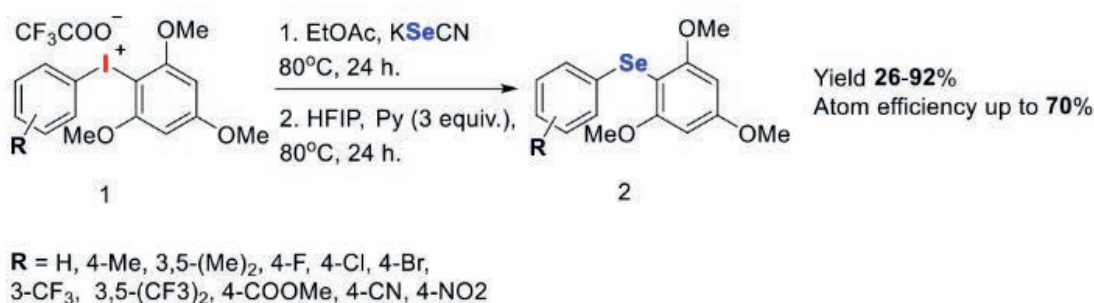


Рис. 2. Синтез диарилселенидов из диарилдодониевых солей

Смаилов Атабек Кадирбаевич (Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань) доложил о разработанном одностадийном синтезе каркасных фосфонатов в результате каскадной реакции 2-этоксивинилдихлорфосфонатов с фенолами в трифторуксусной кислоте (рис. 4) [34, 35]. Синтезированные фосфонаты могут быть использованы для создания перспективных лекарственных препаратов противовирусного, антибактериального, а также противоопухолевого действия благодаря своей каркасной форме, удобной для введения функциональных групп.

Горбунова Алина (Томский политехнический университет, Томск) представила результаты изучения механизма плазмонного катализа на примере реакции димеризации *p*-амино/нитрофенолов. Выявлено, что длина волны и мощность источника облучения, возбуждающего плазмон, влияют одновременно на выход димеров и побочных продуктов. Регистрация нескольких одновременных процессов, происходящих на поверхности золота, ставит под сомнение применимость простых кинетических зависимостей для исследования механических аспектов плазмонного катализа.

Кобякова Мария Евгеньевна (Курский государственный университет, Курск) сообщила результаты квантовохимического моделирова-

ния таутомеризации *S*-нитроимидазо[4,5-*e*]бензо[1,2-*c*;3,4-*c'*]дифуроксана – энергоемкого соединения и эффективного ингибитора агрегации тромбоцитов.

Федотов Виктор Владимирович, к.х.н. (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) представил новый подход к синтезу пиримидоцианамидов (рис. 5). Метод позволяет получать целевые гетероциклы **3** с отличными выходами (80–90%).

1.2. ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ

Быстрое развитие технологий и ужесточение экологических требований к внедряемым технологиям сделали высоко востребованными исследования в области дизайна и синтеза новых полимерных материалов для газоразделения, выделения и разделения органических соединений, создания оптоэлектронных и медицинских устройств.

Приглашенный докладчик член-корреспондент РАН д.х.н. **Люлин Сергей Владимирович** (Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия) представил подробную лекцию о методах обработки больших данных (более 6 миллионов экспериментальных свойств) для прогнозирования температуры стеклования полиимидных материалов методом машинного обучения графовых нейронных сетей [36].

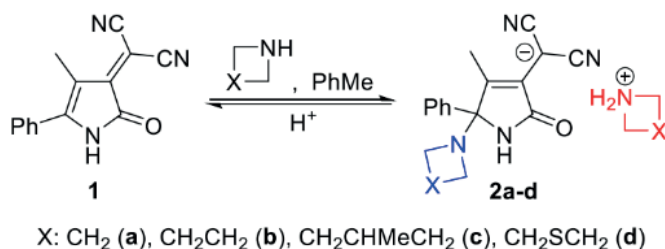


Рис. 3. Обратимое взаимодействие цианозамещенных 2-окспирролов с парами циклическими аминами

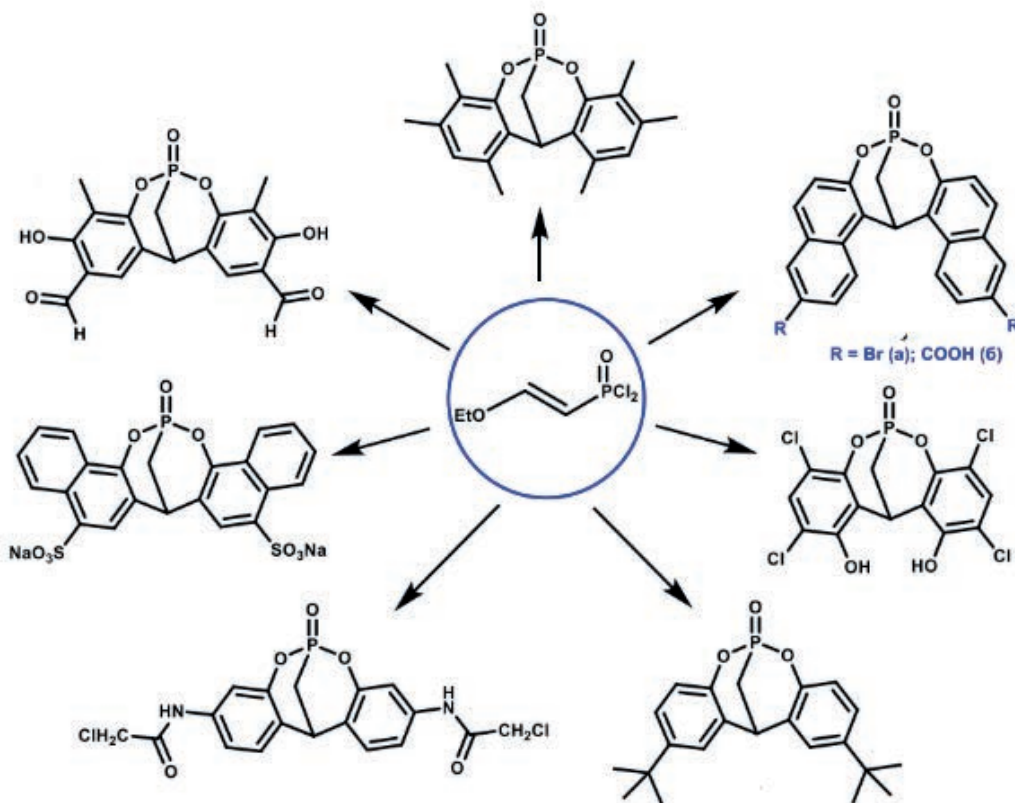


Рис. 4. Структуры полученных каркасных фосфонатов

В лекции приглашенного докладчика д.х.н. **Бермешева Максима Владимировича** (Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва) рассмотрены последние достижения в направленном синтезе мембранных и микропористых материалов на основе производных норборнена [37, 38] (рис. 6). Полинорборнены характеризуются высокой хемо- и термостабильностью, прозрачностью и высокими температурами стеклования. Привлекательность норборненов в качестве мономеров, с одной стороны, обусловлена возможностью получения производных различного строения за счет реакций $[4\pi+2\pi]$ - и $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ -циклоприсоединения, с другой – тем,

что их полимеризацию можно проводить по нескольким механизмам – это открывает возможность получения полимеров с различными основными цепями и степенью разветвленности.

Приглашенный докладчик д.х.н. **Исламова Регина Маратовна** (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) представила результаты своего научного коллектива в разработке электроактивных сополисилоксанов и электропроводящих (нано)композитов на их основе [39–41]. Обсуждены подходы получения одновременно люминесцирующих, термочувствительных и самозалечивающихся силиконовых ма-

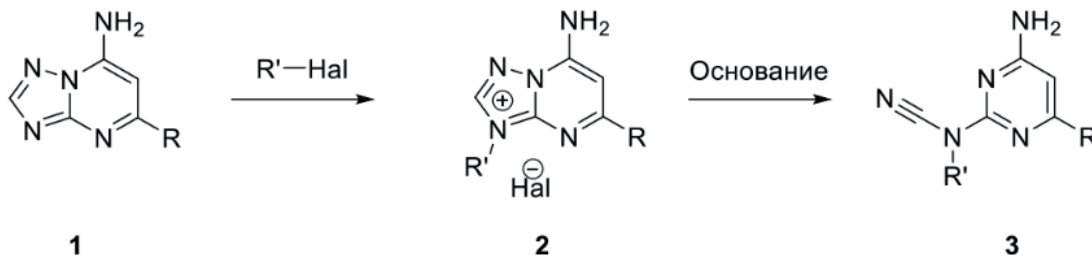


Рис. 5. Схема синтеза пиримидоцианамидов из азолопиримидинов

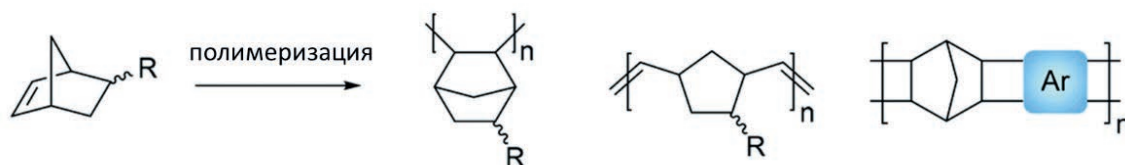


Рис. 6. Примеры рассматриваемых полинорборненов

териалов с использованием люминесцирующих наполнителей (филлеров) и при введении люминофоров в качестве боковых групп.

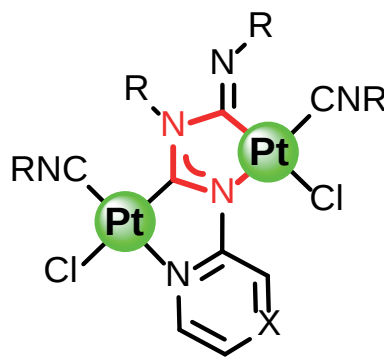
Доклад к.х.н. **Арзуманяна Ашота Вачиковича** (Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва) посвящен обсуждению современных экономических, экологических и химико-технологических проблем реакции гидросилилирования – основному методу получения кремнийорганических мономеров. В докладе сформулированы результаты работы группы в развитии органо-катализируемого гидросилилирования, разработке новых гомогенных катализаторов на основе доступных 3d и платиновых металлов, переходе к рециклизуемым гетерогенным и гетерофазным каталитическим реакциям [42–44].

Кашина Мария Владимировна (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) представила высокоэффективные фотокатализаторы реакции гидросилилирования на основе биядерных металло-*N*-гетероциклических диаминокарбеновых комплексов Pt^{II} (рис. 7). Каталитический процесс происходит при облучении синими светом ($\lambda_{\text{max}} = 445$ нм) и загрузке катализатора 0.1 мол % [45].

Бермешева Евгения Владимировна, к.х.н. (Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва) представила высокоэффективные каталитические системы аддитивной полимеризации норборненов на основе катионных аллильных (NHC)Pd-комплексов, отличающихся стабильностью катализаторов к кислороду воздуха и к воде, высокой активностью и толерантностью к функциональным группам [46, 47]. Дополнительно отмечено, что разработанные катализаторы способны проводить контролируемую полимеризацию и получать блок-сополимеры.

Лоцман Кристина Александровна (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) доложила о полимерах на основе виниловых эфиров терпеновых спиртов и дивинилового эфира 2,5-бис(гидрокси метил)фурана (рис. 8) [48]. Важной особенностью полученных полимеров на основе виниловых эфиров терпеновых спиртов является их полное разложение при нагревании на исходные спирты и соответствующие им карбонильные соединения. Восстановление продуктов разложения позволяет получить исходный терпеновый спирт, который может быть возвращен в цикл получения полимера.

Стрельникова Юлия Владимировна (Казанский федеральный университет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань) в стендовом докладе представила получение изоструктурных 1D зигзагообразных координационных полимеров на основе трёхъядерных сульфонилкаликс[4]ареновых кластеров кобальта (II) или цинка (II), обладающих пористой кристаллической структурой и способных претерпевать обратимый твердофазный переход при адсорбции/десорбции молекул растворителей (ДМФА или ДМСО) [49].

Рис. 7. Строение металло-*N*-гетероциклических диаминокарбеновых комплексов Pt^{II}

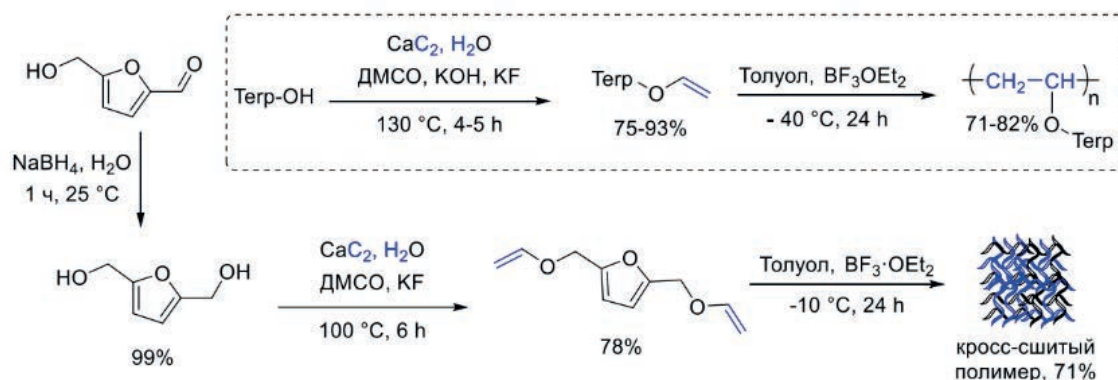


Рис. 8. Схема синтеза полимеров на основе виниловых эфиров терпеновых спиртов и дивинилового эфира 2,5-бис(гидроксиметил)фурана

1.3. ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ

Для органической химии в медицинских целях остается актуальной работа по созданию новых препаратов, обеспечивающих селективное действие на пораженную ткань с минимальным токсическим действием на здоровые клетки. В последние годы в биомедицине наблюдается устойчивый интерес к методам создания супрамолекулярных платформ на основе органических молекул, объединяющих в себе как терапевтические свойства, так и функциональные фрагменты для биоимиджинга, направленной доставки лекарств, улучшения их растворимости и защиты от биodeградации.

Приглашенный докладчик д.х.н. **Федорова Ольга Анатольевна** (Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Москва) выделила задачу поиска хелатирующих лигандов, обеспечивающих высокую прочность связывания радионуклида, и подбор условий их конъюгирования с функциональными молекулами как основную фундаментальную проблему в области ядерной медицины. Ольга Анатольевна представила новые азотсодержащие макроциклические и ациклические комплексоны с жесткими бензольными и приридиновыми фрагментами, а также различными заместителями при атомах азота [50, 51]. Последние определяют селективность к определенным видам радионуклидов, а также обеспечивают возможность ковалентной конъюгации с функциональным фрагментом. При связывании радионуклидов разработанные комплексоны показали устойчивость к радиации, а эксперименты

in vitro и *in vivo* продемонстрировали их перспективность для биомедицинских целей.

В докладе д.х.н. **Бельской Наталии Павловны** (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) представлен синтез новых N,O-спироборатов, содержащих тиофеновый и ароматический циклы и исследование их фотофизических свойств (рис. 9) [52]. Наталия Павловна отметила лучшую и более специфичную визуализацию клеточных органелл с помощью новых спироборатов по сравнению с коммерческим красителем на основе глибенкламида, в том числе в мезенхимальных и мышечных клетках.

В докладе к.х.н. **Муравьева Антона Андреевича** (Университет ИТМО, Санкт-Петербург; Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань) представлен функционализированный пиразольными заместителями каликсарен (рис. 10). По сравнению с исходным пиразолом функционализированный каликсарен обладает повышенной селективностью к линии опухолевых клеток относительно нераковых, что наряду с отсутствием токсичности и мутагенности, позволяет рассматривать синтезированные пиразольные производные каликсарена как перспективные противоопухолевые препараты [53]. Кроме того, полученное пиразольное производное каликсарена проявляет пьезоэлектрический отклик.

Доклад **Архиповой Алины Сергеевны** (Новосибирский государственный университет, Институт химической кинетики и горения им.

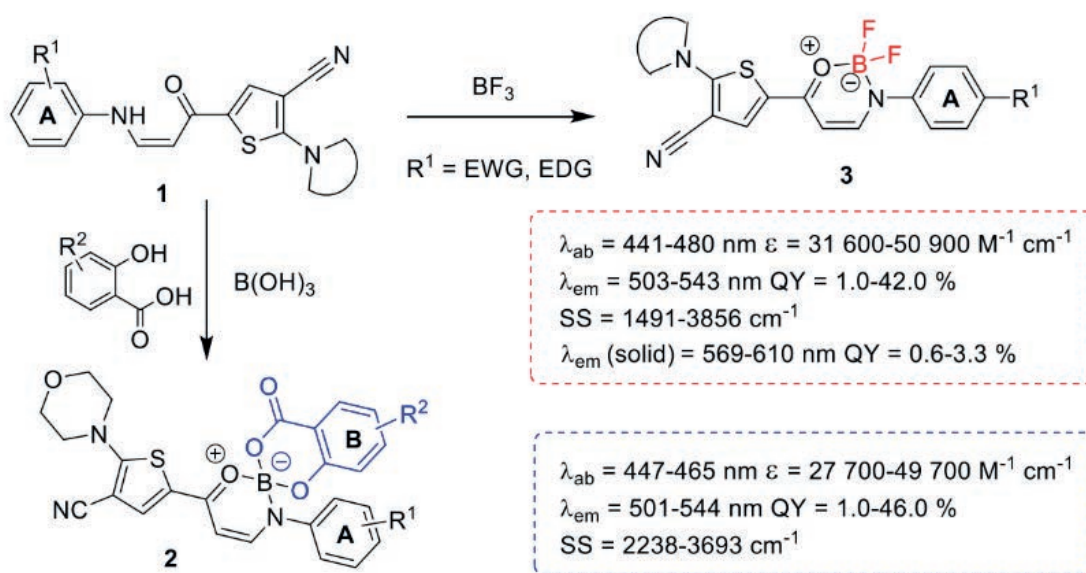


Рис. 9. Синтез и люминесцентные характеристики новых N,O-спироборатов

В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирск) посвящен разработке фотохимически активных соединений на основе тиосемикарбазонов для применения в фотодинамической противоопухолевой терапии [54].

Перевозчикова Полина Сергеевна (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва) представила синтез конъюгатов из 4-стирилпиридинового красителя и 2,2-дифенил-2Н-хромена (рис. 11) и исследовала возможность их агрегации к двухцепочечной ДНК и к кукурбит[7]урилу, выполняющим роль лекарственного контейнера [55]. Результируемые трехкомпонентные супрамолекулярные системы на основе ДНК, кукурбит[7]урила и данных органических соединений могут быть использованы для направленной доставки лекарственных препаратов [56].

Елистаровой Анастасией Алексеевной (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) представлен новый класс наноразмерных кислородных сенсоров на основе фосфоресцентных комплексов Ir^{III} и Pt^{II} , инкапсулированных в полимерные мицеллы из диблок-сополимеров. Устойчивые в воде мицеллярные дисперсии нетоксичны по отношению к здоровым клеткам и демонстрируют моноэкспоненциальную зависимость спада времени жизни фосфорес-

ценции, их фотофизические параметры практически не чувствительны к параметрам среды – все это делает новые конъюгаты перспективными в качестве люминесцентного зонда для измерения концентрации кислорода в биологических объектах [57].

Щукина Анна Алексеевна (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва) доложила о новом типе ациклических комплексонов, способных образовывать прочные комплексы с катионами металлов медицинского назначения в растворе (рис. 12).

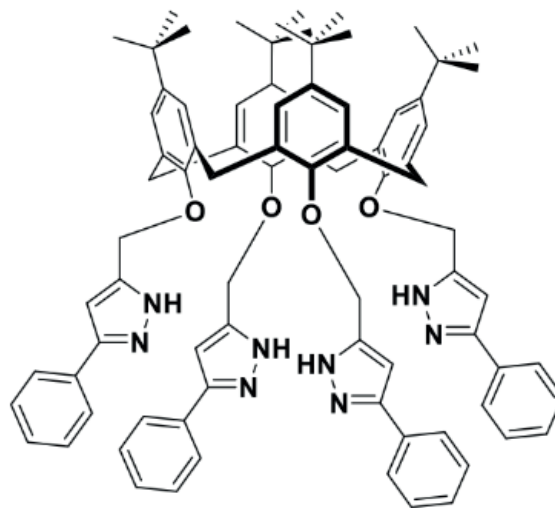


Рис. 10. Строение каликсарена, функционализированного фенилпиразолом

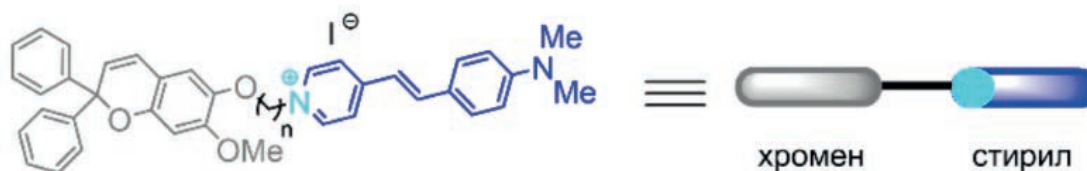


Рис. 11. Структура конъюгата из 4-стирилпиридинового красителя и 2,2-дифенил-2H-хромена

Комплексоны содержат в составе жесткий пиридиновый фрагмент для уменьшения конформационной подвижности лиганда и разрушения комплекса и образуют устойчивые комплексы с катионами Y^{3+} , Bi^{3+} , Ga^{3+} в присутствии сывороточных белков, что делает их перспективным для использования в качестве компонентов радиофармпрепаратов [50].

Гибадуллина Эльмира Мингалеевна, к.х.н., (Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань) в стендовом докладе продемонстрировала синтез многофункциональных органических солей – катионных ПАВ, которые содержат в своей структуре фосфорильные фрагменты с пространственно-затрудненными фенольными заместителями, обладающими антиоксидантным эффектом (рис. 13). Полученные соединения, по результатам исследований, обладают цитотоксичными и антимикробными свойствами [58].

Дубашинская Наталья Вадимовна, к.фарм.н., (Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург) в докладе представила конъюгаты антибиотика колистина с гиалуроновой кислотой, модифицированные цианокобаламином [59]. Разработанные конъюгаты стабильны в условиях имитирующих среду желудочно-кишечного трак-

та, обладают хорошей антимикробной активностью, повышенной кишечной проницаемостью и пониженной нефротоксичностью.

1.4. СВЕТОИЗЛУЧАЮЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

На сегодняшний день органические светодиоды (OLED) – один из самых энергоэффективных источников света. Однако существующие технологические решения все еще имеют существенные недостатки, такие как малый срок службы, несбалансированный спектр эмиссии, изменение спектральных параметров с течением времени и т.д. – это обуславливает необходимость поиска новых типов люминофоров. Среди других важных прикладных приложений органических светоизлучающих материалов можно выделить разработку люминесцентных сенсоров и динамических люминесцентных переключателей.

Приглашенный докладчик **Уточникова Валентина Владимировна**, д.х.н. (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва) в своей лекции обобщила особенности комплексов лантаноидов для применения в качестве светоизлучающего слоя в OLED. В докладе представлены отличия от других классов излучателей, а также предложено математическое описание максимально достижимой яркости элект-

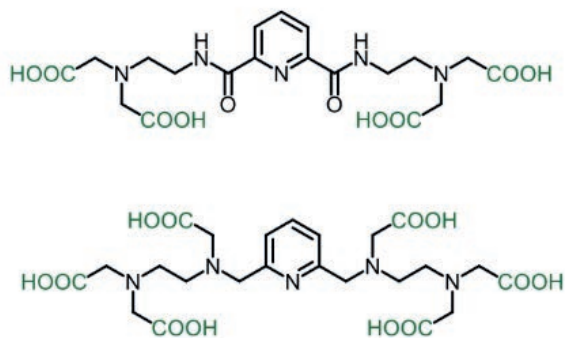


Рис. 12. Комплексоны на основе пиридина

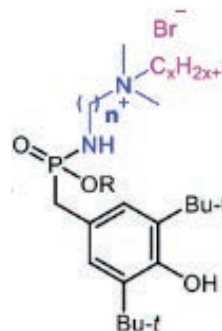


Рис. 13. Органические соли с фосфорильными фрагментами

тролюминесценции координационных соединений лантаноидов [60, 61].

Каткова Светлана Александровна, к.х.н (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) доложила о получении люминесцирующих комплексов Pt^{II} с ациклическими диаминокарбеновыми лигандами [62]. Отличительная особенность используемого синтетического подхода заключается в том, что сборка органического фрагмента происходит непосредственно в координационной сфере металла, поэтому могут быть получены ранее синтетически недоступные типы светоизлучающих соединений [63, 64]. Комплексы апробированы в качестве светоизлучающих допантов в OLED устройствах и продемонстрировали зеленое излучение с максимальной эффективностью тока $2.9 \text{ кд} \cdot \text{А}^{-1}$ и яркостью $2700 \text{ кд} \cdot \text{м}^{-2}$. Интересным моментом оказалось, что изменение конструкции светодиода может привести к визуально белому цвету свечения за счет эксимерного излучения.

Диарилнафталины перспективны в создании синих и зеленых органических светодиодов. В докладе **Дятлова Андрея Леонидовича** (Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону) представлен синтез 4-арил- и 4,5-диарил-1,8-бис(диметиламино)нафталинов. Благодаря объемным заместителям в пери-положениях нафталинового фрагмента, данные 1,8-диарилнафталины демонстрируют быструю взаимную конверсию между син- и анти-атропоизомерами в растворе. Протонирование 4,5-диарил-1,8-бис(диметиламино)нафталинов снижает барьеры син/анти изомеризации из-за уменьшения межзотного расстояния в солях, что приводит к возгоранию флуорес-

ценции и увеличению квантового выхода люминесценции в 41 раз.

Супрамолекулярные структуры на основе тиобарбитуровой кислоты ранее уже зарекомендовали себя в качестве флуоресцентных сенсоров на ионы ртути(II) и меди(II) [65]. **Москаленко Иван Владимирович** (Университет ИТМО, Санкт-Петербург) представил результаты изучения строения, флуоресценции и радикальной активности новых аддуктов тиобарбитуровой кислоты и меламин. Полученные кристаллические супрамолекулярные ансамбли могут быть использованы как ловушки (перехватчики) для углерод и кислород-центрированных радикалов [66].

В докладе **Сорокина Савелия Павловича** (Чувашский государственный университет, Чебоксары) описан сольватохромизм и сольватофлуорохромизм пиридонов **1–3** (рис. 14) [67]. Пр продемонстрировано потенциальное применение пиридона **1** в качестве твердофазного кислотн-основного молекулярного переключателя при детектировании паров пирролидина и трифторуксусной кислоты. Выявлено, что пиридон **1** при добавлении пирролидина образует соль с оранжевой флуоресценцией. В то же время в кислой среде формируется сильнофлуоресцирующая голубым цветом гидроксипиридиновая форма.

Исследования **Садчиковой Елены Владимировны** (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) посвящены созданию нового класса люминофоров на основе азолотриазиннов. Соединения **6** синтезированы взаимодействием солей азол-5-диазония и 5-диазоазолов с β -гетариленаминами (рис. 15) и испускают

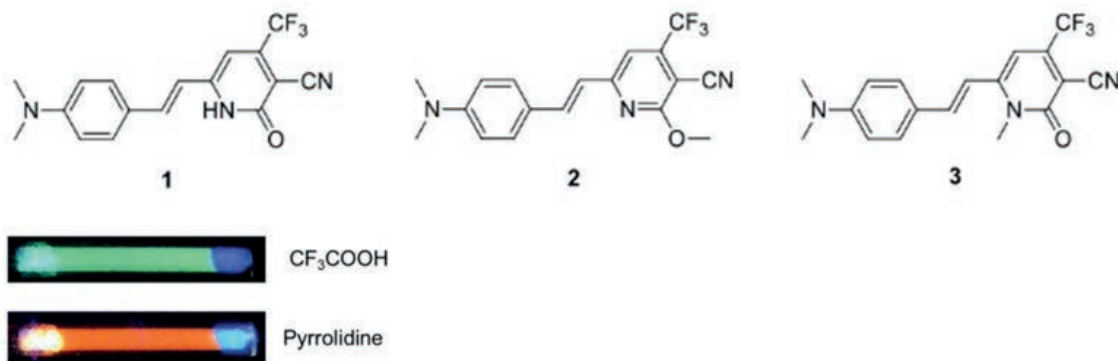


Рис. 14. Исследуемые пиридоны и изменение флуоресценции пиридона **1** в различных средах

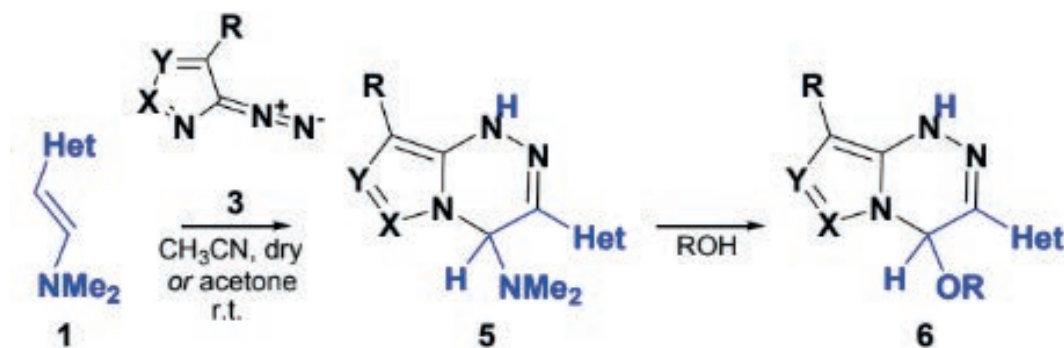


Рис. 15. Схема синтеза азолотриазинов 6

свет в области $\lambda_{em} = 433\text{--}524$ нм с квантовыми выходами люминесценции 1.6–33.3% [68, 69].

Лазовский Дмитрий Александрович (Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново) продемонстрировал серию тетрапиразинокорролазинов фосфора (V) с аксиальными алкокси- и арилокси-группами (рис. 16), расширяющих ряд известных фосфорных корролазинов [70]. Соединения демонстрируют интенсивную флуоресценцию, зависящую как от периферии макроцикла, так и от аксиальных лигандов.

Введение наночастиц золота в эмиссионный слой OLED устройств способствует уменьшению времени жизни молекул в возбужденном состоянии из-за эффекта плазмонного резонанса и, как следствие, возрастанию интенсивности излучения (эффект Парселла). **Гладких Арсений Юрьевич** (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва) представил результаты по созданию OLED устройств на основе новых комплексов тербия и европия с ароматическими карбоксилатными, бетадикетонатными и фенантролиновыми лигандами. Максимальная яркость сборок достигла пределов 140–473 кд/м²; введение наночастиц золота в эмиссионный слой позволило увеличить максимальную яркость светодиодов до 220–559 кд/м², что является на сегодняшний день

наилучшим результатом для OLED устройств на основе комплексов тербия и европия [71].

Козлов Макарий Игоревич (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва) на основе комплексов тербия и европия с ароматическими карбоксилатными и β -дикетонатными лигандами представил подход к увеличению яркости OLED на основе соединений лантанидов за счет снижения симметрии координационного окружения. Снижение симметрии координационного окружения в случае соединений европия за счет введения в состав двух различных анионных лигандов привело к увеличению яркости OLED на 50% [72].

Симдянов Иван Владимирович (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия) представил серию 1*H*-бензо[*e*]индолов, содержащих три функциональных группы: сульфонилимино-группу в положении C1, гидроксильную группу в положении C² и первичную amino-группу в положении C⁵ (рис. 17) [73]. Полученные бензо[*e*]индолы обладают люминесценцией с максимумом испускания при 520 нм и квантовым выходом люминесценции 35%.

Благодаря люминесцентным свойствам нафтофуорохинолины уже активно используются в ор-

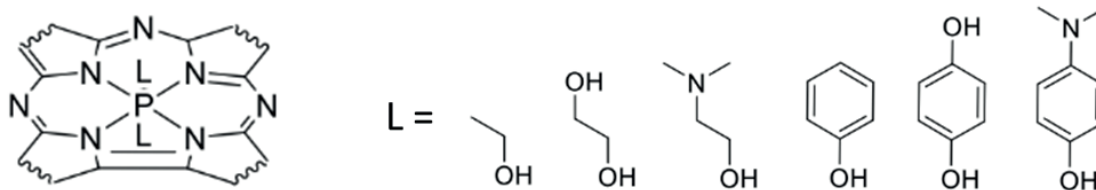


Рис. 16. Исследуемые тетрапиразинокорролазины фосфора (V) с аксиальными лигандами

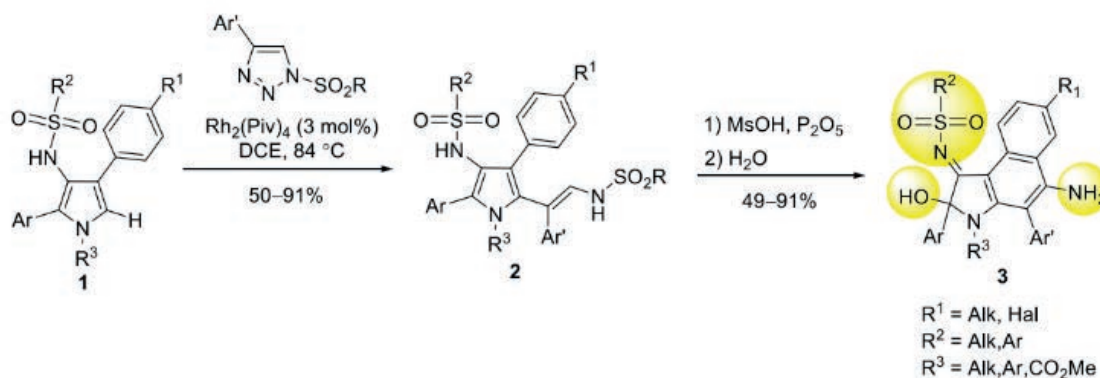


Рис. 17. Синтез исследуемых 1H-бензо[е]индолов

ганических светоизлучающих диодах, солнечных элементах, лазерных красителях, фотосенсибилизаторах, биомолекулярных метках и молекулярных зондах. Дополнительным преимуществом нафтофуорохинолиновых люминофоров является их содержание в природных веществах. **Балахонов Роман Юрьевич** (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, РАН, Москва) представил новый фотоиндуцируемый метод синтеза флуоресцирующих нафтофуорохинолинов из ацилоксимов (рис. 18) [74].

Преснухина Софья Игоревна (Санкт-Петербургский государственный университет, Университет ИТМО, Санкт-Петербург) в стендовом докладе сравнила люминесцентные свойства кетонов **1–6**, синтезированных по модифицированным литературным методикам (рис. 19) [75, 76]. Выявлено, что кетоны **3** и **4** обладают наиболее ярко выраженными люминесцентными свойствами, при этом соединение **4** демонстрировало два максимума эмиссии на 347 и 426 нм, а **3** – один максимум на 425 нм. Наличие двух максимумов объясняется межмолекулярной енолизацией кетона **4** в возбужденном состоянии, что подтвержда-

ют данные квантово-химического моделирования [77].

1.5. ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ С ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИМИ И МАГНИТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Органические и металлоорганические соединения все больше завоевывают популярность в разработке новых «мягких» источников тока [78–80], которые бы сочетали высокую мощность с большой плотностью энергии с заданными функциональными возможностями. Приглашенный докладчик д.х.н. **Левин Олег Владиславович** (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) в докладе сформулировал принципы создания проводящих функциональных материалов на основе полимеров, содержащих органические редокс-активные заместители в качестве высокочувствительных групп, а также показал варианты использования таких соединений в качестве компонентов накопителей энергии [81, 82]. Важным преимуществом таких материалов перед неорганическими является высокая ионная проводимость, гибкость, эластичность и низкая стоимость исходных компонентов.

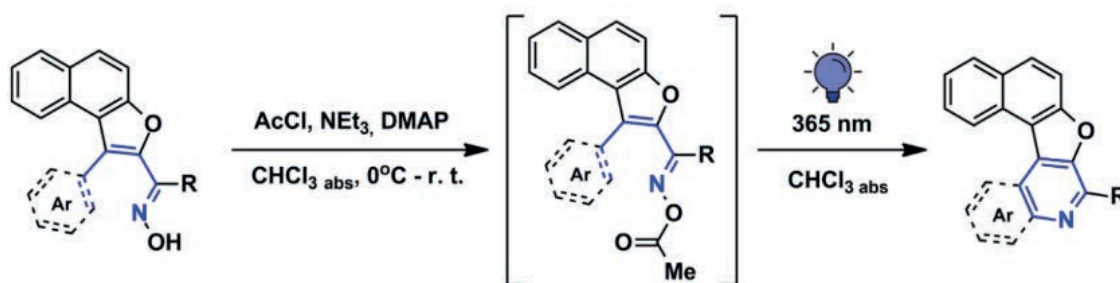


Рис. 18. Фотоиндуцируемый синтез нафтофуорохинолинов из ацилоксимов

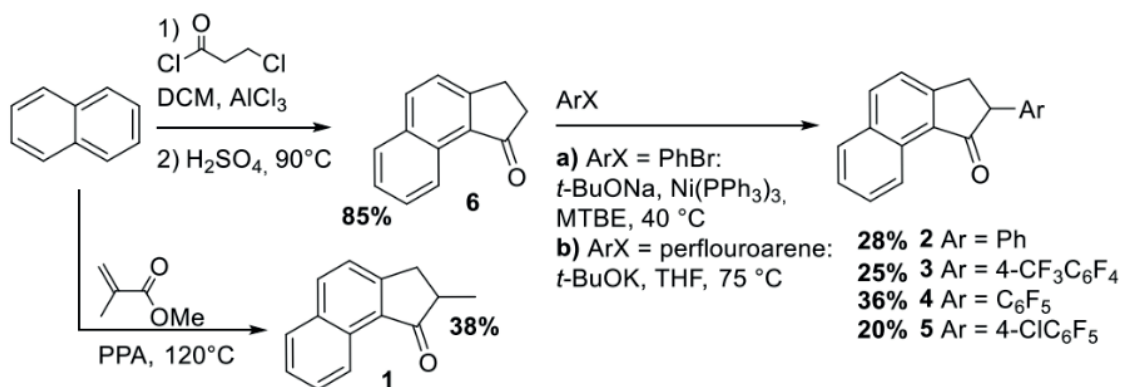


Рис. 19. Фотоиндуцируемый синтез нафтофуоринолинов из ацилоксимов

Приглашенный докладчик д.х.н. **Сабиров Денис Шамилович** (Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа) представил результаты работы своей научной группы, ориентированной на материаловедческие приложения фуллеренов и подробно описал их перспективность для создания органических солнечных батарей [83]; ингибиторов процессов радикально-цепного окисления органических субстратов; молекулярных переключателей; наноразмерных клеток Фарадея [84]; органокатализаторов и дезактиваторов электронно-возбужденных состояний. В докладе также подняты проблемы вычислительной химии, связанные с изучением полиаддуктов фуллеренов [85, 86], обсуждены особенности их строения, поляризуемости и реакционная способность [87].

Додонов Владимир Алексеевич, к.х.н. (Институт металлорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Нижний Новгород) сделал доклад о применении кооперативного бисамидного лиганда dpp-bian {1,2-бис[(2,6-диизопропилфенил)имино]аценафтен} в химии низковалентных элементов главных групп [88–90]. Кооперативные лиганды способны участвовать в химических реакциях наравне с координационным центром, поэтому комплексами с низковалентными центрами возможно регулирование способности активировать малые молекулы и связей элемент-углерод и управление оптическими и магнитными свойствами веществ.

Финогенов Даниил Николаевич (Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново) и **Чуфарин Алексей**

Евгеньевич (Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново) доложили о синтезе и исследовании фотофизических, окислительно-восстановительных и кислотно-основных свойств комплексов периферически хлорированного фталоцианина и тетрапиридинопорфиразина с элементами 13 группы [91–93]. Соединения представляют интерес в качестве материалов с *n*-типом проводимости.

Степарук Александр Сергеевич (Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) представил новые фотосенсибилизаторы для солнечных элементов. Основу красителей составляют тиено[3,2-*b*]индолы в качестве электронодонорной части и цианоакриловая кислота в качестве акцепторной; обе части соединены друг с другом олиготиофеновым π -проводящим мостиком (рис. 20) [94].

Стрельникова Юлия Владимировна (Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казанский федеральный университет, Казань) представила новые макроциклические лиганды «селенового» типа (рис. 21) на основе диминных производных (тиа)каликс[4]аренов для получения комплексов с катионами Ni(II), Co(II/III) и Pd(II) и последующего потенциального применения в качестве молекулярных магнетиков и спин-кроссоверов [95].

Шутилов Илья Денисович (Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казанский федеральный университет, Казань) в стендовых докладах описал синтез новых биядерных ком-

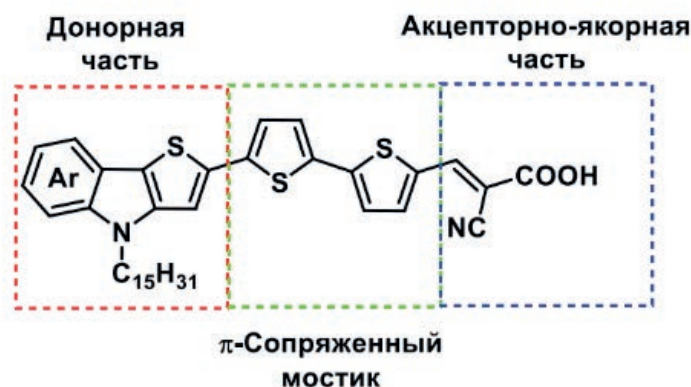


Рис. 20. Структура фотосенсибилизатора с тиено[3,2-*b*]индоловым фрагментом и фрагментом из цианоакриловой кислоты

плексов Mn(III) с полидентатными лигандами на основе тиакалис[4]аренов (рис. 22), а также комплексов Zn(II) с каликс[4]ареном, функционализированным (4-карбоксо)фенильными группами, которые могут использоваться как молекулярные магнетики [96]

1.6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Современная химия, как и вся наука, становится все более и более междисциплинарной. Исследования на стыке нескольких областей обладают синергетическим эффектом, поэтому, как правило, все прикладные работы имеют мультидисциплинарный характер. Изучение нековалентных взаимодействий относится к одному из наиболее активно развивающихся мультидисциплинарных направлений. Комплекс современных ме-

тодов исследования, включая экспериментальные методы и квантово-химические расчёты, позволил выявить и детально изучить различные типы нековалентных взаимодействий, роль многих из которых еще недавно не учитывалась в определении свойств соединений и материалов. К числу нековалентных взаимодействий относятся, в частности, водородные, галогенные, халькогенные и пниктогенные связи, ван-дер-ваальсовы взаимодействия, π - π -взаимодействия и т.п. Нековалентные взаимодействия имеют существенно меньшую энергию по сравнению с обычными ковалентными связями, однако, их роль в понимании современной химии велика. Низкая энергетика в сочетании с высокой направленностью и разнообразной природой нековалентных взаимодействий неклассического типа определяет значимость этих взаимодействий в фундаментальной и прикладной химии.

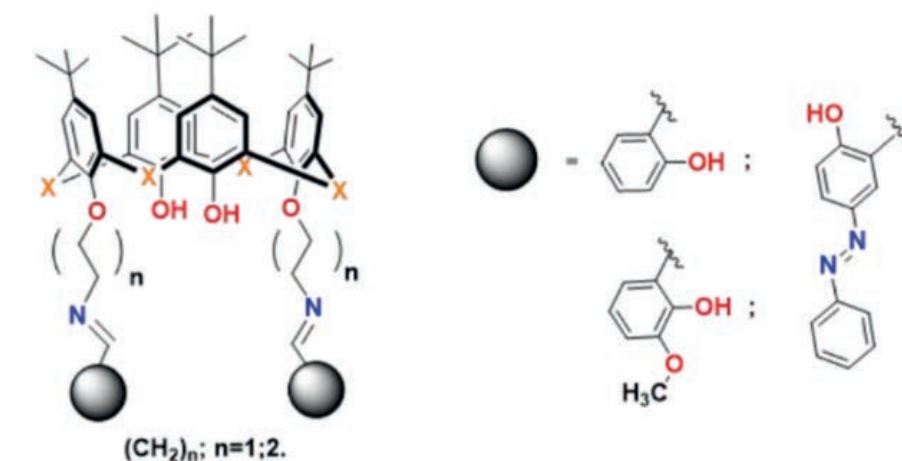


Рис. 21. Структура лиганда «саленового» типа

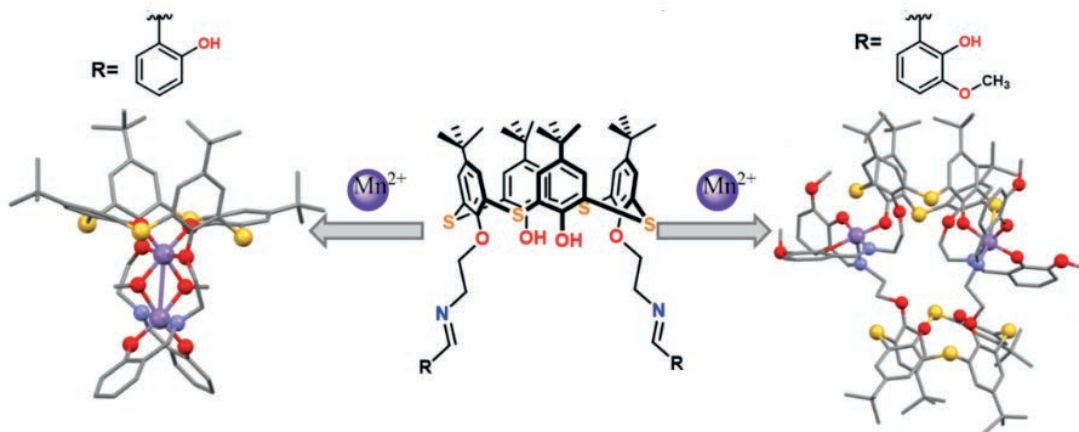


Рис. 22. Строение комплексов Mn с тиакаликс[4]аренами

Лекция пленарного докладчика профессора **Джузеппе Реснати** (Миланский технический университет, Милан, Италия) посвящена конструированию органических и элементоорганических соединений тетраэдрической формы, способных к участию в «σ-дырочных» нековалентных взаимодействиях, характерных для элементов 6–18 групп Периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева (галогенная связь, халькогенная связь, пниктогенная связь и т.п.) [97–100].

Приглашенный докладчик профессор РАН, д.х.н. **Бокач Надежда Арсеньевна** (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) прочитала лекцию о супрамолекулярных кристаллических структурах на основе комплексов d^8 металлов с дитиокарбаматными и дитиокарбонатными лигандами, способных к проявлению как электронодонорных, так и акцепторных свойств в нековалентном связывании [101–103]. На примере систем из дитиокарбаматов переходных металлов и донора галогенной связи 1,3,5-трифторбензола показана возможность получения изоструктурной серии сокристаллизатов с четырехкратной заменой Cu/Ni/Pd/Pt, в структурах которых идентифицированы металлосодержащие контакты с галогенной связью $C-I \cdots M$ (Ni, Pd, Pt) и семикоординационные $M \cdots I-C$ (Cu). Направленность взаимодействий I(σ-дырка) $\cdots d_z^2 M^{II}$ или $M^{II} \cdots I$ (электронный пояс) зависит от природы металлоцентра: при переходе от электрофильного Cu^{II} к значительно более нуклеофильным центрам Ni^{II} , Pd^{II} и Pt^{II} наблюдается пере-

ключение типа нековалентного связывания иода — через электронный пояс к σ-дырочному и, соответственно, переход от семикоординации к галогеновому связыванию. Присутствие неподеленных пар на атомах серы лигандов $Et_2NCS_2^-$ приводит к образованию дополнительных контактов с электронодефицитными фтораренами и ядро $\{d_z^2-MS_4\}$ проявляет себя как интегрированный акцептор в отношении π-дырочных доноров с образованием обращенных сэндвичевых структур.

Стабильность супрамолекулярных ансамблей, построенных за счет формирования межмолекулярной галогенной связи, определяется ее прочностью, поэтому не все галогенсодержащие соединения пригодны для создания самоорганизующихся многокомпонентных систем. **Байков Сергей Валентинович**, к.х.н. (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) представил доклад о способе управления прочностью $X \cdots N$ галогенных связей за счет изменения поляризации атомов галогенов, вызванной варьированием ковалентно-связанных с ним заместителей, координации галогенсодержащих соединений к металлоцентрам или с помощью дополнительных нековалентных взаимодействий иного типа [104].

Разработка стратегий направленной самосборки под действием межмолекулярных галогенных связей важная задача в контексте получения материалов с заранее заданными свойствами. **Рожков Антон Викторович**, к.х.н. (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) доложил об аддуктах комплексов платины(II) с

перфторароматическими производными ртути, образующихся за счет $\text{Hg}\cdots\text{Pt}$ и $\text{Hg}\cdots\text{C}$ нековалентных взаимодействий (рис. 23). Формирование таких гетерометаллически аддуктов сопровождается увеличением квантового выхода люминесценции до 6 раз.

Смирнов Андрей Сергеевич, к.х.н. (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) исследовал зависимость супрамолекулярной организации аддуктов 1,4-диизоцианобензолов и иодфторбензолов, построенных за счет галогенной связи $\text{I}\cdots\text{C}$, от строения используемого иодфторбензола, выступающего в качестве донора нековалентного взаимодействия. В большинстве случаев супрамолекулярные структуры представлены 1D цепями, построенными за счет галогенной связи $\text{I}\cdots\text{C}$. Однако в случае тетрафункционального донора тетраиодэтилена, происходит формирование более сложных пространственных структур также образованных за счет галогенных связей $\text{I}\cdots\text{C}$ [105].

Халькогенадиазолы применяются для получения анион-радикальных солей, комплексов с переносом заряда и в органической электронике в роли полисопряженных полупроводниковых материалов. **Семенов Николай Андреевич**, к.х.н., (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, Новосибирск) продемонстрировал образование супрамолекулярных аддуктов производных 1,2,5-халькогенадиазолов с основаниями Льюиса под действием халькогенной связи $\text{Se}\cdots\text{X}$ [106]. Устойчивость аддуктов и энергия переноса заряда зависят от природы гетероцикла и основания Льюиса, что может быть использовано в дизайне анионных оптических сенсоров.

Исследование нековалентных взаимодействий с помощью расчетных методов является важной задачей для моделирования супрамолекулярных ансамблей с прикладными свойствами. **Иванов Даниил Михайлович**, к.х.н. (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия) сделал доклад о применимости квантово-химических расчётов σ -дырочных взаимодействий (тетрельные, пниктогенные, халькогенные и галогенные связи) на основе кластерных моделей (Gaussian), моделей кристаллов

с периодическими граничными условиями (CP2K) в сравнении с данными высокоточного РСА [107]. Хорошая сходимость экспериментальных и теоретических значений наблюдается при низких величинах электронной плотности, однако в остальных случаях, вероятно, происходит систематическая недооценка расчётных величин по сравнению с экспериментальными [108–110]. Также обсуждена возможность использования различных компьютерных инструментов, таких как сечение одноэлектронного потенциала (ОЕР), функция локализации электронов (ELF) и разницы электронной плотности (EDD), для определения роли участников нековалентных взаимодействий [108–112].

Семенов Артем Валерьевич (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) доложил о новых «молекулярных контейнерах», размеры внутренних полостей которых позволяют удерживать молекулы гексана, 1,4-дихлорэтана и 1,4-дибормэтана. В основе новых материалов – *цис*-изомер 6-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты – молекулы при кристаллизации формируют галогенные связи $\text{Cl}\cdots\text{O}$, водородные связи с участием карбоксильных групп и $\pi\cdots\pi$ взаимодействия между ароматическими кольцами, что в конечном счете образует пористую структуру.

Жмыхова Маргарита Владимировна (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург) представила подход к получению новых перфторароматических производных серы, селена и теллура (рис. 24). Соединения могут выступать донорами халькогенных взаимодействий, что подтверждено получением их аддуктов с производными бипиридина, фенантролина и уротропина [113].

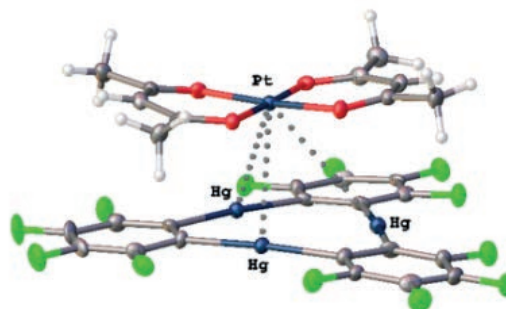


Рис. 23. Структура аддукта $\text{Pt}(\text{acac})_2 \cdot (\text{HgC}_6\text{F}_4)_3$ в кристалле

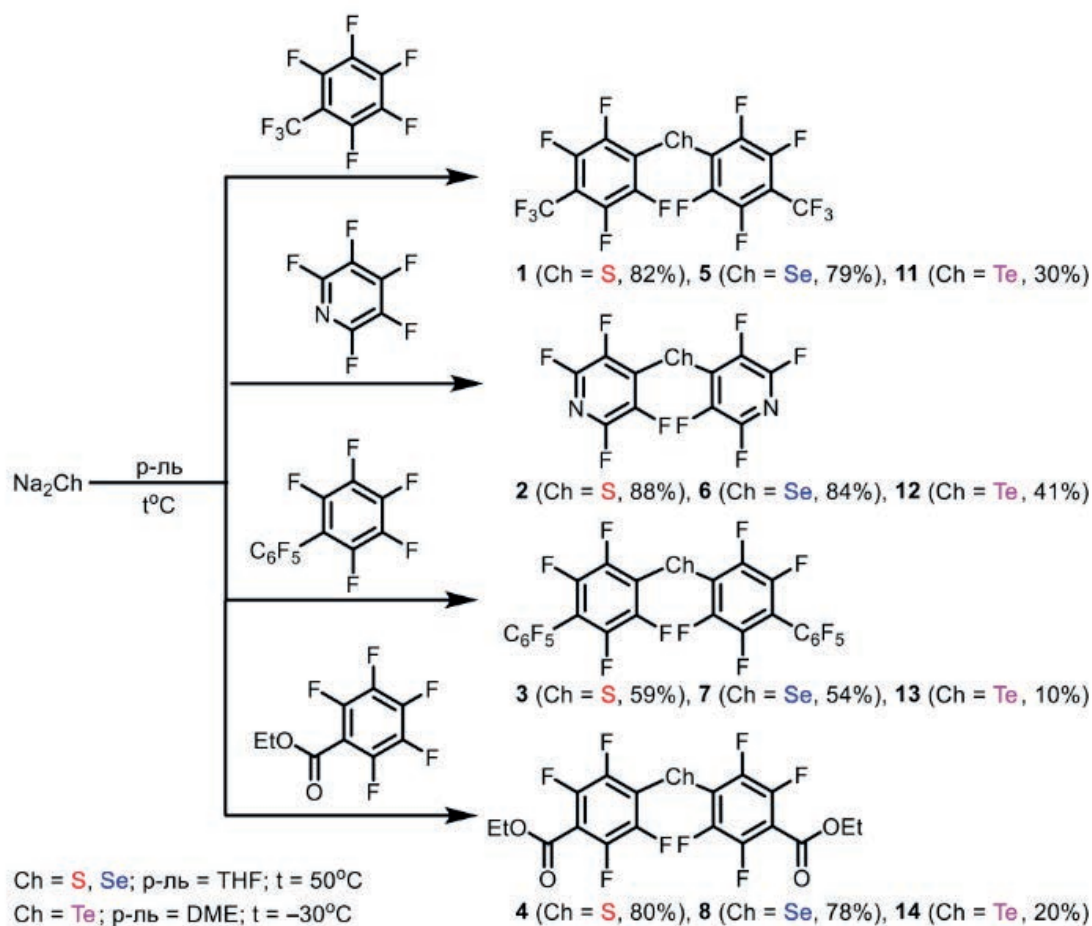


Рис. 24. Схема синтеза перфторароматических производных серы, селена и теллура

Подводя итоги семинара «Новые органические функциональные материалы», в очередной раз следует констатировать высокий научный уровень представленного материала. Выбранные оргкомитетом темы пленарных и приглашенных лекций, а также тематики устных и стендовых докладов, хорошо отражают основные тенденции развития органического материаловедения. Участники Семинара, как и все участники конференции «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» были открыты для взаимного обмена информацией и сотрудничества. Очевидно, что подобные научные мероприятия способствуют развитию науки и особенно актуальны сегодня, во время беспрецедентных исторических вызовов и открывшегося окна возможностей для нашей страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Все изображения, использованные в данном обзоре, заимствованы с адаптацией из сборника

тезисов докладов конференции «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» [114].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кашина Мария Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-3074>

Кинжалов Михаил Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-1212>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shi Y.-L., Wang X.-D. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, 31, 2008149. doi 10.1002/adfm.202008149
- Yang M., Mo C., Fang L., Li J., Yuan Z., Chen Z., Jiang Q., Chen X., Yu D. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, 30, 2000516. doi 10.1002/adfm.202000516

3. Chen C., Chi Z., Chong K.C., Batsanov A.S., Yang Z., Mao Z., Yang Z., Liu B. *Nat. Mater.* **2021**, *20*, 175–180. doi 10.1038/s41563-020-0797-2
4. Lu X.F., Fang Y., Luan D., Lou X.W.D. *Nano Lett.* **2021**, *21*, 1555–1565. doi 10.1021/acs.nanolett.0c04898
5. Lonappan L., Liu Y., Rouissi T., Brar S.K., Surampalli R.Y. *J. Clean. Prod.* **2020**, *244*, 118841. doi 10.1016/j.jclepro.2019.118841
6. Zhang Q., Jin T., Ye X., Geng D., Chen W., Hu W. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2106151. doi 10.1002/adfm.202106151
7. Yin X., Sarkar S., Shi S., Huang Q.-A., Zhao H., Yan L., Zhao Y., Zhang J. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 1908445. doi 10.1002/adfm.201908445
8. Little M.A., Cooper A.I. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 1909842. doi 10.1002/adfm.201909842
9. Thomas A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8328–8344. doi 10.1002/anie.201000167
10. Shu J.-C., Cao W.-Q., Cao M.-S. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2100470. doi 10.1002/adfm.202100470
11. Huang Q., Chen J., Liu M., Huang H., Zhang X., Wei Y. *Chem. Eng. J.* **2020**, *387*, 124019. doi 10.1016/j.cej.2020.124019
12. Han B., Wang H., Wang C., Wu H., Zhou W., Chen B., Jiang J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8737–8740. doi 10.1021/jacs.9b03766
13. Sun Q., Tang Y., Aguila B., Wang S., Xiao F.-S., Thallapally P.K., Al-Enizi A.M., Nafady A., Ma S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8670–8675. doi 10.1002/anie.201900029
14. Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Khayarov K.R., Zueva E.M., Dobrynin A.B., Islamov D.R., Yakhvarov D.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210973. doi 10.1002/anie.202210973
15. Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Saparina S.V., Gnezdilov O.I., Klimovitskii A.E., Ziganshina S.A., Nizameev I.R., Vakhitov I.R., Dobrynin A.B., Stoikov D.I., Evtugyn G.A., Sinyashin O.G., Kang X., Yakhvarov D.G. *Nanomater.* **2023**, *13*, 826. doi 10.3390/nano13050826
16. Kuchkaev A.M., Kuchkaev A.M., Sukhov A.V., Saparina S.V., Gnezdilov O.I., Klimovitskii A.E., Ziganshina S.A., Nizameev I.R., Asanov I.P., Brylev K.A., Sinyashin O.G., Yakhvarov D.G. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 3095. doi 10.3390/ijms24043095
17. Островский В.А., Трифонов Р.Е., Попова Е.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2012**, *4*, 765–777. [Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 768–780.] doi 10.1007/s11172-012-0108-4
18. Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 644. [Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 644.] doi 10.1070/RCR4864
19. Трифонов Р.Е., Островский В.А. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1585–1605. [Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1585–1605.] doi 10.1134/S1070428006110017
20. Khranchikhin A.V., Skryl'nikova M.A., Esaulkova I.L., Sinegubova E.O., Zarubaev V.V., Gureev M.A., Puzyk A.M., Ostrovskii V.A. *Molecules* **2022**, *27*, 7940. doi 10.3390/molecules27227940
21. Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А., Хлебцов Б.Н. *Усп. хим.* **2022**, *91*, RCR5058. [Khlebtsov N.G., Dykman L.A., Khlebtsov B.N. *Russ. Chem. Rev.* **2022**, *91*, RCR5058.] doi 10.57634/RCR5058
22. Guselnikova O., Audran G., Joly J.-P., Trelin A., Tretyakov E.V., Svorcik V., Lyutakov O., Marque S.R.A., Postnikov P. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4154–4161. doi 10.1039/D0SC06470J
23. Guselnikova O., Marque S.R.A., Tretyakov E.V., Mares D., Jerabek V., Audran G., Joly J.-P., Trusova M., Svorcik V., Lyutakov O., Postnikov P. *J. Mater. Chem. A* **2019**, *7*, 12414–12419. doi 10.1039/C9TA01630A
24. Guselnikova O., Postnikov P., Chehimi M.M., Kalachyovaa Y., Svorcik V., Lyutakov O. *Langmuir* **2019**, *35*, 2023–2032. doi 10.1021/acs.langmuir.8b03041
25. Guselnikova O., Trelin A., Miliutina E., Elashnikov R., Sajdl P., Postnikov P., Kolska Z., Svorcik V., Lyutakov O. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 28110–28119. doi 10.1021/acsami.0c04029
26. Bainova P., Joly J.-P., Urbanova M., Votkina D., Erzina M., Vokata B., Trelin A., Fitl P., Audran G., Vanthuyne N., Vinklerek J., Svorcik V., Postnikov P., Marque S.R.A., Lyutakov O. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 12859–12867. doi 10.1021/acscatal.3c02958
27. Votkina D., Petunin P., Miliutina E., Trelin A., Lyutakov O., Svorcik V., Audran G., Havot J., Valiev R., Valiulina L.I., Joly J.-P., Yamauchi Y., Mekkath J.H., Henzie J., Guselnikova O., Marque S.R.A., Postnikov P. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 2822–2833. doi 10.1021/acscatal.2c04685
28. Fershtat L.L., Makhova N.N. *ChemPlusChem* **2020**, *85*, 13–42. doi 10.1002/cplu.201900542
29. Zlotin S.G., Churakov A.M., Egorov M.P., Fershtat L.L., Klenov M.S., Kuchurov I.V., Makhova N.N., Smirnov G.A., Tomilov Y.V., Tartakovskiy V.A. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 731–749. doi 10.1016/j.mencom.2021.11.001

30. Larin A.A., Fershtat L.L. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 703–713. doi 10.1016/j.mencom.2022.11.001
31. Radzhabov A.D., Soldatova N.S., Ivanov D.M., Yusubov M.S., Kukushkin V.Y., Postnikov P.S. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 6743–6749. doi 10.1039/D3OB00833A
32. Belikov M.Y., Milovidova A.G., Ievlev M.Y. *New J. Chem.* **2022**, 46, 7845–7849. doi 10.1039/D2NJ01131J
33. Belikov M.Y., Milovidova A.G., Ievlev M.Y. *New J. Chem.* **2022**, 46, 11030–11034. doi 10.1039/D2NJ01658C
34. Sadykova Y.M., Zalaltdinova A.V., Smailov A.K., Trofimova L.M., Voronina J.K., Burirov A.R., Pudovik M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1605–1610. doi 10.1007/s10593-020-02856-5
35. Zalaltdinova A.V., Sadykova Y.M., Smailov A.K., Trofimova L.M., Burirov A.R., Pudovik M.A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2022**, 197, 549–550. doi 10.1080/10426507.2021.2008926
36. Volgin I.V., Batyr P.A., Matseevich A.V., Dobrovskiy A.Y., Andreeva M.V., Nazarychev V.M., Larin S.V., Goikhman M.Y., Vizilter Y.V., Askadskii A.A., Lyulin S.V. *ACS Omega.* **2022**, 7, 43678–43691. doi 10.1021/acsomega.2c04649
37. Wang X., Wilson T.J., Alentiev D., Gringolts M., Finkelshtein E., Bermeshev M., Long B.K. *Polym. Chem.* **2021**, 12, 2947–2977. doi 10.1039/D1PY00278C
38. Alentiev D.A., Bermeshev M.V. *Polym. Rev.* **2022**, 62, 400–437. doi 10.1080/15583724.2021.1933026
39. Islamova R.M., Dobrynin M.V., Vlasov A.V., Eremina A.A., Kinzhalov M.A., Kolesnikov I.E., Zolotarev A.A., Masloborodova E.A., Luzyanin K.V. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7, 5843–5846. doi 10.1039/C7CY02013A
40. Neplokh V., Kochetkov F.M., Deriabin K.V., Fedorov V.V., Bolshakov A.D., Eliseev I.E., Mikhailovskii V.Y., Ilatovskii D.A., Krasnikov D.V., Tchernycheva M., Cirilin G.E., Nasibulin A.G., Mukhin I.S., Islamova R.M. *J. Mater. Chem. C.* **2020**, 8, 3764–3772. doi 10.1039/C9TC06239D
41. Miroshnichenko A.S., Neplokh V., Mukhin I.S., Islamova R.M. *Materials* **2022**, 15, 8731. doi 10.3390/ma15248731
42. Goncharova I.K., Novikov R.A., Beletskaya I.P., Arzumanyan A.V. *J. Catal.* **2023**, 418, 70–77. doi 10.1016/j.jcat.2023.01.004
43. Goncharova I.K., Silaeva K.P., Arzumanyan A.V., Anisimov A.A., Milenin S.A., Novikov R.A., Soltyev P.N., Tkachev Y.V., Volodin A.D., Korlyukov A.A., Muzafarov A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2143–2151. doi 10.1021/jacs.8b12600
44. Platonov D.N., Kholodkov D.N., Goncharova I.K., Belaya M.A., Tkachev Y.V., Dorovatovskii P.V., Volodin A.D., Korlyukov A.A., Tomilov Y.V., Arzumanyan A.V., Novikov R.A. *Organometallics.* **2021**, 40, 3876–3885. doi 10.1021/acs.organomet.1c00291
45. Kashina M.V., Luzyanin K.V., Katlenok E.A., Novikov A.S., Kinzhalov M.A. *Dalton Trans.* **2022**, 51, 6718–6734. doi 10.1039/D2DT00252C
46. Bermesheva E.V., Wozniak A.I., Andreyanov F.A., Karpov G.O., Nechaev M.S., Asachenko A.F., Topchiy M.A., Melnikova E.K., Nelyubina Y.V., Gribov P.S., Bermeshev M.V. *ACS Catal.* **2020**, 10, 1663–1678. doi 10.1021/acscatal.9b04686
47. Хрычикова А.П., Меденцева Е.И., Бермешева Е.В., Возняк А.И., Кашина М.В., Кинжалов М.А., Бермешев М.В. *ЖПХ.* **2022**, 95, 1312–1319. [Khrychikova A.P., Medentseva E.I., Bermesheva E.V., Woznyak A.I., Kashina M.V., Kinzhalov M.A., Bermeshev M.V. *Russ J. Appl. Chem.* **2022**, 95, 1603–1610.] doi 10.31857/S0044461822100103
48. Metlyayeva S.A., Rodygin K.S., Lotsman K.A., Samoylenko D.E., Ananikov V.P. *Green Chem.* **2021**, 23, 2487–2495. doi 10.1039/D0GC04170J
49. Kniazeva M.V., Ovsyannikov A.S., Islamov D.R., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Dorovatovskii P.V., Solovieva S.E., Antipin I.S., Ferlay S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, 2022, e202200464. doi 10.1002/eqic.202200464
50. Khabirova S., Aleshin G., Anokhin E., Shchukina A., Zubenko A., Fedorova O., Averin A., Trusov L., Kalmykov S. *Dalton Trans.* **2023**, 52, 1731–1741. doi 10.1039/D2DT03548K
51. Matazova E.V., Egorova B.V., Zubenko A.D., Pashanova A.V., Mitrofanov A.A., Fedorova O.A., Ermolaev S.V., Vasiliev A.N., Kalmykov S.N. *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 12223–12236. doi 10.1021/acs.inorgchem.3c00314
52. Lugovik K.I., Fomin T.O., Minin A.S., Pozdina V.A., Shevyurin V.A., Benassi E., Belskaya N.P. *Dyes Pigm.* **2022**, 200, 110165. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110165
53. Muravev A.A., Ovsyannikov A.S., Konorov G.V., Islamov D.R., Usachev K.S., Novikov A.S., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Molecules.* **2022**, 27, 5178. doi 10.3390/molecules27165178
54. Arkhipova A.S., Timoshniko V.A., Polyakov N.E., Selyutina O.Y. *Book of Abstracts Proceedings of the 10th International Voevodsky Conference. Dedicated to the 105th anniversary of Academician Vladislav Voevodsky «Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes».* Novosibirsk, **2022**, 50035319.

55. Perevozchikova P.S., Chernikova E.Y., Shepel N.E., Fedorova O.A., Fedorov Y.V. *Spectrochim. Acta A.* **2023**, 286, 121971. doi 10.1016/j.saa.2022.121971
56. Chernikova E.Y., Berdnikova D.V. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15360–15376. doi 10.1039/D0CC06583H
57. Kritchenkov I.S., Elistratova A.A., Sokolov V.V., Chelushkin P.S., Shirmanova M.V., Lukina M.M., Dudenkova V.V., Shcheslavskiy V.I., Kalinina S., Reeß K., Rück A., Tunik S.P. *New J. Chem.* **2020**, 44, 10459–10471. doi 10.1039/D0NJ01405B
58. Starodubtseva R.R., Gibadullina E.M., Pazilova N.B., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Sudakov I.A., Vysh-takalyuk A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R., Bukharov S.V. *MedChemComm.* **2018**, 9, 2106–2120. doi 10.1039/C8MD00481A
59. Dubashynskaya N.V., Skorik Y.A. *Pharmaceuticals.* **2020**, 13, 83. doi 10.3390/ph13050083
60. Utochnikova V.V. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*. Ed. J.-C.G. Bünzli, V.K. Pecharsky. North Holland: Elsevier. **2021**, 318, 1–91. doi 10.1016/bs.hpcpre.2021.05.001
61. Utochnikova V.V., Aslandukov A.N., Vashchenko A.A., Goloveshkin A.S., Alexandrov A.A., Grzibovskis R., Bünzli J.-C.G. *Dalton Trans.* **2021**, 50, 12806–12813. doi 10.1039/D1DT02269E
62. Katkova S.A., Kozina D.O., Kisel K.S., Sandzhieva M.A., Tarvanen D., Makarov S., Porsev V.V., Tunik S.P., Kinzhalov M.A. *Dalton Trans.* **2023**, 52, 4595–4605. doi 10.1039/D3DT00080J
63. Kinzhalov M.A., Grachova E.V., Luzyanin K.V. *Inorg. Chem. Front.* **2022**, 9, 417–439. doi 10.1039/D1QI01288F
64. Кинжалов М.А., Лузянин К.В. *ЖХХ.* **2022**, 67, 54–96. [Kinzhalov M.A., Luzyanin K.V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2022**, 67, 48–90.] doi 10.31857/S0044457X22010068
65. Liu X., Huang D., Lai C., Zhang C., Qin L., Li B., Yi H., Deng R., Liu S., Zhang M., Lei L., Fu Y., Li L. *ACS Appl. Nano Mater.* **2021**, 4, 6760–6767. doi 10.1021/acsnm.1c00809
66. Timralieva A.A., Moskalenko I.V., Nesterov P.V., Shilovskikh V.V., Novikov A.S., Konstantinova E.A., Kokorin A.I., Skorb E.V. *ACS Omega.* **2023**, 8, 8276–8284. doi 10.1021/acsomega.2c06510
67. Sorokin S.P., Ievlev M.Y., Ershov O.V. *Dyes Pigm.* **2023**, 219, 111581. doi 10.1016/j.dyepig.2023.111581
68. Sadchikova E.V., Beliaev N.A., Alexeeva D.L., Safronov N.E., Belskaya N.P. *New J. Chem.* **2022**, 46, 22171–22184. doi 10.1039/D2NJ04085A
69. Sadchikova E.V., Safronov N.E., Beliaev N.A., Nenajdenko V.G., Belskaya N.P. *Molecules.* **2023**, 28, 3192. doi 10.3390/molecules28073192
70. Lazovskiy D.A., Skvortsov I.A., Novakova V., Stuzhin P.A. *Dalton Trans.* **2022**, 51, 5687–5698. doi 10.1039/D2DT00307D
71. Gladkikh A.Y., Kozlov M.I., Vashchenko A.A., Medved'ko A.V., Goloveshkin A.S., Bolshakova A.V., Latipov E.V., Utochnikova V.V. *Dalton Trans.* **2022**, 51, 16065–16069. doi 10.1039/D2DT02446B
72. Kozlov M.I., Kuznetsov K.M., Goloveshkin A.S., Burlakin A., Sandzhieva M., Makarov S.V., Ilina E., Utochnikova V.V. *Materials.* **2023**, 16, 959. doi 10.3390/ma16030959
73. Koronotov A.N., Afanaseva K.K., Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1474–1481. doi 10.1039/D0QO01571G
74. Balakhonov R.Y., Mekeda I.S., Shirinian V.Z. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, doi 10.1002/adsc.202300833
75. Orlova T., Lancia F., Loussert C., Iamsaard S., Katsonis N., Brasselet E. *Nat. Nanotechnol.* **2018**, 13, 304–308. doi 10.1038/s41565-017-0059-x
76. van Leeuwen T., Gan J., Kistemaker J.C.M., Pizzolato S.F., Chang M.-C., Feringa B.L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7054–7058. doi 10.1002/chem.201600628
77. Presnukhina S.I., Tarasenko M.V., Geyl K.K., Baykova S.O., Baykov S.V., Shetnev A.A., Boyarskiy V.P. *Molecules.* **2022**, 27, 7508. doi 10.3390/molecules27217508
78. Nakahara K., Iwasa S., Satoh M., Morioka Y., Iriyama J., Suguro M., Hasegawa E. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 359, 351–354. doi 10.1016/S0009-2614(02)00705-4
79. Nishide H., Iwasa S., Pu Y.-J., Suga T., Nakahara K., Satoh M. *Electrochim. Acta.* **2004**, 50, 827–831. doi 10.1016/j.electacta.2004.02.052
80. Xie Y., Zhang K., Yamauchi Y., Oyaizu K., Jia Z. *Mater. Horiz.* **2021**, 8, 803–829. doi 10.1039/D0MH01391A
81. Chepurnaya I.A., Karushev M.P., Alekseeva E.V., Lukyanov D.A., Levin O.V. *Pure Appl. Chem.* **2020**, 92, 1239–1258. doi 10.1515/pac-2019-1218
82. Kulikov I., Panjwani N.A., Vereshchagin A.A., Spallek D., Lukianov D.A., Alekseeva E.V., Levin O.V., Behrends J. *Energy Environ. Sci.* **2022**, 15, 3275–3290. doi 10.1039/D2EE01149B
83. Sabirov D.S. *J. Phys. Chem. C.* **2016**, 120, 24667–24674. doi 10.1021/acs.jpcc.6b09341
84. Sabirov D.S. *Fuller. Nanotub.* **2020**, 28, 71–77. doi 10.1080/1536383X.2019.1671369
85. Sabirov D.S., Terentyev A.O., Bulgakov R.G. *J. Phys. Chem. A.* **2015**, 119, 10697–10705. doi 10.1021/acs.jpca.5b07334

86. Sabirov D.S., Tukhbatullina A.A. *Nanomater.* **2022**, 12, 4404. doi 10.3390/nano12244404
87. Sabirov D.S. *J. Phys. Chem. C*. **2013**, 117, 1178–1182. doi 10.1021/jp310673j
88. Dodonov V.A., Kushnerova O.A., Baranov E.V., Novikov A.S., Fedushkin I.L. *Dalton Trans.* **2021**, 50, 8899–8906. doi 10.1039/D1DT01199E
89. Dodonov V.A., Kushnerova O.A., Rumyantsev R.V., Novikov A.S., Osmanov V.K., Fedushkin I.L. *Dalton Trans.* **2022**, 51, 4113–4121. doi 10.1039/D1DT04366H
90. Dodonov V.A., Makarov V.M., Zemnyukova M.N., Razborov D.A., Baranov E.V., Bogomyakov A.S., Ovcharenko V.I., Fedushkin I.L. *Organometallics*. **2023**, 42, 2558. doi 10.1021/acs.organomet.2c00640
91. Skvortsov I.A., Chufarin A.E., Zaitsev M.V., Kira-kosyan G.A., Stuzhin P.A. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, e202300425. doi 10.1002/ajoc.202300425
92. Finogenov D.N., Lazovskiy D.A., Kopylova A.S., Zhabanov Y.A., Stuzhin P.A. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. **2023**, 27, 12. doi 10.1142/S1088424623501134
93. Ryzhov I.V., Eroshin A.V., Zhabanov Y.A., Finogenov D.N., Stuzhin P.A. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 5379. doi 10.3390/ijms23105379
94. Steparuk A.S., Irgashev R.A., Zhilina E.F., Emets V.V., Grinberg V.A., Krivogina E.V., Belova E.V., Lazarenko P.I., Rusinov G.L., Kozyukhin S.A. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **2022**, 33, 6307–6317. doi 10.1007/s10854-022-07805-w
95. Akine S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, 72, 25–54. doi 10.1007/s10847-011-0026-3
96. Алдошин С.М., Антипин И.С., Овчаренко В.И., Соловьева С.Е., Богомяков А.С., Корчагин Д.В., Шилов Г.В., Юрьева Е.А., Мушенок Ф.Б., Боженко К.В., Утенышев А.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, 2, 534–540. [Aldoshin S.M., Antipin I.S., Ovcharenko V.I., Solov'eva S.E., Bogomyakov A.S., Korcha-gin D.V., Shilov G.V., Yur'eva E.A., Mushenok F.B., Bozhenko K.V., Utenyshev A.N. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 536–542.] doi 10.1007/s11172-013-0074-5
97. Cavallo G., Metrangolo P., Pilati T., Resnati G., Sansotera M., Terraneo G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3772–3783. doi 10.1039/B926232F
98. Metrangolo P., Resnati G. *Halogen Bonding I: Impact on Materials Chemistry and Life Sciences*. Cham: Springer. **2015**, 280. doi 10.1007/978-3-319-14057-5
99. Scilabra P., Terraneo G., Resnati G. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 1313–1324. doi 10.1021/acs.accounts.9b00037
100. Resnati G., Boldyreva E., Bombicz P., Kawano M. *IUCrJ.* **2015**, 2, 675–690. doi 10.1107/S2052252515014608
101. Zelenkov L.E., Ivanov D.M., Sadykov E.K., Bokach N.A., Galmés B., Frontera A., Kukushkin V.Y. *Cryst. Growth Des.* **2020**, 20, 6956–6965. doi 10.1021/acs.cgd.0c00999
102. Zelenkov L.E., Eliseeva A.A., Baykov S.V., Suslo-nov V.V., Galmés B., Frontera A., Kukushkin V.Y., Ivanov D.M., Bokach N.A. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, 8, 2505–2517. doi 10.1039/D1QI00314C
103. Zelenkov L.E., Eliseeva A.A., Baykov S.V., Ivanov D.M., Sumina A.I., Gomila R.M., Frontera A., Kukushkin V.Y., Bokach N.A. *Inorg. Chem. Front.* **2022**, 9, 2869–2879. doi 10.1039/D2QI00438K
104. Baykov S.V., Ivanov D.M., Kasatkina S.O., Galmés B., Frontera A., Resnati G., Kukushkin V.Y. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201869. doi 10.1002/chem.202201869
105. Smirnov A.S., Mikhherdov A.S., Rozhkov A.V., Gomila R.M., Frontera A., Kukushkin V.Y., Bokach N.A. *Chem. Asian J.* **2023**, 18, e202300037. doi 10.1002/asia.202300037
106. Radiush E.A., Pritchina E.A., Chulanova E.A., Dmitriev A.A., Bagryanskaya I.Y., Slawin A.M.Z., Woollins J.D., Gritsan N.P., Zibarev A.V., Semenov N.A. *New J. Chem.* **2022**, 46, 14490–14501. doi 10.1039/D2NJ02345H
107. Eliseeva A.A., Khazanova M.A., Cheranyova A.M., Aliyarova I.S., Kravchuk R.I., Oganessian E.S., Ryabykh A.V., Maslova O.A., Ivanov D.M., Beznosyuk S.A. *Crystals*. **2023**, 13, 712. doi 10.3390/cryst13050712
108. Ivanov D.M., Bokach N.A., Yu. Kukushkin V., Frontera A. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202103173. doi 10.1002/chem.202103173
109. Bulatova M., Ivanov D.M., Haukka M. *Cryst. Growth Des.* **2021**, 21, 974–987. doi 10.1021/acs.cgd.0c01314
110. Rozhkov A.V., Katlenok E.A., Zhmykhova M.V., Ivanov A.Y., Kuznetsov M.L., Bokach N.A., Kukushkin V.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 15701–15710. doi 10.1021/jacs.1c06498
111. Aliyarova I.S., Tupikina E.Y., Soldatova N.S., Ivanov D.M., Postnikov P.S., Yusubov M., Kukushkin V.Y. *Inorg. Chem.* **2022**, 61, 15398–15407. doi 10.1021/acs.inorgchem.2c01858
112. Efimenko Z.M., Eliseeva A.A., Ivanov D.M., Galmés B., Frontera A., Bokach N.A., Kukushkin V.Y. *Cryst. Growth Des.* **2021**, 21, 588–596. doi 10.1021/acs.cgd.0c01408

113. Rozhkov A.V., Zhmykhova M.V., Torubaev Y.V., Katlenok E.A., Kryukov D.M., Kukushkin V.Y. *Cryst. Growth Des.* **2023**, 23, 2593–2601. doi 10.1021/acs.cgd.2c01454
114. Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Санкт-Петербург: ВВМ. **2023**, 233.

Seminar “New Organic Functional Materials”

M. V. Kashina and M. A. Kinzhalov*

St. Petersburg University, Universitetskaya nab., 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

**e-mail: m.kinzhalov@spbu.ru*

Received October 19, 2023; revised October 29, 2023; accepted October 31, 2023

The “New Organic Functional Materials” seminar took place at St. Petersburg University as part of the All-Russian Conference featuring international participation that centered on “Ideas and Legacy of A.E. Favorsky in Organic Chemistry” from July 3–6, 2023. The seminar featured reports on organic materials possessing luminescent, photosensitizing, magnetic, conductive properties, and biological activity. The event also discussed innovative techniques for synthesizing functional organic molecules and their crystallochemical design. The review includes concise annotations of the reports and relevant references to the speakers’ works.

Keywords: organic materials, functional polymers, luminescence, OLED, organic current sources, magnetic materials, bioimaging, drug delivery

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 5-АЛКИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОУРИДИНА¹

© 2023 г. Я. Б. Платонова^{a, *}, В. А. Кириллова^a, А. Н. Волов^a, С. В. Савилов^{a, b}

^a ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

^b ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН,
Россия, 119071 Москва, Ленинский просп., 31

*e-mail: knoposk@gmail.com

Поступила в редакцию 01.10.2023 г.

После доработки 13.10.2023 г.

Принята к публикации 15.10.2023 г.

Описаны новые эффективные ингибиторы микобактерий на основе 5-замещенных производных 2-тиоуридина. Серия новых 5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина была синтезирована с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания Соногаширы 5-йод-2-тиопиримидинового основания с терминальными алкинами с хорошими выходами в ДМФА при комнатной температуре. Было обнаружено, что атом серы в положении С-2 пиримидинового кольца не оказывает влияния на выход целевых соединений. Все полученные соединения оценивали на предмет антимикобактериальной активности в отношении *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium tuberculosis* в концентрациях 0.1–100 мкг/мл с использованием МАВА теста. Синтезированные нуклеозиды проявили высокую антимикобактериальную активность в отношении *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium tuberculosis*. Полученные значения MIC₅₀ для 2-тионуклеозидов **14**, **15** и **16** (0.28–0.75 мкг/мл) значительно превосходят характеристики референтных препаратов рифампицина, D-циклосерина и изониазида, что создает интерес для дальнейшего более детального исследования.

Ключевые слова: 2-тиоуридин, антимикобактериальная активность, туберкулез, реакция Соногаширы

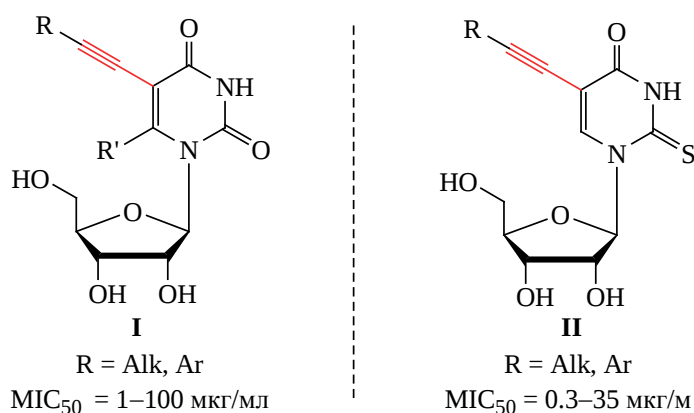
DOI: 10.31857/S0514749223120042, **EDN:** NZISZG

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез является инфекционным заболеванием, вызывающим наибольшее количество смертей во всем мире. Последние исследования, проведенные ВОЗ, выявили 9.6 миллиона новых случаев заболевания и 2 миллиона смертей в 2021 году [1]. Кроме того, появление и рост штаммов, вызывающих туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и с широкой лекарственной устойчивостью

(ШЛУ-ТБ), вызывают тревогу властей во всем мире. Эти штаммы туберкулеза характеризуются низким уровнем излечения и высоким уровнем смертности из-за трудностей в лечении [2, 3]. Помимо этого, в клиниках зарегистрировано больше случаев туберкулеза с полной лекарственной устойчивостью [4, 5]. За последние несколько лет был достигнут прогресс в поиске новых противотуберкулезных соединений [6, 7]. В настоящее время ведутся разработки лекарств для лечения лекарственно-чувствительного и/или лекарствен-

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.



Структуры C-5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина - эффективных ингибиторов микобактерий

но-устойчивого туберкулеза. Что касается МЛУ-ТБ, существуют эффективные зарубежные препараты, такие как бедаквилин (Sirturo®, Janssen Therapeutics, Титусвилль, Нью-Джерси, США) и деламанид (Delyba®, Otsuka Pharmaceutical, Токио, Япония). Но несмотря на недавние достижения, уже сообщалось о штаммах, устойчивых к этим новым молекулам, что усиливает острую необходимость в разработке новых лекарств для лечения туберкулеза [8–10]. Действительно, исследование новых препаратов против различных типов туберкулеза играет решающую роль в снижении заболеваемости и смертности, необходимых для достижения глобальных всемирных целей, установленных ВОЗ [1].

Анализ литературных данных о существующих в настоящее время соединениях, обладающих антимикобактериальной активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*, показал, что эффективными ингибиторами указанных микобактерий являются производные урацила и нуклеозиды на его основе [11, 12]. В продолжающихся усилиях по разработке новых и эффективных методов лечения микобактериальных инфекций наши предыдущие исследования 5-алкинилзамещенных пиримидиновых оснований и нуклеозидов **1** привели к идентификации производных уридина **1** с хорошей ингибирующей активностью в отношении *Mycobacterium bovis* (MIC₅₀ = 1.5–50 мкг/мл) и *Mycobacterium tuberculosis* (MIC₅₀ = 1.1–50 мкг/мл) в клеточных анализах [13]. В настоящем исследовании мы сообщаем о синтезе и противотуберкулезной активности 5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина **2** с различны-

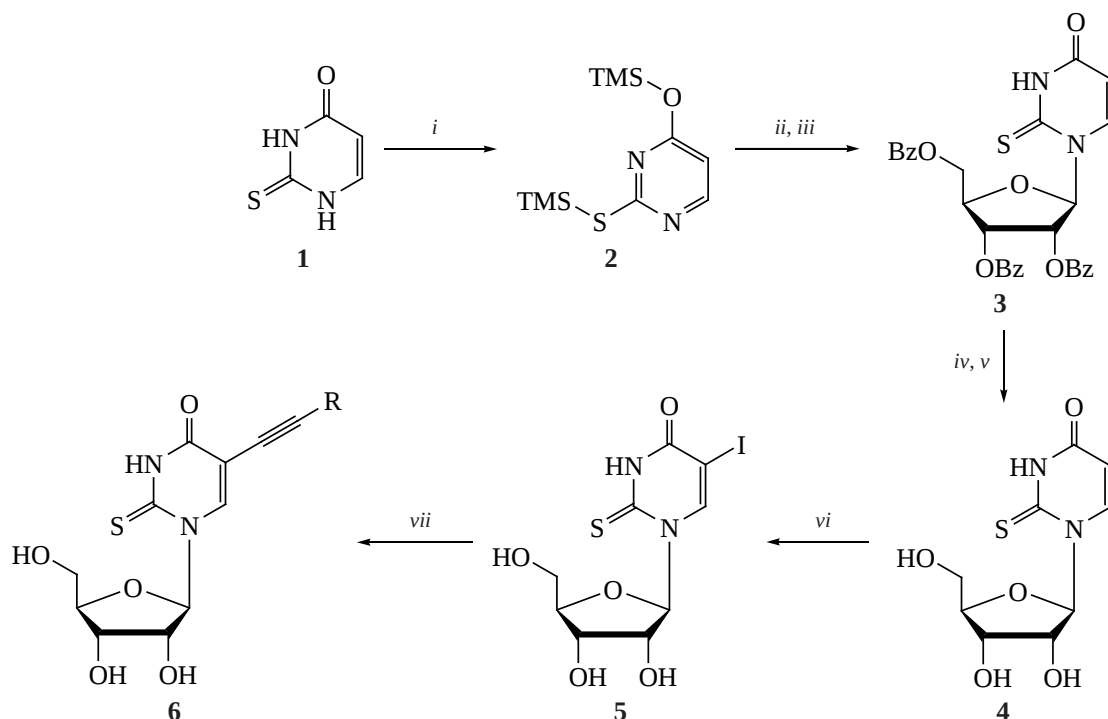
ми 5-алкильными, 5-циклоалкильными и 5-арильными заместителями против *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium tuberculosis in vitro* (см. рисунок). Следует отметить, что производные 2-тиоуридина представляют большой интерес, поскольку являются важными модифицированными единицами природных нуклеиновых кислот и играют важную роль в настройке процесса трансляции посредством взаимодействий кодон-антикодон [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целевые 5-алкинил-2-тиоуридины **6** были получены с помощью палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания Соногаширы 5-йод-2-тиоуридина **5** с различными терминальными ацетиленами с хорошими выходами. Известно, что реакция кросс-сочетания позволяет в мягких условиях напрямую ввести алкиновый фрагмент в пиримидиновое кольцо без образования большого количества побочных продуктов. Исходный 5-йод-2-тиоуридин **5** был синтезирован региоселективным C⁵-йодированием в сухом метаноле с использованием в качестве йодирующего агента монохлорида йода (ICl) с выходом 80% (схема 1). Следует отметить, что использование других галогенирующих агентов, таких как йод и N-йодсукцинимид, не привело к образованию 5-йод-6-метилуридина с хорошим выходом. В свою очередь, 2-тиоуридин **4** не является коммерчески доступным соединением и его синтез из 2-тиоурацила **1** представлен на схеме 1.

Из 2-тиоурацила **1** был получен триметилсилиловый эфир **2**, который затем взаимодействует с 2,3,5-три-O-бензоил-1-O-ацетил-β-D-рибозой по модифицированной методике Гильберта-Джонсона [16] в присутствии катализатора

Схема 1. Синтез 5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина



Реагенты, условия и выходы: i) ГМДС, триметилхлорсилан, кипячение, 5 ч, 99%; ii) SnCl_4 , 1,2-дихлорэтан, 1-О-ацетил-три-2,3,5-О-бензоил- β -D-рибофураноза, rt, 5 ч; iii) H_2O , NaHCO_3 , rt, 8 ч, 86%; iv) MeONa , метанол, rt, 2 ч; v) DOWEX 50X8 протонированная форма, 93%; vi) ICl , метанол, 500°C , 4 ч, 80%; vii) терминальный алкин, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Et_3N , CuI , ДМФА, rt, 71–92%.

Фриделя–Крафтса (кислота Льюиса) и дает бензоилированный нуклеозид **3**. Снятие защиты бензоильных групп метилатом натрия в метаноле привело к образованию желаемого 2-тиоурацилового нуклеозида **4**.

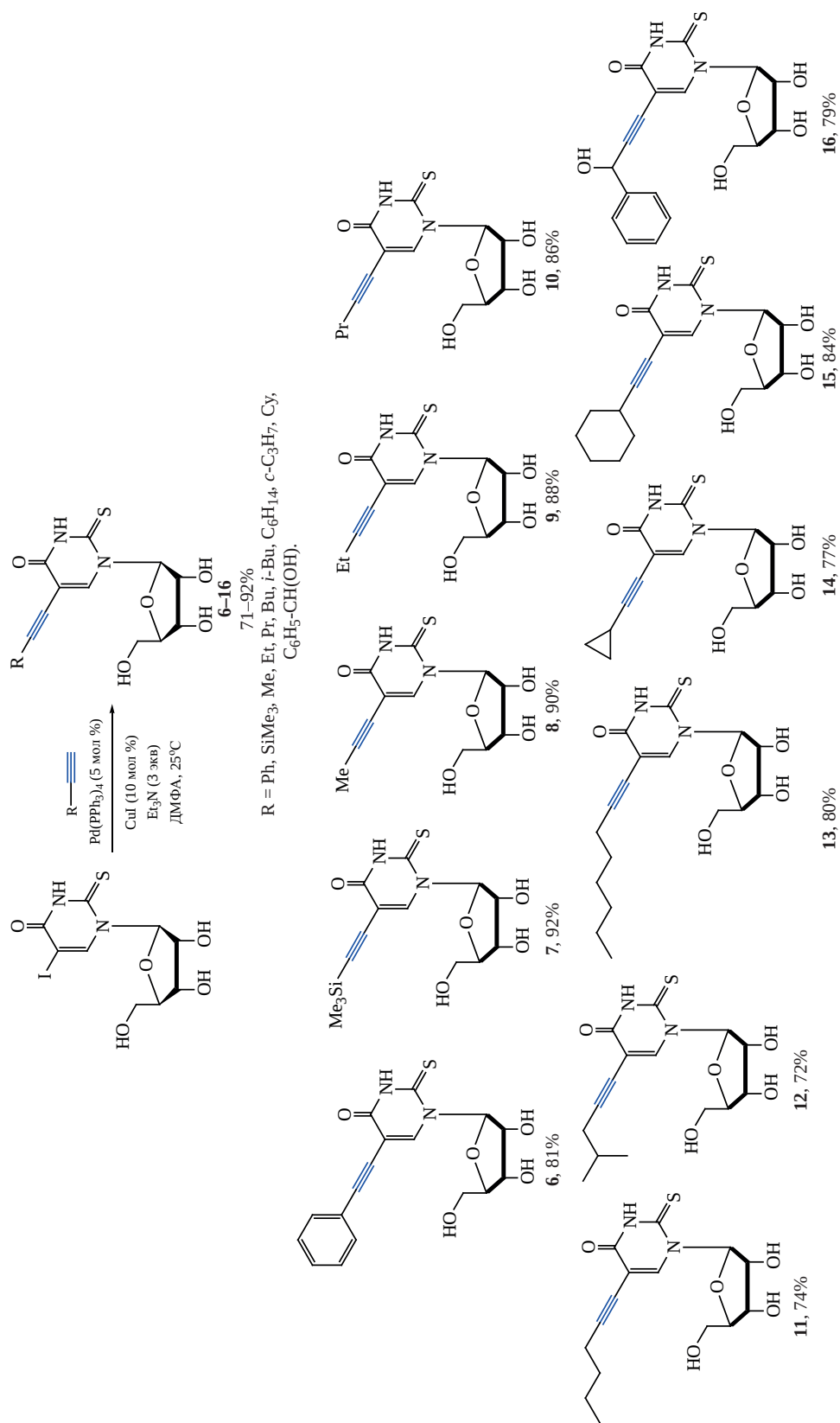
В нашем исследовании мы использовали комплекс тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) в качестве катализатора реакции сочетания Соногаширы, который показал отличную активность в этом процессе. В ходе подбора и оптимизации условий реакции 5-йод-2-тиоуридина с фенилацетиленом установлено, что оптимальным растворителем и основанием для реакции являются *N,N*-диметилформамид (ДМФА) и триэтиламин (Et_3N). Следует отметить, что использование полярных растворителей [ДМФА, *N,N*-диметилацетамид (ДМА), ацетонитрил] связано исключительно с низкой растворимостью исходного субстрата из-за образования межмолекулярных водородных связей.

Использование других оснований приводило к низкой конверсии исходных реагентов или

снижению конверсии целевого продукта из-за образования побочных продуктов. За ходом реакции Соногаширы следили с помощью ТСХ и ВЭЖХМС (ESI-TOF), и во всех случаях происходила полная конверсия исходного 5-йод-2-тиоуридина, а тиогруппа в положении C^2 пиримидинового основания не влияла на выходы целевых соединений. Следует также отметить, что высокая эффективность каталитической системы позволила проводить реакцию при комнатной температуре и не защищать гидроксильные группы 5-йод-2-тиоуридина.

После установления оптимальных условий реакции кросс-сочетания Соногаширы между 5-йод-2-тиоуридином и фенилацетиленом был успешно синтезирован ряд 5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина, варьируя природу заместителей при $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи терминального ацетилена, для установления связи структура-активность (схема 2). Также было обнаружено, что использование достаточно малого количества как катализатора, так и сокатализатора йодида меди(I)

Схема 2. Синтез C-5-замещенных производных 2-тиоуридина с помощью реакции кросс-сочетания Соногаширы с различными концевыми ацетиленами



позволило избежать как образования бициклического фурано[2,3-*d*]пиримидина, так и продукта окислительная димеризация исходного ацетилена, протекающая по механизму реакции Глазера.

Строение полученных соединений однозначно подтверждено методами ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Чистоту полученных 5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина определяли с помощью ВЭЖХМС и элементного анализа. Установлено, что значения химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C в ароматической области 5-алкинилуридинов сильно отличаются от фурано[2,3-*d*]пиримидинов. В масс-спектрах высокого разрешения значения m/z полностью соответствуют расчетным, а полученные фрагментации также подтверждают образование целевых соединений.

Полученные 5-алкинил-2-тиоуридины **6–16** оценивали *in vitro* против *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) с помощью использованием количественного теста с реагентом «аламаровый синий» (МАВА-тест) в концентрациях от 0.1 до 100 мкг/мл. Рифампицин, изониазид

и D-циклосерин были использованы в качестве веществ контрольной группы. Результаты испытаний *in vitro* для производных 5-алкинил-2-тиоуридина описаны в таблице как процентное ингибирование при различных концентрациях и минимальной концентрации, обеспечивающей 50% ингибирование (MIC_{50}).

Данные МАВА-теста на антимикобактериальную активность в различных средах показали (см. таблицу), что большинство синтезированных производных 5-алкинилзамещенных-2-тиоуридина обладают высокой эффективностью ингибирования изученных клеточных линий, в особенности соединения, имеющие объемный алкил или ароматический заместитель в положении C^5 пиримидинового кольца. Полученные данные коррелируют с нашими предыдущими исследованиями, посвященными 5-алкинилзамещенным производным урацила и уридина [13]. Наибольшую активность проявили 5-фенил-**6**, 5-циклопропил-**14**, 5-циклогексил-**15** и 5-фенил-(3-гидрокси-3-фенилпроп-1-ин-1-ил)-**16** этинил-2-тиоуридины и показали значения MIC_{50} 0.2–1.5 мкг/мл соответственно.

In vitro оценка соединений **6–16** в отношении BCG и H37Rv-TB в различных средах (MIC_{50} в мкМ)

Соединение	Мол. масса	Рассчит. коэф. липофильности ^a	<i>M. bovis</i> (BCG)			<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)		
			GAS	GAST	7H12	GAS	GAST	7H12
6	360.07	0.57	0.8	1.1	1.7	1.1	1.3	1.5
7	356.09	0.43	—	—	—	—	—	—
8	298.06	–1.26	32.1	32.4	33.1	34.6	35.1	35.3
9	312.08	–0.73	28.9	29.5	29.8	29.3	29.7	30.4
10	326.09	–0.20	27.8	28.1	28.5	28.0	28.3	28.7
11	340.11	0.32	11.2	11.5	12.0	12.1	12.8	13.2
12	340.11	0.19	10.9	11.2	11.6	11.6	11.9	12.4
13	368.14	1.38	12.4	12.8	13.4	12.2	12.6	13.4
14	324.08	–0.82	0.63	0.71	0.75	0.59	0.62	0.68
15	366.12	0.86	0.39	0.42	0.47	0.41	0.44	0.50
16	390.09	–1.60	0.28	0.32	0.36	0.34	0.37	0.42
Рифампицин	822.95	3.71	0.81	0.67	0.39	0.84	0.77	0.80
Изониазид	137.14	–0.67	0.93	0.78	0.72	0.95	0.97	1.01
D-циклосерин	102.09	–1.19	5.1	5.3	5.6	5.2	5.4	5.7

^a Коэффициент липофильности рассчитан программой ChemDraw версия 14.0

Замена фенильного кольца на 3-гидрокси-3-фенилпроп-1-ин-1-ильный фрагмент в 5-алкинильной боковой цепи привела к значительному улучшению активности против обеих микобактерий. Повышенная активность **16**, возможно, связана с усилением взаимодействия (H-связывания) гетероарильного кольца с микобактериальными ферментами. Следует отметить, что наличие тиогруппы в положении C² пиримидинового кольца значительно повышает антимикобактериальную активность в отношении *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) по сравнению с нашими предыдущими результатами и эталонными соединениями, из чего можно сделать вывод, что дальнейшие исследования в этой области являются перспективным и весьма актуальными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты и растворители были получены и очищены в соответствии со стандартными методиками. Используемые реактивы были приобретены в Sigma-Aldrich Co. и использованы без дополнительной очистки, если не указано иное. Дихлорметан (ДХМ) и метанол осушали гидридом кальция в атмосфере аргона, *N,N*-диметилформамид (ДМФА) осушали пятиокисью фосфора в атмосфере аргона, все растворители хранили под аргоном.

2-Тиоурацил, 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил-β-*D*-рибофураноза, гексаметилдисалазан (ГМДС), триметилхлорсилан (ТМХС), тетрагидрохлорид олова(IV), метоксид натрия, ионообменная смола dowex 50X8, йодид меди(I), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), триэтиламин (ТЭА), фенилацетилен, этилтриметилсилан, циклопропилацетилен, пропин, бутин-1, пентин-1, гексин-1, октин-1, циклогексилацетилен, 1-фенил-2-пропин-1-ол, 4-метил-пентин-1 производства фирмы ABCR Chemical и Merck использовали без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ¹H (600 МГц) и ¹³C (150 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Ascend 600 (Германия) в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС (тетраметилсилан) (0.00 м.д., ДМСО-*d*₆: 2.50 м.д., CDCl₃: 7.26 м.д. для ядер ¹H; ДМСО-*d*₆: 39.50 м.д., CDCl₃: 77.00 м.д. для ядер ¹³C), температура измерения ЯМР – 25°C. ТСХ

проводили с использованием пластин Merck Silica F₂₅₄, элюент – ДХМ, проявитель – УФ-излучение. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы с использованием ионизации электроспреем (Bruker LC-QTOF maXis II). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия).

2-Триметилсилилтио-4-триметилсилилоксипиримидин (2). Суспензию производного урацила **1** (1.28, 10 ммоль) в 30 мл 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана (ГМДС) и 1 мл триметилсилилхлорида кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч до получения прозрачного раствора. Раствор охлаждали, и избыток ГМДС удаляли при пониженном давлении (на ротационном испарителе). Силилированное производное урацила выдерживали под аргоном до дальнейшего использования. Небольшой образец маслянистого сиропа растворяли в CDCl₃ и проверяли на полное силилирование методом ЯМР-спектроскопии. Выход 2.70 г (99%), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.33 с (9H), 0.44 с (9H), 6.3 д (1H, *J* 5.6 Гц), 8.1 д (1H, *J* 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.10, 0.25, 106.0, 145.3, 157.64, 167.49. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 273.0872 [*M* + *H*]⁺. C₁₀H₂₀N₂OSSi₂. *M* + *H* 273.0868.

2-Тио-1-(2',3',5'-три-*O*-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)(3H)пиримидин-2,4-дион (3). Силилированное производное урацила **2** (1.36 г, 5 ммоль), выдержанное в атмосфере аргона, растворяли в 50 мл 1,2-дихлорэтана и 1.43 г (0.65 мл, 5.5 ммоль) SnCl₄ (10% избыток) добавляли к раствору при интенсивном перемешивании. Затем к смеси по каплям добавляли раствор 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил-β-*D*-рибофуранозы (4.4 г, 8.8 ммоль), в 50 мл 1,2-дихлорэтана до получения слегка желтоватого раствора. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, реакцию контролировали методом ТСХ (дихлорметан–метанол, 9:1). Полученный раствор выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ при интенсивном перемешивании и затем оставляли на ночь. Суспензию фильтровали через силикагель и гель дважды промывали 50 мл этилацетата и дважды 100 мл хлороформа. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, выделяли с помощью колоноч-

ной хроматографии на силикагеле и выпаривали досуха. Остаток выделяли при помощи перекристаллизации из этанола с получением белого порошка или кристаллов. Выход 2.46 г (86%), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 4.72 д (2H, J 4.7 Гц), 4.85 к (1H, J 5.1 Гц), 5.83 т (1H, J 6.1 Гц), 5.8–5.9 м (1H), 5.97 д (1H, J 8.2 Гц), 7.22 д (1H, J 4.7 Гц), 7.4–8.0 м (16H), 12.7 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 63.63, 70.23, 73.88, 79.50, 90.19, 107.36, 128.54–134.05, 140.56, 159.43, 164.55, 164.65, 165.58, 176.16. Масс-спектр (HRMS), m/z : 573.1281 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$. $M + \text{H}$ 573.1287.

2-Тио-1- β -D-рибофуранозил(3H)пиримидин-2,4-дион (4). Бензоилированное производное нуклеозида **3** (69 мг, 1.2 ммоль) растворяли в смеси 20 мл абсолютного CH_3OH и 3.9 мл 5%-ного метанолового раствора NaOCH_3 . Раствор выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 ч и завершение реакции определяли методом ТСХ (дихлорметан–метанол, 3:1).

Нейтрализация раствора была достигнута при добавлении ионообменной смолы DOWEX-50 WX-8 (протонированная форма), предварительно промытой CH_3OH . После чего смолу отфильтровали, выпарили CH_3OH и добавили 20 мл воды. Метиловый эфир бензойной кислоты (или уксусной кислоты) экстрагировали 2 раза по 30 мл диэтиловым эфиром и водную фракцию лиофилизировали для получения незащищенного нуклеозида. Выход 29 мг (93%), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.60 м (2H), 3.88 м (1H), 3.95 к (1H, J 4.6 Гц), 4.04 к (1H, J 4.4 Гц), 5.07 д (1H, J 5.0 Гц), 5.2 т (1H, J 4.5 Гц), 5.37 д (1H, J 5.3 Гц), 5.95 д (1H, J 8.1 Гц), 6.53 д (1H, J 3.7 Гц), 8.14 д (1H, J 8.1 Гц), 12.50 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 60.03, 69.12, 74.71, 84.80, 92.74, 106.56, 141.13, 159.73, 176.53. Масс-спектр (HRMS), m/z : 261.0514 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. $M + \text{H}$ 261.0500.

5-Иод-2-тиоуридин (5). К суспензии 2-тиоуридина **4** (1 г, 2.60 ммоль) в сухом метаноле (50 мл), перемешиваемой при температуре 450°C, добавляли монохлорид йода (0.6 г, 3.90 ммоль) и выдерживали смесь в течение 2 ч при данной температуре. После завершения реакции (контроль ТСХ) процесс завершали добавлением насыщен-

ного водного раствора тиосульфата натрия и продукт экстрагировали дихлорметаном (2 $\times$ 100 мл). Органические экстракты объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали на ротационном испарителе. Полученный неочищенный продукт добавляли к 7 н. раствору аммиака в метаноле при 0°C. Реакции давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч до получения желтого раствора. Затем растворитель удаляли на ротационном испарителе, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан–метанол, 9:1) на силикагеле. Выход 75 мг (75%), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.68–3.65 м (1H, H^4), 3.69–3.55 м (2H, H^5), 4.08 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.46 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.55 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.82 д (1H, OH^3 , J 6.3 Гц), 4.99 д (1H, OH^2 , J 4.8 Гц), 6.03 д (1H, H^1 , J 3.7 Гц), 11.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 53.1, 62.5, 70.3, 71.0, 84.4, 87.3, 151.1, 152.4, 162.9. Масс-спектр (HRMS), m/z : 386.9472 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 28.12; Н 2.98; N 7.30. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 27.99; Н 2.87; N 7.25. $M + \text{H}$ 386.9467.

Общая методика получения С-5-алкинилзамещенных производных 2-тиоуридина с помощью палладий- и медь-катализируемой реакции Соногаширы. Тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (5 мол %), йодид меди(I) (10 мол %), триэтиламин (3.0 экв) и источник ацетилен (1 экв) добавляли к раствору 5-иод-2-тиоуридина (1 экв) в безводном диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч в атмосфере азота (ход реакции контролировали методом ТСХ в метанол–трихлорметан (1:4; об/об). После перемешивания в течение 12 ч, к реакционной смеси добавляли 15 капель 5%-ной динатриевой соли ЭДТА/ H_2O и концентрировали содержимое в ротационном испарителе. Полученный остаток выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя трихлорметан–метанол (95:5, об/об) в качестве элюента для получения целевых соединений в виде белого твердого вещества.

5-Фенилэтинил-2-тиоуридин (6). Получен из 50 мг **5** и 13.2 мг фенилацетилен (согласно общей методике). Выход 34.5 мг (74%), белый порошок,

т.пл. 192°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.32–3.28 м (1H, H^4), 3.54–3.47 м (2H, H^5), 4.10 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.21 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.38 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.47 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.62 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.98 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 7.56–7.40 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 11.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 61.5, 69.4, 70.1, 83.5, 86.4, 87.1, 89.2, 91.5, 122.4, 128.2, 128.6, 132.5, 150.7, 151.9, 161.7. Масс-спектр (HRMS), m/z : 361.0817 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 56.83; H 4.60; N 7.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 56.66; H 4.47; N 7.77. $\text{M} + \text{H}$ 361.0813.

5-(Триметилсилил)этинил-2-тиоуридин (7).

Получен из 50 мг **5** и 12.7 мг этинилтриметилсилана согласно общей методике. Выход 36 мг (78%), белый порошок, т.пл. 181°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.18 с (9H, CH_3), 3.31–3.27 м (1H, H^4), 3.56–3.50 м (2H, H^5), 4.12 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.20 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.41 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.48 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.60 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.95 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.9, 60.9, 69.5, 70.0, 83.6, 86.5, 87.2, 89.3, 91.3, 150.4, 151.8, 161.5. Масс-спектр (HRMS), m/z : 357.0893 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 47.32; H 5.79; N 7.90. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$. Вычислено, %: C 47.17; H 5.66; N 7.86. $\text{M} + \text{H}$ 357.0896.

5-Метилэтинил-2-тиоуридин (8).

Получен из 50 мг **5** и 5.2 мг пропина согласно общей методике. Выход 29.7 мг (77%), белый порошок, т.пл. 186°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.82 с (3H, CH_3), 3.30–3.28 м (1H, H^4), 3.57–3.51 м (2H, H^5), 4.11 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.21 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.39 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.47 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.65 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.90 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.6, 60.7, 69.7, 70.2, 83.8, 86.6, 87.0, 89.4, 91.5, 150.3, 151.7, 161.4. Масс-спектр (HRMS), m/z : 299.0634 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 48.55; H 4.89; N 9.44. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 48.31; H 4.73; N 9.39. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 299.0657.

5-Этилэтинил-2-тиоуридин (9).

Получен из 50 мг **5** и 7 мг бутина-1 согласно общей методике. Выход 31.9 мг (79%), белый порошок, т.пл. 184°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 2.38 к (2H, CH_2 ,

J 7.5 Гц), 3.29–3.26 м (1H, H^4), 3.55–3.50 м (2H, H^5), 4.10 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.23 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.38 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.46 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.63 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.92 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 15.6, 28.9, 60.8, 69.9, 70.3, 83.7, 86.8, 87.1, 89.6, 91.3, 150.5, 151.8, 161.5. Масс-спектр (HRMS), m/z : 313.0821 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 50.14; H 5.30; N 9.02. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 49.99; H 5.16; N 8.97. $\text{M} + \text{H}$ 313.0813.

5-(*n*-Пропил)этинил-2-тиоуридин (10).

Получен из 50 мг **5** и 8.8 мг пентина-1 согласно общей методике. Выход 33.8 мг (80%), белый порошок, т.пл. 187°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.08–0.98 м (3H, CH_3), 1.59–1.42 м (2H, CH_2), 2.26–2.07 м (2H, CH_2), 3.30–3.26 м (1H, H^4), 3.56–3.50 м (2H, H^5), 4.12 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.25 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.36 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.45 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.62 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.91 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.3, 20.4, 21.9, 60.7, 70.0, 70.2, 83.6, 86.7, 87.1, 89.7, 91.2, 150.4, 151.9, 161.3. Масс-спектр (HRMS), m/z : 327.0979 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.63; H 5.71; N 8.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 51.52; H 5.56; N 8.58. $\text{M} + \text{H}$ 327.0970.

5-(*n*-Бутил)этинил-2-тиоуридин (11).

Получен из 50 мг **5** и 10.6 мг гексина-1 согласно общей методике. Выход 32.2 мг (73%), белый порошок, т.пл. 180°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.40–1.25 м (4H, 2CH_2), 2.31 т (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.31–3.25 м (1H, H^4), 3.52–3.48 м (2H, H^5), 4.09 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.22 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.33 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.41 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.59 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.89 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 14.3, 20.2, 23.2, 29.4, 60.6, 69.8, 70.1, 83.4, 86.5, 86.8, 89.5, 91.0, 150.4, 151.8, 161.1. Масс-спектр (HRMS), m/z : 341.1135 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 53.12; H 6.10; N 8.34. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 52.93; H 5.92; N 8.23. $\text{M} + \text{H}$ 341.1126.

5-(Изобутил)этинил-2-тиоуридин (12). Получен из 50 мг **5** и 10.6 мг 4-метил-пентина-1 согласно общей методике. Выход 31.3 мг (71%), бе-

лый порошок, т.пл. 181°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.92 д (6H, CH_3 , J 6.4 Гц), 1.75 септет (1H, CH, J 6.4 Гц), 3.32–3.25 м (1H, H^4), 3.39 д (2H, CH_2 , J 6.5 Гц), 3.51–3.48 м (2H, H^5), 4.07 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.21 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.34 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.39 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.60 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.90 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 18.8, 30.8, 60.5, 69.8, 69.9, 70.2, 83.4, 86.4, 86.9, 89.6, 91.0, 150.3, 151.6, 160.8. Масс-спектр (HRMS), m/z : 341.1129 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 53.20; Н 6.17; N 8.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 52.93; Н 5.92; N 8.23. $\text{M} + \text{H}$ 341.1126.

5-(*n*-Гексил)этинил-2-тиоурин (13). Получен из 50 мг **5** и 14.3 мг октина-1 согласно общей методике. Выход 37.2 мг (78%), белый порошок, т.пл. 178°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.38–1.27 м (6H, 3CH_2), 1.61–1.54 м (2H, CH_2), 2.38 т (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.33–3.27 м (1H, H^4), 3.49–3.46 м (2H, H^5), 4.09 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.22 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.33 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.40 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.58 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.91 (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 18.9, 20.2, 23.3, 29.5, 29.7, 32.3, 60.5, 70.2, 70.4, 83.5, 86.5, 87.1, 89.8, 91.1, 150.4, 151.8, 160.6. Масс-спектр (HRMS), m/z : 369.1428 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 55.68; Н 6.81; N 7.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.42; Н 6.57; N 7.60. $\text{M} + \text{H}$ 369.1439.

5-Циклопропилэтинил-2-тиоурин (14). Получен из 50 мг **5** и 8,6 мг циклопропилацетилена согласно общей методике. Выход 31,5 мг (75%), белый порошок, т.пл. 188°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.71–0.65 м (2H, CH_2), 0.96–0.92 м (2H, CH_2), 1.89–1.84 м (1H, CH), 3.36–3.29 м (1H, H^4), 3.52–3.47 м (2H, H^5), 4.12 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.25 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.36 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.44 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.61 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.96 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.7, 13.4, 60.7, 70.3, 70.6, 83.6, 86.7, 87.4, 89.9, 91.3, 150.6, 152.0, 160.9. Масс-спектр (HRMS), m/z : 325.0817 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 51.99; Н 5.11; N 8.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 51.84; Н 4.97; N 8.64. $\text{M} + \text{H}$ 325.0813.

5-Циклогексилэтинил-2-тиоурин (15). Получен из 50 мг **5** и 14 мг циклогексилацетилена согласно общей методике. Выход 36 мг (76%), белый порошок, т.пл. 191°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.10–1.03 м (2H, CH_2), 1.16–1.11 м (1H, CH), 1.27–1.21 м (2H, CH_2), 1.69–1.62 м (1H, CH), 1.77–1.71 м (4H, 2CH_2), 1.95–1.90 м (1H, CH), 3.37–3.29 м (1H, H^4), 3.53–3.47 м (2H, H^5), 4.14 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.26 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.37 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.45 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.60 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.95 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 11.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.7, 13.4, 26.2, 26.5, 33.1, 42.1, 60.9, 70.4, 70.7, 83.7, 86.7, 87.3, 90.0, 91.4, 150.8, 152.1, 160.8. Масс-спектр (HRMS), m/z : 367.1288 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 55.92; Н 6.23; N 7.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.72; Н 6.05; N 7.64. $\text{M} + \text{H}$ 367.1283.

5-(3-Фенил-3-гидрокси)этинил-2-тиоурин (16). Получен из 50 мг **5** и 17.1 мг 1-фенил-2-пропин-1-ола согласно общей методике. Выход 36.4 мг (72%), белый порошок, т.пл. 185°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.24 с (1H, OH), 3.34–3.28 м (1H, H^4), 3.52–3.47 м (2H, H^5), 4.12 к (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 4.26 д (1H, OH^5 , J 5.5 Гц), 4.35 т (1H, H^2 , J 5.8 Гц), 4.46 д (1H, OH^3 , J 6.5 Гц), 4.62 д (1H, OH^2 , J 4.9 Гц), 5.40 т (1H, CH, J 2.2 Гц), 5.93 д (1H, H^1 , J 3.8 Гц), 7.56–7.23 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 11.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 14.5, 60.7, 61.9, 70.1, 70.6, 83.9, 86.8, 87.5, 90.3, 91.6, 126.8, 127.2, 129.1, 139.8, 150.5, 152.0, 160.7. Масс-спектр (HRMS), m/z : 391.0920 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 55.47; Н 4.72; N 7.27. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 7.18. $\text{M} + \text{H}$ 391.0919.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант Президента РФ № МК-1003.2022.1.3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Платонова Яна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6846-3421>

Кириллова Валерия Арамовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6149-3484>

Волов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-6372>

Савилов Сергей Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5827-3912>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. *World Health Organization*. Geneva, Switzerland. **2021**.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. *World Health Organization*. Geneva, Switzerland. **2014**.
3. Zumla A., Nahid P., Cole S.T. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 388–404. doi 10.1038/nrd4001
4. Kloppe M., Warren R.M., Hayes C., van Pittius N.C.G., Streicher E.M., Muller B., Sirgel F.A., Chabula-Nxiweni M., Hoosain E., Coetzee G., Trollip A.P. *Emerg. Infect. Dis.* **2013**, *19*, 449–455. doi 10.3201/eid1903.120246
5. Slomski A. *J. Am. Med. Assoc.* **2013**, *309*, 1097–1098. doi 10.1001/jama.2013.1802
6. Koul A., Arnoult E., Lounis N., Guillemont J., Andries K. *Nature*. **2011**, *469*, 483–490. doi 10.1038/nature09657
7. Fernandes G.F.S., Jornada D.H., Souza P.C., Man Chin C., Pavan F.R., Santos J.L. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 3133–3161. doi 10.2174/0929867322666150818103836
8. Bloemberg G.V., Keller P.M., Stucki D., Trauner A., Borrell S., Latshang T., Coscolla M., Rothe T., Hönke R., Ritter C., Böttger E.C. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 1986–1988. doi 10.1056/NEJMc1505196
9. Zhang S., Chen J., Cui P., Shi W., Shi X., Niu H., Chan D., Yew W.W., Zhang W., Zhang Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 2542–2544. doi 10.1128/AAC.02941-15
10. Segala E., Sougakoff W., Nevejans-Chauffour A., Jarlier V., Petrella S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 2326–2334. doi 10.1128/AAC.06154-11
11. Srivastav N.C., Manning T., Kunimoto D.Y., Kumar R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2045–2053. doi 10.1016/j.bmc.2006.12.032
12. Srivastav N.C., Rai D., Tse C., Agrawal B., Kunimoto D.Y., Kumar R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6180–6187. doi 10.1021/jm100568q
13. Platonova Ya.B., Volov A.N., Tomilova L.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127351. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127351
14. Shigi N. *Front. Genet.* **2014**, *5*, 1–11. doi 10.3389/fgene.2014.00067
15. Jackman J.E., Alfonzo J.D. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. **2013**, *4*, 35–48. doi 10.1002/wrna.1144
16. Hilbert G.E., Johnson T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4489–4494. doi 10.1021/ja01374a045

Synthesis and Antituberculosis Activity of New 5-Alkynyl Derivatives of 2-Thiouridine: Application of New Scaffold

Ya. B. Platonova^{a, *}, V. A. Kirillova^a, A. N. Volov^a, and S. V. Savilov^{a, b}

^a Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 31, Moscow, 119071 Russia

*e-mail: knoposk@gmail.com

Received October 1, 2023; revised October 13, 2023; accepted October 15, 2023

We herein describe new potent inhibitors of mycobacteria based on 5-substituted 2-thiouridine derivatives. A series of new 5-alkynyl-substituted 2-thiouridine derivatives were synthesized via palladium-catalysed Sonogashira cross-coupling reaction of 5-iodo-2-thiopyrimidine base with terminal acetylenes with good yields in DMF at room temperature. It was found that sulfur atom in C² position of pyrimidine ring had no impact on yields of target compounds. All obtained compounds were evaluated for their antimycobacterial activity against *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* at concentrations of 0.1–100 µg/ml using MABA test. Synthesized nucleosides showed high antimycobacterial activity against *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis*. The obtained MIC₅₀ values of 2-thionucleosides **14**, **15** and **16** (0.28–0.75 µg/ml) significantly exceed characteristics of reference drug rifampicin, D-cycloserine and isoniazid, which gives prerequisites for further more detailed studies.

Keywords: 2-thiouridine, antimycobacterial activity, tuberculosis, Sonogashira reaction

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ¹

© 2023 г. Я. Б. Платонова^{а, *}, З. А. Тарасов^а, А. Н. Волов^а, Н. А. Волов^б, С. В. Савилов^{а, с}

^а ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

^б ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова 1

^с ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН,
Россия, 119071 Москва, Ленинский просп., 31

*e-mail: knoposk@gmail.com

Поступила в редакцию 01.10.2023 г.

После доработки 13.10.2023 г.

Принята к публикации 15.10.2023 г.

Калиевый канал hERG вызывает в последнее время повышенный научный интерес из-за его связи с аритмией и внезапной смертью от сердечно-сосудистых заболеваний. Канал Kv1.5, кодируемый геном KCNA5, является многообещающей биомишенью для лечения фибрилляции предсердий, одной из распространенных аритмий. В данной работе описан синтез новых амидных производных индол-3-карбонической кислоты через ее реакцию с 4-[2-(диэтиламино)этокси]анилином в условиях методики пептидного синтеза в N,N-диметилформамиде с хорошими выходами. Строение выделенных соединений изучено с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, термogravиметрического анализа и все полученные соединения были исследованы на антиаритмическую активность.

Ключевые слова: индол, индол-3-карбоническая кислота, реакция Ларока, антиаритмические препараты

DOI: 10.31857/S0514749223120054, **EDN:** OEKSCFA

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее частых клинических аритмий с высокой распространенностью в настоящее время [1], которая имеет тесную связь с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как инсульт, сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [2, 3]. У пациентов с ФП может развиваться устойчивая, быстрая и нерегулярная импульсивность [4], что приводит к снижению качества жизни. Важным механизмом развития ФП является электрическое ремоделирование пред-

сердий, которое характеризуется значительным укорочением предсердного эффективного рефрактерного периода (ЭРП) и продолжительности потенциала действия (ПДД), сопровождающимся удлинением желудочковой проводимости [5, 6].

Этот патологический феномен запускается ослаблением ультра-быстрого калиевого тока замедленного выпрямления (IKur) через сверхбыстрый калиевый канал замедленного выпрямления, кодируемый геном KCNA5 (Kv1.5) [7–9], который экспрессируется только в предсердиях [10, 11]. Канал Kv1.5 содержит восемь субъединиц, в том числе

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.

четыре идентичные порообразующие α -субъединицы, кодируемые геном KCNA5, и четыре дополнительные β -субъединицы (Kv β 1.2, Kv β 1.3 и Kv β 2.1), которые связываются с N-концом α -субъединицы с образованием комплексов $\alpha\beta_4$. Каждая α -субъединица содержит шесть трансмембранных сегментов (S1–S6) с цитоплазматическими N- и C-концевыми доменами [12]. Поле β -субъединицы значительно усилилось, когда rKv β 1.1 и rKv β 2.1 из библиотек кДНК мозга крысы были выделены с помощью бычьей аминокислотной последовательности [13, 14]. В канале Kv1.5 α -субъединицы Kv1.5 совместно собираются с субъединицами Kv β 1.2 с образованием IKu β в предсердии человека [15].

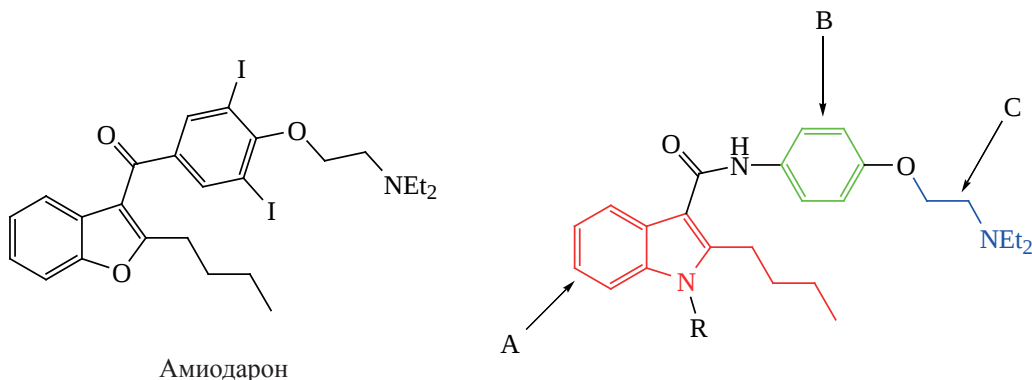
На данный момент обнаружено две категории ингибиторов Kv1.5: селективные ингибиторы, в том числе AVE-0118, МК-0448, S-0100176 и др., и неселективные ингибиторы, такие как Амиодарон, Вернакалант. Амиодарон {2-бутил-3-бензофуранил-4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-диодфенилкетон гидрохлорид} представляет собой производное бензфурана (см. рисунок) с преимущественно антиаритмической активностью III класса и часто применяется на сегодняшний день в клинической практике. Однако амиодарон имеет ряд побочных эффектов, наиболее важными из которых являются токсичность для щитовидной железы, легких и печени. Легочная токсичность обратима, если ее вовремя распознать, но в 10% случаев всё же приводит к летальному исходу.

Учитывая преимущества амиодарона, за последнее десятилетие было предпринято много усилий по улучшению фармакокинетических свойств амиодарона, в основном за счет химических изме-

нений исходной молекулы, таких как синтез производных моноиода [17], введение карбоксиметокси боковой цепи вместо третичного амина или заменить исходную н-бутильную группу на изобутиловый эфир [18]. Таким образом, разработка новых антиаритмических препаратов с высокой эффективностью амиодарона при лечении различных видов аритмий, но без серьезных побочных эффектов, является сегодня чрезвычайно актуальной задачей для экспериментальной фармакологической и медицинской химии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании для синтеза новых антиаритмических средств нами был выбран индольный гетероцикл в качестве базиса целевых соединений, поскольку на его основе в настоящее время создано большое количество препаратов различных фармакологических групп. В частности, пиндолол и бисопролол на основе индола используются в качестве антигипертензивных средств [19]. Кроме того, оба соединения демонстрируют умеренный антиаритмический эффект благодаря способности блокировать β -адренорецепторы [20]. Таким образом, новые производные индола, вероятно, могут быть использованы для разработки более мощных и эффективных антиаритмических лекарственных препаратов, что является крайне актуальной задачей. На основании SAR-исследований структуры антиаритмического препарата амиодарона в качестве объектов исследования были выбраны производные 2-бутилиндол-3-карбоновой кислоты, структуры которых представлены на рисунке. При этом следует отметить, что при молекулярном дизайне новых антиаритмических препаратов – блокаторов калиевых



Химическая структура амиодарона и целевых соединений – производных 2-бутилиндол-3-карбоновой кислоты

каналов в их структуре были сохранены все основные структурные мотивы амиодарона, ответственные за его активность, а именно бутильная группа в положении C² гетероцикла (область А), бензольный линкер (область Б) и диэтиламино-β-этоксифрагмент с третичным азотом (область С).

Целевые производные *N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида} были синтезированы по схеме 1 с целью дальнейшего изучения их антиаритмической активности.

Как показано на схеме 1, мы синтезировали новые амидные производные индол-3-карбоновой кислоты – *N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида} через четырехстадийный подход с использованием реакции Ларока для построения индольного гетероцикла в качестве ключевой стадии процесса. Мы выбрали эту реакцию для синтеза 2,3-дизамещенных производных индола, поскольку она позволяет напрямую получать нужные соединения в одну стадию в мягких условиях без образования большого количества побочных продуктов. Реакция

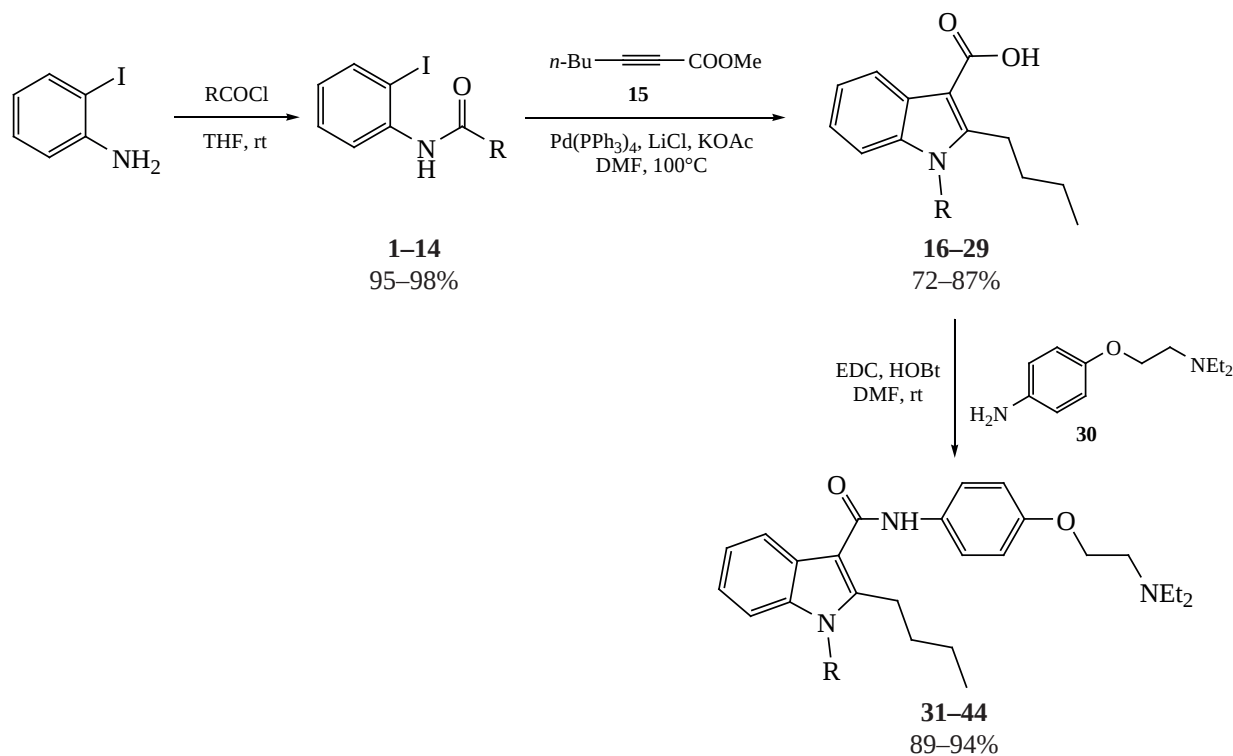
Ларока включает катализируемое палладием сочетание производных 2-йоданилина с широким спектром интернальных алкинов, что приводит к получению 2,3-дизамещенных индолов с хорошими выходами.

Исходные карбоксамиды на основе 2-йоданилина **1–14** были получены реакцией коммерчески доступного 2-йоданилина с различными хлорангидридами в результате процесса ацилирования.

Следует отметить, что продукты **1–14** были выделены с практическими количественными выходами (95–98%) без применения колоночной хроматографии путем вакуумной фильтрации из реакционной среды.

На следующем этапе для получения производных 2-бутилиндол-3-карбоновой кислоты нами был использован двухстадийный процесс, включающий: а) Pd-катализируемую реакцию Ларока карбоксамидов **1–14** с метиловым эфиром *n*-бутилпропиоловой кислоты **15** с получением метиловых эфиров 2-бутилиндол-3-карбоновой кислот и б) гидролиз в мягких условиях с исполь-

Схема 1. Синтез производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида} **31–44**



R = Ac, CF₃Ac, Ph, 2-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 2-OMeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄.

зованием гидроксида лития с образованием 2-бутил-3-индолкарбоновых кислот **16–30**, так называемых «матриц» для получения целевых соединений.

Следует отметить, что природа заместителей в ацильном компоненте карбоксамидов **1–14** не оказала существенного влияния на ход реакции и выходы производных индола, что позволяет получать достаточно широкий спектр различных соединений для биологических испытаний и определения связи структура-активность.

Метиловый эфир *n*-бутилпропиоловой кислоты **15** синтезировали в две стадии из коммерчески доступного 1-гексина, как показано на схеме 2. На первом этапе соответствующую кислоту получали реакцией литиирования 1-гексина с использованием *n*-бутиллития в сухом ТГФ при -78°C с последующим барботированием сухого CO_2 через раствор полученного 1-гексинлития при -30°C в течение 30 мин. В последующую реакцию метилирования, проводимую в мягких условиях с использованием диазометана, вводили *n*-бутилпропиоловую кислоту, что приводило к образованию целевого эфира **15** с выходом 90%.

На заключительном этапе в структуру индольного гетероцикла вводили диэтиламино- β -этоксифрагмент с третичным азотом реакцией 2-бутилиндол-3-карбоновых кислот **16–29** с анилином **30**, содержащим 4-[2-(диэтиламино)этокси]группу в условиях реакции пептидного синтеза с использованием обычных условий EDC/HOBt/ДМФА. Анилин **30** получали реакцией алкилирования 4-нитрофенола 2-хлор-*N,N*-диэтилэтиламино с последующим восстановлением *N,N*-диэтил-2-(4-нитрофеноксид)этанамин с использованием 10% Pd/C в метаноле при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм) с общим выходом 89%, как описано в литературе [21].

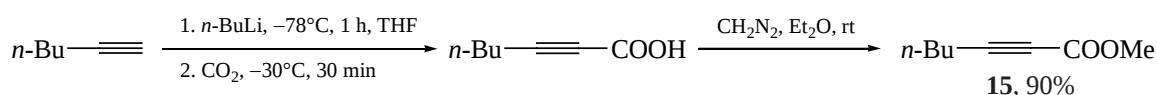
Таким образом, с использованием разработанного четырехстадийного подхода мы синтезировали новые производные *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамиды.

да с суммарным выходом 60–80% от коммерчески доступного 2-йоданилина. Строение полученных соединений однозначно подтверждено методами ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Чистоту полученных производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-фенил-1*H*-индол-3-карбоксамиды определяли с помощью ВЭЖХМС и элементного анализа. В масс-спектрах высокого разрешения значения m/z полностью соответствуют расчетным, а полученные фрагментации также подтверждают образование целевых соединений.

Антиаритмическую активность синтезированных соединений оценивали с помощью скрининговых моделей, патогномоничных для открытия антиаритмических препаратов III класса Воана-Вильямса. Использование такой схемы эксперимента обусловлено вполне обоснованным предположением о том, что синтезированные соединения, как и прототип кардиоциклида, проявляют электрофизиологические свойства, характерные для антиаритмических средств III класса. Хлорбарийную модель нарушений сердечного ритма воспроизводили по стандартной методике на наркотизированных (уретан, 1300 мг/кг, внутривенное введение) белых лабораторных крысах-самцах (250–300 г). Испытуемые соединения вводили внутривенно за 2 мин до введения минимальной смертельной дозы BaCl_2 . Антифибрилляционную активность испытуемых соединений оценивали путем определения их влияния на порог электрической фибрилляции желудочков сердца крыс.

В таблице суммированы результаты скрининга ряда производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамиды. Наши результаты показали, что большинство исследованных соединений проявляют антиаритмическую активность, в том числе антифибрилляторную. Зависимость структура-активность синтезированных соединений показала, что наиболее существенное влияние на их биологическую активность оказывает наличие бензольного кольца в положении N^1 индольного гетероцикла. Также следует отметить, что наличие электроноакцепторной груп-

Схема 2. Синтез метилового эфира *n*-бутилпропиоловой кислоты **15** из 1-гексина



Структура, антиаритмическая активность и острая токсичность у крыс *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамидов **32–45**

Соединение	R	Порог электрической фибрилляции ^a		BaCl ₂ модель ^b	LD ₅₀ , мг/кг, в/б
		<i>I</i> ₀ , мА	<i>I</i> _t , мА		
31	Ac	1,5	5	5/6	444
32	CF ₃ Ac	1,5	5	5/6	301
33	Ph	1,5	7	3/6	412
34	2-FC₆H₄	1,5	15	1/6	520
35	2-ClC ₆ H ₄	1,5	15	2/6	539
36	4-FC ₆ H ₄	1,5	10	3/6	526
37	4-ClC ₆ H ₄	1,5	7	4/6	530
38	2-NO ₂ C ₆ H ₄	1,5	8	3/6	541
39	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	6	4/6	545
40	2-MeC ₆ H ₄	1,5	7	3/6	538
41	4-MeC ₆ H ₄	1,5	8	3/6	535
42	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	1,5	5	4/6	554
43	2-MeOC ₆ H ₄	1,5	12	2/6	514
44	4-MeOC ₆ H ₄	1,5	12	2/6	518
Амиодарон	—	1,5	15	0/6	610

^a *I*₀ – пороговое значение начального тока, *I*_t – текущий уровень после введения препарата

^b Количество животных с летальной аритмией в числителе; общее количество животных, в знаменателе

пы в фенильных заместителях существенно повышает антиаритмическую активность исследуемых соединений. Полученные результаты исследований *in vivo* определили наиболее перспективное соединение для дальнейших детальных исследований – 2-бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид **34**, обладающий противоаритмической активностью и токсичностью, сравнимой с амиодароном.

Таким образом, синтезирован ряд новых производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида. Была проверена их антиаритмическая активность. Установлены тенденции во взаимосвязи структура-деятельность. Наиболее активное соединение этой группы, 2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид был выбран для дальнейших исследований как потенциальное антиаритмическое средство.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 2-йоданилин, ацетилхлорид, ангидрид трифторуксусной кислоты, бензоил хлорид, 2-фторбензоил хлорид, 2-хлорбензоил хлорид, 2-нитробензоил хлорид, 2-метоксибензоил хлорид, 2-метилбензоил хлорид, 4-фторбензоил хлорид, 4-хлорбензоил хлорид, 4-нитробензоил хлорид, 4-метоксибензоил хлорид, 4-метилбензоил хлорид, 2,4-диметилбензоил хлорид, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), хлорид лития, ацетат калия, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-гидроксibenзотриазол, *n*-бутиллитий (1.6М раствор), диазальд, 4-нитрофенол, 10% палладий на угле, 2-хлор-*N,N*-диэтилэтиламин производства фирмы ABCR Chemical и Merck использовали без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ¹H (600 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Ascend 600 (Германия) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – сигнал остаточ-

ного растворителя (ДМСО- d_6 : 2.50 м.д. для ядер ^1H). ТСХ проводили с использованием пластин Merck Silica F_{254} . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы с использованием ионизации электроспреем (Bruker LC-QTOF maXis II). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия). Исходные карбоксамиды **1–14** получены в соответствии с опубликованными методиками.

Метилловый эфир *n*-бутилпропиоловой кислоты (15). К раствору 1-гексина (2.8 мл, 24 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (11 мл, 2.5 М, 27 ммоль) при -78°C . После перемешивания в течение 30 мин при -78°C одной порцией добавляли метилхлорформиат (2.5 мл, 32 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 30 мин, а затем давали возможность достичь комнатной температуры в течение трех часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Технический продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат [97.5:2.5]) с получением соединения **15**. Выход 2.8 г (82%), бледно-желтое масло. ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 140 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.93 т (3H, H-1, J 7.5 Гц), 1.38–1.50 м (2H, H-2), 1.52–1.62 м (2H, H-3), 2.35 т (2H, H-4, J 7.0 Гц), 3.77 с (3H, H-8). Данные согласуются с литературными [16].

Общая методика получения производных 2-*n*-бутилиндол-3-карбоновой кислоты 16–29. В круглодонную колбу Шленка емкостью 25 мл, предварительно продутую инертным газом (аргоном), снабженную мешалкой, загружали катализатор (5 мол %) и 10 мл *N,N*-ДМФА. Затем 2-йодоанилид (1 ммоль), метилловый эфир *n*-бутилпропиоловой кислоты (1 ммоль), хлорид лития (10 мол %) и безводный ацетат калия (3 экв) добавляли при интенсивном перемешивании в токе аргона. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакцию контролировали с помощью ГХМС и ВЭЖХМС. По завершении ре-

акционную смесь пропускали через тонкий слой диоксида кремния для отделения от катализатора. Растворитель удаляли в вакууме и маслянистый остаток растворяли в метаноле. Затем к реакционной смеси добавляли 2М раствор NaOH и перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. После завершения реакции полученный раствор подкисляли до pH 3–4 добавлением 2М HCl и технический продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc–гексан 7:3), что давало желаемое производное индола в виде белого твердого вещества.

1-Ацетил-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (16). Получен из 260 мг **1** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 220.2 мг (85%) белый порошок, т.пл. 158°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.39 м (2H, CH_2), 1.69–1.75 м (2H, CH_2), 2.51 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.23 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.94 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 259 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 260.1245 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 69.61; H 6.78; N 5.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 69.48; H 6.61; N 5.40. $M + \text{H}$ 260.1245.

2-Бутил-1-(2,2,2-трифторацетил)-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (17). Получен из 315 мг **2** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 269.2 мг (86%) белый порошок, т.пл. 153°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.40 м (2H, CH_2), 1.77–1.69 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.92 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 313 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 314.0960 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 57.72; H 4.69; N 4.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 57.51; H 4.50; N 4.47. $M + \text{H}$ 314.0959.

1-Бензоил-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (18). Получен из 323 мг **3** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 279.3 мг (87%) белый порошок, т.пл. 160°C (разл.). Спектр ЯМР

^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.38 м (2H, CH_2), 1.67–1.74 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.28 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.44 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.58–7.70 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 321 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 322.1384 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.01; Н 6.13; N 4.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.75; Н 5.96; N 4.36. $M + H$ 322.1398.

2-Бутил-1-(2-фторбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (19). Получен из 341 мг **4** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 281.4 мг (83%) белый порошок, т.пл. 158°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.36 м (2H, CH_2), 1.68–1.72 м (2H, CH_2), 2.85 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.20–7.23 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30–7.33 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.37 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.51 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.64–7.68 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09–8.12 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 339 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 340.1315 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 70.95; Н 5.51; N 5.74. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: С 70.78; Н 5.35; N 5.60. $M + H$ 340.1304.

2-Бутил-1-(2-хлорбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (20). Получен из 357.5 мг **5** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 288 мг (81%) белый порошок, т.пл. 162°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.35 м (2H, CH_2), 1.65–1.70 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.25–7.68 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.04–8.07 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.90 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 355 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 357.0961 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 67.83; Н 5.31; N 4.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 67.51; Н 5.10; N 3.94. $M + H$ 357.0946.

2-Бутил-1-(2-метоксибензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (21). Получен из 353 мг **6** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 277.3 мг (79%) белый порошок, т.пл. 159°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.68–1.71 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц),

3.91 с (3H, OCH_3), 6.98–7.01 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02–7.04 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.22 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53–7.55 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.03–8.06 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.89 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 351 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 352.1511 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 72.07; Н 6.14; N 4.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99. $M + H$ 352.1504.

2-Бутил-1-(2-нитробензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (22). Получен из 368 мг **7** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 263.5 мг (72%) белый порошок, т.пл. 151°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.39 м (2H, CH_2), 1.70–1.74 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.27 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.56–7.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.47–8.50 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.57–8.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.90–8.92 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.93 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 366 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 367.1272 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 65.70; Н 5.15; N 7.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65. $M + H$ 367.1249.

2-Бутил-1-(2-метилбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (23). Получен из 337 мг **8** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 247.9 мг (74%) белый порошок, т.пл. 157°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.35 м (2H, CH_2), 1.64–1.67 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.83 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.24–7.31 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.37 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 335 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 336.1561 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.47; Н 6.50; N 4.27. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.20; Н 6.31; N 4.18. $M + H$ 336.1555.

2-Бутил-1-(4-фторбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (24). Получен из 341 мг **9** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 261 мг (77%) белый порошок, т.пл. 161°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.35 м (2H, CH_2), 1.65–1.68 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.16 д (2H, J 8.1 Гц), 7.20 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$,

J 7.8 Гц), 8.12 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 12.92 с ($1H$, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 339 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 340.1325 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 71.02; Н 5.46; N 5.81. $C_{20}H_{18}FNO_3$. Вычислено, %: С 70.78; Н 5.35; N 5.60. $M + H$ 340.1304.

2-Бутил-1-(4-хлорбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (25). Получен из 357.5 мг **10** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 270.2 мг (76%) белый порошок, т.пл. 164°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.36 м (2H, CH_2), 1.67–1.69 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.22 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.45 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.48 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.03 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 12.95 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 355 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 357.0955 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 67.71; Н 5.38; N 4.05. $C_{20}H_{18}ClNO_3$. Вычислено, %: С 67.51; Н 5.10; N 3.94. $M + H$ 357.0946.

2-Бутил-1-(4-метоксибензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (26). Получен из 353 мг **11** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 280.8 мг (80%) белый порошок, т.пл. 160°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.30–1.34 м (2H, CH_2), 1.65–1.67 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.89 с (3H, OCH₃), 6.95 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.20 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.29 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.06 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 351 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 352.1544 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 71.92; Н 6.10; N 4.17. $C_{21}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99. $M + H$ 352.1504.

2-Бутил-1-(4-нитробензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (27). Получен из 368 мг **12** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 270.8 мг (74%) белый порошок, т.пл. 147°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.92 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.67–1.71 м (2H, CH_2), 2.89 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.39 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.29 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.34 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 12.92 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 335

(100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 367.1247 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 65.72; Н 5.19; N 7.80. $C_{20}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65. $M + H$ 367.1249.

2-Бутил-1-(4-метилбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (28). Получен из 337 мг **13** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 271.3 мг (81%) белый порошок, т.пл. 163°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.67–1.70 м (2H, CH_2), 2.41 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.22 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.26 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.30 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.37 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.46 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.50 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 12.89 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 335 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 336.1561 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.47; Н 6.50; N 4.27. $C_{21}H_{21}NO_3$. Вычислено, %: С 75.20; Н 6.31; N 4.18. $M + H$ 336.1555.

2-Бутил-1-(2,4-диметилбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (29). Получен из 351 мг **14** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 279.2 мг (80%) белый порошок, т.пл. 164°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.38 м (2H, CH_2), 1.68–1.73 м (2H, CH_2), 2.36 с (3H, CH_3), 2.62 с (3H, CH_3), 2.90 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.06–7.08 м (1H_{аром}), 7.09 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.27 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.32 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.40 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.52 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.98 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 12.95 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 349 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 350.1732 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.87; Н 6.81; N 4.22. $C_{22}H_{22}NO_3$. Вычислено, %: С 75.62; Н 6.63; N 4.01. $M + H$ 350.1711.

Общая методика получения 2-бутил-N-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1H-индол-3-карбоксамиды **31–44.** К раствору производных индол-3-карбоновой кислоты **16–29** (5 ммоль) в N,N -ДМФА (25 мл) добавляли EDC (5.5 ммоль), HOBT (5 ммоль) и 4-[2-(диэтиламино)этокси]анилин (5 ммоль). Эту смесь поддерживали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось полное расходование исходного материала, что определялось методом ТСХ. Смесь концентрировали, остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором.

Органический слой отделяли и сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография остатка (диоксид кремния, EtOAc –гексан, 2:1) давала соединения **31–44** в виде белого порошка с хорошими выходами (82–90%).

1-Ацетил-2-бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)-этокси]фенил}-1*H*-индол-3-карбоксамид (31). Получен из 1.29 г **16** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.02 г (90%) белый порошок, т.пл. 240°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.39 м (2H, CH_2), 1.69–1.75 м (2H, CH_2), 2.51 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.23 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.94 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 450.2754 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 72.34; H 8.01; N 9.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.13; H 7.85; N 9.35. $\text{M} + \text{H}$ 450.2712.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2,2,2-трифторацетил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (32). Получен из 1.57 г **17** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.29 г (91%) белый порошок, т.пл. 224°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.40 м (2H, CH_2), 1.69–1.77 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.92 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 504.2425 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 64.62; H 6.70; N 8.51. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.40; H 6.41; N 8.34. $\text{M} + \text{H}$ 504.2429.

1-Бензоил-2-бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)-этокси]фенил}-1*H*-индол-3-карбоксамид (33). Получен из 1.6 г **18** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.27 г (89%) белый порошок, т.пл. 244°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.38 м (2H, CH_2), 1.67–1.74 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.28 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.44 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.70–7.58 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 512.2852 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 75.30; H 7.41; N 8.38. $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.12; H 7.29; N 8.21. $\text{M} + \text{H}$ 512.2868.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (34). Получен из 1.7 г **19** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.43 г (92%) белый порошок, т.пл. 238°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.34 м (2H, CH_2), 1.68–1.72 м (2H, CH_2), 2.85 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.20–7.23 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30–7.33 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.37 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.51 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.64–7.68 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09–8.12 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 530.2782 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 72.80; H 6.99; N 8.11. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.57; H 6.85; N 7.93. $\text{M} + \text{H}$ 530.2774.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (35). Получен из 1.78 г **20** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.45 г (90%) белый порошок, т.пл. 247°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.35–1.32 м (2H, CH_2), 1.65–1.70 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.68–7.25 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.04–8.07 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.90 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 546.2490 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 70.59; H 6.80; N 7.72. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 6.64; N 7.69. $\text{M} + \text{H}$ 546.2479.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-метоксибензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (36). Получен из 1.76 г **21** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.54 г (94%) белый порошок, т.пл. 231°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.68–1.71 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.91 с (3H, OCH_3), 6.98–7.01 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02–7.04 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.22 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53–7.55 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.03–8.06 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.89 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 542.2964 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 73.34; H 7.41; N 7.96. $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.17; H 7.26; N 7.76. $\text{M} + \text{H}$ 542.2974.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-нитробензоил)-1*H*-индол-3-карбок-

самид (37). Получен из 1.83 г **22** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.5 г (90%) белый порошок, т.пл. 265°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.39 м (2H, CH_2), 1.70–1.74 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.27 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.56–7.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.47–8.50 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.57–8.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.90–8.92 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.93 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 557.2715 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.28; Н 6.81; N 10.22. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.05; Н 6.52; N 10.06. $\text{M} + \text{H}$ 557.2719.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-метилбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (38). Получен из 1.68 г **23** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.39 г (91%) белый порошок, т.пл. 236°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.35 м (2H, CH_2), 1.64–1.67 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.83 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.24–7.31 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.37 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 526.3115 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.64; Н 7.70; N 8.22. $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.40; Н 7.48; N 7.99. $\text{M} + \text{H}$ 526.3025.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (39). Получен из 1.7 г **24** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.49 г (94%) белый порошок, т.пл. 234°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.35 м (2H, CH_2), 1.65–1.68 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.16 д (2H, J 8.1 Гц), 7.20 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.12 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 12.92 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 530.2773 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 72.72; Н 6.97; N 8.10. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.57; Н 6.85; N 7.93. $\text{M} + \text{H}$ 530.2774.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (40). Получен из 1.78 г **25** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.54 г (93%) белый порошок, т.пл. 251°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J

7.2 Гц), 1.32–1.36 м (2H, CH_2), 1.67–1.69 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.22 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.45 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.03 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.95 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 546.2454 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.61; Н 6.90; N 7.90. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.38; Н 6.64; N 7.69. $\text{M} + \text{H}$ 546.2479.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-метоксибензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (41). Получен из 1.76 г **26** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.41 г (89%) белый порошок, т.пл. 235°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.30–1.34 м (2H, CH_2), 1.65–1.67 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.89 с (3H, OCH_3), 6.95 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.20 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.29 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.06 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 542.2814 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Вычислено, %: С 73.17; Н 7.26; N 7.76. $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено, %: С 73.41; Н 7.37; N 7.92. $\text{M} + \text{H}$ 542.2974.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-нитробензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (42). Получен из 1.83 г **27** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.52 г (90%) белый порошок, т.пл. 268°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.92 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.67–1.71 м (2H, CH_2), 2.89 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.39 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.29 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 8.34 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 12.92 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 557.2732 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.19; Н 6.77; N 10.19. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.05; Н 6.52; N 10.06. $\text{M} + \text{H}$ 557.2719.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-метилбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (43). Получен из 1.68 г **28** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.44 г (93%) белый порошок, т.пл. 241°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.35 м (2H, CH_2), 1.64–1.67 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.83 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.24–7.31 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J

7.7 Гц), 7.37 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с ($1H$, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 526.3034 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.69; Н 7.64; N 8.11. $C_{33}H_{39}N_3O_3$. Вычислено, %: С 75.40; Н 7.48; N 7.99. $M + H$ 526.3025.

2-Бутил-N-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-1-(2,4-диметилбензоил)-1H-индол-3-карбоксамид (44)}. Получен из 1.75 г **29** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.4 г (89%) белый порошок, т.пл. 234°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.38 м (2H, CH_2), 1.68–1.73 м (2H, CH_2), 2.36 с (3H, CH_3), 2.62 с (3H, CH_3), 2.90 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.06–7.08 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.09 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.27 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.32 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.52 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.98 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.95 с ($1H$, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 540.3152 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.91; Н 7.83; N 7.95. $C_{34}H_{41}N_3O_3$. Вычислено, %: С 75.66; Н 7.66; N 7.79. $M + H$ 540.3181.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование антиаритмической активности синтезированных целевых соединений было выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-00258).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Платонова Яна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6846-3421>

Волов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-6372>

Савилов Сергей Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5827-3912>

Тарасов Захар Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5401-6767>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burashnikov A., Antzelevitch C. *Heart Rhythm*. **2008**, 5, 1304–1309. doi 10.1016/j.hrthm.2008.05.020
- Mulder B.A., Schnabel R.B., Rienstra M. *Eur. J. Heart Failure*. **2013**, 15, 366–367. doi 10.1093/eurjhf/hft039
- Nattel S., Carlsson L. *Nature. Rev. Drug Discovery*. **2006**, 5, 1034–1049. doi 10.1038/nrd2112
- Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S., Kannel W.B., D'Agostino R.B. *Arch. Intern. Med.* **1998**, 158, 229–234. doi 10.1001/archinte.158.3.229
- Brandt M.C., Priebe L., Bohle T., Sudkamp M., Beuckelmann D.J. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2000**, 32, 1885–1896. doi 10.1006/jmcc.2000.1221
- Brunner M., Kodirov S.A., Mitchell G.F., Buckett P.D., Shibata K., Folco E.J., Baker L., Salama G., Chan D.P., Zhou J., Koren G. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **2003**, 285, H194–H203. doi 10.1152/ajpheart.00971.2002
- Yang Y., Li J., Lin X., Lin X., Yang Y., Hong K., Wang L., Liu J., Li L., Yan D., Liang D., Xiao J., Jin H., Wu J., Zhang Y., Chen Y.-H. *J. Hum. Genet.* **2009**, 54, 277–283. doi 10.1038/jhg.2009.26
- Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., Park S., Zingman L.V., Bienengraeber M., SattiraJu S., Ballew J.D., Jahangir A., Terzic A. *Hum. Mol. Genet.* **2006**, 15, 2185–2191. doi 10.1093/hmg/ddl143
- Wang Y.J., Chen B.S., Lin M.W., Lin A.A., Peng H., Sung R.J., Wu S.N. *Toxicol. Sci.* **2008**, 106, 454–463. doi 10.1093/toxsci/kfn189
- Nerbonne J.M., Kass R.S. *Physiol. Rev.* **2005**, 85, 1205–1253. doi 10.1152/physrev.00002.2005
- Martens J.R., Kwak Y.G., Tamkun M.M. *Trends. Cardiovas. Med.* **1999**, 9, 253–258. doi 10.1016/s1050-1738(00)00037-2
- Tanabe Y., Hatada K., Naito N., Aizawa Y., Chinushi M., Nawa H., Aizawa Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 345, 1116–1121. doi 10.1016/j.bbrc.2006.05.030
- Wu S., Fluxus A., Sheffer J., Janusz J.M., Blass B.E., White R., Jackson C., Hedges R., Murawsky M., Fang B., Fadaye G.M., Hare M., Djandjighian L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6213–6218. doi 10.1016/j.bmcl.2006.09.021
- Griffin A., Scott R.H. *Resp. Physiol.* **1994**, 96, 297–309. doi 10.1016/0034-5687(94)90134-1
- Rettig J., Heinemann S.H., Wunder F., Lorra C., Parcej D.N., Dolly J.O., Pongs O. *Nature*. **1994**, 369, 289–294. doi 10.1038/369289a0
- Herre J.M., Sauve M.J., Malone P., Griffin J.C., Helmy I., Langberg J.J., Goldberg H., Scheinmann M.M.

- J. Am. Coll. Cardiol.* **1989**, *13*, 442. doi 10.1016/0735-1097(89)90525-1
17. Carlsson B., Singh B.N., Temciuc M., Nilsson S., Li Y.-L., Mellin C., Malm J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 623–630. doi 10.1021/jm001126+
18. Druzgala P., Milner P.G. Пат. US 2002/0193428A1. США.
19. Golightly L.K., Pharm D. *Pharmacotherapy.* **1982**, *2*, 134–147.
20. Aelig W.H. *Am. Heart. J.* **1982**, *104*, 346–356.
21. Nikhar S., Siokas I., Schlicher L., Lee S., Gyrd-Hansen M., Degterev A., Cuny G.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *215*, 113252. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113252

Design, Synthesis and Antiarrhythmic Activity of New Amide Derivatives of Indole-3-carboxylic Acid

Ya. B. Platonova^{a,*}, Z. A. Tarasov^a, A. N. Volov^a, N. A. Volov^b, and S. V. Savilov^{a, c}

^a Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, 117997, Russia

^c Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 31, Moscow, 119071 Russia

*e-mail: knoposk@gmail.com

Received October 1, 2023; revised October 13, 2023; accepted October 15, 2023

The hERG (human ether-à-go-go-related gene) potassium channel has elicited intense scientific interest due to its counter-intuitive kinetics and its association with arrhythmia and sudden death. Kv1.5 potassium channel, encoded by KCNA5, is a promising target for the treatment of atrial fibrillation, one of the common arrhythmia. A new indole derivatives were synthesized via reaction of indole-3-carboxylic acid with 4-[2-(diethylamino)-ethoxy]aniline under peptide coupling protocol in DMF with good yields and evaluated their antiarrhythmic activity. Among them, 2-butyl-N-{4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl}-1-(2-fluorobenzoyl)-1H-indole-3-carboxamide **34** showed preferable anti-arrhythmic effects and favoured safety. These results indicate that lead compound can be a promising antiarrhythmic drug for further studies.

Keywords: indole, indole-3-carboxylic acid, Larock reaction, antiarrhythmic drugs

ФОТОИНИЦИИРУЕМОЕ КРАСНЫМ СВЕТОМ (625 НМ) ИОДСУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ ИНТЕРНАЛЬНЫХ АЛКИНОВ С ПОЛУЧЕНИЕМ В-ИОДВИНИЛСУЛЬФОНОВ

© 2023 г. В. А. Абрамов, М. А. Топчий, А. С. Малышева
И. П. Белецкая, А. Ф. Асаченко*

ФГБУН «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН»,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 29
*e-mail: aasachenko@ips.ac.ru

Поступила в редакцию 28.10.2023 г.

После доработки 03.11.2023 г.

Принята к публикации 05.11.2023 г.

Осуществлен синтез β-иодвинилсульфонов путем прямой бифункционализации интернальных алкинов с использованием экономичного светодиодного источника света с максимумом длины волны излучения 625 нм. Продукты получены с высокими выходами (от 68 до 99%) с использованием эквивалентных количеств реагентов. Реакция сульфонилиодидов с интернальными алкинами протекает по радикальному механизму и служит региоселективным методом синтеза β-иодвинилсульфонов.

Ключевые слова: β-иодвинилсульфоны, фотоинициируемое иодсульфонилирование, сульфонилиодиды, интернальные алкины, сульфонилирование алкинов, бифункционализация

DOI: 10.31857/S0514749223120066, **EDN:** OENHJV

ВВЕДЕНИЕ

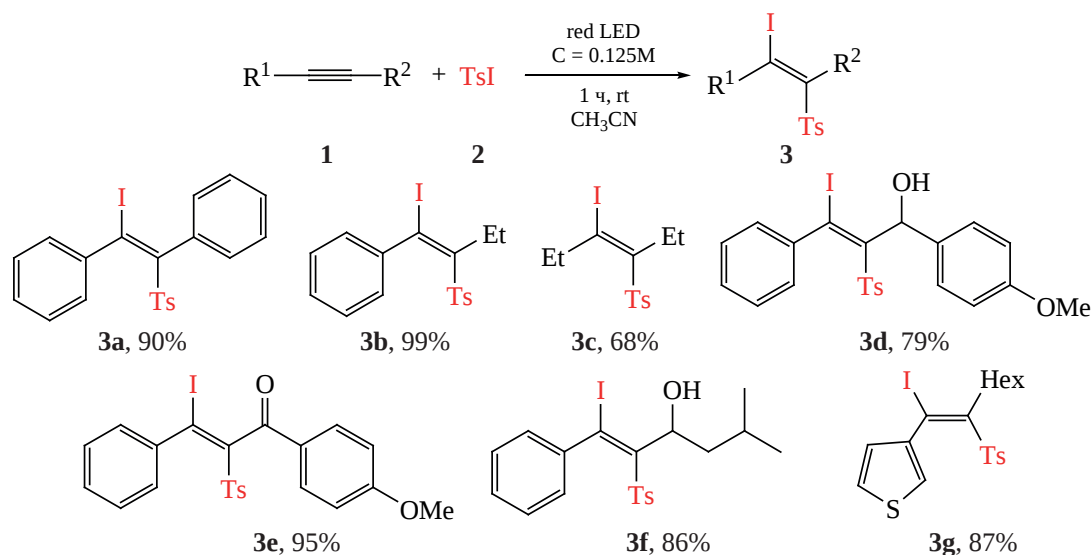
Сераорганические соединения – одни из важнейших классов органических соединений, находящие широкое применение в самых разнообразных объектах человеческой деятельности [1–9]. Особое место среди этих соединений занимают соединения, содержащие SO₂-группу сульфоны разного типа, в том числе β-галогенвинилсульфоны и их производные, получаемые при замене галогена на другие функциональные группы [10–16].

Такие соединения необходимы для получения лекарственных препаратов, для применения в агропромышленности и получении новых материалов. В литературе описаны различные методы синтеза β-галогенвинилсульфонов [17–20], однако, прямой метод присоединения RSO₂Hal к интернальным алкинам давал низкие выходы [21]. Применение светодиодного источника света с максимумом

длины волны излучения 400 нм позволило осуществить реакцию с выходами близкими к количественным [22], но с необходимостью использовать двойное количество ArSO₂I из-за побочно протекающих реакций образующихся радикалов [23].

Учитывая, что реакции присоединения должны быть атом-экономичными и происходить при эквивалентных количествах реагентов, мы решили уменьшить энергию применяемого излучения, используя источник света с большей длиной волны излучения. В настоящей работе мы провели реакцию иодсульфонилирования интернальных алкинов **1a–g** под действием арилсульфонил иодидов в мольном соотношении 1:1 и облучении красным светом в тех же условиях, которые использовались для иодсульфонилирования под действием излучения с длиной волны 400 нм (CH₃CN, 25°C, 1 ч) [22]. Оказалось, что реакции проходят с практически такими же высокими выходами и селективно-

Схема 1. Иодсульфонилирование различных интернальных алкинов



стью, но для полного завершения иногда требуется больше времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция иодсульфонилирования тозилиодидом в ацетонитриле при комнатной температуре под действием излучения с λ_{max} = 625 нм была проведена для интернальных алкинов (схема 1). В качестве исходных соединений были выбраны диарилалкин **1a**, арилалкилалкин **1b**, диалкилалкин **1c**, функционально замещенные алкины **1d–f** и гетарилалкин **1g**.

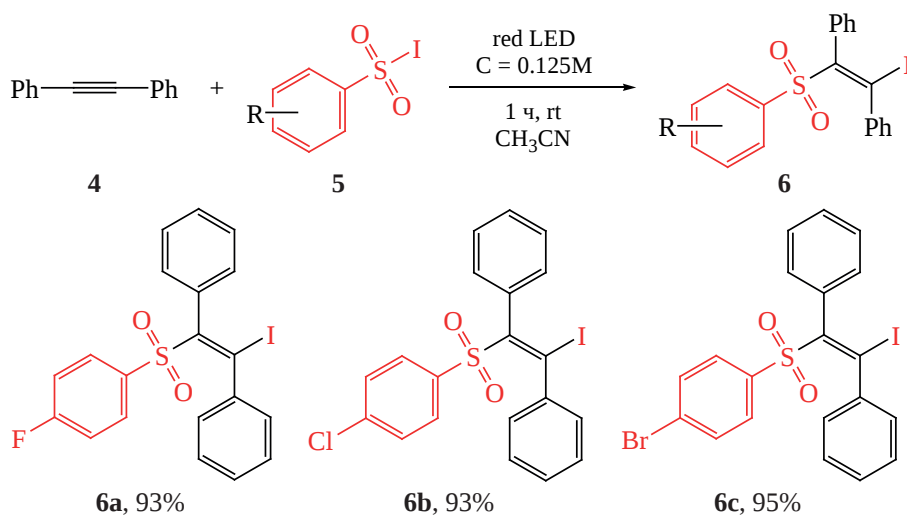
Все алкины, содержащие арильный или гетарильный заместитель, вступают в реакцию с TsI с

высокими выходами и селективностью, наблюдалось образование исключительно *E*-изомеров.

Также был исследован ряд 4-галоген замещенных арилсульфонил иодидов в реакции с толаном (схема 2). Продукты **6a–c** были получены с выходами близкими к количественному.

Было показано, что увеличение длины волны излучения в реакции иодсульфонилирования интернальных алкинов позволяет проводить реакцию с использованием стехиометрического соотношения реагентов. Отсутствие побочных продуктов в этих условиях облегчает выделение и очистку β-иодвинилсульфонов.

Схема 2. Использование других иодсульфонов в реакции с толаном



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тонкослойная хроматография проведена на пластинках Merck (TLC silica gel 60 F₂₅₄). Проявитель – ультрафиолетовый свет с длиной волны 254 нм. Продукты реакции выделяли с использованием силикагеля EM Science 60 (230–400 mesh) методом флэш-хроматографии. Спектры ЯМР были получены на приборе Bruker Avance III HD (400 МГц ¹H, 101 МГц ¹³C, 376 МГц ¹⁹F). Химические сдвиги указаны с привязкой к частоте относительно остаточных пиков недеитерированного растворителя. Константы связи *J* приведены в Герцах как положительные значения независимо от их реальных индивидуальных знаков. Кратность сигналов обозначается как «с», «д», «т», «к» или «м» для синглета, дублета, триплета, квартета или мультиплета соответственно. Исходные вещества и растворители были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. В качестве источника излучения использовались светодиодные ленты с $\lambda_{\text{max}} = 625$ нм («Arlight RT 2-5000 12V Red 2х», 14.4 Вт/м). Отрезок светодиодной ленты был закреплен на внутренней поверхности алюминиевого стакана (внутренний диаметр 90 мм, высота 79 мм) с вентиляционными отверстиями (диаметр 8 мм) в нижней части (см. рисунок). Питание фотореактора осуществлялось с помощью регулируемого блока питания (12 В, 1.31 А). В процессе проведения реакции фотореактор

обдувался воздухом с помощью вентилятора (105 м³·ч⁻¹).

Общая методика синтеза β-иодвинилсульфонов. В виале на 8 мл к раствору алкина (0.5 ммоль) в CH₃CN (4 мл) добавляли соответствующий сульфонилиодид (0.5 ммоль). Затем барботировали аргон через реакционную смесь в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при облучении красным светом (длина волны 625 нм) в течение 1 ч при 25°C. Затем растворитель упаривали в вакууме. Чистый продукт получали с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси CH₂Cl₂–ПЭ в качестве элюента.

(Е)-(1-Иод-2-тозилэтен-1,2-диил)дибензол (3a). Выход 207 мг (90%), белый порошок, т.пл. (CH₂Cl₂) 195–196°C (188.5–190.2 [24]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.37 с (3H, CH₃), 7.11 д (2H, Ts-H, *J* 8.2 Гц), 7.15–7.22 м (2H, Ph-H), 7.27 д (2H, Ts-H, *J* 8.2 Гц), 7.31–7.46 м (8H, Ph-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.7, 118.2, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 129.1, 129.3, 130.4, 136.9, 139.5, 142.7, 144.4, 149.3. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [19].

(Е)-1-(1-Иод-1-фенилбут-1-ен-2-илсульфонил)-4-метилбензол (3b). Выход 204 мг (99%), белый порошок, т.пл. (CH₂Cl₂) 130–132°C (128–130°C [22]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.4 Гц), 2.37 с (3H, Ts-CH₃), 2.96 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.4 Гц), 7.01 д.д (2H, *J* 7.5, 2.0 Гц),



Внешний вид фотореактора

7.08 д (2H, J 8.0 Гц), 7.23–7.12 м (3H), 7.27 д (2H, J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12.9, 21.7, 33.6, 77.2, 115.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.6, 129.4, 130.5, 137.9, 142.9, 143.9, 149.9. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [22].

(E)-1-(4-Иодгекс-3-ен-3-илсульфонил)-4-метилбензол (3с). Выход 124 мг (68%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 80–82°C (80–82°C [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.05 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.11 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 2.44 с (3H, Ts- CH_3), 2.66 к (2H, CH_2 , J 7.4 Гц), 3.21 к (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.35 д (2H, J 8.1 Гц), 7.75 д (2H, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12.8, 14.9, 21.8, 34.2, 37.6, 127.4, 129.1, 130.0, 138.6, 144.6, 145.2. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [22].

(E)-3-Иод-1-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-тозилпроп-2-ен-1-ол (3d). Выход 205 мг (79%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 162–163°C (161–163°C [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.33 с (3H, Ar- CH_3), 3.86 с (3H, OCH $_3$), 6.31 с (1H), 6.85–7.25 м (11H), 7.52–7.62 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.7, 55.5, 83.2, 114.2, 119.2, 126.8, 127.6, 127.7, 129.0, 129.1, 132.1, 138.0, 141.9, 144.1. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [22].

(E)-3-Иод-1-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-тозилпроп-2-ен-1-он (3е). Выход 246 мг (95%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 184–185°C (183–185°C [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.38 с (3H, Ar- CH_3), 3.93 с (3H, OCH $_3$), 7.02–7.09 м (2H), 7.09–7.14 м (2H), 7.14–7.20 м (2H), 7.22–7.31 м (4H), 7.32–7.38 м (2H), 8.15–8.25 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 55.8, 113.5, 114.7, 127.1, 127.6, 128.0, 128.6, 129.5, 129.6, 132.9, 137.6, 140.4, 144.9, 149.7, 165.0, 189.3. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [22].

(E)-1-Иод-5-метил-1-фенил-2-тозилгекс-1-ен-3-ол (3f). Выход 202 мг (86%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 149–150°C (148–150°C [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10 м (6H, Ar- CH_3), 1.93–1.78 м (1H, CH_2CHOH), 2.16–1.99 м (1H, CHCH_3), 2.26 м (1H, CH_2CHOH), 2.34 с (3H, CH_3), 3.54 с (1H), 5.10 д.д. (1H, CH, J 10.3, 4.0 Гц), 6.63 с (1H), 7.22–6.79 м (8H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.7, 21.9, 23.9, 25.1, 45.2, 81.7, 116.1, 127.3, 127.6,

128.8, 129.2, 138.3, 141.9, 143.9, 150.1. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [22].

(E)-3-(1-Иод-2-тозилокт-1-енил)тиофен (3g). Выход 206 мг (87%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 102–104°C (103–104°C [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.89–1.03 м (3H, CH_2CH_3), 1.25–1.57 м (6H, CH_2), 1.70–1.90 м (2H), 2.37 с (3H, Ts- CH_3), 2.86–3.03 м (2H, CH_2), 6.52 д (1H, J 5.0 Гц), 6.92–7.04 м (1H), 7.10 д (2H, J 8.0 Гц), 7.24–7.29 м (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.2, 21.7, 22.7, 28.4, 29.4, 31.6, 39.7, 108.6, 124.7, 126.1, 127.3, 128.1, 129.3, 138.1, 141.8, 143.6, 150.8. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [22].

(E)-[1-(4-Фторфенилсульфонил)-2-иодэтен-1,2-диил]добензол (6a). Выход 215 мг (93%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 202–203°C (205–206°C [25]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.97 т (2H, J 8.4 Гц), 7.14–7.25 м (2H), 7.30–7.48 м (10H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 115.98 д (J 22.6 Гц), 118.5, 127.5, 128.1, 128.6, 129.3, 129.5, 130.4, 131.37 д (J 9.6 Гц), 135.90 д (J 3.0 Гц), 139.2, 142.4, 148.9, 165.54 д (J 256.0 Гц). Спектр ^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ –103.5. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [25].

(E)-[1-(4-Хлорфенилсульфонил)-2-иодэтен-1,2-диил]добензол (6b). Выход 223 мг (93%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 196–198°C (197–199°C [25]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.06–7.13 м (2H), 7.14–7.22 м (4H), 7.22–7.34 м (8H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 118.9, 127.5, 128.1, 128.7, 129.0, 129.3, 129.6, 130.0, 130.4, 131.7, 138.4, 139.0, 140.1, 142.4, 148.8. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [25].

(E)-[1-(4-Бромфенилсульфонил)-2-иодэтен-1,2-диил]добензол (6с). Выход 249 мг (95%), белый порошок, т.пл. (CH_2Cl_2) 210–211°C (210–211°C [22]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.16–7.29 м (4H), 7.30–7.49 м (10H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 118.9, 127.5, 128.1, 128.7, 128.7, 129.4, 129.6, 130.0, 130.4, 132.0, 139.0, 139.0, 142.4, 148.8. Спектры ЯМР согласуются с описанными ранее в литературе [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение максимума длины волны излучения в реакции иодсульфонилирования интерналь-

ных алкинов позволяет проводить реакцию с использованием стехиометрического соотношения реагентов. При этом уменьшается образование побочных продуктов, что облегчает выделение и очистку β -иодвинилсульфонов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственной программы Института нефтехимического синтеза А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН). Работа выполнена с использованием оборудования Совместного исследовательского центра «Аналитический центр проблем глубокой переработки нефти и нефтехимии» ИНХС РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00223П).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамов Владимир Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8103-6288>

Топчий Максим Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-7034>

Малышева Анна Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1946-743X>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

Асаченко Андрей Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8638-9261>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beletskaya I.P., Ananikov V.P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596–1636. doi 10.1021/cr100347k
- Beletskaya I.P., Ananikov V.P. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 16110–16293. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00836
- Tatevosyan S.S., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Erzunov D.A., Sokolova D.V., Beletskaya I.P., Lukashev N.V. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7863–7876. doi 10.1021/acs.joc.0c00520
- Gevondian A.G., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5639–5650. doi 10.1021/acs.joc.1c00115
- Burykina J.V., Kobelev A.D., Shlapakov N.S., Kostyukovich A.Y., Fakhrutdinov A.N., König B., Ananikov V.P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116888. doi 10.1002/anie.202116888
- Scott K.A., Njardarson J.T. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5. doi 10.1007/s41061-018-0184-5
- Reddy R.J., Kumari A.H. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 9130–9221. doi 10.1039/D0RA09759D
- Padma Priya V.R., Natarajan K., Nandi G.C. *Tetrahedron.* **2022**, *111*, 132711. doi 10.1016/j.tet.2022.132711
- Dong B., Shen J., Xie L.-G. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1322–1345. doi 10.1039/D2QO01699K
- Reddy R.J., Kumar J.J., Kumari A.H., Krishna G.R. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1317–1322. doi 10.1002/adsc.201901550
- Reddy R.J., Kumar J.J., Kumari A.H. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3771–3775. doi 10.1002/ejoc.201900676
- Reddy R.J., Kumari A.H., Sharadha N., Krishna G.R. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3934–3951. doi 10.1021/acs.joc.1c02444
- Reddy R.J., Sharadha N., Krishna G.R. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 8889–8903. doi 10.1021/acs.joc.3c00671
- Fang Y., Luo Z., Xu X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59661–59676. doi 10.1039/C6RA10731A
- Li X.-Q., Liao Q.-Q., Lai J., Liao Y.-Y. *Front. Chem.* **2023**, *11*, 1267223. doi 10.3389/fchem.2023.1267223
- Mulina O.M., Ilovaisky A.I., Parshin V.D., Terent'ev A.O. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4579–4654. doi 10.1002/adsc.202000708
- Kumar S., Kumar J., Naqvi T., Raheem S., Rizvi M.A., Shah B.A. *ChemPhotoChem.* **2022**, *6*, e202200110. doi 10.1002/cptc.202200110
- Kumar R., Dwivedi V., Sridhar Reddy M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2847–2856. doi 10.1002/adsc.201700576
- Gurawa A., Kumar N., Kashyap S. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4918–4926. doi 10.1039/D3QO01188G
- Tong C., Gan B., Yan Y., Xie Y.-Y. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1927–1933. doi 10.1080/00397911.2017.1337152
- Truce W.E., Wolf G.C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1727–1732. doi 10.1021/jo00812a001
- Abramov V.A., Topchiy M.A., Rasskazova M.A., Drokin E.A., Sterligov G.K., Shurupova O.V., Malysheva A.S., Rzhavskiy S.A., Beletskaya I.P., Asachenko A.F. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 3844–3849. doi 10.1039/D3OB00437F
- Cao L., Luo S.-H., Jiang K., Hao Z.-F., Wang B.-W., Pang C.-M., Wang Z.-Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4754–4758. doi 10.1021/acs.orglett.8b01808

24. Peng C., Gu F., Lin X., Ding N., Zhan Q., Cao P., Cao T. *Green Chem.* **2023**, 25, 671–677. doi 10.1039/D2GC04296G
25. Ma Y., Wang K., Zhang D., Sun P. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 597–602. doi 10.1002/adsc.201801258

Photoinitiated by Red Light Iodosulfonylation of Internal Alkynes

V. A. Abramov, M. A. Topchiy, A. S. Malysheva, I. P. Beletskaya, and A. F. Asachenko*

*Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences,
Leninskii prosp., 29, Moscow, 119991 Russi
e-mail: aasachenko@ips.ac.ru

Received October 28, 2023; revised November 3, 2023; accepted November 5, 2023

Synthesis of β -iodovinyl sulfones was performed out by direct bifunctionalization of internal alkynes using an economical LED light source with a maximum emission wavelength of 625 nm. The products were obtained in high yields (68 to 99%) using equivalent amounts of reagents. The reaction of arylsulfonyl iodides with internal alkynes proceeds by a radical mechanism and is a regioselective method for the synthesis of β -iodovinyl sulfones.

Keywords: β -iodovinyl sulfones, photoinitiated iodosulfonylation, sulfonyl iodide, internal alkyne, alkyne sulfonylation, bifunctionalization

ИССЛЕДОВАНИЕ *N*-АРИЛИРОВАНИЯ АДАМАНТАНСОДЕРЖАЩИХ АМИНОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ЧАНА–ЛАМА

© 2023 г. Д. С. Кулюхина^а, А. С. Малышева^а, А. Д. Аверин^{а, *}, Е. Н. Савельев^б,
Б. С. Орлинсон^б, И. А. Новаков^б, И. П. Белецкая^а

^а ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

^б ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

*e-mail: alexaveron@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.10.2023 г.

После доработки 07.11.2023 г.

Принята к публикации 09.11.2023 г.

Проведена оптимизация условий реакции Чана–Лама для получения *N*-арилпроизводных адамантансодержащих аминов. В найденных условиях [2 экв *n*-толилборной кислотой, 2 экв ДБУ, 0.1 М раствор амина в MeCN, 20 мол % ацетата меди (II), 25°C, 24 ч] осуществлены реакции с рядом адамантансодержащих аминов и диаминов, отличающихся пространственным окружением первичной аминогруппы. Наблюдалась сильная зависимость реакционной способности аминов от их строения, максимальный выход целевых продуктов составил 74% в случае моноаминов и 66% в случае диаминов.

Ключевые слова: аминирование по Чану–Ламу, *n*-толилборная кислота, адамантан, амины, наночастицы меди

DOI: 10.31857/S0514749223120078, **EDN:** OEPZZK

ВВЕДЕНИЕ

Появление метода создания связи C(*sp*²)-N, предложенного независимо Chan [1] и Lam [2] и основанного на взаимодействии аминов с арилборными кислотами при катализе Cu(II), является важным достижением современной химии. В последнее десятилетие наблюдается мощное развитие данного направления в *N*-(гетеро)арилровании аминов, свидетельством чему является три серьезных обзора, опубликованных в последние несколько лет [3–5]. Реакция Чана–Лама использует доступный ацетат или другие соли двухвалентной меди, слабые основания, дешевые растворители, проходит при комнатной температуре, не нуждается в инертной атмосфере и дополнительных лигандах. Данный метод, благодаря своей простоте, нашел широкое применение в синтезе, а благодаря усилиям многих исследовательских

групп, были определены условия для эффективного получения соединений с различными связями C(*sp*²)-Nu с использованием каталитических комплексов меди. Несмотря на разнообразие борорганических соединений и аминов, вступающих в реакцию Чана–Лама, следует подчеркнуть, что наиболее часто реакции проводят между арилборными кислотами и их аналогами (арилборпинаколатами, арилбортрифторидами), а в качестве аминов чаще всего используют первичные ароматические амины – анилин и его производные, а также NH-гетероциклические амины. Соответственно, существует множество методик, успех применения которых зависит от природы используемых реагентов [6–8].

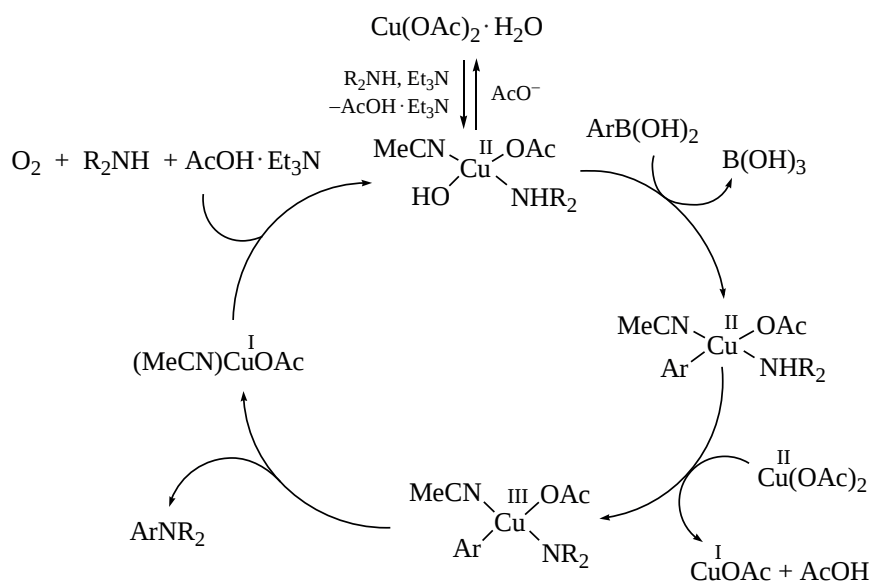
В отличие от других каталитических методов образования связи C(*sp*²)-N, которые основаны на каталитическом взаимодействии нуклеофиль-

ного и электрофильного реагентов, в реакции Чана–Лама оба реагента являются нуклеофилами. В связи с этим ее механизм до сих пор остается дискуссионным, как, например, предложенное Stahl образование соединений Cu(III) за счет диспропорционирования органической соли меди [9], не имеющее прочных экспериментальных доказательств. В значительной степени в объяснении механизма данной реакции продвинулся Watson с соотр. [10]. На примере модельных реакций 4-бифенилборной кислоты с морфолином и пиперидином в присутствии стехиометрического количества ацетата меди (II) и триэтиламина в качестве основания был предложен каталитический цикл (схема 1). Однако и в этом варианте имеются вызывающие вопросы стадии, представляющая собой взаимодействие двух соединений двухвалентной меди с образованием производных Cu(I) и Cu(III).

Также большой вклад в изучение механизма реакции внес Schaper с соотр., в результате тщательных кинетических экспериментов предложены каталитические циклы с участием сульфonato-дикетиминовых и иминоарилсульфонатных комплексов Cu(II) [11, 12]. Поскольку природа амина может оказывать существенное влияние на эффективность осуществления процесса, простота метода, таким образом, столкнулась не только со сложностью изучения и понимания механизма, но и сильной зависимостью результатов реакции от харак-

тера реагентов, а также природы медного катализатора и его концентрации, окислителя, растворителя, основания, добавок, присутствия воды и даже температуры. Подавляющее большинство описанных примеров использования реакции Чана–Лама касаются применения ароматических и гетероароматических аминов, а также NH-гетероциклов, характеризующихся пониженной основностью атома азота. Так, с помощью реакции Чана–Лама получено много лекарственных препаратов, таких как ингибитор сукцинат-цитохромной С редуктазы [13], ингибиторы 4-гидроксилазы ретиноевой кислоты (CYP26) [14], агонисты β 3-адренергических рецепторов [15], ингибиторы MEK киназы [16], селективные агонисты FPR [17]. Выходы полученных соединений иногда весьма невелики, вплоть до нескольких процентов, и реакции зачастую проводятся в стехиометрическом варианте [18]. Реже встречаются примеры использования данного процесса с первичными алифатическими аминами, в основном также для создания лекарственных препаратов. Так, Judd с соавт. синтезировали противораковые препараты – ингибиторы изопренилцистеин карбоксил метилтрансферазы арилированием 3-аминопропильного заместителя в тетрагидропиранине [19]. В другой работе в целях создания аналога ингибитора PI3K β/δ по реакции Чана–Лама вводили 3,4,5-трифторфенильный заместитель к более пространственно затрудненной

Схема 1



аминогруппе в функциональнозамещенном хромен-4-оне [20]. Сообщается о создании серии ингибиторов бромодоменов ВЕТ-семейства белков с использованием арилирования 4-аминотетрагидрохинолиновых производных замещенными фенилборными кислотами [21]. Во всех описанных случаях авторы использовали стехиометрические количества ацетата меди (II) (1–1.5 экв), реакции проводили в дихлорметане или дихлорэтане в присутствии органических оснований – триэтиламина, диизопропиламина, пиридина. Отметим, что в целом выходы целевых соединений довольно умеренные и не превышают 50%. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения реакции Чана–Лама с использованием первичных алифатических аминов.

Выбор адамантансодержащих аминов с первичной аминогруппой в нашей работе связан, с одной стороны, с высокой и разнообразной биологической активностью данных веществ, а в особенности – гетеро(ароматических) соединений, содержащих в своем составе адамантановый фрагмент [22–31]. С другой стороны, этот выбор объясняется и возможностью варьировать в широких пределах реакционную способность аминогруппы за счет изменения ее пространственного окружения, что важно для исследования успешного применения тех или иных каталитических методик. В настоящей работе предпринято исследование реакции Чана–Лама на примере модельной *n*-толилборной кислоты с рядом адамантансодержащих аминов и диаминов, отличающихся пространственным окружением первичной аминогруппы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Недавно проведенное нами исследование *N,N'*-диарилирования линейных диаминов и оксидиаминов [32] в ходе оптимизации условий показало, что при использовании каталитических количеств

ацетата меди (II) среди растворителей наилучшим образом зарекомендовал себя ацетонитрил (сравнимые по диэлектрической проницаемости ДМФА, ДМСО показали несколько худшие результаты), а в качестве основания наиболее успешным оказался 1,8-диазациклоундец-7-ен (ДБУ), при этом триэтиламин и диизопропиламин продемонстрировали меньшую активность. Исходя из этих данных, мы изучили условия для взаимодействия модельного 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой в присутствии стандартного ацетата меди (II) (схема 2, табл. 1). Реакции проводили при комнатной температуре в течение 24 ч в присутствии ДБУ или триэтиламина в закрытых колбах достаточного объема (из расчета 50 мл на 0.1 ммоль амина), чтобы обеспечить необходимое количество кислорода воздуха.

В ходе экспериментов было показано, что в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 мол %) и концентрации амина 0.1 М выход соединения **2** возрастает при увеличении избытка кислоты и избытка основания ДБУ (табл. 1, оп. 1–7), при этом наилучший выход при использовании двукратного количества основания (64%) был достигнут при использовании 4 экв кислоты (табл. 1, оп. 5). При разбавлении реакционной смеси выход заметно падает (табл. 1, оп. 4). Использование 4 экв ДБУ позволило поднять выход продукта арилирования до 75% в присутствии 1.2 экв *n*-толилборной кислоты (табл. 1, оп. 6) и до 86% при использовании 2 экв кислоты (табл. 1, оп. 7). В случае использования триэтиламина в качестве основания наилучший выход (65%) получен при использовании 4 экв кислоты и 2 экв триэтиламина (табл. 1, оп. 10), что сопоставимо с результатами, полученными в присутствии ДБУ (табл. 1, оп. 5). Использование 4 экв *n*-толилборной кислоты и 4 экв триэтиламина не привело к увеличению выхода продукта **2** (табл. 1, оп. 11).

Схема 2

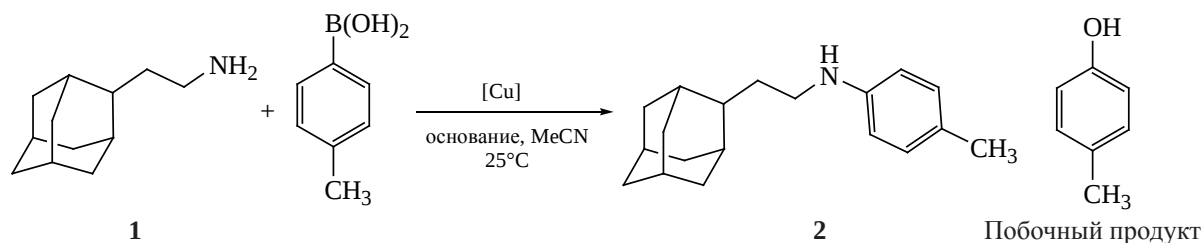


Таблица 1. Взаимодействие 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой в присутствии Cu(OAc)₂·H₂O (20 мол %) в MeCN (*C* = 0.1 M) при 25°C

№	<i>n</i> -Толлилборная кислота, экв	Основание, экв	Выход 2 (выход <i>n</i> -крезола), %
1	1.2	ДБУ, 2 экв	50 (14)
2	1.5	ДБУ, 2 экв	54 (16)
3	2	ДБУ, 2 экв	60 (14)
4 ^a	2	ДБУ, 2 экв	43 (9)
5	4	ДБУ, 2 экв	64 (15)
6	1.2	ДБУ, 4 экв	75
7	2	ДБУ, 4 экв	86
8	2	Et ₃ N, 2 экв	47
9	2	Et ₃ N, 4 экв	28
10	4	Et ₃ N, 2 экв	65 (9)
11	4	Et ₃ N, 4 экв	58 (8)

^a Использовали более разбавленный раствор (*C* = 0.05 M)

Наши недавние исследования Cu-катализируемого аминирования (гетеро)арилгалогенидов показали неожиданно высокую эффективность свободных наночастиц меди (CuNPs) достаточно крупного размера [33–35]. В связи с этим в качестве катализатора реакции Чана–Лама также были изучены наночастицы меди различного среднего размера (25, 70 и 85 нм), а также оксиды меди (I) и (II) в виде порошков. Оказалось, что наночастицы меди (CuNPs 25 нм) обеспечивают 59% выход при использовании 2 экв *n*-толилборной кислоты и 4 экв ДБУ (табл. 2, оп. 1), а при использо-

вании других соотношений кислоты и основания выходы уменьшаются (табл. 2, оп. 2, 3), при этом в присутствии триэтиламина реакция не идет (табл. 2, оп. 4). Показана возможность катализа и наночастицами большего размера (табл. 2, оп. 5, 6). Проведение реакции Чана–Лама в присутствии наночастиц Cu(0) связано, несомненно, с их достаточно легким окислением кислородом воздуха в присутствии растворителя и основания, хотя в твердом состоянии они гораздо медленнее окисляются на воздухе. Можно предположить участие ДБУ в качестве лиганда для растворенных частиц

Таблица 2. Взаимодействие 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой в присутствии соединений меди (20 мол %) в MeCN (*C* = 0.1 M) при 25°C

№	<i>n</i> -Толлилборная кислота, экв	Основание, экв.	Катализатор	Выход 2 (выход <i>n</i> -крезола), %
1	2	ДБУ, 4 экв	CuNPs 25 нм	59
2	4	ДБУ, 2 экв	CuNPs 25 нм	39
3	2	ДБУ, 2 экв	CuNPs 25 нм	38
4	4	Et ₃ N, 2 экв	CuNPs 25 нм	Отсутствие арилирования
5	2	ДБУ, 4 экв	CuNPs 70 нм	50
6	2	ДБУ, 4 экв	CuNPs 85 нм	54
7	2	ДБУ, 4 экв	Cu ₂ O	38
8	2	ДБУ, 4 экв	CuO	18

Cu(II), что облегчает перевод CuNPs в раствор. При использовании в качестве катализатора порошкообразных оксидов меди (I) и (II) выходы продукта **2** сильно уменьшаются (табл. 2, оп. 7, 8), что может быть объяснено их меньшей растворимостью по сравнению с наночастицами в условиях реакции. Во многих случаях наблюдалось образование *n*-крезола в качестве побочного продукта окисления *n*-толилборной кислоты, данное соединение отделяется хроматографически.

Проведены реакции арилирования *n*-толилборной кислотой других адамантансодержащих аминов **3–9**, характеризующихся различными пространственными препятствиями у аминогруппы, а также диаминов **10** и **11** (схема 3, табл. 3). В целях сравнения реакции проводили в условиях, соот-

ветствующих образованию 60% продукта **2** (2 экв кислоты и 2 экв ДБУ). Амины **3–6** дали хорошие результаты арилирования: выходы продуктов **12–15** составили 59–74% (табл. 3, оп. 1–4) и в целом были даже несколько выше, чем в реакции амина **1**. Ниже оказался выход продукта соединения **16** – продукта арилирования адамантан-2-амина (**7**) (оп. 5), в котором аминогруппа непосредственно связана с адамантановым каркасом. По мере увеличения пространственных препятствий у аминогруппы в соединениях **8** и **9** выходы продуктов арилирования далее уменьшались (табл. 3, оп. 6–9), при этом использование 4 экв *n*-толилборной кислоты вместо стандартных 2 экв не привело к росту выхода продуктов **17** и **18** (табл. 3, оп. 7, 9).

Схема 3

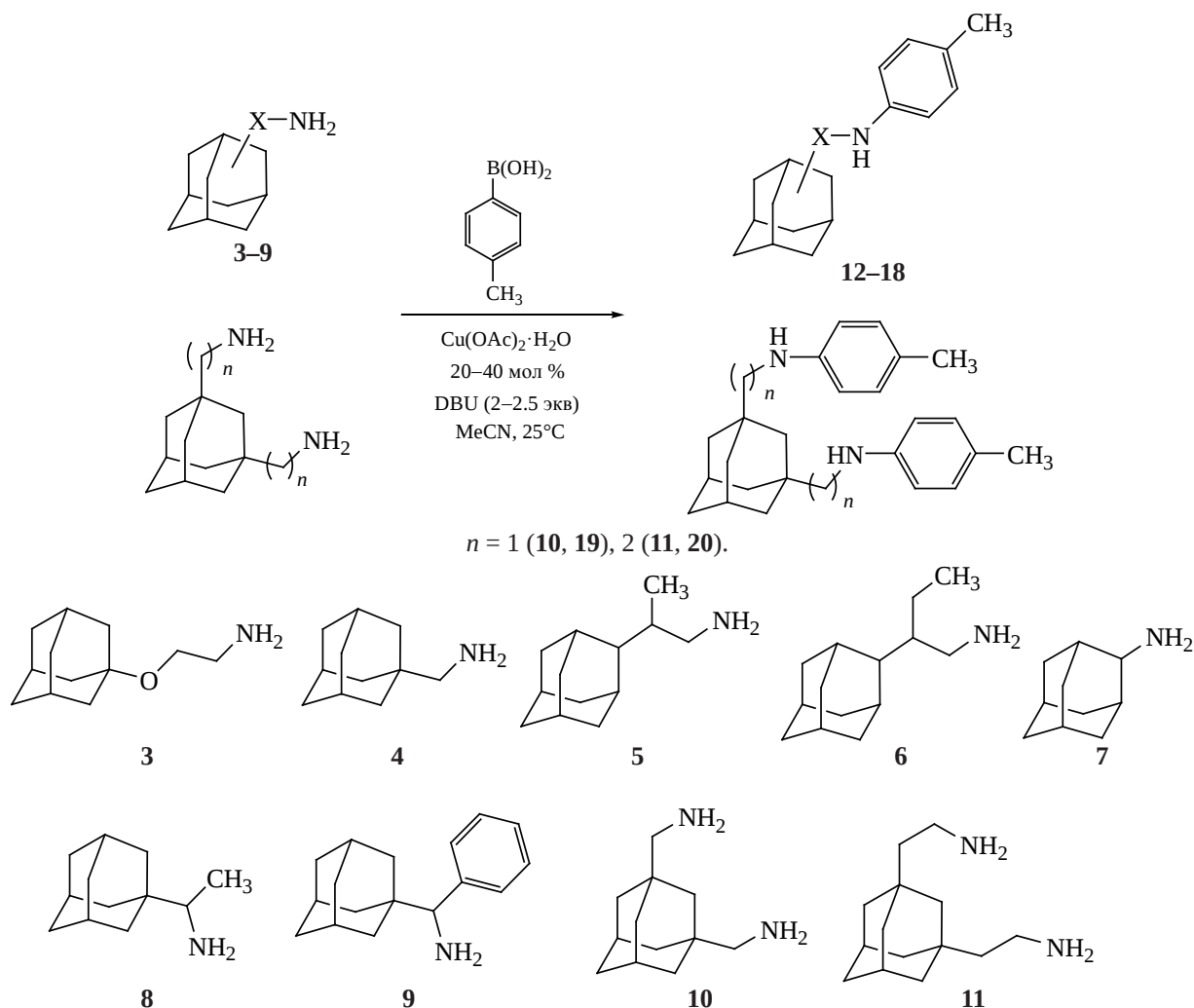


Таблица 3. Взаимодействие адамантансодержащих аминов **3–9** и диаминов **10, 11** с *n*-толилборной кислотой в присутствии Cu(OAc)₂·H₂O (20 мол %) в MeCN (*C* = 0.1 М) при 25°C

№	Амин	<i>n</i> -Толлилборная кислота, экв	ДБУ, экв	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O, мол %	Продукт	Выход продукта (выход <i>n</i> -крезола), %
1	3	2	2	20	12	63 (9)
2	4	2	2	20	13	74 (12)
3	5	2	2	20	14	66 (12)
4	6	2	2	20	15	59 (12)
5	7	4	2	20	16	49
6	8	2	2	20	17	35
7	8	4	2	20	17	37
8	9	2	2	20	18	19
9	9	4	2	20	18	19
10	10	4	2.5	20	19	66 (30)
11	10	4	2.5	40	19	49 (22)
12	11	4	2.5	20	20	42 (28)
13	11	4	2.5	40	20	39 (20)

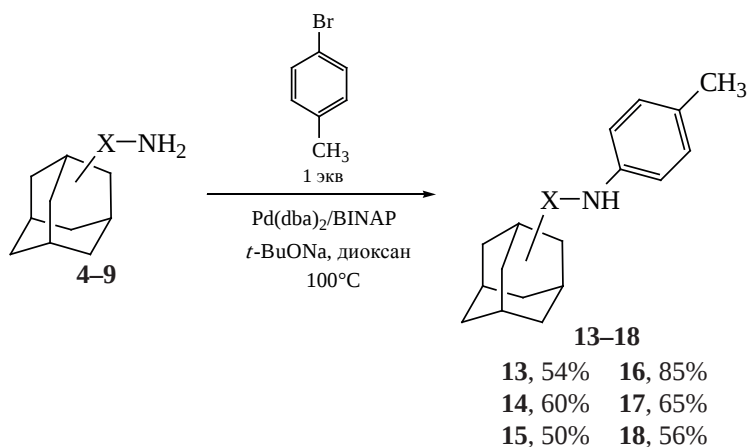
Осуществлены реакции с двумя адамантансодержащими диаминами **10** и **11**, отличающихся аминоакильными заместителями, находящимися в узлах адамантанового каркаса. В этих реакциях использовали 4 экв *n*-толилборной кислоты и 2.5 экв ДБУ. В присутствии 20 мол % ацетата меди (II) выходы продуктов *N,N'*-диарилирования **19** и **20** составили 66 и 42%, соответственно (табл. 3, оп. 10, 12), однако, увеличение загрузки катализатора до 40 мол % привело к снижению выхода продуктов реакции до 49 и 39%, соответственно (табл. 3, оп. 11, 13). Этот факт коррелирует с ранее наблюдавшейся зависимостью выхода продуктов *N,N'*-диарилирования диаминов и оксидиаминов в реакции Чана–Лама от количества ацетата меди [32].

Поскольку с использованием реакции Чана–Лама не удалось получить соединения **17** и **18** с приемлемыми выходами, было предпринято Pd(0)-катализируемое арилирование соответствующих пространственно затрудненных аминов **8** и **9** *n*-бромтолуолом (схема 4). Заодно в целях сравнения возможностей двух методов были проведены реакции с некоторыми другими аминами, отличающимися более стерически доступной ами-

ногруппой (соединения **4–7**). Реакции проводили при эквимольном соотношении реагентов, в присутствии стандартной каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP (4/4.5 мол %) (dba = дибензилиден-ацетон, BINAP = 2,2'-дифенилфосфино-1,1'-бинафталин), при кипячении в диоксане при использовании *трет*-бутилата натрия в качестве основания.

Выходы почти всех продуктов составили 50–65%, только в случае продукта **16** он оказался равен 85%, при этом в данной реакции был использован моногидрохлорид амина **7** и, соответственно, удвоенное количество *трет*-бутилата натрия. Умеренные выходы продуктов в реакциях с пространственно незатрудненными аминами **4–6** можно объяснить протеканием побочного процесса *N,N*-диарилирования первичной аминогруппы, не наблюдаемого в случае медь-катализируемых реакций, которые обеспечили более высокие выходы соответствующих продуктов **13–15**. Образование такого рода побочных соединений наблюдалось в реакционной смеси, хотя их содержание не превышало 5–9%. С другой стороны, данный процесс не происходил в случае аминов **8** и **9** со стерически нагруженной аминогруппой, а недостаточно высо-

Схема 4



кие выходы связаны только с меньшей реакционной способностью данных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400, 100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (δ_{H} 7.25, δ_{C} 77.00 м.д.), спектры регистрировали в CDCl_3 . Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200 и ПЭГ-300 в качестве внутренних стандартов. Для препаративной колонной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» (40/60). Коммерчески доступные *n*-толилборную кислоту (1), адамантан-2-амин (7), (в виде моногидрохлорида), триэтиламин, 1,8-дизабициклоундец-7-ен (ДБУ), моногидрат ацетата меди (II), наночастицы меди, оксиды меди (I) и (II), *рац*-2,2'-дифенилфосфино-1,1'-бинафталин (BINAP), *трет*-бутилат натрия вводили в реакции без дополнительной очистки, диоксан абсолютировали последовательной перегонкой над щелочью и металлическим натрием. Адамантансодержащие амины 1, 3–6, 8, 9 и диамины 10, 11 получали по методам, описанным в работах [36–41], Pd(dba)_2 синтезировали по методу, описанному в сообщении [42]. Спектральные данные ранее полученных соединений соединений приведены в соответствующих работах: 2 [43], 12 [34], 19 и 20 [44].

***N*-*n*-Толлилпроизводные адамантанаминов 2, 12–18; *N,N'*-ди-*n*-толилпроизводные адаман-**

тандиаминов 19, 20. Метод Чана–Лама. а. В одnogорлую колбу объемом 50–100 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 1 мл ацетонитрила, 0.1 ммоль соответствующего амина 1, 3–9 или диамина 10, 11, 0.2 ммоль (27 мг) (в случае моноаминов) или 0.4 ммоль (54 мг) (в случае диаминов) *n*-толилборной кислоты (1), 20 мол % (4 мг) $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.2 ммоль (30 мг) ДБУ (0.25 ммоль (38 мг) в случае диаминов), и реакционную смесь перемешивают в закрытой колбе при комнатной температуре в течение 24 ч. По окончании реакции отбирают аликвоту реакционной смеси (30 мкл), переносят в ампулу для ЯМР, растворяют в 0.6 мл CDCl_3 и регистрируют спектр ЯМР ^1H для анализа полноты протекания процесса. Для выделения продуктов реакции реакционную смесь отделяют от осадка, осадок промывают дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фракции упаривают в вакууме, полученный остаток хроматографируют на силикагеле с использованием последовательности элюентов: CH_2Cl_2 – петролейный эфир 1:10–1:1, CH_2Cl_2 .

Метод палладий-катализируемого аминирования. б. В виалу с герметически закрывающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой, помещают 0.2 ммоль (34 мг) *n*-бромтолуола, 4.5 мг (4 мол %) Pd(dba)_2 , 5.5 мг (4.5 мол %) BINAP, 1 мл абс. диоксана, 0.2 ммоль соответствующего амина 4–9, 0.3 ммоль (29 мг) *трет*-бутилата натрия, и реакционную смесь перемешивают при нагревании в течение 8 ч. Выделение продуктов производится методом, аналогичным вышеописанному.

N-(1-Адамантилметил)-4-метиланилин (13).

Синтезирован из 16.5 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 33 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **4**, выход 19 мг (74%) (метод *a*), 28 мг (54%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57–1.58 м (6H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.64–1.79 м (6H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.99 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3), 2.77 с (2H, CH_2N), 3.52 уш.с (1H, NH), 6.53–6.55 м (2H, H^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.95–6.97 м (2H, H^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 28.3 (3CH_{Ad}), 33.9 (C_{Ad}), 37.1 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 40.7 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 56.6 (CH_2N), 112.7 (2CH, C^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 125.8 (C_{Tol}^4), 129.6 (2CH, C^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 147.0 (2C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 256.203 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}$. $M + \text{H}$ 256.207.

N-[2-(2-Адамантил)пропил]-4-метиланилин (14).

Синтезирован из 19 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 39 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **5**, выход 19 мг (66%) (метод *a*), 34 мг (60%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 д (3H, CH_3CH , 3J 6.6 Гц), 1.49–1.53 м (2H, H_{Ad}), 1.68–1.95 м (14H, H_{Ad} , CH_3CH), 2.23 с (3H, CH_3Tol), 2.76 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 8.2 Гц), 3.27 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 3.2 Гц), 6.52–6.54 м (2H, H^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.97–6.99 м (2H, H^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.1 (CH_3CH), 20.3 (CH_3Tol), 27.7 (CH_{Ad}), 28.8 (CH_{Ad}), 29.1 (CH_{Ad}), 29.3 (CH_{Ad}), 31.7 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 32.0 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 32.2 (CHCH_3), 38.2 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.2 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.3 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 47.6 (CH_{Ad}), 48.3 (CH_2N), 112.7 (2CH, C^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.0 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 146.5 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 284.240 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}$. $M + \text{H}$ 284.237.

N-[2-(2-Адамантил)бутил]-4-метиланилин (15).

Синтезирован из 21 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 41 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **6**, выход 16 мг (59%) (метод *a*), 30 мг (50%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_3CH_2 , 3J 7.5 Гц), 1.32–1.40 м (1H, CH_2CH_3), 1.50–1.60 м (3H, H_{Ad} , CH_2CH_3), 1.68–1.97 м (16H, H_{Ad}), 2.23 с (3H, CH_3Tol), 2.96 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 6.7 Гц), 3.17 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 3.6 Гц), 6.53–6.55 м (2H, H^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.97–6.99 м (2H, H^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.8 (CH_3CH_2), 20.3 (CH_3CH_2), 20.6 (CH_3Tol), 27.7 (CH_{Ad}), 28.0 (CH_{Ad}), 28.8 (CH_{Ad}), 29.8 (CH_{Ad}), 31.8 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 32.1 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 36.9 (AdCH), 38.2 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.3 ($2\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 43.0 (CH_{Ad}), 44.5 (CH_2N), 112.7 (2CH, C^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.0 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 ,

$\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 146.5 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 298.248 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}$. $M + \text{H}$ 298.253.

N-(4-Метилфенил)адамантан-2-амин (16).

Синтезирован из 15 мг (0.1 моль) (метод *a*) амина **7** или 38 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) моногидрохлорида амина **7**, выход 12 мг (49%) (метод *a*), 41 мг (50%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.56–1.59 м (2H, H_{Ad}), 1.74 уш.с (2H, H_{Ad}), 1.78–1.93 м (8H, H_{Ad}), 2.01 уш.с (2H, H_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3Tol), 3.51 уш.с (1H, NH), 6.52–6.54 м (2H, H^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.96–6.98 м (2H, H^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 27.3 (CH_{Ad}), 27.5 (CH_{Ad}), 31.5 ($4\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 37.4 (2CH_{Ad}), 37.7 ($\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 57.0 (CHN), 113.3 (2CH, C^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 125.9 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 145.1 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 242.188 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}$. Вычислено: $M + \text{H}$ 242.191.

N-[1-(1-Адамантил)этил]-4-метиланилин (17).

Синтезирован из 18 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 36 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **8**, выход 9.5 мг (35%) (метод *a*), 35 мг (65%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 д (3H, CH_3CH , 3J 6.6 Гц), 1.51–1.54 м (3H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.63–1.76 м (9H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.99 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3Tol), 3.00 к (1H, CHN , 3J 6.7 Гц), 6.50–6.52 м (2H, H^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.94–6.96 м (2H, H^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3CH), 20.3 (CH_3Tol), 28.5 (3CH_{Ad}), 36.5 (C_{Ad}), 37.2 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 38.8 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 57.9 (CHN), 113.1 (2CH, C^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 125.5 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 146.4 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 270.218 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$. $M + \text{H}$ 270.222.

N-[1-Адамантил(фенил)метил]-4-метиланилин (18).

Синтезирован из 24 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 48 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **9**, выход 6 мг (19%) (метод *a*), 37 мг (56%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.46–1.51 м (3H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.57–1.90 м (9H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.14 с (3H, CH_3), 3.84 с (1H, NH), 6.40–6.42 м (2H, H^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.84–6.86 м (2H, H^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), 7.18–7.34 м (5H, Ph), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 28.4 (3CH_{Ad}), 36.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.2 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 68.2 (CHN), 113.1 (2CH, C^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 125.8 (C_{Tol}^4), 126.6 (C_{Ph}^4), 127.5 (2CH_{Ph}), 128.6 (2CH_{Ph}), 129.5 (2CH, C^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 140.4 (C_{Ph}^1), 145.6 (C_{Tol}^1), четвертичный C(Ad) однозначно не отнесен. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 332.240 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}$. $M + \text{H}$ 332.238.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что реакция Чана–Лама может быть использована для получения *N*-арилпроизводных адамантансодержащих аминов с пространственно незатрудненной аминогруппой, оптимальными условиями является использование 2 экв *n*-толилборной кислоты, 2 экв ДБУ, 0.1 М раствор амина в MeCN и 20 мол % ацетата меди (II), при этом выходы целевых соединений составили до 74% в случае моноаминов и до 66% в случае диаминов. Продемонстрирована возможность использования свободных CuNPs различного среднего размера в реакции Чана–Лама. Что касается аминов со значительными стерическими препятствиями у аминогруппы, таких как **8** и **9**, Pd(0)-катализируемое аминирование оказывается для них предпочтительным, в остальных случаях результаты медь- и палладий-катализируемых процессов сопоставимы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-23-00518.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аверин Алексей Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6757-8868>

Савельев Евгений Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1937-768X>

Орлинсон Борис Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4710-4718>

Новаков Иван Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0980-6591>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chan D.M.T., Monaco K.L., Wang R.-P., Winters M.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933–2936. doi 10.1016/S0040-4039(98)00503-6
- Lam P.Y.S., Clark C.G., Saubern S., Adams J., Winters M.P., Chan D.M.T., Combs A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941–2946. doi 10.1016/S0040-4039(98)00504-8
- Allen S.E., Walvoord R.R., Padilla-Salinas R., Kozlowski V.C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6234–6458. doi 10.1021/cr300527g
- West M.J., Fyfe J.W.B., Vantourout J.C., Watson A.J.B. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 12491–12523. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00491
- Beletskaya I.P., Averin A.D. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 1359–1396. doi 10.1070/RCR4999
- Vantourout J.C., Li L., Bendito-Moll E., Chabbra S., Arrington K., Bode B.E., Isidro-Llobet A., Kowalski J.A., Nilson M.G., Wheelhouse K.M.P., Woodard J.L., Xie S., Leitch D.C., Watson A.J.B. *ACS Catal.* **2018**, 8, 9560–9566. doi 10.1021/acscatal.8b03238
- Vantourout J.C., Law R.P., Isidro-Llobet A., Atkinson S.J., Watson A.J.B. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3942–3950. doi 10.1021/acs.joc.6b00466
- Roy S., Sarma M.J., Kashyap B., Phukan P. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1170–1173. doi 10.1039/C5CC04619J
- King A.E., Ryland B.L., Brunold T.C., Stahl S.S. *Organometallics.* **2012**, 31, 7948–7957. doi 10.1021/om300586p
- Vantourout J.C., Miras H.N., Isidro-Llobe A., Sproules S., Watson A.J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 4769–4779. doi 10.1021/jacs.6b12800
- Duparc V.H., Schaper F. *Organometallics.* **2017**, 36, 3053–3060. doi 10.1021/acs.organomet.7b00397
- Duparc V.H., Bano G.L., Schaper F. *ACS Catal.* **2018**, 8, 7308–7325. doi 10.1021/acscatal.8b01881
- Cheng H., Song W., Nie R., Wang Y.-X., Li H.-L., Jiang X.-S., Wu J.-J., Chen C., Wu Q.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1330–1335. doi 10.1016/j.bmcl.2018.03.014
- Gomaa M.S., Lim A.S.T., Lau S.C.W., Watts A.-M., Illingworth N.A., Bridgens C.F., Veal G.J., Redfern C.P.F., Brancale A., Armstrong J.L., Simons C. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6080–6088. doi 10.1016/j.bmc.2012.08.044
- Imanishi M., Tomishima Y., Itou S., Hamashima H., Nakajima Y., Washizuka K., Sakurai M., Matsui S., Imamura E., Ueshima K., Yamamoto T., Yamamoto N., Ishikawa H., Nakano K., Unami N., Hamada K., Matsumura Y., Takamura F., Hattori K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1925–1944. doi 10.1021/jm701324c
- Chen Z., Kim S.-H., Barbosa S.A., Huynh T., Tortolani D.R., Leavitt K.J., Wei D.D., Manne V., Ricca C.S., Gullo-Brown J., Poss M.A., Vaccaro W., Salvati M.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 628–632. doi 10.1016/j.bmcl.2005.10.052
- Vergelli C., Schepetkin I.A., Ciciani G., Cilibrizzi A., Crocetti L., Giovannoni M.P., Guerrini G., Iacovone A.,

- Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Ye R.D., Quinn M.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2530–2543. doi 10.1016/j.bmc.2016.04.019
18. Smith A.L., D'Angelo N.D., Bo Y.Y., Booker S.K., Cee V.J., Herberich B., Hong F.-T., Jackson C.L.M., Lanman B.A., Liu L., Nishimura N., Pettus L.H., Reed A.B., Tadesse S., Tamayo N.A., Wurz R.P., Yang K., Andrews K.L., Whittington D.A., McCarter J.D., San Miguel T., Zalameda L., Jiang J., Subramanian R., Mullady E.L., Caenepeel S., Freeman D.J., Wang L., Zhang N., Wu T., Hughes R.E., Norman M.H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5188–5219. doi 10.1021/jm300184s
19. Judd W.R., Slattum P.M., Hoang K.C., Bhoite L., Valppu L., Alberts G., Brown B., Roth B., Ostanin K., Huang L., Wettstein D., Richards B., Willardsen J.A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5031–5047. doi 10.1021/jm200249a
20. Barlaam B., Cosulich S., Degorce S., Fitzek M., Green S., Hancox U., Lambert van der Brempt C., Lohmann J.-J., Maudet M., Morgentin R., Pasquet M.-J., Péru A., Plé P., Saleh T., Vautier M., Walker M., Ward L., Warin M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 943–962. doi 10.1021/jm501629p
21. Gosmini R., Nguyen V.L., Toum J., Simon C., Brusq J.-M.G., Krysa G., Mirguet O., Riou-Eymard A.M., Boursier E.V., Trottet L., Bamboorough P., Clark H., Chung C., Cutler L., Demont E.H., Kaur R., Lewis A.J., Schilling M.B., Soden P.E., Taylor S., Walker A.L., Walker M.D., Prinjha R.K., Nicodème E. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8111–8131. doi 10.1021/jm5010539
22. Leovac V.M., Rodič M.V., Jovanović L.S., Joksović M.D., Stanojković T., Vujčić M., Sladić D., Marković V., Vojinović-Ješić L.S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 882–895. doi 10.1002/ejic.201403050
23. Liu S., Qian P., Wan F.-X., Shi Y.-H., Jiang L. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 330–334. doi 10.1002/jccs.201800259
24. Kawai I., Mead L.H., Drobniak J., Zakrzewski S.F. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 272–275. doi 10.1021/jm00237a012
25. Collins K.C., Janda K.D. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25*, 593–600. doi 10.1021/bc500016k
26. Ryu J.H., Kim S., Han H.Y., Son H.J., Lee H.J., Shin Y.A., Kim J.-S., Park H.-g. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 695–700. doi 10.1016/j.bmcl.2014.11.074
27. Rohde J.J., Pliushchev M.A., Sorensen B.K., Wodka D., Shuai Q., Wang J., Fung S., Monzon K.M., Chiou W.J., Pan L., Deng X., Chovan L.E., Rajmaiya A., Mullally M., Henry R.F., Stolarik D.F., Imade H.M., Marsh K.C., Beno D.W.A., Fey T.A., Droz B.A., Brune M.E., Camp H.S., Sham H.L., Frevert E.U., Jacobson P.B., Link J.T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149–164. doi 10.1021/jm0609364
28. Sorensen B., Rohde J., Wang J., Fung S., Monzon K., Chiou W., Pan L., Deng X., Stolarik D., Frevert E.U., Jacobson P., Link J.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5958–5962. doi 10.1016/j.bmcl.2006.08.129
29. Kivitz A.J., Gutierrez-Ureña S.R., Pooley J., Genovese M.C., Kristy R., Shay K., Wang X., Garg J.P., Zubrzycka-Sienkiewicz A. *Arthritis Rheumatol.* **2017**, *69*, 709–719. doi 10.1002/art.39955
30. Shokova E.A., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1007–1040. doi 10.1134/S1070428012080015
31. Mikolaichuk O.V., Zarubaev V.V., Muryleva A.A., Esaulkova Y.L., Spasibenko D.V., Batyrenko A.A., Korniyakov I.V., Trifonov R.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 442–447. doi 10.1007/s10593-021-02931-5
32. Kuliukhina D.S., Yakushev A.A., Malysheva A.S., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1752–1758. doi 10.1134/S107042802212003X
33. Murashkina A.V., Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 91–93. doi 10.1016/j.mencom.2022.01.029
34. Murashkina A.V., Averin A.D., Panchenko, S.P., Abel, A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 15–24. doi 10.1134/S107042802201002X
35. Fomenko V.I., Murashkina A.V., Averin A.D., Sheshterkin A.A., Beletskaya I.P. *Catalysts*. **2023**, *13*, 331. doi 10.3390/catal13020331
36. Gopalan B., Thomas A., Shah D.M. Междунар. заявка WO 2006090244 (**2006**); *C.A.* **2006**, *145*, 292604.
37. Novakov I.A., Kulev I.A., Radchenko S.S., Birznieks K.A., Boreko E.I., Vladyko G.V., Korobchenko L.V. *Pharm. Chem. J.* **1987**, *21*, 287–291. doi 10.1007/BF007674006.
38. Popov Yu.V., Mokhov V.M., Tankabekyan N.A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2013**, *86*, 404–409. doi 10.1134/S1070427213030191.
39. Novikov S.S., Khardin A.P., Radchenko S.S., Novakov I.A., Orlinson B.S., Blinov V.F., Gorelov V.I., Zamakh V.P. Пат. 682507 (**1978**). СССР. *C.A.* **1979**, *91*, P193887e.
40. Novakov I.A., Orlinson B.S., Savelyev E.N., Potaenkova E.A., Shilin A.K. Пат. RU 2495020 C1 (**2013**). РФ.

41. Averin A.D., Ranyuk E.R., Golub S.L., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2007**, 2215–2221. doi 10.1055/s-2007-983760
42. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253–266. doi 10.1016/S0022-328X(00)91277-4
43. Panchenko S.P., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Russ J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1497–1504. doi 10.1134/S1070428017100025
44. Panchenko S.P., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 1550–1555. doi 10.1007/s11172-016-1481-1

Studies of *N*-Arylation of Adamantane-Containing Amines Using Chan–Lam Reaction

D. S. Kuliukhina^a, A. S. Malysheva^a, A. D. Averin^{a, *}, E. N. Savelyev^b, B. S. Orlinson^b,
I. A. Novakov^b, and I. P. Beletskaya^a

^a Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b Volgograd State Technical University, prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia

*e-mail: alexaverson@yandex.ru

Received October 31, 2023; revised November 7, 2023; accepted November 9, 2023

Optimization of the conditions of the Chan–Lam reaction was carried out to obtain *N*-aryl derivatives of adamantane-containing amines. Under optimal conditions [2 equiv *p*-tolylboronic acid, 2 equiv. DBU, 0.1 M solution in MeCN, 20 mol % Cu(OAc)₂·H₂O, 25°C, 24 h] reactions with a series of adamantane-containing amines and diamines, differing by the steric hindrances at the amino group, were performed. Strong dependence of the amine reactivity on their structure was observed, the best yield of the monoamine derivatives reached 74% and that of diamines – 66%.

Keywords: Chan–Lam amination, *p*-tolylboronic acid, adamantane, amines, copper nanoparticles

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ НА ОСНОВЕ БИСЦИАНЭТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФУЗИДОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. Е. В. Салимова*, Л. В. Парфенова

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: salimovaev@mail.ru

Поступила в редакцию 23.03.2023 г.

После доработки 10.04.2023 г.

Принята к публикации 12.04.2023 г.

В результате химических трансформаций 3,11-бисцианэтильного производного метилфузида синтезированы новые азотсодержащие аналоги фузидовой кислоты – бисамидоксим, бистетразол и 1,2,4-оксадиазолы.

Ключевые слова: фузидовая кислота, амидоксим, тетразол, 1,2,4-оксадиазол

DOI: 10.31857/S051474922312008X, **EDN:** OEQVVJ

ВВЕДЕНИЕ

Проведение направленных синтетических трансформаций природных соединений с целью усиления нативной биологической активности, ослабления нежелательных побочных эффектов и появления новых фармакологических свойств является одной из важнейших задач органического синтеза и медицинской химии. Тритерпеноиды фузиданового ряда – группа природных соединений, продуцируемых грибами, представители которой обладают антибиотическими свойствами по отношению к стафилококкам [1]. Ярким представителем является фузидовая кислота (ФК), нашедшая применение в клинической практике для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину [2]. Вследствие того, что это соединение обладает достаточно ограниченным спектром антибиотической активности, важным и актуальным представляется решение задачи по разработке новых аналогов ФК в качестве потенциальных субстанций для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

Одним из успешных направлений синтетических модификаций природных соединений является введение разнообразных гетероциклических фрагментов в состав молекулы, например, азолов – пятичленных циклов, содержащих атом азота и, по крайней мере, еще один гетероатом [3]. Данный вид гетероциклов входит в состав многих биологически активных молекул, в том числе многочисленных лекарственных препаратов. Например, противосудорожный препарат «Ценобамат» [4] и противомикробное средство «Тедизолид» [5] содержат в своей структуре тетразольное кольцо. Фрагмент 1,2,4-оксадиазола присутствует в известных препаратах против кашля «Либексин» [6] и «Оксоламин» [7], а также в лекарственном средстве «Трансларна», применяемом при лечении мышечной дистрофии Дюшенна [8]. В связи с этим, представляет интерес синтез гетероциклических аналогов фузидановых тритерпеноидов, перспективных в качестве новых антибактериальных средств.

Со времени открытия ФК были получены разнообразные аналоги, в том числе гетероцикличе-

ские производные [9–17], проявляющие антибактериальную, антиплазмодальную, противоопухолевую и др. виды активности. В продолжение работ по синтетическим модификациям фузидановых тритерпеноидов [11, 18, 19] с целью получения аналогов, обладающих широким спектром биологической активности, нами осуществлен синтез новых аналогов – бисамидоксима, бистетразола и 1,2,4-оксадиазолов на основе цианэтильного производного метилового эфира ФК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди множества методов синтеза азотсодержащих гетероциклов широкое применение в качестве прекурсоров для синтеза замещенных азолов нашли нитрилы органических соединений [3, 20]. В связи с этим в качестве исходных соединений нами были получены нитрильные производные фузидановых тритерпеноидов. На начальном этапе карбоксильная группа ФК **1** была защищена сложноэфирной функцией во избежание протекания побочных реакций. Метилловый эфир ФК **2** вовлекали в реакцию цианэтилирования с избытком акрилонитрила в среде диоксана в присутствии триэтилбензиламмония хлористого (ТЕВАС) в качестве катализатора и 40% раствора КОН в качестве основания по методике, описанной в [18]. Реакция протекала с низкой хемоселективностью и, после разделения смеси с помощью колоночной хроматографии (КХ), были выделены бис- **3** и моно- **4**, **5** замещенные производные метилфузидата с преимущественным образованием первого (выход 60%) (схема 1).

Цианэтильное производное **3** вовлекали в реакцию гетероциклизации с азидом натрия в присутствии хлорида аммония в среде ДМФА при нагревании в течение 12 ч. Реакция сопровождалась гидролизом ацетатной группы при C^{16} до гидроксильной функции и последующей дегидратацией с образованием двойной связи $\Delta^{15(16)}$. После очистки реакционной массы с помощью КХ было выделено бис-тетразольное производное метилфузидата **6** с выходом 60% (схема 2). Образование двух тетразольных циклов подтверждалось спектрами ЯМР ^{13}C , в которых отсутствовали сигналы углеродных атомов двух нитрильных групп и регистрировались сигналы четвертичных углеродов в составе тетразольного кольца при δ 153.99

и 154.91 м.д. Сигналы протонов вновь образованной двойной связи $C^{15}=C^{16}$ регистрировались в спектре ЯМР 1H в виде двух дублетов при δ 6.21 и 6.26 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия (КССВ) 5.3 Гц.

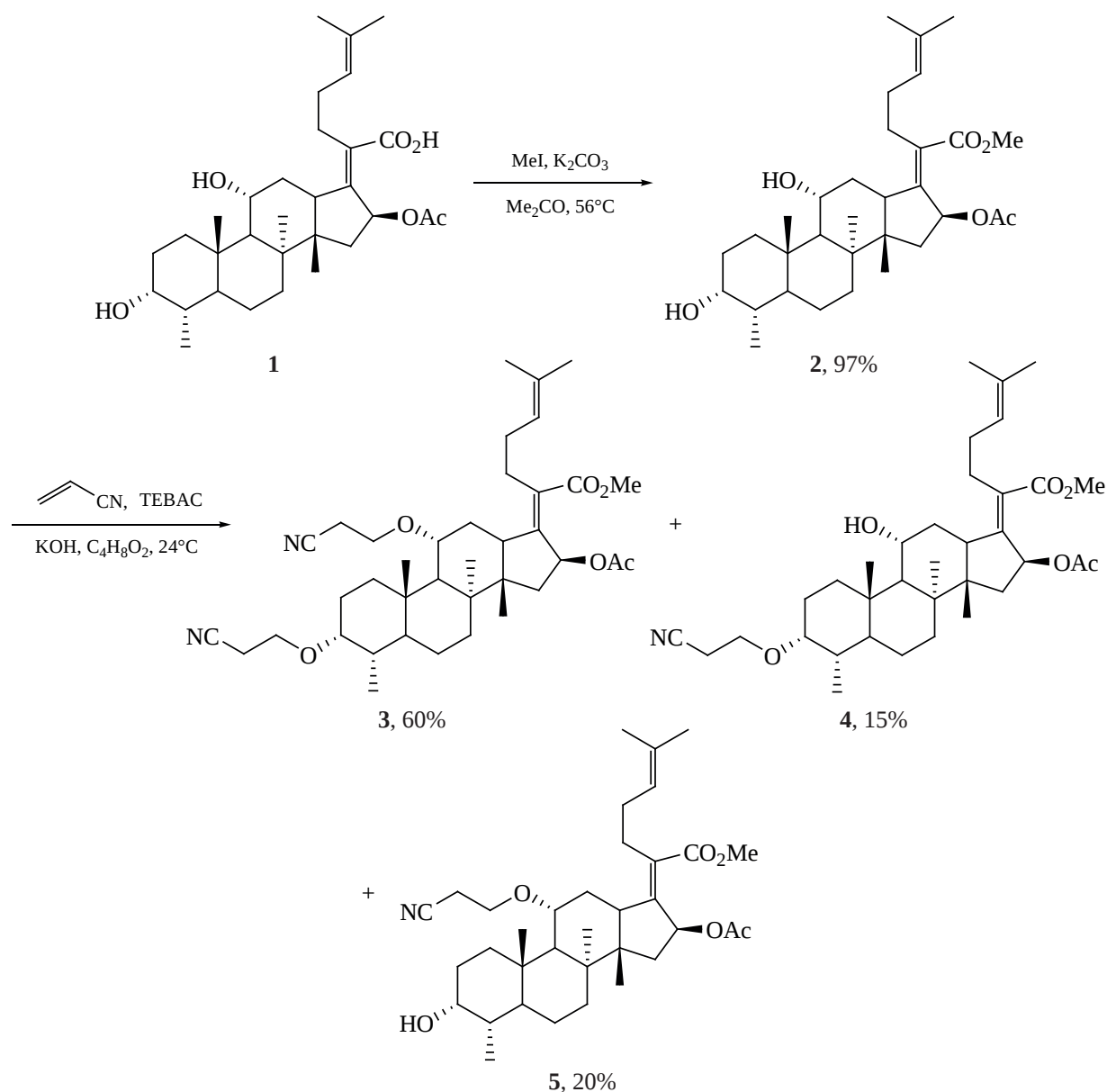
Для дальнейшего синтеза оксадиазолов цианэтильные группы соединения **3** были трансформированы в амидоксимные действием солянокислого гидроксиламина в присутствии гидрокарбоната натрия в среде этилового спирта при кипячении. В результате реакции был выделен бисамидоксим метилфузидата **7** с выходом 75% (схема 2). В спектре ЯМР ^{13}C полученного производного регистрировались сигналы С-атомов амидоксимных групп при 169.61 и 177.69 м.д.

Бисамидоксим **7** вовлекали в реакцию гетероциклизации с уксусным ангидридом в среде пиридина или трифторуксусным ангидридом в среде хлористого метилена в присутствии триэтиламина в качестве основания. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и выделяли 1,2,4-оксадиазол **8** или 1,2,4-трифтороксадиазол **9** с выходами 65 и 63%, соответственно (схема 3). В спектре ЯМР ^{13}C соединений **8** и **9** присутствовали сигналы углеродных атомов оксадиазольных фрагментов при 170.50 и 170.55 м.д. (**8**) или 170.30 и 170.33 м.д. (**9**). Сигналы С-атомов трифторметильных групп производного **9** регистрировались в спектре ^{13}C при 116.51 м.д. в виде квартета с КССВ 298.9 Гц. Спектр ЯМР 1H соединения **8** содержал два дополнительных сигнала при δ = 2.02 и 2.06 м.д., соответствующие метильным группам оксадиазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend (Германия) [500.17 (1H), 125.78 (^{13}C) МГц]. Образцы были приготовлены в стандартных ампулах диаметром 5 мм. Одно- и двумерные спектры ЯМР (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) регистрировались с использованием стандартных импульсных последовательностей. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP3 (Германия). Оптические углы измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (Германия). Масс-спектры MALDI TOF/TOF получали на спектрометре Bruker Autoflex

Схема 1



ТМ III Smartbeam (Германия) с использованием матрицы 3-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-проп-2-еновой кислоты (синапиновая кислота). ТСХ осуществляли на пластинах Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–метанол, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (SiO₂) (фракция 50–160 мкм, ЗАО Сорбполимер, Россия). В работе использовали коммерчески доступные реактивы мар-

ки «хч» или «чда» (Acros Organics). Фузидовая кислота была закуплена в компании «Hangzhou Hyper Chemicals Limited», чистота 99.3%. Метилловый эфир фузидовой кислоты **2** был получен по ранее описанной методике [18].

Соединения 3–5 (общая методика). Смесь 1 г (2 ммоль) метилового эфира ФК **2** и 0.6 мл 40%-ного KOH в 30 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Затем добавляли по каплям 16 мл (244 ммоль) акрилонитрила и 0.2 г (0.88 ммоль) ТЕВАС, перемешивали еще 4 ч. Реакционную массу выливали в смесь 200 г льда

Схема 2

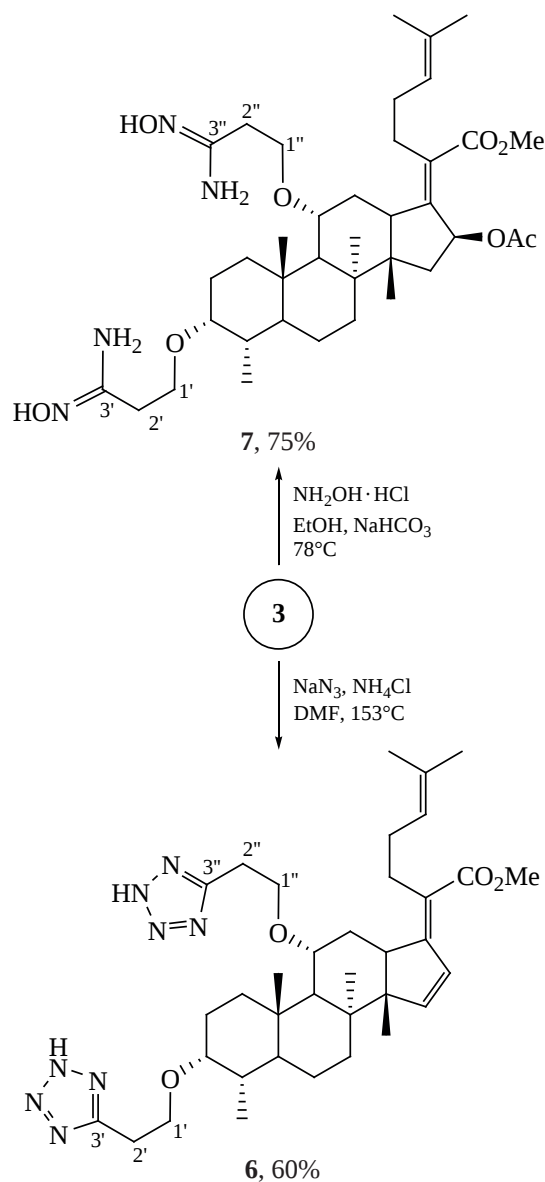
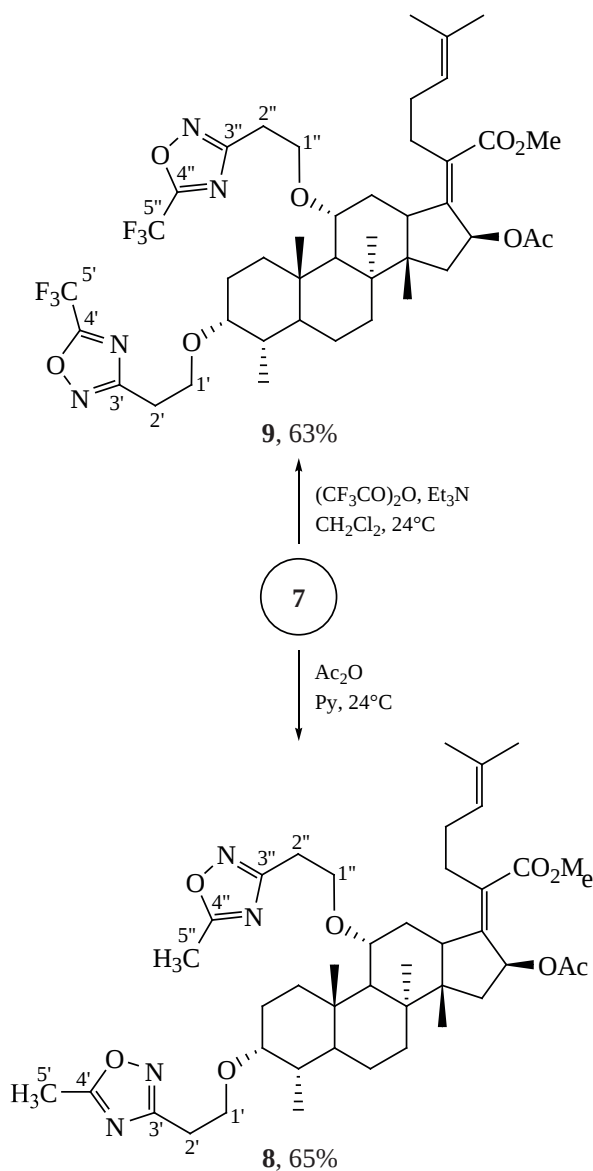


Схема 3



и 10 мл конц. HCl , осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×60 мл) при нагревании, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–ацетонитрил, 150:10.

Выходы соединений **3**, **4**, **5** составили 0.72 г (60%), 0.18 г (15%) и 0.24 г (20%), соответственно. Характеристики и спектральные данные приведены в [18].

Метил (E)-2-[(3R,4S,8S,10S,11R,14S)-3,11-бис-[2-(2H-тетразол-5-ил)этокси]-4,8,10,14-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (6). Смесь 0.65 г (10 ммоль) NaN_3 и 0.53 г (10 ммоль) NH_4Cl в 20 мл сухого ДМФА перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем добавляли 0.64 г (1 ммоль) соединения **3**. Реакционную массу перемешивали при 153°C в течении 10 ч, охлаждали и разбавляли 50 мл хлороформа. Смесь промывали 10% HCl (2×10 мл), H_2O до нейтральной pH и реакции и сушили над CaCl_2 . Растворитель упаривали при по-

ниженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 20:1. Выход 0.40 г (60%), желтый порошок, т.пл. 137–139°C, $[\alpha]_D^{22} -11^\circ$ (с 0.62, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.62 д (3H, H^{28} , J 7.1 Гц), 0.92 с (6H, H^{18} , H^{19}), 0.98–1.02 м (1H, H^{6a}), 1.01–1.18 м (1H, H^{7a}), 1.19–1.33 м (1H, H^{1a}), 1.27 с (3H, H^{30}), 1.27–1.35 м (1H, H^5), 1.44–1.67 м (2H, H^2), 1.48–1.57 м (1H, H^{6b}), 1.52–1.55 м (1H, H^9), 1.55 с (3H, H^{27}), 1.57–1.65 м (1H, H^{7b}), 1.62–1.69 м (1H, H^4), 1.66–1.82 м (1H, H^{1b}), 1.71 с (3H, H^{26}), 1.79–1.91 м (2H, H^{23}), 1.90–2.02 м (2H, H^{22}), 1.93–1.99 м (1H, H^{12a}), 2.94 д (1H, H^{12b} , J 14.5 Гц), 3.06–3.14 м (1H, H^3), 3.12–3.41 м (4H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{2''}$), 3.44–3.73 м (2H, $\text{H}^{1''}$), 3.51–3.57 м (1H, H^{13}), 3.72 с (3H, COOCH_3), 3.79–3.99 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 3.88–3.95 м (1H, H^{11}), 5.08 т (1H, H^{24} , J 6.1 Гц), 6.21 д (1H, H^{16} , J 5.3 Гц), 6.26 д (1H, H^{15} , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.56 (C^{28}), 16.86 (C^{18}), 17.69 (C^{27}), 20.04 (C^{30}), 21.92 (C^6), 24.36 ($\text{C}^{2''}$), 24.51 ($\text{C}^{2'}$), 24.54 (C^{19}), 24.99 (C^{23}), 25.17 (C^2), 25.74 (C^{26}), 26.77 (C^{22}), 27.90 (C^{12}), 31.26 (C^7), 31.56 (C^1), 35.01 (C^4), 36.43 (C^{10}), 38.00 (C^5), 41.16 (C^8), 44.06 (C^{13}), 50.94 (C^9), 51.07 (COOCH_3), 62.57 (C^{14}), 64.76 ($\text{C}^{1''}$), 65.93 ($\text{C}^{1'}$), 78.47 (C^{11}), 79.97 (C^3), 123.21 (C^{24}), 127.80 (C^{16}), 132.70 (C^{20}), 132.79 (C^{25}), 144.33 (C^{15}), 148.24 (C^{17}), 153.99 ($\text{C}^{3''}$), 154.91 ($\text{C}^{3'}$), 174.99 (C^{21}). Вычислено, %: С 65.23; Н 8.21; N 16.90; О 9.65. $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_4$. Найдено, %: С 65.29; Н 8.20; N 16.88. M 662.865.

Метил (2Z)-2-[(3R,4S,8S,10S,11R,14S,16S)-16-ацетокси-3-[(E)-3-амино-3-(гидроксиимино)-пропокси]-11-(3-амино-3-(гидроксиимино)пропокси]-4,8,10,14-тетраметилгексадекагидро-17H-циклопента[а]фенантрен-17-илиден)-6-метилгепт-5-еноат (7). К раствору 0.76 г (1.36 ммоль) соединения **3** в 10 мл безводного EtOH добавляли 0.52 г (5.78 ммоль) NaHCO_3 и 0.81 г (11.62 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. Реакционную массу перемешивали при 78°C в течении 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 50 мл 10% раствора HCl . Выпавший осадок отфильтровывали, промывали H_2O до нейтральной pH и сушили на воздухе. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 20:1. Выход 0.63 г (75%), желтый порошок, т.пл. 97–99°C, $[\alpha]_D^{22} -10^\circ$ (с 0.74, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (3H, H^{28} , J 6.1 Гц),

0.91 с (6H, H^{18} , H^{19}), 0.92–0.99 м (1H, H^{6a}), 1.09–1.21 м (1H, H^{7a} , 2H, $\text{H}^{2''}$), 1.20 с (3H, H^{30}), 1.20–1.32 м (1H, H^{15a} , 2H, $\text{H}^{2'}$), 1.42–1.48 м (1H, H^9), 1.44–1.52 м (1H, H^{6b}), 1.49–1.61 м (2H, H^2), 1.51–1.61 м (1H, H^4), 1.61 с (3H, H^{27}), 1.69 с (3H, H^{26}), 1.78–1.85 м (1H, H^{7b}), 1.94–2.02 м (1H, H^5), 1.99 с [3H, OC(O)CH_3], 1.99–2.18 м (2H, H^{23}), 2.10–2.21 м (1H, H^{15b}), 2.19–2.25 м (1H, H^{12a}), 2.34–2.43 м (1H, H^{12b}), 2.36–2.56 м (2H, H^{22}), 2.47–2.65 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 2.90 д (1H, H^{13} , J 11.5 Гц), 3.14–3.21 м (1H, H^3), 3.41–3.48 м (1H, $\text{H}^{1''a}$), 3.49–3.55 м (1H, $\text{H}^{1''a}$), 3.62–3.67 м (1H, H^{11}), 3.67 с (3H, COOCH_3), 3.75–3.81 м (1H, $\text{H}^{1''b}$), 3.81–3.89 м (1H, $\text{H}^{1''b}$), 5.09 т (1H, H^{24} , J 7.1 Гц), 5.86 д (1H, H^{16} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.00 (C^{28}), 17.77 (C^{27}), 18.49 (C^{18}), 20.23 (C^6), 20.99 [OC(O)CH_3], 21.75 (C^{19}), 25.09 (C^{30}), 25.74 (C^{26}), 28.41 (C^{23}), 29.07 (C^2 , C^{22}), 29.39 ($\text{C}^{2'}$), 30.26 ($\text{C}^{2''}$), 34.08 (C^7), 35.01 (C^4 , C^{12}), 36.62 (C^1), 36.96 (C^{10}), 37.44 (C^5), 39.02 (C^{15}), 39.29 (C^8), 44.81 (C^{13}), 48.76 (C^{14}), 48.81 (C^9), 51.52 (COOCH_3), 62.75 ($\text{C}^{1''}$), 64.57 ($\text{C}^{1'}$), 74.42 (C^{16}), 75.46 (C^{11}), 79.00 (C^3), 122.90 (C^{24}), 130.25 (C^{20}), 132.71 (C^{25}), 149.07 (C^{17}), 169.61 ($\text{C}^{3''}$), 170.41 (C^{21}), 170.67 [OC(O)CH_3], 177.69 ($\text{C}^{3'}$). Вычислено, %: С 64.93; Н 8.89; N 7.97; О 18.21. $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_8$. Найдено, %: С 65.00; Н 8.87; N 7.95. M 702.921.

Метил (Z)-2-[(3R,4S,8S,10S,11R,14S,16S)-16-ацетокси-4,8,10,14-тетраметил-3,11-бис[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этокси]гексадекагидро-17H-циклопента[а]фенантрен-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (8). К раствору 1 г (1.42 ммоль) соединения **7** в 5 мл безводного пиридина добавляли 1 мл (10.58 ммоль) Ac_2O . Смесью перемешивали при комнатной температуре 12 ч, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 40:1. Выход 0.69 г (65%), желтый порошок, т.пл. 96–98°C, $[\alpha]_D^{22} -12^\circ$ (с 0.49, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 д (3H, H^{28} , J 6.1 Гц), 0.89 с (3H, H^{18}), 0.93 с (3H, H^{19}), 0.98–1.09 м (1H, H^{6a}), 1.13–1.19 м (1H, H^{7a}), 1.16–1.32 м (1H, H^{15a}), 1.21–1.31 м (1H, H^{1a}), 1.29 с (3H, H^{30}), 1.44–1.56 м (1H, H^5), 1.45–1.54 м (2H, $\text{H}^{2'a}$, $\text{H}^{2''a}$), 1.48–1.57 м (1H, H^{2a}), 1.50–1.65 м (1H, H^{6b}), 1.54 с (3H, H^{27}), 1.58–1.63 м (1H, H^9), 1.61–1.74 м (2H, H^{1b} , H^{2b}), 1.63 с (3H, H^{26}), 1.71–1.81 м (1H, H^{7b}), 1.75–1.84 м (2H, $\text{H}^{2'b}$, $\text{H}^{2''b}$), 1.93–2.13 м (2H,

H²³), 1.95 с [3H, OC(O)CH₃], 2.00–2.10 м (1H, H⁴), 2.02 с (3H, H⁵), 2.06 с (3H, H⁵), 2.10–2.22 м (1H, H^{15b}), 2.20–2.27 м (1H, H^{12a}), 2.34–2.62 м (2H, H²²), 2.41–2.60 м (1H, H^{12b}), 2.78 д (1H, H¹³, *J* 11.5 Гц), 3.18–3.28 м (1H, H³), 3.41–3.51 м (1H, H^{1a}), 3.53–3.62 м (1H, H^{1a}), 3.62 с (3H, COOCH₃), 3.67–3.74 м (1H, H^{1b}), 3.74–3.82 м (1H, H^{1b}), 5.02 т (1H, H²⁴, *J* 7.0 Гц), 5.20–5.28 м (1H, H¹¹), 5.80 д (1H, H¹⁶, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.94 (C²⁸), 17.57 (C²⁷), 17.89 (C¹⁸), 20.42 (C⁶), 20.90 [OC(O)CH₃], 20.93 (C⁵), 21.23 (C⁵), 21.72 (C¹⁹), 23.81 (C³⁰), 25.42 (C², C²), 25.69 (C²⁶), 27.97 (C²³), 28.80 (C²²), 29.25 (C²), 29.65 (C¹), 32.06 (C⁷), 35.27 (C¹²), 35.88 (C⁵), 36.61 (C¹⁰), 36.76 (C⁴), 38.95 (C¹⁵), 39.46 (C⁸), 44.30 (C¹³), 47.96 (C⁹), 48.46 (C¹⁴), 51.42 (COOCH₃), 63.60 (C¹), 64.15 (C¹), 70.49 (C¹¹), 74.18 (C¹⁶), 79.55 (C³), 122.67 (C²⁴), 130.79 (C²⁰), 132.66 (C²⁵), 147.34 (C¹⁷), 166.93 (C⁴), 167.47 (C⁴), 170.36 (C²¹), 170.45 [OC(O)CH₃], 170.50 (C³), 170.55 (C³). Вычислено, %: C 67.17; H 8.32; N 7.46; O 17.04. C₄₂H₆₂N₄O₈. Найдено, %: C 67.23; H 8.31; N 7.45. *M* 750.963.

Метил (Z)-2-[(3R,4S,8S,10S,11R,14S,16S)-16-ацетокси-4,8,10,14-тетраметил-3,11-бис{2-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-гексадекагидро-17H-циклопента[а]фенантрен-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (9). К раствору 1 г (1.42 ммоль) соединения **7** в 5 мл сухого CH₂Cl₂ прибавляли 0.7 мл (5.04 ммоль) Et₃N и 0.7 мл (5.03 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток хроматографировали на колонке с SiO₂, элюируя смесью растворителей хлороформ–метанол, 40:1. Выход 0.77 г (63%), желтый порошок, т.пл. 96–98°C, [α]_D²² –11° (с 0.54, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.75 д (3H, H²⁸, *J* 5.2 Гц), 0.79 с (3H, H¹⁸), 0.85 с (3H, H¹⁹), 0.99–1.03 м (1H, H^{6a}), 1.08–1.14 м (1H, H^{7a}), 1.24 с (3H, H³⁰), 1.24–1.31 м (1H, H^{15a}), 1.48 с (3H, H²⁷), 1.52–1.58 м (2H, H⁵, H⁹), 1.54–1.65 м (1H, H^{6b}), 1.56 с (3H, H²⁶), 1.56–1.67 м (2H, H^{2a}, H^{2a}), 1.67–1.71 м (1H, H^{2a}), 1.69–1.74 м (1H, H^{7b}), 1.81–1.87 м (1H, H^{1a}), 1.86 с [3H, OC(O)CH₃], 1.89–1.98 м (2H, H^{2b}, H^{2b}), 2.01–2.08 м (1H, H^{2b}), 2.10–2.18 м (1H, H⁴), 2.12–2.21 м (2H, H²³, 1H, H^{15b}), 2.30–2.35 м (1H, H^{1b}), 2.38–2.53 м (2H, H²²), 2.55–2.68 м (2H, H¹²), 2.91 д (1H, H¹³, *J* 10.5 Гц), 3.27–3.32 м (1H, H³),

3.40–3.46 м (1H, H^{1a}), 3.44–3.51 м (1H, H^{1a}), 3.65 с (3H, COOCH₃), 3.69–3.78 м (1H, H^{1b}), 3.80–3.87 м (1H, H^{1b}), 4.18–4.25 м (1H, H¹¹), 4.98 т (1H, H²⁴, *J* 5.5 Гц), 5.72 д (1H, H¹⁶, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.75 (C²⁸), 17.56 (C¹⁸), 17.64 (C²⁷), 20.69 (C⁶), 20.83 [OC(O)CH₃], 22.87 (C¹⁹), 23.76 (C³⁰), 25.31 (C², C²), 25.57 (C²⁶), 28.26 (C²³), 28.76 (C²²), 30.39 (C²), 32.17 (C⁷), 35.40 (C¹²), 35.47 (C¹), 36.18 (C⁴), 36.46 (C⁵), 36.62 (C¹⁰), 38.90 (C⁸), 39.25 (C¹⁵), 43.90 (C¹³), 48.53 (C¹⁴), 49.07 (C⁹), 51.22 (COOCH₃), 63.62 (C¹), 64.22 (C¹), 67.84 (C¹¹), 74.25 (C¹⁶), 79.20 (C³), 116.51 к (C⁵, *J*_{CF} 298.87 Гц), 116.56 к (C⁵, *J*_{CF} 298.87 Гц), 122.96 (C²⁴), 130.14 (C²⁰), 132.38 (C²⁵), 148.44 (C¹⁷), 161.53 к (C⁴, *J*_{CF} 35.09 Гц), 161.60 к (C⁴, *J*_{CF} 35.09 Гц), 170.30 (C³), 170.33 (C³), 170.54 (C²¹), 170.66 [OC(O)CH₃]. Вычислено, %: C 58.73; H 6.57; F 13.27; N 6.52; O 14.90. C₄₂H₅₆F₆N₄O₈. Найдено, %: C 58.66; H 6.58; F 13.30; N 6.53. *M* 858.906.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе цианэтильного производного метилового эфира фузидовой кислоты нами осуществлен синтез новых азотсодержащих производных фузидановых тритерпеноидов, а именно – бисамидоксима, бистетразола и замещенных 1,2,4-оксадиазолов, которые представляют интерес в качестве потенциальных противомикробных агентов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2022-0081).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Елена Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-5080>

Парфенова Людмила Вячеславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2816-2178>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J.A., Che C.T. *Molecules*. **2013**, *18*, 4054–4080. doi 10.3390/molecules18044054
2. Duvol'd T., Bretting K.O.S., Rasmussen P.R., Duvol'd B.L.E., Torkhaug J. Пат. WO 007669 (**2005**).
3. Facchinetti V., Gomes C.R.B., de Souza M.V.N. *Tetrahedron*. **2021**, *102*, 132544–132567. doi 10.1016/j.tet.2021.132544
4. Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S. *Epilepsy Res.* **2009**, *83*, 1–43. doi 10.1016/j.eplepsyres.2008.09.005
5. Im W.B., Choi S.H., Park J.Y., Choi S.H., Finn J., Yoon S.H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1027–1039. doi 10.1016/j.ejmech.2011.01.014
6. Csürös L. *Ther. Hung.* **1989**, *37*, 50–54.
7. Palazzo G., Tavella M., Strani G., Silvestrini B. *J. Med. Chem.* **1961**, *4*, 351–367. doi 10.1021/jm50018a009
8. Peltz S., Morsy M., Welch E., Jacobson A. *Annu. Rev. Med.* **2013**, *64*, 407–425. doi 10.1146/annurev-med-120611-144851
9. Lu J., Ni J.X., Wang J.A., Liu Z.Y., Shang K.L., Bi Y. *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 1427–1442. doi 10.4155/fmc-2018-0567
10. Kaur G., Singh K., Pavada E., Njoroge M., Espinoza-Moraga M., De Kock C., Smith P.J., Wittlin S., Chibale K. *MedChemComm.* **2015**, *6*, 2023–2028. doi 10.1039/c5md00343a
11. Salimova E.V., Parfenova L.V. *ChemistrySelect*. **2021**, *6*, 8848–8854. doi 10.1002/slct.202102019
12. Ni J., Guo M., Cao Y., Lei L., Liu K., Wang B., Lu F., Zhai R., Gao X., Yan C., Wang H., Bi Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 122–131. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.059
13. Singh K., Kaur G., Shanika P.S., Dziwornu G.A., Okombo J., Chibale K. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115530. doi 10.1016/j.bmc.2020.115530
14. Dziwornu G.A., Kamunya S., Ntsabo T., Chibale K. *MedChemComm.* **2019**, *10*, 961–969. doi 10.1039/c9md00161a
15. Garcia C.M., Garcia A., Lee H.Y., Lau G.W., Parker E.N., Komnick K.E., Hergenrother P.J. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 493–505. doi 10.1021/acsinfecdis.0c00869
16. Njoroge M., Kaur G., Espinoza-Moraga M., Wasuna A., Dziwornu G.A., Seldon R., Taylor D., Okombo J., Warner D.F., Chibale K. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1634–1644. doi 10.1021/acsinfecdis.9b00208
17. Sultani H.N., Morgan I., Hussain H., Roos A.H., Haeri H.H., Kaluderović G.N., Hinderberger D., Westermann B. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 7125–7142. doi 10.3390/ijms22137125
18. Салимова Е.В., Мамаев А.Г., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Мавзютов А.Р., Швец К.Ю., Парфенова Л.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1395–1402. [Salimova E.V., Mamaev A.G., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Mavzyutov A.R., Shvets K.Yu., Parfenova L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1411–1418.] doi 10.1134/S1070428018090245
19. Салимова Е.В., Парфенова Л.В. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 36–50. [Salimova E.V., Parfenova L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 25–37.] doi 10.1134/S1070428022010031
20. Wang M.X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 602–611. doi 10.1021/ar500406s

Synthesis of Heterocyclic Analogues Based on Biscyanoethyl Derivative of Fusidic Acid Methyl Ester

E. V. Salimova* and L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: salimovaev@mail.ru*

Received March 23, 2023; revised April 10, 2023; accepted April 12, 2023

As a result of chemical transformations of the 3,11-biscyanoethyl derivative of methylfusidate, new nitrogen-containing analogs of fusidic acid, bisamidoxime, bistetrazol, and 1,2,4-oxadiazoles, were synthesized.

Keywords: fusidic acid, amidoxime, tetrazole, 1,2,4-oxadiazole

СИНХРОННЫЙ И ЦВИТТЕР-ИОННЫЙ КАНАЛЫ РЕАКЦИИ (R)-5-МЕТИЛ-2-(1-МЕТИЛЭТИЛИДЕН)-ЦИКЛОГЕКСАНОНА С 4-ФЕНИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛИН-3,5-ДИОНОМ

© 2023 г. И. В. Бодриков^a, Ю. А. Курский^{a, *}, А. А. Чиянов^a,
А. Ю. Субботин^a, В. А. Куропатов^b

^a ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Минина, 24

^b ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49

*e-mail: orgchim@nntu.ru

Поступила в редакцию 16.03.2023 г.

После доработки 27.03.2023 г.

Принята к публикации 29.03.2023 г.

При взаимодействии пулегона с енофилом – 4-фенил-4H-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом образуются два известных эпимера: 1-[(1R,4R)-4-метил-1-(1-метилэтилен)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (RR-изомер) и 1-[(1S,4R)-4-метил-1-(1-метилэтилен)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (SR-изомер). Наряду с этими эпимерами нами обнаружен ранее неизвестный изомер – 1-{1-метил-1-[(4R)-4-метил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил]этил}-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион. По результатам квантово-химического моделирования изомерные продукты замещения водорода в пулегоне енофилом образуются по трём маршрутам. В маршруте образования SR-изомера еновая реакция протекает согласованно. Другие два маршрута реализуются при подходе енофила с R-стороны пулегона. Эти маршруты состоят из двух последовательных стадий. На первой стадии образуется интермедиат типа несимметричного циклического азиридинового катиона. Элиминирование протона от одной из геминальных метильных групп интермедиата приводит к RR-изомеру с терминальной двойной связью. При элиминировании протона из метиленовой группы пулегового кольца образуется циклическое соединение с интернальной двойной связью. Соотношение выхода изомера с интернальной двойной связью и RR-изомера зависит от полярности апротонных растворителей.

Ключевые слова: еновая реакция, цвиттер-ион, стереоспецифичность, пулегон, 4-фенил-4H-1,2,4-триазаолин-3,5-дион

DOI: 10.31857/S0514749223120091, **EDN:** OETCSM

ВВЕДЕНИЕ

Реакции енового типа являются распространенным приемом модификации непредельных соединений [1–6]. Действительно, обеспечение возможности введения в молекулы непредельных соединений целевых фрагментов с сохранением двойной связи, особенно в биологически активные, характеризует еновые реакции как метод функционали-

зации с широкими синтетическими возможностями. По аналогии с диеновым синтезом Вудворд и Хофман ранее предполагали, что еновые реакции проходят синхронно в соответствии с принципом сохранения орбитальной симметрии [7]. Однако следует отметить, что до настоящего времени четкие критерии еновых реакций не сформировались. Развитие теории молекулярной электронной плотности [8] позволяет уточнить определение «пери-

циклических реакций», сделанное Вудвордом и Хофманом. Увеличение электрофильного характера енофила или нуклеофильности енового компонента способствует изменению механизма еновой реакции с неполярного синхронного одностадийного механизма на полярный двухступенчатый одностадийный механизм [9]. Механизм полярной еновой реакции включает атаку енофилом нуклеофильного енового компонента. Последующий процесс переноса протона может происходить на той же стадии реакции (двухстадийный одноступенчатый механизм) или через образование высоко стабилизированного цвиттер-ионного промежуточного продукта (ступенчатый механизм) [9]. 4-Фенил-4*H*-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (PTAD) часто используют в еновых реакциях как активный енофил [10–15]. По данным квантово-химических расчётов [11] и экспериментов [12–15] в апротонных растворителях PTAD реагирует с алкенами ступенчато с образованием на скорости определяющей стадии промежуточного продукта – имида азиридины. Так, имид азиридины, образующийся в качестве промежуточного продукта в результате фотоприсоединения *N*-метил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона к циклогептену, был обнаружен методом ЯМР [16]. Для полярных протонных растворителей был предложен механизм с открытым промежуточным звеном [5–9, 17]. При этом в работах [18–20] сообщали, что реакции алкенов с PTAD в среде протонных растворителей (спирты или спирты с водой) протекают по типу сопряженного присоединения, в которых растворители являются источниками внешних протонов и гидроксильных групп.

Настоящая работа посвящена выявлению вероятного механизма реализующихся направленных взаимодействия PTAD (1) с пулегоном [(*R*)-

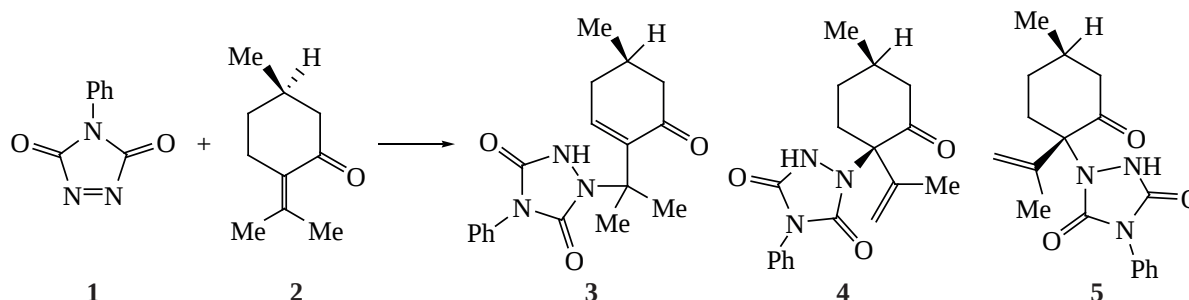
5-метил-2-(1-метилэтилиден)-циклогексаноном (2)] квантово-химическими методами и влияния апротонных растворителей на степень развития впервые найденного нами направления и других маршрутов реакции. Выбор апротонных растворителей продиктован стремлением уменьшить до минимума вклад специфической сольватации в контроле изомерного состава продуктов «миграционного» замещения водорода по разным маршрутам. Выбор субстрата обусловлен тем, что помимо теоретического интереса, данная реакция имеет важное практическое значение. Пулегон является биологически активным веществом, получаемым из доступного природного сырья [21], а еновые реакции часто используют для направленной модификации биологической активности [10, 22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было обнаружено [23], что пулегон в реакции с PTAD параллельно с эпимерами, описанными в работах [24–26], образует еще один изомер – 1-{1-метил-1-[(4*R*)-4-метил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил]этил}-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (3). Другими продуктами реакции являются два эпимера: 1-[(1*R*,4*R*)-4-метил-1-(1-метилэтилен)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (4) и 1-[(1*S*,4*R*)-4-метил-1-(1-метилэтилен)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (5) (схема 1).

Строение изомеров 3, 4 и 5 установлено методом ЯМР. Сигналы олефиновых протонов продуктов являются наиболее информативными, поэтому их использовали для количественного определения состава изомеров. Так, в растворе CDCl₃ сигнал ЯМР ¹H олефинового протона HC²=C изомера 3 представляется как дублет дублетов при 6.91 м.д. (*J* = 5.8 и 2.7 Гц за счет расщепления на двух неэк-

Схема 1



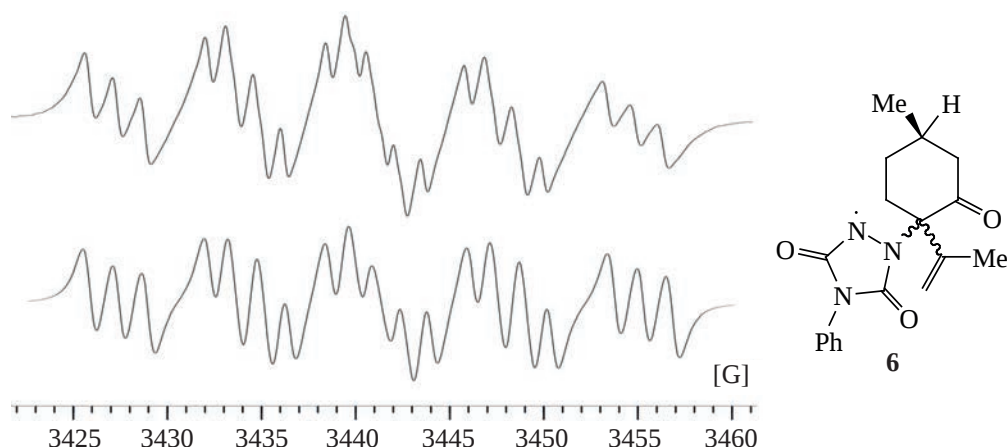


Рис. 1. Спектр ЭПР после окисления продуктов реакции пулегона с PTAD (верхний) и расчетный спектр уразолильного радикала (нижний)

вивалентных протонах C^3H_2). Винильные протоны изомера **4** дают следующие сигналы: синглет 5.08 и квартет ($J = 1.0$ Гц) 5.38 м.д. Винильные протоны его эпимера **5** проявляются синглетом 4.97 и квартетом ($J = 0.7$ Гц) 5.26 м.д. Изомер **3** имеет относительно низкую стабильность. Согласно результатам ЯМР анализа он практически полностью подвергается превращению в растворе в течение 2 сут. Вероятно, поэтому данный изомер не был обнаружен в работах [24–26].

После окисления PbO_2 продуктов реакции **1** с **2** наблюдали сигнал ЭПР (рис. 1). В спектре ЭПР неспаренный электрон радикала расщепляется на трех неэквивалентных атомах азота с константами сверхтонкого взаимодействия (СТВ) 7.36, 6.40 и 1.48 Э. Такой спектр соответствует замещенному уразолильному радикалу (**6**), образующемуся из 1,2,4-триазолидин-3,5-дионового производного [27, 28]. Поскольку в радикале **6** к атому азота N^1

присоединен четвертичный атом углерода заместителя, СТВ с атомами водорода не наблюдается. Введение PTAD в молекулу пулегона является удобным методом синтеза прекурсоров «радикальных меток» – стабильных радикалов с делокализованным неспаренным электроном.

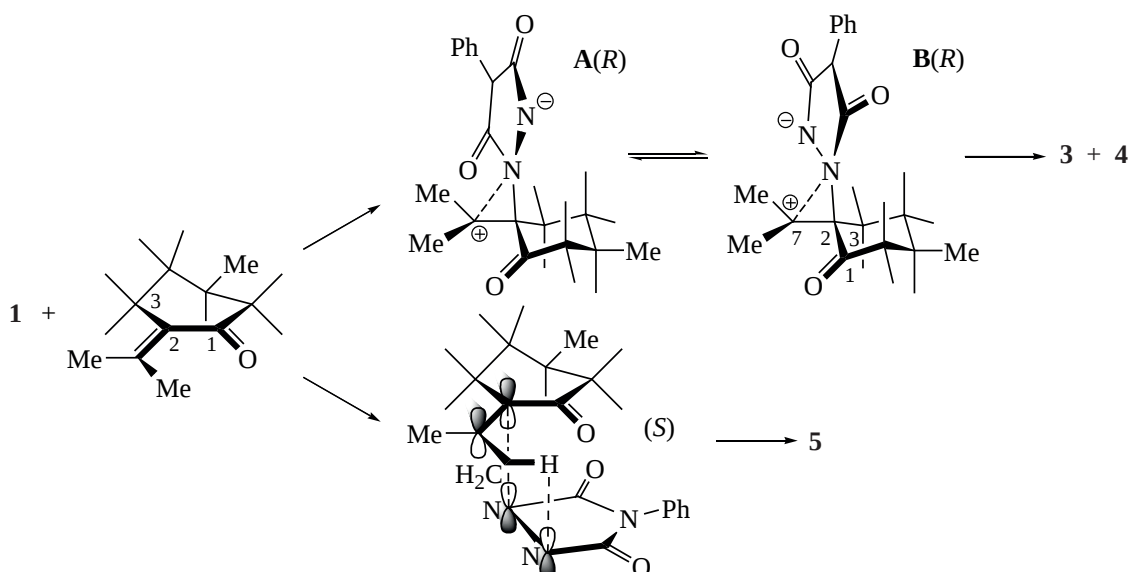
При исследовании зависимости выхода продуктов от диэлектрической проницаемости и дипольного момента растворителя пулегон и PTAD смешивали в соответствующем растворителе в мольном соотношении 1:1. Содержание продуктов определяли методом ЯМР 1H (табл. 1).

Образование позиционного изомера **3** – продукта элиминирования водорода из циклического фрагмента пулегона является неожиданным направлением в изученной реакции. Этот изомер, как предварительно сообщали в [23], был зафиксирован нами впервые. Разные варианты сближе-

Таблица 1. Влияние растворителей на соотношение продуктов реакции пулегона с PTAD

Растворитель	Дипольный момент, D	Диэлектрическая проницаемость, ϵ	Выход продуктов, %		
			3	4	5
CCl_4	0	2.23	30	25	45
C_6D_6	0	2.28	27	28	45
Et_2O	1.15	4.34	21	29	50
$CDCl_3$	1.87	4.70	20	38	42
$(CD_3)_2CO$	2.88	20.7	18	38	44
$(CD_3)_2SO$	3.96	49	14	45	41
CD_3CN	3.92	36.2	11	46	43

Схема 2



ния реактантов определяют конформации интермедиатов с различным расположением реакционных центров по отношению друг к другу. Поэтому наиболее вероятные варианты их сближения были проанализированы квантово-химическим моделированием. Поскольку молекула пулегона является хиральной, возможны два направления атаки субстрата реагентом с R- и S-сторон. Ранее было показано [29–32], что еновые реакции PTAD с некоторыми хиральными субстратами проявляют высокую диастереоселективность.

Приближение молекулы PTAD к пулегону с R-сторон приводит к циклическому интермедиату А с преодолением энергетического барьера 17.5 ккал/моль (схема 2). В получающемся цвиттер-ионном комплексе А связи C^2-N^1 и C^7-N^1 (табл. 2) длиннее обычных связей C–N (1.47 Å). Геометрия этого интермедиата свидетельствует о

разрыве двойной связи в пулегоне и образовании несимметричного азиридинового цикла (рис. 2, а). Углеродные атомы C^2 и C^7 в триаде атомов C^2 , N, C^7 имеют противоположные заряды (табл. 2). Значительный положительный заряд на атоме C^7 свидетельствует о низкой степени координирования этого атома углерода с азотом в трехчленном цикле. В получаемом интермедиате шестичленное кольцо пулегонового фрагмента имеет наиболее выгодную конформацию кресла с экваториальным расположением метильной группы кольца.

Для завершения реакции в комплексе А требуется миграция одного из β-протонов енового компонента к отрицательно заряженному атому азота енофила. Для этого проведен расчет растяжения C–H связи как в метильных группах, так и в ближайшей метиленовой группе пулегонового кольца.

Таблица 2. Расчетные заряды атомов и длины связей в трехчленном цикле цвиттер-ионных интермедиатов А и В

Атом	Заряд атома		Связь	Длина связи, Å	
	А	В		А	В
C^2	–0.099	–0.096	C^2-N^1	1.53	1.53
C^7	+0.326	+0.316	C^7-N^1	1.57	1.56
N^2	–0.585	–0.571	C^2-C^7	1.53	1.54
H_2C^a	+0.222	+0.206			
HC^3H^a		+0.179			

^a Заряд атома водорода, ближайшего к атому азота N^2

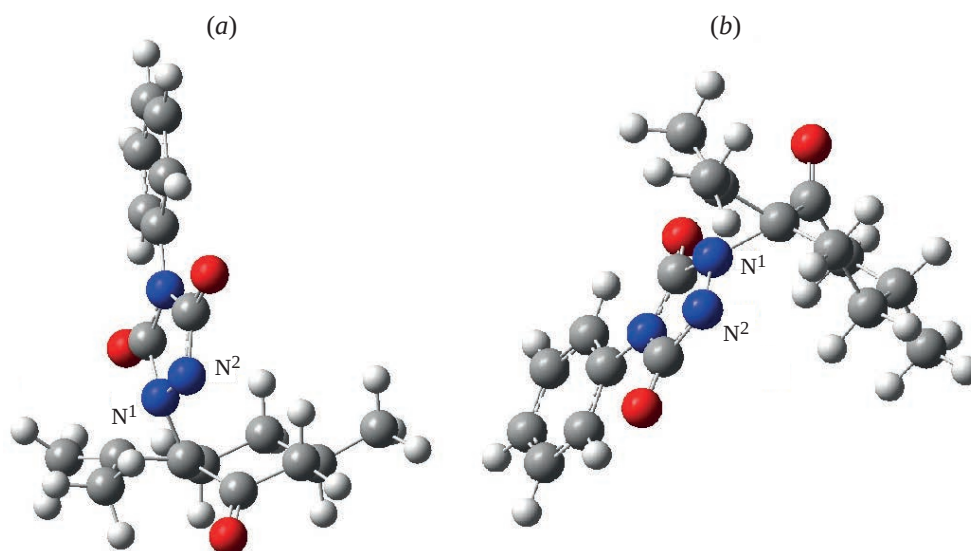


Рис. 2. Расчетные структуры цвиттер-ионных интермедиатов **A** (a) и **B** (b)

В комплексе **A** один из атомов водорода метильной группы расположен близко к отрицательно заряженному атому азота гетероцикла PTAD (рис. 2, a). Для миграции этого протона к атому азота требуется преодоление энергетического барьера в 29.5 ккал/моль. В результате образуется *R,R*-изомер **4** с терминальной двойной связью (разрыв C–H связи по Гофману).

Растяжение связи C–H в CH₃-группе, удаленной от нуклеофильного центра на атоме азота N², приводит к координированию мигрирующего протона с кислородом гетероцикла PTAD. Это направление требует преодоления более высокого энергетического барьера (57.6 ккал/моль).

При растяжении C³–H связи в метиленовой группе пулегонового цикла интермедиата **A** одновременно реализуется несколько процессов: сдвиг координированного азота PTAD от атома углерода C² пулегона к атому C⁷, образование двойной связи в пулегоновом цикле и миграция отщепившегося протона к кислороду группы PTAD. Энергетический барьер этого набора трансформаций интермедиата составляет 40.5 ккал/моль.

Энергетические барьеры отщепления протонов CH₃-группы и CH₂-фрагмента пулегонового кольца, удаленных от нуклеофильного центра на атоме азота, значительно превышают барьер миграции протона от ближайшей CH₃-группы. Поэтому реализация этих маршрутов реакции комплекса **A**

маловероятна и, по-видимому, они не вносят значительного вклада в брутто-процесс.

Поскольку в цвиттер-ионном комплексе вращение вокруг связи C²–N¹ заторможено, то для него возможны две конформации **A** или **B** (рис. 2). Например, неравновесная смесь двух конформаций имида азиридина была обнаружена методом ЯМР [15]. В конформации **A** отрицательно заряженный атом азота ориентирован в направлении C=O-группы пулегонового цикла (рис. 2, a). В конформации **B** отрицательно заряженный атом азота N² цвиттер-ионного комплекса ориентирован в направлении CH₂-группы пулегонового цикла (рис. 2, b). Геометрические размеры азиридинового цикла в конформации **B** близки к таковым для конформации **A**, а поляризация зарядов в интермедиате **B** меньше (табл. 2). В комплексе **B** к отрицательно заряженному атому азота PTAD приближены как один из атомов водорода CH₂-группы пулегона, так и атом водорода CH₃-группы. Поэтому для интермедиата **B** выполнены расчеты возможной миграции протона к указанному атому азота как от положения C³, так и от метильной группы азиридин имида.

Перенос протона от кольцевого атома углерода C³ комплекса **B** к отрицательно заряженному атому азота PTAD потребовал преодоления барьера в 28 ккал/моль. В результате образуется продукт **3** (по правилу Зайцева) с двойной связью в пулегоновом цикле. В продукте **3** расстояние N–H состав-

ляет 1.05 Å. Как показывает квантово-химический расчет, атом водорода N–H образует дополнительную водородную связь с карбонильным кислородом продукта **3** (расстояние O...H составляет 2.03 Å).

Отрыв протона от ближайшей к основному центру метильной группы в комплексе **B** (по правилу Гофмана) происходит с преодолением энергетического барьера 22 ккал/моль. В результате образуется *R,R*-изомер **4** с терминальной двойной связью.

Реакции с образованием промежуточного заряженного комплекса имеют многостадийный характер, а не синхронный одноступенчатый, как требуется для еновой реакции по строгой классификации [7]. Поэтому такие маршруты реакций (еновые только по типу образующихся продуктов) следует квалифицировать как ступенчатые в соответствии с предположением [9]. На наш взгляд, ступенчатый маршрут с переносом протона для *R*-ориентированного взаимодействия PTAD с пулегоном представляет собой разновидность электрофильного замещения водорода.

Сближение PTAD с пулегоном с *S*-направления протекает с энергетическим барьером 22.3 ккал/моль. При сближении реагентов молекулы PTAD и пулегона принимают ориентацию, близкую к параллельной (схема 2). Далее разрыв двух π -связей, образование терминальной π -связи в пулегоновом фрагменте и σ -связи C–N, а также миграция протона от одной из геминальных метильных групп пулегона к отрицательно заряженному атому азота реализуется в одной стадии. В результате образуется *S,R*-изомер **5**, который является эписмером *R,R*-изомера **4**. Таким образом, в этом маршруте реакции выполняются все признаки одностадийной еновой реакции [7, 8]. Следовательно, этот маршрут является истинно еновой реакцией. Еновое направление является стереоспецифичным, поскольку приводит к единственному *S,R*-изомеру **5**.

R-Ориентация присоединения незначительно (с вероятностью 55±5%) преобладает над *S*-ориентацией (табл. 1). Соотношение *R*- и *S*-направлений подхода PTAD определяется стерической доступностью двойной связи субстрата и практически не зависит от растворителя. Из данных табл. 1 видно, что с увеличением полярности апротонных растворителей прогрессивно уменьшается

выход интернального неопределенного соединения **3** и соответственно увеличивается выход *R,R*-изомера **4** с терминальной двойной связью. Таким образом, полярность растворителя влияет на соотношение продуктов **3** и **4** именно в *R*-канале электрофильного замещения водорода. Следует отметить, что ключевую роль в исследовании механизма данной реакции сыграл обнаруженный нами изомер **3**.

В промежуточном азиридиновом комплексе реализуется разделение зарядов на реакционном центре. Классическая сольватация вносит свой вклад в изменение энергии взаимодействия диполей цвиттер-ионных интермедиатов и, следовательно, в энергию активации маршрутов реакции, протекающих через комплексы **A** и **B**. С ростом полярности апротонных растворителей увеличивается степень классической сольватации карбокатионного центра на атоме C⁷ пулегона. Влияние полярности растворителя на выход изомера **3** проявляется через изменение степени анхимерного содействия по связи N¹–C⁷ азиридин имидного интермедиата. Увеличение сольватации обуславливает уменьшение электронного запроса электрофильного центра от атома азота в треугольной структуре интермедиата **B** и вызывает ослабление связи N¹–C⁷. В результате этого будет стимулироваться маршрут с элиминированием протона от одной из метильных групп. С уменьшением полярности апротонных растворителей возрастает электронный запрос катионного центра от атома азота. Это способствует фиксации атома азота у углерода C⁷ и элиминированию протона из метиленовой группы азиридин имиды с образованием найденного изомера **3**. Таким образом, рост полярности апротонных растворителей уменьшает степень развития канала реакции с образованием изомера **3**. Кроме того, увеличение диэлектрической проницаемости растворителей должно способствовать смещению равновесия между конформациями **A** и **B** в сторону увеличения заселенности конформации **A**. Действительно, рассчитанный квантово-химическими методами дипольный момент конформера **A** (5.55 D) больше, чем у конформера **B** (3.34 D), ответственного за выход интернального продукта **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дейтерированные растворители (Aldrich) использовали без дополнительной очистки. CCl₄ пе-

Таблица 3. ЯМР ^1H (δ , м.д.) олефиновых протонов продуктов реакции пулегона с РТАД в апротонных растворителях

Растворитель	Продукты реакции		
	3	4	5
CCl_4	6.89	5.08 и 5.43	4.98 и 5.28
C_6D_6	6.35	4.79 и 5.05	4.78 и 5.02
CDCl_3	6.91	5.08 и 5.38	4.97 и 5.26
$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	6.96	5.01 и 5.42	4.93 и 5.17
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	6.88	4.88 и 5.32	4.84 и 5.12
CD_3CN	6.92	5.00 и 5.40	4.88 и 5.18

ред использованием перегоняли. Et_2O перегоняли над Na.

Квантово-химические расчеты проводили по программе Gaussian 09. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker Avance-III с рабочей частотой 400 МГц для ^1H и 100 МГц для ^{13}C . В качестве эталона использовали ТМС. Соотношение продуктов измеряли методом ЯМР ^1H по сигналам их олефиновых протонов. Положение аналитических ЯМР сигналов продуктов в различных растворителях приведено в табл. 3.

Для регистрации спектров ЭПР использовали СВ спектрометр Bruker EMX. Уразолильный радикал **6** ($g_{\text{iso}} = 2.0042$) получали в растворе ТГФ при окислении PbO_2 изомерных продуктов **3–5**. Симуляцию спектров проводили с помощью программы WinEPR SimFonia v1.25 (Bruker).

Синтез соединений 3–5 (общая методика). Пулегон 30 мг (0.2 ммоль) растворяли в 1 мл соответствующего растворителя, затем к раствору добавляли 35 мг (0.2 ммоль) РТАД. Реакцию проводили до полного превращения компонентов, о чем свидетельствовало исчезновение малиновой окраски раствора РТАД. Время реакции увеличивалось при уменьшении диэлектрической проницаемости растворителя и составляло от 5 до 30 мин. Сразу после окончания реакции методом ЯМР ^1H определяли соотношение изомеров **3–5** в продуктах реакции. В случае проведения реакции в диэтиловом эфире, растворитель после окончания реакции удаляли, а спектры ЯМР снимали в растворе CDCl_3 .

1-{1-Метил-1-[(4R)-4-метил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил]этил}-4-фенил-1,2,4-триазолин-

3,5-дион (3). Спектр ЯМР ^1H , COSY (CD_3CN), δ , м.д.: 1.00 д (3H, C^4Me , J 5.9 Гц), 1.61 и 1.63 оба с (по 3H, NCMe_2), 2.10–2.15 м (2H, C^5H_2), 2.18–2.19 м (1H, C^4H), 2.48–2.50 и 2.53–2.55 м (2H, C^3H_2), 6.93 д.д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 5.7, 2.7 Гц), 7.40–7.52 м ($\text{H}_{\text{аром}}$), 8.1 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CHCORR (CD_3CN), δ , м.д.: 21.0 (C^4Me), 25.8 и 26.1 (NCMe_2), 146.2 ($\text{CH}=\text{C}$).

1-[(1R,4R)-4-Метил-1-(1-метилэтенил)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазолидин-3,5-дион (4). Спектр ЯМР ^1H , COSY (CD_3CN), δ , м.д.: 0.98 д (3H, C^4Me , J 6.6 Гц), 1.30–2.75 м (C^3H_2 , C^5H_2 , C^6H_2), 1.85 д (3H, $\text{CH}_2=\text{CMe}$, J 1.3 Гц), 1.95–1.96 м (1H, C^4H), 5.00 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.40 к (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 1.3 Гц), 7.40–7.52 м ($\text{H}_{\text{аром}}$), 8.1 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CHCORR (CD_3CN), δ , м.д.: 20.0 (Me), 21.6 (C^4Me), 36.9 (C^4H), 78.2 (C^1N), 121.7 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 206.8 ($\text{C}^2=\text{O}$).

1-[(1S,4R)-4-метил-1-(1-метилэтенил)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазолидин-3,5-дион (5). Спектр ЯМР ^1H , COSY (CD_3CN), δ , м.д.: 1.03 д (3H, C^4Me , J 6.5 Гц), 1.30–2.75 м (C^3H_2 , C^5H_2 , C^6H_2), 1.71 д (3H, $\text{CH}_2=\text{CMe}$, J 1.2 Гц), 1.96–1.97 м (1H, C^4H), 4.88 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.17 к (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 1.2 Гц), 7.40–7.52 м ($\text{H}_{\text{аром}}$), 8.1 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CHCORR (CD_3CN), δ , м.д.: 20.7 (Me), 21.8 (C^4Me), 35.2 (C^4H), 74.5 (C^1N), 116.8 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 204.7 ($\text{C}^2=\text{O}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие пулегона с 4-фенил-4H-1,2,4-триазолин-3,5-дионом протекает по двум каналам. В первом канале подход РТАД осуществляется с R-направления пулегона и протекает по двум маршрутам, связанным общим интерме-

диатом – азиридиновым цвиттер-ионом с несимметричными связями C–N. Согласно результатам квантово-химических расчётов азиридиновый нтермедиат имеет две формы, отличающиеся расположением отрицательно заряженного атома азота. Эти формы приводят к продуктам с отщеплением протона от одной из двух геминальных метильных групп и от метиленовой группы пулегонового кольца. Второй изомер нами зафиксирован впервые. С ростом полярности апротонных растворителей этот канал реакции сильно ингибируется. Поскольку R-канал реакции является многостадийным, по существующей строгой классификации такой процесс не является еновым.

Во втором канале подход РТАД осуществляется с S-направления пулегона. В этом канале процесс протекает согласованно стереоспецифично. Следовательно, S-канал является по строгой современной классификации еновым.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования «Аналитический центр ИМХ РАН» при поддержке гранта «Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием» (Уникальный идентификатор RF----2296.61321X0017, Номер Соглашения 075-15-2021-670).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бодриков Иван Васильевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-594X>

Курский Юрий Алексеевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-2258>

Чиянов Анатолий Александрович ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-0486>

Субботин Андрей Юрьевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5560-5635>

Куропатов Вячеслав Александрович ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0652-4070>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mikami K., Shimizu M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021–1050. doi 10.1021/cr00013a014
2. Киселёв В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Пlemenков В.В., Коновалов А.И. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1080–1084. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.I., Plemenkov V.V., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1073–1077.] doi 10.1134/S1070428018070187
3. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Kashaeva H.A., Potapova L.N., Konovalov A.I. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, 27, 401–406. doi 10.1002/POC.3277
4. Candito D.A., Dobrovolsky D., Lautens M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15572–15580. doi 10.1021/ja306881u
5. Chiacchio M.A., Legnani L., Caramella P., Tejero T., Merino P. *Tetrahedron.* **2018**, 74, 5627–5634. doi 10.1016/j.tet.2018.07.056
6. McLean J.T., Milbeo P., Lynch D.M., McSweeney L., Scanlan E.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4148–4160. doi 10.1002/ejoc.202100615
7. Woodward R.B., Hoffmann R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781–853. doi 10.1002/anie.196907811
8. Domingo L.R., Rios-Gutierrez M., Silvi B., Pérez P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1107–1120. doi 10.1002/ejoc.201701350
9. Domingo L.R., Aurell M.J., Pérez P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 7581–7590. doi 10.1039/c4ob01279h
10. Vougioukalakis G.C., Orfanopoulos M. *Synlett.* **2005**, 713–731. doi 10.1055/s-2005-864793
11. Acevedo O., Squillacote M.E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 912–922. doi 10.1021/jo7022153
12. Elemes Y., Foote C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6044–6050. doi 10.1021/ja00041a023
13. Roubelakis M.M., Vougioukalakis G.C., Angelis Y.S., Orfanopoulos M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 39–42. doi 10.1021/ol0523421
14. Basheer A., Rappoport Z. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 184–190. doi 10.1021/jo702083u
15. Vougioukalakis G.C., Roubelakis M.M., Alberti M.N., Orfanopoulos M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9697–9705. doi 10.1002/chem.200800920
16. Squillacote M.E., Garner C., Oliver L., Mooney M., Lai Y.-L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5405–5408. doi 10.1021/ol702237x
17. Kaiser D., Winne J.M., Ortiz-Soto M.E., Seibel J., Le T.A., Engels B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10248–10260. doi 10.1021/acs.joc.8b01445
18. Syrgiannis Z., Elemes Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2961–2964. doi 10.1016/j.tetlet.2006.02.099
19. Syrgiannis Z., Koutsianopoulos F., Muir K.W., Elemes Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 277–280. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.150

20. Georgios C.V., Manolis M.R., Mariza N.A., Michael O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9697–9705. doi 10.1002/chem.200800920
21. Božović M., Rango R. *Molecules*. **2017**, *22*, 290. doi 10.3390/molecules22020290
22. Jensen A.W., Mohanty D.K., Dilling W.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 686–691. doi 10.1016/j.bmc.2019.01.020
23. Бодриков И.В., Курский Ю.А., Чиянов А.А., Субботин А.Ю., Козлов Н.Г., Коровникова Ю.С. *ЖОПХ*. **2018**, *54*, 1430–1431. [Bodrikov I.V., Kurskii Yu.A., Chyanov A.A., Subbotin A.Yu., Kozlov N.G., Korovnikova Yu.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1430–1431.] doi 10.1134/S1070428018090294
24. Shiloff J.D., Hunter N.R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3773–3774. doi 10.1016/S0040-4039(00)93106-X
25. Hunter N.R., Krawchuk B.P., Shiloff J.D., *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 835–839. doi 10.1139/v82-125
26. Hoyer T.R., Bottorff K.J., Caruso A.J., Dellaria J.F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4287–4292. doi 10.1021/jo01310a007
27. Pirkle W.H., Gravel P.L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 808–815. doi 10.1021/jo00399a004
28. Alberti A., Pegulli C.F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2544–2549. doi 10.1021/jo00163a024
29. Gau A.-H., Lin G.-L., Uang B.-J., Liao F.-L., Wang S.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2194–2201. doi 10.1021/jo980835g
30. Adam W., Bosio S.G., Degen H.-G., Krebs O., Stalke D., Schumacher D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3944–3953. doi 10.1002/1099-0690(200212)2002:23<3944::AID-EJOC3944>3.0.CO;2-4
31. Adam W., Bottke N., Krebs O., Lykakis I., Orfanopoulos M., Stratakis M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14403–14409. doi 10.1021/ja027800p
32. Pastor A., Adam W., Wirth T., Tóth G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3075–3084. doi 10.1002/ejoc.200500077

Synchronous and Zwitter-ion Channels of (*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethylidene)-cyclohexanone Reaction with 4-Phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione

I. V. Bodrikov^a, Yu. A. Kurskii^{a,*}, A. A. Chyanov^a, A. Yu. Subbotin^a, and V. A. Kuropatov^b

^a R.E. Alekseev Nizhny Novgorod State Technical University,
ul. Minina, 24, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

^b Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of Russian Academy of Sciences,
ul. Tropinina, 49, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

*e-mail: orgchim@nntu.ru

Received March 16, 2023; revised March 27, 2023; accepted March 29, 2023

The interaction of pulegone with enophil – 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione leads to the formation of two described earlier epimers: 1-[(1*R*,4*R*)-4-methyl-1-(1-methylethenyl)-2-oxocyclohexyl]-4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (*RR*-isomer) and 1-[(1*S*,4*R*)-4-methyl-1-(1-methylethenyl)-2-oxocyclohexyl]-4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (*SR*-isomer). Along with these epimers, we found another isomer – 1-{1-methyl-1-[(4*R*)-4-methyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl]ethyl}-4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione. Quantum chemical modeling has established that isomeric products of hydrogen substitution in pulegone by enophil are formed along three routes. In the *SR*-isomer formation route, the ene reaction proceeds consistently. The other two routes are implemented with the enophil approach from the *R*-side of the pulegon. These routes consist of two consecutive stages. At the first stage, an intermediate of the type of asymmetric cyclic aziridine cation is formed. Elimination of a proton from one of the geminal methyl groups of the intermediate leads to an *RR*-isomer with a terminal double bond. When a proton is eliminated from the methylene group of the pulegog ring, an internal unsaturated compound is formed. The ratio of the yield of the isomer with an internal double binding and the *RR*-isomer depends on the polarity of the aprotic solvents.

Keywords: ene reaction, electrophilic reaction, stereospecificity, pulegone, 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione

УДК 547

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ФУЛЛЕРЕНА ТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОНАМИДОМ

© 2023 г. В. В. Астахова*, С. В. Зинченко, М. Ю. Москалик

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: astakhova_vera@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.
После доработки 11.06.2023 г.
Принята к публикации 13.06.2023 г.

Взаимодействие фуллерена C_{60} с трифторметансульфонамидом, N,N -дихлортрифламидом или N -(трифторметилсульфонил)имино- λ^3 -иоданом в присутствии N -иодсукцинимидом приводит к образованию N -(трифторметилсульфонил)аза[60]фуллероида в качестве единственного продукта.

Ключевые слова: фуллерен, трифторметансульфонамид, имино- λ^3 -иодан, окислительное присоединение, N -иодсукцинимид, гетероциклизация

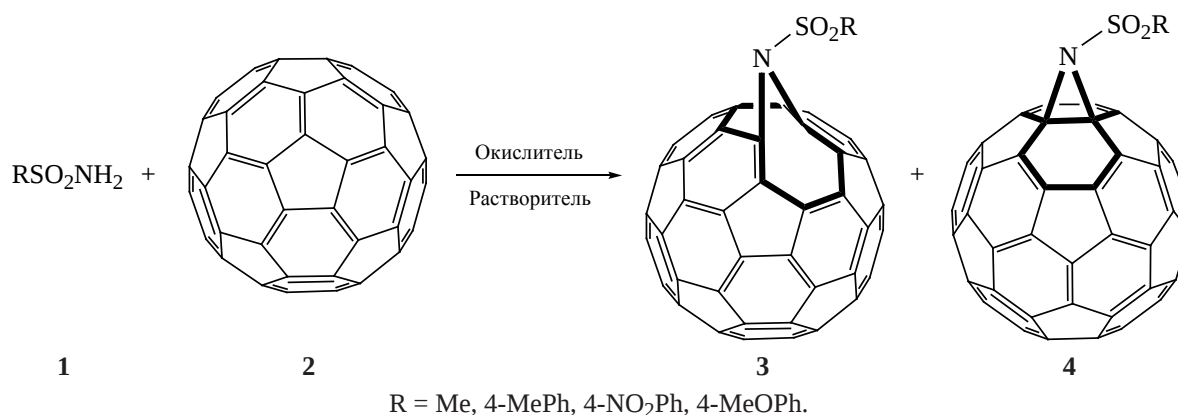
DOI: 10.31857/S0514749223120108, **EDN:** NLNFSP

Реакции сульфонамидов **1** с фуллереном **2** протекают по двум направлениям – с образованием соответствующих аза[60]фуллероидов **3** и азиридино[60]фуллеренов **4** (схема 1) [1, 2].

Реакции аминирования фуллерена, как правило, проводят в среде хлорбензола в присутствии окислителей [t -BuOCl, t -BuOI, NCS, NBS, PhIO, $PhI(OAc)_2/I_2$ и др.] [1]. Например, при выборе $PhI(OAc)_2+I_2$ в качестве окислителя протекает

аминирование фуллерена с образованием аза[60]фуллероидов **3** с выходами 49–59%, а при использовании в качестве окислителя $PhI=O$ в присутствии CuCl и лутидина образуются соответствующие азиридино[60]фуллерены **4** с выходами 34–50% [2]. Фотолиз или термолиз перфторалкансульфонилазидов $R_fSO_2N_3$ в среде o -дихлорбензола в присутствии фуллерена C_{60} приводит к образованию соответствующих аза[60]фуллероидов, в то

Схема 1



время как аналогичная реакция трифторэтилазида $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{N}_3$ даёт два моноаддукта – аза[60]фуллероиды и азиридино[60]фуллерены [3].

Азиридино[60]фуллерены также получают аминированием карбаматами, мочевины, карбоксамидами и фосфорамидами [4]. Реакции диаминирования фуллерена C_{60} вицинальными сульфонидами или фосфорилдиамидами в присутствии источников электрофильного иода дают циклические сульфонидами и производные фосфорилдиамидов, конденсированных с C_{60} [5]. Известно окислительное [4+2]-присоединение дисульфонидами, производных *o*-фенилендиамина, к фуллерену C_{60} с образованием соответствующих продуктов диаминирования [6].

Карбоксамиды в окислительных условиях также реагируют с фуллереном C_{60} с образованием соответствующих фуллероксазолов [7, 8]. Фуллероксазолы можно получить реакцией фуллеренов с *N,N*-дииодбензамидом, который предварительно получают из бензамида и *t*-BuOI в ацетонитриле. Выходы продуктов 25–40% [9].

В настоящей работе мы исследовали реакции фуллерена **2** с трифторметансульфонамидом **5** (трифламидом) и *N*-трифлилимино- λ^3 -иоданом **6** в присутствии NIS в среде *o*-дихлорбензола, а также с *N,N*-дихлортрифламидом **7**. Все реакции проводили в условиях ультразвуковой активации и при нагревании до 70°C в течении 5–7 ч. В результате с хорошим выходом был получен единственный продукт – трифламидосодержащий аза[60]фуллероид **8** (схема 2). Это первый пример окислительного трифламидирования фуллерена.

Конверсия исходного фуллерена для трифламида **5** составила 52%, а выход продукта **8** был практически 70%. Взаимодействие фуллерена с *N*-трифлилимино- λ^3 -иоданом **6** также приводит к продукту **8**, но с более низким выходом 42% и конверсией фуллерена 38%.

Для сравнения в реакцию с фуллереном был введён *N,N*-дихлортрифламид **7**. Однако в спектре ЯМР ^{13}C реакционной смеси наблюдались лишь сигналы исходного фуллерена.

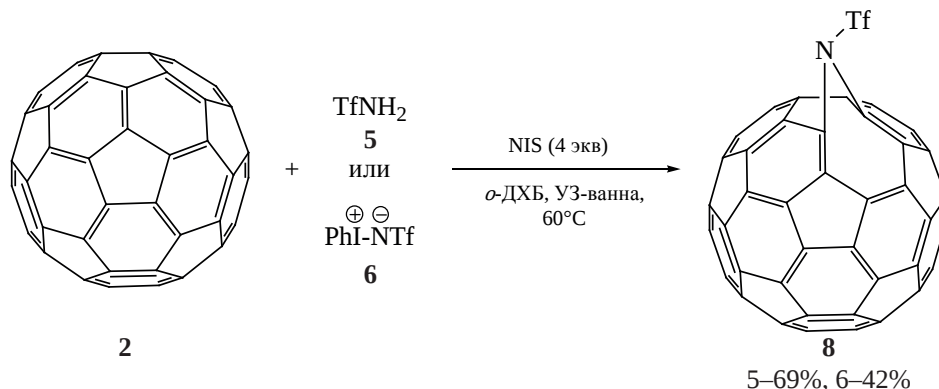
На образование продукта **8** именно фуллероидного типа указывает наличие в спектре ЯМР ^{13}C двух интенсивных сигналов при 143.6 и 143.7 м.д., что соответствует сигналам двух атомов углерода продуктов фуллероидного типа, а также наличие квартета CF_3 -группы при 119 м.д. с константой 322 Гц. Для альтернативного продукта азиридинового типа характерны сигналы в гораздо более сильном поле (~ 80 м.д.) [1].

Преимущественное или исключительное образование фуллероидов **3** (схема 1 [1, 2]) или **8** (схема 2) связано с тем, что при их образовании ароматичность шестичленных циклов, окружающих реакционный центр, фактически не меняется, тогда как в азиридино[60]фуллеренах **4** шестичленные циклы, сочленённые с азиридиновым кольцом, теряют свою ароматичность.

УФ спектры разбавленных растворов аза[60]фуллероида **8** с концентрацией 10^{-4} М в CH_3CN или $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ измеряли при комнатной температуре в диапазоне от 200 до 700 нм.

Во всех случаях аза[60]фуллероид **8** показал отчётливое поглощение около 322–324 нм и широ-

Схема 2



кий пик с центром около 486 нм, характерный для [5,6]-открытых аза[60]фуллероидов, в то время как для продуктов 1,2-присоединения (азиридино[60]-фуллеренов) характерный пик поглощения в спектрах наблюдается около 420 нм.

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 в тонком слое. Спектры UV/VIS записывали на спектрофотометре Lambda 35. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker DPX-400 на рабочих частотах 400 (^1H), 100 (^{13}C), 376 (^{19}F) МГц в смеси CDCl_3 и CS_2 (1:1), химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H , ^{13}C) и CCl_3F (^{19}F). За ходом реакций следили с помощью ТСХ на пластинках с силикагелем 60 F_{254} , элюент – гексан–толуол 1:1. Ультразвуковую активацию проводили в ультразвуковой ванне Вилитек VBS-41DP с частотой 40 кГц.

N-(Трифторметилсульфонил)аза[60]фуллероид (8). 0.5 г (0.69 ммоль) фуллерена C_{60} в течение 30 мин нагревали до 50°C в 200 мл *o*-ДХБ. Затем добавляли к этому раствору 0.310 г (2.08 ммоль) трифламида и перемешивали смесь 30 минут, после чего вносили 0.469 г (2.08 ммоль) NIS. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до 60°C. Все операции проводили в условиях ультразвуковой активации для увеличения растворимости исходного фуллерена. После завершения реакции полученный раствор пропускали через колонку с крупным силикагелем Acros Organics (0.060–0.200 мм), после чего растворитель удаляли на вакууме. Сырой остаток ~ 0.75 г очищали на колонке с силикагелем, элюируя последовательно гексаном, затем смесью гексан–толуол (2:1) и чистым толуолом. Из гексановой фракции выделяли 0.240 г исходного фуллерена C_{60} , а из гексан-толуольной фракции и чистого толуола выделяли 0.197 г (69%) продукта **8** в виде кристаллического вещества чёрного цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2919, 2849, 1632, 1409, 1337, 1260, 1228, 1202, 1134, 1106, 998, 957, 901, 800, 769, 730, 675, 665, 621, 581, 527, 505. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CS}_2$), δ , м.д.: 147.39, 145.07, 143.34, 143.06, 142.57, 142.55, 142.43, 142.42, 142.41, 142.39, 142.36, 142.27, 142.01, 141.97, 141.83, 141.61, 141.49, 141.10, 140.98, 140.73, 140.01, 139.80, 138.55, 138.23, 137.91, 136.95, 136.90, 136.48, 135.71, 133.65, 132.56, 119 к (CF_3 , J 322 Гц).

Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –74.5. UV-VIS (CH_3CN), λ_{max} , нм: 220, 258, 324. Найдено, %: С 84.00; Н 0.28; N 1.53; S 3.55; F 6.49. $\text{C}_{61}\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 84.04; Н 0.46; N, 1.61; S 3.68; F 6.54.

0.137 г (0.19 ммоль) фуллерена C_{60} добавляли к 100 мл *o*-ДХБ и в течение 30 мин нагревали раствор при 50°C. Затем добавляли 0.2 г (0.57 ммоль) *N*-трифлилимино- λ^3 -иодана, который получали взаимодействием PhIO с трифламидом в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение нескольких минут, PhINTf представлял собой белый осадок с выходом ~ 90% [10], и перемешивали при той же температуре 30 мин, после чего вносили 0.128 г (0.57 ммоль) NIS. Смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до 60°C. Все операции проводили в условиях ультразвуковой активации для увеличения растворимости исходного фуллерена. Обработку реакционной смеси проводили, как указано выше. Из сырого остатка ~0.30 г получали 0.085 г исходного фуллерена C_{60} и 0.044 г (42%) продукта **8** в виде кристаллического вещества чёрного цвета.

0.413 г (0.57 ммоль) фуллерена C_{60} добавляли к 200 мл *o*-ДХБ и в течение 30 мин нагревали смесь при 50°C. Затем добавляли к раствору 0.250 г (1.20 ммоль) *N,N*-дихлортрифламида и перемешивали в течение 5 ч при нагревании до 70°C. Все операции проводили в условиях ультразвуковой активации для увеличения растворимости исходного фуллерена. После завершения реакции растворитель удаляли на вакууме, а остаток ~ 0.68 г сушили и анализировали методом ЯМР ^{13}C . В спектре наблюдались лишь сигналы исходного фуллерена C_{60} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция фуллерена C_{60} с трифламидом и *N*-трифлилимино- λ^3 -иоданом в присутствии *N*-иодсукцинимид протекает с образованием единственного продукта – *N*-(трифторметилсульфонил)-аза[60]фуллероида. Изучены УФ спектры поглощения аза[60]фуллероида в различных растворителях (CH_3CN и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00036).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Астахова Вера Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-6004>.

Зинченко Сергей Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-2137>.

Москалик Михаил Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9460-3413>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagamachi T., Takeda Y., Nakayama K., Minakata S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *17*, 12035–12045. doi 10.1002/chem.201201680
2. Miao C.-B., Lu X.-W., Wu P., Li J., Ren W.-L., Xing M.-L., Sun X.-Q., Yang H.-T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12257–12262. doi 10.1021/jo402079m
3. Wu R., Lu X., Zhang Y., Zhang J., Xiong W., Zhu S. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 10694–10698. doi 10.1016/j.tet.2008.09.016
4. Tsuruoka R., Nagamachi T., Murakami Y., Komatsu M., Minakata S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1691–1697. doi 10.1021/jo8025737
5. Yang H.-T., Lu X.-W., Xing M.-L., Sun X.-Q., Miao C.-B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5882–5885. doi 10.1021/ol5028305
6. Sun Y., Qian C., Emge T.J., Li Y., Kopcha W.P., Wang L., Zhang J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6417–6422. doi 10.1021/acs.orglett.2c02494
7. Yang H.-T., Ren W.-L., Dong C.-P., Yang Y., Sun X.-Q., Miao C.-B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6799–6803. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.002
8. Yang H.-T., Liang X.-C., Wang Y.-H., Yang Y., Sun X.-Q., Miao C.-B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4650–4653. doi 10.1021/ol401909z
9. Takeda Y., Enokijima S., Nagamachi T., Nakayama K., Minakata S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 91–97. doi 10.1002/ajoc.201200114
10. Sunagawa S., Morisaki F., Baba T., Tsubouchi A., Yoshimura A., Miyamoto K., Uchiyama M., Saito A. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5230–5234. doi 10.1021/acs.orglett.2c02264

Heterocyclization of Fullerene with Trifluoromethanesulfonamide

V. V. Astakhova*, S. V. Zinchenko, and M. Yu. Moskalik

*Irkutsk Institute of Chemistry A. E. Favorsky Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: astakhova_vera@irioch.irk.ru

Received May 30, 2023; revised June 11, 2023; accepted June 13, 2023

The reaction of fullerene with trifluoromethanesulfonamide (triflamide), *N,N*-dichlorotriflamide and *N*-trifluoromethylsulfonyl(phenyl)iodinane in the presence of *N*-iodosuccinimide was studied. A single product of the aza[60]fulleroid structure was isolated.

Keywords: fullerene, trifluoromethanesulfonamide, iodane, oxidative system, *N*-iodosuccinimide, heterocyclization