УДК 547.0

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В УНИВЕРСИТЕТАХ РОССИИ

© А.И.Коновалов,[1,2] И.С.Антипин,[1,2@] В.А.Бурилов,[1] Т.И.Маджидов,[1] А.Р.Курбангалиева,[1] А.В.Немтарев,[1,2] С.Е.Соловьева,[1,2] И.И.Стойков,[1] В.А.Мамедов,[2,3@] Л.Я.Захарова,[2,3] Е.Л.Гаврилова,[3] О.Г.Синяшин[2,3]

[1]*Казанский федеральный университет, Химический институт им. А.М.Бутлерова, e-mail: iantipin54@yandex.ru*
[2]*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук*
[3]*Казанский национальный исследовательский технологический университет, e-mail: mamedov@iopc.ru*

И.А.Балова,[4@] А.В.Васильев,[4] И.Г.Зенкевич,[4] М.Ю.Красавин,[4] М.А.Кузнецов,[4] А.П.Молчанов,[4] М.С.Новиков,[4] В.А.Николаев,[4] Л.Л.Родина,[4] А.Ф.Хлебников[4]

[4]*Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, e-mail: i.balova@spbu.ru*

И.П.Белецкая,[5] С.З.Вацадзе,[5] С.П.Громов,[5] Н.В.Зык,[5] А.Т.Лебедев,[5] Д.А.Леменовский,[5] В.С.Петросян,[5] В.Г.Ненайденко[5@]

[5]*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, e-mail: nenajdenko@gmail.com*

В.В.Негребецкий,[6@] Ю.И.Бауков,[6] Т.А.Шмиголь,[6] А.А.Корлюков[6]

[6]*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, e-mail: nmr_rsmu@yahoo.com, negrebetsky1@rsmu.ru*

А.С.Тихомиров,[7,8] А.Е.Щекотихин,[7,8@] В.Ф.Травень[7@]

[7]*Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева*
[8]*Научно исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе, e-mail: shchekotikhin@mail.ru*

Л.Г.Воскресенский,[9@] Ф.И.Зубков[9]

[9]*Российский университет дружбы народов, e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru*

О.А.Голубчиков,[10] А.С.Семейкин,[10] Д.Б.Березин,[10] П.А.Стужин[10@]

[10]*Ивановский государственный химико-технологический университет, e-mail: Stuzhin@isuct.ru*

В.Д.Филимонов,[11@] Е.А.Краснокутская[11]

[11]*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, e-mail: filimonov@tpu.ru*

А.Ю.Федоров,[12@] А.В.Нючев[12]

[12]*Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, e-mail: afnn@rambler.ru*

В.Ю.Орлов,[13@] Р.С.Бегунов,[13] А.И.Русаков[13]

[13]*Ярославский государственный университет им. П.Г.Демидова, e-mail: orl@dio.uniyar.ac.ru*

А.В.Колобов,[14,15@] Е.Р.Кофанов[14]

[14]*Ярославский государственный технический университет*
[15]*Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И.Скрябина, e-mail: kolobovav@ystu.ru*

О.В.Федотова,[16@] А.Ю.Егорова[16]

[16]*Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, e-mail: inchem@info.sgu.ru*

В.Н.Чарушин,[17@] О.Н.Чупахин[17]

[17]*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, e-mail: Valery-Charushin-562@yandex.ru*

Ю.Н.Климочкин,[18@] В.А.Осянин,[18] А.Н.Резников[18]

[18]*Самарский государственный технический университет, e-mail: orgchem@samgtu.ru*

А.С.Фисюк,[19,20@] Г.П.Сагитуллина[19]

[19]*Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского*
[20]*Омский государственный технический университет, e-mail: fisyuk@chemomsu.ru*

А.В.Аксенов,[21@] Н.А.Аксенов[21]

[21]*Северо-Кавказский федеральный университет, e-mail: aaksenov@ncfu.ru*

М.К.Грачев,[22@] В.И.Масленникова,[22] М.П.Коротеев[22]

[22]*Институт биологии и химии Московского педагогического государственного университета, e-mail: mkgrachev@yandex.ru*

А.К.Брель,[23@] С.В.Лисина[23@]

[23]*Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской федерации, e-mail: svlisina@gmail.com*

С.М.Медведева,[24] Х.С.Шихалиев[24@]

[24]*Воронежский государственный университет, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

Г.А.Субоч,[25@] М.С.Товбис[25]

[25]*Сибирский государственный университет науки и технологий им. Акад. М.Ф.Решетнева, e-mail: Subochga@sibsau.ru*

Л.М.Миронович,[26@] С.М.Иванов[26,27]

[26]*Юго-Западный государственный университет, e-mail: lm.myronovych@mail.ru*
[27]*Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук*

С.В.Курбатов,[28@] М.Е.Клецкий,[28] О.Н.Буров[28]

[28]*Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета, e-mail: kurbatov@sfedu.ru*

К.И.Кобраков,[29@] Д.Н.Кузнецов[29]

[29]*Российский государственный университет им. А.Н.Косыгина, e-mail: kobrakovk@mail.ru*

Поступила 16 июля 2017 г.

Содержание

1. Введение.
2. Кафедра органической химии Казанского федерального университета.
3. Кафедра органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета.
4. Кафедра органической химии СПбГУ.
5. Кафедра органической химии Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова.
6. Кафедра химии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.
7. Кафедра органической химии РХТУ им. Д.И.Менделеева.
8. Кафедра органической химии российского университета дружбы народов.
9. Кафедра органической химии Ивановского государственного химико-технологического университета.
10. Кафедра органической химии Нижегородского государственного университета им. Н.И.Лобачевского.
11. Кафедра биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета.
12. Кафедра органической и биологической химии Ярославского государственного университета им. П.Г.Демидова.
13. Кафедра органической химии Ярославского государственного технического университета.
14. Кафедра органической и биоорганической химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г.Чернышевского.
15. Кафедра органической и биомолекулярной химии Уральского федерального университета.
16. Кафедра органической химии Самарского государственного технического университета.
17. Кафедра органической химии Омского государственного университета им. Ф.М.Достоевского.
18. Кафедра химии Северо-Кавказского федерального университета.
19. Кафедра органической химии московского педагогического государственного университета.
20. Кафедра химии Волгоградского государственного медицинского университета.
21. Кафедра органической химии Воронежского государственного университета.
22. Кафедра органической химии и технологии органических веществ Сибирского государственного университета науки и технологий им. Акад. М.Ф.Решетнева.
23. Кафедра фундаментальной химии и химической технологии Юго-Западного государственного университета.
24. Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета.
25. Кафедра органической химии Российского государственного университета им. А.Н.Косыгина.
26. Заключение.

... не давление потребностей, не запросы техники налагают свой отпечаток на развитие науки, как это нередко утверждают, а наука, развивающаяся своим самостоятельным логическим путём, и личные таланты её служителей рассыпают щедрой рукой те приложения к жизни, которые поражают воображение масс.

К.А.Тимирязев

1. Введение

Данная работа большого коллектива авторов, представителей многих городов России – результат Совещания заведующих кафедрами органической химии и родственных специальностей. Именно на нем мы решили не только организовать взаимное сотрудничество и помощь друг другу, но и написать историю наших кафедр, фактически – историю возникновения и развития органической химии в России [1] и поделиться научными достижениями за последнее десятилетие. Именно этому вопросу посвящен данный обзор.

Мы надеемся, что он будет полезен и интересен читателям, так как суммирует результаты, полученные различными научными коллективами в определенных выбранных направлениях. Естественно, что таких результатов много в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Екатеринбурге, но не менее интересными сведениями делятся авторы, работающие в Самаре, Саратове, Омске, Ставрополе и других городах. К сожалению, нам не удалось по разным, не зависящим от нас причинам охватить все университеты России, и мы приносим за это извинения авторам, не попавшим в этот обзор. Но мы будем продолжать налаживать контакты со всеми нашими коллегами и по мере сил и возможностей оказывать помощь коллективам, для которых в силу перегруженности учебным процессом и бюрократией, а также из-за финансовых трудностей с покупкой реактивов и оборудования проведение научных исследований оказалось неподъемным делом. Хочу поблагодарить всех, кто отозвался, и пожелать им удачи.

Заведующий кафедрой органической химии МГУ им. М.В.Ломоносова,
профессор В.Ненайденко

2. Кафедра органической химии Казанского федерального университета

На кафедре органической химии Казанского федерального университета в настоящее время работает 19 преподавателей и 35 научных сотрудников, среди них 3 члена Российской академии наук и 10 докторов наук, специализируются 65–70 студентов (специалисты, бакалавры, магистранты) и 28 аспирантов, функционируют шесть лабораторий и научных групп.

Лаборатория «Исследование структуры органических соединений» под руководством **члена-корреспондента РАН И.С.Антипина** и **академика А.И.Коновалова** с середины девяностых годов XX столетия проводит работы в области синтеза и супрамолекулярной химии макроциклических соединений. Данные исследования проводятся в кооперации с лабораторией «Химии каликсаренов» Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН. Ранние работы этого цикла были подробно представлены в ряде наших обзоров [3–5]. В рамках данной публикации рассмотрены результаты последних 10 лет [6].

В эти годы интерес казанской супрамолекулярной школы был сконцентрирован на развитии подходов, в основе которых лежит контролируемая самоорганизация структурных элементов в ансамбли с заданными структурой и функциональными характеристиками в растворе, на границе раздела фаз и в твердой фазе. В основе такой самосборки лежит синтез молекул, способных на принципах молекулярного распознавания и многоцентрового связывания образовывать супрамолекулярные системы, материалы и устройства. В этом контексте весьма перспективными являются тиакаликс[4]арены (рис. 2.1).

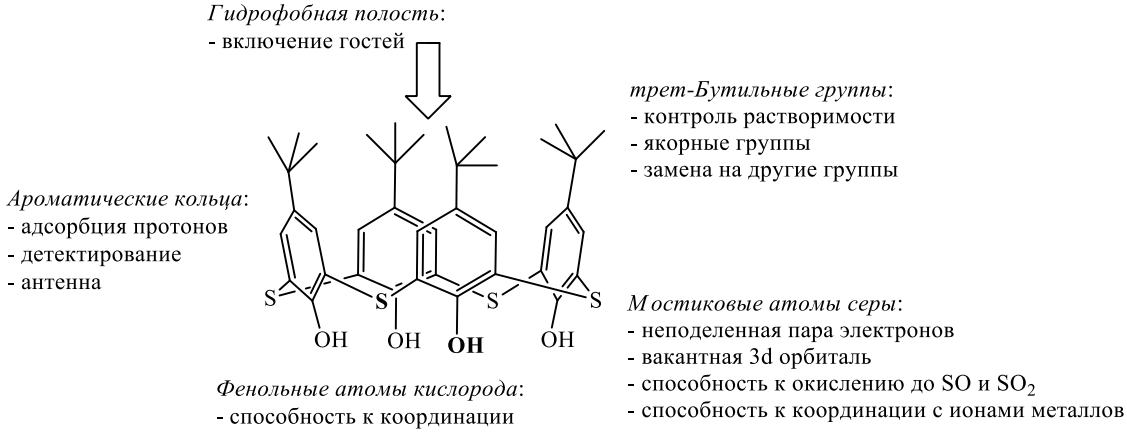
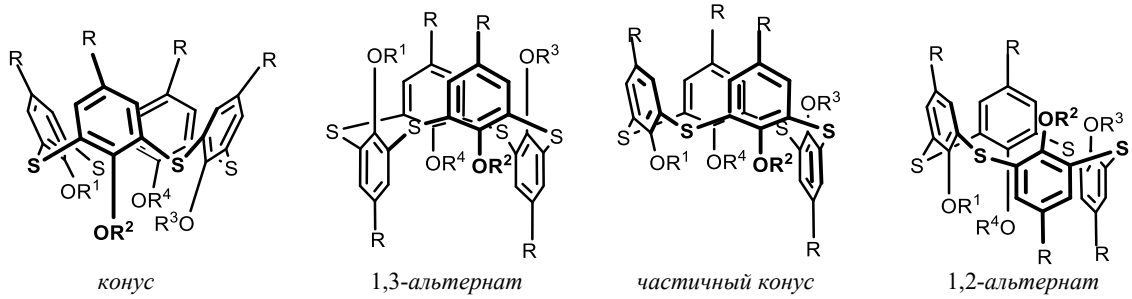


Рис. 2.1. Привлекательные свойства тиакаликсареновой платформы.

Важной синтетической проблемой в химии тиакаликс[4]арена является разработка подходов к стереоселективной функционализации нижнего обода макроцикла, приводящая к образованию тетразамещенных производных с различным расположением центров связывания в пространстве для решения специфических задач конструирования функциональных супрамолекулярных систем. Например, тетразамещенные производные в конформации *конус* эффективны для конструирования дискретных комплексов и кластеров, в то время как 1,3-*альтернат* – для протяженных металл-органических структур различной размерности.

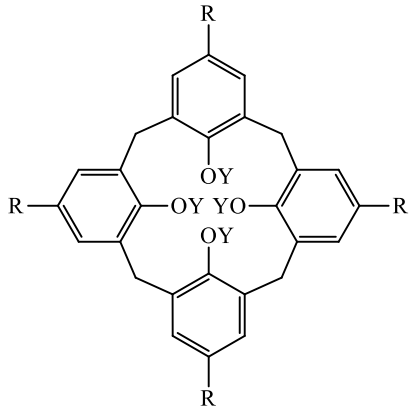


конус 1,3-*альтернат* *частичный конус* 1,2-*альтернат*

Общим методом для функционализации фенольных групп является взаимодействие макроцикла с избытком галогенпроизводных в диполярных апротонных растворителях (главным образом, в ацетоне или ацетонитриле) в присутствии карбонатов щелочных металлов в качестве основания. В случае электрофильных реагентов, содержащих *n*-донорные группы, реакция протекает стереоселективно и определяется влиянием темплатного

эффекта катиона щелочного металла M_2CO_3. В случае катионов Na^+, K^+, Cs^+ селективно образуются продукты в конформациях *конус*, *частичный конус* и 1,3-*альтернат* соответственно. Тетразамещенные производные, полученные катализируемой основанием этерификацией тиакаликсареновой платформы, приведены на схеме 2.1 [7–25].

Схема 2.1

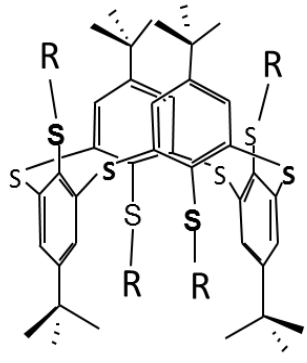


R = *t*-Bu или H; Y = $(CH_2)_n$Br, *n* = 2–5; $(CH_2)_n$SH, *n* = 2–5; $(CH_2)_n$S-terPy, *n* = 2–5; $CH_2C(O)NEt_2$, $CH_2C(O)NEt_2$, $CH_2C(S)NEt_2$, $CH_2C(O)Ph$, $CH_2C(O)Ph$, N-propoxy-Phtalimide, $(CH_2)_3NH_2$, $NHC(O)NHPh$, $(CH_2)_3NH(NH_2)_2^+Cl^-$, $(CH_2)_3NHP(O)OEt_2$, $(CH_2)_3CN$, $(CH_2)_nC{\equiv}CH$, *n* = 2–6; $CH_2Py(\alpha,\beta,\gamma)$, $(CH_2)_n$-Pyrazolyl, *n* = 2–4; $CH_2C_6H_4CN$.

Эти производные являются конформационно жесткими и не могут изменять свою стереоизомерную форму во время дальнейшей модификации. Они являются перспективными предшественниками для синтеза аминов, амидов, гидразидов, *N*-ациламидов и других функциональных производных [26–36].

Замена фенольного атома кислорода на серу приводит к значительной трансформации комплексообразующих свойств макроцикла за счет изменения его размера и наличия дополнительных «мягких» атомов серы. На основе тетрамеркаптотиакаликсарена (схема 2.2) в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат* были получены карбоксильные, пиразолильные производные с различным числом (2–4) метиленовых звеньев [20], цианопропокси-, цианобензилокси- [37], а также α,β,γ-пиридилметоксипроизводные [38].

Схема 2.2

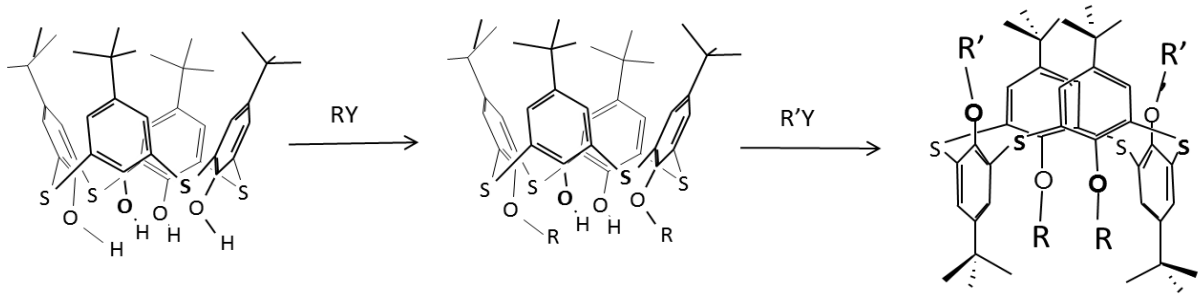


R = $(CH_2)_n$-Pyrazolyl, *n* = 2–4, $(CH_2)_3CN$, $CH_2C_6H_4CN$, $CH_2Py(\alpha,\beta,\gamma)$, CH_2-C_6H_4COOH (*м*- и *п*-изомеры).

Бифункциональные тетразамещенные производные тиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат* (схема 2.3), несущие две пары различных заместителей на противоположных сторонах макроциклической платформы, представляют большой интерес для дизайна функциональных супрамолекулярных архитектур. Такие макроциклы позволяют создавать в пределах одной наномолекулы две пространственно разделенные молекулярные области с совершенно разными свойствами, например, гидрофильными и гидрофобными, рецепторными и индикаторными и т.д.

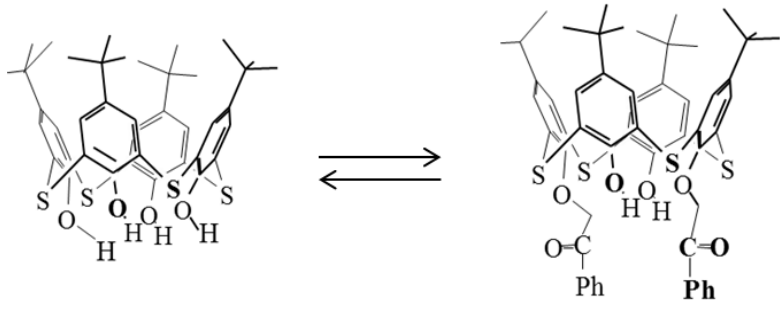
Большой вклад в разработку дистально дизамещенных *О*-производных тиакаликсаренов, являющихся критически важными прекурсорами для получения бифункциональных тетразамещенных производных (схема 2.3) внесла группа **профессора С.Е.Соловьевой**.

Схема 2.3



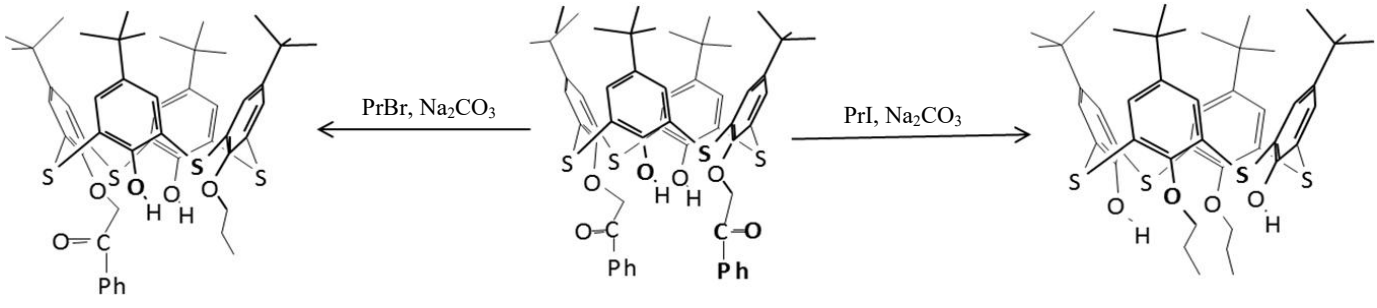
Был предложен оригинальный метод получения дистальных производных [39, 40], основанный на стабилизации образующихся частичнозамещенных продуктов за счет образования водородных связей оставшихся свободных фенольных гидроксилов с функциональными группами заместителей, в частности, фенацильной группы, карбонильная группа которой способна к образованию внутримолекулярных водородных связей с фенольными гидроксилами макроцикла (схема 2.4) [40, 41].

Схема 2.4



Впервые были установлены два важных свойства дистальных производных тиакаликсарена, имеющих принципиальное значение для дальнейшего дизайна полифункциональных макроциклов: гидролитическая неустойчивость и легкость осуществления реакций переалкилирования. Практически любая *О*-функциональная группа может быть удалена с макроциклической платформы нагреванием в ДМФА в присутствии основания (Na_2CO_3) или кипячением в толуоле в присутствии первичных аминов [41] (схема 2.5).

Схема 2.5



Причиной ускорения гидролиза связи Ar–O–C (рис. 2.2) является стабилизация уходящей анионной группы (*а*) за счет образования двух внутримолекулярных водородных связей между оксианионным центром и двумя соседними фенольными группами. В случае классических каликсаренов дистальные производные более устойчивы к гидролизу, поскольку только одна гидроксильная группа участвует в стабилизации уходящей группы (*б*).

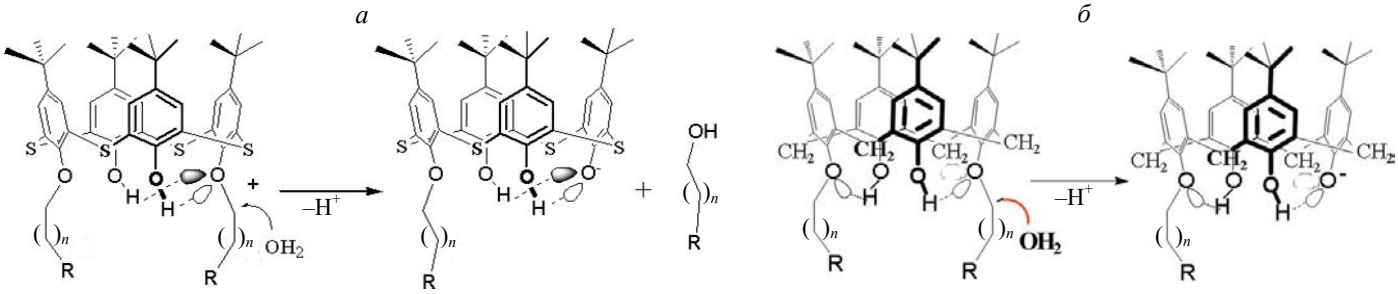
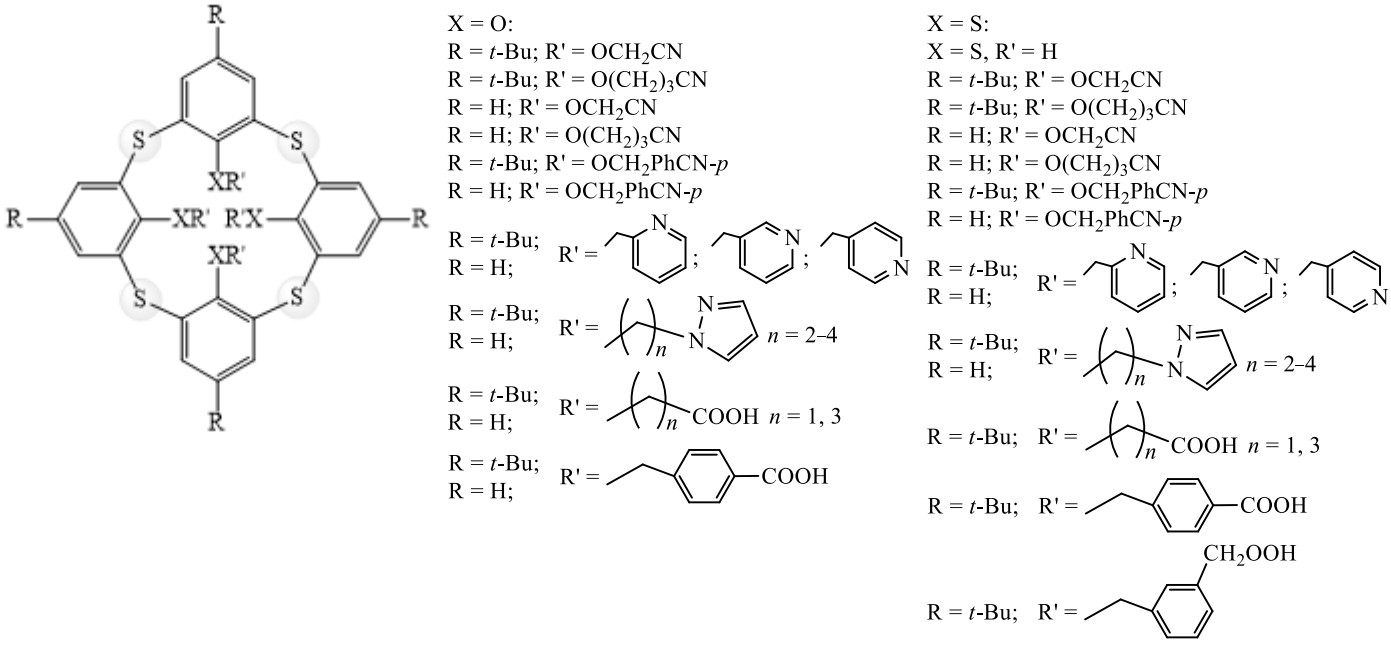


Рис. 2.2. Стабилизация уходящего аниона в случае нуклеофильной атаки дистально дизамещенных тиакаликсарена (*а*) и каликсарена (*б*).

Пространственно предорганизованные рецепторы (тектоны) на основе тиакаликс[4]аренов и меркаптотиакаликс[4]аренов (ТСА и ТМТСА) и метациклофанов в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат*, содержащих функциональные группы с электронодонорными атомами на нижнем ободе макроцикла (схема 2.6), были использованы в дизайне новых координационных полимеров. Данные исследования проводились С.Е.Соловьевой и А.С.Овсянниковым совместно с лабораторией молекулярной тектоники университета Страсбурга (профессор М.В.Хоссейни).

Схема 2.6



В рамках этих исследований с использованием подхода молекулярной тектоники была получена большая серия координационных полимеров различной размерности (1D–3D) с катионами Ag(I), Hg(II), Fe(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II), Zn(II). Установлены закономерности образования координационного полимера (супрамолекулярный мотив, размерность, пористость структуры) [17–21, 42–49].

Супрамолекулярные мотивы формирования координационных полимеров на основе макроциклов в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат* с линейными и плоско-квадратными металлоконнекторами представлены на схеме 2.7. Катионы, обладающие гибкой координационной сферой [Ag(I), Hg(II)], являются наиболее эффективными металлоконнекторами для получения координационных полимеров. Координационные сферы катионов других *d*-элементов [Co(II), Ni(II), Zn(II), Cu(II)] способны в меньшей степени подстраиваться под геометрию органического тектона, что приводит к вовлечению в координацию с катионами металлов молекул растворителя, которые выступают в роли солигандов, например, пиридина (схема 2.8) [48].

Тектоны на основе тетразамещённых функциональных производных ТСА и ТМТСА в зависимости от пространственного расположения координирующих центров склонны образовывать либо 3D и 2D координационные полимеры, если их геометрия наиболее близка к тетраэдрической, либо 1D, если – к искажённой прямоугольной.

Схема 2.7

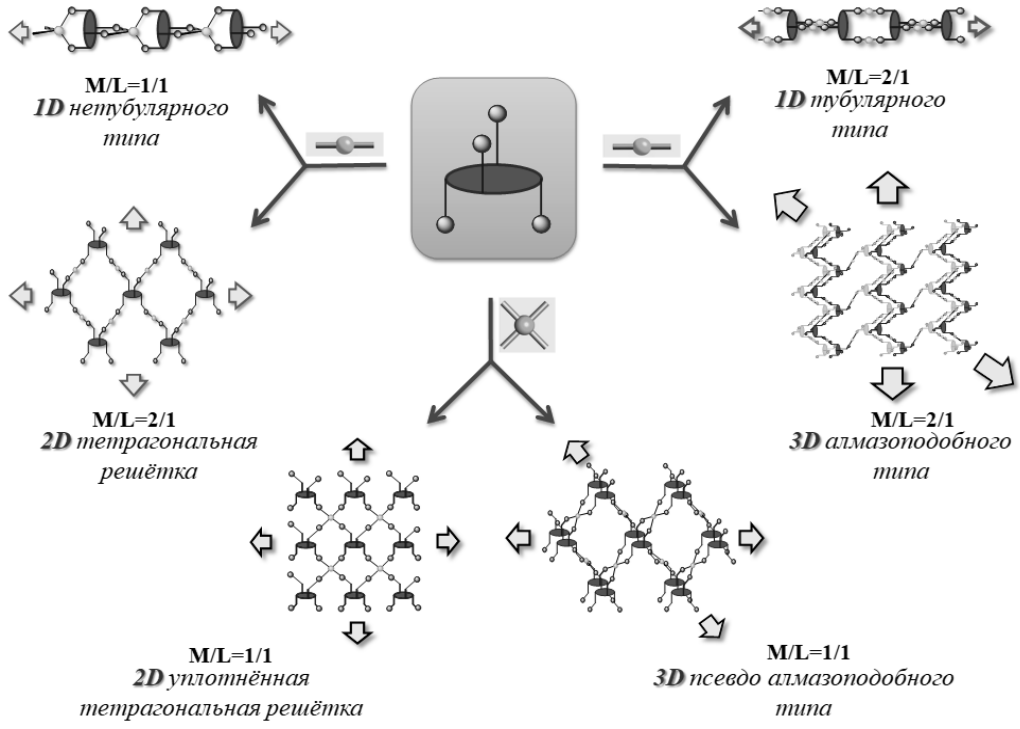
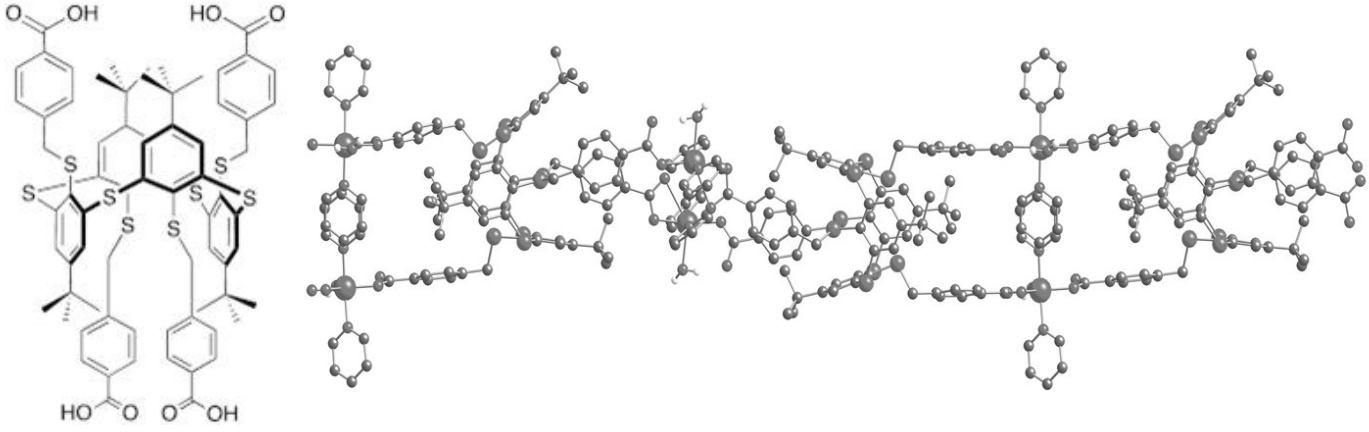


Схема 2.8



Значительное влияние на структуру координационного полимера оказывает природа противоиона – аниона соли металла, используемого в синтезе металлорганической сетки. Анионы либо занимают пустоты между цепями координационных полимеров, либо могут сами входить в координационную сферу катионов металла, что, как правило, приводит к изменению супрамолекулярного мотива координационного полимера и способствует усложнению его структуры. Причем определяющую роль играют два фактора: координирующая способность и размер аниона.

На рис. 2.3 приведен пример влияния координационной способности аниона на структуры координационных полимеров, образованных макроциклом **1** [42]. В случае слабо координирующего тетрафторборатного аниона BF_4^- формируется нетрубчатая 1D структура (*а*), в образовании которой задействованы все четыре координационные возможности катиона серебра. Координационный центр в данном случае представляет собой слегка искаженный тетраэдр. Ситуация существенно меняется в случае использования нитрата серебра. Нитрат-анион остается в координационной сфере катиона серебра и превращает его из тетраэдрического металлоконнектора в V-образный. Как результат наблюдается формирование трубчатой 1D структуры (*б*). Если же анион по своим размерам не может вписаться в пустоты между цепями координационных полимеров, то это приводит к кардинальной перестройке всей кристаллической структуры и образованию пористых материалов, например в случае полимера макроцикла **1** с $AgSbF_6$.

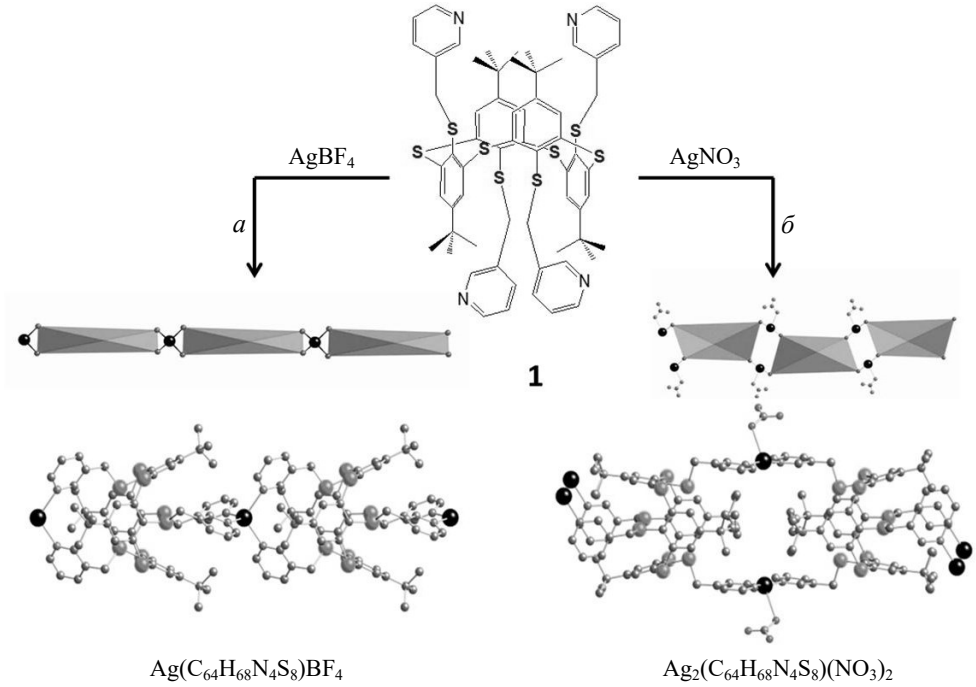


Рис. 2.3. Влияние аниона на структуру координационного полимера макроцикла **1**.

В избытке координирующего аниона NO_3^- в растворе образуются более сложные двух- или трехмерные структуры с большим содержанием ионов металла. В частности, была получена уникальная 3D координационная сетка (рис. 2.4, *г*), в которой соединительными элементами являются не отдельные ионы, а наноразмерные кластеры, располагающиеся друг от друга на расстоянии 1.3 нм (рис. 2.4, *б*, *в*) и состоящие из десяти ионов серебра, связанных между собою нитрат-анионами [21].

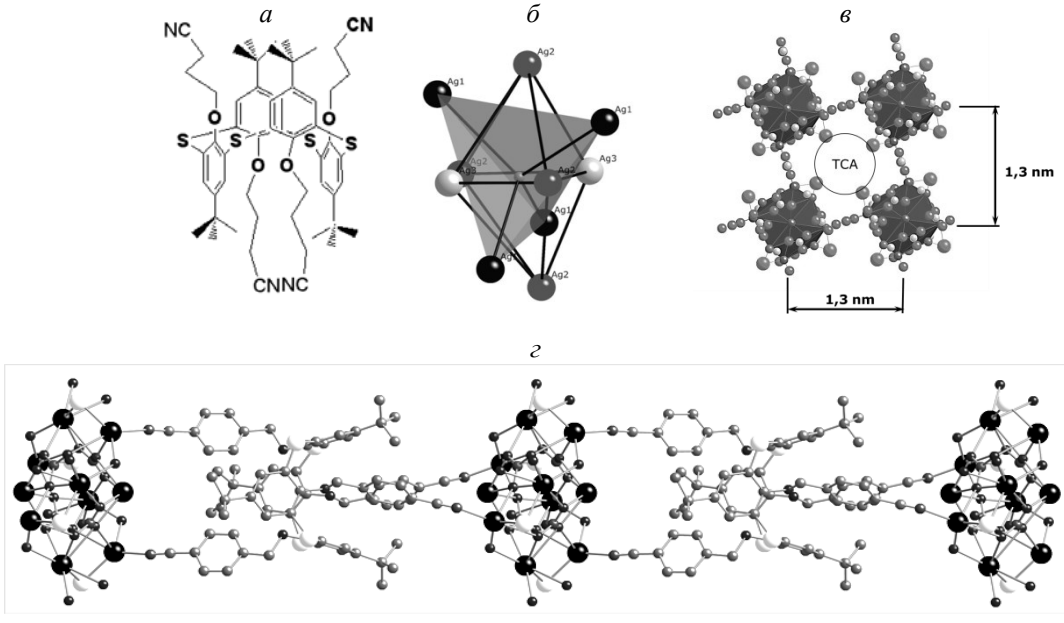


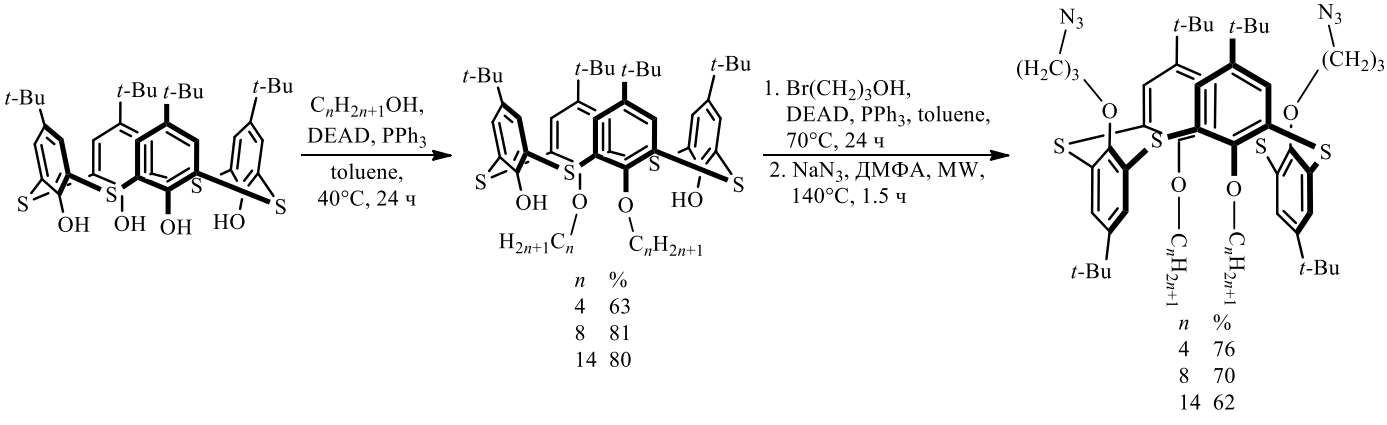
Рис. 2.4. Образование 3D металлорганической сетки: структура тектона (*а*); структура декаядерного кластера катионов серебра (*б*); фрагмент пространственной упаковки декаядерных кластеров (*в*); часть структуры 3D металлорганической сетки (*г*).

В рамках лаборатории «Исследование структуры органических соединений» основным направлениями работ научной группы **доцента В.А.Бурилова** является направленный синтез новых макроциклических амфифильных соединений на платформе *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, способных выступать в роли «умных» поверхностно-активных веществ, способных как к самоассоциации, так и к связыванию с другими молекулами. Так, одной из ключевых целей стала разработка единого синтетического протокола для синтеза широкой серии

амфифильных производных тиакаликс[4]аренов в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат*, в которой достигается пространственное разделение между липофильной и гидрофильной частями молекулы. Для реализации данной цели одной из задач стал синтез бифункциональных тетразамещенных производных тиакаликс[4]аренов в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат*, содержащих заместители разного типа, расположенные по разные стороны макроциклической полости (схема 2.3).

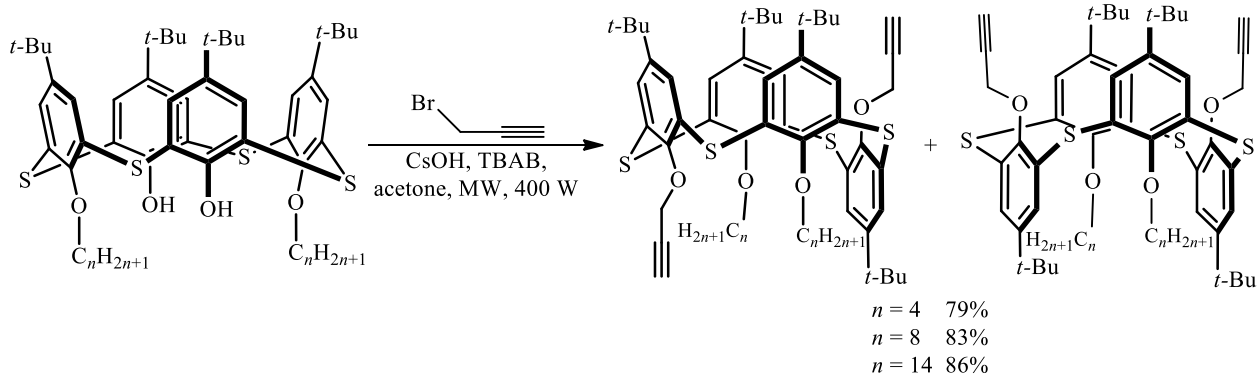
Для синтеза подобных бифункциональных производных было предложено использовать последовательное алкилирование макроциклов по реакции Мицунобу, позволяющей селективно получить дистальнодизамещенные продукты с высокими выходами, с последующим получением тетразамещенных продуктов с использованием реакции Мицунобу. При использовании данного подхода (схема 2.9) была получена серия соединений, содержащих липофильные алкильные фрагменты, а также азидопропиленовые фрагменты для возможности дальнейшего введения полярных фрагментов в макроцикл с использованием медь-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) [50, 51].

Схема 2.9



В этих же целях также может использоваться и реакция алкилирования по Вильямсону. Так, путем алкилирования макроцикла в присутствии гидроксида цезия при микроволновом нагреве (схема 2.10) была получена серия соединений, содержащих липофильные алкильные, а также пропаргильные фрагменты [52].

Схема 2.10



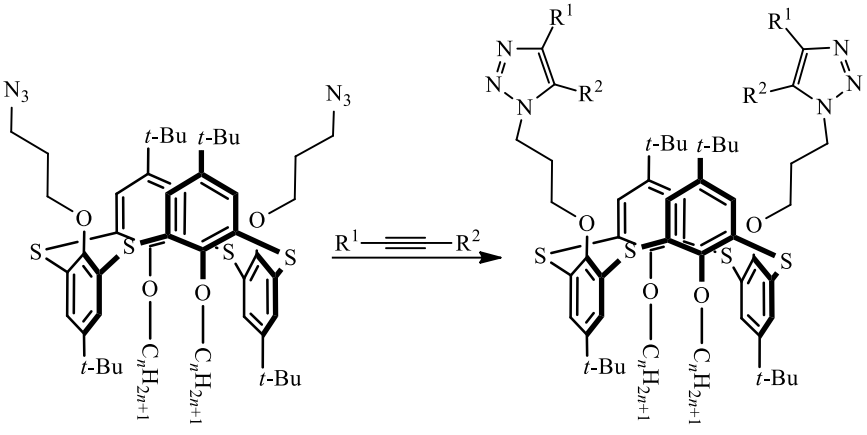
Полученные макроциклы, содержащие азидные или алкинильные функциональные группы, были модифицированы различными группами с использованием реакции CuAAC (схема 2.11) [53–55].

Макроциклы, содержащие терминальные тройные связи, также были модифицированы с использованием реакции CuAAC. Была обнаружена удивительная особенность: из исходных производных тиакаликс[4]аренов в виде смеси стереоизомерных форм 1,3-*альтернат–частичный конус*, 2:1, в результате реакции CuAAC образовывались продукты исключительно в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат* [50] (схема 2.12).

Впервые синтезированы производные тиакаликс[4]аренов в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат* с фотополимеризуемыми диацетиленовыми заместителями с одной стороны макроциклической плоскости и азидными фрагментами – с другой, в качестве прекурсоров для последующих CuAAC реакций [56]. Данные диаце-

тиленпроизводные являются весьма перспективными молекулами с точки зрения создания полидиацетилен-содержащих материалов, способных изменять свои оптические характеристики под воздействием различных субстратов и условий среды. Полученные макроциклы модифицированы с использованием как некатализируемой, так и медь-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (схема 2.13).

Схема 2.11



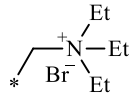
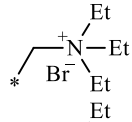
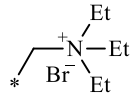
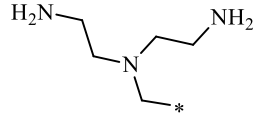
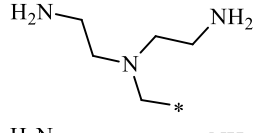
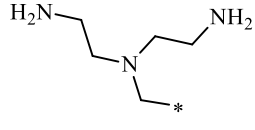
n	R^1	R^2	%
4	COOH	COOH	74
8	COOH	COOH	70
14	COOH	COOH	61
4		H	75
8		H	84
14		H	81
4		H	95
8		H	94
14		H	90

Схема 2.12

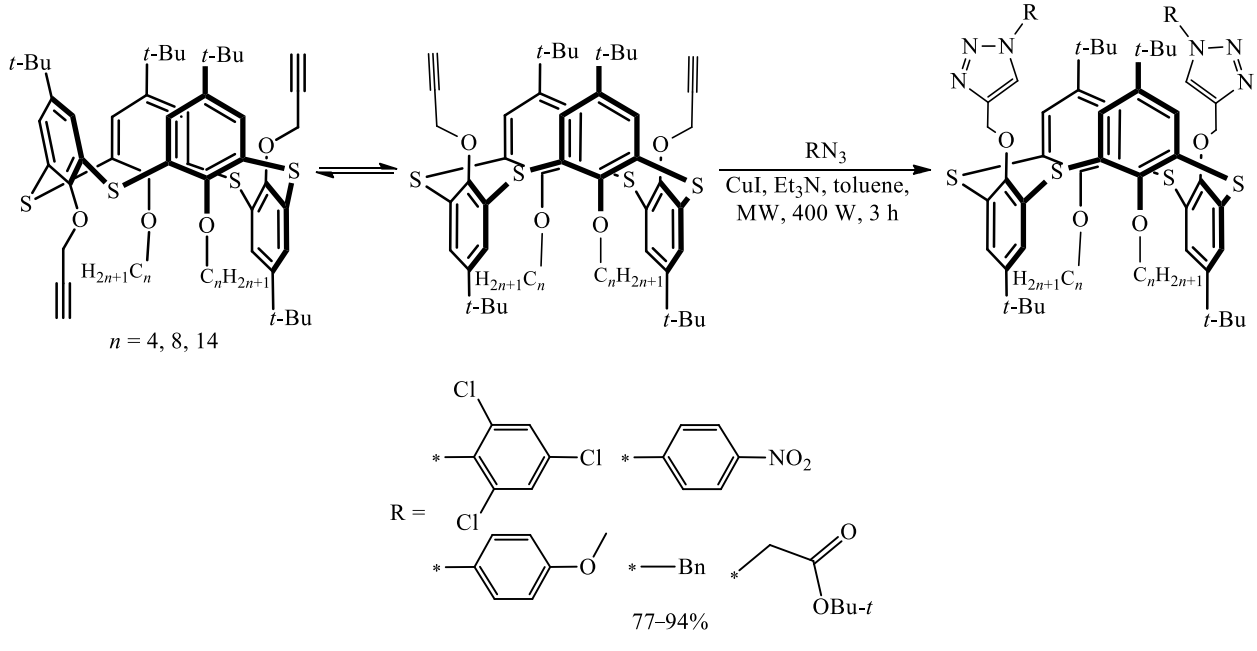
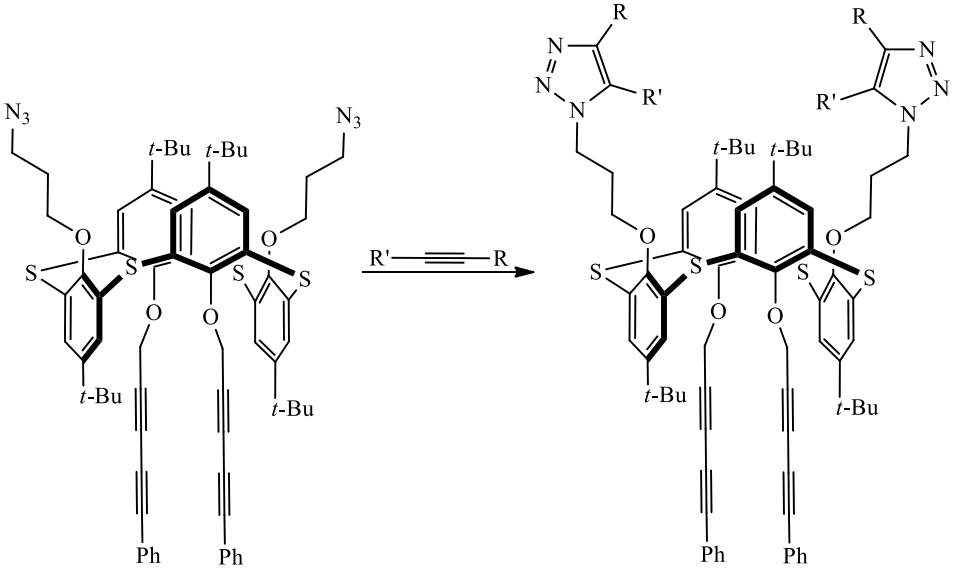
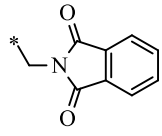


Схема 2.13

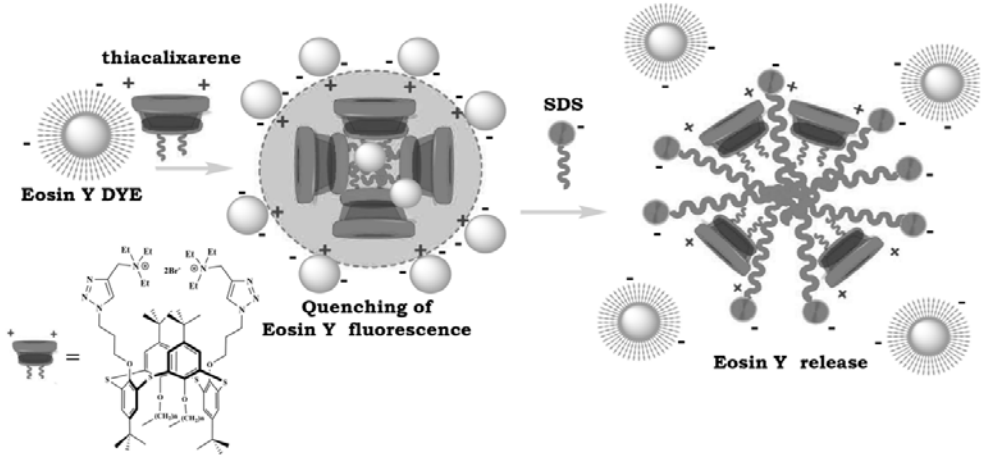


R	R'	Выход, %
CH_2Ph	H	85
	H	70
CH_2NH_2	H	75
COOH	COOH	75

Синтезированные макроциклы, содержащие карбоксильные полярные головные группы, могут встраиваться в везикулы фосфолипида DPPC (дипальмитоилфасфатидилхолин). Данные каликсарен-модифицированные везикулы, декорированные ионами Tb(III), проявили высокоинтенсивную «зеленую» люминесценцию, которая тушилась в присутствии пиридоксина даже при концентрации субстрата 7 мкмоль/л [51].

На основе аммонийных триазолпроизводных тиакаликс[4]арена с анионным красителем Эозином Н были получены наночастицы с размерами 120–130 нм, которые проявили исключительную селективность связывания по отношению к алкилсульфатным ПАВ – додецил- и лауретсульфату натрия. Люминесцентный отклик системы, основанный на высвобождении молекулы красителя, наблюдается при концентрации ПАВ 3.5 мкмоль/л [53] (схема 2.14).

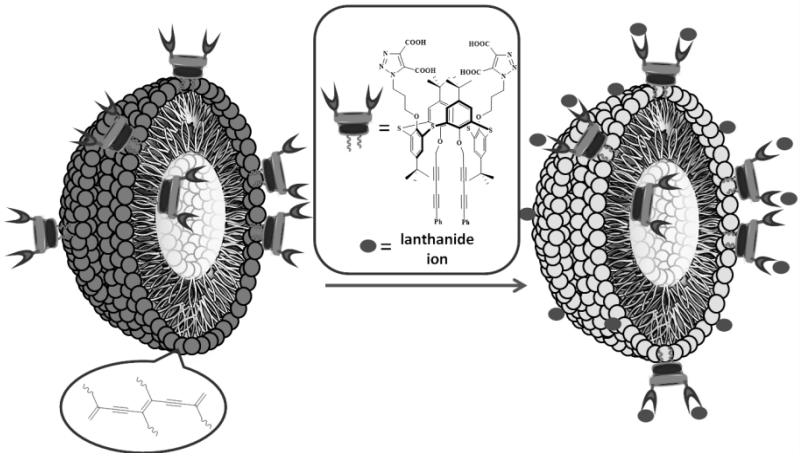
Схема 2.14



Амфифильные каликсарены, содержащие шесть аминогрупп в качестве полярных фрагментов, способны к взаимодействию с ДНК тимуса теленка за счет образования наноагрегатов с размерами ~50–100 нм и приводят к компактизации ДНК тимуса теленка (до 5 раз), что является весьма перспективным с точки зрения создания невирусных трансфекционных агентов [55].

Получены полидиацетиленовые частицы, содержащие в своем составе карбоксильные или аминопроизводные каликсаренов и 10,12-пентакозадииновую кислоту в качестве базового компонента. Фотополимеризованные везикулы, содержащие тетракарбоксилатный каликсарен, проявляют селективный колориметрический отклик по отношению к катионам лантаноидов Gd(III), Tb(III) и Dy(III), причем другие катионы не вызывают изменения окраски данных везикул [56]. Минимальный предел обнаружения ионов лантаноидов составляет 10 мкмоль (схема 2.15).

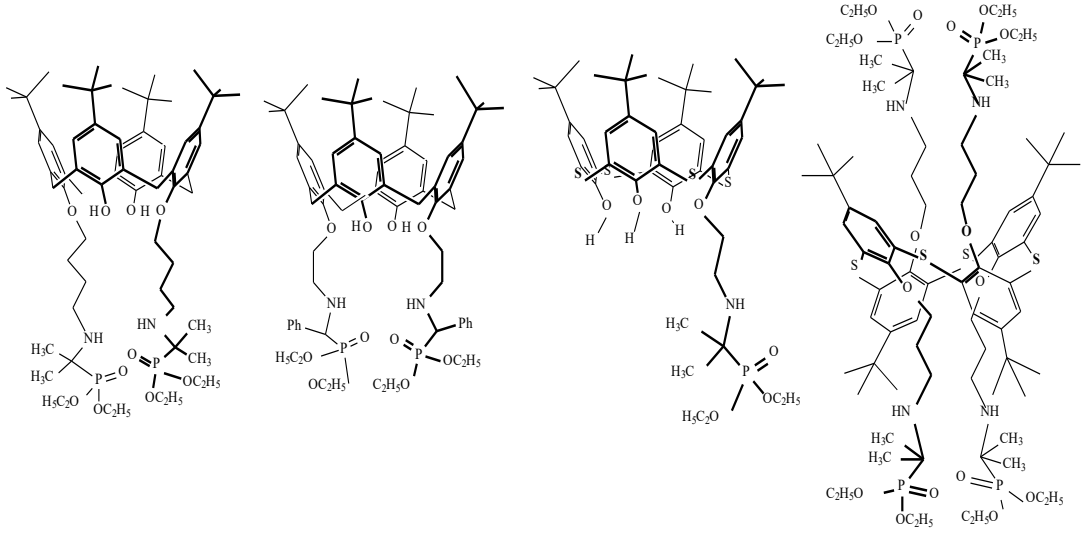
Схема 2.15



В группе **профессора И.И.Стойкова** ведутся исследования по моделированию и разработке подходов к синтезу рецепторов и наноразмерных структур на основе (тиа)каликс[4]арена [57–65], пиллар[5]арена [66–73], а также наноразмерных частиц диоксида кремния [74–76], способных к молекулярному распознаванию биологически значимых субстратов.

По реакции Кабачника–Филдса с высокими выходами из соответствующих макроциклических аминов были синтезированы замещённые по нижнему ободу α-аминофосфонатными фрагментами (тиа)каликс[4]арены [25, 61] (схема 2.16). Макроциклические α-аминофосфонаты способны осуществлять селективное извлечение некоторых кислот из многокомпонентных смесей.

Схема 2.16



Получение новых аммонийных производных на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов позволяет говорить о создании ионных жидкостей, обладающих рецепторными свойствами [62]. Показано образование супрамолекулярных ассоциатов на основе синтезированных макроциклических соединений с флуоресцеином, аминокислотами, бычьим сывороточным альбумином и ДНК из молок лосося [63–65] (схема 2.17).

Синтезирована серия гибридных органо-неорганических субмикро- и наночастиц диоксида кремния, содержащих протонодонорные/протоноакцепторные фрагменты и производные тиакаликс[4]арена в различных конфигурациях [74–76] (схема 2.18). Кремнийорганические гибридные частицы проявили селективность адсорбции в зависимости от природы частиц: гидрофильные немодифицированные частицы сорбируют на поверхности субстраты с выраженными кислотными свойствами за счет водородного связывания, в то время как модифицированный гидрофобными макроциклическими соединениями диоксид кремния связывает близкие по природе молекулы «гостя» преимущественно за счет π-π стэкинга [76].

Схема 2.17

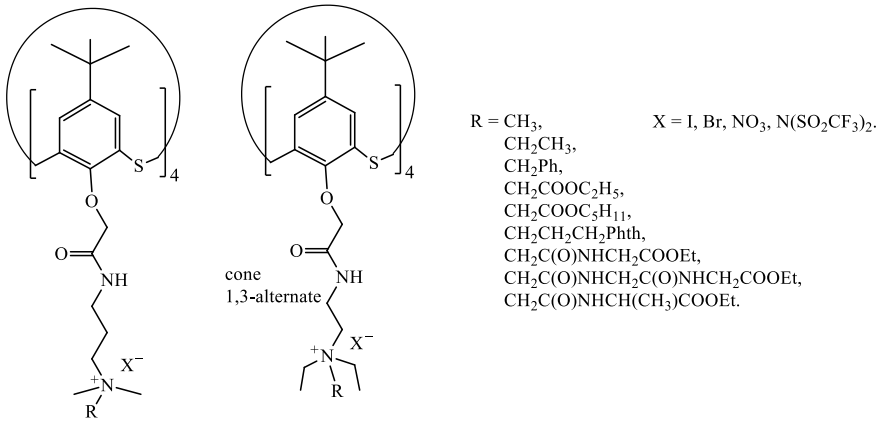
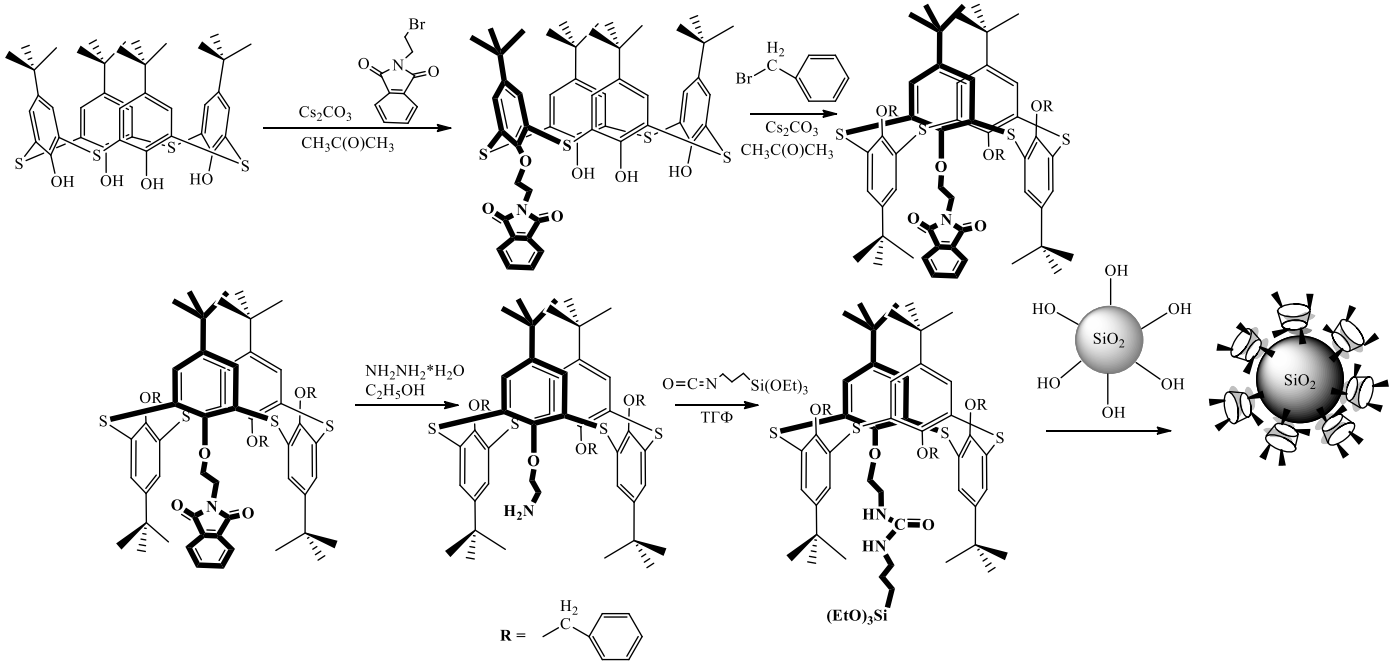
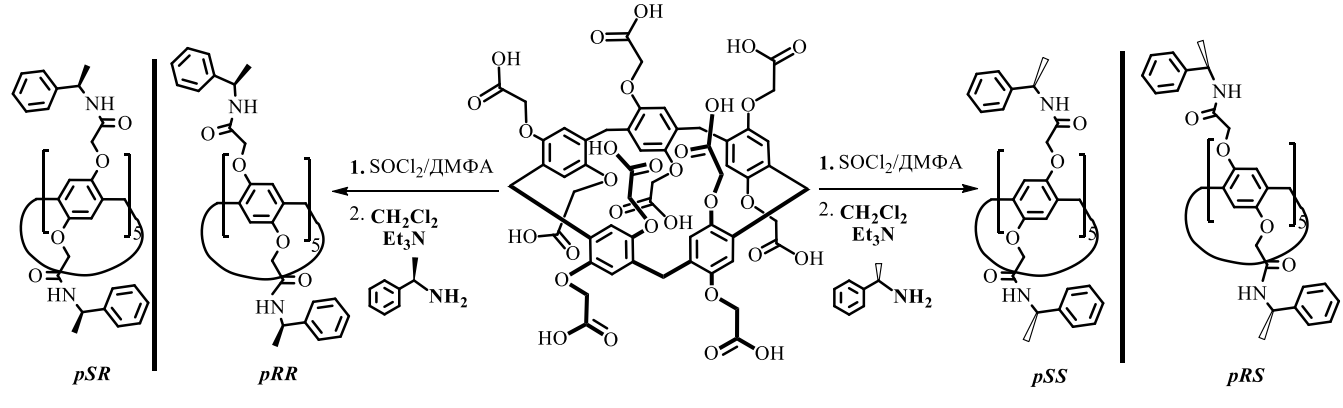


Схема 2.18



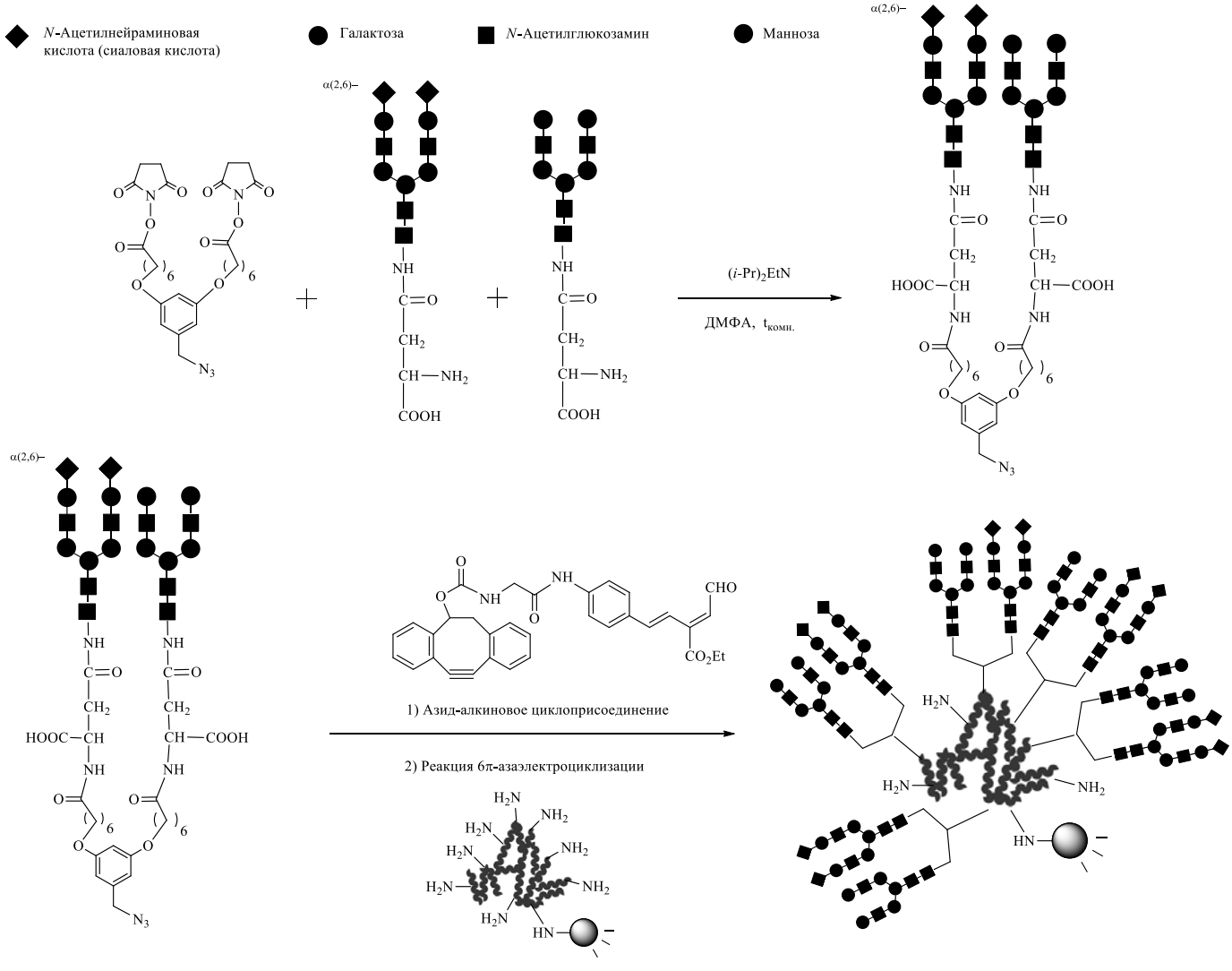
Методом индуцированного асимметрического синтеза были получены деказамещённые пиллар[5]арены, содержащие (*R*)-(+)-1-фенилэтан-1-ацетамидные или (*S*)-(–)-1-фенилэтан-1-ацетамидные фрагменты (схема 2.19) [72]. Спектроскопией кругового дихроизма установлена стереоселективность образования двух пар стереоизомеров *pSR*/*pRR* и *pRS*/*pSS* деказамещённых пиллар[5]аренов. Синтезированные пиллар[5]арены образуют в трихлорметане сферические хиральные наноразмерные агрегаты (46–89 нм).

Схема 2.19



Под руководством **доцента А.Р.Курбангалиевой** и **доктора Кацунори Танака** в российско-японской НИЛ КФУ – RIKEN «Лаборатория биофункциональной химии» (создана в июне 2014 г.) развивается создание гомо- и гетерогенных гликоконъюгатов (молекулярных рецепторов) для селективного распознавания и визуализации целевых опухолевых клеток и тканей в живых организмах [77–82]. Впервые синтезированы гетерогенные структурно-организованные *N*-гликоальбумины с фиксированным соотношением двух различных гликанов и определенным расположением их друг относительно друга (схема 2.20). Это было достигнуто с помощью нового прекурсора на основе азида, в молекулу которого были сначала введены остатки двух различных аспарагин-связанных гликанов (*N*-гликанов). Последующая конъюгация полученных гетерогенных гликаназидов с флуоресцентно меченым альбумином с использованием методологии двух последовательных клик-реакций позволила контролировать пространственное расположение различных гликанов друг относительно друга на поверхности альбумина [78, 79].

Схема 2.20



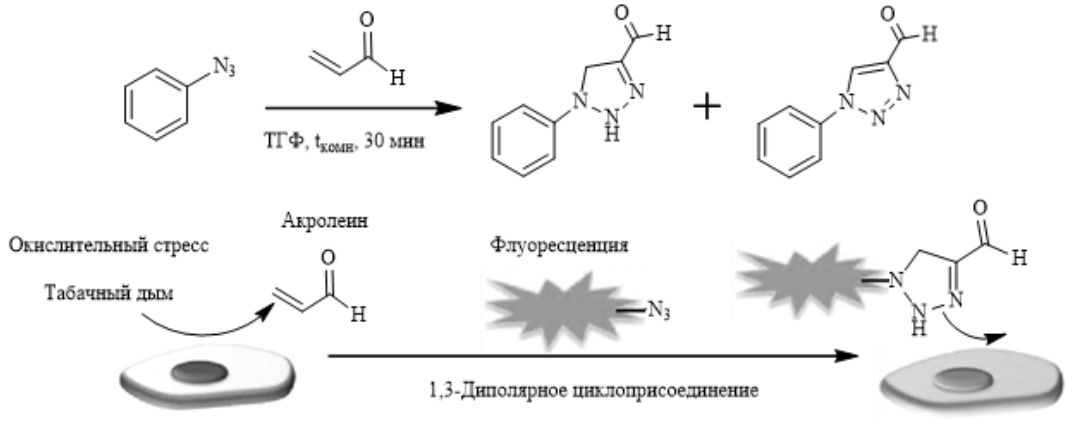
Визуализация *in vivo* и изучение биораспределения полученных гликокластеров в организмах модельных мышей методом неинвазивной флуоресцентной микроскопии выявили, что разнообразные гликоконъюгаты селективно накапливаются в определенных органах или выводятся из организма разными путями. Структура гликанового фрагмента, количество гликанов на альбумине и их пространственное расположение в составе гетерогенного гликокластера играют важную роль как в кинетике биораспределения, так и в специфичности накопления кластеров в различных органах *in vivo* [78].

Наблюдаемое селективное и быстрое накопление *N*-гликоконъюгатов в отдельных тканях и органах может быть использовано для создания диагностических агентов и качественно новых систем адресной доставки

лекарств. Создан катализатор на основе золота(III) и *N*-гликоальбумина, который способен селективно доставляться в определенный орган в живом организме [83]. Последующее введение флуоресцентно меченого пропаргилового эфира, реагирующего с аминогруппами белковых молекул, позволило провести конъюгацию в печени или кишечнике. Таким образом, адресная доставка каталитического комплекса на основе гликоальбумина делает возможным осуществление самых различных реакций селективно в целевом органе.

Разработан новый метод обнаружения и визуализации акролеина [84, 85]. Метод основан на некаталитической «клик»-реакции фенилазида или флуоресцентного фенилазида, содержащего фрагмент тетраметилродамина (TAMRA), с акролеином (схема 2.21). Разработанный подход имеет перспективы в обнаружении уровня акролеина в живых системах, что крайне важно как для изучения самого явления окислительного стресса, так и для понимания причин возникновения и развития различных заболеваний на молекулярном уровне.

Схема 2.21



Синтезом новых соединений и изучением их биологической активности на кафедре занимаются две исследовательские команды: **доцента А.Р.Курбангалиевой, профессора Г.А.Чмутовой и доцента А.В.Немтарева**. Научная группа А.Р.Курбангалиевой и Г.А.Чмутовой занимается разработкой препаративных методов синтеза, изучением строения и свойств новых химически и биологически активных производных пятичленных гетероциклов ряда 2(5*H*)-фуранона и 3-пирролин-2-она. Основное внимание уделяется поиску хемо-, регио- и стереоселективных реакций тиилирования, аминирования, окисления, циклизации различных производных 2(5*H*)-фуранонов [86–91] (схема 2.22). Синтезированы первые представители серосодержащих макрогетероциклических соединений разного состава и строения, несущих ненасыщенный γ-лактонный фрагмент [92].

Испытания полученных галоген- и серосодержащих производных 2(5*H*)-фуранона на биологическую активность позволили выявить вещества, обладающие противовоспалительной активностью, а также способностью подавлять процессы образования и роста биопленок различными видами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [93–95].

Разработан удобный подход к синтезу тиопроизводных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на реакциях аммиака, аминов, аминоспиртов и гидразинов с соответствующими 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонами [96] (схема 2.23).

Исследования **А.В.Немтарева** и его группы (начиная с 2015 г.) сконцентрированы на изучении компонентного состава различных представителей флоры России и сопредельных государств, а также изучение биологической активности отдельных компонентов с последующей химической модификацией наиболее ценных из них с целью придания необходимого уровня активности. Особое внимание в рамках данных исследований уделяется вопросам внедрения и использования современных методов, таких как сверхкритическая (углекислотная) флюидная экстракция. Эта работа проводится совместно с Лабораторией фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН (членкор РАН, профессор В.Ф.Миронов) и с научно-образовательным центром фармацевтики Казанского федерального университета (к.б.н. доцент Т.И.Абдуллин, д.м.н. профессор Л.Е.Зиганшина).

В качестве объекта исследования был выбран один из наиболее доступных представителей пентациклических тритерпеноидов – бетулин [3-луп-20(29)-ен-3β,28-диол], его содержание во внешней коре березы составляет до 30–35% (схема 2.24). Он проявляет цитотоксичность и антипролиферативную активность по отношению к опухолевым клеткам и рассматривается в качестве перспективной платформы для синтеза новых противоопухолевых препаратов.

Схема 2.22

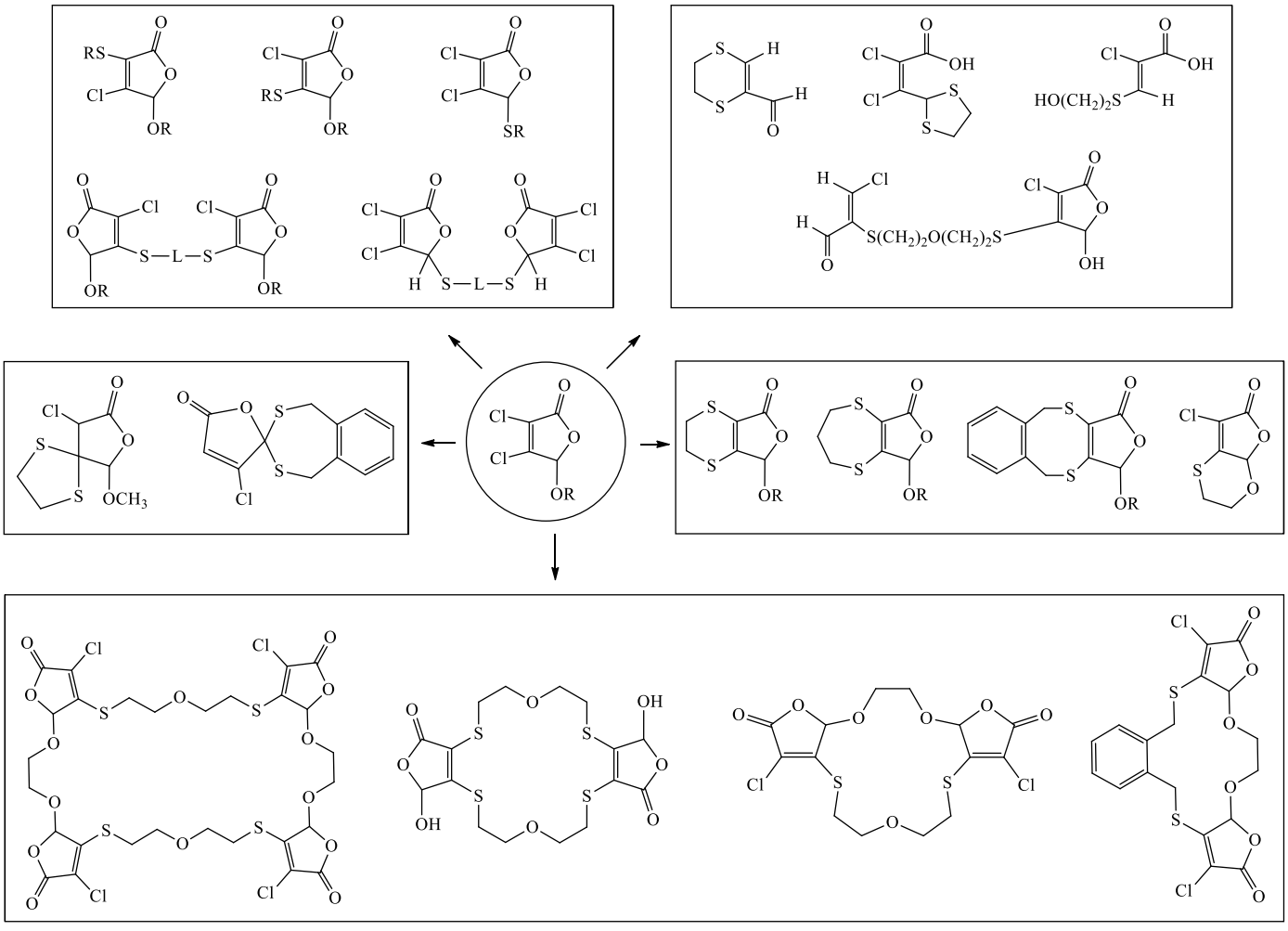


Схема 2.23

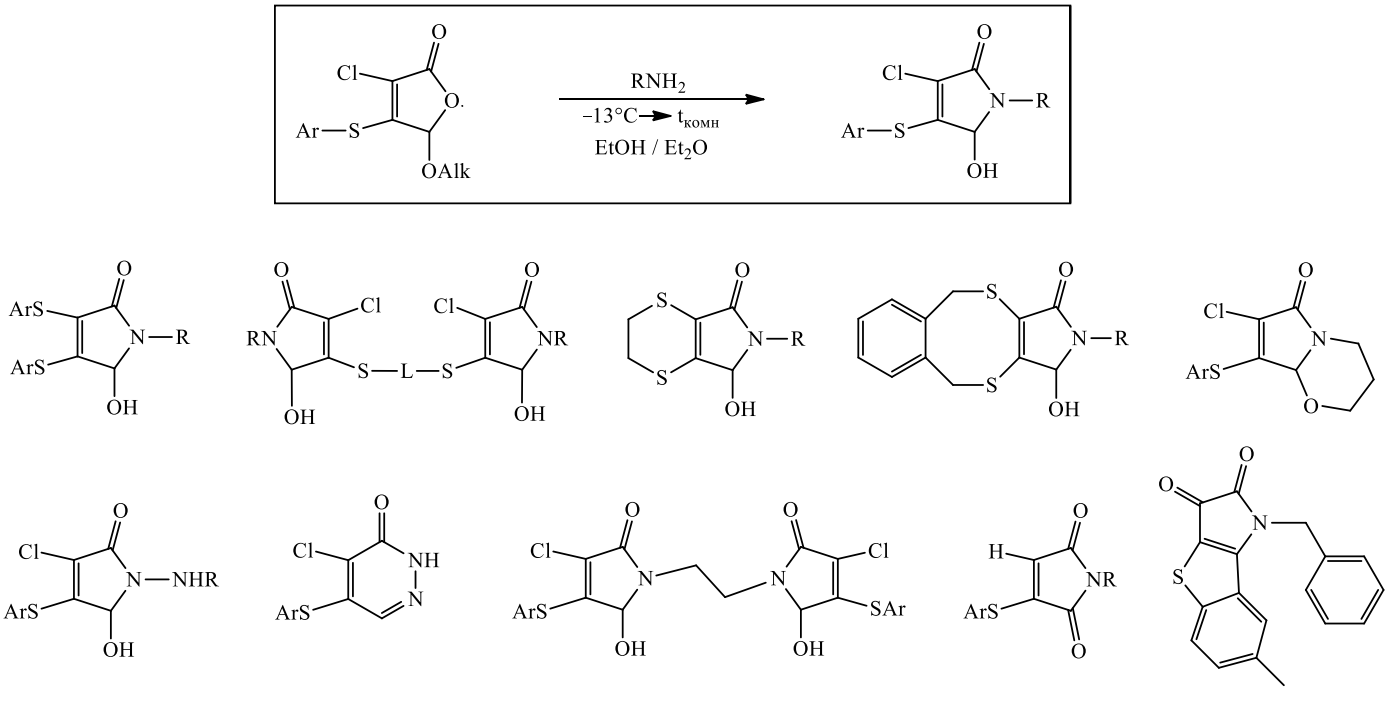
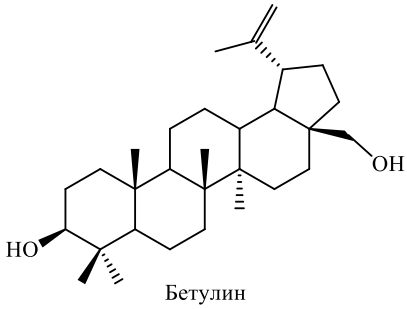


Схема 2.24

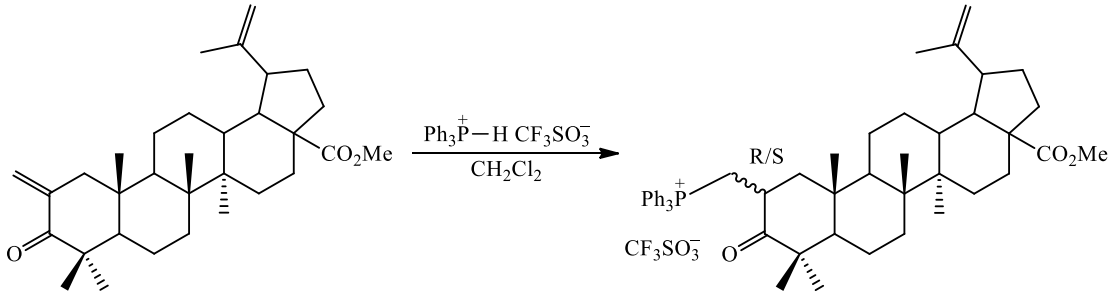


Бетулин

В рамках проводимых исследований разработаны подходы к моно- и бисфосфорилированным производным бетулина, заключающиеся в первоначальной этерификации бетулина галогеналканкарбоновыми кислотами с последующим их фосфорилированием трифенилфосфином [97, 98], среди которых найдены соединения, проявляющие выраженную противоопухолевую активность, сопоставимую или превосходящую в ряде случаев таковую для винбластина и доксорубицина.

Предложен способ получения C^2-фосфониоалкильных производных, основанный на взаимодействии О-метил-2-метилиден-3-оксолуп-20(29)-ен-28-оата (получен конденсацией формальдегида с О-метилбетулонатом в присутствии карбоната калия) с трифлатом трифенилфосфония [99] (схема 2.25).

Схема 2.25



Лаборатория «Хемоинформатика и молекулярное моделирование» под руководством **профессора А.А.Варнека** (университет Страсбурга, Франция) и **доцента Т.И.Маджидова** занимается применением подходов хемоинформатики и молекулярного моделирования для решения различных химических задач. В лаборатории развивается универсальный подход к обработке информации о химических реакциях, основанный на представлении реакций в виде конденсированного графа (КГР) [100] (рис. 2.5). В лаборатории был создан набор инструментов, позволяющий кодировать реакции в КГР и обратно, генерировать набор дескрипторов и битовых строк для реакций, осуществлять различные виды поисков с использованием КГР. Для создания КГР требуется установление атом-атомного отображения, то есть соответствия атомов реагентов атомам продуктов. Был предложен подход, который с помощью КГР позволяет расширить применимость принципа наименьшей химической дистанции и использовать его для уточнения атом-атомного отображения [101]. На основе использования КГР была предложена универсальная технология, которая позволяет предсказывать характеристики реакций в различных растворителях, в том числе в водно-органических смесях. С ее помощью были получены модели, которые позволяют предсказывать константы скорости реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения [102], в том числе реакций с участием азидов [103], для которых была обнаружена зависимость константы скорости от концентрации реагентов, а также реакций бимолекулярного элиминирования [104] и Дильса–Альдера [105]. В одной из последних работ лаборатории была предложена новая перспективная технология дескрипторного описания реакций, основанная на смесевом представлении реагентов и продуктов и не требующая создания КГР, которая на примере реакций бимолекулярного элиминирования показала преимущества перед другими подходами при моделировании характеристик реакции [106]. Также с использованием новых типов локальных фрагментных дескрипторов были разработаны модели для предсказания реакционной способности соединений по отношению к образованию галогенных [107] и водородных связей [108]. Для разработки этих моделей была создана уникальная в своем роде база данных QSRR DB, объединяющая информацию о кинетических и термодинамических характеристиках химических реакций.

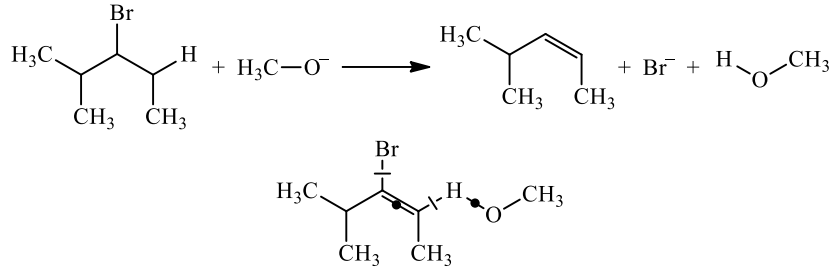


Рис. 2.5. Пример конденсированного графа (внизу), соответствующий реакции элиминирования (вверху). Кружком обозначена образующаяся двойная связь C=C, зачеркнутые связи обозначают разрывающиеся одинарные связи C–H и C–Br.

Наиболее интересным для синтетической химии является предсказание оптимальных условий проведения химической реакции. Для этого был использован принцип подобия, постулирующий, что схожие реакции идут в схожих условиях. КГР позволяет количественно оценить схожесть реакций, что было использовано в разработанной экспертной системе [109] на основе анализа 72000 реакций снятия защитных групп в условиях каталитического гидрирования. Данная выборка была получена автоматической обработкой «сырых» данных из базы Reaxys [110]. Высокое качество предсказаний было показано как на внутреннем контроле (точность 85–95%), так и с использованием внешней валидации (точность 85%).

В рамках другого направления исследований лаборатории акцент был сделан на исследовании и анализе химического пространства молекул. Из правила Липинского [111] следует конечность числа перорально-доступных лекарственных соединений, и оценено их количество, оказавшееся очень большим (~10^{33} без учета стереоизомеров, ~10^{36} с их учетом) [112] для полного перебора и синтеза.

В рамках сотрудничества КФУ с университетом Страсбурга развиваются новые технологии анализа химического пространства, основанные на генеративном топографическом отображении [113]. Развитие данного подхода позволило разработать способ использования метода GTM не только для визуализации и анализа химического пространства, но также для моделирования зависимости структура–активность и определения домена применимости модели [114], решения обратной задачи моделирования [115], анализа больших объемов данных [116]. Это позволяет проводить поиск соединений, обладающих спектром биологической активности, например, обладающих определенным спектром активности по отношению к белкам-транспортерам кишечника [117].

3. Кафедра органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета

Кафедра органической химии – одна из старейших в Казанском национальном исследовательском технологическом университете (КНИТУ) – создана в 1930 г., в год организации Казанского химико-технологического института (КХТИ) на базе прославленной Бутлеровской кафедры органической химии Казанского государственного университета. Организатором и первым заведующим кафедрой был глава Казанской химической школы, основатель отечественной школы химии фосфорорганических соединений академик **А.Е.Арбузов**, который руководил кафедрой в течение 33 лет (1930–1962 г.). Основным научным направлением кафедры органической химии КХТИ всегда оставались исследования органических соединений фосфора (ФОС), которые проводились под руководством заведующих кафедрой органической химии профессоров **А.И.Разумова** (1962–1980 г.) и **В.В.Москвы** (1980–2000 г.). В новое тысячелетие кафедра органической химии КНИТУ вошла не только с большим научным багажом и мощным потенциалом, но и с новыми научными идеями и задачами. Сегодня здесь успешно развивается магистральное научное направление на стыке органической и элементоорганической химии, которое можно сформулировать как «Направленный синтез сложных полифункциональных элементоорганических соединений с заданной трехмерной структурой как основы для создания материалов и технологий нового поколения». Развитие этого направления началось с приходом нового заведующего кафедрой – академика РАН **О.Г.Синяшина**.

В настоящее время на кафедре работают 31 штатный сотрудник, из них 7 профессоров, 15 доцентов. Научный багаж кафедры – это более 3100 научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, свыше 300 авторских свидетельств и патентов. На кафедре подготовлено 12 докторов наук и более 90 кандидатов химических наук.

Можно выделить несколько современных научных направлений коллектива. Направленный синтез полифункциональных органических соединений заданной структуры взаимодействием производных кислот P(III) и P(IV), органических моно-, *гем*-ди- и тригалогенидов и карбонильных соединений с O-, P-, N-нуклеофилами. Механизм реакций. Тонкая структура и биологическая активность (профессор **М.Б.Газизов**). Наиболее значимые достижения группы М.Б.Газизова за последние годы: синтез интермедиатов реакций хлоридов P(III) с альдегидами, ангидридами и моноацеталями карбоновых кислот, которые являются ключевыми в понимании их механизмов; обнаружение новых реакций N-алкил-2-галоген- или 2,2-дигалогенальдиминов с O,O-диалкилдитиофосфорными кислотами, которым нет аналогов в мировой химической литературе; синтез новых в органической химии пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих два атома фосфора разной координации; нетривиальная трансформация фосфоранов с 1-фосфорилированной алкоксильной группой раскрытием фосфорильной группы.

Исследования в области химии индола и его фосфорилированных производных (профессор **П.А.Гуревич**). В настоящее время проводится синтез и изучение биологической активности соединений, полученных на основе 2-хлор-3*H*-индол-3-она.

Направленный синтез и реакционная способность полифункциональных P,N-содержащих соединений, обладающих биологической активностью (профессор **Е.Л.Гаврилова**). Основными разделами данного направления являются: синтез новых гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот и их солей, обладающих потенциальной нейротропной активностью; синтез и исследование молекулярных комплексов на основе каликс[4]-резорцинов и гидразидов фосфорилуксусных кислот с целью разработки средств транспортной доставки лекарственных субстанций в центральную нервную систему.

Исследования кинетики реакции диенового синтеза Дильса–Альдера (на примере антрацена и 9-метилантрацена с малеиновым ангидридом, а также инданоциклона со стиролом) в условиях термической инициации и инициации микроволновым излучением (доцент **В.Г.Урядов**).

Разработка методов синтеза и выявление особенностей конструирования полиядерных конденсированных, би-, три- и тетрагетероциклических систем как путь к созданию лигандов для комплексообразования и биологически активных соединений, в том числе с антидиабетогенными свойствами (профессор **В.А.Мамедов**).

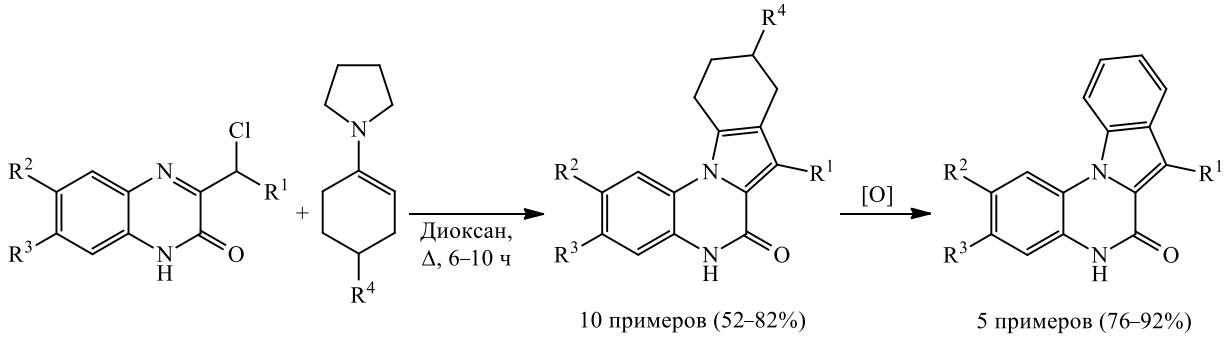
Конструирование полифункциональных наносистем путем использования базового принципа супрамолекулярной химии «bottom-up»: нековалентной управляемой самосборки амфифильных соединений, полимеров и ионов металлов. Рациональный подбор строительных блоков позволяет создавать супрамолекулярные сис-

темы нового поколения заданного размера и морфологии, с контролируемыми свойствами, вторичная (надмолекулярная) структура которых обеспечивает высокий уровень интеллектуальности разработок, в первую очередь, возможность корректировки свойств систем под действием внешних импульсов (профессор **Л.Я.Захарова**).

В 2014 г. кафедра органической химии получила грант от Российского научного фонда (РНФ) на выполнение проекта «Разработка новых методов синтеза би-, три- и тетрациклических соединений гетероциклического ряда, создание наноразмерных водорастворимых структур на их основе и перспективы биомедицинского использования», работы по которому продолжаются и в настоящее время. В данном обзоре показаны некоторые результаты, полученные в рамках данного гранта: возможности функционализированных хиноксалин-2(1*H*)-онов в синтезе самых разнообразных би-, три- и тетрациклических соединений как конденсированных, так и связанных друг с другом через связи C–C и C–N, и способы увеличения растворимости гидрофобных гетероциклических соединений с использованием самоорганизующихся амфифильных систем.

Одной из активно изучаемых тематик является химия гетероциклических соединений [118]. Так, на основе реакции 3-α-хлорбензилхиноксалин-2(1*H*)-онов с 1-циклогексенилпирролидинами синтезированы индоло[1,2-*a*]-хиноксалиноны – предшественники ряда индольных и пиразиновых алкалоидов (схема 3.1) [119].

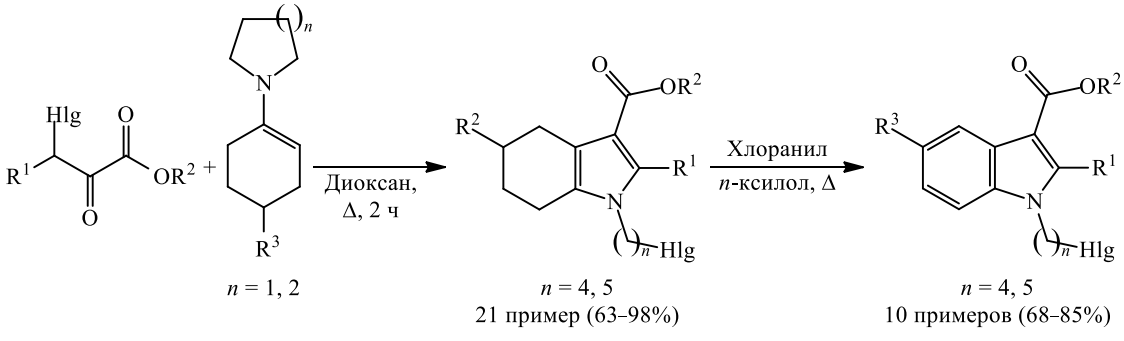
Схема 3.1



R^1 = Ar, Alk; R^2 = H, Me, COOH, PhC(O); R^3 = H, Me; R^4 = H, *t*-Bu.

Реакция хлорпируватов с 1-(циклогекс-1-енил)пиперидином и -пирролидином идёт с образованием различных полизамещённых 4,5,6,7-тетрагидроиндолов в результате протекания каскадного процесса, включающего в себя замещение, замыкание в цикл и присоединение. Этот подход использован для получения различных производных тетрагидроиндола, большинство из которых были успешно ароматизированы (схема 3.2) [120–122].

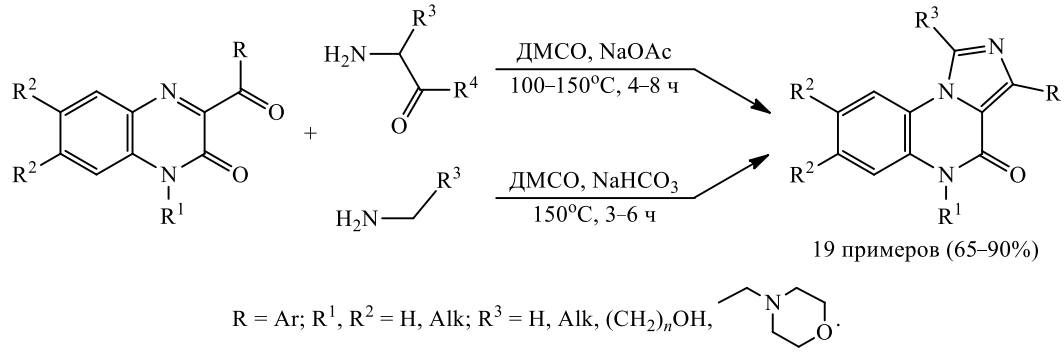
Схема 3.2



R^1 = Ar, Alk; Hlg = Cl, Br; R^2 = Me, Et; R^3 = H, *t*-Bu.

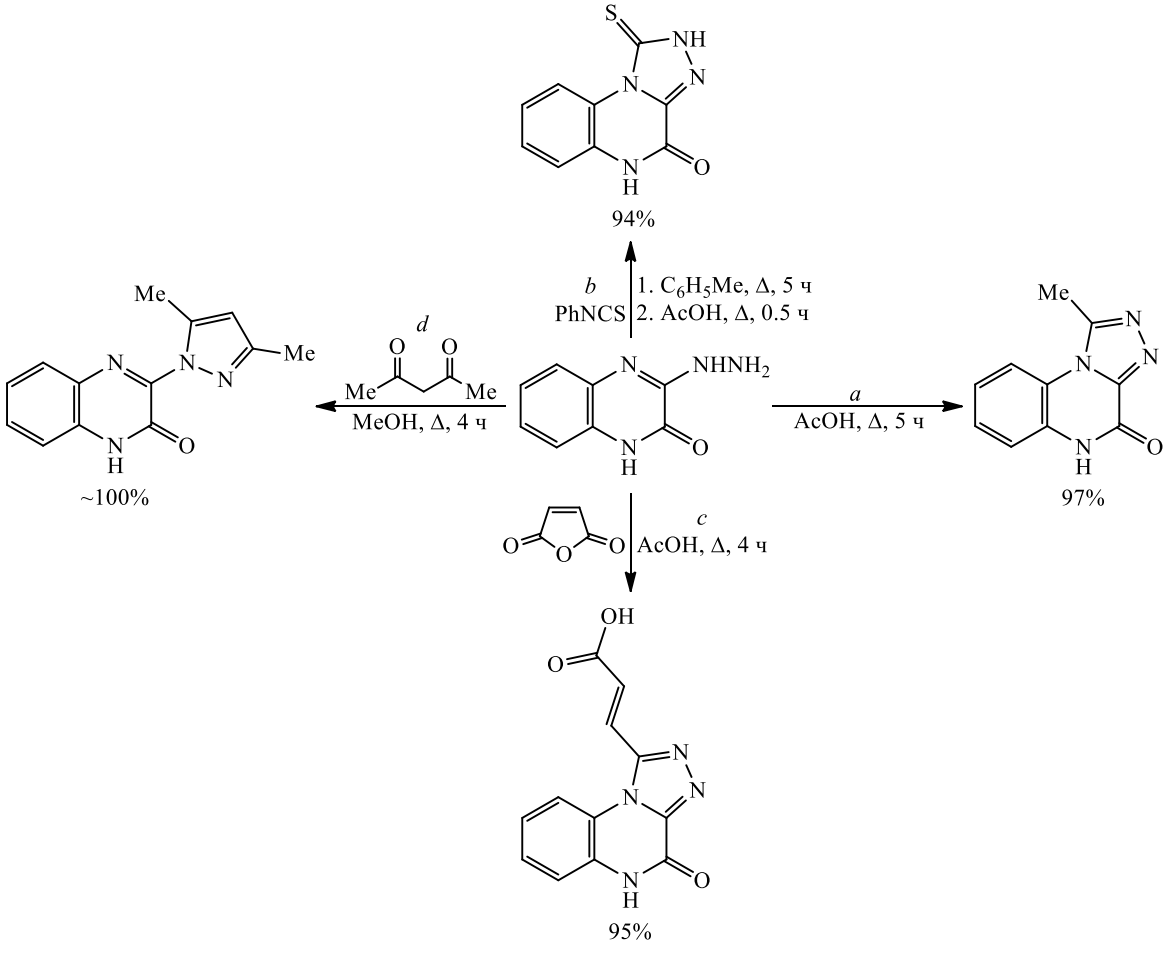
Реакции 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов с α-аминокислотами и их производными, аминами, аминоспиртами, *N*-(3-аминопропил)морфолином и 1,6-диаминогексаном в ДМСО при 150°C протекают с окислительной циклоконденсацией и делают возможным синтез замещённых имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-5(6*H*)-онов (схема 3.3). Преимуществами этого метода являются возможность введения любого заданного заместителя в положение *1* имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов, доступность разнообразных соединений с аминометильным фрагментом, широкий охват субстратов, синтез без применения металлокомплексных катализаторов [123].

Схема 3.3



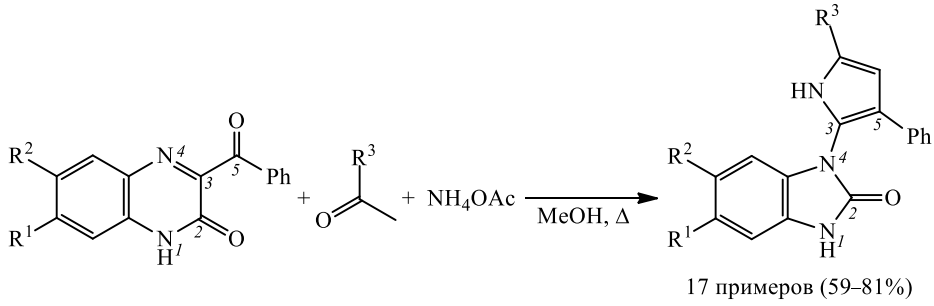
В зависимости от характера заместителя в положении *3* хиноксалин-2(1*H*)-оны могут быть использованы в синтезе как конденсированных, так и неконденсированных бигетероциклических систем. Например, реакции 3-гидразинохиноксалин-2(1*H*)-она, легко получаемого из хиноксалин-2,3(1*H*,4*H*)-диона и гидразингидрата, в кипящем растворе уксусной кислоты (схема 3.4, *a*), с фенилизотиоцианатом сначала в толуоле, а потом в уксусной кислоте (схема 3.4, *b*), с малеиновым ангидридом в уксусной кислоте (схема 3.4, *c*) протекают гладко с образованием функционально замещённых производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она, перспективных для поиска антидепрессантов, антагонистов AMPA, соединений с антигистаминными свойствами и антимикробной активностью [124]. Реакция 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-она с ацетилацетоном в метаноле приводит к образованию производного 3-(пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-она (схема 3.4, *d*), в котором два гетероциклических ядра соединены друг с другом связью C–N [124].

Схема 3.4



Для синтеза бигетероциклических систем использована перегруппировка хиноксалинонов под действием нуклеофильных реагентов (перегруппировка Мамедова) [118, 125–128]. Реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-онов с енаминами, полученными *in situ* из ацетата аммония и соответствующих метиларил(гетарил)кетонов, протекает с образованием соответствующих производных 1-(пирролил)бензимидазолона с хорошими выходами в результате перегруппировки Мамедова, включающей в себя двойное расщепление связей C^3=N^4 и C^2–C^3 (схема 3.5) [129, 130].

Схема 3.5



17 примеров (59–81%)

R^1, R^2 = H, Me, CO_2H, COPh; R^3 = Ar, Ht.

В результате перегруппировки Мамедова при взаимодействии 3-(α-хлор-4-хлорбензилхиноксалин-2(1*H*)-она с *о*-фенилендиамином получен противоопухолевый препарат 2,2'-бибензимидазол (схема 3.6) [126, 131].

Схема 3.6

82%

Проблема повышения растворимости или создания иммобилизованных (контейнированных) форм биологически активных препаратов имеет высокую научную и социальную значимость. Отдельное направление наших исследований связано с созданием новых амфифильных строительных блоков для конструирования наноконтейнеров. Традиционно в наших исследованиях особое внимание уделяется катионным ПАВ [132, 133], что обусловлено их высоким сродством к межфазным биологическим поверхностям, клеточным стенкам, природным макроанионам, например, ДНК.

Один из эффективных способов снижения токсичности катионных ПАВ связан с модификацией супрамолекулярных систем гидротропными добавками, такими как N-метилглюкамин, гидроксиламины, холин, соли ароматических кислот и др. [134, 135]. В системе на основе гексадецильного производного 1,4-диазабицикло-[2.2.2]октана DABCO–16/N-метилглюкамин было достигнуто значительное снижение токсичности при сохранении высокой антимикробной активности и усилении солюбилизационных свойств в отношении спектральных зондов и лекарственных препаратов [135]. В развитие этих исследований синтезированы новые амфифильные соединения, содержащие глюкаминовый фрагмент, в том числе ПАВ с pH-зависимыми свойствами N-метил-N-цетилглюкамин (ГАМ-16) и его кватернизованный аналог ГАМ-16-I, которые исследованы в качестве строительных блоков для создания систем доставки (рис. 3.1) [136].

Важным свойством ГАМ-16 является его способность солюбилизировать малополярные органические соединения, что показано на примере гидрофобных спектральных зондов (Оранж ОТ) и синтезированных 3-метоксикарбонил-2-фенил-1-(4-хлорбутил)-4,5,6,7-тетрагидроиндола (ИНД-1) и его аналогов (рис. 3.2).

Для кватернизованного аналога N,N-диметил-N-цетилглюкаммоний иодида (ГАМ-16-I) разработан оригинальный алгоритм контроля коллоидных свойств и функциональной активности путём оптимизации состава супрамолекулярных систем. Агрегирующая способность и солюбилизационное действие систем на основе ГАМ-16-I могут варьироваться путем добавления органических солей: тозилата натрия (NaTos), салицилата натрия (NaSal) и бензоата натрия (NaBz) за счёт эффектов всаливания/высаливания, изменения структуры растворителя и пр.

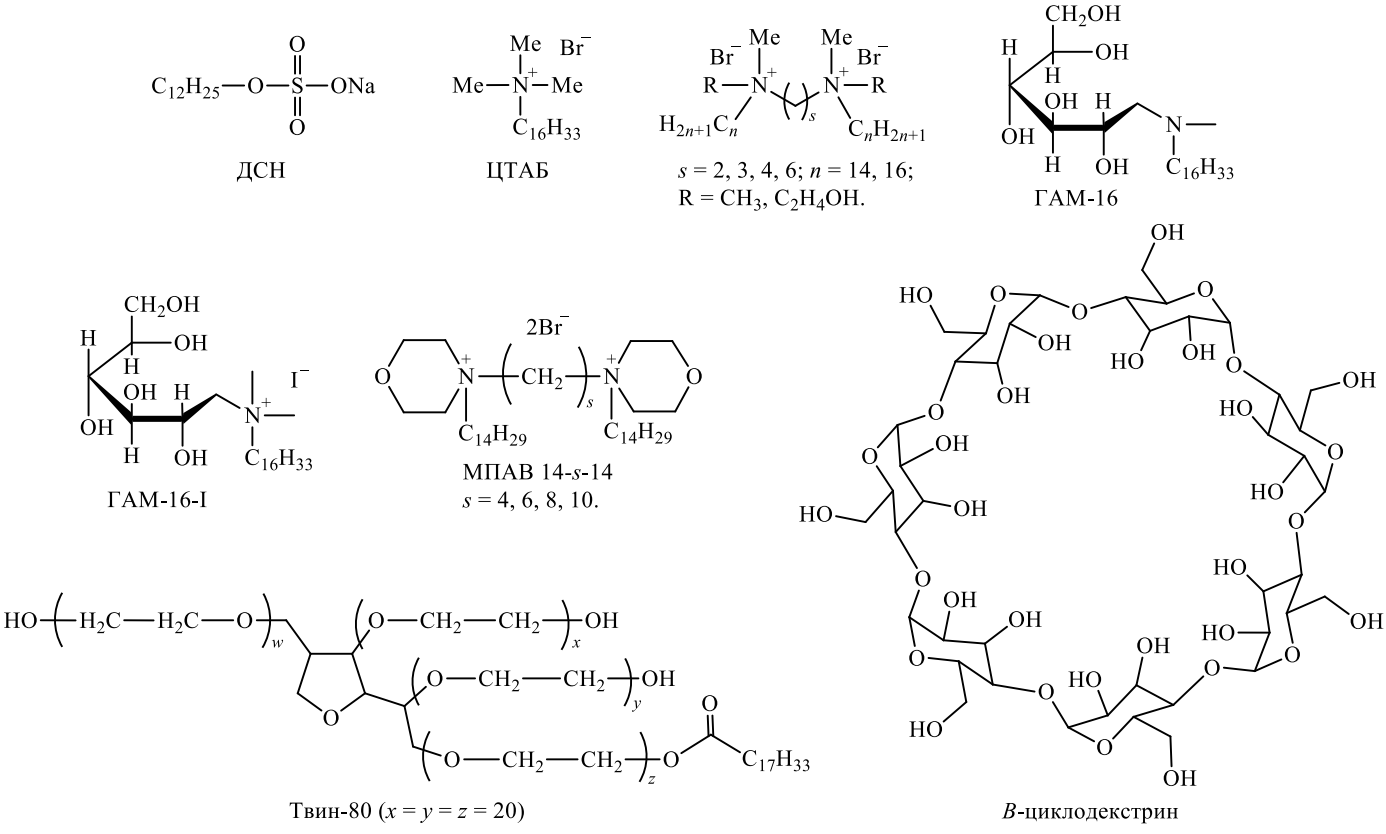


Рис. 3.1. Амфифильные соединения.

Влияние добавок солей на солюбилизацию гидрофобного зонда Оранж ОТ в мицеллах ГАМ-16-I исследовано на примере салицилата натрия. Несмотря на снижение величины *s* при введении соли растворимость гидрофобных молекул мицеллами ГАМ-16-I обеспечивается в более низком концентрационном диапазоне, что позволяет снижать расход ПАВ и значительно понижает токсичность наносистем.

Отдельная линия исследований направлена на создание водорастворимых форм противоопухолевого лекарственного препарата 2,2'-бибензимидазола (ББИ), обладающего антивирусным и противоопухолевым действием (рис. 3.2) [137, 138].

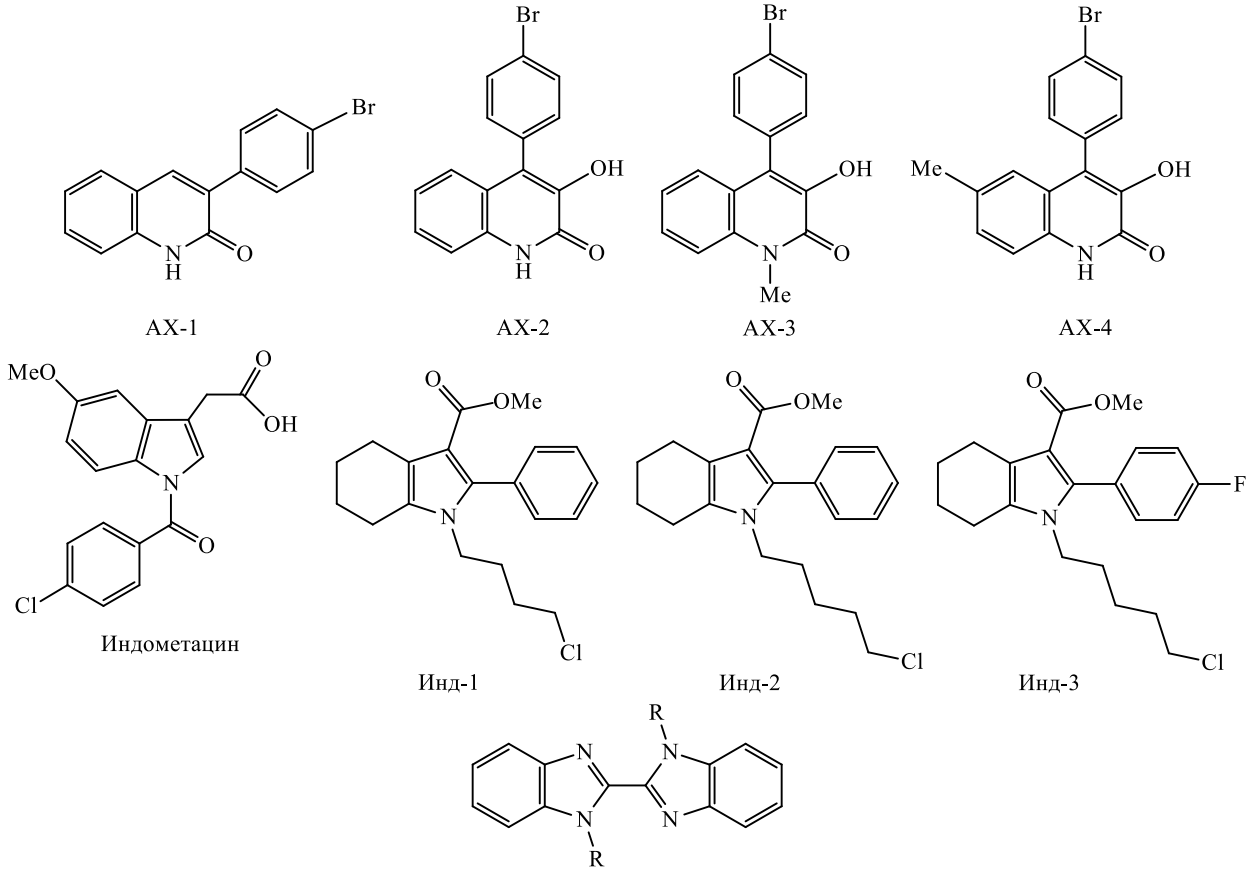
Для увеличения растворимости ББИ в водных растворах были использованы добавки ПАВ различной природы: катионное ПАВ бромид цетилтриметиламмония (ЦТАБ), анионное – додецилсульфат натрия (ДСН) и неионные – Твин-80 и Тилоксапол. В молекуле ББИ имеется четыре центра, способных принимать участие в кислотно-основных равновесиях, однако в диапазоне pH 4–10 доминирует нейтральная форма этого соединения. Повышение pH приводит к возрастанию интенсивности поглощения ББИ в растворах ПАВ независимо от их природы, однако в растворах катионных ПАВ оно сопровождается батохромным сдвигом максимума поглощения, а в неионных ПАВ и ДСН – гипсохромным.

Для дальнейшего увеличения солюбилизационного действия мицеллярных растворов были использованы вещества, обладающие гидротропными свойствами: мочевина, холин хлористый и N-метилглюкамин. Присутствие N-метилглюкамина повышает солюбилизирующее действие ЦТАБ в 1.5–2 раза, несколько снижает действие неионного ПАВ Твин-80 и в 3 раза снижает действие ДСН, тогда как холин в 2–4 раза повышает солюбилизационную емкость мицеллярных растворов независимо от природы ПАВ.

Предложен способ снижения токсичности системы за счет использования ГАМ-16-I в композиции с нетоксичным N-метилгюкамином в мольном соотношении 1:1. Благодаря гидротропным свойствам метилглюкамин не снижает максимально достигаемой концентрации ББИ, но позволяет существенно снизить токсичность ($ЛД_{50}$ 300–350 мг/кг).

Другой класс исследованных биологически активных гетероциклических соединений относится к производным индола (рис. 3.2). Наряду с вновь синтезированными индолами проведены исследования с известными лекарственными средствами, в частности, с противовоспалительным нестероидным препаратом индометацином – производным индолуксусной кислоты (рис. 3.2) [133, 139]. Синтезированы геминальные ПАВ с морфолиниевой

головной группой МПАВ 14-*s*-14 (рис. 3.1), для которых эффективное связывание индометацина, вероятно, обусловлено мультифакторным механизмом действия, сочетающим эффект солюбилизации, электростатические и специфические межмолекулярные взаимодействия.



R = H (ББИ-Н), Me (ББИ-1), *н*-C_8H_{17} (ББИ-8), *н*-C_9H_{19} (ББИ-9).

Рис. 3.2. Исследованные гетероциклические соединения.

Исследована роль структурного фактора в процессах высвобождения молекул-гостей в бинарных системах на основе типичных ПАВ и амфифильных макроциклов (каликсаренов, циклодекстринов). Для решения задач проекта были синтезированы каликсарены, содержащие природные (аминокислотные) фрагменты, обеспечивающие пониженную токсичность, сродство к биосубстратам и pH-зависимый механизм ассоциации.

Разработаны новые протоколы инкапсулирования для гетероциклических соединений с использованием бинарных композиций на основе ПАВ и циклодекстринов [140]. Производные бибензимидазолов были использованы в качестве молекул-гостей для синтеза наноразмерных супрамолекулярных ансамблей на основе β-циклодекстрина, выступающих в качестве агентов-транспортеров.

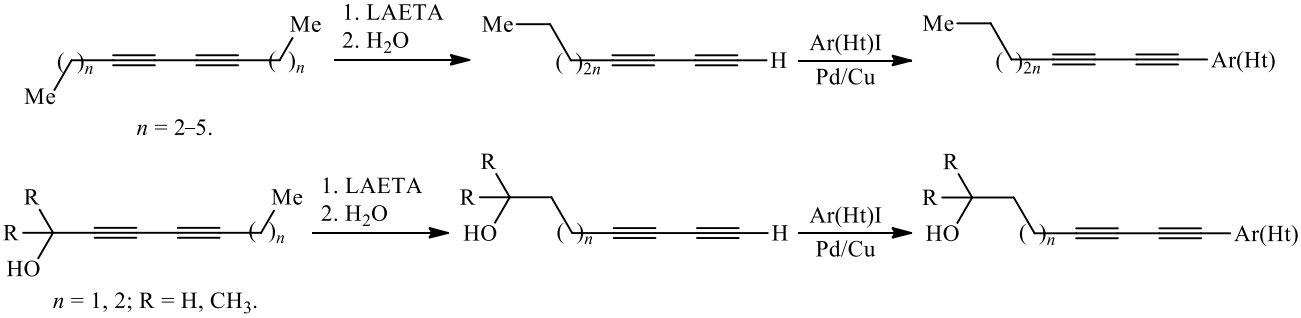
Перспективными системами доставки лекарственных веществ и спектральных зондов являются полимер-коллоидные наноконтейнеры [141–144] и полиэлектролитные капсулы [145–147]. Эти исследования ориентированы на создание систем доставки, сочетающих преимущества амфифильных формулировок (простота получения, наномасштабный размер, биосовместимость) и высокую стабильность, устойчивость к биодеградации полимерных носителей. Разработан простой протокол формирования полиэлектролитных капсул методом послойной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов на дисперсию гидрофобных субстратов, не требующий применения вспомогательных минеральных матриц. Полученные капсулы обладают высокой коллоидной стабильностью и контролируемой проницаемостью стенок, что обусловливает их высокий прикладной потенциал.

4. Кафедра органической химии СПбГУ

Кафедра органической химии Санкт-Петербургского государственного университета имеет богатую историю и традиции [1]. В настоящее время на кафедре работают 11 профессоров, 10 доцентов, 3 научных сотрудника, а также 7 ассистентов и старших преподавателей Кадрового резерва Института химии СПбГУ. В 2016 г. на кафедре проводились исследования в рамках проектов, поддержанных грантами РФФИ (21 проект, руководителями девяти грантов являются молодые ученые) и РНФ (руководители: М.А.Кузнецов, М.Ю.Красавин, А.Ф.Хлебников), один из которых (рук. М.Ю.Красавин) выполнялся в рамках крупномасштабного проекта «Трансляционная биомедицина в СПбГУ». Одна научно-исследовательская работа выполнялась в рамках Госконтракта. В настоящем обзоре кратко представлены актуальные направления исследований научных групп кафедры органической химии СПбГУ и наиболее важные результаты, полученные за последние 5 лет.

Основными направлениями исследований научной группы **д.х.н., директора Института химии СПбГУ И.А.Баловой** являются синтез и превращения функционализированных ацетиленовых и диацетиленовых соединений, получение гетероциклических соединений на их основе [148–159], металл-катализируемые реакции [153, 160–163]. Для синтеза функционализированных диацетиленов применяется оригинальный подход с использованием реакции «диацетиленовой молнии» – метода получения терминальных диацетиленов из доступных и устойчивых интернальных изомеров под действием 2-аминоэтиламида лития (LAETA), и последующее кросс-сочетание Соногаширы [149, 154–159] (схема 4.1).

Схема 4.1



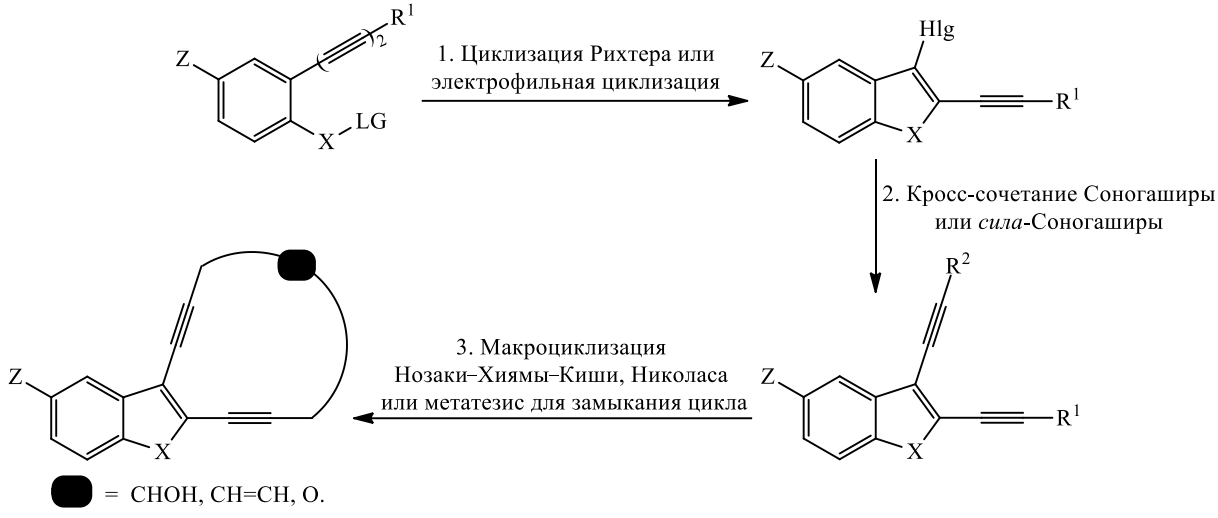
Показана возможность успешного применения фторида калия как основания в реакции Соногаширы бута-1,3-диинилсиланов при *one-pot* десилилировании для получения функционализированных арилдиацетиленов, а также для введения ацетиленовых фрагментов в гетероциклические системы [149, 151–154, 156] (схема 4.2).

Схема 4.2

Предложена и разработана эффективная стратегия синтеза ендиинов, сопряженных с различными гетероциклами, – аналогов природных ендииновых антибиотиков. Синтетический подход основан на электрофильной циклизации *орто*-функциональных (бута-1,3-диинил)аренов – одностадийного способа получения 2-этинил-3-иодгетероинденов [152, 153, 156, 158] и изокумаринов [151] и последующего кросс-сочетания продуктов циклизации с терминальными ацетиленами по протоколу Соногаширы. Контроль региоселективности введения различных этинильных заместителей в гетероцикл и толерантность разработанного метода по отношению к множеству функциональных групп являются существенным преимуществом использования предложенного подхода в синтезе макроциклических ендиинов. Для получения 12- и 11-членных макроциклов, конденсированных с гетероциклическим ядром, впервые был применен метатезис (Ring-Closing Metathesis) [153, 158]; в син-

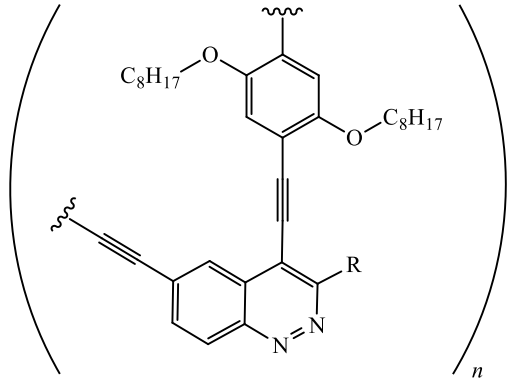
тезе 9- и 10-членных макроциклических ендиинов успешно использована реакция Николаса [152] (схема 4.3). Последние показали значительную способность к повреждению ДНК в экспериментах на плазмидах.

Схема 4.3



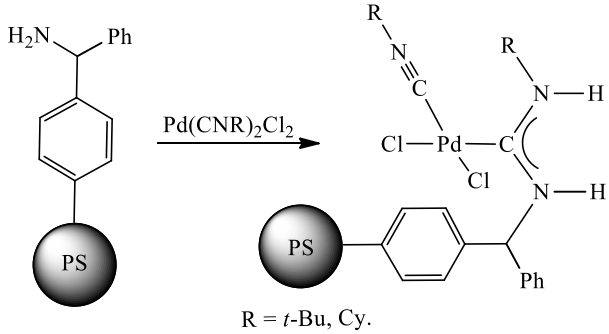
X = O, S, NMe, COO, N=N; Z = H, COOMe; R^1, R^2 = Alk, Ar, TMS, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCH{=}CH_2$, $(CH_2)_nCHO$.

Циклизация Рихтера этинил- и бутадиинилзамещенных триазенов [154, 159] была применена для получения флуоресцирующих олигофениленэтиниленов, содержащих циннолиновый фрагмент и проявляющих хемосенсорные свойства по отношению к ионам Pd(II) [154].



R = Bu, C_5H_{11}.

Разработка новых высокоактивных гетерогенных [161] и гомогенных [163] катализаторов на основе ациклических диаминокарбеновых комплексов палладия(II) для реакций гомо- и кросс-сочетаний – еще одно важное направление исследований. Принципиально новый подход предложен для одновременного генерирования и иммобилизации ациклических диаминокарбеновых комплексов палладия(II) (ADC-Pd) на поверхности полистирола [161] при использовании металл-промотируемого нуклеофильного присоединения группы NH_2 бензгидриламиновой смолы к изоцианидному лиганду в составе комплекса палладия(II).



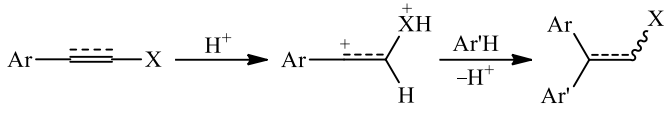
R = *t*-Bu, Cy.

Этот тип гетерогенных прекатализаторов оказался эффективен и в условиях реакции Сузуки, и для кросс-сочетания Соногаширы, сохраняя высокую активность до 8 циклов. Данный подход был также успешно применен к синтезу иммобилизованного на полимерном носителе хирального ациклического диаминокарбенового комплекса палладия(II) [162].

Научная группа **д.х.н., профессора А.В.Васильева** развивает методы синтеза на основе электрофильной активации органических соединений под действием суперкислот Бренстеда, сильных кислот Льюиса и кислотных цеолитов. Основные результаты представлены в обзорах [164–167].

Разработаны способы алкенилирования и алкилирования аренов с помощью катионов, генерируемых из алкинов [168–170] и алкенов [171, 172], содержащих акцепторные или гетероциклические заместители (схема 4.4). Внутримолекулярные реакции ацетиленовых производных приводят к получению различных карбо- и гетероциклов [165, 167, 169, 170].

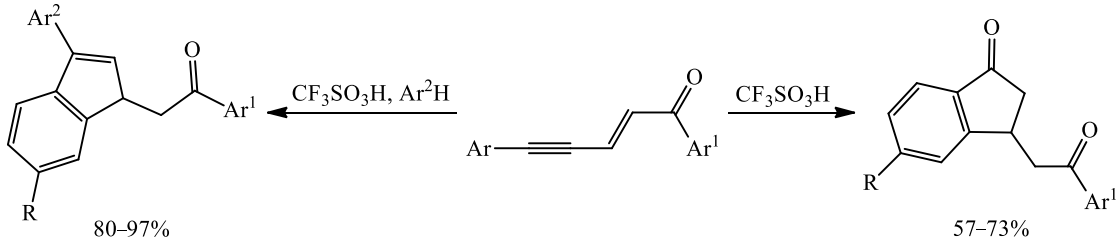
Схема 4.4



X – электроноакцепторные или гетероциклические заместители; H^+ – кислоты Бренстеда, Льюиса, кислотные цеолиты.

В условиях суперэлектрофильной активации в CF_3SO_3H 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны (сопряженные енинноны) протонируются по карбонильной группе и кратным связям с образованием катионных частиц, имеющих несколько электрофильных центров. В результате внутри- и межмолекулярных превращений такие енинноны дают разнообразные производные инданового ряда (схема 4.5) [173, 174].

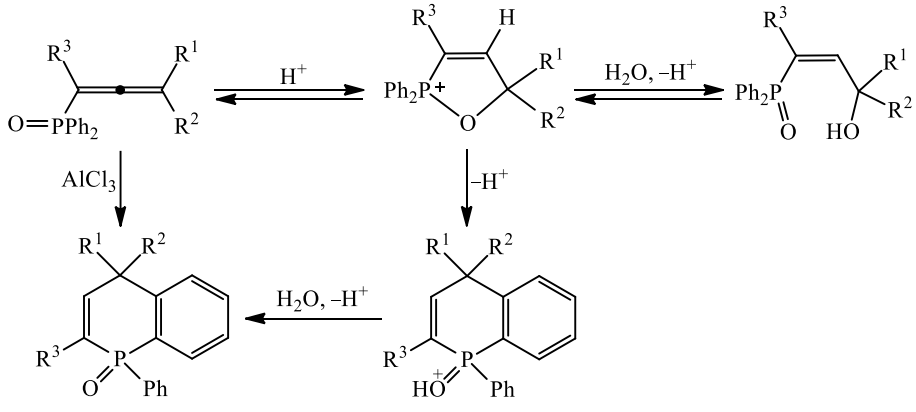
Схема 4.5



80–97% 57–73%

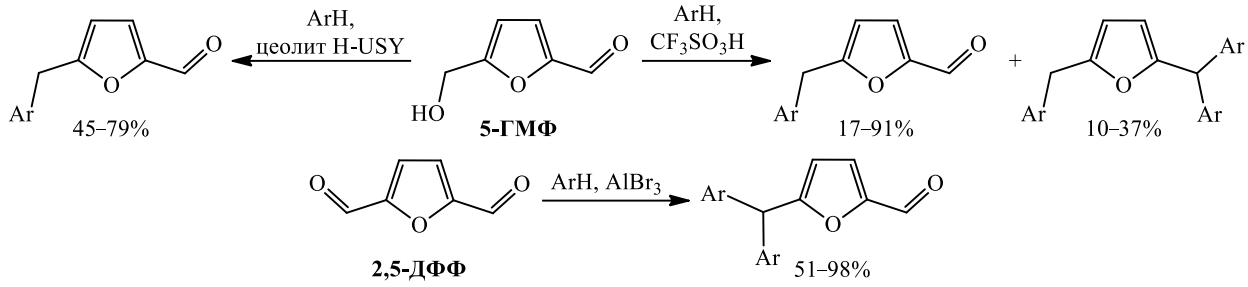
Фосфорсодержащие аллены под действием сильных кислот Бренстеда и Льюиса переходят в фосфагетероциклы и другие соединения (схема 4.6). Катионные интермедиаты этих превращений охарактеризованы и подробно исследованы методами ЯМР [175–177].

Схема 4.6



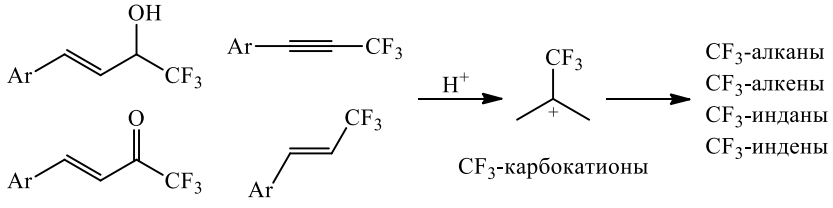
Использование сильнокислотных реагентов позволяет осуществлять широкие модификации гетероциклических систем за счет реакций по двойным связям [178, 179], гидроксиметильным [180] или альдегидным группам [180, 181] в боковых цепях гетероциклов. Так, на основе превращений 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ) и 2,5-диформилфурана (2,5-ДФФ) реализован синтез нескольких серий новых соединений фуранового ряда (схема 4.7) [180].

Схема 4.7



Отдельное направление посвящено синтезу и электрофильной активации фторорганических соединений. Протонирование CF_3-замещенных спиртов, кетонов, алкенов и алкинов приводит к генерированию высокореакционноспособных карбокатионов, последующие реакции которых заканчиваются образованием фторированных производных (схема 4.8) [168, 172, 182–185]. Для синтезированных CF_3-инданов продемонстрирована их интересная биологическая активность [182].

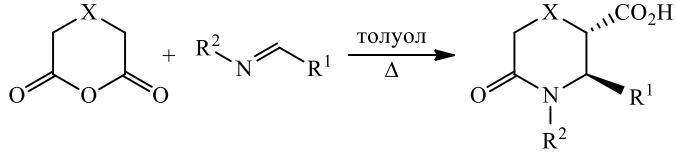
Схема 4.8



Группа под руководством **д.х.н. профессора М.Ю.Красавина** занимается вопросами химической фармакологии: разработкой методов синтеза новых органических веществ в так называемом трансляционном ракурсе, т.е. при наличии предсказанного для них сродства к различным биологическим мишеням и, как следствие, возможного фармакологического эффекта. Задача коллектива – развитие подходов к распознаванию в новых синтетических веществах основы для соединений с биологической активностью и исследованию тех методов синтеза, которые бы максимизировали шансы обнаружить конкретную биологическую активность. Таким образом, научная идея считается реализованной, если пройдена вся логическая цепочка: синтетическая идея → анализ фармакофорного потенциала синтезируемых веществ → разработка и реализация методов синтеза → подтверждение гипотезы о биологической активности → оценка трансляционного потенциала структурно новой серии соединений (хемотипа), т.е. пригодности их как основы для лекарственного препарата. При этом наибольшее внимание уделяется проектам в области новых синтетических методологий (>50% публикаций группы за последние 3 года составляют статьи именно в области органического синтеза). Можно выделить несколько основных направлений группы М.Ю.Красавина за последние 3 года.

Многокомпонентная химия. Изучаются как новые аспекты важнейших многокомпонентных реакций, так и фармакологические приложения получаемых соединений. В 2015 г. был существенно расширен потенциал реакции формального циклоприсоединения между ангидридами дикарбоновых кислот и иминами (реакции Кастаньоли–Кушмана) включением в структуру ангидрида гетероатомов (схема 4.9) [186].

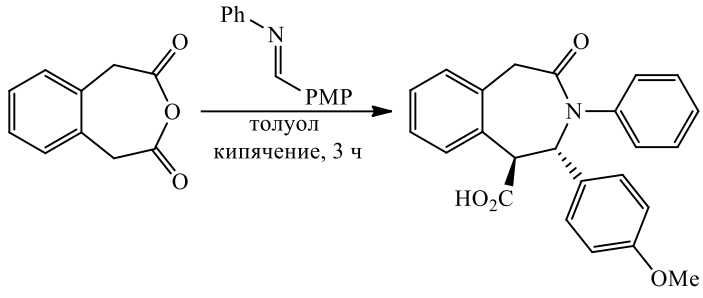
Схема 4.9



X = O, S, NPG, 37–95%, *dr* 5:1–20:1.

Для этой же реакции была впервые показана (схема 4.10) возможность синтеза ε-лактамов (считающихся привилегированной структурой в дизайне лекарств) с использованием ангидрида *о*-фенилендиуксусной кислоты (ранее реакция считалась применимой только к синтезу δ- и γ-лактамов) [187].

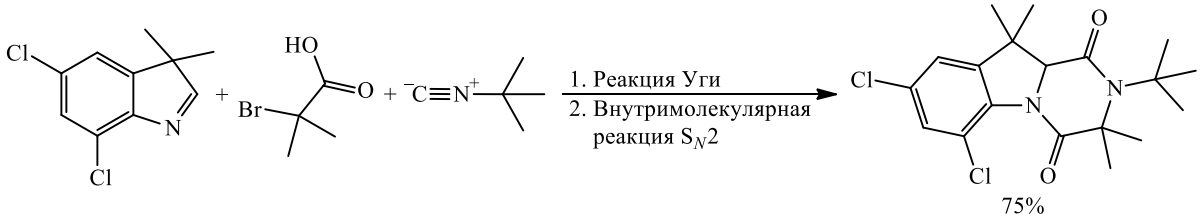
Схема 4.10



87%, *dr* > 20:1
+ 20 других примеров

Использование в реакции Уги нового для неё типа циклических иминов – 3,3-дизамещенных индоленинов – с последующей внутримолекулярной реакцией S_N2-типа позволило осуществить синтез стерически загруженных пептидомиметических структур, содержащих базовую структуру тетрагидропиразин[1,2-*a*]индол-1,4-диона, которая встречается в природных веществах (схема 4.11) [188].

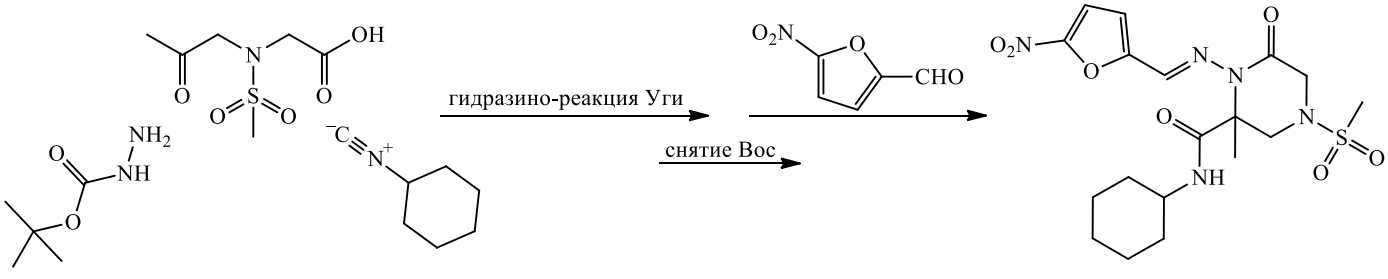
Схема 4.11



75%
+ 16 других примеров

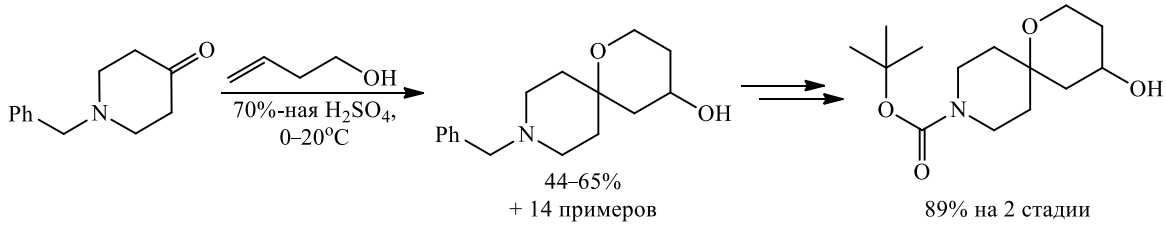
Использование в реакции Уги бифункциональных кетокарбоновых кислот в сочетании с *трет*-бутоксикарбонилзащищенным гидразином позволило синтезировать новый тип противотуберкулезных соединений нитрофуранового ряда, некоторые из которых оказались эффективны против штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (схема 4.12) [189].

Схема 4.12



Для циклических азакетонов продемонстрирована возможность проводить реакцию Принса в 75%-ной серной кислоте (схема 4.13) [190]. Метод представляется чрезвычайно выгодной альтернативой ранее описанным подходам, в которых используются дорогостоящие кислоты Льюиса.

Схема 4.13

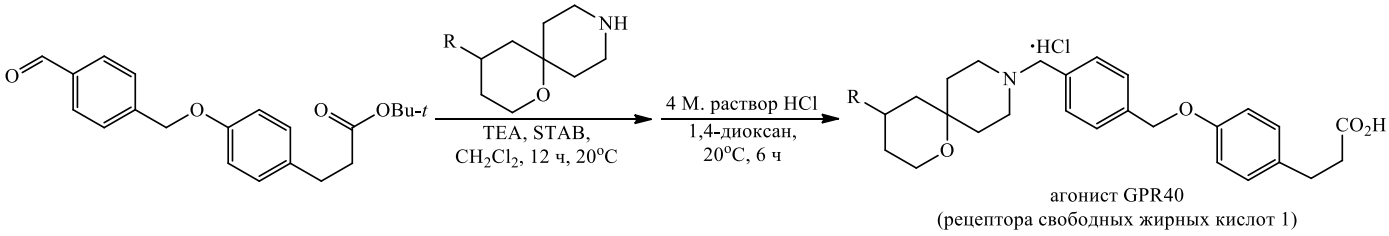


44–65%
+ 14 примеров

89% на 2 стадии

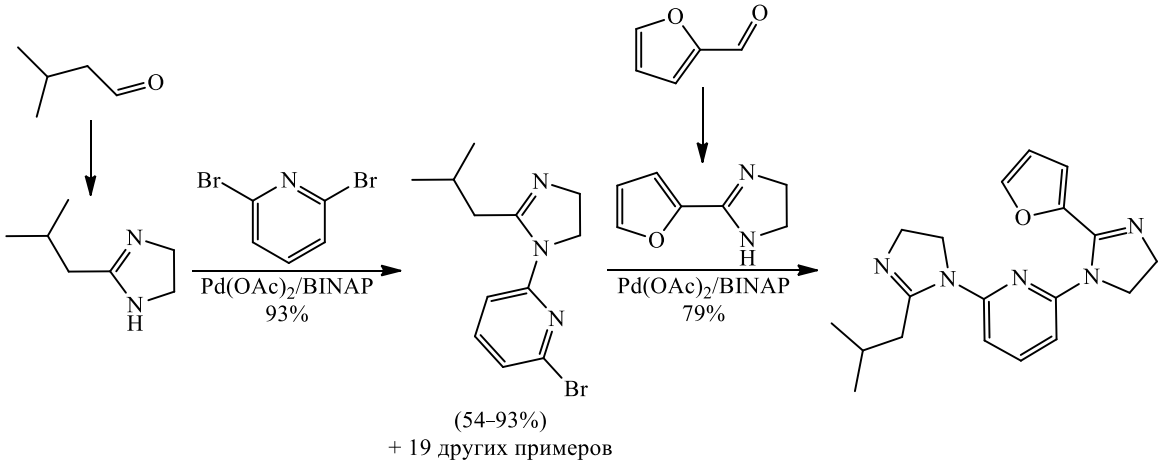
Использование данного подхода к синтезу спироциклических аминоспиртов позволило разработать новый высокоактивный агонист рецептора жирных кислот GPR40 по реакции восстановительного алкилирования (схема 4.14) [191].

Схема 4.14



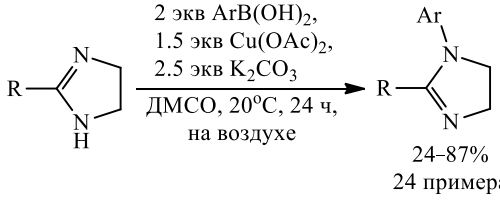
N-Арилирование 2-имидазолинов. В 2012 г. разработан метод катализируемого палладием *N*-арилирования 2-имидазолинов (схема 4.15) [192]. Реакция нашла множественные химико-фармакологические приложения, наиболее ярким из которых является синтез селективных ингибиторов протеинкиназ человека [193].

Схема 4.15



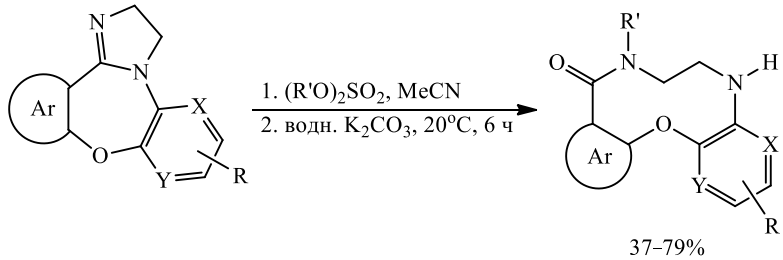
В 2016 г. был разработан метод на основе катализируемой медью реакции Чена–Эванса–Лама с использованием арилборных кислот (схема 4.16) [194].

Схема 4.16



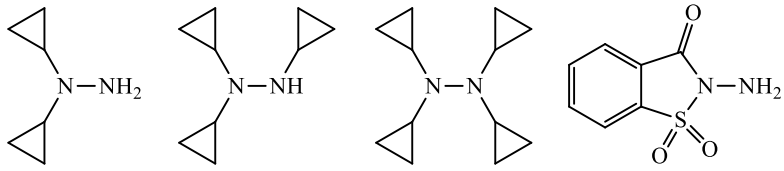
Новые стратегии синтеза циклов среднего размера. Циклы среднего размера широко представлены в природных веществах, однако чрезвычайно редки в современном арсенале синтетических веществ, пригодных для исследования биологической активности, а синтез их затруднен ввиду энтропийных ограничений для реакций циклообразования. Продуктивной стратегией получения таких циклов является расширение циклов меньшего размера. Группой М.Ю.Красавина разрабатывается один из таких подходов – гидролитическое расширение цикла с использованием имидазолинового фрагмента (HIRE – hydrolytic imidazoline ring expansion). Впервые возможность HIRE была продемонстрирована на тетрациклических бензазепинах, содержащих имидазолиновый фрагмент (схема 4.17) [195].

Схема 4.17



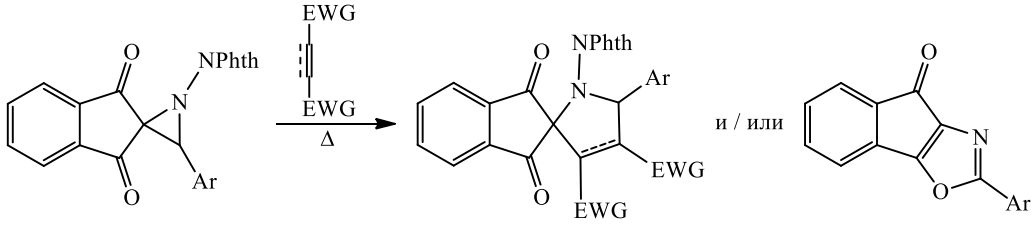
37–79%
17 примеров

Исследования научной группы **заведующего кафедрой органической химии, д.х.н., профессора М.А.Кузнецова** традиционно связаны с двумя направлениями: химия органических производных гидразина и синтез разнообразных азотистых гетероциклов. В последние годы были синтезированы и исследованы свойства трёх неизвестных ранее циклопропилгидразинов [196], а также *N*-аминосахарина [197].



Большое внимание уделялось синтезу производных *N*-аминоазиридина методом окислительного аминоазиридинирования (работы суммированы в обзоре [198]), а также превращениям получающихся продуктов. Так, фталимидоазиридинированием арилидениндандионов получены спироазиридины, для которых в условиях термолиза изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение и превращение в оксазолы (схема 4.18) [199].

Схема 4.18

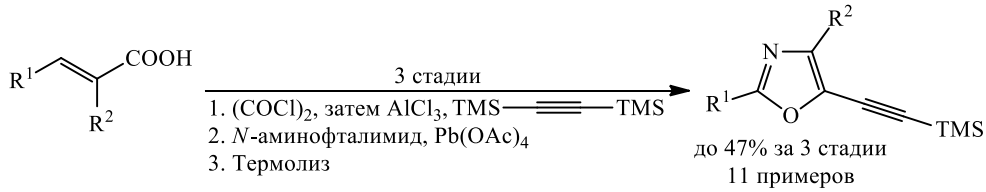


до 95%

PhthN = фталимидо.

Предложен трёхстадийный метод синтеза 5-этинилоксазолов из производных акриловых кислот, ключевым превращением которого является электроциклизация азометинилидов, термически генерируемых из продуктов азиридинирования 5-(триметилсилил)пент-1-ен-4-ин-3-онов (схема 4.19) [200]. В то же время окислительное фталимидоазиридинирование иминов непредельных карбонильных соединений приводит не к ожидаемым имидоилазиридинам или имидазолам, а к продуктам более глубоких превращений – пиразолинам [201].

Схема 4.19

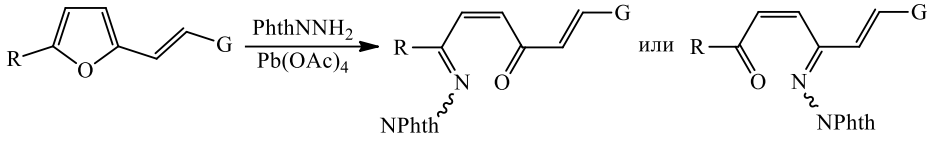


до 47% за 3 стадии
11 примеров

R^1 = Ar или Ht; R^2 = Ar или H.

Изучена термическая перегруппировка 2,3-диарил-1-фталимидоазиридинов в имины [202], а также окислительное присоединение *N*-аминофталимида к производным 2-винилфурана, проходящее по эндоциклическим двойным связям и приводящее к раскрытию циклов в монофталоилгидразоны гекса-2,5-диен-1,4-дионов (схема 4.20) [203].

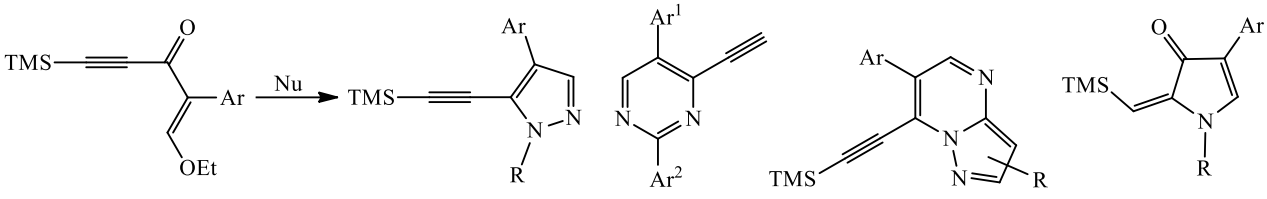
Схема 4.20



G = CO_2Et, CN, NO_2, Ph, COAr. R = H, Alk 24–64% R = Ar

Разработан способ получения 5-(триметилсилил)-1-этоксипент-1-ен-4-ин-3-онов и исследовано их взаимодействие с рядом азотистых нуклеофилов, в результате чего предложены новые методы синтеза ряда этинил- [204–206] и метиленсамещённых гетероциклов (схема 4.21) [207].

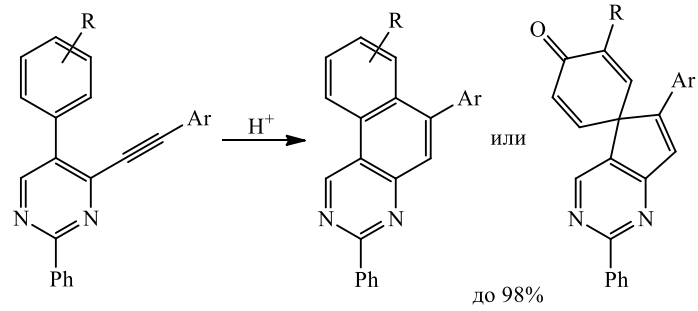
Схема 4.21



до 94% 13 примеров | до 85% 25 примеров | до 94% 32 примера | до 90% 22 примера

Показана возможность кислотно-катализируемой циклизации *орто*-арил(этинил)пиримидинов в бензо[*f*]-хиназолины и спиросочленённые трициклические гетероциклы (схема 4.22) [208].

Схема 4.22

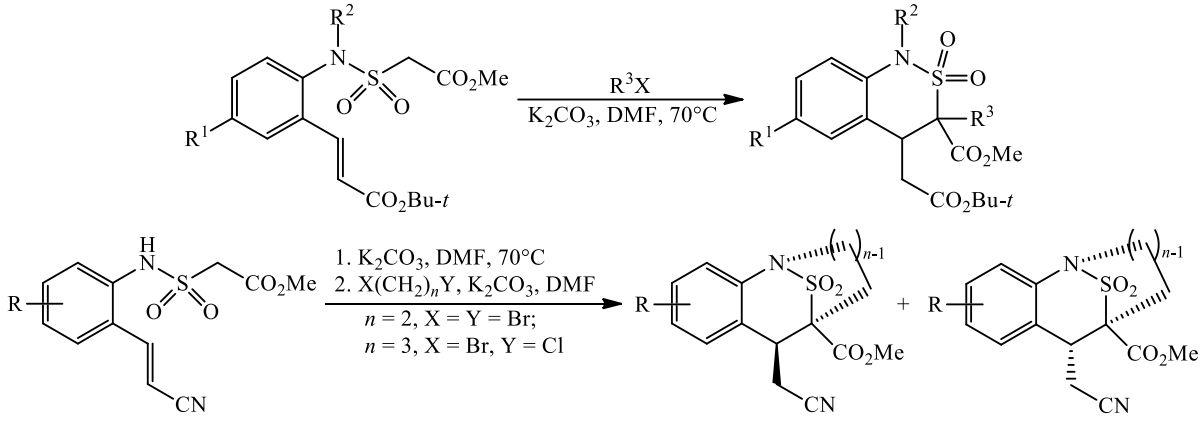


до 98%

Разработан способ селективного формилирования пирролов в положение *3* путём использования стерически загруженных формамидов в реакции Вильсмайера–Хаака [209]. Исследована региоселективность взаимодействия несимметричных тиомочевин с производными малеиновой кислоты и таутомерия продуктов в растворе [210, 211].

Синтезированы высокофункционализированные би- и трициклические сультамы (д.х.н. доцент В.В.Соколов) (схема 4.23). Эти соединения интересны как потенциальные сульфамидные препараты нового типа [212–215].

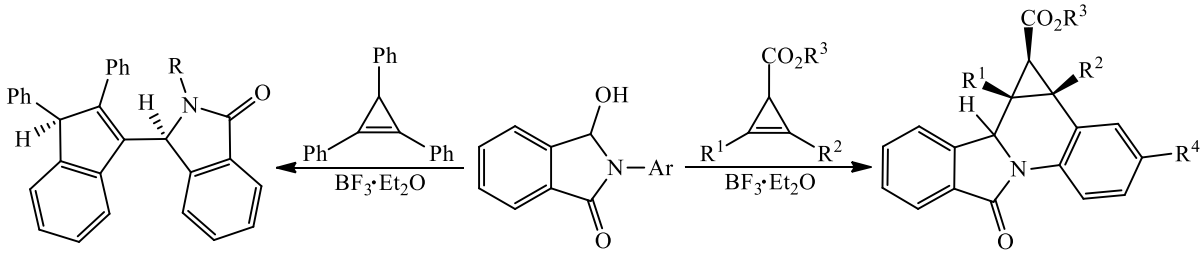
Схема 4.23



Общим направлением работы к.х.н. доцента П.С.Лобанова стало изучение методов синтеза, реакционной способности и биологической активности пяти- и шестичленных ароматических азотистых гетероциклов. В результате исследования циклоконденсаций содержащих электроноакцепторные группы ендиаминов и енаминов с различными типами ароматических диэлектрофилов найдены новые удобные пути синтеза изохинолинов, индолов, циннолинов, а также некоторых их азааналогов, впервые получен новый тип *пери*-конденсированных гетероциклов – пиримидо[4,5,6-*de*][1,8]нафтиридины [216–223]. Эти работы суммированы в обзорах [224, 225]. Детальное исследование перегруппировки виниловых эфиров α-ацилацетамидоксимов позволило выявить синтетические возможности и ограничения этой реакции как метода синтеза 2-аминопирролов [226]. Совместно с группой д.б.н. А.О.Шпакова из Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН исследовалось влияние структурных факторов на способность новых производных тиенопиримидинов активировать аденилатциклазу и влиять на уровень тестостерона [227–229]. Среди тиенопиримидинов найдено соединение, обладающее более высокой активностью, чем ранее описанные.

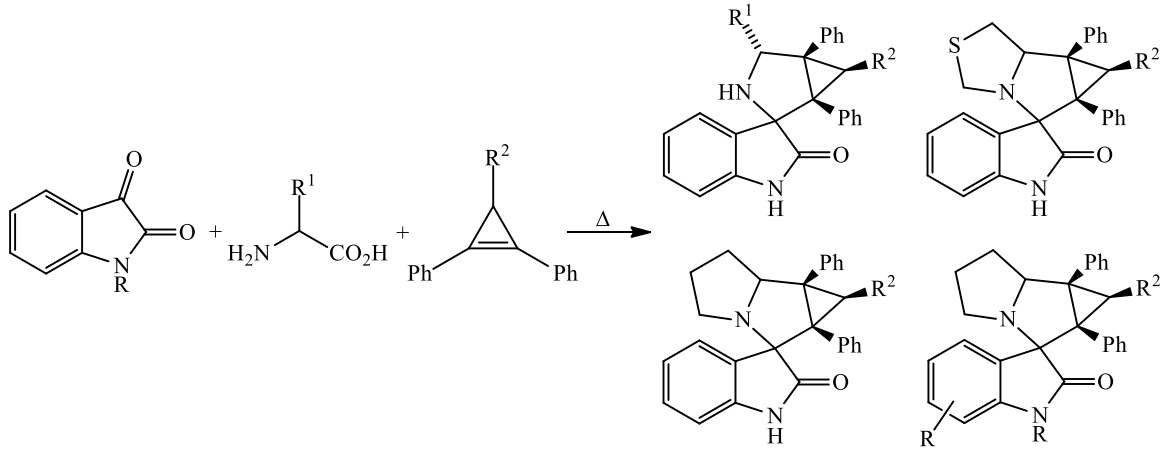
Одним из направлений, изучаемых на кафедре долгие годы, является химия соединений с напряженными малыми циклами. В рамках этой тематики в научной группе **д.х.н., профессора А.П.Молчанова** изучены реакции *N*-ацилиминиевых катионов с циклопропенами. При взаимодействии циклопропенов с 5-гидрокси-1-арил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онами образуются как продукты формального циклоприсоединения – циклопропа[*c*]-изоиндоло[2,1-*a*]хинолин-1-карбоксилаты, так и продукты с раскрытием трехчленного цикла – 3-(1*H*-инден-3-ил)изоиндолины (схема 4.24). Ряд полученных соединений обладает флуоресцентными свойствами [230].

Схема 4.24



Также впервые изучены реакции циклопропеновых соединений с азометинилидами, генерируемыми из изатина и аминокислот. В реакцию вступают производные 2,3-дифенилциклопроп-2-ен-1-карбоновой кислоты, 1,2,3-трифенилциклопропен, а также 3,3-дифенилциклопропен (схема 4.25). Данный метод является хорошим инструментом для синтеза конденсированных полициклических систем с циклопропановым фрагментом [231].

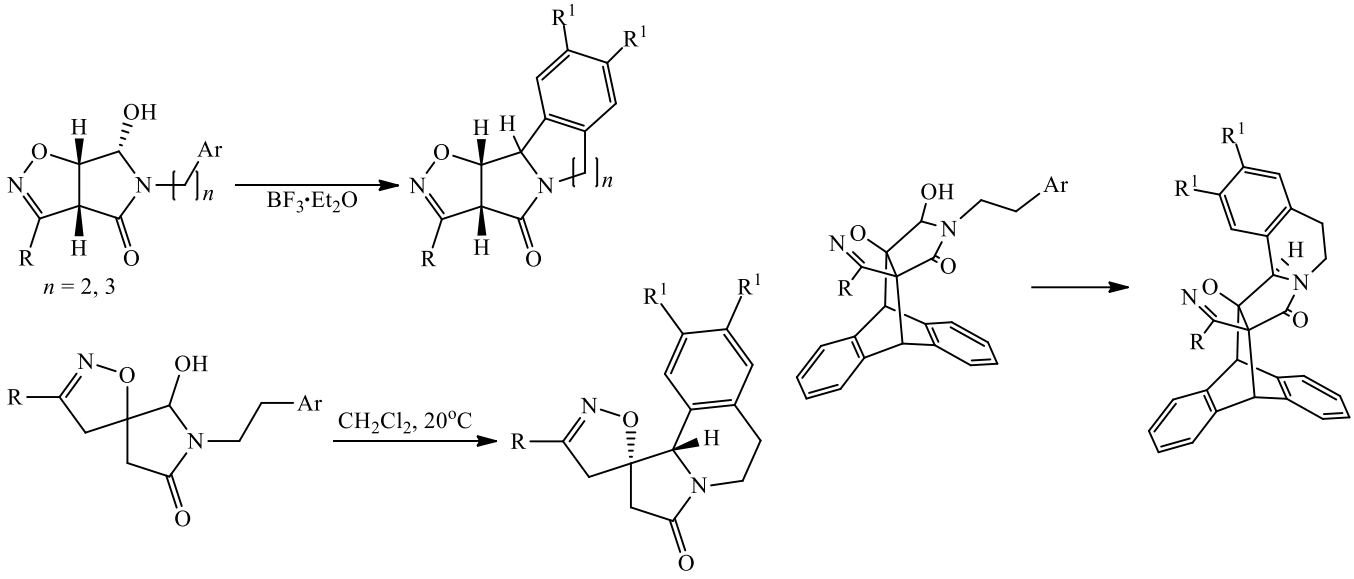
Схема 4.25



Пирроло[2,1-*a*]изохинолиновый фрагмент является основой эритриновых алкалоидов, обладающих противораковой, антибактериальной, противоопухолевой активностью, а также антивирусными, антидепрессантными, противоокислительными свойствами. Одними из наиболее распространенных методов синтеза этих соединений являются 1,3-диполярное циклоприсоединение *N*-илидов изохинолина к активированным алкинам или олефинам и циклизации ацилиминиевых катионов. Предметом исследований стали внутримолекулярные реакции с

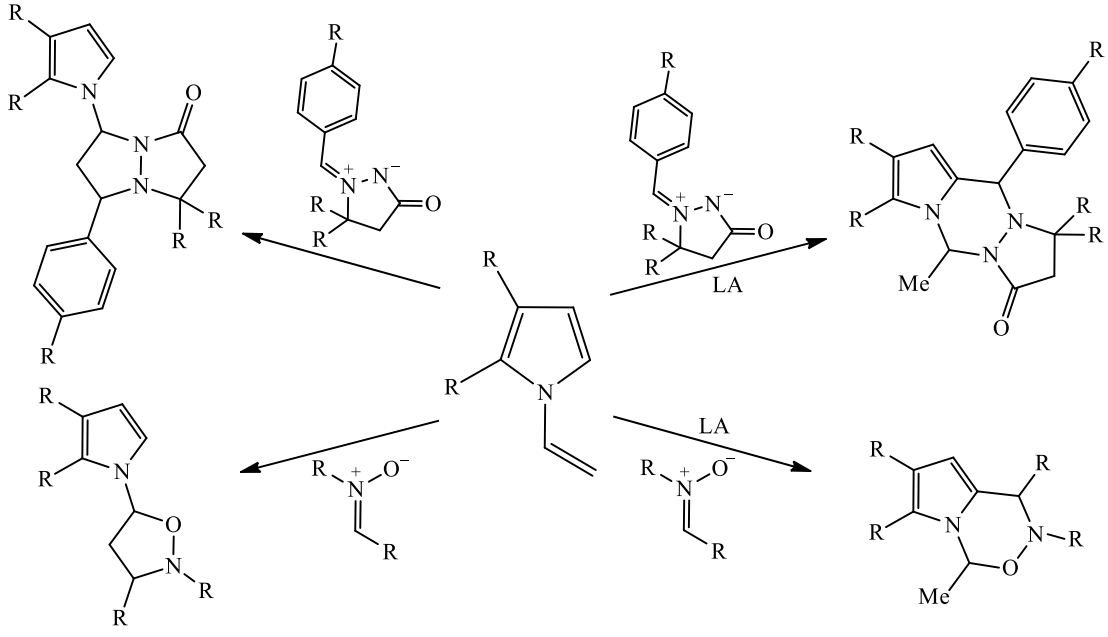
участием высокореакционноспособных *N*-ацилиминиевых катионов, генерируемых из гидроксипирроло[3,4-*d*]-изоксазолонов, включенных в конденсированные или спиросочлененные гетероциклические системы (схема 4.26). Необходимые гидроксипирроло[3,4-*d*]изоксазолоны синтезировали из замещенных малеимидов или итаконимидов циклоприсоединением нитрилоксидов с последующим восстановлением одной карбонильной группы. Установлена регио- и стереоселективность реакций, границы применимости подхода [232–234].

Схема 4.26



Пиррольный и индольный фрагменты также являются важными структурными компонентами природных соединений, обладающих широким спектром фармакологических свойств, что мотивировало исследование 1,3-диполярного циклоприсоединения к *N*-винилпирролам нитронов, азометиниминов и нитрилоксидов. Использование различных катализаторов, в частности кислот Льюиса, позволяет не только повысить регио- и стереоселективность [3+2]-процесса, но и направить его по пути формального [3+3]-циклоприсоединения (схема 4.27) [235–237].

Схема 4.27

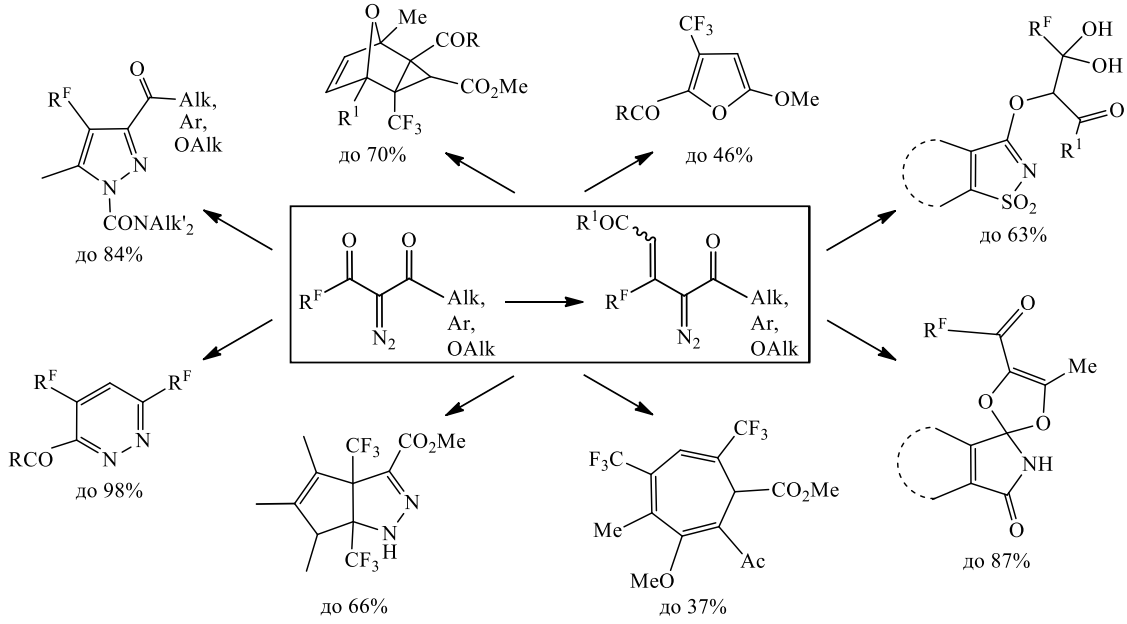


Работа научной группы под руководством **д.х.н. профессоров В.А.Николаева и Л.Л.Родиной** развивается в нескольких направлениях, стержнем которых является изучение химии полифункциональных диазокарбо-

нильных соединений (ДКС) в основном и возбужденном состояниях, а также синтез практически значимых молекул на основе этих превращений, в том числе изучение реакций неизвестных ранее фторалкилсодержащих диазодикетонов (F-ДКС) в синтезе фторсодержащих гетероциклических соединений, изучение катализируемых комплексами переходных металлов (Rh, Cu, Ru) или кислотами Бренстеда превращений ДКС, выявление новых фотохимических реакций ДКС, механизма их протекания и возможности применения этих превращений в синтетической практике.

Основная задача научной работы в первом направлении заключается в разработке эффективных методов синтеза новых F-ДКС и создании на их основе способов получения недоступных ранее фторсодержащих гетероциклических молекул (схема 4.28) [238–242]. Изучаемые F-ДКС содержат в своей структуре весьма реакционоспособный фрагмент CF_3CO, который позволяет им с легкостью вступать в нетипичные для ДКС реакции, в том числе в [2+2]-циклоприсоединение по карбонильной группе, а также в реакцию Виттига. Первый процесс позволяет получать фторалкилсодержащие пиразолы [239], вторая реакция оказалась удобным методом синтеза фторированных винилдиазокарбонильных соединений (F-ВДКС), которые обладают большим синтетическим потенциалом (схема 4.28) [238–242].

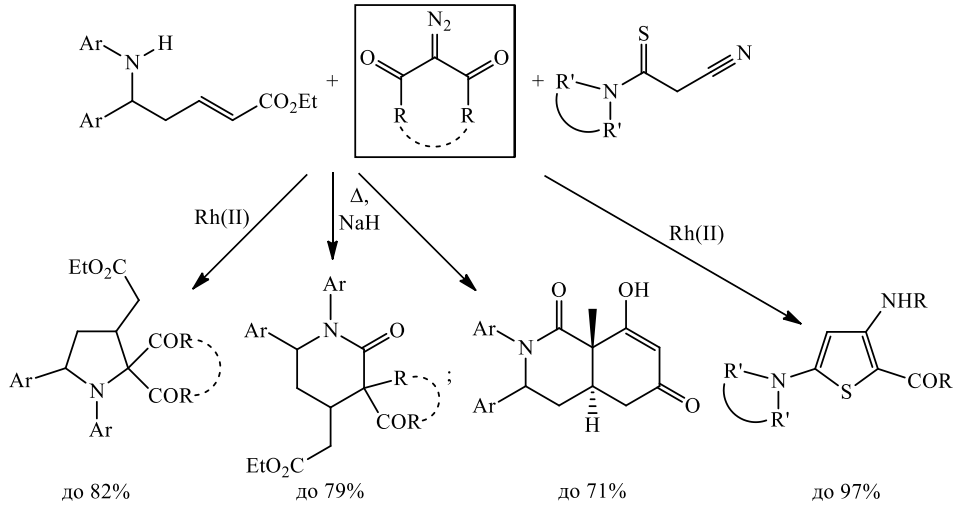
Схема 4.28



В результате проведенных исследований было установлено, что Rh(II)-катализируемое разложение F-ВДКС приводит к внутримолекулярной [1,5]- и [1,3]-электроциклизации с образованием CF_3-замещенных тиофенов и циклопропенов. Последние обладают высокой реакционной способностью и вступают в дальнейшие превращения (например, [4+2]-циклоприсоединение к различным диенам) [240]. Термическое разложение F-ВДКС в основном дает продукты превращения образующихся карбенов [239]. В присутствии фосфинов F-ВДКС подвергаются либо прямой, либо фотоиндуцируемой (в результате *E/Z*-изомеризации) *диаза*-реакции Виттига, приводящей к образованию фторалкилзамещенных пиридазинов [238, 243].

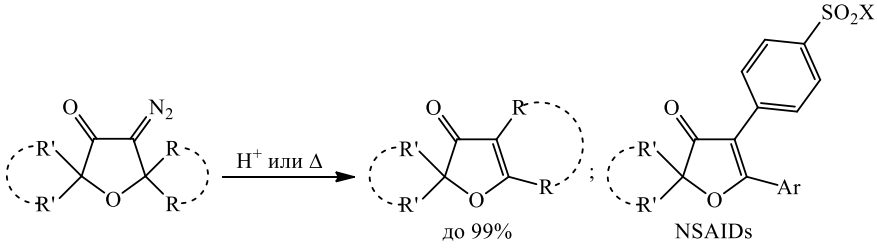
Другим направлением работы группы является установление основных закономерностей реакций промежуточных «металлокарбенов» и илидов, генерируемых при каталитическом разложении диазосоединений, с полифункциональными аминами, имидами, сульфонимидами и другими субстратами, содержащими N, O, S-гетероатомы в структуре молекулы. Эти реакции привлекают большое внимание, и в последнее время были подробно изучены многие *межмолекулярные* реакции N- и O-илидов с целой серией электрофилов (C=O, C=N, а также активированными кратными связями) [244]. В то же время аналогичные *внутримолекулярные* превращения, позволяющие получать различные гетероциклические структуры, оставались практически не исследованными. Для восполнения этого пробела было проведено подробное изучение закономерностей Rh(II)-катализируемых реакций диазосоединений с полифункциональными аминами и тиоамидами, содержащими дополнительно электрофильные фрагменты в своей структуре, что позволило предложить новые эффективные подходы к N- и S-гетероциклическим структурам (схема 4.29) [245, 246].

Схема 4.29



Помимо каталитических реакций были изучены также термические превращения диазосоединений различных классов с полифункциональными аминами в присутствии NaH, что оказалось удобным методом синтеза сложных конденсированных гетероциклических систем (схема 4.30) [247].

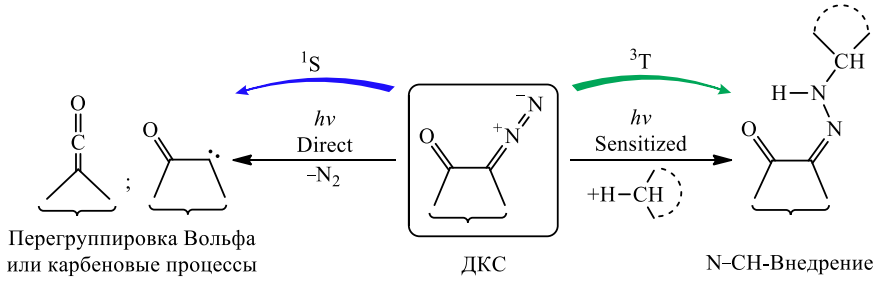
Схема 4.30



R = Ar; R' = Alk, Ar, cycloalk.

Катализируемые кислотами превращения ДКС (как и термические) не так часто применяются в синтетической органической химии. Тем не менее в случае диазокетонов ряда ТГФ катализ сильными кислотами Бренстеда (или термолиза при высоких температурах) привел к 3(2*H*)-фуранонам с практически количественными выходами (схема 4.31). Полученные 3(2*H*)-фураноны с 1,2-диарильным фрагментом и 4-SO_2X замещением в одном из колец являются ингибиторами фермента COX-2 и проявляют высокую противовоспалительную активность (NSAIDs) [248–250].

Схема 4.31

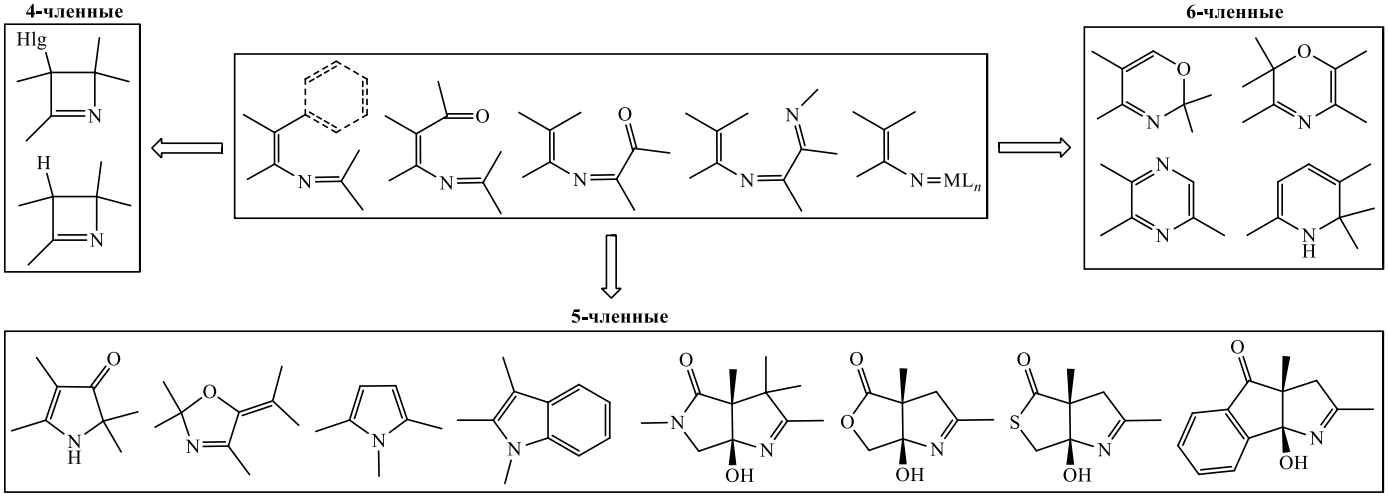


В ходе изучения реакций ДКС в возбужденном состоянии экспериментально подтверждено образование основных интермедиатов, предполагавшихся на пути от исходных диазокарбонильных соединений к продуктам их фотохимических превращений, в том числе диазиринов, карбенов, кетенов, илидов. Изучение фотохимических реакций ДКС и идентификация интермедиатов этих процессов проводится совместно с коллегами из Лазерного центра СПбГУ. Одним из последних достижений научной группы в этой области является разработка нового метода N-функционализации связей C–H различных органических субстратов с помощью откры-

той недавно фотохимической реакции ДКС без элиминирования азота, которая позволяет фактически «встраивать» целиком молекулу диазосоединения в структуру C–H-донора [251–253].

Научная группа **д.х.н., профессора М.С.Новикова** занимается разработкой новых подходов к синтезу 4–6-членных N-, N,O- и N,N-гетероциклов через азаполиеновые интермедиаты. Азаполиеновые синтетические блоки до недавнего времени не пользовались особым вниманием специалистов в области гетероциклической химии и рассматривались исключительно как субстраты для узкого круга реакций [4+2]-циклоприсоединения. Однако последнее десятилетие ознаменовалось открытием целого ряда новых превращений этих высоконепредельных соединений, что резко изменило отношение к ним. Интересы научной группы были сфокусированы на новых превращениях аза-, оксаза- и диазаполиенов (схема 4.32), а также их металлоаналогов, которые оказались уникальными интермедиатами в синтезах разнообразных N-, N,O- и N,N-гетероциклов. Химия этих интермедиатов тесно связана с химией 2*H*-азириновых и изоксазольных систем, последние достижения которой подробно отражены в трех недавних обзорных статьях, подготовленных совместно научными группами профессора А.Ф.Хлебникова и профессора М.С.Новикова [254–256].

Схема 4.32

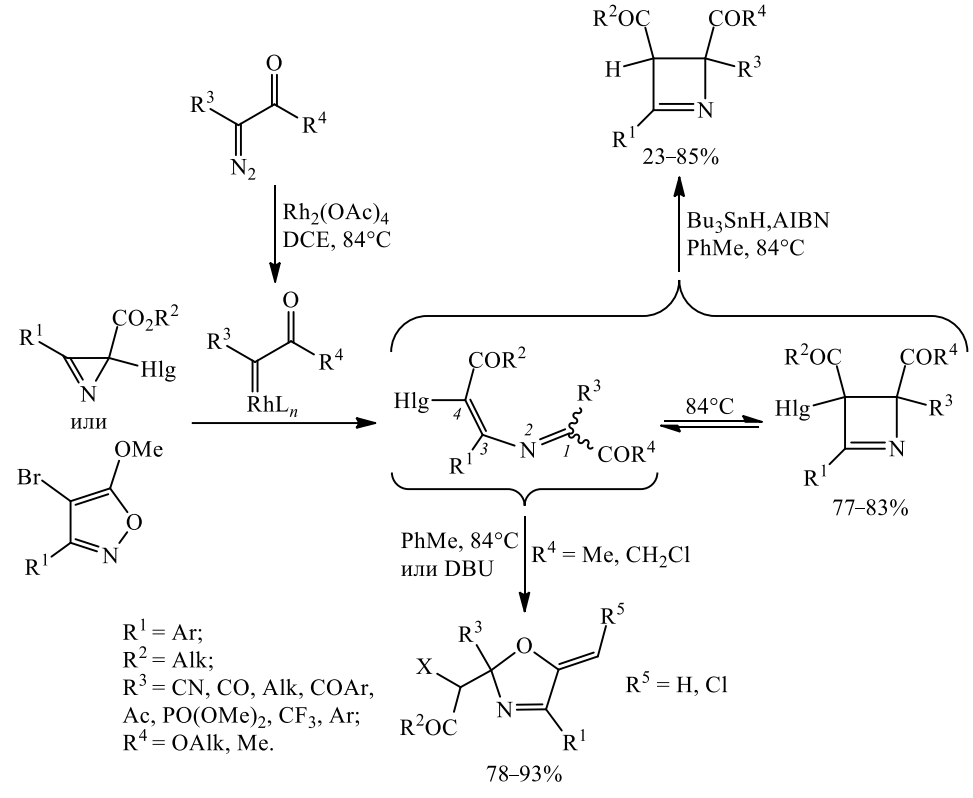


Мощным импульсом для развития химии этих соединений послужила разработка удобного метода их получения/генерирования на основе карбеноид-медиируемого раскрытия азириновых или изоксазольных циклов [255]. Поскольку при определенных условиях может быть эффективно осуществлено взаимопревращение изоксазол–азирин, то при использовании данного метода почти всегда существует возможность выбора между этими субстратами с учетом их относительной доступности, устойчивости, специфической реакционной способности, толерантности к заместителям и т.д. [256].

Гетерополиены могут быть достаточно стабильными соединениями, а могут представлять собой реакционноспособные интермедиаты, которые генерируют *in situ*. Наличие одной или более электроноакцепторной группы в этих гетерополиенах обусловливает их склонность не только к реакциям с нуклеофильными реагентами, но и к термическим и каталитическим циклизациям. Гетероциклические системы, представленные на схеме 4.32, образуются в результате либо 1,4-, 1,5-, 1,6-циклизации гетерополиена, либо домино-последовательности 1,5-прототропный сдвиг, 1,2-прототропный сдвиг, 1,5-циклизация.

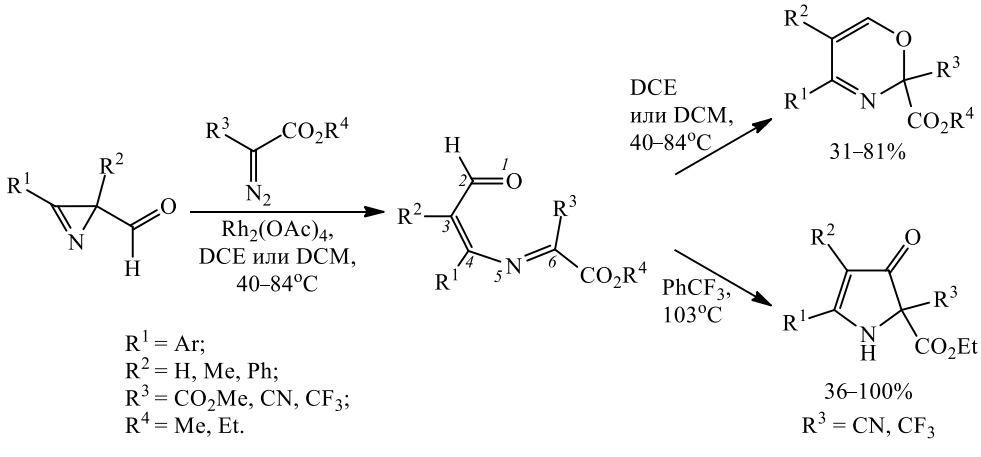
1,4-Циклизация в 2,3-дигидроазеты характерна для 4-галогензамещенных 2-азабута-1,3-диенов, полученных из диазосоединений и 2-галогеназиринов или изомерных им 4-галогенизоксазолов при катализе $Rh_2(OAc)_4$ (схема 4.33) [257]. Циклизация имеет обратимый характер и реализуется при нагревании. Была разработана оригинальная методика синтеза термически стабильных негалогенированных дигидроазетов действием на равновесную смесь бромированных 2-азабутадиена и дигидроазета трибутилстаннаном в присутствии азобисизобутиронитрила [258]. Был синтезирован широкий ряд негалогенированных дигидразетов, некоторые из которых проявили высокую противоопухолевую активность с высоким апоптозным и низким некротическим потенциалом на клеточной линии моноцитарной лейкемии человека THP-1 [258]. При наличии енолизуемой ацильной группы при атоме C^1 азабутадиена в кипящем дихлорэтане наряду с 1,4-циклизацией наблюдается конкурентная 1,5-циклизация в оксазолины, которая становится единственным процессом при температурах свыше 100°C или в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

Схема 4.33



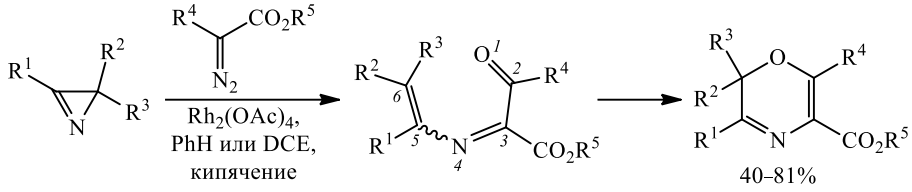
1,5-Оксазагекса-1,3,5-триены, которые были генерированы Rh(II)-катализируемой реакцией диазоэфиров с 2-формилзамещенными азиринами [259] или изоксазолами [260], оказались удобными предшественниками сразу двух классов гетероциклов: 2*H*-1,3-оксазинов и 1*H*-пиррол-3(2*H*)-онов (схема 4.34) [261]. Каждое из этих соединений может быть получено, как правило, с высоким выходом путем варьирования только двух реакционных параметров: температуры и растворителя. Последние практически количественно образуются при высоких температурах из конечных оксазинов, причем согласно DFT расчетам, изомеризация реализуется через последовательность превращений 1,5-прототропный сдвиг, 1,2-прототропный сдвиг, 1,5-циклизация с участием имидоилкетенового и азометин-илидного интермедиатов.

Схема 4.34



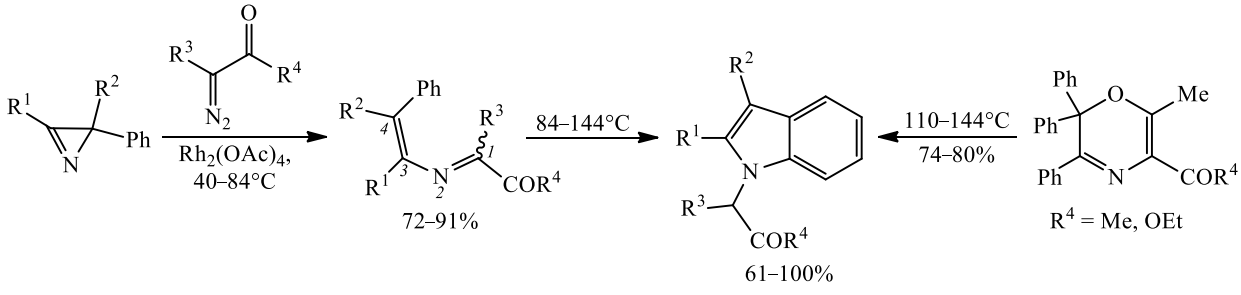
Разработанный в 2013 г. метод синтеза неконденсированных 2*H*-1,4-оксазинов 1,6-циклизацией 1,4-оксазагекса-1,3,5-триенов, которые генерируют из азиринов и диазокетоэфиров [261] или диазокетонов [262] в присутствии $Rh_2(OAc)_2$, до сих пор остается практически единственным приемлемым методом их получения (схема 4.35) [263].

Схема 4.35



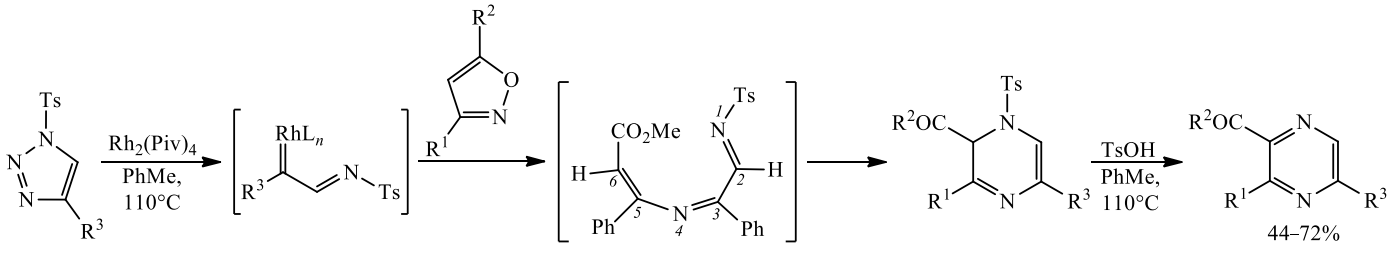
Не так давно была обнаружена термическая 1,5-циклизация 4(*Z*)-арилзамещенных 2-азабутадиенов, которая легла в основу синтеза индолов из азиринов или 2*H*-1,4-оксазинов (схема 4.36) [264]. На основании DFT расчетов для этой циклизации был постулирован псевдоперициклический механизм [264]. Подобная циклизация, протекающая через азометин-илидный интермедиат, является достаточно общей и характерна также для 2-азагекса-1,3,5-триенов [265] и 1,4-диазагекса-1,3,5-триенов [266], циклизующихся в производные пиррола.

Схема 4.36



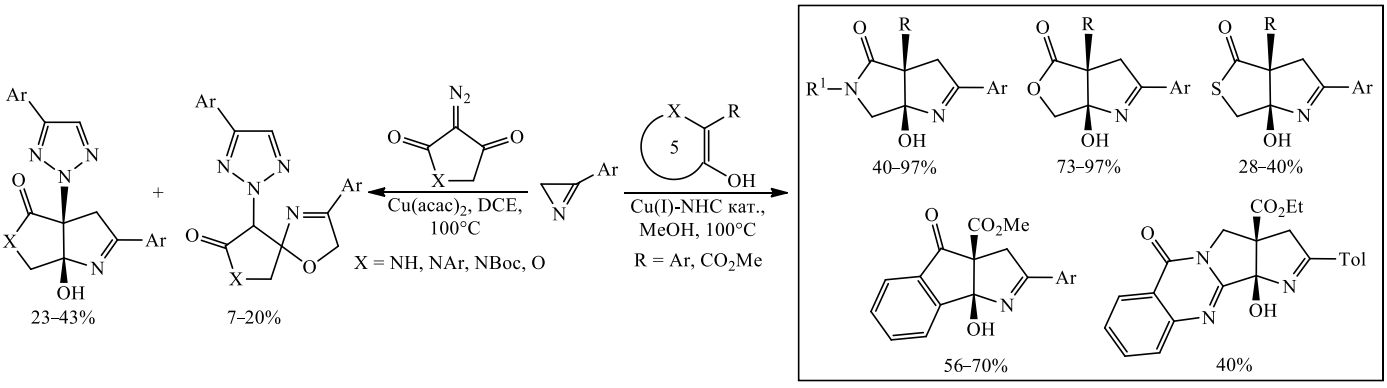
Применение родиевых иминокарбеноидов для генерирования азаполиеновых интермедиатов открывает интересные перспективы для синтеза новых производных пиразина и 3-аминопиррола. Для реализации «иминокарбеноидной» схемы синтеза 1,2-дигидропиразинов и пиразинов следует использовать не азириновые, а изоксазольные субстраты, которые позволяют генерировать исключительно 5(*Z*)-1,4-диазагексатриены, склонные только к 1,6-циклизации в дигидропиразолы (схема 4.37) [266]. Из азиринов в этой реакции предпочтительно образуются 5(*E*)-изомерные диазагексатриены, для которых характерна 1,5-циклизация в 3-аминопирролы [266].

Схема 4.37



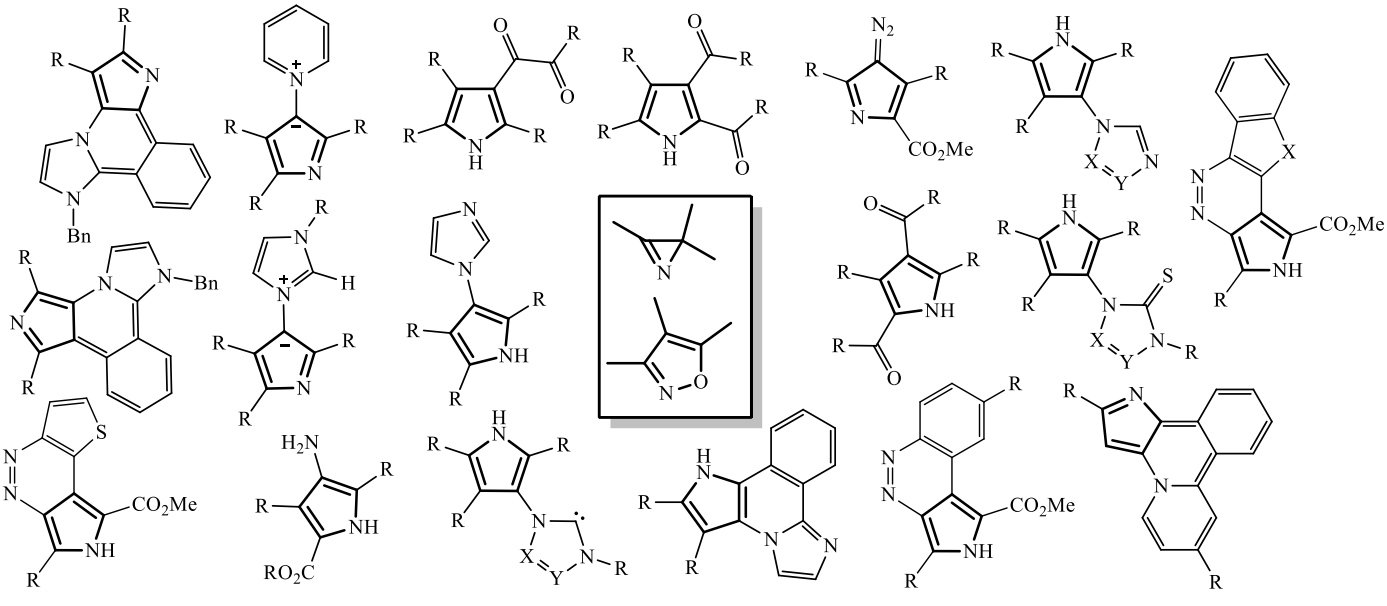
Использование металлоаналогов азаполиенов – Cu(I)- и Cu(II)-винилнитреновых комплексов – еще одно направление, в котором могут быть успешно использованы 2*H*-азирины в качестве N–C–C синтетических блоков для формирования новых гетероциклических систем. В работе [267] описана необычная Cu(II)-катализируемая реакция сочетания 3-арилазиринов с диазотетрамовыми и диазотетроновыми кислотами, в которой образуются производные триазола с *орто*- и спиросочлененными бициклическими заместителями при атоме N^2 (схема 4.38). Эта реакция является первым примером формирования 1,2,3-триазольного цикла из N–N и C–C–N синтетических блоков. На основе этой реакции впоследствии удалось разработать эффективный метод аннелирования 5-членных циклических енолов азиринами при Cu(I)-NHC катализе, что открыло доступ к широкому ряду пирролоконденсированных систем с гидроксильной группой при узловом атоме [268, 269].

Схема 4.38



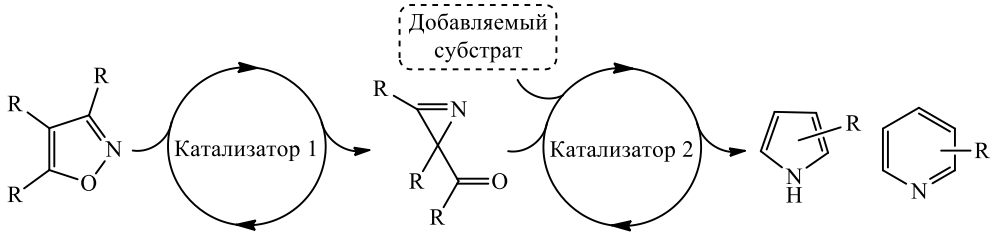
В научной группе **д.х.н., профессора А.Ф.Хлебникова** проводятся исследования по синтезу, изучению химии и синтетическому применению азиринов [254–256, 270–277] и азиридинов [278–284], высокая реакционная способность которых обусловлена напряжением цикла, а также изоксазолов, реакционная способность которых в значительной степени связана с наличием лабильной связи N–O [285–289]. Различные аспекты химии азиринов [254–256], азиридинов [278] и изоксазолов [285] обобщены в недавно опубликованных обзорах. Цель проводимых исследований заключается в разработке новых эффективных источников активных илидных [275, 278, 280–284, 289–291], бетаиновых [270, 271, 275, 277, 287, 288] и карбеновых [270, 271, 290, 291] интермедиатов для использования в конструировании сложных гетероциклических систем с полезными свойствами. Для теоретической оценки энергетических характеристик исследуемых реакций и равновесий, рационального выбора реакционных партнеров и выяснения механизмов реакций использовались квантово-химические расчеты методами теории функционала плотности [270, 271, 273–277, 279, 280, 282, 283, 287, 288, 290–292]. В результате проведенных исследований предложена новая стратегия синтеза 3-гетерилпирролов [250], разработаны методы синтеза новых пирролсодержащих гетероциклических систем [243–250, 260–264], в том числе обладающих флуоресцентными свойствами [243, 246, 260] для применения в флуоресцентном биоимиджинге [128, 129] и в качестве лигандов для новых комплексов металлов [243, 244, 246, 248] (схема 4.39).

Схема 4.39



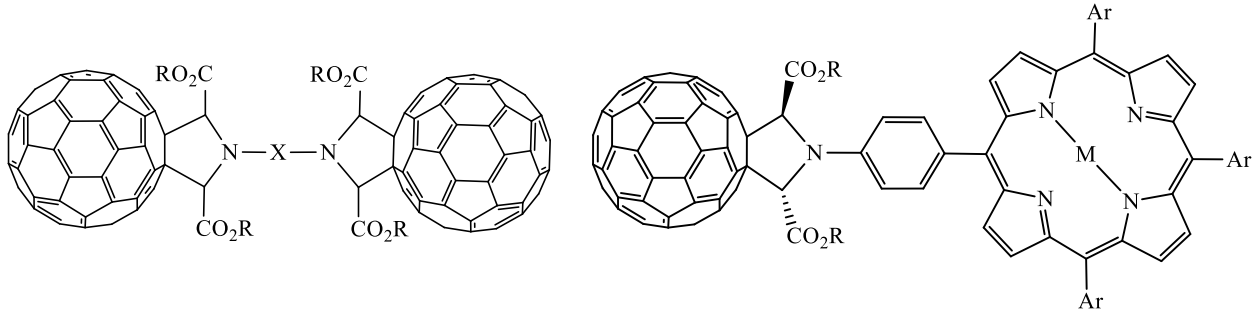
Разработаны эстафетные мультикаталитические схемы для эффективного синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений (производных пиррола [261, 262] и пиридина [259]), в том числе путем использования изоксазол-азириновой изомеризации как переключателя реакционной способности [229] (схема 4.40).

Схема 4.40



На основе азаридин-илидного подхода реализован дизайн наноразмерных фуллерен- и порфиринсодержащих ансамблей со свойствами, обеспечивающими их применение в фотовольтаике и системах с нелинейными оптическими свойствами [252–257] (схема 4.41).

Схема 4.41



Две научные группы из десяти в составе кафедры органической химии занимаются исследованиями в области органического анализа – традиционного на кафедре направления, которое берет свое начало от ***лаборатории органического анализа***, созданной **профессором И.А.Фаворской**, и ***лаборатории газовой хроматографии***, созданной **профессором Б.В.Иоффе**.

Научная группа **д.х.н. профессора И.Г.Зенкевича** проводит работы в области хемометрики, развития и совершенствования хроматографических (ГЖХ, ВЭЖХ), хромато-спектральных (ГХ-МС, ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-МС) методов анализа органических соединений, что связано как с решением аналитических задач, так и с рассмотрением проблем органической химии. Задачи первого типа включают совершенствование методов количественного анализа вне зависимости от природы аналитов, что выходит за рамки настоящего обзора. Решение же задач идентификации органических соединений, так или иначе, предполагает рассмотрение их физико-химических свойств. Разработан подход, который позволяет с высокой точностью вычислять значения большинства «классических» физико-химических свойств гомологов (нормальные температуры кипения, показатели преломления, плотности, вязкость, поверхностное натяжение, энергии ионизации и т.д.) [293 –295], констант диссоциации органических кислот [296, 297], различных хроматографических параметров [298] и даже октановых чисел углеводородов [299]. Критерий возможности газохроматографического и хромато-масс-спектрометрического анализа термически нестабильных аналитов предложен в результате подробной расшифровки состава реакционных смесей синтеза диазокарбонильных соединений [300, 301]. Впервые охарактеризованы моноэфиры органических дикарбоновых кислот на примере фталатов и малеатов. В процессе газохроматографического разделения они превращаются в ангидриды [302, 303], что объясняет высокую токсичность моноалкилфталатов.

Возможность анализа таких нестабильных соединений, как пероксиды и гидропероксиды, если хроматографические системы удовлетворяют современным требованиям инертности [304], продемонстрирована на примере гидропероксида дибензилового эфира [305]. Деструкция 1,1-диметилгидразина в присутствии серы приводит к образованию другого нестабильного соединения – диметилтионитрозамина $(CH_3)_2NN{=}S$ [306]. В последних двух случаях, так же как и для 3,4-дихлор-1,2,5-оксадиазол-2-оксида, образующегося в следовых количествах при нитрозировании дихлорметана [307], установление структуры базируется на масс-спектрах в сочетании с хроматографическими параметрами удерживания.

Получение производных анализируемых соединений используется для оптимизации их хроматографического разделения и детектирования. Так, превращение алкилзамещенных фенолов в иодпроизводные позво-

лило снизить пределы их детектирования в водных средах до 0.01–0.10 мкг/л [308, 309]. Применение диметилацеталя диметилформамида (DMFDMA) для превращения карбоновых кислот в метиловые эфиры, а аминосоединений – в N-диметиламинометиленовые производные известно давно, но систематическая характеристика соответствующих производных аминокислот масс-спектрами и индексами удерживания на стандартных неполярных фазах (*RI*) была выполнена только в 2015 г. Сравнение величин *RI* карбонильных соединений и продуктов их взаимодействия с DMFDMA позволяет уточнять природу карбонильных групп, в частности, различать алифатические и алициклические карбонильные соединения, а также отличать их от алкиларилкетонов [310, 311].

Детальный анализ литературных данных, особенно опубликованных после 2008 г., позволил выявить появление опасной тенденции представления результатов хромато-масс-спектрометрического анализа – некритического отношения к содержанию списков идентифицированных компонентов сложных образцов. Некоторые причины этой тенденции проанализированы в работе [312], а интересным примером представляется «обнаружение» спиро[2.4]гепта-4,6-диена в различных природных объектах, декларированное в полутора десятках публикаций 2002–2016 г. Специальное рассмотрение проблемы [313] показало, что во всех случаях речь идет об ошибочной идентификации изомерного ему толуола C_7H_8, обладающего не только сходным масс-спектром, но и практически совпадающим индексом удерживания на стандартных неполярных фазах. Важным элементом теоретических вопросов идентификации органических соединений стал вывод о свойствах разностей значений одномерных свойств или аналитических параметров [314].

Работы научной группы **д.х.н., профессора Л.А.Карцовой** направлены на разработку селективного хроматографического (ВЭЖХ, ВЭТСХ, HILIC) и электрофоретического (КЗЭ, КЭХ, МЭКХ) определения биологически активных аналитов (белки, аминокислоты, стероидные гормоны и НПС, катехоламины, катехины и др.) в сложных матрицах с участием организованных сред (макроциклические и ион-парные агенты, дендритные полимеры, мицеллы, микроэмульсии). Поскольку работы этой группы в большей степени относятся к аналитической химии, они не вошли в данный обзор.

———

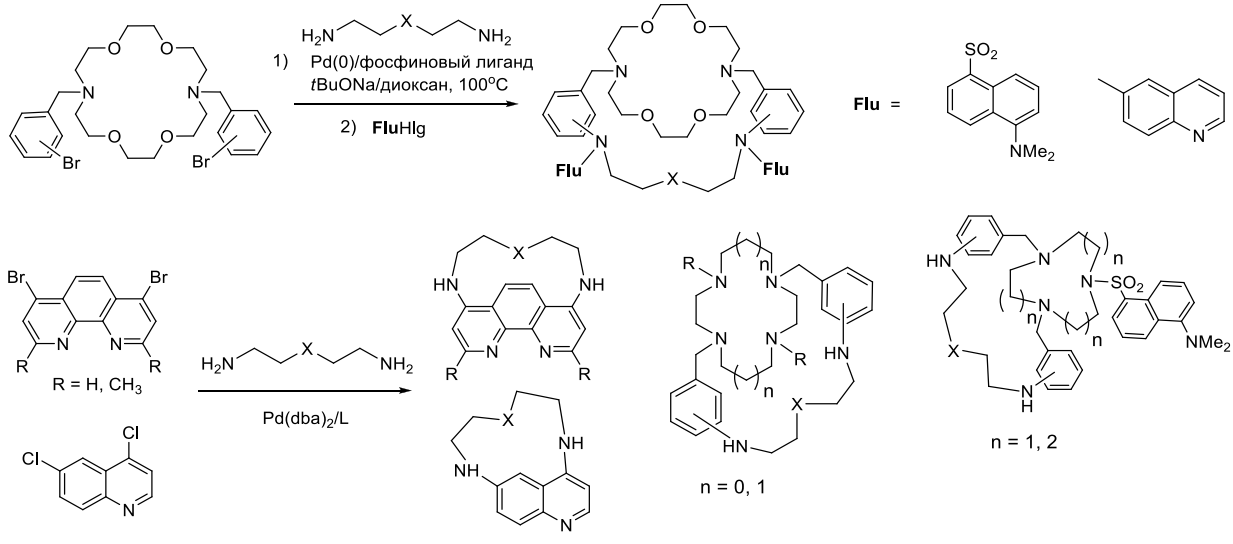
5. Кафедра органической химии Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Кафедра органической химии МГУ им. М.В.Ломоносова является крупнейшей в стране кафедрой этого профиля. В семи лабораториях кафедры ведутся исследования по самым разным направлениям органической химии и родственных дисциплин.

Лаборатория элементоорганических соединений под руководством **академика И.П.Белецкой** традиционно основное внимание в своих работах уделяет различным видам каталитических процессов для получения связей углерод–углерод и углерод–гетероатом. Палладиевый катализ является одним из главных направлений исследований лаборатории. В последние годы все большее внимание уделяется катализу с помощью наночастиц палладия, а также замене дорогостоящего палладия на существенно более дешевую медь.

В рамках классического гомогенного катализа с помощью комплексов нульвалентного палладия проводится большой цикл работ по синтезу разнообразных азот- и кислородсодержащих макроциклических и макрополициклических соединений с помощью реакций аминирования арил- и гетероарилгалогенидов. К настоящему времени синтезированы многие десятки соединений разнообразной архитектуры, включающие в свой состав эндо- и экзоциклические хромофорные и флуорофорные группы, на основе таких молекул создаются колориметрические и флуоресцентные сенсоры на катионы металлов [315, 316] (схема 5.1).

Схема 5.1



Большое внимание уделяется созданию полипорфириновых конъюгатов, с использованием Pd(0)-катализируемого аминирования получены ди- и трипорфириновые системы, на основе некоторых структур созданы молекулярные твизеры, изменяющие геометрию молекулы и ее физико-химические свойства при комплексообразовании [317] (схема 5.2).

Гомогенный катализ комплексами палладия и других благородных металлов используется и в гомогенном энантиоселективном гидрировании ненасыщенных субстратов, содержащих кратную связь углерод–углерод или углерод–гетероатом (например, α-имино-, α-оксо-, α-гидроксиимино- или α-фенилгидразонофосфонатов) [318] (схема 5.3). На основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к 1-замещенным винилфосфонатам разработана новая стратегия синтеза замещенных 1-аминоциклопропилфосфоновых кислот и циклопропилфосфонатов, содержащих функциональные группы [319].

В области нанокатализа нами были исследованы основные реакции образования связи C(sp^2)–C(sp^2), C(sp^2)–C(sp), катализируемые нанопалладиевыми катализаторами (PdNPs). Исследованы реакции Хека, Сузуки, карбонилирования, цианирования при катализе PdNPs, стабилизированными двумя типами полимеров – сополимером поливинилстирола с полиэтиленоксидом и сополимером поливинилимидазола с поливинилкапролактамом. Большое внимание уделено вопросам механизма металлоорганических реакций, определению нуклеофильности участвующих частиц, проблемы «leaching» (утечки), которые имеют большое значение для длительного использования катализатора и понимания механизма реакций [320]. Удалось показать, что PdNPs могут быть не менее, а иногда и более активными катализаторами, чем гомогенные комплексы палладия с дорогими и токсичными лигандами [321] (схема 5.4).

Схема 5.2

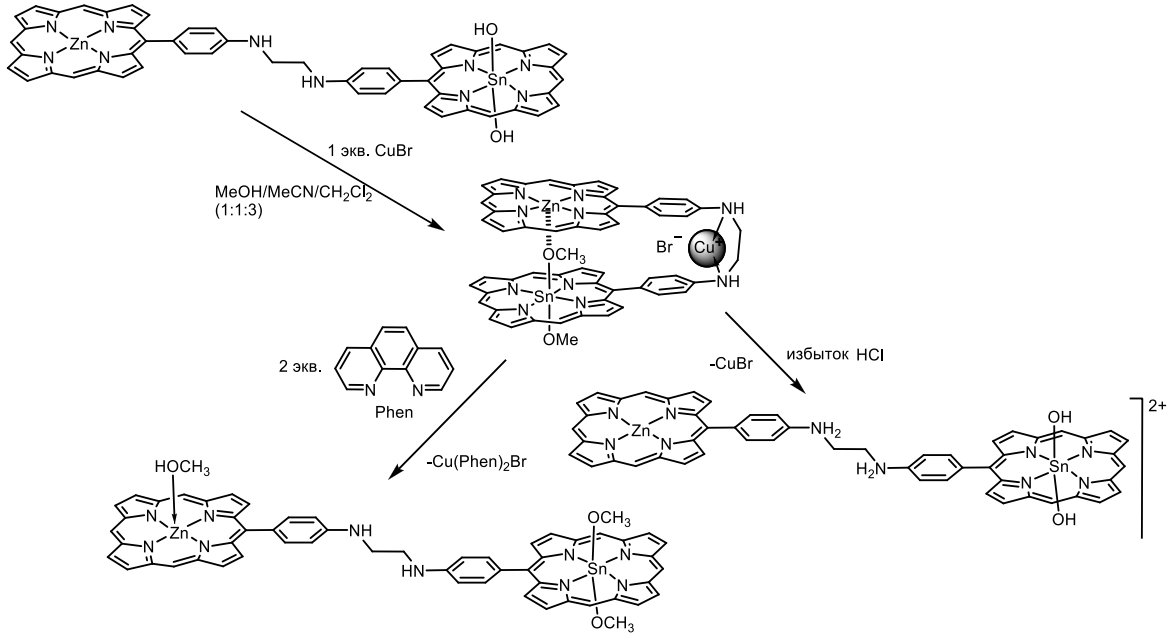
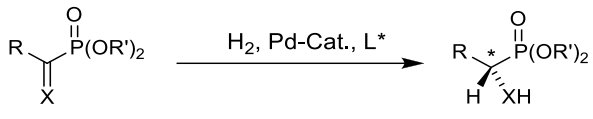
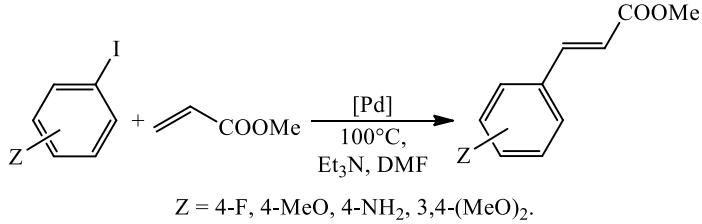


Схема 5.3

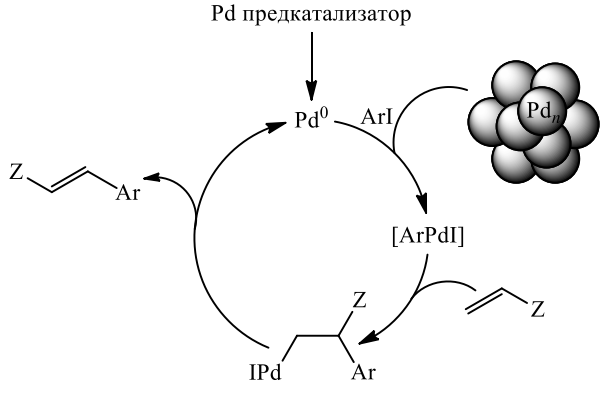


X = O, NOH, NNHPh,
R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$,
4-MeC_6H_4, 2-MeC_6H_4, 1-Ad, Me
R' = Et, *i*-Pr
L* = (*R*)-BINAP, (*R*)-MeO-BIPHEP, (*R*)-Cl-MeO-BIPHEP

Схема 5.4



Z = 4-F, 4-MeO, 4-NH_2, 3,4-$(MeO)_2$.



Более дешевые наночастицы меди, иммобилизованные на окиси алюминия, были успешно использованы в гетерогенном каталитическом карбоксилировании терминальных алкинов [322]. Восстановлением безводной соли меди $CuCl_2$ синтезированы CuNPs на различных неорганических твердых подложках (TiO_2, МК-10, цеолит, углерод). Полученные этим методом CuNPs имеют малый размер (1–2 нм), и их каталитическая активность была изучена на примере образования связей C–C (реакция Соногаширы), C–S (арилирование тиофенола) и C–N (арилирование бензимидазола, имидазола, пиразола, индола). Природа подложки сильно влияет на результаты реакции, более того, это влияние различно для различных реакций [323]. Реакция Соногаширы успешно катализируется иммобилизованным на оксид титана комплексом одновалентной меди с фосфорзамещенным фенантролином, обеспечивая количественные выходы продуктов [324] (схема 5.5).

Использование комплексов одновалентной меди в образовании связей C–N активно изучается в реакциях арилирования и гетероарилирования биологически активных адамантансодержащих аминов, природных ди- и полиаминов [325]. Проводятся исследования различных способов модификации молекул стероидов: на основе медь-катализируемых реакций разработан новый подход к синтезу азолил- и алкинилзамещённых стероидов

[326, 327], с помощью палладий-катализируемого аминирования и медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения получен ряд полидентатных лигандов, содержащих в своей структуре несколько жёстких стероидных каркасов, в том числе ряд стероидсодержащих макроциклических систем [328]. Начато изучение комплексообразования этих лигандов с катионами и анионами [329] (схема 5.6).

Схема 5.5

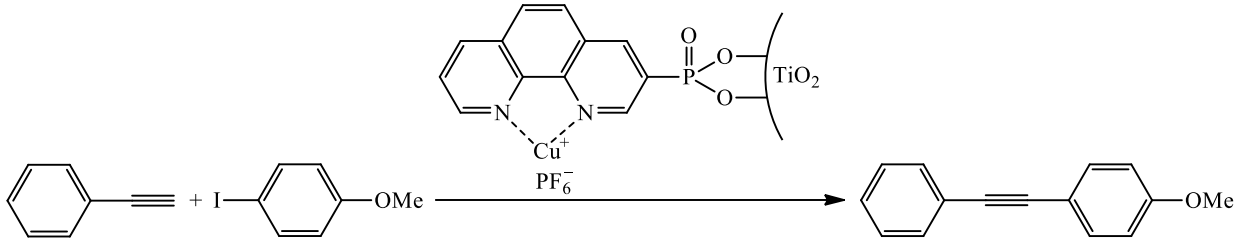
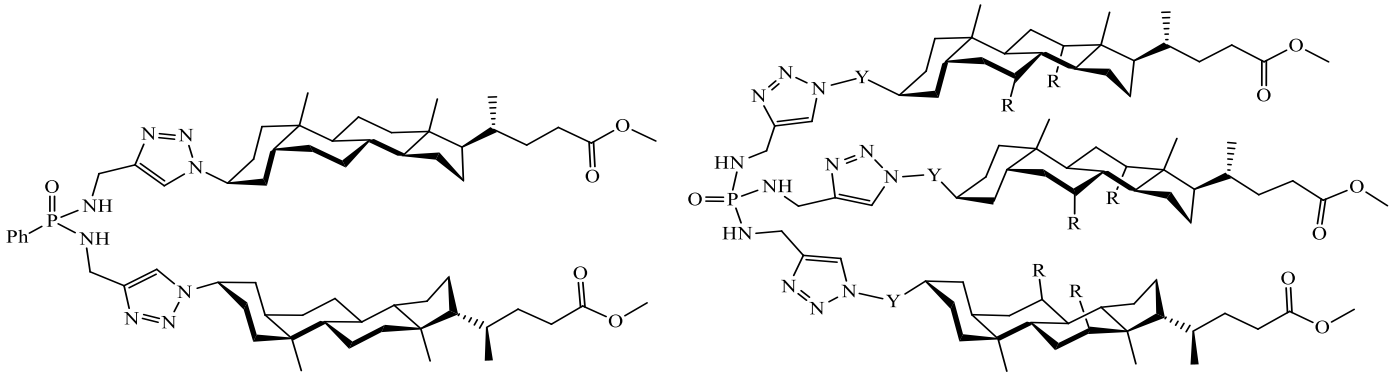


Схема 5.6



Пинцерные лиганды Триподальные лиганды

С помощью медь-катализируемых «клик»-реакций осуществлен синтез полипорфириновых конъюгатов различной архитектуры, проводятся исследования уникальных оптических характеристик таких молекул [330] (схема 5.7).

Наряду с медь-катализируемыми реакциями замещения широко изучаются реакции присоединения фосфор- и серосодержащих соединений к алкинам. Так, было успешно осуществлено гидросульфенирование [331], гидрофосфорилирование [332] тройной связи, а также присоединительная димеризация алкинов с образованием енинов [333]. В последнее время в лаборатории ЭОС начаты работы по использованию в качестве катализаторов комплексов золота [334, 335].

В области катализа, в том числе асимметрического, с участием кислот Льюиса и их хиральных комплексов проведен большой цикл работ по изучению реакции Фриделя–Крафтса между индолом и разнообразными акцепторами Михаэля. В этих реакциях прекрасные каталитические свойства проявляют соли магния и кальция. Замена солей переходных металлов и лантанидов на соли металлов главной группы представляет собой важное явление в данной области. Лучшие выходы продуктов алкилирования индола превышают 99%, а энантиоселективность достигает 92% [336] (схема 5.8).

Развитие катализа реакций Фриделя–Крафтса и Михаэля комплексами Cu(II) с хиральными бисоксазолиновыми (BOX) лигандами происходит при использовании лиганда, иммобилизованного на полимер Меррифилда. В результате асимметрическое присоединение индолов к акцепторам Михаэля протекает с высокими выходами (до 99%) и энантиоселективностью (до 97%). Данные параметры реакции сохраняются после рециклизации в пяти циклах почти без изменения [337] (схема 5.9).

Присоединение индола исследовано и в реакциях с винилфосфонатами, катализируемых комплексами Cu(II) с бипиридином. В результате образуются потенциально биологически активные фосфорные производные данного гетероцикла [338]. Энантиоселективное присоединение индолов и пирролов к фталимидометиленмалонату изучено в присутствии комплекса двухвалентной меди с хиральным BOX лигандом. Выходы и энантиомерная чистота продуктов присоединения достигают 99% (схема 5.10).

Схема 5.7

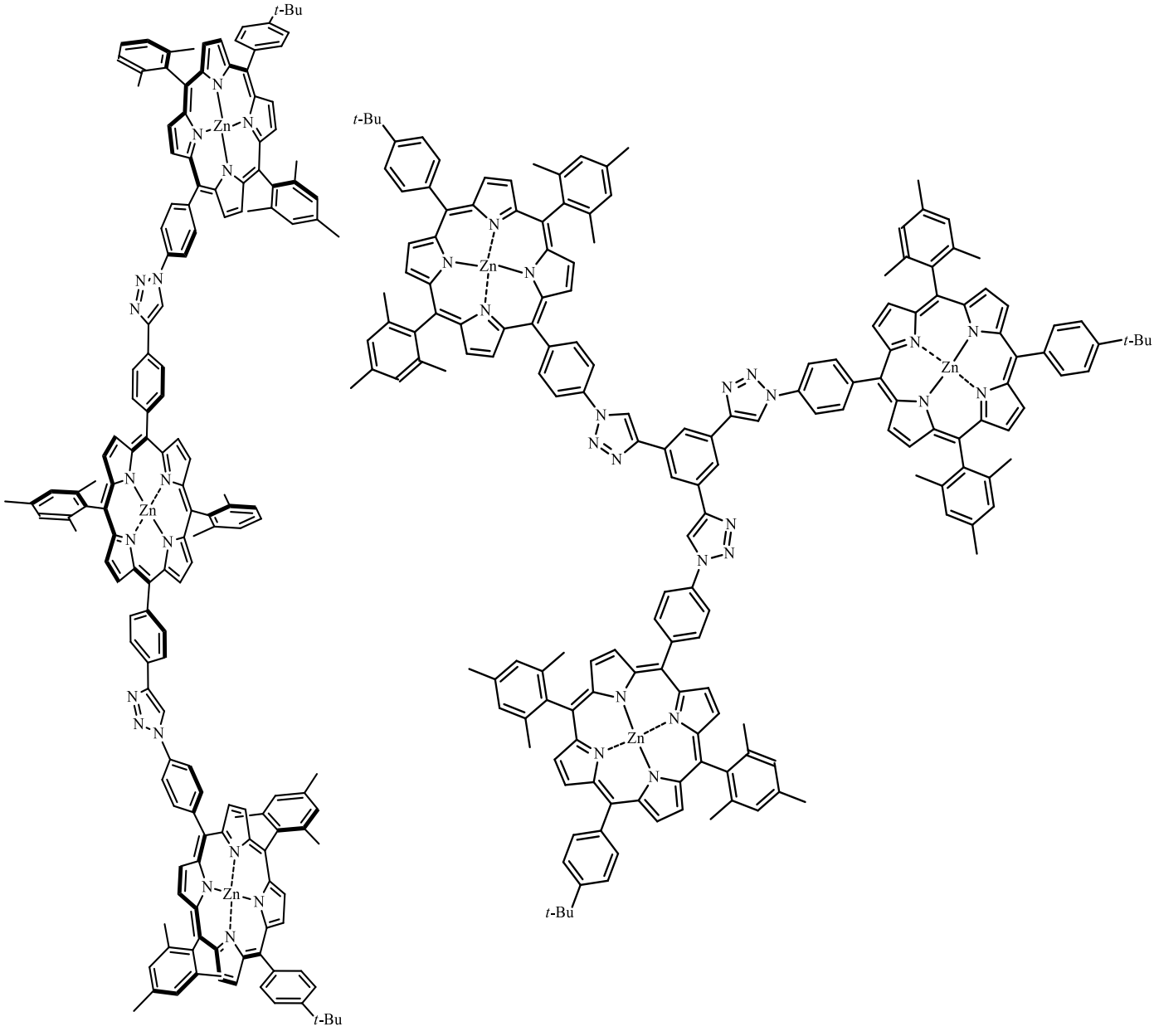


Схема 5.8

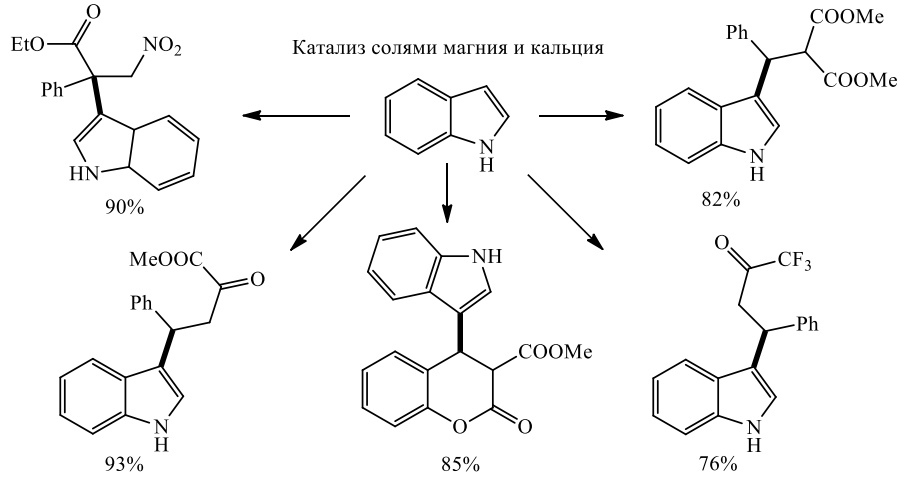
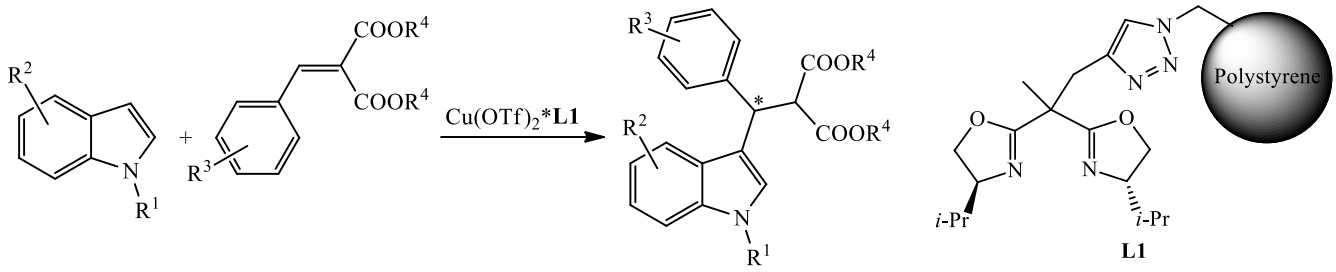
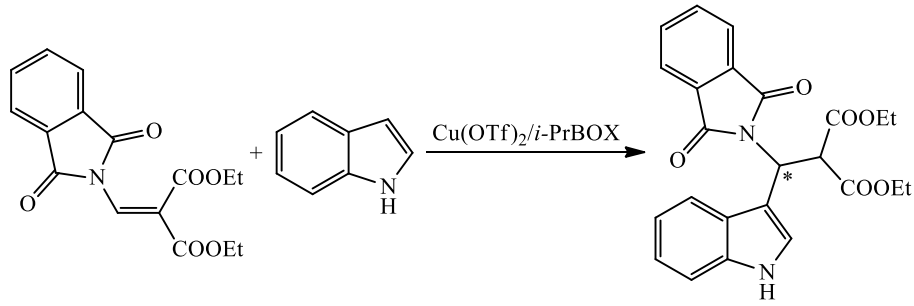


Схема 5.9



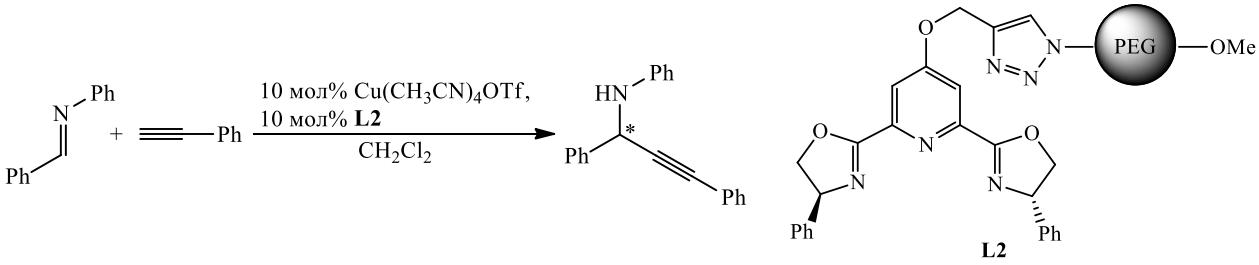
L1

Схема 5.10



Для изучения каталитического энантиоселективного присоединения терминальных алкинов к иминам синтезирован иммобилизованный на полиэтиленгликоль лиганд PyBOX. При проведении процесса в оптимизированных условиях удалось достичь *ee* 92%, а результаты по рециклизации иммобилизованного лиганда показали, что он достаточно устойчив в процессе реакции и выделения и может быть использован многократно [339] (схема 5.11).

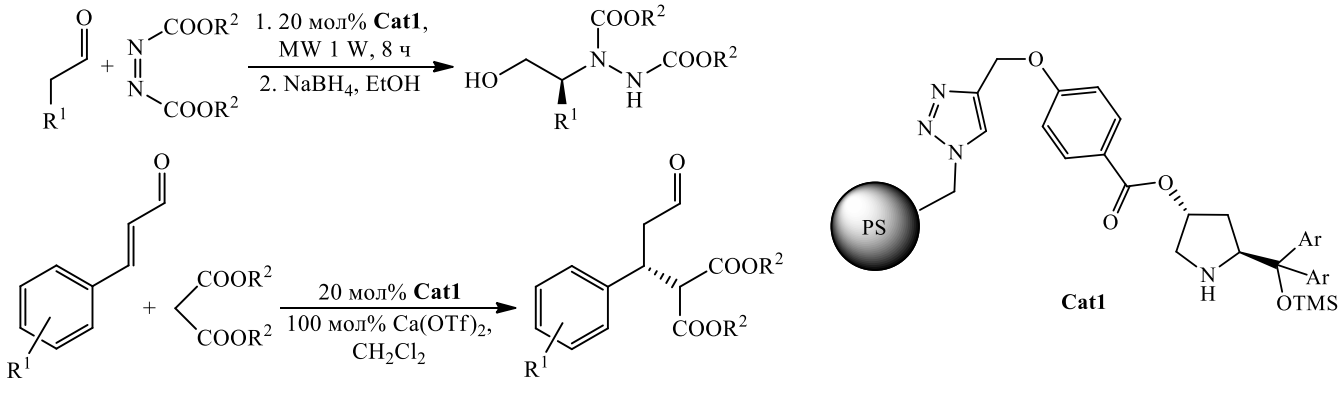
Схема 5.11



L2

Получен новый органокатализатор – производное пролинола, иммобилизованного на полистирол, который был изучен в двух реакциях: α-аминирования насыщенных альдегидов и в реакции Михаэля коричного альдегида с дибензилмалонатом, при этом оптическая чистота целевых соединений достигает 99% [340, 341] (схема 5.12).

Схема 5.12



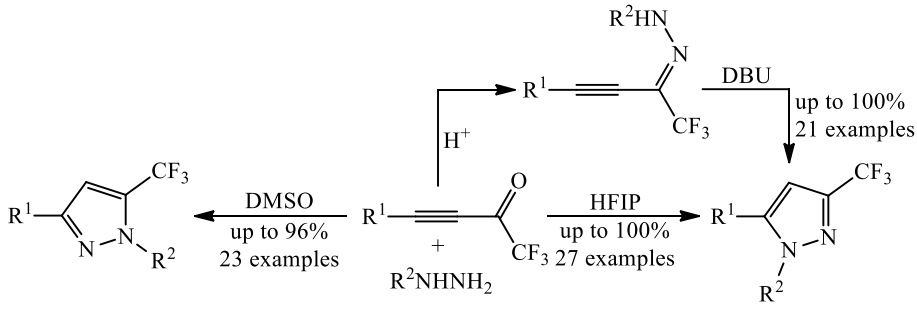
Cat1

Некоторые аспекты деятельности лаборатории ЭОС выходят за рамки каталитической химии. Значительный интерес представляет разработка метода получения неописанной ранее гибридной макрогетероциклической системы, занимающей положение между порфиринами и фталоцианинами – тетрабензо-5,15-диазапорфирина [342], исследованы физикохимические свойства данных соединений, показано, что они перспективны в роли сенсибилизированных красителей для создания солнечных ячеек Гретцеля [343].

В лаборатории продолжается также другое традиционное направление в области физической органической химии – изучение реакционной способности металлоцентрированных нуклеофилов на примере анионов карбонилов переходных металлов. Показана двойственная реакционная способность подобных нуклеофилов – способность к атаке органического галогенида RX не только по атому углерода (обычное нуклеофильное замещение), но и по атому галогена (галогенофильная атака). Создана уникальная шкала нуклеофильности и галогенофильности металлоцентрированных и обычных C,S,O,N-нуклеофилов [344, 345].

Лаборатория органического синтеза под руководством **заведующего кафедрой, профессора В.Г.Ненайденко** занимается решением широко круга синтетических проблем. Тематика лаборатории включает в себя разработку новых методов практически важных соединений, катализ (металокомплексный, асимметрический, органокатализ), химию фторсодержащих соединений, химию гетероциклических соединений, изучение многокомпонентных реакций на основе изоцианидов, квантово-химические расчеты.

На протяжении многих лет коллектив под руководством В.Г.Ненайденко занимается исследованием фторсодержащих соединений. Одной из ключевых проблем в данной области является создание молекул, имеющих атом фтора или фторсодержащий заместитель в строго заданном положении молекулы. Создание фторсодержащих строительных блоков позволяет решать универсально многие задачи в данной области [346, 347]. Например, на базе ацетиленовых CF_3-кетонов разработан региоселективный метод синтеза 3- и 5-трифторметилированных пиразолов, в том числе и лекарственного препарата Celebrex [348].



Разработан стереоселективный синтез фторзамещенных нитростиролов. Эти соединения открывают богатые возможности для синтеза разнообразных монофторированных молекул [349] (схема 5.13).

В.Г.Ненайденко с сотрудниками была открыта и введена в синтетическую практику принципиально новая реакция каталитического олефинирования – взаимодействие N-незамещенных гидразонов с полигалогеналканами в присутствии CuCl с получением замещенных алкенов [350]. Недавно эта реакця получила новое развитие: взаимодействие полигалогеналканов с N-замещенными гидразонами приводит к образованию диазадиенов – новых строительных блоков с богатыми синтетическими возможностями [351] (схема 5.14).

В группе В.Г.Ненайденко открыт новый класс веществ – гетероциклические циркулены [352–355], которые являются представителями поликонденсированных тиофенов и представляют большой интерес в качестве материалов для электроники и нанотехнологий. Недавно удалось пронаблюдать структурные превращения, которые претерпевает тиофеновый циркулен под действием пучка электронов. Для этого молекулы циркулена были помещены в виде стопки в углеродную нанотрубку. Последующее воздействие электронов вызывает образование ленточной структуры, состоящей из углерода и серы (схема 5.15) [356].

Еще одно направление, развиваемое в лаборатории В.Г.Ненайденко – это многокомпонентые реакции на основе изоцианидов, которые позволяют эффективно получать пептиды и пептидомиметики [357–360]. Другой тип соединений, привлекательных с точки зрения их биологической активности, – это различные амины, полученные на основе циклических кетиминов (схема 5.16) [361–363].

Исследования группы **В.В.Дуниной** ориентированы на создание новых циклопалладированных комплексов, разработку новых методов их получения и оценку их потенциала в практических применениях [364–367]. Так, за последнее десятилетие была получена в энантиомерно чистом состоянии серия аза- и фосфапаллада-

циклов – принципиально новых структурных и/или стереохимических типов центральной, планарной и аксиальной хиральности (схема 5.17). Исследуется применение этих комплексов в различных каталитических процессах [368].

Схема 5.13

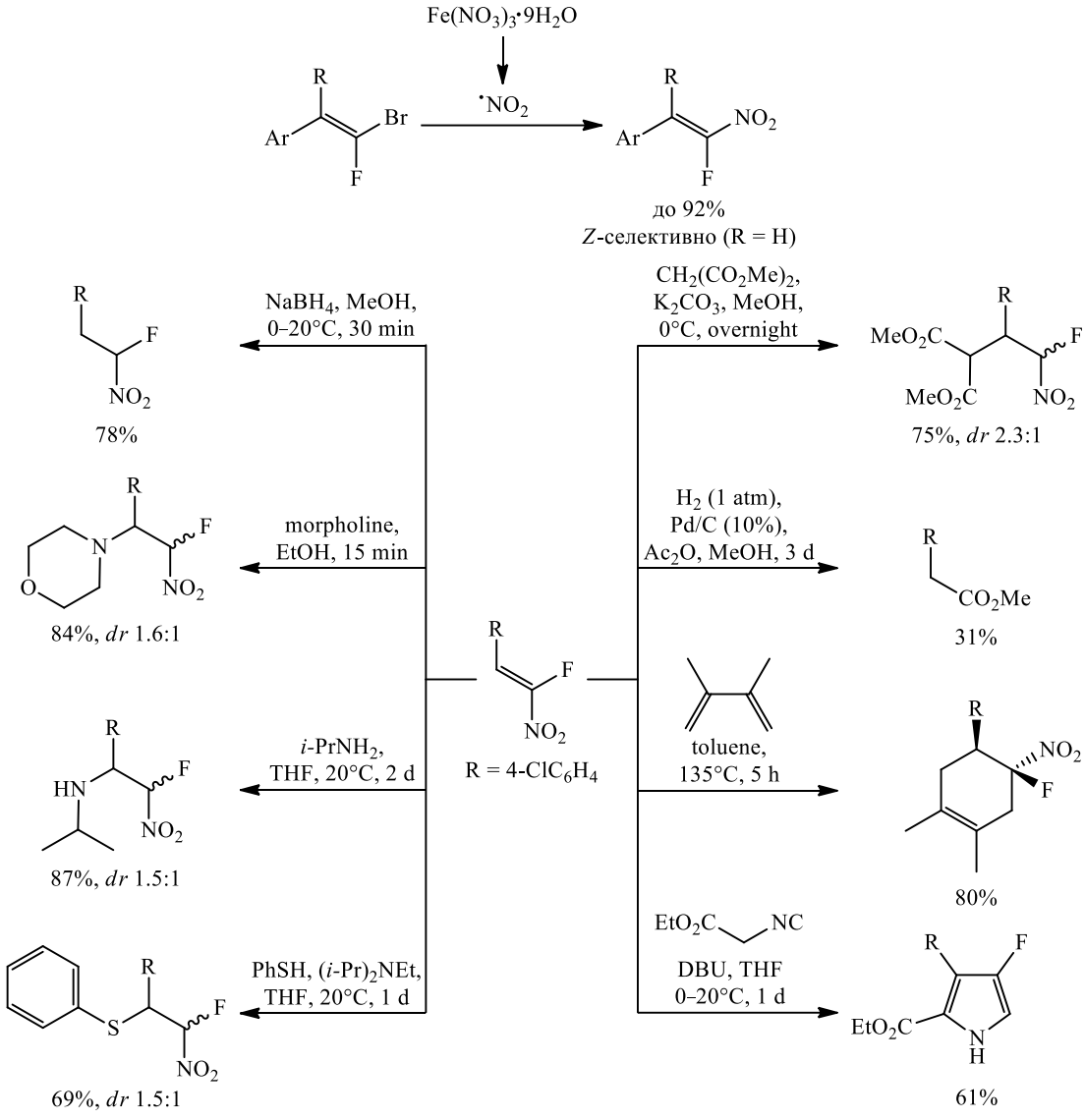
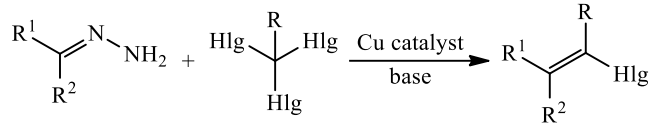
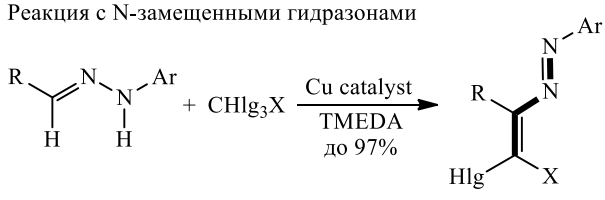


Схема 5.14

Каталитическое олефинирование N-незамещенных гидразонов



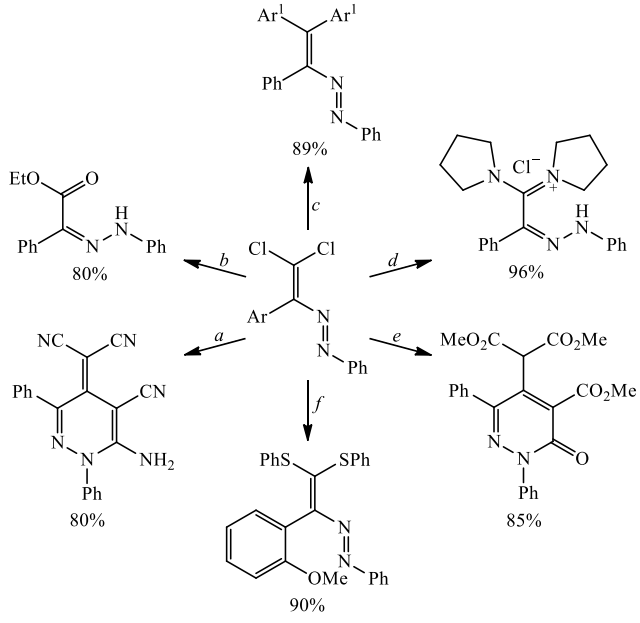
Реакция с N-замещенными гидразонами



новые строительные блоки

Hlg = Cl, Br; X = Cl, Br, CN, CO_2Et, CF_3.

Схема 5.14 (*продолжение*)



a: $CH_2(CN)_2$, NaH, THF, 20°C, 5 h; *b*: EtOH, reflux, 2 h; *c*: $Ar^1B(OH)_2$, S-Phos, K_3PO_4;
d: pyrrolidine, THF, 20°C, 5 h; *e*: dimethyl malonate, NaH, THF, 20°C, 5 h; *f*: PhSH, NaH, THF, 20°C, 6 h.

Схема 5.15

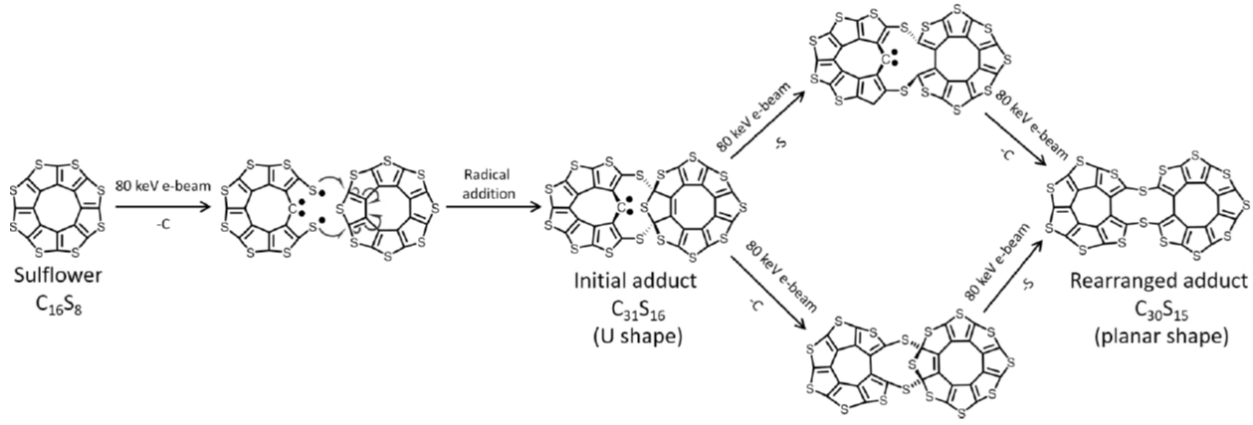


Схема 5.16

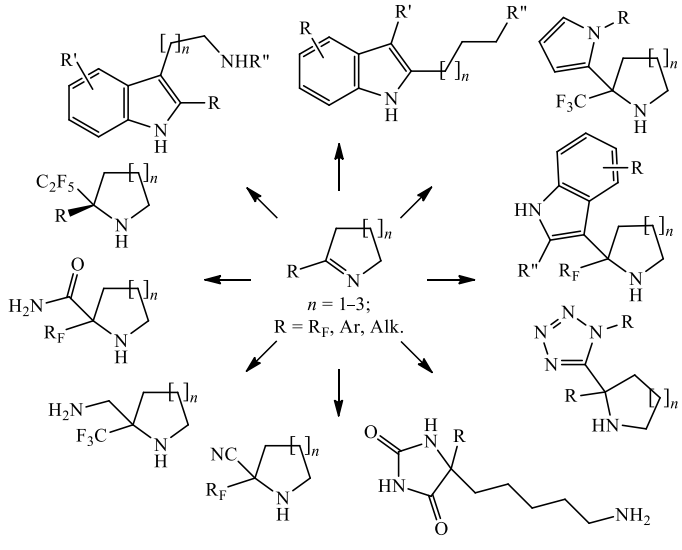
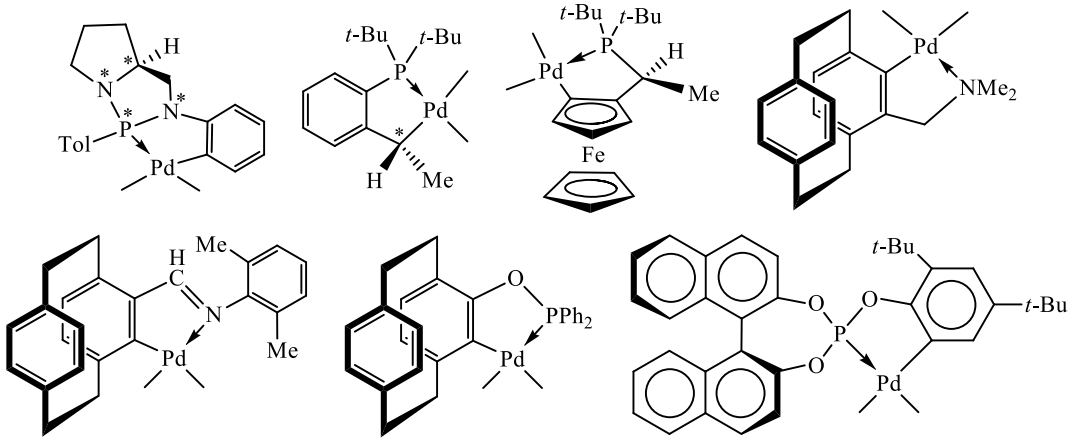
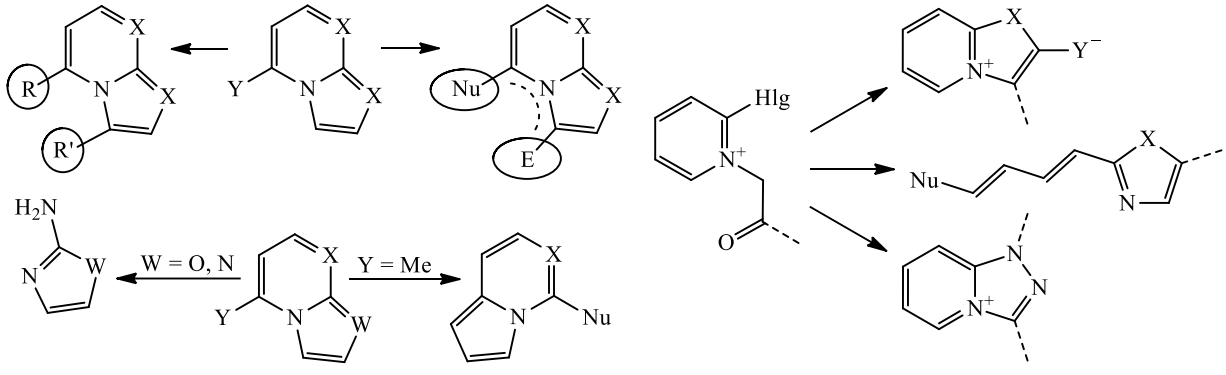


Схема 5.17



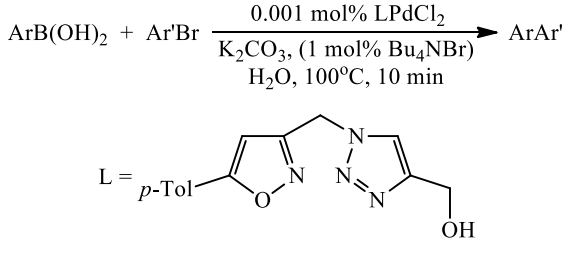
Группа **Е.В.Бабаева** на протяжении многих лет занимается химией индолизина и его гетероаналогов. Исследуются различные методы функционализации этих гетероциклов, включающие электрофильное и нуклеофильное замещение, кросс-сочетание и циклоприсоединение [369–371]. Изучаются взаимопревращения гетроциклов: пири(ми)динов в имид(окс)азолы, оксазолов в пирролы [372], азолопиридинов в индолизины, на базе которых разрабатываются эффективные методы синтеза природных веществ [373]. Также в сферу интересов группы входят новые реакции солей 2-галогенпиридиния, синтез необычных мезоионных веществ, твердофазный синтез, получение дендримеров и сверхъяркая флуоресценция (схема 5.18) [374].

Схема 5.18



Исследования **Н.А.Бумагина** направлены на разработку высокоэффективных каталитических систем для реакций кросс-сочетания в водных средах. За последние годы разработаны методы синтеза полигетерофункциональных 1,2-азолов, получены их комплексы с палладием и никелем [375]. Изоксазол-1,2,3-триазольные комплексы палладия $LPdCl_2$ являются настолько активными катализаторами реакций кросс-сочетания в водных средах, что могут быть использованы в следовых количествах (1–10 м.д.). Высокой каталитической активностью обладают также комплексы палладия с доступными аминопиридинами L_2PdCl_2 и $[L_4Pd]Cl_2$, L = DMAP, 4-аминопиридин и др. (схема 5.19) [376].

Схема 5.19



Впервые разработан перспективный и очень активный в катализе реакций кросс-сочетания и восстановления гибридный материал на основе модифицированного изоксазол-1,2,3-триазольными лигандами борида никеля, допированного палладием, Pd–Ni–B–L [377]. Способность композитов Pd–Ni–B–L образовывать устойчивые коллоидные растворы в метаноле открывает перспективу их простого нанесения на пористые носители и создания на этой основе активных многоразовых гетерогенных катализаторов.

В течение последних 10 лет **Ю.А.Устынюк** занимается разработкой новой стратегии построения высокоселективных рецепторов на катионы и анионы [378, 379], в основе которой лежит использование суперкомпьютерного моделирования на предварительном этапе работы с последующей конвергентной сборкой целевых структур из укрупненных структурных блоков. В ходе работы над этой темой получен ряд рецепторов, обладающих уникальными экстракционными свойствами, что открыло новые возможности в решении критически важных задач в разработках технологий разделения лантанидов и актинидов при переработке радиоактивных отходов и в других важных областях (рис. 5.1) [380–383].

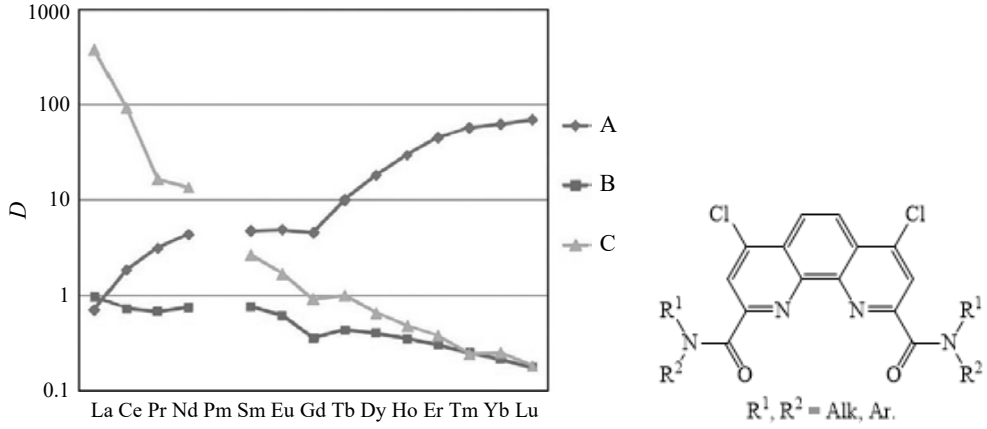
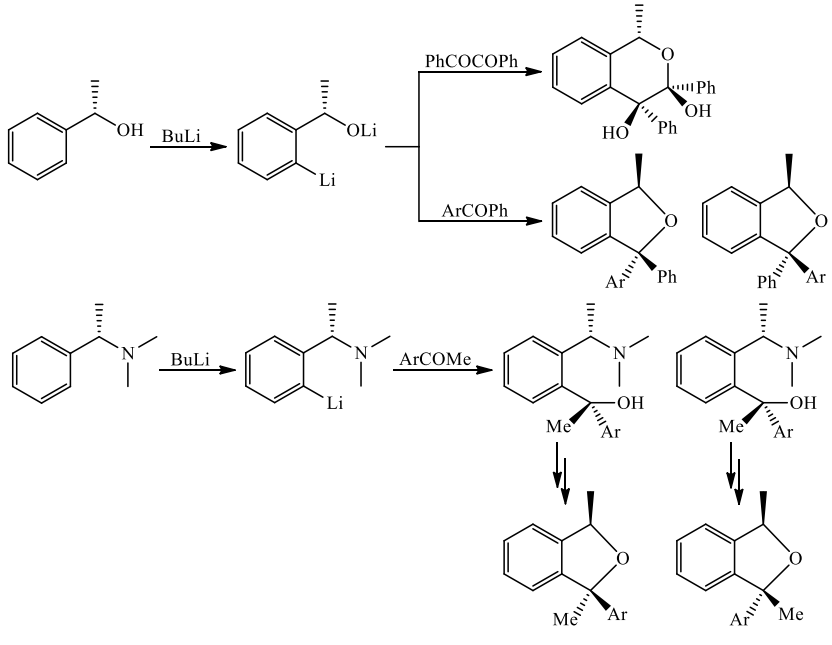


Рис. 5.1. Коэффициенты распределения ионов лантанидов при экстракции разработанными лигандами.

Группа **В.М.Демьянович** и **И.Н.Шишкиной** занимается вопросами асимметрического синтеза. В последние годы ими изучаются реакции металлирования хиральных фенилэтанола и N,N-диметилфенилэтиламина [384–386]. Последующие реакции с кетонами открывают возможность синтеза хиральных производных гидрированных изобензофуранов и изохромена. Полученные соединения содержат фрагмент, который является важной структурной единицей нескольких лекарств и содержится в большом количестве природных соединений (схема 5.20).

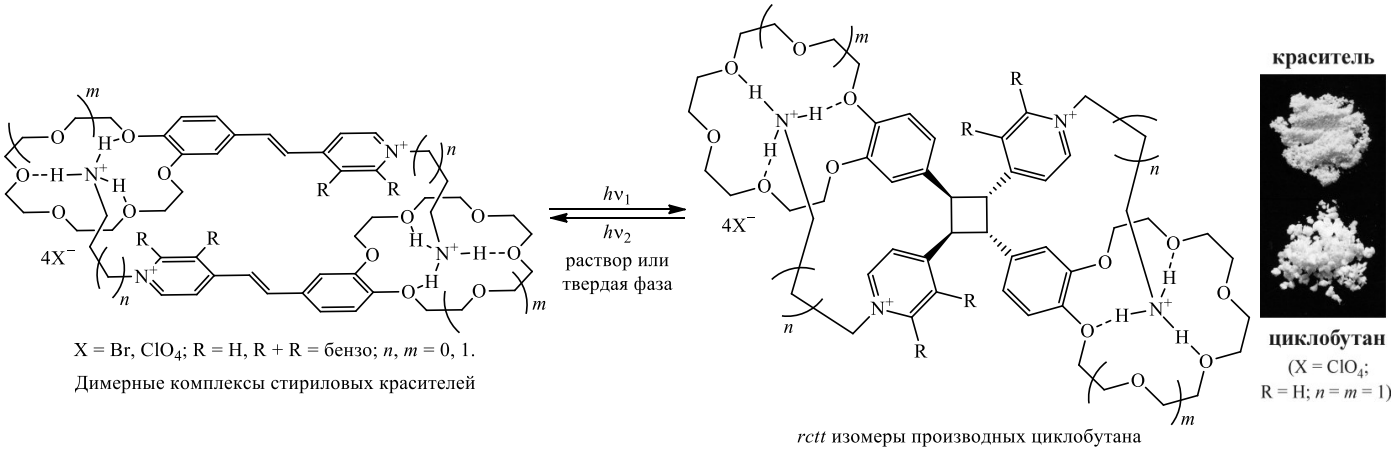
Схема 5.20



Основные направления научных исследований ***лаборатории супрамолекулярной химии и нанотехнологии органических материалов*** (СНОМ, создана в октябре 2011 г., **заведующий членкор РАН, профессор С.П.Громов**, заместитель – **профессор РАН С.З.Вацадзе**): синтез органических лигандов и тектонов для построения органических и координационных супрамолекулярных ансамблей; изучение процессов самосборки и самоорганизации в растворе, кристалле, в жидких кристаллах и гелях; исследование фотофизических свойств и фотохимических превращений супрамолекулярных наноразмерных систем и органических материалов на их основе; создание фотопереключаемых молекулярных устройств и фотоуправляемых молекулярных машин; дизайн, синтез и применение лигандов для радиофармацевтики, устройств органической электроники и биовизуализации. За период 2012–2017 г. лабораторией СНОМ были достигнуты следующие основные результаты.

Синтезированы стириловые красители, имеющие аммониоалкильный *N*-заместитель, способные к спонтанной димеризации в растворах, которая сохраняется и в кристаллическом состоянии. В димерных комплексах наблюдается стереоспецифическая реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения (ФЦП) с образованием производных циклобутана при облучении светом в растворах и в монокристаллах без их разрушения. Продемонстрирована возможность осуществления реакции ретро-ФЦП полученных производных циклобутана, приводящей к образованию исходных красителей (схема 5.21) [387, 388].

Схема 5.21



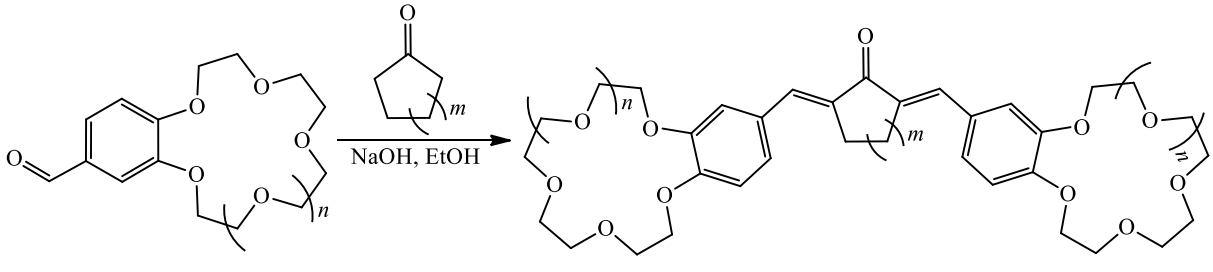
X = Br, ClO_4; R = H, R + R = бензо; *n*, *m* = 0, 1.

Димерные комплексы стириловых красителей

rctt изомеры производных циклобутана

Разработан синтез бискраунсодержащих дибензилиденовых производных циклопентанона, циклогексанона и циклобутанона (диенонов) на основе формилбензо-15(18)-краун-5(6)-эфиров [389] (схема 5.22). Проведено исследование фотофизических и фотохимических свойств бисазакраунсодержащих диенонов и модельных соединений – перспективных компонентов фотоактивных супрамолекулярных структур [390, 391].

Схема 5.22



n = 1, 2; *m* = 0–2.

Разработано кристаллохимическое описание топохимической реакции ФЦП, установлены причины отсутствия реакции для отдельных упаковочных мотивов и причины осуществления реакции без разрушения монокристалла, а также доказана возможность осуществления как прямой, так и обратной фотохимических реакций в одном монокристалле (рис. 5.2) [392].

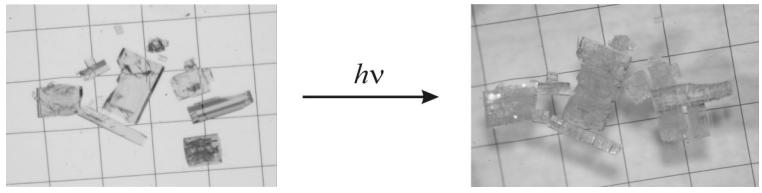
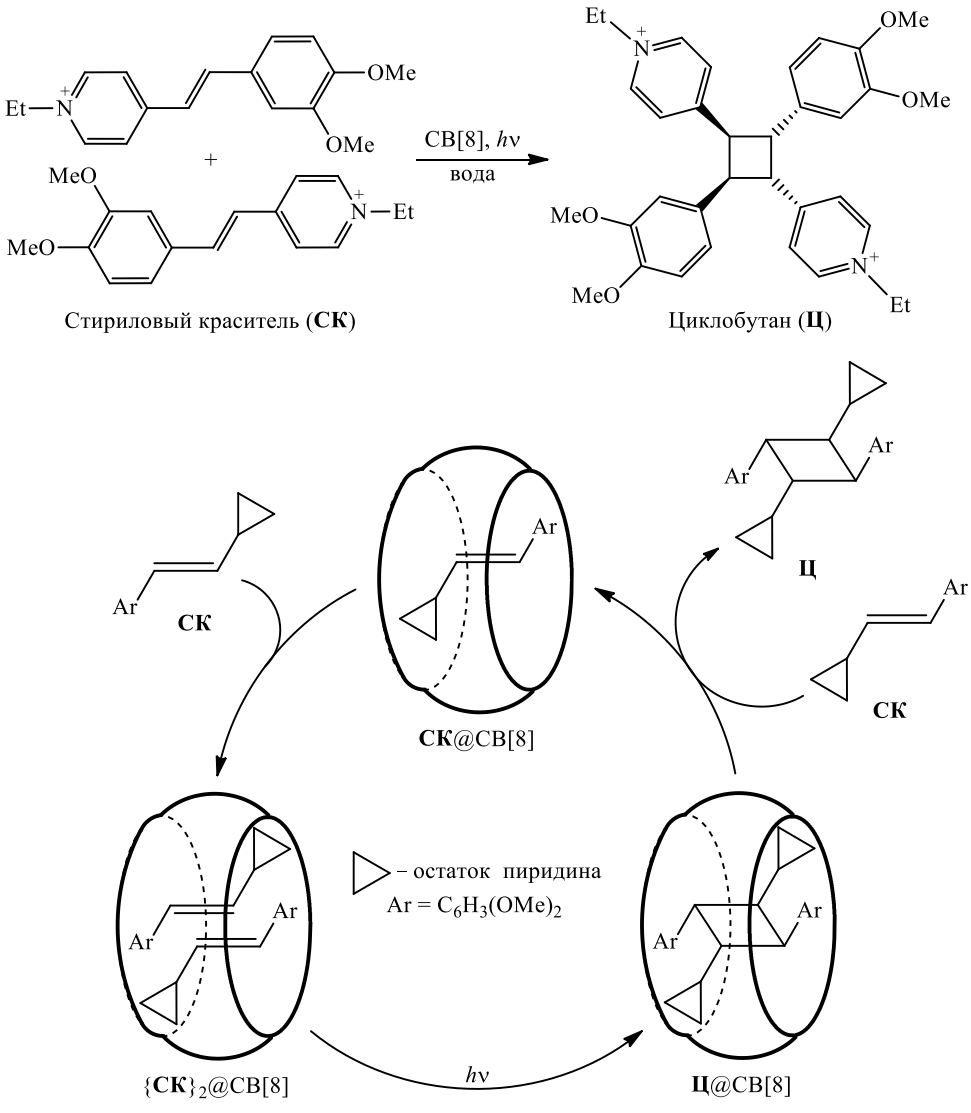


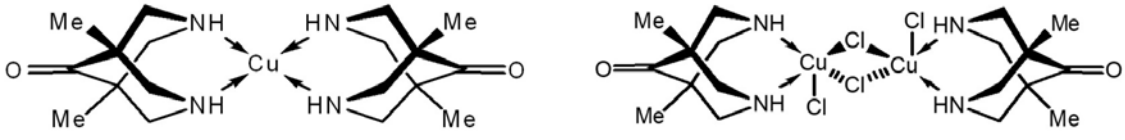
Рис. 5.2. Топофотохимические реакции типа монокристалл–монокристалл.

Изучен фотолиз растворов стирилового красителя (СК) в присутствии кукурбит[8]урила (CB[8]). В растворе присутствуют комплексы включения СК@CB[8] и $(СК)_2$@CB[8]. Система может работать в циклическом режиме как супрамолекулярный ассемблер стереоспецифической реакции ФЦП красителя СК с образованием производного циклобутана (Ц) (схема 5.23) [393].

Схема 5.23



Предложен новый супрамолекулярный синтон – комплекс бидентатного биспидина с 3D-металлом. Синтезирована серия комплексов диметилбиспидинона с солями Cu(II), Ni(II), Co(II) [394].

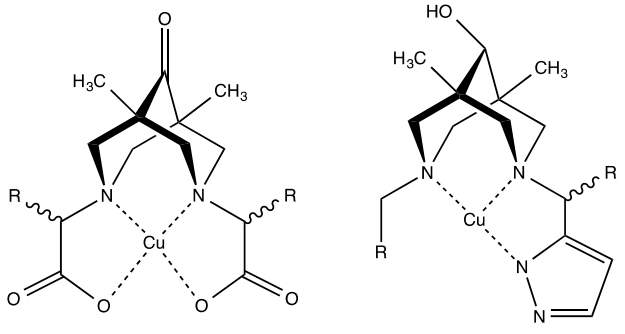


На основе производных биспидина впервые получены супрамолекулярные гели и металлогели, которые исследованы совокупностью физико-химических методов анализа, позволяющих определять молекулярную структуру, наноструктуру и макроскопические свойства объектов [395].

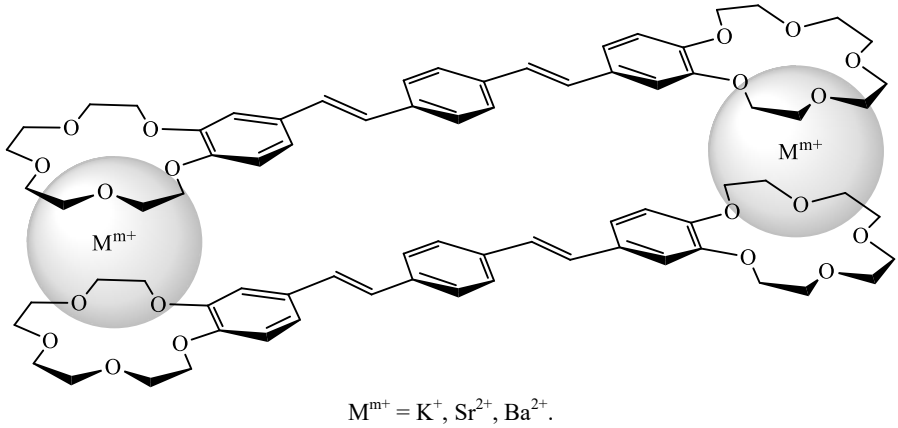
Среди ферроценсодержащих полимеров найдены перспективные наноматериалы, способные селективно связывать водород [396], при этом возможно управлять свойствами материала с помощью внешнего воздействия, то есть получены новые *стимулотропные* материалы.

Проведен докинг широкого круга биспидинов, в том числе ферроценсодержащих, в активные сайты тромбина и фактора Ха. Биспидиновый скаффолд обеспечивает необходимое пространственное расположение всех заместителей, при этом ферроценовый фрагмент идеально заполняет карман S4 [397].

Проведены направленный выбор и детальное систематическое изучение ряда диазамоно- и бициклических лигандов, способных эффективно образовывать хелатные комплексы с ионами меди(II), перспективных для изучения когнитивных процессов и влияния радиационного воздействия на нервно-психологическое состояние человека [398].

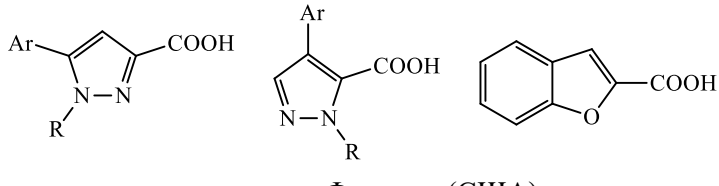


Разработан синтез бискраунсодержащих 1,3- и 1,4-дистирилбензолов, изучено их комплексообразование с катионами щелочных и щелочноземельных металлов, при комплексообразовании с ионами большого ионного радиуса образуются необычные биссэндвичевые комплексы, представляющие интерес для дальнейших исследований [399, 400].



$M^{m+} = K^+, Sr^{2+}, Ba^{2+}$.

Разработан синтез пиразолокарбоксилатов (и некоторых других видов гетероциклических карбоновых кислот с гетероатомом в *орто*-положении по отношению к карбоксильной группе) лантанидов, с атомарной точностью проявляющих люминесцентные свойства в видимом диапазоне, перспективных для использования в биологии и медицине [401], а также при создании устройств OLED.



Совместно с коллегами из университета штата Флорида (США) создана концепция стереоэлектронных хомелеонов – функциональных групп органических, неорганических и элементоорганических соединений, проявляющих как донорные, так и акцепторные свойства. В определенных условиях одни и те же функциональные

группы химических соединений могут проявлять свойства как доноров, так и акцепторов электронной плотности. Проявление конкретного эффекта определяется пространственным расположением фрагментов молекулы относительно основной ее части или взаиморасположением двух и более взаимодействующих молекул [402].

Тематика исследований ***лаборатории координационных металлоорганических соединений*** (**зав. лабораторией профессор Д.А.Леменовский**) исторически связана с синтезом и изучением физиологически активных элементоорганических и металлоорганических соединений, с дизайном новых типов лигандов и комплексов переходных металлов и РЗЭ [403]. В последние годы основным направлением научной деятельности лаборатории является разработка гомогенных катализаторов и процессов с целью создания новых функциональных материалов [404–410].

Одним из таких процессов является неклассический катализ Циглера–Натта в химии α-олефинов. В отличие от традиционного циглер-наттовского и одноцентрового катализа полимеризации, неклассические подходы позволяют получать такие продукты, как винилиденовые димеры и низкомолекулярные олигомеры α-олефинов с одной стороны, и с другой стороны, – поли-α-олефины, молекулы которых включают в себя сотни тысяч мономерных единиц. Для селективной димеризации и олигомеризации α-олефинов, катализируемой цирконоценами в присутствии минимальных количеств алюминийорганического активатора, предложена концепция механизма (рис. 5.3), расширяющая теоретические представления о природе одноцентрового катализа полимеризации. Сверхвысокие молекулярные массы полимеров достигаются применением нестандартных реакционных сред – перфторуглеводородов. Продукты неклассического ЦНК могут быть эффективно использованы в производстве моторных масел и смазочных материалов, в качестве присадок, влияющих на вязкостные характеристики и реологию нефтей и нефтепродуктов. Функциональные производные димеров α-олефинов с регулируемой липофильностью демонстрируют высокую эффективность в экстракции РЗЭ [411]. Контролируемая олигомеризация этилена с переносом цепи, катализируемая сэндвичевыми комплексами РЗЭ [409], открывает

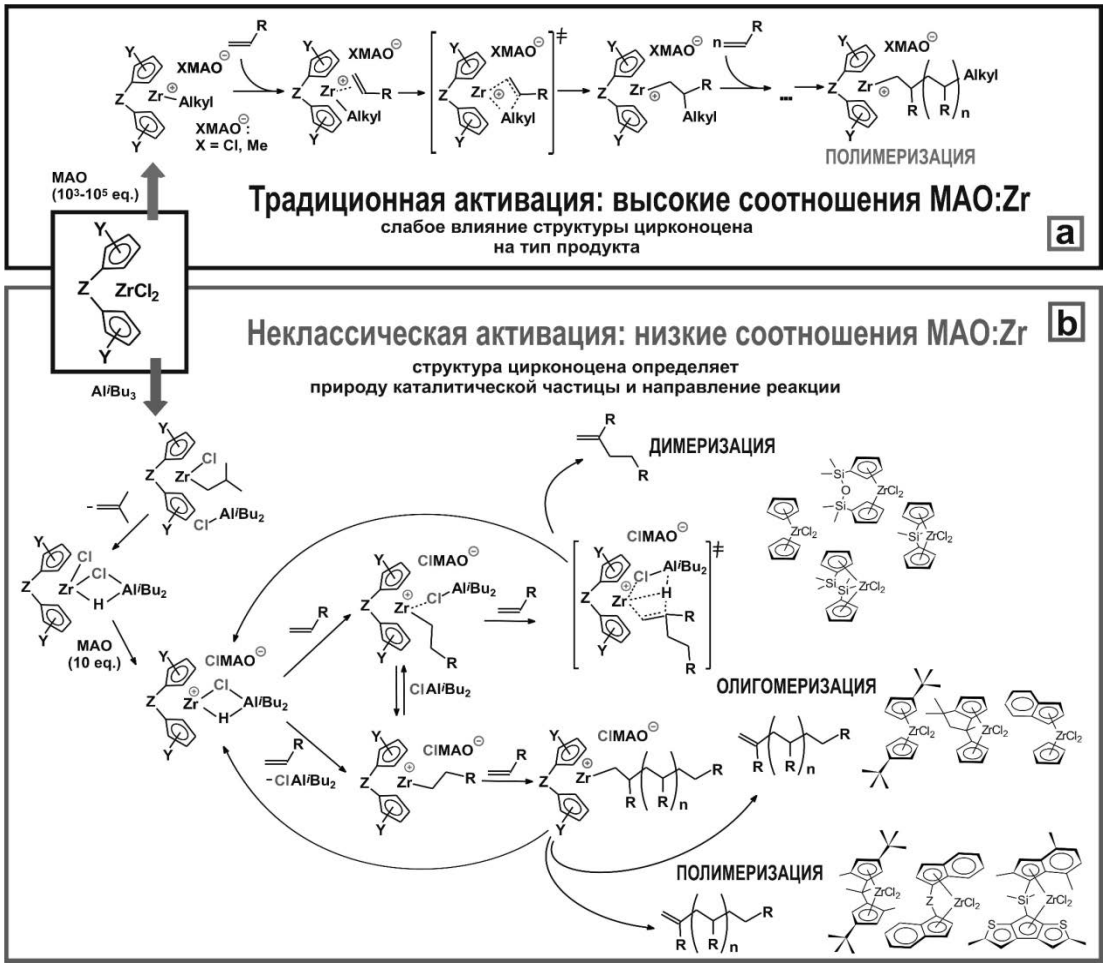
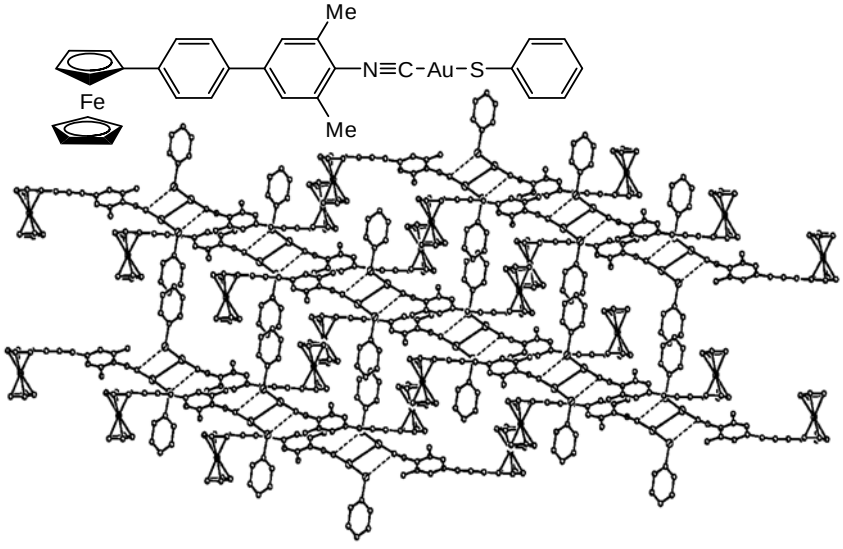


Рис. 5.3. Традиционный и неклассический цирконоценовый катализ: обратимая координация R_2AlCl как фактор, определяющий пути превращений α-олефинов.

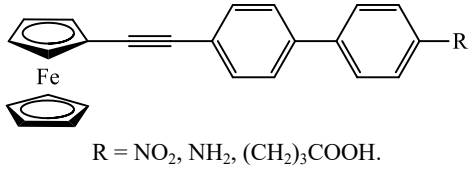
путь к получению блок-сополимеров олигоэтилена с циклическими эфирами. Каталитическая полимеризация циклических эфиров является не менее важным направлением исследований лаборатории КМОС. Разработка новых эффективных катализаторов полимеризации лактонов и лактидов [410] открывает путь к полимерным материалам биомедицинского назначения.

В лаборатории разрабатываются актуальные материалы и их предшественники. Одним из важных направлений этой деятельности является создание комплекса технологий, позволяющих получать двойные и тройные сополимеры на основе акрилонитрила – прекурсоры углеродного волокна [412]. Особенно перспективной выглядит работа по синтезу полиакрилонитрилов в сверхкритических средах [413]. Реализация этой идеи позволит создать экологически чистую технологию получения прекурсора углеродного волокна.

Еще одно направление лаборатории – синтез и исследование структуры металлоорганических соединений, содержащих протяженный структурный фрагмент как жесткий, построенный из остовов бифенила, терфенила и ацетилена, так и гибкий, представляющий собой алкильную цепь [414–417]. Такие соединения являются металломезогенами, то есть материалами, проявляющими жидкокристаллические свойства, которые можно регулировать, изменяя, например, валентное состояние металла. Структура этих комплексов может определять их термические, оптические, электронные и магнитные характеристики. В первую очередь, здесь следует сказать о производных ферроцена и золота. Для золота весьма характерны так называемые аурофильные взаимодействия, приводящие к образованию связей между молекулами. Взаимодействия Au…Au зачастую приводят к образованию причудливых структур, например, бесконечных лент в кристалле изоцианидного комплекса тиофенолята золота.



Сходная упаковка наблюдается в кристаллах би- и терфенильных производных ферроцена, не содержащих золота. Общим в этих случаях является то, что объемный ферроценильный фрагмент не препятствует формированию лент из атомов золота (рис. 5.3) или сходных лент из бифенильных фрагментов, связанных ван-дерваальсовыми силами. В последнее время усилия были сосредоточены на целенаправленном синтезе соединений, в которых с ферроценильным фрагментом связан стержнеобразный участок с концевой функциональной группой.



R = NO_2, NH_2, $(CH_2)_3COOH$.

Соединения такого типа получаются с помощью открытой в лаборатории реакции алкинилирования ферроцена терминальными алкинами. Используя эту реакцию, можно получить и ферроценилацетилен, а из 4-бромфенилферроцена и 4-бромфенилэтинилферроцена получены соответствующие бороксины. Кросс-сочетанием этих бороксинов, а также ферроценилацетилена с арилиодидами и -бромидами синтезирована серия различных ферроценильных соединений со стержнеобразным участком структуры. Оказалось, что ряд таких соединений,

содержащих концевой гетероциклический фрагмент, проявляют выраженную цитотоксичность, в частности, по отношению к клеткам опухоли яичников SCOV3 и молочной железы MDA-MB-231 человека.

В сферу научных интересов ***лаборатории физико-химических методов анализа строения вещества*** (**зав. лабораторией профессор А.Т.Лебедев**) входит прогнозирование направления и выхода химических реакций в растворе на базе масс-спектров исходных реагентов, исследования в области химической экологии и протеомики.

Все известные перегруппировки органических соединений с успехом протекают не только в растворе, но и в газовой фазе в условиях масс-спектрометрических экспериментов. Интересная информация получена по превращениям диазосоединений, *орто*-замещенных фенилциклопропанов, полизамещенных пиридинов, разнообразных триазолов и тиадиазолов, других гетероциклических соединений [418]. Масс-спектрометрия – надежный метод идентификации структуры изомеров, продуктов трансформации в окружающей среде, природных соединений. Несколько десятков работ сотрудников лаборатории посвящены этому направлению [419–422].

Масс-спектрометрия объектов окружающей среды – важнейшее направление исследований во всем мире, поскольку полученные результаты позволяют принимать правильные решения по сохранению здоровья людей и экосистем в целом. В лаборатории физико-химических методов анализа это направление связано с изучением загрязнения органическими соединениями воды, почвы, снега, воздуха, биоты в различных регионах Европы и Азии, с исследованиями побочных продуктов дезинфекции питьевой воды [423–425]. Много внимания уделяется использованию наиболее эффективных методов масс-спектрометрии, включая двумерную газовую хромато-масс-спектрометрию, тандемную масс-спектрометрию, масс-спектрометрию высокого разрешения. Основное внимание уделяется поиску новых экотоксикантов, составлению списков приоритетных загрязняющих веществ, детализации путей трансформации ксенобиотиков в окружающей среде. В частности, предложен эффективный метод оценки загрязнения воздуха на базе анализа образцов снега [423], предложен список приоритетных загрязняющих веществ для Москвы [423], Байкала [424], ряда других территорий, начаты исследования загрязнения Арктики. Примером изучения трансформации природных и антропогенных органических соединений в условиях подготовки питьевой воды могут служить работы [422, 425].

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам представляет собой серьезную проблему для современной фармацевтики. Одним из ее решений является разработка лекарств с принципиально отличным механизмом действия. Перспективный вариант связан с применением природных антимикробных соединений. В частности, пептидный сектрет амфибий является единственным оружием этих животных не только против микроорганизмов, но и против хищников. При этом лягушки живут на нашей планете уже сотни миллионов лет. Десять лет назад в лаборатории физико-химических методов анализа начались исследования по секвенированию пептидов лягушек. За это время в лаборатории установлены последовательности более 200 пептидов, значительно усовершенствована методика масс-спектрометрического секвенирования, предложены надежные методы преодоления трудностей, связанных с длиной пептидов, присутствием дисульфидных мостиков, а также изобарных и изомерных аминокислот в цепи, с циклизацией коротких пептидов. Создан подход, позволяющий установить аминокислотную последовательность любых природных пептидов [426–432]. Предложен надежный метод дифференцирования изомерных лейцина и изолейцина в цепочке белков и пептидов на базе тандемной масс-спектрометрии [426], решать проблемы секвенирования внутри дисульфидных циклов [427], а также циклизации коротких пептидов [428]. Масс-спектрометрия позволила решать не только проблемы с сиквенсом пептидов, но и таксономичие задачи. В частности, исследования позволили найти пептиды-биомаркеры для различения лягушек близкородственных видов, и даже разных популяций одного вида [429]. Пептиды лягушек позволяют надежно классифицировать этих земноводных. Кроме того, использование изотопных сдвигов и дефектов масс, легко получаемых из кластеров молекулярных ионов, дает возможность предполагать тип биологической активности новых пептидов [429].

Электрохимические методы, помимо решения аналитических задач, могут быть использованы для направленной редокс-активации заданных реакционных центров в молекуле реагента, являясь, тем самым, дополнительным мощным инструментом в руках химика-синтетика, занятого направленным органическим синтезом. Современные требования химии устойчивого развития выдвигают на первый план вопросы экологичности, а также регио- и стереоселективности химических процессов. Электрохимическая активация реакций, позволяющая получать высокореакционноспособные частицы без использования активных металлов и других экотоксикантов, лежит в русле этих тенденций, достаточно давно и широко используется в органическом синтезе. Пионерским направлением в этой области исследований является сочетание направленной электрохимиче-

ской активации реагента на электроде и традиционных способов наведения хиральности в растворе. Этот подход может быть реализован введением реагента в координационную сферу металлокомплекса с хиральным лигандным окружением и проведением последующих электрохимически активируемых превращений. Эффективность предложенного подхода была наглядно продемонстрирована на примере направленной функционализации аминокислот в координационной сфере Ni(II) [433–436]. Это позволило получить прямые предшественники оптически чистых недоступных ранее аминокислот, которые представляют большой практический интерес. В частности, были получены первые представители функционализированых α-фуллерензамещенных аминокислот [435]. Более того, впервые были выделены в индивидуальном виде стереоизомерные ($^{f,t}A$ и $^{f,t}C$) 1,4-аддукты C60 [435]. Ранее этот класс соединений получали только в виде рацематов.

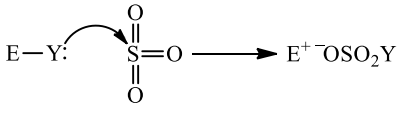
Вопросам химической экологии основное внимание уделяет ***лаборатория физической органической химии*** **(зав. лабораторией профессор В.С.Петросян)**. В последние годы повсеместно, в том числе и в России, широкое распространение получило загрязнение природных водоисточников цианобактериями, и, как следствие этого, гетероциклическими цианотоксинами, делающими невозможным использование этих водоёмов в качестве источников питьевого водоснабжения, а также в целях рекреации, в том числе рыборазведения для любительской рыбалки. Одной из наиболее перспективных в этом смысле биотехнологий является вселение (альголизация) в природный водоём штамма зелёной микроводоросли Chlorella vulgaris ИФР №С-111 [437–439]. За счёт особенностей развития этого штамма и продуктов его жизнедеятельности, в состав которых входит пероксид водорода, происходит достаточно быстрое угнетение цианобактерий. В течение последних лет проведён ряд исследований, направленных на изучение и совершенствование данного метода. Последовательной альголизации были подвергнуты несколько водоёмов Подмосковья [437–439].

Начиная с 2008 г. в лаборатории проводится ряд работ, направленных на выбор биоиндикаторов качества вод, подаваемых на станцию из природных водоисточников, которые могли бы в считанные минуты дать интегральную информацию о внезапном ухудшении качества воды. Разработана система постоянного слежения за загрязнением поступающей на станцию природной воды приоритетными токсикантами, в том числе органической и металлоорганической природы, с помощью оптической кардиографии пресноводных моллюсков [440]. За разработку данной системы коллективу авторов под руководством В.С.Петросяна присуждена Национальная экологическая премия «ЭкоМир» 2011 г. (I место в номинации «Научные и технические достижения»). Проведены определение пороговых значений концентраций разнообразных токсикантов (тяжёлые металлы и фосфорорганические пестициды) и оптимизация работы данной системы [441, 442], а также выработан альтернативный подход к индикации стрессового воздействия, основанный на детектировании «одновременного» изменения характеристик кардиоритмов у моллюсков вне зависимости от их начального состояния и характера изменений. Было проведено количественное и качественное исследование смесей галогенорганических соединений, образующихся в процессе обработки природной воды [438, 439, 443].

В ***лаборатории биологически активных органических соединений*** со времени ее создания в 1969 г. традиционно разрабатываются методологические основы получения новых азотсодержащих гетероциклических соединений: общие эффективные методы синтеза замещенных индолов и изомерных азаиндолов, производных пиразола, а также других азотсодержащих гетероциклов. Другим направлением исследований является поиск новых реакций активированного электрофильного присоединения слабых электрофилов.

Научная группа **заведующего лабораторией БАОС, д.х.н., профессора Н.В.Зыка** занимается поиском новых электрофильных реагентов на основе реакций электрофильного присоединения к непредельным соединениям (алкенам, алкинам, аренам, гетаренам и циклопропанам) слабых электрофилов, активированных кислотами Льюиса различной природы. Предложен метод сульфатно-активированного электрофильного присоединения N, S и Hlg-содержащих электрофилов к алкенам с использованием триоксида серы (схема 5.24) [444].

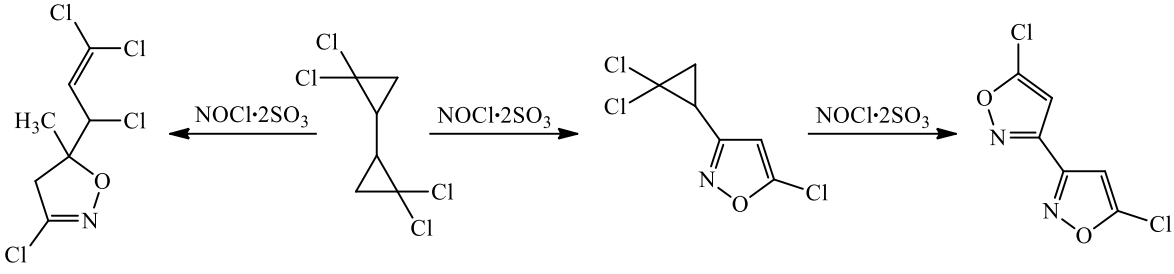
Схема 5.24



E = Hlg, ArS, NO, NO_2; Y = Hlg, OR, NR_2, SO_2R и др.

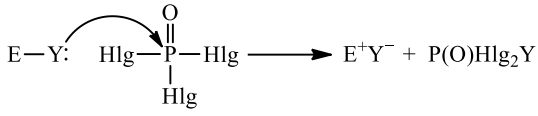
Показана возможность электрофильного нитрозирования циклопропанового кольца, сопровождающегося последующей гетероциклизацией (схема 5.25) [445, 446].

Схема 5.25



Впервые предложен простой, удобный и универсальный метод синтеза замещенных сульфидов, селенидов, нитратов, нитритов, галогенидов с использованием в качестве активирующих слабые электрофилы сореагентов доступных неорганических соединений – оксогалогенидов и галогенидов фосфора и кремния (схема 5.26) [447, 448].

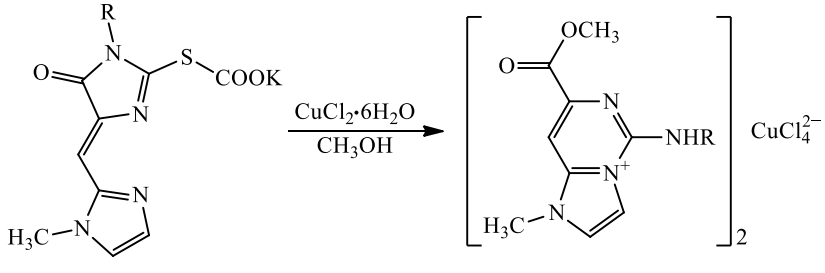
Схема 5.26



E = ArS, ArSe, NO; Y = NR_2, OR и др.

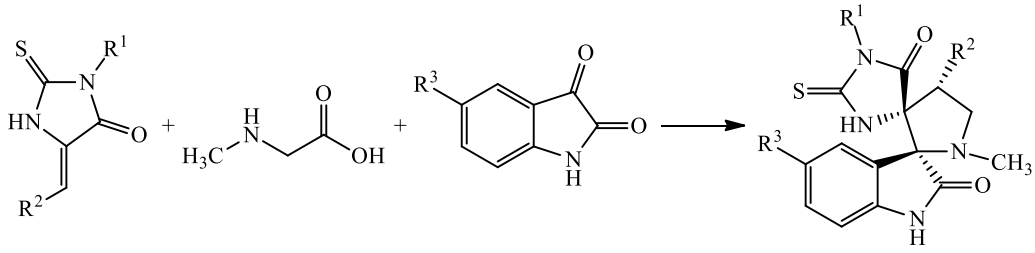
Основным направлением исследований группы **д.х.н., профессора Е.К.Белоглазкиной** является моделирование активных центров металлоферментов и создание их синтетических аналогов – низкомолекулярных модельных систем, способных осуществлять различные процессы синтетической органической химии с эффективностью и селективностью, сравнимой с биохимической. В большинстве случаев максимальная активность металлокомплексного катализатора обеспечивается правильным подбором органического лиганда, обеспечивающего близкую к наблюдаемой в природном ферменте геометрию координационного окружения иона металла и близость редокс-характеристик модельного металлокомплекса к характеристикам нативного фермента. Получена серия медь- и кобальтсодежащих координационных соединений – функциональных аналогов N_2O [449] и NO-редуктаз [450], а также никельсодержащих комплексов – катализаторов электрохимически индуцированных реакций алкилирования. Помимо этого, исследуется реакционная способность органических лигандов в реакциях с солями переходных металлов (окисление и дегидрирование лиганда, нуклеофильное замещение в молекуле лиганда в процессе комплексообразования, гетероциклизации и рециклизации) (схема 5.27) [451].

Схема 5.27



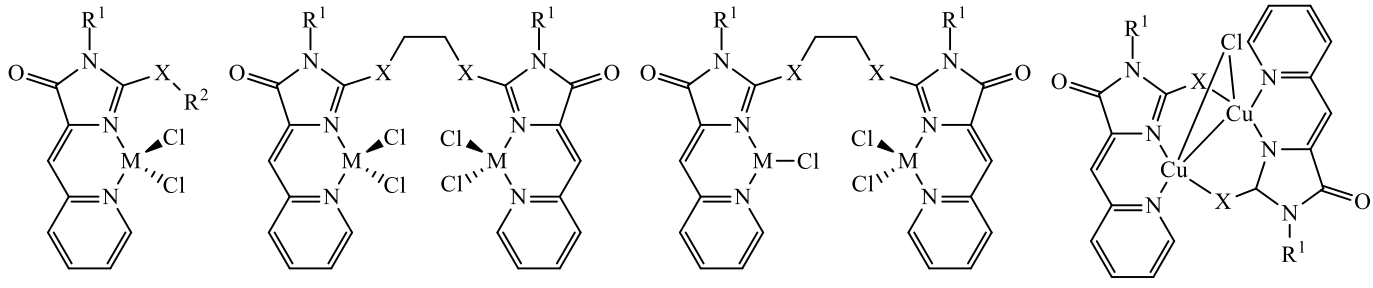
В группе **д.х.н., профессора А.Г.Мажуги** проводится синтез новых органических и координационных соединений с целью поиска новых противоопухолевых препаратов. Синтезирована и исследована серия 5-арилидензамещенных гидантоинов, 2-тиогидантоинов и их S-алкилированных производных, 1,3-оксазолонов, имидазолонов и серия диспиросоединений – продуктов 1,3-диполярного присоединения к вышеуказанным гетероциклам азометинилидов, генерируемых в результате конденсации–декарбоксилирования N-алкилированных аминокислот и изатинов (схема 5.28) [452].

Схема 5.28



Разработана общая стратегия синтеза биологически активных координационных соединений переходных металлов с органическими лигандами ряда имидазол-4-онов и имидазолин-4-онов, основанная на найденных эмпирическим путем надежных методах синтеза и включающая выбор структурных блоков, методы их создания, последовательность и способы включения этих блоков в структуру молекулы (схема 5.29) [453].

Схема 5.29



X = S, Se; M = Cu, Co.

Научная группа **в.н.с., профессора М.А.Юровской** исследует методологические основы синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений. Разработаны новые удобные методы синтеза замещенных индолов, изомерных азаиндолов, азабензофуранов и других азотсодержащих гетероциклов [454–456]. Предложено два принципиально новых подхода к решению задачи создания универсальных и эффективных методов синтеза соединений этого класса – использование в реакции Фишера N-оксидов изомерных пиридилгидразонов кетонов и распространение разработанного ранее метода построения замещенных индолов для синтеза производных изомерных азаиндолов на основе катализируемого солями меди и железа внутримолекулярного образования связи C–N. Группа также имеет большой опыт работы по синтезу пиразол-2-инов, содержащих функциональные заместители в различных положениях пиразолинового кольца. Это позволяет планировать синтез неизвестных ранее замещенных пиразол-2-инов как на основе замещенных бензальдегидов, так и на основе гидразина и замещенных арилгидразинов [457].

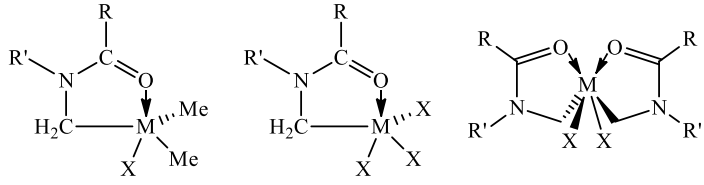
Область исследований научной группы **д.х.н., профессора В.И.Теренина** – химия конденсированных гетероциклов с мостиковыми атомами азота [458]. Помимо этого, проводится изучение новых синтетических аспектов реакции Фишера [459].

6. Кафедра химии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Современный этап научных исследований начался в 1973 г. с приходом на дожность заведующего кафедрой Ю.И.Баукова – выпускника химического факультета МГУ, ученика академика А.Н.Несмеянова и профессора И.Ф.Луценко, а позже, в 1992 г. – выпускника МХТИ им. Д.И.Менделеева (ныне РХТУ) В.В.Негребецкого, заведующего кафедрой с 2011 г. по настоящее время. Научно-исследовательская работа кафедры включает несколько приоритетных направлений.

Гипервалентные соединения кремния, германия и олова. Характерной особенностью гипервалентных (пента- и гексакоординированных) комплексов является координационная связь O→M (M = Si, Ge, Sn), определяющая всю совокупность физических, химических и биологических свойств таких комплексов: необычная структура, часто повышенная по сравнению с обычными тетракоординированными соединениями реакционная способность, стереохимическая нежесткость, а также специфическая биологическая активность. Синтезированы и исследованы нейтральные монохелатные пентакоординированные [460–466] и бисхелатные гексакоординированные [467, 468] внутрикомплексные соединения, содержащие бидентатные C,O-координирующие лиганды (схема 6.1).

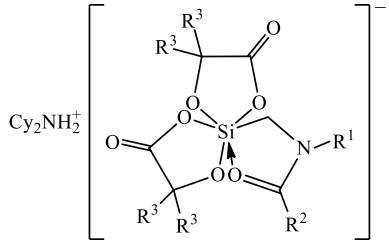
Схема 6.1



M = Si, Ge, Sn; X = Hlg; R, R' = Alk, Ar, $(CH_2)_n$ (n = 3–5); RC(=O) – фрагмент N-органосульфонилпролина.

Получены ионные внутрикомплексные соединения, содержащие бидентатные O,O- и C,O-координирующие лиганды: бисхелатные пентакоординированные катионные комплексы $\{XSi[OCH(R)C(O)NMe_2]_2\}Y$ (X = Cl, Alk, Ph, $BrCH_2$; R = H, Ph; Y = Cl, HCl_2, $HgBr_3$), тетрафторбораты $[(LCH_2)_2Si(F)]BF_4$ (LCH_2 – моноанионные N-(метил)ацетамидометильный, 2-оксопергидроазепинометильный, 2,2-диметилбензо-1,3-оксазин-4-он-3-метильный и 4-метил-2-оксохинолинометильный C,O-координирующие лиганды) [469], гермилиевые ионы $\{ClGe[OCH_2C(O)NMe_2]_2\}HgCl_3$ [470] и производное энантолактама, трифлат $(L^8CH_2)_2Ge(Cl)OTf$ [468], а также трисхелатные анионные гиперкоординированные «смешанные» комплексы с одним потенциальным C,O-хелатным и двумя O,O-хелатными лигандами [471, 472] (**г.н.с. А.Г.Шипов** и **г.н.с. А.А.Корлюков**) (схема 6.2).

Схема 6.2



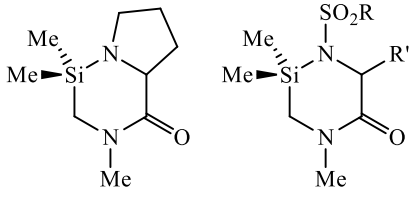
R^1, R^2 = H, Alk, Ar; R^3, R^3 = Alk, Ar, $(CH_2)_n$ (n = 3–5); Cy_2NH_2 – дициклогексиламин.

Работы **доцентов Н.А.Калашниковой** и **С.Ю.Быликина** направлены на синтез и исследование катионных (O,S)-бисхелатов кремния и германия $[MeSi(CH_2COONMe_2)_2]Cl$ и $[MeSi(CH_2COONMe_2)_2]Br$ [473], а также новых типов силацикланов, бициклического силациклана с фрагментом пролина [470] и 1-органосульфонил-2-сила-5-пиперазинонов [474] – прекурсоров гиперкоординированных комплексов в реакциях размыкания силацикла по связи Si–N различными реагентами (схема 6.3).

На протяжении многих лет эти исследования проводятся в сотрудничестве с Иркутским институтом химии СО РАН (академик М.Г.Воронков, профессор В.А.Пестунович), лабораторией рентгеноструктурного анализа ИНЭОС РАН (члены-корреспонденты РАН Ю.Т.Стручков и М.Ю.Антипин, д.х.н. А.А.Корлюков), Институтом металлоорганической химии РАН, Нижний Новгород (профессор А.Н.Егорочкин), химическим факультетом

МГУ (группа доцента Г.С.Зайцевой), Открытым университетом (Великобритания, профессора А.Бассиндейл и П.Тэйлор) [460–477].

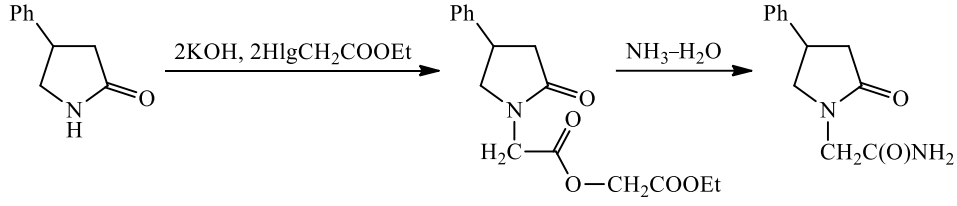
Схема 6.3



R = Me, 4-MeC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$; R' = H, Me, CH_2CHMe_2.

Химия физиологически активных соединений (ноотропы и антиоксиданты). Ноотропный препарат фенотропил (карфедон), по ноотропной активности значительно превосходящий пирацетам и другие известные к тому времени ноотропы, обладающий выраженными психоактивирующими, противосудорожными, антигипоксическими, антитоксическими и адаптогенными свойствами, был впервые синтезирован сотрудниками кафедры химии РНИМУ [478] (схема 6.4). За данные исследования профессор Ю.И.Бауков, г.н.с. А.Г.Шипов и с.н.с. Е.П.Крамарова удостоены премии фонда гражданского интеллектуального проекта ВИРА в области науки, промышленности, образования и просвещения (2006 г.). Запатентована новая перспективная композиция, превосходящая фенотропил по целому ряду показателей [479].

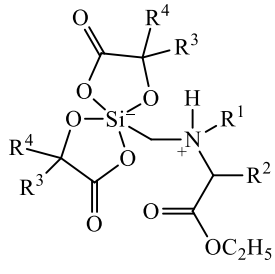
Схема 6.4



Hlg = Cl, Br.

Интенсивно разрабатываются методы синтеза, изучения строения и биологической активности новых цвиттерионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α-амино- и α-гидроксикислот [480] (схема 6.5). Подобные комплексы гипервалентного кремния могут быть перспективны в качестве лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза, а также могут проявлять кардиопротекторные свойства.

Схема 6.5



В продолжение изучения новой гетероциклической системы производных 2-сила-5-пиперазинона [474] в настоящее время разрабатывается стратегия синтеза на их основе ранее неизвестных N-сульфонильных производных аминокислот (глицина, аланина, пролина, саркозина). Кроме того, проводится синтез и исследование биологической активности новых соединений на основе химически модифицированных биофлавоноидов, в частности, известного природного БАВ кверцетина, направленные на усиление их антиоксидантной и противоопухолевой активности.

Доклинические испытания и фотохимическая антимикробная терапия. В настоящее время кафедра химии совместно с отделом медицинской химии и токсикологии выполняет доклинические испытания потенциально биологических активных соединений как для собственных разработок, так и для сторонних организа-

ций (*in vitro* и *in vivo*). Исследования *in vivo* на лабораторных тест-системах (грызуны) проводятся в виварии барьерного типа, в котором содержатся животные, не несущие в себе специфическую патогенную микрофлору, то есть у этих животных нет скрытых хронических заболеваний, которые могут делать незаметным положительный эффект от применения лекарственного вещества, а также маскировать неблагоприятные эффекты (животные SPF типа). Исследования проводятся в формате *надлежащей* лабораторной практики (GLP).

На основании измерений спектров поглощения фталоцианина цинка (ZnPc) и тетрасульфонатфталоцианина меди ($CuPcS_4$) в ДМСО при возрастающей концентрации ZnPc и $CuPcS_4$ (от 1 до 14 мкмоль/л) установлено отсутствие агрегирующей способности фталоцианинов в исследованных условиях, при этом сооответствующие спектры имеют характерный вид, а именно B-полосу (полоса Соре) в диапазоне 300–400 нм, электронно-колебательную полосу при 615 нм, интенсивную Q-полосу поглощения при 675 нм. Мероцианин 540 – потенциальный фотосенсибилизатор для ФДТ – агрегирует в водных растворах NaCl при концентрациях соли, превышающих критическую концентрацию формирования агрегатов [481].

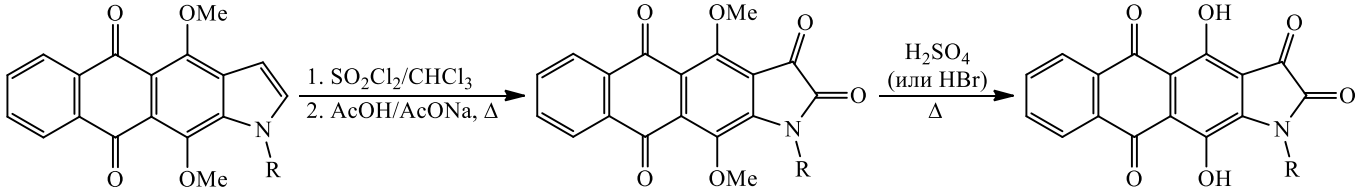
———

7. Кафедра органической химии РХТУ им. Д.И.Менделеева

Исследования кафедры (**заведующий профессор РАН А.Е.Щекотихин**) традиционно связаны с развитием химии гетероциклических соединений и их практического применения. Одна из тематик кафедры (**профессор В.Ф.Травень**) посвящена синтезу производных кумарина и его аналогов, а также разработке на их основе флуорофоров, флуоресцентных меток, фотохромов, сольватохромных и сенсорных материалов (**доценты Т.А.Чибисова**, **Н.А.Пожарская**, **И.В.Иванов** и др.). Другая область исследований кафедры связана с синтезом и изучением свойств биологически активных веществ. В ходе работ, начатых в 80-е годы под руководством профессора Н.Н.Суворова, направленных на синтез и изучение поликонденсированных производных индола, был выявлен высокий биологических потенциал нафтоиндолов (пирролоантрахинонов). Поэтому в последние годы пристальное внимание в научной работе кафедры уделялось разработке методологии синтеза гетарен-антрацендионов, систематическому изучению их химических и биологических свойств и выявлению связей структура–активность.

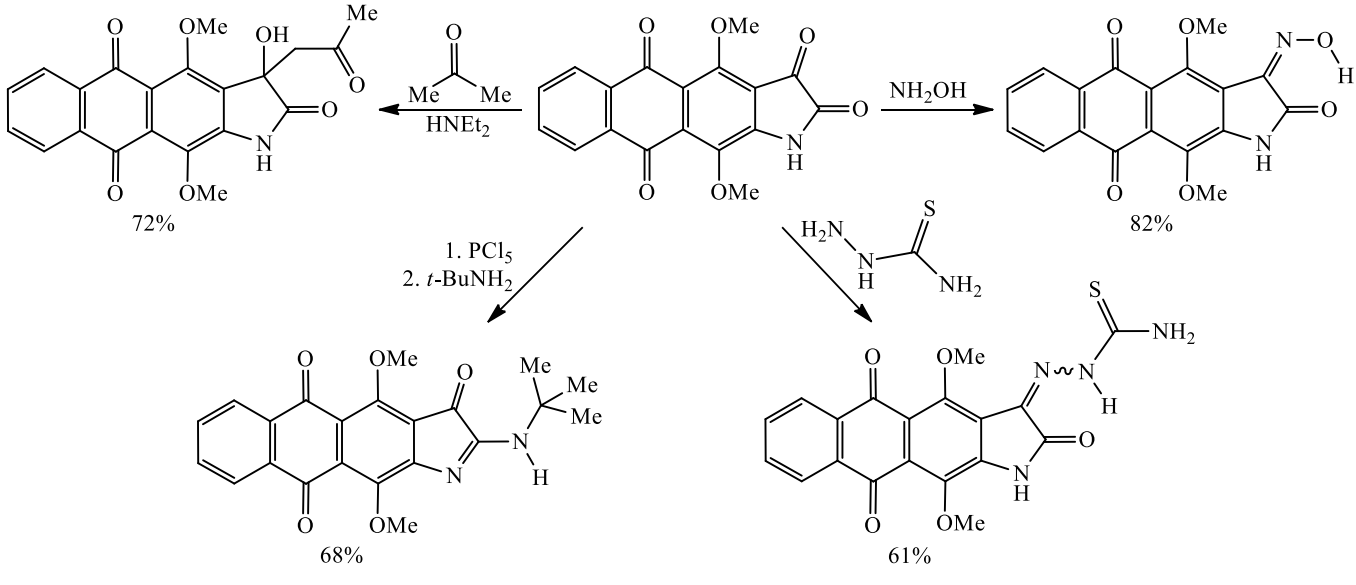
Исследование производных нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона (нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона) является новым направлением в изучении поликонденсированных аналогов изатина. Разработан препаративный способ получения 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона и его *N*-алкильных производных, основанный на хлорировании нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов сульфурилхлоридом и последующем гидролизе в уксусной кислоте (схема 7.1) [482]. Кроме того, найдены эффективные способы деметилирования 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]-изатин-5,10-дионов.

Схема 7.1



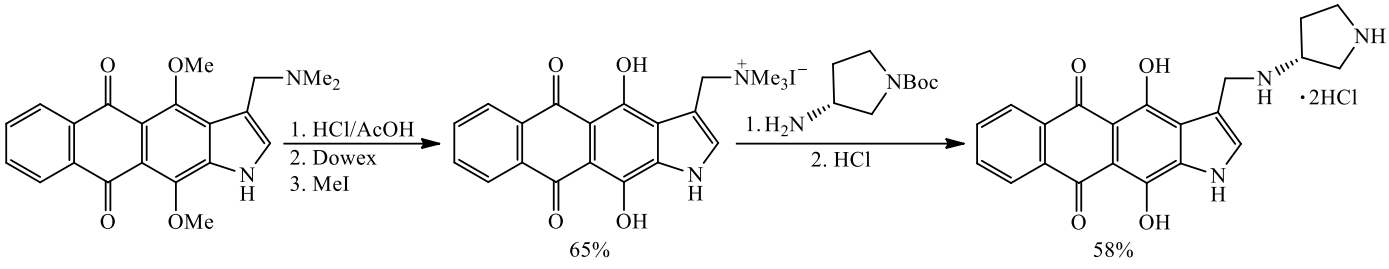
4,11-Диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион был трансформирован в ацетонид, оксим и тиосемикарбазон – структурный аналог противовирусного препарата метисазона (схема 7.2). Кроме того, разработан метод модификации нафтоизатинов в производные 2-аминонафто[2,3-*f*]индол-3,5,10-триона, основанный на галогенировании изатина действием пентахлорида фосфора и последующим взаимодействием с алкиламинами [482].

Схема 7.2



Аналоги грамина в ряду нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона обладают высокой биологической активностью. Синтезирована серия новых 3-аминометилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов, содержащих остатки циклических диаминов, в которой наиболее перспективными оказались производные 3-аминопирролидина (схема 7.3) [483].

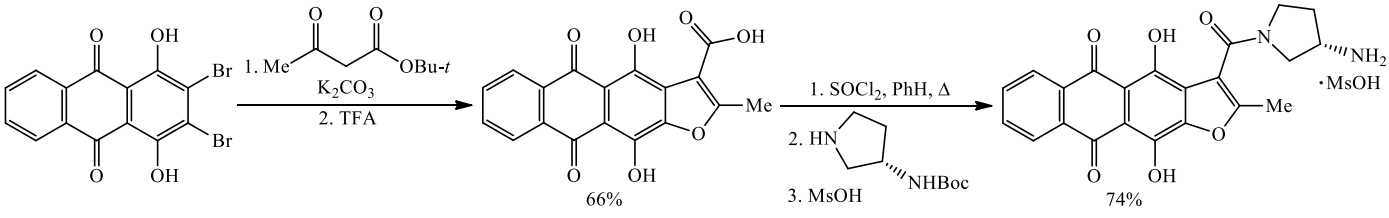
Схема 7.3



3-Аминометилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионы в субмикромолярных концентрациях ингибируют рост опухолевых клеток. В тестах *in vivo* на модели лимфолейкоза P388 обнаружено, что производное (*R*)-3-аминопирролидина обладает высокой противоопухолевой активностью и в дозе 30 мг/кг увеличивает продолжительность жизни животных на 55%, в то время как его антипод вызывает токсическую гибель животных в том же режиме введения [484].

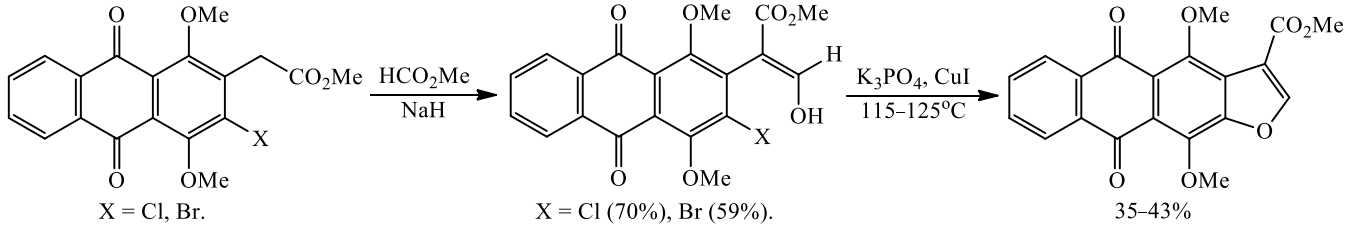
Модификация нафтоиндола (схема 7.3) с использованием «scaffold hopping approach» подхода привела к идентификации мультитаргетных противоопухолевых 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов [484]. Найденный хемотип не только обладает высокой противоопухолевой активностью, но и привлекателен синтетической доступностью этого класса производных (схема 7.4).

Схема 7.4



Амиды антрафуран-3-карбоновой кислоты связываются с ДНК и блокируют работу топоизомераз 1 и 2, а также ряда протеинкиназ, что обуславливает их высокую цитотоксическую активность и способность преодолевать механизмы МЛУ опухолевых клеток [486]. Разработан альтернативный способ получения производных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот, основанный на схожем способе аннелирования гетероцикла [485]. Ключевой стадией является формилирование по активированной метиленовой группе эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты. Сложноэфирная конденсация Кляйзена с метилформиатом в присутствии NaH дает эфиры 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)-2-формилуксусных кислот (схема 7.5). Циклизация полученных эфиров в присутствии K_3PO_4 и CuI приводит к целевому метиловому эфиру 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]-фуран-3-карбоновой кислоты с умеренными выходами (35–43%).

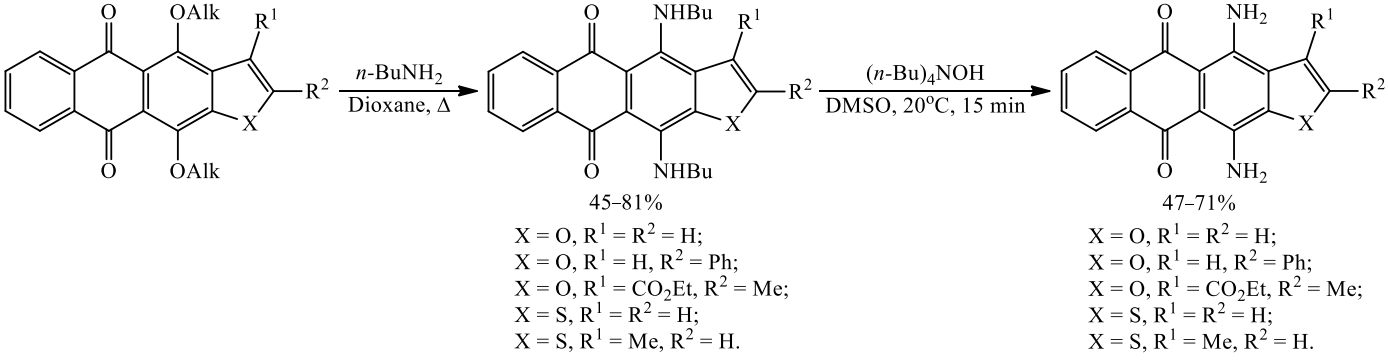
Схема 7.5



Разработана оригинальная схема синтеза гетаренантрацендионов, содержащих в положениях *4*, *11* первичные аминогруппы, основанная на окислительном дезалкилировании алкиламиногрупп [486]. Поскольку *пери*-алкоксигруппы в гетаренантрахинонах активированы для нуклеофильного замещения за счёт акцепторного влияния хинонового фрагмента, этот метод оказался эффективным и для получения 4,11-диаминопроизводных.

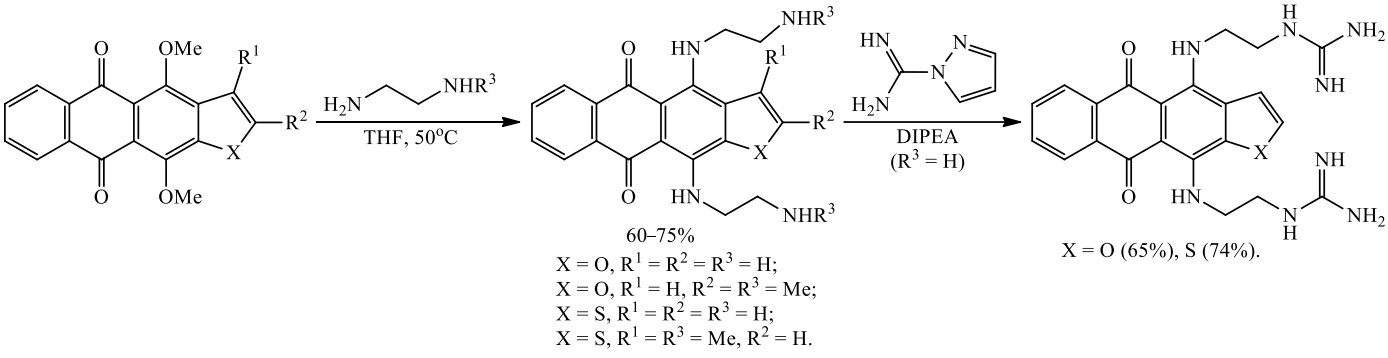
Реакцией с *n*-бутиламином синтезирована серия 4,11-дибутиламинопроизводных, в результате последующего окислительного дезалкилирования которых и после обработки $(n\text{-Bu})_4NOH$ в ДМСО получена серия фуран- и тиофенпроизводных антрахинона (схема 7.6).

Схема 7.6



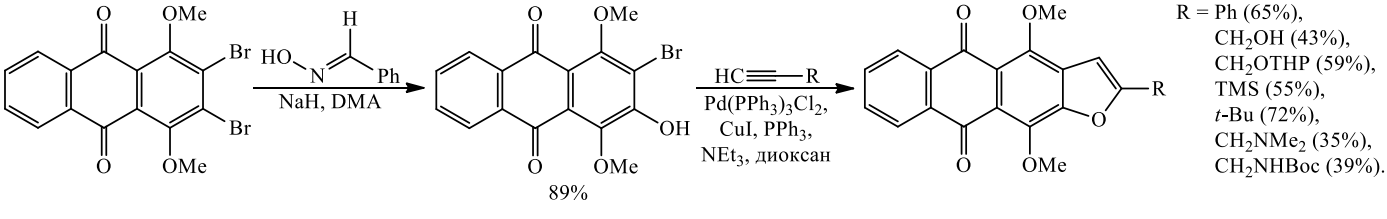
4,11-Бис(аминоалкиламино)производные гетаренантрацендионов являются другим важным хемотипом, демонстрирующим перспективы при разработке новых противоопухолевых веществ на основе антрахинона. Реакцией 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов и 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов с диаминоалканами получена серия тиофен- и фуранконденсированных аналогов противоопухолевого препарата Аметантрон [487, 488]. Трансформацией терминальных аминогрупп ($R^1 = R^2 = R^3 = H$) гетаренантрахинонов в гуанидиногруппы действием пиразолокарбоксамидина получены бисгуанидины (схема 7.7). Скрининг антипролиферативной активности показал, что большинство производных блокируют рост опухолевых клеток в субмикромолярных концентрациях, причём антрафураны превосходят серосодержащие аналоги. Бисгуанидины оказались в серии 4,11-диаминопроизводных наиболее активными ингибиторами топоизомераз 1 и 2.

Схема 7.7



Высокий противоопухолевый потенциал 4,11-диаминопроизводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и их мультитаргетное действие на ряд внутриклеточных мишеней стимулировали поиск новых универсальных путей их синтеза, позволяющих проводить диверсификацию заместителей в гетероциклическом ядре [489]. Разработана новая высокоэффективная схема получения 2-замещенных 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, основанная на Pd-катализируемом кросс-сочетании/гетероциклизации (схема 7.8) [490, 491].

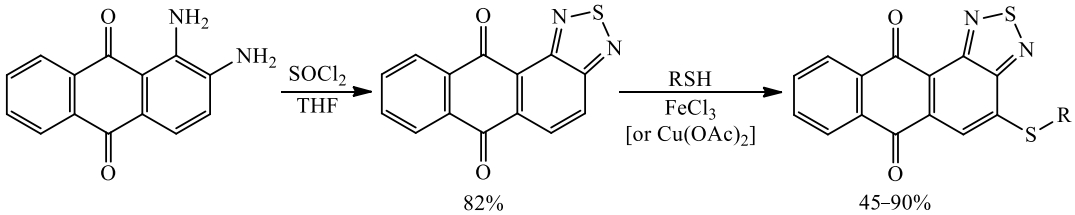
Схема 7.8



Ангулярные производные антрацен-9,10-диона также представляют интерес для поиска противоопухолевых соединений и изучаются исследовательскими группами в ряде стран. В рамках совместных исследований с

Национальным центром медицинской защиты (NDMC) Тайваня были синтезированы и изучены биологические свойства 4-замещенных антра[1,2-*c*][1,2,5]тиадиазол-6,11-дионов (схема 7.9). Последующим взаимодействием антра[1,2-*c*][1,2,5]тиадиазол-6,11-диона с алкил- и арилмеркаптанами при катализе хлоридом железа(III) или ацетатом меди(II) получена серия 4-*S*-замещенных производных [492]. Средняя 50%-ная рост-ингибирующая концентрация наиболее активного соединения (R = *i*-Pr) для панели 60 линий опухолевых клеток NCI GI_{50} = 1.6 мкмоль/л.

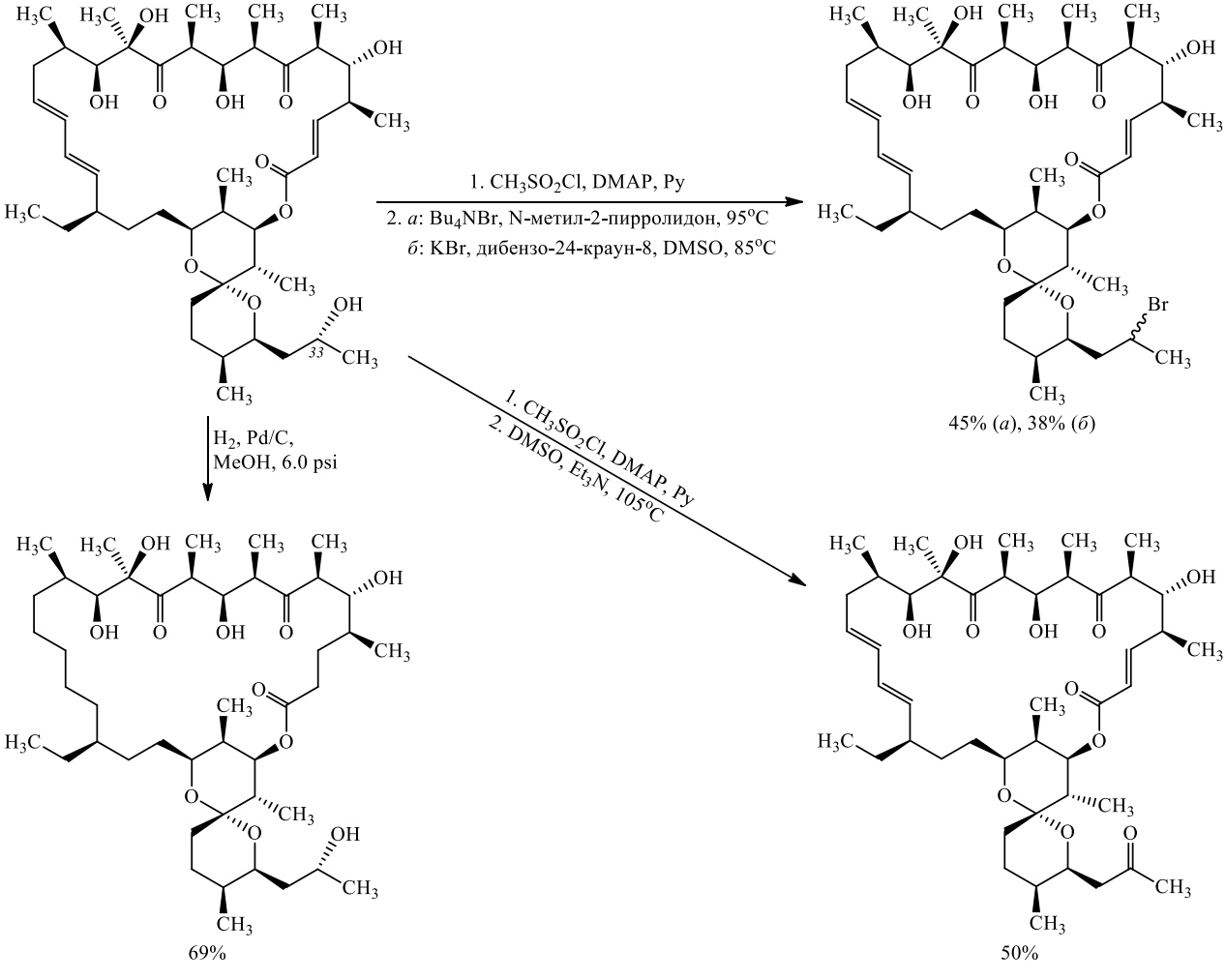
Схема 7.9



R = Alk, Ar.

Новым направлением научных исследований кафедры стало изучение химических свойств полифункциональных антибиотиков и поиск перспективных направлений для их трансформации. Так, разработаны селективные методы модификации макролидного антибиотика олигомицина А. Наибольший интерес представляет модификация гидроксигруппы в положении *33* олигомицина, так как она важна для связывания с мишенью – АТФ-синтазой. С целью получения полусинтетических олигомицинов был разработан способ получения 33-галоген-производных олигомицина А (схема 7.10) [493].

Схема 7.10



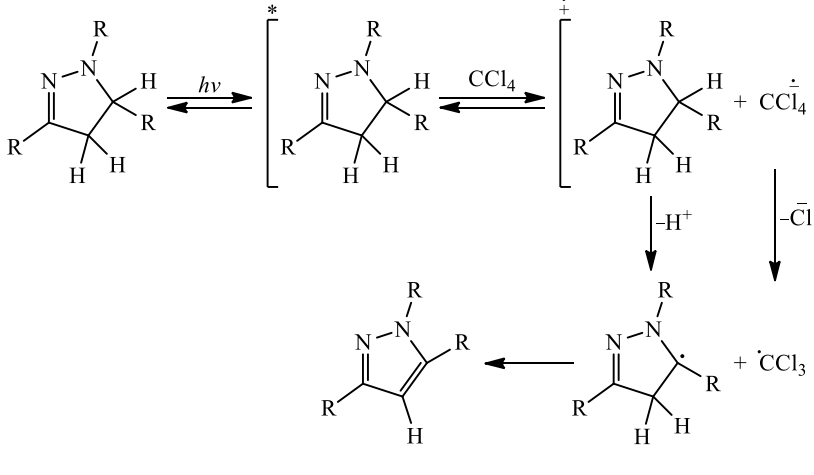
Введение атома брома в боковую цепь олигомицина А снижает активность производного в отношении актиномицетов *Streptomyces fradiae* ATCC-19609 (штамм, сверхчувствительный к олигомицину А и его производным) и *S. albus* ATCC-21132 практически в 500 раз. Еще одним примером модификации положения *33* олигомицина А стал синтез 33-дегидроолигомицина А (схема 7.10) [494]. Трансформация группы $C^{33}OH$ в кетогруппу приводит к увеличению антипролиферативной активности производного (по сравнению с исходным) в отношении линии клеток миелоидной лейкемии К562 и снижению цитотоксичности в отношении нормальных клеток человека. Гидрирование антибиотика на палладиевом катализаторе протекает как по α,β-ненасыщенной связи лактона, так и по диеновой системе в положениях C^{16}–C^{19}, что приводит к 2,3,16,17,18,19-гексагидроолигомицину (схема 7.10) [495]. Восстановление всех связей С–С приводит к значительному снижению биологической активности олигомицина А в отношении *S. fradiae* и филаментозных грибов, а также снижает токсичность антибиотика в отношении клеток млекопитающих. Однако пергидроолигомицин А сохраняет высокую активность в отношении *Candida spp.*, в том числе резистентного к флуконазолу штамма *C. crusei*.

Одним из наиболее перспективных направлений в конструировании высокопроизводительных систем записи информации, способных к сохранению, воспроизведению и обработке огромных объемов данных, является создание многослойных полимерных оптических дисков, обеспечивающих увеличение их информационной емкости в десятки раз по сравнению с современными носителями. В таких многослойных оптических дисках для записи информации применяются фотофлуоресцентные регистрирующие среды, содержащие флуоресцентные прекурсоры – эффективные флуорофоры в скрытой форме. Однако необходимое для этого УФ облучение в ряде случаев оказывается весьма жестким и способно вызывать деструкцию фотопродукта.

Менее деструктивным является облучение прекурсора в присутствии фотогенератора кислоты (ФГК). Роль ФГК при этом заключается в преобразовании молекулы флуоресцентного прекурсора (отщепление защитной группы [496, 497], раскрытие лактонного/лактамного цикла лейкооснования [498–500], протонирование аминогрупп) с целью изменения интенсивности флуоресцентного сигнала или его смещения в более длинноволновую область. В качестве ФГК применяют светочувствительные, термически стабильные соединения, которые после возбуждения светом подходящей длины волны подвергаются фотохимической трансформации с образованием кислоты.

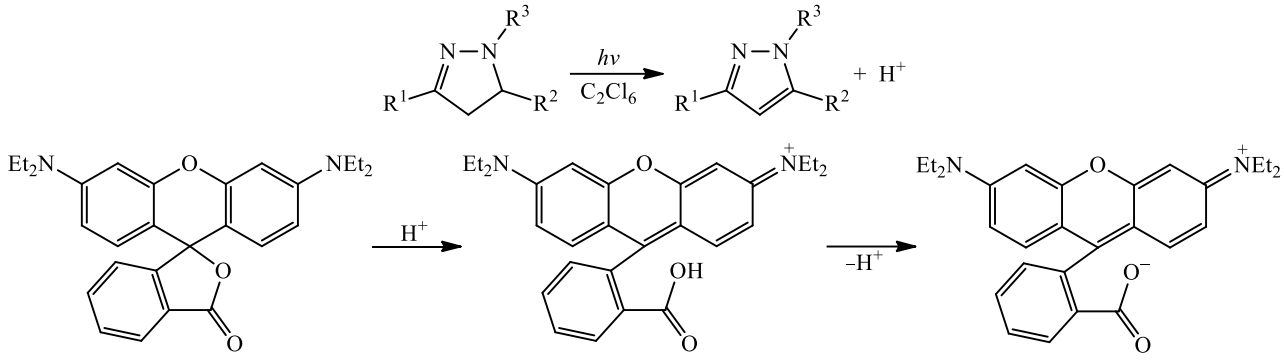
Весьма перспективными фотогенераторами представляются дигидрогетарены, способные при облучении подвергаться дегидрированию с генерацией протонов при более мягком облучении. Ранее на кафедре была открыта реакция фотодегидрирования 4-гидрокси-3-пиразолинилкумаринов. Эти соединения доступны с препаративными выходами и подвергаются фотодегидрированию при облучении (420 нм) в растворе четыреххлористого углерода при комнатной температуре практически с количественным выходом соответствующего пиразола [501–507]. Указанная реакция может быть проведена не только в CCl_4, но и в других растворителях в присутствии субстратов, содержащих тригалогенметильные фрагменты. Она гладко протекает, например, в толуоле в присутствии гексахлорэтана. Аналогичные превращения претерпевают самые разнообразные арил(гетарил)пиразолины, а также другие дигидрогетарены – дигидропиридины Ганча, пирролины, бензотиазолины. Можно полагать, что реакция фотодегидрирования дигидрогетаренов протекает по схеме, например, фотоиндуцируемой реакции пиразолинов (схема 7.11).

Схема 7.11



Арил(гетарил)пиразолины пригодны в качестве ФГК для раскрытия лактонных форм и активации флуоресценции родаминовых красителей. Это было показано на примере лактонных форм Родамина Б и Родамина 19 [505]. Так, облучение раствора пиразолина и лактона Родамина Б в толуоле в присутствии гексахлорэтана приводит к окрашиванию раствора в розовый цвет (полоса поглощения $\lambda_{макс.}$ 560 нм) и возникновению полосы флуоресценции с максимумом при 587 нм, что свидетельствует о накоплении в растворе раскрытой формы Родамина Б (схема 7.12).

Схема 7.12



Облучение арил(гетарил)пиразолинов в полимерных пленках в присутствии гексахлорэтана и лактонов родаминовых красителей также сопровождается активацией флуоресценции красителей. Это указывает на перспективность изученных сред для оптической записи информации с флуоресцентным считыванием [507]. Как и в случае растворов, облучение лактона Родамина Б в ПММА пленке в отсутствие пиразолина не приводит к каким-либо спектральным изменениям.

Получены данные об успешном применении фотогенераторов кислотности для уничтожения раковых клеток. Фотодинамическая терапия (ФДТ) злокачественных заболеваний в классическом варианте основана на «работе» синглетного кислорода, генерируемого при облучении красителя-сенсибилизатора в раковых тканях. Однако пораженные раковые ткани отличаются нарушенной сосудистой системой, что снижает эффективность ФДТ. Методы, не связанные с переносом синглетного кислорода, могут оказаться эффективной альтернативой. Получены первые патенты по применению фотогенераторов кислотности типа 2-нитробензальдегида для целевой терапии раковых заболеваний [508]. Актуальность синтеза новых фотогенераторов кислотности, способных работать в близкой к ИК области поглощения, очевидна, таким образом, и для биохимических задач. Конденсированные гетероароматические соединения, обладающие развитой π-электронной системой, весьма перспективны для этих целей [509].

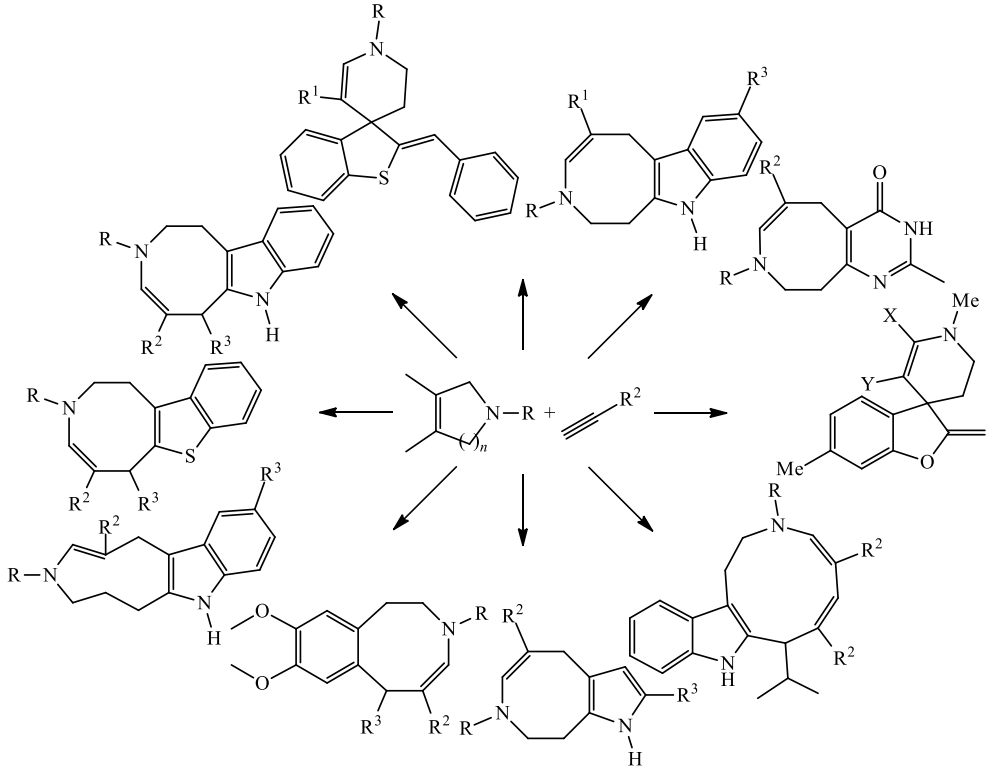
———

8. Кафедра органической химии Российского университета дружбы народов

Являясь по своей сути с момента образования в 1960 г. кафедрой химиков-гетероциклистов, к рубежу 2005 г. кафедра подошла с тремя четко оформившимися научными направлениями: Тандемные трансформации (гетеро)-аннелированных азагетероциклов под действием активированных алкинов; Внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение в N-алкенилзамещённых фурфуриламинах (IMDAF реакция); Окислительные превращения производных пиперидеинов. Несколько позже (в 2009 г.) к ним присоединилась тематика домино-реакциий *N*-цианометильных солей азагетероциклов с *орто*-гидроксибензальдегидами.

Тандемные трансформации (гетеро)аннелированных азагетероциклов под действием активированных алкинов. Открытая на кафедре в 2002 г. (**д.х.н. А.В.Варламов, д.х.н. Л.Г.Воскресенский, к.х.н. Т.Н.Борисова**) реакция расширения аннелированного тетрагидропиридинового цикла под действием активированных алкинов [510] в последующие годы интенсивно изучалась на различных субстратах (схема 8.1), что позволило обнаружить новые каналы трансформаций и сделать выводы о границах применимости этого интересного превращения [511, 512].

Схема 8.1



В рамках дальнейшего развития этой тематики были разработаны новые мультикомпонентные реакции с участием изонитрилов (схема 8.2) [513], описано расширение тетрагидропиридинового кольца в четвертичных солях карболиния на три атома углерода [514] (схема 8.3) и разработан не имеющий аналогов синтез гетероциклических алленов – производных бензазецина (схема 8.4) [515].

Схема 8.2

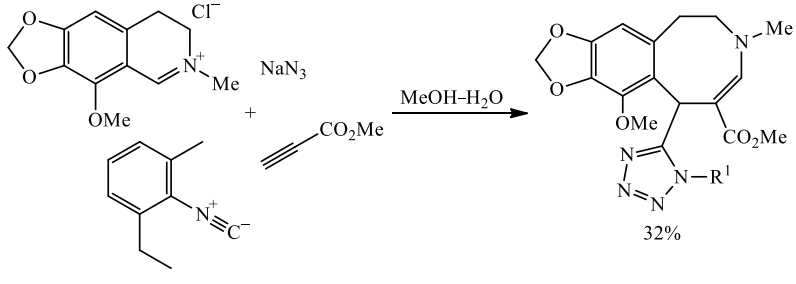
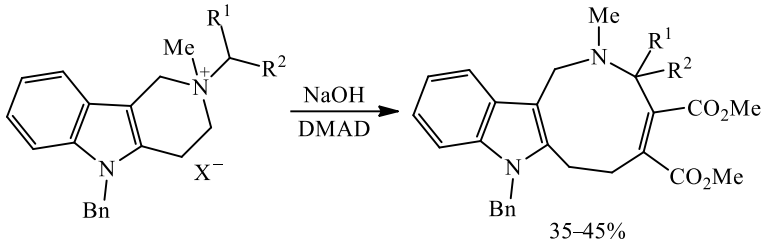
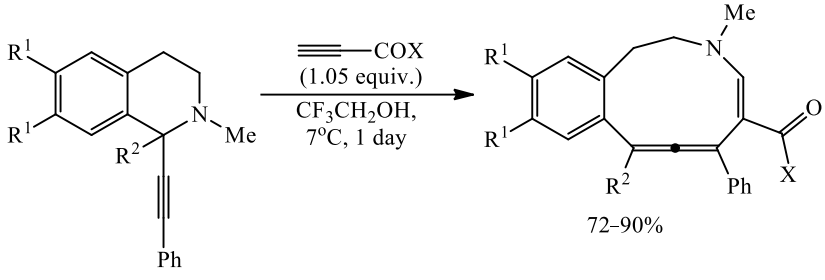


Схема 8.3



R^1 = H; R^2 = COOEt, CN.

Схема 8.4

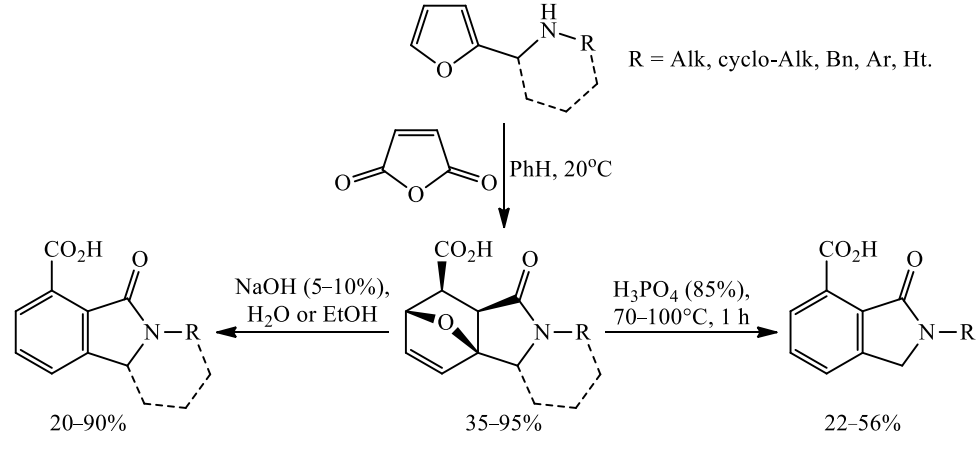


R^1 = H, OMe; R^2 = Me, Bn; X = Me, OMe.

Внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение в N-алкенилзамещённых фурфуриламинах (IMDAF реакция). Ещё одним интенсивно развивающимся направлением работ кафедры (**к.х.н. Ф.И.Зубков**, **д.х.н. А.В.Варламов**) является исследование внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в фуранах (IntraMolecular Diels-Alder Furan IMDAF) [516]. В связи с доступностью исходных реагентов это превращение в основном изучалось на примере взаимодействия замещённых и конденсированных фурфуриламинов с ангидридами α,β-ненасыщенных карбоновых кислот.

Первая работа по этой тематике описывала синтез и ароматизацию 3a,6-эпоксиизоиндолов в фосфорной кислоте (схема 8.5) [517]. Впоследствии было установлено [518], что основный катализ раскрытия эпоксидного цикла более эффективен, а выходы 7-изоиндолокарбоновых кислот оказываются выше, особенно при ароматизации эпоксиизоиндолов, аннелированных с другими али(гетеро)циклами. Простота экспериментального оформления выгодно отличает этот подход от ранее описанных кислотно-катализируемых методов раскрытия 7-оксобицикло[2.2.1]гептенового фрагмента.

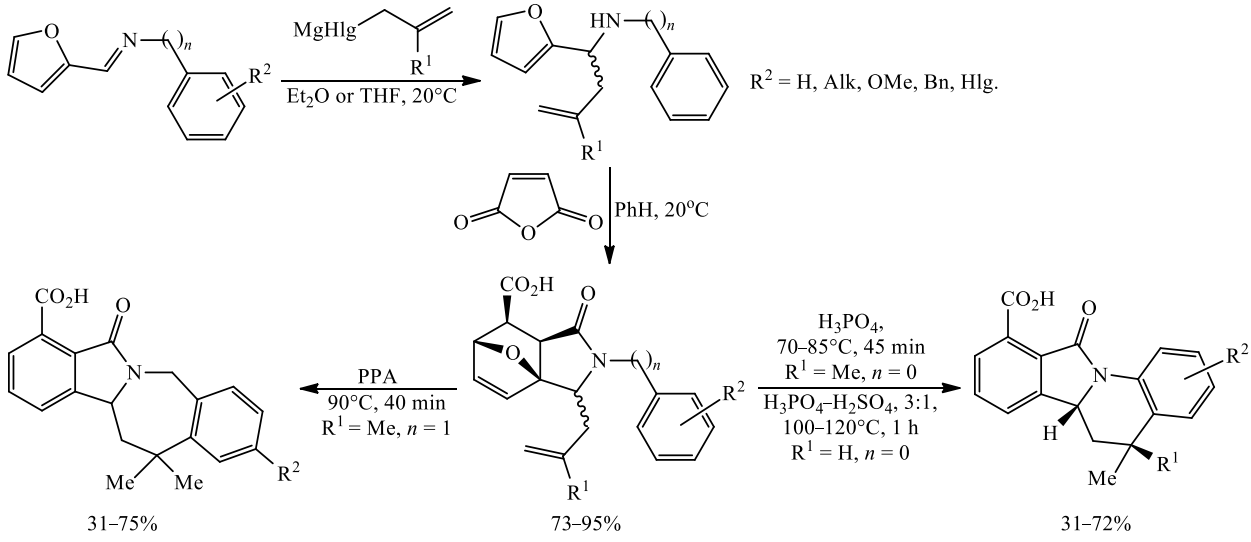
Схема 8.5



Продолжением этих работ стало использование фосфорной кислоты для проведения одновременной реакции ароматизации – электрофильной циклизации в 3-аллилэпоксиизоиндолах [519–521], которые легко образуются при ацилировании малеиновым ангидридом гомоаллиламинов – продуктов взаимодействия альдиминов с аллил- или металлилмагний галогенидами.

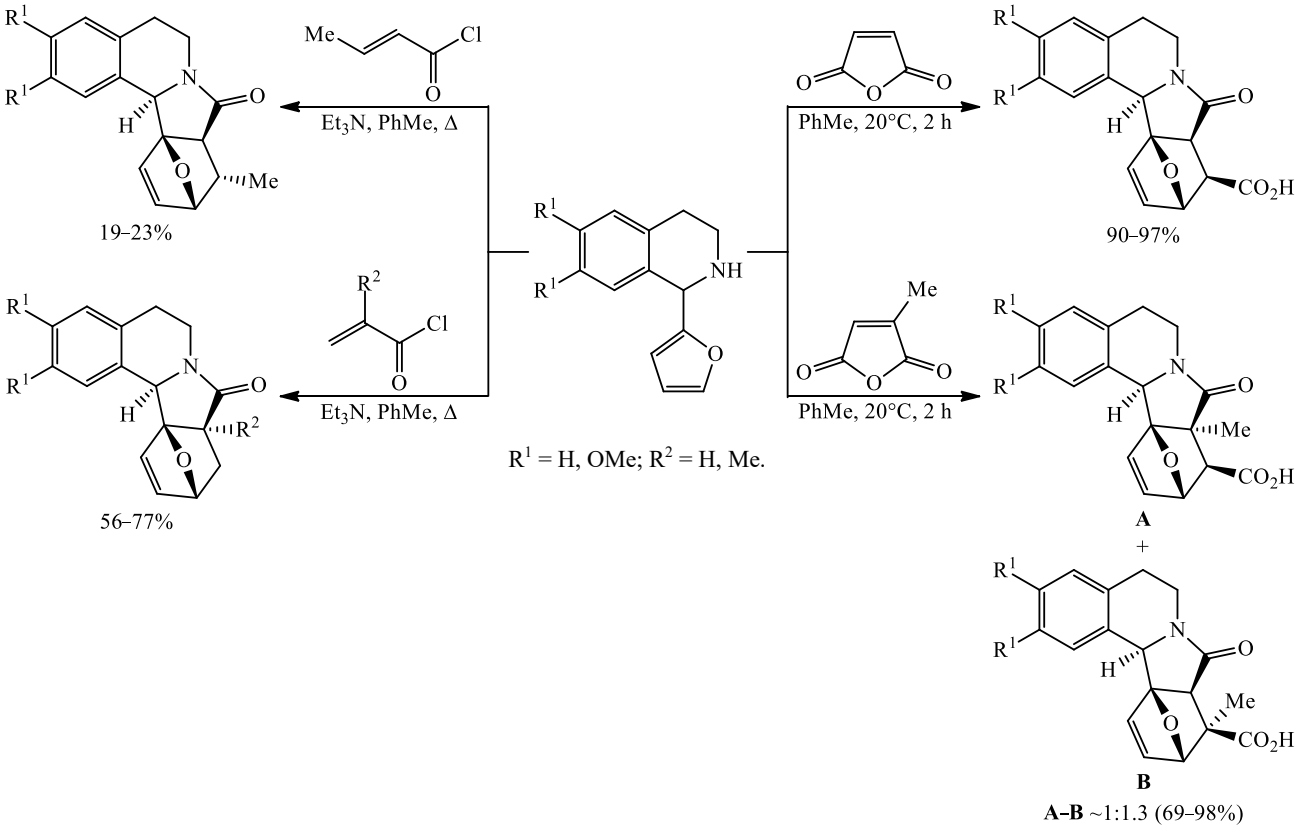
Нагревание металлилзамещённых оксабициклогептенов (n = 0, R^1 = Me) в H_3PO_4 в одну стадию приводит к изоиндоло[2,1-*a*]хинолинкарбоновым кислотам с выходами от умеренных до хороших (схема 8.6). Циклизация аллильных аналогов (n = 0, R^1 = H) требует более жёстких условий. В последнем случае образуются смеси диастереомеров 5-монометилзамещённых (R^1 = H) по расположению атомов H^5 и H^{6a} в соотношении 3.5:1–12:1 с преобладанием *цис*-изомера.

Схема 8.6



Аналогично ацилирование малеиновым ангидридом α-фурил-*N*-бензиламинобутенов (n = 1) приводит в результате IMDAF реакции к эпоксиизоиндолоазепинкарбоновым кислотам с выходами вплоть до количественных (схема 8.7). Обработка полученных эпоксипроизводных полифосфорной кислотой позволяет синтезировать интересные в практическом плане изоиндолобензазепинкарбоновые кислоты.

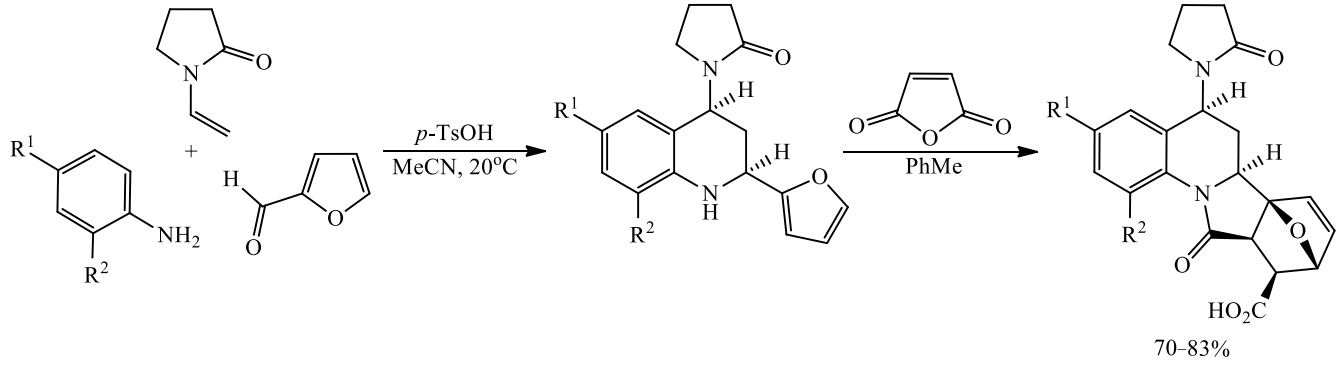
Схема 8.7



Структурным мотивом ряда физиологически активных алкалоидов является скелет изоиндоло[1,2-*a*]изохинолина. На основе IMDAF реакции между гидрированными 1-фурилизохинолинами и ангидридами α,β-непредельных кислот предложен новый подход к алкалоидам *жамтин* и *новамин* [522, 523] (схема 8.7). 1-Фурил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (получены по реакции Пикте–Шпенглера или Бишлера–Напиральского) взаимодействуют с ненасыщенными ангидридами в относительно мягких условиях (25–110°C), что приводит исключительно к *экзо*-аддуктам [4+2]-циклоприсоединения. Лишь при использовании цитраконового ангидрида образовывалась смесь региоизомеров **A** и **B** по расположению метильной группы. Дальнейшее кислотно- или основно-катализируемое раскрытие эпоксидного мостика в образующихся аддуктах и одновременная ароматизация приводит к близким структурным аналогам упомянутых выше алкалоидов.

Описанная выше методология, базирующаяся на последовательной реакции ацилирования/внутримолекулярного циклоприсоединения непредельных ангидридов к фурфуриламинному фрагменту тетрагидроизохинолинов была с успехом распространена и на 2-фурилтетрагидрохинолины, позволяя в одну стадию осуществлять синтез изоиндоло[2,1-*a*]хинолинкарбоновых кислот (схема 8.8). Так, трёхкомпонентная конденсация фурфурола, замещённых анилинов и *N*-винилпирролидона в присутствии *n*-TsOH с выходом до 98% приводит к 2-фурилтетрагидрохинолинам, которые при кипячении в толуоле с малеиновым ангидридом претерпевают IMDAF реакцию с образованием системы изоиндоло[2,1-*a*]хинолина (схема 8.8) [524].

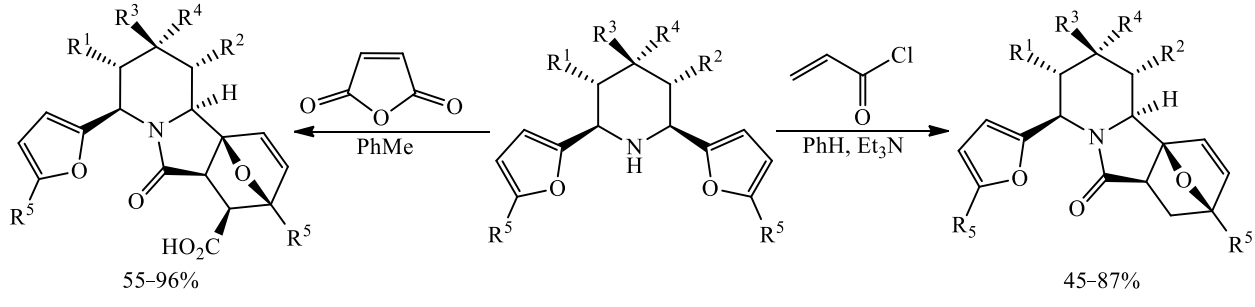
Схема 8.8



R^1 = H, Me, OMe, Hlg; R^2 = H, OMe.

2,6-Дифурилзамещённые пиперидины, пиперидин-4-олы и пиперидин-4-оны взаимодействуют с малеиновым ангидридом или акрилоилхлоридом лишь по одному фурановому кольцу с образованием 8,10a-эпоксипиридо-[2,1-*a*]изоиндолов и их 7-карбоновых кислот – продуктов IMDAF реакции (схема 8.9) [525]. Циклоприсоединение протекает регио- и стереоселективно, а в случае несимметрично замещённых исходных – ещё и хемоселективно.

Схема 8.9

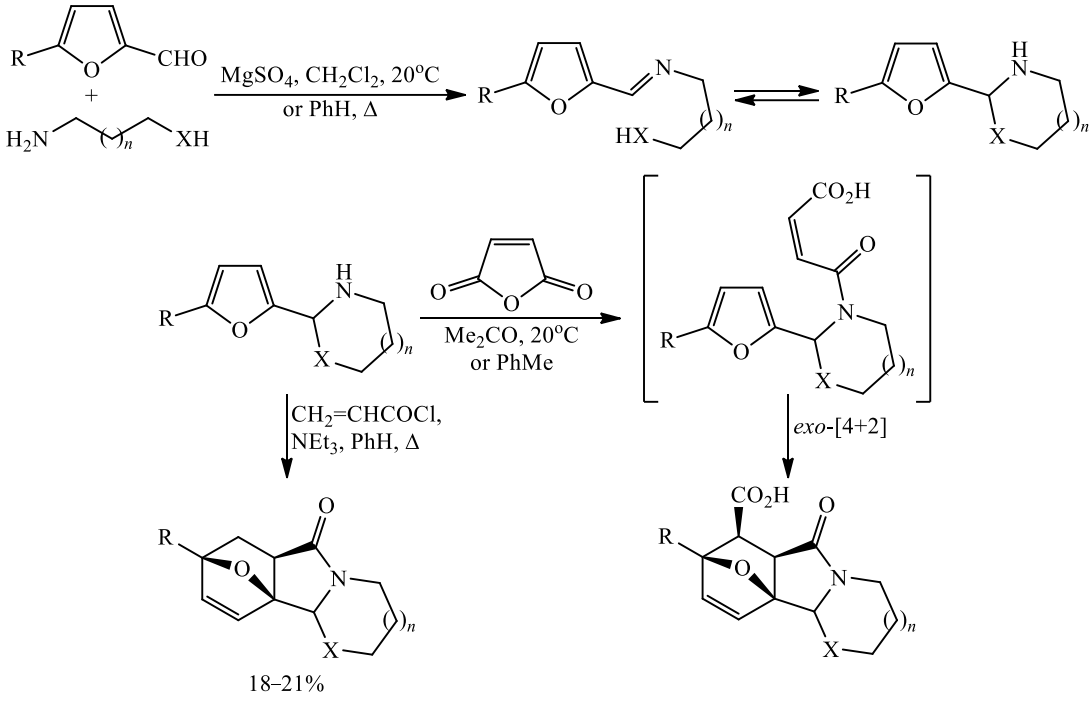


R^1 = Me, Et, Ph, CH_2CO_2Et; R^2 = Me, Ph, CH_2CO_2Et; R^3 = H, Me, Ph; R^4 = H, OH; R^3+R^4 = O; R^5 = H, Me.

В 2014 г. был предложен оригинальный метод синтеза эпоксиизоиндолов, аннелированных с оксазиновым, оксазольным, тиазиновым, тиазольным, пиримидиновым и другими гетероциклическими фрагментами, а также с их бензоаннелированными аналогами [526]. Конденсация фурфуролов с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами (аминоспирты, аминотиолы, диамины) протекает гладко и приводит к ациклическим азометинам, которые находятся в таутомерном равновесии со своими циклическими формами. Наличие в последних фурфуриламинного фрагмента

позволяет осуществить хемоселективную тандемную реакцию *N*-ацилирования/[4+2]-циклоприсоединения, завершающуюся образованием аннелированных эпоксиизоиндолонов в одну стадию (схема 8.10).

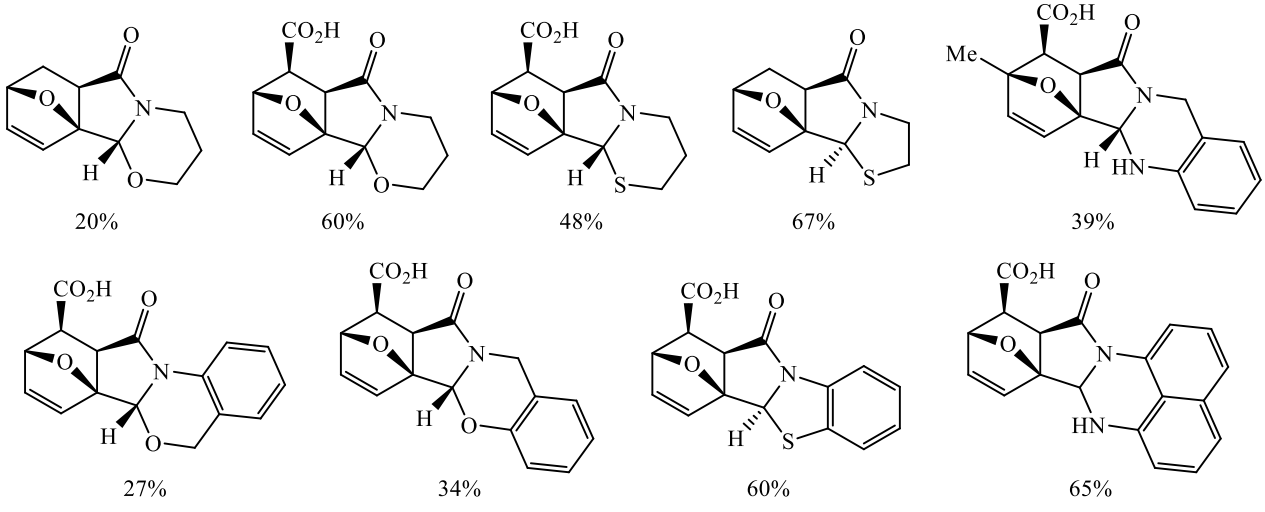
Схема 8.10



R = H, Me, Br, I, NO_2, Ph, *m*-$C_6H_4NO_2$, *o*-$C_6H_4NO_2$; *n* = 0, 1; X = O, S, NH.

В зависимости от природы гетероатома X, размера аннелированного кольца (*n*) и температурного режима реакции циклоаддукты могут образовываться в виде либо единственного диастереоизомера, либо в виде смеси изомеров по расположению узлового протона (схема 8.11).

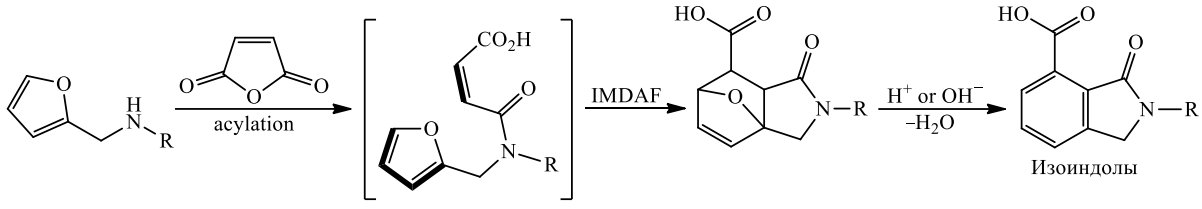
Схема 8.11



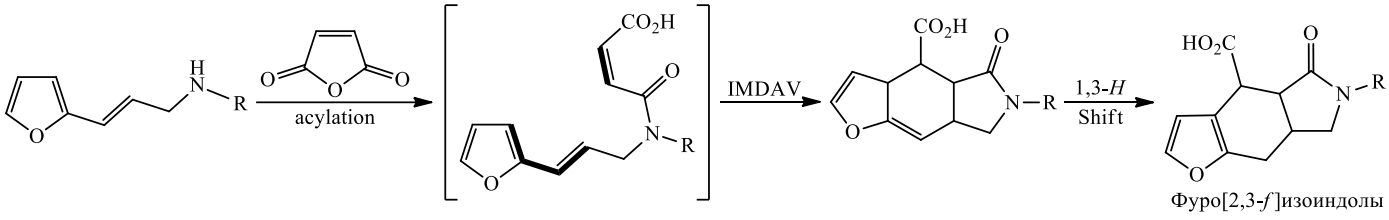
Внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение в виниларенах (IMDAV реакция). Развитием стратегии последовательного ацилирования/внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения фурфуриламинов ангидридами непредельных карбоновых кислот (IMDAF реакция) стало вовлечение в аналогичную трансформацию их винилогов – легкодоступных (3-фурил)аллиламинов (схема 8.12) [527].

Схема 8.12

Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера с фураном

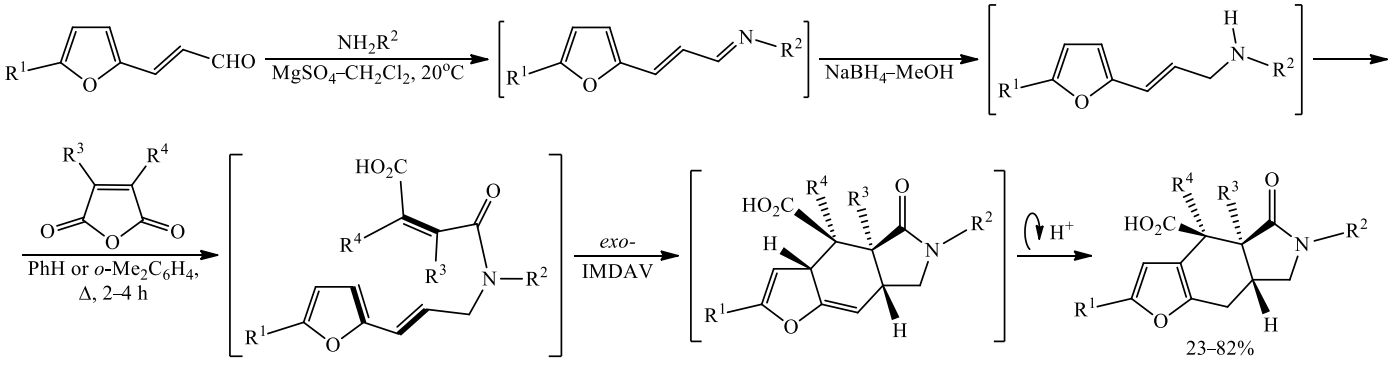


Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера с винилареном



В этом случае в качестве диеновой компоненты во внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера выступает лишь одна двойная связь фурана и винильный фрагмент образующегося малеинамида (IMDAV реакция). Исходными для этих трансформаций служат доступные фурилакролеины, которые через промежуточные азометины превращаются в R^2-N-аллиламины. Последние без дополнительной очистки вводятся в IMDAV реакцию (схема 8.13) и через стадии ацилирования/[4+2]-циклоприсоединения/протонного сдвига превращаются в целевые фуро[2,3-*f*]изоиндолы. Реакция идёт стереоспецифично с образованием единственного диастереоизомера. В реакцию могут быть вовлечены не только (3-фур-2-ил)аллиламины, но и региоизомерные им (3-фур-3-ил)-аллиламины, а также винилтиофены и стиролы аналогичного строения.

Схема 8.13

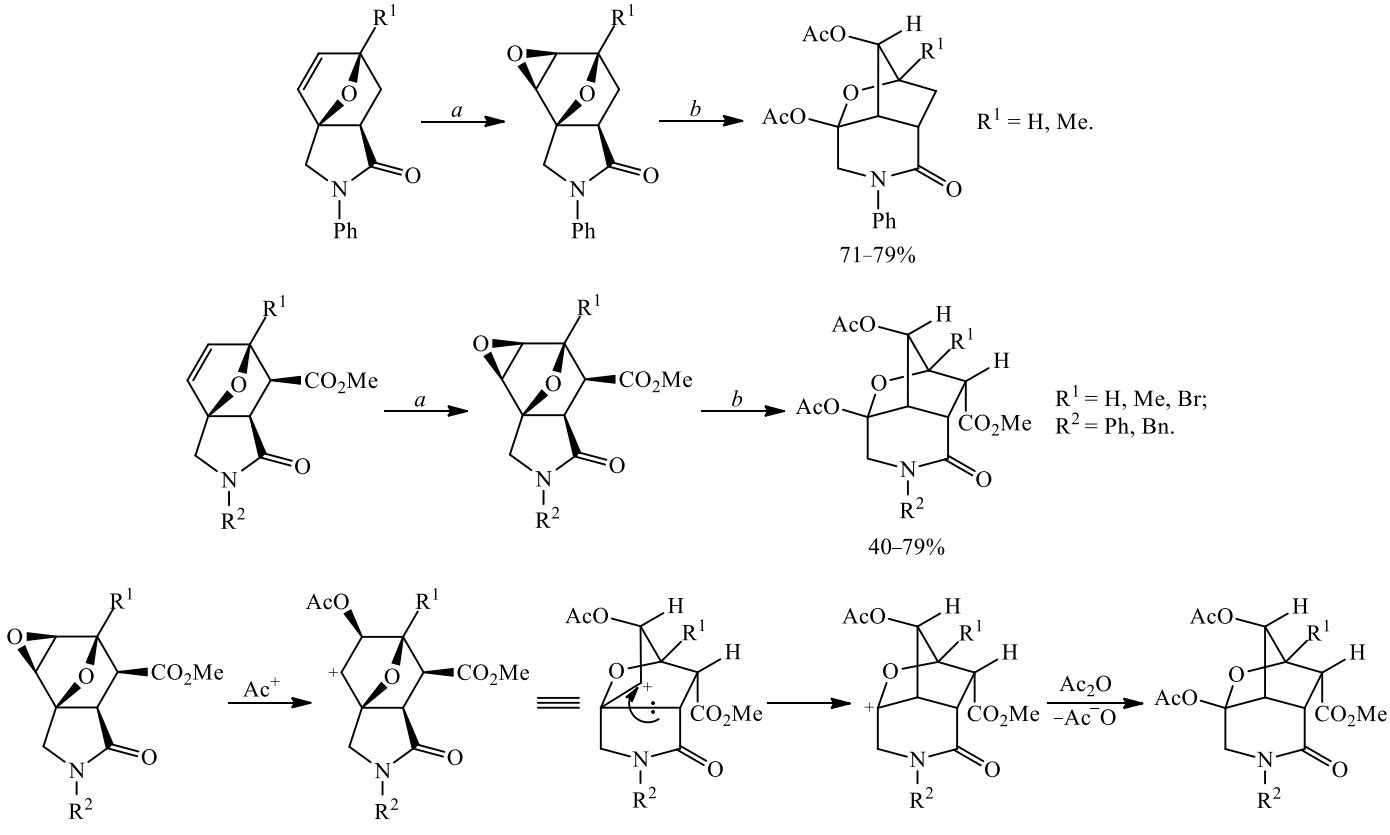


R^1 = H, Alk, Ar; R^2 = Alk, Ar, Ht; R^3, R^4 = H, Me.

Перегруппировка Вагнера–Меервейна в эпоксиизоиндолах. Синтезированные выше эпоксиизоиндолы, обладая несколькими реакционными центрами, вступают в широкий круг превращений. Однако наиболее интересной реакцией с теоретической и эстетической точки зрения является скелетная перегруппировка Вагнера–Меервейна, в которую вступают практически все синтезированные диэпоксиизоиндолы, легко образующиеся при действии *м*-CPBA на моноэпоксиизоиндолы [528]. Наилучшими условиями для катионно-катализируемой перегруппировки диэпоксидов является использование уксусного ангидрида в качестве растворителя и эфирата трёхфтористого бора в качестве кислоты Льюиса. В одних и тех же условиях метиловые эфиры с *экзо*-ориентированной сложноэфирной группой претерпевают скелетную перегруппировку (схема 8.14).

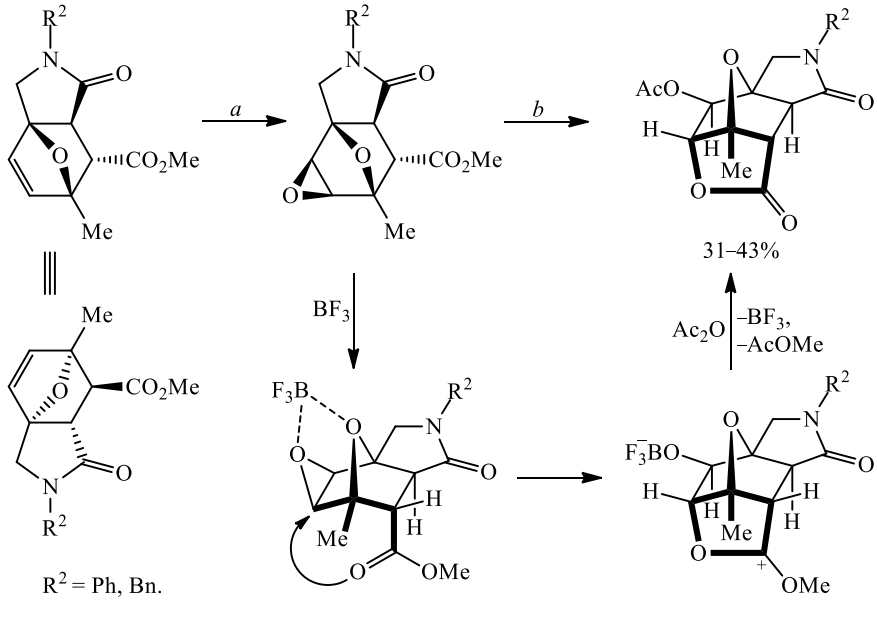
Напротив, диэпоксиды с *эндо*-ориентированной сложноэфирной группой претерпевают лишь внутримолекулярную циклизацию, превращаясь в соответствующие лактоны (схема 8.15).

Схема 8.14



Reagents and conditions: *a* – *m*-CPBA–CH_2Cl_2, 20°C, 2 d; *b* – $BF_3 \cdot OEt_2$–Ac_2O, 5→25°C, 4 h.

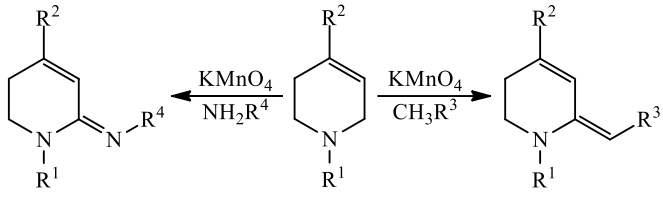
Схема 8.15



Reagents and conditions: *a* – *m*-CPBA–CH_2Cl_2, 20°C, 2 d; *b* – $BF_3 \cdot OEt_2$–Ac_2O, 5→25°C, 4 h.

Окислительные превращения производных пиперидеинов. Это направление работ кафедры активно развивалось группой профессора А.Т.Солдатенкова. Были описаны окислительное C–C- и C–N-сочетания тетрагидропиридинов с C–H- и C–N-кислотами (схема 8.16) [529].

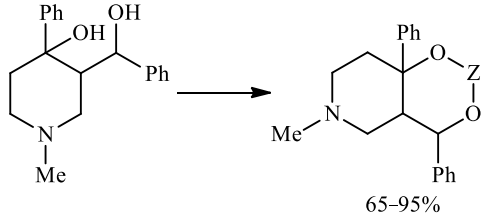
Схема 8.16



R^1 = Alk; R^2 = Ar, 4-Py; R^3 = COAlk, COAr; COHt, NO_2; R^4 = Ar.

На основе окисленной формы пипередеина были успешно синтезированы бициклические, в том числе борсодержащие гетероциклы (схема 8.17) [530].

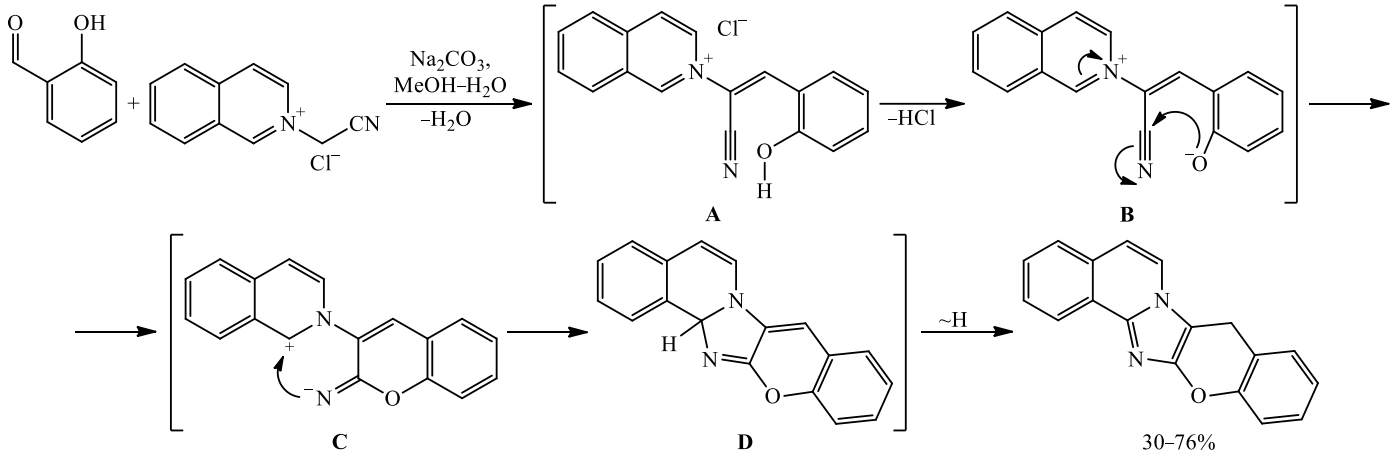
Схема 8.17



Z = $BOCHMe_2$, BOH, BAr, CH_2.

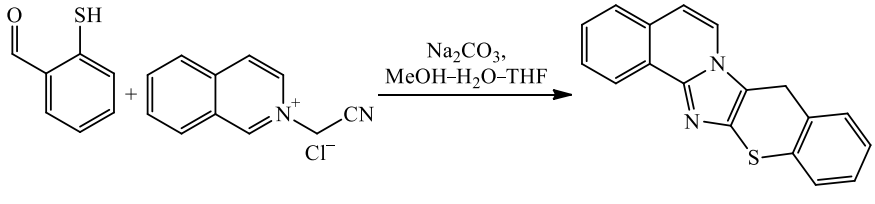
Домино-реакция *N*-цианометильных солей азагетероциклов с *орто*-гидроксибензальдегидами. Первая публикация по этой тематике (**д.х.н. Л.Г.Воскресенский**, **к.х.н. А.А.Феста**) увидела свет в 2010 г. На основе взаимодействия *N*-(цианометил)изохинолиниевых солей с *орто*-гидроксибензальдегидами был разработан домино-подход к синтезу хроменоимидазоизохинолинов. Предполагается, что последовательность реакций включает конденсацию Кнёвенагеля, нуклеофильную циклизацию с образованием 2-иминохроменового интермедиата **C**, еще одну нуклеофильную циклизацию, приводящую к замыканию имидазольного кольца, и ароматизацию (схема 8.18) [531].

Схема 8.18



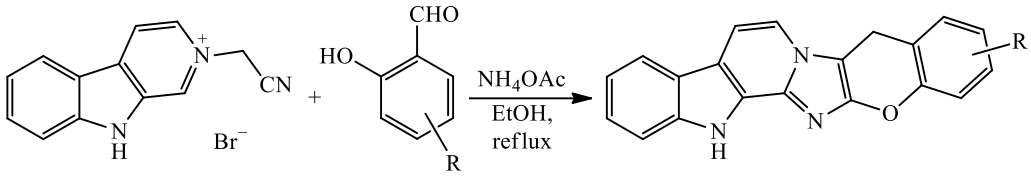
Аналогично реагирует тиосалициловый альдегид, давая тиохроменоимидазоизохинолины (схема 8.19) [532].

Схема 8.19



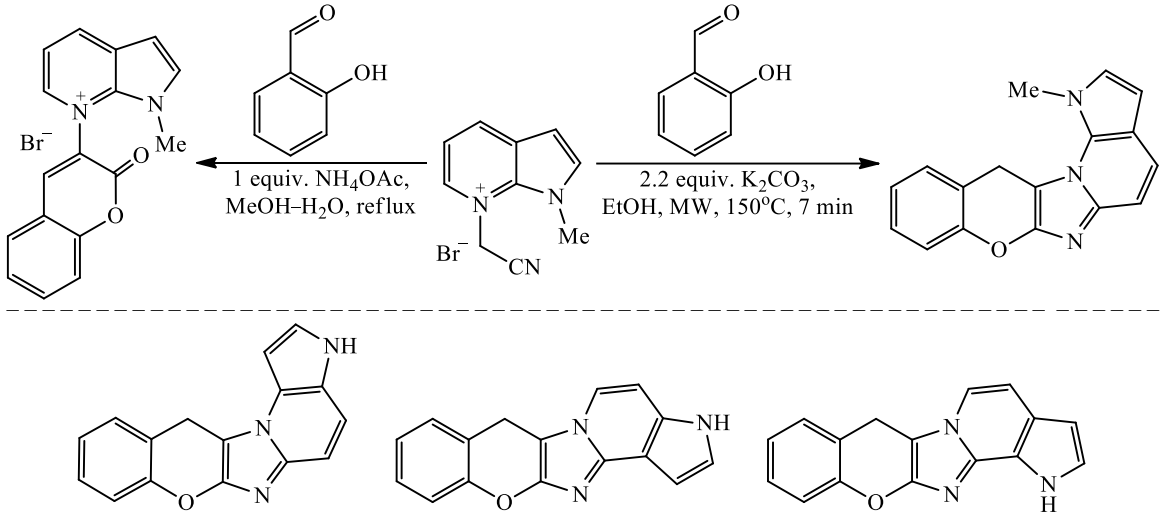
Предложенная методология может быть распространена на другие азиниевые соли, например, получены хроменоимидазолы, конденсированные с β-карболиновым ядром (схема 8.20) [533].

Схема 8.20



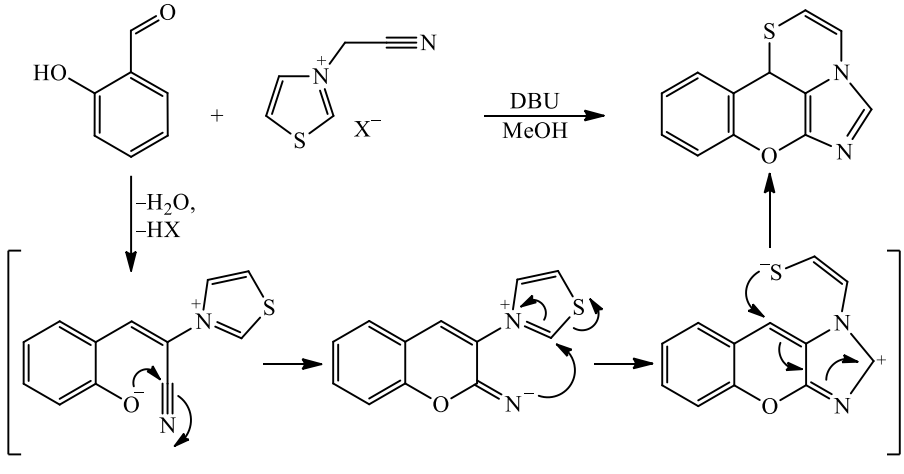
Несмотря на то, что вовлечение цианометильных солей 7-азаиндолов в аналогичную реакцию было сопряжено с рядом трудностей, связанных с гидролизом иминиевых интермедиатов, целевые поликонденсированные соединения – аналоги алкалоидов *изогранулатимида A* и *C* – удалось получить при использовании микроволнового облучения. Также были получены продукты взаимодействия цианометильных солей всех изомерных азаиндолов с *орто*-гидроксибензальдегидами (схема 8.21) [534].

Схема 8.21



Интересный и неожиданный путь реакции был обнаружен для *N*-цианометильных тиазолиевых солей. Предположительно, реакция начинается с конденсации Кнёвенагеля и циклизации, приводящей к образованию 2-иминохроменового цикла. Однако далее нуклеофильная атака иминиевого аниона по атому C^2 тиазолиевого кольца приводит к раскрытию цикла и рециклизации хромена по атому C^4 с образованием хроменоимидазотиазина (схема 8.22). Полученные соединения проявляют высокую цитотоксическую активность [535].

Схема 8.22



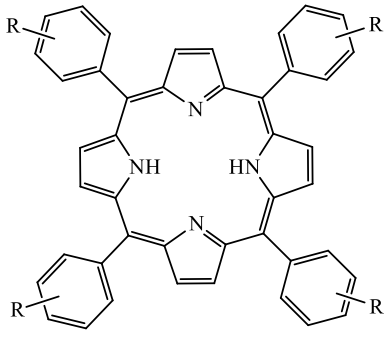
9. Кафедра органической химии Ивановского государственного химико-технологического университета

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, на кафедре проводятся исследования в области синтеза и исследования физико-химических, координационных и прикладных свойств макрогетероциклических соединений – порфиринов, *мезо*-азапорфиринов, порфиразинов, фталоцианинов и их аналогов. В настоящее время на кафедре работают 5 профессоров, 2 доцента, 6 научных сотрудников (2 с профессорским званием), которые активно развивают это научное направление, основы которого были заложены профессором **Б.Д.Березиным**, заведовавшим кафедрой в 1973–1995 г. [1, 536].

В 2014–2017 г. на кафедре проводились исследования как в рамках государственного задания Министерства образования и науки (3 проекта), так и при поддержке 3 грантов РНФ (руководители **профессора Д.Б.Березин**, **С.А.Сырбу**, **П.А.Стужин**), а также грантов РФФИ и молодёжных грантов Президента РФ. Кроме того, научный коллектив кафедры, входя в состав НИИ макрогетероциклических соединений при ИГХТУ (научн. рук. **членкор РАН О.И.Койфман**), участвует в проекте РНФ (поддержка существующих научных лабораторий и кафедр), в котором ответственными исполнителями являются профессора кафедры **О.А.Голубчиков**, **П.А.Стужин** и **О.Г.Хелевина**).

В группе **профессора А.С.Семейкина** разработаны эффективные методы синтеза *мезо*-арилзамещенных порфиринов путем конденсации пиррола с альдегидами, отличающиеся рекордными для этого типа соединений выходами (до 50%) (схема 9.1) [537–539].

Схема 9.1

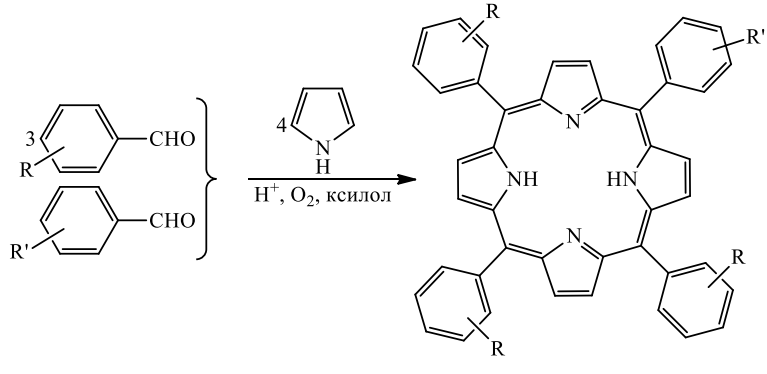


R = Me, Alk, OC_nH_{2n+1} (n = 1–16), Hlg, NO_2, COOH (*о*-, *м*-, *п*-изомеры).

Вместе с профессором **С.А.Сырбу** восстановлением нитропроизводных и гидролизом метоксипроизводных получены амино- и гидроксипроизводные, которые наряду с карбоксипорфиринами и соответствующими хлорангидридами послужили исходными соединениями для синтеза разнообразных функциональных производных [R = NHR, NHCOR, OAlk, OCOAlk, $O(CH_2)_nHlg$, $O(CH_2)_nOR$, NN^+, SCN, N=NAr, CONHR, COOR и др.] [540, 541].

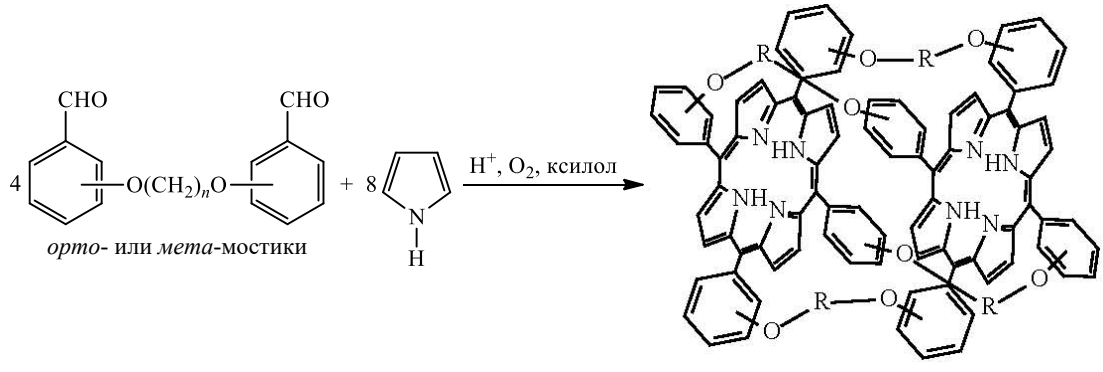
Разработаны эффективные методы каталитического синтеза монозамещенных и несимметричных порфиринов конденсацией смеси бензальдегидов с пирролом в ксилоле при катализе трифторуксусной кислотой (схема 9.2) [540, 542–544].

Схема 9.2

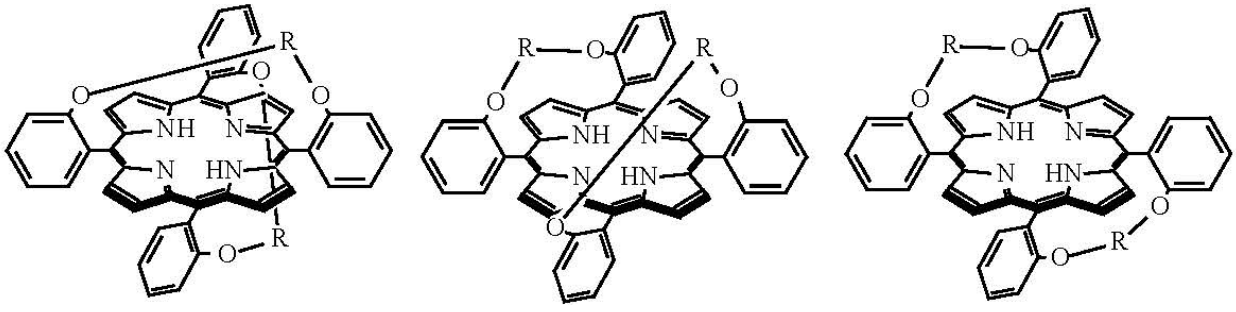


В группе **профессора О.А.Голубчикова** конденсацией пиррола с ароматическими диальдегидами получена серия циклофановых димеров [R = $(CH_2)_n$, *n* = 2, 3, 4; *орто*- или *мета*-мостики] [545], координационные соединения которых представляют интерес в качестве катализаторов многоэлектронных реакций окисления–восстановления (схема 9.3). Димеры с *мета*-расположенными мостиками (*n* = 1, 3), так же как *орто*-димер (*n* = 3), имеют плоское строение пространственно сближенных тетрапиррольных ядер. Димеры с четным количеством мостиков отличаются пространственно напряженной структурой мостиков и порфириновых ядер, которые имеют куполообразную рифленую структуру. Из *орто*-диальдегидов при *n*>4 образуются только мономерные порфирины, так как в данном случае длины метиленовой цепи хватает на образование связи между соседними фенильными фрагментами.

Схема 9.3



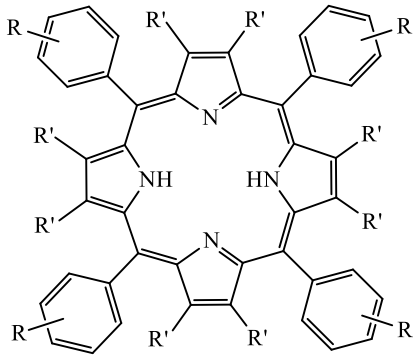
R = $(CH_2)_n$, *n* = 2, 3, 4.



R = $(CH_2)_n$, *n* > 4.

Под руководством доцента **Е.М.Кувшиновой** разработаны методы синтеза апланарных додека- и полинитрозамещенных порфиринов и изучены их координационные свойства [546, 547] (схема 9.4). По своим свойствам они резко отличаются от плоских порфиринов. Они обладают высокой основностью, повышенной кислотностью [548].

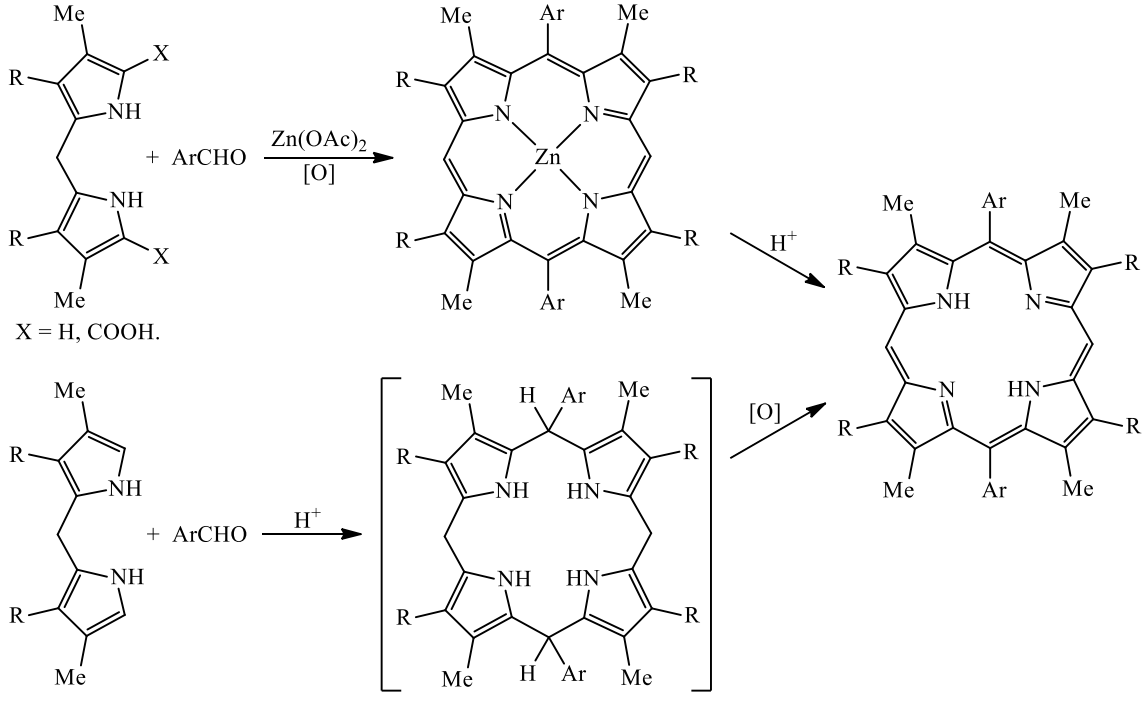
Схема 9.4



R = H, OMe, Alk, NO_2; R' = Me, Et, Ph.

Для синтеза 5,15-дифенилпорфиринов с электронодонорными и акцепторными заместителями в бензольных ядрах разработаны два способа (схема 9.5) [549].

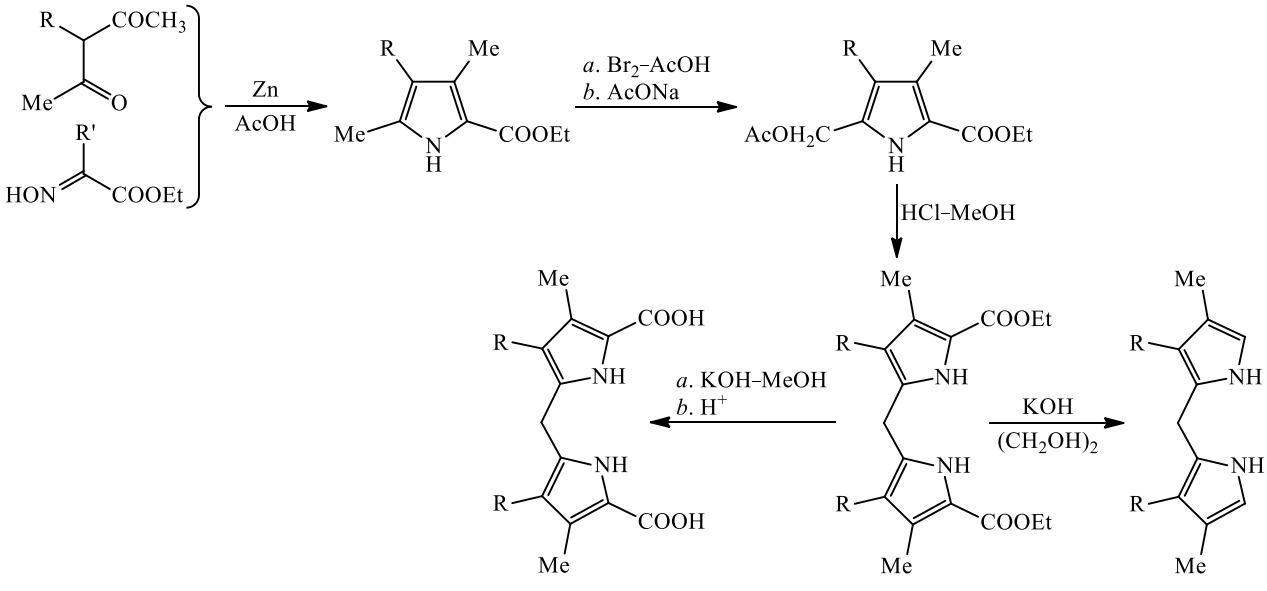
Схема 9.5



Ar = Ph, C_6H_4Y (Y = OAlk, Hlg, NO_2, COOH, NH_2, OH и их производные).

Первый заключается в высокотемпературной конденсации дипирролилметанов с бензальдегидами в присутствии ацетата цинка в основных растворителях с последующим деметаллировнием полученных цинковых комплексов порфиринов. Второй состоит в конденсации α,α'-незамещенных дипирролилметанов с альдегидами в хлороформе, хлористом метилене, ацетонитриле или метаноле в присутствии трихлор- или трифторуксусной кислоты при комнатной температуре с последующим окислением порфириногенов. Исходные дипирролилметаны получали в несколько стадий (схема 9.6).

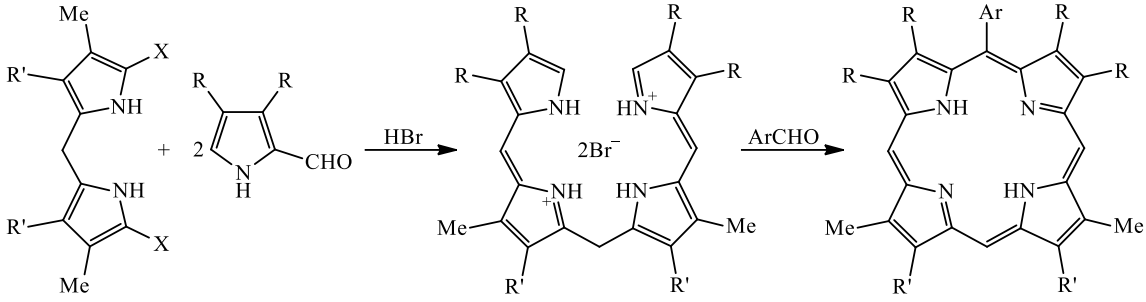
Схема 9.6



R = H, Me, Et, Pr, Bu, Am, Hc, Hp, Bz; R' = $COCH_3$, COOEt.

5,15-Дизамещенные порфирины можно также получить конденсацией дипирролилметанов с ортомуравьиным эфиром в присутствии трифторуксусной кислоты в хлороформе [549]. Дипирролилметаны вступают в смешанно-альдегидную конденсацию, при этом образуются три порфирина, из смеси которых можно выделить несимметричный макроцикл при условии различия полярности арильных групп. Серия моно-*мезо*-замещенных порфиринов получена из дипирролилметанов через промежуточные биладиены-*a*,*c* (схема 9.7)

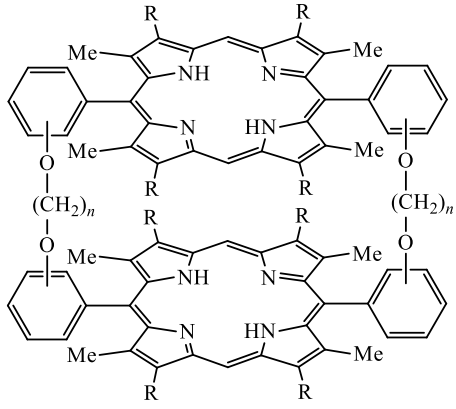
Схема 9.7



R = H, Me; R' = Me, Et, Bu, Am; Ar = Ph, C_6H_4Y; Y = OAlk, Hlg, NO_2, COOH; X = H, COOH.

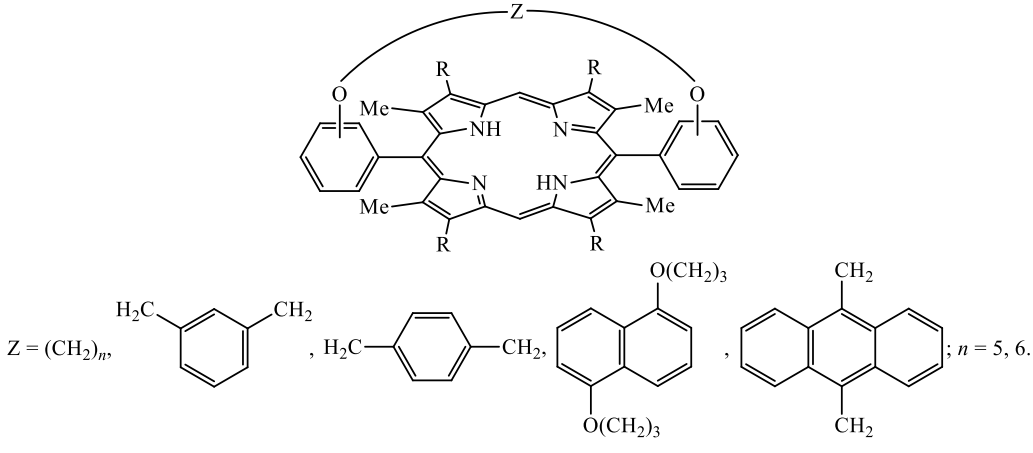
Конденсация дипирролилметенов с димерными бензальдегидами, у которых фенильные кольца соединены диоксиметиленовыми мостиками, при длине мостиковых групп в 3, 4 атома углерода позволила получить димерные циклофановые порфирины [550], не имеющие пространственных напряжений (схема 9.8).

Схема 9.8



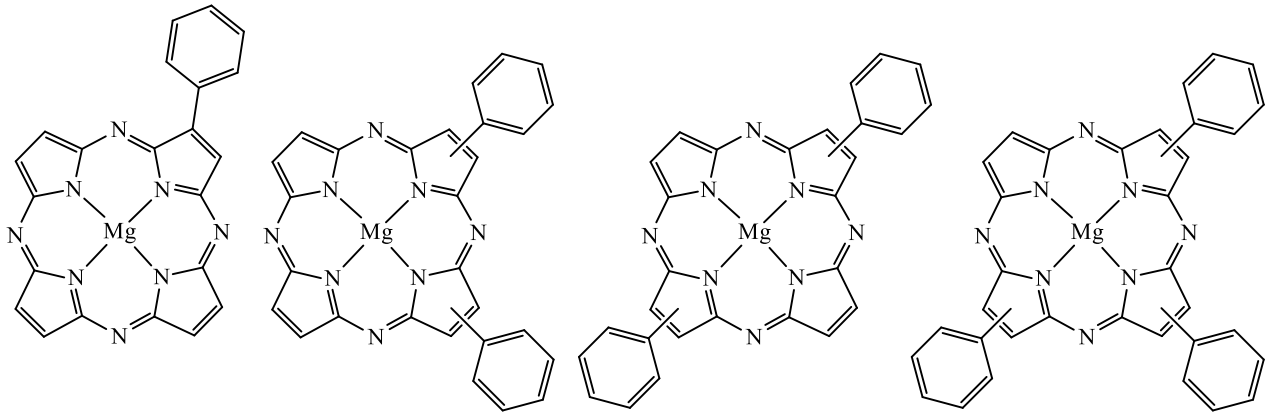
При большей длине мостика (5–6 атомов углерода) получаются «перекрытые» порфирины, у которых порфириновый цикл напряжен. В качестве блокирующих координационный центр фрагментов Z были использованы также объемные остатки [551, 552] (схема 9.9). Комплексы перекрытых порфиринов интересны в качестве переносчиков молекулярного кислорода.

Схема 9.9



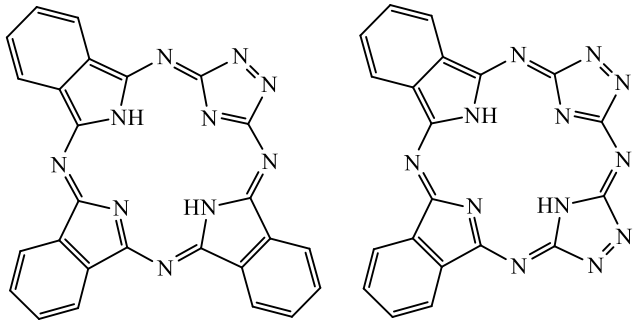
В группе **профессора О.Г.Хелевиной** проводятся исследования физико-химических и координационных свойств порфиразинов, разрабатываются методы их синтеза и изучаются возможности их периферической модификации с использованием реакций электрофильного замещения [553]. При бромировании незамещенного Mg-тетраазапорфирина был синтезирован Mg-монобромтетраазапорфирин [554]. Соконденсацией малеодинитрила и монофенилмалеодинитрила в присутствии бутилата магния в бутаноле синтезированы комплексы магния с тетраазапорфиринами, содержащие различное количество фенильных колец в макроцикле (схема 9.10) [555].

Схема 9.10



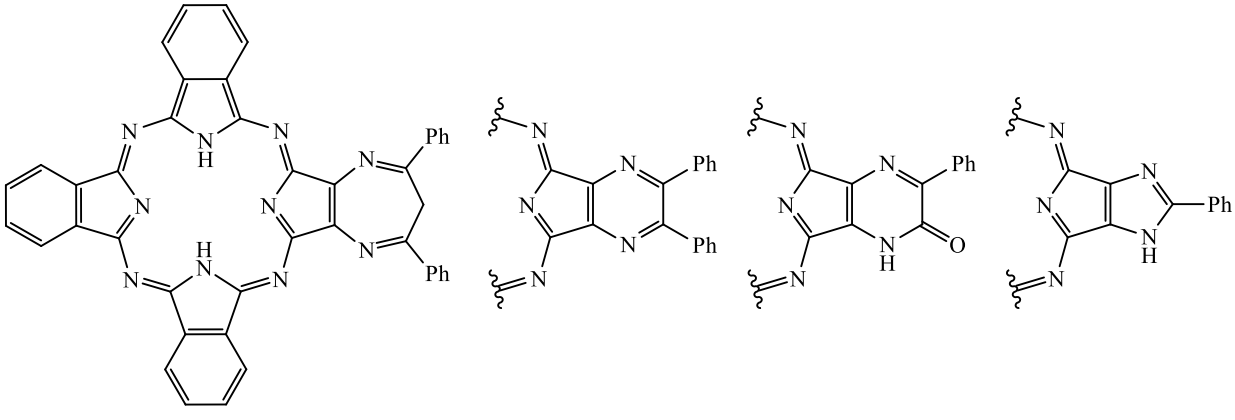
Совместно с профессором М.К.Исляйкиным (кафедра ТТОС) были синтезированы низкосимметричные триазолопорфиразины, их Ni-комплексы [556, 557], для которых изучены кислотно-основные свойства (схема 9.11).

Схема 9.11



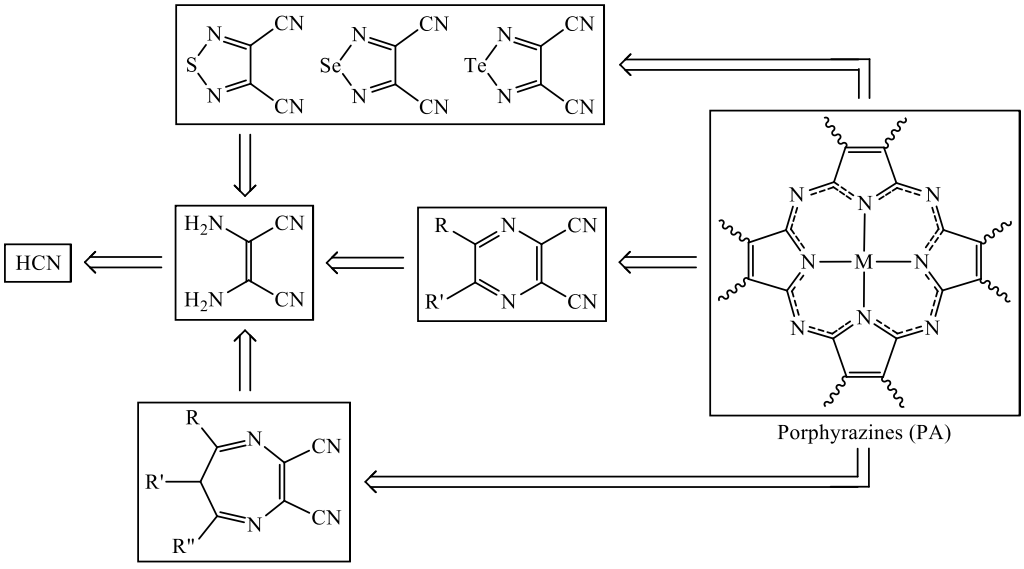
Для 1,4-диазепинотрибензопорфиразина, полученного совместно с П.А.Стужиным [558], были обнаружены реакции сокращения 1,4-диазепинового цикла с образованием порфиразинов, содержащих аннелированные фрагменты пиразина, оксодигидропиразина (при фотоокислении) [559] и имидазола (при вакуумной сублимации) (схема 9.12) [560].

Схема 9.12



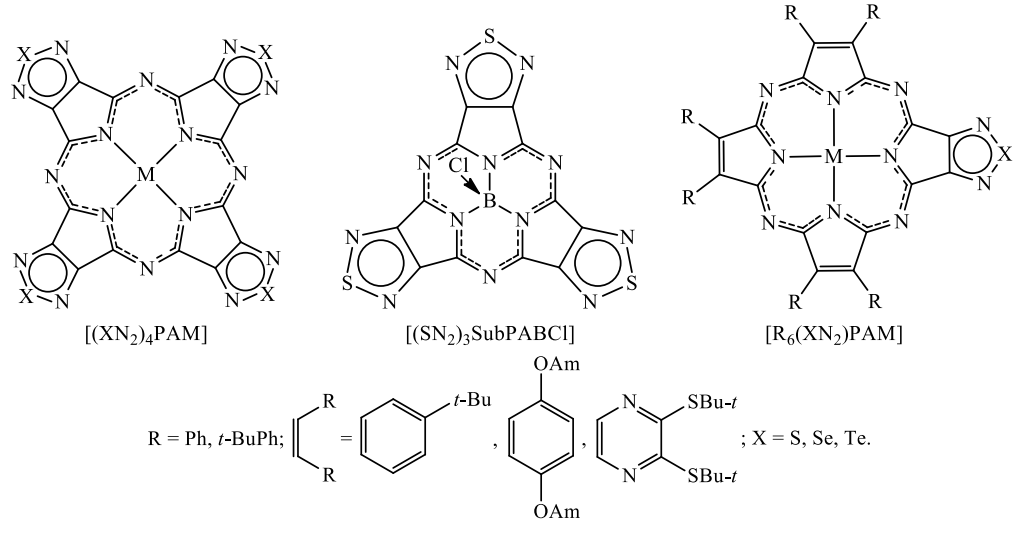
Под руководством **заведующего кафедрой профессора П.А.Стужина** проводится синтез и исследование новых гетероциклических аналогов фталоцианина, в первую очередь, электронодефицитных порфиразинов, содержащих вместо бензольных колец аннелированные гетероциклы, а также перфторированные заместители. В ряду этих соединений проводится систематическое исследование влияния *мезо*-азазамещения и гетероциклического аннелирования на кислотно-основные свойства тетрапиррольных макроциклов; изучаются координационные свойства моно- и биядерных, а также металлоорганических комплексов с железом и другими *p*- и *d*-металлами. В качестве удобного предшественника для порфиразинов с аннелированными 5-, 6- и 7-членными гетероциклами используется диаминомалеодинитрил, на основе которого легко получаются динитрилы различных гетероциклических дикарбоновых кислот (схема 9.13).

Схема 9.13



Порфиразины с аннелированными 1,2,5-тиадиазольными и 1,2,5-селенадиазольными фрагментами [$(XN_2)_4$PAM] (X = S, Se) были впервые получены и изучены совместно с итальянскими коллегами [561]. Синтезированы первые Te-содержащие аналоги [$(TeN_2)_4$PAM] [562] (схема 9.14). Циклотетрамеризация 1,2,5-халькогенадиазол-3,4-дикарбонитрилов в спиртовом растворе алкоголятов лития или магния является оптимальным методом синтеза соответствующего порфиразинового макроцикла. Порфиразиновый макроцикл образуется и при темплатной циклотетрамеризации динитрилов (S, Se) в присутствии солей *p*-металлов, например, галогенидов или ацетатов Al^{III}, Ga^{III}, In^{III}. В присутствии BCl_3 для S-динитрила наблюдается циклотримеризация с образованием субпорфиразина бора [$(SN_2)_3$SubPABCl] [563].

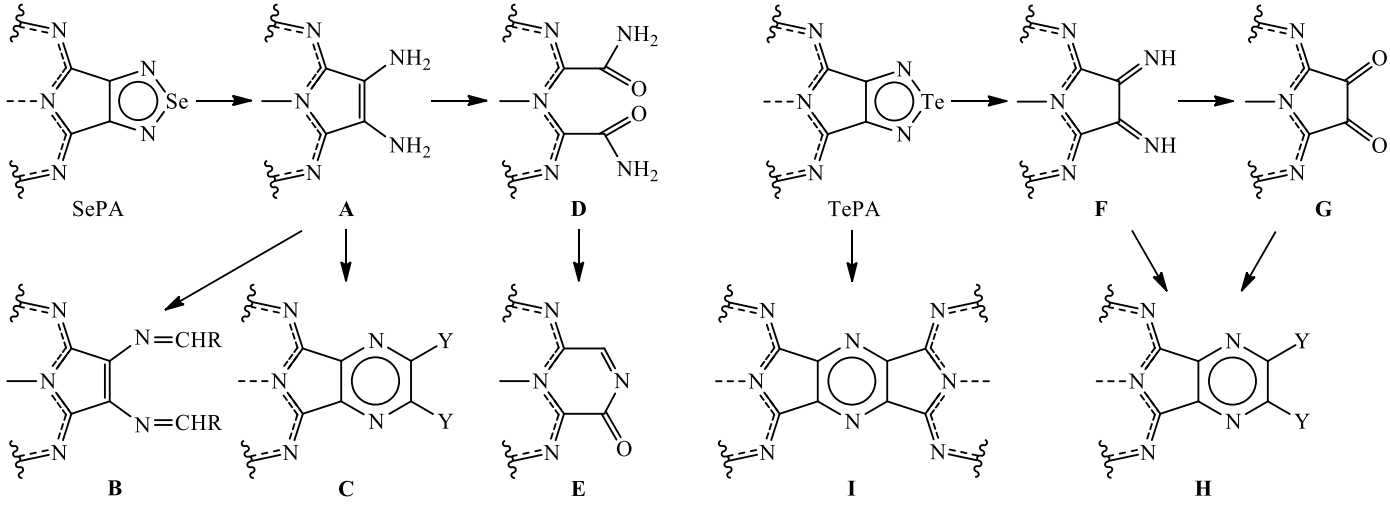
Схема 9.14



При смешанной циклоконденсации гетероциклических динитрилов с другими 1,2-дикарбонитрилами в этих условиях получаются порфиразины несимметричного строения, например, моно-1,2,5-халькогенадиазолопорфиразины [$R_6(XN_2)PAM$] [564]. При аннелировании электронодефицитных 1,2,5-халькогенадиазольных фрагментов π-акцепторные свойства макроциклов усиливаются, что открывает перспективы их использования в качестве материалов с проводимостью *n*-типа [565].

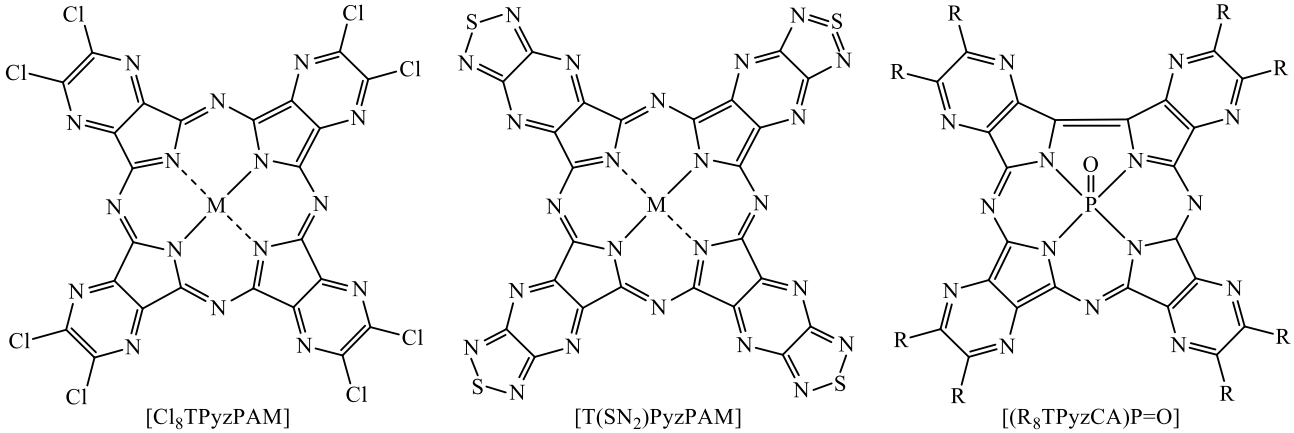
1,2,5-Селена- и 1,2,5-теллурадиазолопорфиразины (SePA и TePA) могут выступать в качестве синтетических аналогов порфиразинов с вицинальными амино-, имино- или кетогруппами. Так, восстановительное деселенирование 1,2,5-селенадиазолопорфиразинов под действием H_2S дает вицинальные порфиразиндиамины **A**, которые далее могут вступать в реакции конденсации с карбонильными соединениями, давая азометиновые производные **B** или пиразинопорфиразины в случае α-дикетонов **C**, а также окисляться с образованием секопорфиразинов **D** и далее – пиразинипорфиразинов **E** [566, 567]. 1,2,5-Теллурадиазольный цикл расщепляется еще легче, особенно в кислой среде, и ведет себя как аналог вицинальных дииминов **F** и дикетонов **G**, образуя пиразиновый фрагмент **H** при взаимодействии с диаминами [568] или **I** при димеризации (схема 9.15).

Схема 9.15



В последнее время в центре внимания оказались и тетрапиразинопорфиразины [569], электронодефицитность которых усилена либо за счёт перхлорирования в [Cl_8TPyzPAM] [570], либо за счет аннелирования 1,2,5-тиадиазольных фрагментов в [$T(SN_2)$PyzPAM] [571]. Впервые был получен и комплекс фосфора [(R_8TPyzCA)P=O], содержащий сокращенный тетрапиразинокорролазиновый макроцикл (схема 9.16) [572].

Схема 9.16



[Cl_8TPyzPAM]
M = AlOH, GaOH, InOH.

[$T(SN_2)$PyzPAM]
M = Mg, InOH.

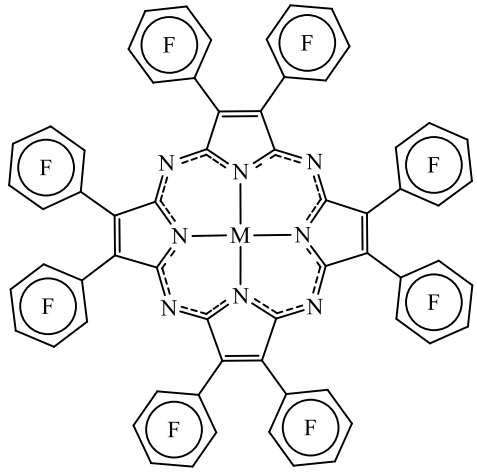
[(R_8TPyzCA)P=O]

При изучении кислотно-основных свойств октаэтилзамещённого тетрапиразинопорфиразина [$Et_8TPyzPAH_2$] была установлена его высокая NH-кислотность (pK_{a1} 7.77, pK_{a2} 7.80) и обнаружена способность к депротонированию в основных растворителях с образованием дианиона, стабилизированного бифуркатной водородной

связью с двумя молекулами воды [573], что может быть использовано для определения степени осушки растворителей, например, пиридина. Интересной особенностью порфиразинов с аннелированными 1,4-диазепиновыми фрагментами является их склонность к димеризации [574] за счет образования комплементарных водородных связей между *мезо*-атомами азота одной молекулы и аксиальным атомом водорода группы CH_2 1,4-диазепинового фрагмента другой молекулы.

Впервые получены перфтороктафенилпорфиразин [$F_{40}PAH_2$] и его комплексы [575], которые показали себя как слабейшие порфиразиновые основания, способные к клик-реакциям нуклеофильного замещения фтора (схема 9.17).

Схема 9.17

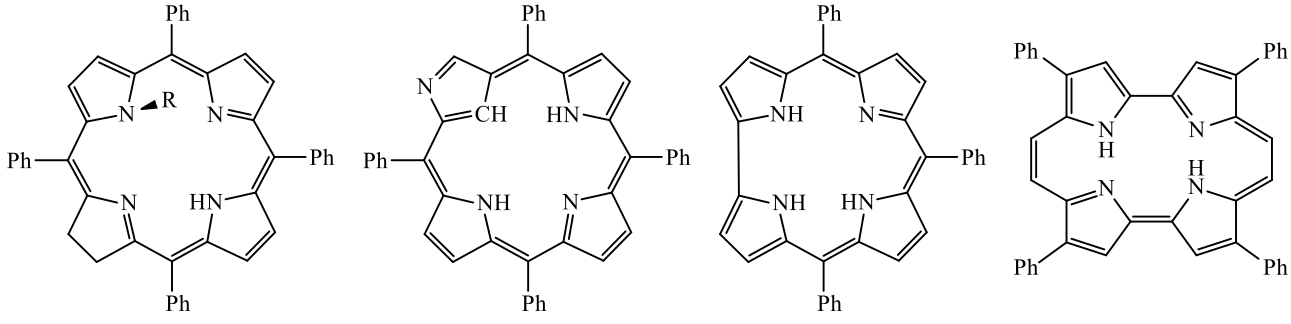


$MPAF_{40}$

В работах **профессора О.А.Петрова** обнаружен эффект медленного переноса протонов в Н-комплексах порфиразинов в присутствии аминов и изучаются кинетические и структурные аспекты этого явления [576–578].

В группе **профессора Д.Б.Березина** проводится синтез различных тетрапиррольных макроциклов и изучаются их физико-химические и координационные свойства. Получены различные типы порфириноидов: N-метилпорфирины, инвертированные порфирины, корролы [579–582] и порфицены (схема 9.18) [583].

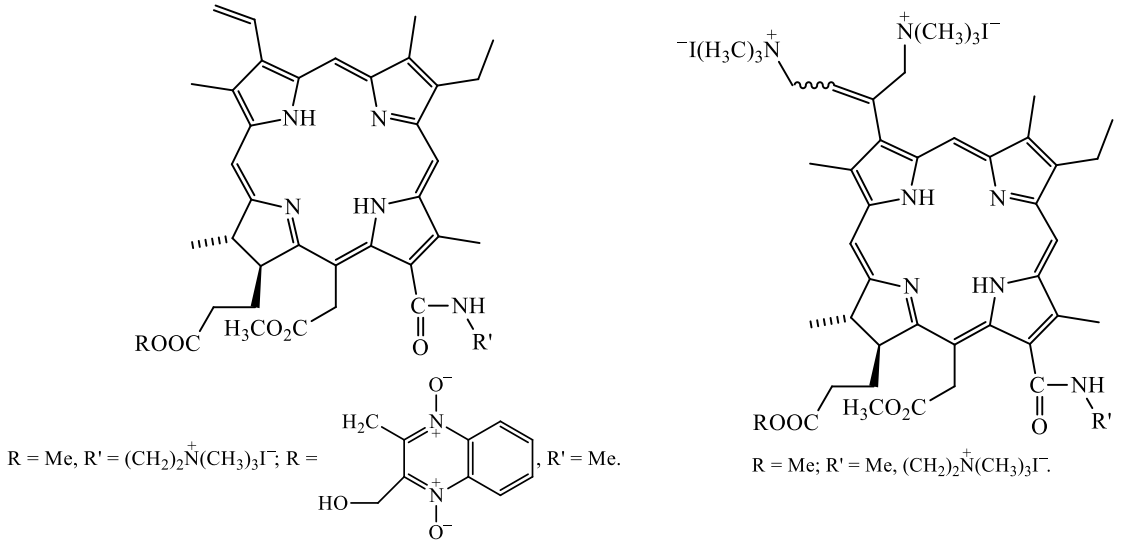
Схема 9.18



Металлы в комплексах с этими порфириноидами отличаются нестандартными степенями окисления. Особенности свойств таких неклассических порфиринов рассмотрены в монографии [584]. Другим направлением этой группы является исследование биоактивных тетрапиррольных макроциклов, в т.ч. амфифильных хлоринов (схема 9.19) [585, 586].

На кафедре систематически изучаются спектральные, кислотно-основные, координационные свойства макрогетероциклических соединений в зависимости от их структуры. Разработаны методы синтеза их координационных производных с большинством элементов периодической системы Д.И.Менделеева. Предложены и обоснованы механизмы реакций комплексообразования порфиринов, азапорфиринов, порфиразинов и родственных соединений в водных и неводных растворах, а также процессов диссоциации их металлокомплексов в протонодонорных средах. Результаты этих исследований обобщались в серии монографий «Успехи химии порфиринов» [587].

Схема 9.19



Важным направлением работ кафедры являются исследования в области практического применения макрогетероциклических соединений. Под руководством профессора **Д.Б.Березина** на музейных и госпитальных штаммах микроорганизмов *in vitro* и *in vivo* проведено тестирование различных тетрапиррольных макроциклов в качестве фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии. Наиболее эффективными оказались производные хлоринов, содержащие в составе катионные группы или фрагменты молекул, – препараты антимикробного действия (см. структуры выше) [588]. Хлорины показали низкую токсичность как в отношении эритроцитов *in vitro*, так и в остром эксперименте на животных [589].

С целью создания полимерных материалов, обладающих биологической и каталитической активностью профессором О.А.Голубчиковым с сотр. разработаны методы поверхностной активации и последующей модификации полипропилена [590], целлюлозы, лавсана. Последующая модификация лекарственными препаратами (аспирин, индометацин, гентамицин, диоксидин и цефазолин [591, 592]), порфиринами и фталоцианинами дает модифицированные полипропиленовые нити, обладающие выраженным противовоспалительным эффектом.

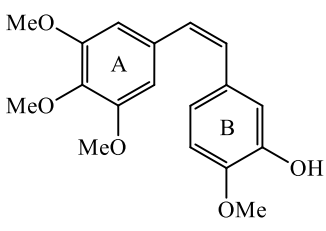
В работах профессора О.А.Голубчикова с сотр. исследована также активность широкого ряда тетрапиррольных макрогетероциклических соединений в условиях гомогенного и гетерогенного катализа окисления тиолов. Наиболее эффективны координационные соединения кобальта, каталитическая активность комплексов растет в ряду порфирины < тетрабензопорфирины ≤ порфиразины << фталоцианины вне зависимости от природы периферических заместителей [593, 594]. Обоснован механизм окисления, включающий в себя стадии образования и разрушения тройного координационного комплекса [595, 596].

Впервые установлено [597, 598], что порфирины и фталоцианины являются эффективными блескообразователями стандартных электролитов никелирования, гальванического осаждения сплавов никель–кобальт и никель–железо [а также меднения и серебрения (не опубликовано)]. Они позволяют увеличить отражательную способность гальванических покрытий до 80%. Крайне малые добавки (0.5–50 мг/л) лигандов макрогетероциклических соединений в 2–2.5 раза снижают уровень шероховатости покрытий, увеличивают их однородность, микротвердость, многократно снижают пористость и внутренние напряжения. Это связано с высокой адсорбционной активностью лигандов – порфиринов и фталоцианинов.

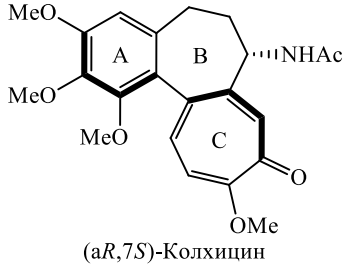
Под руководством профессора О.Г.Хелевиной разработаны способы получения элементосилоксановых олигомеров с использованием катализаторов – фталоцианинатов кобальта, олова, железа, меди (MPc) и октафенилпорфиразинатокобальта (CoPA) [599–601]. Введение металлопорфиразинов в элементосилоксановые олигомеры существенно снижает энергии активации реакции структурирования. Металлопорфиразины проявляют каталитическую активность только при повышенных температурах (130–160°C). Установлен ряд их каталитической активности: SnPc>CoPc ≈ CoPA>FePc>Pc. Синтезированы бор-, алюмо- и титансилоксановые олигомеры и разработаны способы получения защитных текстильных материалов на их основе. Эти материалы обладают обнадеживающими физико-механическими свойствами и устойчивостью к действию открытого пламени.

10. Кафедра органической химии Нижегородского государственного университета им. Н.И.Лобачевского

В последние 15 лет на кафедре органической химии Нижегородского государственного университета (**заведующий профессор А.Ю.Федоров**) активно проводятся исследования, посвящённые разработке, синтезу и исследованию биологических свойств соединений, обладающих противоопухолевой активностью, а именно аналогов природных комбретастатина А-4 и колхицина.



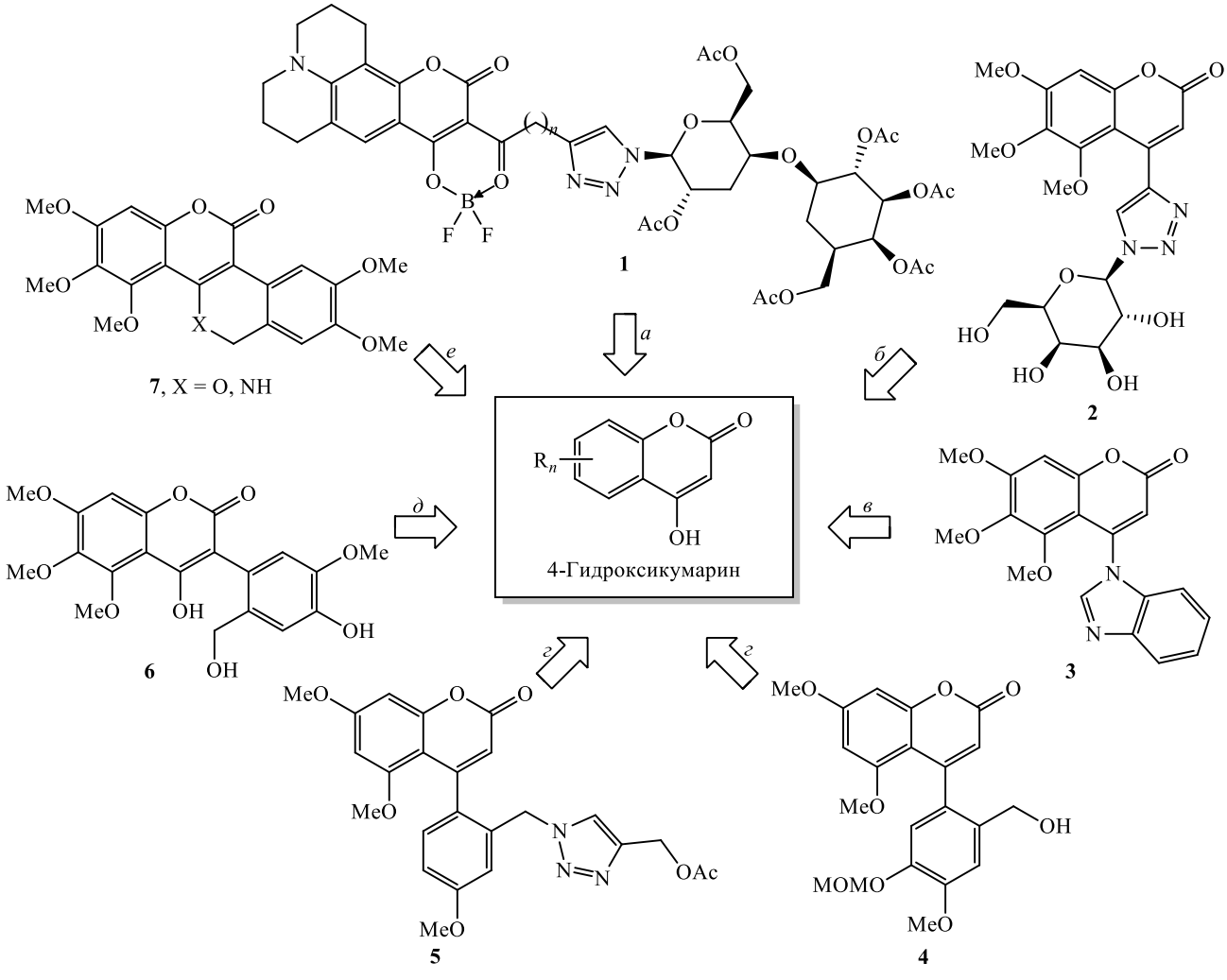
Комбретастатин А-4



(a*R*,7*S*)-Колхицин

Кумариновые производные широко распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности [602]. На основе 4-гидроксикумаринов получен ряд биологически активных соединений (схема 10.1). На ключевых стадиях синтеза данных соединений использованы реакции кросс-сочетания или реакции восстановительного сочетания в координационной сфере непереходного металла.

Схема 10.1



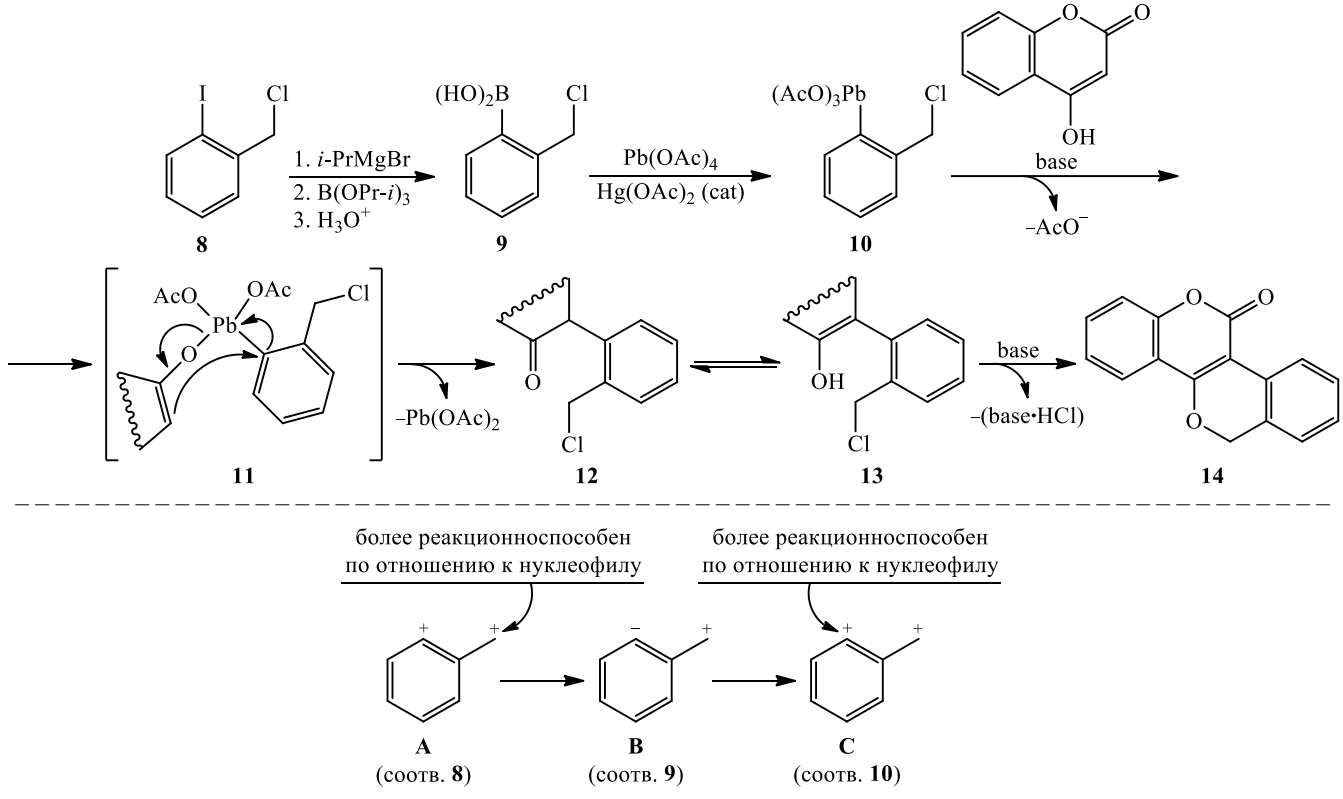
Кумариновые комплексы дифторида бора **1** – аналоги красителей BODIPY синтезированы с применением последовательности реакций ацилирования 4-гидроксикумаринов по положению *3* с последующей реакцией медь-катализируемого диполярного [4+2]-циклоприсоединения азида к алкину [603] и комплексообразования с трифторидом бора (путь *а*) [604]. В качестве биологического маркера в конъюгатах типа **1** были использованы производные углеводов, способные связываться с лектиновыми рецепторами. Флуоресцентные гликозиды 4-триазолилкумаринов **2** получены исходя из 4-трифторметилсульфонатов кумаринов с применением на ключевых этапах кросс-сочетания Соногаширы и медь-катализируемой клик-реакции (путь *б*) [605].

4-Гетероарилкумарины **3** и 4-аминокумарины синтезированы по реакциям палладий-катализируемого кросс-сочетания NH-гетероциклов и аминов с соответствующими трифлатами (путь *в*) [606]. Ряд родственных по строению 4-арилкумаринов, например, соединения **4**, **5**, получены с применением арилборных кислот с использованием реакции Сузуки–Мияуры на ключевой стадии [607–613].

Для арилирования положения *3* в 4-гидроксикумаринах наиболее эффективным подходом являются реакции восстановительного сочетания [614, 615], протекающие в координационных сферах висмута [616–618] и свинца [619] (пути *д*, *е*, схема 10.1).

Для получения целевых полизамещённых кумаринов **6** и **7** были разработаны несколько типов полифункциональных арилирующих металлоорганических агентов [609, 619–623]. Например, триацетат 2-(хлорметил)-фенилсвинца **10** (схема 10.2), полученный в результате каскадной последовательности реакций трансметаллирования, исходя из дигалогенида **8**, реагирует *in situ* с енолизующимися субстратами (β-кетоэфиры, β-дикетоны, донорные фенолы), приводя к свинецорганическим интермедиатам **11**. Эти аддукты содержат одновременно один углеродный нуклеофильный центр в положении *3* кумаринового фрагмента и два углеродных электрофильных центра. Протекающая затем реакция восстановительного сочетания в координационной сфере свинца приводит к образованию новой связи C–C с образованием кетона **12** и элиминированию диацетата свинца. Енольная форма кетона **13** в присутствии основания претерпевает внутримолекулярную реакцию нуклеофильного замещения, приводящую к тетрациклическому соединению **14**.

Схема 10.2

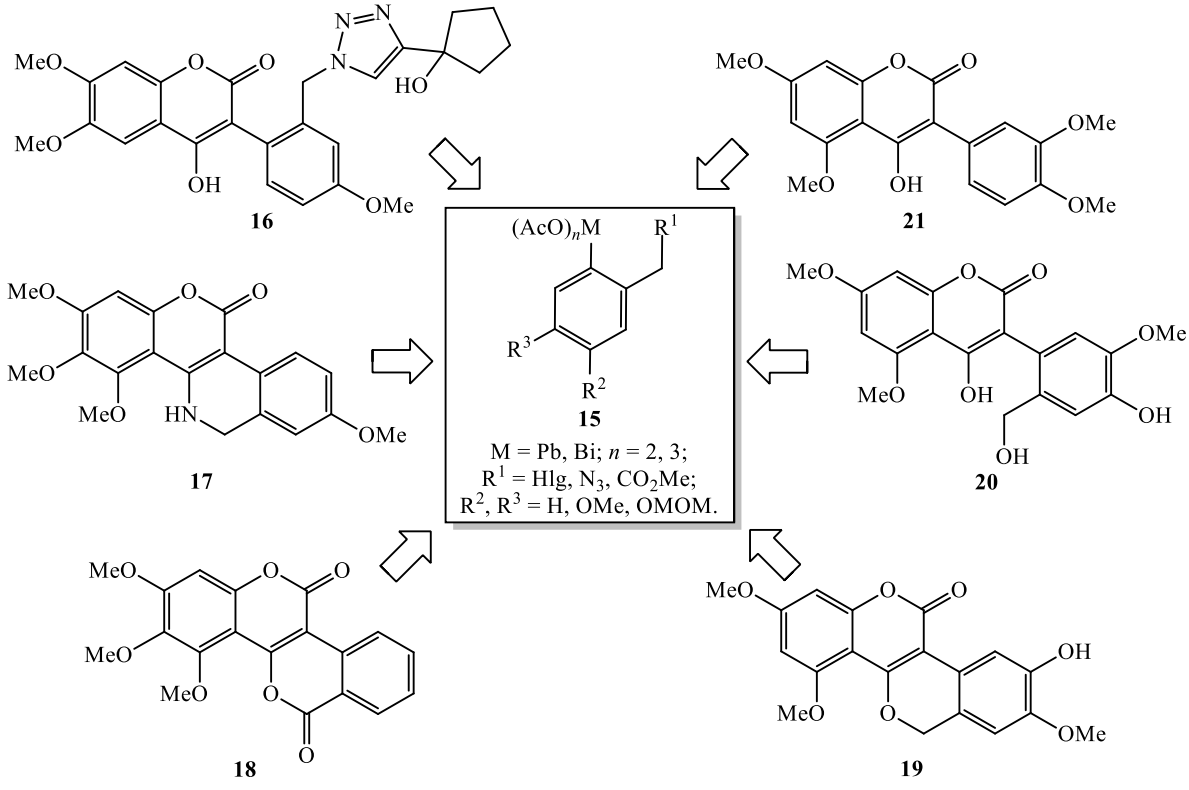


Распределение электронной плотности в 2-иодбензилхлориде **8** соответствует зарядам в синтоне **A** (схема 10.2). Наличие двух галогенов в молекуле приводит к тому, что бензильное положение оказывается более электрофильным. При замене атома иода на бор происходит обращение полярности, и образуется частичный отри-

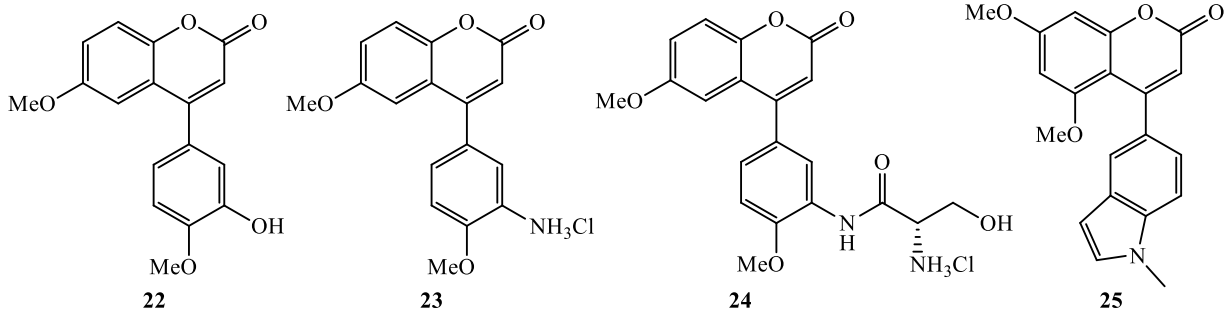
цательный заряд на арильном атоме углерода (синтон **B**); дальнейшая трансформация – введение триацетата свинца вместо атома бора – возвращает положительный заряд на атоме углерода арильного фрагмента, однако теперь именно это положение является более электрофильным по сравнению с бензильным (синтон **C**). Благодаря этому атака нуклеофила осуществляется на атом углерода, связанный с атомом свинца, а не по бензильному положению [619–622].

Применение реакций восстановительного сочетания с использованием различных полифункциональных арильных производных свинца или висмута **15** позволяет синтезировать широкий ряд полиметоксизамещённых 3-арилкумаринов, а также тетрациклических производных бензопиранов, бензопиранонов и изохинолинов, некоторые из которых (**16**–**21**) приведены на схеме 10.3 [609, 618, 621–623].

Схема 10.3

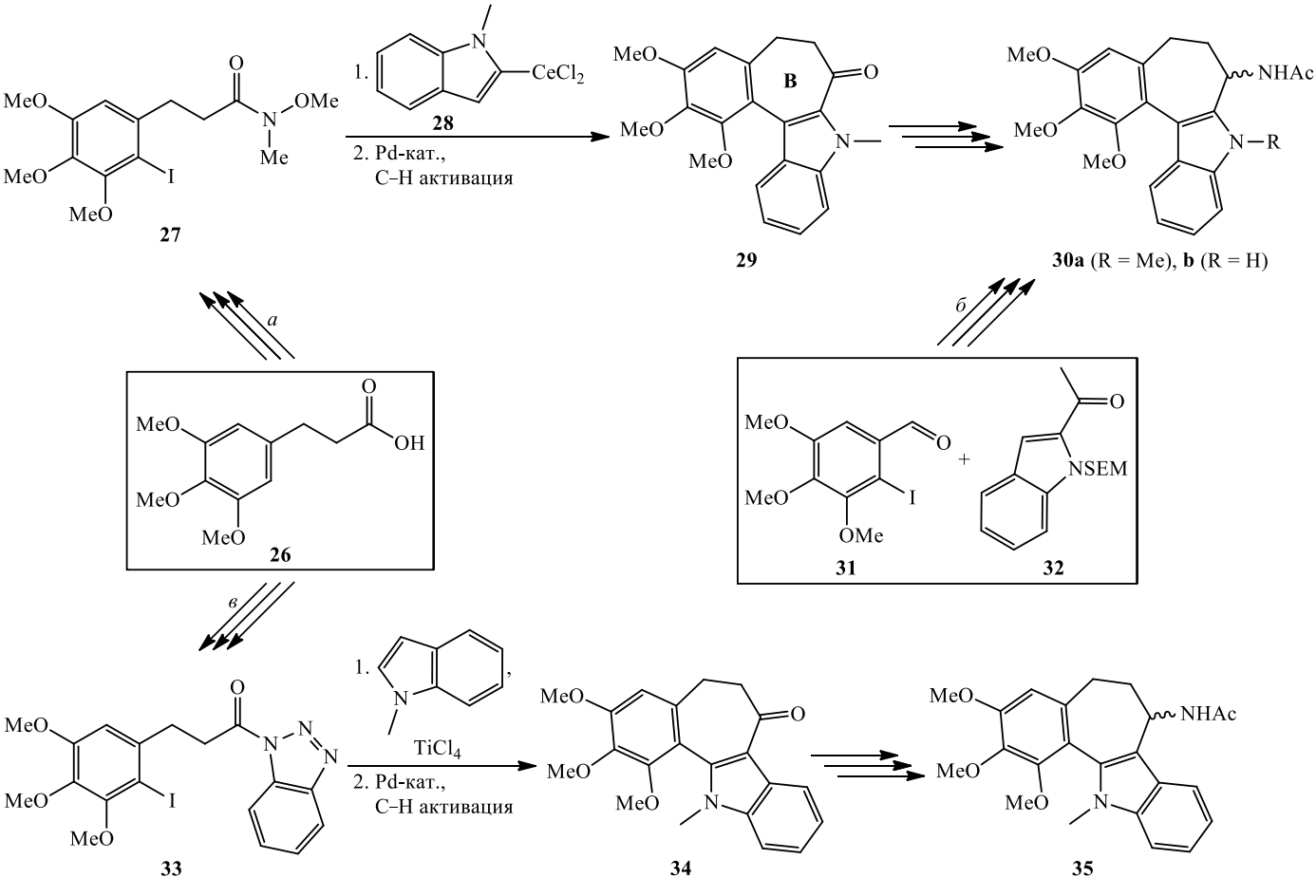


При изучении противоопухолевой активности синтезированных кумаринов показано, что лучшей цитотоксичностью и антимитотическими свойствами обладают 4-арилкумарины **22**–**25**. В случае кумариновых производных соединения-лидеры содержат в цикле A одну или две метоксигруппы [608, 611–613], в отличие от комбретастатина A-4 или колхицина, которые содержат триметоксизамещенный фрагмент A. Увеличение количества метоксигрупп в этом фрагменте приводит к существенному снижению константы связывания агент–тубулин [611]. 3-Гидрокси-4-метоксиарильный фрагмент C в 4-арилкумаринах (идентичный фрагменту B в комбретастатине A-4) может быть легко заменен на индольный заместитель [608] с сохранением высокой антимитотической активности (**25**). В связи с этим возникла идея ввести гетероциклический фрагмент в структуру колхицина. До наших исследований гетероциклические колхициноиды не были известны [624].



Осуществлён полный синтез нескольких колхициноидов исходя из 3,4,5-триметоксифенилпропановой кислоты **26** [625–627]. Кислота **26** была переведена в соответствующее иодпроизводное *N*-метокси-*N*-метиламида **27**. Для создания целевой связи C–C между триметоксифенильным кольцом и индольным фрагментом была использована реакция синтеза кетонов по Вайнребу с применением церийорганического производного *N*-метилиндола **28** (направление *а*). Создание семичленного цикла B аллоколхициноида **29** осуществлено с использованием Pd-катализируемой реакции C–H-активации в положение *3* индольного фрагмента. Трансформация карбонильного фрагмента с использованием классических методов органической химии приводит к колхициноиду **30a** [626]. Для синтеза N–H-содержащего аллоколхициноида **30b** в качестве ключевой стадии применяли реакцию кротоновой конденсации 2-иод-3,4,5-триметоксибензальдегида **31** и *SEM*-защищённого 2-ацетилиндола **32** [626] (направление *б*) (схема 10.4).

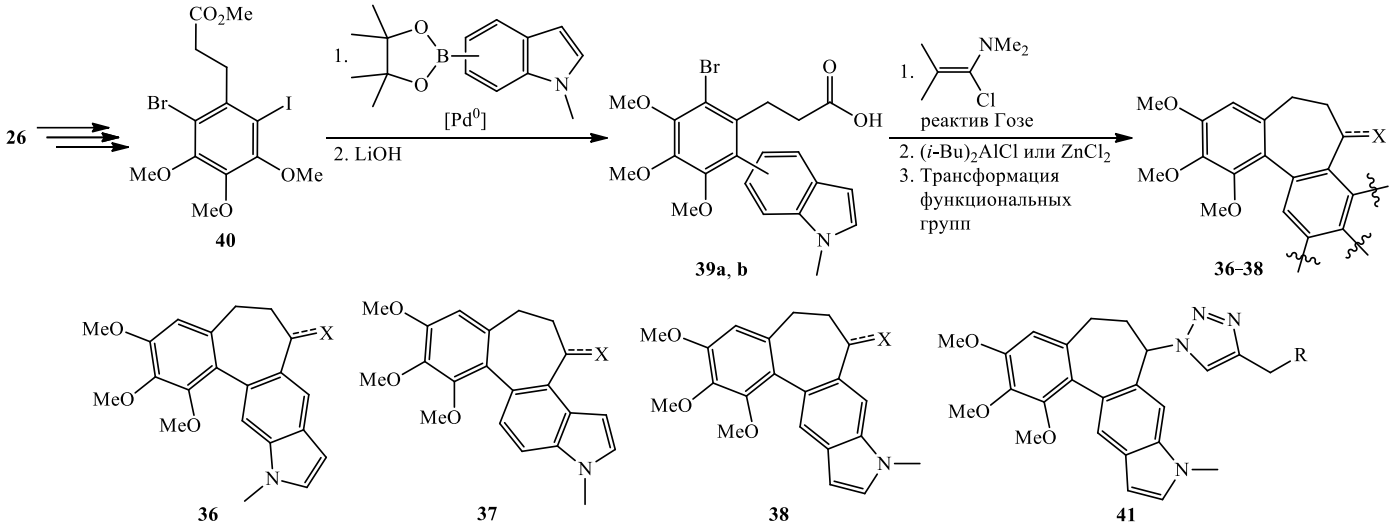
Схема 10.4



Для получения изомерного колхициноида с инвертированным расположением индольного фрагмента метилиндол ацилировали в положение *3* с применением ацилбензотриазола **33** (направление *в*). Следующая за этим каталитическая реакция C–H-активации приводит к образованию тетрациклического колхициноида **34**, который в несколько стадий превращается в целевое производное **35** [626].

Также был осуществлён полный синтез тетрациклических колхициноидов **36–38** с другим типом сочленения циклических фрагментов (схема 10.5) [627, 628]. Биарилы **39a**, **b**, полученные в пять стадий из арилпропионовой кислоты **26** превращали в хлорангидриды действием реактива Гозе; последующая реакция ацилирования по Фриделю–Крафтсу с применением мягких кислот Льюиса [$(i\text{-Bu})_2AlCl$ или $ZnCl_2$] и трансформация функциональных групп приводила к целевым колхициноидам **36–38**. На основе производных **38**, содержащих азидный заместитель, был получен ряд липофильных колхициноидов, имеющих общую структуру **41** [628].

Схема 10.5

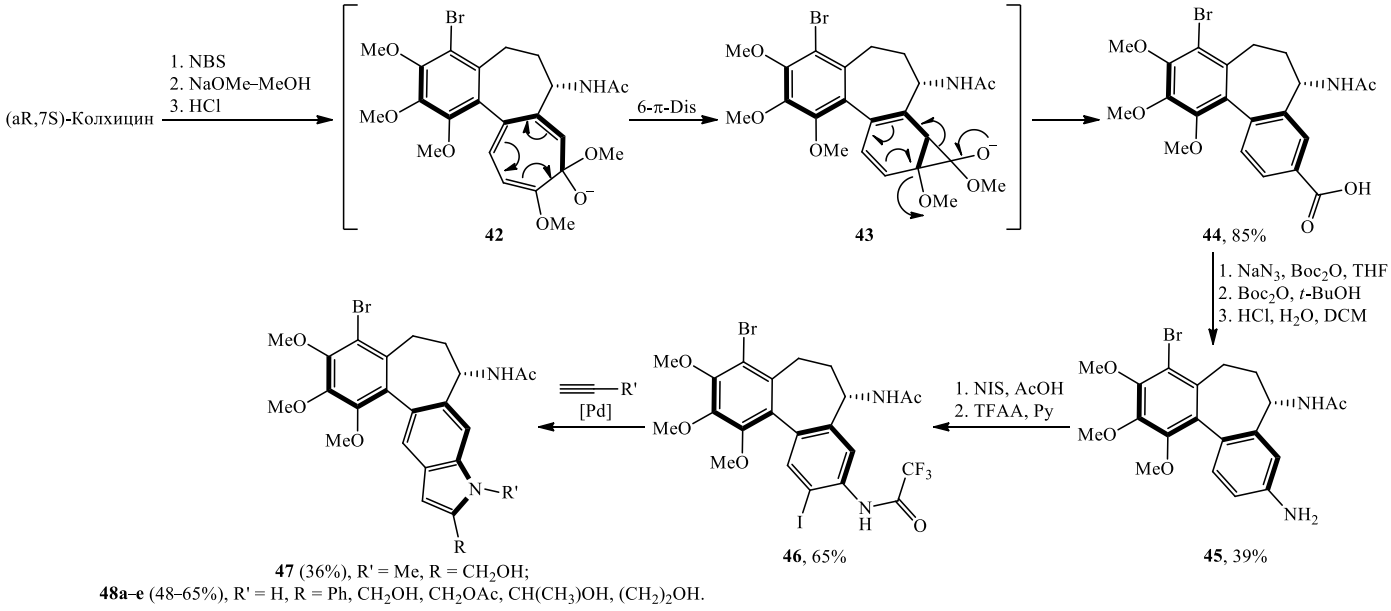


X = O, OH, N_3, NH_2, NHAc; R = OH, CH_2OH, $OC(O)C_{17}H_{33}$, $CH_2OC(O)C_{17}H_{33}$, $OC(O)C_{15}H_{31}$, $CH_2OC(O)C_{15}H_{31}$.

Производные **36–38**, содержащие в качестве группы «X» карбонильный или гидроксильный фрагмент, демонстрируют антипролиферативную и апоптоз-индуцирующую активность в низких наномолярных и даже в субнаномолярных концентрациях, не вызывая при этом некротических эффектов.

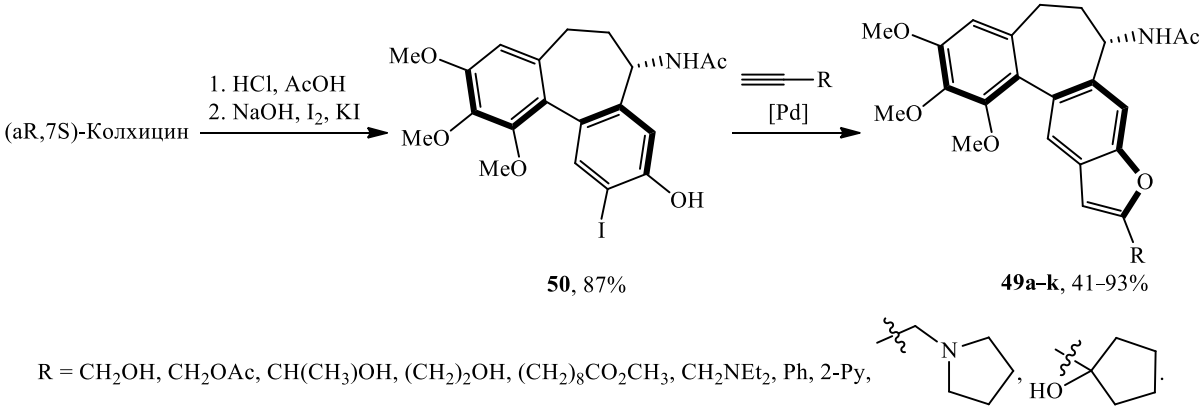
Нами также разработан полусинтетический подход к нерацемическим пиролоаллоколхициноидам исходя из природного колхицина в 8–10 стадий. На первой стадии колхицин подвергается бромированию в положение *4* кольца А. На следующем этапе происходит сужение трополонового цикла С под действием метилата натрия [629, 630] посредством 6-π-дисротаторной электроциклизации, приводящей к образованию норкардиенового интермедиата **42**. Раскрытие циклопропанового фрагмента в аддукте **43** завершается образованием 4-бром-аллоколхициновой кислоты **44**, которая вступает в реакцию Курциуса, приводя к анилину **45**. Последний подвергается иодированию в *орто*-положение к аминогруппе, которую затем защищали трифторацетатным фрагментом, а получившийся при этом амид **46** вступал в тандемное каталитическое аннелирование (кросс-сочетание Соногаширы/6-*endo-dig*-циклизация), приводя к нерацемическим пироллоаллоколхициноидам **47** и **48a–e** [630], демонстрирующим цитотоксическую активность в субнаномолярных концентрациях в отношении ряда опухолевых линий человека (схема 10.6).

Схема 10.6



Изоструктурные нерацемические фураноаллоколхициноиды **49** были получены исходя из природного колхицина всего в три стадии. Колхицин в две стадии превращали в иодоколхинол **50** [631]. Последний вступал в каталитическое тандемное аннелирование с терминальными алкинами, приводя к целевым нерацемическим фураноаллоколхицинам **49a–k** с хорошими и высокими выходами (схема 10.7).

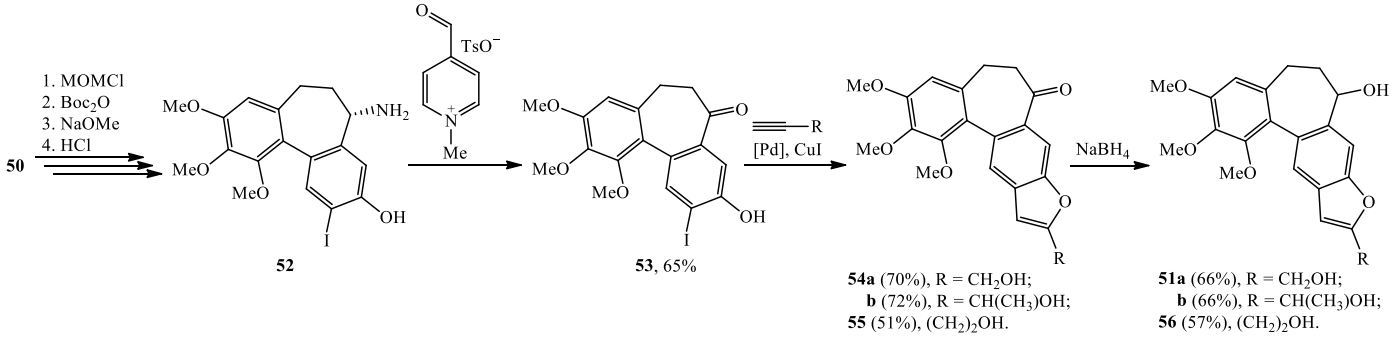
Схема 10.7



Соединение-лидер **49a** эффективно ингибирует рост опухолей у мышей без летальности, потери веса и неврологических симптомов.

Среди синтезированных гетероциклических аллоколхициноидов **36–38**, **47**, **48** наибольшую противоопухолевую активность проявляют молекулы, содержащие гидроксильные группы в бензильном или псевдобензильном положении. В связи с этим было решено синтезировать фураноаллоколхициноиды **51**, содержащие одновременно два гидроксила в бензильном и псевдобензильном положениях (схема 10.8). Для этого полученный из колхицина иодоколхинол **50** подвергали деацетилированию и в 4 стадии получили деацетилиодоколхинол **52** с суммарным выходом 44% [632]. Реакция трансаминирования с применением реагента Рапопорта позволила превратить амин **52** в кетон **53**. Последний подвергался каскадной циклизации в присутствии терминальных алкинов с образованием фуранов **54a**, **b** и **55**, карбонильная группа в которых была восстановлена в спиртовую, что привело к целевым колхициноидам **51a**, **b** и **56**.

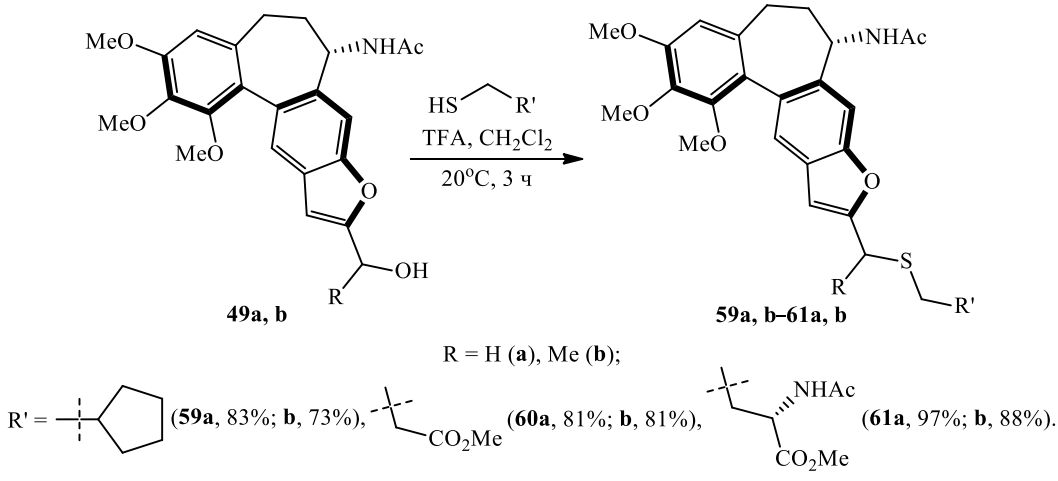
Схема 10.8



Соединения **51a** и **54a** цитотоксичны в низких наномолярных концентрациях по отношению к ряду опухолевых линий человека, ингибируют клеточный цикл в G2/M фазе, ингибируют полимеризацию тубулина, а также вызывают ряд интерфазных эффектов – избыточную экспрессию тубулина и F-актина, гиперполяризацию митохондриального и лизосомального мембранных потенциалов [632].

Для объяснения высокой антипролиферационной активности гетероциклических аллоколхициноидов, содержащих гидроксильные группы в бензильных или псевдобензильных положениях, предложена гипотеза о способности этих молекул к ковалентному связыванию с цистеиновыми фрагментами клеточного белка тубулина. Для проверки этой гипотезы проведены реакции колхициноидов **49a**, **b** с некоторыми тиолами [633]. Тиолы различного строения легко взаимодействуют с указанными производными, давая продукты замещения гидроксильной группы **59–61** с высокими выходами (схема 10.9).

Схема 10.9



Для улучшения фармакокинетических параметров предложенных колхициноидов синтезированы пролекарственные формы наиболее активных соединений и созданы системы их адресной доставки. Для этой цели были получены липофильные производные 7-триазолилколхициноидов, которые методом экструзии были встроены в липидный бислой липосомальных наночастиц на основе природных фосфатидилхолина и фосфадитилинозита (рис. 10.1, схема 10.10) [634].

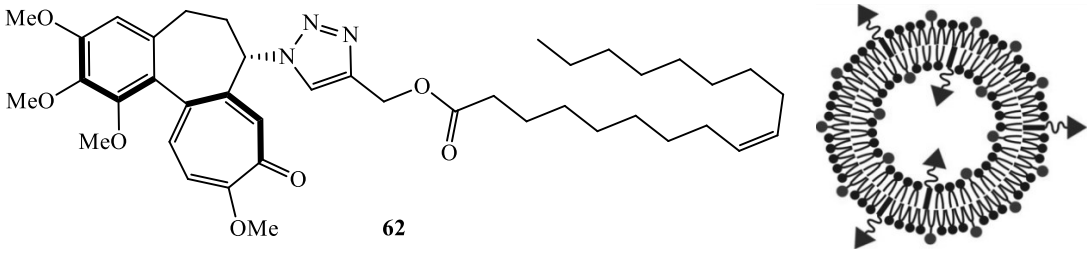
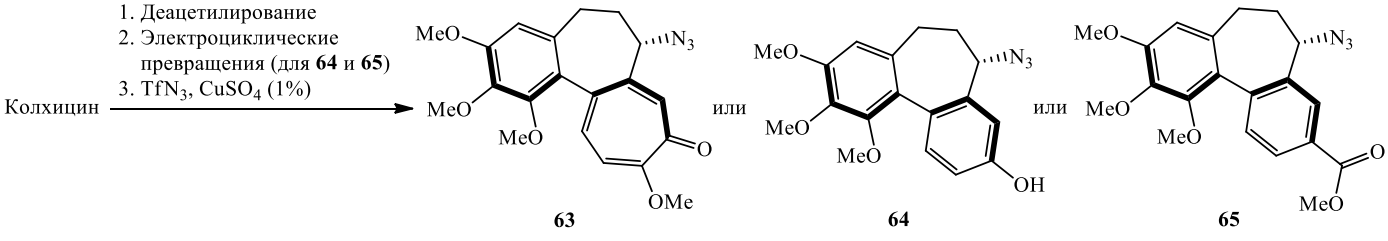


Рис. 10.1. Химическое строение липофильного колхициноида и липосомы.

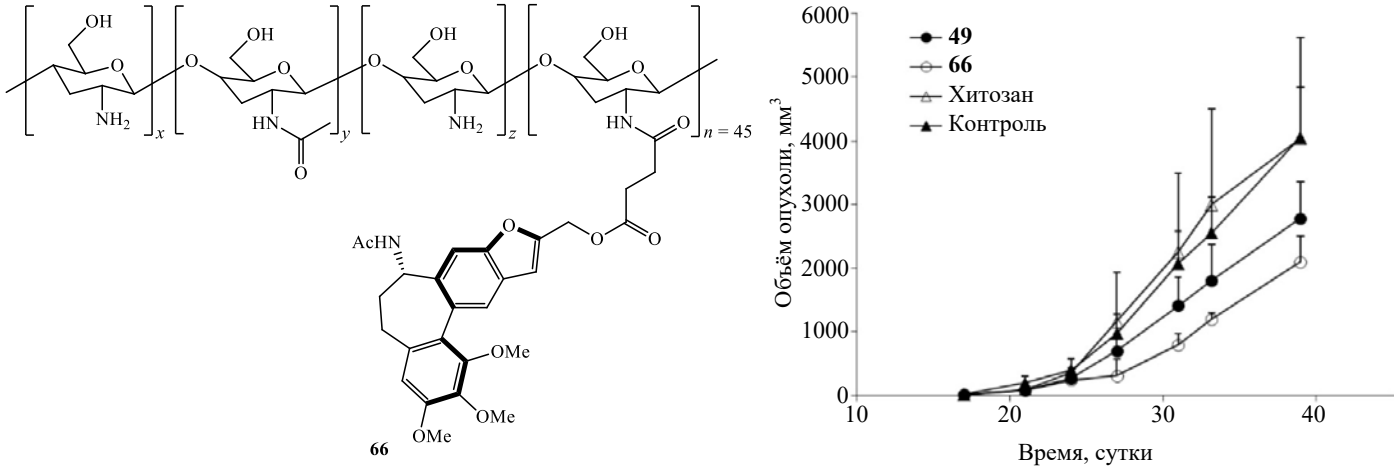
Схема 10.10



Липидные формы колхициноидов получали исходя из колхицина, который сначала подвергали деацетилированию (схема 10.10). После сужения трополонового цикла в деацетилколхицине с последующей реакцией медь-катализируемого диазотрансфера с применением свежеприготовленного TfN_3 были получены азиды колхициноидов **63–65**, которые легко реагировали с алкинильными производными жирных кислот в условиях медного катализа, приводя к соответствующим триазолосодержащим липофильным колхициноидам, например, **62**. Полученные терапевтические липосомы демонстрируют высокую противоопухолевую активность.

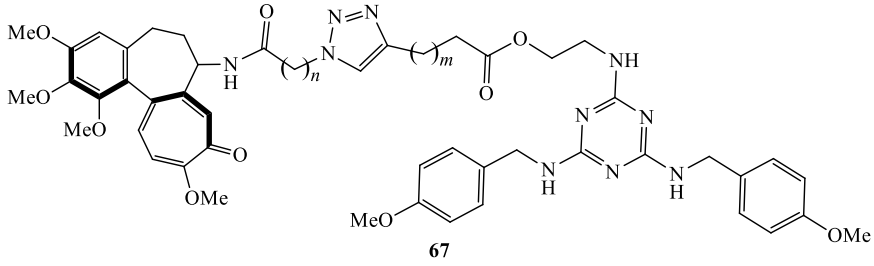
Созданы конъюгаты колхициноидов с хитозаном **66** (молекулярная масса хитозана ~40 кДа) (рис. 10.2) [635]. Методом ЯМР показано, что содержание колхициновых фрагментов составляет 45 единиц на одну макромолекулу хитозана. Полученные конъюгаты **66** более эффективны при ингибировании роста опухолей у мышей по сравнению с интактным колхициноидом **49a**.

Также с применением клик-химии были синтезированы колхицин-тубулизиновые гетеродимеры **67** и **68** [636]. Тубулизин является эффективным антимитотическим агентом, связывающимся с тубулизиновым сайтом белка тубулина [637]. Длина линкера между колхициновым и тубулизиновым фрагментами существенно сказывается на *in vitro* цитотоксичности полученных конъюгатов.



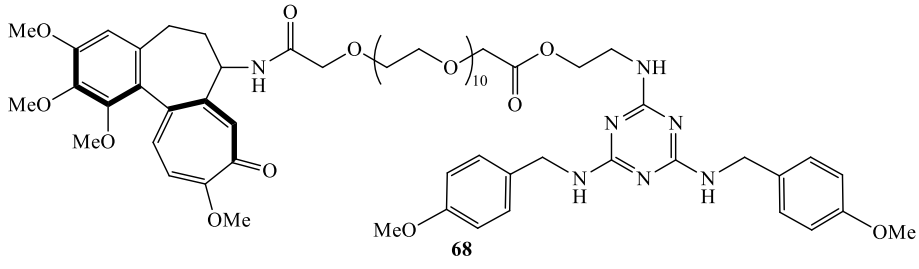
66

Рис. 10.2. Конъюгат колхициноида с хитозаном 66 и его противоопухолевая активность.



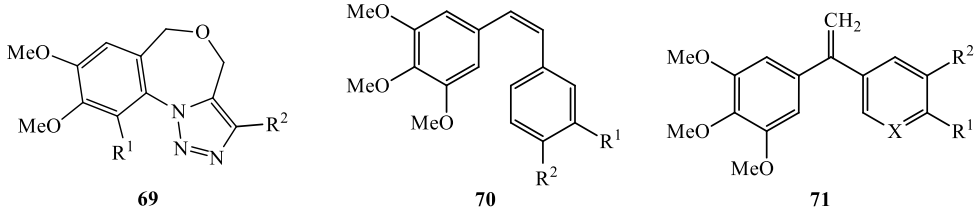
67

n = 2–9, m = 5–15, n+m = 4–20.



68

Помимо указанных колхициноидных производных получены колхициноподобные молекулы **69**, содержащие в качестве кольца С 1,2,3-триазольный фрагмент [638]. С использованием кросс-сочетания Негиши разработаны «блочные» методы синтеза комбретастатинов **70** [639] и изокомбретастатинов **10.73** [640], позволяющие в мягких условиях с хорошими выходами быстро синтезировать библиотеки этих эффективных противоопухолевых агентов.



69

R^1 = H, OMe;
R^2 = H, Me, Et.

70

R^1 = H, OH, F, Cl, CH_2OH, NHMe, $CH_2NHC(O)Me$, $CH_2NHC(O)(CH_2)_{12}Me$;
R^2 = H, OMe, NHMe.

71

X = CH, N;
R^1 = H, OMe, SMe, NHAc;
R^2 = H, NHAc, NO_2, OH.

Таким образом, несмотря на то, что колхицин является одним из самых старых лекарств, применяемых для лечения Средиземноморской лихорадки, подагры и артритов, в последние годы он находит новые области применения для лечения воспалительных, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

11. Кафедра биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета

Кафедра основана в 1901 г. **академиком Н.М.Кижнером** [641], она стала первым в Азиатской части России центром органической химии. В последующие годы на кафедре получен ряд приоритетных результатов в ароматическом иодировании и химии соединений гипервалентного иода (профессора Б.В.Тронов, А.Н.Новиков, Е.Б.Меркушев, В.К.Чайковский), открыты новые реагенты на основе ДМСО для окисления алкенов и алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений (профессора **В.Д.Филимонов**, **М.С.Юсубов**, **Е.А.Краснокутская**) и др.

В середине прошлого века под руководством профессора Л.П.Кулева на кафедре начались исследования химии и технологии синтетических лекарственных соединений и открыта подготовка специалистов для химико-фармацевтической промышленности. В частности, разработаны известные противосудорожные препараты бензонал, бензобамил, галонал, галодиф, первый синтетический антивирусный препарат для лечения и профилактики клещевого энцефалита иодантипирин и др.

Десять лет тому назад разработан мягкий и эффективный метод получения ароматических и некоторых гетероциклических иодидов диазотированием первичных аминов действием $NaNO_2$ в присутствии *n*-TsOH и KI в ацетонитриле или воде с выходами 50–87% [642, 643]. Диазотирование анилинов легко протекает под действием сульфированных катионитов и $NaNO_2$ в воде, последующая обработка продуктов KI приводит к ароматическим иодидам ArI с выходами 50–98% [644]. Сходные результаты были достигнуты при диазотировании–иодировании анилинов под влиянием $NaHSO_4$ и $NaNO_2$ в водной пасте [645] или при использовании в качестве диазотирующего агента анионообменных смол, насыщенных NO_2^- в присутствии *n*-TsOH [646].

Первичными продуктами этих реакций выступают арендиазоний сульфонаты, в частности, тозилаты $ArN_2^+TsO^-$ (схема 11.1). Впервые арендиазоний сульфонаты удалось получить, выделить и идентифицировать сравнительно недавно [647–650].

Схема 11.1

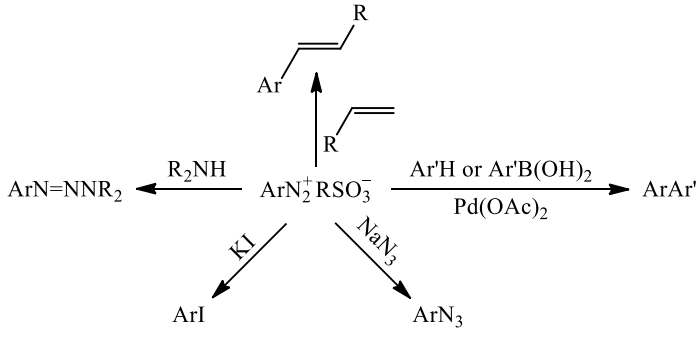
$$ArNH_2 \xrightarrow[20^oC]{[NO^+]/RSO_3H} ArN_2^+RSO_3^-$$

$[NO^+]$ = *resin*-$NMe_3^+NO_2^-$, $NaNO_2$, AlkONO; R = 4-MeC_6H_4, 4-$C_{12}H_{25}C_6H_4$, CF_3.

Разработанный метод носит общий характер и применим для широкого ряда ароматических аминов с донорными и акцепторными заместителями, выходы солей достигают 80% и выше. Полученные сульфонаты имеют ряд преимуществ перед традиционными диазониевыми солями. Большинство солей стабильны и взрывобезопасны в сухом изолированном состоянии и могут храниться при комнатной температуре без изменений, по крайней мере, несколько недель [647, 648, 650]. Важным достоинством этих диазониевых солей является хорошая растворимость как в воде, так и в полярных и слабополярных растворителях (ДМСО, ДМФ, спирты, кетоны, ацетонитрил и др.), что выгодно отличает их от диазоний тетрафторборатов. При этом сульфонаты показали уникальную для традиционных диазониевых солей липофильность и способность растворяться даже в неполярных растворителях (ТГФ, CCl_4, бензол).

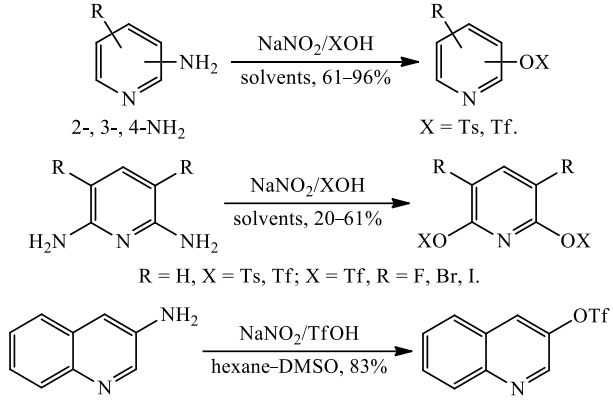
В то же время соли проявляют высокую реакционную способность в типичных «диазониевых» реакциях. Они способны в водной среде и мягких условиях образовывать с хорошими выходами ароматические иодиды [642, 643, 646, 647], азиды [651], триазены [647], арилировать бензол и пиридин, вступать в реакции азо-сочетания, а под действием Pd-катализатора давать продукты C–C-конденсаций [647, 650–653] (схема 11.2).

Схема 11.2



Для липофильных сульфонатов в неполярных средах обнаружены и новые для диазониевой химии превращения. Так, соли при нагревании в CCl_4 или алкилбромидах в отсутствие меди легко замещают диазониевую группу на галогены, давая с высокими выходами ароматические хлориды и бромиды ArHlg [648–650]. При нагревании солей в хлороформе происходит преимущественно их гидродедиазонирование с восстановлением до соответствующих аренов ArH. При исследовании реакций диазотирования 2-, 3-, 4-амино- и 2,6-диаминопиридинов, а также 3-аминохинолина в присутствии *n*-TsOH и TfOH первоначально образующиеся пиридиндиазоний сульфонаты неустойчивы и самопроизвольно превращаются в соответствующие пиридил- и хинолилтозилаты и трифлаты [654, 655] (схема 11.3).

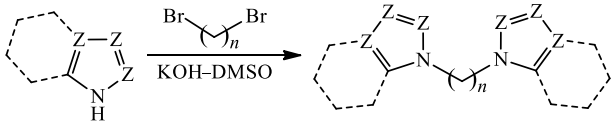
Схема 11.3



Предложенные методы являются хорошей альтернативой известным подходам к получению пиридилтрифлатов и -тозилатов через ацилирование пиридинолов с помощью TsCl, TfCl, Tf_2O, Tf_2NR [656]. С использованием диазотирования в TfOH впервые удалось получить пиридины с трифлатными группами в положениях *4* и *2*, *6*.

Другое направление работ кафедры – синтез и исследование производных азолов как полидентатных лигандов (класс так называемых «скорпионатов»). Были разработаны универсальные и масштабируемые методы синтеза бис(азолил)производных с гибкими полиметиленовыми линкерами различной длины (от 1 до 12 метиленовых групп) с помощью реакций пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола, 1,2,3-бензотриазола и 1,2,3-триазола с дибромпроизводными алканов в суперосновной среде KOH–ДМСО (схема 11.4) [657–659].

Схема 11.4

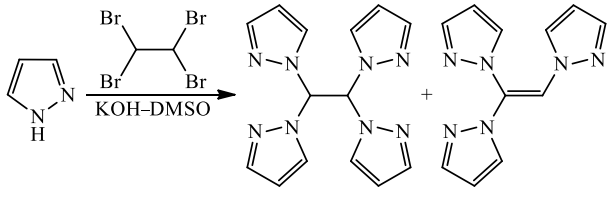


Z = CH, N; *n* = 1–12.

Полученные лиганды были использованы в синтезе координационных соединений с антирадикальной активностью по отношению к супероксид-аниону [660], а также представляющих новые типы топологии линейных координационных полимеров и металл-органических каркасов [640, 661]. Они также использованы в синтезах солей пиразолия, проявляющих цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам промоноцитарной лейкемии THP1 [639].

При реакциях пиразолов с тетрабромэтеном были получены дитопные лиганды [662, 663], а на их основе – координационные полимеры меди(II), обладающие электрокаталитической активностью [664, 665], и серебра(I) с повышенной термостабильностью [666] (схема 11.5).

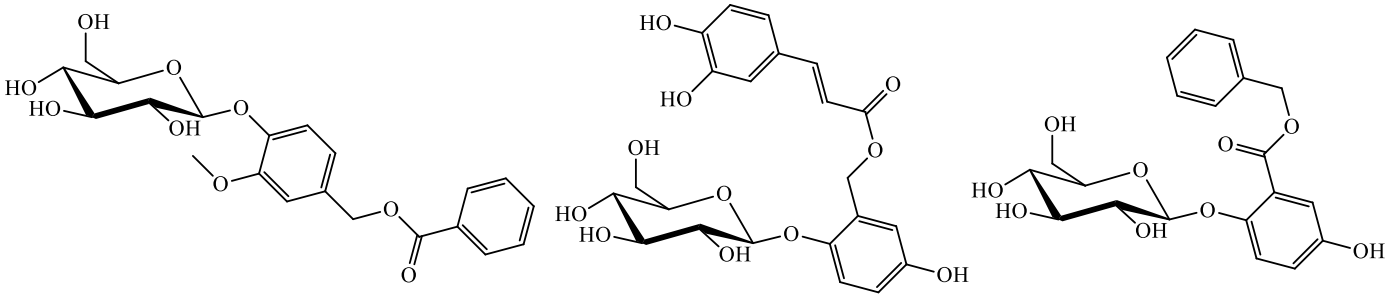
Схема 11.5



Указанные исследования проводятся в сотрудничестве с Алтайским государственным техническим университетом им. И.И.Ползунова и Институтом неорганической химии СО РАН им. А.В.Николаева.

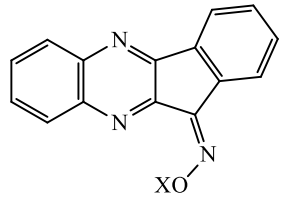
Сравнительно недавно на кафедре сформировалось новое направление исследований в химии углеводов. Были разработаны методы полного синтеза сложных эфиров фенольных гликозидов [667–669] – основных фармакологически активных компонентов лекарственных растений семейства *Salicaceae* (ива, тополь). Ведется разработка новых методов синтеза гликозидов салициловых спиртов и салициловых кислот, предложен подход к получению редких природных 2-О-ацетилфенолгликозидов [670] (схема 11.6). Совместно с Институтом органической химии РАН им. Н.Д.Зелинского ведется поиск новых защитных групп углеводных синтезов [671, 672].

Схема 11.6



С целью повышения эффективности создания новых лекарственных препаратов на кафедре применяются современные методы SAR и QSAR исследований – молекулярный докинг, виртуальный скрининг, фармакофорное моделирование. С использованием этих подходов были найдены перспективные соединения-лидеры, обладающие свойствами ингибиторов эластазы нейтрофилов человека [673–676], агонисты и антагонисты формилпептидных рецепторов [677].

В последнее время большое внимание уделяется разработке новых ингибиторов ферментов семейства JNK (c-Jun N-терминальной киназы), которые играют существенную роль в регуляции воспаления, влияют на сигнальные пути, ведущие к апоптозу и некрозу, регулируют процессы, от которых зависит повреждение нейронов головного мозга и кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии. Помимо этого, JNK участвует в эмбриональном развитии сердца, регуляции метаболизма и нормального функционирования миокарда. На основе сведений о пространственной структуре фермента JNK3 методами молекулярного докинга проведен поиск новых ингибиторов, наиболее активными из которых оказались оксим 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1) и его натриевая соль (IQ-1S), осуществлен их синтез и проведены экспериментальные исследования, которые подтвердили высокую активность новых ингибиторов JNK в наномолярных концентрациях [678, 679].



X = H, Na.

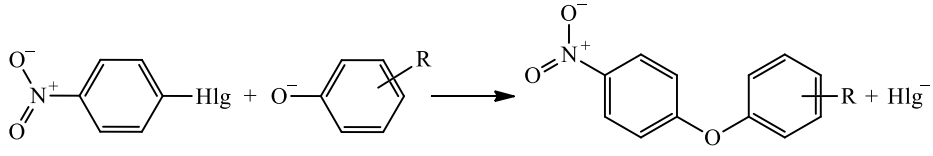
Кроме того, была обнаружена способность IQ-1S выступать в роли эффективного донора оксида азота, что открывает хорошие возможности для создания на его основе противоишемических препаратов. Данные исследования проводятся на кафедре в кооперации с университетом штата Монтана, США.

———

12. Кафедра органической и биологической химии Ярославского государственного университета им. П.Г.Демидова

Ряд работ, выполненных в последние годы на кафедре, посвящен усложнению структур, содержащих нитрогруппу, без ее трансформации. Так, проведен цикл работ, посвященный оптимизации гетерофазного процесса формирования дифенилоксидного фрагмента органических соединений, содержащих как нитро-, так и другие функциональные группы, в присутствии оригинальных каталитических добавок [680–682]. Одним из распространенных способов синтеза замещенных дифениловых эфиров является взаимодействие нитрогалогенбензолов (либо других активированных субстратов) с феноксид-анионами по механизму S_NAr (схема 12.1).

Схема 12.1

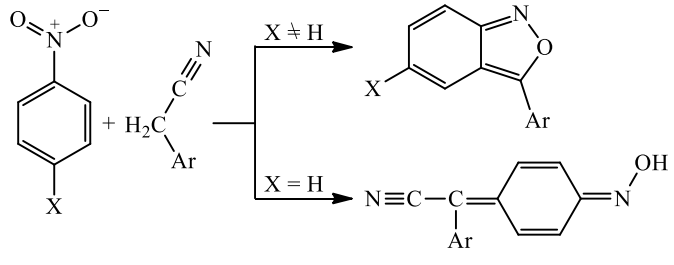


Феноксиды можно получать непосредственно в ходе процесса, добавляя депротонирующий агент (карбонаты щелочных металлов). Особенностью рассмотренного процесса является его гетерофазность. Карбонат калия практически нерастворим в апротонных диполярных растворителях, в которых обычно проводят синтез диариловых эфиров. Поэтому существенную роль играют процессы на границе раздела фаз и, соответственно, характеристики твердой фазы.

Предложена промотирующая добавка в виде оксида железа(III) для ускорения реакции между фенолом и *n*-нитрохлорбензолом в присутствии карбоната калия [680]. Ускорение изучаемого процесса гематитом зависит от способа его получения. Наилучшие результаты наблюдаются для оксида железа(III), синтезированного из его сульфата. Природа активации карбоната калия в присутствии гематита состоит в ионизирующем воздействии оксида железа на кристаллическую решетку поташа, приводящем в конечном итоге к эмиссии ионов калия в оксид железа и формированию лабильных частиц, облегчающих депротонирование фенолов [681, 682].

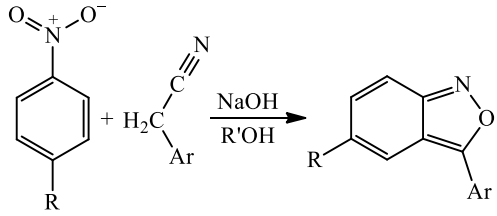
Серия выполненных на кафедре работ связана с изучением реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода в нитроаренах, которое зачастую протекает с участием нитрогруппы в дальнейших превращениях. Объектом исследования был процесс взаимодействия нитроаренов с карбанионами арилацетонитрилов, при котором в зависимости от структуры субстрата и реагента происходит образование различных продуктов: от хиноноксимов до гетероциклов (схема 12.2). При взаимодействии *пара*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами образуются 2,1-бензизоксазолы (антранилы) (X ≠ H) [683]. Реакция арилацетонитрилов с нитроаренами, не имеющими заместителя в *пара*-положении [684] (X = H), приводит к образованию арилцианометилен-*пара*-хинонмонооксимов [685].

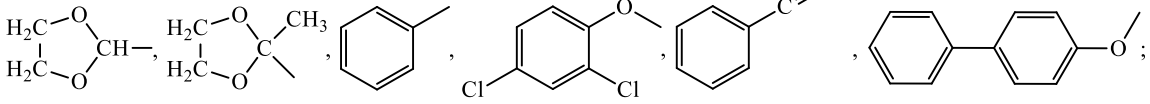
Схема 12.2



Рассматриваемые реакции протекают в одноатомных алифатических спиртах в присутствии большого избытка (как минимум двукратного) гидроксида натрия или калия. Использование других растворителей, оснований, а также меньших количеств гидроксида щелочного металла приводит к преобладанию побочных процессов (замещение галогенов и других нуклеофугов, гидролиз цианогруппы и др.). Синтезирован целый ряд 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов (схема 12.3) [686].

Схема 12.3

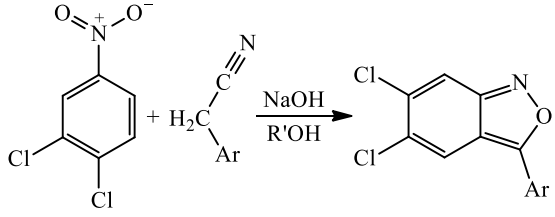


R = Cl, Br, I, COOH, 

Ar = Ph, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-$CH_3C_6H_4$, 4-$CH_3C_6H_4$, 2-$CH_3OC_6H_4$, 4-$CH_3OC_6H_4$, 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$, 2-$CH_3SC_6H_4$, 3,4-$Cl_2C_6H_3$, 3,4-$(C_2H_5O)_2C_6H_3$.

Для несимметричных нитроароматических соединений реакция протекает региоспецифично: например, из 1,2-дихлор-4-нитробензола (схема 12.4) образуются антранилы исключительно линейного строения.

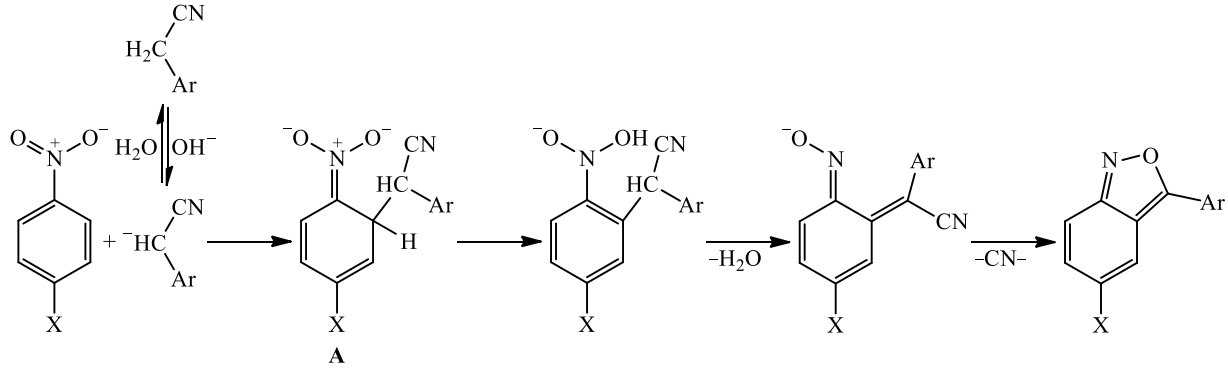
Схема 12.4



Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$CH_3OC_6H_4$, 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$, 3,4-$(C_2H_5O)_2C_6H_3$.

Лимитирующей стадией процесса является формирование σ^H-комплексов [687] **A** (схема 12.5).

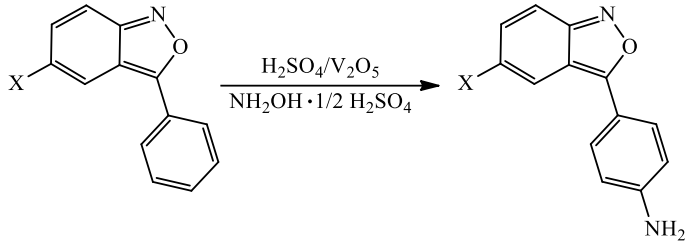
Схема 12.5



При исследовании взаимодействия арилацетонитрилов с нитроаренами, не имеющими заместителя в *пара*-положении, была экспериментально показана обратимость процесса образования арилцианометилен-*пара*-хинонмонооксимов [688], получены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы минорные продукты взаимодействия *пара*-замещенных нитроаренов с некоторыми арилацетонитрилами [689]. Осуществлено квантовохимическое моделирование всех этапов взаимодействия 4-нитрохлорбензола с фенилацетонитрилом, приводящее в конечном итоге к образованию 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола, а также предприняты попытки выделения и идентификации интермедиатов реакций 4-нитрохлорбензола с различными арилацетонитрилами [690].

Актуальным направлением дальнейшей функционализации структуры 2,1-бензизоксазолов является введение амино- и нитрогруппы. В системе сернокислый гидроксиламин–конц. H_2SO_4–оксид ванадия(V) (катализатор) 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолы превращаются в 3-(4-аминофенил)-5-галоген-2,1-бензизоксазолы (схема 12.6) [686].

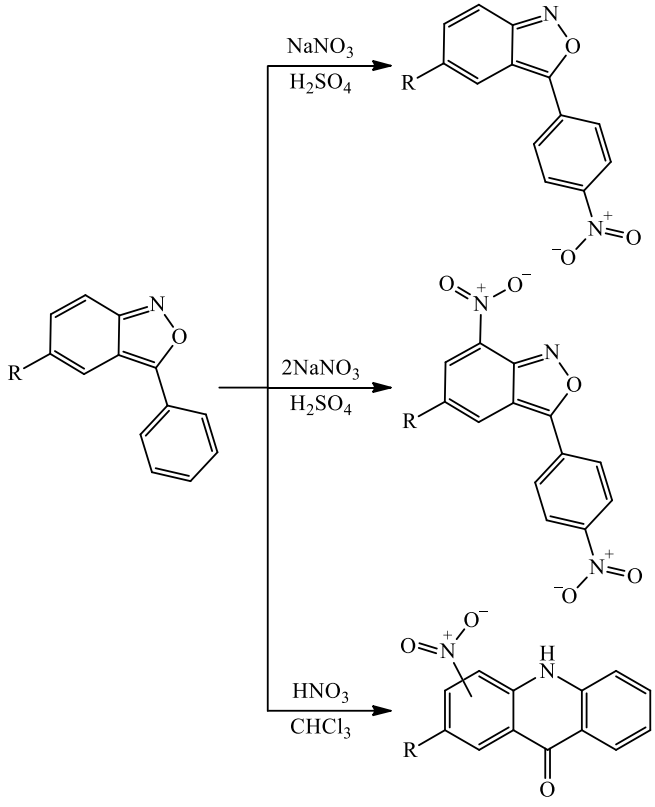
Схема 12.6



X = Cl, Br, I.

Направление процесса взаимодействия 2,1-бензизоксазолов с нитрующими реагентами зависит от реакционных условий [686] (схема 12.7).

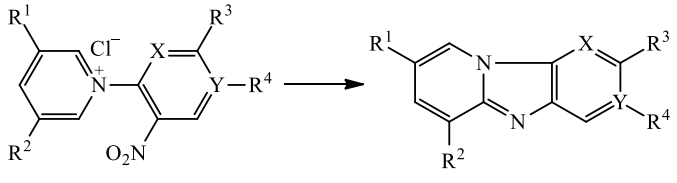
Схема 12.7



R = Cl, Br, I.

Предложен новый способ получения конденсированных производных имидазола с узловым атомом азота в ходе восстановительной циклизации солей N-[2-нитро(гет)арил]пиридиний хлорида (схема 12.8). Установлены структура ключевого интермедиата [691] и влияние различных факторов на данный процесс: природы донора электронов [692] и протонов, температуры [693] и строения субстрата [694].

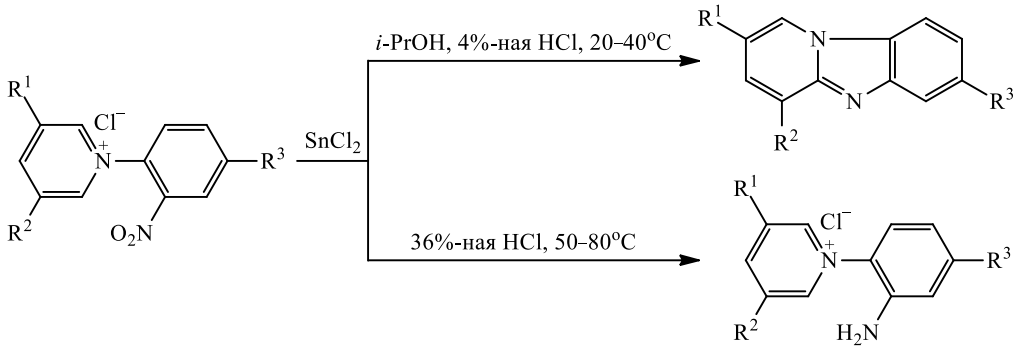
Схема 12.8



Для восстановительной циклизации использованы $TiCl_3$, $FeCl_2$, $SnCl_2$. В качестве донора протонов использовали низшие алифатические спирты, их смеси с 4%-ной HCl и соляной кислотой различной концентрации. Восстановление соли пиридиния в спиртах приводит к образованию продукта циклизации с выходом 95–96%.

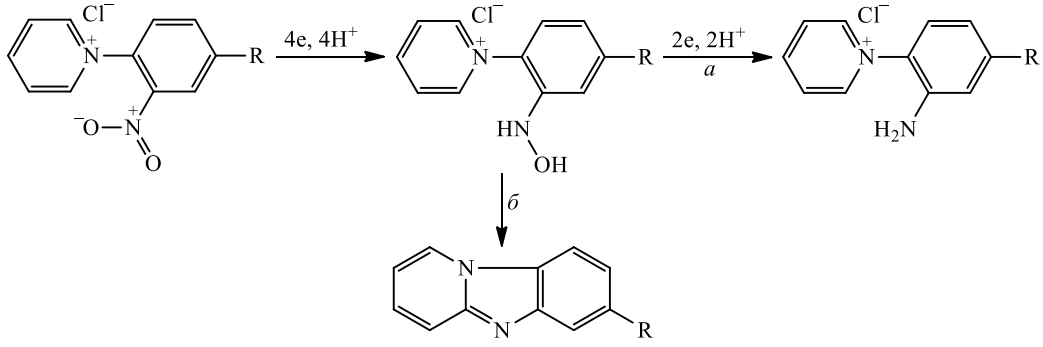
Предложены условия синтеза как полициклических производных имидазола, так и 1-(2-аминоарил)пиридиний хлоридов (схема 12.9).

Схема 12.9



С целью объяснения влияния различных факторов на направление восстановления солей N-(2-нитроарил)-пиридиния были проведены исследования по установлению природы ключевой частицы, образующейся в ходе синтеза, с участием которой реализуется циклизация. Полученные данные свидетельствует о том, что она соответствует производному гидроксиламина (схема 12.10).

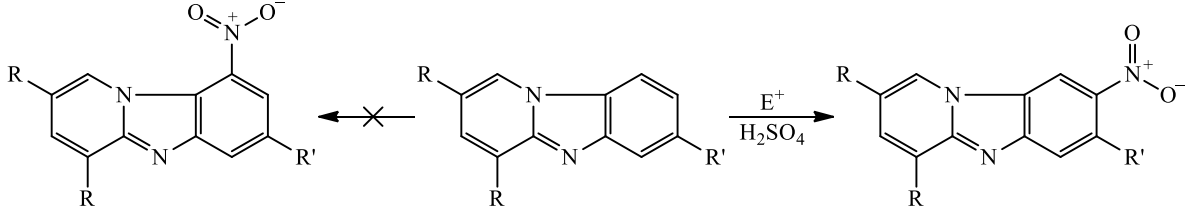
Схема 12.10



Использование более сильного восстановителя ($TiCl_3$), увеличение температуры и протонодонорных свойств среды способствуют превращению арилгидроксиламина в аминосоединение (путь *а*), а при восстановлении в спирте или слабокислом водно-спиртовом растворе при 10–40°C проходила восстановительная гетероциклизация (путь *б*). В соавторстве с сотрудниками ИОХ РАН им. Н.Д.Зелинского в качестве источника электронов было предложено использовать электрический ток [695, 696]. Проведенные исследования позволили подобрать условия электролиза, позволяющие получать химически чистые гетероциклические соединения с высоким выходом.

Изучена [697, 698] реакционная способность замещенных пиридо[1,2-*а*]бензимидазолов в реакциях нитрования и галогенирования (схема 12.11).

Схема 12.11

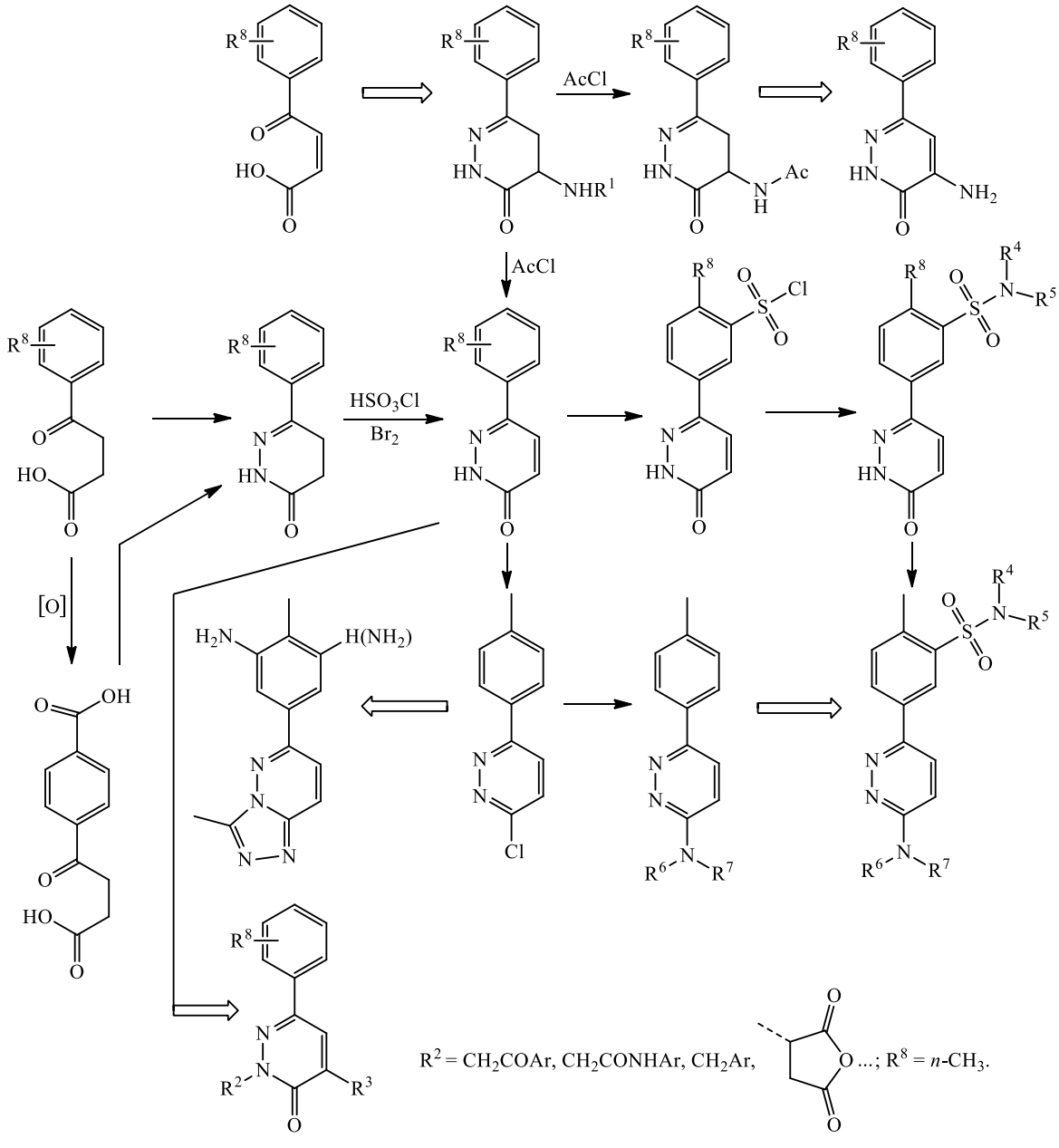


Совместно с сотрудниками Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН была изучена способность ряда полученных пиридо[1,2-*а*]бензимидазолов встраиваться в молекулы ДНК [699, 700]. Все испытанные вещества могут быть использованы в качестве интеркалирующих агентов в хромосомном анализе для повышения разрешающей способности цитогенетических методов.

13. Кафедра органической химии Ярославского государственного технического университета

Основные направления исследований связаны с химией гетероциклических соединений. Изначально интерес к пиридазин-3(2*H*)-онам и их конденсированным производным обусловлен поиском новых биологически активных соединений, т.к. известна их антивирусная, кардиотоническая, седативная, антибактериальная и анальгетическая активность. На примере 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов иллюстрирует основные реализованные подходы к их синтезу и функциализации (схема 13.1).

Схема 13.1

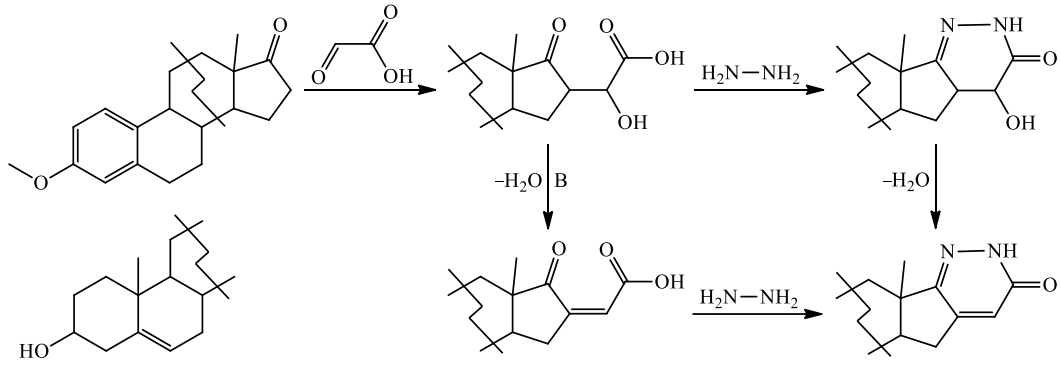


Исследование дегидрирования 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов под действием брома показало, что электронодонорные заместители *n*-R^8 заметно снижают скорость дегидрирования, а электроноакцепроные – повышают [701]. Найден новый реагент для дегидрирования 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов – хлорсульфоновая кислота, что впоследствии позволило осуществить однореакторный синтез сульфохлоридов ряда 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов исходя из 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов [702]. Разработан новый метод синтеза аминов ряда 4-амино-6-арилпиридазин-3(2*H*)-она на основе 4-оксо-4-арилбут-2-еновых кислот [703].

Отмечено спонтанное элиминирование при ацилировании аминов при R^1 = Ar. Карбоновые кислоты (R = COOH) целесообразно получать исходя из 4-оксо-4-(4-карбоксифенил)бутановой кислоты, получаемой, в свою очередь, селективным окислением метильной группы 4-оксо-4-(4-метилфенил)бутановой кислоты в присутствии кобальт-бромидного катализатора. Получены комбинаторные библиотеки 3-(6-аминопиридазин-3-ил)бензолсульфонамида и 3-(6-хлорпиридазин-3-ил)бензолсульфонамида [704] и др. Реакцией Михаэля, в которой в качестве нуклеофильных агентов использовались соединения ряда пиридазина и фталазина, а акцепторами Михаэля служили производные малеиновой и итаконовой кислоты, получены новые вицинальные дикарбоновые кислоты [705] и их производные [706].

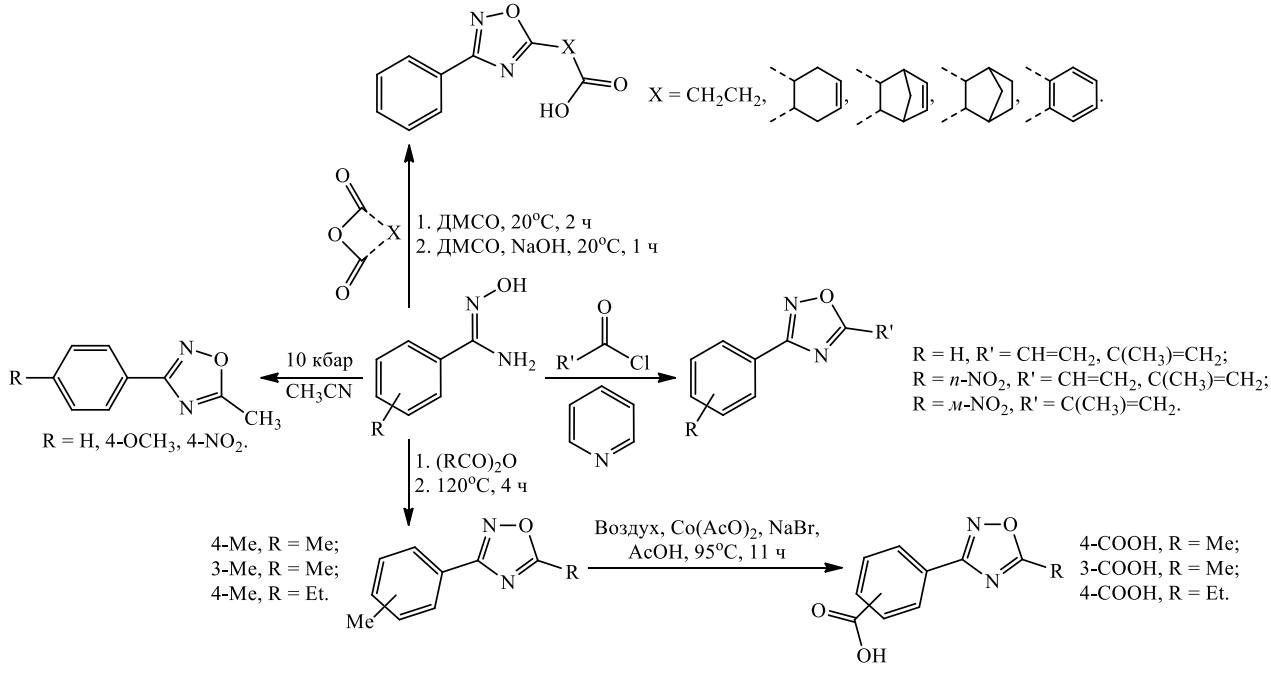
В продолжение этих работ исследована возможность получения метоксиэстр-1,3,5(10)-триен[17,16-*c*]пиридазин-3[1](2*H*)-6[1]-она и 3-β-гидроксиандрост-5-ен[17,16-*c*]пиридазин-3[1](2*H*)-6[1]-она [707] взаимодействием соответственно 3-метоксиэкстр-1,3,5(10)-триен-17-она и 3-β-гидроксиандрост-5-ен-17-она с глиоксалевой кислотой с последующей обработкой гидразингидратом (схема 13.2).

Схема 13.2



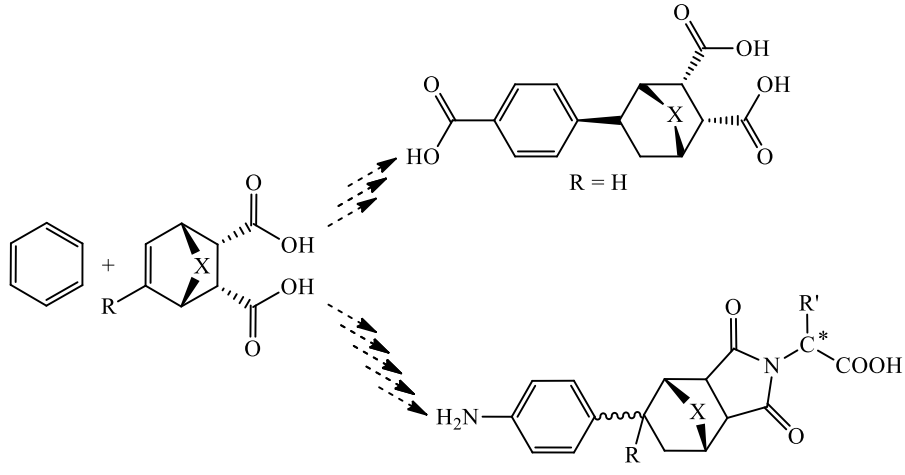
Разработаны способы получения карбоновых кислот, содержащих фрагмент 3,5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов [708–712]. Однореакторный метод синтеза (5-алкил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойных кислот [713] из соответствующих амидоксимов и ангидридов с последующим селективным окислением метильной группы в ароматическом кольце позволяет получать целевые кислоты с выходом более 85%. Окисление происходило кислородом воздуха в присутствии кобальт-бромидного катализатора. Осуществлен синтез производных 1,2,4-оксадиазола из амидоксимов ароматического ряда и ацетонитрила при давлении 10 кбар и 100°C с выходом 80% (схема 13.3) [714].

Схема 13.3



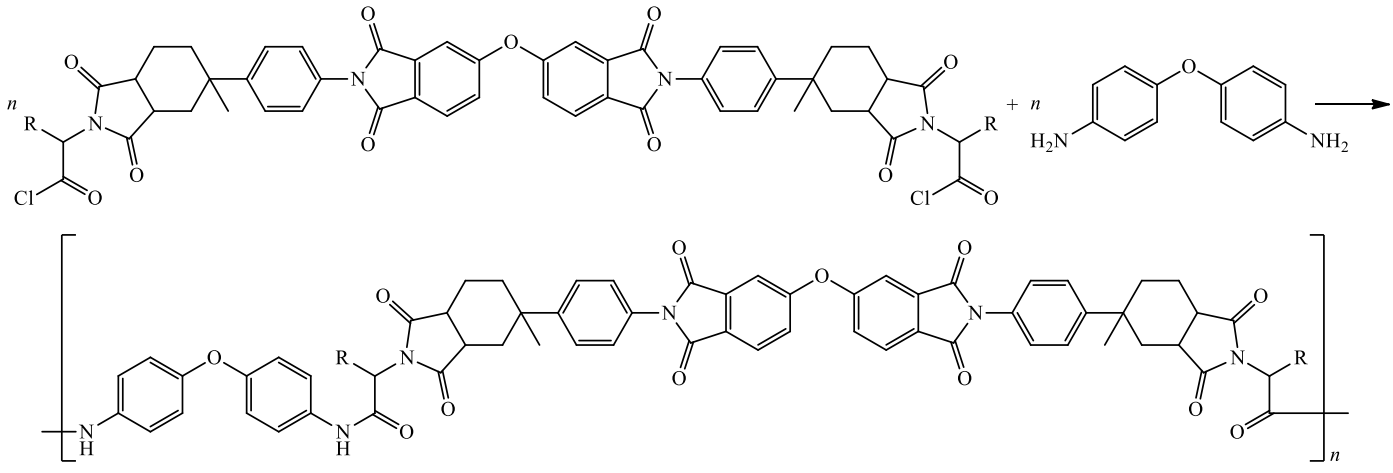
Предложен способ получения новых арилалициклических трикарбоновых кислот на основе доступных соединений, выпускающихся промышленностью (схема 13.4) [715].

Схема 13.4



Из соединений той же сырьевой базы осуществлен синтез новых оптически активных аминокарбоновых кислот, содержащих фрагменты L-лейцина или L-валина [716, 717], и оптически активных полуароматических полиамидоимидов, обладающих повышенной термической стабильностью (схема 13.5) [718].

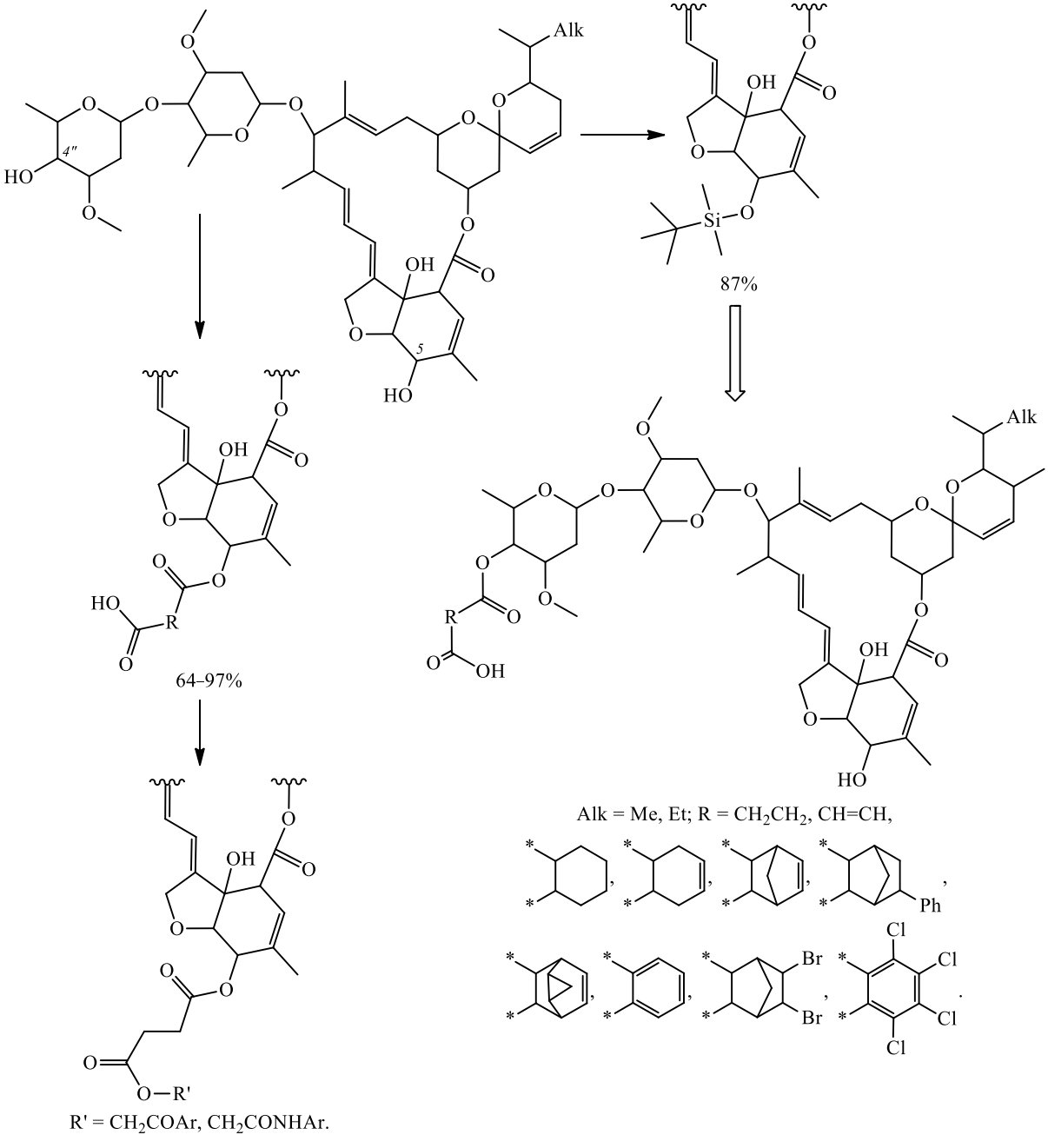
Схема 13.5



Синтезированный гемисукцинат авермектина B_1 по биоцидному (антипаразитарному) действию превосходит известные препараты авермектин B_1 и клозантел [719]. Поэтому в реакцию моноацилирования авермектина B_1 были вовлечены другие ангидриды вицинальных дикарбоновых кислот [720] (схема 13.6), а также желчные кислоты [721]. Реакция протекает только по гидроксильной группе в положении *5* с образованием только 5-О-гемисукцината, и даже при использовании большого избытка ангидрида не удалось получить дизамещенные производные. Задача получения 4"-О-ацильных производных авермектина B_1 во всех рассмотренных случаях решалась *трет*-бутилдиметилсилильной защитой 5-гидроксильной группы.

Реакцией авермектина B_1 с янтарным ангидридом при сверхвысоком давлении 10 кбар получен недоступный ранее 5-О-4"-О-дисукцинат авермектина B_1, также представляющий интерес в качестве потенциального противопаразитарного агента [722]. Получены продукты дальнейшей функциализации 5-О-гемисукцината авермектина B_1 [723].

Схема 13.6

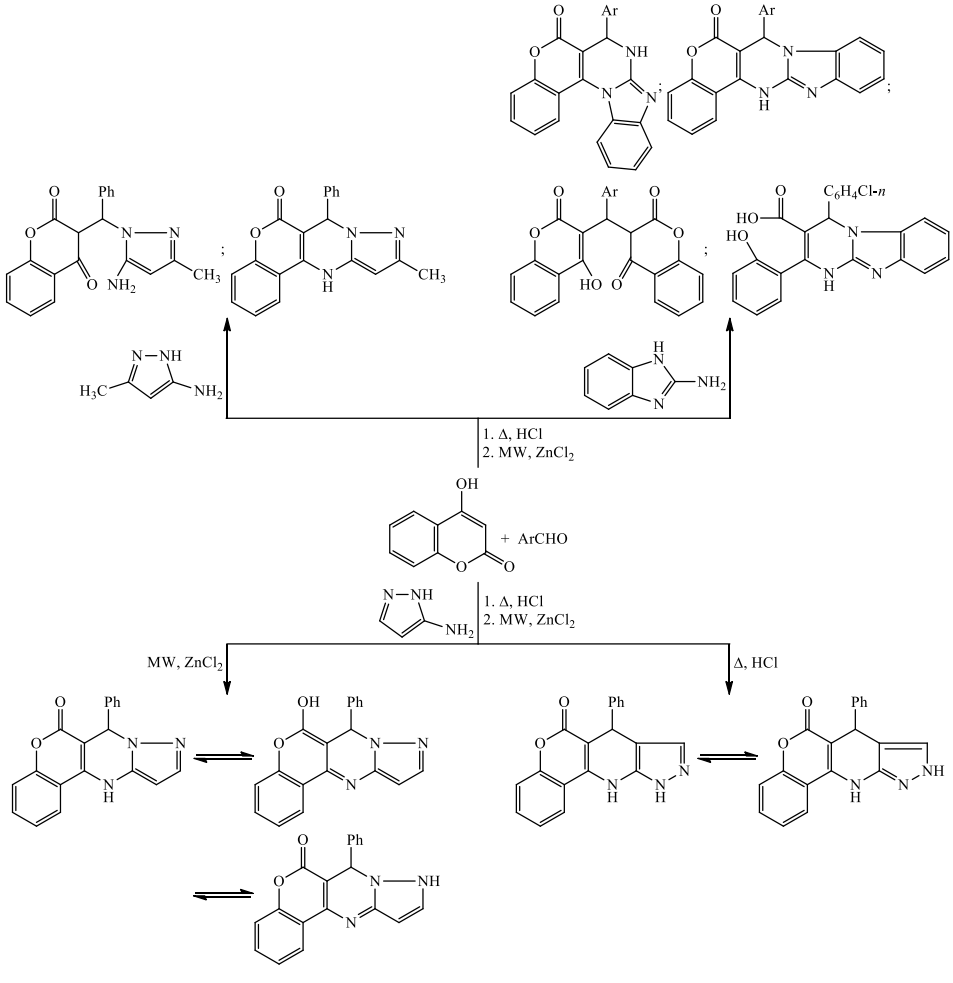

Alk
HO
4"
OH
5
HO
87%
64–97%
Alk
R
OH
HO
Alk = Me, Et; R = CH2CH2, CH=CH,
Ph
Br
Br
Cl
Cl
Cl
Cl
R' = CH2COAr, CH2CONHAr.

14. Кафедра органической и биоорганической химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г.Чернышевского

На кафедре (**заведующий профессор О.В.Федотова**) проводятся систематические исследования в области химии моно-, поликарбонильных соединений, продуктов их карбо- и гетероциклизации – N, O, S, Se-содержащих пяти-, шести-, семичленных гетероциклов, в том числе сложнопостроенных (аннелированных, мостиковых, спироциклических), а также поиск направлений возможного практического применения синтезированных веществ, прежде всего, в качестве биологически активных соединений в медицине, ветеринарии. Разработаны новые реакции образования гетероциклических систем различной степени насыщенности, конденсированности, функционализации на основе доступных субстратов.

Разработаны способы получения N-,O-содержащих полигетероциклических систем, включающих 2*H*-хромен-2-оновый фрагмент: хроменопиримидобензимидазолонов, дигидрохроменопиразолопиридинонов, -пиримидинонов, -хиназолиндионов, полизамещенных 1,4-дигидропиридинов, хроменохинолинов, -акридинов [724–726]. Обнаружены конкурирующие реакции Биджинелли: конденсация 4-гидроксихроменонов и ароматических альдегидов в арилметиленбис-2*H*-хромен-2-оны; возможность участия нуклеофильного центра C^4 1*H*-пиразол-5-амина в образовании дигидрохроменопиразолопиридинонов. Получены подтверждения прогнозируемой общности поведения 4-гидроксихромен-2-она и 3-замещенных полиоксосоединений на его основе в многокомпонентных реакциях с бисазагетероциклическими нуклеофилами бензимидазольного и пиразольного рядов с участием эндо- и экзоциклических атомов азота. Выявлена возможность образования и разделения региоизомеров линеарного и ангулярного строения относительно хромен-2-онового фрагмента гидрохроменопиримидобензимидазолонов – продуктов модифицированной реакции Биджинелли. Установлены таутомерные кето-енаминные, енол-иминные, амино-иминные превращения для дигидрохроменопиразолопиридинонов, -пиримидинонов, -хиназолиндионов (схема 14.1).

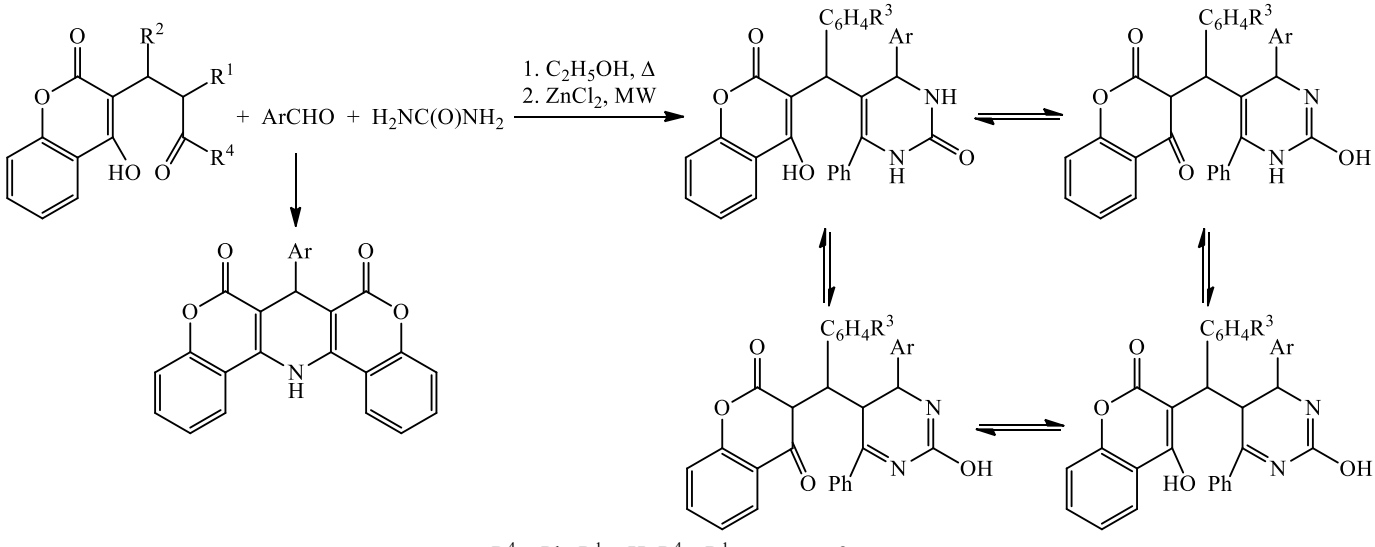
Схема 14.1



Реакция Биджинелли была распространена на ацетоацетил- и арилпропилхромен-2-оны. При наличии метильного заместителя в хиназолиновом фрагменте и лактонного карбонила в хроменоновом сегменте обнаружена карбоциклизация и полукетализация с образованием полигетероатомных систем. В двухкомпонентной конденсации с теми же реагентами образуются ангулярные хроменопиримидиноны.

Показана возможность построения дигидропиридинов симметричного и несимметричного строения в модифицированном четырехкомпонентном варианте реакции Ганча в зависимости от выбранных условий – микроволновое или термическое воздействие, порядок смешения реагентов (схема 14.2).

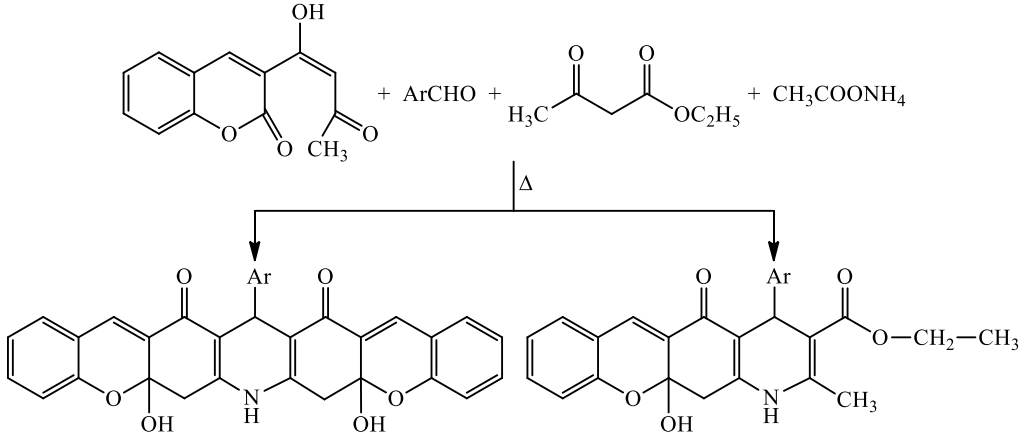
Схема 14.2



R^4 = Ph, R^1 = H; $R^4 + R^1$ = хромен-2-он.

Особенности строения ацетоацетилхромен-2-она позволяют реализоваться в реакции Ганча цепочке его каскадных превращений в замещенные гидрохроменохинолиноны и гидродихроменоакридиндионы соответственно при наличии или отсутствии ацетоуксусного эфира (схема 14.3)

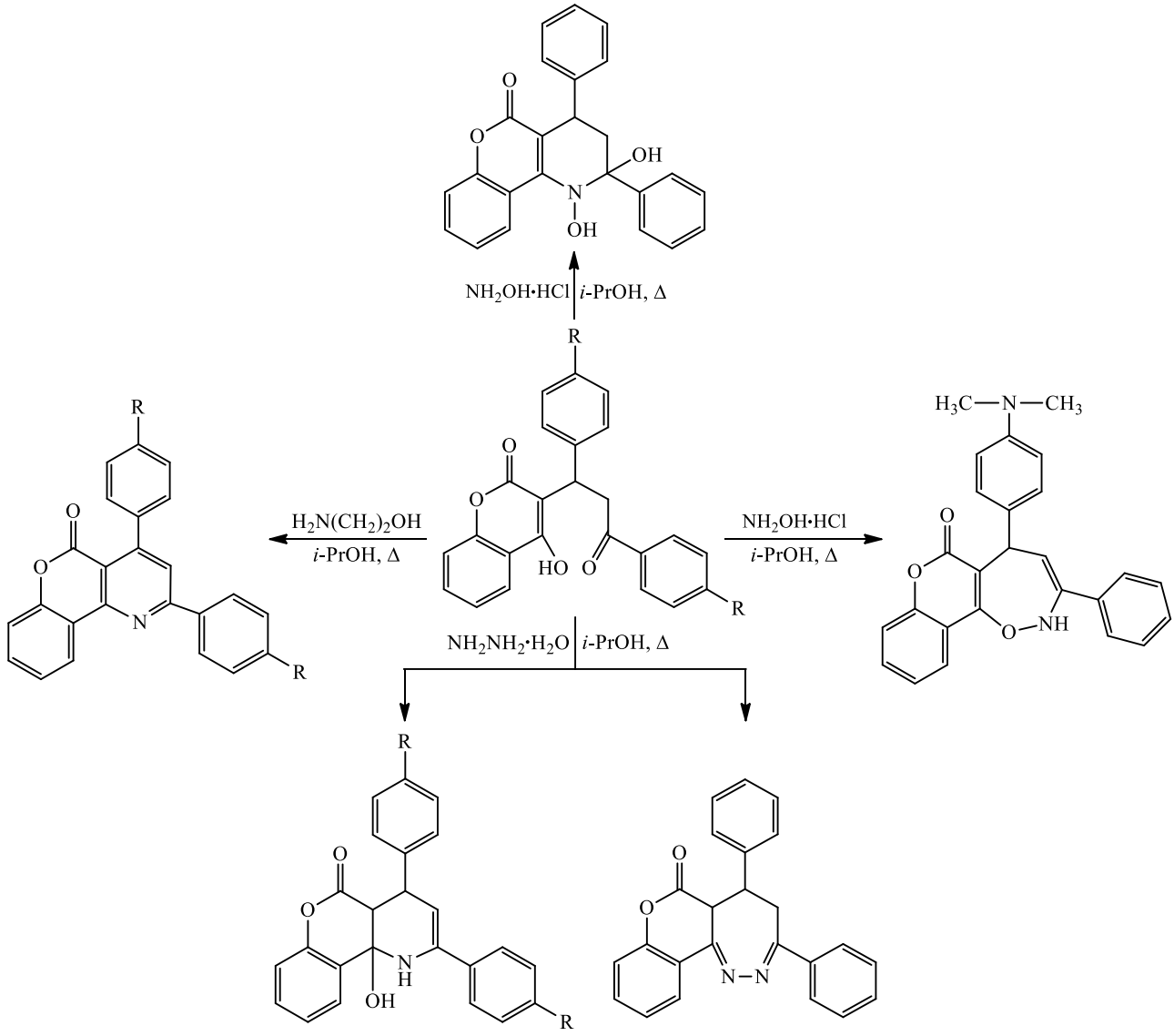
Схема 14.3



Отмечена склонность 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов к гетероциклизации с образованием новых ди- и тетрагидропиридиновых систем и продуктов их ароматизации – хроменопиридинов; впервые в нуклеофильных превращениях получены оксазепиновая и диазепиновая системы, сочлененные с хромен-2-оновым фармакофорным фрагментом (схема 14.4) [727, 728].

Осуществлен синтез новых 3-гетарилзамещенных и конденсированных 2*H*-хромен-2-онов с использованием ациклических и гетероциклических аза(тио)реагентов, в том числе *one-pot* методом в условиях микроволнового воздействия. Получены ряды линейно связанных гибридных систем, содержащих два и более фармакофорных фрагментов, включающих наряду с 2*H*-хромен-2-оном С–С-связанные бензимидазольные, бензтиазольные, тиадиазольные и иные циклы.

Схема 14.4



Получены новые данные в области химии фуран-2-онов, их S,N-гетероаналогов различной степени замещенности, содержащих одну или несколько этиленовых связей, еноновый фрагмент, арилметиленовых, аллилиденовых, этилиденовых производных указанных гетероциклов; изучения стереохимии, относительной реакционной способности, внутримолекулярных взаимодействий, таутомерии, реакций циклоприсоединения, азосочетания, мультикомпонентных превращений.

Избирательная реакционная способность выявлена при изучении взаимодействия многоцентровых субстратов указанного выше типа с нуклеофильными реагентами различной силы, отличающимися количеством и природой нуклеофильных центров. Изучено их химическое поведение в реакциях Михаэля, Манниха, Вильсмайера–Хаака, конденсации с жирноароматическими кетонами, альдегидами, эфирами, солями гетарилдиазония, перициклические перегруппировки (схема 14.5) [729, 730].

Особенности строения объектов исследования и их доступность позволяют использовать их в качестве синтонов аннелированных, мостиковых, спироциклических, полиядерных (диаза- и оксабицикло[3.3.0]октан-8-онов, пиридазинонов, замещенных оксазолов, пиразолов, фурапиранов, диазаспирононандиенов).

Проведены исследования в области химии сложнопостроенных соединений спиростроения, в которых атом азота пирролинонового(фуранонового) и пирролидинового, а также пиразолинового циклов находится в β-положении, аналогично природным соединениям; разработаны эффективные методы синтеза полиядерных конденсированных и спиросочлененных ансамблей на основе реакций циклоприсоединения, которые являются мощным инструментом в построении различных гетеросистем (схема 14.6).

Схема 14.5

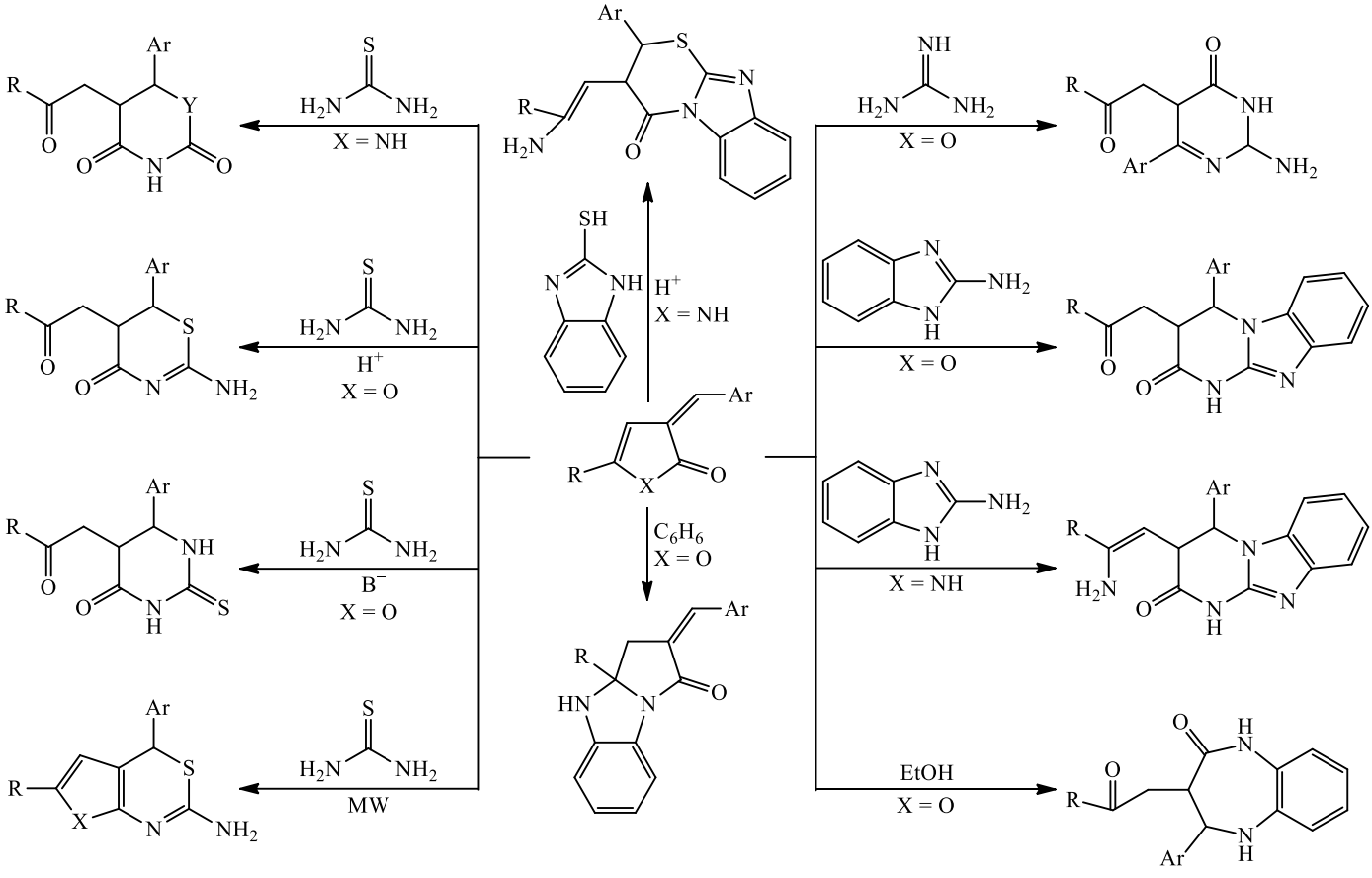
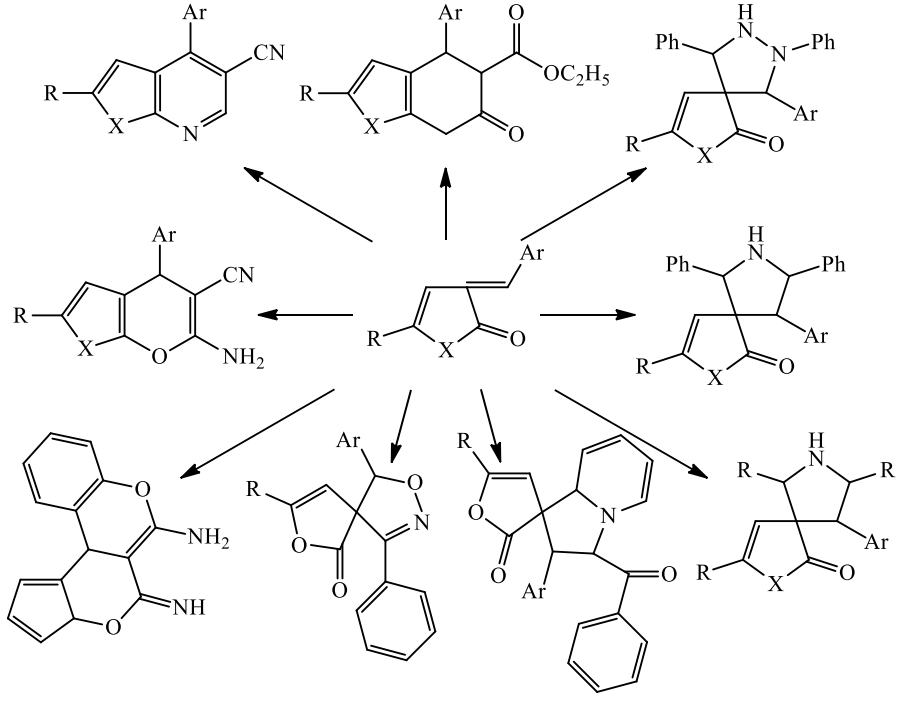


Схема 14.6

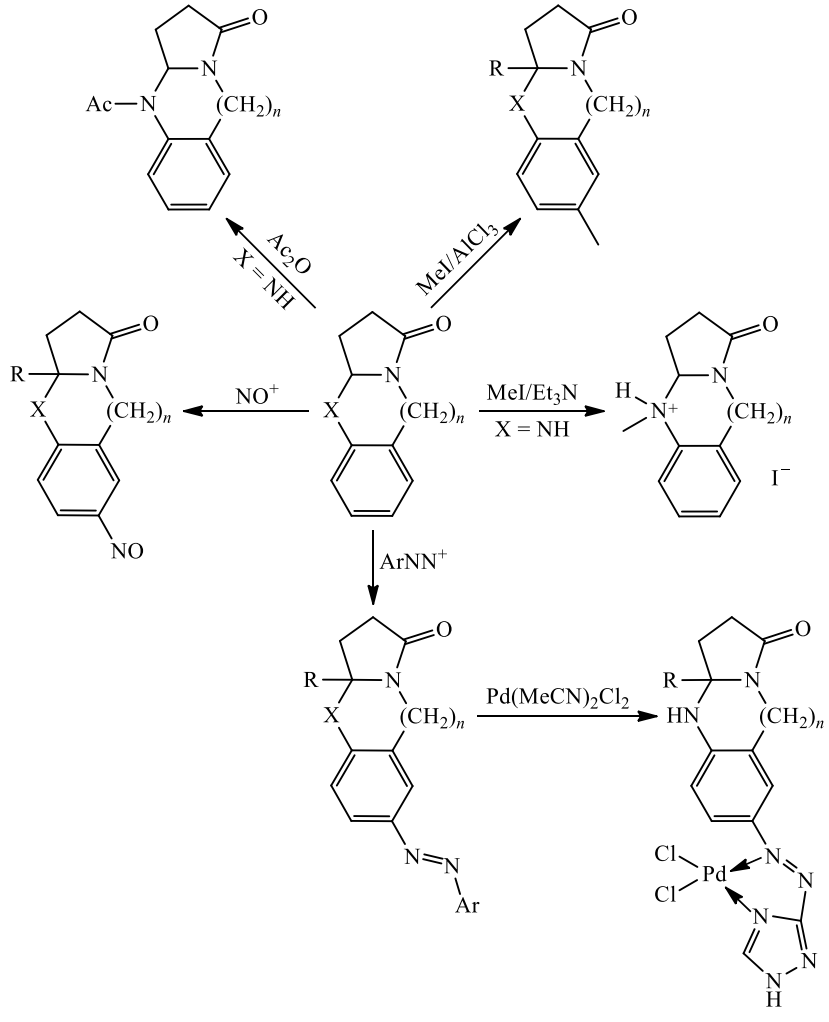


Изучены последовательности реакций, включающие генерирование нестабильных 1,3-диполей, их участие в эффективной сборке сложных гетероциклических молекул, протекающие при высоком регио- и стереоконтроле; получен ряд структур, имеющих в своем составе молекулярные фрагменты, обладающие аффинностью к большому числу рецепторов, являющихся синтетическими аналогами природных алкалоидов. Исполь-

зование в качестве диполей замещенных азидов, азометиниминов, нитрилоксидов, том числе содержащих фармакофорные фрагменты, аминокислоты, позволяет реализовать *click*-стратегию получения широкого набора гетероциклов, в том числе пептидомиметиков.

Изучены синтетические возможности 3а-замещённых 2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и 2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов в реакциях с электрофильными реагентами (нитрозирования, алкилирования и ацилирования) с катионами диазония. При использовании азометинилидов взаимодействие можно вести в режиме *one-pot* с получением оксиндолов с несколькими стереогенными центрами с высоким диастереомерным избытком (схема 14.7) [731–733].

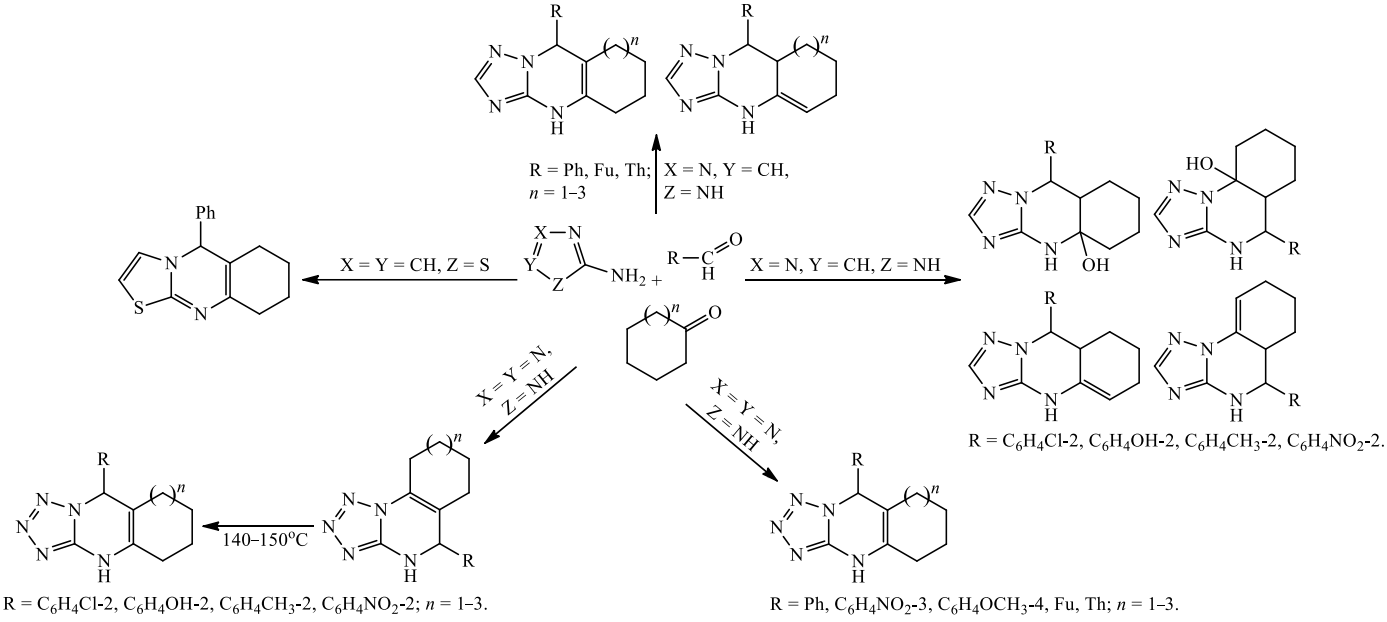
Схема 14.7



Разработаны синтетические подходы к азолоцикланопиримидинам с узловым атомом азота различной степени насыщенности. При использовании принципов «зеленой химии» – современной методологии мультикомпонентных реакций (в термическом и ультразвуковом вариантах) – получены азолоцикланопиримидины, отличающиеся типом азольного фрагмента (три-, тетра-, тиазольный), замещающих групп (арильные, гетарильные), сочленением колец (линейное, угловое), размером аннелинованного алицикла (C_6–C_8).

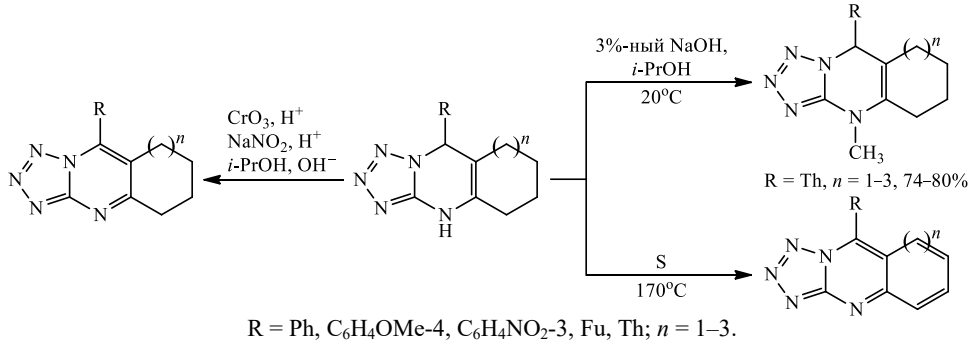
Выявлены закономерности и особенности реакций в зависимости от строения аминной и карбонильных компонент. Применение аминоазолов различного типа приводит к формированию азолоцикланопиримидинов с различным строением пиримидинового фрагмента (енаминное в случае 3-амино-1,2,4-триазола и С-аминотетразола, иминное в случае 2-амино-1,3-тиазола). Предложена схема образования азолоцикланопиримидинов, включающая последовательности превращений: азометин, аминокетон, гидроксилированный азолоцикланопиримидин углового строения, его изомеризация и дегидратация, которая экспериментально обоснована выделением интермедиатов, опытами по изомеризации позиционных изомеров, встречным синтезом (схема 14.8) [734–738].

Схема 14.8



Исчерпывающая ароматизация наблюдается в жестких условиях (S, 170°C) и только для арилзамещенных тетразологексагидрохиназолинов (из-за возможности формирования устойчивого бензольного кольца) (схема 14.9).

Схема 14.9



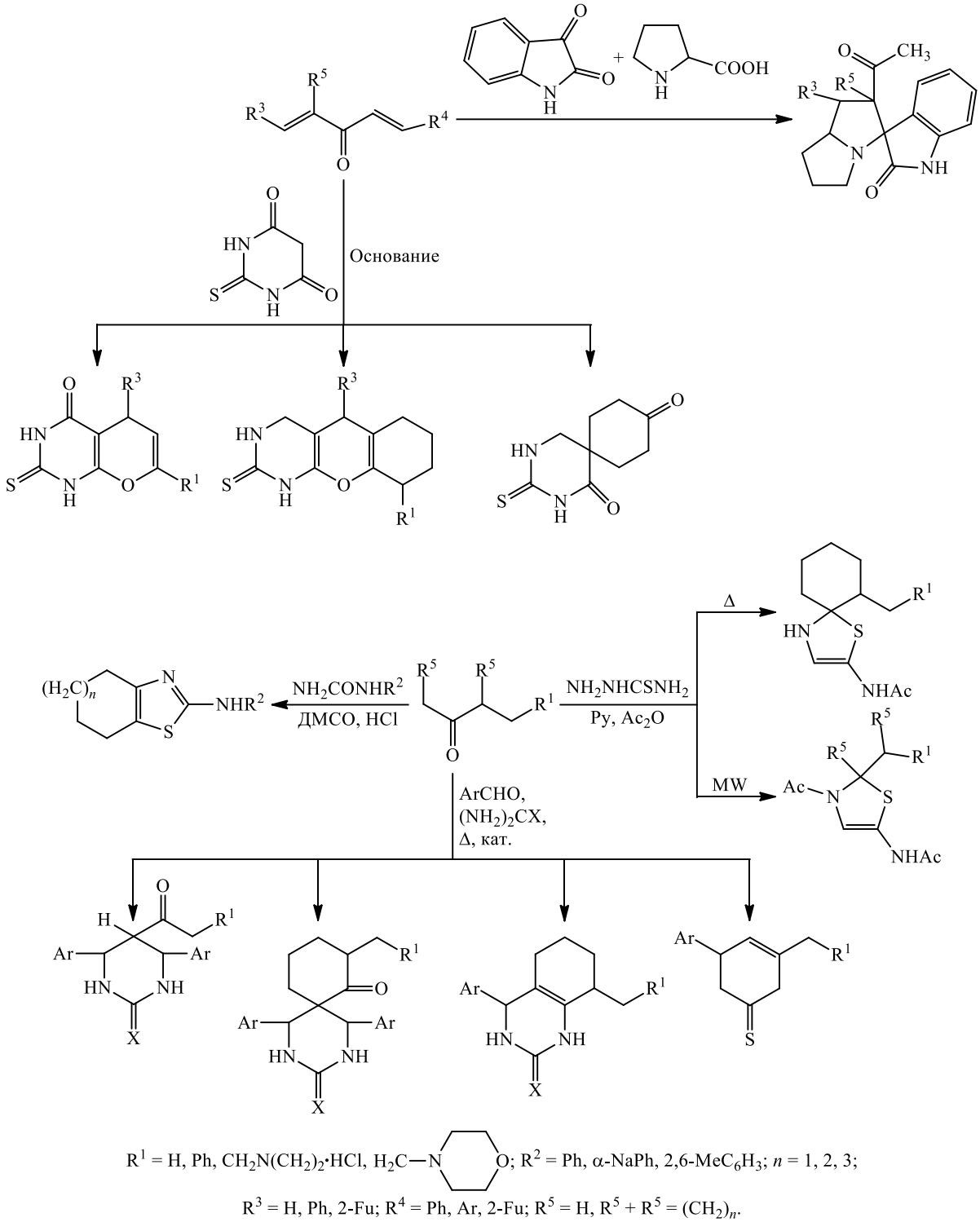
С помощью мультикомпонентных взаимодействий, каскадных процессов, тандемных превращений на основе многоцентровых субстратов и полинуклеофильных реагентов разработаны одностадийные способы получения труднодоступных функционализированных соединений тиазолового, тиадиазолинового, пиразолинового, пирролидинового, пирролизидинового, дигидропиримидинового, гексагидрохиназолинового, гидротиадиазинового и других рядов.

Карбоциклизация сопряженных диенонов при действии С-нуклеофилов протекает региоспецифично и стереоселективно с образованием 1,3-*цис*-изомерных спиросочлененных карбо- и гетероциклических систем с диэкваториальным расположением ароматических заместителей в алицикле (схема 14.10) [739–741].

Доказана стереоселективность и регионаправленность взаимодействия моноарил(гетарил)метилиденалканонов с диполями, построенными по типу азометина [742], протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного *эндо*-циклоприсоединения с образованием *транс*-изомерных спирооксоиндолпирролизидинов и спирооксоиндолпирролидинов с диаксиальным расположением заместителей. Выявлены особенности гетероциклизации насыщенных и сопряженных β-аминокетонов различных рядов с образованием пиримидин-2-тионов и спиропиранов [743].

Модифицированным методом основного гидролиза [744] получены ставшие доступными непредельные 1,5-дикетоны различных рядов: ациклические жирноароматические три- и тетразамещенные 1,5-дикетоны, а также конденсированные аналоги циклогексанонового и тетрагидронафталинонового рядов, отличающиеся количеством, природой заместителей, положением кратной связи и характером оксогрупп, сопряженных с кратной связью, арильным заместителем, либо свободных от сопряжения.

Схема 14.10



R^1 = H, Ph, $CH_2N(CH_2)_2$·HCl, H_2C—N⟨⟩O; R^2 = Ph, α-NaPh, 2,6-MeC_6H_3; *n* = 1, 2, 3;

R^3 = H, Ph, 2-Fu; R^4 = Ph, Ar, 2-Fu; R^5 = H, $R^5 + R^5 = (CH_2)_n$.

Предложен препаративно простой метод синтеза 3-бензоил-1,5-дифенил-2-пентен-1,5-диона. Метод сводится к трёхкомпонентной *one-pot* конденсации ацетофенона, фенилглиоксаля в присутствии эфирата трехфтористого бора и последующему гидролизу борфтората 4-бензоил-2,6-дифенилпирилия под действием ацетата натрия.

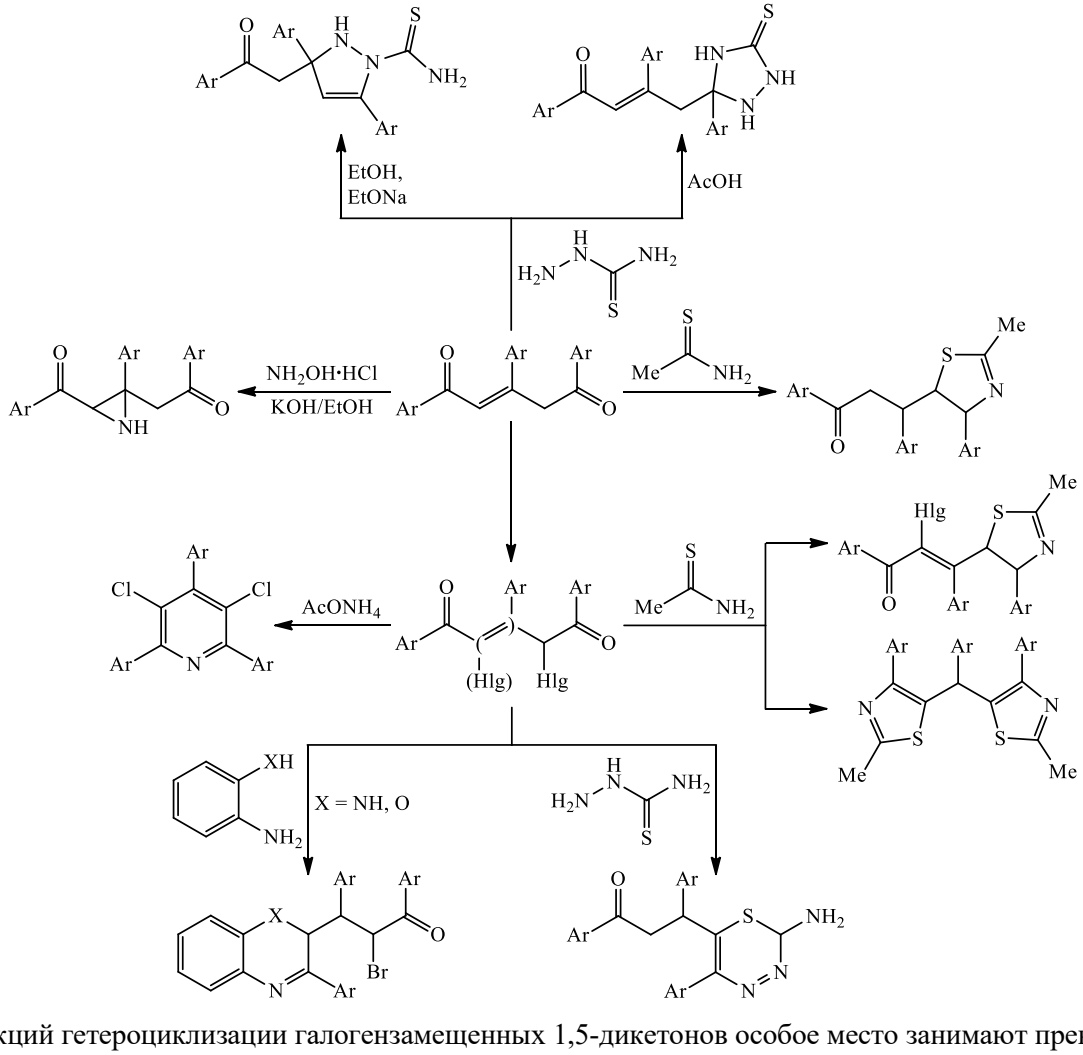
Отличительной особенностью поведения солей тетрагидрохроменилия при щелочном гидролизе является образование 2-(3-оксо-1-Ar^1-2-Ar-пропилиден)циклогексанонов и 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-ол-9-онов [745].

Разработаны новые подходы к синтезу арилзамещенных 2-пентен-1,5-дионов на основе соответствующих пентандионов. Предложен способ введения кратной связи в структуру пентан-1,5-дионов, используя галогенирование последних и дегидрогалогенирование моногалогензамещенных дикетонов, получение солей – N,N,N-триэтил-1,5-диоксо-1,3,5-триарилпентан-2-иламмоний бромидов и их последующее разложение.

Значительно больший интерес проявляется сегодня к синтезу и превращениям а-галогенкетонов – синтонов различных гетероциклических соединений. В связи с этим разработаны новые методы и реакции, позволяющие осуществить синтез α-галогенпентан-1,5-дионов; найдены галогенирующие агенты (системы N-галогенимид–*n*-TsOH–CH_3CN, бром–диацетоксийодбензол–AcOH–CH_3CN, $CuBr_2$–ДМФА), с помощью которых введение галогена в структуру кетона становится несложной задачей, а α-галогенкетоны становятся доступными для целевых исследований. Осуществлен прямой переход к псевдогалогензамещенным 1,5-дикетонам – 2-тиоциано-1,3,5-триарилпентан-1,5-дионам при действии на 1,3,5-триарилпентан-1,5-дион NH_4SCN в присутствии $FeCl_3$ в дихлорметане.

В арсенале проведенных исследований присутствует значительное количество препаративных методов синтеза трех, пяти–семичленных N,O,S-содержащих гетероциклических соединений на основе 2-пентен-, пентан-1,5-дионов, их моно- и дигалогензамещенных. Циклизация 1,3,5-триарил-2-пентен-1,5-дионов с гидроксиламином, тиосемикарбазидом, тиоацетамидом в условиях основного катализа осуществляется при участии пропенонильного фрагмента с образованием функционализированных азиридинов, дигидропиразолов, тиазолов, в кислой среде – триазолтионов (схема 14.11).

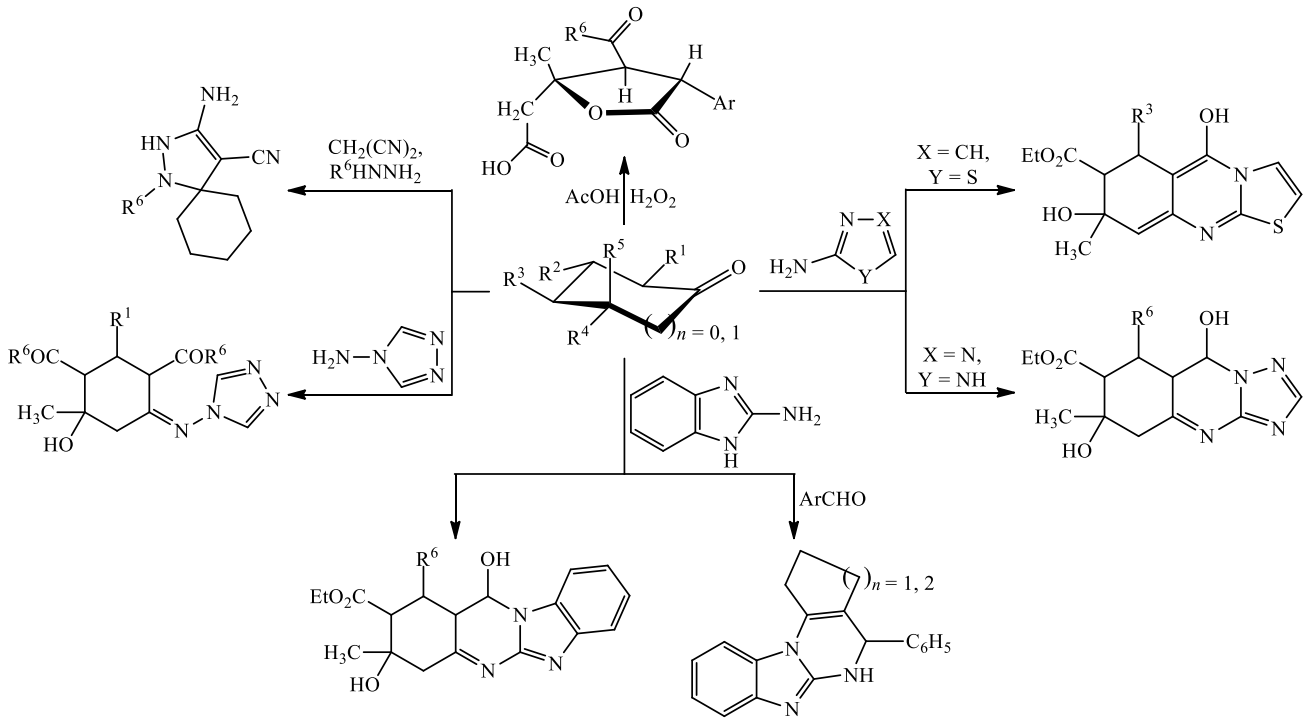
Схема 14.11



В ряду реакций гетероциклизации галогензамещенных 1,5-дикетонов особое место занимают превращения с N,(N,O,S)-би(три)нуклеофильными реагентами, позволяющими получить би(три)гетероатомные циклические соединения ряда дигидрохиноксалина, бензоксазина, тиазола, тиадиазина. Одним из направлений кафедры

является исследование в области химии полифункционально замещённых и незамещённых циклоалканонов, изучение их реакций с N- и C-нуклеофильными реагентами и превращений в условиях перекисного окисления (схема 14.12).

Схема 14.12



R^1–R^6 = H; R^1, R^3 = Ac, CO_2Et, R^2 = Alk, Ar, R^4 = Me, R^5 = OH, R^6 = Ar.

На основе ацетил- и этоксикарбонилзамещённых циклогексанонов с C- и N-амино(ти)азолами получены функционально замещенные хиназолины, аннелированные триазольным или тиазольным циклом, либо системы, содержащие линейносвязанные аминотриазольный и циклогексановый фрагменты (триазолилиминоциклогексаны). Наличие в продуктах функциональных групп создает перспективу их дальнейшей модификации. Строение и основность аминной компоненты (C-аминотриазол, бензимидазол, C-аминотиазол) определяет расположение кратных связей в образующихся частично гидрированных триазоло-, тиазоло-, бензимидазолохиназолинкарбоксилатах [746]. При замене C-аминотриазола на N-аминотриазол реакция протекает как селективное нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла и из-за неблагоприятного для дальнейшей циклизации расположения реакционных центров останавливается на стадии образования замещенных N-триазолилциклогексаниминов. Альтернативная енгидразинная форма не реализуется вследствие высокой подвижности протона NH.

Полизамещённые бензимидазологексагидрохиназолины и спиропиразолкарбонитрилы получены многокомпонентной *one-pot* конденсацией карбонильных, метиленактивных соединений и бинуклеофильных аминирующих агентов [747]. Особенностью реакции альдегидов, циклоалканонов и аминоазолов является формирование бензимидазологексагидрохиназолинов с угловым сочленением колец – редко встречающихся конденсированных азолоазинов.

Изучено окисление (диацетил)диэтоксикарбонилзамещённых гидроксициклогексанонов в условиях реакции Байера–Виллигера. В отличие от известных реакций циклоалканонов, при которых наблюдается расширение цикла, изученные субстраты трансформируются с сужением цикла и образованием этил 4-арил-2-карбоксиметил-2-метил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксилатов и 4-ацетил-5-карбоксиметил-5-метил-2-оксо-3-арилоксоланов, близких по скелету к молекуле витамина C, труднодоступных иными путями [748, 749].

Получены новые вещества и материалы для медицины и ветеринарии. Изучена биологическая активность полученных веществ (антимикробная, противоопухолевая, антиоксидантная, антифаговая, росторегулирующая). Проведено исследование аналитических возможностей, создание на основе комплексных соединений функционально ориентированных каталитических систем.

15. Кафедра органической и биомолекулярной химии Уральского федерального университета

Кафедра является одной из старейших, созданных в советский период. В 2014 г. она отметила своё 90-летие, а с 2015 г. называется кафедрой органической и биомолекулярной химии. Сегодня в составе преподавателей кафедры работают 2 академика РАН, 1 член-корреспондент РАН, 3 профессоров и 6 доцентов.

Доминирующей, объединяющей большую часть тематик, является химия гетероциклических соединений. В общих чертах, эти исследования касаются реакционной способности, структуры и свойств гетероциклов, главным образом, ароматических. Второй важнейшей частью исследований являются те, которые относятся к биомолекулярной химии, выявлению закономерностей структура–биологическая активность.

Кафедра стала родоначальницей нового научного направления – нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H реакции), по выражению профессора М.Макоши «новой главы в химии аренов», получившей международное признание. Это направление успешно развивается и сегодня наряду с такими разделами, как химия фторсодержащих гетероциклов, полиазотистых гетероаренов, ариновая химия, химия полициклических аренов.

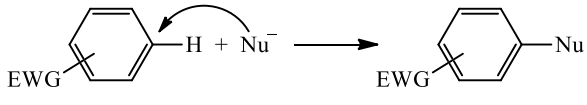
Биомолекулярное направление является фундаментально-прикладным. В традициях кафедры проводить не только поиск новых лекарственных средств, но и вести дело к законченному циклу, вплоть до разработки технологичных методов синтеза органических субстанций и создания средств для практической медицины. Стоявшие у её истоков академик И.Я.Постовский, профессор З.В.Пушкарева, профессор Н.П.Беднягина, позднее профессора Р.О.Матевосян, С.В.Соколов, в последнем десятилетии **профессора О.Н.Чупахин**, **В.Н.Чарушин**, **Г.Н.Липунова**, **В.Л.Русинов**, **Е.Н.Уломский**, **Г.В.Зырянов**, **Э.В.Носова** – все они получили инженерное образование. Это не могло не оказать влияния на их творчество, которое естественным образом привело к необходимости «овеществления» поисковых работ, к созданию готовых для лечения людей лекарств и новых органических материалов.

Кафедра органической химии УПИ-УГТУ относилась к числу так называемых «невыпускающих» и обеспечивала общую подготовку по фундаментальной органической химии студентам не только химико-технологического, но и других факультетов (технологии силикатов, металлургический, физико-технический и т.д.). На соседней выпускающей кафедре технологии органического синтеза проводились исследования по аналогичной тематике. Обе эти кафедры вели совместную работу в рамках единой Проблемной лаборатории по синтезу лекарственных веществ.

На знамёнах УрФУ такие препараты, созданные на кафедре органической химии, как первый отечественный сульфонамид «сульфидин», противотуберкулезный препарат «ларусан», детоксицирующее средство «сукцимер», фторсодержащая «смазка УПИ» для Росатома, достижение последних лет – противовирусный препарат «триазавирин». Особо необходимо отметить развитие химии и технологии фторхинолонов – области, где кафедра является лидером как в России, так и на всем постсоветском пространстве.

В последние десятилетия на кафедре успешно ведутся работы по развитию новых методологий синтеза органических соединений. Особое место среди них занимают исследования по теории и практике нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H реакции), инициированные академиком О.Н.Чупахиным (схема 15.1).

Схема 15.1

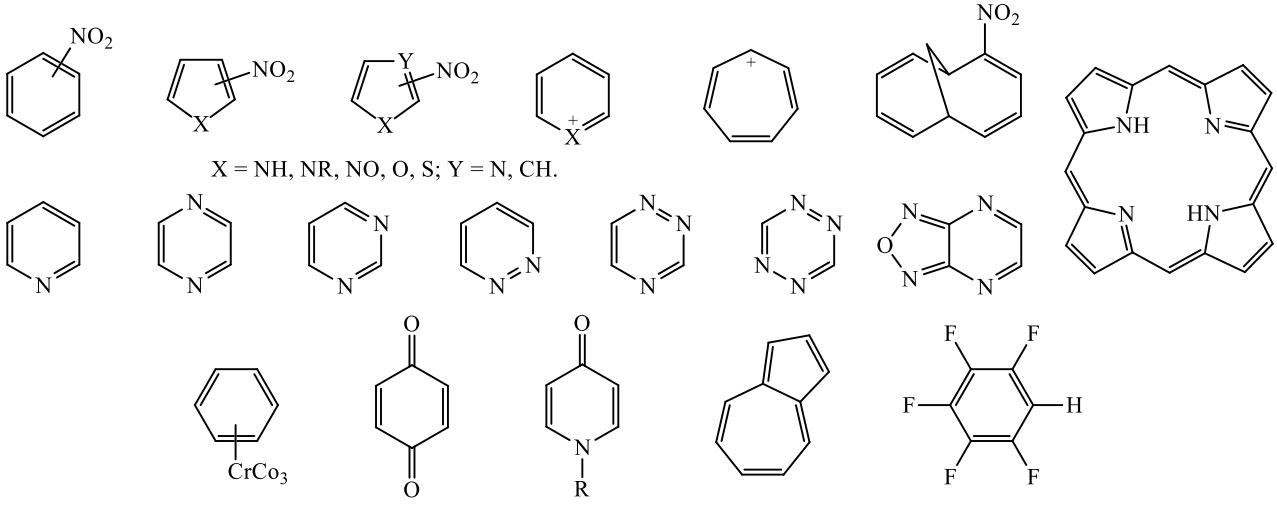


Работы по изучению нуклеофильной атаки на связь С–Н имеют мировой приоритет и цитируются в учебниках по органической и гетероциклической химии [750], стали первой в мировой литературе попыткой систематизировать результаты в этой области, а книга «Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen» [751] стала первой монографией, в которой обобщены вопросы теории и практики нуклеофильного замещения водорода в аренах и гетаренах.

В результате систематических исследований, выполненных на кафедре в течение нескольких десятилетий, был изучен широкий круг химических превращений, вызванных нуклеофильной атакой на незамещенный атом углерода в самых разнообразных по строению азааароматических и других π-дефицитных системах (схема 15.2) [751–758]. Проведены обширные фундаментальные исследования механизма S_N^H реакций с привлечением методов математического моделирования, электрохимии, ЯМР, электронного парамагнитного резонанса, что позволило

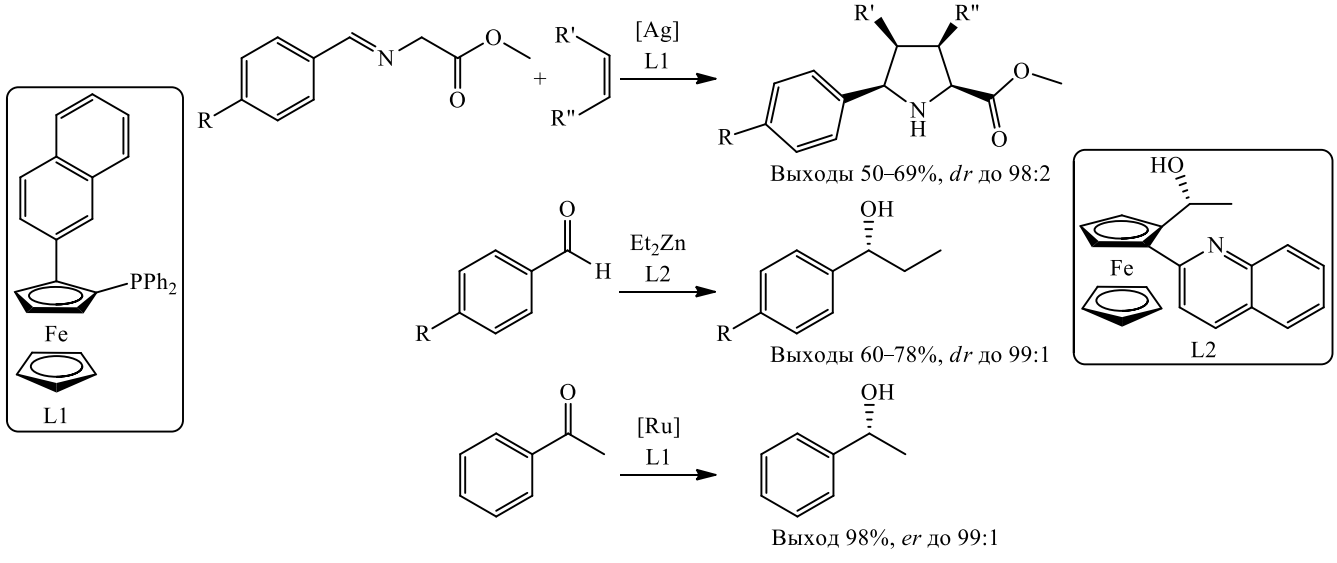
выявить роль окислителя, в том числе кислорода воздуха, зарегистрировать элементарные акты переноса электрона, объяснить образование побочных продуктов и аномальных протеканий S_N^H реакций [751–758]. Эти работы отмечены в 2012 г. Государственной премией РФ в области науки и техники (О.Н.Чупахин, В.Н.Чарушин).

Схема 15.2



Развиты новые методы прямой и атом-экономной C–H-функционализации ароматических и гетероароматических соединений, в основе которых лежат экологически чистые процессы прямого нуклеофильного ароматического замещения атома водорода в аренах, азинах, азолах и их активированных формах под действием разнообразных N-, O-, S-, P- и C-нуклеофилов, включая литиевые соли металлоценов, карборанов, каликсаренов, имидазолилоксидных радикалов и других веществ [751–758]. На основе использования S_N^H методологии разработаны новые подходы к синтезу хиральных лигандов на основе металлоценов. Показана их высокая активность в реакциях асимметрического синтеза, которые могут быть использованы для получения биологически важных структур и лекарств (схема 15.3) [759, 760].

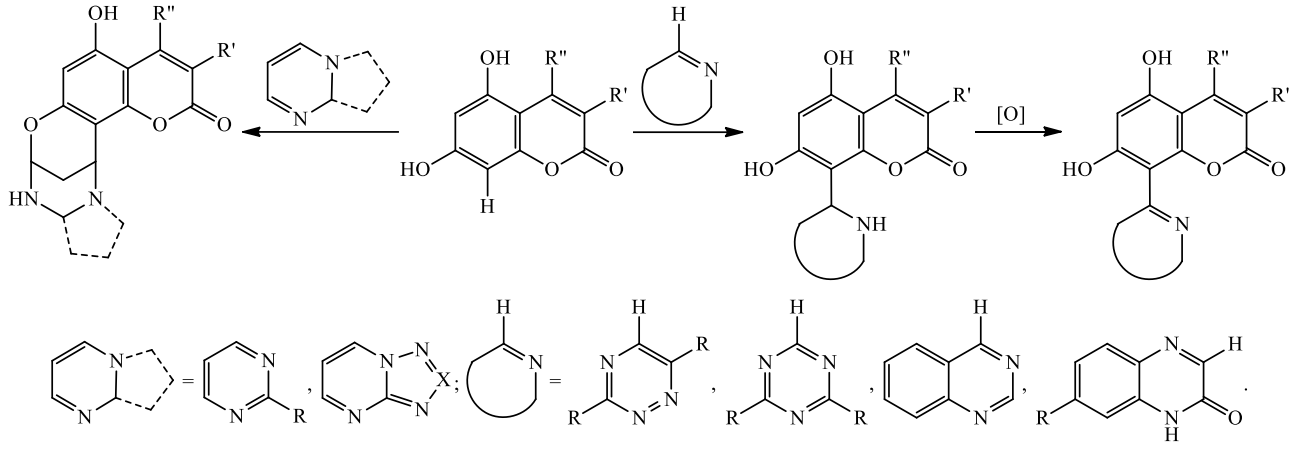
Схема 15.3



Показаны широкие возможности применения S_N^H реакций для получения биологически активных субстанций, катализаторов асимметрического синтеза, молекулярных магнетиков, супрамолекулярных сенсоров, цветосенсибилизаторов солнечных батарей и других органических материалов. Установлено влияние донорных и акцепторных заместителей, уходящих групп, аннелирования, методов активации субстрата, а также природы нуклеофила на конкурентные S_N^{ipso} и S_N^H-процессы, окислительные и неокислительные превращения σ^H-аддуктов [751–760].

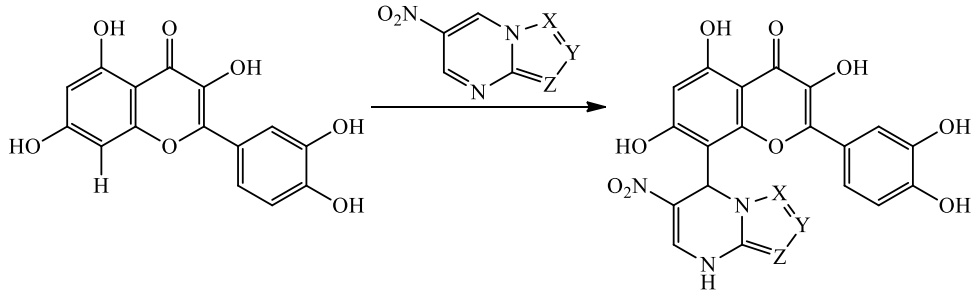
Еще одним из направлений применения S_N^H методологии является разработка методов синтеза, основанных на природном и возобновляемом сырье, а также модификация природных соединений. Например, производные природных 5,7-дигидроксикумаринов и их аналоги могут быть модифицированы различными гетероциклическими соединениями (схема 15.4) [761].

Схема 15.4



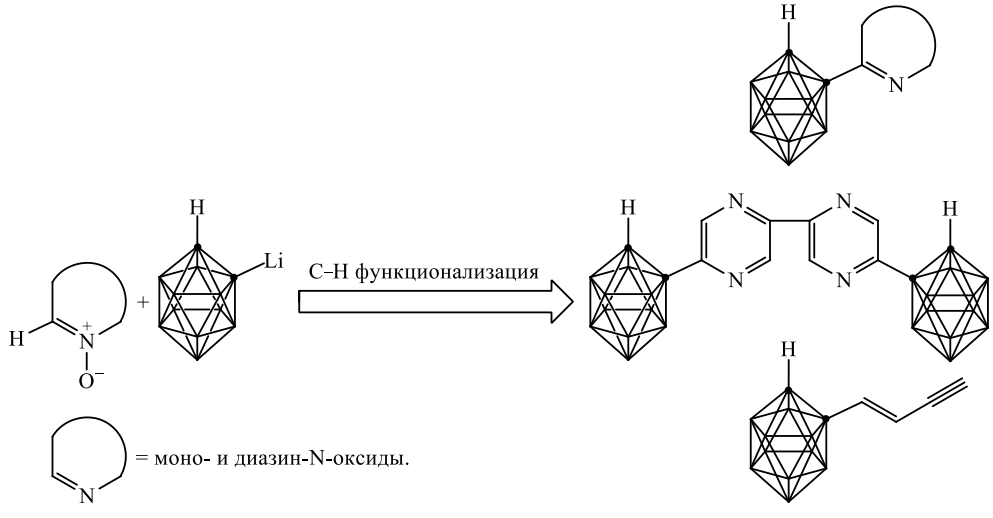
Этот же подход лежит в основе взаимодействия пиримидинов с 5,7-дигидроксикумаринами, в результате которого в одну стадию образуются сложные алкалоидо-подобные структуры. Другим примером модификации бензопиронов является функционализация кверцетина производными азолопиримидинов (схема 15.5).

Схема 15.5



Методология прямой нуклеофильной функционализации связи C(sp^2)–H успешно использована для модификации азин-N-оксидов фрагментом 1,2-*клозо*-карборана. В результате некатализируемого переходными металлами кросс-сочетания азин-N-оксидов с литиевым производным карборана впервые получены новые C-модифицированные карбораны, а также их металлокомплексы различной архитектуры (схема 15.6) [762, 763].

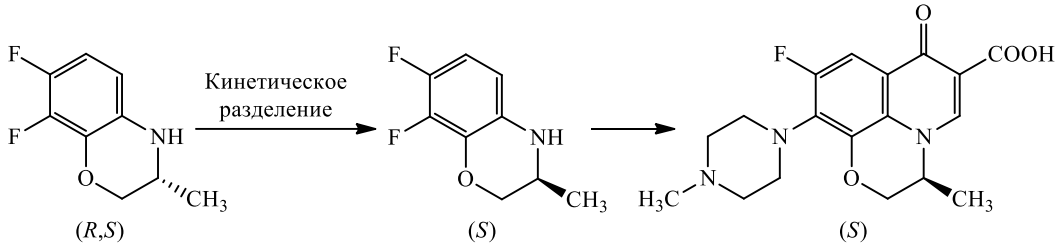
Схема 15.6



На кафедре получили развитие фундаментальные и прикладные исследования по химии фторхинолонов. Совместно с сотрудниками Института органического синтеза им. И.Я.Постовского Уральского отделения РАН на кафедре выполнен обширный цикл работ по синтезу антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда, а также их гетероаналогов в рядах би-, три- и полициклических фторсодержащих гетероциклов [764–766].

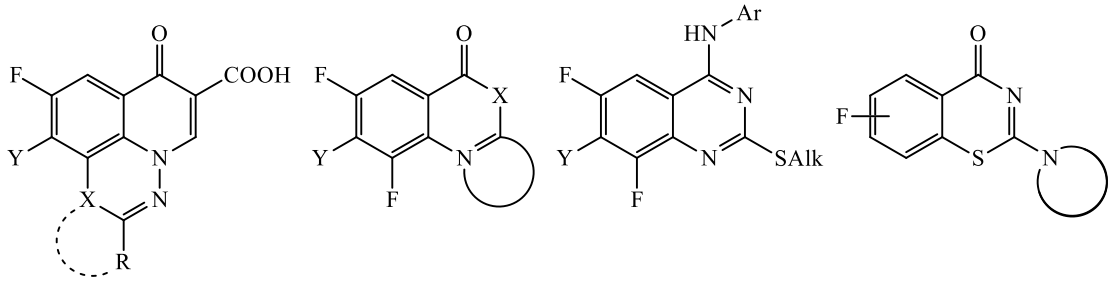
Разработана единая научно-технологическая платформа синтеза фторхинолонов, созданы технологии получения пефлоксацина, левофлоксацина и других антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда на основе фторанилинов, фторсодержащих бензойных кислот и других фтораренов. Предложен новый способ получения субстанции левофлоксацина, основанный на оригинальном методе синтеза энантиомерно чистых веществ путем кинетического разделения оптических антиподов частично гидрированного метилбензоксазина в реакциях с хиральным ацилирующим агентом – напроксен хлоридом (схема 15.7).

Схема 15.7



Разработаны методы синтеза фторхинолонов и их гетероаналогов в рядах хиназолинов и бензотиазинов, синтезированы десятки новых фторхинолонов, а также конденсированных систем на их основе в качестве перспективных субстанций для создания антибактериальных, противотуберкулезных, противовирусных и противоопухолевых препаратов (схема 15.8) [767, 768].

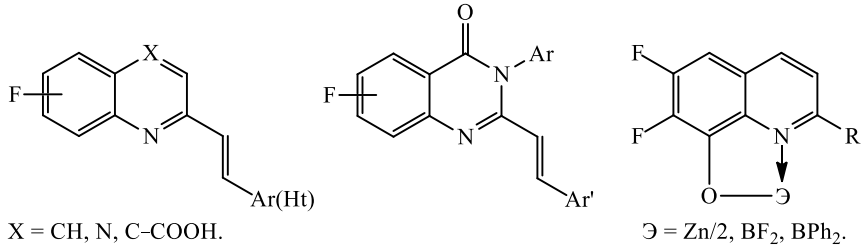
Схема 15.8



X = CCN, N.

Получены новые классы фторсодержащих азот-, серо- и кислородсодержащих лигандов, которые координируют с широким кругом переходных металлов, что создает основу для их применения в современной технике в качестве аналитических реагентов, молекулярных магнетиков, светочувствительных материалов, элементов супрамолекулярных устройств (схема 15.9) [769].

Схема 15.9



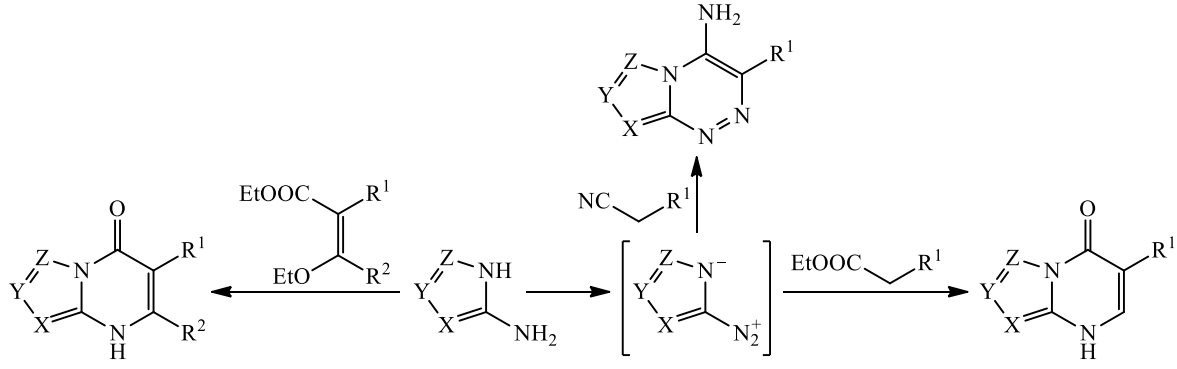
X = CH, N, C–COOH.

Э = Zn/2, BF_2, BPh_2.

Азотсодержащие гетероциклы, в первую очередь, азолы, азины и азолоазины, всегда были в зоне внимания исследователей кафедры органической и биомолекулярной химии с учетом того, что многие из веществ этого ряда являются аналогами жизненно важных структур ДНК и РНК (схема 15.10) [770, 771]. Цикл работ в этой

области был удостоен в 1990 г. премии Совета Министров СССР (О.Н.Чупахин, В.Л.Русинов, Ю.А.Азев, Т.Л.Пиличева), позднее (в 2005 г.) исследование азолоаннелированных нитроазинов было отмечено научной премией им. Н.Д.Зелинского РАН (О.Н.Чупахин, В.Л.Русинов, Г.Л.Русинов).

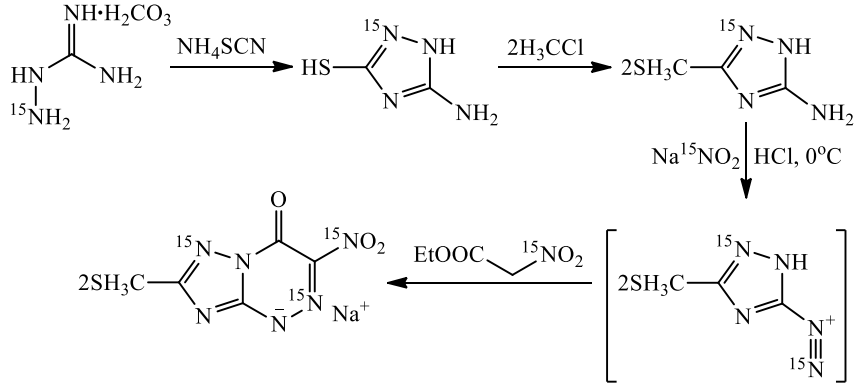
Схема 15.10



R^1 = F, Cl, Br, I, NO_2, CN, COOEt, Ar, Ht; R^2 = H, Alk, Ar; X, Y, Z = N, CH, CR^3.

Сотрудниками кафедры совместно с Институтом органического синтеза УрО РАН выполнен цикл работ по созданию оригинального семейства противовирусных препаратов азолоазинового ряда, изостерных пуриновым основаниям. Совместно с Институтом гриппа МЗ РФ (Санкт-Петербург), Вирусологическим центром МО РФ (Сергиев Посад) и Институтом военной медицины (Санкт-Петербург) создано новое семейство отечественных противовирусных препаратов. Для исследования особенностей метаболизма и фармакокинетики разработаны методы включения стабильных изотопов в структуру 1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазинонов [772, 773]. В качестве примера приведен синтез натриевой соли 2-метил[$^2H_3$]тио-6-нитро[^{15}N]-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин[1,5-^{15}N]-7-она (схема 15.11).

Схема 15.11

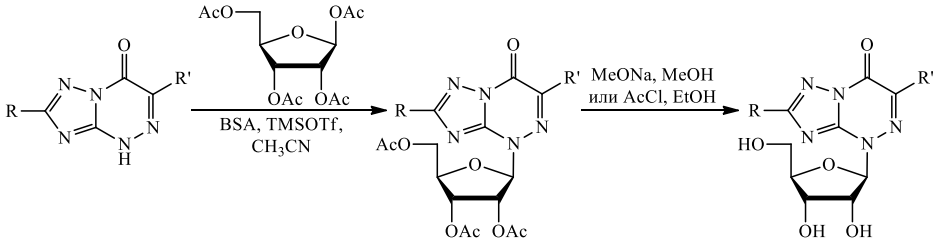


Первый препарат, созданный на базе этого класса соединений – триазавирин (натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрат) – прошел полный цикл клинических испытаний в качестве противогриппозного средства и включен 28.08.2014 г. в реестр лекарственных средств Российской федерации (№ ЛП-002604). Заводом «Медсинтез» и Уральским центром биофармацевтических технологий организованы его промышленный выпуск и распространение с 2015 г. через аптечную сеть. Применение препарата в терапии гриппа сокращает продолжительность основных симптомов заболевания (интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов), способствует быстрой нормализации температуры в терапевтических группах и снижению уровня повторного выделения вирусов гриппа. По ряду параметров триазавирин превосходит известный зарубежный препарат тамифлю.

В стадии клинического изучения находится препарат триазид (аргининиевая соль 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она). Работы по созданию противовирусных препаратов азолоазинового ряда были удостоены премии имени В.Н.Татищева и Г.В. де Генина в области науки, техники и медицины за 2008 г., а также международной премии Prix Gallien Russia 2016 как лучшее исследование в России в области фармацевтики (академики О.Н.Чупахин, В.Н.Чарушин, член-корреспондент РАН В.Л.Русинов).

Нуклеозиды, модифицированные по гетероциклическому основанию или углеводному фрагменту, представляют огромный интерес для биологии и медицины. Поскольку азоло[5,1-*c*]-1,2,4-тризины и азоло[1,5-*a*]пиримидины позиционируются как изостеры биогенных пуринов, на кафедре выполнен синтез ряда аналогов природных нуклеозидов (схема 15.12) [774, 775].

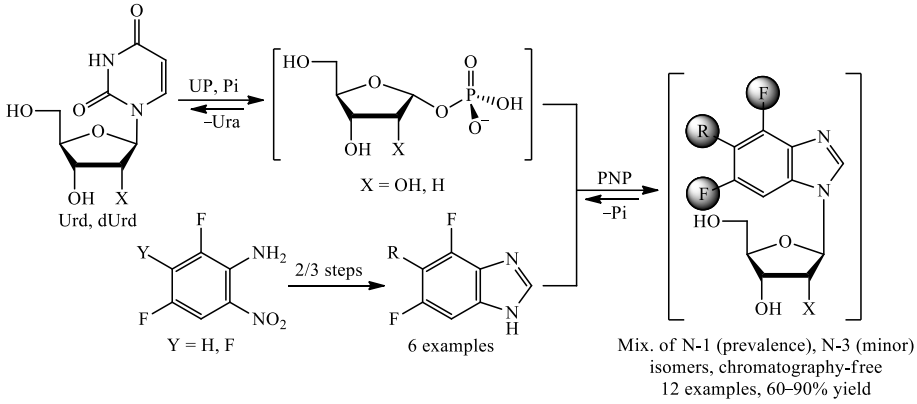
Схема 15.12



R = H, CH_3, SCH_3; R' = C_6H_5, $COOC_2H_5$.

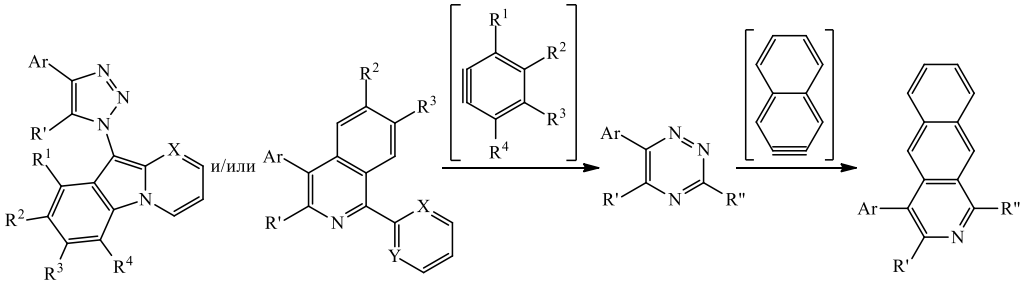
Наряду с развитием химических методов синтеза нуклеозидов хорошие перспективы имеют совместные с Институтом биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН исследования (академик А.И.Мирошников) по развитию ферментативных методов синтеза нуклеозидов посредством *транс*-гликозилирования азагетероциклов. На основе энзиматического *транс*-гликозилирования фторсодержащих бензимидазолов разработаны эффективные методы синтеза нуклеозидов, которые продемонстрировали значительный уровень активности в отношении вирусов герпеса (схема 15.13) [776, 777].

Схема 15.13



В последнее десятилетие широкое развитие на кафедре получили работы по использованию генерированных *in situ* высокореакционных интермедиатов (ариллитиевых солей, аринов и т.д.) для получения поли(аза)циклических соединений. Например, взаимодействие 1,2,4-триазинов с аринами приводит к продуктам реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями – изохинолинам или 2-азаантраценам, а также продуктам неизвестной ранее трансформации 1,2,4-триазинового цикла – 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо- или 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиримидо[1,2-*a*]индолам (схема 15.14) [778, 779].

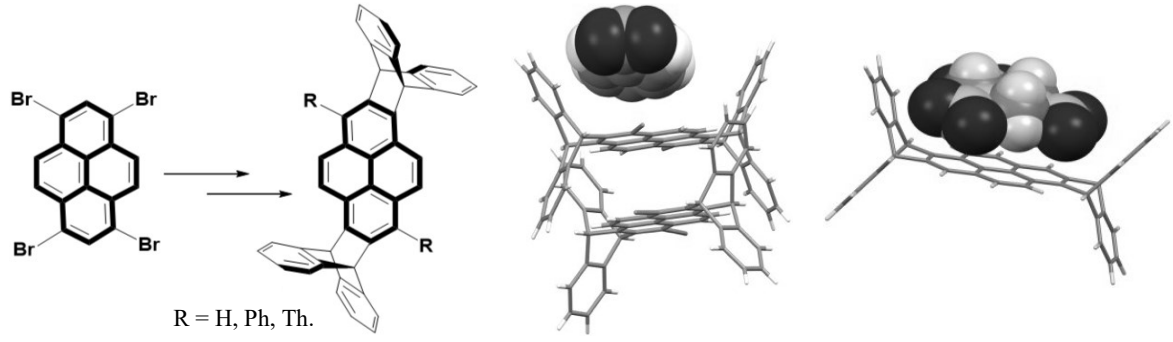
Схема 15.14



Реакцией Дильса–Альдера антрацена с аринами, генерированными из замещенных пиренов, получены супрамолекулярные хемосенсоры – иптицены, используемые для фотолюминесцентного обнаружения нитросодер-

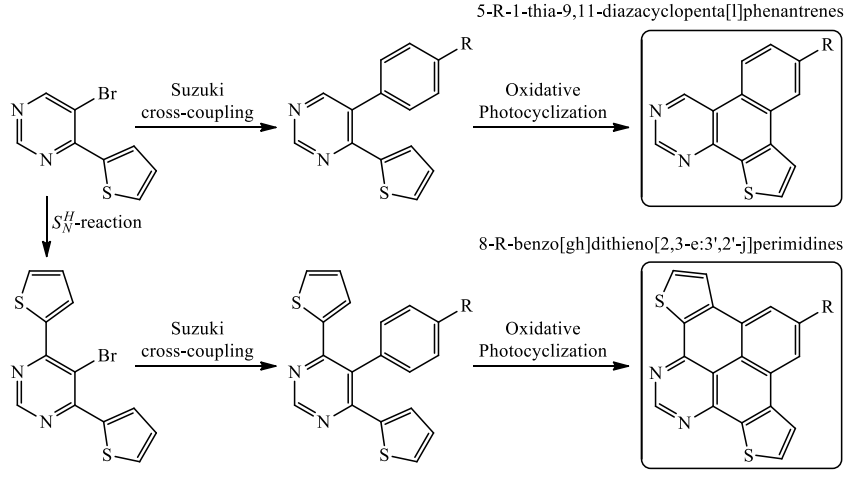
жащих взрывчатых веществ (ВВ) (схема 15.15). Полученные соединения показали высокую селективность и эффективность при обнаружении нитросодержащих ВВ (2,4-ДНТ, 2,4,6-ТНТ и др.), в частности трудно обнаруживаемых (гексоген) [780]. Полученные результаты были использованы для разработки прототипа портативного обнаружителя ВВ. Синтезированы поверхностно-активные хромофоры на основе производных пирена, которые в водных растворах образуют флуоресцентные мицеллы, что можно использовать для обнаружения нитроароматических соединений (2,4-ДНТ, ТНТ, динитрокрезол и др.) в концентрациях $5 \cdot 10^{-8}$ [781].

Схема 15.15



В последние годы на кафедре в тесной кооперации с ИОС УрО РАН и ростовскими химиками (академик В.И.Минкин) активно ведутся работы по созданию органических цветосенсибилизаторов солнечных батарей и органических полупроводников. Эти работы базируются на создании новых гетероциклических π-электронных систем пуш-пульного типа и гетероаценовых соединений. К примеру, разработаны удобные методы получения производных тиенохиназолинов и азапиренов на основе последовательности реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода, кросс-сочетания и фотоциклизации 4,5-ди(гет)арил- и 4,5,6-три(гет)арилпиримидинов. Данные выполненных фотофизических и электрохимических исследований указывают на потенциальную возможность использования данных соединений в качестве полупроводниковых материалов (схема 15.16) [782].

Схема 15.16



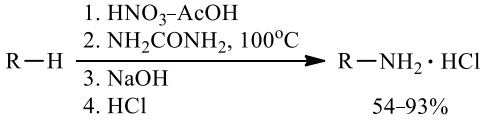
Сохраняя традиции Уральской школы химиков-органиков, сотрудники кафедры успешно работают в области тонкого органического синтеза, с выраженным акцентом на развитие медицинской и гетероциклической химии и создание новых методологий синтеза органических соединений, включая получение биологически активных веществ и новых органических материалов. Эти работы отмечены в 2007 г. Демидовской научной премией (академик О.Н.Чупахин). Работы сотрудников кафедры удостоены в 2011 г. Государственной премии РФ в области науки и техники с формулировкой «за крупный вклад в развитие органического синтеза, разработку инновационных технологий производства лекарственных средств и материалов, в том числе специального назначения» (О.Н.Чупахин, В.Н.Чарушин), а в 2015 г. – премии Президента Российской Федерации в области науки и инноваций для молодых ученых (Д.Н.Копчук) за разработку новых люминесцентных и функциональных материалов для молекулярных устройств различного назначения.

16. Кафедра органической химии Самарского государственного технического университета

Исторически сложившаяся на кафедре (**заведующий профессор Ю.Н.Климочкин**) научная школа в области химии каркасных соединений ведет работы, связанные с созданием новых подходов к моно- и полифункциональным производным полиэдрановой структуры с целью поиска новых биологически активных молекул, дизайна перспективных материалов и разработки оригинальных методов получения практически важных замещенных адамантанов.

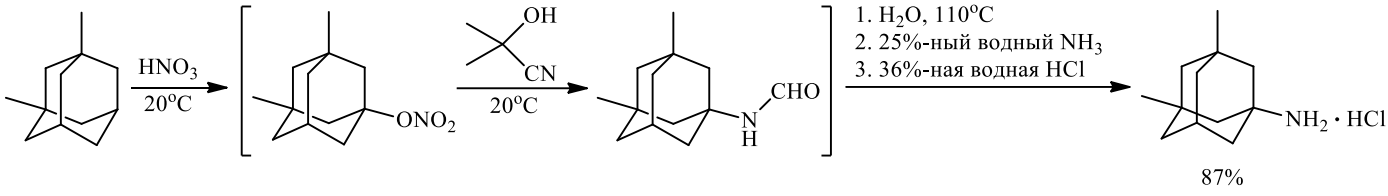
Предложен *one-pot* метод получения аминов непосредственно из каркасных углеводородов реакцией адамантана, его гомологов и адамантоидных углеводородов со смесью азотная кислота–уксусная кислота с последующим добавлением мочевины и нагреванием реакционной массы (схема 16.1) [783].

Схема 16.1



Подобная методология использована в перспективном для индустриального применения однореакторном способе получения гидрохлорида 3,5-диметил-1-аминоадамантана (препарат для лечения болезни Альцгеймера «мемантин») с выходом 87% непосредственно из 1,3-диметиладамантана, основанном на последовательных стадиях нитроксилирования в азотнокислой среде, амидирования ацетонциангидрином и гидролиза до аминопроизводного (схема 16.2) [784].

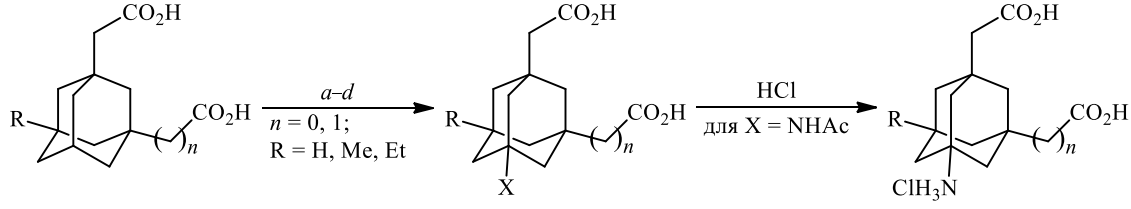
Схема 16.2



Три- и тетрафункционально замещенные адамантаны являются привлекательными структурными блоками для химии современных материалов и биомедицинских приложений. Однако заметная дезактивация трициклического каркаса при наличии в нем нескольких электроноакцепторных групп существенно ограничивает возможности последующей функционализации.

На основе карбокатионных превращений дикарбоновых кислот адамантанового ряда разработаны методы синтеза три- и тетразамещенных по предмостиковым положениям адамантанов, содержащих до четырех карбоксильных групп, а также различные сочетания амино-, ацетамино-, нитрокси- и гидроксигрупп с несколькими карбоксильными или карбоксиметильными группами (схема 16.3) [785].

Схема 16.3



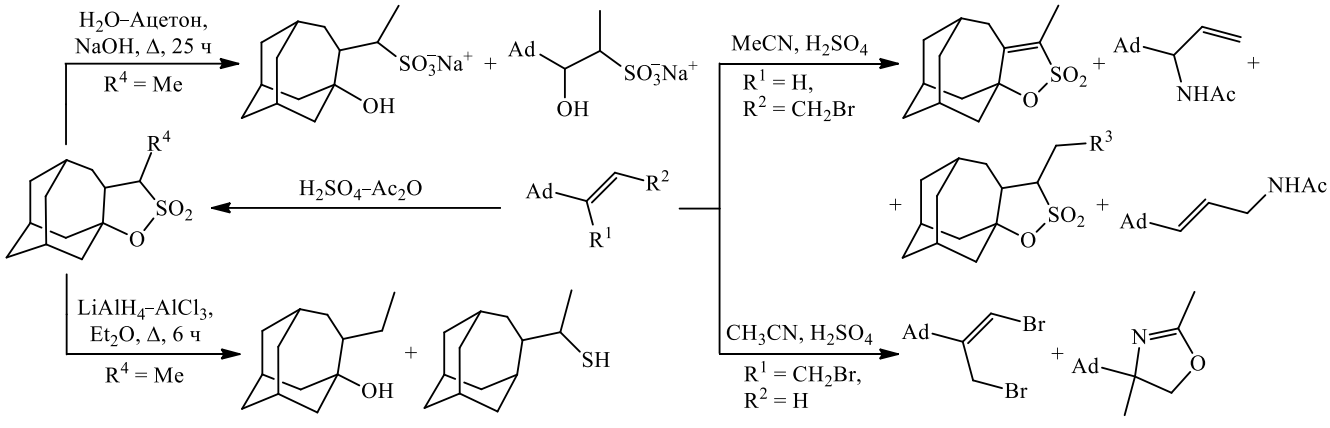
Реагенты и условия: *a* – HNO_3, X = ONO_2; *b* – H_2SO_4–HNO_3, X = OH;
c – H_2SO_4–HNO_3, HCO_2H, X = CO_2H; *d* – H_2SO_4–HNO_3, CH_3CN, X = NHAc.

Экранирующее влияние адамантанового каркаса на двойную связь вызывает стерическое напряжение в молекуле и зачастую приводит к структурным деформациям, что будет сказываться на химическом поведении таких пространственно затрудненных субстратов.

В зависимости от условий аллильное бромирование олефинов адамантанового ряда сопровождается образованием непредельных полибромпроизводных и винильных бромидов, содержащих адамантановый фрагмент.

Реакция Риттера полученных аллилбромидов адамантанового ряда приводит как к «классическим» ацетиламинопроизводным, так и к продуктам гетероциклизации или скелетной перегруппировки – 4-(адамантан-1-ил)-2,4-диметил-4,5-дигидрооксазолу и γ-сультонам гомоадамантановой структуры (схема 16.4) [786].

Схема 16.4

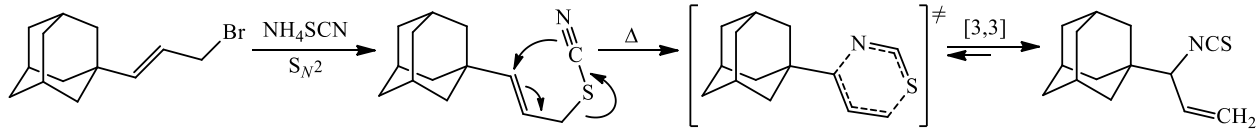


R^1 = H, R^2 = H, Me, CH_2Br; R^3 = Br, NHAc; R^4 = H, Me, CH_2Br, CH_2OAc.

Реакции тетрациклических γ-сультонов с нуклеофилами в зависимости от строения исходного γ-сультона и основности реакционной среды могут идти с образованием производных сульфоновых кислот как гомоадамантановой, так и адамантановой структуры. В присутствии основания реакции γ-сультонов, содержащих заместитель в α-положении к сульфогруппе, протекают с обращением конфигурации у атома углерода, связанного с серой [787].

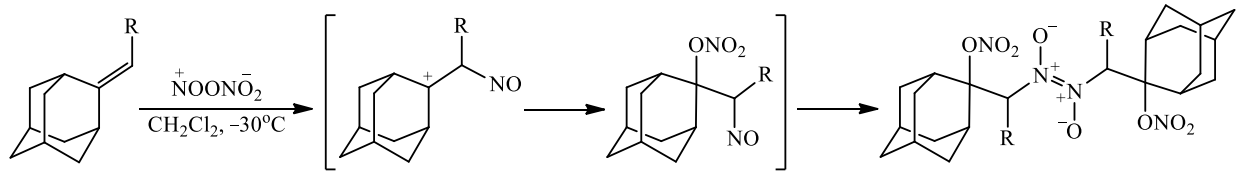
Перегруппировка 1-[(*E*)-3-тиоцианатопроп-1-ен-1-ил]адамантана в 1-(1-изотиоцианатопроп-2-ен-1-ил)адамантан протекает по механизму [3,3]-сигматропной перегруппировки (схема 16.5) [788].

Схема 16.5



Исследовано взаимодействие 2-алкилиденадамантанов с хлористым нитрозилом, продуктами реакции являются димерные нитрозохлориды 2-алкилиденадамантанов, а при наличии в молекуле 2-алкилиденадамантанов значительных стерических препятствий и/или электроноакцепторных заместителей в реакции с хлористым нитрозилом образуются мономерные α-хлоризонитрозосоединения. Присоединение тетраоксида диазота к 2-алкилиденадамантанам протекает по гетеролитическому пути с образованием соответствующих нитрозонитратов в димерной форме (схема 16.6).

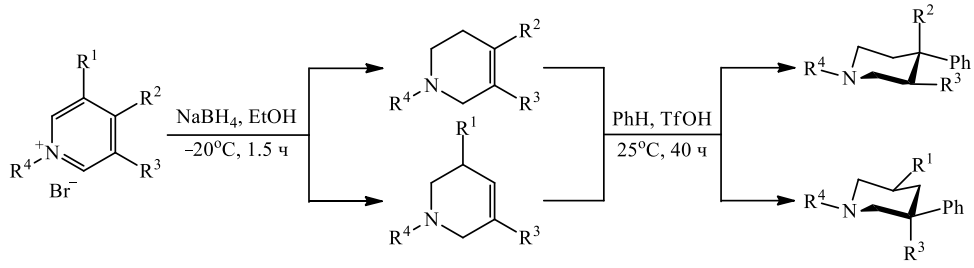
Схема 16.6



Исследованы реакции нитрозохлоридов 2-алкилиденадамантанов с O-, C- и N-нуклеофильными реагентами. Замещение атома хлора протекает через промежуточное образование сопряженных нитрозоалкенов с последующим присоединением нуклеофилов по Михаэлю [789].

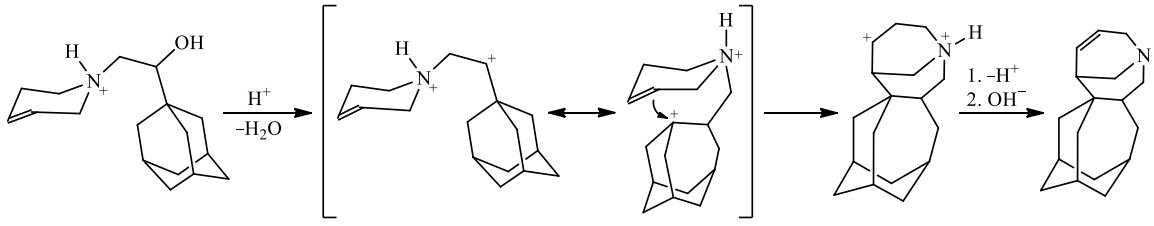
Изучены особенности алкилирования пиридиновых оснований галогенидами адамантанового ряда. В реакции 2-пиридона, 3-гидроксипиридина и 4-пиридона с 1-бромадамантаном наряду с продуктами *O*- и *N*-адамантилирования также образуются продукты *C*-алкилирования. Гидроарилирование серии 1,2,3,6-тетрагидропиридинов, полученных восстановлением четвертичных солей пиридиния, приводит к образованию пиперидинов с экваториальным расположением арильного заместителя (схема 16.7) [790].

Схема 16.7



Наличие в структуре тетрагидропиридинов, синтезированных восстановлением $NaBH_4$ 1-адамантаноилметилпиридинийбромидов, двух реакционных центров, способных принимать участие в электрофильных реакциях, позволяет получать структуры повышенной молекулярной сложности. Реакция 1-[2-(адамантан-1-ил)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина с TfOH приводит к продукту внутримолекулярной циклизации – конденсированному с гомоадамантановым каркасом 1-азабицикло[3.3.1]нонену (схема 16.8) [791].

Схема 16.8



Механизм реакции заключается в образовании дикатитонного интермедиата, имеющего неклассическую природу, который превращается в 3-гомоадамантильный катион, атакующий кратную связь тетрагидропиридинового фрагмента. Элиминирование протона от дикатиона приводит к пентациклическому продукту.

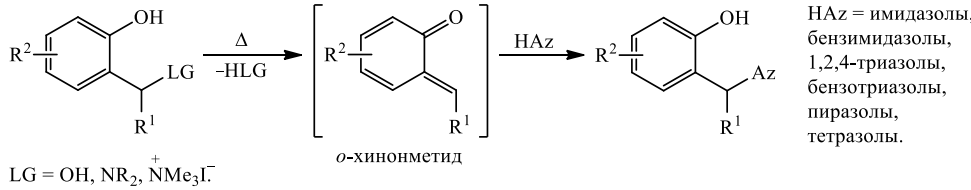
Подавляющее большинство синтезированных каркасных соединений испытано на проявление антивирусного действия и найдено значительное количество веществ с выраженной активностью [792].

Совместно с сотрудниками кафедры медицинской химии МГУ им. М.В.Ломоносова обоснованы пути поиска новых блокаторов канала M2 вируса гриппа как перспективных лекарственных кандидатов. В результате докинга более 1000 генерированных структур нам удалось выявить 20 структур-лидеров, которые обладают наилучшими прогнозируемыми характеристиками связывания с мутантными ионными каналами S31N и V27A и немутантным каналом M2 одновременно [793].

Другое исследовательское направление на кафедре – поиск новых синтонов для целенаправленного синтеза гетероциклических соединений. В этой связи весьма перспективным представляется направление, связанное с использованием для построения и функционализации гетероциклов реакционноспособных соединений – *орто*-хинонметидов (*о*-ХМ) [13, 14]. Поскольку большинство *о*-ХМ – соединения нестабильные, ключевую роль в успехе дальнейшего превращения с их участием играет выбор предшественника и условия генерирования. Наиболее часто генерирование *о*-ХМ проводится при термолизе салициловых спиртов фенольных оснований Манниха и их иодметилатов, оснований Манниха нафталиновой серии и некоторых других прекурсоров. Высокая активность *о*-ХМ по отношению к различным диенофилам и нуклеофилам, в первую очередь, обусловлена образованием из них стабильных ароматических продуктов.

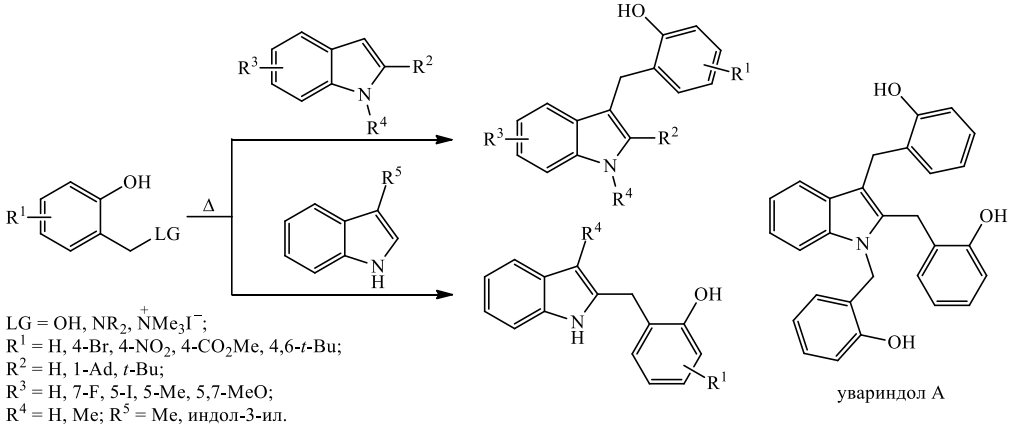
о-ХМ широко используются в качестве эффективных алкилирующих агентов для введения гидроксибензильной группы в различные N-, S-, O- и C-нуклеофилы, в том числе в ароматические соединения. Была продемонстрирована возможность функционализации NH-азолов (имидазолов, бензимидазолов, пиразолов, 1,2,4-триазолов, бензотриазолов, тетразолов) по атому азота (схема 16.9) [794].

Схема 16.9



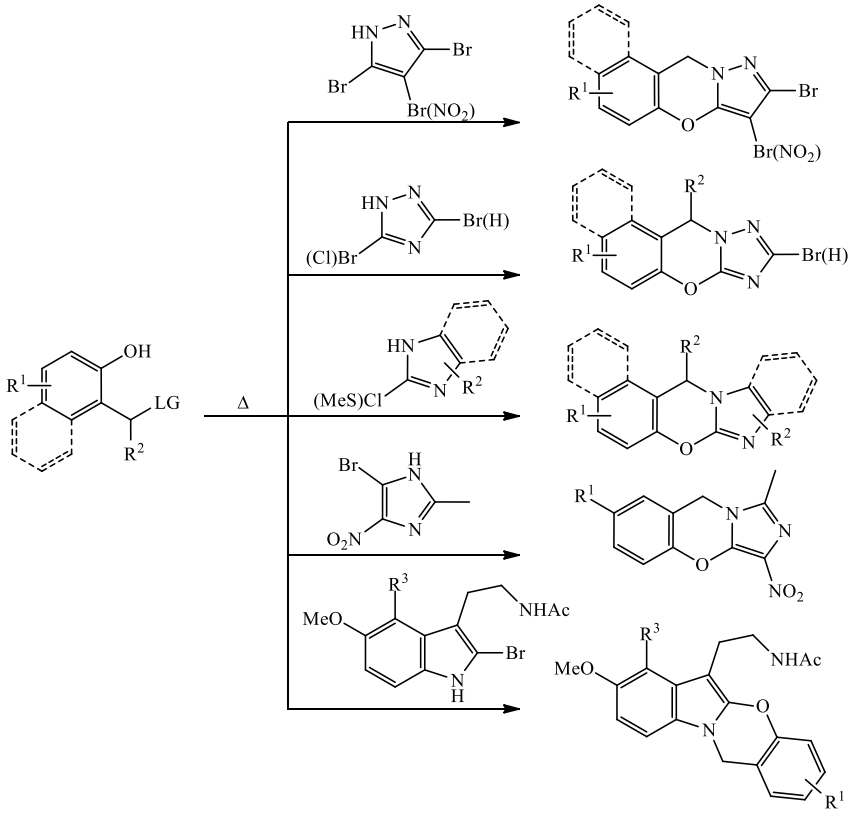
о-ХМ могут алкилировать индолы по положению C^3, а если оно занято, то по положению C^2. Данная реакция была использована при синтезе алкалоида увариндола А (схема 16.10) [794].

Схема 16.10



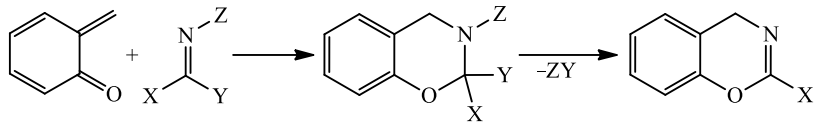
Разработанные некаталитические методы гидроксибензилирования азолов и индолов вследствие достаточно высокой региоселективности, использования доступных исходных веществ, хороших выходов, простоты обработки и высокой атомной экономии могут быть применены в синтезе более сложных соединений, в том числе используемых в качестве промежуточных продуктов при синтезе лекарственных препаратов. Наличие в структуре нуклеофильного реагента хорошей уходящей группы (атома галогена или метилсульфанильной группы в α-положении к фрагменту NH) позволило разработать новую каскадную реакцию в ряду *о*-ХМ – аза-реакцию Михаэля–внутримолекулярное нуклеофильное замещение, на основе которой создан метод получения азоло-аннелированных 1,3-оксазинов [794–796]. Получены молекулярные ансамбли, содержащие комбинацию нескольких азот- и кислородсодержащих гетероциклов: ареноконденсированные 1,2,4-триазоло-, пиразоло-, имидазо-, бензимидазо-1,3-оксазины, 12*H*-пиридо[2',3';5,6][1,3]оксазино[3,2-*a*]бензимидазолы и 9*H*-пиразоло[5,1-*b*]пиридо-[2,3-*e*][1,3]оксазины (схема 16.11).

Схема 16.11



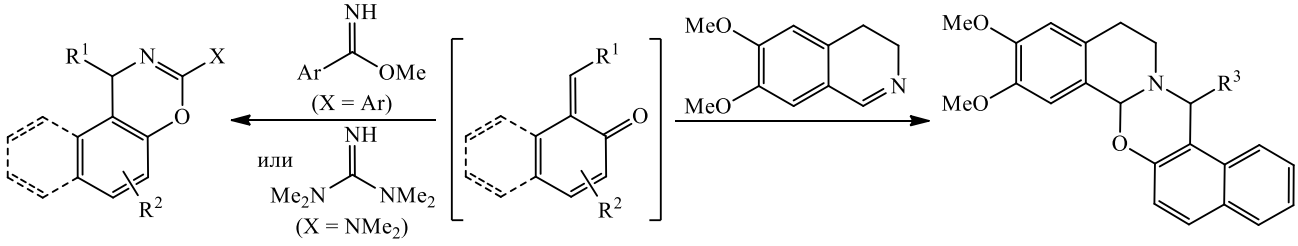
Все перечисленные выше методы получения конденсированных 1,3-оксазинов основаны на реакциях сопряженного присоединения к *о*-ХМ с последующей циклизацией. Принципиально другим способом построения подобного типа систем может быть циклоприсоединение между *о*-ХМ и иминодиенофилами (схема 16.12) [794, 795].

Схема 16.12



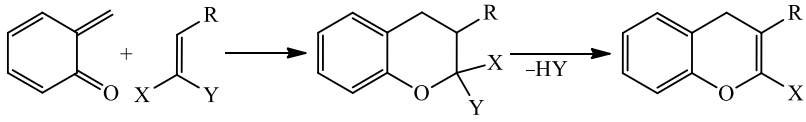
Данный метод был использован при получении ряда дигидро-7а*H*,15*H*-нафто[1',2':5,6][1,3]оксазино[2,3-*a*]изохинолинов, представляющих интерес в качестве структурных аналогов некоторых изохинолиновых алкалоидов [794]. Из арилимидатов и предшественников *о*-ХМ бензольного, нафталинового и гетероциклического ряда синтезирована серия ареноконденсированных 1,3-оксазинов. В качестве иминодиенофила может быть выбран и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин, широко используемый в качестве сильного ненуклеофильного основания (схема 16.13) [794, 795].

Схема 16.13



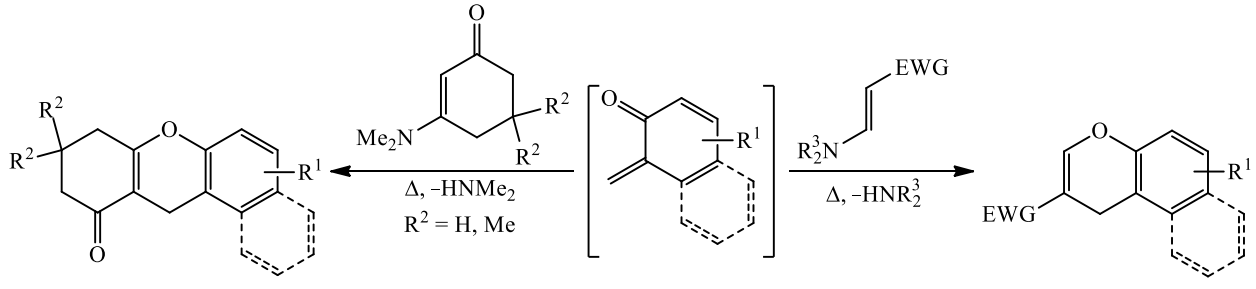
Одним из направлений стабилизации *о*-ХМ в присутствии олефинов является [4+2]-циклоприсоединение с обращенными электронными требованиями, что является удобным и общим методом синтеза хроменовых и хромановых систем. Кроме того, данные гетероциклы могут быть получены в результате сочетания реакции Михаэля и нуклеофильного присоединения (схема 16.14).

Схема 16.14



На примере реакций пуш-пульных олефинов с *о*-ХМ продемонстрирована эффективность подхода, основанного на сочетании двух комплементарных амбифильных синтонов, для получения конденсированных пиранов. Разработаны методы синтеза 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантенов и 4*H*-хроменов, содержащих акцепторную группу в β-положении пиранового цикла [794, 797]. Показана возможность использования 3-диметиламино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-она в качестве универсальной «ловушки» различных *о*-ХМ (схема 16.15).

Схема 16.15

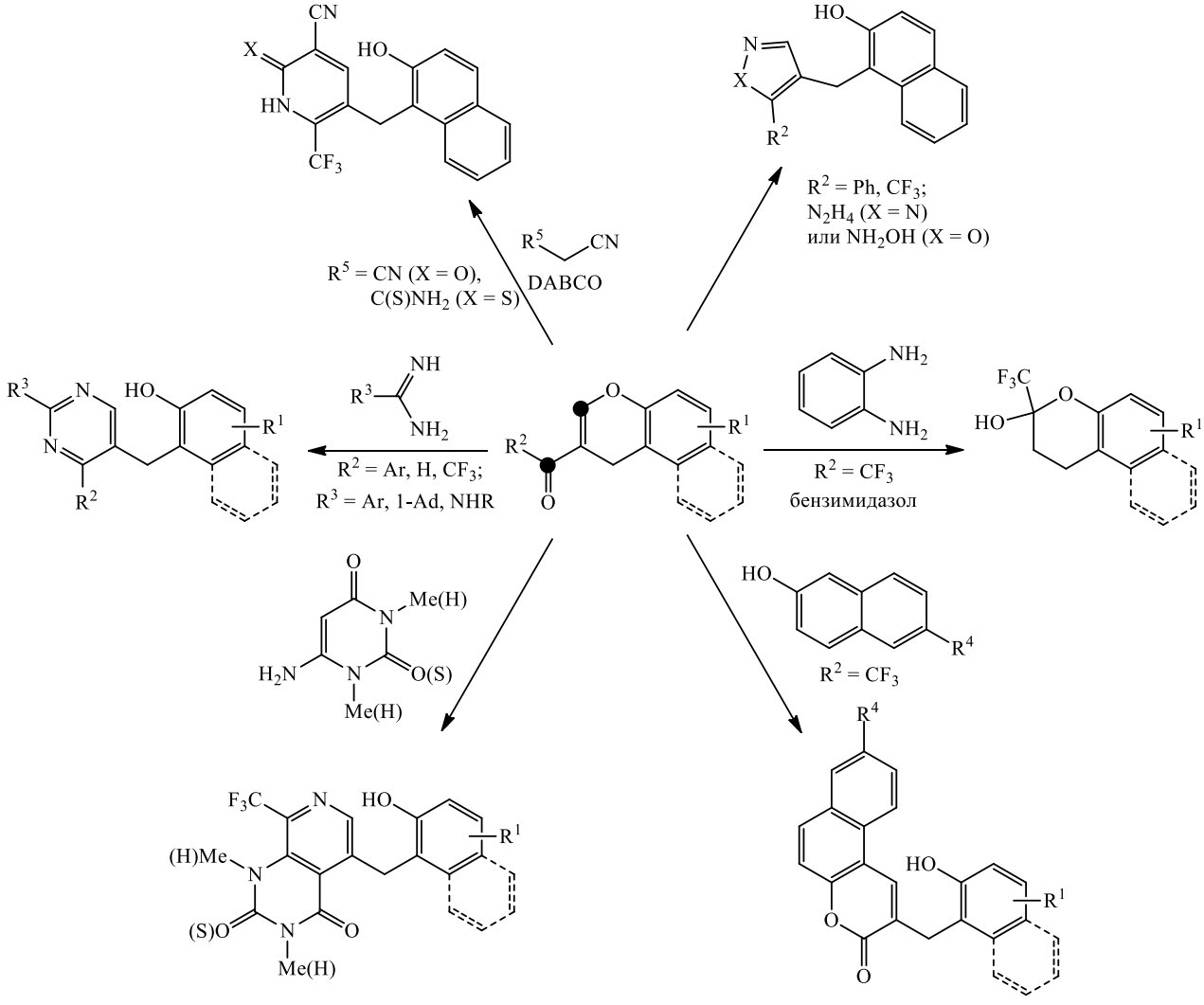


EWG = NO_2, $COCF_3$, COAr, CHO.

Разработанный метод получения электронодефицитных 4*H*-хроменов оказался ценным для синтеза различных функционализированных гетероциклов, что связано с наличием в структуре хроменов двух неравноценных

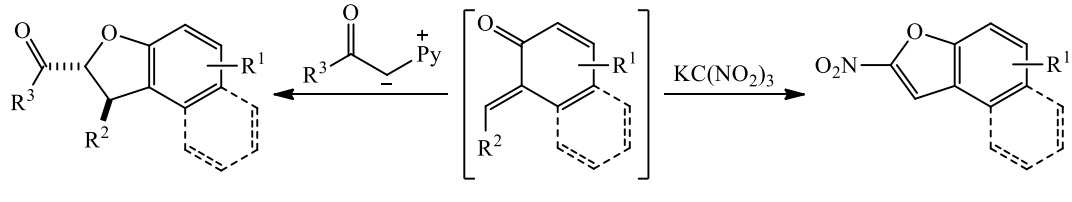
электрофильных центров. Например, реакция хроменов с амидинами в роли 1,3-бинуклеофилов позволяет получать широкий спектр *орто*-гидроксибензилированных пиримидинов. В случае аминоурацилов синтезирована серия пиридо[2,3-*d*]пиримидинов. Реакция с гидразингидратом или гидроксиламином приводит, соответственно, к замещенным пиразолам и изоксазолам. В то же время наличие трифторацетильной группы в структуре хромена может сильно повлиять на их реакционную способность. Так, например, взаимодействие с *о*-фенилендиамином приводит к 2-трифторметилхроман-2-олам в результате аза-реакции Михаэля и ретро-реакции Манниха. Реакция с 2-нафтолами сопровождается внутримолекулярным галоформным расщеплением, которое приводит к замещенным бензокумаринам [798]. Взаимодействие хроменов с малононитрилом или цианотиоацетамидом обеспечивает подход к производным пиридина (схема 16.16) [797].

Схема 16.16



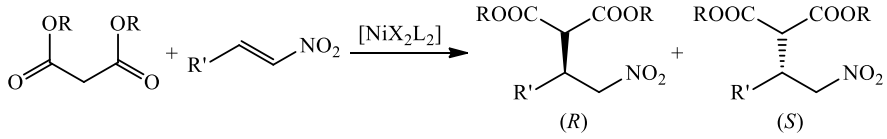
Большинство реакций гетероциклизации с участием *о*-ХМ приводят к шестичленным гетероциклам, однако есть примеры их использования в синтезе бензофуранов и 2,3-дигидроаренофуранов. Например, при взаимодействии *о*-ХМ с тринитрометанидом калия получен ряд 2-нитробензофуранов. Реакция *о*-ХМ с илидами пиридиния обеспечивает доступ к широкому спектру 2,3-дигидроаренофуранов (схема 16.17) [794, 795].

Схема 16.17



В рамках проводимых на кафедре исследований по асимметрическому синтезу биологически активных соединений была разработана эффективная методология, основанная на каталитической активации карбонильных соединений хиральными кислотами Льюиса. 1,3-Дикарбонильные соединения присоединяются к нитроалкенам в присутствии комплексов никеля с хиральными вицинальными диаминами (схема 16.18) [799–801].

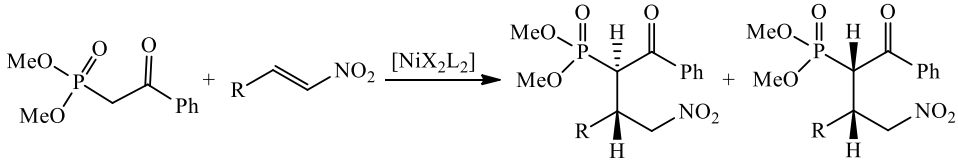
Схема 16.18



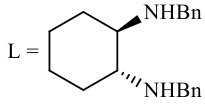
R = Me, Et; R' = Me, *i*-Bu, Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$, 4-MeO-3-$CpOC_6H_3$.

Присоединение β-кетофосфонатов к нитроалкенам в присутствии комплексов Ni(II) происходит с высокой энантиоселективностью по положению *3* и приводит к образованию (2*R*,3*S*)- и (2*S*,3*S*)-диастереомеров, соотношение которых определяется природой растворителя, в котором проводится реакция. Проведение реакции в толуоле приводит к образованию преимущественно (2*R*,3*S*)-изомеров с энантиомерным избытком более 99% (схема 16.19) [802].

Схема 16.19

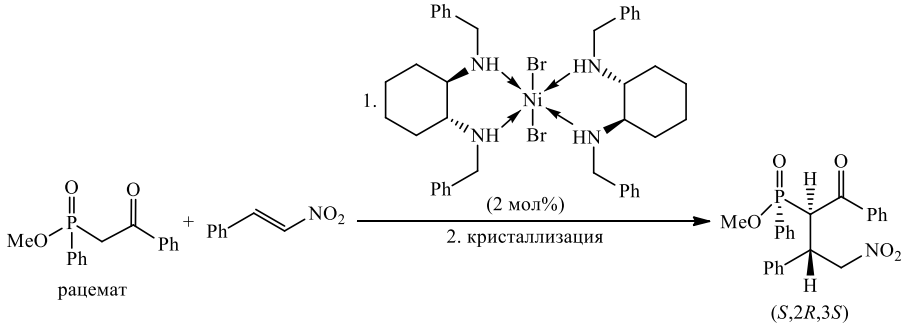


R = Ph, 4-ClC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$.



Реакция рацемического β-кетофосфината с нитростиролом приводит к образованию трех диастереомеров. Перекристаллизацией из метанола был выделен индивидуальный (*S*,2*R*,3*S*)-изомер (схема 16.20) [803].

Схема 16.20



Взаимодействие β-кетосульфоксидов с нитроалкенами с последующим окислением сульфинильной группы аддуктов было использовано в синтезе нерацемических кетонитросульфонов (схема 16.21) [804].

Схема 16.21

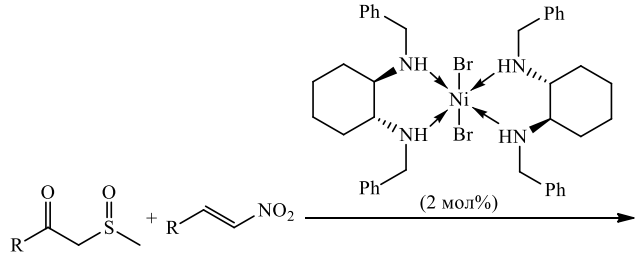
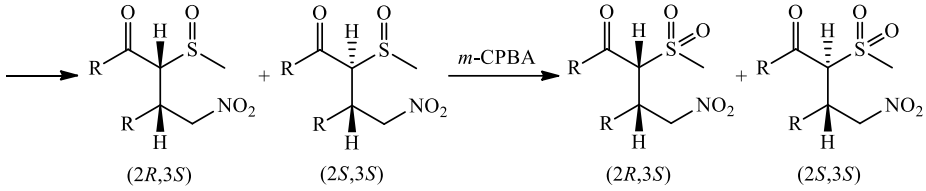
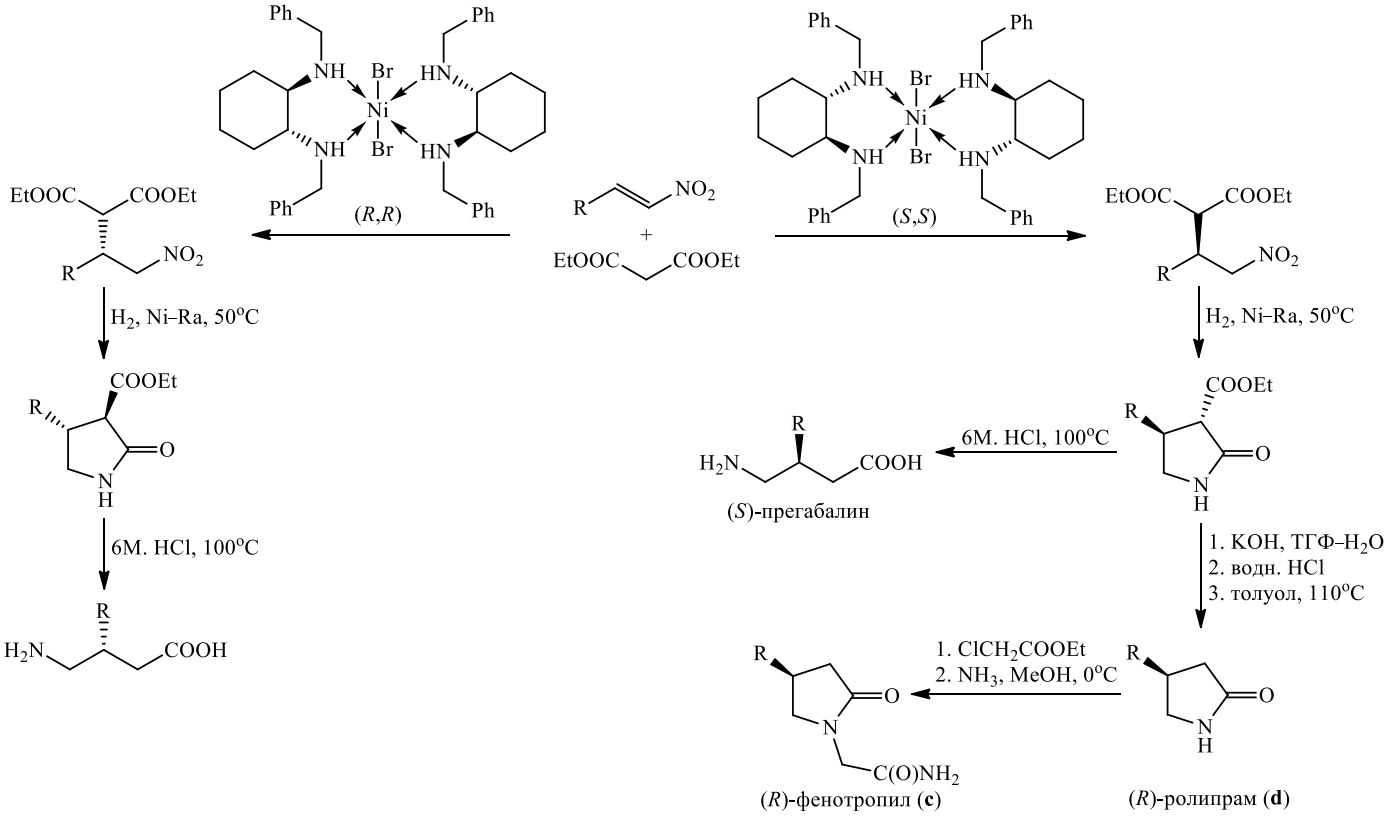


Схема 16.21 (*продолжение*)



Наличие нескольких функциональных групп в хиральных аддуктах Михаэля открывает широкие возможности для их использования в процессах восстановительной циклизации и каскадных превращений. Первый подход был использован для асимметрического синтеза производных пирролидин-2-она и 3-замещенных производных γ-аминомасляной кислоты [800], поскольку нейротропную активность проявляет лишь один из энантиомеров данных соединений (схема 16.22).

Схема 16.22



R = Me (**a**), *i*-Bu (**b**), Ph (**c**), 4-MeO-3-CpOC$_6$H$_3$ (**d**).

Аддукты ацетоуксусного эфира и нитроалкенов были использованы в каскадных превращениях реакция Михаэля/альдольная конденсация с участием коричного альдегида (схема 16.23) [801].

Схема 16.23

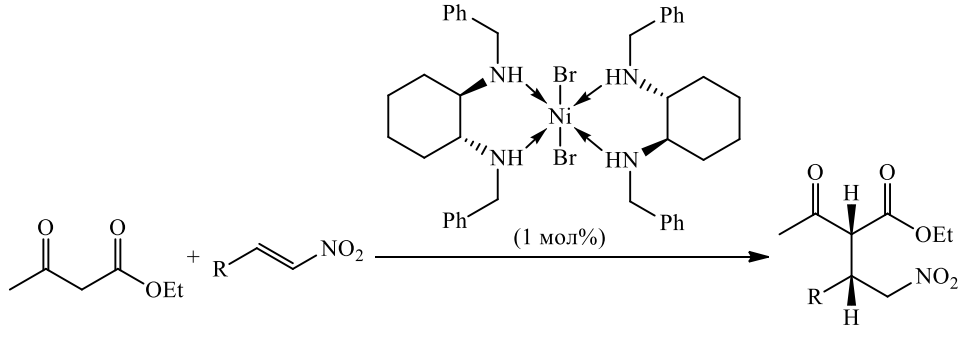
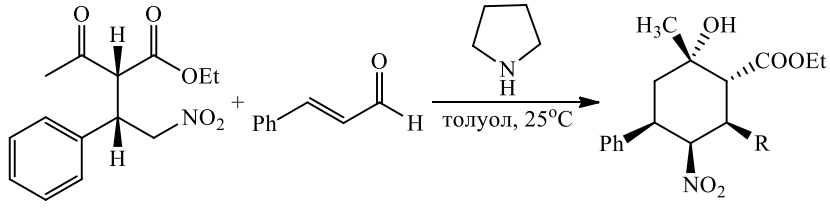


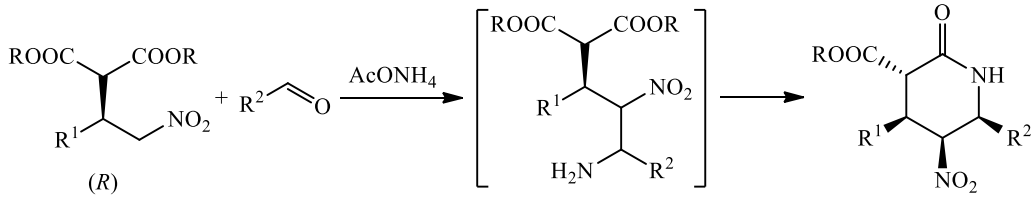
Схема 16.23 (*продолжение*)



R = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$O_2NC_6H_4$.

Присоединение иминов, генерируемых *in situ* из соответствующих альдегидов, в α-положение к нитрогруппе аддуктов Михаэля с последующей нуклеофильной атакой по сложноэфирной группе приводит к хиральным 5-нитро-2-оксо-4,6-диарилпиперидин-3-карбоксилатам (схема 16.24) [805].

Схема 16.24



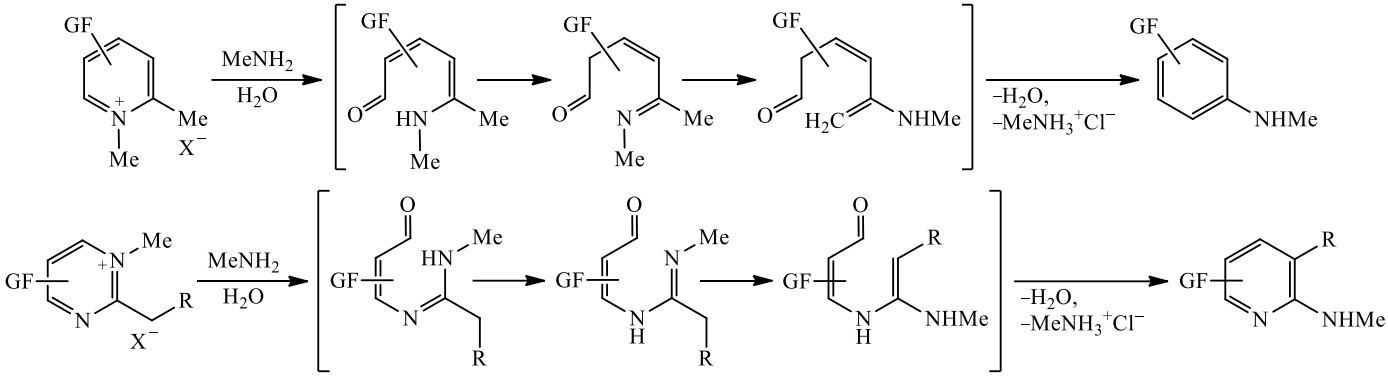
(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)

Таким образом, асимметрическое присоединение карбонилсодержащих реагентов к нитроалкенам не только открывает путь к хиральным 3-замещенным производным γ-аминомасляной кислоты, обладающим широким спектром нейротропной активности, но и позволяет создавать полизамещенные алициклические и гетероциклические структуры, содержащие несколько хиральных центров заданной конфигурации.

17. Кафедра органической химии Омского государственного университета им. Ф.М.Достоевского

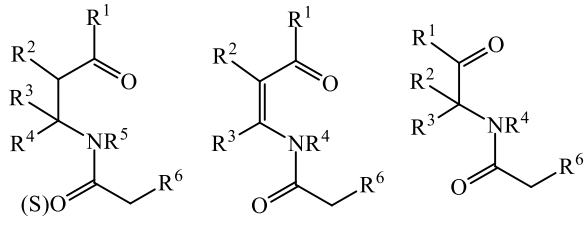
Кафедра органической химии (**заведующий профессор А.С.Фисюк**) была организована в 1975 г. В 1981 г. на должность заведующего кафедрой из МГУ им. М.В.Ломоносова был приглашен **д.х.н. Р.С.Сагитуллин**. Основной научной тематикой кафедры становится выявление синтетических возможностей новой реакции, зарегистрированное в 1978 г. как научное открытие №205 «Явление изомеризационной рециклизации азотистых гетероароматических соединений». Реакция представляет собой семейство перегруппировок ароматических азотистых гетероциклов, в результате которых происходит перестройка ароматического ядра, приводящая к другому гетероциклу или карбоциклу. Обнаруженные превращения вошли в научную и справочную литературу под названием «Перегруппировка Коста–Сагитуллина» [806, 807] (схема 17.1). В 1983 г. А.Н.Косту (посмертно) и Р.С.Сагитуллину была присуждена премия им. А.М.Бутлерова РАН за цикл работ «Новые перегруппировки азотистых гетероароматических соединений».

Схема 17.1



Приблизительно в то же самое время под руководством А.С.Фисюка формируется еще одно направление исследований, связанное с внутримолекулярной циклизацией бифункциональных соединений, содержащих в молекуле карбонильную и амидную группу. К таким соединениям относятся N-(3-оксоалкил)амиды и -тиоамиды, N-(3-оксоалкенил)амиды, N-(2-оксоалкил)амиды (схема 17.2).

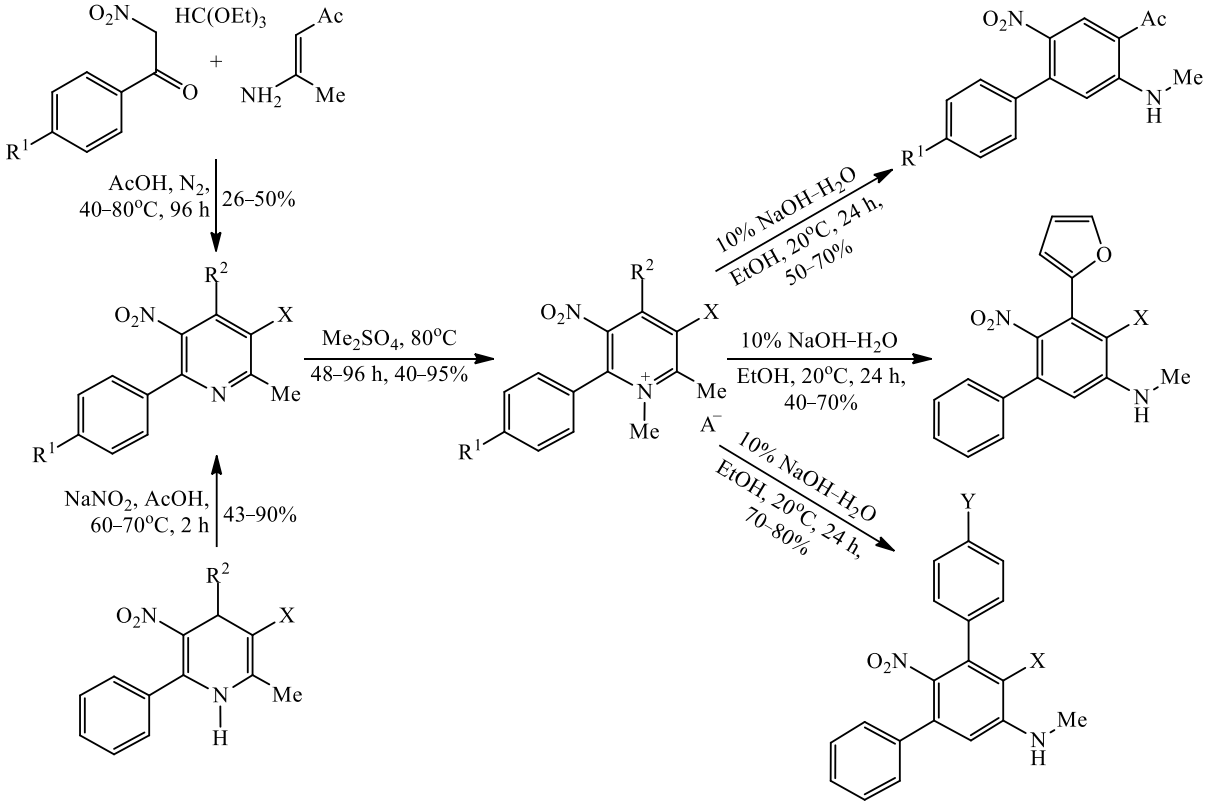
Схема 17.2



Это направление появилось в результате изучения циклизации аналогов промежуточных соединений, образующихся в процессе перегруппировки Коста–Сагитуллина пиримидиниевых солей, а также некоторых кислородсодержащих гетероциклов. В последние годы значительные усилия кафедры направлены на разработку электро- и фотоактивных соединений, представляющих интерес в качестве материалов для органической электроники. Заложенное профессором Р.С.Сагитуллиным в начале 80-х годов прошлого века научное направление продолжает развиваться в настоящее время как разработка новых методов синтеза и изучение перегруппировок электронодефицитных азотистых гетероциклов. Продуктами таких перегруппировок, как правило, становятся полифункциональные соединения, которые невозможно получить другими методами. На основе четвертичных солей нитропиридиния были разработаны методы синтеза функционально замещенных бифенилов и *м*-терфенилов, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений (схема 17.3) [808, 809].

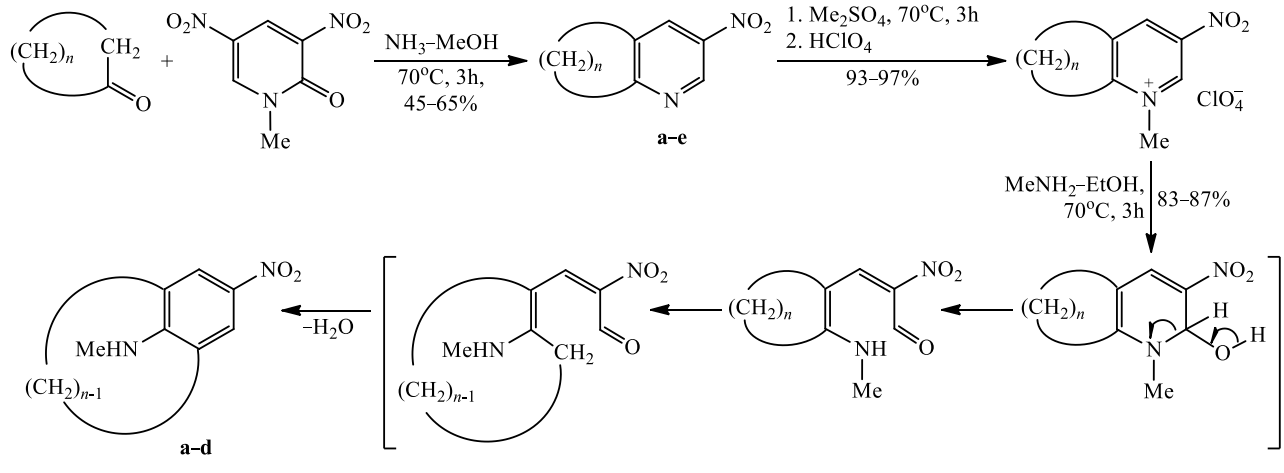
Взаимодействием 3,5-динитропиридона-2 с циклическими кетонами были получены 3-нитропиридины, аннелированные по положению C^5–C^6 карбоциклом, содержащим от 6 до 10 метиленовых звеньев. Их алкилирование и последующая перегруппировка привела к соответствующим *мета*-циклофанам. Этот подход оказался эффективным даже для синтеза напряженных циклофанов, имеющих 6–8 метиленовых звеньев, у которых нарушена планарность бензольного кольца (схема 17.4) [810].

Схема 17.3



X = Ac, CN, NO_2, COOEt, CO-*c*-Pr, COPh, COC_6H_4Me-4, COC_6H_4OMe-4, COC_6H_4Cl-4, COC_6H_4Br-4, CO-napthyl-2, NHCOPh; R^1 = H, Me, MeO, Cl, Br; R^2 = H, furyl-2, C_6H_4Y-4 (Y = H, OMe).

Схема 17.4



n = 10 (**a**), 9 (**b**), 8 (**c**), 7 (**d**), 6 (**e**).

Полученные в результате перегруппировки полифункциональные соединения использовались для построения новых гетероциклов. Так, 3,5-диароиланилины, образующиеся в результате перегруппировки четвертичных солей, полученных из пиридинов Ганча, были использованы для синтеза ранее неизвестных производных индазолов (схема 17.5) [811].

Схема 17.5

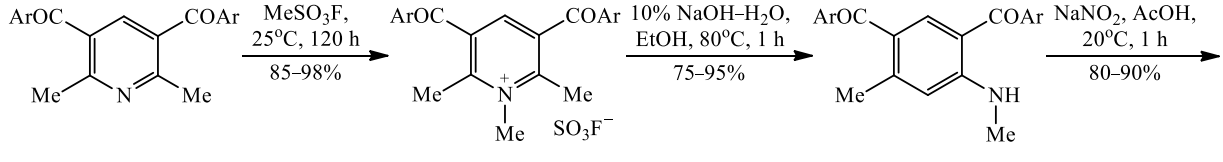
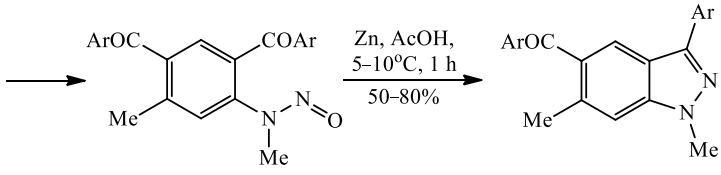


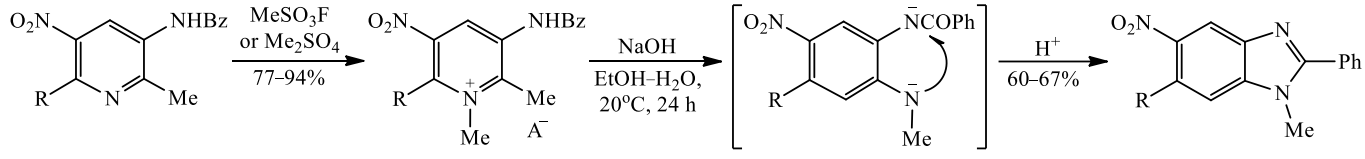
Схема 17.5 (*продолжение*)



Ar = Ph, C_6H_4Me-4, C_6H_4OMe-3, C_6H_4OMe-4, C_6H_4Cl-4, C_6H_4Br-4, 1-napthyl, 2-napthyl.

Бензимидазолы – конечные продукты анионного домино-процесса, реализующегося при действии водно-спиртового раствора NaOH на соли 3-бензоиламино-1,2-диметил-5-нитропиридиния (схема 17.6) [812].

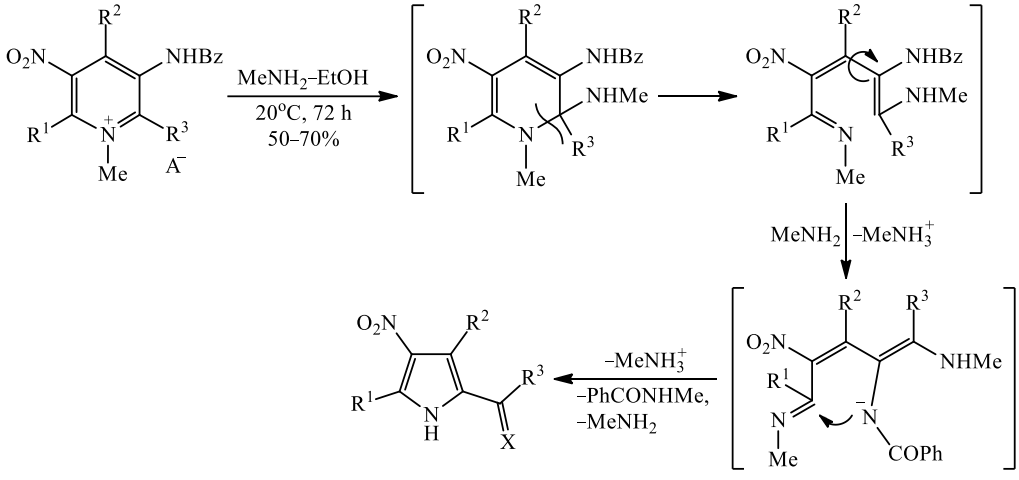
Схема 17.6



R = H, Me, Ph.

Действие спиртового раствора метиламина на соли 3-бензоиламино-5-нитропиридиния привело к принципиально иному результату: основными продуктами реакции в результате сужения цикла стали 2-ацил-4-нитропирролы (схема 17.7) [813].

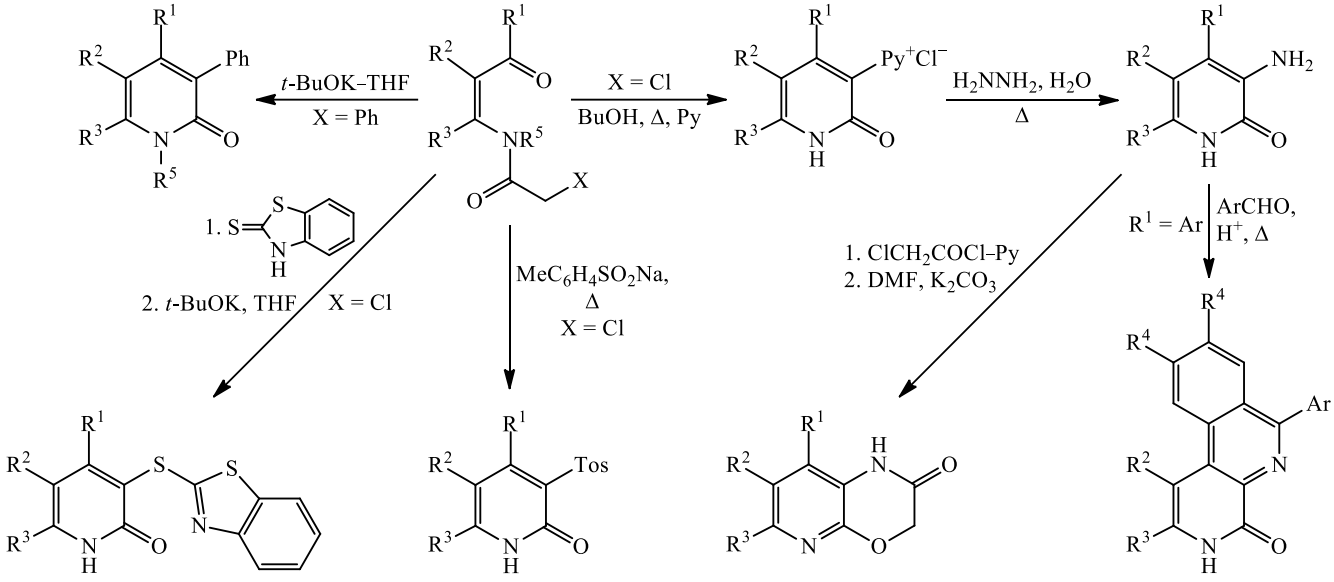
Схема 17.7



R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, Ph; R^3 = H, Me, Ph; X = O, NMe.

Катализируемая основаниями внутримолекулярная циклизация бифункциональных соединений, содержащих в молекуле карбонильную и амидную группы, изучена на примере *орто*-аминоацилацетофенонов [814]. Она известна как синтез хинолинов по Кэмпсу. В то же время циклизации аналогов этих соединений – N-(3-оксоалкил)-амидов и N-(3-оксоалкенил)амидов практически не были известны. Сотрудниками и аспирантами кафедры была подробно изучена циклизация N-(3-оксоалкил)амидов и -тиоамидов, найдены закономерности этого процесса, разработаны методы синтеза серии гидрированных производных пиридин-2(1*H*)-онов [815, 816]. Была исследована катализируемая основаниями циклизация N-(3-оксоалкенил)амидов, разработаны новые подходы к синтезу 3-арилпиридин-2(1*H*)-онов [817], 3-тозилпиридин-2(1*H*)-онов [818]. Получены пиридин-2(1*H*)-оны, содержащие в положении *3* пиридиниевое ядро [819] или атом двухвалентной серы, связанный с гетероциклом [820]. Изучено влияние электронных и структурных факторов на этот процесс, на выход и состав продуктов реакции [817]. При расщеплении пиридиниевых солей гидразингидратом синтезированы новые 4-арил(гетарил)замещенные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны, показавшие высокую антирадикальную активность в отношении радикалов ABTS и DPPH и обладающие люминесцентными свойствами [821]. Эти соединения были использованы для синтеза ранее неизвестных 6-арилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов [822], 8-арил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-онов [821, 823] и других гетероциклических систем (схема 17.8) [824].

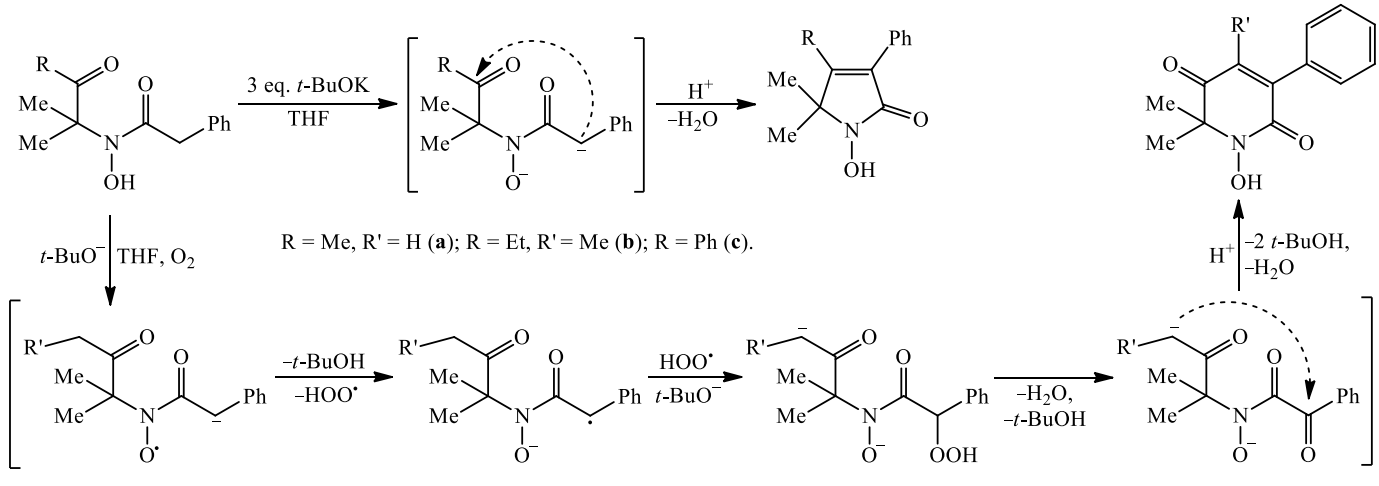
Схема 17.8



R^1 = Me, Ph, C_6H_4-4-Cl, C_6H_4-4-Me, C_6H_3-3,4-$(OMe)_2$, Naphthyl-1, Naphthyl-2; R^1+R^2 = $(CH_2)_3$; R^2+R^3 = $(CH_2)_4$; R^3 = Me; R^4 =H, OMe; Ar = Ph, C_6H_4-4-OMe, C_6H_4-4-F, C_6H_4-4-NMe_2, C_6H_4-2-OH, 2-Py, 4-Py, Thienyl.

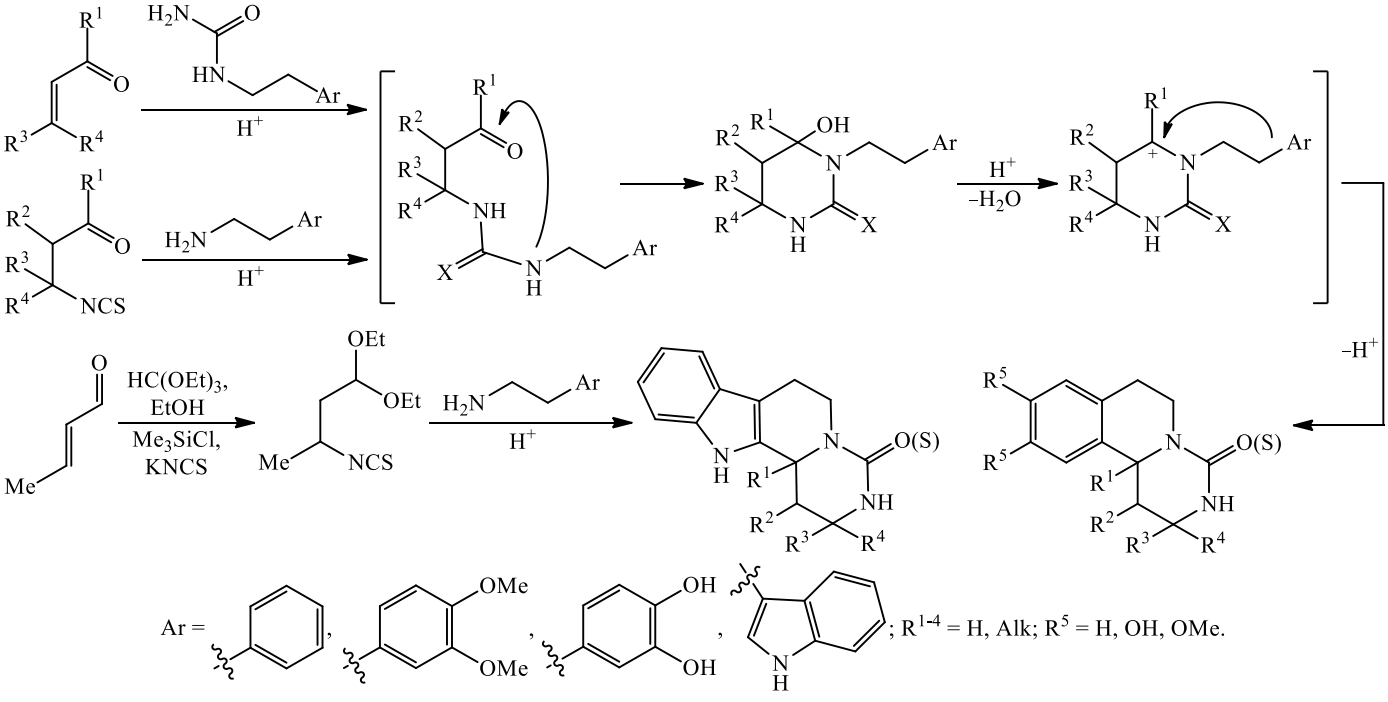
Аналогичное замыкание цикла в N-гидрокси-N-(2-оксоалкил)амидах привело к синтезу циклических гидроксамовых кислот. Основным продуктом циклизации N-гидрокси-N-(2-оксоалкил)арилацетамидов в присутствии 3 экв *трет*-бутоксида калия являются 1-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны. Снижение содержания оснований до 1.5 экв или менее приводило к преимущественному образованию 1-гидрокси-3-фенил-1,6-дигидропиридин-2,5-дионов за счет окисления исходных соединений кислородом воздуха и их последующей циклизации (схема 17.9) [825].

Схема 17.9



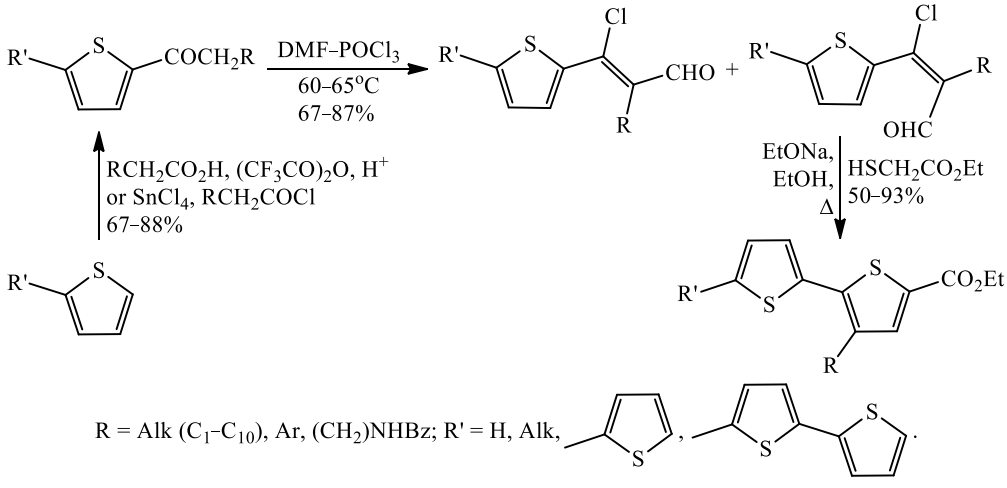
Нагревание арилэтиламинов или триптамина с изотиоцианатокарбонильными соединениями в кислой среде приводит к 6-гидроксигексагидропиримидин-2(1*H*)-тионам, которые подвергаются внутримолекулярному амидоалкилированию (точнее, тиоуреидоалкилированию), превращаясь в 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]-изохинолин-4-тионы и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-тионы с хорошими выходами [826]. Вместо неустойчивых 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений может быть использован 1,3-изотиоцианатоацеталь, полученный впервые на нашей кафедре [827]. Подобная каскадная циклизация протекает также при нагревании α,β-непредельных соединений с 1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]мочевиной или N-арилэтилмочевинами в спирте в присутствии кислот [828]. Было изучено влияние электронных и структурных факторов на протекание этой циклизации [829], ее ограничения, а также систематизирован материал, относящийся к аналогичным домино-реакциям [830]. Изучены свойства полученных соединений (схема 17.10) [831].

Схема 17.10



Важным преимуществом органических полупроводников является возможность тонкой настройки их электронных и оптических свойств молекулярным инжинирингом. Одним из возможных путей, позволяющих настраивать свойства, является синтез сопряженных молекул донор-акцептор-донор (Д-А-Д). Такие сопряженные молекулы часто труднорастворимы из-за сильного межмолекулярного взаимодействия. Длинные алкильные цепи позволяют повысить их растворимость. К числу таких молекул относятся тиофензамещенные 1,3,4-тиадиазолы, 1,3,4-оксадиазолы и 1,2,4-триазолы. Изменяя количество и природу донорных и акцепторных фрагментов в сопряженной цепи можно влиять на уровни граничных орбиталей, ширину запрещенной зоны и оптические свойства. Удобными строительными блоками для синтеза таких полупроводиков являются функционально замещенные би-, тер- и кватертиофены, содержащие длинные алкильные цепи. К сожалению, методы синтеза таких соединений до недавнего времени были очень сложны. Разработан простой способ получения эфиров (2,2'-битиофен)-, (2,2':5',2"-тертиофен)-, (2,2':5',2":5",2"'-кватертиофен)-5-карбоновых кислот, содержащих длинные алкильные цепи или арильные заместители, основанный на замыкании тиофенового цикла реакцией Фиссельмана (схема 17.11) [832, 833].

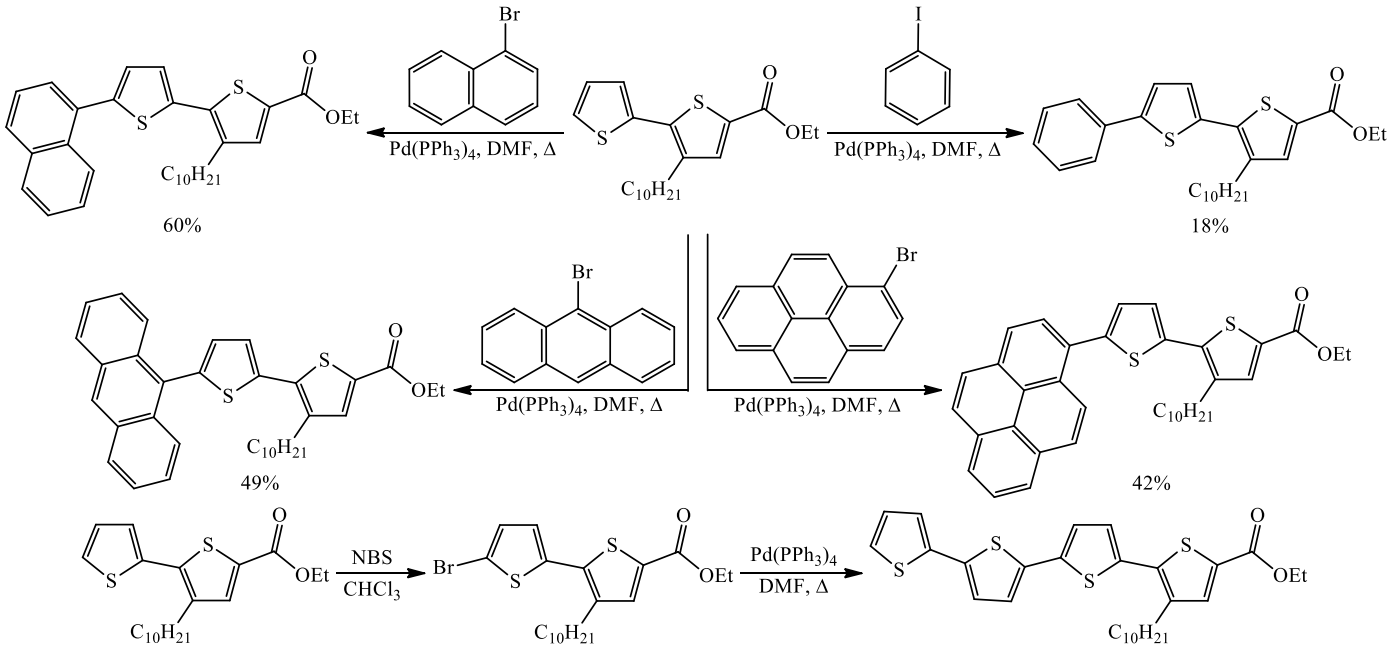
Схема 17.11



Изучено палладий-катализируемое кросс-сочетание эфира 2,2'-битиофен-5-карбоновой кислоты с иодбензолом, 1-бромнафталином, 9-бромантраценом и 1-бромпериленом [834], а также эфира 5'-бром-3-децил-2,2'-битио-

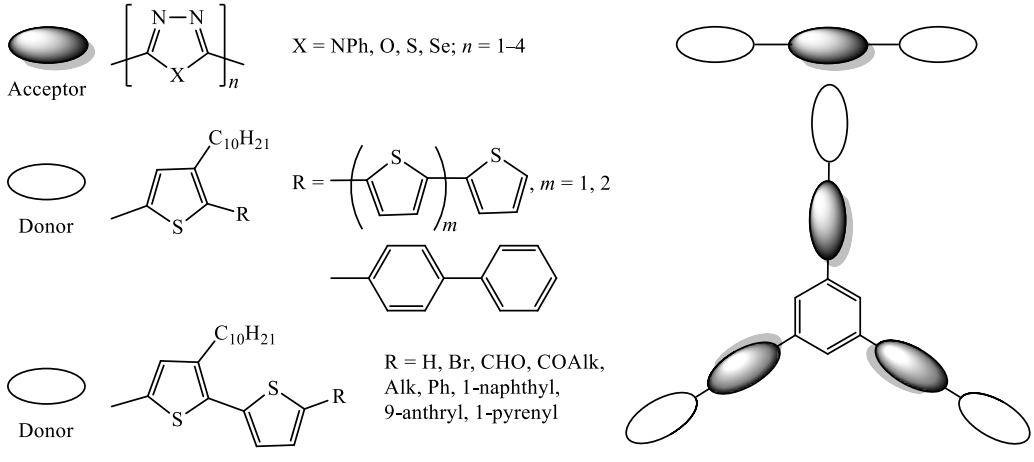
фен 5-кабоновой кислоты с битиофеном [835]. Реакции протекают в присутствии тетракис(трифенилфосфин)-палладия и приводят к образованию соответствующих 5'-арил(гетарил)замещенных эфиров 2,2'-битиофен-5-карбоновых кислот (схема 17.12).

Схема 17.12



На основе производных 3-алкил-2,2'-битиофен-5-карбоновых кислот разработан гибкий метод получения растворимых люминесцентных органических полупроводников линейной и звездообразной архитектуры, содержащих в сопряженной цепи помимо тиофеновых ядер 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, N-фенил-4*H*-1,2,4-триазол, 2,2'-би(1,3,4-оксадиазол), 2,2'-би(1,3,4-тиадиазол), 2,2':5',2":5",2"'-кватер-1,3,4-тиадиазол (схема 17.13). Методом циклической вольтамперометрии установлено положение граничных орбиталей (ВЗМО, НСМО) этих соединений. Изучены их оптические свойства. Установлены закономерности влияния заместителей, природы гетероатома акцепторного гетероцикла, расширения системы сопряжения на положение граничных орбиталей, ширину запрещенной зоны, квантовый выход люминесценции синтезированных полупроводников [836–840]. Полученные органические полупроводники были использованы в качестве активных материалов для эффективных органических светодиодов [841, 842].

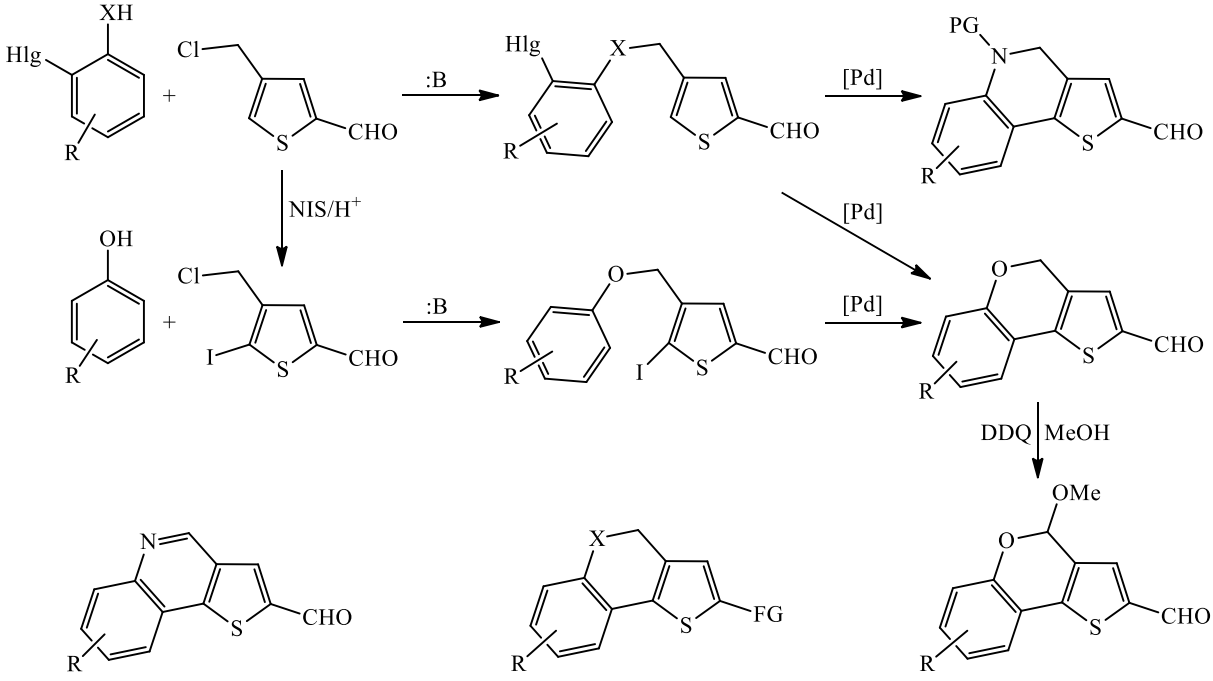
Схема 17.13



Реакцией 4-хлорметилтиофен-2-карбальдегида или его иодированного производного с фенолами или N-тозил-, N-алкоксикарбонил-, N-ацетилзамещенными анилинами был осуществлен синтез ранее неизвестных 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов. Разработаны методы получения 4,5-дигидротиено-[3,2-*c*]хинолин-2-карбальдегидов и 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, основанные на палладий ката-

лизируемом внутримолекулярном арилировании иод(бром)производных 4-(арилоксиметил)- и 4-(ариламинометил)тиофен-2-карбальдегидов в условиях гомогенного и гетерогенного катализа (схема 17.14) [843]. Изучены превращения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов по функциональным группам, метиленовому мостику, бензольному кольцу [844]. Найдены условия, позволяющие удалять защитную группу у атома азота в N-замещенных 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинах. Выявлены общие закономерности и специфические особенности влияния структуры 2-функционально замещенных производных 4*H*-тиено[3,2-*c*]хроменов и 4,5-дигидротиено[3,2-*c*]хинолинов на их спектры поглощения и люминесценции в УФ и видимой областях. Установлена высокая противоязвенная активность 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида [845]. Среди этих соединений найдены люминофоры, обладающие высоким квантовым выходом (до 0.9) и аномально большим сдвигом Стокса (до 160 нм).

Схема 17.14



X = O, NPG (PG = Tos, Boc, CO_2Me, Ac); R = H, Me, F, Cl, OMe; Hlg = I, Br;
FG = CO_2H, CO_2Me, CN, CH_2OH, $CONH_2$, CONHOH.

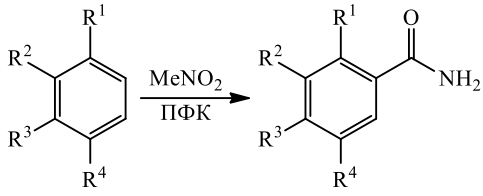
———

18. Кафедра химии Северо-Кавказского федерального университета

На протяжении последних 8 лет Ставропольские химики-органики под руководством **профессора А.В.Аксенова** исследуют возможность контроля каскадных трансформаций, используя свойства реакционной среды, модифицируя условия реакций, внося модификаторы. Такой подход получил название «умных» реакционных сред. В качестве основы для таких сред использовалась полифосфорная кислота (ПФК).

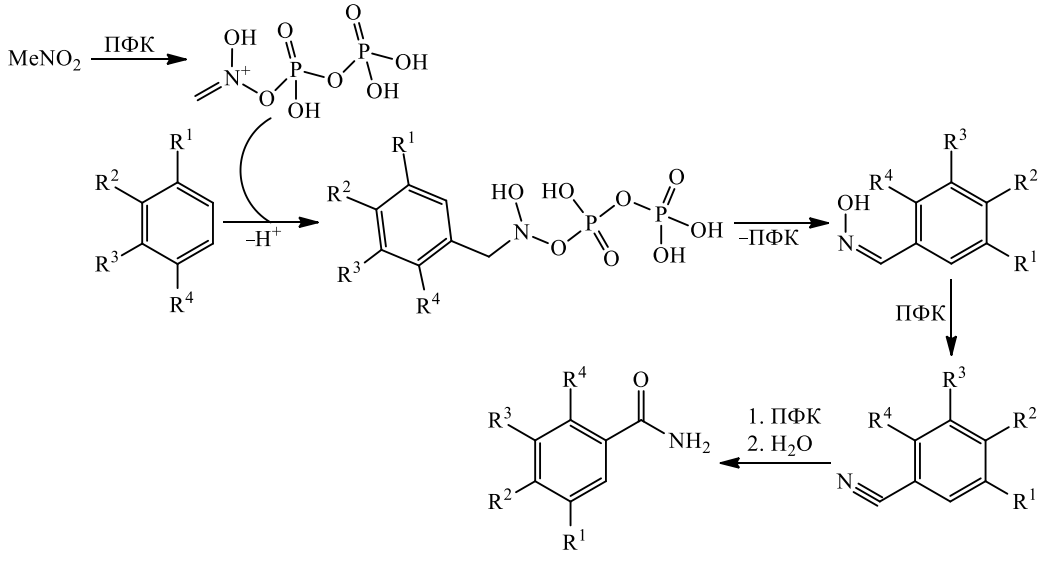
Одними из первых реакций, использующих этот подход, являются трансформации нитроалканов с аренами в полифосфорной кислоте [846–853]. В зависимости от строения нитросоединений и аренов образуются различные продукты. Так, реакции аренов с нитрометаном в ПФК приводят к первичным ариламидам (схема 18.1) [846].

Схема 18.1



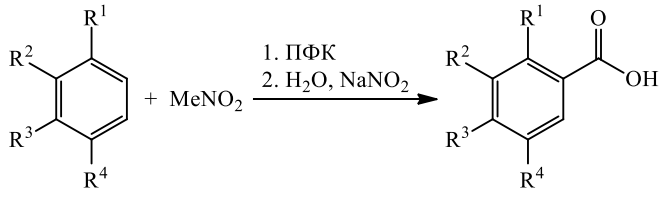
Реакция включает последовательность стадий: образование фосфорилированных производных нитрометана, алкилирование арена по реакции Вильсмайера, образующийся в итоге этих превращений оксим дегидратируется с образованием соответствующего нитрила (схема 18.2).

Схема 18.2



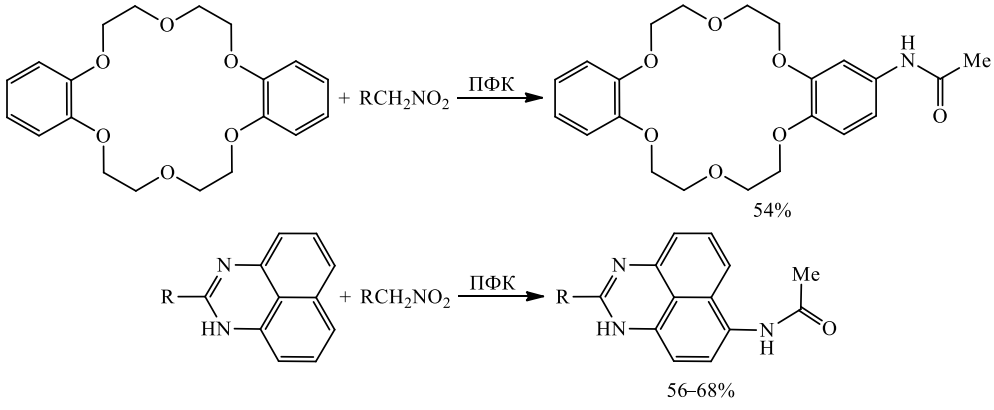
Нитрилы в ПФК легко гидролизуются до первичных амидов. Образующиеся в ходе реакции амиды можно легко гидролизовать до соответствующих кислот, добавляя в реакционную смесь после обработки водой небольшой избыток нитрита натрия [846] (схема 18.3).

Схема 18.3



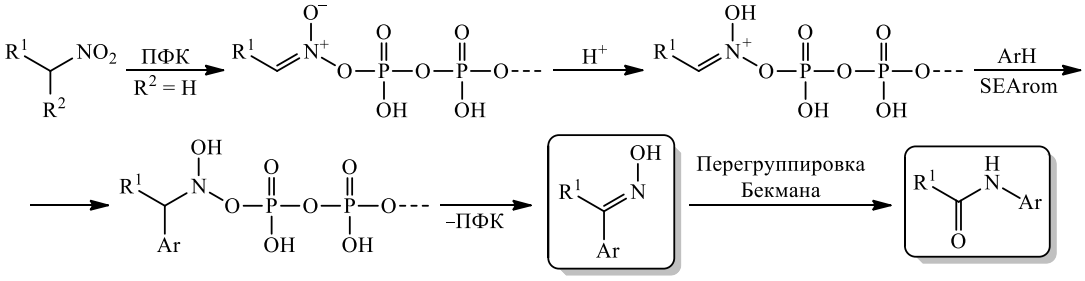
Иначе протекает реакция аренов с первичными нитросоединениями в ПФК: основным продуктом являются ацетанилиды [847–849] (схема 18.4). Кетоксимы вступают в перегруппировку Бекмана, а начальные стадии механизма аналогичны (схема 18.5).

Схема 18.4



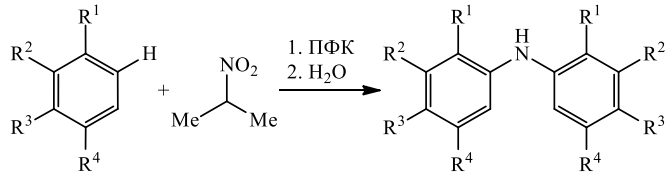
R = H, Me, Ph.

Схема 18.5



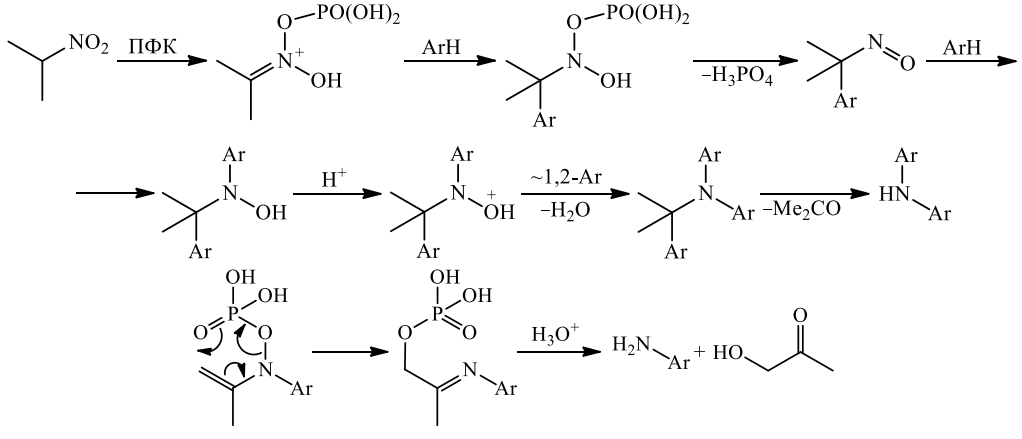
Вторичные нитросоединения не могут образовать оксим, поэтому в результате последовательных алкилирования и 1,2-сдвигов продуктами реакции после гидролиза являются соответствующие диариламины (схема 18.6) [850].

Схема 18.6



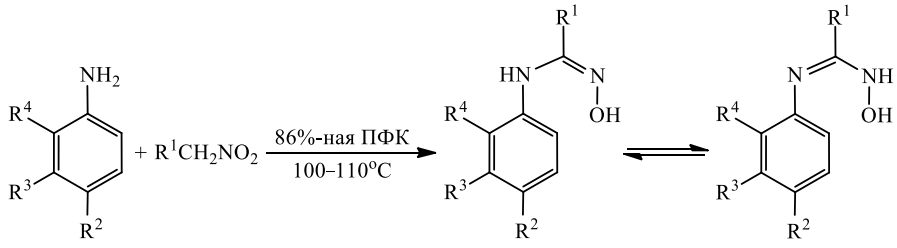
В качестве субстратов можно использовать только арены с несколькими донорами или анизол, при этом выход продукта реакции 72%. В качестве побочных продуктов образуются соответствующие анилины [850] (схема 18.7). Ключевыми стадиями являются два 1,2-сдвига арильной группы. В качестве побочного процесса происходит 1,3-перегруппировка.

Схема 18.7



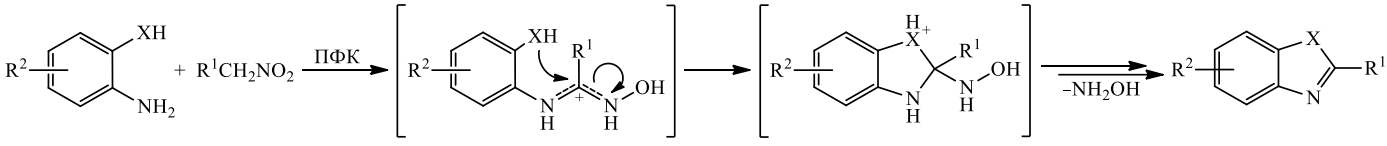
Анилины по реакционной способности и региоселективности реакций отличаются от других донорных аренов. Они или оказываются нереакционноспособными, например, *N,N*-диметиланилин, или выступают как N-нуклеофилы (схема 18.8) [851].

Схема 18.8



Эта реакция была использована для синтеза бензоксазолов и бензимидазолов [851]. В этом случае нитросоединения в ПФК выступают в качестве эквивалентов карбоновых кислот, но в ряде случаев по отношению к *о*-аминофенолу и *о*-фенилендиаминам их реакционная способность оказывается значительно выше, чем карбоновых кислот (схема 18.9).

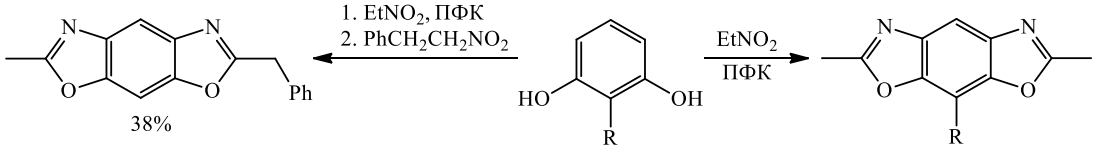
Схема 18.9



R^1 = H, Me, Ph, CH_2Ph; X = O, R^2 = H, 4-Me; X = NH, R^2 = H, 4-NO_2; X = NMe, R^2 = H; X = NCH_2Ph, R^2 = H.

Фенолы, которые не способны реагировать по *пара*-положению или вследствие ориентации заместителя, или из-за того, что это положение занято, образуют с первичными нитросоединениями бензоксазолы [852] (схема 18.10). Этим способом можно аннелировать как один оксазольный цикл, так и два, причем они могут быть одинаковые или разные.

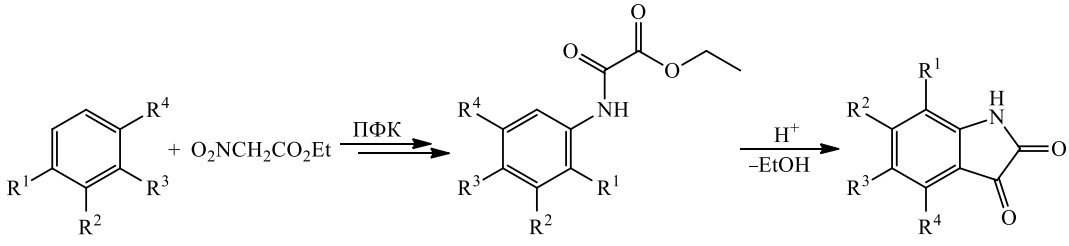
Схема 18.10



R = H (23%), Me (40%)

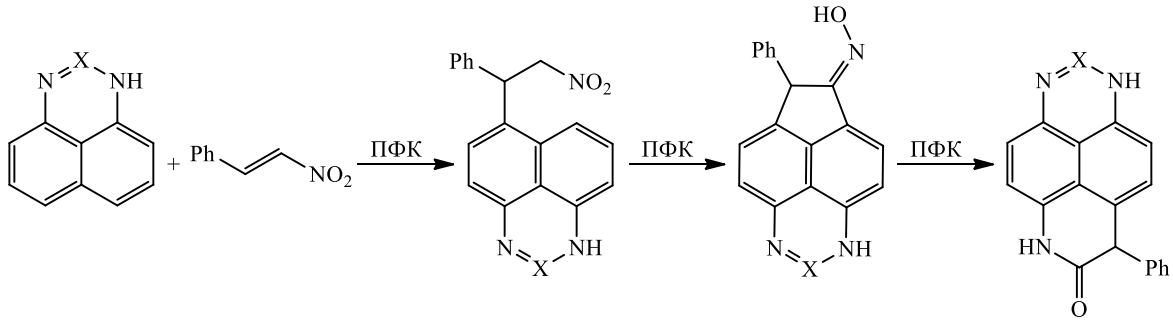
Нитросоединения, содержащие дополнительную функциональную группу, могу вступать в последующие реакции с ее участием. Так, производные нитроуксусной кислоты в реакциях с аренами способны образовывать изатины (схема 18.11) [853].

Схема 18.11



Исходя из вышесказанного, можно было ожидать, что в реакциях с непредельными нитросоединениями к этим превращениям добавится присоединение по Михаэлю. Такое поведение непредельных нитросоединений наблюдается в реакциях с азафеналенами в ПФК [854, 855]. Так, реакция перимидинов с непредельными нитросоединениями приводит к продуктам арилирования, а затем происходит внутримолекулярное ацилирование и перегруппировка Бекмана (схема 18.12). Были получены представители неизвестных ранее гетероциклических систем: 1,3,6-триазапирена и 1,2,3,6-тетраазапирена.

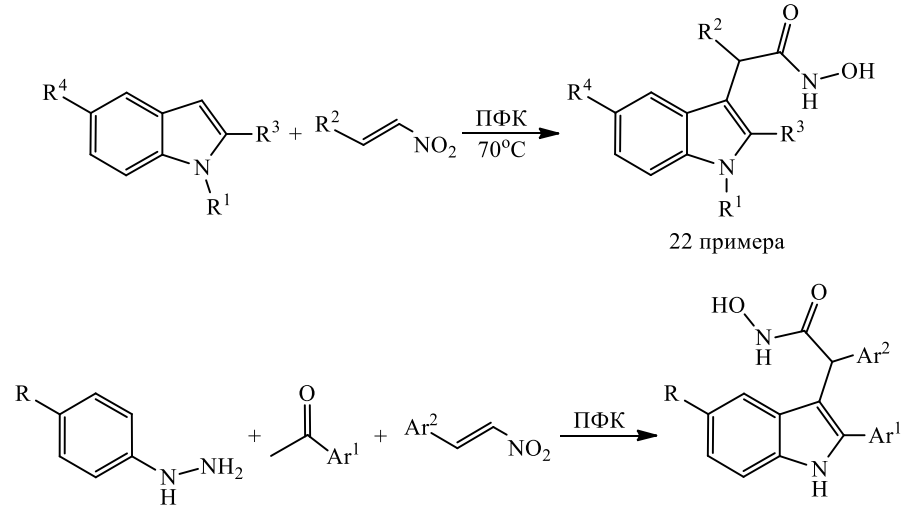
Схема 18.12



X = N, CH, CMe, CPh.

Индолы реагируют с непредельными нитросоединениями в полифосфорной кислоте иначе. В мягких условиях при температурах до 75°C образуются 2-арил-2-(3-индолил)ацетогидроксамовые кислоты [856] (схема 18.13). В результате алкилирования β-нитростиролом 2-арилиндола по положению *3* образуется нитроновая кислота, которая превращается в ангидрид гидроксамовой кислоты, после разложения реакционной смеси водой дающий гидроксамовую кислоту.

Схема 18.13

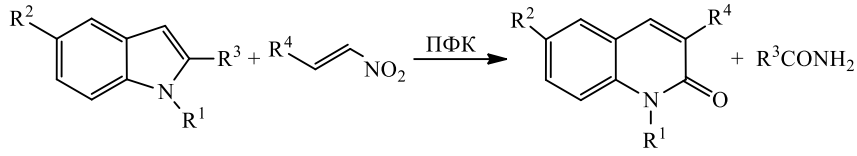


Эти гидроксамовые кислоты обладают высокой противоопухалевой активностью, некоторые их представители способны вызывать обратную дифференциацию пораженных глиобластомой нейронов. Необходимость синтеза различных конкретных индолов для систематического исследования соотношения структура–биологическая активность (SAR) потребовало разработки более простых альтернативных методов, например, на основе синтеза индолов по Фишеру с применением арилгидразинов и метилкетонов [856].

Таким образом, наличие взаимно дополняющих подходов к 2-арил-2-(3-индолил)ацетогидроксамовым кислотам позволяет осуществить синтез аналогов с желаемой природой и положением заместителей в скаффолде и способствовать исследованию этих соединений в качестве лекарственных средств.

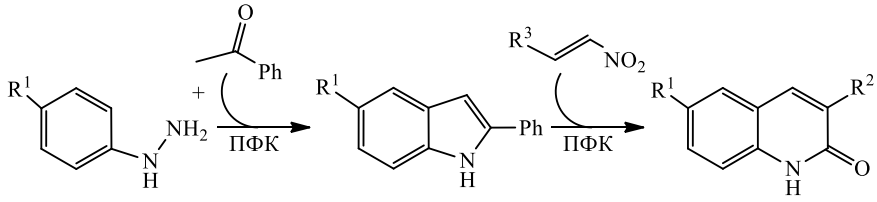
Неожиданно [857, 858] реакция 2-замещенных индолов с нитростиролами при более высокой температуре протекает как *транс*-аннелирование с образованием 2-хинолонов (схема 18.14). Природа заместителя в положении *2* индольного ядра не оказывает влияния на выход продукта, поэтому в качестве предшественника более удобно использовать изоскатол, так как в качестве побочного продукта образуется ацетамид, легко удаляемый при обработке водой [857, 858]. Взаимодействие скатола с β-нитростиролом приводит к 3-фенил-2-хинолону с низким выходом (12%) лишь при 140°C. Хорошие выходы (62–92%) были получены при реакции с нитростиролами, содержащими как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители. Предложен механизм этого многостадийного превращения.

Схема 18.14



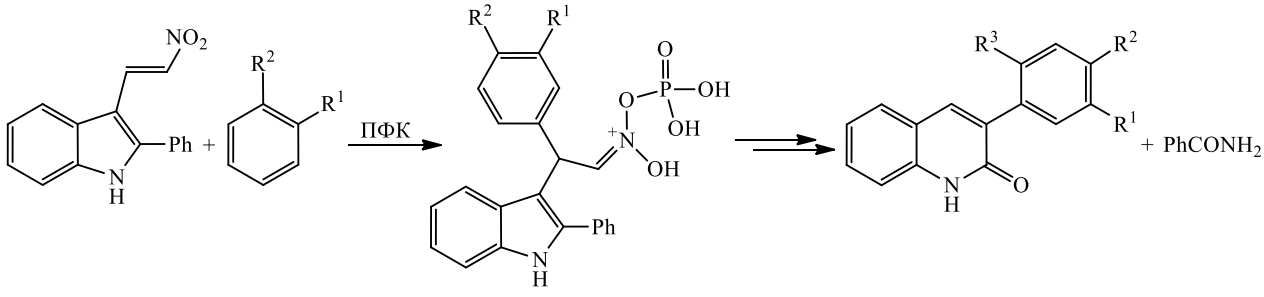
Данная методика может быть расширена до прямого синтеза хинолинов из легкодоступных арилгидразинов путем комбинации синтеза индолов по Фишеру и описанной выше методологии как *one-pot* превращение (схема 18.15).

Схема 18.15



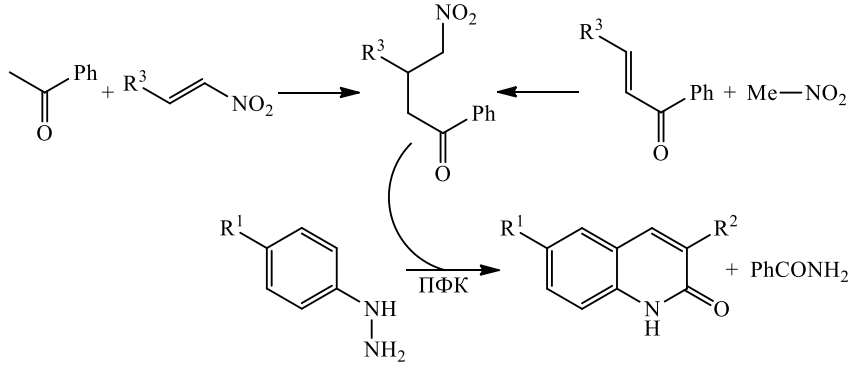
Алкилирование других обогащенных электронами аренов (*о*-ксилола, вератрола, [1,3]бензодиоксана, фенетола, и *трет*-бутилбензола) тоже дает 3-арилзамещенные 2-хинолоны с хорошими выходами. Применение этой методики для одностадийного введения важного хинолонового хромофора в сложные ароматические структуры также было исследовано. Воздействие нитровинилиндола и дибензо-18-краун-6 эфира в ПФК в стандартных условиях привело к желаемому продукту с выходом 34%, а также небольшим количествам смеси двух продуктов алкилирования обоих бензольных колец (схема 18.16) [858].

Схема 18.16



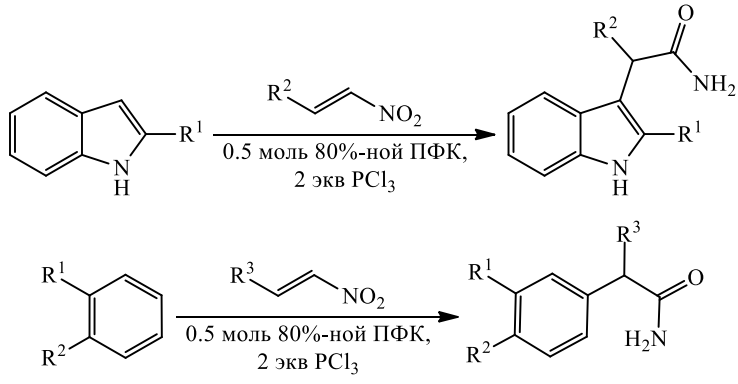
Разработан эффективный модульный подход к незамещенным по атому C^4 2-хинолонам [859]. Эта синтетическая стратегия сочетает в себе синтез индолов по Фишеру, исходя из 4-нитрокетонов и арилгидразинов, и ANRORC расширение цикла, о котором говорилось выше (схема 18.17).

Схема 18.17



Гидроксамовые кислоты могут восстанавливаться в амиды под действием различных восстановительных реагентов: хлористый тионил, трихлорид фосфора и т.д. При сочетании трихлорида фосфора [860] с полифосфорной кислотой разработан эффективный метод синтеза амидов (схема 18.18).

Схема 18.18

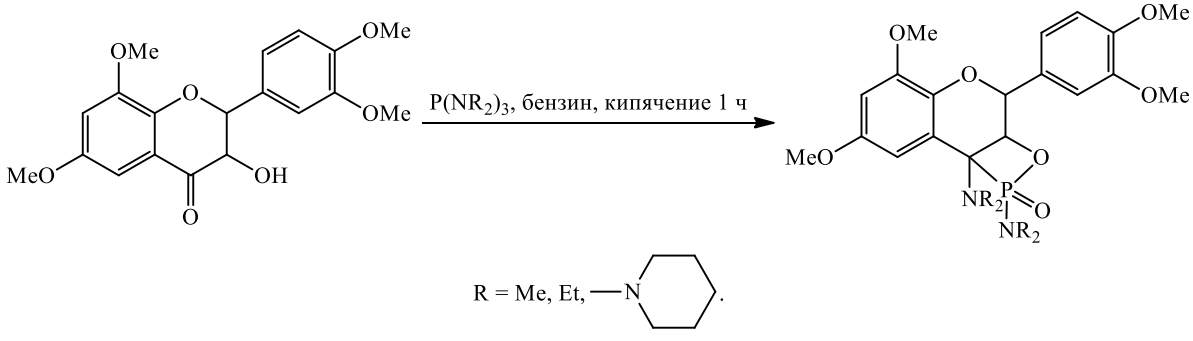


19. Кафедра органической химии Московского педагогического государственного университета

Заведующим кафедрой органической химии с апреля 2013 г. является **профессор М.К.Грачев**. В настоящее время кафедра проводит исследования по трем темам научно-исследовательских работ (в том числе 3 гранта РФФИ) и является ведущей по трем учебно-образовательным программам.

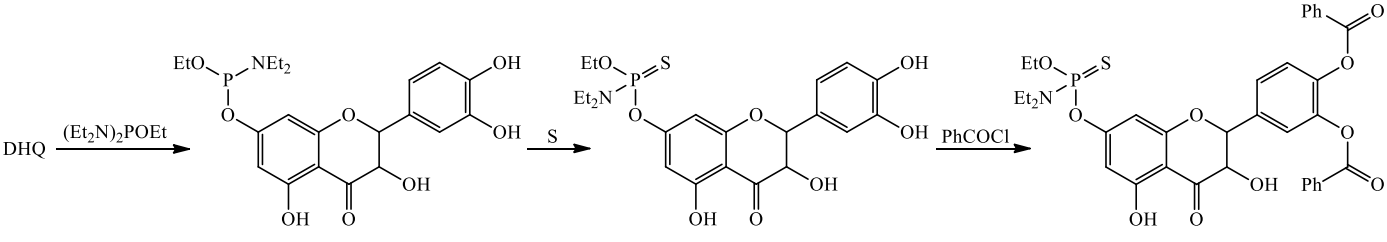
Основным направлением научных исследований группы **профессора М.П.Коротеева** является изучение фосфорилирования, ацилирования и аминометилирования дигидрокверцитина (таксифолина) и катехина [861–870]. Фосфорилирование частично защищенного таксифолина (DHQ) было осуществлено различными гекса-алкилтриамидами фосфористой кислоты. Строение продукта реакции оказалось очень необычным, он содержал четырехчленный фостоновый цикл (схема 19.1).

Схема 19.1



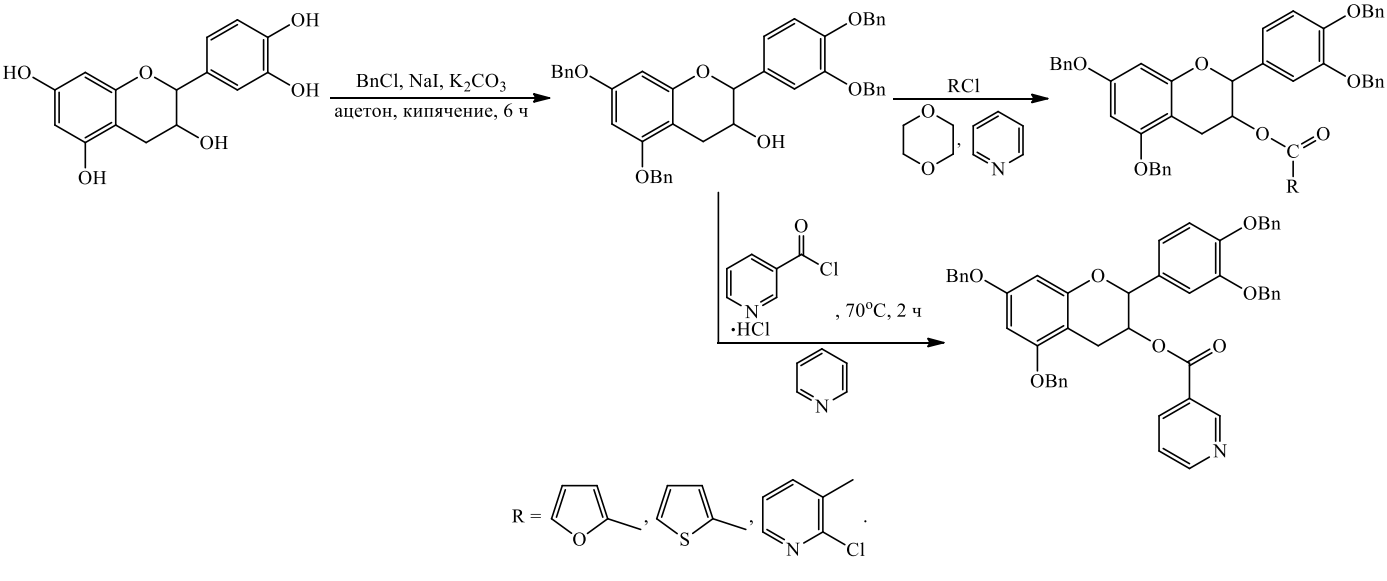
Особенность фосфорилирования DHQ заключалась в избирательном фосфорилировании данного флавоноида по седьмой гидроксильной группе, которая не имеет внутренних водородных связей, в отличие от других (схема 19.2).

Схема 19.2



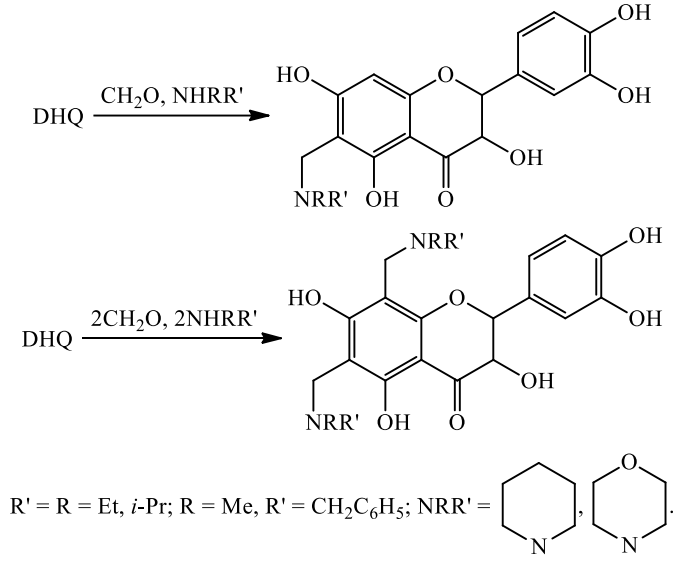
Ацилирование катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот проводили в два этапа по схеме 19.3.

Схема 19.3



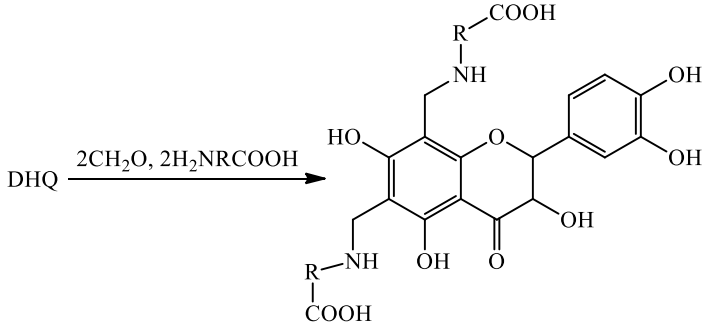
Таксифолин хорошо вступает в реакцию Манниха с участием формальдегида и аминов. Продукты реакции моно- и бисаминометилирования DHQ с хорошими выходами выделяются из реакционной смеси (схема 19.4).

Схема 19.4



Проведено и селективное бисаминометилирование DHQ, при использовании в качестве аминокомпонента аминокислот различного строения: α-глицин, β-аланин, γ-аминомасляная кислота, α-фенилаланин и др. (схема 19.5).

Схема 19.5



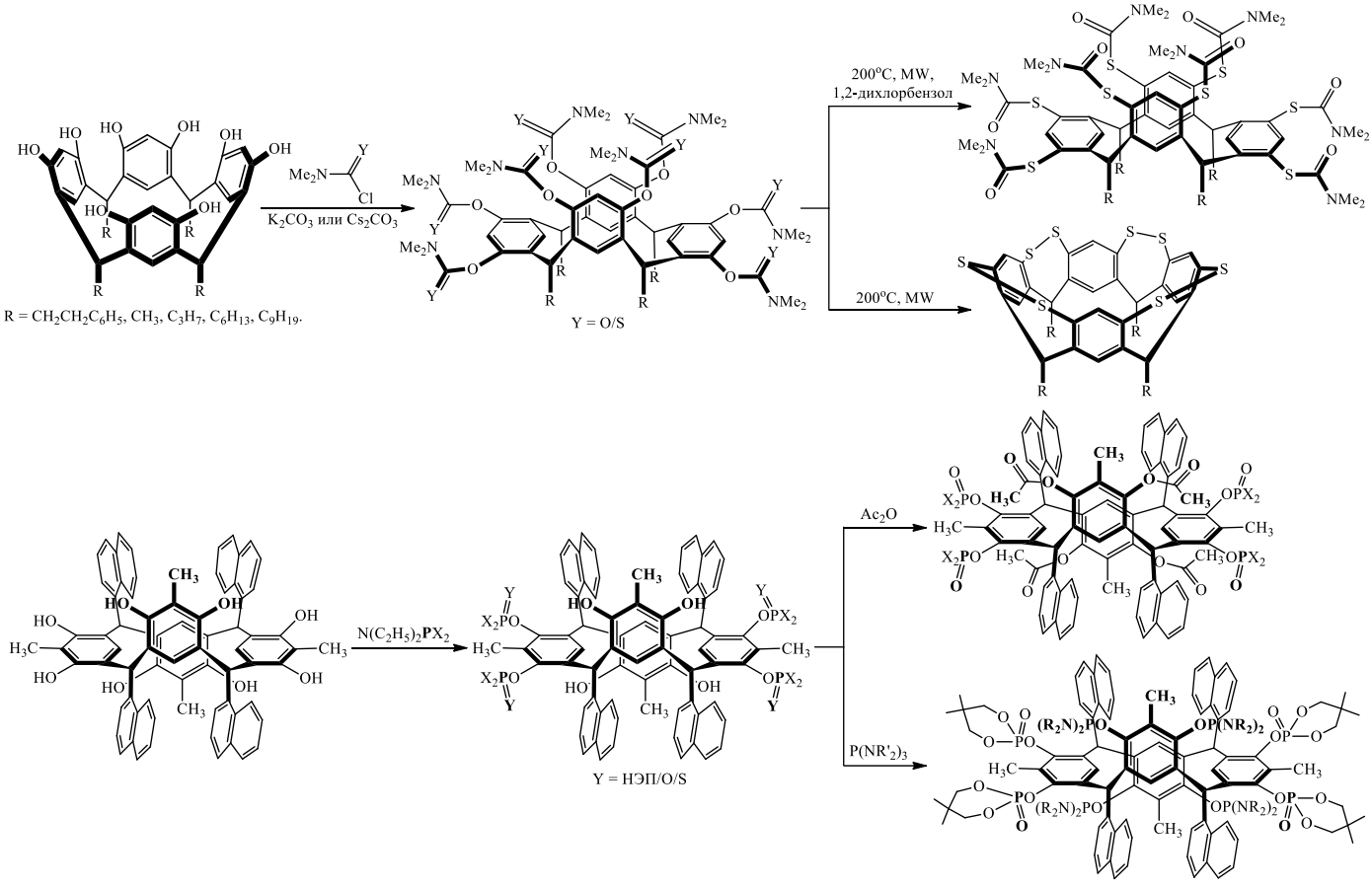
Аминометилирование с избыточным количеством формальдегида, аминов и аминокислот не приводит к электрофильному замещению в кольцо В дигидрокверцетина. Этот фрагмент молекулы флавоноида в данном процессе является нереакционноспособным. В настоящее время флавоноидсодержащие препараты изучаются в Онкологическом центре им. Н.Н.Блохина и на кафедре биотехнологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Работа научной группы под руководством **профессора В.И.Масленниковой** [871–880] связана с конструированием наноразмерных полифункциональных макроциклических молекул, обладающих рецепторными свойствами и высокой селективностью по отношению к переходным металлам, ионам и биологически значимым органическим молекулам.

В качестве «строительных блоков» для дизайна таких супрамолекулярных систем используются 2,2'-дигидрокси- и 2,2',7,7'-тетрагидроксидинафтилметаны, *rccc* и *rctt*-каликс[4]резорцинарены, находящиеся в конформациях *корона* и *кресло* с алкильными и ароматическими заместителями в метилиденовых мостиках.

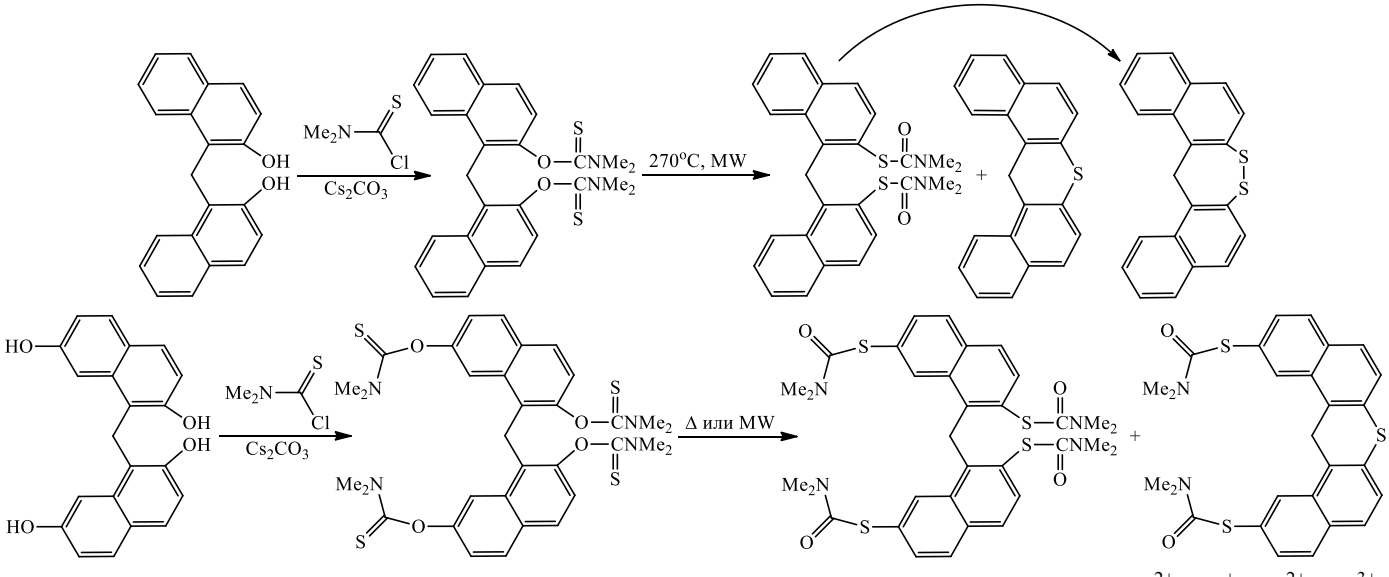
Разработаны эффективные методы тотальной и избирательной модификации каликс[4]резорцинаренов, получены предорганизованные рецепторные системы, различающиеся количеством, природой и взаимной ориентацией закрепленных на резорцинареновой платформе функциональных групп (схема 19.6).

Схема 19.6



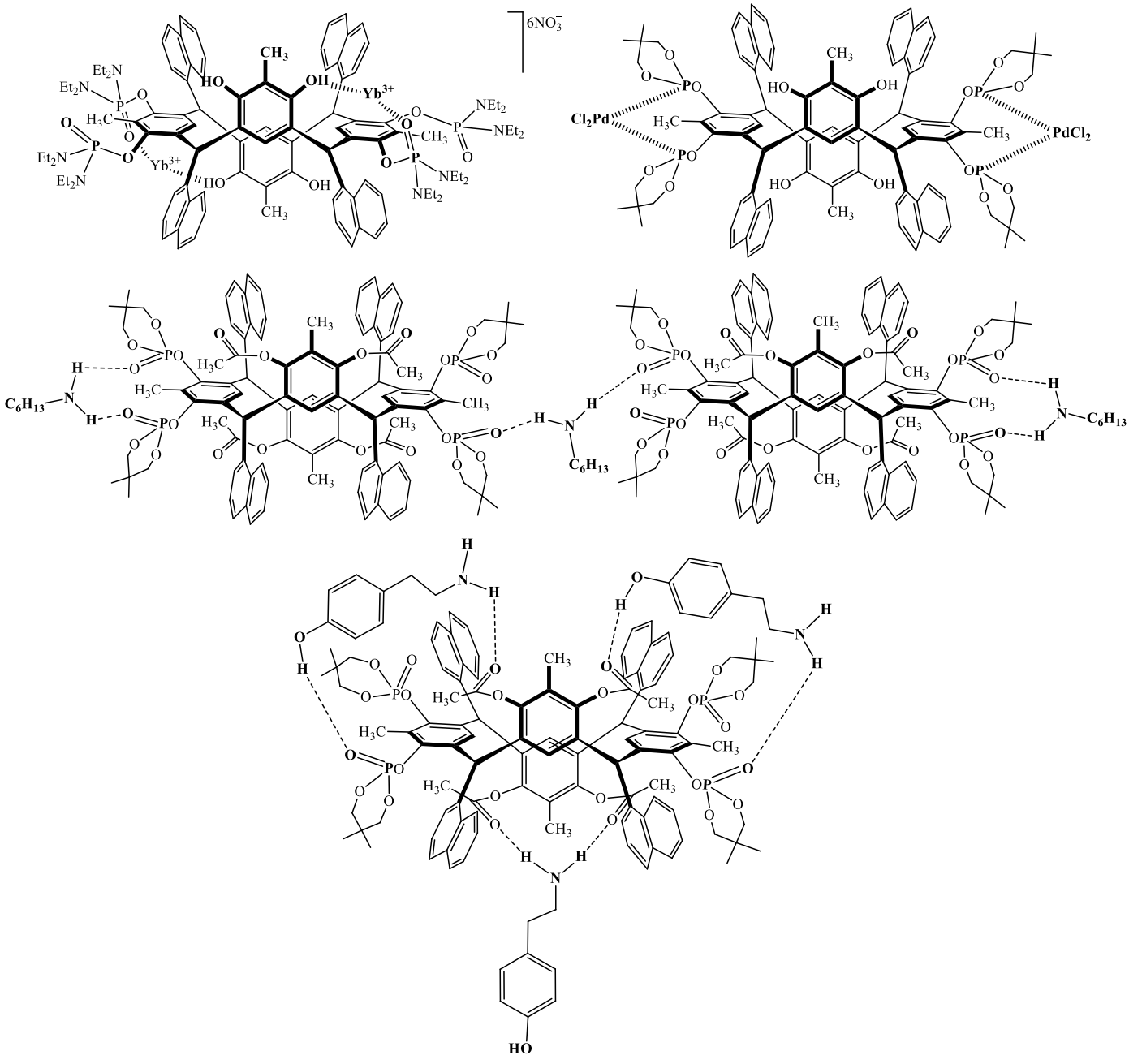
Предложены методы введения функциональных групп в структуру 2,2'-дигидрокси- и 2,2',7,7'-тетрагидроксидинафтилметанов с последующей трансформацией полученных производных (схема 19.7).

Схема 19.7

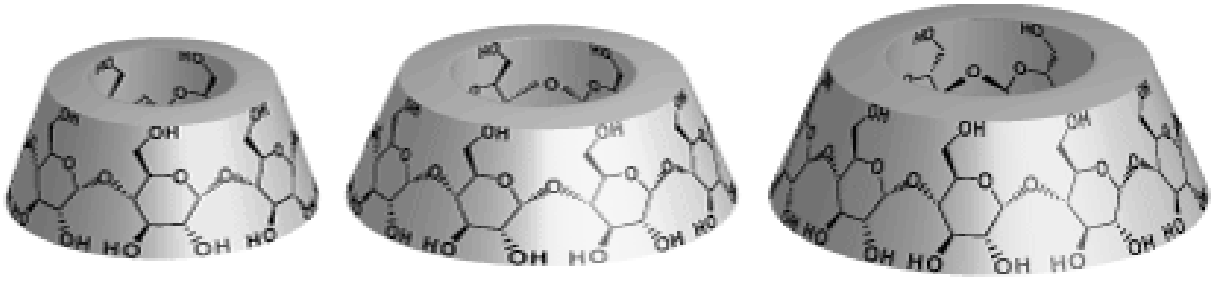


Продемонстрирована высокая эффективность и селективность в экстракции катионов Cd^{2+}, Ag^{+}, Hg^{2+}, Nd^{3+}. Показана способность фосфорсодержащих резорцинаренов образовывать координационные структуры с солями переходных металлов и лантаноидов [Pd(II), Rh(III), Nd(III), Tb(III) и Yb(III)] и супрамолекулярные системы различного состава и архитектуры тетрафосфататетраацетилрезорцинарена с органическими аминами (гексиламином, анилином, бензиламином, фенетиламином, триптамином и тирамином) (схема 19.8).

Схема 19.8



Работа научной группы под руководством **профессора М.К.Грачева** связана с исследованием синтетических возможностей химического связывания (конъюгирования) ряда лекарственных соединений с β-циклодекстрином и его производными с целью получения соединений, отличающихся положением и количеством конъюгированных фрагментов к циклодекстриновой матрице [881–890].



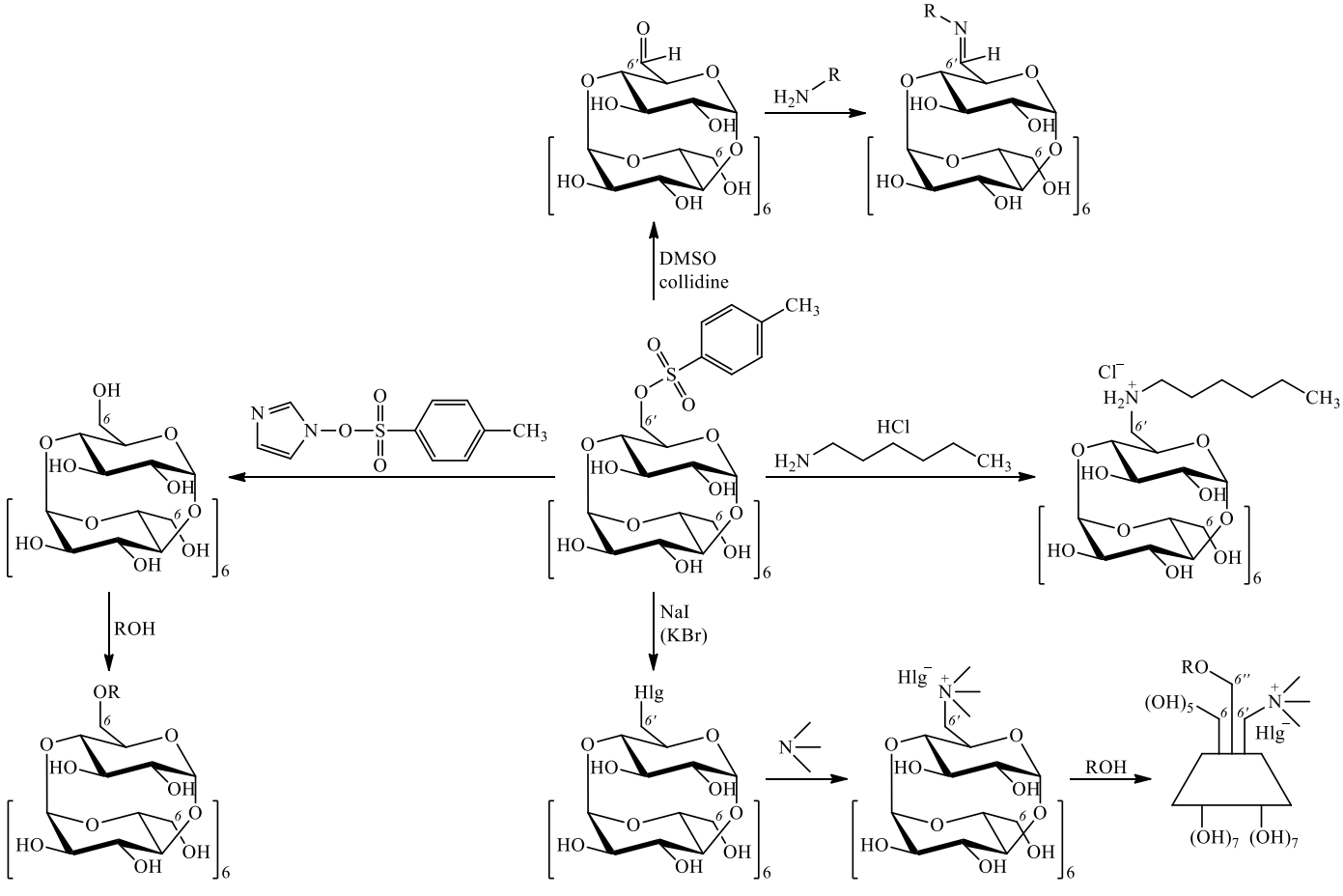
α-циклодекстрин β-циклодекстрин γ-циклодекстрин

Изучена возможность прямой этерификации незащищенного β-циклодекстрина фармакологически важными ароматическими кислотами, а также нестероидными противовоспалительными препаратами: 2-(4-изобутилфенил)пропионовой (действующее вещество ибупрофен), 2-(3-бензоилфенил)пропионовой (кетопрофен) и 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропионовой (напроксен) кислотами.

Изучена возможность регионаправленного синтеза монокатионных производных исходя из галогенпроизводных β-циклодекстрина и соответствующего амина. Синтез галогенпроизводных осуществлен исходя из монотозильного производного β-циклодекстрина. Другой подход заключается в использовании 6-моноальдегида β-циклодекстрина и иминопроизводных, получаемых на его основе, для получения катионных производных β-циклодекстрина.

Полученные монокатионные производные β-циклодекстрина представляют интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) лекарственных средств для фармакологических исследований в разных направлениях. Благодаря способности инкапсулировать гидрофобные вещества β-циклодекстрин нашел важное применение в фармакологии как «контейнер» лекарственных соединений, что, помимо защиты включенного «гостя» от биоразложения и повышения водорастворимости, в ряде случаев способствует эффективной и избирательной доставке лекарства к цели (targeting site delivery). Предложены практические пути получения стабильных при хранении и эксплуатации соединений включения циклодекстринов с некоторыми моно- и дикарбоновыми кислотами ароматического и алифатического строения и определено влияние размера полости, природы растворителя, характера и количества заместителей на циклодекстриновом каркасе на возможность выделения комплексов в индивидуальном виде (схема 19.9).

Схема 19.9

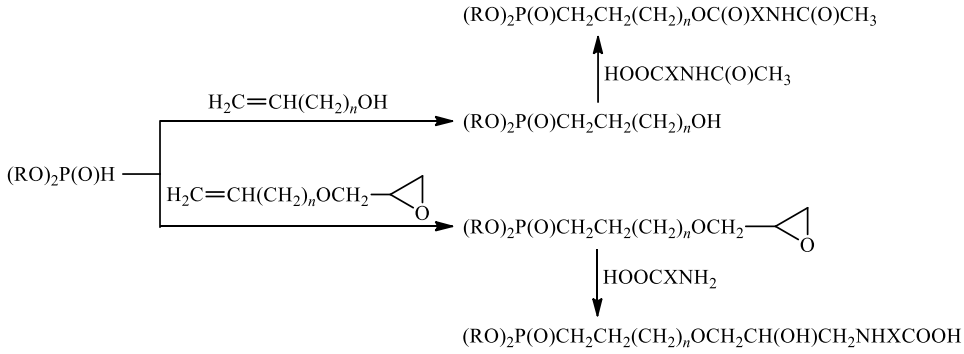


20. Кафедра химии Волгоградского государственного медицинского университета

Работа по поиску эффективных методов синтеза и изучению биологической активности новых соединений, содержащих фармакофорные группы, ведется на кафедре около 20 лет. Включение в известные биологически активные структуры фармакофорных молекулярных фрагментов (аминокислоты, гидроксибензойные кислоты, гетероциклические соединения) позволяет не только расширить их спектр фармакологического действия, но и снизить токсичность [891, 892]. Синтез таких соединений базируется на доступных исходных соединениях, что предполагает возможность его реализации в промышленности.

Ранее были разработаны новые синтетические подходы к получению фосфорорганических соединений реакцией гомолитического присоединения с использованием различных пероксидов. Изучены химические свойства синтезированных с помощью таких реакций фосфорсодержащих соединений: диалкилфосфоналканолов и их ацетатов, фосфорорганических производных урацила, цитозина и тимина, установлена степень влияния фосфорильной группы на активность других функциональных групп. Впервые был синтезирован ряд новых фосфорилированных производных нейроактивных аминокислот (схема 20.1), проявляющих сосудистую активность и превосходящих незамещенные аминокислоты по данному виду активности в несколько раз. Были предложены композиции на основе функциональных фосфорорганических соединений в качестве фиксирующих и консервирующих растворов для приготовления гистологических и анатомических препаратов.

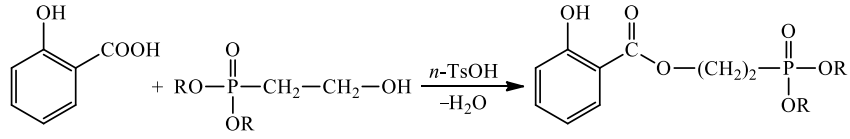
Схема 20.1



X = глицин, β-аланин, γ-аминомасляная кислота, L-лейцин; n = 0, 1, 2.

Среди многочисленных видов активности производных гидроксибензойных кислот определенный интерес представляют обезболивающая, жаропонижающая, противоопухолевая, нейротропная, сосудорасширяющая, противовирусная. Одним из направлений исследования стала модификация сложных эфиров 2-гидроксибензойной (салициловой) кислоты диалкилфосфоналканолом (схема 20.2) и изучение взаимосвязи структура–активность в ряду синтезированных веществ. Введение в структуру фосфорильного фрагмента приводит к расширению спектра фармакологических свойств и снижению токсичности. Таким образом, модификация салицилатов фосфорорганическими спиртами является эффективным путем не только повышения их активности, но и снижения токсичности.

Схема 20.2

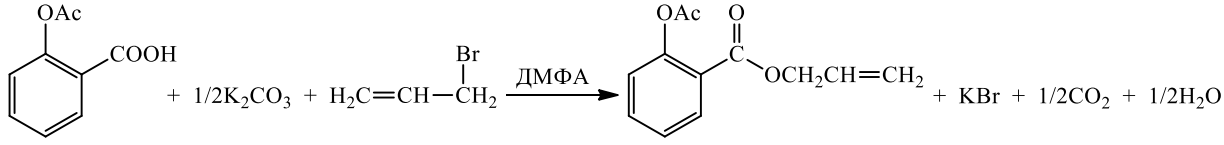


RO = CH_3O, C_2H_5O, $(CH_3)_2CHO$.

Тщательный подбор условий синтеза сложных эфиров салициловой и ацетилсалициловой кислот этерификацией алифатическими, фосфорорганическими спиртами позволил улучшить технологически доступный способ их получения.

Впервые была экспериментально изучена кинетика реакции алкилирования солей салициловой кислоты алкенилгалогенидами (на примере аллилбромида), протекающей по псевдопервому порядку (соотношение салицилат металла–алкилгалогенид 1:60) с целью определения оптимальных условий проведения процесса (схема 20.3) [893].

Схема 20.3

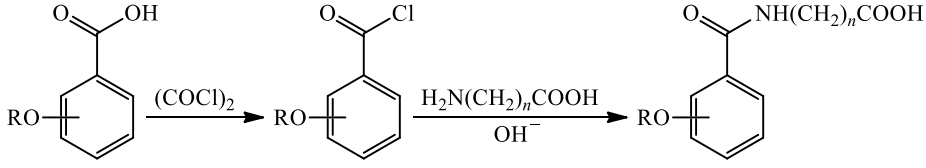


Полученные алкилсалицилаты обладают выраженным пролонгированным жаропонижающим действием. Исследования антипиретической активности новых фосфорсодержащих салицилатов показали, что диалкил-β-(О-салицилоил)этилфосфонаты оказывают выраженное жаропонижающее действие, причем наиболее значительный эффект наблюдался у диметил-β-(О-салицилоил)этилфосфоната. По классификации опасности (вредности) производные салициловой кислоты при внутрижелудочном введении мышам показали себя как малотоксичные вещества [894, 895].

Таким образом, синтезированные фосфорсодержащие салицилаты, а также алифатические бутилсалицилат, аллилацетилсалицилат представляют значительный интерес в качестве технологически доступных потенциальных жаропонижающих средств. Их применение в качестве антипиретиков позволит снизить терапевтическую дозу широко применяемого аспирина и уменьшить риск возникновения побочных эффектов, связанных с приемом салицилатов по медицинским показаниям [891].

Амиды гидроксибензойных кислот могут быть получены взаимодействием гидроксибензоилхлоридов с аминами методом смешанных ангидридов и карбодиимидным методом. Однако большая продолжительность реакций (метод смешанных ангидридов) и невысокий выход конечного продукта (карбодиимидный метод) побудили к поиску новых и усовершенствованию существующих путей синтеза амидов гидроксибензойных кислот. Предложен улучшенный способ получения хлорангидридов гидроксибензойных кислот [896], отличающийся тем, что в качестве хлорирующего агента используется оксалилхлорид и процесс ведут в условиях кипения реакционной смеси при мольном соотношении кислота–оксалилхлорид–диметилформамид 1:1.1:0.07, хлорангидриды гидроксибензойных кислот получили с выходами до 91% с высокой степенью чистоты. Далее ацилирование аминогруппы в молекуле аминокислоты (глицин, γ-аминомасляная кислота, β-аланин) проводили по реакции Шоттен–Баумана водно-щелочном растворе и в смеси вода–ДМФА в присутствии NaOH (схема 20.4).

Схема 20.4



n = 1, 2, 3.

В связи с большей биодоступностью водорастворимых солевых форм, а также возможным влиянием катиона металла на биологическое действие были получены натриевые, калиевые и литиевые соли синтезированных амидов [897].

Исследуемые соединения проявляют психотропную, транквилизирующую, антиамнестическую и антидепрессантную активность. При изучении влияния природы металла на биологическую активность оказалось, что литиевые соли производных гидроксибензойных кислот с аминокислотами проявляют более высокую психотропную активность по сравнению с натриевыми солями, а калиевые соли обладают антигипоксическим и антиишемическим действием, превосходящим таковое препаратов сравнения [898].

Хлорангидриды полученных N-гидроксибензоиламинокислот использовали для синтеза диамидов (схема 20.5). Синтез диамида проводили модифицированной реакцией Шоттен–Баумана в пиридине (метод Айхорна).

Схема 20.5

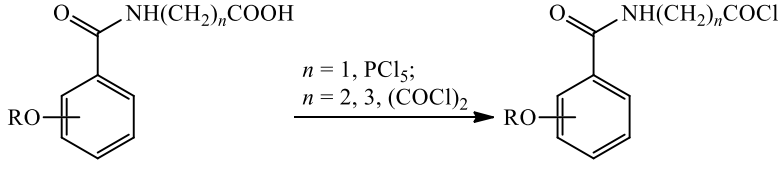
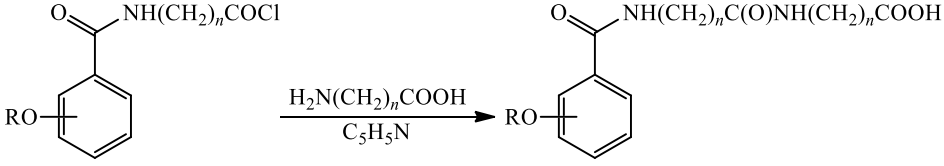


Схема 20.5 (*продолжение*)

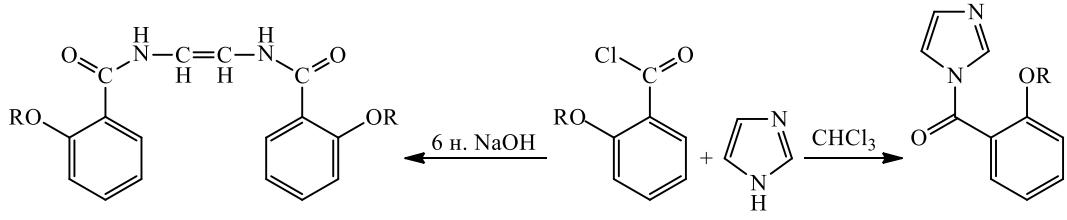


n = 1, 2, 3.

Для расширения спектра биологического действия был осуществлен синтез амидов гидроксибензойных кислот с гетероциклическими соединениями: пятичленными имидазолом (схема 20.6) и пиразолом, а также с гетероциклическими основаниями пиримидинового ряда – урацилом и тимином (схема 20.7).

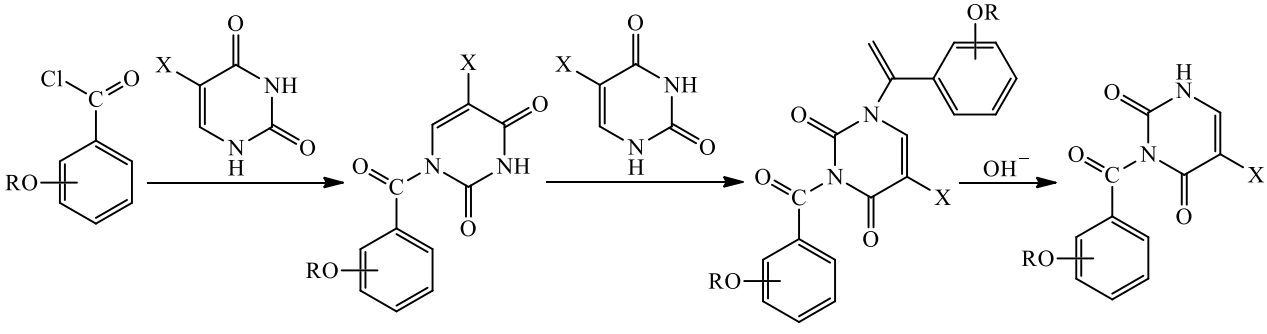
Использование реакции Шоттен–Баумана (6 н. NaOH) для получения N-салицилоилимидазола и N-ацетилсалицилоилимидазола приводит к дециклизации имидазола по Бамбергеру с выходом конечных продуктов реакции более 70% (схема 20.6) [899]. Несколько из полученных новых производных имидазола проявили значительную ноотропную, церебропротекторную и анальгетическую активность.

Схема 20.6



N^1-Производные урацила и тимина получают ацилированием соответствующего азотистого основания хлорангидридом в соотношении 1:1, N^1,N^3-производные – в соотношении 1:2 в пиридине при комнатной температуре. N^1,N^3-Замещенные пиримидиновые основания неустойчивы в щелочной среде: при обработке 0.25 М. раствором KOH образуются N^3-производные (схема 20.7).

Схема 20.7



Скрининговые исследования биологической активности новых производных N-гидроксибензоилурацила и тимина показали, что некоторые из них обладают способностью разрывать поперечные сшивки гликированных белков [900].

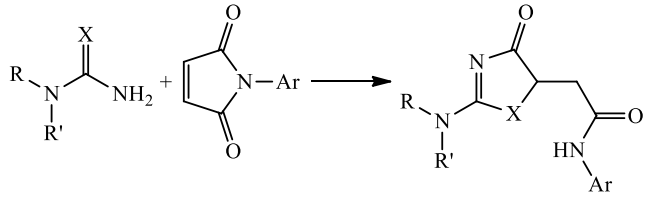
———

21. Кафедра органической химии Воронежского государственного университета

Научные направления кафедры (**заведующий профессор Х.С.Шихалиев**) довольно разнообразны, однако основным направлением фундаментальных исследований является разработка высокоселективных методов синтеза и исследование функциональных производных моно- и полиядерных азагетероциклов и их аналогов с широким спектром практически полезных свойств. В настоящем обзоре мы приводим результаты работы кафедры в этом направлении за последние 10 лет.

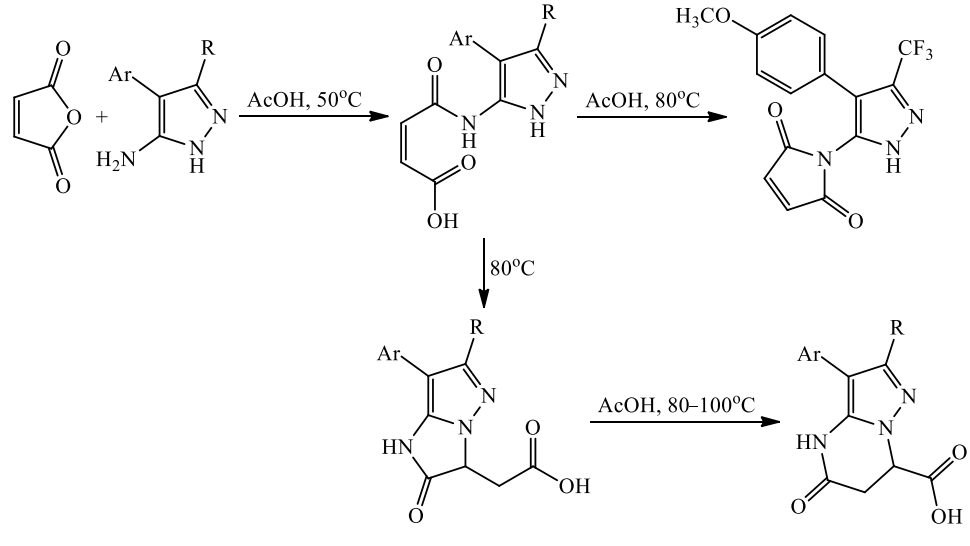
В молекулярном дизайне разнообразных гетероциклических матриц как линейно связанных, так и конденсированных, активно используются производные малеиновой кислоты. В реакциях с различными 1,4-бинуклеофилами *N*-арилмалеимиды выступают в роли C^3-электрофила, приводя к образованию шестичленных гетероциклических систем: пиперидинонов, гидрированных тиазинонов, оксазинонов. В то же время с 1,3-бинуклеофилами арилмалеимиды ведут себя не столь однозначно и могут выступать в роли как C^3-электрофила, так и C^4-электрофила, образуя пятичленные гетероциклические системы (пирролидины, имидазолиноны, тиазолиноны) и шестичленные гетероциклы соответственно. Зачастую происходит образование смеси пяти- и шестиатомных гетеросистем. Замещённые имидазолиноны и тиазолиноны проявляют широкий спектр биологической активности, в то же время, имея в своей структуре несколько реакционноспособных функциональных групп, они представляют интерес как субстраты для получения новых гетероциклических соединений. В связи с этим были проведены реакции рециклизации *N*-арилмалеимидов под действием *N,N*- и *N,S*-полинуклеофилов, таких как *N*-карбоксимидамид, *N*-замещённые бигуаниды и амидинотиомочевина. Реакции протекают региоселективно даже с полинуклеофильными бигуанидами и амидинотиомочевиной, причем последняя выступает как S^1/N^3-бинуклеофил. В результате были получены замещенные в положениях *2* и *5* 4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазолы (X = NH) и 4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазолы (X = S) (схема 21.1) [901, 902].

Схема 21.1



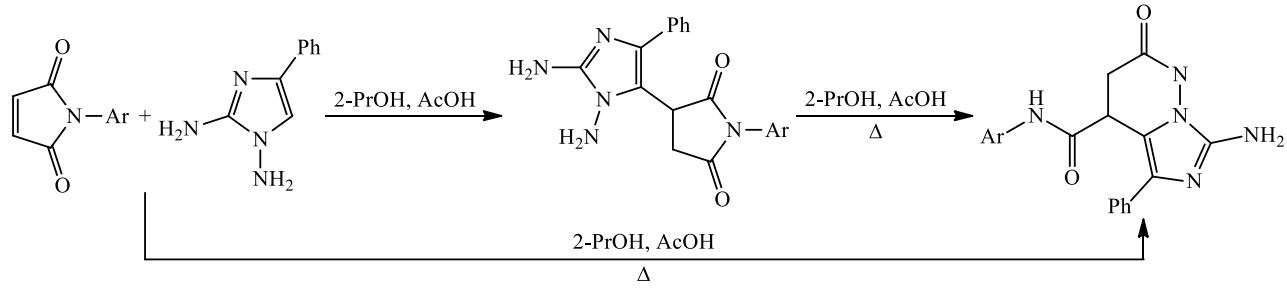
Реакции рециклизации осуществлены и для ангидрида малеиновой кислоты. Взаимодействие аминопиразолов с малеиновым ангидридом протекает в несколько стадий, включающих ацилирование аминопиразола с последующей циклизацией, приводящей к образованию вместо предполагаемых замещенных имидов аннелированных систем – 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразолов, которые в результате перегруппировки превращаются в пиразолопиримидины [903]. Исключением является конденсация аминопиразола, содержащего электроноакцепторный трифторметильный заместитель, в результате которой образуется имид (схема 21.2).

Схема 21.2



Реакция *N*-арилмалеимидов с 1,2-диамино-4-фенилимидазолом, который может выступать в роли *N,N*- и *C,N*-бинуклеофила, протекает региоселективно: начинается с присоединения диаминоимидазола к активированной связи малеимида за счет нуклеофильного атома углерода имидазольного цикла, далее сукцинимидный фрагмент продуктов присоединения рециклизуется под действием аминогруппы в положении *1* имидазольного цикла, что приводит к замыканию шестичленного цикла и образованию тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-онов (схема 21.3) [904].

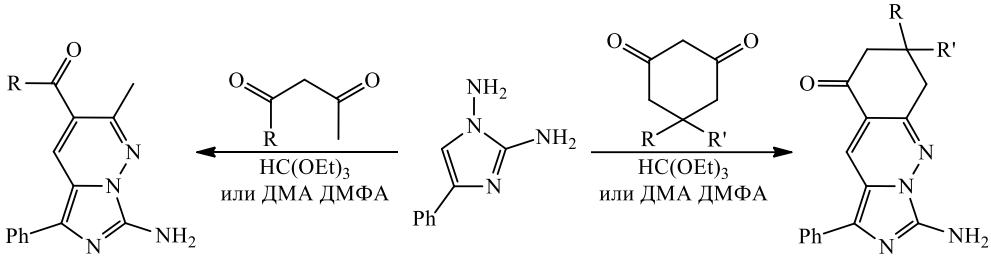
Схема 21.3



С точки зрения создания комбинаторных библиотек для высокопроизводительного биологического скрининга, получение новых гетероциклических соединений мультикомпонентными методами рассматривается в настоящее время как наиболее перспективное. Дополнительным преимуществом трехкомпонентных синтезов является уменьшение количества стадий, и как следствие, – увеличение выходов целевых продуктов и удешевление процесса.

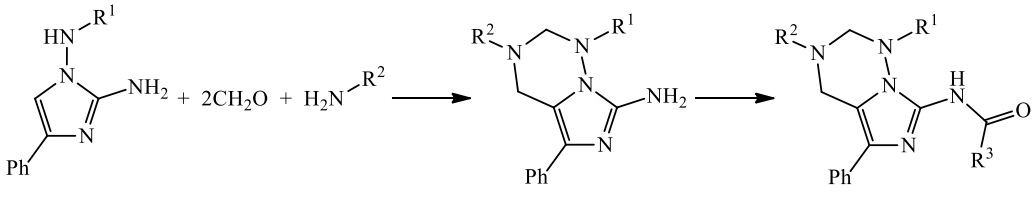
Весьма привлекательным для получения имидазопиридазинов является использование полинуклеофильного 1,2-диаминоимидазола в мультикомпонентных реакциях конденсации. Взаимодействие диаминоимидазола с такими метиленактивными соединениями, как ацетилацетон (R = CH_3) и ацетоуксусный эфир (R = OC_2H_5), а также с некоторыми 1,3-циклогександионами в сочетании с триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформамида приводит к новым замещенным имидазо[1,5-*b*]пиридазинам и аннелированным имидазо[1,5-*b*]-пиридазинам соответственно (схема 21.4) [905].

Схема 21.4



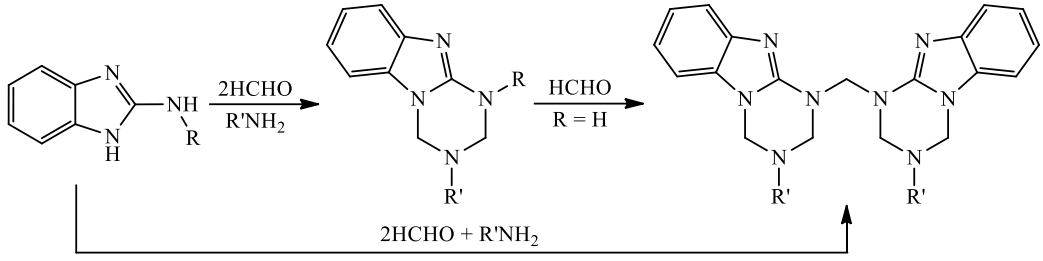
Кроме того, проведена четырехкомпонентная конденсация 1,2-диаминоимидазолов с первичными аминами и избытком формальдегида, в результате которой получены 5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-*f*][1,2,4]-триазин-7-амины, ацилированием которых по свободной аминогруппе синтезирован ряд производных (схема 21.5) [906].

Схема 21.5



Подобная конденсация аминобензимидазолов с формальдегидом и первичными аминами приводит к замещенным 1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-*a*]бензимидазолам, в случае незамещенного аминобензимидазола наблюдалось образование побочных продуктов конденсации Манниха при взаимодействии соответствующих соединений с эквимольным количеством формалина (схема 21.6) [907].

Схема 21.6

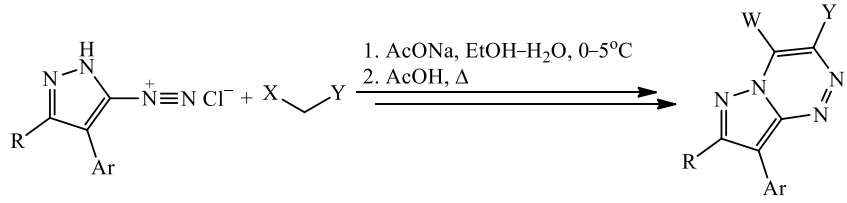


Реализован еще один подход к построению производных аннелированных диазолотриазинов: [4+2]-аннелирование 1,2,4-триазина к пиразольному кольцу с использованием солей пиразол-3(5)-диазония (в некоторых случаях 3-диазопиразолов) в качестве исходных субстратов [908].

Выбор данного метода обусловлен, во-первых, препаративной и коммерческой доступностью исходных реагентов; во-вторых, большой вариативностью заместителей как в пиразольном, так и в *as*-триазиновом цикле, что позволяет получать обширные библиотеки новых веществ; в-третьих, возможностью использования производных бициклических систем в качестве полупродуктов в синтезе более сложных молекул.

Синтетической реализацией такого блок-синтонного подхода явилась реакция пиразол-3(5)-диазониевых солей с алифатическими СН-кислотами, в результате которой получен ряд 3,4,7,8-замещённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазинов. Возможность варьирования заместителей в положениях *3* и *4* триазинового цикла достигалась за счет использования в качестве азокомпонент 1,3-дикетонов, β-кетоэфиров [909], ацетондикарбоновых эфиров [910], β-кетосульфонов [911], производных малоновой кислоты (схема 21.7).

Схема 21.7



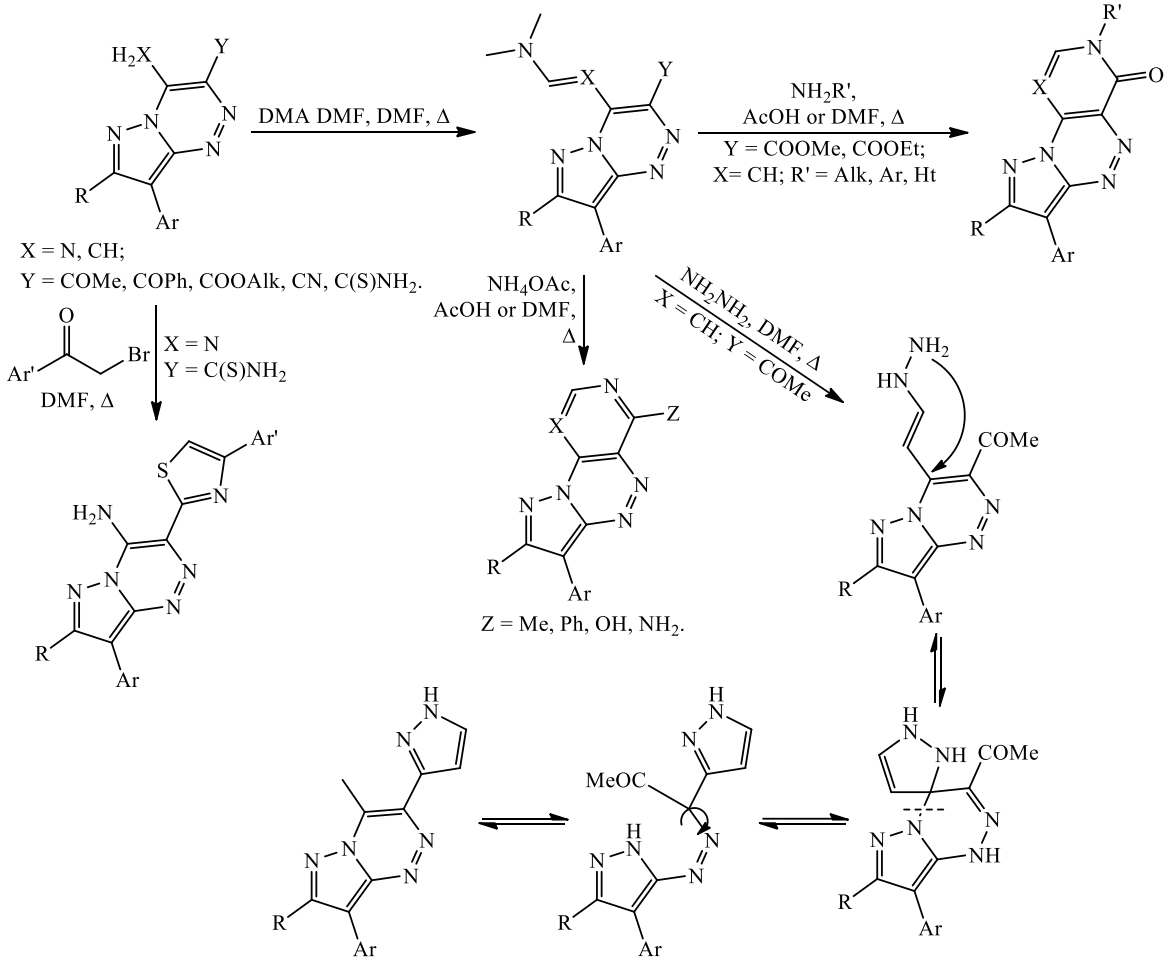
X = C(O)Me, C(O)Ph, CN, C(O)CH_2Cl; Y = C(O)Me, C(O)Ph, CN, COOMe, COOEt, C(S)NH_2, Ms, Tos; W = Me, Ph, NH_2, CH_2Cl.

Разработанный метод построения конденсированных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов на основе реакций солей пиразол-3(5)-диазония с СН-активными гетероциклами открывает широкие возможности для синтеза новых полициклических ансамблей. Введены в подобные взаимодействия N-, O-, S-содержащие пяти- и шестичленные (в том числе конденсированные) гетероциклические азокомпоненты, такие как гидантоин, роданин, производные пиразолона, пиридин-2,4-диона, пиран-2,4-диона, пиримидин-2,4-диона, барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты [912], 4-гидроксикумарин, гомофталевый ангидрид [913].

При наличии в пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинах различных функциональных групп возникает возможность построения на их основе труднодоступных аннелированных и линейно связанных полигетероциклических систем. Большой интерес в поиске потенциальных лекарственных средств представляют трициклические азолоазины. Привлекательными субстратами для синтеза такого рода систем являются пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины, содержащие реакционноспособные группы в положениях *3* и *4*. Для их модификации целесообразно использовать диметилацеталь N,N-диметилформамида (ДМА ДМФА), представляющий собой, с одной стороны, источник электрофильного одноуглеродного синтона, с другой – нуклеофильное основание. Группы CH_3 и NH_2 в положении *4* пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов способны взаимодействовать с растворителем: при кратковременном нагревании в ДМФА образуются соответствующие енамины и формамидины. Последние выступали в качестве 1,5-биэлектрофильных агентов в реакциях гетероциклизации, приводящих к аннелированным системам [914]. При взаимодействии *орто*-(диметиламиновинил)этоксикарбонилпиразоло-*as*-триазинов с гидразином происходит 1,3-экзокольцевой СС обмен с участием атомов боковой цепи, протекающий по ANRORC-механизму, в результате которого образуется линейно связанная система [915].

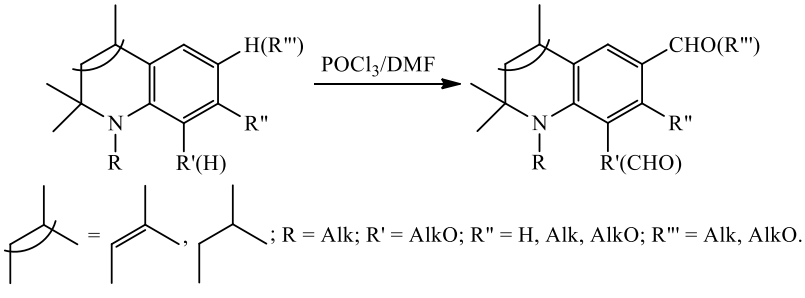
Удобный метод получения тиазолилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов разработан на основе реакции аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карботиоамидов с фенацилбромидами при кратковременном нагревании в ДМФА (схема 21.8) [916].

Схема 21.8



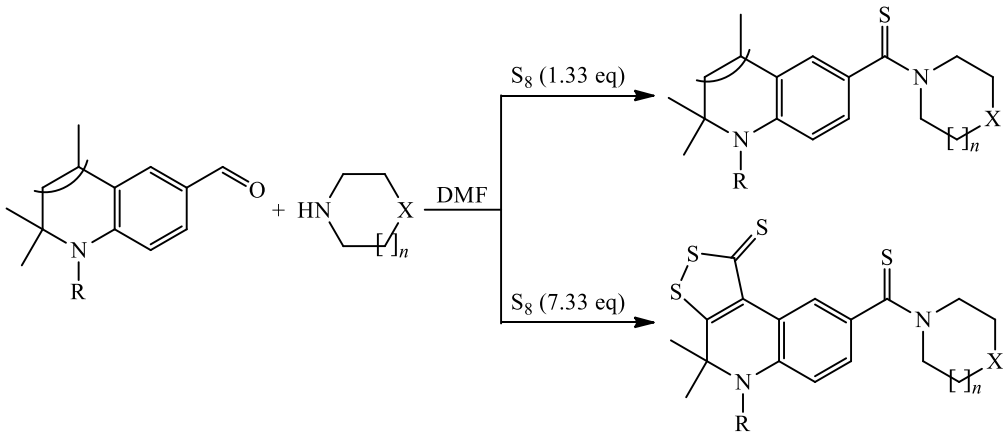
Среди конденсированных азагетероциклов особый интерес представляют хинолиновые системы. Фрагмент гидрохинолина является структурным звеном различных хинолиновых алкалоидов и лекарственных препаратов, обладающих широким спектром биологической активности. Одним из стратегических подходов к построению новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем является получение формилпроизводных 2,2,4-триметилгидрохинолинов и их дальнейшая функционализация. Под действием комплекса Вильсмейера–Хаака 7-замещенные *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолины реагируют по наиболее электроноизбыточному положению *6* гидрохинолинового цикла, так же как и 8-замещенные, и превращаются в *N*-алкил-6-формил-2,2,4-триметилгидрохинолины, а гидрохинолины, содержащие заместитель в положении *6*, образуют 8-формилпроизводные (схема 21.9) [917].

Схема 21.9



В реакции Вильгеродта–Киндлера 6-формил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины в зависимости от количества вовлеченной в реакцию серы образуют наряду с линейно связанными 6-гидрохинолилтиокарбоксамидами тиоксокарбамиды класса 4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-1,2-дитиоло[3,4-*c*]хинолин-1-тионов (схема 21.10) [918].

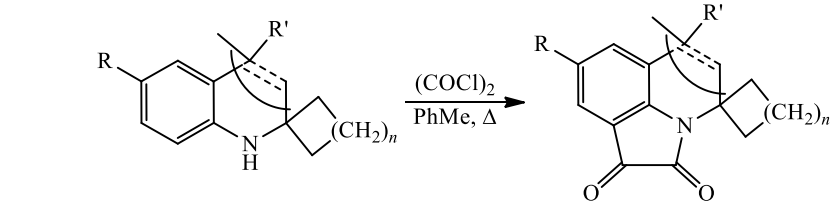
Схема 21.10

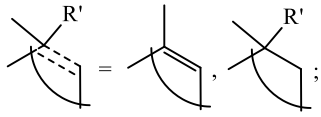


n = 0, 1; X = NCHO, NCH_3, NPh, $CHCO_2Et$, CH_2, O.

Следующий подход к функционализации гидрохинолинов – аннелирование пирролдионового фрагмента по модифицированному методу Штолле. При взаимодействии 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и их гидрированных аналогов с оксалилхлоридом синтезированы замещенные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (схема 21.11) [919–921].

Схема 21.11

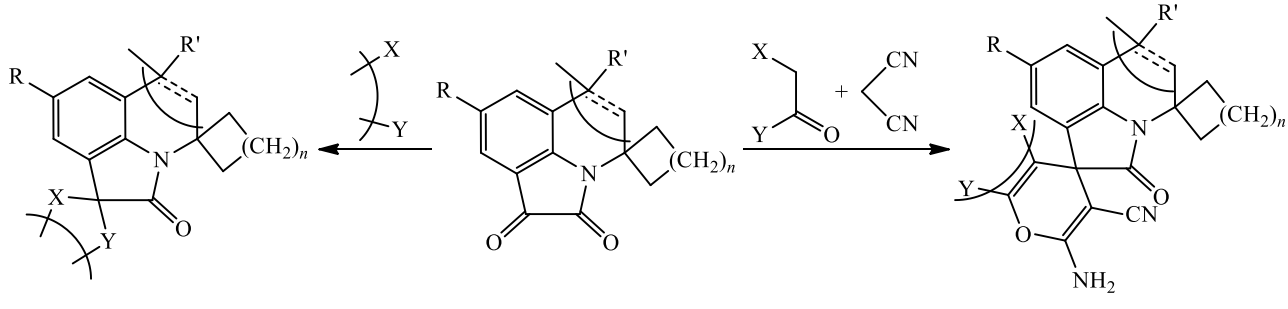




; R = H, Alk, AlkO, AcO, Hlg; R' = H, Alk, Ar; n = 0, 2, 3, 4.

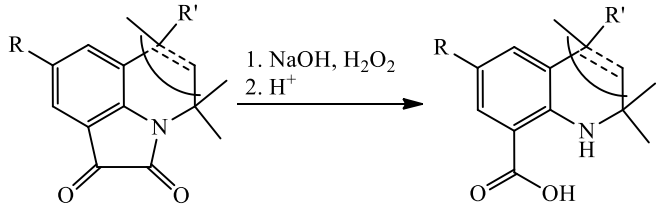
Избирательная активность β-карбонильной (по отношению к атому азота) группы полученных пиррол-1,2-дионов позволила ввести их в различные конденсации с рядом 1,2- и 1,3-динуклеофилов (*N,N′*-дибензил-1,2-этилендиамином, этиленгликолем, *о*-аминотиофенолом, некоторыми триптаминами, 2-аминобензиловым спиртом, антраниламидом), в трехкомпонентные циклоконденсации с малононитрилом и различными метиленактивными карбонильными компонентами (ацетоуксусным эфиром, некоторыми циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, резорцином и различными метиленактивными гетероциклическими карбонилсодержащими соединениями), а также в трехкомпонентную реакцию с ариламинами и меркаптоуксусной кислотой. Были получены спиропроизводные, в которых пирролохинолиноновый фрагмент спиросочленен с пяти- (X = Y = O, NCH_2Ph; X = S; Y = NR") и шестичленными (X = C, O, NR"; Y = NR") гетероциклами и различными 2-аминопиранами (схема 21.12) [920, 921].

Схема 21.12



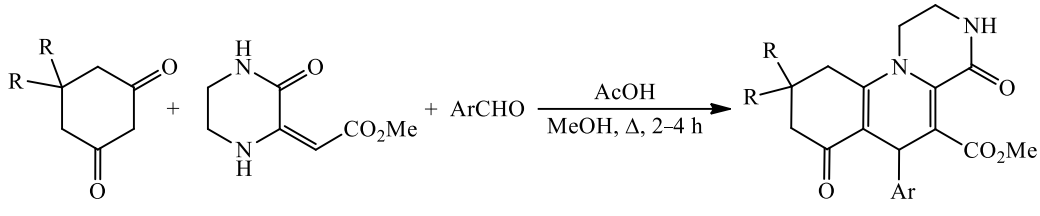
Еще один способ функционализации гидрохинолинового цикла – введение карбоксильной группы. При окислении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов пероксидом водорода в щелочной среде происходит раскрытие пирролдионового фрагмента и последующее декарбоксилирование, что приводит к образованию 2,2,4-триметилгидрохинолин-8-карбоновых кислот [922]. Полученные хинолинкарбоновые кислоты являются не только структурными аналогами природного антибиотика *Helquinoline* [(2*R*,4*S*)-4-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбоновой кислоты], но и хорошими строительными блоками для синтеза новых производных гидрохинолинов (схема 21.13).

Схема 21.13



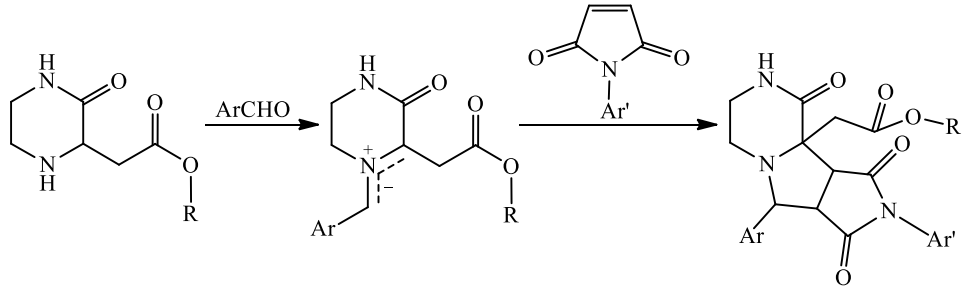
Кроме производных хинолина с частично гидрированным гетероциклом представляют интерес аннелированные 5,6,7,8-тетрагидрохинолины. На основе новой трехкомпонентной реакции метил(3-оксопиперазин-2-илиден)-ацетата с ароматическими альдегидами и циклогексан-1,3-дионами получены производные полигидрированной гетероциклической системы 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиразино[1,2-*a*]хинолина. Последовательность каскада реакций, составляющих многокомпонентный процесс (конденсация 1,3-дикетонов с альдегидами → С-нуклеофильное присоединение гетероциклического енаминона → внутримолекулярная гетероциклизация), подтверждена методом ВЭЖХ-МС [923]. Данный подход может быть использован в синтезе других конденсированных гетероциклических соединений, содержащих фрагмент пиперазина (схема 21.14).

Схема 21.14



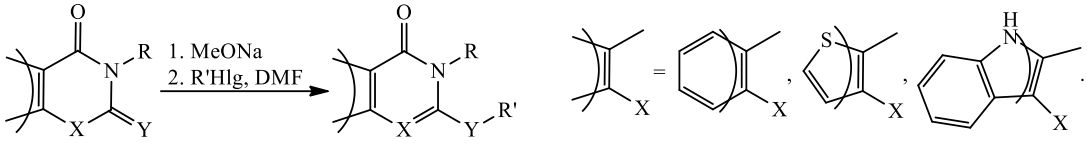
Разработан еще один *one-pot* подход к синтезу конденсированных трициклических производных пиперазина. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-арилмалеимидов к азометинилидам, полученным действием ароматических альдегидов на алкил(3-оксопиперазин-2-ил)ацетаты, синтезирована новая гетероциклическая система – декагидро-3b*H*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиразин (схема 21.15) [924].

Схема 21.15



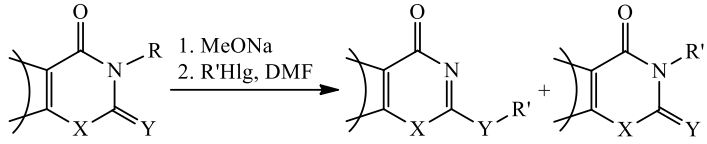
Эффективным средством достижения химического разнообразия является реакция алкилирования производных конденсированных с карбо- или гетероциклами шестичленных азагетероциклов и их аналогов. При наличии N- и S-центров алкилирования последний является предпочтительным. С высокой степенью хемоселективности протекает реакция алкилирования замещенных в положении *3* (R = Alk, Ar) 2-тиоксопиримидин-4-онов (X = NH, Y = S) исключительно по атому серы в тиольной форме с образованием тиоалкильных производных (схема 21.16) [925, 926].

Схема 21.16



Менее селективно протекает реакция алкилирования незамещенных 2-тиоксотиазин-4-онов (R = H, X = Y = S). В этом случае в тех же условиях образуется смесь продуктов S- и N-алкилирования, в которой преобладает S-алкильное производное. Тем не менее в более мягких оснóвных условиях (при замене метилата натрия на триэтиламин) удается осуществить селективное S-алкилирование [927]. При наличии одного центра *N*-алкилирования с хорошими выходами образуются соответствующие алкильные производные бензотиазиндиона (R = H, X = Y = O) [927], замещенных хиназолиндионов (R = Alk, X = NH, Y = O) [928] и тиенопиримидиндионов (R = Alk, X = NH, Y = O) (схема 21.17) [925].

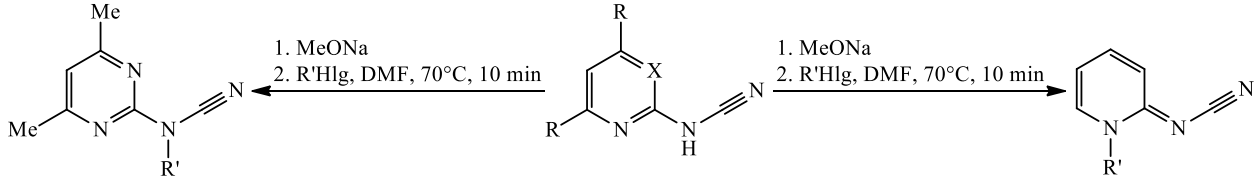
Схема 21.17



При наличии вторичной аминогруппы в аннелированном фрагменте алкилирование 5*H*-пиримидо[5,4-*b*]-индолов (R = Ar, X = NH, Y = O) эквимольным количеством алкилгалогенида приводит к смеси моно- и диалкильных производных и исходного вещества. При использовании 4-кратного избытка алкилгалогенида были получены соответствующие диалкильные производные [926]. При наличии таутомерной формы у соединений (R = H, X = S, Y = NAr) с эндоциклической двойной связью образуется смесь продуктов алкилирования, только повторной перекристаллизацией удалось выделить чистый региоизомер [927].

В некоторых случаях даже при наличии таутомеров удается добиться региоселективности. Так, 4,6-диметилпиримидин-2-ил цианамид алкилируется исключительно по экзоциклическому атому азота, в то время как *N*-(пиридин-2-ил)цианамид дает продукты алкилирования по эндоциклическому атому азота (схема 21.18) [929].

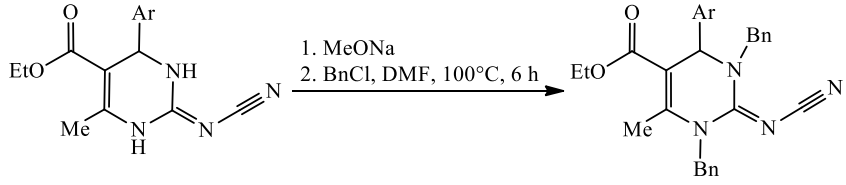
Схема 21.18



R = H, Me; X = CH, N.

В случае замещенных дигидропиримидин-2-илцианамидов, согласно данным квантово-химических расчетов, вероятность участия в алкилировании атомов азота в положениях *1* и *3* практически одинакова, поэтому при обработке их натриевых солей избытком бензилхлорида образуются диалкильные производные (схема 21.19) [930].

Схема 21.19



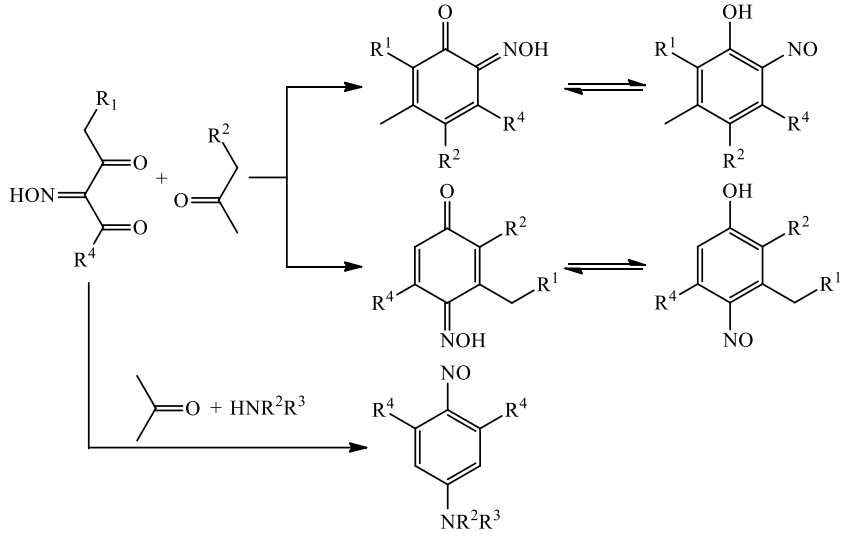
Таким образом, в последнее десятилетие на кафедре органической химии разработаны новые типы каскадных реакций, включающих однореакторную комбинацию 2–4 процессов, в том числе в мультикомпонентных вариантах. Кроме этого, значительное внимание посвящено изучению перегруппировок азотсодержащих гетероцикличкских соединений, а также механизмов превращений, включая квантово-механические методы расчета структуры и свойств веществ.

22. Кафедра органической химии и технологии органических веществ Сибирского государственного университета науки и технологий им. Академика М.Ф.Решетнева

С 1964 г. на кафедре органической химии Сибирского технологического института (ныне Сибирский государственный университет науки и технологий им. Акададемика М.Ф.Решетнева, СибГУ, **заведующий кафедрой профессор Г.А.Субоч**) основным научным направлением являлось изучение методов синтеза и свойств ароматических нитрозосоединений.

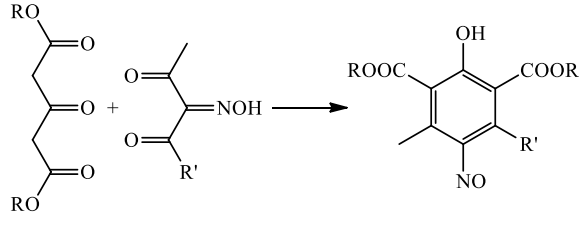
Начиная с 1976 г. разрабатывался метод, основанный на циклоконденсации изонитрозо-β-дикарбонильных соединений с кетонами и енаминами (схема 22.1).

Схема 22.1



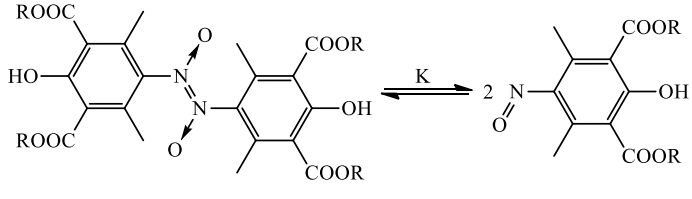
Предложенный метод значительно расширяет препаративные возможности получения нитрозофенолов, нитрозоанилинов, нитрозогетероциклов. Нам удалось синтезировать целые ряды ранее неизвестных нитрозоаренов с алкильными, арильными и гетерильными заместителями, что, в свою очередь, открыло широчайшие возможности получения из нитрозосоединений новых продуктов восстановления, диазотирования, алкилирования, ацилирования и т.д. В последние 10 лет разработанный метод циклоароматизации получил дальнейшее развитие. Так, в реакцию с изонитрозо-β-дикетонами были введены алкиловые эфиры ацетондикарбоновой кислоты (схема 22.2) [931–933].

Схема 22.2



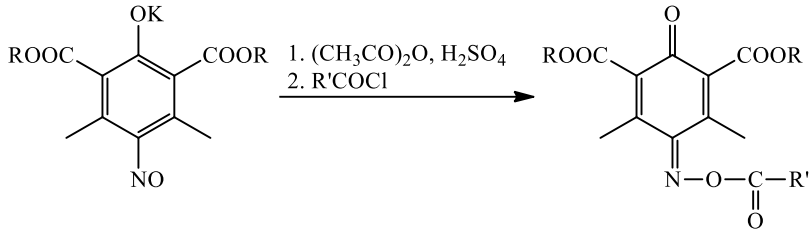
В результате был получен ряд перзамещенных *пара*-нитрозофенолов, обладающих уникальными свойствами. Они, в отличие от всех известных нитрозофенолов, в твердом виде димеризованы по типу азодиоксидов, что подтверждено методом РСА. В растворе устанавливается равновесие между димерным и мономерным нитрозофенолом (схема 22.3).

Схема 22.3



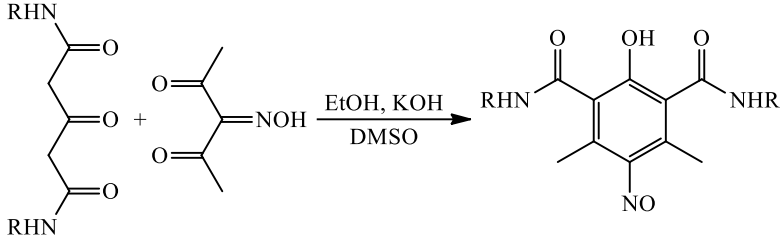
В нитрозофенолят-ионе имеется два нуклеофильных центра – атомы кислорода гидроксигруппы и нитрозогруппы. Алкилирование проходит исключительно по атому кислорода нитрозогруппы с образованием алкиловых эфиров *пара*-бензохинонмонооксимов [934]. Аналогично протекают и реакции ацилирования перзамещенных нитрозофенолов [935] (схема 22.4).

Схема 22.4



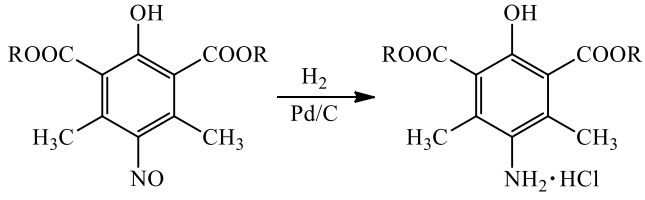
Реакцию циклоконденсации изонитрозо-β-дикетонов удалось осуществить с ариламидами ацетондикарбоновой кислоты (схема 22.5). В результате был получен ряд полностью замещенных нитрозофенолов с ариламидными группами в кольце [936]. Эти вещества существуют в двух таутомерных формах, причем в ДМСО равновесие полностью смещено в сторону хиноноксимного таутомера.

Схема 22.5



Восстановление гексазамещенных нитрозофенолов водородом (палладий на угле) позволяет получать соответствующие амины [937] (схема 22.6). Нитрозофенолы с ариламидными группами восстанавливали на том же катализаторе гидразингидратом [938].

Схема 22.6

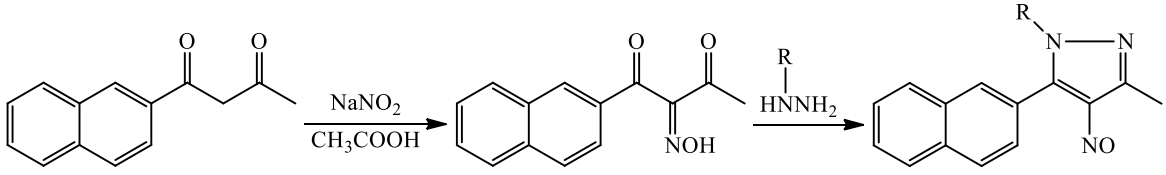


R = Me, Et, Pr, Bu, *i*-Bu.

Полученный *пара*-аминофенол с R = CH_3 проявил значительную биологическую активность, оказывая противовоспалительное и анальгетическое воздействие на животных [939]. Путем хлорацетилирования амина с R = C_2H_5 с последующим диэтиламинированием удалось получить с высоким выходом соединение с сильным антиаритмическим действием. Данное вещество было ранее получено в Германии, однако предложенный нами путь синтеза содержал меньшее количество стадий и давал в 4.5 раза больший выход [940]. Полученные гексазамещенные *пара*-аминофенолы с ариламидными группами показали высокую биологическую активность: бактерицидное действие *in vitro* по отношению к золотистому стафилококку, устойчивому к антибиотикам [941]. На животных при испытаниях *in vivo* они продемонстрировали мощное антиаритмическое и антигипертензивное действие [942].

Изучаемые процессы циклоароматизации не ограничиваются синтезом нитрозосоединений бензольного ряда. Исследование гетероциклизаций изонитрозо-β-дикарбонильных соединений позволило получить ранее неизвестные нафтилзамещенные нитрозопиразолы (схема 22.7) [943, 944]. При восстановлении нафтилзамещенных алкилнитрозопиразолов гидразингидратом на катализаторе Pd/C были выделены с хорошим выходом новые аминопиразолы [945, 946].

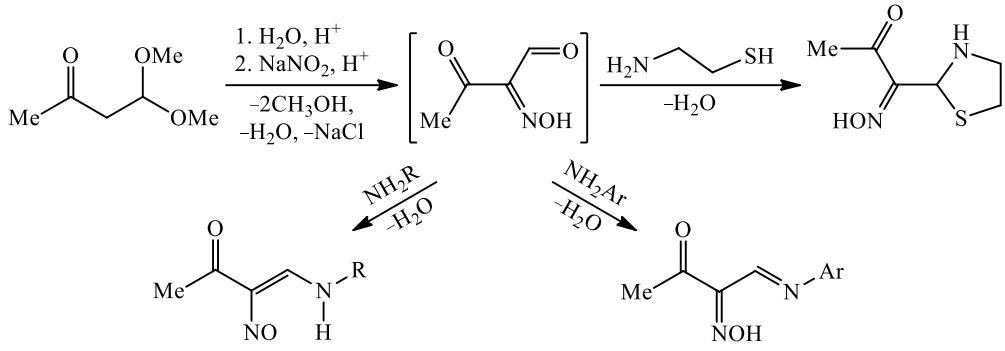
Схема 22.7



R = H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, *изо*-C_3H_7.

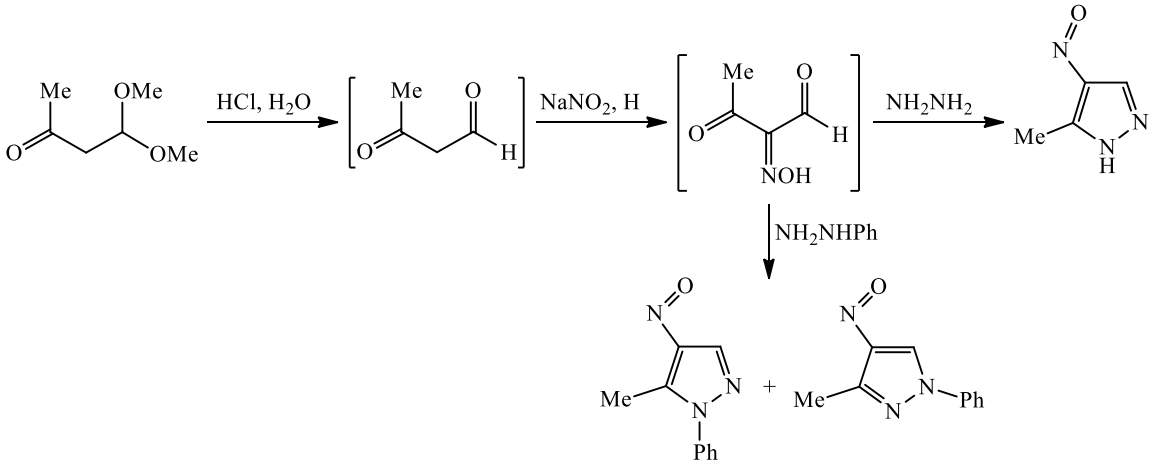
Недавно нам удалось показать, что в реакциях циклоконденсации могут участвовать не только нитрозированные дикетоны, но и производные изонитрозокетоальдегидов (схема 22.8) [947].

Схема 22.8



Успешной оказалась попытка использования в гетероциклизациях диметилацеталя кетоальдегида как более стабильного соединения [948]. Введение гидроксииминной группы в *мезо*-положение 3-оксобутаналя осуществлялось после удаления диметилацетальной защиты. Изонитрозокетоальдегид без предварительного выделения циклизуется с гидразином либо с арилгидразином с образованием соответствующих 3-метил-4-нитрозопиразолов, синтез которых до настоящего времени известными методами был невозможен (схема 22.9).

Схема 22.9



Кафедра органической химии и технологии органических веществ СибГУ продолжает успешно проводить исследования в области карбо- и гетероциклизаций, приводящих к получению новых органических соединений, обладающих полезными свойствами.

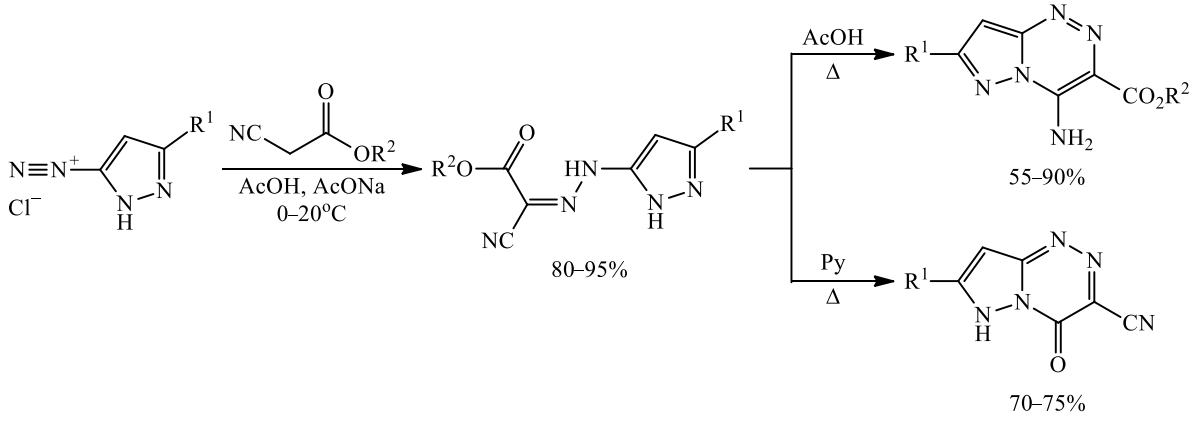
23. Кафедра фундаментальной химии и химической технологии Юго-Западного государственного университета

История кафедры началась в 1964 г. Первой заведующей кафедрой была к.х.н., доцент А.П.Момсенко, далее кафедру возглавляли доц., к.х.н. В.Н.Тамазина и А.К.Габдувалиева. В 1985 г. кафедру возглавил профессор А.М.Иванов. В 2008 г. была выделена выпускающая кафедра «Органической и аналитической химии», которую возглавил профессор Ю.Д.Маркович. С 2011 г. **кафедру возглавляет профессор Л.М.Миронович**. На кафедре работает 3 профессора, доктора химических наук и 8 доцентов, кандидаты химических наук.

Кафедра ФХ и ХТ специализируется на химии гетероциклических соединений: синтезе, изучении химических свойств и кинетических закономерностях протекания реакций. Традиционно на кафедре занимаются синтезом новых производных ряда 1,2,4-триазина и исследованием их химических свойств. Другим направлением научного исследования в области химии гетероциклических соединений является поиск новых соединений ряда акридина.

Одним из общих методов синтеза различным образом замещённых пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов является последовательность азосочетания солей пиразоло-3(5)-диазония и внутримолекулярной циклизации (схема 23.1).

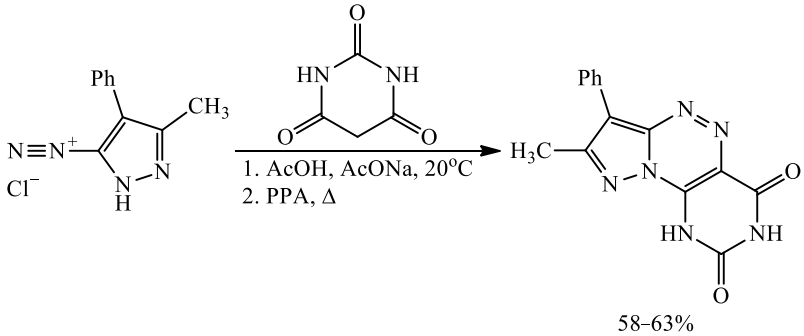
Схема 23.1



R^1 = H, Me, Ph; R^2 = Me, Et.

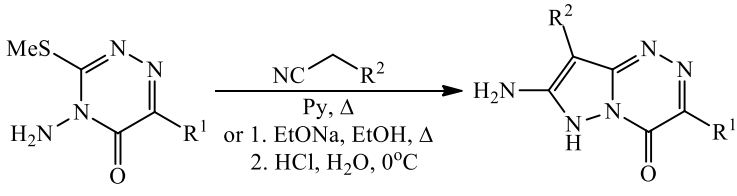
Множество новых гетероциклических систем было получено подобным образом (схема 23.2) [949]. Промежуточно образующиеся гидразоны нестабильны и циклизуются при хроматографировании [950], при нагревании в слабокислых или основных средах. Изменение условий реакции влияет на региоселективность процесса. Многие гетероциклы были синтезированы аналогично, исходя из 3(5)-гидразинопиразолов и α-дикарбонильных соединений.

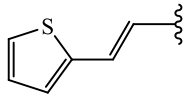
Схема 23.2



Некоторые недоступные другими методами пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны синтезированы из 4-амино-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов либо продуктов их S-алкилирования и метиленактивных соединений в процессе S_NAr → внутримолекулярная циклизация (реакция Торпа). Реакция нашла применение в синтезе 8-циано-, 8-алкилсульфонил- и 8-карбоэтокси-7-амино-3-R-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов (схема 23.3). В реакцию введены также N-метил-2-бензоилтиоамиды [951].

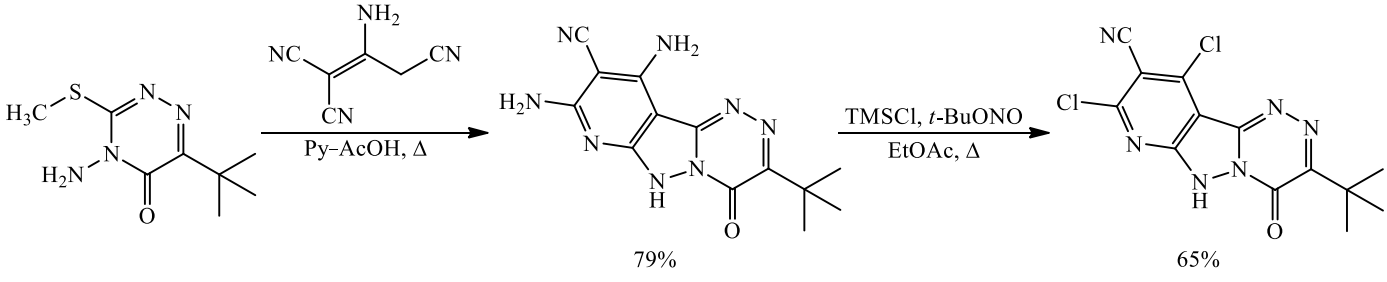
Схема 23.3



R^1 = Me, Ph, *t*-Bu,  ; R^2 = CN, CO_2Et, SO_2R^3.

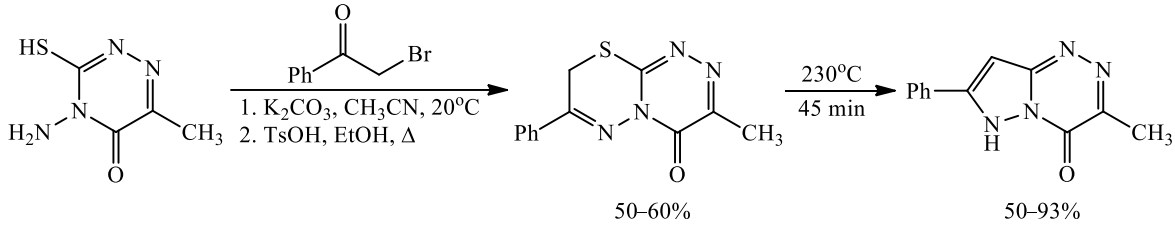
Взаимодействие с 1,1,3-трициано-2-аминопропеном приводит к образованию 8,10-диамино-3-(*трет*-бутил)-4-оксо-4,6-дигидропиридо[2',3':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-9-карбонитрила в результате домино-последовательности S_NAr → двойная реакция Торпа; это единственный описанный в литературе пример взаимодействия между 1,2,4-триазинами и димером малононитрила (схема 23.4) [952].

Схема 23.4



Нагревание продуктов алкилирования 4-амино-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов фенацилгалогенидами приводит к производным триазинотиадиазинонов, пиролиз которых ведёт к соответствующим 3-R-7-R'-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онам (схема 23.5). Десульфуризация происходит при нагревании в инертной атмосфере либо при кипячении в уксусном ангидриде.

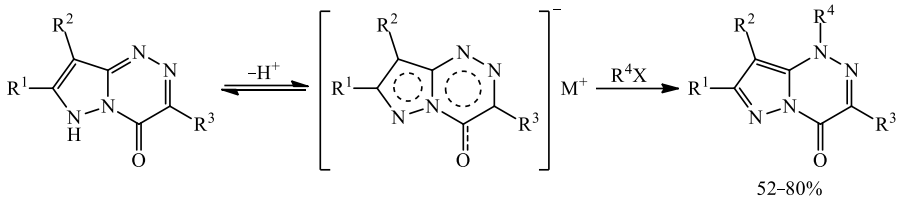
Схема 23.5



Реакционная способность ароматического ядра 1,2,4-триазина сильно зависит от природы и расположения заместителей в цикле. Так, незамещённый 1,2,4-триазин и 3-алкилзамещённые аналоги быстро разлагаются в 0.5 н. NaOH при комнатной температуре; однако большинство 1,2,4-триазинов стабильно к действию кислот [953]. Тем не менее триазиновый цикл в конденсированной системе 7-R-[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-она нацело разрушается при действии трифторуксусной кислоты уже при 20°C с образованием гидразинотриазолов. Каркас 1,2,4-триазина с *трет*-бутильной группой в составе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов обладает низкой реакционной способностью и высокой устойчивостью к действию концентрированных кислот и оснований, а также различных окислителей и восстановителей. Это позволяет селективно исследовать реакционную способность пиразольной части данной гетероциклической системы.

Региоселективность алкилирования в азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинах изучена с помощью методов рентгеноструктурного анализа и ЯМР спектроскопии. В отличие от 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, взаимодействие солей пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов с различными электрофилами (галогеналканами, алкилтозилатами) приводит к образованию продукта алкилирования по атому N^1 (схема 23.6).

Схема 23.6

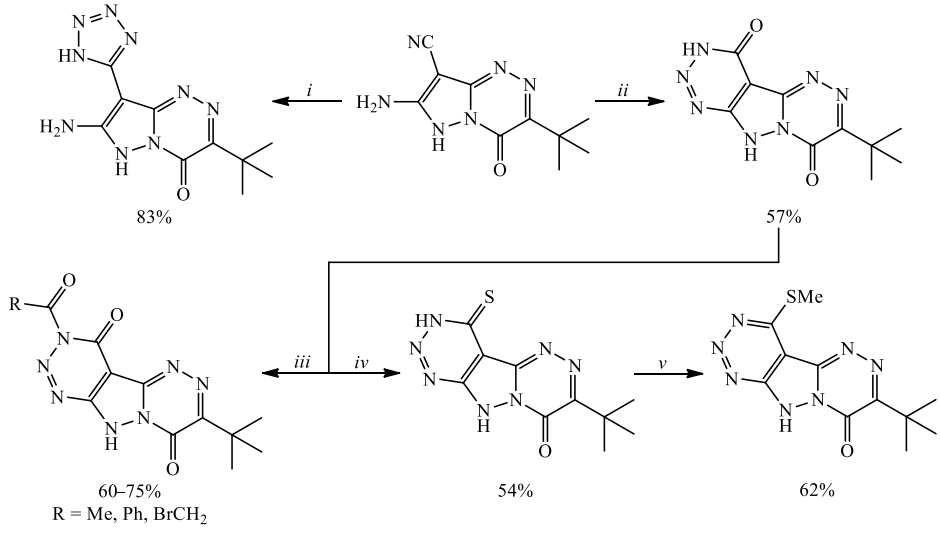


52–80%

R^1 = H, Me, NH_2; R^2 = H, CO_2Et, CN; R^3 = Ph, CO_2Et, *t*-Bu; R^4 = Alk, Bn; M^+ = Na^+, K^+, NBu_4^+; X = Hlg, TsO.

7-Амино-3-(*трет*-бутил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрил был использован как доступный предшественник для синтеза многих гетероциклических систем. Диазотирование карбонитрила $NaNO_2$ приводит к 3-*трет*-бутил[1,2,4]триазино[4',3':1,5]пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4,8(3*H*,9*H*)-диону, обработка которого P_2S_5 ведёт к тиоаналогу, а ацилирование позволяет получать продукты N-ацилирования. Действие на соединение азида натрия позволило замкнуть тетразольный цикл (схема 23.7) [954, 955].

Схема 23.7



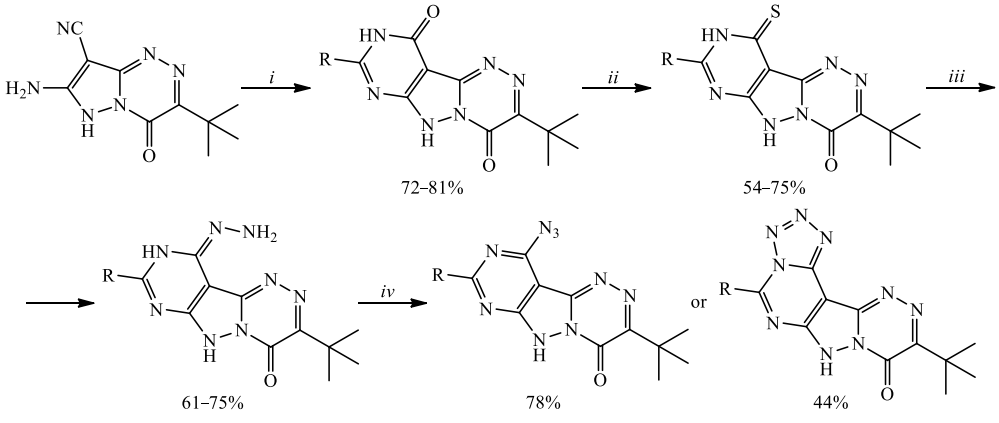
83% 57% 60–75% 54% 62%

R = Me, Ph, $BrCH_2$

i: NaN_3, NH_4Cl, DMF, Δ; *ii*: $NaNO_2$, HCl, H_2O; *iii*: RCOCl; *iv*: P_2S_5, Py, Δ; *v*: MeI, OH^-.

Кипячением производных карбоновых кислот с 7-амино-3-(*трет*-бутил)-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрилом получены производные пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиндионов, обработка которых P_2S_5 приводит к замещению оксогрупп на тиоксогруппы, действие гидразина приводит к гидразинолизу группы C^{11}=S и выделению гидразинопроизводных. 3-(*трет*-Бутил)-10-гидразоно-9,10-дигидропиримидо-[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он при обработке нитритом натрия в фосфорной или полифосфорной кислоте приводит к азиду и тетразолопроизводному соответственно (схема 23.8) [956].

Схема 23.8



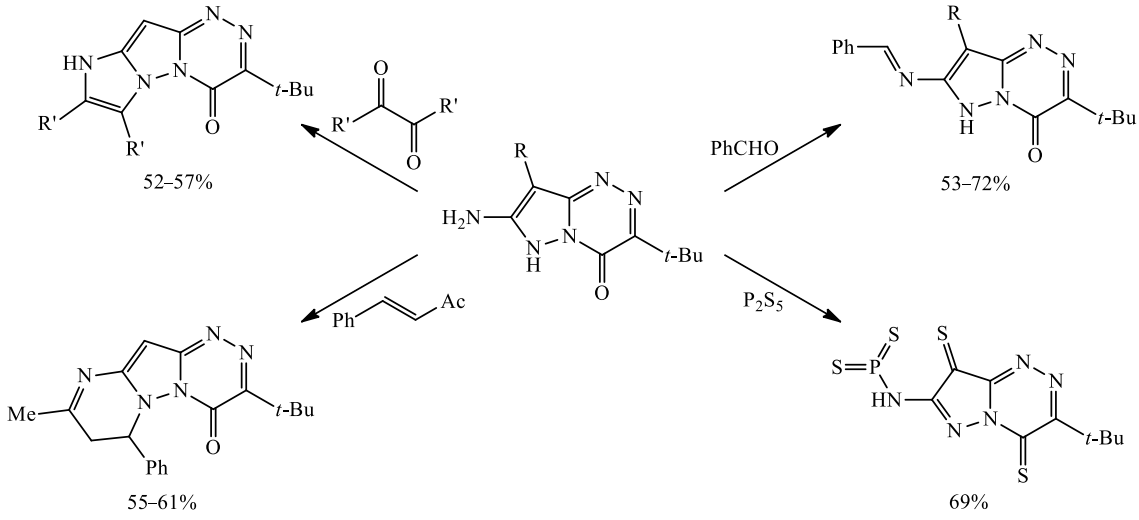
72–81% 54–75% 61–75% 78% or 44%

i: HCO_2H, Ac_2O or RCOCl, Δ; *ii*: P_2S_5, Py, Δ; *iii*: N_2H_4, *i*-PrOH, Δ; *iv*: $NaNO_2$, H^+.

Исходя из замещенных пиразолотриазинов получены и другие гетероциклические соединения. Так, взаимодействие 7-амино-3-(*трет*-бутил)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она с α-дикетонами приводит к замыканию нового пиразольного цикла с выделением 3-(*трет*-бутил)-7-*R*-8-*R'*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4(9*H*)-онов, а нагревание с бензальацетоном позволяет получать пиримидопроизводные.

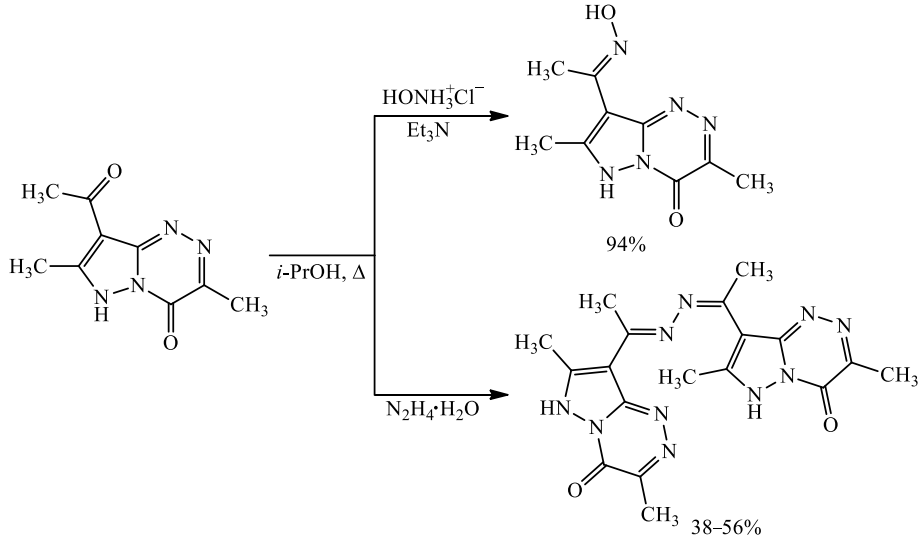
Конденсация с бензальдегидом приводит к иминам. Фосфорилирование аминогруппы с одновременным замещением оксо- и цианогруппы на тиоксогруппу происходит при нагревании соединения с пентасульфидом фосфора; выделен, предположительно, амид метадитиофосфорной кислоты (схема 23.9) [957].

Схема 23.9



Взаимодействие гидроксиламина с 8-ацил-3,7-диметилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онами ведёт к образованию соответствующих оксимов, которые были введены в реакцию с PhCOCl [958]. Взаимодействием с производными гидразина были получены гидразоны и азины (схема 23.10). Реакция проходит с образованием промежуточных стабильных 8-ацил-3,7-диметил-4-оксо-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-идов гидразиния, которые были выделены [958].

Схема 23.10



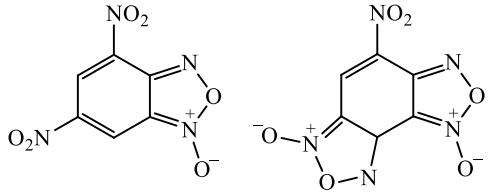
Пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины интенсивно исследуются на предмет биологической активности, ведутся разработки для использования в качестве практически полезных соединений. Таким образом, исследование реакционной способности и поиск новых методов синтеза этих соединений являются актуальной задачей.

———

24. Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета

Приоритетным направлением работы кафедры является синтез, исследование строения и реакционной способности производных нитробензоксадиазолов. Суперэлектрофильные свойства таких систем проявляются в их способности участвовать в S_NAr–S_EAr реакциях даже со слабыми электронейтральными С-нуклеофилами (типа дигидроберберина) и в необычных реакциях (4+2)- и (3+2)-циклоприсоединения. С помощью прямых методов определения NO *in vitro* и *in vivo*, подтвержденных квантово-химическими расчетами *in silico*, показана перспективность использования в интересах медицинской химии производных нитробензоксадиазолов в качестве экзогенных источников оксида азота(II).

Электронейтральные ароматические суперэлектрофилы – это обширный класс конденсированных π-дефицитных карбо- и гетероциклов, обладающих уникальной, разнообразной реакционной способностью в процессах нуклеофильного замещения и присоединения. Центральное место среди 10π-электронных суперэлектрофилов занимают производные динитробензофуроксана (DNBF), а среди 14π-электронных – производные нитробензодифуроксана (NBDF) [959].

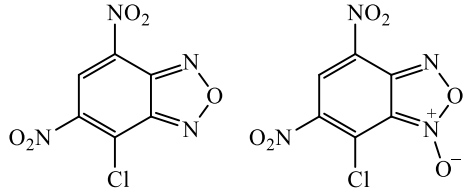


DNBF NBDF

Количественное определение реакционной способности DNBF и родственных ему соединений с помощью универсальной шкалы электрофильности Майра [960] показало, что электронейтральная молекула DNBF является более сильным электрофилом, чем катион 2,4-динитрофенилдиазония. Это обстоятельство и обусловливает термин *суперэлектрофил* по отношению к DNBF [961, 962]. Суперэлектрофильность DNBF объясняется электроноакцепторным действием нитрогрупп и фуроксанового цикла (эквивалентного приблизительно 1.5 нитрогруппам) и аномально низкой ароматичностью шестичленного карбоцикла, облегчающей образование комплекса Мейзенгеймера – ключевого интермедиата S_NAr реакций.

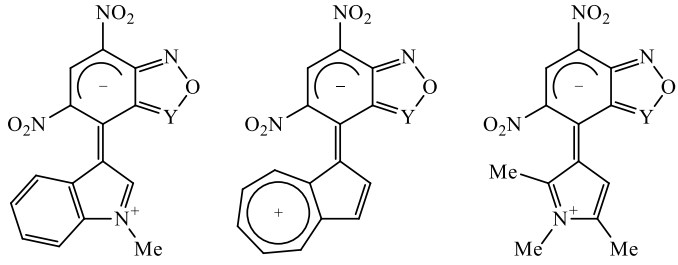
Количественное увеличение электрофильности приводит к появлению качественно иной по сравнению с нитроарилами или нитроазинами реакционной способности: S_NAr–S_EAr реакциям со слабыми нейтральными С-нуклеофилами; реакциям полярного (2+4)-, (4+2)- и (3+2)-циклоприсоединения; способностью генерировать NO *in vivo* и *in vitro*.

Реакционная способность нитробензофуроксанов выходит далеко за рамки процессов σ-комплексообразования с *O*-, *N*-, *S*-нуклеофилами и распространяется на реакции S_NAr даже со слабыми нейтральными *C*-нуклеофилами [963]. В то время как только очень сильные основания с pK_a≥9 удовлетворительно реагируют с 1,3,5-тринитро-2-хлорбензолом, Cl-замещенные производные динитробензофуразана и -фуроксана (DNBZ-Cl и DNBF-Cl) способны с легкостью при комнатной температуре в этиловом спирте вступать в реакции S_NAr со слабыми карбо- и гетероциклическими основаниями, такими как *N*-метилиндол (pK_a –2.32), азулен (pK_a –1.76) и 1,2,5-триметилпиррол (pK_a –0.49), приводя к продуктам замещения [964].



DNBZ-Cl DNBF-Cl

Это глубококрашенные стабильные вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей и обладающие заметным сольватохромизмом.

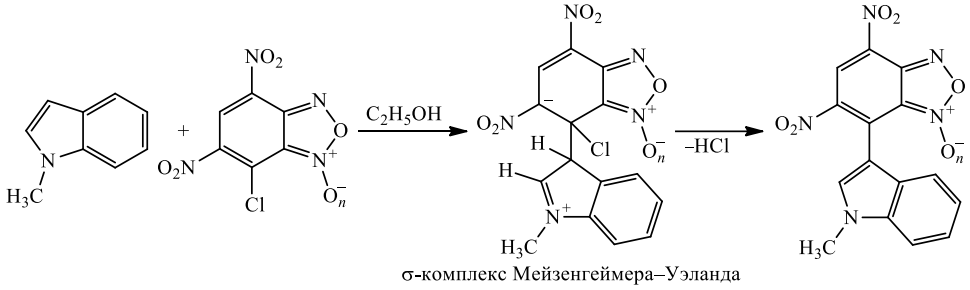


Y = N (Z), NO (F).

Значительный внутримолекулярный перенос заряда, отражаемый этими резонансными структурами, подтвержден методами УФ и ЯМР спектроскопии.

Подобные S_NAr–S_EAr реакции являются довольно редкими в органической химии процессами, протекающими через цвиттер-ионный комплекс Мейзенгеймера–Уэланда (схема 24.1). В реакции такого типа нам удалось вовлечь широкие ряды π-избыточных карбо- и гетероциклов, например, юлолидин, триметоксибензол [965], бензофульвен [966] и хроменоиндолизин [967].

Схема 24.1

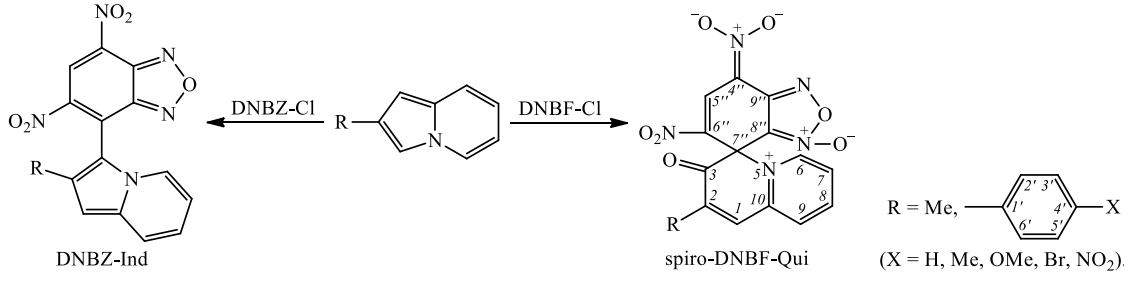


σ-комплекс Мейзенгеймера–Уэланда

n = 0, 1.

Близкие по строению DNBZ-Cl и DNBF-Cl реагируют с индолизинами по-разному: в первом случае образуется ожидаемый диарил DNBZ-Ind, а во втором – бетаин хинолизиния (spiro-DNBF-Qui) – биполярный спироциклический σ-комплекс (схема 24.2).

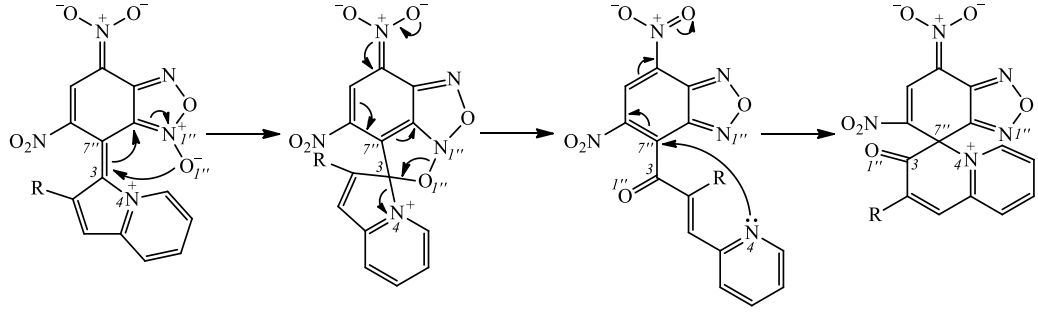
Схема 24.2



DNBZ-Ind spiro-DNBF-Qui (X = H, Me, OMe, Br, NO_2).

Внутримолекулярный перенос заряда является ключевым фактором, определяющим перегруппировку первоначально образующихся диарилов в спироаддукты (схема 24.3).

Схема 24.3

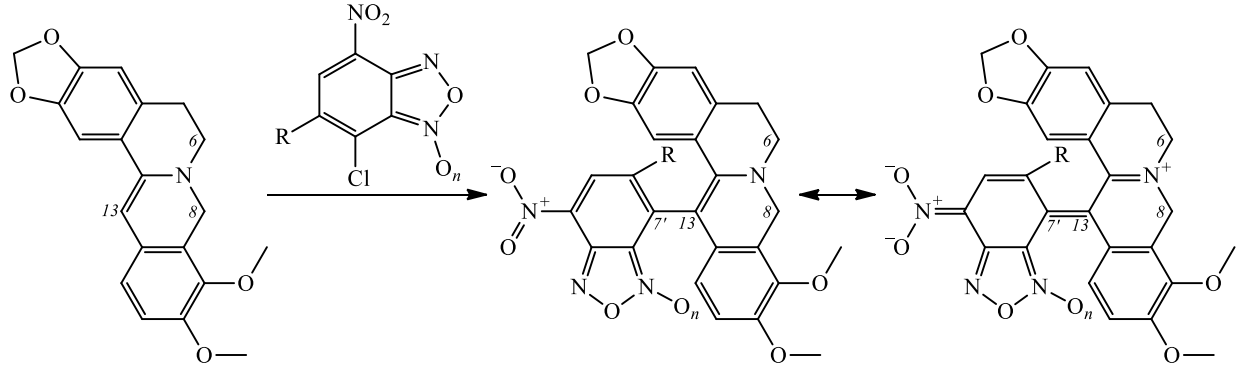


Существование метастабильных диарилов при взаимодействии с DNBF-Cl и его рециклизацию удалось зафиксировать с помощью ЯМР [968].

Новизна и привлекательность структур типа spiro-DNBF-Qui определяется, по крайней мере, двумя причинами. Во-первых, это ранее неизвестный пример биполярного спироциклического σ-комплекса, содержащего три атома углерода при спироузле. Во-вторых, наблюдаемое расширение цикла и трансформация индолизина в бетаин хинолизиния является неизвестным ранее превращением в химии индолизинов. Такие рециклизации удается провести также с производными дигидроиндолизина [969].

Для формирования новых углерод-углеродных связей с участием суперэлектрофилов типа DNBF-Cl и DNBZ-Cl могут быть использованы любые электронейтральные нуклеофилы с центрами атаки C(sp^2), например, дигидроберберин. Так, при атаке нуклеофильного атома C^{13} дигидроберберина соответствующим хлординитробензоксадиазолом или 7-хлорнитробензофуразаном быстро и с высоким выходом образуются глубокоокрашенные кристаллы. Несмотря на значительный интерес к химии производных берберина, ранее были известны лишь реакции алкилирования по атому C^{13} дигидроберберина [970]. Синтезированные системы могут быть представлены резонансными структурами, являющимися первыми примерами бетаиновых производных берберина с переносом заряда через систему сопряженных связей (схема 24.4).

Схема 24.4



R = H, n = 0; R = NO_2, n = 0, 1.

Перенос заряда в нитробензоксадиазолах приводит к тому, что они оказываются перспективными лигандами для координации с G-квадруплексами теломерных участков ДНК, управляющих, в том числе, процессами апоптоза раковых клеток. По данным молекулярного докинга в системе G4LDB.ORG [971], наиболее прочное связывание происходит с рыхлыми G-квадруплексами теломерных участков, образованными несколькими нитями ДНК (рис. 24.1). В ряду оксадиазолов активность находится в прямой зависимости от величин внутримолекулярного переноса заряда. Наиболее прочное связывание, по результатам моделирования, показало производное берберина с динитробензофуроксаном (DNBF-Ber) с последовательностью 3QSC.

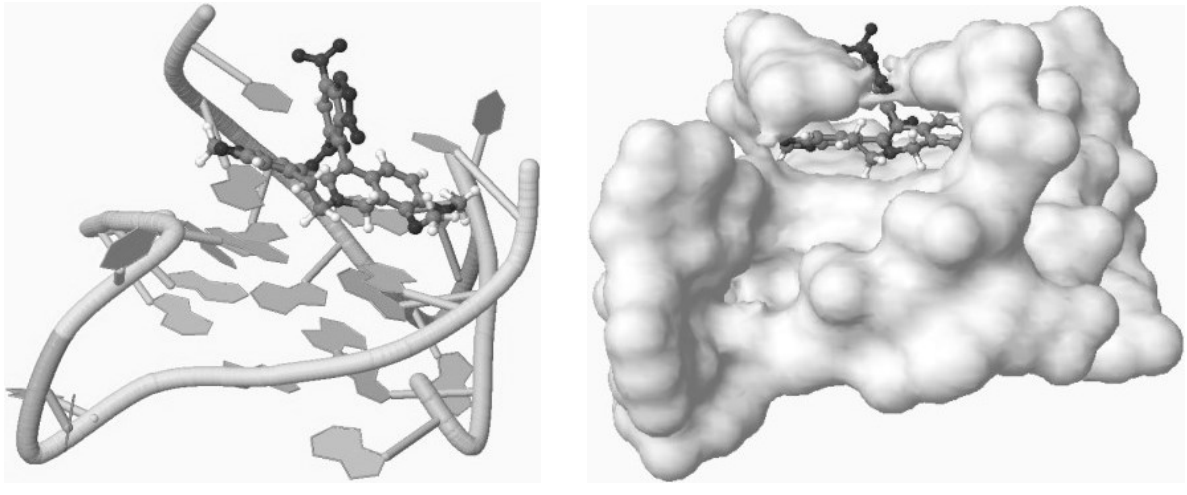
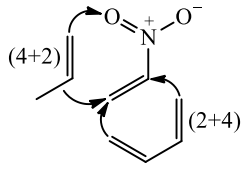


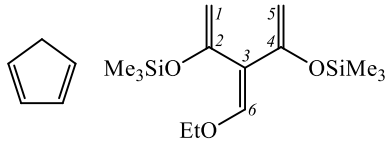
Рис. 24.1. Комплекс DNBF-Ber и G-квадруплекса 3QSC в условном представлении ДНК (слева) и с учетом ван-дер-ваальсовых радиусов в квадруплексе (справа), по результатам моделирования по программному комплексу G4LDB.ORG.

Как видно из рис. 24.1, производное DNBF-Ber образует интеркаляционный комплекс, в котором берберин-новый остов находится между двумя петлями нуклеиновой кислоты и координирован на четыре фрагмента гуанина. Нитроарильный фрагмент в ассоциате расположен под значительным углом к берберин-овому скелету и образует при этом две дополнительные водородные связи с группами NH тиминов [970].

Низкая ароматичность суперэлектрофилов, отражающаяся в значительной альтернации связей C–C шести-членного карбоцикла, позволяет им легко вступать в реакции (2+4)-циклоприсоединения с прямыми электрон-ными требованиями в качестве диенофила по фрагменту $C{=}C{-}NO_2$, а также в качестве гетеродиена C=C–N=O в реакции (4+2)-циклоприсоединения с обратными электронными требованиями.

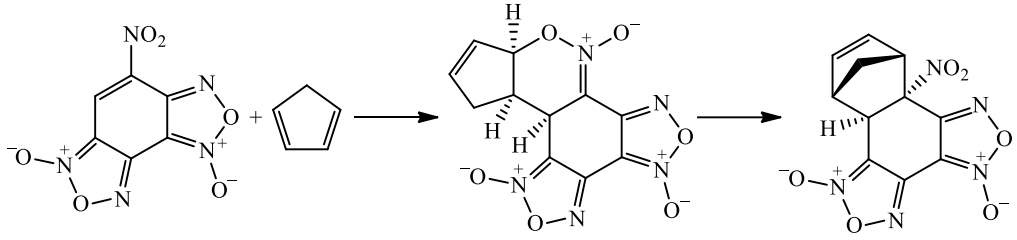


Наиболее интересные результаты получены при исследовании циклоприсоединения циклопентадиена и кросс-сопряженных триенов ([3]дендраленов).



При смешивании растворов нитробензодифуроксана NBDF и циклопентадиена в дихлорметане образуется продукт *эндо*-[2+4]-циклоприсоединения, строение которого подтверждено данными РСА (схема 24.5).

Схема 24.5



Однако квантово-химические расчеты DFT/B3LYP в базисе 6-31G* и *ab initio* (MP2/6-31G*) в газовой фазе и дихлорметане показали, что такая реакция протекает по механизму более сложному, чем концертное (одно-стадийное) присоединение диена к диенофилу.

В самом начале формируется предреакционный π-комплекс с межмолекулярным переносом заряда **ПРК1**, стабилизированный электронным переносом со связывающей молекулярной орбитали диеновой системы на соответствующую разрыхляющую молекулярную орбиталь диенофила. Далее через высокоасинхронное пере-ходное состояние **ПС1** происходит образование *эндо*-[4+2]-циклоаддукта **16** и, наконец, [3,3]-сигматропная перегруппировка Кляйзена в *эндо*-[2+4]-циклоаддукт **15** через переходное состояние **ПС2** (рис. 24.2). Теоре-тически возможное прямое (2+4)-циклоприсоединение (левая часть рисунка), во-первых, протекало бы с более высоким энергетическим барьером **ПС3** и, во-вторых, приводило бы не к *эндо*-, а к *экзо*-продукту циклопри-соединения **15'**.

Нам удалось экспериментально подтвердить рассчитанный механизм, зафиксировав образование промежу-точного продукта **16** при проведении реакции в ампуле ЯМР спектрометра. Мониторинг процесса методом ЯМР показал, что трансформация **16→15** практически полностью завершается в течение 5 часов [972].

Для неполярных и слабополярных реагентов реакции Дильса–Альдера считаются классическими примерами перициклических процессов, в которых разрыв–образование связей происходит согласованно, а стереохимиче-ский результат циклоприсоединения определяется *эндо*-правилом Альдера. Однако при очень больших вели-чинах электрофильности диенофила и нуклеофильности диена возможно протекание циклоприсоединения по цвиттер-ионному механизму, увеличивающему вероятность *экзо*-присоединения.

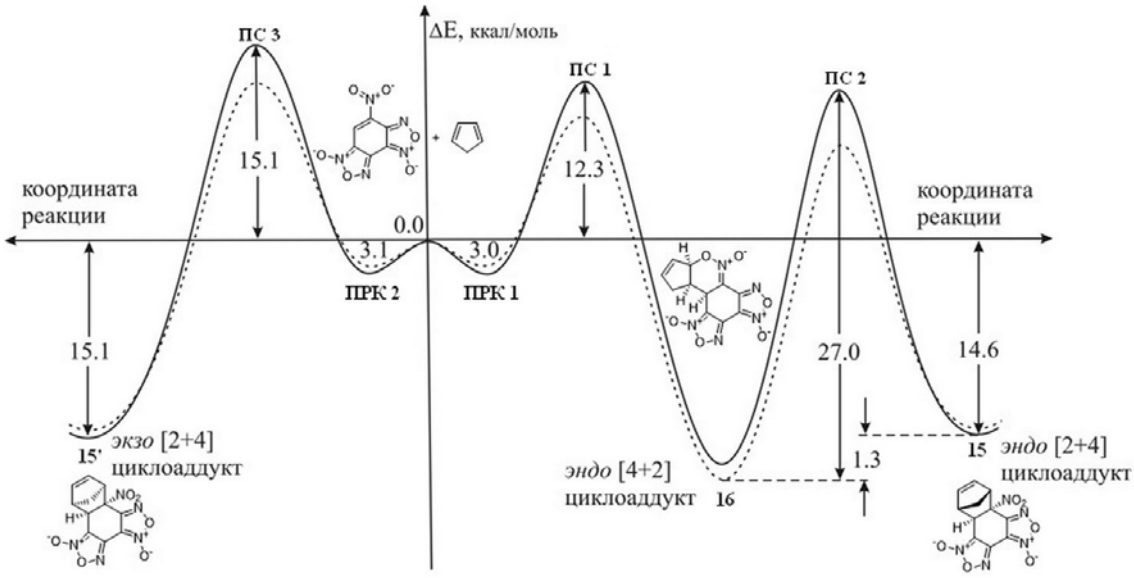


Рис. 24.2. Энергетический профиль реакции NBDF и циклопентадиена в газовой фазе (пунктир) и дихлорметане (сплошная линия).

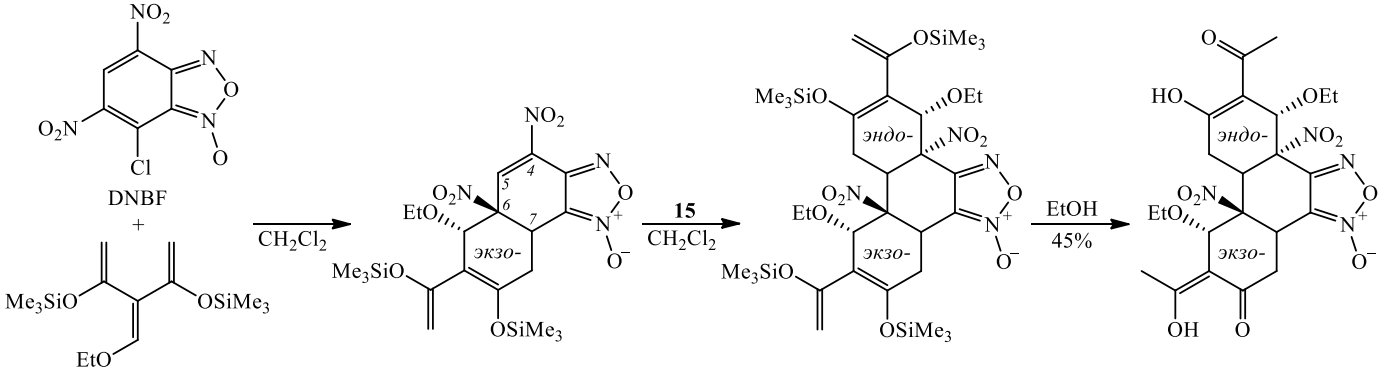
Предсказать механизмы электрофильных/нуклеофильных взаимодействий (включая реакции полярного циклоприсоединения) можно, используя индексы глобальной электрофильности (ω) реагентов, предложенные Парром [973]. Для их расчета используют энергии высшей занятой (ε_H) и низшей свободной (ε_Λ) орбиталей молекул в основном электронном состоянии:

$$\omega = \mu^2/2\eta;\ \mu = (\varepsilon_H + \varepsilon_\Lambda)/2;\ \eta = \varepsilon_\Lambda - \varepsilon_H.$$

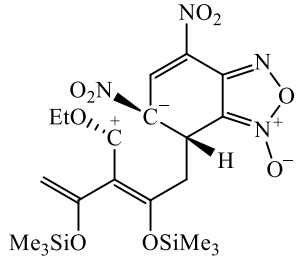
При этом полярность реакций Дильса–Альдера оценивается как разность Δω диена и диенофила.

Рассмотрим взаимодействие DNBF с дендраленом. Стереохимические результаты двух последовательных стадий циклоприсоединения определены с помощью РСА продукта гидролиза. Они существенно различаются: первая стадия (присоединение по более активной связи C^6–C^7) приводит к *экзо*-аддукту, а вторая (по связи C^4–C^5) – к *эндо*-аддукту (схема 24.6).

Схема 24.6



Для объяснения причин этих различий проведены DFT-расчеты механизма процесса в базисе B3LYP/6-31G*. Первое присоединение этоксидендралена к DNBF протекает не по согласованному, а по цвиттер-ионному механизму. При этом образовавшийся σ-комплекс находится в достаточно глубоком локальном минимуме ППЭ.



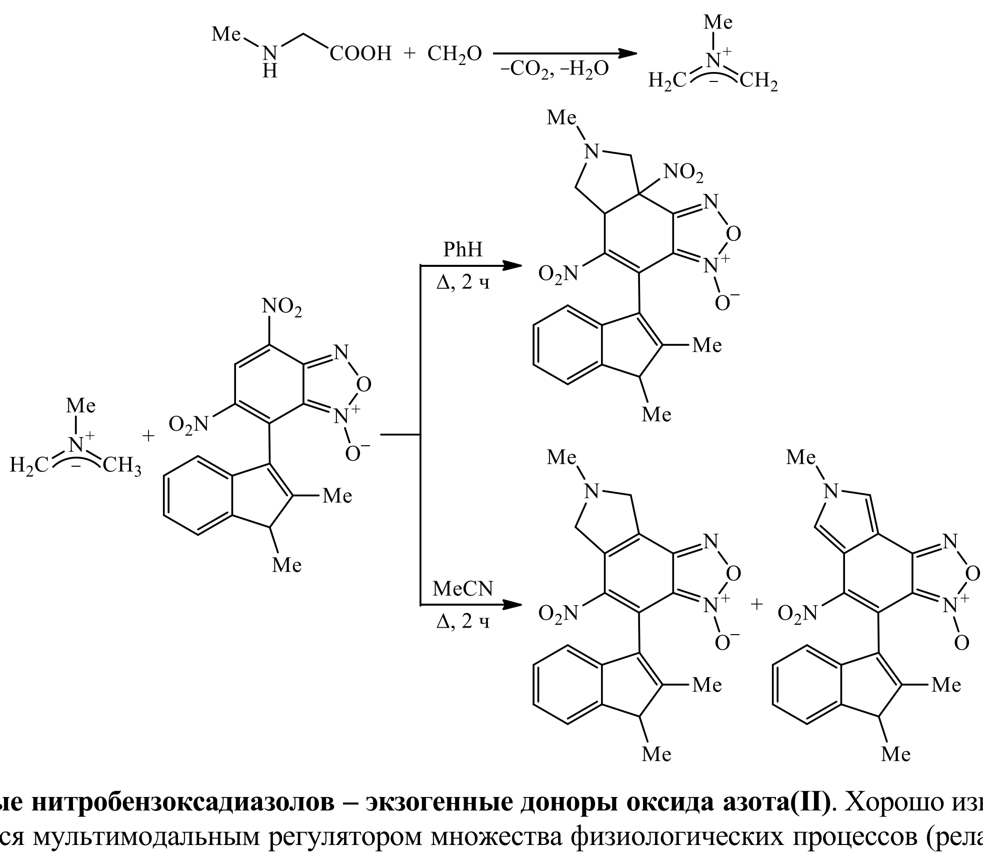
Далее цвиттер-ионный интермедиат циклизуется с образованием *экзо*-циклоаддукта с энергетическим выигрышем в 6.5 ккал/моль. Образование же *эндо*-циклоаддукта из σ-комплекса термодинамически менее выгодно – выигрыш в энергии в данном случае составляет всего 3.0 ккал/моль. Итак, первая молекула этокситриена присоединяется к DNBF против *эндо*-правила Альдера по цвиттер-ионному механизму [974].

Взаимодействующие этоксидендрален и динитробензофуроксан являются высокополярными системами с большой разницей в величинах глобальной электрофильности (Δω 4.68 эВ). (4+2)-Циклоприсоединение аналогичных по полярности систем – динитробензофуроксана и «диена Данишевского» также протекает через цвиттер-ионный интермедиат с последующим нарушением *эндо*-правила Альдера [975].

Образовавшийся на первой стадии *экзо*-циклоаддукт, очевидно, значительно менее электрофилен вследствие вывода нитрогруппы из цепи сопряжения и потери молекулой ароматичности по сравнению с исходной молекулой динитробензофуроксана (Δω 3.00 эВ). В результате вторая стадия развивается концертно как классическое циклоприсоединение и в соответствии с *эндо*-правилом Альдера.

Реакции (3+2)-циклоприсоединения нестабилизированных азометинилидов нам не удалось осуществить ни с одним из суперэлектрофилов. Наиболее вероятной причиной этого является избыточная реакционная способность обоих реагентов, неизменно приводящая к осмолению реакционной смеси. Однако использование в качестве диполярофилов продуктов C^7-арилирования позволило, во-первых, понизить электрофильность нитробензоксадиазольного фрагмента молекулы и, во-вторых, стерически блокировать наиболее реакционную связь C^6–C^7 DNBF. На схеме 24.7 приведено циклоприсоединение к индолильным производным DNBF, хотя подобные продукты (3+2)-циклоприсоединения были получены для различных 7-арил- и гетарилпроизводных нитробензоксадиазолов [965, 966]. Весьма ценным для последующих биоиспытаний является то, что препаративно удается выделить также системы последующего элиминирования и ароматизации [976].

Схема 24.7

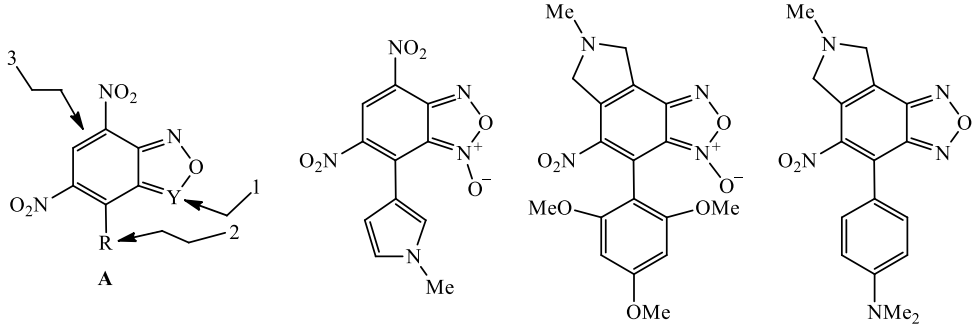


Производные нитробензоксадиазолов – экзогенные доноры оксида азота(II). Хорошо известно, что оксид азота(II) является мультимодальным регулятором множества физиологических процессов (релаксации сосудов, ингибирования агрегации тромбоцитов, работы иммунной и нервной систем), а также патологических состояний организма (инфекционных, воспалительных, опухолевых заболеваний) [977]. В целом, создание новых экзогенных доноров NO является одной из приоритетных задач медицинской химии, но ее решению во многом мешает отсутствие адекватных методов определения оксида азота: время жизни радикала NO *in vivo* составляет 10–20 с.

Одним из наиболее перспективных подходов к первичной оценке эффективности новых потенциальных доноров оксида азота является использование биосенсоров, объединяющих живые организмы и электронные модули. Совместно с В.А.Чистяковым (ЮФУ) для детектирования способности исследуемых веществ индуцировать SOX-оперон был использован биосенсор *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux), созданный с помощью введения плазмиды с опероном luxCDABE фотобактерии *Photorhabdus luminescens*, поставленным под контроль промотора pSoxS. Данная генетическая конструкция отвечает усилением биолюминесценции на присутствие во внутриклеточной среде соединений, генерирующих оксид азота(II).

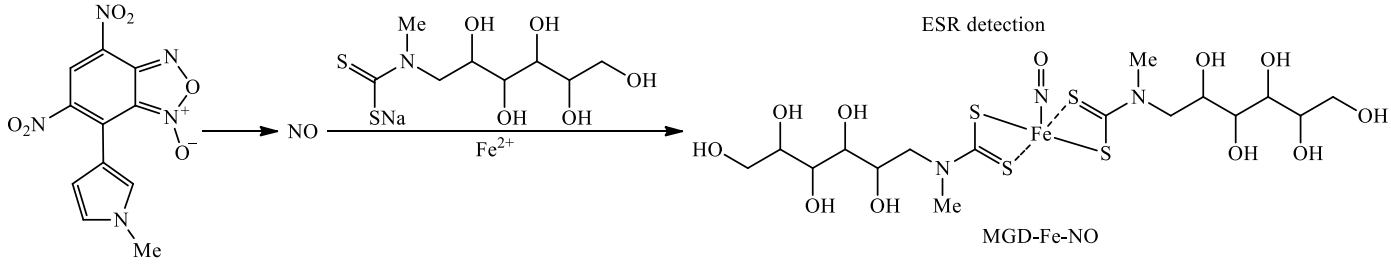
Вышеописанными методами нуклеофильного ароматического замещения и циклоприсоединения мы синтезировали ряд производных нитробензоксадиазолов, строение которых может быть представлено скаффолдом типа **A**, имеющим три точки диверсификации: 1 – азиновый атом азота либо его N-оксид, 2 – ароматический карбо- либо гетероцикл (например, пиррол, индол, индолизин), 3 – аннелированный в результате (3+2)-циклоприсоединения азометинилида пиррольный либо дигидропиррольный цикл (схема 24.8). В опытах *in vivo* было обнаружено, что полученные соединения обладают аномально высокой NO-донорной активностью, значительно превосходящей активность таких препаратов сравнения, как нитроглицерин и NOC-5 [978, 979].

Схема 24.8



Совместно с В.А.Сереженковым (ИХФ РАН) для прямого подтверждения NO-продуцирующей способности использован метод ЭПР с участием гидрофобных или гидрофильных спиновых ловушек NO: диэтилтиокарбамата или N-метил-D,L-глюкаминдитиокарбамата с солями железа(II) (схема 24.9). Использование подобных ловушек показало свою эффективность при оценке уровня NO в жидкостях и тканях животных в норме и при патологии [980].

Схема 24.9

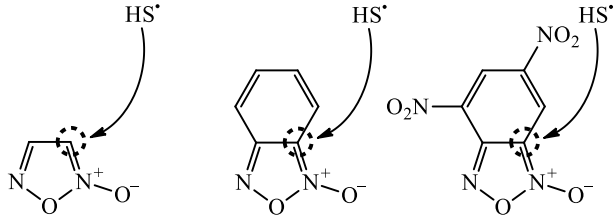


При введении в реакционную среду цистеина или сульфида натрия в процессе генерирования NO из нитробензоксадиазолов возможно также образование динитрозильных комплексов железа, существующих в виде димерной диамагнитной формы, находящейся в равновесии с парамагнитной мономерной формой [981].

Таким образом, было экспериментально получено доказательство того, что использование Lux-биосенсоров является корректным методом определения NO-донорной активности *in vivo.* Кроме того, стало очевидно, что выход оксида азота(II) увеличивается в присутствии тиолов [982]. Зафиксированное образование динитрозильных комплексов железа в случае тиол-зависимого генерирования оксида азота позволяет рассматривать производные нитробензоксадиазолов в качестве перспективных доноров NO как для прямого, так и для опосредованного действия.

Как известно, существует два основных способа повышения уровня NO в организме человека: стимуляция NO-синтазы и введение экзогенных источников NO, которые ферментативно или неферментативно (например, при действии эндогенных тиолов) высвобождают его в организме.

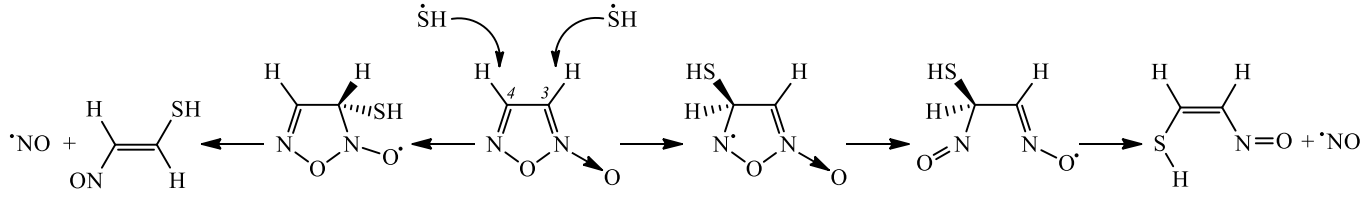
Поскольку тиол-зависимое генерирование NO было установлено экспериментально, мы провели квантовохимические DFT расчеты (функционал UB3LYP в базисе 6-311++G** с учетом эффектов сольватации) механизма тиол-индуцированного донирования оксида азота(II) фуроксанами и бензофуроксанами [983].



Ранее считавшийся общепринятым [984] механизм атаки фуроксанов тиолят-анионами термодинамически нереализуем не только для фуроксанов, но и для бензофуроксанов, так как протекает со значительным повышением свободной энергии Гиббса [983].

Нами впервые установлено, что эндогенные тиолы могут взаимодействовать с фуроксанами не в виде тиолят-анионов RS^-, а в виде радикалов $RS^{\cdot}$ (схема 24.10).

Схема 24.10



Для всех типов фуроксанов тиол-индуцируемое донирование оксида азота начинается с атаки сульфанил-радикалом ближайшего к N-оксидной функции атома углерода [985]. При этом именно первая стадия (присоединение модельного сульфанильного радикала $HS^{\cdot}$ к фуроксанам и бензофуроксанам) является лимитирующей, а понижение электрофильности фуроксанов коррелирует со снижением барьеров лимитирующих стадий и, вероятно, с повышением NO-индукции.

Изучение суперэлектрофильной активации (то есть количественного увеличения электрофильности, инициирующего появление качественно новых реакционных путей в процессах замещения, присоединения, циклоприсоединения и рециклизации) открывает пути к синтезу соединений, имеющих структурные мотивы, позволяющие *a priori* генерировать NO различными способами. Это может быть элиминирование HNO_2 в продуктах (3+2)-циклоприсоединения, и/или атака эндогенными тиолами фуроксанового цикла, или образование NO из нитрозогрупп в промежуточных состояниях 1,3-N-оксидной таутомерии. Исследования в этом направлении имеют значительный потенциал развития и, очевидно, требуют комплексного подхода и внимания специалистов различного профиля (химиков, биологов, фармакологов), к сотрудничеству с которыми наша кафедра всегда готова.

———

25. Кафедра органической химии РГУ им. А.Н.Косыгина

Кафедра организована в 2013 г. в результате объединения кафедры органической химии и химии красителей Московского государственного текстильного университета им. А.Н.Косыгина и кафедры органической химии Московского государственного университета дизайна и технологии.

Традиционная тематика научно-исследовательских работ кафедры логично обусловлена как профилем вышеуказанных объединившихся вузов, так и научными интересами ученых, руководивших кафедрами с момента их создания: академики АН СССР М.М.Шемякин и В.М.Родионов, членкор АН СССР Д.Н.Курсанов, профессора Б.М.Богословский, Е.А.Смирнов, Я.Я.Макаров-Землянский, Ю.А.Романов, А.Г.Репин, заслуженный деятель науки и техники СССР Г.А.Швехгеймер.

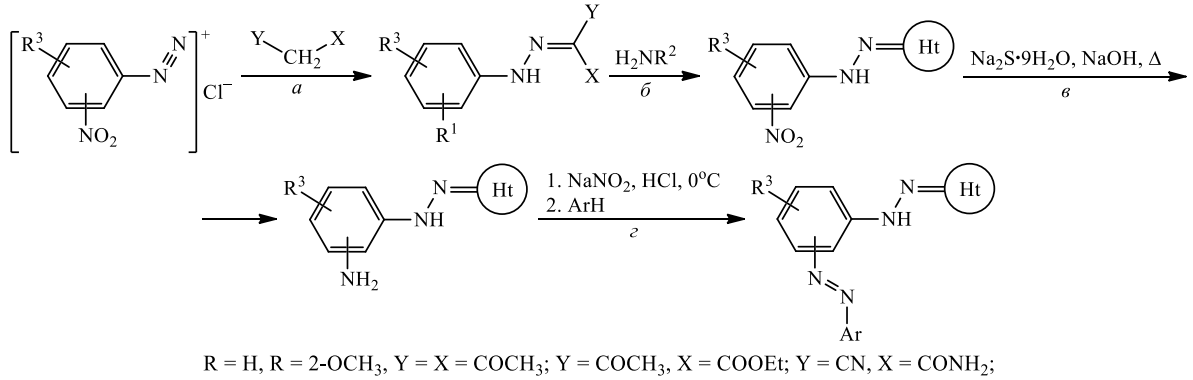
Одним из направлений научных исследований, системно развивающихся на кафедре, является синтез и исследование свойств красителей различных классов, способных колорировать текстильные и другие материалы, обеспечивая высокую устойчивость окраски к физико-химическим воздействиям и одновременно биозащиту материала от разрушения плесневыми грибами, что особенно важно для материалов, эксплуатирующихся в условиях повышенной влажности и температуры, а также для изделий специального назначения (вооруженные силы, МЧС и т.п.). Использование подобных красителей в промышленности позволяет совместить процессы колорирования и биоцидной отделки, что улучшает технико-экономические показатели процесса.

В течение последних 8–10 лет сотрудниками кафедры синтезировано более 200 новых органических соединений – полупродуктов для синтеза красителей и более 250 новых азокрасителей на их основе. Выявлен ряд фрагментов-биофоров, как правило, – пяти- и шестичленные азотистые гетероциклы, введение которых в состав молекулы позволяет получать азосоединения с требуемыми свойствами. Проведен цикл испытаний синтезированных соединений в центре биологического контроля лаборатории микрофильмирования и реставрации документов РГАНТД по модифицированному методу [986]. Полученные результаты явились основой для дизайна и направленного синтеза красителей, способных на уровне 90% от эталона проявлять биостойкость к действию плесневых грибов (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum*, *Ulocladium atrium*, *Chaetomium globosum* и др.) [987–989].

На кафедре разработан метод синтеза целевых биоцидных азосоединений, основанный на постадийном формировании в молекуле хромофорной системы (цвет) и биофорного фрагмента (фунгицидность). Полученные разработанным методом азосоединения являются эффективными красителями для колорирования волокон различной химической природы и способны придавать окрашенным материалам высокую фунгицидную активность. Данный подход был реализован по двум схемам [990].

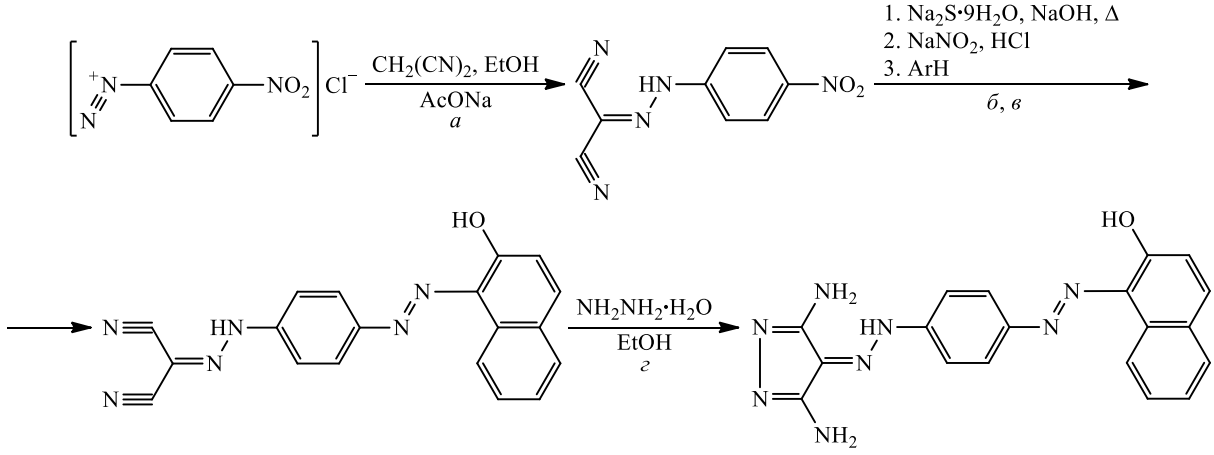
Первая схема синтеза включает следующие стадии: азосочетание диазокомпоненты, содержащей в арильном радикале нитрогруппу, с разнообразными метиленактивными соединениями (*а*); формирование биофорного фрагмента (синтез гетероцикла) циклизацией с участием функциональных групп гидразоносоединения (*б*); восстановление нитрогруппы в арильном фрагменте полученного азосоединения (*в*); формирование хромофорной системы в результате последовательных реакций диазотировнаия и азосочетания (*г*) (схема 25.1).

Схема 25.1



Альтернативная схема синтеза включает следующие стадии: азосочетание диазокомпоненты, содержащей в арильном радикале нитрогруппу с разнообразными метиленактивными соединениями (*а*); восстановление нитрогруппы в арильном фрагменте полученного азосоединения (*б*); формирование хромофорной системы в результате последовательных реакций диазотирования и азосочетания (*в*); формирование биофорного фрагмента (синтез гетероцикла) (*г*) (схема 25.2).

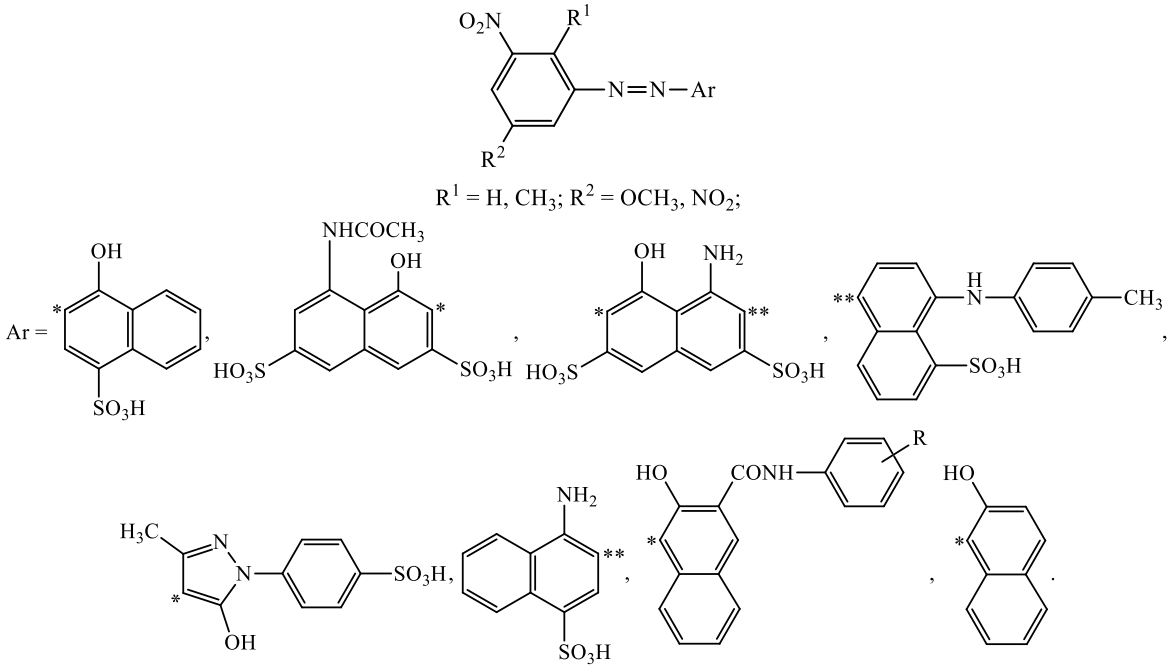
Схема 25.2



В последние годы на кафедре развивается направление, связанное с химической трансформацией 2,4,6-тринитротолуола (Тротил) в востребованные химические продукты мирного назначения. Работы проводятся совместно с сотрудниками лаборатории №18 ИОХ РАН в области исследований превращения тротила в сырье «двойного назанчения», а также утилизации «демилитаризованного» тротила, изъятого из снятых с вооружения боеприпасов [991].

На основе аминов, полученных селективным восстановлением тротила, а также 1,3,5-тринитробензола синтезирована серия азокрасителей и азопигментов, ряд которых обладает повышенной термостабильностью (до 350°C) (схема 25.3) [992].

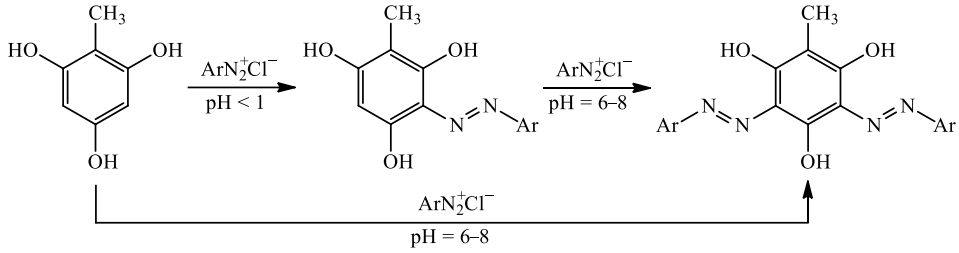
Схема 25.3



На базе другого продукта химической трансформации тротила – 2,4,6-тригидрокситолуола (метилфлороглюцин), обладающего высоким синтетическим потенциалом, получены органические соединения разнообразного строения.

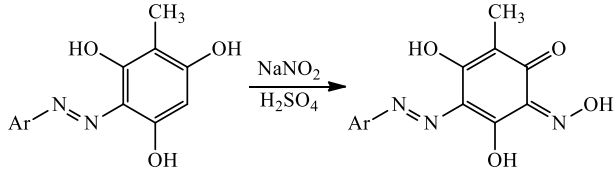
Разработаны методы селективного синтеза и наработаны образцы более 130 моно- и бисазосоединений и установлено, что все они в зависимости от химического строения могут быть рекомендованы в качестве красителей для колорирования текстильных материалов из волокон различной природы а также для меха, дерева, пластмасс (схема 25.4) [993].

Схема 25.4



На основе ряда моноазопроизводных метилфлороглюцина впервые синтезирована серия его азонитрозопроизводных, представляющих практический интерес в качестве как красителей, так и модификаторов полимерных материалов, придающих последним сорбционноактивные, а в ряде случаев и фунгицидные свойства (схема 25.5).

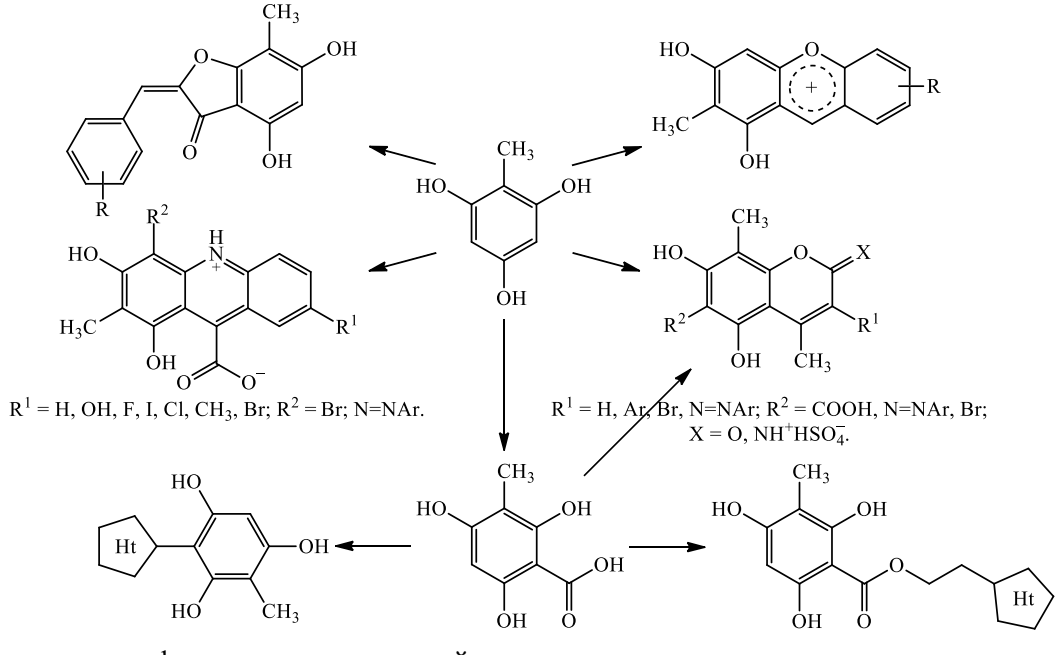
Схема 25.5



Еще одним синтетическим направлением использования метилфлороглюцина является синтез на его основе шестичленных конденсированных O,N-гетероциклических соединений – синтетических аналогов природных соединений [994, 995].

Вследствие особенностей строения метилфлороглюцин в зависимости от типа реагента и условий реакций может образовывать в реакции циклоконденсации региоизомеры. Подобраны условия региоселективного проведения отдельных реакций (схема 25.6).

Схема 25.6



В ходе исследования физико-химических свойств синтезированных гетероциклических соединений ряд из них проявили выраженные люминесцентные свойства и представляют интерес для разработки новых люминофоров.

Результаты компьютерного скрининга биофизических характеристик, биологической активности и острой токсичности синтезированных в работе полициклических соединений позволяют сделать вывод о целесообразности использования синтезированных продуктов как объектов для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна перспективных лекарственных средств.

Исследование биологической активности синтезированных полициклических соединений *in vitro* показало умеренную ингибирующую активность в отношении изученных тест-штаммов. Исследованные соединения проявили высокую активность в отношении гриба *Candida albicans*.

Результаты микологических исследований серии О-содержащих гетероциклических соединений позволяют заключить, что ряд протестированных соединений представляют интерес в качестве среднеактивных фунгицидов против отдельных видов грибов, развивающихся на текстильных материалах. Синтезированные производные дигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-она обладают выраженными антиоксидантными свойствами.

Вышеприведенные результаты дают основания сделать вывод, что синтетический потенциал метилфлороглюцина позволяет рассматривать его в качестве перспективного соединения-платформы в арсенале объектов малотоннажной химии.

На кафедре эффективно ведутся работы по синтезу органических соединений, обладающих специфическими лигандными свойствами и используемых для модификации природных и синтетических волокон с целью получения эффективных хемосорбционных материалов и изделий. В результате многолетних исследований по взаимодействию красителей с хелатирующими группами с ионами металлов и наноразмерных частиц серебра разработана технология получения наномодифицированных текстильных материалов, реализованная на ряде предприятий. По разработанной технологии выпускаются чулочно-носочные изделия, термобелье, верхний трикотаж, армейская форма, обладающие биоцидными свойствами. Использующаяся технология обеспечивает высокую устойчивость биоцидного действия после многократных стирок [996–998].

26. Заключение

Главная задача данного обзора в налаживании связей и контактов с коллегами. Мы надеемся, что картина развития органической химии в университетах России, данная в этом обзоре, будет полезна всем коллегам, работающим в этой интереснейшей области науки.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда, Российского фонда фундаментальных исследований, Министерства образования и науки РФ, Федеральной целевой программы, Совета по грантам при Президенте РФ, Правительства Самарской области, Южного федерального университета: Антипин И.С. (раздел 2) благодарит Минобрнауки России за поддержку исследований в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности (4.1493.2017/4.6 и 4.5151.2017/6.7); Синяшин О.Г. (раздел 3) благодарит РНФ за предоставление гранта для проведения научного исследования (грант № 14-23-00073-п); Вацадзе С.З. (раздел 5) благодарит РНФ за финансовую поддержку работ по радиофармацевтике (грант № 16-13-00114), РФФИ за финансовую поддержку работ по ферроценсодержащим полимерам (грант № 17-53-53131) и работ по биовизуализации (грант № 16-29-10755); Ненайденко В.Г. (раздел 5) выражает благодарность РФФИ (проекты № 16-29-10669 офи-м, 17-53-45068 инд-а); Негребецкий В.В. с сотр. (раздел 6) благодарит РФФИ за финансовую поддержку (грант 16-03-00957); Щекотихин А.Е. (раздел 7) благодарит РНФ за финансовую поддержку исследований по разработке методов модификации олигомицина А (грант № 15-15-00141); Тихомиров А.С. (раздел 7) благодарит Совет по грантам при Президенте РФ (программа господдержки молодых российских ученых, грант МК-2474.2018.3); Травень В.Ф. (раздел 7) благодарит РФФИ за оказанную поддержку (грант №17-03-00478а); Воскресенский Л.Г. с сотр. (раздел 8) благодарят поддержку Программы РУДН «5-100», РФФИ (грант № 17-53-560020) и Министерство образования и науки Российской Федерации (проект 4.1154.2017/4.6); Стужин П.А. с сотр. (раздел 9, стр. 246-248) благодарит проекты РНФ (грант № 17-13-01522) и РФФИ (грант № 16-03-01048); Голубчиков О.А. с сотр. (раздел 9, стр. 241-245) благодарит проект РНФ (грант № 14-23-00204п) и базовую часть государственного задания (№ 4.7305.2017/8.9); Федоров А.Ю. с сотр. (раздел 10) благодарят РНФ за финансовую поддержку (грант № 16-13-10248); Филимонов В.Д. и Краснокутская Е.А. (раздел 11) благодарят РФФИ за финансовую поддержку (грант № 17-03-01097); Колобов А.В. (раздел 13) благодарит РНФ за финансовую поддержку работ (грант № 15-16- 00019); Климоч-

кин Ю.Н., Осянин В.А. и Резников А.Н. (раздел 16) выражают благодарность РФФИ и Правительству Самарской области за финансовую поддержку исследований, представленных в настоящем обзоре (проекты № 17-03-01158 а, 17-03-01292 а, 17-43-630304 р_Поволжье_а); Фисюк А.С. с сотрудниками (раздел 17) благодарят Министерство образования и науки РФ за финансовую поддержку работы (проект 4.1657.2017/4.6); Аксенов Н.А. (раздел 18) благодарит РНФ за финансовую поддержку (грант № 17-73-10301); Грачев М.К. (раздел 19) благодарит РФФИ (грант № 16-03-00444); Коротеев М.П. (раздел 19) благодарит РФФИ (грант № 15-03-04925); Масленникова В.И. (раздел 19) благодарит РФФИ (грант № 15-03-03345); Брель А.К. и Лисина С.В (раздел 20) благодарят РФФИ за финансовую поддержку (грант № 15-43-02445); Шихалиев Х.С. с сотр. (раздел 21) благодарит Минобрнауки России за поддержку исследований в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2017-2019 годы (№ 4.3633.2017/4.6.); Курбатов С.В. с соавт. (раздел 24) благодарят внутренний грант Южного федерального университета (№ ВнГр-07/2017-11).

Список литературы

1. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гущин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1257.
2. Белецкая И.П., Лукашев Н.В., Вацадзе С.З., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Белавин И.Ю., Буцеева А.А., Белобородов В.Л., Селиванова И.А., Ильясов И.Р., Невская Е.Ю., Сорокина Е.А., Сырбу С.А., Усольцева Н.В., Данилин А.А., Нечаева О.Н., Пурыгин П.П., Дерябина Г.И., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Овчаров С.Н., Гаврилова Е.Л., Урядов В.Г., Захаров В.М., Синяшин О.Г., Клочкова И.Н., Крылатова Я.Г., Скорняков Ю.В., Овчинников К.Л., Колобов А.В., Кустова Т.П. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1415.
3. Антипин И.С., Казакова Э.Х., Хабихер В.Д., Коновалов А.И. *Усп. хим*. **1998**, *67*, 995. [Antipin I.S., Kazakova E.Kh., Habicher W.D., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 905.]
4. Коновалов А.И., Антипин И.С., Мустафина А.Р., Соловьева С.Е., Подъячев С.Н. *Коорд. хим*. **2004**, *30*, 243. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Mustafina A.R., Solov'eva S.E., Pod'yachev S.N. *Russ. J. Coord. Chem.* **2004**, *30*, 227.]
5. Konovalov A.I., Antipin I.S. *Mendeleev Commun.* **2008**, 229.
6. Solovieva S.E., Burilov V.A., Antipin I.S. *Macroheterocycles*. **2017**, *10*, 134.
7. Stoikov I.I., Omran O.A., Solovieva S.E., Latypov Sh.K., Enikeev K.M., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 1469.
8. Соловьева С.Е., Грюнер М., Омран А.О., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А., Хабихер В.Д., Антипин И.С., Коновалов А.И. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2005**, *54*, 2041. [Solovieva S.E., Grüner M., Omran A.O., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Habicher W.D., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2104.]
9. Соловьева С.Е., Клешнина С.Р., Козлова М.Н., Галиуллина Л.Ф., Латыпов Ш.К., Губайдуллин А.Т., Антипин И.С., Коновалов А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2008**, *57*, 1448. [Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Kozlova M.N., Galiullina L.F., Latypov Sh.K., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 1477.]
10. Тюфтин А.А., Соловьева С.Е., Муравьев А.А., Полянцев Ф.М., Латыпов Ш.К., Антипин И.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, *58*, 145. [Tyuftin A.A., Solovieva S.E., Murav′ev A.A., Polyantsev F.M., Latypov Sh.K., Antipin I.S. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 145.]
11. Соловьева С.Е., Омран А.О., Грюнер М., Хабихер В.Д., Антипин И.С., Коновалов А.И. *ЖСХ.* **2005**, *46*, 19. [Solov'eva S.E., Omran A.O., Gruener M., Habicher W.D., Antipin I.S., Konovalov A.I. *J. Struct. Chem.* **2005**, *46(Suppl.)*, 16.]
12. Omran O.A., Antipin I.S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78*, 121.
13. Stoikov I.I., Galukhin A.V., Zaikov E.N., Antipin I.S. *Mendeleev Commun*. **2009**, *19*, 193.
14. Galukhin A.V., Zaikov E.N., Antipin I.S., Konovalov A.I., Stoikov I.I. *Macroheterocycles.* **2012**, *5*, 266.
15. Муравьев А.А., Галиева Ф.Б., Стрельник А.Г., Нугманов Р.И., Грюнер М., Соловьева С.Е., Латыпов Ш.К., Антипин И.С., Коновалов А.И. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1360. [Murav'ev A.A., Galieva F.B., Strel'nik A.G., Nugmanov R.I., Grüner M., Solov'eva S.E., Latypov Sh.K., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1334.]
16. Epifanova N.A., Popova E.V., Solovieva S.E., Latypov Sh.K., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Macroheterocycles.* **2013**, *6*, 47.
17. Kozlova M.N., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Dalton Trans.* **2007**, 5126.
18. Ovsyannikov A., Lang M.N., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 116.
19. Ovsyannikov A., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 9946.
20. Ovsyannikov A.S., Noamane M.H., Abidi R., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Cryst. Eng. Commun.* **2016**, *18*, 691.
21. Kozlova M.N., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Chem. Commun*. **2009**, 2514.
22. Муравьев А.А., Бурилов В.А., Соловьева С.Е., Стрельник А.Г., Латыпов Ш.К., Базанова О.Б., Шарафутдинова Д.Р., Антипин И.С., Коновалов А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *63*, 214. [Murav'ev A.A., Burilov V.A., Solovieva S.E., Strel'nik A.G., Latypov Sh.K., Bazanova O.B., Sharafutdinova D.R., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 214.]
23. Galukhin A.V., Shabalin K.V., Antipin I.S., Konovalov A.I., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 41.
24. Galukhin A.V., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 82.
25. Mostovaya O.A., Agafonova M.N., Galukhin A.V., Khayrutdinov B.I., Islamov D., Kataeva O.N., Antipin I.S., Konovalov A.I., Stoikov I.I. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 57.
26. Stoikov I.I., Yushkova E.A., Zhukov A.Yu., Zharov I., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 7489.

27. Stoikov I.I., Yushkova E.A., Zhukov A.Yu., Zharov I., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 7112.
28. Stoikov I.I., Yushkova E.A., Bukharaev A.A., Biziaev D.A., Selivanovskaya S.Yu., Chursina M.A., Antipin I.S., Konovalov A.I., Zharov I. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 1177.
29. Юшкова Е.А., Зайков Е.Н., Стойков И.И., Антипин И.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, *58*, 101. [Yushkova E.A., Zaikov E.N., Stoikov I.I., Antipin I.S. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 101.]
30. Жуков А.Ю., Финк Т.А., Стойков И.И., Антипин И.С. *Изв. АН. Сер. хим*. **2009**, *58*, 982. [Zhukov A.Yu., Fink T.A., Stoikov I.I., Antipin I.S. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1007.]
31. Stoikov I.I., Zhukov A.Yu., Agafonova M.N., Sitdikov R.R., Antipin I.S., Konovalov A. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 359.
32. Andreyko E.A., Padnya P.L., Stoikov I.I. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 527.
33. Клешнина С.Р., Лонг Н.Ф., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 443. [Kleshnina S.R., Long N.F., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 430.]
34. Stoikov I.I., Nasibullin R.Z., Smolentsev V.A., Gafiullina L.I., Zhukov A.Yu., Puplampu J.B., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 248.
35. Stoikov I.I., Yushkova E.A., Zharov I., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 7109.
36. Yushkova E.A., Stoikov I.I., Zhukov A.Yu., Puplampu J.B., Rizvanov I.Kh., Antipin I.S., Konovalov A.I. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3906.
37. Овсянников А.С., Ферлэй С., Соловьёва С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И., Киритсакас Н., Хоссейни М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1955. [Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1955.]
38. Ovsyannikov A., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Inorg. Chem*. **2013**, *52*, 6776.
39. Соловьева С.Е., Попова Е.В., Омран А.О., Губайдуллин А.Т., Харламов С.В., Латыпов Ш.К., Антипин И.С., Коновалов А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, *60,* 476. [Solovieva S.E., Popova E.V., Omran A.O., Gubaidullin A.T., Kharlamov S.V., Latypov Sh.K., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Bull*. **2011**, *60*, 486.]
40. Коваленко В.И., Чернова А.В., Борисоглебская Е.И., Кацуба С.А., Зверев В.В., Шагидуллин Р.Р., Антипин И.С., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Коновалов А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2002**, *51*, 825. [Kovalenko V.I., Chernova A.V., Borisoglebskaya E.I., Katsyuba S.A., Zverev V.V., Shagidullin R.R., Antipin I.S., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 825.]
41. Katsyuba S., Kovalenko V., Chernova A., Vandyukova E., Zverev V., Shagidullin R., Antipin I., Solovieva S., Stoikov I., Konovalov A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2558.
42. Ovsyannikov A., Ferlay S., Solovieva S., Antipin I., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Dalton Trans.* **2014**, *43* (1), 158.
43. Ovsyannikov A., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Cryst. Eng. Commun.* **2014**, *16* (18), 3765.
44. Ovsyannikov A.S., Epifanova N.A., Popova E.V., Kyritsakas N., Ferlay S., Hosseini M.W., Latipov S.K., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A I. *Macroheterocycles*. **2014**, *7* (2), 189.
45. Ovsyannikov A., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Macroheterocycles*. **2015** , *8* (2), 113.
46. Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Macroheterocycles*. **2016**, *9* (1), 17.
47. Ovsyannikov A., Lang M., Ferlay S., Solovieva S., Antipin I., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Cryst. Eng. Commun*. **2016**, *18*, 8622.
48. Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Macroheterocycles.* **2017,** *10* (2),1 47.
49. Chernova E.F., Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. *Mendeleev Commun*. **2017**, *27*, 260.
50. Burilov V.A., Nugmanov R.I., Ibragimova R.R., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Mendeleev Commun*. **2015**, *25* (3), 177.
51. Burilov V.A., Mironova D.A., Ibragimova R.R., Solovieva S.E., König B., Antipin I.S. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 101177.
52. Бурилов В.А., Ибрагимова Р.Р., Нугманов Р.И., Ситдиков Р.Р., Исламов Д.Р., Катаева О.Н., Соловьева С.Е., Антипин И.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64,* 2114. [Burilov V.A., Ibragimova R.R., Nugmanov R.I., Sitdikov R.R., Islamov D.R., Kataeva O.N., Solov'eva S.E., Antipin I.S. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 2114.]
53. Burilov V.A., Mironova D.A., Ibragimova R.R., Nugmanov R.I., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Coll. Surf. A. Physicochem. Engineering Aspects*. **2017**, *515*, 41.
54. Burilov V., Mironova D.A., Ibragimova R.R., Solovieva S.E., Antipin I.S. *BioNanoSci.* **2016**, *6* (4), 427.
55. Ibragimova R.R., Burilov V.A., Aimetdinov A.R., Mironova D.A., Evtugyn V.G., Osin Y.N., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Macroheterocycles*. **2016**, *9* (4), 433.
56. Burilov V., Valiyakhmetova A., Mironova D., Safiullin R., Kadirov M., Ivshin K., Kataeva O., Solovieva S., Antipin I. *RSC Adv*. **2016**, *6* (50), 44873.
57. Stoikov I.I., Yantemirova A.A., Nosov R.V., Rizvanov I.Kh., Julmetov A.R., Klochkov V.V., Antipin I.S., Konovalov A.I., Zharov I. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3225.
58. Stoikov I.I., Yantemirova A.A., Nosov R.V., Julmetov A.R., Klochkov V.V., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 41.
59. Stoikov I.I., Mostovaya O.A., Yakimova L.S., Yantemirova A.A., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 359.
60. Stoikov I.I., Mostovaya O.A., Yantemirova A.A., Antipin I.S., Konovalov A.I. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 21.
61. Agafonova M.N., Mostovaya O.A., Antipin I.S., Konovalov A.I., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 80.
62. Padnya P.L., Andreyko E.A., Gorbatova P.A., Parfenov V.V., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 1671.
63. Andreyko E.A., Padnya P.L., Daminova R.R., Stoikov I.I. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3556.
64. Andreyko E.A., Padnya P.L., Stoikov I.I. *Coll. Surf. A.* **2014**, *454*, 74.
65. Padnya P.L., Andreyko E.A., Mostovaya O.A., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5894.
66. Shurpik D.N., Yakimova L.S., Makhmutova L.I., Makhmutova A.R., Rizvanov I.K., Plemenkov V.V., Stoikov I.I. *Macroheterocycles.* **2014**, *7*, 351.
67. Shurpik D.N., Padnya P.L., Makhmutova L.I., Yakimova L.S., Stoikov I.I. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 9215.
68. Shurpik D.N., Yakimova L.S., Rizvanov I.K., Plemenkov V.V., Stoikov I.I. *Macroheterocycles.* **2015**, *8*, 128.
69. Yakimova L., Shurpik D., Gilmanova L., Makhmutova A., Rakhimbekova A., Stoikov I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4233.
70. Yakimova L., Shurpik D., Stoikov I. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12462.
71. Yakimova L.S., Shurpik D.N., Makhmutova A.R., Stoikov I.I. *Macroheterocycles.* **2017**, *10* (2), 226.
72. Shurpik D.N., Padnya P.L., Basimova L.T., Evtugin V.G., Plemenkov V.V., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 432.
73. Shurpik D.N., Padnya P.L., Evtugyn V.G., Mukhametzyanov T.A., Khannanov A.A., Kutyreva M.P., Stoikov I.I. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 9124.
74. Stoikov I.I., Vavilova A.A., Badaeva R.D., Gorbachuk V.V., Evtugyn V.G., Sitdikov R.R., Yakimova L.S., Zharov I. *J. Nanopart. Res.* **2013**, *15*, 1617.

75. Gorbachuk V.V., Yakimova L.S., Vavilova A.A., Ziatdinova R.V., Rizvanov I.K., Trifonov A.A., Samohina A.I., Evtugyn V.G., Stoikov I.I. *Silicon.* **2014**, *6*, 215.
76. Якимова Л.С., Зиатдинова Р.В., Евтюгин В.Г., Ризванов И.Х., Стойков И.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *65*, 1053. [Yakimova L.S., Ziatdinova R.V., Evtugyn V.G., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65,* 1053.]
77. Ogura A., Kurbangalieva A., Tanaka K. *Glycobiol*. **2016**, *26*, 804.
78. Latypova L., Sibgatullina R., Ogura A., Fujiki K., Khabibrakhmanova A., Tahara T., Nozaki S., Urano S., Tsubokura K., Onoe H., Watanabe Y., Kurbangalieva A., Tanaka K. *Adv. Sci*. **2017**, *4*, 1600394.
79. Sibgatullina R., Fujiki K., Murase T., Yamamoto T., Shimoda T., Kurbangalieva A., Tanaka K. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 1929.
80. Ogura A., Tahara T., Nozaki S., Onoe H., Kurbangalieva A., Watanabe Y., Tanaka K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2251.
81. Ogura A., Kurbangalieva A., Tanaka K. *Mini-Rev. Med. Chem*. **2014**, *14*, 1072.
82. Ogura A., Kurbangalieva A., Tanaka K. *Glycoconj. J*. **2014**, *31*, 273.
83. Tsubokura K., Vong K.K.H., Pradipta A.R., Ogura A., Urano S., Tahara T., Nozaki S., Onoe H., Nakao Y., Sibgatullina R., Kurbangalieva A., Watanabe Y., Tanaka K. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2017**, *56*, 3579.
84. Pradipta A.R., Taichi M., Nakase I., Saigitbatalova E., Kurbangalieva A., Kitazume S., Taniguchi N., Tanaka K. *ACS Sens*. **2016**, *1*, 623.
85. Pradipta A.R., Saigitbatalova E., Takamatsu M., Kurbangalieva A., Tanaka K. *BioNanoSci*. **2016**, *6*, 473.
86. Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Phosph., Sulfur, Silicon. Relat. Elem.* **2007**, *182*, 607.
87. Девятова Н.Ф., Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Лодочникова О.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1237. [Devyatova N.F., Kosolapova L.S., Kurbangalieva A.R., Berdnikov E.A., Lodochnikova O.A., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1225.]
88. Курбангалиева А.Р., Девятова Н.Ф., Косолапова Л.С., Лодочникова О.А., Бердников Е.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. *Изв. АН. Сер. хим*. **2009**, 126. [Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Kosolapova L.S., Lodochnikova O.A., Berdnikov E.A., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 126.]
89. Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Devyatova N.F., Berdnikov E.A., Gnezdilov O.I., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 9945.
90. Латыпова Л.З., Сайгитбаталова Е.Ш., Чулакова Д.Р., Лодочникова О.А., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Чмутова Г.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 532. [Latypova L.Z., Saigitbatalova E.S., Chulakova D.R., Lodochnikova O.A., Kurbangalieva A.R., Berdnikov E.A., Chmutova G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 521.]
91. Латыпова Л.З., Сайгитбаталова Е.Ш., Курбангалиева А.Р., Лодочникова О.А., Чмутова Г.А. *Бутлеровские сообщения*. **2016**, *46*, 89.
92. Курбангалиева А.Р., Хоанг Л.Т., Лодочникова О.А., Кузьмичева М.Ю., Прадипта А.Р., Танака К., Чмутова Г.А. *Изв. АН. Сер. хим*. **2016**, 1278. [Kurbangalieva A.R., Hoang L.T., Lodochnikova O.A., Kuzmicheva M.Yu., Pradipta A.R., Tanaka K., Chmutova G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 1278.]
93. Kayumov A.R., Khakimullina E.N., Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Latypova L.Z., Hoang T.L., Margulis A.B., Bogachev M.I., Kurbangalieva A.R. *J. Antibiot*. **2015**, *68*, 297.
94. Trizna E.Yu., Khakimullina E.N., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R., Sharafutdinov I.S., Evtyugin V.G., Babynin E.V., Bogachev M.I., Kayumov A.R. *Acta Natur*. **2015**, *7*, 102.
95. Cong H., Sibgatullina R., Latypova L., Kurbangalieva A., Ziganshina L. *BioNanoSci*. **2017**, *7*, 189.
96. Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Валиев М.Ф., Лодочникова О.А., Бердников Е.А., Чмутова Г.А. *Изв. АН. Сер. хим*. **2013**, 457. [Kosolapova L.S., Kurbangalieva A.R., Valiev M.F., Lodochnikova O.A., Berdnikov E.A., Chmutova G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 456.]
97. Цепаева О.В., Немтарев А.В., Григорьева Л.Р., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1343. [Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Grigor'eva L.R., Voloshina A.D., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1318.]
98. Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Grigor'eva L.R., Kuznetsova E.V., Akhmadishina R.A., Ziganshina L.E., Cong H.K., Mironov V.F. *J. Nat. Prod*. **2017**. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00105.
99. Цепаева О.В., Немтарев А.В., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 614. [Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 621.]
100. Varnek A., Fourches D., HoonakkerF., Solov'ev V. *J. Comput. Aided. Mol. Des*. **2005**, *19* (9), 693.
101. Маджидов Т.И., Нугманов Р.И., Гимадиев Т.Р., Лин А.И., Антипин И.С., Варнек А. *Бутлеровские сообщения*. **2015**, *44* (12), 170.
102. Маджидов Т.И., Полищук П.Г., Нугманов Р.И., Бодров А.В., Лин А.И., Баскин И.И., Варнек А.А., Антипин И.С. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 473. [Madzhidov T.I., Polishchuk P.G., Nugmanov R.I., Bodrov A.V., Lin A.I., Baskin I.I., Varnek A.A., Antipin I.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50* (4), 459.]
103. Нугманов Р.И., Маджидов Т.И., Халиуллина Г.Р., Баскин И.И., Антипин И.С., Варнек А.А. *ЖСХ*. **2014**, *55* (6), 1080. [Nugmanov R.I., Madzhidov T.I., Khaliullina G.R., Baskin I.I., Antipin I.S., Varnek A.A. *J. Struct. Chem.* **2014**, *55* (6), 1026.]
104. Маджидов Т.И., Бодров А.В., Гимадиев Т.Р., Нугманов Р.И., Антипин И.С., Варнек А.А. *ЖСХ*. **2015**, *56,* 1293. [Madzhidov T.I., Bodrov A.V., Gimadiev T.R., Nugmanov R.I., Antipin I.S., Varnek A.A. *J. Struct. Chem.* **2015**, *56* (7), 1227.]
105. Маджидов Т.И., Гимадиев Т.Р., Малахова Д.А., Нугманов Р.И., Антипин И.С., Варнек А.А. *ЖСХ*. **2017**, *58* (4), 685.
106. Polishchuk P., Madzhidov T., Gimadiev T., Bodrov A., Nugmanov R., Varnek A. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2017**, *31* (9), 829.
107. Glavatskikh M., Madzhidov T., Solov'ev V., Marcou G., Horvath D., Graton J., Le Questel J.-Y., Varnek A. *Mol. Inform.* **2016**, *35* (2), 70.
108. Glavatskikh M., Madzhidov T., Solov'ev V., Marcou G., Horvath D., Varnek A. *Mol. Inform.* **2016**, *35* (11–12), 629.
109. Lin A.I., Madzhidov T.I., Klimchuk O., Nugmanov R.I., Antipin I.S., Varnek A. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56* (11), 2140.
110. Reaxys, version 1.7.8 www.reaxys.com (accessed Aug 18, **2016**).
111. Polishchuk P.G., Madzhidov T.I., Varnek A. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2013**, *27* (8), 675.
112. Lipinski C.A. *J. Pharm. Toxicol. Meth.* **2000**, *44* (1), 235.
113. Kireeva N., Baskin I.I., Gaspar H.A., Horvath D., Marcou G., Varnek A. *Mol. Inform.* **2012**, *31* (3–4), 301.
114. Gaspar H.A., Baskin I.I., Marcou G., Horvath D., Varnek A. *Mol. Inform.* **2015**, *34* (6–7), 348.
115. Gaspar H.A., Baskin I.I., Marcou G., Horvath D., Varnek A. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55* (11), 2403.
116. Gaspar H.A., Baskin I.I., Marcou G., Horvath D., Varnek A. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55* (1), 84.
117. Gimadiev T.R., Madzhidov T.I., Marcou G., Varnek A. *Bionanosci*. **2016**, *6* (4), 464.
118. Mamedov V.A. Quinoxalines. Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure. Switzerland: Springer, **2016**, 397.
119. Мамедов В.А., Хафизова Е.А., Замалетдинова А.И., Воронина Ю.К., Кадырова С.Ф., Миронова Е.В., Криволапов Д.Б., Ризванов И.Х., Синяшин О.Г. *ХГС*. **2017**, *53* (5), 560.
120. Mamedov V.A., Beschastnova T.N., Zhukova N.A., Gubaidullin A.T., Isanov R.A., Rizvanov I.Kh. *Terahedron Lett*. **2008**, *49* (31), 4658.

121. Мамедов В.А., Бесчастнова Т.Н., Исанов Р.А., Ризванов И.Х. *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, *1*, 248. [Mamedov V.A., Beschastnova T.N., Isanov R.A., Rizvanov I.Kh. *Russ. Chem. Bull*. **2009**, *58* (1), 251.]
122. Mamedov V.A., Hafizova E.A., Zamaletdinova A.I., Rizvanov I.Kh., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya., Latypov Sh.K., Sinyashin O.G. *Tetrahedron.* **2015**, *71* (48), 9143.
123. Mamedov V.A., Kalinin A.A., Zhukova N.A., Syakaev V.V., Rizvanov I.Kh., Latypov Sh.K., Sinyashin O.G. *Tetrahedron.* **2015**, *71* (41), 147.
124. Mustakimova L.V., Syakaev V.V., Mamedov V.A. *Butlerov Commun*. **2016**, *46* (4), 82. [Мустакимова Л.В., Сякаев В.В., Мамедов В.А. *Бутлеровские сообщения.* **2016**, *45* (3), 81.]
125. Hassner A., Namboothiri I. Organic Syntheses Based on Name Reactions. 3th ed. Amsterdam: Elsevier, **2012**, 299.
126. Mamedov V.A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 42132.
127. Мамедов В.А., Муртазина А.М. *Усп. хим.* **2011**, *80*, 419. [Mamedov V.A., Murtazina A.M. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 397.]
128. Mamedov V.A., Zhukova N.A. Progress in Heterocyclic Chem. Eds G.W.Gribble, J.A.Joule. Amsterdam: Elsevier, **2013**, 1, 25.
129. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Beschastnova T.N., Syakaev V.V., Krivolapov D.B., Mironova E.V., Zamaletdinova A.I, Rizvanov I.Kh., Latypov S.K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (3), 1375.
130. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Zamaletdinova A.I., Beschastnova T.N., Kadyrova M.S., Rizvanov I.Kh., Syakaev V.V., Latypov S.K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (19), 9161.
131. Mamedov V.A., Beschastnova T.N., Zhukova N.A., Kadyrova S.F., Gubaidullin A.T., Sinyashin O.G. Pat. 2413722 (**2011**). RF.
132. Gaynanova G.A., Vagapova G.I., Valeeva F.G., Vasilieva E.A., Galkina I.V., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Coll. Surf. A*. **2016**, *489*, 95.
133. Zakharova L.Ya., Kashapov R.R., Pashirova T.N., Mirgorodskaya A.B., Sinyashin O.G. *Mendeleev Commun*. **2016**, *26* (6), 457.
134. Valeeva F.G., Vasilieva E.A., Gainanova G.A., Kashapov R.R., Zakharov S.V., Kuryashov D.A., Lukashenko S.S., Bashkirtseva N.Yu., Zakharova L.Ya. *J. Mol. Liq*. **2015**, *203*, 104.
135. Pashirova T.N., Lukashenko S.S., Zakharov S.V., Voloshina A.D., Zhiltsova E.P., Zobov V.V., Souto E.B., Zakharova L.Ya. *Coll. Surf. B*. **2015**, *127*, 266.
136. Gabdrakhmanov D., Valeeva F., Syakaev V., Lukashenko S., Zakharov S., Kuryashov D., Bashkirtseva N., Zakharova L., Latypov Sh., Sinyashin O. *Mendeleev Commun*. **2015**, *25*, 174.
137. Миргородская А.Б., Валеева Ф.Г., Яцкевич Е.И., Бесчастнова Т.Н., Жукова Н.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г., Мамедов В.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, 2681.
138. Миргородская А.Б., Валеева Ф.Г., Жукова Н.А., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 1249.
139. Яцкевич Е.И., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 2232.
140. Kashapov R.R., Rassadkina R.I., Ziganshina A.Yu., Mukhitova R.K., Mamedov V.A., Zhukova N.A., Kadirov M.K., Nizameev I.R., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 38548.
141. Zakharova L., Mirgorodskaya A., Gaynanova G., Kashapov R., Pashirova T., Vasilieva E., Zuev Yu., Synyashin O. Encapsulations. 1st ed. Ed. A.Grumezescu. L.: Academic Press, **2016**, 924 p.
142. Паширова Т.Н., Жильцова Е.П., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я., Коновалов А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 2879.
143. Габдрахманов Д.Р., Самаркина Д.А., Валеева Ф.Г., Сайфина Л.Ф., Семенов В.Э., Резник В.С., Захарова Л.Я., Коновалов А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 573.
144. Габдрахманов Д.Р., Валеева Ф.Г., Семенов В.Э., Самаркина Д.А., Михайлов А.С., Резник В.С., Захарова Л.Я. *Макрогетероциклы*. **2016**, *9* (1), 29.
145. Zakharova L., Ibragimova A., Vasilieva E., Mirgorodskaya A., Yackevich E., Nizameev I., Kadirov M., Zuev Y., Konovalov A. *J. Phys. Chem. C*. **2012**, *116* (35), 18865.
146. Vasilieva E., Gaynanova G., Mirgorodskaya A., Ibragimova A., Salnikov V., Uchegbu I., Konovalov A., Zuev Yu. *Coll. Surf. A*. **2015**, *471*, 93.
147. Ibragimova A.R., Mirgorodskaya A.B., Vasilieva E.A., Khairutdinova E.I., Meleshko T.K., Ivanov I.V., Yakimansky A.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Zakharova L.Ya. *Coll. Surf. A*. **2017**, *526*, 20.
148. Данилкина Н.А., Куляшова А.Е., Балова И.А. *ХГС.* **2012**, 100. [Danilkina N.A., Kulyashova A.E., Balova I.A. *Chem. Heterocyclic. Compd.* **2012**, *48*, 95.]
149. Ляпунова А.Г., Дьяченко А.С., Данилкина Н.А. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 783. [Lyapunova A.G., D'yachenko A.S., Danilkina N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53,* 800.]
150. Govdi A.I., Kulyashova A.E., Vasilevsky S.F., Balova I.A. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 762.
151. Danilkina N.A., Gurskaya L.Y., Vasilyev A.V., Balova I.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, 739.
152. Lyapunova A.G., Danilkina N.A., Khlebnikov A.F., Köberle B., Bräse S., Balova I.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4842.
153. Danilkina N.A., Lyapunova A.G., Khlebnikov A.F., Starova G.L., Bräse S., Balova I.A. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 5546.
154. Danilkina N.A., Vlasov P.S., Vodianik S.M., Kruchinin A.A., Vlasov Y.G., Balova I.A. *Beilst. J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 373**.**
155. Kulyashova A.E., Danilkina N.A., Miheeva E., Balova I.A. *Mendeleev Commun.* **2014,** *24*, 102.
156. Danilkina N.A., Kulyashova A.E., Khlebnikov A.F., Bräse S., Balova I.A. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 9018.
157. Kulyashova A.E., Sorokoumov V.N., Popik V.V., Balova I.A. *Tetrahedron Lett.* **2013,** *54*, 2235.
158. Danilkina N., Nieger M., Selivanov S., Bräse S., Balova I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5660.
159. Данилкина Н.А., Горбунова Е.В., Сорокоумов В.Н., Балова И.А. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 1428. [Danilkina N.A., Gorbunova E.G., Sorokoumov V.N., Balova I.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1424.]
160. Михайлов В.Н., Сорокоумов В.Н., Балова И.А. *Усп. хим.* **2017**, *86*, 459. [Mikhaylov V.N., Sorokoumov V.N., Balova I.A. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86, 459.]
161. Mikhaylov V.N., Sorokoumov V.N., Korvinson K.A., Novikov A.S., Balova I.A. *Organometallics.* **2016**, *35*, 1684.
162. Михайлов В.Н., Корвинсон К., Сорокоумов В.Н. *ЖОХ.* **2016**, *86*, 1830. [Mikhailov V.N., Korvinson K., Sorokoumov V.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 2473.]
163. Ryabukhin D.S., Sorokoumov V.N., Savicheva E.A., Boyarskiy V.P., Balova I.A., Vasilyev A.V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2369.
164. Васильев А.В. *Усп. хим.* **2013**, *82*, 187. [Vasilyev A.V. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 187.]
165. Рябухин Д.С., Васильев А.В. *Усп. хим.* **2016**, *85*, 637. [Ryabukhin D.S., Vasilyev A.V. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 637.]
166. Boyarskiy V.P., Ryabukhin D.S., Bokach N.A., Vasilyev A.V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5894.
167. Казакова А.Н., Васильев А.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 479. [Kazakova A.N., Vasilyev A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 485.]
168. Alkhafaji H.M.H., Ryabukhin D.S., Muzalevskiy V.M., Vasilyev A.V., Fukin G.K., Shastin A.V., Nenajdenko V.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013** (6), 1132.
169. Ryabukhin D.S., Gurskaya L.Yu., Fukin G.K., Vasilyev A.V. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 6428.
170. Ryabukhin D.S., Fukin G.K., Vasilyev A.V. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 7865.
171. Zakusilo D.N., Ryabukhin D.S., Boyarskaya I.A., Yuzikhin O.S., Vasilyev A.V. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 102.
172. Sandzhieva M.A., Kazakova A.N., Boyarskaya I.A., Ivanov A.Yu., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5032.

173. Saulnier S., Golovanov A.A., Ivanov A.Yu., Boyarskaya I.A., Vasilyev A.V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1967.
174. Saulnier S., Golovanov A.A., Vasilyev A.V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 103546.
175. Bogachenkov A.S., Dogadina A.V., Boyarskaya I.A., Boyarskiy V.P., Vasilyev A.V. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 1370.
176. Lozovskiy S.V., Bogachenkov A.S., Dogadina A.V., Vasilyev A.V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3167.
177. Lozovskiy S.V., Ivanov A.Yu., Bogachenkov A.S., Vasilyev A.V. *Chem. Select.* **2017**, *2*, 4505.
178. Lisakova A.D., Ryabukhin D.S., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A., Boyarskaya I.A., Vasilyev A.V. *Synthesis.* **2017**, *49*, 579.
179. Zalivatskaya A.S., Ryabukhin D.S., Tarasenko M.V., Ivanov A.Yu., Boyarskaya I.A., Grinenko E.V., Osetrova L.V., Kofanov E.R., Vasilyev A.V. *Beilst. J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 883.
180. Ryabukhin D.S., Zakusilo D.N., Kompanets M.O., Tarakanov A.A., Boyarskaya I.A., Artamonova T.O., Khohodorkovskiy M.A., Opeida I.O., Vasilyev A.V. *Beilst. J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2125.
181. Gurskaya L.Yu., Belyanskaya D.S., Ryabukhin D.S., Nilov D.I., Boyarskaya I.A., Vasilyev A.V. *Beilst. J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 950.
182. Iakovenko R.O., Kazakova A.N., Muzalevskiy V.M., Ivanov A.Yu., Boyarkaya I.A., Chicca A., Petrucci V., Gertsch J., Krasavin M., Starova G.L., Zolotarev A.A., Adontceva M.S., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8827.
183. Kazakova A.N., Iakovenko R.O., Boyarskaya I.A., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9506.
184. Kazakova A.N., Iakovenko R.O., Boyarskaya I.A., Ivanov A.Yu., Avdontceva M.S., Zolotarev A.A., Panikorovsky T.L., Starova G.L., Nenajdenko V.G., Vasilyev A.V. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 255.
185. Martynov M.Yu., Iakovenko R.O., Kazakova A.N., Boyarskaya I.A., Vasilyev A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2541.
186. Dar'in D., Bakulina O., Chizhova M., Krasavin M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3930.
187. Bakulina O., Dar'in D., Krasavin M. *Synlett.* **2017**, *28*, 1165.
188. Golubev P., Krasavin M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1740.
189. Krasavin M., Parchinsky V., Kantin G., Manicheva O., Dogonadze M., Vinogradova T., Karge B., Brönstrup M. *Bioorg. Med. Chem*. **2017**, *25*, 1867.
190. Lukin A., Bagnyukova D., Kalinchenkova N., Zhurilo N., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2016,** *57*, 3311.
191. Krasavin M., Lukin A., Bagnyukova D., Zhurilo N., Zahanich I., Zozulya S., Ihalainen J., Forsberg M.M., Lehtonen M., Rautio J., Moore D., Tikhonova I.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5481.
192. Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2876.
193. Sarnpitak P., Mujumda P., Taylor P., Cross M., Coster M.J., Gorse A.-D., Krasavin M., Hofmann A. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 941.
194. Dar'in D., Krasavin M. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 12514.
195. Sapegin A., Osipyan A., Krasavin M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2906.
196. Shestakov A.N., Kuznetsov M.A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2398.
197. Kuznetsov M.A., Shestakov A.N., Zibinsky M., Krasavin M., Supuran C.T., Kalinin S., Tanç M. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 172.
198. Kuznetsov M.A., Kuznetsova L.M., Pankova A.S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3575.
199. Pankova A.S., Kuznetsov M.A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2499.
200. Pankova A.S., Stukalov A.Yu., Kuznetsov M.A. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 1826.
201. Stukalov A., Sokolov V.V., Suslonov V.V., Kuznetsov M.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, 2587.
202. Pankova A.S., Sorokina M.V., Kuznetsov M.A. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 5381.
203. Sorokina M.V., Pankova A.S., Kuznetsov M.A. *Asian J. Org. Chem*. **2016**, *5*, 389.
204. Pankova A.S., Golubev P.R., Ananyev I.V., Kuznetsov M.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2012,** 5965.
205. Golubev P.R.. Pankova A.S., Kuznetsov M.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 3614.
206. Golubev P., Karpova E.A., Pankova A.S., Sorokina M., Kuznetsov M.A. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 11268.
207. Golubev P.R., Pankova A.S., Kuznetsov M.A. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 4545.
208. Shestakov A.N., Pankova A.S., Golubev P., Khlebnikov A.F., Kuznetsov M.A. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 3939.
209. Ilyin P.V., Pankova A.S., Kuznetsov M.A. *Synthesis*. **2012**, *44*, 1353.
210. Pankova A.S., Samartsev M.A., Shulgin I.A., Golubev P.R., Avdontseva M.S., Kuznetsov M.A. *RSC Adv*. **2014**, *4*, 51780.
211. Pankova A.S., Golubev P.R., Khlebnikov A.F., Ivanov A.Yu., Kuznetsov M.A. *Beilst. J. Org. Chem*. **2016**, *12*, 2563.
212. Rassadin V.A., Grosheva D.S., Arefeva I.A., Tomashevskiy A.A., Sokolov V.V., de Meijere A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5028.
213. Рассадин В.А., Грошева Д.С., Томашевский А.А., Соколов В.В. *ХГС*. **2013**, 47. [Rassadin V.A., Grosheva D.S., Tomashevskiy A.A., Sokolov V.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *49*, 39.]
214. Соколов В.В., Иванов А.Ю., Авдонцева М.С., Золотарев А.А. *ХГС*. **2014**, 599. [Sokolov V.V., Ivanov A.Y., Avdontseva M.S., Zolotarev A.A. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *50*, 550.]
215. Grosheva D.S., Rassadin V.A., Sokolov V.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1533.
216. Выползов А.В., Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *Изв. АН. Сер. хим*. **2012,** 873. [Vypolzov A.V., Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Russ. Chem. Bull*. **2012**, *61*, 877.]
217. Игумнова Е.М., Селиванов С.И., Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *ХГС*. **2012**, 465. [Igumnova E.M., Selivanov S.I., Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 436.]
218. Бакулина О.Ю., Игумнова Е.М., Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *ХГС*. **2013**, 506. [Bakulina O.Yu., Igumnova E.M., Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *49*, 466.]
219. Мишина М.С., Иванов А.Ю., Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *ХГС*. **2013**, 693. [Mishina M.S., Ivanov A.Yu., Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *49*, 648.]
220. Bakulina O.Yu., Ivanov A.Yu., Lobanov P.S., Dar'in D.V. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 7900.
221. Bakulina O.Yu., Ivanov A.Yu., Lobanov P.S., Dar'in D.V. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 163.
222. Chizhova M.E., Bakulina O.Yu., Ivanov A.Yu., Lobanov P.S., Dar'in D.V. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 6196.
223. Dar'in D.V., Ivanov A.Yu., Lobanov P.S. *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52*, 1192.
224. Лобанов П.С., Дарьин Д.В. *ХГС*. **2013**, 546. [Lobanov P.S., Dar'in D.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *49*, 507.]
225. Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 601. [Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601.]
226. Пивнева Е.Е., Галенко А.В., Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *ХГС*. **2012**, 942. [Pivneva E.E., Galenko A.V., Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 875.]
227. Шпаков А.О., Дарьин Д.В., Деркач К.В., Лобанов П.С. *Докл. АН.* **2014**, *456*, 494. [Shpakov A.O., Dar'in D.V., Derkach K.V., Lobanov P.S. *Dokl. Biochem. Biophys.* **2014**, *456*, 104.]
228. Шпаков А.О., Деркач К.В., Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *Цитология*. **2014**, *56*, 346. [Shpakov A.O., Derkach K.V., Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Cell Tissue Biology*. **2014**, *8*, 400.]
229. Деркач К.В., Дарьин Д.В., Лобанов П.С., Шпаков А.О. *Докл. АН.* **2014**, *459*, 382. [Derkach K.V., Dar'in D.V., Lobanov P.S., Shpakov A.O. *Dokl. Biol. Sci.* **2014**, *459*, 326.]
230. Larina A.G., Nosova V.E., Filatov A.S., Molchanov A.P., Kostikov R.R., Starova G.L., Zolotarev A.A., Boitsov V.M., Stepakov A.V. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 5064.
231. Filatov A.S., Knyazev N.A., Molchanov A.P., Panikorovsky T.L., Kostikov R.R., Larina A.G., Boitsov V.M., Stepakov A.V. *J. Org. Chem*. **2017**, *82*, 959.

232. Ledovskaya M.S., Stepakov A.V., Boitsov V.M., Kostikov R.R., Molchanov A.P. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 1952.
233. Stepakov A.V., Ledovskaya M.S., Kostikov R.R., Molchanov A.P. *Tetrahedron*. **2015,** *71*, 7562.
234. Ledovskaya M.S., Molchanov A.P., Kostikov R.R., Panikorovsky T.L., Gurzhiy V.V., Ryazantsev M.N., Boitsov V.M., Stepakov A.V. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 4827.
235. Efremova M.M., Scherbakova V.S., Ivanov A.V., Stepakov A.V., Kostikov R.R., Molchanov A.P. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 2071.
236. Молчанов А.П., Сироткина Е.В., Ефремова М.М., Костиков Р.Р., Иванов А.В., Щербакова В.С. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 660. [Molchanov A.P., Sirotkina E.V., Efremova M.M., Kostikov R.R., Ivanov A.V., Scherbakova V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 640.]
237. Efremova M.M., Kostikov R.R., Stepakov A.V., Panikorovsky T.L., Scherbakova V.S., Ivanov A.V., Molchanov A.P. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 671.
238. Nikolaev V.A., Kappe C.O., Medvedev J.J., Prakash G.K.S. et al. *Chem. Eur. J*. **2016**, *22*, 174.
239. Supurgibekov M.B., Cantillo D., Prakash G.K.S., Nikolaev V.A. *Org. Biomol. Chem*. **2014**, *12*, 682.
240. Nikolaev V.A., Supurgibekov M.B., Davies H.M.L., et al. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 4239.
241. Nikolaev V.A., Supurgibekov M.B., Haiges R., et al. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *156*, 322.
242. Supurgibekov M.B., Prakash G.K.S., Nikolaev V.A. *Synthesis*. **2013,** *45*, 1215.
243. Supurgibekov M.B., Zakharova V.M., Nikolaev V.A. *Tetrahedron Lett.* **2011***, 52,* 341.
244. Медведев Ю.Ю., Николаев В.А. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 737. [Medvedev J.J., Nikolaev V.A. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 737.]
245. Medvedev J.J., Galkina O.S., Klinkova A.A., Giera D.S., Hennig L., Schneider C., Nikolaev V.A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2640.
246. Medvedev J.J., Meleshina M.V., Panikorovskii T.L., Schneider C., Nikolaev V.A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9107.
247. Medvedev J.J., Efimov I.V., Shafran Yu.M., Suslonov V.V., Bakulev V.A., Nikolaev V.A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2569. Doi: 10.3762/bjoc.13.253.
248. Родина Л.Л., Медведев Ю.Ю., Мороз П.Н., Николаев В.А. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 604. [Rodina L.L., Medvedev Yu.Yu., Moroz P.N., Nikolaev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 602.]
249. Rodina L.L., Medvedev J.J., Galkina O.S., Nikolaev V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2993.
250. Medvedev J.J., Semenok D.V., Azarova X.V., Rodina L.L., Nikolaev V.A. *Synthesis.* **2016**, *48*, 4525.
251. Galkina O.S., Rodina L.L. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 537.
252. Rodina L.L., Galkina O.S., Nikolaev V.A. et al. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 691.
253. Rodina L.L., Baranovskii V.I., Galkina O.S., Nikolaev V.A., Tonogina N.L., Povolotskiy A.V. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11399.
254. Khlebnikov A.F., Novikov M.S. Topics in Heterocyclic Chemistry: Synthesis of 4- To 7-Membered Heterocycles by Ring Expansion. Eds M.D'hooghe, H.-J.Ha. Geneva, Switzerland: Springer, **2016,** *41*, 143 p.
255. Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 3363.
256. Галенко Е.Е., Хлебников А.Ф., Новиков М.С. *ХГС*. **2016**, *52*, 637. [Galenko E.E., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2016**, *52*, 637.]
257. Smetanin I.A., Novikov M.S., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Starova G.L., Yufit D.S. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 4616.
258. Smetanin I.A., Novikov M.S., Agafonova A.V., et al. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4479.
259. Zavyalov K.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Yufit D.S. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 4546.
260. Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Gorbunova Y.G., et al. *Beilst. J. Org. Chem.* **2014,** *10,* 1896.
261. Zavyalov K.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Pakalnis V.V. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 3377.
262. Rostovskii1 N.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Starova G.L., Avdontseva M.S. *Beilst. J. Org. Chem*. **2015**, *11*, 302.
263. Rostovskii N.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Khlebnikov V.A., Korneev S.M. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 4292.
264. Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rostovskii N.V., Tcyrulnikov S., Suhanova A.A., Zavyalov K.V., Yufit D.S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 18.
265. Завьялов К.В., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Ростовский Н.В *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1857. [Zavyalov K.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rostovskii1 N.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016***, 52*, 1851.]
266. Rostovskii N.V., Ruvinskaya J.O., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Smetanin I.A., Agafonova A.V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 256.
267. Rostovskii N.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Korneev S.M., Yufit D.S. *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 5535.
268. Rostovskii N.V., Sakharov P.A., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Starova G.L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4148.
269. Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Tetrahedron.* **2017**, в печати, Doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.037.
270. Tomashenko O.A., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 616.
271. Funt L.D., Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Ivanov Yu.A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11210.
272. Koshel E.I., Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Gaginskaya E.R., Saifitdinova A.F., Tunik S.P. *Chromosome Res.* **2016**, *24* (Suppl 1), 29.
273. Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Mosiagin I.P., Novikov M.S., Grachova E.V., Shakirova J.R., Tunik S.P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 94551.
274. Galenko A.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Avdontseva M.S. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 1940.
275. Khlebnikov A.F., Tomashenko O.A., Funt L.D., Novikov M.S. *Org. Biomol. Chem*. **2014**, *12*, 6598.
276. Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Pakalnis V.V., Iakovenko R.O., Yufit D.S. *Beilst. J. Org. Chem*. **2014**, *10*, 784.
277. Khlebnikov A.F., Golovkina M.V., Novikov M.S., Yufit D.S. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 3768.
278. Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2016**, *48*, 179.
279. Konev A.S., Khlebnikov A.F., Levin O.V., Lukyanov D.A., Zorin I.M. *Chem. Sus. Chem*. **2016**, *9*, 676.
280. Konev A.S., Khlebnikov A.F., Prolubnikov P.I., Mereshchenko A.S., Povolotskiy A.V., Levin O.V., Hirsch A. *Chem. Eur. J*. **2015**, *21*, 1237.
281. Konev A.S., Lukyanov D.A., Vlasov P.S., Levin O.V., Virtsev A.A., Kislyakov I.M., Khlebnikov A.F. *Macromol. Chem. Phys*. **2014**, *215*, 516.
282. Khlebnikov A.F., Konev A.S., Virtsev A.A., Yufit D.S., Mlostoń G., Heimgartner H. *Helv. Chim. Acta*. **2014**, *97*, 453.
283. Konev A.S., Khlebnikov A.F., Nikiforova T.G., Virtsev A.A., Frauendorf H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2542.
284. Конев А.С., Митичкина А.А., Хлебников А.Ф., Фраендорф Х. *Усп. хим.* **2012**, 863. [Konev A.S., Mitichkina A.A., Khlebnikov A.F., Frauendorf H. *Russ. Chem. Bull*. **2012**, 863.]
285. Галенко А.В., Хлебников А.Ф., Новиков М.С., Пакальнис В.В., Ростовский Н.В. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 335. [Galenko A.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Pakalnis V.V., Rostovskii N.V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 335.]
286. Galenko A.V., Galenko E.E., Shakirova F.M., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5367.
287. Galenko E.E., Galenko A.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Shakirova J.R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8495.
288. Galenko E.E., Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Beilst. J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1732.
289. Galenko E.E., Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, *13*, 9825.
290. Kadina A.P., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Pérez P.J., Yufit D.S. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 55.

291. Gaisina K.R., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. *Org. Biomol. Chem*. **2017**, *15*, 4579.
292. Khlebnikov A.F., Seyfried M.S., Heimgartner H. *Helv. Chim. Acta*. **2016**, *99*, 110.
293. Zenkevich I.G. *J. Chemometr.* **2012**, *26*, 108.
294. Zenkevich I.G. *J. Chemometr.* **2016**, *30*, 217.
295. Зенкевич И.Г. *ЖОХ.* **2015**, *85*, 365. [Zenkevich I.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85,* 533.]
296. Зенкевич И.Г. *ЖФХ.* **2013**, *87,* 978. [Zenkevich I.G. *Russ. J. Phys. Chem.* **2013**, *87,* 956.]
297. Zenkevich I.G. *J. Chemometr.* **2014**, *28,* 311.
298. Zenkevich I.G. *Chromatographia.* **2012**, *75,* 767.
299. Зенкевич И.Г., Мариничев А.Н. *ЖОХ.* **2014**, *84,* 1767. [Zenkevich I.G., Marinichev A.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 2066.]
300. Корнилова Т.А., Уколов А.И., Костиков Р.Р., Зенкевич И.Г. *ЖОХ.* **2012**, *82,* 1663. [Kornilova T.A., Ukolov A.I., Kostikov R.R., Zenkevich I.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82,* 1675.]
301. Kornilova T.A., Ukolov A.I., Kostikov R.R., Zenkevich I.G. *Rapid Commun. Mass Spectr.* **2013**, *27*, 461.
302. Зенкевич И.Г., Фахретдинова Л.Н. *Аналитика и контроль.* **2015**, *19,* 175.
303. Зенкевич И.Г., Фахретдинова Л.Н. *ЖАХ.* **2016**, *71,* 1296. [Zenkevich I.G., Fakhretdinova L.N. *Russ. J. Anal. Chem.* **2016**, *71,* 1204.]
304. Зенкевич И.Г., Морозова Т.Е., Кларк-Карская Ю.Ф. *ЖАХ.* **2014**, *69*, 1242. [Zenkevich I.G., Morozova T.E., Klark-Karskaya Yu.F. *Russ. J. Anal. Chem.* **2014**, *69,* 1130.]
305. Зенкевич И.Г. *ЖОХ.* **2016**, *86,* 1447. [Zenkevich I.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86,* 2016.]
306. Зенкевич И.Г., Ульянов А.В., Голуб С.Л., Буряк А.К. *ЖОХ.* **2014**, *84,* 923. [Zenkevich I.G., Ulianov A.V., Golub S.L., Buryak A.K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84,* 1102.]
307. Корнилова Т.А., Уколов А.И., Костиков Р.Р., Зенкевич И.Г. *Вестн. СПбГУ. Сер. физ.-хим.* **2016**, *3* (61), 131.
308. Груздев И.В., Кузиванов И.М., Зенкевич И.Г., Кондратенок Б.М. *ЖПХ.* **2012**, *85*, 1440. [Gruzdev I.V., Kuzivanov I.M., Zenkevich I.G., Kondratenok B.M. *Russ. J. Appl. Chem.* **2012**, *85*, 1355.]
309. Груздев И.В., Кузиванов И.М., Зенкевич И.Г., Кондратенок Б.М. *ЖАХ.* **2013**, *68*, 175. [Gruzdev I.V., Kuzivanov I.M., Zenkevich I.G., Kondratenok B.M. *Russ. J. Anal. Chem.* **2013**, *68*, 161.]
310. Зенкевич И.Г., Пушкарева Т.И. *ЖОХ.* **2015**, *85,* 1365. [Zenkevich I.G., Pushkareva T.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1918.]
311. Зенкевич И.Г., Пушкарева Т.И. *Масс-спектрометрия.* **2016**, *13,* 52. [Zenkevich I.G., Pushkareva T.I. *Russ. J. Anal. Chem.* **2016**, *71,* 1341.]
312. Zenkevich I.G. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, *405,* 3075.
313. Менчиков Л.Г., Нефедов О.М., Зенкевич И.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017** (3), 491. [Menchikov L.N., Nefedov O.M., Zenkevich I.G. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66* (3), 491.]
314. Зенкевич И.Г. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 665. [Zenkevich I.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 665.]
315. Abel A.S., Averin A.D., Beletskaya I.P. *New J. Chem.* **2016**, *40,* 5818.
316. Abel A.S., Mitrofanov A.Yu., Rousselin Y., Denat F., Bessmertnykh-Lemeune A., Averin A.D., Beletskaya I.P. *ChemPlusChem.* **2016**, *81*, 35.
317. Mikhalitsyna E.A., Tyurin V.S., Nefedov S.E., Syrbu S.A., Semeikin A.S., Koifman O.I., Beletskaya I.P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *36*, 5979.
318. Goulioukina N.S., Makukhin N.N., Shinkarev E.D., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Beletskaya I.P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10000.
319. Goulioukina N.S., Shergold I.A., Rybakov V.B., Beletskaya I.P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 153.
320. Kashin A.N., Ganina O.G., Cheprakov A.V., Beletskaya I.P. *ChemCatChem*. **2015**, *7*, 2113.
321. Sigeev A.S., Peregudov A.S., Cheprakov A.V., Beletskaya I.P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 417.
322. Bondarenko G.N., Dvurechenskaya E.G., Magommedov E.S., Beletskaya I.P. *Catal. Lett.* **2017**, DOI: 10.007/s10562-017-2127-0.
323. Mitrofanov A.Yu., Murashkina A.V., Martin-Garcia I., Alonso F., Beletskaya I.P. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, DOI: 10.1039/C7CY01343D.
324. Mitrofanov A.Yu., Brandès S., Herbst F., Rigolet S., Lemeune A., Beletskaya I.P. *J. Mater. Chem. A*. **2017**, *5*, 12216.
325. Panchenko S.P., Averin A.D., Anokhin M.V., Maloshitskaya O.A., Beletskaya I.P. *Beilst. J. Org. Chem*. **2015**, *11*, 2297.
326. Kotovshchikov Yu.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7823.
327. Kotovshchikov Yu.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5542.
328. Kotovshchikov Yu.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3707.
329. Erzunov D.A., Latyshev G.V., Averin A.D., Beletskaya I.P., Lukashev N.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6289.
330. Yashchuk Yu.P., Tyurin V.S., Beletskaya I.P. *Macroheterocycles*. **2012**, *5*, 302.
331. Trostyanskaya I.G., Beletskaya I.P. *Synlett*. **2012**, *23*, 533.
332. Trostyanskaya I.G., Beletskaya I.P. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 2556.
333. Trostyanskaya I.G., Beletskaya I.P. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 148.
334. Anokhin M.V., Murashkina A.V., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun*. **2014**, *24*, 332.
335. Алябьев С.Б., Белецкая И.П. *Усп. хим.* **2017**, *86*, 689.
336. Feofanov M.N., Anokhin M.V., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2017**, *49*, DOI: 10.1055/s-0036-1589068.
337. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Родионов В.О., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1727.
338. Tarasenko E.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2017**, *49*, 1689.
339. Tarasenko E.A., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 477.
340. Guryev A.A., Anokhin M.V., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 410.
341. Guryev A.A., Anokhin M.V., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 469.
342. Andrianov D.S., Rybakov V.B., Cheprakov A.V. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 7953.
343. Andrianov D.S., Farre Y., Chen K.J., Warnan J., Planchat A., Jacquemin D., Cheprakov A.V., Odobel F. *J. Photochem. Photobiol. A*. **2016**, *330*, 186.
344. Sazonov P.K., Beletskaya I.P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3644.
345. Sazonov P.K., Gloriozov I.P., Oprunenko Y.F., Beletskaya I.P. *Chem. Select*. **2016**, *1*, 3384.
346. Nenajdenko V.G., Muzalevskiy V.M., Shastin A.V. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 973.
347. Fluorine in Heterocyclic Chemistry. Ed. V.G.Nenajdenko. Springer, **2014**, *1*, 681 p.; *2*, 760 p.
348. Muzalevskiy V.M., Rulev A.Yu., Romanov A.R., Kondrashov E.V., Ushakov I.A., Chertkov V.A., Nenajdenko V.G. *J. Org. Chem.* **2017**, 7200.
349. 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**, 5274.
350. Nenajdenko V.G., Korotchenko V.N., Shastin A.V., Balenkova E.S. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1034.
351. Nenajdenko V.G., Shastin A.V., Gorbachev V.M., Shorunov S.V., Muzalevskiy V.M., Lukianova A.I., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 205.
352. Chernichenko K.Yu., Sumerin V.V., Shpanchenko R.V., Balenkova E.S., Nenajdenko V.G. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2006**, *45*, 7367.
353. Chernichenko K.Yu., Balenkova E.S., Nenajdenko V.G. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 171.

354. Bukalov S.S., Leites L.A., Lyssenko K.A., Aysin R.R., Korlyukov A.A., Zubavichus J.V., Chernichenko K.Yu., Balenkova E.S., Nenajdenko V.G., Antipin M.Yu. *J. Phys. Chem. A*. **2008**, *112*, 10949.
355. Nenajdenko V.G., Sumerin V.V., Chernichenko K.Yu., Balenkova E.S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3437.
356. Chamberlain T.W., Biskupek J., Skowron S.T., Markevich A.V., Kurasch S., Reimer O., Walker K.E., Rance G.A., Feng X., Müllen K., Turchanin A., Lebedeva M.A., Majouga A.G., Nenajdenko V.G., Kaiser U., Besley E., Khlobystov A.N. *ACS Nano*. **2017**, *11*, 2509.
357. Nenajdenko V. Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science. Weinheim: Wiley, **2012**, 624 p.
358. Nenajdenko V.G., Gulevich A.V., Sokolova N.V., Mironov A.V., Balenkova E.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445.
359. Gorbunov A., Sokolova N., Kudryashova E.V., Nenajdenko V., Kovalev V., Vatsouro I. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12415.
360. Zarezin D.A., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *J. Org. Chem.* **2017**, 6100.
361. Shmatova O.I., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 4494.
362. Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9214.
363. Shevchenko N.E., Balenkova E.S., Röschenthaler G.-V., Nenajdenko V.G. *Synthesis.* **2010**, 120.
364. Dunina V.V. *Curr. Org. Chem*. **2011**, *15* (18), 3415.
365. Dunina V.V., Turubanova E.I., Livantsov M.V., Lyssenko K.A., Vorontsova N.V., Antonov D.Yu., Grishin Yu.K. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20* (14), 1661.
366. Dunina V.V., Zykov P.A., Livantsov M.V., Glukhov I.V., Kochetkov K.A., Gloriozov I.P., Grishin Yu.K. *Organometallics*. **2009**, *28* (2), 425.
367. Gorunova O.N., Novitskiy I.M., Grishin Yu.K., Gloriozov I.P., Roznyatovsky V.A., Khrustalev V.N., Kochetkov K.A., Dunina V.V. *Organometallics.* **2016**, *35* (2), 75.
368. Дунина В.В., Горунова О.Н., Зыков П.А., Кочетков К.А. *Усп. хим*. **2011**, *80* (1), 53. [Dunina V.V., Gorunova O.N., Zykov P.A., Kochetkov K.A. *Russ. Chem. Rev*. **2011**, *80* (1), 51.]
369. Khoroshilov G.E., Tverdokhleb N.M., Brovarets V.S., Babaev E.V. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 4353.
370. Babaev E.V. Fluorine in Heterocyclic Chemistry. **2014**, *1*, 157.
371. Shadrin I.A., Rzhevskii S.A., Rybakov V.B., Babaev E.V. *Synthesis*. **2015**, *47*, 2961.
372. Babaev E.V. *Chem. Heterocyclic. Compd.* **2012**, *48*, 59.
373. Babaev E.V. Studies in Natural Products Chemistry. **2017**, *52*, 69.
374. Babaev E.V. Incorporation of Heterocycles into Combinatorial Chemistry. Springer, **2017**, 117 p.
375. Potkin V.I., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V. *Eur. J. Org. Chem*. **2018** (in press).
376. Bumagin N.A. *Catal. Commun*. **2016**, *79*, 17.
377. Bumagin N.A., Potkin V.I., Petkevich S.K., Kletskov A.V. *Catal. Sci. Technol*. **2018** (in press).
378. Katayev E.A., Ustynyuk Yu.A., Sessler J.L. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (23-24), 3004.
379. Borisova N.E., Reshetova M.D., Ustynyuk Yu.A. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (1), 46.
380. Ustynyuk Yu.A., Gloriozov I.P., Kalmykov S.N., Mitrofanov A.A., Babain V.A., Alyapyshev M.Yu., Ustynyuk N.A. *Solvent Extraction and Ion Exchange*. **2014**, *32*, 508.
381. Ustynyuk Yu.A., Borisova N.E., Babain V.A., Gloriozov I.P., Manuilov A.Y., Kalmykov S.N., Alyapyshev M.Yu., Tkachenko L.I., Kenf E.V., Ustynyuk N.A. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (35), 7466.
382. Устынюк Ю.А., Аляпышев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Н.А. *Усп. хим.* **2016**, *85* (9), 917.
383. Аляпышев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Ю.А. *Усп. хим*. **2016**, *85* (9), 943.
384. Shishkina I.N., Sokolovskaya E.Yu., Demyanovich V.M. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 2229.
385. Shishkina I.N., Demyanovich V.M., Potekhin K.A., Gurbanov A.V., Zefirov N.S. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 11.
386. Shishkina I.N., Sokolovskaya E.Yu., Potekhin K.A., Demyanovich V.M. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 350.
387. Gromov S.P., Vedernikov A.I., Lobova N.A., Kuz'mina L.G., Dmitrieva S.N., Strelenko Yu.A., Howard J.A.K. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 11416.
388. Ushakov E.N., Vedernikov A.I., Lobova N.A., Dmitrieva S.N., Kuz'mina L.G., Moiseeva A.A., Howard J.A.K., Alfimov M.V., Gromov S.P. *J. Phys. Chem. A*. **2015**, *119*, 13025.
389. Нуриев В.Н., Зюзькевич Ф.С., Вацадзе С.З., Ведерников А.И., Громов С.П. Пат. 2568614. (2015). РФ. *Б.И.* **2015**, № 32.
390. Захарова Г.В., Зюзькевич Ф.С., Нуриев В.Н., Вацадзе С.З., Плотников В.Г., Громов С.П., Чибисов А.К. *Химия высоких энергий.* **2016**, *50*, 29.
391. Вацадзе С.З., Гаврилова Г.В., Зюзькевич Ф.С., Нуриев В.Н., Крутько Д.П., Моисеева А.А., Шумянцев А.В., Ведерников А.И., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г., Ховард Дж.А.К., Громов С.П. *Изв. АН. Сер. хим*. **2016**, 1761.
392. Kuz'mina L.G., Vedernikov A.I., Churakov A.V., Lermontova E.Kh., Howard J.A.K., Alfimov M.V., Gromov S.P. *CrystEngComm*. **2014**, *16*, 5364.
393. Иванов Д.А., Петров Н.Х., Алфимов М.В., Ведерников А.И., Громов С.П. *Химия высоких энергий.* **2014**, *48*, 295.
394. Вацадзе С.З., Семашко В.С., Манаенкова М.А., Крутько Д.П., Нуриев В.Н., Рахимов Р.Д., Давлятшин Д.И., Чураков А.В., Ховард Дж.А.К., Максимов А.Л., Ли В. *Изв. АН. Сер. хим*. **2014**, 893.
395. Анаников В.П., Хемчян Л.Л., Иванова Ю.В., Бухтияров В.И., Сорокин А.М., Просвирин И.П., Вацадзе С.З., Медведько А.В., Нуриев В.Н., Дильман А.Д., Левин В.В., Коптюг И.В., Ковтунов К.В., Живонитко В.В., Лихолобов В.А., Романенко А.В., Симонов П.А., Ненайденко В.Г., Шматова О.И., Музалевский В.М., Нечаев М.С., Асаченко А.Ф., Морозов О.С., Джеваков П.Б., Осипов С.Н., Воробьева Д.В., Топчий М.А., Зотова М.А., Пономаренко С.А., Борщев О.В., Лупоносов Ю.Н., Ремпель А.А., Валеева А.А., Стахеев А.Ю., Турова О.В., Машковский И.С., Сысолятин С.В., Малыхин В.В., Бухтиярова Г.А., Терентьев А.О., Крылов И.Б. *Усп. хим*. **2014**, *83*, 885.
396. Amer W.A., Yu H., Wang L., Vatsadze S., Tong R. *J. Inorg. Organometall. Polymers and Materials.* **2013**, *23*, 1431.
397. Kudryavtsev K.V., Shulga D.A., Chupakhin V.I., Sinauridze E.I., Ataullakhanov F.I., Vatsadze S.Z. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 7854.
398. Medved'ko A.V., Egorova B.V., Komarova A.A., Rakhimov R.D., Krut'ko D.P., Kalmykov S.N., Vatsadze S.Z. *ACS Omega.* **2016**, *1*, 854.
399. Vatsadze S.Z., Gromov S.P. *Macroheterocycles*. **2017**, *10*, 432.
400. Ведерников А.И., Нуриев В.Н., Федоров О.В., Моисеева А.А., Курчавов Н.А., Кузьмина Л.Г., Фрейдзон А.Я., Подъячева Е.С., Медведько А.В., Вацадзе С.З., Громов С П. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 2686.
401. Utochnikova V.V., Koshelev D.S., Medvedko A.V., Kalyakina A.S., Bushmarinov I.S., Grishko A.Yu., Schepers U., Bräse S., Vatsadze S.Z. *Opt. Mater.* **2017**, DOI: 10.1016/j.optmat.2017.05.038.
402. Vatsadze S.Z., Loginova Yu.D., Gomes G.P., Alabugin I.V. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3225.
403. Ивченко Н.Б., Ивченко П.В., Нифантьев И.Э. *ЖОрХ.* **1999**, *35*, 641. [Ivchenko N.B., Ivchenko P.V., Nifant'ev I.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 609.]
404. Parfenova L.V., Kovyazin P.V., Nifant'ev I.E., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M. *Organometallics*. **2015**, *34*, 3559.
405. Nifant'ev I.E., Vinogradov A.A., Vinogradov A.A., Ivchenko P.V. *Catal. Commun.* **2016**, *79*.
406. Nifant'ev I.E., Ivchenko P.V., Tavtorkin A.N., Vinogradov A.V., Vinogradov A.V. *Pure Appl. Chem.* **2017**, published online, DOI: 10.1515/pac-2016-1131.
407. Nifant'ev I.E., Tavtorkin A.N., Shlyahtin A.V., Korchagina S.A., Churakov A.V. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1223.

408. Roitershtein D.M., Vinogradov A.A., Vinogradov A.A., Lyssenko K.A., Neliubina Y.V., Anan'ev I.V., Nifant'ev I.E., Yakovlev V.A., Kostitsina N.N. *Organometallics.* **2013**, *32*, 1272.
409. Minyaev M.E., Vinogradov A.A., Roitershtein D.M., Borisov R.S., Ananyev I.V., Churakov A.V., Nifant'ev I.E. *J. Organometal. Chem.* **2016**, *818*, 128.
410. Nifant'ev I.E., Shlyakhtin A.V., Tavtorkin A.N., Ivchenko P.V., Borisov R.S., Churakov A.V. *Catal. Commun.* **2016**, *87*, 106.
411. Nifant'ev I.E., Minyaev M.E., Tavtorkin A.N., Vinogradov A.A., Ivchenko P.V. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 24122.
412. Черникова Е.В., Потеряева З.А., Беляев С.С., Нифантьев И.Э., Шляхтин А.В., Костина Ю.В., Черевань А.С., Ефимов М.Н., Бондаренко Г.Н., Сивцов Е.В. *Высокомол. соед.* **2011**, *53*, 1119. [Chernikova E.V., Poteryaeva Z.A., Belyaev S.S., Nifant'ev I.E., Shlyakhtin A.V., Kostina Yu.V., Cherevan' A.S., Efimov M.N., Bondarenko G.N., Sivtsov E.V. *Polymer. Sci. B.* **2011**, *53*, 391.]
413. Shlyahtin A.V., Nifant'ev I.E., Bagrov V.V., Lemenovskii D.A., Tavtorkin A.N., Timashev P.S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1344.
414. Dyadchenko V.P., Belov N.M., Lemenovsii D.A., Antipin M.Yu., Lyssenko K.A., Bruce A.E., Bruce M.R.M. *J. Organometal. Chem*. **2010**, *695*, 304.
415. Dyadchenko V.P., Dyadchenko M.A., Okulov V.N., Lemenovskii D.A. *J. Organometal. Chem.* **2011**, *696*, 468.
416. Okulov V.N., Popov D.A., Panfilova A.V., Dyadchenko M.A., Lemenovskii D.A., Dyadchenko V.P. *Mendeleev Commun*. **2015**, *25*, 111.
417. Okulov V.N., Dyadchenko M.A., Churakov A.V., Polunin E.V., Lemenovskii D.A., Haojie Yu., Li Wang, Dyadchenko V.P. *Mendeleev Commun*. **2015**, *25*, 171.
418. Лободин В.В., Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия*. **2005**, *2*, 91.
419. Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Shafran Yu., Morzherin Yu., Lebedev A.T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**, *407*, 6301.
420. Lebedev A.T., Bakulev V.A., Hayes R.N., Bowie J.H. *Rapid Commun. Mass Spectr*. **1991**, *5*, 234.
421. Лебедев А.Т., Морозик Ю.И., Мясоедов Б.Ф., Рыбальченко И.В., Fomenko P.V. *Масс-спектрометрия*. **2007**, *4*, 255.
422. Grbović G., Trebše P., Dolenc D., Lebedev A.T., Sarakha M. *J. Mass Spectr*. **2013**, *48*, 1232.
423. Mazur D.M., Polyakova O.V., Artaev V.B., Lebedev A.T. *Environ. Pollution*. **2017**, *222*, 242.
424. Lebedev A.T., Poliakova O.V., Karakhanova N.K., Petrosyan V.S. *Sci. Total Environ.* **1998**, *221*, 153.
425. Lebedev A.T. *Eur. J. Mass Spectr*. **2007**, *13*, 51.
426. Lebedev A.T., Damoc E., Makarov A.A., Samgina T.Yu. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 7017.
427. Samgina T.Yu., Artemenko K.A., Gorshkov V.A., Nielsen M. L., Savitski M.M., Zubarev R.A., Lebedev A.T. *Eur. J. Mass Spectr*. **2007**, *13*, 155.
428. Samgina T.Yu., Kovalev S.V., Gorshkov V.A., Artemenko K.A., Poljakov N.B., Lebedev A.T. *J. Am. Soc. Mass Spectr*. **2010**, *21*, 104.
429. Artemenko K.A., Zubarev A.R., Samgina T.Yu., Savitski M.M., Lebedev A.T., Zubarev R.A. *Anal. Chem*. **2009**, *81*, 3738.
430. Samgina T.Yu., Vorontsov E.A., Gorshkov V.A., Hakalehto E., Hanninen O., Zubarev R.A., Lebedev A.T. *J. Proteome Res*. **2012**, *11*, 6213.
431. Артеменко К.А., Самгина Т.Ю., Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия*. **2006**, *2*, 225.
432. Samgina T.Yu., Gorshkov V.A., Vorontsov E.A., Artemenko K.A., Zubarev R.A., Lebedev A.T. *Rapid Commun. Mass Spectr*. **2011**, *25*, 933.
433. Magdesieva T.V., Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Ambartsumyan A.A., Paseshnichenko K.A., Kolotyrkina N.G., Kochetkov K.A. *Organometallics*. **2014**, *33*, 4639.
434. Magdesieva T.V., Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Ambartsumyan A.A., Kiskin M.A., Churakov A.V., Babievsky K.K., Kochetkov K.A. *Organometallics*. **2014**, *33*, 4629.
435. Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Semivrazhskaya O.O., Ambartsumyan A.A., Kochetkov K.A., Magdesieva T.V. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2017**, *56*, 2704.
436. Magdesieva T.V., Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Ambartsumyan A.A., Kochetkov K.A. *Electrochim. Acta*. **2015**, *179*, 263.
437. Петросян В.С., Шувалова Е.А., Кульнев В.В., Лухтанов В.Т. *Экология и промышленность России*. **2015**, *4*, 36.
438. Петросян В.С., Шувалова Е.А. *Вестн. РАЕН*. **2015**, *5*, 46.
439. Петросян В.С., Шувалова Е.А. *Экология и промышленность России*. **2016**, *4*, 40.
440. Petrosyan V.S., Averochkina I.A., Baron V.D., Filenko O.F., Khramenkov S.V., Kozlov M.N., Olshansky V.M., Skorodumov S.V., Volkov S.V. 14th EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment, Barcelona, June 25–28, **2013**, PW34.3261.
441. Петросян В.С., Шувалова Е.А., Филенко О.Ф. *Экология и промышленность России*. **2015**, *6*, 11.
442. Шувалова Е.А. *Водоочистка, водоподготовка, водоснабжение.* **2016**, *11*, 16.
443. Петросян В.С., Шувалова Е.А., Полякова О.В., Лебедев А.Т., Пономаренко А.Н., Козлов М.Н. *Экология и промышленность России*. **2014**, *5*, 42.
444. Зык Н.В., Белоглазкина Е.К., Зефиров Н.С. *ЖОрХ*. **1995**, *31*, 1283.
445. Bondarenko O.B., Gavrilova A.Yu., Murodov D.S., Zlotskii S.S., Zyk N.V., Zefirov N.S. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 1845.
446. Bondarenko O.B., Vinogradov A.A., Komarov A.I., Smirnov A.S., Zyk N.V. *J. Fluor. Chem*. **2016**, *185*, 201.
447. Antipin R.L., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Zefirov N.S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 729.
448. Зык Н.В., Гаврилова А.Ю., Нечаев М.А., Мухина О.А., Бондаренко О.Б., Зефиров Н.С. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1846.
449. Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Moiseeva A.A., Shilova O.V., Manzheliy E.A., Lebedeva M.A., Davies E.S., Khlobystov A N., Zyk N.V. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 6290.
450. Beloglazkina E.K., Kuznetsova O.Yu., Majouga A.G., Moiseeva A.A., Zyk N.V. *Mendeleev Commun*. **2014**, *24*, 37.
451. Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Mironov A.V., Yudina A.V., Kuznetsova O.Yu., Zyk N.V. *Polyhedron*. **2014**, *76*, 45.
452. Ivanenkov Y.A., Vasilevski S.V., Beloglazkina E.K., Kukushkin M.E., Machulkin A.E., Veselov M.S., Chufarova N.V., Vanzcool A., Zyk N.V., Skvortsov D.A., Khutornenko A.A., Rusanov A.L., Tonevitsky A.G., Dontsova O.A., Majouga A.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2015**, *25*, 404.
453. Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A.V., Azhibek D.M., Krasnovskaya O.O., Gerasimov V.M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Agron L., Mikhina L.V., Tretyakova A.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Kabanov A.V., Dontsova O.A. *J. Med. Chem*. **2014**, *67*, 6252.
454. Yurovskaya M.A. Fluorine in Heterocyclic Chemistry. Springer, **2014**, *1*, 419
455. Melkonyan F.S., Kuznetsov D.E., Yurovskaya M.A., Karchava A.V. *RSC Adv*. **2013**, *3*, 8388.
456. Yurovskaya M.A., Alekseyev R.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2014**, *49*, 1400.
457. Sviridova L.A., Golubeva G.A., Tavtorkin A.N., Kochetkov K.A. *Amino acids*. **2012**, *43*, 1225.
458. Alekseyev R.S., Amirova S.R., Kabanova E.V., Terenin V.I. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2014**, *50,* 1305.
459. Alekseyev R.S., Amirova S.R., Terenin V.I. *Synthesis*. **2015**, *47*, 3169.
460. Bylikin S.Yu., Shipov A.G., Kramarova E.P., Negrebetsky Vad.V., Korlyukov A.A., Baukov Yu.I., Hursthouse M.B., Male L., Bassindale A., Taylor P. *J. Organometal. Chem.* **2009**, *694*, 244.
461. Шипов А.Г., Грюнер С.В., Корлюков А.А., Крамарова

Е.П., Мурашева Т.П., Быликин С.Ю., Негребецкий Вад.В., Иващенко Ф.А., Айрапетян Д.В., Зуева Г.Я., Антипин М.Ю., Бауков Ю.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, 745.
462. Nikolin A.A., Kramarova E.P., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Negrebetsky V.V., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Bowden A., Bylikin S.Yu., Bassindale A.R., Taylor P.G. *Organometallics*. **2012**, *31* (14), 4988.
463. Николин А.А., Кузнецова О.В., Архипов Д.Е., Крамарова Е.П., Шипов А.Г., Егорочкин А.Н., Корлюков А.А., Бауков Ю.И., Негребецкий Вад.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, 1892.
464. Bylikin S.Yu., Korlyukov A.A., Shipov A.G., Arkhipov D.E., Kalashnikova N.A., Negrebetsky V.V., Baukov Yu.I. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25* (2), 114.
465. Nikolin A.A., Kramarova E.P., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Negrebetsky V.V., Arkhipov D.E., Korlyukov A.A., Lagunin A.A., Bylikin S.Yu., Bassindale A.R., Taylor P.G. *RSC Advances*. **2016**, 75315.
466. Николин А.А., Крамарова Е.П., Корлюков А.А., Архипов Д.Е., Шипов А.Г., Бауков Ю.И., Лагунин А.А., Шмиголь Т.А., Негребецкий В.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, 571.
467. Baukov Yu.I., Korlyukov A.A., Kramarova E.P., Shipov A.G., Bylikin S.Yu., Negrebetsky Vad.V., Antipin M.Yu. *Arkivoc*. **2008** (*iv*), 80.
468. Корлюков А.А., Комиссаров Е.А., Крамарова Е.П., Шипов А.Г., Негребецкий Вад.В., Быликин С.Ю., Бауков Ю.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 2583.
469. Шипов А.Г., Корлюков А.А., Крамарова Е.П., Архипов Д.Е., Быликин С.Ю., Фан Хунцэ, Погожих С.А., Мурашева Т.П., Негребецкий В.В., Хрусталев В.Н., Овчинников Ю.Э., Бассиндэйл А., Тэйлор П., Бауков Ю.И. *ЖОХ*. **2011**, *81*, 1963.
470. Крамарова Е.П., Шипов А.Г., Негребецкий Вад.В., Быликин С.Ю., Комиссаров Е.А., Корлюков А.А., Бауков Ю.И. *Изв. АН. Сер. хим*. **2007**, 1866.
471. Корлюков А.А., Шипов А.Г., Крамарова Е.П., Негребецкий Вад.В., Бауков Ю.И. *Изв. АН. Сер. хим*. **2008**, 2055.
472. Shipov A.G., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Kramarova E.P., Negrebetsky V.V., Bylikin S.Yu., Nikolin A.A., Huntse Fan, Antipin M.Yu., Baukov Y.I. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20* (5), 273.
473. Kalashnikova N.A., Bylikin S.Yu., Korlyukov A.A., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Taylor P.G., Bassindale A.R. *Dalton Trans*. **2012**, *41*, 12681.
474. Shipov A.G., Kramarova E.P., Fang H.C., Arkhipov D.E., Nikolin A.A., Bylikin S.Yu., Negrebetsky V.V., Korlyukov A.A., Voronina N.A., Bassindale A.R., Taylor P.G., Baukov Yu.I. *J. Organometal. Chem*. **2013**, *741–742*, 114.
475. Негребецкий В.В., Тандура С.Н., Бауков Ю.И. *Усп. хим*. **2009**, *78* (1), 24.
476. Николин А.А., Негребецкий В.В. *Усп. хим*. **2014**, *83* (9), 848.
477. Корлюков А.А. *Усп. хим*. **2015**, *84* (4), 422.
478. Шипов А.Г., Крамарова Е.П., Негребецкий Вад.В., Погожих С.А., Ахапкина В.И., Бауков Ю.И. *Вестн. РГМУ*. **2006** (1), 56.
479. Негребецкий В.В., Крамарова Е.П., Шипов А.Г., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Киселева Н.М. Пат. 2611623 (2015). РФ. *Б.И*. **2017**, № 3.
480. Николин А.А., Крупина С.И., Архипов Д.Е., Крамарова Е.П., Корлюков А.А., Шкопоров А.Н., Шипов А.Г., Кафарская Л.И., Бауков Ю.И., Негребецкий В.В. *Вестн. РГМУ*. **2012** (6), 70.
481. Шмиголь Т.А., Малахов М.В., Мигяев О.К., Невежин Е.В., Негребецкий В.В. *Электронный научно-образовательный Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. **2016**, *18* (10), 53.
482. Никитина А.Н., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. *ХГС*. **2011**, *2*, 245. [Nikitina A.N., Shchekotikhin A.E., Luzikov Y.N., Korolev A.M., Buyanov V.N., Preobrazhenskaya M.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2011**, *2*, 194.]
483. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Buyanov V.N., Treshalina H.M., Lesnaya N.A., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Balzarini J., Agama K., Pommier Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 797.
484. Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B., Luzikov Y.N., Volodina Y.L., Tatarskiy V.V., Kalinina A.A., Treshalin M.I., Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Kubbutat M., Schols D., Pommier D., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 114.
485. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. *ХГС*. **2013**, *2*, 264. [Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Luzikov Y.N., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *2*, 241.]
486. Тихомиров А.С., Быков Е.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Щекотихин А.Е. *ХГС*. **2016**, *10*, 797. [Tikhomirov A.S., Bykov E.E., Luzikov Y.N., Korolev A.M., Shchekotikhin A.E. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2016**, *10*, 797.]
487. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Lee Y.H., Chen Y.A., Yeh C.A., Tatarskiy V.V., Dezhenkova L.G., Glazunova V.A., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N., Chueh P.J. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9522.
488. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Kovalenko L.V., Buyanov V.N., Balzarini J., Huang F.-C., Lin J.-J., Huang H.-S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1861.
489. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н. *ХГС*. **2014**, *2*, 193. [Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Preobrazhenskaya M.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *2*, 171.]
490. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Korolev A.M., Luzikov Y.N., Preobrazhenskaya M.N. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 8062.
491. Омельчук О.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е. *Усп. хим*. **2016**, *85*, 817. [Omelchuk O.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 817.]
492. Lee Y.R., Chen T.C., Lee C.C., Tikhomirov A.S., Chen C.L., Ali A.A.A., Guh J.H., Yu D.S., Huang H.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 661.
493. Лысенкова Л.Н., Савельев О.Ю., Королев А.М., Даниленко В.Н., Беккер О.Б., Мавлетова Д.А., Ватлин А.А., Омельчук О.А., Щекотихин А.Е. *Макрогетероциклы*. **2016**, *9*, 307. [Lysenkova L.N., Saveljev O.Y., Korolev A.M., Danilenko V.N., Bekker O.B., Mavletova D.A., Vatlin A.A., Omel'chuk O.A., Shchekotihin A.E. *Macroheterocycles*. **2016**, *9*, 307.]
494. Lysenkova L.N., Saveljev O.Y., Grammatikova N.E., Tsvetkov V.B., Bekker O.B., Danilenko V.N., Dezhenkova L.G., Bykov E.E., Omel'chuk O.A., Korolev A.M., Shchekotikhin A.E. *J. Antibiotics*. **2017**, *70*, 871.
495. Омельчук О.А., Белов Н.М., Цветков В.Б., Грамматикова Н.Э., Лысенкова Л.Н., Королев А.М., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. *Макрогетероциклы*. **2016**, *9*, 453. [Omel'chuk O.A., Belov N.M., Tsvetkov V.B., Grammatikova N.E., Lysenkova L.N., Korolev A.M., Bekker O.B., Danilenko V.N., Shchekotihin A.E. *Macroheterocycles*. **2016**, *9*, 453.]
496. Belfield K.D., Schafer K.J. *Chem. Mater.* **2002,** *14*, 3656.
497. Ahn K.-D., Lee J.-H., Cho I., Park K.H., Kang J.-H., Han D.K., Kim J.-M. *J. Photopolymer. Sci. Technol.* **2000**, *13*, 493.
498. Rentzepis P.M., Dvornikov A.S. US Pat. 6,432,610, **2002**.
499. Rentzepis P.M., Dvornikov A.S. US Pat. 2003/0073031 A1, **2003**.
500. Magnitskii S., Magnitskii N., Malkin J., Levic H., Tarasishin A., Pakulev A., Angerluts A., Malakhov V., Shubin V., Kozenkov V., Kvasha M., Binjukov V., Sokoljuk N., Chernobrod B., Lezhnev A., Dorozhkina G., Pebalk D. EU Pat. WO200129837 A1, **2001**.
501. Traven V.F., Ivanov I.V., Pavlov A.S., Manaev A.V., Voevodina I.V., Barachevskii V.A. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 345.
502. Травень В.Ф., Иванов И.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2008**, *57*, 1044. [Traven V.F., Ivanov I.V. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 1063.]

503. Иванов И.В., Долотов С.М., Кобелева О.И., Валова Т.М., Барачевский В.А., Травень В.Ф. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, *62*, 1. [Ivanov I.V., Dolotov S.M., Kobeleva O.I., Valova T.M., Barachevsky V.A., Traven V.F. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62* (5), 1195.]
504. Травень В.Ф., Манаев А.В., Бочков А.Ю., Чибисова Т.А., Иванов И.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2012**, *61*, 1327. [Traven V.F., Manaev A.V., Bochkov A.Yu., Chibisova T.A., Ivanov I.V. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61* (7), 1342.]
505. Traven V.F., Ivanov I.V., Dolotov S.M., Kobeleva O.I., Valova T.M., Barachevsky V.A. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2014**, *295*, 34.
506. Травень В.Ф., Долотов С.М., Иванов И.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *65*, 735. [Traven V.F., Dolotov S.M., Ivanov I.V., *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 735.]
507. Traven V.F., Dolotov S.M., Ivanov I.V., Barachevsky V.A., Kobeleva O.I., Valova T.M., Platonova I.V., Ajt A.O. Pat. 2478116 C2 (**2013**).
508. Traven V.F., Pozharskaya N.A., Solovjova N.P., Novikov R.A., Medvedev M.G., Chernyshev V.V., Dolotov S.M., Ivanov I.V. *Dyes and Pigments*. **2017***, 136*, 612.
509. Bochkov A.Y., Akchurin I.O., Dyachenko O.A., Traven V.F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11653.
510. Varlamov A.V., Borisova T.N., Voskressensky L.G., Soklakova T.A., Kulikova L.N., Chernyshev A.I., Alexandrov G.G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (38), 6767.
511. Voskressensky L.G., Kulikova L.N., Borisova T.N., Varlamov A.V. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2008**, *96*, 81.
512. Voskressensky L.G., Listratova A.V. *Synthesis.* **2017**, *49*, 3801.
513. Borisov R.S., Voskressensky L.G., Polyakov A.I., Borisova T.N., Varlamov A.V. *Synlett.* **2014**, *7*, 955.
514. Soldatenkov A.T., Soldatova S.A., Mamyrbekova-Bekro J.A., Gimranova G.S., Malkova A.V., Polyanskii K.B., Kolyadina N.M., Khrustalev V.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 1332.
515. Voskressensky L.G., Titov A.A., Dzhankaziev M.S., Borisova T.N., Kobzev M.S., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Aksenov A.V., Varlamov A.V. *New J. Chem*. **2017**, *41*, 1902.
516. Zubkov F.I., Nikitina E.V., Varlamov A.V. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 639.
517. Varlamov A.V., Boltukhina E.V., Zubkov F.I., Sidorenko N.V., Chernyshev A.I., Grudinin D.G. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2004**, *40*, 22.
518. Zubkov F.I., Airiyan I.K., Ershova J.D., Galeev T.R., Zaytsev V.P., Nikitina E.V., Varlamov A.V. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4103.
519. Zubkov F.I., Boltukhina E.V., Turchin K.F., Varlamov A.V. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 8455.
520. Zubkov F.I., Boltukhina E.V., Turchin K.F., Borisov R.S., Varlamov A.V. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 4099.
521. Boltukhina E.V., Zubkov F.I., Nikitina E.V., Varlamov A.V. *Synthesis.* **2005**, *11*, 1859.
522. Zubkov F.I., Ershova J.D., Orlova A.A., Zaytsev V.P., Nikitina E.V., Peregudov A.S., Gurbanov A.V., Borisov R.S., Khrustalev V.N., Maharramov A.M., Varlamov A.V. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 3789.
523. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matiychuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6822.
524. Kouznetsov V.V., Cruz U.M., Zubkov F.I., Nikitina E.V. *Synthesis.* **2007**, 375.
525. Zubkov F.I., Airiyan I.K., Turchin K.F., Zaitsev V.P., Gurbanov A.V., Maharramov A.M., Khrustalev V.N., Peregudov A.S., Nikitina E.V., Varlamov A.V. *Synthesis.* **2009**, 4235.
526. Zubkov F.I., Nikitina E.V., Galeev T.R., Zaytsev V.P., Khrustalev V.N., Novikov R.A., Orlova D.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1659.
527. Zubkov F.I., Zaytsev V.P., Mertsalov D.F., Nikitina E.V., Horak Y.I., Lytvyn R.Z., Homza Y.V., Obushak M.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 2239.
528. Zubkov F.I., Zaytsev V.P., Nikitina E.V., Khrustalev V.N., Gozun S.V., Boltukhina E.V., Varlamov A.V. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 9148.
529. Soldatenkov A.T., Bekro I.A., Mamyrbekova Zh.A., Soldatova S.A., Glover E., Sergeeva N.D., Kuleshova L.N., Khrustalev V.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **1997**, *35*, 571.
530. Anh Le Tuan, Soldatenkov A.T., Mamyrbekova Zh.A., Soldatova S.A., Polyanskiy K.B., Tung T.T., Khrustalev V.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2008**, *44*, 1404.
531. Voskressensky L.G., Festa A.A., Sokolova E.A., Varlamov A.V. *Tetrahedron.* **2012,** *68,* 5498.
532. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54,* 5172.
533. Воскресенский Л.Г., Дао Н.Т., Ле Т.А., Феста А.А., Аксенов А.В., Варламов А.В. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2017**, *53*, 501.
534. Voskressensky L.G., Storozhenko O.A., Festa A.A., Novikov R.A., Varlamov A.V. *Synthesis.* **2017**, *49,* 2753.
535. Voskressensky L.G., Festa A.A., Storozhenko O.A., Le T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. *RSC Adv.* **2015**, *5,* 12442.
536. Koifman O.I., Lomova T.N. *Macroheterocycles*. **2009**, *2* (2), 87.
537. Семейкин А.С., Голубчиков О.А., Койфман О.И. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол*. **2005**, *48* (7), 14.
538. Semeykin A.S., Syrbu S.A., Koifman O.I. Chemical Processes with Participation of Biological and Related Compound. Eds T.N.Lomova, G.E.Zaikov. The Netherlands: Brill, **2008**.
539. Сырбу С.А., Агеева Т.А., Семейкин А.С., Койфман О.И. *Изв. АН. Сер. хим*. **2007**, *4*, 680.
540. Сырбу С.А., Семейкин А.С., Койфман О.И. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол*. **2004**, *47* (5), 46.
541. Salnikova M.A., Lubimova T.V., Syrbu S.A., Semeikin A.S. *Macroheterocycles*. **2016**, *9* (2), 141.
542. Печникова Н.Л., Любимцев А.В., Сырбу С.А., Агеева Т.А., Семейкин А.С. *ЖОХ*. **2013**, *83* (1), 107.
543. Lyubimova T.V., Syrbu S.A., Semeikin A.S. *Macroheterocycles.* **2016**, *9* (1), 59.
544. Salnikova M.A., Lubimova T.V., Glazunov A.V., Syrbu S.A., Semeikin A.S. *Макрогетероциклы*. **2014**, *7* (3), 249.
545. Голубчиков О.А., Пуховская С.Г., Кувшинова Е.М. *ЖОХ*. **2000**, *70* (10), 1719.
546. Голубчиков О.А., Пуховская С.Г., Кувшинова Е.М. *Усп. хим*. **2005**, *74* (3), 268.
547. Кувшинова Е.М., Семейкин А.С., Колодина Е.А., Сырбу С.А., Голубчиков О.А. *ЖОХ*. **2012**, *82* (3), 495.
548. Березин Д.Б., Иванова Ю.Б., Шейнин В.Б. *ЖФХ*. **2007**, *81* (12), 2205.
549. Мамардашвили Н.Ж., Голубчиков О.А. *Усп. хим*. **2000**, *69* (4), 337.
550. Голубчиков О.А., Мамардашвили Н.Ж., Семейкин А.С. *ЖОрХ*. **1993**, *29* (12), 2445.
551. Кувшинова Е.М., Пуховская С.Г., Семейкин А.С., Голубчиков О.А. *ЖОХ*. **2004**, *74* (10), 1733. [Kuvshinova E.M., Pukhovskaya S.G., Semeikin A.S., Golubchikov O.A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2004**, *74* (10), 1610.]
552. Зайцева С.В., Зданович С.А., Семейкин А.С., Койфман О.И. *ЖНХ*. **2005**, *50* (11), 1919.
553. Khelevina O.G., Chizhova N.V., Stuzhin P.A. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. **2000**, *4* (5), 555.
554. Ишуткина М.В., Хелевина О.Г., Крылов Е.Н., Александрийский В.В., Койфман О.И. *ЖОрХ*. **2015**, *51* (11), 1681.
555. Малясова А.С., Потехина О.В., Александрийский В.В., Хелевина О.Г. *Рос. хим. ж*. **2015**, *59* (5), 3.
556. Islyaikin M.K., Trukhina O.N., Romanenko Yu.V., Danilova E.A., Khelevina O.G. *Macroheterocycles.* **2008**, *1*, 30.
557. Romanenko Y.V., Danilova E.A., Khelevina O.G., Islyaikin M.K. *Russ. Chem. Bull*. **2009**, *58*, 1408.

558. Donzello M.P., Ercolani C., Mannina L., Viola E., Bubnova A., Khelevina O.G., Stuzhin P.A. *Austr. J. Chem*. **2008**, *61*, 262.
559. Малясова А.С., Кокарева Е.А., Тараканов П.А., Александрийский В.В., Хелевина О.Г., Койфман О.И. *ЖОрХ*. **2013**, *49* (12), 1830.
560. Кокарева Е.А., Хелевина О.Г. *ЖОрХ*. **2012**, *48* (11), 1500.
561. Donzello M.P., Ercolani C., Stuzhin P.A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1530.
562. Stuzhin P.A., Mikhailov M.S., Yurina E.S., Bazanov M.I., Koifman O.I., Pakhomov G.L., Travkin V.V., Sinelshchikova A.A. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (81), 10135.
563. Hamdoush M., Ivanova S.S., Pakhomov G.L., Stuzhin P.A. *Macroheterocycles.* **2016**, *9* (3), 230.
564. Svec J., Zimcik P., Novakova L., Rakitin O.A., Amelichev S., Stuzhin P.A., Novakova V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015** (3), 596.
565. Stuzhin P.A., Mikhailov M.S., Travkin V.V., Gudkov E.Y., Pakhomov G.L. *Macroheterocycles.* **2012**, *5* (2), 162.
566. Козлов А.В., Стужин П.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 928. [Kozlov A.V., Stuzhin P.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49* (6), 913.]
567. Kozlov A.V., Stuzhin P.A. *Macroheterocycles.* **2014**, *7* (2), 170.
568. Mikhailov M.S., Stuzhin P.A. *Macroheterocycles*. **2015**, *8* (2), 177.
569. Donzello M.P., Ercolani C., Novakova V., Zimcik P., Stuzhin P.A. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *309*, 107.
570. Hamdoush M., Ivanova S.S., Koifman O.I., Kos'kina M., Pakhomov G.L., Stuzhin P.A. *Inorg. Chim. Acta*. **2016**, *444*, 81.
571. Mikhailov M.S., Hamdoush M., Islyaikin M.K., Koifman O.I., Stuzhin P.A. *Arkivoc.* **2017**, *iii*, 130.
572. Ivanova S.S., Moryganova Yu., Hamdoush M., Koifman O.I., Sal'nikov D.S., Stuzhin P.A. *J. Porphyrins Phthalocyanines.* **2014**, *18* (10–11), 875.
573. Stuzhin P.A., Malyasova A.S., Sheinin V.B., Kokareva E., Tarakanov P.A., Koifman O.I. *Dyes and Pigments.* **2017**, *139*, 509.
574. Tarakanov P.A., Donzello M.P., Koifman O.I., Stuzhin P.A. *Macroheterocycles.* **2011**, *4* (3), 177.
575. Stuzhin P.A., Goryachev M.Yu., Ivanova S.S., Nazarova A., Pimkov I., Koifman O.I. *J. Porphyrins Phthalocyanines.* **2013**, *17* (8–9), 905.
576. Петров О.А. *ЖОХ.* **2013**, *83*, 681. [Petrov O.A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2013**, *83* (4), 762.]
577. Петров О.А. *ЖОХ*. **2013**, *83*, 1006. [Petrov O.A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2013**, *83*, 1136.]
578. Петров О.А. *ЖФХ*. **2015**, *89*, 214. [Petrov O.A. *Russ. J. Phys. Chem. A*. **2015**, *89*, 214.]
579. Березин Д.Б., Крестьянинов М.А. *ЖСХ.* **2014**, *55* (5), 868. [Berezin D.B., Krestyaninov M.A. *J. Struct. Chem*. **2014**, *55*, 822.]
580. Vu T.T., Maiorova L.A., Berezin D.B., Koifman O.I. *Macroheterocycles*. **2016**, *9*, 73.
581. Berezin D.B., Karimov D.R. *Macroheterocycles*. **2009**, *2* (1), 42.
582. Березин Д.Б., Каримов Д.Р., Баранников В.П., Семейкин А.С. *ЖФХ.* **2011**, *85* (12), 2325. [Berezin D.B., Karimov D.R., Barannikov V.P., Semeikin A.S. *Russ. J. Phys. Chem. A*. **2011**, *85* (12), 2171.]
583. Березин Д.Б., Ву Т.Т., Гусейнов С.С., Шухто О.В., Березина Н.М., Базанов М.И., Петрова Д.В., Семейкин А.С. *ЖНХ*. **2017**, *62*, 694.
584. Березин Д.Б. Макроциклический эффект и структурная химия порфиринов. М.: Красанд, **2010**, 424 с.
585. Березин Д.Б., Макаров В.В., Гусейнов С.С., Романенко Ю.В., Худяева И.С., Старцева О.М., Белых Д.В., Кустов А.В. *ЖОХ*. **2017**, *87*, 1164.
586. Kustov A.V., Kruchin S.O., Smirnova N.L., Berezin D.B. *Macroheterocycles*. **2016**, *9*, 373.
587. Успехи химии порфиринов. Ред. О.А.Голубчиков. СПб: изд-во НИИ химии СПбГУ, **1997**, *1*, 384 с.; **1999**, *2*, 336 с.; **2001**, *3*, 359 с.; **2004**, *4*, 385 с.; **2007**, *5*, 324 с.
588. Kustov A.V., Belykh D.V., Startseva O.M., Kruchin S.O., Venediktov E.A., Berezin D.B. *Pharm. Anal. Acta.* **2016**, *7* (5), 480.
589. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Кустов А.В., Худяева И.С., Белых Д.В., Макаров В.В., Кручин С.О., Березин Д.Б. *Усп. соврем. естествозн*. **2017**, *3*, 20.
590. Голубчиков О.А., Агеева Т.А., Титов В.И. *Рос. хим. ж.* **2004**, *48* (4), 166.
591. Горнухина О.В., Вершинина И.А., Голубчиков О.А. *ЖПХ*. **2009**, *82* (4), 683.
592. Горнухина О.В., Куляшова Н.Е., Вершинина И.А. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол*. **2011**, *54* (11), 100; **2014**, *57* (10), 54.
593. Вашурин А.С., Пуховская С.Г., Семейкин А.С., Голубчиков О.А. *Макрогетероциклы*. **2012**, *5,* 72.
594. Воронина А.А., Кузьмин И.А., Вашурин А.С., Шапошников Г.П., Пуховская С.Г., Голубчиков О.А. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 1540.
595. Vashurin A., Pukhovskaya S., Voronina A., Kuzmin I., Futerman N., Maizlish V., Golubchikov O., Koifman O. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. **2015**, *19* (4), 573.
596. Vashurin A., Kuzmin I., Mayzlish V., Razumov M., Golubchikov O., Koifman O. *J. Serb. Chem. Soc*. **2016**, *81*, 1025.
597. Голубчиков О.А., Ларионов А.В., Балмасов А.В., Майзлиш В.Е *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2014**, *57* (12), 60.
598. Голубчиков О.А., Ларионов А.В., Балмасов А.В., Семейкин А.С. *Macroheterocycles*. **2014**, *7* (3), 225.
599. Хелевина О.Г. *Каучук и резина*. **2013**, *5*, 28.
600. Хелевина О.Г., Малясова А.С., Ишуткина М.В. *ЖПХ*. **2013**, *86* (2), 155.
601. Хелевина О.Г., Малясова А.С., Койфман О.И. *Рос. хим. ж.* **2014**, *58* (5–6), 42.
602. Федоров А.Ю., Нючев А.В., Белецкая И.П. *ХГС*. **2012**, *1*, 175. [Fedorov A.Y., Nyuchev A.V., Beletskaya I.P. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 166.]
603. Hein J.E., Fokin V.V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
604. Nyuchev A.V., Schegravin K.V., Lopatin M.A., Fokin V.V., Beletskaya I.P., Fedorov A.Yu. *Synthesis*. **2014**, *46,* 3239.
605. Nyuchev A.V., Sharonova E.A., Lenshina N.A., Shavyrin A.S., Lopatin M.A., Balalaeva I.V., Beletskaya I.P., Fedorov A.Yu. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4196.
606. Ganina O.G., Fedorov A.Yu., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2009**, *21*, 3689.
607. Beletskaya I.P., Ganina O.G., Tsvetkov A.V., Fedorov A.Yu., Finet J.-P. *Synlett.* **2004**, *15*, 2797.
608. Ganina O.G., Daras E., Bourgarel-Rey V., Peyrot V., Andresyuk A.N., Finet J.-P., Fedorov A.Yu., Beletskaya I.P., Combes S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8806.
609. Naumov M.I., Nuchev A.V., Sitnikov N.S., Malysheva Yu.B., Shavyrin A.S., Beletskaya I.P., Gavryushin A.E., Combes S., Fedorov A.Yu. *Synthesis*. **2009**, *10*, 1673.
610. Ситников Н.С., Шавырин А.С., Фукин Г.К., Белецкая И.П., Комб С., Федоров А.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, *3*, 612. [Sitnikov N.S., Shavyrin A.S., Fukin G.K., Beletskaya I.P., Combes S., Fedorov A.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59*, 626.]
611. Combes S., Barbier P., Douillard S., McLeer-Florin A., Bourgarel-Rey V., Pierson J.-T., Fedorov A.Yu., Finet J.-P., Boutonnat J., Peyrot V. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3153.
612. Малышева Ю.Б., Войтович Ю.В., Шаронова Е.А., Комб С., Свирщевская Е.В., Водовозова Е.Л., Федоров А.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, *4*, 1102. [Malysheva Yu.B., Voitovich Yu.V., Sharonova E.A., Combes S., Svirshchevskaya E.V., Vodovozova E.L., Fedorov A.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1103.]
613. Селихов А.Н., Малышева Ю.Б., Нючев А.В., Ситников Н.С., Шаронова Е.А., Шавырин А.С., Комб С., Федоров А.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, *10*, 1968. [Selikhov A.N., Malysheva Yu.B., Nyuchev A.V., Sitnikov N.S., Sharonova E.A., Shavyrin A.S., Combes S., Fedorov A.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 2003.]

614. Finet J.-P., Fedorov A.Yu., Combes S., Boyer G. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 597.
615. Ley S.V., Thomas A.W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
616. Fedorov A.Yu., Finet J.-P. *J. Chem. Soc*., *Perkin Trans. I.* **2000**, 3775.
617. Bolshakov A.V., Ganina O.G., Shavirin A.S., Kurskii Yu.A., Finet J.-P., Fedorov A.Yu. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8245.
618. Finet J.-P., Fedorov A.Yu. *J. Organometal. Chem.* **2006**, *691*, 2386.
619. Fedorov A.Yu., Carrara F., Finet J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5875.
620. Naumov M.I., Ganina O.G., Shavirin A.S., Beletskaya I.P., Finet J.-P., Fedorov A.Yu. *Synthesis.* **2005**, *7*, 1178.
621. Марьясин Б.А., Шавырин А.С., Фине Ж.П., Федоров А.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2006**, 1554. [Maryasin B.A., Shavyrin A.S., Finet J.-P., Fedorov A.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1612.]
622. Naumov M.I., Sutirin S.A., Shavyrin A.S., Ganina O.G., Beletskaya I.P., Bourgarel-Rey V., Combes S., Finet J.-P., Fedorov A.Yu. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3293.
623. Федоров А.Ю., Фине Ж.П., Ганина О.Г., Наумов М.И., Шавырин А.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**, *11*, 2520. [Fedorov A.Yu., Finet J.-P., Ganina O.G., Naumov M.I., Shavirin A.S. *Russ. Chem. Bull*. **2005**, *54*, 2602.]
624. Ситников Н.С., Федоров А.Ю. *Усп. хим.* **2013**, *82*, 393. [Sitnikov N.S., Fedorov A.Yu. *Russ. Chem. Rev*. **2013**, *82,* 393.]
625. Sitnikov N.S., Kokisheva A.S., Fukin G.K., Neudörfl J.-M., Sutorius H., Prokop A., Fokin V.V., Schmalz H.-G., Fedorov A.Yu. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6481.
626. Sitnikov N.S., Velder J., Abodo L., Cuvelier N., Neudorfl J., Prokop A., Krause G., Fedorov A.Yu., Schmalz H.-G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18,* 12096.
627. Sitnikov N.S., Sinzov A.V., Allegro D., Barbier P., Combes S., Onambele L.A., Prokop A., Schmalz H.-G., Fedorov A.Yu. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 2158.
628. Ситников Н.С., Синцов А.В., Щегравина Е.С., Прокоп А., Шмальц Г.-Г., Фокин В.В., Федоров А.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *6*, 1362. [Sitnikov N.S., Sintsov A.V., Shchegravina E.S., Prokop A., Schmalz H.G., Fokin V.V., Fedorov A.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1362.]
629. Nicolaus N., Reball J., Sitnikov N., Velder J., Termath A., Fedorov A.Yu., Schmalz H.-G. *Heterocycles*. **2011***, 82*, 1585.
630. Shchegravina E.S., Knyazev D.I., Svirshevskaya E.V., Beletskaya I.P., Schmalz H.-G., Fedorov A.Yu. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *34*, 5620.
631. Voitovich Yu.V., Shegravina E.S., Sitnikov N.S., Faerman V.I., Fokin V.V., Schmalz H.-G., Combes S., Allegro D., Barbier P., Beletskaya I.P., Svirshchevskaya E.V., Fedorov A.Yu. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 692.
632. Gracheva Iu.A., Voitovich Iu.V., Faerman V.I., Sitnikov N.S., Myrsikova E.V., Schmalz H.-G., Svirshevskaya E.V., Fedorov A.Yu. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 432.
633. Грачёва Ю.А., Шмальц Г.-Г., Свирщевская Е.В., Федоров А.Ю. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1147. [Gracheva Yu.A., Schmalz H.-G., Svirshchevskaya E.V., Fedorov A.Yu. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1137.]
634. Kuznetsova N.R., Svirshevskaya E.V., Sitnikov N.S., Abodo L., Sutorius H., Zapke J., Velder J., Tomopoulou P., Oschkinat H., Prokop A., Schmalz H.-G., Fedorov A.Yu., Vodovozova E.L. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39,* 543.
635. Svirshchevskaya E.V., Gracheva Iu.A., Kuznetsov A.G., Myrsikova E.V., Grechikhina M.V., Zubareva A.A., Fedorov A.Yu. *Med. Chem. (Los Angeles)*. **2016**, *6*, 571.
636. Malysheva Yu.B., Combes S., Allegro D., Peyrot V., Knochel P., Gavrushin A.E., Fedorov A.Yu. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4271.
637. Kim Y.J., Sackett D.L., Schapira M., Walsh D.P., Min J., Pannell L.K., Chang Y.-T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1169.
638. Бухвалова С.Ю., Иванов М.А., Малышева Ю.Б., Федоров А.Ю. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1489. [Bukhvalova S.Yu., Ivanov M.A., Malysheva Yu.B., Fedorov A.Yu. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1481.]
639. Malysheva Yu.B., Combes S., Fedorov A.Yu., Knochel P., Gavrushin A.E. *Synlett*. **2012**, *23*, 1205.
640. Malysheva Yu.B., Buchvalova S.Y., Svirshevskaya E.V., Fokin V.V., Fedorov A.Yu. *Synlett*. **2013**, *24*, 1772.
641. Lewis D.E. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2013**, *52*, 11704.
642. Krasnokutskaya E.A., Semenischeva N.I., Filimonov V.D., Knochel P. *Synthesis*. **2007**, 81.
643. Gorluschko D.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Semenischeva N.I., Go B.S., Hwang H.Yu., Cha E.H., Chi K.-W., *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1080.
644. Filimonov V.D., Semenischeva N.I., Krasnokutskaya E.A., Tretyakov A.N., Hwang H.Yu., Chi K.-W. *Synthesis*. **2008**, 185.
645. Горлушко Д.А., Филимонов В.Д., Семенищева Н.И., Краснокутская Е.А., Третьяков А.Н., Go Bong Seong, Hwang Ho Yun, Cha Eun Hye, Chi Ki-Whan. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1254. [Gorlushko D.A., Filimonov V.D., Semenishcheva N.I., Krasnokutskaya E.A., Tret'yakov N.A., Go Bong Seong, Hwang Ho Yun, Cha Eun Hye, Chi Ki-Whan. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1243.]
646. Trusova M.E., Krasnokutskaya E.A., Postnikov P.S., Choi Y., Chi K.-W., Filimonov V.D. *Synthesis*. **2011***,* 2154.
647. Filimonov V.D., Trusova M.E., Postnikov P.S., Krasnokutskaya E.A., Lee Y.M., Hwang Ho Y., Kim H., Chi K.-W. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3961.
648. Кутонова К.В., Трусова М.Е., Постников П.С., Филимонов В.Д. *Изв. АН. Сер. хим*. **2012**, 203. [Kutonova K.V., Trusova M.E., Postnikov P.S., Filimonov V.D. *Russ. Chem. Bull*. **2012**, *61*, 206.]
649. Гусельникова О.А., Кутонова К.В., Трусова М.Е., Постников П.С., Филимонов В.Д. *Изв. АН. Сер. хим*. **2014**, 289. [Guselmikova O.A., Kutonova K.V., Trusova M.E., Postnikov P.S., Filimonov V.D. *Russ. Chem. Bull*. **2014**, *63*, 289.]
650. Касанова А.Ж. Дис. ... канд. хим. н. Томск. **2016**.
651. Kutonova K.V., Trusova M.E., Postnikov P.S., Filimonov V.D., Parello J. *Synthesis*. **2013**, 2706.
652. Kutonova K.V., Trusova M.E., Stankevich A.V., Postnikov P.S., Filimonov V.D. *Beilst. J. Org. Chem*. **2015**, *11*, 358.
653. Kutonova K.V., Jung N., Trusova M.E., Filimonov V.D., Postnikov P.S., Bräse S. *Synthesis*. **2017**, *49*, 1680.
654. Tretyakov A.N., Krasnokutskaya E.A., Gorlushko D.A., Ogorodnikov V.D., Filimonov V.D. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 85.
655. Kassanova A.Z., Krasnokutskaya E.A., Beisembai P.S., Filimonov V.D. *Synthesis*. **2016**, *48*, 256.
656. Касанова А.Ж., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. *Изв. АН. Сер. хим*. **2016**, 2559. [Kassanova A.Zh., Krasnokutskaya E.A., Filimonov V.D. *Russ. Chem. Bull*. **2016**, *65*, 2559.]
657. Затонская Л.В., Петренко Т.В., Огородников В.Д., Щепеткин И.А., Хлебников А.И., Потапов А.С. *ХГС*. **2016**, *52*, 388. [Zatonskaya L.V., Petrenko T.V., Ogorodnikov V.D., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Potapov A.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2016**, *52*, 388.]
658. Barsukova M., Goncharova T., Samsonenko D., Dybtsev D., Potapov A. *Crystals*. **2016**, *6*, 132.
659. Барсукова М.О., Самсоненко Д.Г., Гончарова Т.В., Потапов А.С., Сапченко С.А., Дыбцев Д.Н., Федин В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 2914. [Barsukova M.O., Samsonenko D.G., Goncharova T.V, Potapov A.S., Sapchenko S.A., Dybtsev D.N., Fedin V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 2914.]
660. Potapov A.S., Nudnova E.A., Domina G.A., Kirpotina L.N., Quinn M.T., Khlebnikov A.I., Schepetkin I.A. *Dalton Trans*. **2009**, 4488.
661. Potapov A.S., Domina G.A., Petrenko T.V., Khlebnikov A.I. *Polyhedron*. **2012**, *33*, 150.

662. Potapov A.S., Nudnova E.A., Khlebnikov A.I., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 645.
663. Potapov A.S., Nudnova E.A., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V., Khlebnikov A.I. *Polyhedron*. **2012**, *33*, 252.
664. Potapov A.S., Nudnova E.A., Khlebnikov A.I., Ogorodnikov V.D., Petrenko T.V. *Inorg. Chem. Commun*. **2015**, *53*, 72.
665. Semitut E.Y., Komarov V.Y., Filatov E.Y., Kuznetsova A.S., Khlebnikov A.I., Potapov A.S. *Inorg. Chem. Commun*. **2016**, *64*, 23.
666. Semitut E., Komarov V., Sukhikh T., Filatov E., Potapov A.S. *Crystals*. **2016**, *6*, 138.
667. Belyanin M.L., Stepanova E.V., Ogorodnikov V.D. *Carbohydr. Res*. **2012**, *363*, 66.
668. Stepanova E.V., Belyanin M.L., Filimonov V.D. *Carbohydr. Res*. **2014**, *388*, 105.
669. Stepanova E.V., Nagornaya M.O., Belyanin M.L., Filimonov V.D. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 394.
670. Stepanova E.V., Belyanin M.L., Filimonov V.D., Valiev R.R., Gruner M., Rogachev V.O. *Carbohydr. Res*. **2015**, *406*, 36.
671. Зинин А.И., Степанова Е.В., Йост У., Кондаков Н.Н., Шпирт А.М., Чижов А.О., Торгов В.И., Кононов Л.О. *Изв. АН. Сер. хим*. **2017**, 304. [Zinin A.I., Stepanova E.V., Jost U., Kondakov N.N., Shpirt A.M., Chizhov A.O., Torgov V.I., Kononov L.O. *Russ. Chem. Bull*. **2017**, *66*, 304.]
672. Abronina P.I., Zinin A.I., Malysheva N.N., Stepanova E.V., Chizhov A.O., Torgov V.I., Kononov L.O. *Synlett*. **2017**, *28*, 1608.
673. Crocetti L., Schepetkin I.A., Cilibrizzi A., Graziano A., Vergelli C., Giomi D., Khlebnikov A.I., Quinn M.T., Giovannoni M.P. *J. Med. Chem*. **2013**, *56*, 6259.
674. Giovannoni M.P., Schepetkin I.A., Crocetti L., Ciciani G., Cilibrizzi A., Guerrini G., Khlebnikov A.I., Quinn M.T., Vergelli C. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. **2016**, *31*, 628.
675. Crocetti L., Giovannoni M.P., Schepetkin I.A., Quinn M.T., Khlebnikov A.I., Cilibrizzi A., Piaz V.D., Graziano A., Vergelli C. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 4460.
676. Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Kirpotina L.N., Quinn M.T. *Int. Immunopharmacol*. **2016**, *37*, 43.
677. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Cheng N., Ye R.D., Quinn M.T. *Biochem. Pharm*. **2014**, *92*, 627.
678. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Quinn M.T. *Mol. Pharm*. **2012**, *81*, 832.
679. Atochin D.N., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Seledtsov V.I., Swanson H., Quinn M.T., Huang P.L. *Neurosci Lett*. **2016**, *618*, 45.
680. Волков Е.М., Орлов В.Ю., Орлова Т.Н., Люткин А.С., Котов А.Д., Дворецкий Н.В. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2012**, *55* (4), 104.
681. Волков Е.М., Орлов В.Ю., Люткин А.С., Дворецкий Н.В. *Теоретические основы химической технологии.* **2016**, *50*, 580. [Volkov E.M., Orlov V.Yu., Lyutkin A.S., Dvoretsky N.V. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*. **2016**, *50*, 757.]
682. Орлов В.Ю., Люткин А.С., Волков Е.М., Кужин М.Б. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 376. [Orlov V.Yu., Lyutkin A.S., Volkov E.M., Kuzhin M.B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 386.]
683. Beier P., Pastýříková T. *Beilst. J. Org. Chem*. **2013**, *9*, 411.
684. Орлов В.Ю., Базлов Д.А., Ганжа В.В., Котов А.Д., Коновалова Н.В. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2007**, *50* (9), 16.
685. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Русаков А.И. Функционализация карбо-, N, O-содержащих гетероароматических систем. М.: Мир, **2010**. 200.
686. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Проказников М.А., Базлов Д.А., Цивов А.В. *Бутлеровские сообщения*. **2012**, *31* (7), 11. [Orlov V.Yu., Kotov A.D., Prokhaznokov M.A., Bazlov D.A., Tsivov A.V. *Butlerov Commun*. **2012**, *31* (7), 11.]
687. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Соковиков Я.В. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 108. [Orlov V.Yu., Kotov A.D., Sokovikov Ya.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2002**, *38*, 100.]
688. Коновалова Н.В., Котов А.Д., Ганжа В.В., Орлова Т.Н., Орлов В.Ю. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2009**, *52* (5), 59.
689. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Ганжа В.В., Миронов Г.С. *ЖОрХ*. **2003**, *39*, 1431. [Orlov V.Yu., Kotov A.D., Ganzha V.V., Mironov G.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2003**, *39*, 1674.]
690. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Цивов А.В., Русаков А.И. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 255. [Orlov V.Yu., Kotov A.D., Tsivov A.V., Rusakov A.I. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 245.]
691. Бегунов Р.С., Соколов А.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50* (8), 1234. [Begunov R.S., Sokolov A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50* (8), 1220.]
692. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Шебунина Т.В. *ЖОрХ*. **2013**, *49* (5), 789. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Shebunina T.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49* (5), 773.]
693. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Сажина А.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51* (8), 1215. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Sazhina A.A. *Russ. J. Org. Chem* **2015**, *51* (8), 1196.]
694. Бегунов Р.С., Рызванович Г.А. *ЖОрХ*. **2007**. *43* (7), 1103. [Begunov R.S., Ryzvanovich G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (7), 1098.]
695. Sokolov A.A., Syroeshkin M.A., Begunov R.S., Rusakova N.N., Gultyai V.P. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 312.
696. Соколов А.А., Сыроешкин М.А., Солкан В.Н., Шебунина Т.В., Бегунов Р.С., Михальченко Л.В., Леонова М.Ю., Гультяй В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *2*, 372. [Sokolov A.A., Syroeshkin M.A., Solkan V.N., Shebunina T.V., Begunov R.S., Mikhal'-chenko L.V., Leonova M.Yu., Gultyai V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *2*, 372.]
697. Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhrutdinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5701.
698. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Белова О.В., Соловьев М.Е. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *3*, 644. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova O.V., Solov'yev M.E. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *3*, 644.]
699. Рызванович Г.А., Бегунов Р.С., Рачинская О.А., Муравенко О.В., Соколов А.А. *Хим.-фарм. ж*. **2011**, *3*, 13. [Ryzvanovich G.A., Begunov R.S., Rachinskaya O.A., Muravenko O.V., Sokolov A.A. *Pharm. Chem. J.* **2011**, *3*, 141.]
700. Рачинская О.А., Попов К.В., Рызванович Г.А., Большева Н.Л., Бегунов Р.С., Юркевич О.Ю., Зеленин А.В., Муравенко О.В *Генетика*. **2012**, *48* (10), 1228. [Rachinskaya O.A., Popov K.V., Ryzvanovich G.A., Bol'sheva N.L., Begunov R.S., Yurkevich O.Yu., Zelenin A.V., Muravenko O.V. *Russ. J. Genetics.* **2012**, *48* (10), 1055.]
701. Овчинников К.Л., Черкалин М.С., Курманов А.М., Садовникова Я.В., Колобов А.В., Кофанов Е.Р. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2011**, *9*, 36.
702. Черкалин М.С., Бобова Т.А., Колобов А.В. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2012**, *11,* 13.
703. Колобов А.В., Панфилов С.Т., Борисов П.В., Овчинников К.Л., Кофанов Е.Р. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2008**, *4*, 56.
704. Колобов А.В., Панфилов С.Т., Борисов П.В., Овчинников К.Л., Кофанов Е.Р. *Хим. технол.* **2009**, *1,* 4.
705. Бобова Т.А., Колобов А.В., Овчинников К.Л., Черкалин М.С., Рожков С.С. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2012**, *8,* 3.
706. Бобова Т.А., Колобов А.В., Овчинников К.Л. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол*. **2013**, *9*, 24.
707. Черкалин М.С. Дис. … канд. хим. наук. Ярославль. **2013**.
708. Байков С.В., Воронова А.А., Кофанов Е.Р. Пат. 2512293 (2012). РФ. *Б.И.* **2012**, № 10.
709. Байков С.В., Баканова А.А., Красовская Г.Г., Кофанов Е.Р. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2012**, *5,* 88.
710. Воронова А.А., Байков С.В., Красовская Г.Г., Колобов А.В., Кофанов Е.Р. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1694. [Voronova A.A., Baikov S.V., Krasovskaya G.G., Kolobov A.V., Kofanov E.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1683.]
711. Циулин П.А., Соснина В.В., Красовская Г.Г., Данилова А.С.,

Байков С.В., Кофанов Е.Р. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1838. [Tsiulin P.A., Sosnina V.V., Krasovskaya G.G., Danilova A.S., Baikov S.V., Kofanov E.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1874.]
712. Красовская Г.Г., Данилова А.С., Байков С.В., Колобов А.В., Кофанов Е.Р. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 142. [Krasovskaya G.G., Danilova A.S., Baikov S.V., Kolobov A.V., Kofanov E.R. *Russ. Chem. Bull*. **2015**, *64*, 142.]
713. Baikov S.V., Krasovskaya G.G., Kolobov A.V., Kofanov E.R. *Mendeleev Commun*. **2015**, *25,* 138.
714. Baikov S.V., Zharov A.A., Stashina G.A., Zavarzin I.V., Kofanov E.R. *Mendeleev Commun*. **2016,** *26*, 264.
715. Фирстова А.А., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Данилова А.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, *5*, 1.
716. Баканова А.А., Байков С.В., Соснина В.В., Красовская Г.Г., Бетнев А.Ф., Кофанов Е.Р. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2012**, *12*, 32.
717. Баканова А.А., Бетнев А.Ф., Красовская Г.Г., Назарова А.А., Кофанов Е.Р. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2013,** *12*, 138.
718. Субботина Л.И., Баканова А.А., Попова Е.Н., Власова Е.Н., Светличный В.М., Кофанов Е.Р. *ЖПХ*. **2015,** *10*, 1478. [Subbotina L.I., Bakanova A.A., Popova E.N., Vlasova E.N., Svetlichnyi V.M., Kofanov E.R. *Russ. J. Appl. Chem*. **2015**, *10*, 1661.]
719. Заварзин И.В., Джафаров М.Х., Мирзаев М.Н., Колобов А.В., Чернобурова Е.И., Бобова Т.А. Пат. 2453553 (2011). РФ. *Б.И.* **2012**, № 17.
720. Заварзин И.В., Кулешова Е.С., Чернобурова Е.И., Щетинина М.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Джафаров М.Х. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *63,* 538. [Zavarzin I.V., Kuleshova E.S., Chernoburova E.I., Shchetinina M.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Dzhafarov M.Kh. *Russ. Chem. Bull*. **2014**, *63*, 538.]
721. Чернобурова Е.И., Полюхова Е.С., Щетинина М.А., Колобов А.В., Джафаров М.Х., Василевич Ф.И., Заварзин И.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016,** *65,* 2956. [Chernoburova E.I., Polyukhova E.S., Shchetinina M.A., Kolobov A.V., Dzhafarov M.Kh., Vasilevich F.I., Zavarzin I.V. *Russ. Chem. Bull*. **2016**, *65*, 2956.]
722. Чернобурова Е.И., Данченко К.В., Щетинина М.А., Жаров А.А., Колобов А.В., Джафаров М.Х., Василевич Ф.И., Заварзин И.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *65,* 2952. [Chernoburova E.I., Danchenko K.V., Shchetinina M.A., Zharov A.A., Kolobov A.V., Dzhafarov M.Kh., Vasilevich F.I., Zavarzin I.V. *Russ. Chem. Bull*. **2016**, *65*, 2952.]
723. Чернобурова Е.И., Лищук В.А., Овчинников К.Л., Колобов А.В., Джафаров М.Х., Василевич Ф.И., Заварзин И.В. *Изв. АН. Сер. хим*. **2016**, *65*, 2965. [Chernoburova E.I., Lishchuk V.A., Ovchinnikov K.L., Kolobov A.V., Dzhafarov M.Kh., Vasilevich F.I., Zavarzin I.V. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 2965.]
724. Мажукина О.А., Платонова А.Г., Федотова О.В., Васин В.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 709.
725. Pankratov A.N., Fedotova O.V., Ozerova A.G., Mazhukina O.A., Strashilina I.V. *J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1326.
726. Платонова А.Г., Мажукина О.А., Федотова О.В., Решетов П.В. *ХГС*. **2012***, 8,* 1366.
727. Григорьева О.А., Федотова О.В., Шкель А.А. *ХГС*. **2010**, *12*, 1867.
728. Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Мажукина О.А., Ибрагимова Д.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1786. [Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Mazhukina O.A., Ibragimova D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1753.]
729. Aniskova T.V., Chadina V.V., Yegorova A.Yu. *Synth. Commun*. **2011,** *41*, 2315.
730. Aniskova T.V., Kamneva I.E., Egorova A.Y. *Lett. Org. Chem*. **2016**, *13*, 699.
731. Kamneva I.E., Verevochkin A.A., Zheleznova M.A., Yegorova A.Y. *Heterocyclic Commun.* **2016**, *22*, 255.
732. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю., Егорова А.Ю. *ЖОрХ*. **2012**, *9*, 1329.
733. Mayorova O.A., Yegorova A.Yu. *Magn. Res. Chem*. **2015**, *53*, 853.
734. Василькова Н.О., Аниськов А.А., Кривенько А.П. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1799. [Vasil'kova N.O., Anis'kov A.A., Kriven'ko A.P. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1766.]
735. Василькова Н.О., Филимонова В.Н., Кривенько А.П. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 630.
736. Матикенова А.А., Лукашова О.В., Кривенько А.П. *Изв. Саратовск. ун-та. Нов. сер. Хим. Биол. Экол.* **2014**, *14* (4), 14.
737. Комов Д.Н., Махммод А.А., Матикенова А.А., Исайчева Л.А., Кривенько А.П., Казаринов И.А. *Изв. Саратовск. ун-та. Нов. сер. Хим. Биол. Экол.* **2014**, *14* (2), 32.
738. Матвеева А.А., Решетов П.В., Кривенько А.П. *ЖСХ.* **2013**, *3*, 588.
739. Аниськов А.А., Клочкова И.Н., Щекина М.П. *ХГС.* **2011**, *9*, 1425.
740. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.П., Воронина Е.А. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 558.
741. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.П., Андреев К.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1359.
742. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Щекина М.П. *ХГС.* **2014**, *4*, 527.
743. Щекина М.П., Тумский Р.С., Клочкова И.Н., Аниськов А.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 265.
744. Пчелинцева Н.В., Федотова О.В., Колеватова Я.Г., Буров А.М., Меньшова М.А. *ЖОрХ*. **2008**, *44,* 1263.
745. Пчелинцева Н.В., Федотова О.В., Маркова Л.И., Кумаргалиева Д.Н., Аверченкова Д.Д. *Изв. Саратовск. ун-та. Нов. сер. Хим. Биол. Экол.* **2014**, *14* (2), 5.
746. Василькова Н.О., Зараева Н.В., Сорокин В.В., Кривенько А.П. *Бутлеровские сообщения*. **2015**, *42* (4), 108.
747. Василькова Н.О., Зараева Н.В., Сорокин В.В., Кривенько А.П. *Изв. вузов. Сер. хим и хим. технол.* **2015**, *58* (3), 14.
748. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. *Изв. Саратовск. ун-та. Нов. сер. Хим. Биол. Экол.* **2016**, *4*, 370.
749. Zinina E.A., Poplevina N.V., Sorokin V.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *48*, 1562.
750. Чупахин О.Н., Постовский И.Я. *Усп. хим.* **1976**, *45*, 908.
751. Chupakhin O.N., Charushin V.N., van der Plas H.C. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. N.-Y.: Academic Press, **1994**, 368.
752. Charushin V.N., Chupakhin O.N. Topics in Heterocyclic Chemistry. Eds B.U.W.Maes, J.Cossy, S.Polanc. Springer, **2014**, *37*, 283.
753. Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 249.
754. Щепочкин А.В., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Петросян В.А. *Усп. хим.* **2013**, *82* (8), 747. [Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Petrosyan V.A. *Russ. Chem. Rev*. **2013**, *82* (8), 747.]
755. Chupakhin O.N., Shchepochkin A.V., Charushin V.N. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2931.
756. Ковалев И.С., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин ОН., Чарушин В.Н. *Усп. хим.* **2015**, *84* (12), 1191. [Kovalev I.S., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84* (12), 1191.]
757. Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2665.
758. Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 1195.
759. Мусихина А.А., Утепова И.А., Серебренникова П.О., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. *ЖОрХ.* **2013**, *49* (8), 1207. [Musikhina A.A., Utepova I.A., Serebrennikova P.O., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49* (8), 1191.]
760. Utepova I.A., Chupakhin O.N., Serebrennikova P.O., Musikhina A.A., Charushin V.N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (18), 8659.
761. Khalymbadzha I.A., Chupakhin O.N., Fatykhov R.F., Charushin V.N., Schepochkin A.V., Kartsev V.G. *Synlett.* **2016**, *27*, 2606.
762. Varaksin M.V., Galliamova L.A., Stepanova O.A., Eltsov O.S.,

Chupakhin O.N., Charushin V.N. *J. Organometal. Chem.* **2017**, *830*, 93.
763. Galliamova L.A., Varaksin M.V., Chupakhin O.N., Slepukhin P.A., Charushin V.N. *Organometallics.* **2015**, *34* (21), 5285.
764. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Фторсодержащие азины и бензазины. Екатеринбург: изд-во УрО РАН, **2011**, 457.
765. Чарушин В.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. Фторхинолоны: синтез и применение. М.: Физматлит, **2013**, 320.
766. Charushin V.N., Lipunova G.N., Nosova E.V., Chupakhin O.N. Fluorine in Heterocyclic Chemistry. Ed. V.Nenajdenko. Springer, **2014**, *2*, 111.
767. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. *Усп. хим*. **2009**, *78* (5), 421. [Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78* (5), 387.]
768. Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem*. **2010**, *131* (12), 1267.
769. Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Comm. Inorg. Chem.* **2016**, *36*, 245.
770. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2008**, *57* (5), 967. [Rusinov V.L., Ulomskii E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57* (5), 985.]
771. Rusinov V.L., Sapozhnikova I.M., Bliznik A.M., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Spasov A.A., Vassiliev P.M., Kuznetsova V.A., Rashchenko A.I., Babkov D.A. *Arch. Pharm.* **2017**, *350*, 1600361.
772. Shestakova T.S., Shenkarev Z.O., Deev S.L., Chupakhin O.N., Khalymbadzha I.A., Rusinov V.L., Arseniev A.S. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 6975.
773. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomsky E., Deeva E., Yanvarev D., Ivavov A., Smirnova O., Kochetkov S., Chupakhin O., Kukhanova M. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **2010**, *54* (5), 2017.
774. Chupakhin O.N., Deev S.L., Shestakova T.S., Eltsov O.L., Rusinov V.L. *Heterocycles.* **2010**, *80* (2), 1149.
775. Khalymbadzha I.A., Shestakova T.S., Subbotina J.O., Eltsov O.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Karpenko I.L., Jasko M.V., Kukhanova M.K., Deev S.L. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1298.
776. Kharitonova M.I., Antonov K.V., Fateev I.V., Berzina D.Y., Kaushin A.L., Paramonov A.S., Kotovskaya S.K., Andronova V.L., Konstantinova I.D., Galegov G.A., Charushin V.N., Miroshnikov A.I. *Synthesis*. **2017**, *49* (5), 1043.
777. Kharitonova M.I., Denisova A.O., Andronova V.L., Kaushin A.L., Konstantinova I.D., Kotovskaya S.K., Galegov G.A., Charushin V.N., Miroshnikov A.I. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27* (11), 2484.
778. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Taniya O.S., Khasanov A.F., Giri K., Kovalev I.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5639.
779. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Santra S., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3862.
780. Khasanov A.F., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Taniya O.S., Giri K., Slepukhin P.A., Santra S., Rahman M., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 2309.
781. Kovalev I.S., Taniya O.S., Slovesnova N.V., Kim G.A., Santra S., Zyryanov G.V., Kopchuk D.S., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 775.
782. Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Makarova N.I., Dorogan I.V., Metelitsa A.V., Minkin V.I., Slepukhin P.A., Svalova T.S., Ivanova A.V., Kozitsina A.N., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *7*, 1420.
783. Леонова М.В., Скоморохов М.Ю., Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1737. [Leonova M.V., Skomorokhov M.Yu., Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1703.]
784. Ivleva E.A., Klimochkin Yu.N. *Org. Prep. Proc. Int.* **2017**, *49*, 155.
785. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Гаврилова В.С., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1406. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Gavrilova V.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1394.]
786. Леонова М.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 33. [Leonova M.V., Baymuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 26.]
787. Баймуратов М.Р. Дис. … канд. хим. н. Самара. **2016**.
788. Baymuratov M.R., Leonova M.V., Shiryaev V.A., Klimochkin Yu.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5317.
789. Красников П.Е. Дис. … канд. хим. н. Самара. **2013**.
790. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Ширяев В.А., Баймуратов М.Р., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ХГС*. **2015**, *51*, 891. [Shadrikova V.A., Golovin E.V., Shiryaev V.A., Baymuratov M.R., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2015**, *51*, 891.]
791. Шадрикова В.А. Дис. … канд. хим. н. Самара. **2016.**
792. Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим*. **2015**, *64*, 1473. [Klimochkin Yu.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473.]
793. Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Petrov P.V., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S. *Curr. Comput. Aided Drug. Des*. **2016**, *12*, 154.
794. Осянин В.А. Дис. … докт. хим. н. Самара. **2014.**
795. Осипов Д.В., Осянин В.А., Климочкин Ю.Н. *Усп. хим.* **2017**, *86*, 625. [Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 625.]
796. Osipov D.V., Osyanin V.A., Voskressensky L.G., Klimochkin Yu.N. *Synthesis.* **2017**, *49*, 2286.
797. Lukashenko A.V., Osyanin V.A., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. *J. Org. Chem.* **2017**, *83*, 1517.
798. Осянин В.А., Осипов Д.В., Попова Ю.В., Семёнова И.А., Климочкин Ю.Н. *ХГС*. **2016**, *52*, 1012. [Osyanin V.A., Osipov D.V., Popova Yu.V., Semyonova I.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2016**, *52*, 1012.]
799. Резников А.Н., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 1555. [Reznikov A.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1526.]
800. Резников А.Н., Головин Е.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 682. [Reznikov A.N., Golovin E.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 663.]
801. Резников А.Н., Сиднин Е.А., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1523. [Reznikov A.N., Sidnin E.A., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1600.]
802. Reznikov A.N., Sybiryakova A.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2015**, *26*, 1050.
803. Сибирякова А.Э., Резников А.Н., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 167. [Sibiryakova A.E., Reznikov A.N., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 153.]
804. Резников А.Н., Сибирякова А.Э., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1706. [Reznikov A.N., Sibiryakova A.E., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1695.]
805. Сиднин Е.А., Резников А.Н., Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1594. [Sidnin E.A., Reznikov A.N., Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1579.]
806. Kost A.N., Gromov S.P., Sagitullin R.S. *Tetrahedron.* **1981**, *37,* 3423.
807. Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, **1990**, *2,* 486.
808. Sagitullina G.P., Glyzdinskaya L.V., Sagitullin R.S. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16,* 56.
809. Гаркушенко А.К., Глиздинская Л.В., Сагитуллина Г.П. Пат. РФ 2563843 (**2015**).
810. Shuvalov V.Yu., Eltsov I.V., Tumanov N.A., Boldyreva E.V., Nefedov A.A., Sagitullina G.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *36*, 5410. DOI: 10.1002/ejoc.201700946.

811. Гаркушенко А.К., Сорокина О.П., Крючкова Г.А., Макарова М.А., Змеев А.А., Воронцова М.А., Сагитуллина Г.П. *ХГС*. **2013**, 297. [Garkushenko A.K., Sorokina O.P., Kryuchkova G.A., Makarova M.A., Zmeev A.A., Vorontsova M.A., Sagitullina G.P. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *49*, 273.]
812. Sagitullina G.P., Garkushenko A.K., Novikov A.N., Sagitullin R.S. *J. Heterocyclic Chem.* **2014,** *51,* 1871.
813. Kuratova A.K., Glyzdinskaya L.V., Vorontsova M.A., Sagitullina G.P. *Arkivoc*. **2016**, 434.
814. Camps R. *Arch. Pharm.* **1901**, *239*, 591.
815. Фисюк А.С., Бундель Ю.Г. *ХГС*. **1999**, 147.
816. Fisyuk A.S., Poendaev N.V. *Targets in hyterocyclic systems*. **2001**, *5,* 271.
817. Goncharov D.S., Garkushenko A.K., Savelieva A.P., Fisyuk A.S. *Arkivoc*. **2015**, 176.
818. Гончаров Д.С., Костюченко А.С., Фисюк А.С. *ХГС*. **2009**, 1005. [Goncharov D.S., Kostuchenko A.S., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2009**, *45*, 793.]
819. Фисюк А.С., Кулаков И.В., Гончаров Д.С., Никитина О.С., Богза Ю.П., Шацаускас А.Л. *ХГС*. **2014**, 241. [Fisyuk A.S., Kulakov I.V., Goncharov D.S., Nikitina O.S., Bogza Y.P., Shatsauskas A.L. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014,** *50,* 217.]
820. Фисюк А.С., Богза Ю.П., Поендаев Н.В., Гончаров Д.С. *ХГС*. **2010**, 1044. [Fisyuk A.S., Bogza Y.P., Poendaev N.V., Goncharov D.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2010**, *46,* 844.]
821. Кулаков И.В., Мацукевич М.В., Шульгау З.Т., Сергазы Ш., Сейлханов Т.М., Пузари А., Фисюк А.С. *ХГС*. **2015**, *51*, 991. [Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy Sh., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2015**, *51,* 991.]
822. Kulakov I.V., Shatsauskas A.L., Matsukevich M.V., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. *Synthesis.* **2017**, *49*, 3700.
823. Шацаускас А.Л., Абрамов А.А., Сайбулина Э.Р., Паламарчук И.В., Кулаков И.В., Фисюк А.С. *ХГС*. **2017**, *53*, 186. [Shatsauskas A.L., Abramov A.A., Saibulina E.R., Palamarchuk I.V., Kulakov I.V., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2017**, *53*, 186.]
824. Кулаков И.В., Никитина О.С., Фисюк А.С., Гончаров Д.С., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е. *ХГС*. **2014**, 729. [Kulakov I.V., Nikitina O.S., Fisyuk A.S., Goncharov D.S., Shul'gau Z.T., Gulyaev A.E. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *50*, 670.]
825. Kulakov I.V., Nikolaenkova E.B., Gatilov Y.V., Tikhonov A.Y., Fisyuk A.S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5980.
826. Фисюк А.С., Муканов А.Ю. *ХГС*. **2003**, 307. [Fisyuk A.S., Mukanov A.Y. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2003,** *39,* 277.]
827. Фисюк А.С., Муканов А.Ю. *ЖОрХ*. **2006**, *42,* 1291. [Fisuyk A.S., Mukanov A.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42,* 1269.]
828. Fisyuk A.S., Mukanov A.Yu., Novikova E.Yu. *Mendeleev Commun*. **2003,** *13*, 278.
829. Fisuyk A.S., Mukanov A.Y., Poendaev N.V. *Mol. Div.* **2010**, *14*, 455.
830. Фисюк А.С. *ХГС*. **2012**, 588. [Fisyuk A.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 548.]
831. Kruglov A.G., Nikiforova A.B., Shatalin Y.V., Shubina V.V., Fisyuk A.S., Akatov V.S. *Anal. Biochem.* **2010**, *406*, 230.
832. Kotwica K., Kurach E., Louarn G., Kostyuchenko A.S., Fisyuk A.S., Zagorska M., Pron A. *Electrochim. Acta.* **2013**, *111*, 491.
833. Kostyuchenko A.S., Averkov A.M., Fisyuk A.S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1833.
834. Kostyuchenko A.S., Zheleznova T.Yu., Stasyuk A.J., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S. *Beilst. J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 313.
835. Костюченко А.С., Дроздова Е.А., Фисюк А.С. *ХГС*. **2017**, *53*, 92. [Kostyuchenko A.S., Drozdova E.A., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2017**, *53*, 92.]
836. Kostyuchenko A.S., Yurpalov V.L., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S. *Beilst. J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1596.
837. Kurowska A., Kostyuchenko A.S., Zassowski P., Skorka L., Yurpalov V.L., Fisyuk A.S., Pron A., Domagala W. *J. Phys. Chem. C*. **2014**, *118*, 25176.
838. Levi M.D., Fisyuk A.S., Demadrille R., Markevich E., Gofer Y., Aurbach D., Pron A. *Chem. Commun.* **2006**, 3299.
839. Pomerantz Z., Levi M.D., Salitra G., Demadrille R., Fisyuk A., Zaban A., Aurbach D., Pron A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 1032.
840. Fisyuk A.S., Demadrill R., Querner C., Zagorska M., Bleuse J., Pron A. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 707.
841. Kostyuchenko A.S., Wiosna-Salyga G., Domagala W., Kurowska A., Zagorska M., Luszczynska B., Grykien R., Głowacki I., Fisyuk A.S., Pron A. *J. Mater. Sci*. **2016**, *51*, 2274.
842. Kotwica K., Kostyuchenko A.S., Data P., Marszalek T., Skorka L., Jaroch T., Kacka S., Zagorska M., Nowakowski R., Monkman A.P., Fisyuk A.S., Pisula W., Pron A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11795.
843. Katsiel A.L., Sharipova A.N., Fisyuk A.S. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 169.
844. Фисюк А.С., Богза Ю.П., Беляева Л.В., Беляев В.Б. *ХГС*. **2012**, 1160. [Fisyuk A.S., Bogza Yu.P., Belyaeva L.V., Belyaev V.B. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 1078.]
845. Богза Ю.П., Кациель А.Л., Шарыпова А.Н., Толстикова Т.Г., Фисюк А.С. *ХГС*. **2014**, 1862. [Bogza Yu.P., Katsiel' A.L., Sharypova A.N., Tolstikova T.G., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2015**, *50,* 1712.]
846. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Nadein O.N., Aksenova I.V., *Synth. Commun*. **2012**, *42*, 541.
847. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Nadein O.N., Aksenova I.V., *Synlett*. **2010**, 2628.
848. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Nadein O.N., Aksenova I.V., *Chem. Heterocyclic Compd.* **2010**, *46*, 1405.
849. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Nadein O.N., Tsus' A.E. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2010**, *46*, 1025.
850. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Orazova N.A., Aksenov D.A., Dmitriev M.V., Rubin M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84849.
851. Aksenov A.V., Smirnov A.N., Aksenov N.A., Bijieva A.S., Aksenova I.V., Rubin M. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, *13*, 4289.
852. Aksenov N.A., Aksenov A.V., Nadein O.N., Aksenov D.A., Smirnov A.N., Rubin M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 71620.
853. Aksenov N.A., Aksenov A.V., Aksenova I.V., Smushkevich Yu.I. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2013**, *49*, 645.
854. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Kumshaeva A.B., Smirnov A.N., Ovcharov S.N. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2012**, *48*, 1269.
855. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Kumshaeva A.B., Smirnov A.N., Nadein O.N. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2012**, *48*, 1272.
856. Aksenov A.V., Smirnov A.N., Magedov I.V., Reisenauer M., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Pendleton A., Nguyen G., Johnston R., Rubin M., De Carvalho A., Kiss R., Mathieu V., Lefranc F., Correa J., Cavazos D., Brenner A., Bryan B., Rogelj S., Kornienko A., Frolova L. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2206.
857. Aksenov A.V., Smirnov A.N., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Frolova L.V., Kornienko A., Magedov I.V., Rubin M. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 9305.
858. Aksenov A.V., Smirnov A.N., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Matheny J.P., Rubin M. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 8647.
859. Aksenov A.V., Smirnov A.N., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Bijieva A.S., Rubin M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9786.
860. Aksenov A.V., Aksenov N.A., Dzhandigova Z.V., Aksenov D.A., Voskressensky L.G., Nenajdenko V.G., Rubin M. *RSC Adv*. **2016**, *6*, 93881.
861. Роговский В.С., Арзамасова Т.М., Розенфельд М.А., Константинова М.Л., Леонова В.Б., Разумовский С.Д., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л., Коротеев А.М., Мосюров С.Е., Коротеев М.П., Кухарева Т.С., Нифантьев Э.Е. *Хим.-фарм. ж.* **2013,** *47*, 121.
862. Нифантьев Э.Е., Коротеев А.М., Поздеев А.О., Коротеев М.П., Рассадкина Е.Н. *Докл. АН*. **2014,** *49*, 567.
863. Rogovsky V.S., Arzamasova T.M., Rosenfeld M.A., Konstan-

tinova M.L., Leonova V.B., Razumovsky S.D., Zaikov G.E., Matyoushin A.I., Shimanovsky N.L., Koroteev A.M., Mosyurov S.E., Koroteev M.P., Kuhareva T.S. Nifantiev E.E. *J. Nature Sci. Sustainable Technol.* **2014**, *8*, 110.
864. Коротеев М.П., Поздеев А.О., Коротеев А.М., Казиев Г.З., Телешев А.Т., Офицеров Е.Н. *Бутлеровские сообщения.* **2014**, *39*, 94.
865. Коротеев А.М., Казиев Г.З., Коротеев М.П., Телешев А.Т., Зинченко В.П., Перепелкин М.В. Пат. 2545905 (2013). РФ. *Б.И.* **2015**, № 10.
866. Нифантьев Э.Е., Коротеев А.М., Поздеев А.О., Коротеев М.П., Васянина Л.К., Казиев Г.З., Роговский В.С., Князев В.В., Широких К.Е., Семейкин А.В., Федотчева Т.А., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л. *Хим.-фарм. ж.* **2015,** *49*, 82.
867. Телешев А.Т., Казиев Г.З., Коротеев М.П., Кухарева Т.С., Коротеев А.М., Мишина Е.Н., Мишина В.Ю., Нифантьев Э.Е. Пат. 2547107 (2013). РФ. *Б.И.* **2015**, № 10.
868. Koroteev A.M., Kuhareva T.S., Koroteev M.P., Kaziev G.Z., Mosyurov S.E., Teleshev A.T. *J. Pharm. Pham.* **2015,** *3*, 43.
869. Роговский В.С., Шимановский Н.Л., Матюшин А.И., Коротеев М.П., Коротеев А.М., Нифантьев Э.Е. Пат. 2578473 (2014). РФ. *Б.И.* **2016**, № 9.
870. Нифантьев Э.Е., Мосюров С.Е., Кухарева Т.С., Аргун Д.В., Коротеев М.П., Коротеев А.М., Казиев Г.З. *Докл. АН*. **2016**, *468,* 44.
871. Масленникова В.И., Гузеева Т.В., Серкова О.С., Васянина Л.К., Глушко В.В., Нифантьев Э.Е. *ЖОХ*. **2012**, *82*, 282.
872. Maslennikova V.I., Serkova O.S., Shelenkova L.V., Vasyanina L.K., Tarasenko D.V., Nifantiev E.E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 886.
873. Maslennikova V.I., Shelenkova L.V., Serkova O.S., Vasyanina L.K., Nifantiev E.E. *ARKIVOC*. **2012**, *ix,* 136.
874. Серкова О.С., Тарасенко Д.В., Васянина Л.К., Бегмырадова О.А., Масленникова В.И., Нифантьев Э.Е. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 507.
875. Серкова О.С., Бурихина А.В., Васянина Л.К., Куприна О.С., Масленникова В.И., Нифантьев Э.Е. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 670.
876. Тарасенко Д.В., Серкова О.С., Левина И.И., Бегмырадова О.А., Масленникова В.И. *ЖОХ.* **2015**, *85*, 1752.
877. Tarasenko D.V., Serkova O.S., Vasyanina L.K., Maslennikova V.I. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 177.
878. Глушко В.В., Серкова О.С., Левина И.И., Масленникова В.И. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 119.
879. Burikhina A.V., Serkova O.S., Tarasenko D.V., Levina I.I., Gorlova A.V., Maslennikova V.I. *ARKIVOC*. **2016**, *iii*, 325.
880. Серкова О.С., Голод М.А., Васянина Л.К., Масленникова В.И. *ЖОХ*. **2016**, *86*, 1753.
881. Маленковская М.А., Грачев М.К., Левина И.И., Нифантьев Э.Е. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1796.
882. Грачев М.К. *Усп. хим*. **2013**, *82* (11), 1034.
883. Grachev M.K., Kurochkina C.I., Levina I.I., Nifant'ev E.E. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem*. **2013**, *189*, 33.
884. Курочкина Г.И., Грачев М.К., Баталова Т.А. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 679.
885. Маленковская М.А., Левина И.И., Грачев М.К. *ЖОрХ.* **2014**, *50*,1211.
886. Grachev M.K., Malenkovskaya M.A., Vasyanina L.K. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem*. **2015**, *83*, 209.
887. Sergievich A.A., Korolev R.A., Grachev M.K., Kurochkina G.I., Popkov A.V., Khoroshikh P.P., Batalova T.A., Chaika V.V., Golokhvast K.S. *Pharm. Chem.* **2015**, *7*, 333.
888. Маленковская М.А., Шипилов Д.А., Васянина Л.К., Грачев М.К. *ЖОХ*. **2016**, *86* (12), 2093.
889. Sergievich A.A., Anan'ev V.Yu., Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Grachev M.K., Batalova T.A., Khoroshikh P.P., Gafurov U.S., Golokhvast K.S. *Pharm. Lett*. **2016**, *8*, 40.
890. Kodintsev V.V., Pamirsky I.E., Sergievich A.A., Batalova T.A., Grachev M.K., Kurochkina G.I., Shipilov D.A., Khoroshikh P.P., Golokhvast K.S. *Pharm. Lett*. **2016**, *8*, 400.
891. Лисина С.В. Автореф. дис… канд. хим. наук. Волгоград, **2009**.
892. Будаева Ю.Н. Автореф. дис…канд. хим. наук. Волгоград, **2013**.
893. Брель А.К., Лисина С.В., Василькова Е.А., Литинский А.О., Камнев В.В. *Бутлеровские сообщения.* **2012**, *30* (5), 60.
894. Лисина С.В., Брель А.К., Спасов А.А., Мазанова Л.С. *Хим.-фарм. ж.* **2008**, *42,* 27. [Lisina S.V., Brel A.K., Spasov A.A., Mazanova L.S. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42* (10), 574.]
895. Brel A.K., Lisina S.V. *Malaysian J. Sci.* **2014,** *33* (1), 106.
896. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С. Пат. 2601309 (2015). РФ. *Б.И.* **2016**, 31.
897. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. Пат. 2570646 (2014). РФ. *Б.И.* **2015**, 34.
898. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Родина Н.В., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. Пат. 2556637 (2014). РФ. *Б.И.* **2015**, 19.
899. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С., Будаева Б.Н. *ЖОХ*. **2016**, *86* (3), 549. [Brel A.K., Lisina S.V., Popov S.S., Budaeva Y.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86* (3), 742.]
900. Vasan S., Foiles P., Founds H. *Arch. Biochem. Biophys*. **2003**, *419* (1), 89.
901. Шихалиев Х.С., Ковыгин Ю.А., Потапов А.Ю., Сабынин А.Л., Кошелева Е.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, *66* (1), 86.
902. Зорина А.В., Столповская Н.В., Шихалиев Х.С., Перегудова А.С., Ивонин В.А. *ХГС.* **2014**, *50*, 1677. [Zorina A.V., Stolpovskaya N.V., Shikhaliev Kh.S., Peregudova A.S., Ivonin V.A. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *50*, 1677.]
903. Филимонов С.И., Корсаков М.К., Чиркова Ж.В., Абрамов И.Г., Сташина Г.А., Фирганг С.И., Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С. *ХГС.* **2013**, *49*, 1065. [Filimonov S.I., Korsakov M.K., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Stashina G.A., Firgang S.I., Kovygin Ya.A., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2013**, *49*, 1065.]
904. Вандышев Д.Ю., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю. *ХГС.* **2015**, *51*, 829. [Vandyshev D.Yu., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2015**, *51*, 829.]
905. Вандышев Д.Ю., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю. *ХГС.* **2014**, *9*, 1428. [Vandyshev D.Yu., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *50*, 1306.]
906. Вандышев Д.Ю., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Фирганг С.И., Крысин М.Ю. *ХГС.* **2014**, *4*, 638. [Vandyshev D.Yu., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Firgang S.I., Krysin M.Yu. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *50*, 587.]
907. Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю, Крыльский Д.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2007**, *2*, 355. [Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Kryl′skii D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *2*, 367.]
908. Леденёва И.В., Диденко В.В., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2014**, *50*, 1318. [Ledenyova I.V., Didenko V.V., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2014**, *50*, 1214.]
909. Шихалиев Х.С., Диденко В.В., Воронкова В.А., Крыльский Д.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, *58*, 1008. [Shikhaliev Kh.S., Didenko V.V., Voronkova V.A., Kryl'skii D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1034.]
910. Диденко В.В., Шихалиев Х.С., Леденева И.В. *ХГС*. **2009**, *45*, 949. [Didenko V.V., Shikhaliev Kh.S., Ledenyova I.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2009**, *45*, 248.]
911. Леденева И.В., Картавцев П.А., Шихалиев Х.С., Егорова А.Ю. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1328. [Ledenyova I.V., Kartavtsev P.A., Shikhaliev Kh.S., Egorova A.Yu. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1316.]
912. Ledenyova I.V., Didenko V.V., Shestakov A.S., Shikhaliev Kh.S. *J. Heterocyclic Chem*. **2013**, *50*, 578.
913. Леденева И.В., Грачева А.А., Шихалиев Х.С. *ХГС.* **2015**, *51*, 734. [Ledenyova I.V., Gracheva A.A., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2015**, *51*, 734.]
914. Диденко В.В., Потапов А.Ю., Леденёва И.В., Шихалиев Х.С., Конюшко О.В. *ЖОХ*. **2010**, *80*, 653. [Didenko V.V., Potapov

A.Yu., Ledenyova I.V., Shikhaliev Kh.S., Konyushko O.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *45*, 814.]
915. Диденко В.В., Леденева И.В., Шестаков А.С., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2010**, *46*, 949. [Didenko V.V., Ledenyova I.V., Shestakov A.S., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2010**, *46*, 770.]
916. Ledenyova I.V., Didenko V.V., Dotsenko V.V., Shikhaliev Kh.S. *Tetrahedron Lett*. **2014**, *55*, 1239.
917. Манахелохе Г.М., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *4*, 1145. [Manahelohe G.M., Potapov A.Y., Shikhaliev Kh.S. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *4*, 1145.]
918. Manahelohe G.M., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Y. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, *4*, 350.
919. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. *Ж. орг. фарм. хім*. **2014**, *12* (2), 15.
920. Медведева С.М., Крысин М.Ю., Зубков Ф.И., Никитина Е.В., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2014**, *9*, 1388. [Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Zubkov F.I., Nikitina E.V., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2014**, *50*, 1280.]
921. Медведева С.М., Сабынин А.Л., Шихалиев Х.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *12*, 2693. [Medvedeva S.M., Sabynin A.L., Shikhaliev Kh.S. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *12*, 2693.]
922. Медведева С.М., Плаксина М.Е., Шихалиев Х.С. *Ж. орг. фарм. хім*. **2015**, *13*, 21.
923. Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю., Гоцак И.В. *ХГС*. **2016**, *5*, 309. [Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Krysin M.Yu., Gotsak I.V. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2016**, *5*, 309.]
924. Медведева С.М., Сташина Г.А., Фирганг С.И., Маликова Е.С., Крысин М.Ю., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2014**, *4*, 586. [Medvedeva S.M., Stashina G.A., Firgang S.I., Malikova E.S., Krysin M.Yu., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2014**, *4*, 537.]
925. Shestakov A.S., Prezent M.A., Kartsev V.G., Shikhaliev Kh.S. *Eur. Chem. Bull.* **2014**, *3*, 713.
926. Шестаков А.С., Шихалиев Х.С., Сидоренко О.Е., Карцев В.Г., Симаков С.В. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 790. [Shestakov A.S., Shikhaliev Kh.S., Sidorenko O.E., Kartsev V.G., Simakov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 777.]
927. Шестаков А.С., Презент М.А., Златоустовская Е.О., Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Сидоренко О.Е. *ХГС*. **2015**, *51*, 370. [Shestakov A.S., Prezent M.A., Zlatoustovskaya E.O., Shikhaliev Kh.S., Falaleev A.V., Sidorenko O.E. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2015**, *51*, 370.]
928. Шестаков А.С., Сидоренко О.Е., Бушмаринов И.С., Шихалиев Х.С., Антипин М.Ю. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1697. [Shestakov A.S., Sidorenko O.E., Bushmarinov I.S., Shikhaliev Kh.S., Antipin M.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1691.]
929. Мустафа А.Х., Шестаков А.С., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2012**, 658. [Moustafa A.H., Shestakov A.S., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 613.]
930. Shestakov A.S., Moustafa A.H., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Shapovalov A.V., Shikhaliev Kh.S., Prezent M.A., Sidorenko O.E. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 551.
931. Семин И.В., Соколенко В.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 545. [Semin I.V., Sokolenko V.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 544.]
932. Алемасов Ю.А., Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Кирик С.Д. *Ж. СФУ. Сер. хим.* **2010,** *3*, 45.
933. Alemasov Yu.A., Slaschinin D.G., Tovbis M.S., Kirik S.D. *J. Mol. Struct.* **2011**, *985*, 184.
934. Alemasov Yu.A., Slaschinin D.G., Ilushkin D.I., Sokolenko V.A., Kirik S.D., Tovbis M.S. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1015*, 173.
935. Fedorova N.A., Leshok D.Y., Slaschinin D.G., Tovbis M.S., Kirik S.D. *J. Mol. Struct*. **2014**, *1063,* 341.
936. Федорова Н.А., Слащинин Д.Г., Петерсон И.В., Любяшкин А.В., Товбис М.С. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1250. [Fedorova N.A., Slaschinin D.G., Peterson I.V., Lyubyashkin A.V., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 1236.]
937. Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Роот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 527. [Slashchinin D.G., Tovbis M.S. Root E.V., Zadov V.E., Sokolenko W.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 517.]
938. Комар Н.А., Петерсон И.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1218. [Komar N.A., Peterson I.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1201.]
939. Комар Н.А., Слащинин Д.Г., Субоч Г.А., Товбис М.С. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, *48*, 33. [Komar N.A., Slashchinin D.G., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Pharm. Chem. J*. **2014**, *48*, 534.]
940. Слащинин Д.Г., Товбис М.С. Пат. 2446149 (2011). РФ. *Б.И*. **2012**, № 9.
941. Товбис М.С., Комар Н.А., Слащинин Д.Г., Перьянова О.В. Пат. 2537398 (2014). РФ. *Б.И*. **2015**, № 1.
942. Кукушкин А.А., Брызгалов А.О., Толстикова Т.Г., Роот Е.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Пат. 2593592 (2016). РФ. *Б.И*. **2016**, № 22.
943. Любяшкин А.В., Слащинин Д.Г., Соколенко В.А., Костыгина Е.М., Товбис М.С. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 776. [Lyubyashkin A.V., Slashchinin D.G., Sokolenko W.A., Kostygina E.M., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 770.]
944. Любяшкин А.В., Товбис М.С. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол*. **2008**, *51*, 50.
945. Любяшкин А.В., Задов В.Е., Соколенко В.А., Товбис М.С. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2010**, *53*, 3.
946. Любяшкин А.В., Петерсон И.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 607. [Lyubyashkin A.V., Peterson I.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 591.]
947. Ярофеева А.А., Цуцура О.А., Фроленко Т.А., Семиченко Е.С., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1. [Yarofeeva A.A., Tsutsura O.A., Frolenko T.A., Semichenko E.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1.]
948. Семиченко Е.С., Фроленко Т.А., Роот Е.В., Субоч Г.А. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 615. [Semichenko E.S., Frolenko T.A., Root E.V., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 622.]
949. Леденева И.В., Диденко В.В., Шихалиев Х.С. *ХГС*. **2014**, *9*, 1318. [Ledenyova I.V., Didenko V.V., Shikhaliev K.S. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2014**, *50*, 1214.]
950. Ledenyova I.V., Didenko V.V., Dotsenko V.V., Shikhaliev K.S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1239.
951. Миронович Л.М., Костина М.В. *ХГС*. **2011**, *10*, 1555. [Mironovich L.M., Kostina M.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, 47, 1286.]
952. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. хим*. **2017**, *53*, 1126.
953. Neunhoeffer H. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees. Oxford: Elsevier, **1984**, *3*, 385.
954. Миронович Л.М., Щербинин Д.В. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1085. [Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 1071.]
955. Миронович Л.М., Щербинин Д.В. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 310. [Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 294.]
956. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 411. [Mironovich L.M., Podol'nikova A.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 397.]
957. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 460. [Mironovich L.M., Podol'nikova A.Yu. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 453.]
958. El-Barbary A.A., El-Badawi M.A., Loksha Y.M. *J. Heterocyclic Chem*. **2001**, *38*, 711.
959. Terrier F. Modern Nucleophilic Aromatic Substitution. N.-Y.: J. Wiley & Sons Inc., **2013**, 488.
960. Mayr H., Kempf B., Ofial A.R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.
961. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И. Химия фуроксанов. Реакции и применение. М.: Наука, **1996**, 383.
962. Buncel E., Terrier F. *Org. Biomol. Chem*. **2010**, *8*, 2285.
963. Kurbatov S., Lakhdar S., Goumont R., Terrier F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2012**, *44* (4), 289.

964. Kurbatov S., Rodriguez-Dafonte P., Goumont R., Terrier F. *Chem. Commun*. **2003**, 2150.
965. Semenyuk Y.P., Morozov P.G., Burov O.N., Kletskiy M.E., Lisovin A.V., Kurbatov S.V., Terrier F. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 2254.
966. Семенюк Ю.П., Морозов П.Г., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Чепрасов А.С., Курбатов С.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51* (3), 462. [Semenyuk Y.P., Morozov P.G., Kletskii M.E., Burov O.N., Cheprasov A.S., Kurbatov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (3), 449.]
967. Татаров А.В., Курбатов С.В., Стегленко Д.М., Клецкий М.Е. *ХГС*. **2010**, 467. [Tatarov A.V., Kurbatov S.V., Steglenko D.M., Kletskii M.E. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2010**, *46* (3), 375.]
968. Kurbatov S.V., Tatarov A.V., Minkin V.I., Goumont R., Terrier F. *Chem. Commun*. **2006**, 4279.
969. Tatarov A., Kurbatov S., Borodkin G., Goumont R., Terrier F. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 995.
970. Буров О.Н., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Загребаев А.Д., Михайлов И.Е. *ХГС*. **2017**, *53* (3), 335. [Burov O.N, Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Zagrebaev A.D., Mikhailov I.E. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2017**, *53* (3), 335.]
971. Li Q., Xiang J.-F., Yang Q.-F., Sun H.-X., Guan A.-J., Tang Y.-L. *Nucleic Acids Res*. **2013**, *41*, D1115.
972. Steglenko D.V., Kletsky M.E., Kurbatov S.V., Tatarov A.V., Minkin V.I., Goumont R., Terrier F. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 298.
973. Parr R.G., Szentpály L.V., Liu S. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 1922.
974. García J.I., Mayoral J.A., Salvatella L. *Acc. Chem. Res*. **2000**, *33*, 658.
975. Steglenko D.V., Kletsky M.E., Kurbatov S.V., Tatarov A.V., Minkin V.I., Goumont R., Terrier F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7592.
976. Семенюк Ю.П., Кочубей А.С., Морозов П.Г., Буров О.Н., Клецкий М.Е., Курбатов С.В. *ХГС*. **2014**, *50*, 1881. [Semenyuk Yu.P., Kochubei A.S., Morozov P.G., Burov O.N., Kletskii M.E., Kurbatov S.V. *Chem. Heterocyclic Compd*. **2014**, *50* (12), 1731.]
977. Wang P.G., Cai T.B., Taniguchi N. Nitric Oxide Donors: For Pharmaceutical and Biological Applications. N.-Y.: Wiley-VCH, **2005**, 407.
978. Чистяков В.А., Семенюк Ю.П., Морозов П.Г., Празднова Е.В., Чмыхало В.К., Харченко Е.Ю., Клецкий М.Е., Бородкин Г.С., Лисовин А.В., Буров О.Н., Курбатов С.В. *Изв. АН. Сер. хим*. **2015**, 1369. [Chistyakov V.A., Semenyuk Yu.P., Morozov P.G., Prazdnova E.V., Chmykhalo V.K., Kharchenko E.Yu., Kletskii M.E., Borodkin G.S., Lisovin A.V., Burov O.N., Kurbatov S.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1369.]
979. Prazdnova E.V., Kharchenko E.Y., Chistyakov V.A., Semenyuk Yu.P., Morozov P.G., Kurbatov S.V., Chmyhalo V.K. *Biol. Med. (Aligarh)*. **2015**, **7**, BM-123-15.
980. Пятакова Н.В., Хропов Ю.В., Чураков А.М., Тарасова Н.И., Сереженков В.А., Ванин А.Ф., Тартаковский В.А., Северина И.С. *Биохимия*. **2002**, *67*, 329. [Pyatakova N.V., Khropov Yu.V., Churakov A.M., Tarasova N.I., Serezhenkov V.A., Vanin A.F., Tartakovsky V.A., Severina I.S. *Biochem.* **2002**, *67*, 329.]
981. Vanin A.F. *Nitric Oxide*. **2016**, *54*, 15.
982. Сереженков В.А., Ткачев Н.А., Семенюк Ю.П., Курбатов С.В., Харченко Е.Ю., Чистяков В.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, *1*, 76.
983. Буров О.Н., Клецкий М.Е., Федик Н.С., Лисовин А.В., Курбатов С.В. *ХГС*. **2015**, *51* (11/12), 951. [Burov O.N., Kletskii M.E., Fedik N.S., Lisovin A.V., Kurbatov S.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2015**, *51* (11/12), 951.]
984. Feelish M., Shonafinger K., Noak E. *Biochem. Pharm.* **1992**, *44*, 1149.
985. Kletskii M.E., Burov O.N., Fedik N.S., Kurbatov S.V. *Nitric Oxide.* **2017**, *62*, 44.
986. Дмитриева М.Б., Сафонов В.В., Кузнецов Д.Н. *Изв. вузов. Технология текстильной промышленности.* **2013**, *4*, 80.
987. Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г., Станкевич Г.С. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол*. **2017**, *60*, 4.
988. Kuznetsov D.N., Ruchkina A.G., Kobrakov K.I., Dmitrieva M.B., Glotova M.O. *Proceedings of higher education institutes. Textile industry technology*. **2011**, *7*, 86.
989. Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г. *ХГС*. **2011**, *4*, 539. [Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Ruchkina A.G. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2011**, *4*, 411.]
990. Агапов Г.А., Глотова М.О., Кузнецов Д.Н., Ручкина А.Г., Кобраков К.И., Алексанян К.Г., Дмитриева М.Б. *Бутлеровские сообщения*. **2012**, *30*, 44.
991. Шевелев С.А., Шахнес А.Х., Воробьев С.С. Пат. 2292329 (2007). Россия. *Б.И.* **2007**, № 3.
992. Станкевич Г.С., Кобраков К.И., Грукова О.П., Шахнес А.Х., Дутов М.Д., Шевелев С.А. Пат. 2273652 (2004). Россия. *Б.И.* **2006**, № 10.
993. Станкевич Г.С., Кобраков К.И., Ушкаров В.И., Алафинов А.И., Шевелёв С.А., Шахнес А.Х., Разумеев К.Э., Молоков В.Л. Пат. 2415892 (2008). Россия. *Б.И.* **2011**, № 10.
994. Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г., Шевелев С.А., Шахнес А.Х., Фахрутдинов А.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 154. [Bobylev S.S., Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Ruchkina A.G., Shevelev S.A., Shakhnes A.Kh., Fakhrutdinov A.N. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 154.]
995. Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г., Фахрутдинов А.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1603. [Bobylev S.S., Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Ruchkina A.G., Fakhrutdinov A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1603.]
996. Кобраков К.И., Дмитриева М.Б., Золина Л.И., Родионов В.И., Ручкина А.Г., Серенко О.А., Станкевич Г.С. *Бутлеровские сообщения*. **2014**, *37*, 53.
997. Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н., Закускин С.Г., Золина Л.И., Станкевич Г.С., Родионов В.И. *Хим. технол.* **2016**, *7*, 322.
998. Кобраков К.И., Станкевич Г.С., Кузнецов Д.Н., Ковальчукова О.В., Родионов В.И. *Изв. вузов. Технология текстильной промышленности*. **2015**, *3*, 82.