

На правах рукописи

Сайфутярова Алина Эдуардовна

**ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ СТИЛЬБЕНА**

1.4.3. - Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем.

Научный руководитель - кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН Гулакова Елена Николаевна.

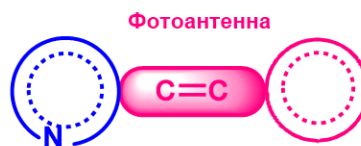
ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
2.1 Внутримолекулярная циклизация как способ получения полициклических гетероароматических систем	8
2.2 Внутримолекулярная фотоциклизация	32
3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	46
3.1. СИНТЕЗ СТИРИЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ	46
3.1.1. Синтез стирилгетероциклов азинового ряда	47
3.1.2. Производные 2 -(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип I.....	54
3.1.3. Производные 2 -(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип II.....	58
3.2. ФОТОХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ <i>орто</i>-СТИРИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ	64
3.2.1. Фотохимические трансформации производных 2-стирилхинолина и 2-стирилхиноксалина.....	65
3.2.2. Фотохимические трансформации стироловых производных диазинов 15- 18 и их структурного аналога 2-стирилпиридина 10.	71
3.2.2.1. Обратимость реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения	77
3.2.2.2. Стереоселективность реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения.....	78
3.2.2.3. Региоселективное [2+2]-фотоциклоприсоединение в кристалле.....	81
3.2.3. Внутримолекулярная фотоциклизация <i>орто</i>-стирилзамещенных N- гетероциклов	93
3.2.3.1. Влияние структурных изменений в молекуле 2-стирилбензотиазола на реакцию фотоциклизации	98
3.2.3.2. Фотохимические свойства азометиновых производных 2- стирилбензотиазола	102
3.3. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ПРОДУКТОВ ФОТОЦИКЛИЗАЦИИ С ДНК	108
3.4. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ <i>IN VITRO</i>	114
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	116
4.1. СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	118
4.2. РАСЧЕТ КВАНТОВЫХ ВЫХОДОВ РЕАКЦИИ <i>E-Z</i>-ФОТОИЗОМЕРИЗАЦИИ	143

4.3. РАСЧЕТ КВАНТОВЫХ ВЫХОДОВ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ	143
4.4. РАСЧЕТ КВАНТОВОГО ВЫХОДА ОБРАЗОВАНИЯ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА	143
4.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИГАНДОВ С ДНК	144
4.6. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ УСТОЙЧИВОСТИ КОМПЛЕКСОВ	145
4.7. КВАНТОВО ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ	147
4.8. ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР	148
4.9. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ	150
4.10. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	155
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	158
7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159
8. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	178

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Сочетание двух функциональных фрагментов в стириловых производных азаетероциклов – *гетероароматического*, участвующего во многих химических процессах, совершающихся в живых клетках, и *стирилового*, являющегося «фотоантенной» – значительно расширяет сферу применения соединений типа А-π-D



Так, благодаря биологической активности они находят применение в медицине в качестве противовирусных, антибактериальных и антибластомных агентов. Благодаря способности связываться с ДНК эти соединения способны ингибировать различные процессы, происходящие в живых клетках, а уникальные фотохимические и фотофизические свойства позволяют применять их, например, в качестве флуоресцентных меток в биологических клетках, при разработке жидкокристаллических материалов, а также в качестве компонентов полимерных матриц с нелинейными оптическими свойствами.

Известно, что гетероциклические аналоги стильбена способны участвовать в трех видах фотохимических реакций – фотоизомеризации, внутримолекулярной фотоциклизации и межмолекулярном фотоциклоприсоединении. Последние две реакции позволяют получать сложные по структуре, полифункциональные гетероциклические производные, синтез которых стандартными методами препаративной органической химии представляется достаточно сложным и многостадийным процессом. В связи с этим разработка реакций фототрансформаций стирилгетероциклов может рассматриваться как удобный метод синтеза труднодоступных полициклических гетероциклических производных.

Степень разработанности темы исследования. Интенсивность работ по разработке фотоактивных и фотохромных систем значительно увеличилась с открытием устойчиво работающих фотохромных соединений. Исследовательские группы по всему миру стали вводить фотохромные соединения в молекулярные, полимерные, биологические системы для достижения фотопереключения функциональных свойств. Было показано, что введение фоточувствительных фрагментов в органические соединения позволяет управлять их свойствами - процессами комплексообразования, изменять размеры и растворимость полимерных соединений, влиять на каталитическую активность биологических ферментных систем и т.д. Наиболее яркими практическими достижениями в данной области являются производимые в больших масштабах фотохромные покрытия, оптические фотохромные линзы. Несмотря на это, в литературе и патентной информации

по-прежнему немного сведений об уже разработанных фотоуправляемых органических соединениях, характеристики которых отвечали бы практическим целям применения, например, фотоуправляемой ассоциации с ДНК. Генерирование активной компоненты в биологических исследованиях *in situ* представляется достаточно сложным для реализации процессом, предъявляющим высокие требования к фотохромной компоненте, однако имеющим высокий потенциал применения, открывая путь к получению «интеллектуальных» лекарственных препаратов.

Цель и задачи работы. Цель исследования состояла в разработке методов синтеза гетероциклических аналогов стильбена – *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов, исследовании фотохимических реакций полученных соединений, изучении влияния среды и агрегатного состояния на их оптические и фотохимические свойства и изучении биологической активности продуктов фототрансформаций синтезированных в работе стирилгетероциклов.

Научная новизна.

- Разработаны способы получения неописанных ранее *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов.
- Показано, что облучение растворов стирилгетероциклов приводит к протеканию трех типов фотореакций – фотоизомеризации, [2+2]-фотоциклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации. Установлена возможность влияния на направление фототрансформаций стирилгетероциклов путем изменения длины волны облучения, концентрации субстрата в облучаемом растворе, варьирования заместителей в молекуле стирилгетероцикла.
- Обнаружен редкий пример обратимой регио- и стереоселективной реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения, протекающей при непродолжительном облучении стирилазинов без использования каталитических или иных добавок, с образованием одного из одиннадцати возможных производных циклобутана - как в растворе, так и в твердом состоянии.
- Найдены условия протекания внутримолекулярной реакции фотоциклизации гетеростильбенов, установлен механизм данной реакции, позволяющий отнести ее к электроциклическим процессам.
- Продемонстрировано, что фотоиндуцированная внутримолекулярная циклизация производных 2-стирилбензотиазола открывает простой и доступный метод синтеза поликонденсированных гетероароматических катионов, обладающих цитотоксической активностью в отношении четырех линий опухолевых клеток человека.

Теоретическая и практическая значимость.

- Разработаны методики синтеза и получены неописанные ранее гетероциклические аналоги стильбена.
- Найдены условия регио- и стереоселективного синтеза производных циклобутана с хорошими выходами из доступных стирилгетероциклов.
- Предложены условия синтеза неописанных ранее поликонденсированных гетероароматических катионов методом окислительной фотоциклизации.
- Установлено, что продукты внутримолекулярной фотоциклизации стирилгетероциклов являются интеркаляторами ДНК, рассчитаны константы связывания комплексов лиганд-ДНК.
- Методом колориметрического анализа MTS установлена противоопухолевая активность продуктов внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола в отношении альвеолярных базальных эпителиальных клеток (A549), клеток карциномы простаты (PC3), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) и рака груди (MCF7).

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных, разработке методов синтеза из коммерчески доступных реагентов в мягких условиях стириловых производных гетероциклических оснований, являющихся синтонами в направленном получении фотохимическим путем сложных, полициклических гетероароматических соединений. Наряду со стандартными методами препаративной органической химии в работе были использованы методы органической фотохимии – фотооблучение растворов субстратов в фотореакторе с контролем за ходом реакции методами оптической спектроскопии и ВЭЖХ. Все полученные соединения были охарактеризованы с использованием физико-химических методов анализа, включая ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопию, в том числе двумерную, электронную и масс-спектроскопию. Комплексообразование синтезированных лигандов с ДНК изучалось с использованием оптической спектроскопии, программы SpecFit и спектроскопии кругового дихроизма. Цитотоксичность исследованных соединений была определена методом колориметрического анализа MTS.

Положения, выносимые на защиту.

- Условия получения и синтез серии новых *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов.
- Фототрансформации полученных соединений. Возможность направлять фотореакцию по заданному, приоритетному, регио- и стереоселективному пути варьированием условий облучения и небольших изменений в структуре субстрата.

- Фотопревращения *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов как метод синтеза сложных полициклических гетероароматических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.
- Продукты внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола как интеркаляторы ДНК, обладающие цитотоксической активностью в отношении ряда клеточных линий раковых опухолей.

Степень достоверности полученных результатов следует из: надежного установления структур полученных в работе соединений различными физико-химическими методами анализа; отсутствия противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы, и известными литературными данными; экспертной оценки ред.коллегий высокоцитируемых журналов, в которых были опубликованы результаты данной работы.

Апробация результатов. По материалам диссертации опубликовано 9 статей (5 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК, 4 – в журнале, включенном в РИНЦ) и 11 тезисов докладов. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: VII Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, Россия, 2021); The XII International conference on chemistry for young scientists (St. Petersburg, Russia, 2021); ИНЭОС OPEN CUP (Москва, Россия, 2019); International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019" (Moscow, Russia, 2019); XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (St. Petersburg, Russia, 2019); XVIII International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (Ghent, Belgium, 2019); XXXII, XXXIII, XXXIV Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, Россия, 2018, 2019, 2020); IV междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Новый Свет, Крым, Россия, 2018); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, Россия, 2018).

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В современном мире гетероциклические соединения, в том числе азгетероциклы, примеры которых представлены на рисунке 1, играют важную роль, поскольку фрагменты этих молекул входят в состав природных соединений.

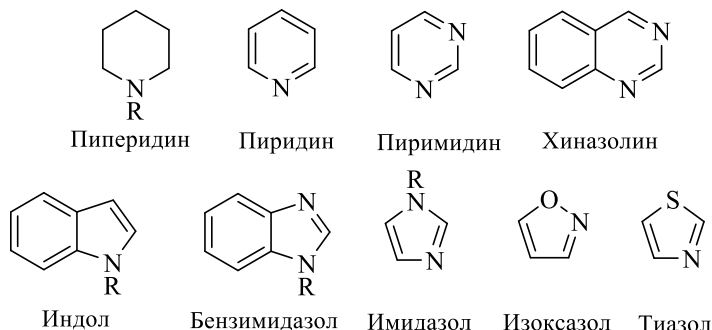


Рисунок 1- Примеры биологически активных гетероциклов

Благодаря биологической активности *N*-гетероциклические производные широко используются в фармакологии и медицинской химии, а потому разработка новых и модификация уже известных азгетероциклических ароматических систем является важной целью. В современных исследованиях в этой области все чаще находят применение полициклические и поликонденсированные гетероароматические системы, одним из методов синтеза которых является внутримолекулярная циклизация, приводящая к изменению строения скелета основной цепи. Настоящий литературный обзор, включающий в основном работы последних 15-20 лет, посвящен описанию примеров использования внутримолекулярных циклизаций для получения функциональных гетероциклических соединений.

2.1 Внутримолекулярная циклизация как способ получения полициклических гетероароматических систем

Внутримолекулярная циклизация – это один из типов химической модификации соединений. Она может проходить в тех случаях, когда в состав макромолекул входят реакционноспособные группы, расположенные в цепи на расстояниях, необходимых для образования при их взаимодействии пяти - или шестичленных циклов [1].

Примером такой реакции является получение из 4-замещенного пиридина **1** производного пиррола **3**, протекающее через интермедиат, образующийся в результате электрофильной активации пиридинового субстрата этиловым эфиром хлороформовой кислоты **2** (Схема 1) [2].

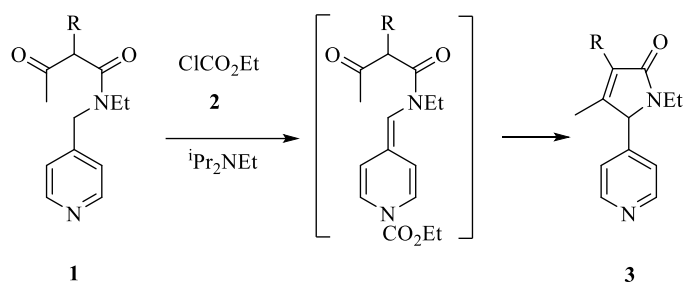


Схема 1

Протекающая в этом случае внутримолекулярная циклизация - это фактически синтез Кнорра, где один реакционный центр α -аминокарбонильный, а второй – метильная группа в α -положении к карбонильной.

Аналогичный подход был использован и в синтезе производных имидазолов **5**, **6**, **7a-c** (Схема 2) [3]. При этом было показано, что использование этилового эфира хлороформовой кислоты **2** менее эффективно, чем би-*трет*-бутилбикарбоната **4**, позволяющего получать целевые продукты с большими выходами.

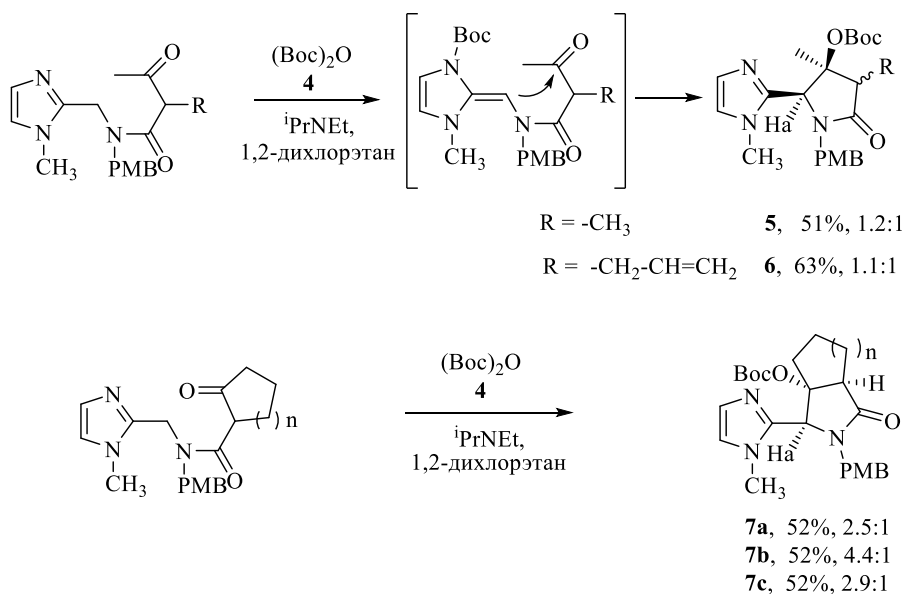


Схема 2

В настоящее время в синтезе карбо- и гетероциклов активно используются функционализированные ацетиленовые соединения, благодаря уникальной способности тройных связей участвовать в реакциях электрофильного, нуклеофильного, радикального присоединения, циклоприсоединения и других процессах. За последние десять лет появилось значительное количество публикаций, в которых соединения, содержащие тройную C-C связь, были вовлечены в аналогичные превращения. Циклизация функционализированных ацетиленов в результате внутримолекулярного присоединения к тройной связи происходит, как правило, по типу *endo-dig* и, в зависимости от природы функциональной группы, приводит к образованию пяти- и шестичленных гетероциклов, аннелированных исходным ароматическим ядром.

Так, был синтезирован ряд 3-(диалкоксифосфонил)-1индол-2-малонатов **9a-i** с хорошими выходами из этинилфосфонатов **8a-i** (Схема 3, Таблица 1) [4]. Авторы работы предложили механизм, по которому реакция протекает через промежуточное состояние – интермедиат **A**. В качестве катализатора был использован трифторборан диэтилового эфира, который оказался более эффективным по сравнению с используемыми в подобных реакциях $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, KOAc , K_2CO_3 , KF , *трет*- BuOK и кислотами Льюиса (AlCl_3 , CuCl , ZnCl_2).

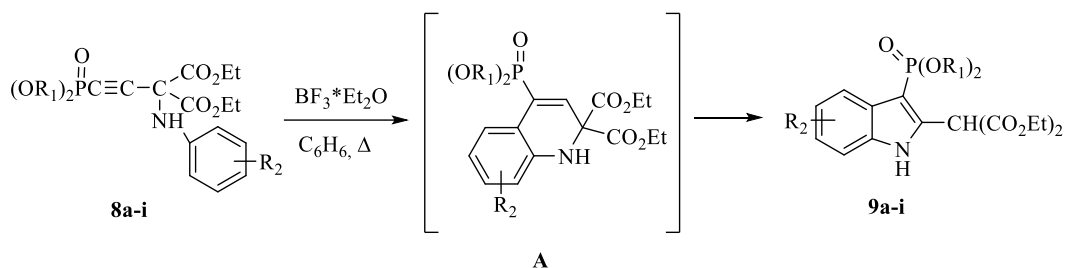


Схема 3

Таблица 1 - Выходы 3-фосфонилат индолов **9a-i**

Продукт	R_1	R_2	Время реакции (ч)	Выход (%)
9a	CH_3	H	5	92
9b	C_2H_5	H	6	89
9c	C_2H_5	7- CH_3	7	85
9d	C_2H_5	6- CH_3	6	82
9e	C_2H_5	5- CH_3	5	91
9f	C_2H_5	5- OCH_3	5	83
9g	C_2H_5	5-Br	8	8
9h	C_2H_5	5-F	8	83
9i	C_2H_5	5-Cl	8	88

В синтезе же производных индола **11a-s** наиболее эффективным катализатором внутримолекулярной циклизации *o*-алкинил-*N,N*-диалкиланилинов **10a-s** оказался *трет*- BuOK . Также был подобран оптимальный растворитель - ДМСО, при котором целевые продукты получаются с хорошими выходами (Схема 4, Таблица 2) [5].

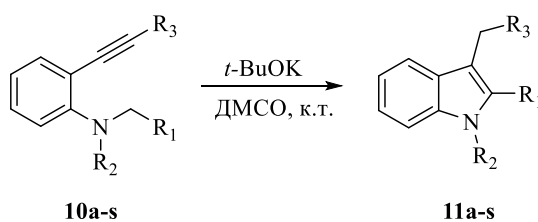


Схема 4

Таблица 2 – Выходы продуктов внутримолекулярной циклизации анилиновых производных **11a-s**

Продукт	R_1	R_2	R_3	Выход (%)
11a	Ph	CH ₃	Ph	94
11b	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	91
11c	2-MeO-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	90
11d	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	92
11e	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	95
11f	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	88
11g	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	91
11h	4-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	86
11i	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	Ph	92
11j	2-нафтил	CH ₃	Ph	95
11k	2-хинолинил	CH ₃	Ph	94
11l	Ph	Bn	Ph	88
11m	Ph	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	93
11n	Ph	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	89
11o	Ph	CH ₃	4-MeO-C ₆ H ₄	89
11p	Ph	CH ₃	1-нафтил	90
11r	Ph	CH ₃	H	66
11s	Ph	CH ₃	<i>пара</i> -бутил	54

В качестве катализатора внутримолекулярной циклизации производных ацетилена может также выступать и комплекс иридия $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3\text{ppy})\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$. В его присутствии, при фотооблучении α -аминокислот **12a-f** были получены 3-ацилиндолы **13a-f** (Схема 5, Таблица 3) [6, 7].

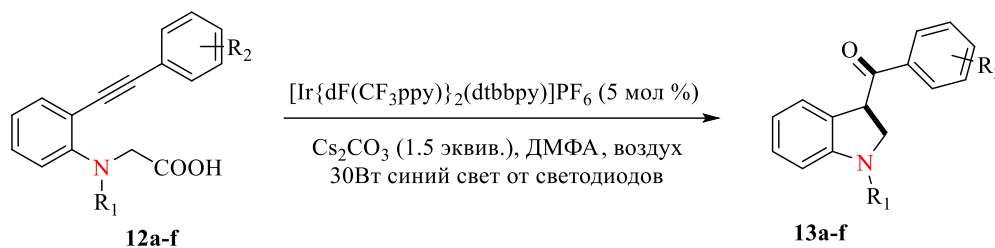


Схема 5

Таблица 3 – Выходы продуктов в синтезе 3-ацилиндолов **12a-f**

Продукт	R_1	R_2	Выход (%)
13a	CH ₃	Ph	58
13b	C ₂ H ₅	Ph	56
13c	CH ₃	<i>пара</i> -ClC ₆ H ₅	63
13d	CH ₃	<i>пара</i> -FC ₆ H ₅	60
13e	CH ₃	<i>пара</i> -OMeC ₆ H ₅	78
13f	CH ₃	<i>мета</i> -ClC ₆ H ₅	67

Авторы отмечают, что эффективность протекания реакции тесно связана с природой заместителя R_1 при атоме азота в аминогруппе **12a-f**. Целевые продукты **13a-f** были получены с хорошими выходами лишь когда R_1 являлся электронодонорной (ЭД) группой. Если природа R_1 была электроноакцепторной (ЭА), или $R_1=H$, протекания реакции не наблюдалось. Также реакция не протекала в отсутствие облучения.

Бисфосфорилированные производные индола **16a-f** были получены реакцией внутримолекулярной каскадной циклизации 2-пропинолфенилазидов **14a-f** с дифенилфосфиноксидом **15** в присутствии каталитического количества $[Cu(OTf)_2 \cdot C_6H_6]$ в мягких условиях и с хорошими выходами (Схема 6, Таблица 4) [8].

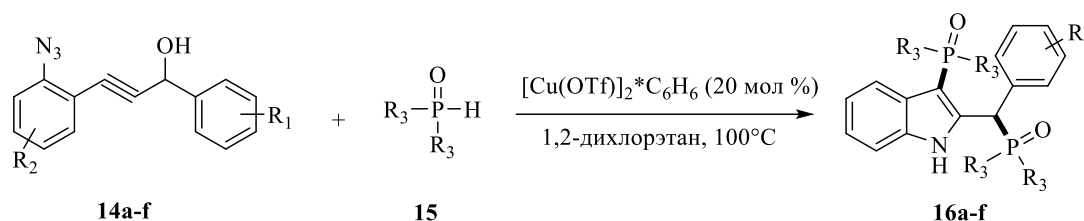


Схема 6

Таблица 4 - Выходы производных бисфосфорилиндолов **16a-f**

Продукт	R_1	R_2	R_3	Выход (%)
16a	<i>para</i> -OCH ₃	-	Ph	83
16b	3,4- OCH ₃	-	Ph	93
16c	3,4,5- OCH ₃	-	Ph	88
16d	<i>para</i> - OCH ₃	CH ₃	Ph	84
16e	<i>para</i> - OCH ₃	Cl	Ph	86
16f	<i>para</i> - OCH ₃	-	4-ClC ₆ H ₄	81

Таким образом, используя реакцию внутримолекулярной циклизации можно синтезировать различные производные индола, являющиеся биологически активными [9, 10], и которые используют, например, в качестве регуляторов роста растений, нейротрансмиттеров, антибиотиков [11, 12]. Производные индола также активно используются в лекарственных препаратах для лечения сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, а также в болеутоляющих и кровоостанавливающих средствах, и для лечения ВИЧ [13]. Кроме того, индольные производные находят широкое применение в качестве красителей и пигментов, антиоксидантов и ароматизаторов [14].

Катализ Pd/C для активации тройной связи в производных **17a-d** при кипячении в диметилевоом эфире диэтиленгликоля (диглим) был успешно применен в синтезе **18a-d**. Конденсация в данном случае протекает по *exo-dig*-пути (Схема 7) [15].

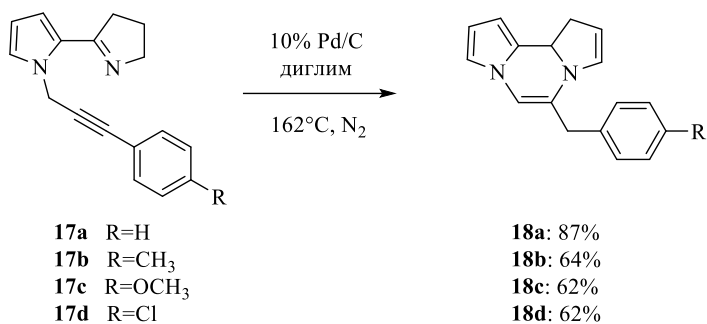


Схема 7

Важным классом для создания лекарственных препаратов являются производные диазепина. Эти соединения обладают снотворным, седативным, противосудорожным, амнестическим и миорелаксантным действием [16, 17]. В настоящее время в качестве лекарственных форм используют три наиболее известных производных диазепина – клозарин **19**, лоразепам **20**, диазепам **21** (Рис. 2) [18-20].

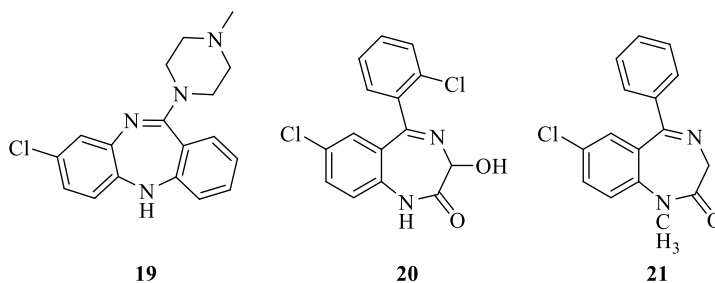


Рисунок 2– Примеры лекарственных препаратов – производных диазепина

В настоящее время активно синтезируются и исследуются новые производные диазепинона, в структуре которых 7-членный цикл диазепина конденсирован с различными гетероциклами, такими как индол, пиррол, пиридин и хинолон [21]. И реакция внутримолекулярной циклизации производных ацетиленов оказалась востребована и в этом случае. Например, данным методом с высокими выходами была синтезирована серия диазепиновых производных **23a-g** из производных моно-пропаргилата **22a-g** (Схема 8) [22]. В качестве конденсирующего агента использовался NaH.

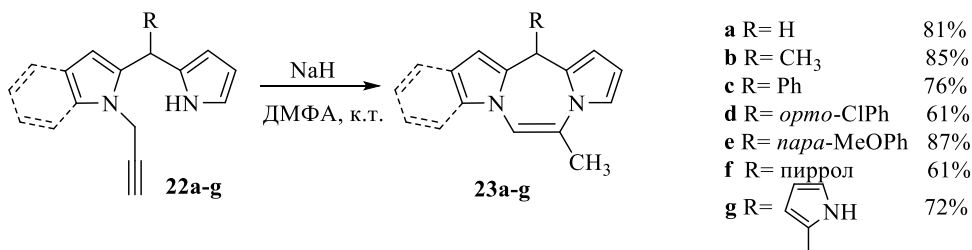


Схема 8

Кумарины – еще один класс органических соединений, обладающий широким спектром применения. Известно, что кумарины используются в качестве лазерных красителей [23] и

флуоресцентных зондов [24], поэтому оптимизация условий получения производных кумарина также актуальна.

Так, в аналогичных описанным выше условиях простого и эффективного фотокаталитического синтеза производных индола **13a-f** была получена с хорошими выходами серия дифторметилзамещенных производных кумарина **24a-f** (Схема 9, Таблица 5) [25].

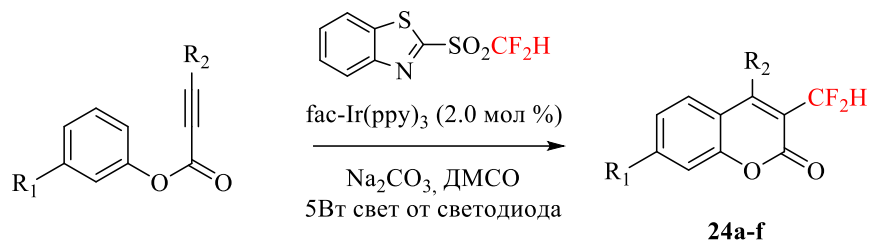


Схема 9

Таблица 5 – Производные кумарина **24a-f**

<i>Продукт</i>	<i>R₁</i>	<i>R₂</i>	<i>Выход (%)</i>
24a	H	Ph	65
24b	OCH ₃	Ph	80
24c	Cl	Ph	64
24d	CH ₃	<i>para</i> -OCH ₃	77
24e	CH ₃	<i>para</i> -Cl	63
24f	CH ₃	<i>para</i> -CH ₃	68

Широким спектром биологической активности обладают соединения, содержащие в своем составе фрагмент спиропиразолинового гетероцикла [26, 27]. В связи с этим активно разрабатываются методы синтеза таких соединений.

Известно, что реакции внутримолекулярной циклизации могут протекать как с участием функциональных групп, принадлежащих одной и той же макромолекуле, так и с участием низкомолекулярного реагента. Например, в достаточно мягких условиях и с хорошими выходами были получены спиропиразолины **27a-g** посредством внутримолекулярной циклизации аддукта, полученного при взаимодействии хлорида *N'*-фенилбензогидразона **26** с легкодоступными **25** [28] (Схема 10, Таблица 6).

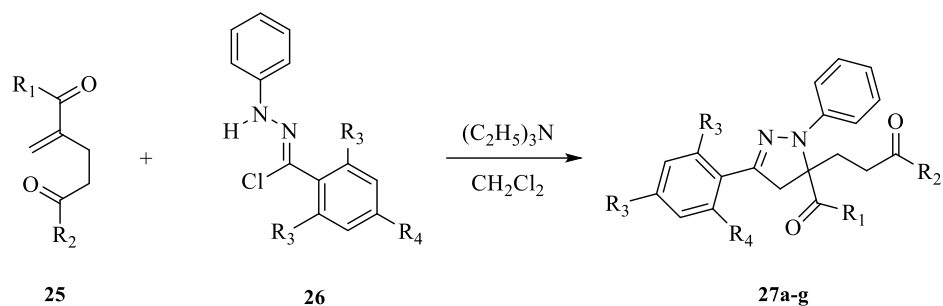


Схема 10

Таблица 6 - Синтез спиропиразолинов 27a-g

Продукт	R_1	R_2	R_3	R_4	Выход (%)
27a	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃	H	H	67
27b	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃	Cl	H	73
27c	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃	H	Br	85
27d	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃	H	Cl	77
27e	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	H	H	71
27f	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	Cl	H	76
27g	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	H	Br	78

В основных условиях протекает и внутримолекулярная циклизация эфиров изоксазолина **28a-h**, приводящая к образованию спироизоксазолинов **29a-h** и **30a-h** в соотношении практически 1:1 (Схема 11, Таблица 7) [29]. Достоинством метода является отсутствие токсичных растворителей и мягкие условия проведения реакции. Авторы исследования отмечают, что спироизоксазолины проявляют противораковую [30], противогрибковую и антимикобактериальную активность [31, 32], что делает их изучение и синтез актуальной задачей.

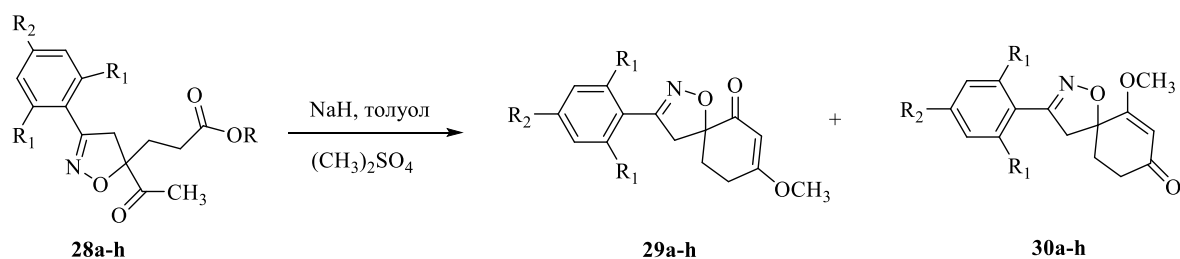


Схема 11

Таблица 7 – Синтез спироизоксазолинов **29a-h** и **30a-h**

Продукт	R	R ₁	R ₂	Выход (%)	Соотношение 29/30
29a/30a	CH ₃	H	H	66	46/54
29b/30b	CH ₃	H	OCH ₃	52	41/59
29c/30c	CH ₃	Cl	H	86	46/54
29d/30d	CH ₃	H	Cl	65	53/47
29i/30i	CH ₂ CH ₃	H	H	78	47/53
29f/30f	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	72	57/43
29j/30j	CH ₂ CH ₃	Cl	H	62	55/45
29h/30h	CH ₂ CH ₃	H	Cl	75	45/55

Интересный пример получения 2,1-бензизоксазолов **32a-e** был предложен в работе [33]. Реакцию циклизации с образованием связи C-O проводили электрохимическим методом, воздействуя на раствор *o*-нитробензальдегидов **31a-e** в протонном растворителе гексафторизопропанол, что оказалось обязательным условием для протекания реакции, электрическим током. В качестве катодов был применен BDD, показавший наилучшие результаты по сравнению с металлическими (платиновым или свинцово-бронзовым) (Схема 12).

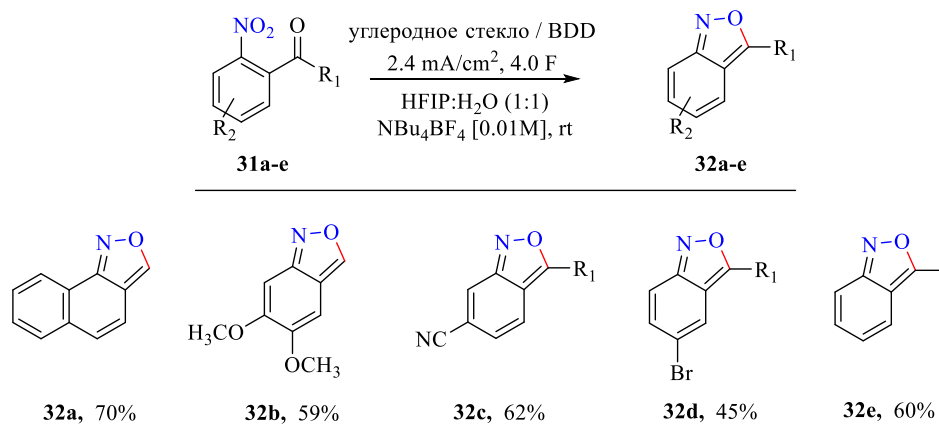


Схема 12

Восстановление *o*-нитрокарбонильных соединений - очень эффективный путь к 2,1-бензизоксазолам. Предложенный метод синтеза замещенных 2,1-бензизоксазолов с использованием ячейки с постоянными условиями является более простым и легким способом проведения электролиза по сравнению с другими электрохимическими методами, описанными ранее. Кроме того, данный метод позволил впервые получить соединения с ЭД заместителями, которые в других условиях были чувствительны к электрохимическим воздействиям.

Благодаря уникальной фармакофорности системы в настоящее время активно привлекают внимание ученых производные тиенопиримидинов, находящие применение не только в медицинской химии, но и в области химии пестицидов [34,35]. На рисунке 3 представлены примеры соединений на основе тиенопиримидинов, которые проявили различные виды биологической активности.

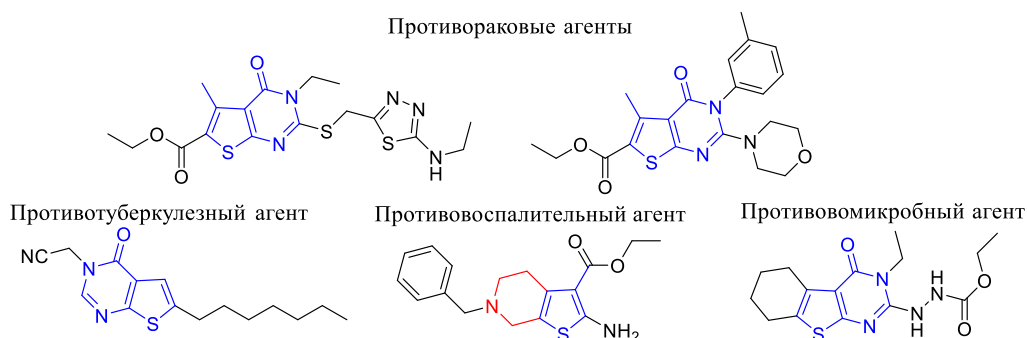


Рисунок 3- Структуры тиенопиримидинов, проявляющих биологическую активность

Разработка соединений данного класса активно продолжается. Например, осуществлен синтез 2-алкиламино-тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов (**35a-g**), которые образуются из карбодиимидов **33** с образованием промежуточных соединений гуанидина **34**. Было замечено, что даже при нагревании в толуоле промежуточные соединения **34** не циклизируются. Однако, после обработки реакционной массы каталитическим количеством EtONa в EtOH при комнатной температуре, гуанидиновые интермедиаты **34** подвергаются внутримолекулярной циклизации с получением целевых продуктов с выходами до 90% (Схема 13, Таблица 8) [35].

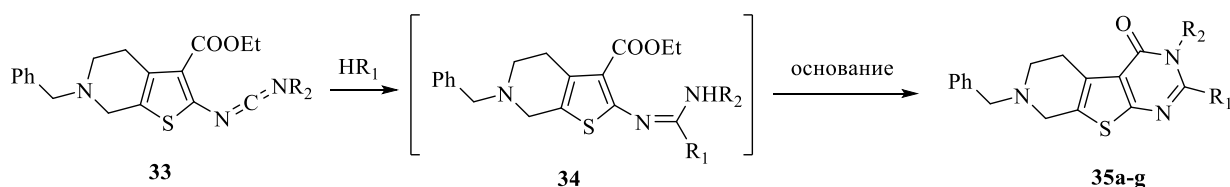


Схема 13

Таблица 8 – Синтез производных пиримидинов **35a-g**

Продукт	R_1	R_2	Выход (%)
35a	4-F-C ₆ H ₄	Морфолин	90
35b	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC(CH ₃) ₃	83
35c	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₂ CH ₃) ₂	80
35d	Ph	NH(циклогексил)	86
35e	Ph	N(CH ₂ CH ₃) ₂	86
35f	4-F-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	77
35g	4-Cl-C ₆ H ₄	Морфолин	91

Авторы отмечают большой потенциал предложенного метода для синтеза широкого круга производных соединений данного класса.

Еще один класс гетероароматических соединений, вызывающий большой интерес исследователей – пиримидины и их производные. Из-за их включения в качестве оснований в ДНК и РНК они оказались незаменимыми в мире промышленной органической химии. За последние десятилетия сообщалось о включении конденсированных пиримидиновых соединений в состав противоопухолевых, обезболивающих, противовирусных, противовоспалительных, противомикробных, *анти*-ВИЧ, противотуберкулезных, мочегонных лекарственных препаратов, кроме того производные пиримидина являются антагонистами рецептора аденозина А2А человека и антагонистами рецептора, чувствительного к кальцию. Такая востребованность соединений данного класса не может не вызывать поисков новых производных и способов их получения.

Так, в работе [36] достаточно простыми и доступными реакциями органического синтеза из прекурсора **36** был получен ряд гетероциклических производных, внутримолекулярная циклизация которых позволила получить серию полициклических производных **37-39**, **42a-c** (Схема 14).

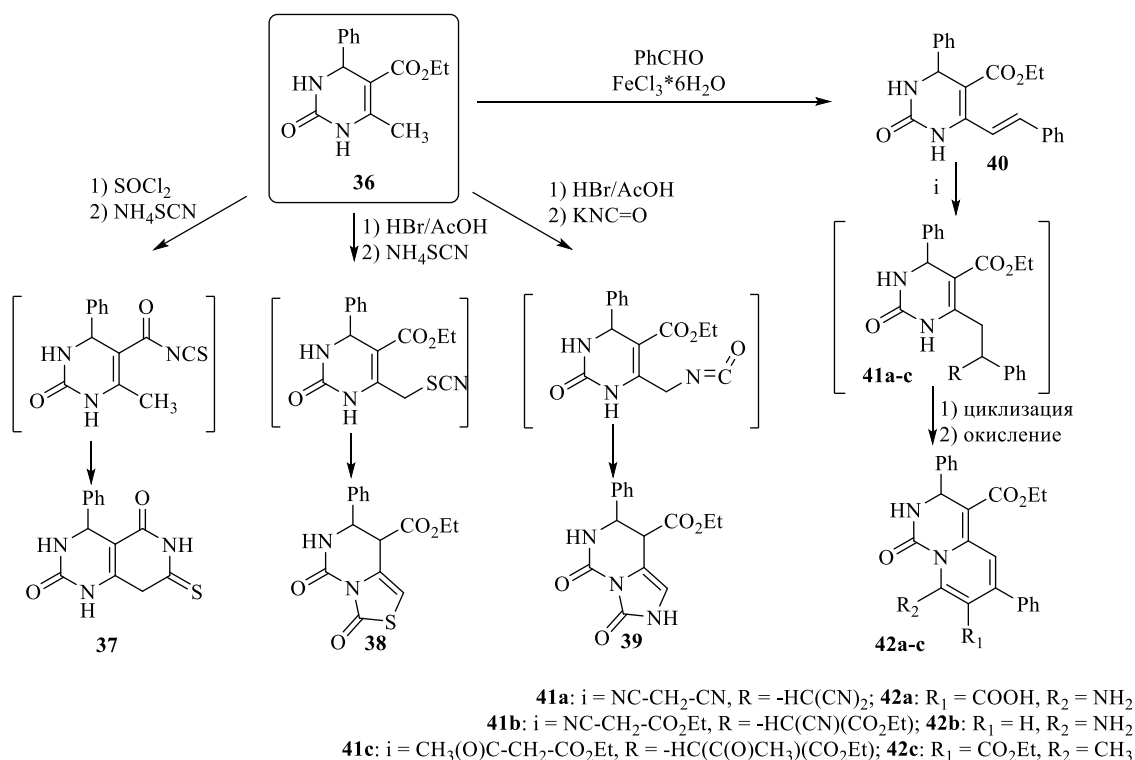


Схема 14

1,2,4-триазиновые производные обладают различными фармакологическими свойствами [37-39]. Однако исследования показали, что некоторые производные дезактивируются в сыворотке ферментом цитидин-деаминаза, приводящие к неактивным азауридинам [40, 41]. Следовательно, стала актуальной разработка новых молекул на основе 6-азаизоцитозинон,

которые должны быть более устойчивыми к ферментативному дезаминированию [42]. Кроме того, конденсированные азаизоцитозины, где атом азота является частью конденсированного кольца, имеют многообещающие медицинские перспективы как противовирусные, противоопухолевые и антигемолитические агенты [43].

Так, был разработан удобный метод синтеза 1,2,4-триазинов с последующей их модификацией до соединений - потенциальных интеркаляторов ДНК. 1,2,4-Триазины **43a-e** и триазино[2,3-а]хинозолины **44**, **45** были получены реакцией диазотирования натриевой соли 2-цианоацетилцианамиды (Схема 15) [44].

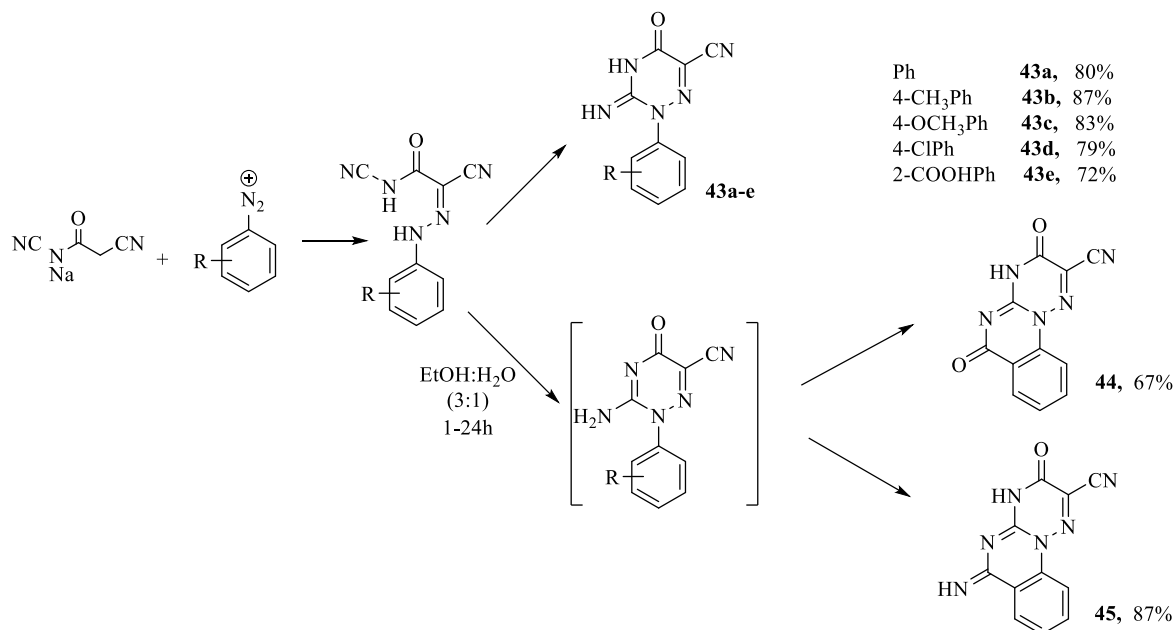


Схема 15

Показано также, что соединения **43a-e** могут выступать в качестве прекурсоров в синтезе производных имидазо[2,1-с][1,2,4]триазина **46** (Схема 16) [44].

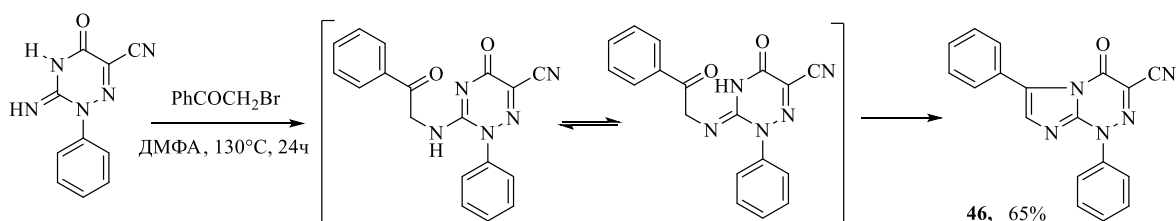


Схема 16

На схеме 17 представлен эффективный метод фотокатализируемой циклизации арилгидразона **47** с α -силиламином **48** в присутствии иридиевого катализатора, позволяющей получить гидразидсодержащие хроман-2-оны **49a-d** и дигидрохинолин-2-он **50** с хорошими выходами (Схема 17, Таблица 9) [45].

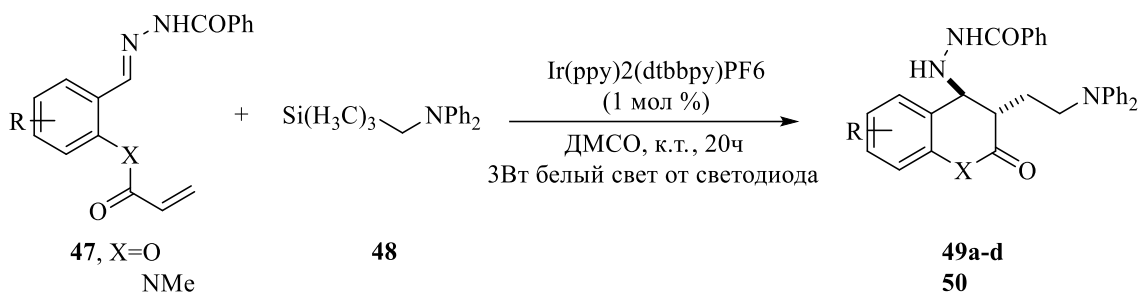


Схема 17

Таблица 9 – Выходы гетероциклических производных **49a-d** и хинолина **50**

Продукт	R	Выход (%)
49a	6-CH ₃	71
49b	6-Cl	70
49c	7-OCH ₃	60
49d	8-CH ₃	76
50	H	83

Широкий круг поликонденсированных гетероциклических производных позволяет получить внутримолекулярная конденсация ациклических прекурсоров, катализируемая соединениями палладия.

Серия соединений *6H*-хромено[4,3-*b*]хинолина **52a-l** была получена из 2-хлоро-3-[(нафтален-1-илокси)метил] хинолина **51** в присутствии палладиевого катализатора PdCl₂(PPh₃)₂ и K₂CO₃ с выходами до 95% (Схема 18, Таблица 10) [46].

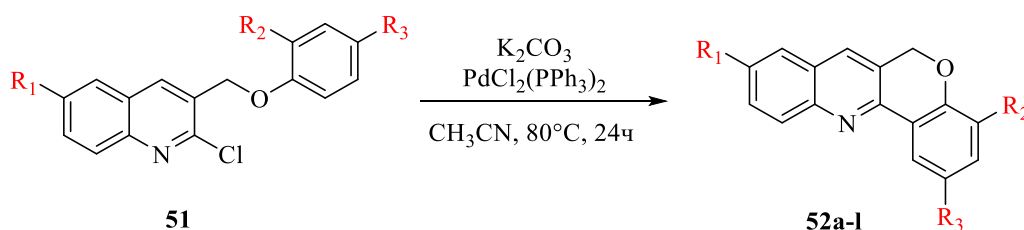


Схема 18

Таблица 10 - Синтез различных производных *6H*-хромено [4,3-*b*] хинолина **52a-l**

Продукт	R ₁	R ₂	R ₃	Выход (%)
52a	H	-	-	90
52b	H	-	-	95
52c	H	H	H	83
52d	H	H	Cl	88
52e	H	H	F	90
52f	H	H	CN	95

52a

52b

52g	H	H	-C(CH ₃) ₃	70
52h	H		H	80
52i	Br	H	H	77
52j	Cl	H	CN	80
52k	CH ₃	H	CN	95
52l	CH ₃	H	F	92

В аналогичных условиях также успешно был осуществлен синтез биологически активных производных индолхинолина **54a** и **54b** (Схема 19).

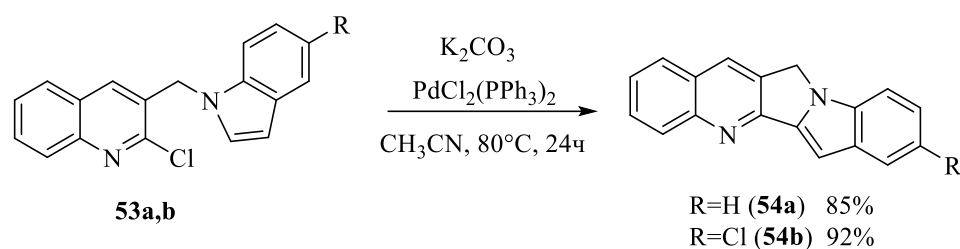


Схема 19

Важным фрагментом для некоторых биологически активных органических молекул является бензофуран, что делает разработку методов получения его производных одной из основных тем в органическом синтезе. Описаны несколько способов синтеза производных бензофурана, в основном многостадийные, с предварительным функционализацией субстратов [47, 48]. Однако появились примеры получения производных бензофурана с помощью реакции внутримолекулярной циклизации. Например, производные бензофурана **59a-o**, **60a-o** и **61a-o** были получены посредством внутримолекулярной циклизации 2-галогеналлил ацетатов **55i-o**, **56i-o**, **57i-o** с фенолами **58a-i** (Схема 20, Таблица 11) [49].

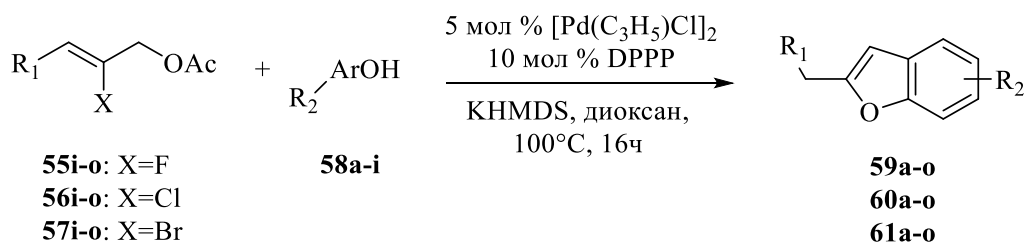


Схема 20

Таблица 11 - Синтез производных бензофурана 59а-о, 60а-о, 61а-о

Продукт	R ₁	R ₂	Выход (%)	Продукт	R ₁	R ₂	Выход (%)
59а			72	59i			80
60а	Ph	CH ₃	77	60i	Ph	NO ₂	0
61а			72	61i			0
59b			59	59j	PhOCH ₃	Ph	76
60b	Ph	Et	68	60j	PhOCH ₃	Ph	68
61b			73	61j			52
59c			59	59k	PhCF ₃	Ph	72
60c	Ph	<i>трет</i> - Bu	62	60k	PhCF ₃	Ph	83
61c			65	61k			74
59d			88	59l			72
60d	Ph	OCH ₃	74	60l	PhCl	Ph	65
61d			79	61l			59
59e			83	59m			60
60e	Ph	CF ₃	59	60m	PhCH ₃	Ph	67
61e			54	61m			73
59f			90	59n	Пиридин		75
60f	Ph	F	74	60n	Пиридин	Ph	0
61f			70	61n			0
59g			91	59o			76
60g	Ph	Cl	84	60o	Тиофенил	Ph	66
61g			81	61o			67
59h			91				
60h	Ph	CN	22				
61h			23				

Отдельно стоит отметить значение внутримолекулярной циклизации в синтезе пиридинового кольца, играющего ключевую роль в ряде биологических процессов. Многие производные пиридина применяются в качестве лекарственных средств, гербицидов и фунгицидов.

Одним из методов, использующихся для получения производных пиридина, является внутримолекулярная циклизация функционализированных ацетиленов. Так, было показано, что производные пиридина **63а-с** могут быть получены с хорошими выходами из *N*-пропоргил-β-энаминонов **62а-с** в присутствии каталитического количества CuBr в ДМСО (Схема 21) [50].

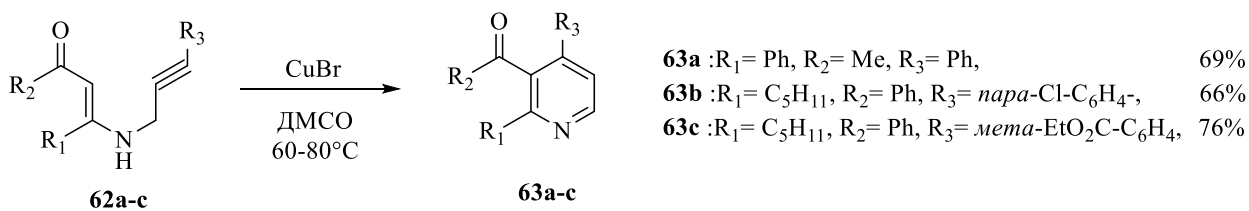


Схема 21

Предполагается, что реакция протекает с образованием на первой стадии комплекса с Cu (I) А, внутримолекулярной циклизацией по пути *б-endo-dig* и образованием

промежуточных циклов **B** и **C**, с сопутствующей регенерацией CuBr. На последней стадии происходит окисление цикла **C** и образование целевого продукта **63** (Рис. 4).

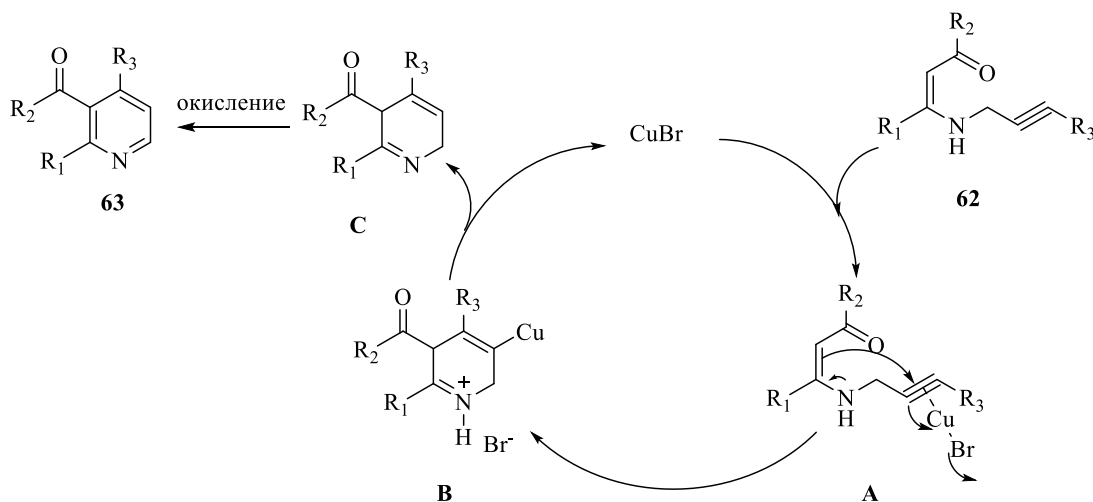


Рисунок 4- Механизм образования производных пиридина **63**

Внутримолекулярная циклизация *N*-пропаргил- β -энаминонов может успешно протекать и при использовании AgNO₃ в качестве катализатора (Схема 22, Таблица 12) [51].

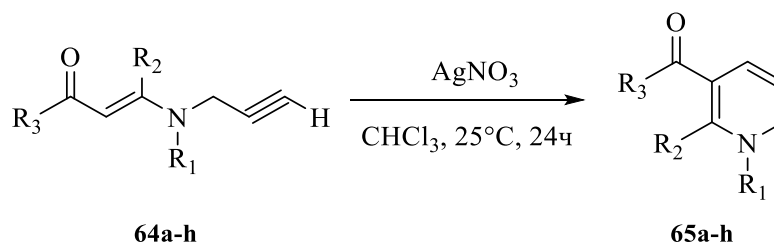


Схема 22

Таблица 12 - Продукты внутримолекулярной циклизации **65a-h**

Продукт	R ₁	R ₂	R ₃	Выход (%)
65a	Bn	CH ₃	CF ₃	80
65b	Ph	CH ₃	CF ₃	70
65c	Pr	Et	CF ₃	90
65d	Pr	Pr	CF ₃	87
65e	Bn	Et	CF ₃	89
65f	Ph	CH ₃	CO ₂ Et	80
65g	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CF ₃	85
65h	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Pr	CF ₃	75

Предложенный метод получения производных пиридина внутримолекулярной циклизацией *N*-пропаргил- β -энаминонов с использованием нитрата серебра в качестве катализатора является высоко региоселективным и недорогим способом.

Еще одно соединение серебра - AgSbF_6 – проявило хорошие каталитические свойства в реакции циклизации производных 2-ен-4-инил азидов **66**. В результате с выходами до 86% были получены 3,6-замещенные пиридины **67** (Схема 23) [52].

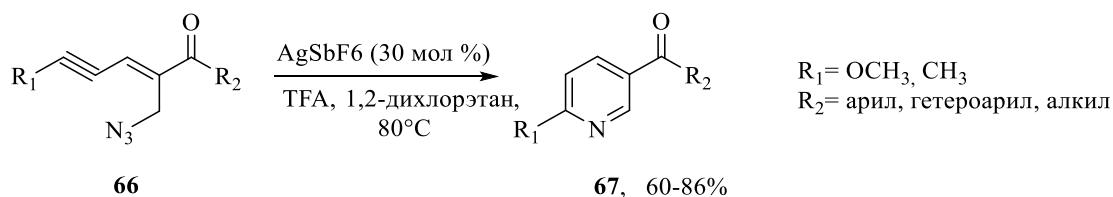


Схема 23

В синтезе дифенилпиридина **69** был осуществлен подбор подходящего катализатора. С лучшей конверсией циклизация *O*-метилоксима **68** протекала в присутствии в качестве катализатора $[\text{Ph}_3\text{PAgOTf}]$, образующегося *in situ* из $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ (Схема 24) [53].

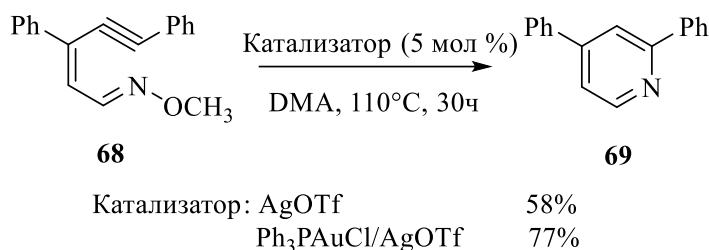


Схема 24

Катализируемая Cu(I) каскадная реакция, представленная на схеме 25, также позволяет создать пиридиновый цикл и в результате получить производные хроменхинолинов **71** и **72** (Таблица 13) [54]. В представленной реакции Cu_2O выступает в качестве кислотного катализатора Льюиса и катализатора на основе переходного металла в реакции *aza*-Дильса-Альдера. Хлоранил также выполняет двойную функцию - в качестве источника галогена и окислителя.

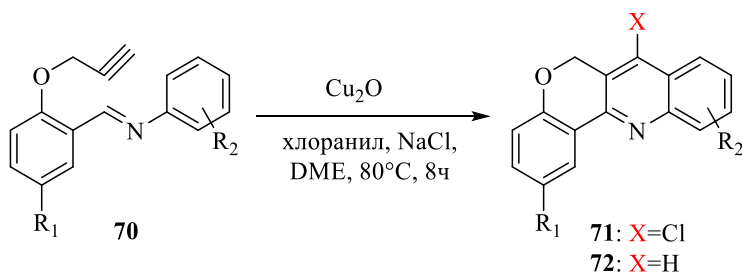
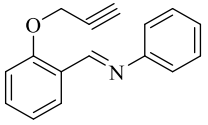
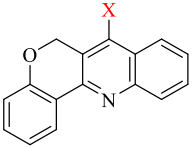
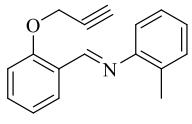
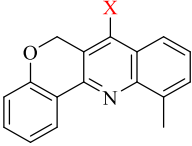
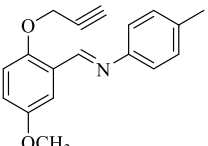
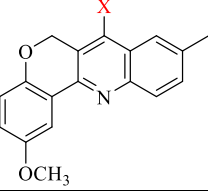
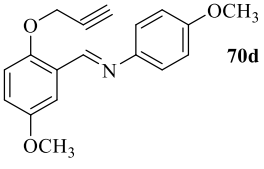
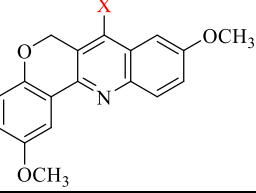
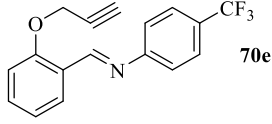
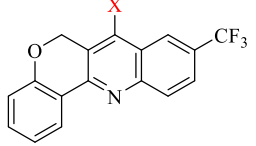
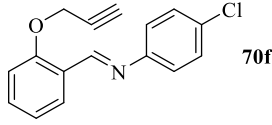
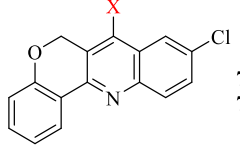
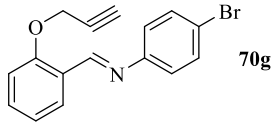
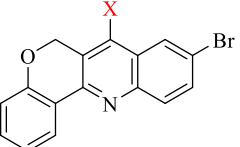
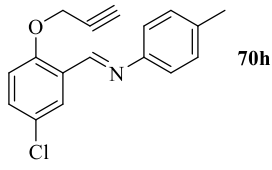
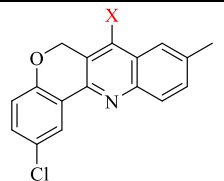
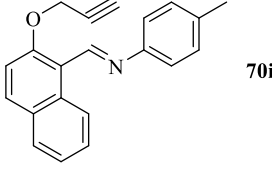
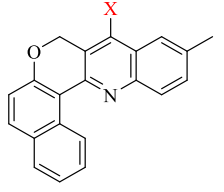


Схема 25

Таблица 13 - Выходы 1-хлоро-6*H*-хромено[4,3-*b*]хинолинов

Основание Шиффа 70	Продукты 71 или 72	Выход (%)
 70a	 71a 72a	63 21
 70b	 71b 72b	54 21
 70c	 71c 72c	65 16
 70d	 71d 72d	62 0
 70e	 71e 72e	38 26
 70f	 71f 72f	57 18
 70g	 71g 72g	52 17
 70h	 71h 72h	64 18
 70i	 71i 72i	42 16

Серия производных пиридина **74a-d** была получена из *N*-(2-бромалкил)-*N*-циннамилтазиламидами **73a-d** также каталитическим путем (Схема 26) [55].

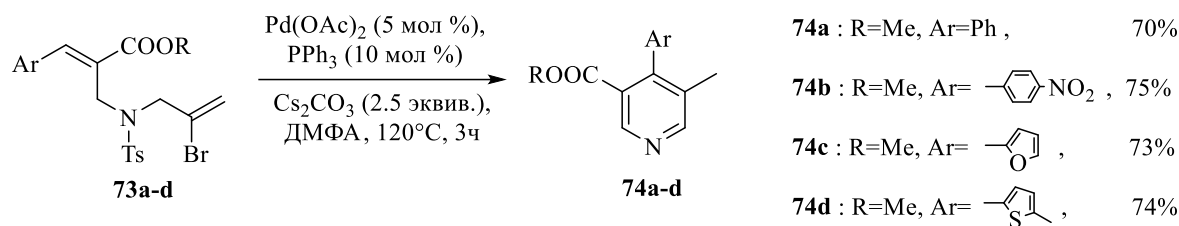


Схема 26

Весьма успешно катализируют внутримолекулярную циклизацию и соединения платиновой группы металлов - Rh, Ru и Ir.

Таким способом с высокими выходами была получена серия 3-гидроксипиридинов **76a-f** из прекурсоров **75a-f** под действием в качестве катализатора солей родия (Схема 27) [56].

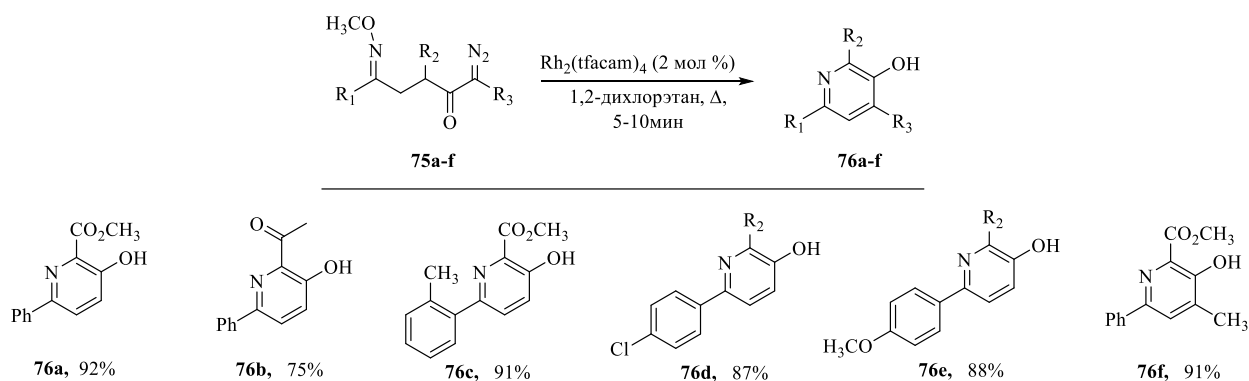


Схема 27

Иридиевый катализатор *fac*-[Ir(ppy)₃] хорошо зарекомендовал себя при получении производных пиридина **78** - прекурсоров аналогов биологически активных алкалоидов норавидина и норнитидина (Схема 28, Таблица 14) [57]. Авторы работы отмечают, что для более эффективного проведения внутримолекулярной циклизации ацилоксимов **77** необходимо облучение реакционной массы видимым светом. В таких условиях целевые продукты получают с лучшими выходами.

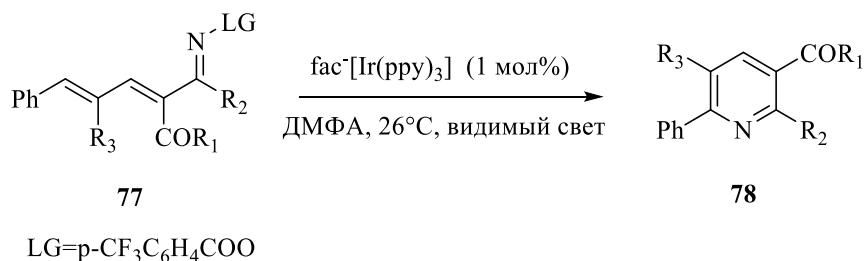


Схема 28

Таблица 14 - Синтез производных пиридина 78

Продукт	R_1	R_2	R_3	Выход (%)
78a	OEt	CH ₃	CH ₃	89
78b	OBn	CH ₃	CH ₃	82
78c	OAllyl	CH ₃	CH ₃	84
78d	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	78
78e	Et	<i>n</i> -Pr	CH ₃	91
78f	Et	Bn	CH ₃	87
78j	Et	CH ₃	Ph	84
78h	Et	CH ₃	<i>para</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	90
78i	Et	CH ₃	<i>para</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	83

Наиболее часто для получения гетероциклического ядра используют реакции присоединения нуклеофилов к карбонильной группе. В тех случаях, когда нуклеофилом служит гетероатом, образуется связь углерод-гетероатом. В работе [58] продемонстрировано, что подобная реакция может катализироваться аэробным рутениевым катализатором, и в результате может быть получен широкий ряд производных пиридина **80a-g** и 2-арилхинолина **81a-f** (Схема 29).

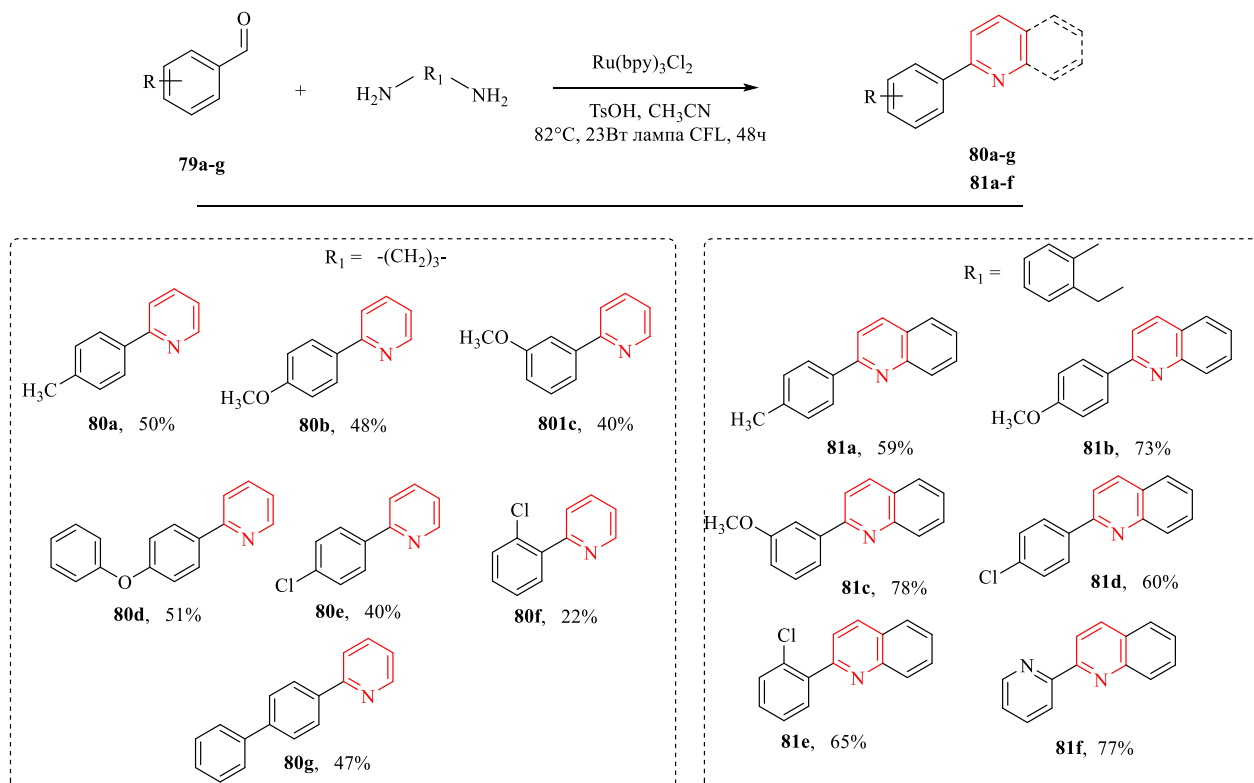


Схема 29

На рисунке 5 представлены примеры производных индоло[1,2-с]хинозолинов, которые входят в состав природных соединений [59], биоактивных веществ [60, 61] и органических фотолуминесцентных приборов [62].

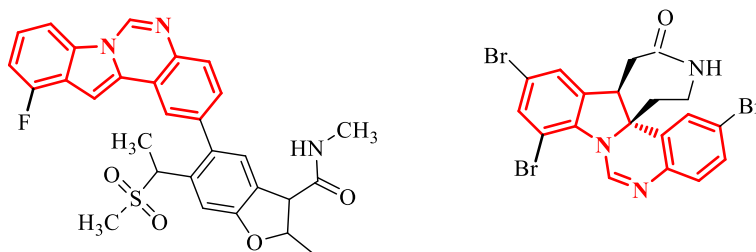


Рисунок 5– Примеры производных индоло[1,2-с]хинозолинов

Одной из стратегий синтеза данного класса соединений является внутримолекулярная конденсация из 2-орто-аминоариллиндолов с карбонильными производными (Схема 30) [63].

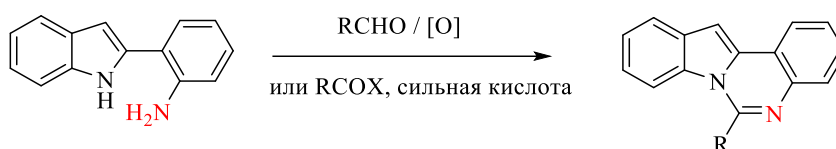


Схема 30

Стоит отметить, что для успешного проведения данного синтеза необходима дополнительная функционализация индолининового производного, что не всегда доступно и экономически выгодно.

Расширить круг производных и увеличить выходы целевых индоло[1,2-с]хинозолинов возможно, проводя реакцию в присутствии диоксазолина **83a-f** и рутениевого катализатора (III) (Схема 31) [64].

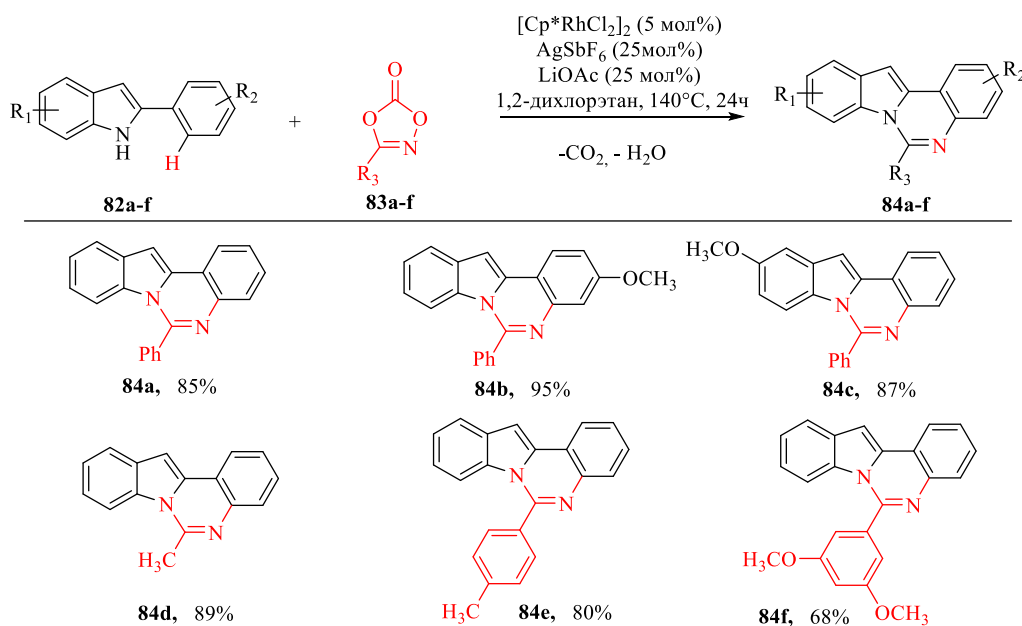


Схема 31

Таким образом, синтез индоло[1,2-с]хиназолинов путем прямого амидирования C-H и внутримолекулярной циклизации оказался наиболее мягким и весьма эффективным из всех разработанных до настоящего времени.

Большое внимание ученых в последние годы привлекают также производные пиразола, которые уже входят в состав противоопухолевых [65], антибактериальных [66], антиоксидантных [67] и противовоспалительных [68] препаратов.

Одним из распространенных методов получения пиразолов является реакция между гидразинами и 1,3-дикарбонильными компонентами. Так, на примере **87a-f** показано, что взаимодействие ароматических гидразонов *N*-тетрагидроизохинолина **85** с диэтил-2-броммалонатом **86** в присутствии иридиевого катализатора, в токе аргона, под воздействием света приводит к образованию целевые пиразолов с выходами до 81% (Схема 32) [69].

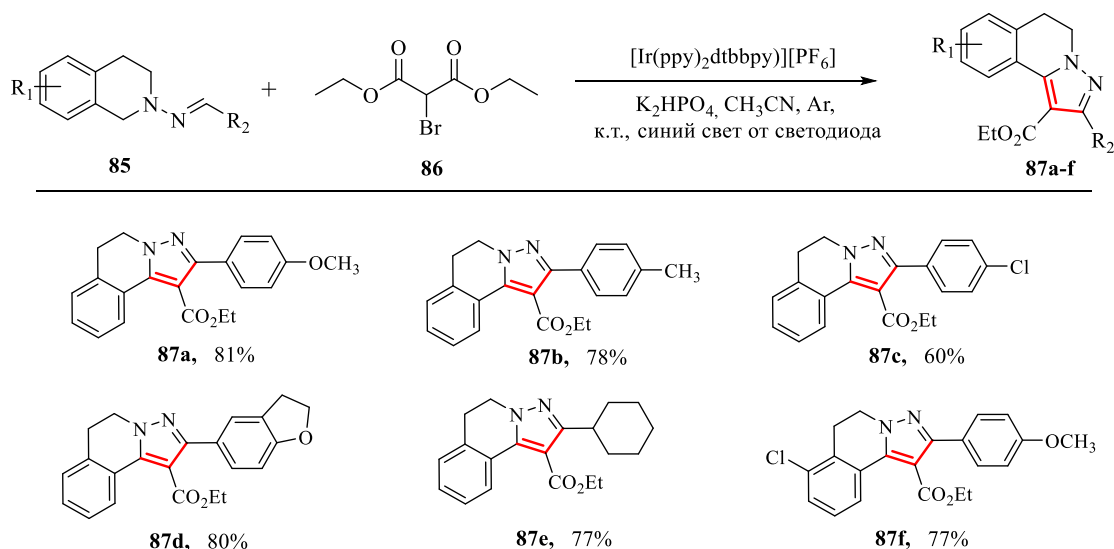


Схема 32

В работе [70] предложен эффективный метод получения замещенных циннолинов **89a-e** аэробной внутримолекулярной циклизации *N*-метил-*N*-фенилгидразонов **88**, катализируемой солями меди и включающей последовательные стадии - окисления, циклизации и ароматизации C-H связи (Схема 33, Таблица 15).

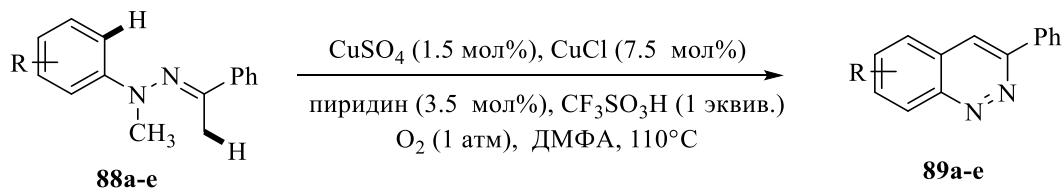
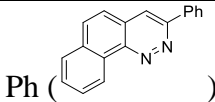


Схема 33

Таблица 15 – Получение замещенных циннолинов **89a-e**

Продукт	R	Выход (%)
89a	6-Br	91
89b	6-CN	92
89c	6-CF ₃	95
89d	7-OCH ₃	78
89e	Ph ()	64

Полученные производные циннолинов проявляют биологическую активность [71, 72], обладают свойствами полупроводниковых материалов [73], а также могут выступать синтонами в синтезе ряда сложных по структуре гетероциклических молекул.

Селективной внутримолекулярной циклизацией полифторалкилсодержащих 2-(арилгидразинилиден)-1,3-дикетонов с участием полифторацильной группы была получена серия полифторсодержащих циннолинов **90a-b**. В качестве катализаторов реакции выступали TiCl₄ (или SnCl₄) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодимид гидрохлорид (EDC) (Схема 34) [74].

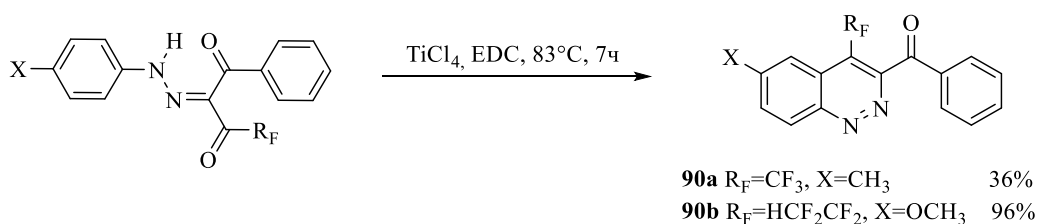


Схема 34

Эффективным подходом к получению фенантро[9,10-d]пиримидиновых структур может рассматриваться внутримолекулярное биарильное сочетание. Данной реакцией, катализируемой производным палладия, были получены полициклические дибензохинозалины **91** и **92** (Схема 35) [75, 76].

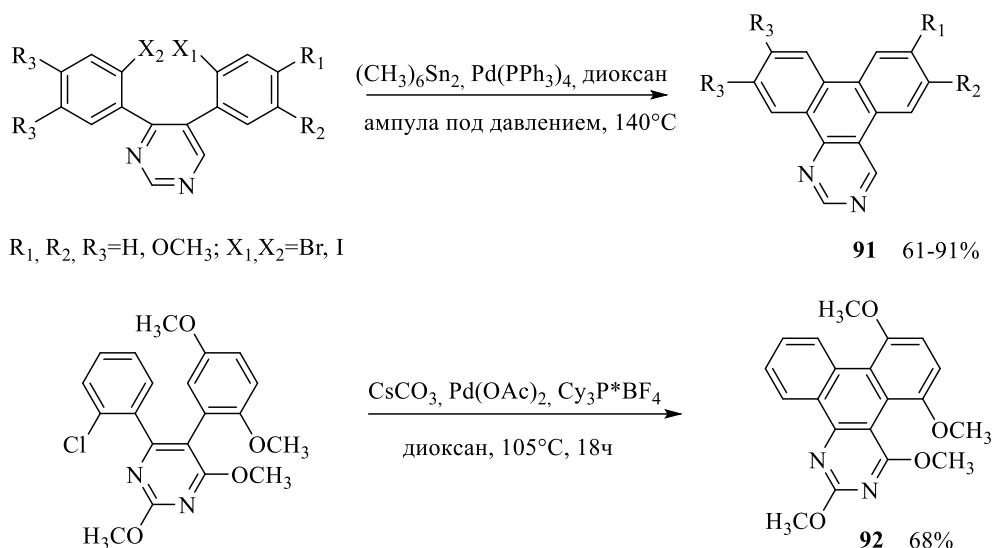


Схема 35

Производные хиназолина являются ключевым структурным элементом в биологически активных молекулах [77]. Кроме того, они часто входят в состав функциональных органических материалов, таких как электронные и оптоэлектронные устройства [78]. Известны примеры использования соединений на основе хиназолина в качестве катализаторов [79, 80].

Еще один вариант проведения внутримолекулярной циклизации с получением пиримидинового ядра описан в работе [81]. Серия хиназолинов **94a-f** была получена циклизацией *N*-ацил-*N*-(2-йодобензил)цианамидов **93a-f** в присутствии иридиевого катализатора при облучении раствора белым светом светоизлучающего диода (Схема 36).

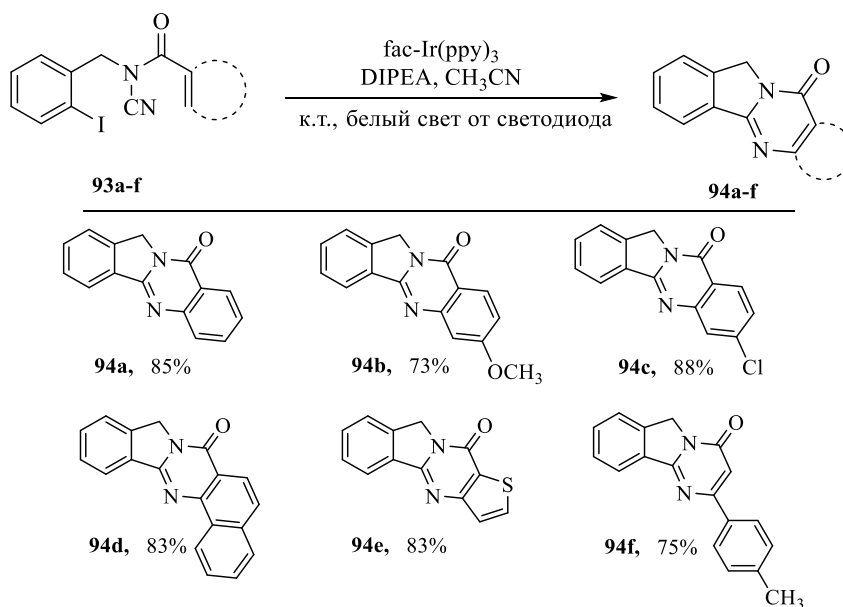


Схема 36

Наряду с упомянутыми выше *N*-гетероциклами, огромный интерес представляют также фенантрены. Они являются важной составной частью многих природных алкалоидов,

таких как сангвинарин и хелеритрин [82,83], что делает их разработку перспективным в качестве противоопухолевых [84], противогрибковых [85], антибактериальных [86] препаратов. Кроме того, фенантридиновые производные обладают уникальными оптоэлектронными свойствами [87].

В работе [88] предложено получение производных фенантретина **95a-d** в присутствии катализатора эозина Y и *i*-Pr₂NEt в ДМФА. Для успешного протекания внутримолекулярной конденсации необходимо облучение реакционной массы видимым светом в токе азота в течение 12 ч (Схема 37).

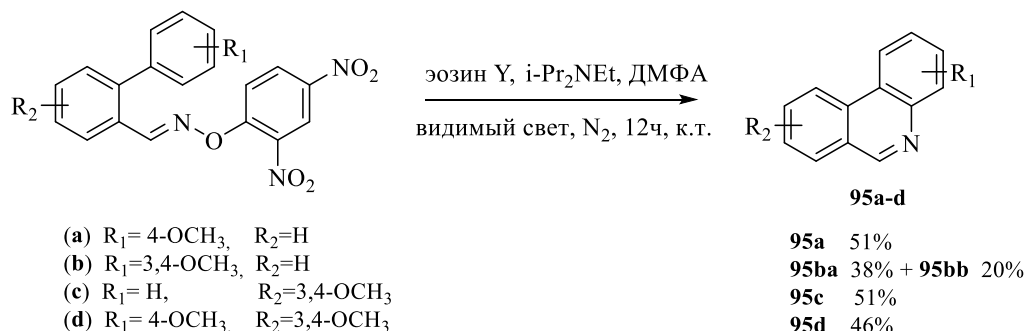


Схема 37

В случае соединения **95b** из-за стерического вращения вокруг одинарной связи фенильного ядра производного 4-винилвератрола наблюдалось образование двух изомеров - **95ba** и **95bb** (Рис. 7).

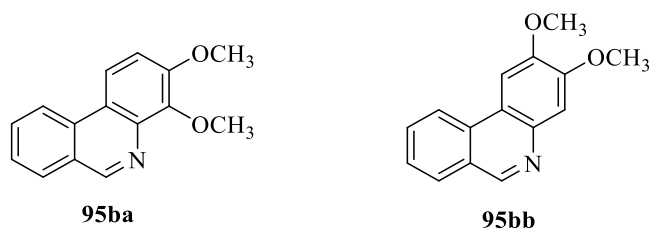


Рисунок 6– Образование двух продуктов в ходе фотолиза соединения **95b**

Продемонстрированные в данном разделе примере показывают эффективные возможности внутримолекулярной циклизации как способа получения сложных полициклических, включающих в себя фрагменты гетероциклов, соединений, обладающих высокой и разнообразной биологической активностью.

2.2 Внутримолекулярная фотоциклизация

Внутримолекулярная *фотоциклизация* является одним из наиболее доступных и элегантных способов получения различных многоядерных полиароматических систем (Схема 38). Обнаружение этой реакции и дальнейшее ее исследование открыло ученым путь к получению широкого спектра новых соединений.

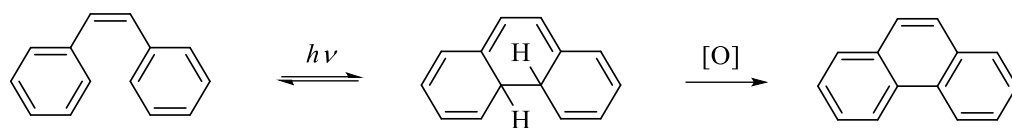


Схема 38

В настоящее время реакция фотоциклизации активно применяется для получения недоступных ранее полициклических и гетероциклических соединений, в том числе аналогов природных соединений [89]. В данном разделе рассмотрим некоторые примеры успешного решения задачи синтезировать сложные поликонденсированные соединения с использованием фотохимических реакций.

Например, успешно могут быть получены соединения, представленные на Схеме 39, в результате образования С-С связи между концевыми атомами сопряженной π -системы в субстратах под действием света [90].

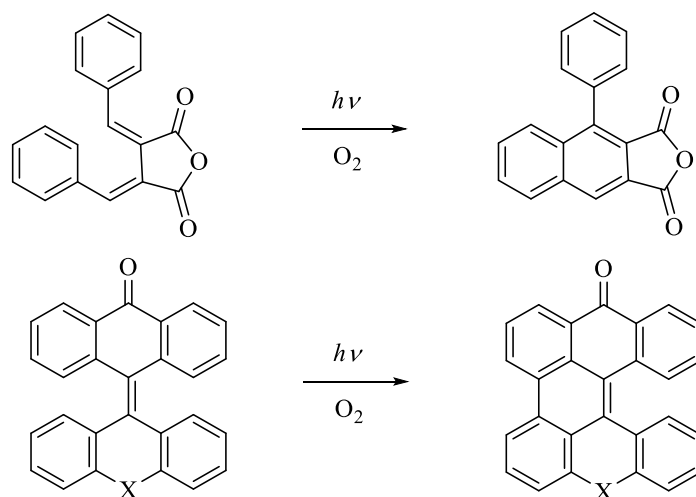


Схема 39

Для окисления, протекающей на последней стадии фотоциклизации, как правило используют такие окислители, как йод или йодиды, кислород воздуха. Например, для проведения реакции фотоциклизации производных стибена **96a-d** в качестве окислителя был выбран йодид калия (Схема 40, Таблица 16) [91].

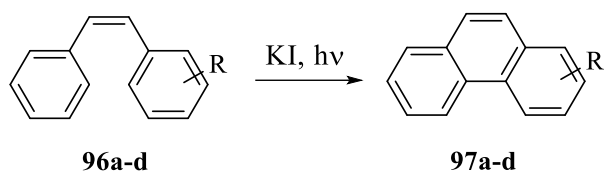


Схема 40

Таблица 16 – Синтез производных фенантрена **97a-d**

Продукт	R	Время облучения (ч)	Выход (%)
97a	3-F	1.5	91
97b	3-Br	2.5	91
97c	3-CN	6	45
97d	3-NO ₂	36	31

Авторы работы отмечают негативное влияние электроакцепторных заместителей, таких как CN и нитро групп, в молекуле стильбена на его фотоциклизацию.

В последнее время ученых-синтетиков привлекают неплоские скрученные полициклические ароматические соединения, такие как гелицены [92-94] из-за их уникальной структуры - неплоской хиральной π-электронной системы, физических свойств и потенциальным использованием в качестве оптических материалов [95, 96].

Синтез таких соединений часто затруднен с использованием традиционных методов органического синтеза, но возможен при использовании фотохимических реакций [97, 98].

Пример - синтез производного гексабензоперилена **98**, впервые полученного фотоиндуцированной окислительной циклизацией из коммерчески доступных реагентов (Схема 41) [99].

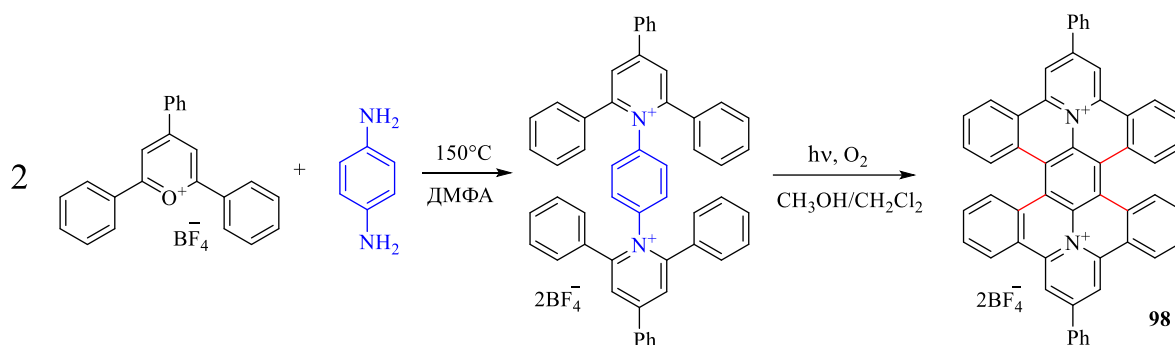


Схема 41

Очевидно, что предложенный способ синтеза, ввиду его простоты и мягких условий, в дальнейшем будет удобным универсальным путем получения производных гексабензоперилена и его аналогов.

Органические молекулы на основе диариламинов или диарилтиоэфиров способны образовывать координационные комплексы с металлами [100] и кластеры [101], реагирующие на внешние раздражители. Но кроме этого, данные соединения можно рассматривать как фотохромные переключатели. Изменяя их функции с помощью управления светом можно создавать удобные, новые функциональные материалы.

Так, в реакцию внутримолекулярной циклизации вступают дигетероариламины **99a-c**. Облучение их растворов в CH_3OH приводит к образованию дипиридокарбазолов **100a-c** (Схема 42) [102].

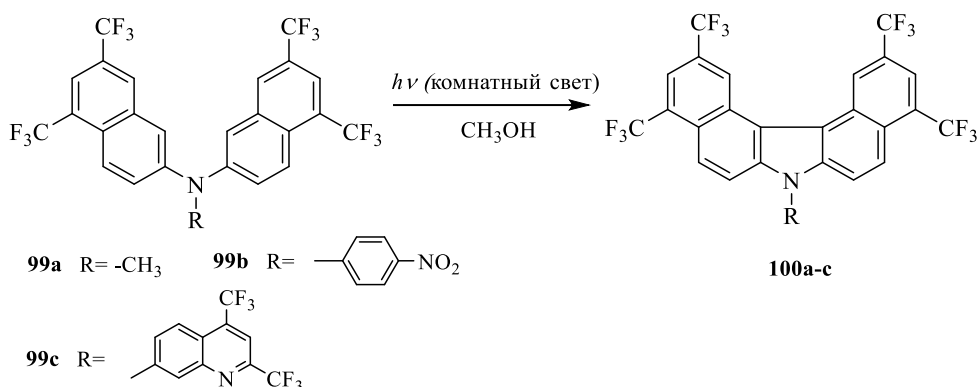


Схема 42

Данные рентгеноструктурного анализа свидетельствуют, что полученные дипиридокарбазолы **100b-c** могут находиться в виде трех структурных изомеров, что вызвано наличием объемных заместителей в молекуле (Рис. 7). Соединение **100a** выделено лишь в виде 1 изомера с плоской, без дополнительных напряжений, структурой.

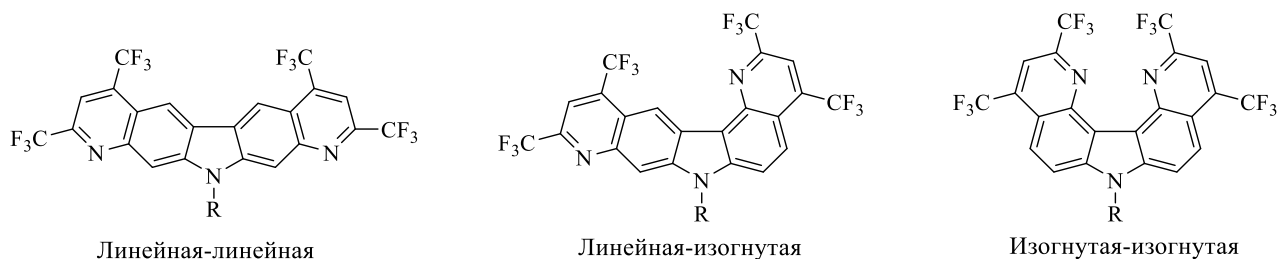


Рисунок 7– Изомеры дипиридокарбазолов **100b-c**

В работе [103] разработана реакция фотоциклизации 1-(2-пиридиламино)-8-хлоронафталина **101** с образованием C-C и C-N связей и в результате двух новых гетероциклических систем - 7*H*-7,8-диазабенз[*d,e*]антрацена **102** и ранее неизвестного пиридо[1,2-*a*]перимидина **103** (схема 43).

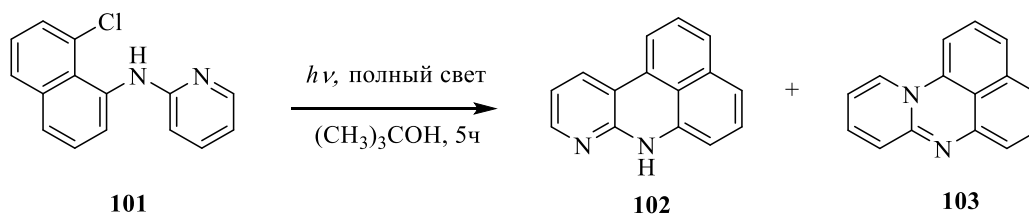


Схема 43

Образование пиридоперимидина **103** – это первый пример фотоциклизации на атоме азота, приводящий к замыканию конденсированного пиридинового кольца.

Еще одним примером фотооблучения производных диариламинов является получение производных *o*-нитродиариламинов **105a-b** под воздействием УФ света ртутной лампы на

раствор в метаноле (0,01 M) соединений **104a-d** в колбе с адаптером, обеспечивающим дезоксигенацию образца с медленным потоком аргона в течение 48 ч (Схема 44) [104].

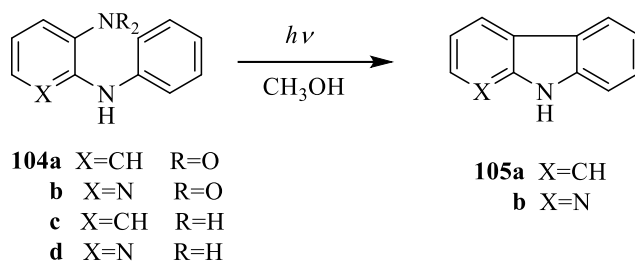


Схема 44

Продукты фотоциклизации были обнаружены только для соединений **104a-b**, где процесс требует отщепления молекулы HNO₂. Для *o*-аминодиариламинов **104c-d** циклизация не наблюдалась.

В работе [105] показано, что внутримолекулярная реакция циклизации илида-алкена обеспечивает удобный способ получения молекул с тремя кольцами и шестью хиральными центрами в одну стадию. Этот одностадийный процесс включает в себя фотоциклизацию производных арилвинилового тиоэфира **106a** и арилвинилового эфира **106b** до соответствующих продуктов **108a-b** (Схема 45).

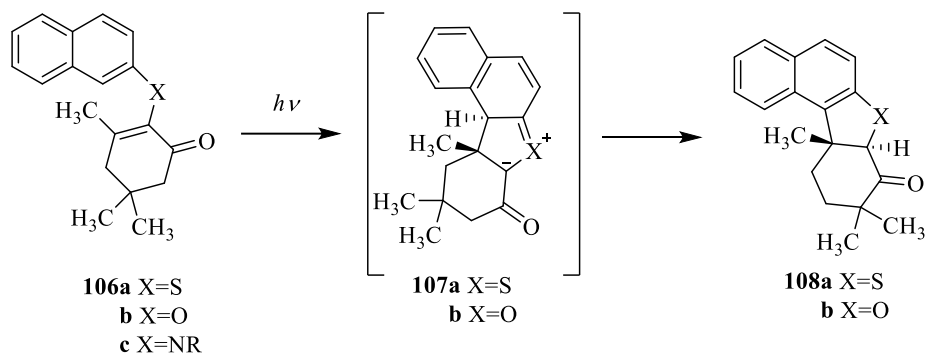


Схема 45

Для нафтилфенилового эфира **106c** протекания фотоциклизации не наблюдалось.

В реакцию внутримолекулярной фотоциклизации способны вступать и диарилсульфиды. Облучение 1-нафтил-4-(тетрахлорпиридил)сульфида **109** приводит к образованию бензо[*b*]нафто[2,1-*d*]тиофена **110** (Схема 46) [106].

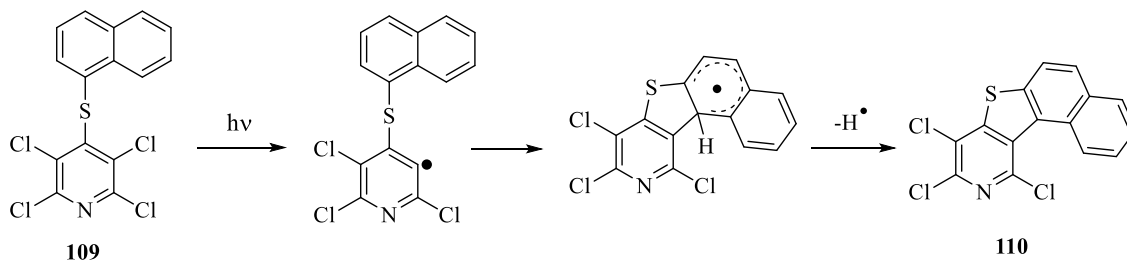


Схема 46

Как видно, циклизация протекает по β -положению нафталинового кольца, т.е. в данном примере реализуется региоселективная фотореакция.

Пример фотоциклизации стироловых производных приведен на схеме 47. Ряд полициклических соединений **112a-f** получен облучением ацетонитрильных растворов йодированных стироловых производных **111a-f** с использованием фильтров Vycor специального состава (96% диоксида кремния и 4% триоксида бора), обеспечивающих высокую термостойкость раствора (Схема 47, Таблица 17) [107].

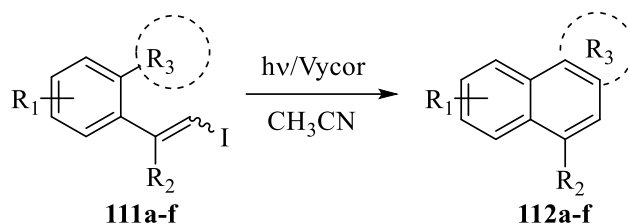


Схема 47

Таблица 17 – Получение полициклических соединений **112a-f**

Продукт	R_1	R_2	R_3	Выход (%)
112a	H	H	Ph	95
112b	Ph	H	Ph	80
112c	H	OAc	Ph	95
112d	H	Cl	Ph	64
112e	H	H	C ₄ H ₄ S	62
112f	H	H	Пиридин	94

Как было сказано выше, большое внимание в последние годы уделяется получению и исследованию свойств гелиценов - полициклических ароматических соединений, а именно, образованных из *орто*-ориентированного бензольного или других ароматических колец, которые принимают спиральную конформацию, чтобы избежать наложения концевых колец. Их химия очень разнообразна, они нашли применение в различных отраслях науки, например, в качестве жидкокристаллических материалов [108], в качестве конъюгатов полимеров [109], и как молекулярные роторы [110]. Интерес ученых к производным гелицена проявляется не только в получении их простых форм, но и многомерных структур. Синтез таких соединений значительно расширит их свойства и применение.

Облучение ртутной лампой высокого давления раствора производного стильбена **113** в толуоле в течение 2 ч приводит к образованию аза[5]гелицена **114** (Схема 48) [111].

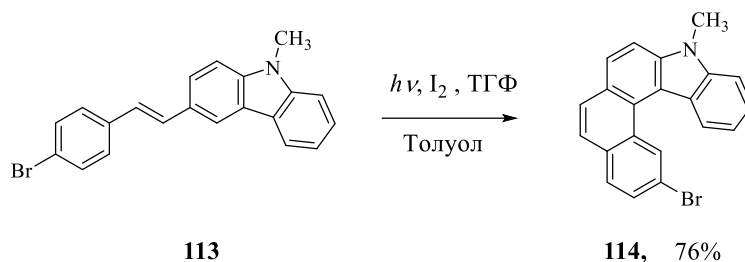


Схема 48

Облучение **80** проводили в присутствии стехиометрического количества йода в качестве окислителя и избытка ТГФ для поглощения образующейся в ходе реакции йодводородной кислоты. Целевой продукт **81** был получен с хорошим выходом - 76%.

В аналогичных условиях, с заменой пропиленоксида, был проведен фотолиз производного стильбена **115** (Схема 49) [112].

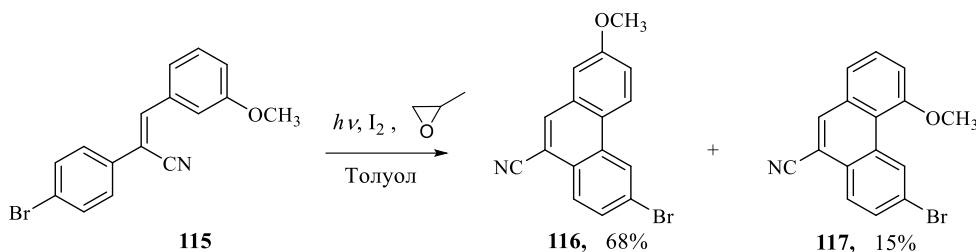


Схема 49

Фотоциклизация **115** не является региоселективной и в ходе реакции образуются 2 продукта: 6-бromo-2-метоксифенантрен-9-карбонитрил **116** и 6-бromo-4-метоксифенантрен-9-карбонитрил **117**.

Фотоциклизация **116** облучением его раствора в совершенно аналогичных описанным выше условиях протекает при этом региоселективно и с лучшим выходом, давая только один целевой продукт - фентагелицен **117** (Схема 50) [112].

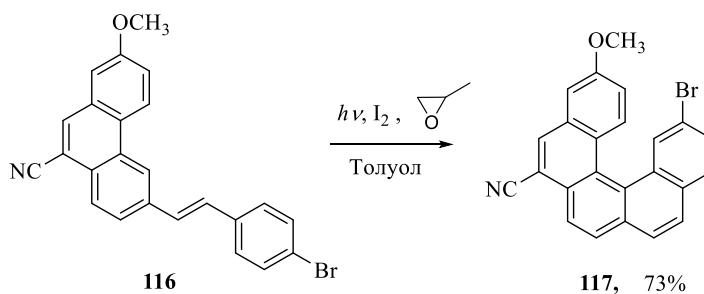


Схема 50

Так же были синтезированы [5]геликены **119a-b** путем фотооблучения растворов в бензоле стироловых производных **118a-b** (Схема 51) [113]. Разработанная синтетическая стратегия поможет в дальнейшем получать разнообразные спиральные π -сопряженные ароматические молекулы.

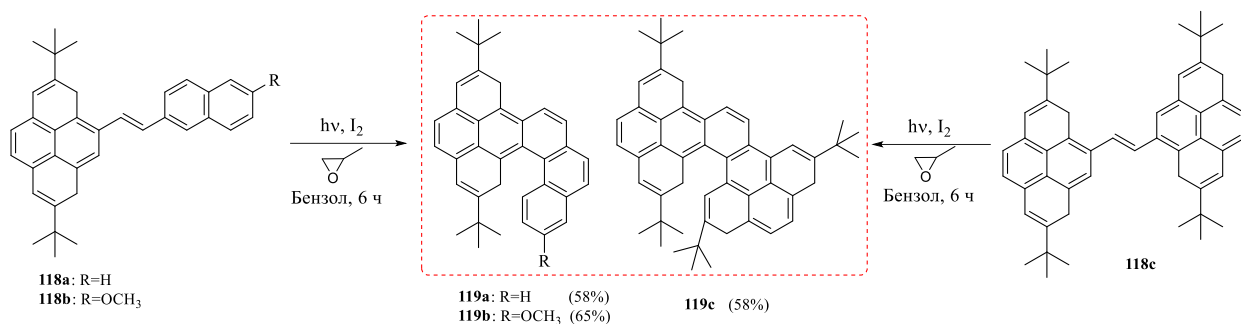


Схема 51

Практически со 100%-ной конверсией происходит и фотоциклизация производных перилендиимида **120** и **121** с образованием новых многомерных гелиценов **122** и **123** (Схема 52) [114].

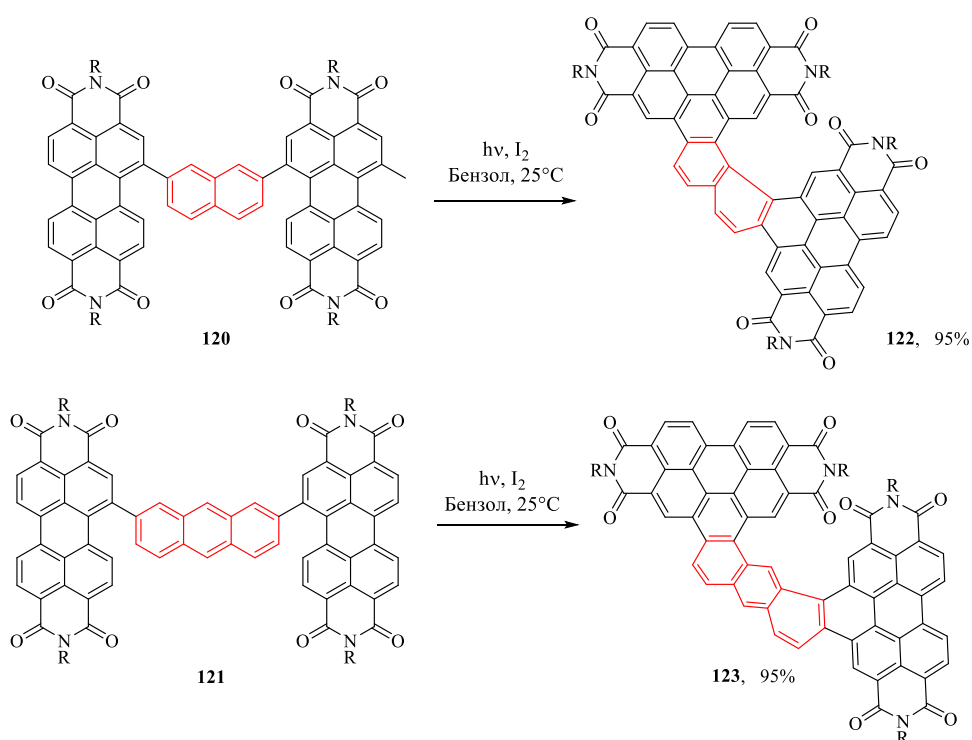


Схема 52

Фотоциклизация как метод получения многомерных гелиценов представлена на примере синтеза [16]гелицена **125** облучением в присутствии йода олиго(арилен-виниленового) лиганда **124** (Схема 53) [115]

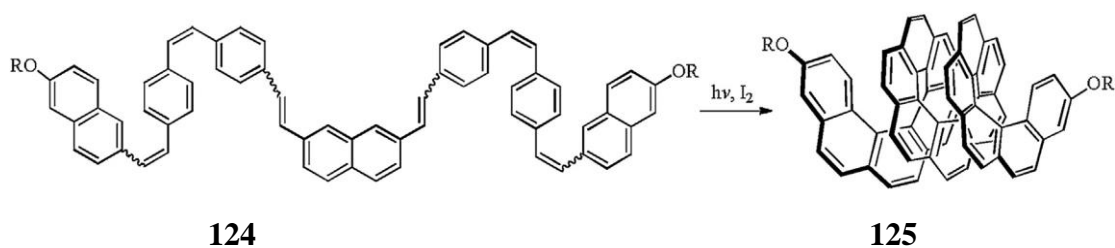


Схема 53

Важность этого исследования заключается не только в том, что впервые был синтезирован настолько большой [H]гелицен, но это дало ключ к легкому и эффективному синтезу высших гелиценов.

Кроме гелиценов в качестве полициклических ароматических соединений известны еще и кораннулены. Это неплоские удлиненные полиароматические соединения с брутто-формулой $C_{20}H_{10}$. Структурно их можно рассматривать как область крышки фуллерена C_{60} [116]. Разработка рациональных путей синтеза производных кораннуленов представляется актуальной задачей из-за их использования в построении высших нанотрубчатых структур, например, углеродных трубок [117]. Известно несколько синтетических методов соединения ароматических фрагментов с кораннуленом - это мгновенный вакуумный пиролиз [117, 118] и реакция металлокатализа [119 - 121]. Но эти методы подразумевают использование жестких условий реакции, использование дорогих и экологически вредных катализаторов, что побудило ученых к использованию фотохимических реакций, являющихся неинвазивными, с более мягкими, недорогими и экологически чистыми условиями.

Например, в работе [122] описан пример фотооблучения π -сопряженного ароматического стирилового фрагмента кораннуленового каркаса **126a-d** для получения более расширенной структуры кораннулена **127a-d** (Схема 54).

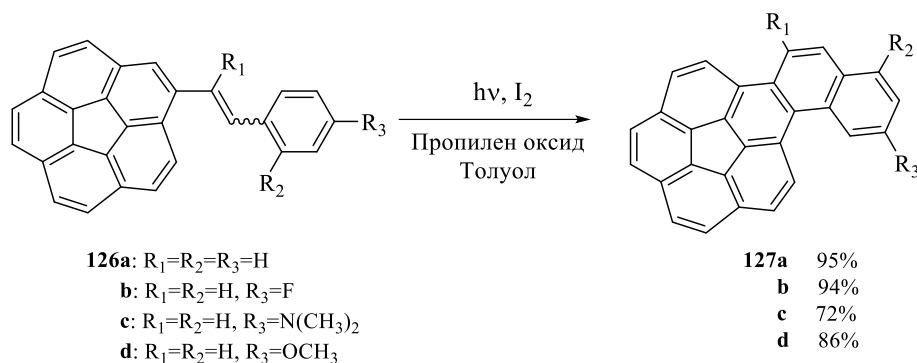


Схема 54

Известно много полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), которые нашли свое применение в различных областях науки, в первую очередь, в качестве молекулярных зондов [123] и соединений для OLED [124]. Замена фрагментов $-CH-$ в ПАУ на электроотрицательный атом азота является перспективным методом управления электронными свойствами молекулы. Так, высокая электроотрицательность азота может снизить энергию НСМО полициклических *N*-гетероароматических соединений, что будет способствовать повышению их стабильности. Кроме того, введение атома азота расширяет функциональные возможности, например, возможность образовывать водородные связи, протонироваться, вступать в реакцию комплексообразования [125]. Интерес к

азотсодержащим полигетероциклическим системам связан с их фармакологическими свойствами и применением в качестве оптических материалов [126, 127].

Получить полициклические *N*-гетероароматические соединения возможно реакцией фотоциклизации подходящих субстратов. Например, азониагеликены **130** и **131** были получены при облучении стироловых производных бензохинолина **128** и фенантролина **129** (схема 55) [128].

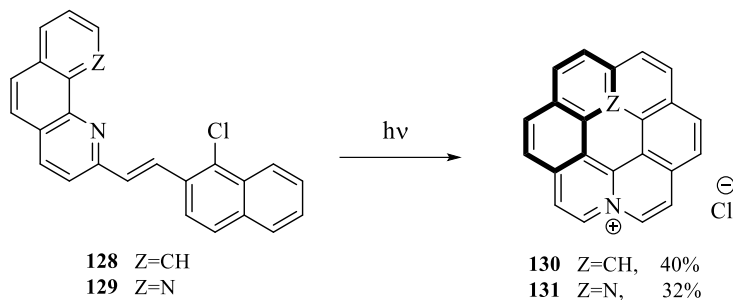


Схема 55

Синтез полициклических азааренов **132a** и **132b** может быть осуществлен как посредством термической реакции, так и с помощью реакции фотоциклизации. В обоих случаях наблюдалось образование двух продуктов внутримолекулярной циклизации (Схема 56) [129].

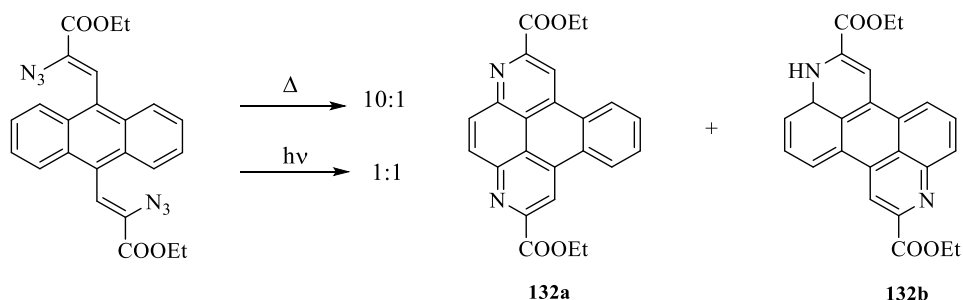


Схема 56

Преимущественное образование продукта **132a** в случае проведения термоллиза авторы работы объясняют посредством механизма, протекающего через образование нитрена (Схема 57), который активирует замещенное бензольное кольцо в направлении электрофильной атаки и последующего образования в пери-положение С-Н-связи, способствуя образованию преимущественно **132a**.

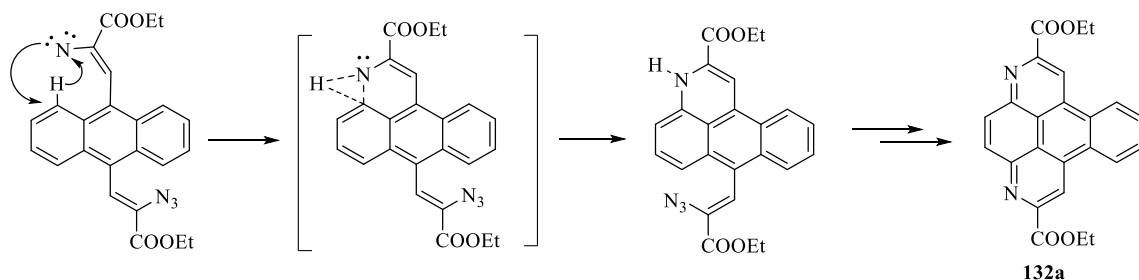


Схема 57

Разработаны условия фотолиза этил-3-(индол-3-ил)-3-оксо-2-фенилпропаноатов **133a-f** в присутствии каталитических количеств солей меди (CuBr_2 и CuPF_6), позволяющие получать с количественным выходом целевые конденсированные продукты **134a-f** (Схема 58, Таблица 18) [130].

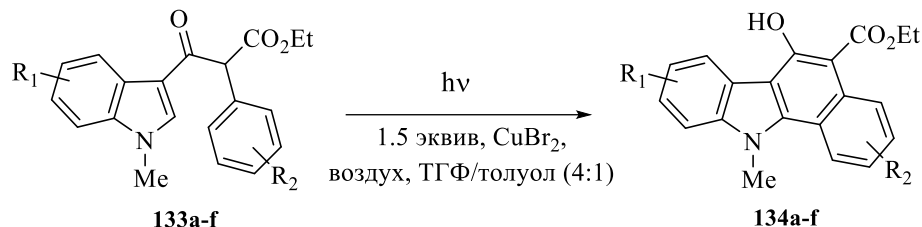


Схема 58

В присутствии других солей меди, таких как CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuBr , реакция не протекала. Катализатор в ходе реакции играл две роли. Во-первых, способствовал таутомеризации путем связывания с карбонильными группами; во-вторых, медь (II) может действовать как окислитель для окислительной ароматизации. Выходы целевых продуктов также удалось повысить в условиях смеси растворителей ТГФ и толуол (4:1).

Таблица 18 - Синтез **134a-f**

Продукт	R_1	R_2	Выход (%)
134a	5-F	H	96
134b	5-Br	H	94
134c	5-OCH ₃	H	94
134d	H	5-F	99
134e	H	5-Cl	94
134f	H	5-OCH ₃	99

Производные *орто*-винилзамещенных гетеростильбенов являются удобными субстратами для одноэтапного фотохимического образования С-С связи между молекулой, содержащей гетероатом, и ароматическим кольцом. Фотоциклизация винилгетероциклических соединений **135a-b** и **136** была проведена при облучении светом через кварцевый фильтр, в результате были выделены полициклические соединения **137a-b** и **138** (Схема 59) [131].

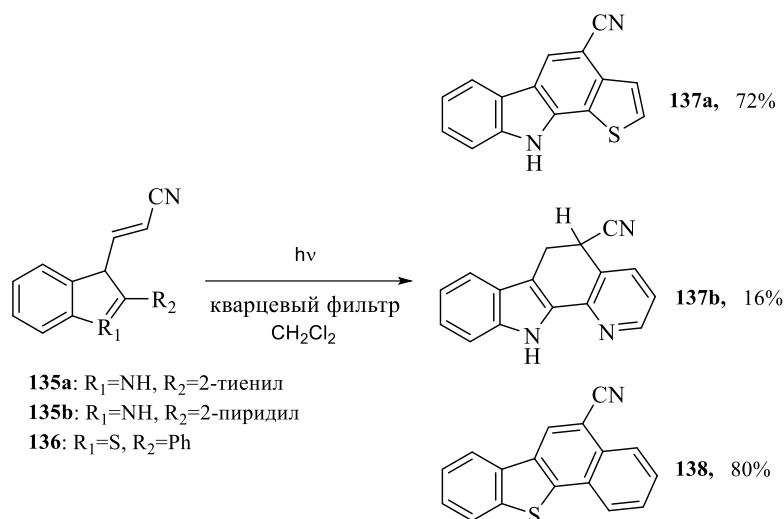


Схема 59

Фураны занимают особое место в современной стратегии органического синтеза, что связано с их многогранной реакционной способностью, доступностью и легкостью модификации [132].

Диметилнафтофуран **140** может быть получен облучением стирилфурана **139** в присутствии каталитического количества йода (Схема 60) [133]. В ходе реакции образуется один продукт, с достаточно хорошим выходом.

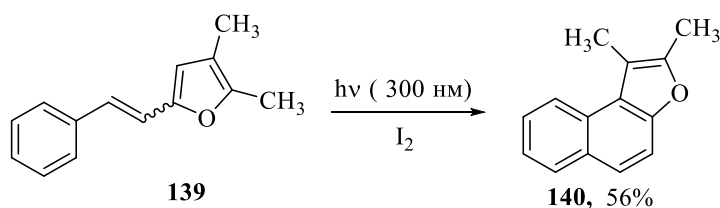


Схема 60

Иную картину авторы исследования наблюдали при облучении *орто*-винилзамещенного стирилфурана **141**. В результате фотолиза было выделено два продукта - **142** и **143** (Схема 61).

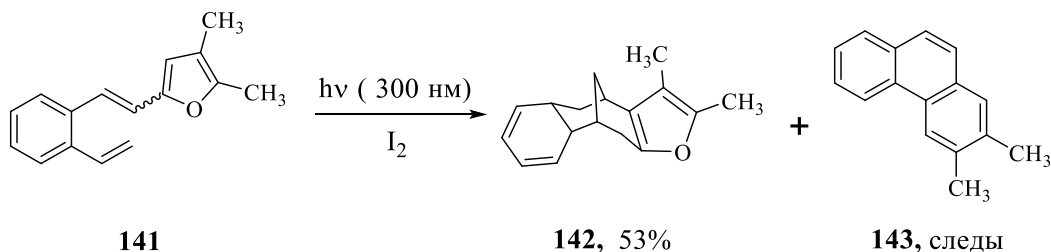


Схема 61

Примечательно, что структурный аналог **141** - *орто*-винилзамещенный стирилпиррол **144** - также подвергается фототрансформации под действием света. Однако в данном случае продуктом фотореакции оказывается продукт димеризации **145** (Схема 62) [134].

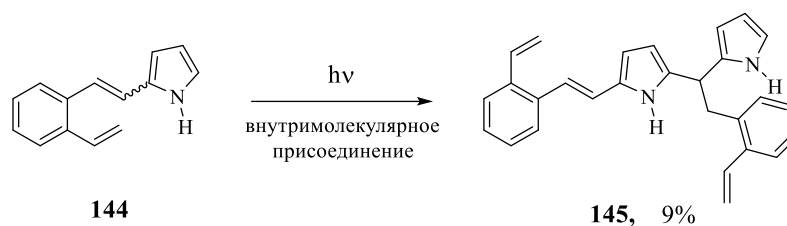


Схема 62

Неустойчивость фуранового кольца в условиях фотооблучения известна. Под действием света и окислителей фуран претерпевает различные трансформации, включая окисление и перегруппировки. Эта способность фурана претерпевать фототрансформации может быть использована в синтезе поликонденсированных ароматических соединений.

Так, при облучении 3-(4-замещенных стирил)фуранов **146a-h** светом с длиной волны 300 нм в бензоле наблюдается образование 7-замещенных-2-метилнафталинов **147a-h** (Схема 63, Таблица 19) [135].

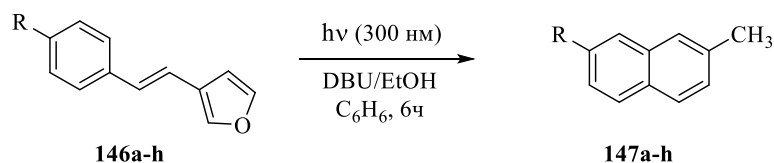


Схема 63

Таблица 19 – Синтез 7-замещенных-2-метилнафталинов **147a-h**

Продукт	R	Выход (%)
147a	OCH ₃	41
147b	<i>i</i> -Pr	61
147c	Et	46
147d	CH ₃	58
147e	H	42
147f	F	35
147g	CN	15
147h	NO ₂	0

При фотолизе 4-метилстирилфурана **146d** в присутствии другого основания (KOH) и восстановителя могут быть получены производные нафталина **147d** и **148** (Схема 64).

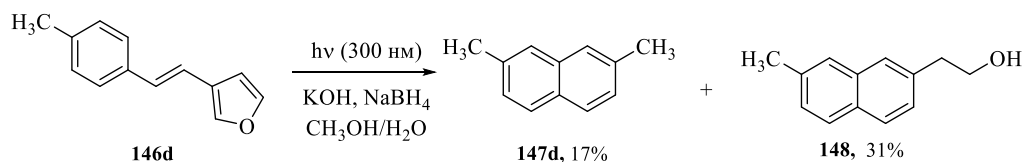


Схема 64

Кумарины, обладающие хорошими флуоресцентными свойствами, склонны, однако, разлагаться при фотооблучении. В связи с этим возникает необходимость создавать

прочные молекулы, которые будут более устойчивы к воздействию света, не теряя при этом способности к излучению света.

Одним из способов решить проблему фотодеструкции кумарина является введение в его скелет флуоренового фрагмента, что придает новому соединению еще более яркую флуоресценцию и при этом светоустойчивость. Флуорофоры **150a** и **150b** были получены с помощью фотоциклизации стирилового производного **149** (Схема 65) [136].

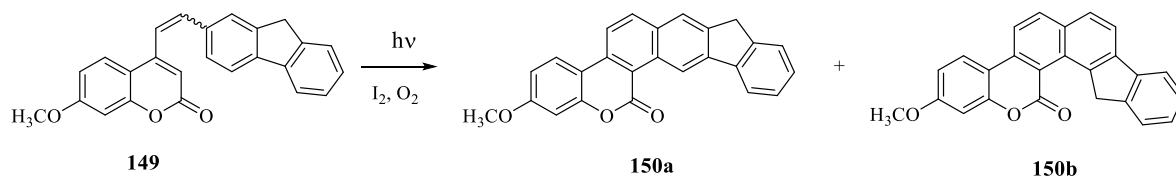


Схема 65

Образование двух структурных изомеров подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

В первой главе данного обзора уже были упомянуты производные хинозалинов и их практическая значимость. Стоит заметить, что эти соединения могут быть получены и внутримолекулярной фотоциклизацией подходящих субстратов. Например, облучение водно-спиртового раствора дибензохинозалина **151** светом ртутной лампы в течение 35 ч приводит к образованию полигетероароматического соединения **152** (Схема 66) [137].

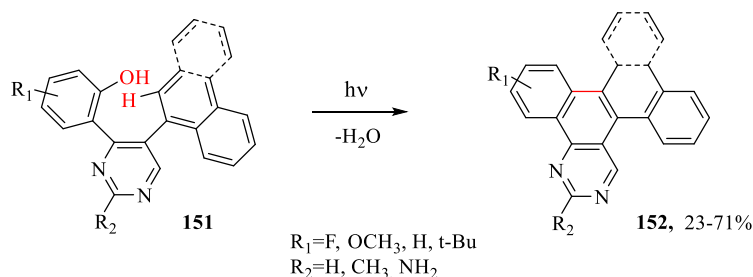


Схема 66

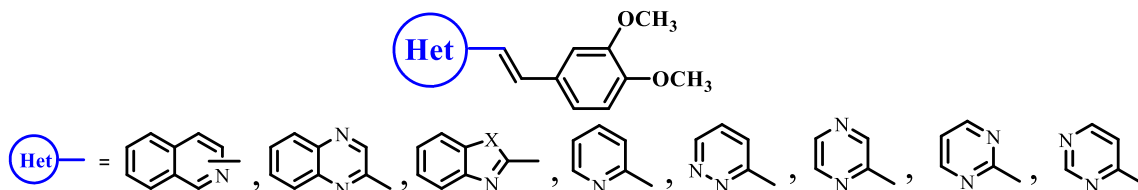
Разработанный эффективный метод получения бензо[h]-нафт[1,2-f]хинозолинов путем внутримолекулярной циклизации позволяет получить широкий круг данных производных.

Таким образом, данные литературного обзора демонстрируют высокий потенциал внутримолекулярных реакций циклизации для получения полициклических производных, в том числе гетероциклических, чрезвычайно востребованных в различных областях исследований. В большинстве своем циклизация является конечной стадией в получении сложных по структуре циклических соединений и требует для своего осуществления дополнительных стадий получения подходящих прекурсоров. При этом фотохимические реакции являются очень важными ключевыми шагами в получении полициклических соединений и могут в некоторых случаях значительно облегчить синтез, исходя из довольно простых субстратов.

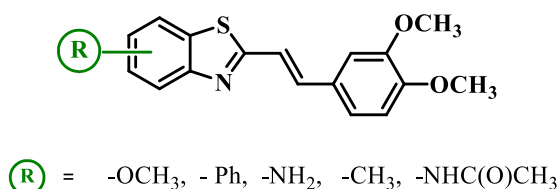
3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ¹

В представленной диссертационной работе объектами исследования являлись стироловые производные гетероциклических оснований, содержащие в своей структуре различные гетероциклические фрагменты и фрагмент 4-винилвератрола, в ряде случаев замещенный по двойной C=C связи. На основе проведенных синтетических, фотохимических и биологических исследований объекты исследования могут быть разделены на три группы.

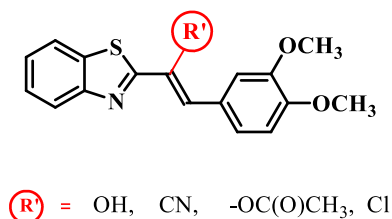
Стирилгетероциклы на основе пяти- и шестичленных азинов



Производные 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип I



Производные 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип II



3.1. СИНТЕЗ СТИРЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ

При стратегическом планировании современного органического синтеза важными факторами выступают доступность, в том числе коммерческая, исходных реагентов, минимальное количество стадий, максимально мягкие условия проведения реакций.

Основным методом получения стироловых производных является конденсация Кневенагеля при произвольном сочетании карбонильного и метиленового компонентов. В качестве первого нами был выбран коммерчески доступный вератровый альдегид, а в качестве второго компонента – серия производных метилзамещенных бензаннелированных

¹ Нумерация соединений и схем отличается от нумерации в Литературном обзоре

гетероциклических оснований, также являющихся коммерчески доступными. Исходные реагенты, как правило, недостаточно реакционноспособны, и для проведения реакции необходимо активировать либо электрофильный компонент (карбонильную группу), либо нуклеофильный (метильную группу). Самый распространенный вариант – это активация метильной группы, для чего используется основание или, гораздо реже, кислота.

3.1.1. Синтез стирилгетероциклов азинового ряда

При подготовке данного раздела использованы собственные публикации автора [138 - 140].

Метильные группы, непосредственно связанные с гетероциклическим основанием, обладают способностью депротонироваться с образованием «енаминатных» анионов, стабилизированных в результате делокализации отрицательного заряда. Образующиеся анионы вступают в реакцию конденсации с карбонильными соединениями, в которых двойная связь С=О сильно поляризована, что позволяет использовать их в качестве эквивалентов электрофильных синтонов.

Количественные показатели способности к депротонированию метильных производных ароматических гетероциклических соединений, как правило, невысоки (рКа 28–35) и находятся между значениями рКа кетонов (рКа ~19–20 для α -депротонирования) и толуола (рКа ~ 40). Поэтому для количественного превращения метилгетероциклов в соответствующие анионы в результате латерального депротонирования необходимы достаточно сильные основания. Карбанионы, образующиеся при депротонировании метильных групп, расположенных в α -положениях относительно фрагмента С=N гетероцикла, в различной степени стабилизированы в результате взаимодействия с ароматическим циклом.

Известно, что подобно α - и β -пиколинам, метилизохинолины, содержащие метильную группу в *орто*- или *пара*-положениях по отношению к гетероатому, способны вступать в реакции конденсации в качестве СН-активной компоненты. Этим свойством обладает 1- метилизохинолин и, в значительно меньшей степени, 3- метилизохинолин [141].

Получение (*E*)-1-(3,4-диметоксистерил)изохинолина (**4**) и (*E*)-3-(3,4-диметоксистерил)изохинолина (**5**) осуществляли конденсацией вератрового альдегида с соответствующим гетероциклическим основанием в присутствии *трет*-бутилата калия в апротонном растворителе ДМФА (Схема 1).

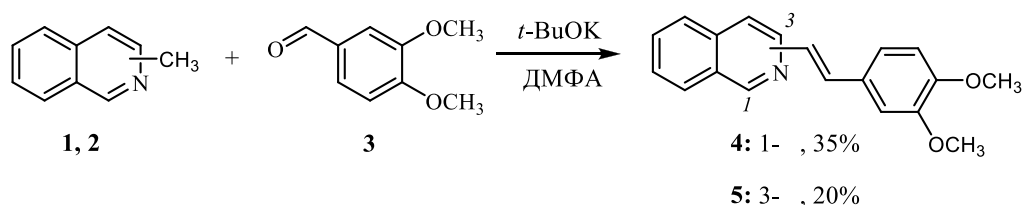


Схема 1

Выбор *tert*-бутилата калия в качестве основания обусловлен низкой С-Н кислотностью метильной группы изохинолина. Однако даже выбор достаточно сильного основания не дал возможности достичь более высокого выхода целевых продуктов.

Поскольку выходы в реакции с производными изохинолина были невысокими, то было принято решение использовать более жесткие условия проведения реакции. Так, при получении соединения (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)хинолина **7** было использовано не только основание, но и каталитическое количество кислоты для активации как метильной компоненты, так и карбонильной группы вератрового альдегида **3** (Схема 2).

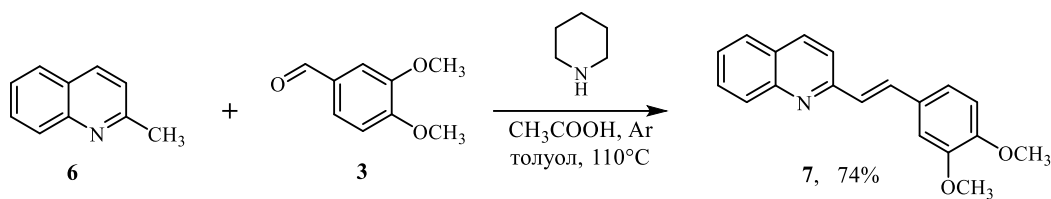


Схема 2

Таким образом, целевой продукт **7** был выделен с хорошим выходом в виде *E*-изомера.

Нами также была осуществлена попытка синтезировать производное *орто*-стирилпиридина **10**. Получить его конденсацией 2-метилпиридина с **3** не удастся ни в условиях основного, ни в условиях кислотного катализа. Для синтеза производного **10** нами был предложен трехстадийный метод, заключающийся в получении иодида *N*-метил-2-стирилпиридиния **8** и его последующем деметилировании путем нагревания в *N,N*-диметиланилине (Схема 3).

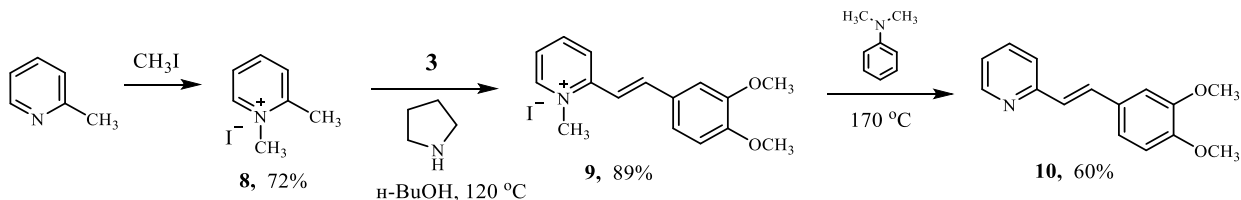


Схема 3

При получении серии стироловых производных диазинов **15-18** аналогично была использована методика конденсации 3,4-диметоксибензальдегида с

метил(аза)гетероциклами **11-14** в присутствии *tert*-бутилата калия в качестве основания (Схема 4).

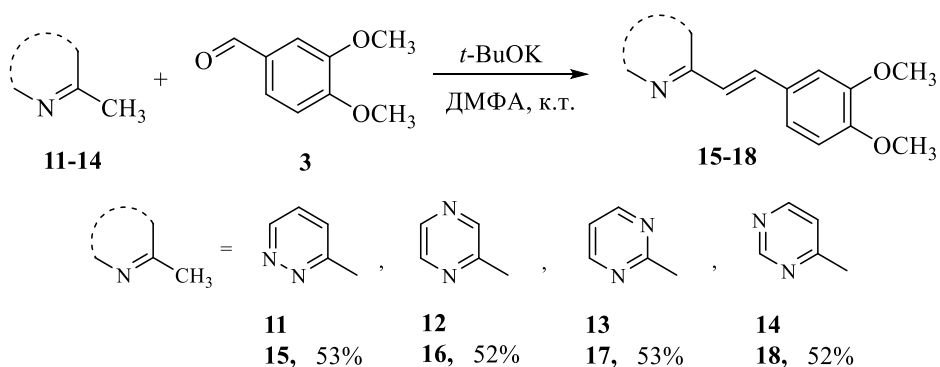


Схема 4

Следует отметить, что выход продукта в реакции конденсации зависит от кислотности метильной группы и способности к стабилизации карбанионов, образующихся при их депротонировании. Гетероциклы с наиболее «кислыми» CH_3 -группами (для диазинов **11-14** ($\text{pK}_a^{\text{CH}} = 23$) [142]) вступают в реакцию конденсации с хорошим выходом. Поэтому ожидалось, что метильные производные пиразина, пиримидина и пиридазина будут вступать в конденсацию с 3,4-диметоксибензальдегидом. Действительно, карбанионы, образующиеся при депротонировании метилазинов, стабилизируются за счет резонансных структур, в которых отрицательный заряд делокализуется с участием обоих гетероатомов (Схема 5). Стирилзамещенные диазины **15-18** были выделены с выходами 52-53% (Схема 4).

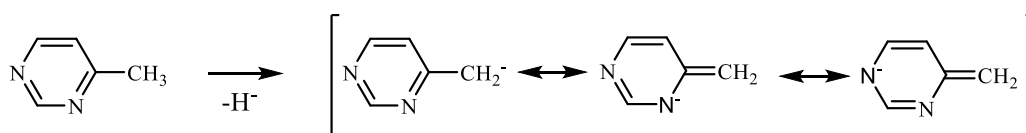


Схема 5

Все синтезированные соединения были выделены в чистом виде и охарактеризованы совокупностью физико-химических методов анализа. Строение молекул было подтверждено по данным ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ИЭР-масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Во всех случаях константы спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов находились в пределах 15.9 – 16.4 Гц, что свидетельствует о том, что во всех синтезированных стирилгетероциклах двойная связь находится в *E*-конфигурации.

При переходе от гетероциклов, содержащих один гетероатом, к бензопиразину (азотистым гетероциклам с двумя гетероатомами) использовали кислотно-основный катализ, следуя литературной методике (Схема 6) [143].

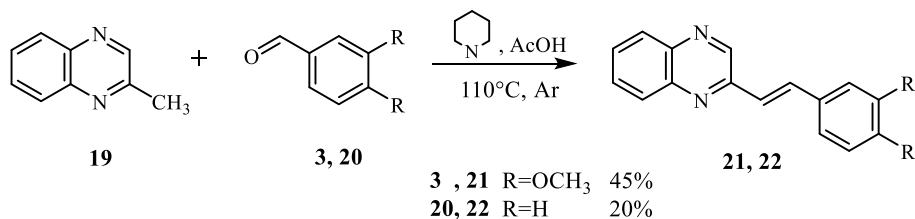


Схема 6

Для разделения компонентов после завершения реакции использовали флэш-хроматографию. В результате были выделены целевые стирилхиноксаины **21** и **22** с выходом 45% и 20% соответственно в виде *E*-изомера, что следует из данных ЯМР-спектроскопии (константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов двойной C=C связи H_a и H_b равна 15 Гц, Рис. 1).

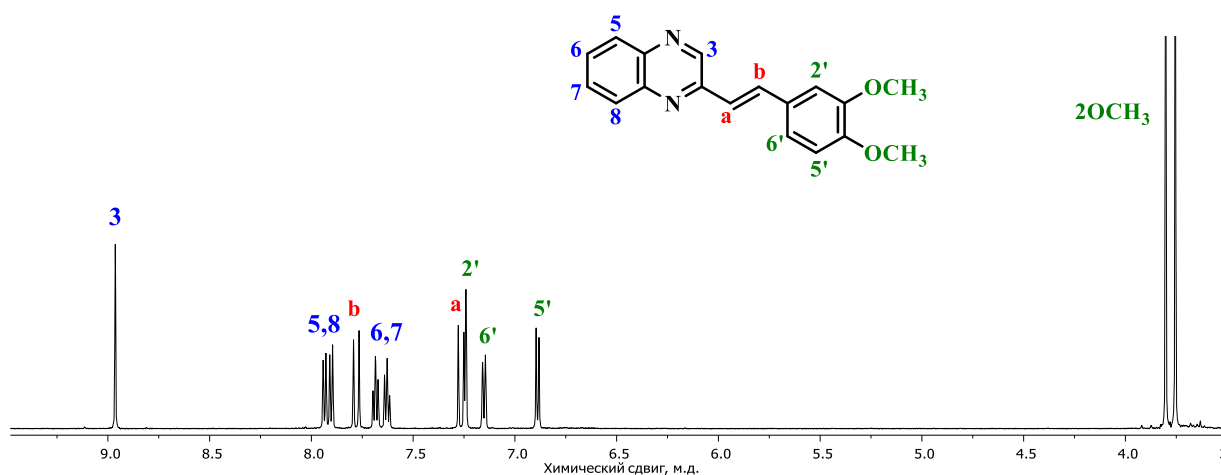


Рисунок 1 - ¹H ЯМР спектр *E*-**21**, ацетон-*d*₆, 600 МГц.

При синтезе стироловых производных **23-25**, содержащих тиазольный, оксазольный и индольный фрагменты соответственно, решили воспользоваться основными условиями, в качестве основания был выбран CH₃ONa в апротонном растворителе ДМСО (Схема 7) [144].

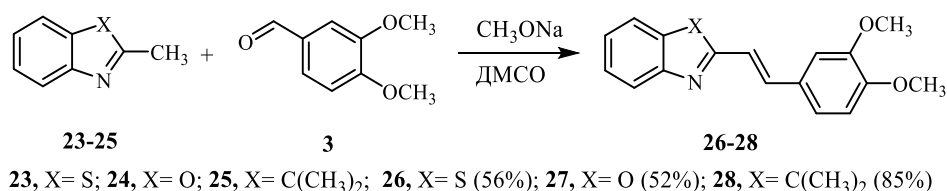


Схема 7

В рассматриваемых реакциях выходы продуктов, по-видимому, должны определяться балансом между кислотностью метильной группы во 2-ом положении гетероциклического фрагмента и электронной плотностью на атоме углерода в α-положении карбаниона, образующегося при отрыве протона. В соединениях **23, 24** электронная плотность на атоме углерода метильного заместителя во 2-ом положении понижена по-сравнению с

соединением **25**, содержащем дополнительно две электронодонорные метильные группы. Это должно приводить к более легкому отрыву протона в соединениях **23**, **24**. Однако в случае производного **25**, несмотря на более низкую кислотность его метильного заместителя, образующийся карбанион имеет более высокую электронную плотность на атоме углерода в α -положении, что облегчает протекание реакции конденсации. Взаимное влияние этих двух факторов приводит к тому, что выход целевых продуктов **26** и **27** оказывается заметно ниже, чем выход продукта **28**.

В условиях, описанных на схеме 7, был получен также 2-(4-диметиламиностирил)бензотиазол **30** (Схема 8).

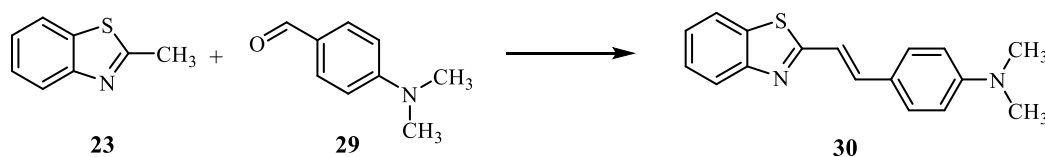


Схема 8

Далее представляло интерес получение стирилового производного, в составе которого содержался бы фрагмент триазолопиримидина. Соединения, имеющие в своем составе данный гетероциклический фрагмент, входят в состав противовирусных препаратов, препаратов для лечения почечнокаменных болезней и нервной системы [145].

В качестве прекурсора нами было выбрано коммерчески доступное метильное производное **31** - СТА-соль. К сожалению, конденсацию СТА-соли **31** с вератровым альдегидом **3** не удалось осуществить ни в одних из представленных на схеме 9 условиях.

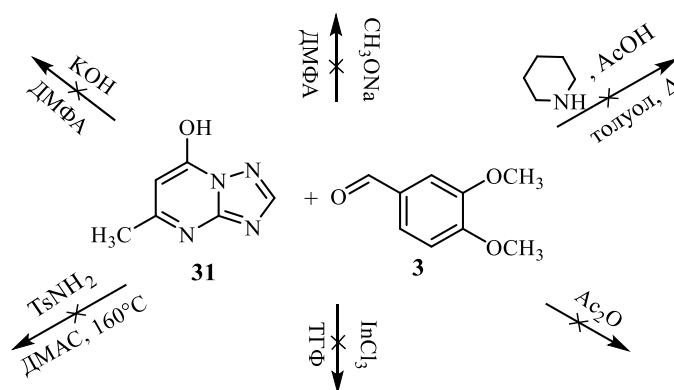
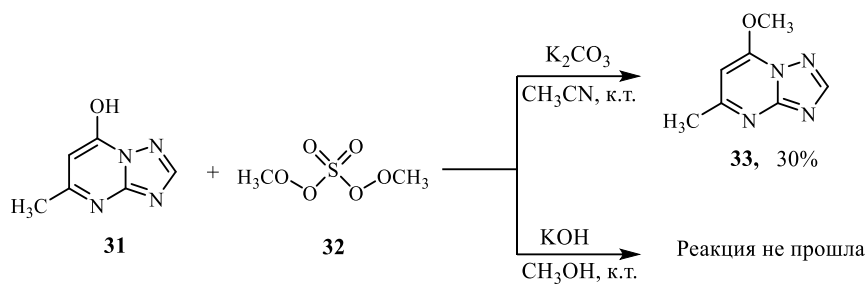
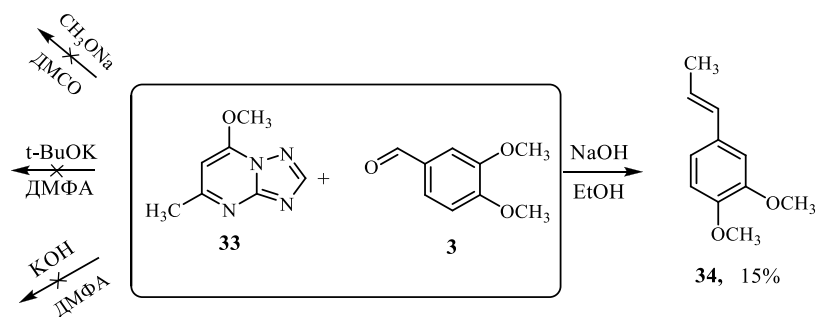


Схема 9

Мы предположили, что негативное действие на реакционную способность СТА-соли в реакции конденсации с **3** оказывает гидроксигруппа, поэтому было проведено ее *O*-алкилирование. В качестве метилирующего агента был выбран диметилсульфат (Схема 10) [146].



Однако, попытки провести конденсацию **3** и с данным производным триазолопиримидина не увенчались успехом (Схема 11).



Проведение реакции при повышенных температурах оказалось невозможным, поскольку было установлено, что исходный гетероцикл **33** является неустойчивым и разрушается при нагревании.

В литературе описаны примеры успешного проведения конденсаций похожих по структуре реагентов в спирте, в присутствии NaOH [147]. В нашем же случае и в данных условиях образования целевого продукта не наблюдалось. В результате проведенной реакции был выделен диметоксипропиленбензол **34** (Рис. 2).

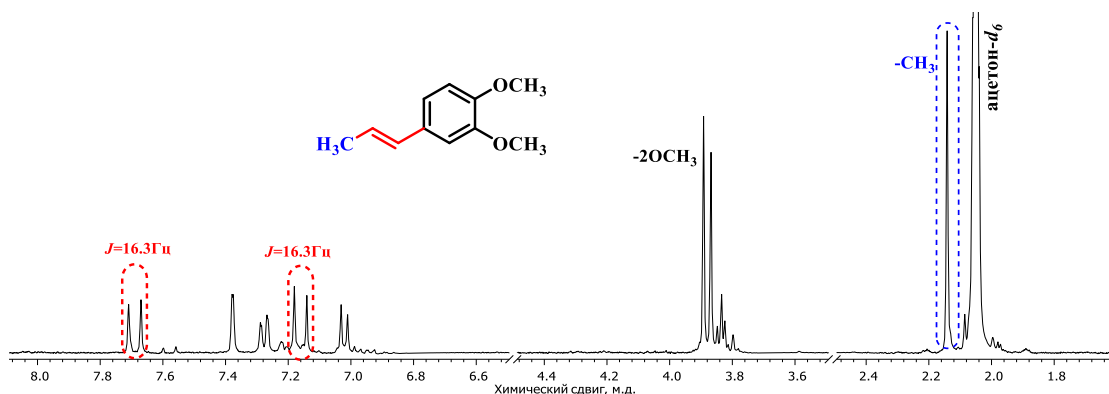


Рисунок 2 – ^1H ЯМР спектр (*E*)-1,2-диметокси-4-(проп-1-ен-1-ил)бензол (**34**), ацетон- d_6 , 400 МГц.

Таким образом, все попытки получения стирилового производного триазолопиримидина оказались неудачными, так как исходное в реакции конденсации с вератровым альдегидом гетероциклическое производное оказывалось неустойчивым в условиях реакции.

Далее мы предприняли попытку провести реакцию олефинирования формильной группы фосфонатом (т.е. использовать реакцию Хорнера-Вадсворта-Эммонса).

В отличие от классической реакции Виттига реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса имеет ряд преимуществ и особенностей:

1. Фосфонаты являются более сильными нуклеофилами, чем илориды фосфора, поэтому в реакцию вступают даже стерически затрудненные кетоны, которые были не активны в реакции Виттига. В то же время основные свойства фосфонатов значительно слабее, что позволяет депротонировать их в более мягких условиях (NaOH, *tert*-BuOK, LDA и т.п.), что расширяет круг толерантных функциональных групп.
2. Побочный диалкилфосфат растворим в воде, что позволяет легко отделять его от продукта реакции (в отличие от трифенилфосфина).
3. Фосфиноксиды и фосфонаты могут быть легко получены по реакции Михаэлиса-Арбузова.

Для получения фосфонатов на первой стадии необходимо провести бромирование метильного производного 7-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **33**. Реакцию проводили в условиях, описанных в литературе [148, 149] (Схема 12).

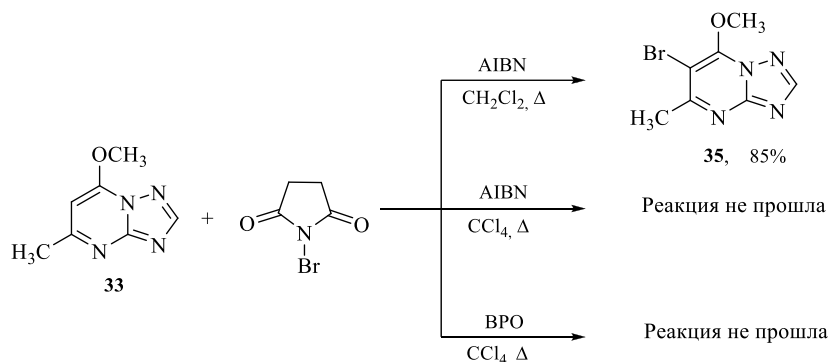


Схема 12

Как видно из схемы 12, в четыреххлористом углероде реакция взаимодействия **33** с *N*-бромсукцинимидом не прошла ни с одним из использованных активаторов— ни с азобисизобутиронитрилом (AIBN), ни с бензоилпероксидом (BPO). При проведении реакции бромирования в хлористом метиле удалось выделить продукт **35** с хорошим выходом. Выделенный продукт **35** оказался продуктом бромирования в гетероциклическое кольцо, а не ожидаемым продуктом бромирования боковой цепи (Рис. 3).

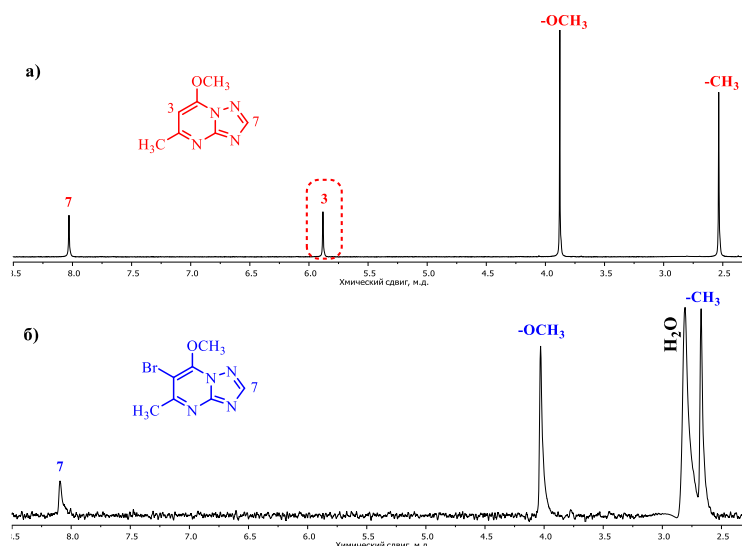


Рисунок 3 - Спектры ^1H ЯМР: соединение **33**(а), соединение **35** (б), ацетон- d_6 , 400 МГц.

Таким образом, СТА-соль не проявила активности ни в реакции конденсации с вератровым альдегидом, ни в бромировании боковой цепи с целью получения прекурсора для проведения реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса.

3.1.2. Производные 2 -(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип I

Серию производных 2-стирилбензотиазола с различными заместителями в гетероциклическом фрагменте получали также хорошо зарекомендовавшим себя одностадийным способом – конденсацией коммерчески доступных производных 2-метилбензотиазола с вератровым альдегидом **3**. В качестве основания был использован этилат натрия. Разумеется, конденсация требует проведения ее в безводном растворителе. Нами был выбран апротонный ДМСО. С высокими выходами были получены производные 4-винилвератрола **36-40** (Схема 13).

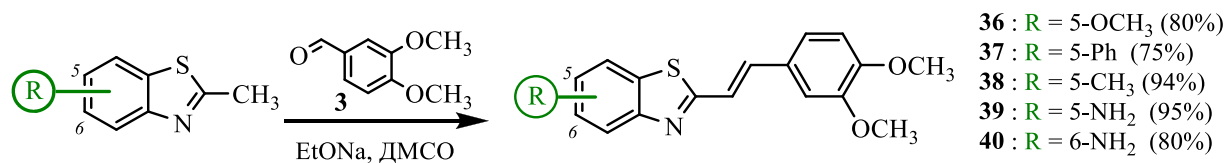


Схема 13

Контроль за проведением реакции осуществляли при помощи тонкослойной хроматографии. По окончании реакции реакцию массу разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола.

Выход 2-(3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-6-амина (**40**) ниже выхода своего структурного аналога – 2-(3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-5-амина (**39**). Видимо, электронодонорный заместитель в положении 6 дезактивирует акцепторную способность

гетероатома, что уменьшает кислотность протонов метильной группы, и, соответственно, выход продукта конденсации становится меньше.

Представлялось также интересным получить производное стирилбензотиазола, имеющее амидный заместитель в гетероциклическом фрагменте. Известно, что амиды являются не только превосходными структурными имитаторами фосфатного остова в РНК, но также могут имитировать функционально важные взаимодействия с белками, участвующими в активации РНК, и, как следствие, могут быть перспективными модификаторами свойств сиРНК (малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот).

Для получения амидов **41** и **42** проводили *N*-ацилирование полученных аминов **39**, **40** уксусным ангидридом в присутствии органического основания – 4-диметиламинопиридина, выполняющего функцию катализатора (Схема 14).

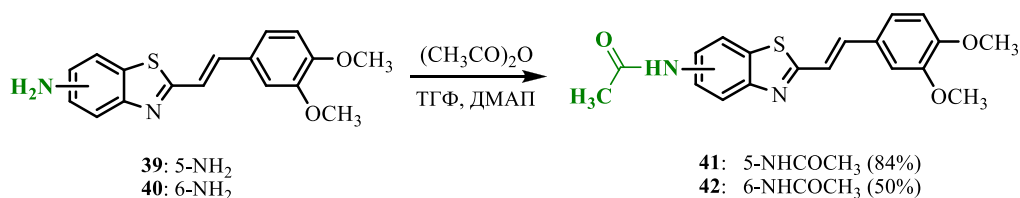


Схема 14

Полученную реакцию массу очищали при помощи колоночной хроматографии. Выходы целевых продуктов **41** и **42** составили 84% и 50% соответственно.

Как видно из рисунка 4, после реакции *N*-ацилирования произошла замена электронодонорной амино-группы на электроноакцепторную – амидную. В результате в спектре ЯМР сигналы протонов гетероциклического фрагмента отчетливо сдвинулись в слабое поле. Появление сигналов –СН₃ группы и сдвиг протонов амино-группы, также свидетельствует об образовании целевого продукта **42**.

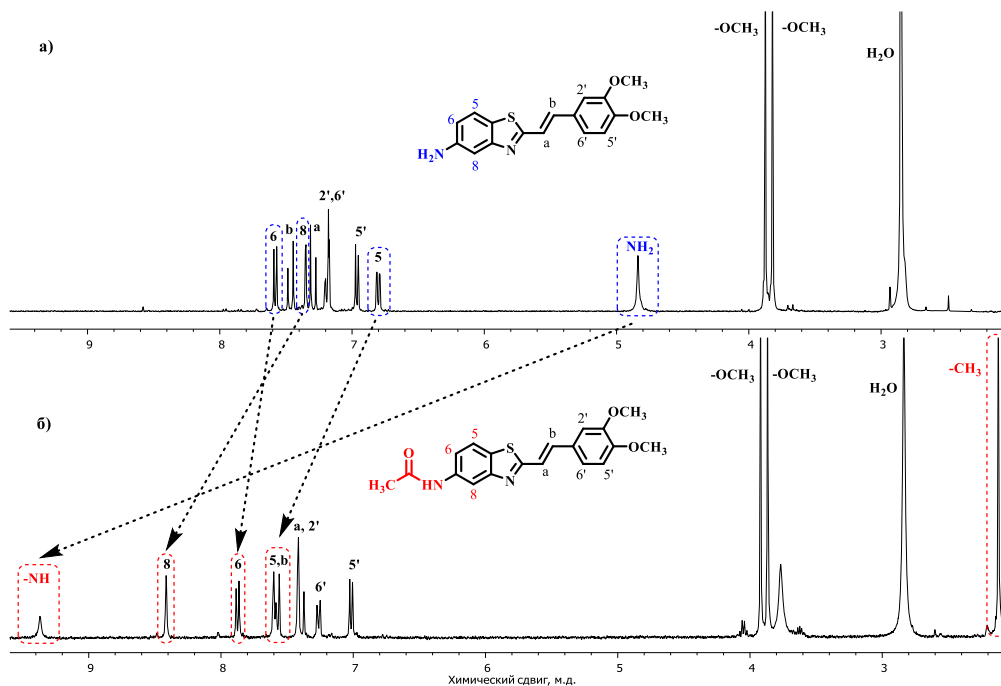


Рисунок 4- Спектры ^1H ЯМР: *E*-40 (а), *E*-42 (б), ацетон-*d*₆, 400 МГц.

Полученные бензотиазольевые производные 4-винилвератрола **36-40** были выделены в виде *E*-изомеров, что однозначно следует из констант спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов (около 16 Гц) в ЯМР спектрах. Данные рентгеноструктурного анализа (РСА), полученные для **36**, **37** и **40**, подтвердили *E*-конформацию и в кристалле для производных 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола ² (Рис. 5).

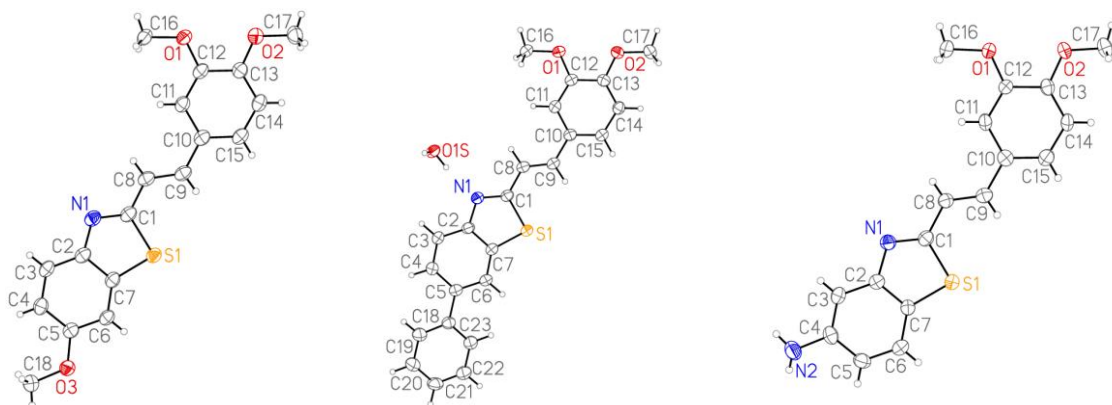


Рисунок 5- Кристаллические структуры производных бензотиазола *E*-36, *E*-37, *E*-40 (РСА).

Известно, что в реакции альдольно-кетоновой конденсации для соединений с аминогруппой **39** и **40** возможна конкурентная реакция получения азометинов (основания Шиффа). В ходе реакции конденсации аминопроизводных бензотиазола с вератровым альдегидом такие продукты выделены не были, но они представляют широкий интерес в

² Рентгеноструктурный анализ, представленный в данном разделе, был выполнен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИХЭОС РАН м.н.с. Карноуховой В.А.

разных областях науки в качестве пигментов, красителей или катализаторов [150]. Азотины также демонстрируют широкий спектр биологической активности, могут подвергаться фототрансформациям и проявлять флуоресцентные свойства, что очень важно при изучении взаимодействия этих молекул с ДНК [151, 152].

Классический синтез оснований Шиффа включает в себя конденсацию карбонила с амином. В литературе чаще всего встречаются два основных условия получения азотинов – в присутствии основания или в присутствии кислоты. В нашем случае основные условия оказались неподходящими, поэтому получение соединений **43** и **44** осуществили посредством нуклеофильного присоединения амина **40** по карбонильной группе вератрового альдегида только в кислых условиях (Схема 15).

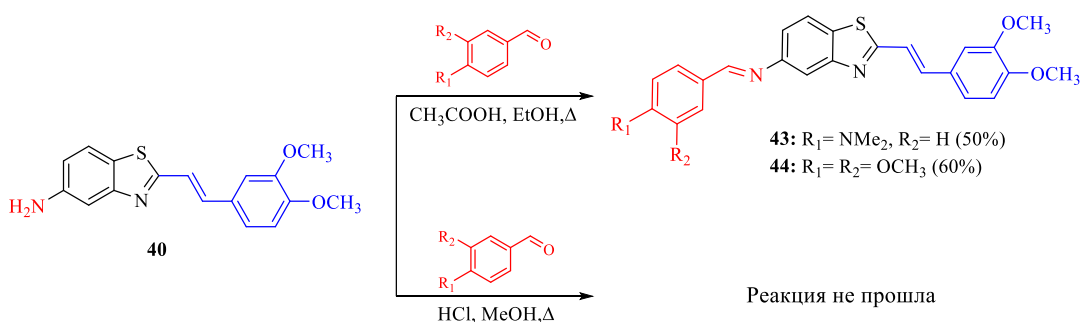


Схема 15

При добавлении соляной кислоты к реагентам реакция не прошла, наблюдалось только протонирование исходного **40**. Получить и выделить целевые продукты **43** и **44** при этом можно проводя реакцию с использованием уксусной кислоты (Схема 15).

Все представленные выше реакции конденсации для получения стирильных производных были осуществлены исключительно для метильных производных, содержащих электронодонорные заместители.

К сожалению, взаимодействием вератрового альдегида с 2-метилбензотиазолом, имеющим электроноакцепторные заместители в бензольном кольце, не удалось получить серию **45-48** (Схема 16).

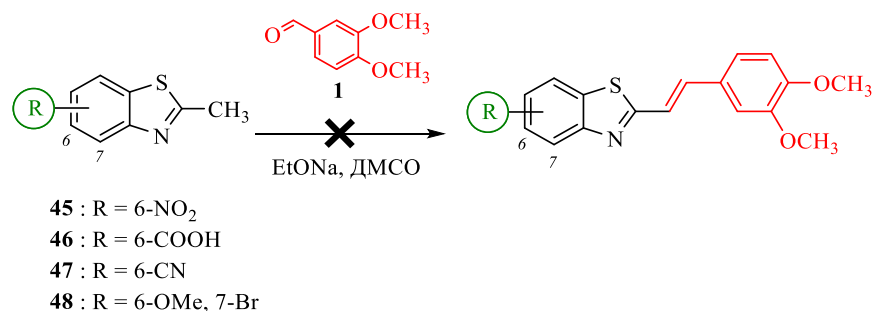


Схема 16

3.1.3. Производные 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип II

На следующем этапе работы мы разработали подход к получению ряда производных 2-стирилбензотиазола с заместителями при двойной C=C связи.

Вначале были получены прекурсоры **50a** и **50b** (Схема 17).

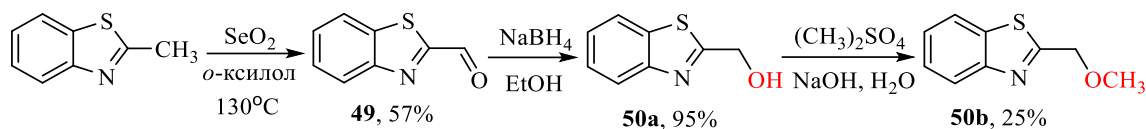


Схема 17

Первая стадия – окисление 2-метилбензотиазола диоксидом селена и получение соответствующего формильного производного **49**, которое было выделено методом колоночной хроматографии с выходом 57%. На второй стадии проводили восстановление производного **49** боргидридом натрия в сухом этаноле. В ходе реакции получено целевое соединение **50a** с практически количественным выходом.

В основе получения простых эфиров лежит синтез Вильямсона, согласно которому алкоголяты и феноляты вводятся в реакцию с алкилгалогенидами, алкилсульфонатами и диалкилсульфонатами. Для получения соединения **50b** было проведено метилирование спирта **50a** диметилсульфатом в щелочных условиях согласно известной ранее методике. Гидроксид натрия вводится в реакцию для получения алкоголята, который более легко будет реагировать с метилирующим агентом. Методом выделения **50b** также служила колоночная хроматография.

Реакцию конденсации 2-гидроксиметилбензо[*d*]тиазола (**50a**) с **3** для получения 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этен-1-ола (**51**) проводили в различных условиях (Схема 18, Таблица 1).

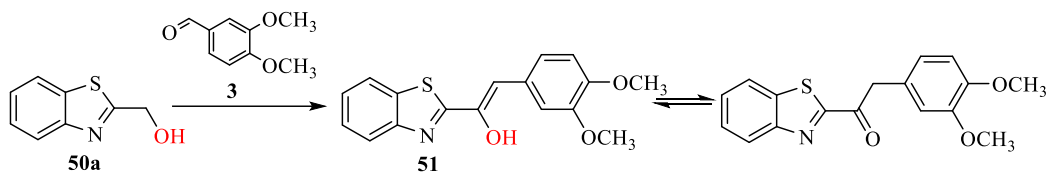


Схема 18

Таблица 1 - Условия получения и выходы соединения **51**.

Основание	Растворитель	Выход 51 , %
CH ₃ ONa	ДМСО	35
<i>t</i> -BuOK	ДМФА	78

Хотя внешне реакция конденсации карбонильного и метиленового компонентов представляется несложной и прогнозируемой, на конкретных примерах ее проведение может вызывать немалые сложности в связи с полифункциональностью и/или

нестабильностью как исходных субстратов, так и целевых продуктов. Кроме того, ранее было обнаружено, что ДМСО, успешно выступающий в роли растворителя в синтезе стирилзамещенных пятичленных гетероциклов, может перестать быть инертным и выступить конкурентом метильным производным менее акцепторных гетероциклических производных при конденсации их с вератровым альдегидом. Видимо поэтому конденсация 2-гидроксиметилбензо[*d*]тиазола (**50a**) с **3** в ДМФА протекает гораздо эффективнее по сравнению с ДМСО (Схема 18).

Согласно данным ЯМР-спектроскопии, целевой продукт **51** был выделен в виде смеси **51** и его кето-формы в соотношении 1:1 (Рис. 6).

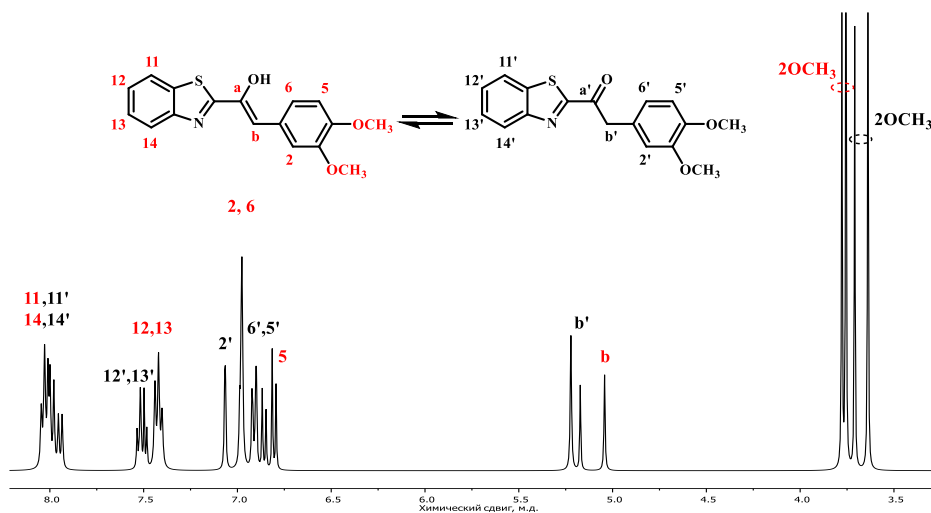


Рисунок 6- Спектр ^1H ЯМР *E*-**51**, ацетон-*d*₆, 400 МГц.

Отнесение сигналов протонов обеих таутомерных форм соединения **51** было проведено с использованием корреляционной 2D COSY спектроскопии ЯМР.

Провести реакцию конденсации **3** с метоксиметилбензотиазолом (**50b**) оказалось гораздо сложнее. Перемешивание реагентов в присутствии даже *трет*-бутилата калия не привело к образованию целевого стирила **52**. Далее были опробованы другие варианты условий проведения конденсации альдольного типа, представленные в таблице 4, наиболее часто встречающиеся в литературе, однако образование продукта **52** не наблюдалось ни в одном из представленных случаев (Схема 19, Таблица 2).

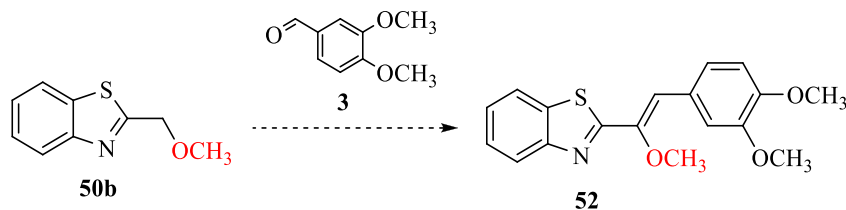


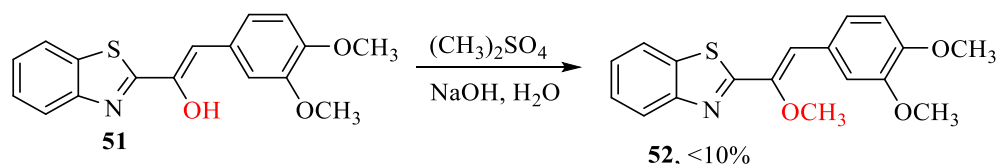
Схема 19

Таблица 2- Условия получения и выходы соединения **52**.

Основание	Растворитель	Температура, °C	Выход 52 , %
CH ₃ ONa	ДМСО	20-25	0
<i>t</i> -BuOK	ДМФА	20-25	0
Пиперидин	CH ₃ OH	20-25	0
Пиперидин	CHCl ₃	40→70	0
CH ₃ COOH, пирролидин	Ac ₂ O	140	0
Пирролидин	EtOH	20-25	0

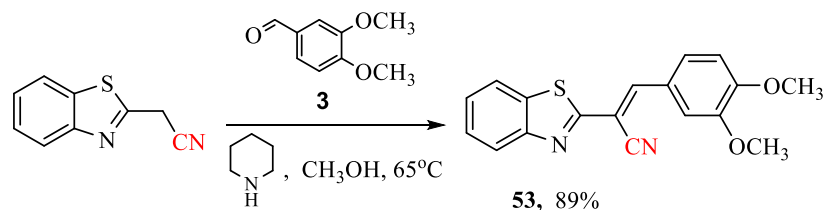
Целевое соединение **52** выделено не было и это связано вероятно с тем, что присутствие сильной электронодонорной метокси-группы не позволяет провести депротонирование CH₂-группы даже при условии использования достаточно сильных оснований.

Столкнувшись с трудностями получения производного стирилбензотиазола **52** с метокси-группой при двойной C=C-связи, мы попытались использовать другую стратегию для его синтеза, а именно, провести реакцию метилирования **51** диметилсульфатом (Схема 20).

**Схема 20**

Образование продукта **52** при этом наблюдалось, но с достаточно низким выходом - <10%, что все же не позволяет рекомендовать предложенную стратегию синтеза для дальнейшего использования.

Провести реакцию конденсации **3** с цианометилбензотиазолом оказалось намного проще. Электроноакцепторное влияние циано-группы облегчает отрыв протона от CH₂- группы и образование карбаниона, вследствие чего конденсация реагентов протекает в достаточно мягких условиях – в метаноле с добавлением пиперидина (Схема 21).

**Схема 21**

Целевое соединение **53** выделено методом колоночной хроматографии и охарактеризовано ЯМР спектроскопией. Полученные данные РСА дополнительно подтвердили структуру **53** и существование его в кристалле в виде *E*-изомера (Рис. 7).

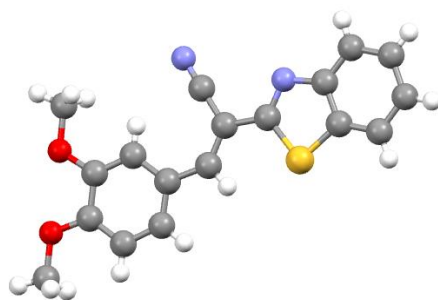


Рисунок 7- Кристаллическая структура производного бензотиазола *E-53* (РСА).

Аналогичным способом были получены стироловые производные **56** и **57** (Схема 22).

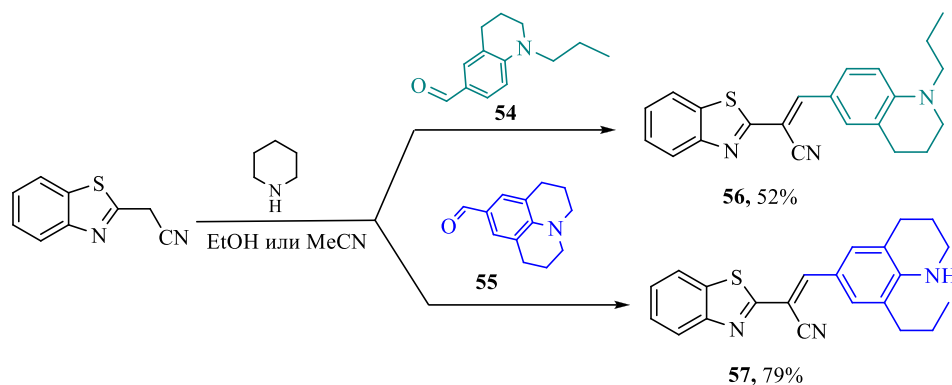


Схема 22

Продукты **56** и **57** выделены в виде *E*-изомеров. Результаты РСА, полученные для этих соединений, свидетельствуют о существовании данных производных бензотиазола в кристалле также в виде *E*-изомеров (Рис. 8).

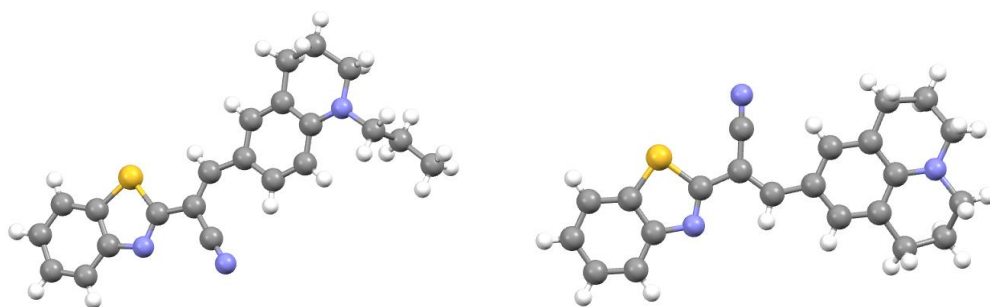


Рисунок 8- Кристаллическая структура производных бензотиазола *E-56* и *E-57* (РСА).

Для получения другого стиролового производного – 2-(1-хлоро-2-(3,4-диметоксифенил)винил)бензо[*d*]тиазола **58** проводили реакцию замещения гидроксильной группы **51** на галоген в различных условиях (Схема 23, Таблица 3).

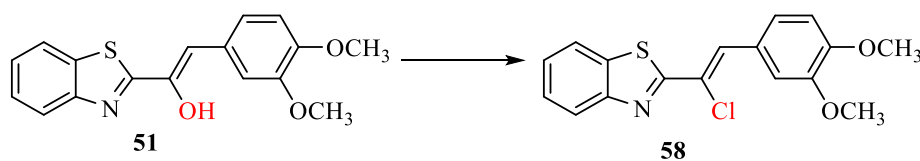
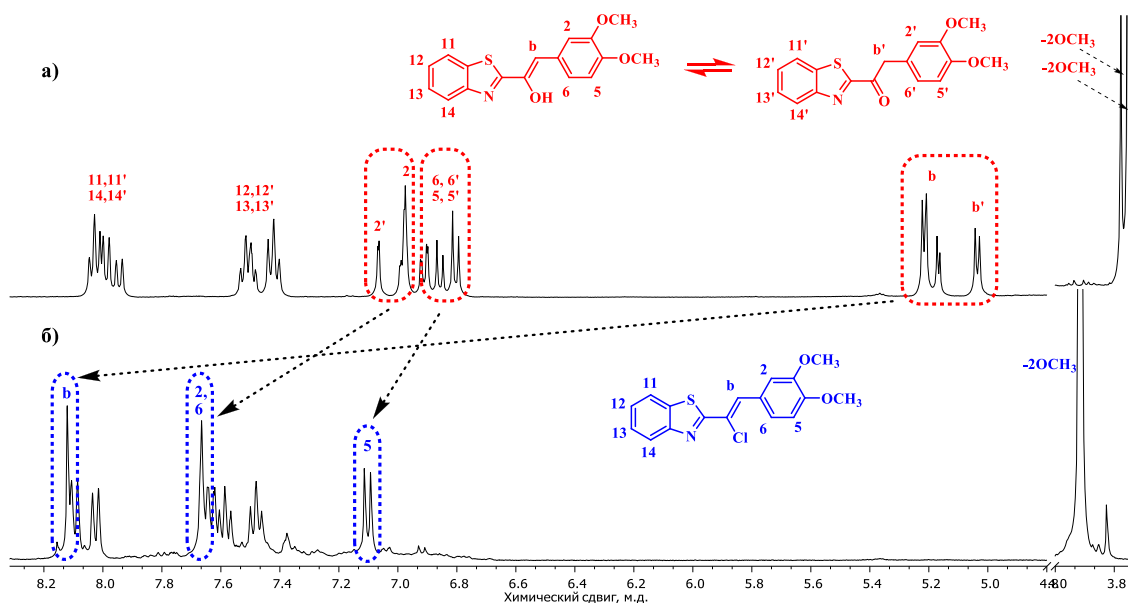


Схема 23

Таблица 3 - Условия получения и выходы соединения **58**.

Хлорирующий агент	Растворитель	Температура, °С	Выход 58 , %
SOCl ₂	CH ₂ Cl ₂	20-25	28
POCl ₃	POCl ₃	80-90	0

Применение в качестве хлорирующего агента оксихлорида фосфора не привело к образованию **58**. Для получения **58** нами было проведено хлорирование **51** тионилхлоридом. Выход целевого продукта **58** в данном случае составил 28%. ЯМР исследования подтверждают строение соединений **51** и **58** (Рис. 9).

Рисунок 9 - Спектры ¹H ЯМР: *E*-**51** (а), *E*-**58**(б), ацетон-*d*₆, 400 МГц.

С рядом сложностей мы столкнулись при попытке получить производное стирилбензотиазола **60** с ацетокси-заместителем при двойной C=C связи. Вначале было решено синтезировать производное **59** для дальнейшей конденсации с вератровым альдегидом **3**. Бензо[*d*]тиазол-2-илметил ацетат **59** был успешно получен *O*-ацилированием 2-гидроксиметилбензотиазола **50a** (Схема 24).

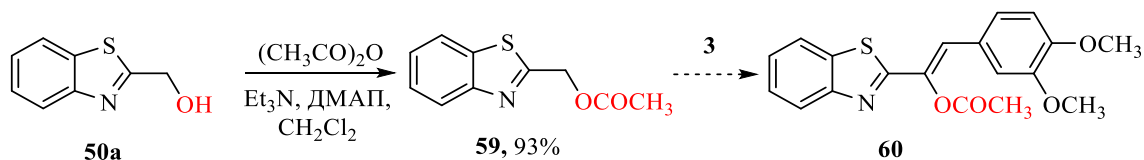


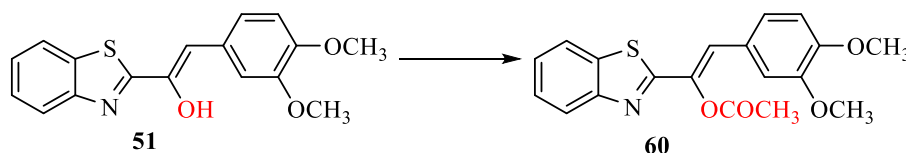
Схема 24

Однако, к сожалению, ни в одних из опробованных условиях конденсация ацилзамещенного метилбензо[*d*]тиазола **59** с **3** не прошла и получить соответствующий продукт **60** не удалось (Таблица 4). Видимо, в данной реакции +М-эффект ацетокси-группы больше его –I-эффекта, что приводит к затруднениям в отрыве протона от CH₂-группы **59**.

Таблица 4 - Условия получения и выходы соединения **60**.

Основание	Растворитель	Температура, °С	Выход 60 , %
CH ₃ ONa	EtOH	20-25	Гидролиз
Пиперидин	EtOH	78	Гидролиз
InCl ₃	ТГФ	20-25	0

Мы изменили стратегию получения целевого продукта **60** и провели *O*-ацилирование **51** (Схема 25).

**Схема 25**

В качестве ацилирующего агента выступали уксусный ангидрид и ацетилхлорид, условия проведения реакции варьировались (Таблица 5).

Таблица 5 - Условия *O*-ацилирования в реакции получения **60**.

Условия	Растворитель	Температура, °С	Выход 60 %
(CH ₃ CO) ₂ O	(CH ₃ CO) ₂ O	140	0
CH ₃ C(O)Cl, NEt ₃	ТГФ	25-27	0
(CH ₃ CO) ₂ O, ДМАП, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	20-25	83

Как видно из приведенных данных, образование целевого продукта **60** наблюдалось лишь в случае взаимодействия спирта **51** и уксусного ангидрида в присутствии катализатора ацилирования – диметиламинопиридина (ДМАП).

На последнем этапе работы по получению серии 2-стирилбензотиазолов с заместителями при двойной C=C связи нами была предпринята попытка синтезировать этил-2-(бензотиазол-2-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилат (**61**). Условия проведения реакции варьировались. Получить целевой продукт **61** оказалось возможным при проведении реакции конденсации реагентов в этаноле с добавлением пиперидина (Схема 26, Таблица 6).

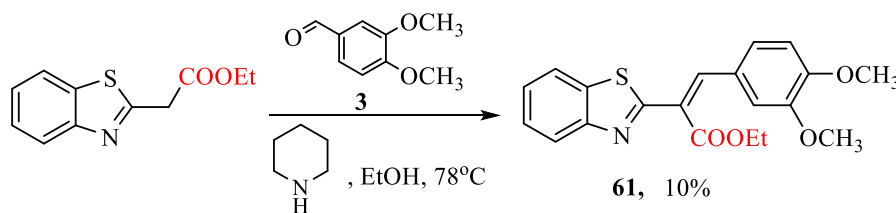
**Схема 26**

Таблица 6 - Условия получения и выходы соединения **61**.

Условия	Растворитель	Температура, °C	Выход 61 , %
Et ₃ N	EtOH	78	0
-	EtOH	78	0
Пиперидин	EtOH	78	10
Et ₃ N, Ac ₂ O	ТГФ	65	0

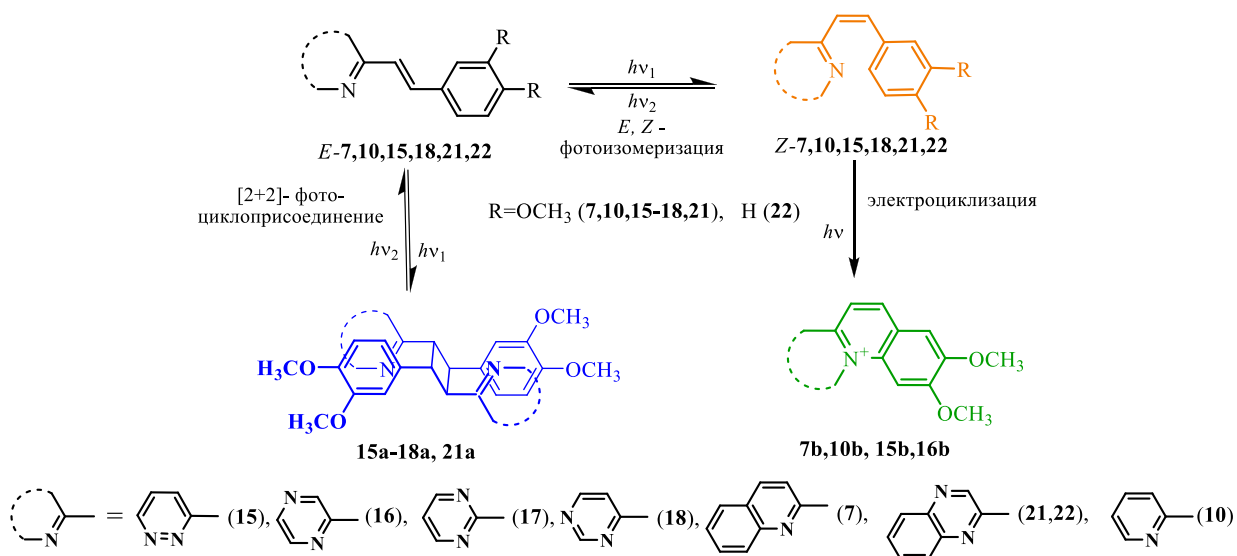
По данным ЯМР спектроскопии все полученные в работе стироловые производные были выделены в виде *E*-изомеров.

Таким образом, были разработаны и оптимизированы методы синтеза стирилзамещенных *N*-гетероциклов с различной комбинацией гетероатомов. Получен и охарактеризован новый ряд производных 2-стирилбензотиазола с донорными и акцепторными заместителями как в гетероциклической части, так и при двойной С=С связи. Структура всех полученных соединений была доказана с помощью методов ЯМР- спектроскопии, ИЭР-масс-спектрометрии или элементного анализа.

3.2. ФОТОХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ *орто*-СТИРИЛЗАМЕЩЕННЫХ *N*-ГЕТЕРОЦИКЛОВ

При подготовке данного раздела использованы собственные публикации автора [138-139, 153-154].

Известно, что стирилазагетероциклы даже при кратковременном облучении претерпевают фотоиндуцированную реакцию *E-Z*-изомеризации. Более продолжительный фотолиз при определенных условиях ведет к протеканию [2+2]-фотоциклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации (Схема 27).

**Схема 27**

В данной работе были изучены фототрансформации синтезированных стирилгетероциклов и возможность направлять фотореакцию по заданному, приоритетному, регио- и стереоселективному пути. С этой целью было изучено влияние на протекание фотохимической трансформации следующих факторов: а) структура стирилгетероцикла, б) растворитель, в) концентрация стирилгетероцикла в облучаемом растворе и г) источник облучения.

3.2.1. Фотохимические трансформации производных 2-стирилхинолина и 2-стирилхиноксалина.

Задачей данного этапа работы было установить влияние структурных факторов на фотохимические трансформации 2-стирилхиноксалинов **21**, **22** и сравнить их с фототрансформациями изученного ранее 2-стирилхинолина **7**. (Рис. 10).

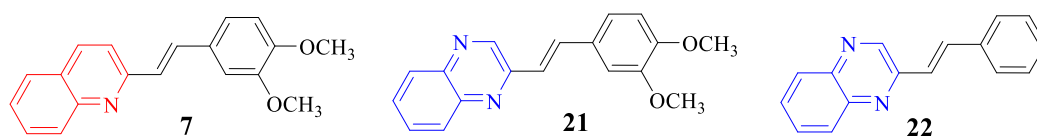


Рисунок 10 - Структуры соединений **7**, **21** и **22**

Ранее было показано, что при облучении светом 2-стирилхинолина **7** эффективно протекает внутримолекулярная реакция циклизации с образованием гетероароматического катиона. Представлялось интересным узнать, может ли повлиять на фотохимическое поведение стирилгетероцикла появление второго атома азота в гетероциклическом кольце.

Как видно из рисунка 11а в спектрах поглощения соединений **22** и **21** в ацетонитриле максимум длинноволновой полосы поглощения (ДПП) изменяется от 365 нм до 380 нм соответственно. Очевидно, что сдвиг максимума поглощения соединения **21** в красную область спектра вызван наличием в структуре двух метокси групп, одна из которых находится в сопряжении с хромофорной системой соединения **21**. Стирилхиноксалины **21** и **22** также демонстрируют интенсивную флуоресценцию (Рис. 11б, в), квантовые выходы флуоресценции составляют 50% и 30% соответственно. Соединение **21** демонстрирует большой Стоксов сдвиг (128 нм), тогда как **22** имеет близко расположенные спектры поглощения и флуоресценции и Стоксов сдвиг для него составляет всего 58 нм, что, по-видимому, связано с более высокой полярностью соединения **21** по сравнению с **22**.

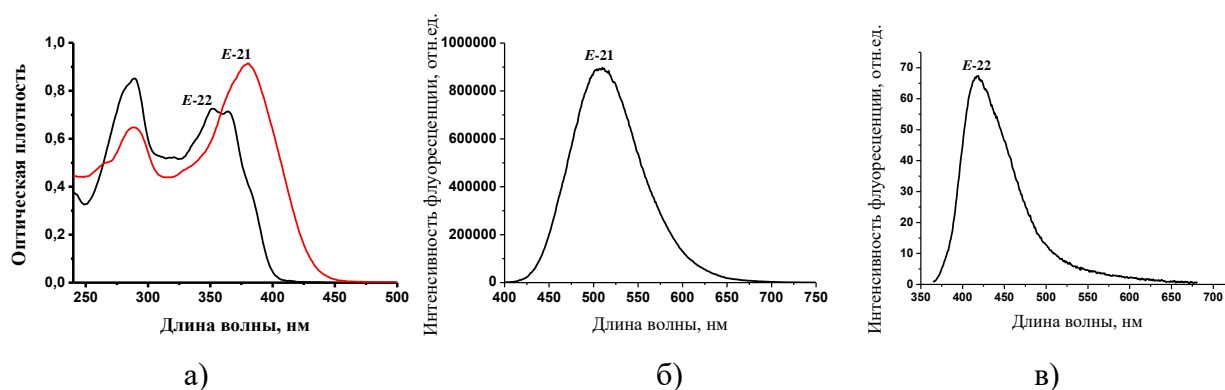


Рисунок 11 - а) Спектры поглощения *E-21* и *E-22*, CH₃CN, 20°C, $C_{E-21} = C_{E-22} = 4 \times 10^{-5}$ М; б) спектр флуоресценции *E-21*, CH₃CN, 20°C, $C_{E-21} = 1 \times 10^{-5}$ М; в) спектр флуоресценции *E-22*, CH₃CN, 20°C, $C_{E-22} = 4 \times 10^{-5}$ М.

Оптические свойства красителей представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Оптические и фотохимические характеристики соединений **21** и **22**, MeCN, 20°C

Соединение	λ_{max}^{abs}	$\lambda_{max}^{fl} (\Phi), \lambda_{ex}=365nm$	$\varphi(E-Z) / \varphi(Z-E)$	$\Phi_{циклобутан} / \Phi_{стирил}$
21	380	508 (0.5)	0.1/0.45	0.03/0.013
22	365	423 (0.3)	0.26/0.33	-

Облучение ацетонитрильных растворов производных стирилхиноксалинов **21** и **22** фильтрованным светом ($\lambda = 365$ нм, 405 нм или 313 нм) ртутной лампы высокого давления привело к снижению интенсивности поглощения вместе с небольшим сдвигом максимума поглощения гипсохромно, что характерно для образования фотостационарных смесей *E*- и *Z*-изомеров красителей (Рис. 12).

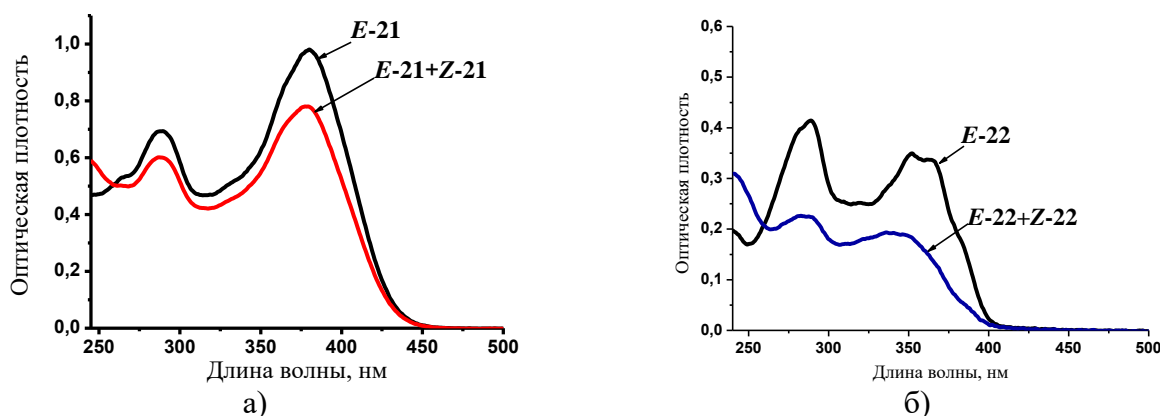


Рисунок 12- а) Спектральные изменения при фотолизе **21** в ацетонитриле ртутной лампой с длиной волны $\lambda = 365$ нм. $C_{E-21} = 4 \times 10^{-5}$ М; б) Спектральные изменения при фотолизе **22** в ацетонитриле ртутной лампой с длиной волны $\lambda = 365$ нм. $C_{E-22} = 2 \times 10^{-5}$ М.

Действительно, в ЯМР спектрах фотостационарной смеси, полученной при облучении соединения **22** светом с длиной волны 365 нм, наблюдается два набора сигналов протонов,

относящихся к *E*-изомеру с константой спин-спинового взаимодействия для протонов при двойной С=С связи $^3J = 16.53$ Гц и *Z*-изомеру ($^3J = 12.08$ Гц) (Рис. 13).

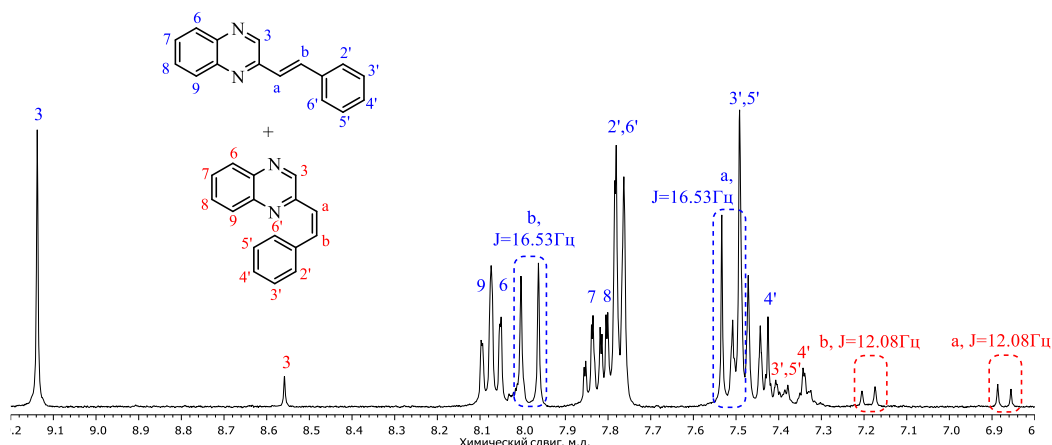


Рисунок 13- ^1H ЯМР спектр **22**, CD_3CN , 600 МГц.

С использованием ВЭЖХ был выделен *Z*-изомер **21** и записан его спектр поглощения (Рис. 14).

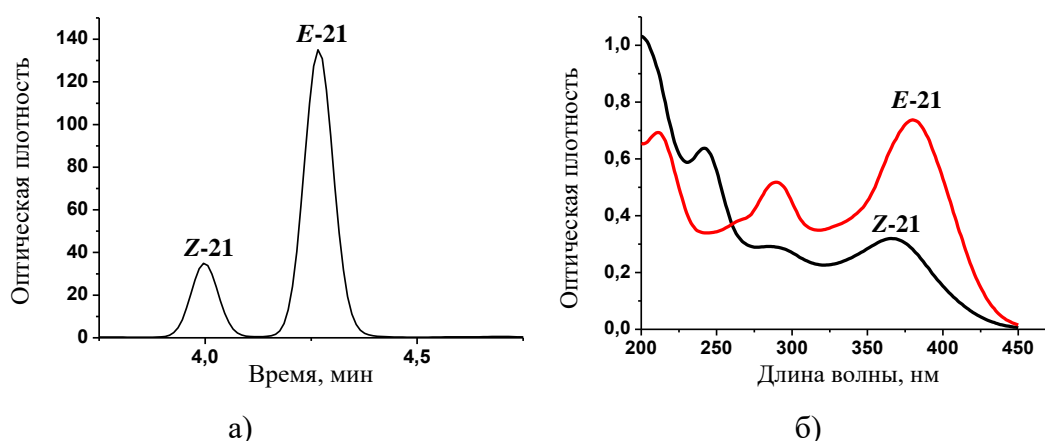


Рисунок 14- а) Хроматограмма ВЭЖХ раствора **21** в ацетонитриле после облучения светом 365 нм, ацетонитрил:вода = 85:15; б) спектры поглощения *E*-**21** и *Z*-**21**, соответствующие пикам *E*-**21** и *Z*-**21** на хроматограмме ВЭЖХ, CH_3CN , 20°C, $C_{E-21} = 4 \times 10^{-5}$ М.

Квантовые выходы реакции фотоизомеризации определялись путем анализа кинетики изменения поглощения растворов стирилхиноксалинов **21** и **22** при облучении светом 365 нм (см. экспериментальную часть), величины квантовых выходов приведены в таблице 7.

Длительный фотолиз ацетонитрильного раствора *E*-**21** нефiltroванным светом ртутной лампы, равно как и фильтрованным с длиной волны облучения 365 нм, привел к более выраженным и сложным спектральным изменениям. Вначале наблюдалось быстрое уменьшение интенсивности длинноволновых полос поглощения и небольшое смещение максимумов поглощения в синюю область, что объясняется *E*-*Z* фотоизомеризацией

(Рис. 15). При продолжительном облучении *E*-**21** происходило существенное уменьшение интенсивности длинноволновой полосы поглощения с максимумом 380 нм, свидетельствующее о разрушении сопряженной хромофорной системы исходного соединения. Одновременно наблюдалось появление полосы поглощения около 320 нм, характерной для поглощения несопряженных ароматических и гетероароматических фрагментов (Рис. 15).

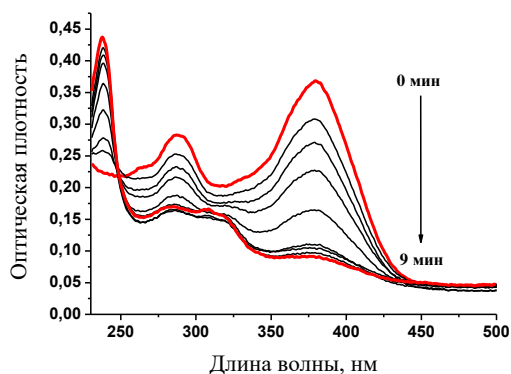


Рисунок 15- Спектральные изменения при фотолизе *E*-**21** в ацетонитриле при облучении светом 365 нм в течение 9 мин., $C_{E-21} = 4 \times 10^{-5}$ М.

Процесс фотолиза анализировали с помощью ВЭЖХ. Было показано, что процесс образования фотопродукта **21a** завершился за 7 мин (Рис. 16).

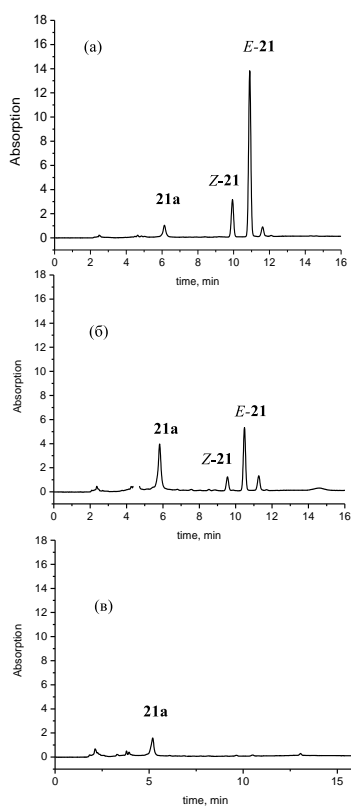


Рисунок 16- Хроматограммы ВЭЖХ продуктов фотолиза *E*-**21** при облучении раствора полным светом в течение (а) 1 минуты; (б) 3 минуты; (в) 7 минут, элюент $CH_3CN: H_2O, 65:35$.

Продукт фотолиза **21a** был выделен из реакционной массы с помощью ВЭЖХ. Анализ результатов оптической (Рис. 17) и ЯМР спектроскопии (Рис. 18) позволил доказать, что соединение **21a** является производным циклобутана.

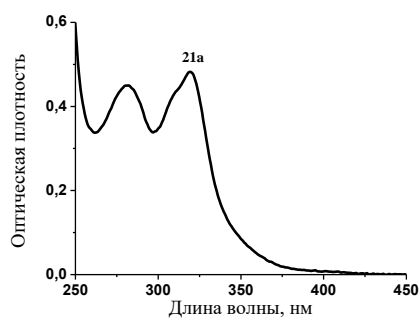


Рисунок 17- Спектр поглощения циклобутана **21a**, CH_3CN , 20°C , $C_{21a} = 3.9 \times 10^{-5} \text{ M}$.

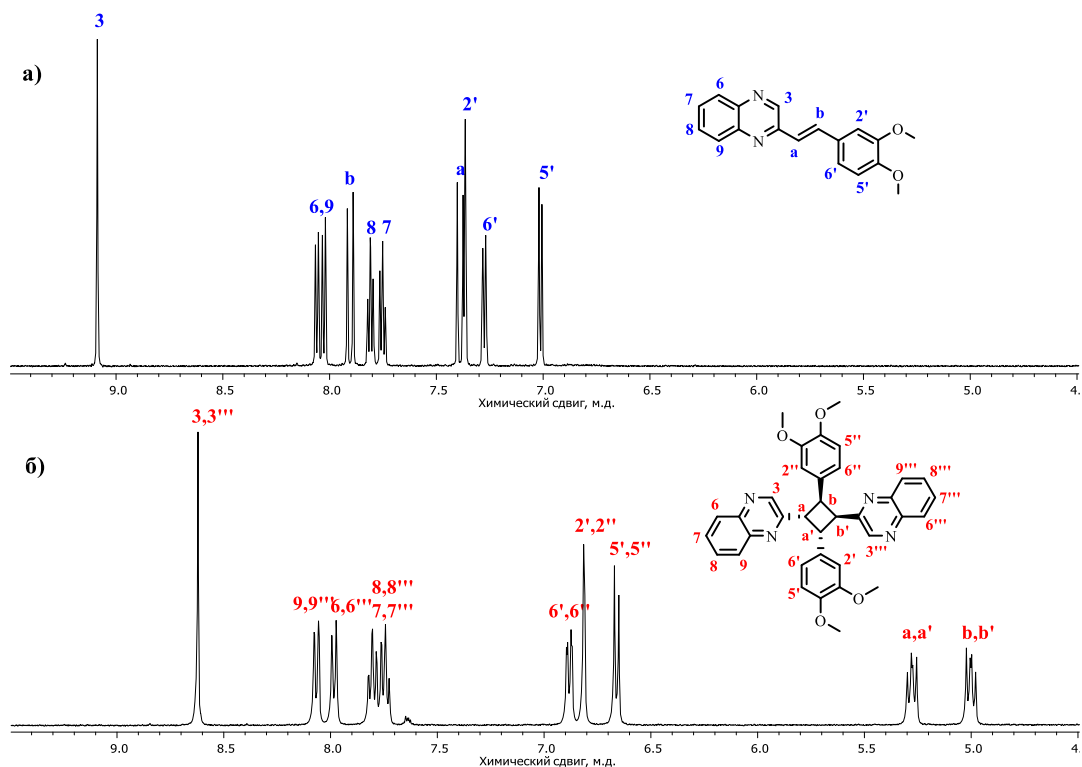


Рисунок 18- ^1H ЯМР *E*-**21** (а) и циклобутана **21a** (б), CD_3CN , 600 МГц.

Согласно спектрам ЯМР, при фотолизе *E*-**21** образовалось только одно производное циклобутана **21a**, о чем свидетельствует наличие двух дублетов в характерной для циклобутанового кольца области протонов (5.0–5.3 м.д.). Единственной побочной реакцией была *E*–*Z*-фотоизомеризация исходных соединений, что согласуется с данными оптической спектроскопии (Рис. 12). Таким образом, при облучении светом *E*-**21** вступает в реакцию [2+2]-фотоциклоприсоединения по двойным связям этилена с образованием производного циклобутана **21a**, в котором сопряжение между ароматическими кольцами нарушается из-за образования циклобутанового кольца (Схема 28).

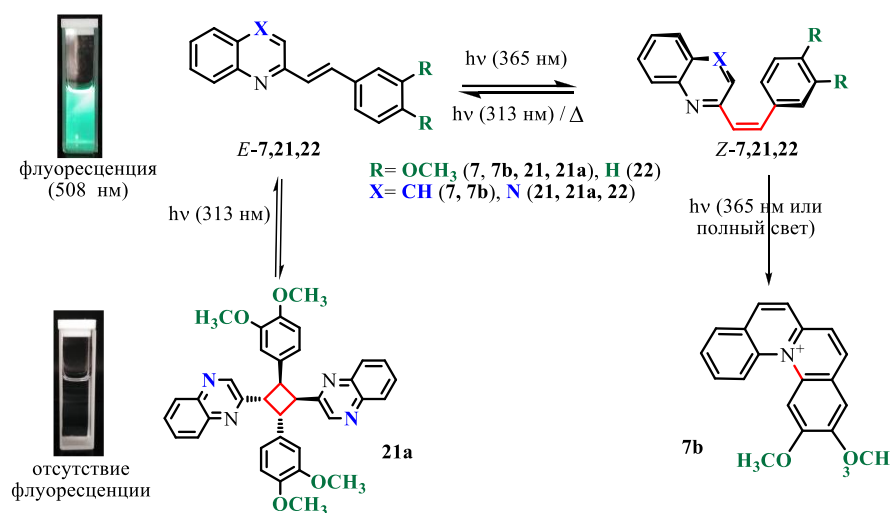


Схема 28 Схема зависимости фотохимического пути превращения от структуры 2-стирилгетероцикла

Для соединения **7**, которое при фотолизе претерпевает региоселективное образование связи C–N, что приводит в результате фотоциклизации к образованию продукта **7b**, протекания реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения не было обнаружено.

В случае облучения нефльтрованным светом раствора *E*-**22** происходит только *E*-*Z*-фотоизомеризация, других фотопроцессов обнаружено не было.

Таким образом, показано, что 2-стирилхиноксалин **22** при облучении светом способен участвовать только в реакции *E*-*Z*-фотоизомеризации. 2-(3,4-Диметоксистирил)хинолин **7** наряду с фотоизомеризацией участвует в фотоиндуцированной электроциклизации, образуя поликонденсированное соединение **7b**. 2-(3,4-Диметоксистирил)хиноксалин **21** при облучении светом способен образовывать циклобутановое производное **21a** (Схема 29). Наблюдаемая для *E*-**21** реакция фотоциклоприсоединения может рассматриваться как фотообратимый фотохромный процесс [155]. Кроме того, он обеспечивает простой способ получения производных циклобутана.

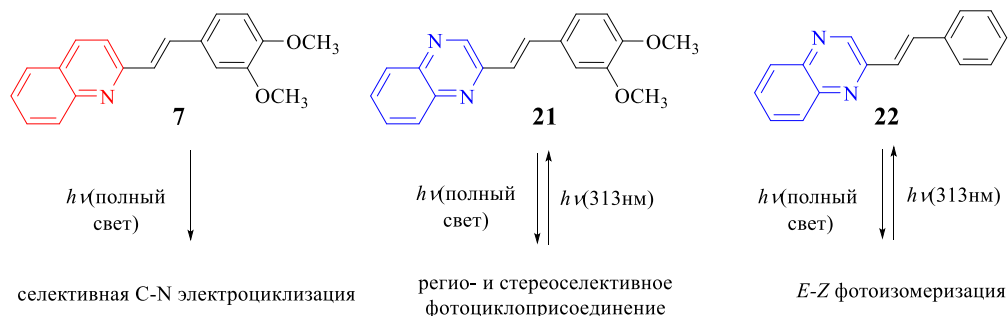


Схема 29 Схема зависимости фотохимического пути превращения от структуры гетеростильбенов

3.2.2. Фотохимические трансформации стироловых производных диазинов 15-18 и их структурного аналога 2-стирилпиридина 10.

Мы предположили, что 3,4-диметоксистирил(ди)азины **10**, **15-18**, имея схожее строение с 2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалином **21**, также способны вступать при облучении в реакцию фотодимеризации с образованием производных циклобутана.

Все рассматриваемые гетеростильбены имеют донорные ОСН₃-группы в фенильном кольце и акцепторное 6-членное азотсодержащее кольцо. Такая структурная особенность может привести к их димеризации в растворе с расположением молекул стильбена «голова к хвосту». Мы предположили, что на реакцию фотоциклоприсоединения значительное влияние оказывает растворитель, вероятно, из-за следующих возможных причин: а) растворитель влияет на возбужденное состояние стирилгетероцикла, увеличивая его время жизни; б) растворитель влияет на предорганизацию гетеростильбенов в димеры. Для определения условий образования циклобутана поэтому мы попробовали варьировать тип растворителя (ацетонитрил или вода).

Максимум поглощения производного 2-пиридина **10** гипсохромно сдвинут по отношению к максимумам поглощения производных **15-18** (Таблица 8), что согласуется с более акцепторным характером гетероциклических ядер, содержащих два атома азота.

Спектры флуоресценции *E-15-18* имеют значительный сдвиг в длинноволновую область по сравнению с *E-10*. Стоксовы сдвиги соединений **15-18** в ацетонитриле составляют 96- 130 нм, существенно превышая Стоксов сдвиг соединения **10** (78 нм).

Таблица 8 - Оптические и фотохимические характеристики соединений **10**, **15-18** и **15a- 18a**.

Соединение	λ_{abs}		$\varphi_{trans-cis} / \varphi_{cis-trans}$		λ_{fl}	Φ_{fl}	λ_{fl}	Φ_{fl}	$\varphi_{butane-cis+trans}$		Выход 15a-18a , %
	MeCN	вода	MeCN	вода	MeCN		вода		MeCN	вода	
15	330	332	0.07/ 0.16	0.0054 / 0.258	460	0	-	0	-	-	-
16	350	348	0.45/ 0.41	- / -	468	0.18	-	0	-	-	-
17	334	333	0.83/ 0.08	0.43/0.45	430	0.004	-	0	-	-	-
18	346	346	0.29/ 0.41	0.36/0.54	455	0.012	505	0.021	-	-	-
10	332	330	0.60/ 0.40	0.54/0.28	410	0.018	461	0.014	-	-	-
15a	276	282	-	-	468	0	465	0	^a	^a	57
16a	274	274	-	-	464	0.005	470	0	^a	0.0017	50
17a	282	282	-	-	469	0.01	473	0.005	^a	^a	40
18a	282	280	-	-	330	0.02	460	0.006	0.0068	0.0417	35

^a Квантовый выход определить не удалось

Стоит отметить, что при облучении ацетонитрильных растворов стирилазинов *E-10*, *E-15-E-18* фильтрованным светом ($\lambda = 365$ нм или 313 нм) ртутной лампы высокого давления изомеризация протекала аналогично хиноксалиновым производным (Схема 27, Рис. 19а). Более эффективное образование *Z*-изомера было обнаружено для соединений *E-17* и *E-10*. В воде фотоизомеризация протекает с меньшими квантовыми выходами (Рис. 19б), в случае *E-16* фотоизомеризация в воде не обнаружена (Таблица 9). Для всех изученных соединений, кроме *E-16*, данные ЯМР спектроскопии показывают, что фотостационарная смесь содержит *E*-изомер с константой спин-спинового взаимодействия для протонов двойной связи C=C, равной $^3J = 16.53$ Гц, и *Z*-изомеры, константа спин-спинового взаимодействия для протонов двойной связи C=C которых составляет $^3J = 12.08$ Гц (Рис. 25).

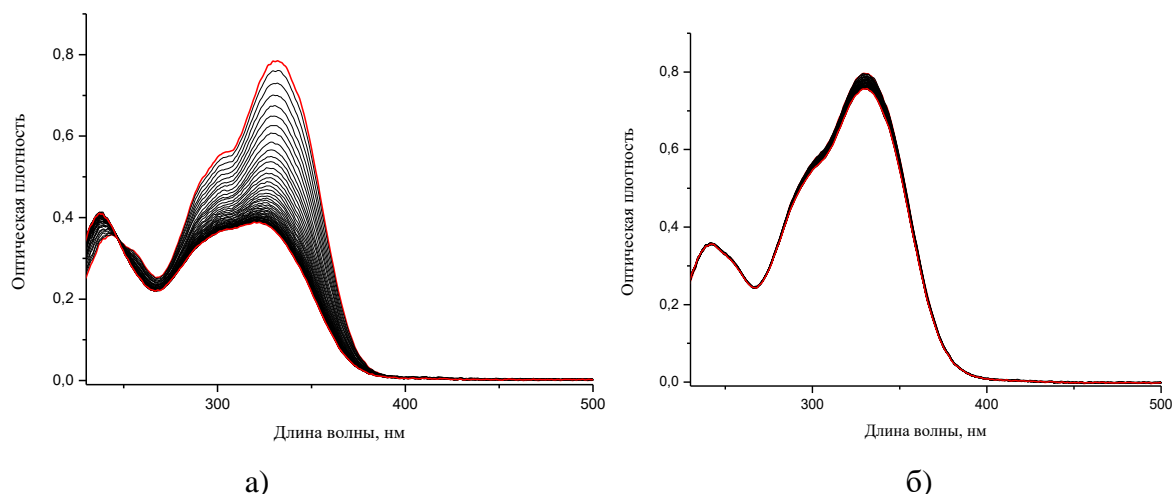


Рисунок 19 - Спектральные изменения при фотолизе *E-15* в ацетонитриле (а) и воде (б) с ртутной лампой при $\lambda = 365$ нм, $C_{E-15} = 3 \times 10^{-5}$ М.

Похожая зависимость наблюдается и с квантовыми выходами флуоресценции, когда в ацетонитриле для большинства исследованных соединений они выше, чем в воде. Исключение составляет *E-15*. Для соединений *E-15-17* флуоресценция в воде вовсе не обнаружена, и это указывает на то, что эффективная стабилизация полярного возбужденного состояния увеличивает вероятность фотохимического превращения по сравнению с излучением.

Для протекания межмолекулярной реакция фотоциклоприсоединения, две молекулы субстрата должны быть сближены друг с другом и образовывать в возбужденном состоянии эксимер/эксиплекс. Природа короткоживущих эксимеров/эксиплексов, которые служат активными промежуточными продуктами в процессе циклоприсоединения, контролирует эффективность, регио- и стереоселективность реакций фотоциклоприсоединения [156].

Чтобы обнаружить образование эксимеров, раствор *E-15* в воде был тщательно проанализирован. Как можно заметить из рисунка 20а, смещение полосы флуоресценции в коротковолновую область на 15 нм, наблюдаемое при увеличении концентрации стильбена, может свидетельствовать об образовании эксимеров. В спектрах поглощения, измеренных при разных концентрациях в кюветах с оптическим путем от 1 см до 0,01 мм и нормированных на длину волны 242 нм, также наблюдались изменения (Рис. 20б). При переходе от концентрации $8 \times 10^{-3} \text{ М}$ к $8 \times 10^{-2} \text{ М}$ спектры уширяются, в них изменяется соотношение интенсивностей полос поглощения, что может свидетельствовать об образовании димеров в растворах с высокой концентрацией *E-15* (Рис. 20б).

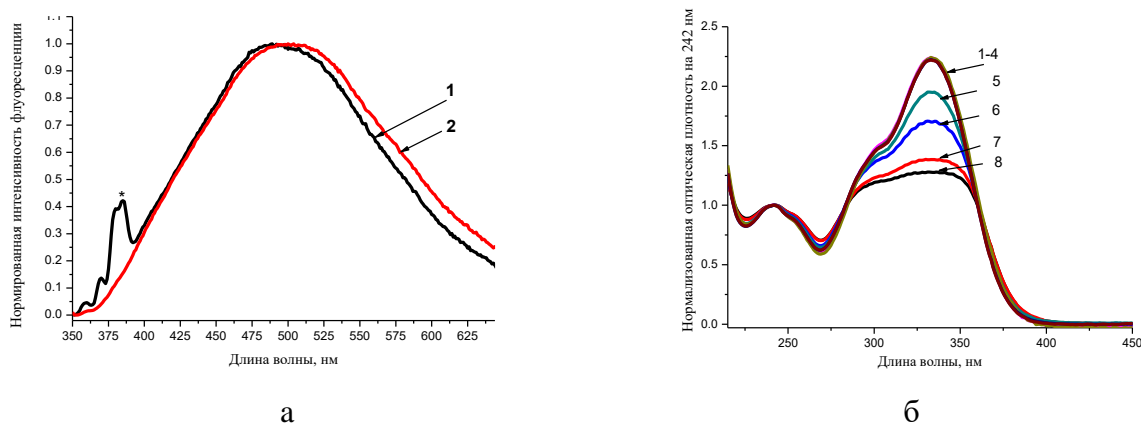


Рисунок 20 - а: Нормированные спектры флуоресценции *E-15*, H_2O , 20°C , (1) $C_{15} = 1 \times 10^{-5} \text{ М}$; (2) $C_6 = 1 \times 10^{-4} \text{ М}$; **б:** нормированные (242 нм) спектры поглощения *E-15*, H_2O , 20°C , $C_{15} = 8 \times 10^{-5} \text{ М}$ (1), $8 \times 10^{-4} \text{ М}$ (2), $1 \times 10^{-2} \text{ М}$ (3), 2×10^{-2} (4), $4 \times 10^{-2} \text{ М}$ (5), $6 \times 10^{-2} \text{ М}$ (6), $7 \times 10^{-2} \text{ М}$ (7), $8 \times 10^{-2} \text{ М}$ (8). Рамановское рассеяние растворителя (*).

Таким образом, из проведенных исследований можно сделать вывод, что фотоциклоприсоединение может наблюдаться в воде при концентрации исследуемых соединений порядка $7 \times 10^{-2} \text{ М}$, при которой наблюдается образование димеров в основном состоянии и эксимеров – в возбужденном.

Действительно, было показано, что при облучении фильтрованным светом $\lambda = 365 \text{ нм}$ ацетонитрильного раствора *E-10*, *E-15-E-18* с концентрацией даже $C = 6 \times 10^{-2} \text{ М}$ реакция [2+2] -фотоциклоприсоединения не происходит (Рис. 21). Напротив, в воде реакция фотоциклоприсоединения приводит к циклобутановым продуктам **15a-18a** (Рис. 22, Схема 27).

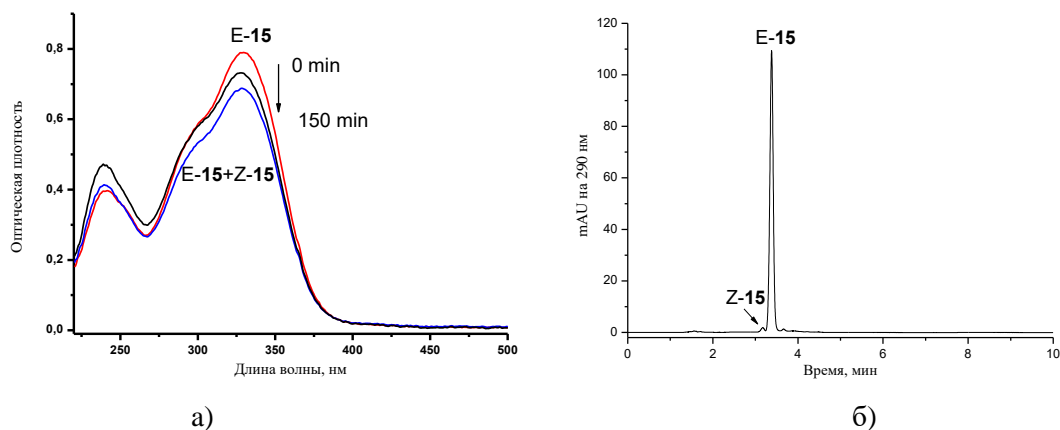


Рисунок 21 - а) Спектральные изменения при фотолизе *E-15* в ацетонитриле при облучении светом 365 нм в течение 240 мин, $C_{15} = 6 \times 10^{-2}$ М; б) ВЭЖХ-хроматограмма раствора *E-15* после облучения светом 365 нм, показывающая изолированный *E-15* с *Z-15*; ацетонитрил: вода = 65:35.

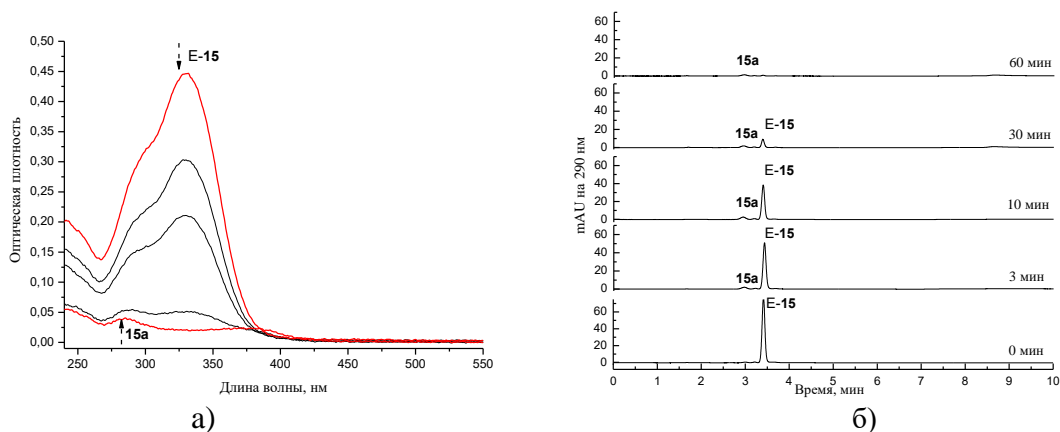


Рисунок 22 - а) Спектральные изменения при фотолизе *E-15* в H_2O при облучении светом 365 нм в течение 60 мин, $C_{15} = 2 \times 10^{-2}$ М; б) Хроматограмма ВЭЖХ раствора *E-15* после облучения светом 365 нм, показывающая образование циклобутана **15a**; ацетонитрил: вода = 65:35.

Фотолиз в смеси растворителей ацетонитрил:вода в соотношении 1:1 привел к образованию смеси циклобутана **15a** и электроциклического продукта **15b** (Схема 27 и Рис. 23). Данные ВЭЖХ показали, что преимущественно образовался электроцикл **15b**, соотношение **15a:15b** = 1:2.5.

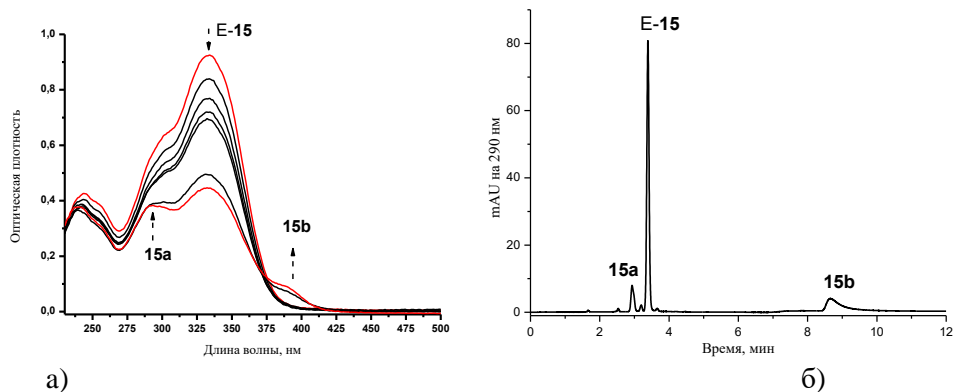


Рисунок 23 - а) Спектральные изменения при фотолизе *E-15* в $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN} = 1:1$ при облучении светом 365 нм в течение 250 мин, $C_{15} = 3 \times 10^{-2}$ М; б) ВЭЖХ-хроматограмма раствора **15** после облучения светом 365 нм, показывающая изолированный *E-15* с электроциклом и циклобутаном; ацетонитрил:вода = 65:35.

Другой способ управления направлением фотохимической реакцией состоит в изменении концентрации облучаемого раствора. Исследование образования различных фотопродуктов для соединения *E-15* в водных растворах с концентрациями 2×10^{-5} , 2×10^{-4} , 2×10^{-3} , 2×10^{-2} при облучении светом $\lambda > 330$ нм методом ВЭЖХ (Рис. 22, 24) четко показал, что увеличение концентрации стильбена приводит к сдвигу реакции в сторону образования циклобутана. При этом в разбавленном растворе основным фотохимическим превращением для соединений *E-10*, *E-15*-*E-18* является реакция электроциклизации с образованием катиона бензо [с]хинолизиния **10b** и его аза-аналогов **15b-16b**.

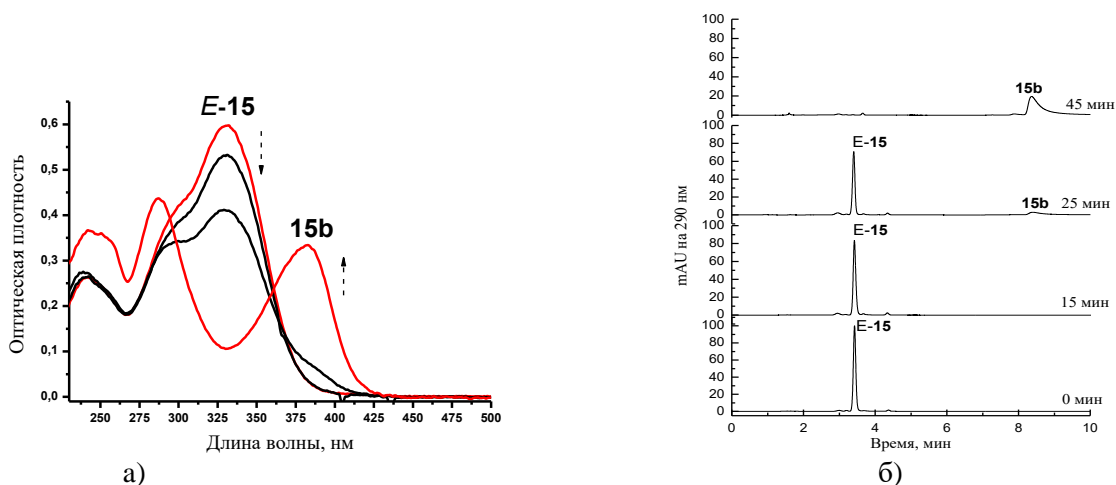


Рисунок 24 - а) Спектральные изменения при фотолизе *E-15* в H_2O при облучении светом $\lambda > 330$ нм в течение 45 мин, $C_{15} = 2 \times 10^{-5}$ М; б) ВЭЖХ-хроматограмма раствора *E-15* при облучении светом $\lambda > 330$ нм, показывающая уменьшение *E-15* и рост электроцикла; ацетонитрил:вода = 65:35.

Полученные выше результаты подтверждают наши предположения о том, что высокая региоселективность реакции циклоприсоединения определяется главным образом организацией молекул стильбена в димеры при концентрации олефинов 10^{-2} М или более.

Данные о продуктах фотохимических превращений подтверждены и исследованиями ЯМР. На рисунке 25 видно, что облучение *E*-**16** ($C_{16} = 10^{-2}$ М) светом $\lambda > 330$ нм в течение 23 часов в смеси дейтерированных растворителей вода:ацетонитрил=1:1 привело к образованию только одного изомера циклобутана **16a**. При облучении раствора *E*-**10** в тех же условиях наблюдали образование *Z*-**10**, а также электроциклического продукта **10b** (Рис. 26).

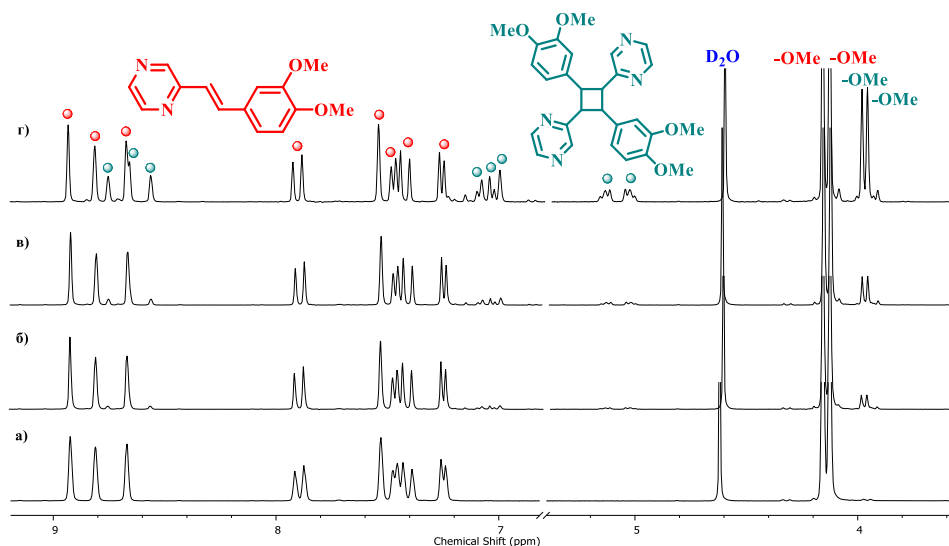


Рисунок 25 - Фрагмент спектров ЯМР ^1H (400 МГц), 50% CD_3CN / 50% D_2O . Изменения спектров при фотолизе *E*-**16** при облучении светом $\lambda > 330$ нм, $C_{16} = 8 \times 10^{-2}$ М в течение: (а) 0 мин; (б) 5 мин; (в) 10 мин; (г) 40 мин.

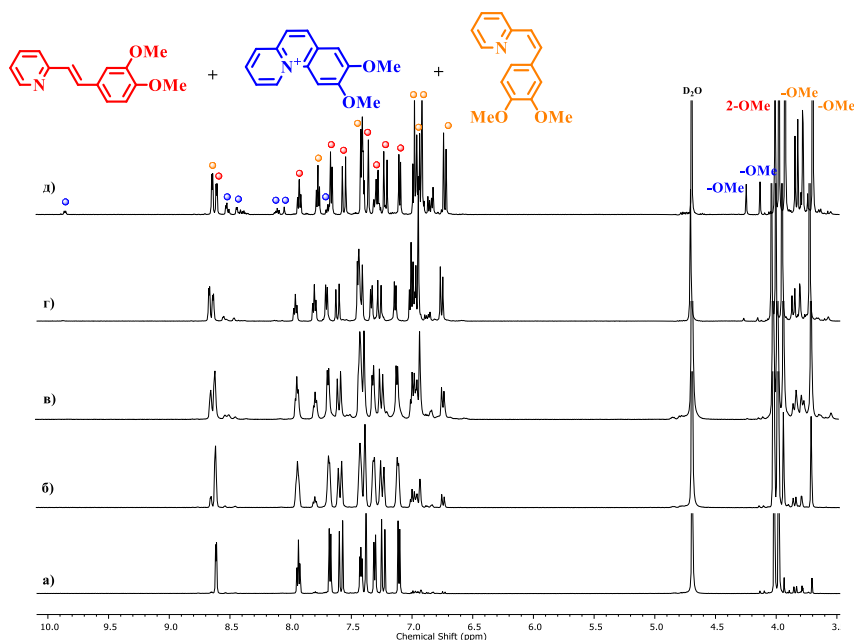


Рисунок 26 - Фрагмент спектров ЯМР ^1H (400 МГц), 35% CD_3CN / 65% D_2O . Изменения спектров при фотолизе *E*-**10** при облучении светом $\lambda > 330$ нм, $C_{10} = 8 \times 10^{-2}$ М в течение: (а) 0 мин; (б) 5 мин; (в) 20 мин; (г) 50 мин; (д) 150 мин.

Таким образом, наличие дополнительного атома азота в соединениях *E-15- E-18* обеспечивает образование производных циклобутана, чего не происходит при проведении фотореакции с *E-10*.

Полярность молекулы стильбена должна быть достаточной для возможности их организации в димеры за счет диполь-дипольного взаимодействия, чтобы наблюдалась реакция фотоциклоприсоединения. Для производного пиридина *E-10* димерные структуры в изученных условиях не образуются. Следует отметить, что при анализе выходов в реакции образования циклобутанов, представленных в табл. 10, наблюдался значительно более низкий выход образования циклобутана **18a**, что хорошо согласуется с тем, что *E-18* в водном растворе демонстрирует хорошую флуоресценцию, являющуюся конкурентным процессом для реакций фототрансформаций.

3.2.2.1. Обратимость реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения

Для [2+2]-фотоциклоприсоединения характерной чертой является обратимость рассматриваемой реакции. Для всех полученных циклобутанов **15a-18a** и **21a** была проверена и изучена обратимость фотоциклоприсоединения. Растворы чистых циклобутанов **15a-18a** и **21a** облучали светом 313 нм в течение определенного промежутка времени. На рисунке 27 показаны спектральные изменения и ВЭЖХ-анализ продуктов фотолиза. За протеканием реакции следили спектрофотометрически и с помощью ВЭЖХ (Рис. 27).

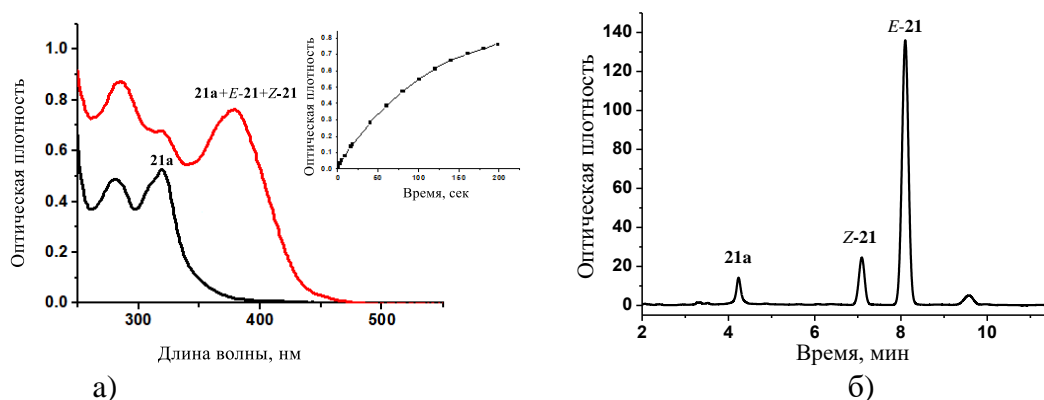


Рисунок 27 - (а) Спектры **21a** и фотостационарной смеси (*E-21* + *Z-21*), образовавшейся после фотолиза **21a** в течение 200 мин; на вставке показаны спектральные изменения при фотолизе **21a** в ацетонитриле при $\lambda = 313$ нм, $C_{21a} = 4 \times 10^{-5}$ М; (б) хроматограмма ВЭЖХ смеси, образованной при фотолизе **21a** светом 313 нм в CH_3CN , элюент ацетонитрил:вода =60:40.

Квантовый выход прямой реакции фотоциклоприсоединения для 10^{-3} М раствора *E-21* был определен по начальному участку зависимости оптической плотности на длине волны

380 нм от времени облучения светом 365 нм фотостационарной смеси (*E*-**21** + *Z*-**21**). Квантовые выходы как прямой, так и обратной реакции фотоциклоприсоединения для соединений **16a**, **18a** и **21a** были определены с помощью программы *Sa 3.3*, используя экспериментальные зависимости оптических плотностей от времени облучения растворов. (Таблицы 7 и 8).

3.2.2.2. Стереоселективность реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения

Также как и в случае циклоприсоединения гетеростильбена **21**, реакция [2+2]- фотоциклоприсоединения азиновых производных **15-18** протекала с получением единственного из одиннадцати возможных изомеров циклобутана (Рис. 28), что говорит о высокой регио- и стереоселективности рассматриваемой реакции.

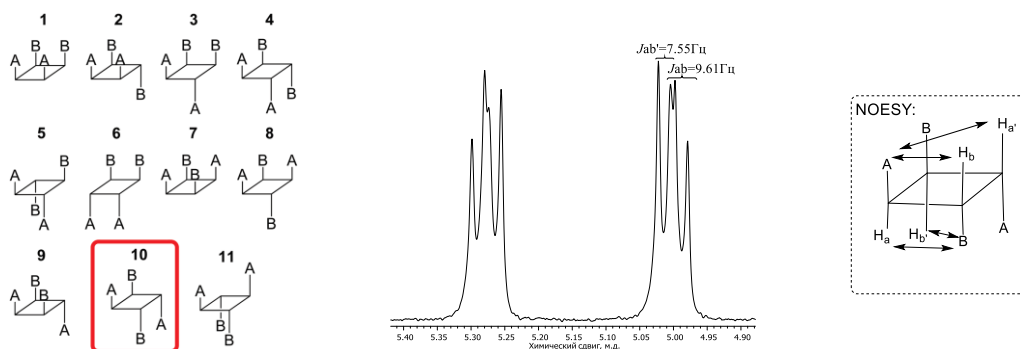


Рисунок 28 – Возможные изомеры циклобутана (слева) и спектр ^1H ЯМР (алифатическая часть) циклобутана **21a** в CD_3CN , 600 МГц со взаимодействием ядер, наблюдаемое в спектре NOESY (справа).

Взаимное расположение заместителей в структуре циклобутана может быть идентифицировано с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии NOESY, в которой кросс-пики в 2D-спектрах зависят от расстояния между соответствующими ядрами [157].

Например, изомер циклобутана **16a** (Рис. 29) имеет сильные межпространственные взаимодействия ароматических протонов H-6 и H-2 с протоном H_b циклобутана, что означает, что эти протоны близки друг к другу и, следовательно, расположены с одной и той же стороны циклобутанового кольца (Рис. 29). Кроме того, сигналы протонов циклобутанового фрагмента образующегося фотоаддукта проявляются в виде симметричной спиновой системы AA'BB' с вицинальными константами взаимодействия $^3J_{ab} = ^3J_{a'b'} = 9.9$ и $^3J_{ab'} = ^3J_{a'b} = 7.3$ Гц (Рис. 28, 29). Это также указывает на трансoidalную геометрию протонов H_a и H_b в **16a**. Аналогичная структура наблюдается и для производных циклобутана с расположением «голова к хвосту» гетероциклических и фенильных фрагментов, характерных для **15a**, **17a-18a** и **21a**.

Таким образом, мы проиллюстрировали новый подход в синтетической органической фотохимии для управления направлением фототрансформации, ведущей к получению необходимого фотопродукта в естественных условиях. Дипольные молекулы, содержащие два атома азота в гетероциклическом ядре и донорные заместители в фенильном фрагменте стирилового заместителя, способны к организации в димеры с благоприятным расположением стироловых молекул для протекания фотоиндуцированной реакции циклоприсоединения. В результате образуется единственный изомер циклобутана, в котором молекулы гетеростильбена расположены как «голова-к-хвосту».

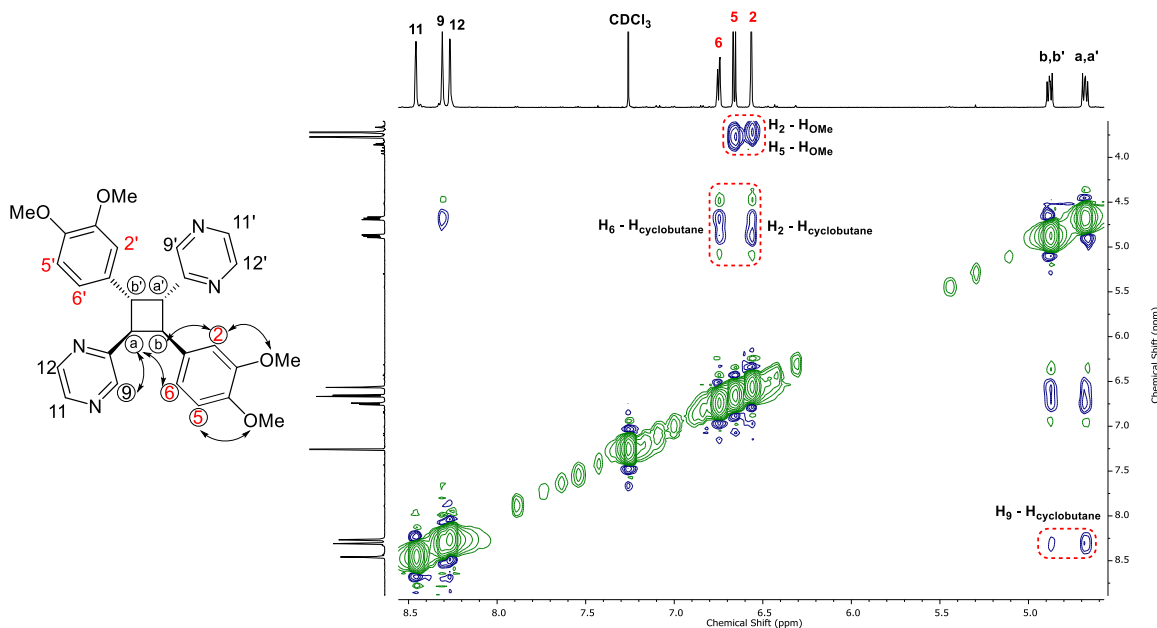


Рисунок 29 - NOESY спектр **16a**, CDCl_3 , 600 МГц.

Были получены монокристаллы соединений **15a** и **17a** и проведен их рентгеноструктурный анализ **15a** и **17a** (Рис. 30), который послужил дополнительным доказательством подтверждения образования структуры циклобутана³.

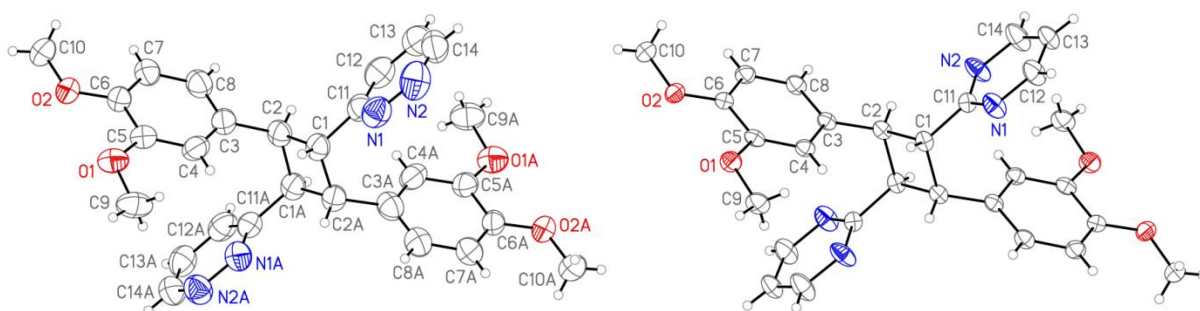


Рисунок 30 - Общий вид кристаллических структур **15a** и **17a** в представлении теплового эллипсоида для неводородных атомов ($p=50\%$), помечены атомы независимой.

³ Рентгеноструктурный анализ, представленный в данном разделе, был выполнен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН м.н.с. Карноуховой В.А., к.х.н. Воложаниной А.В.

Для лучшего понимания региоселективности исследуемой реакции были проведены квантово-химические расчеты. Оптимизация геометрии (PM6, MOPAC) циклобутана **21a** и электроциклического продукта **21b** показала, что электроциклический продукт на 55 кДж / моль менее стабилен по сравнению с циклобутаном, что полностью соответствует региоселективной реакции, наблюдаемой экспериментально (Рис. 31).

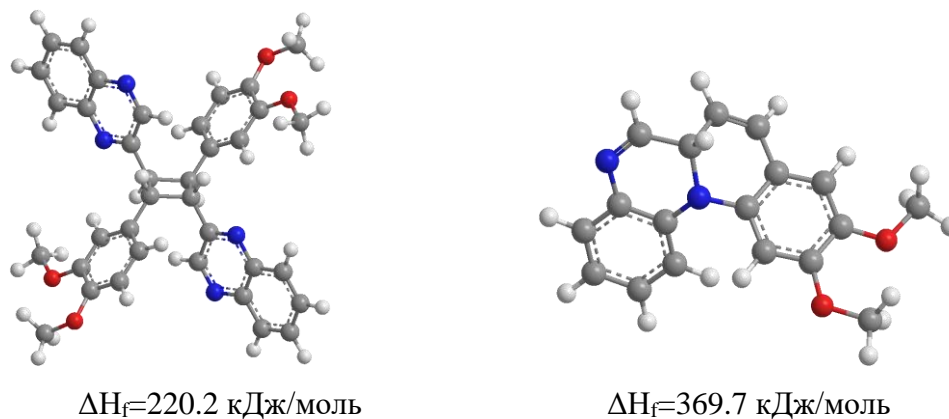


Рисунок 31 - Оптимизированная геометрия (PM6, MOPAC 2016) циклических продуктов **21a** и **21b**, и расчетные энтальпии их образования.

Описанный фотолиз соединений *E-10*, *E-15-E-18* и *E-21* является первым примером региоселективного и стереоспецифического образования производного циклобутана без применения каких-либо методов предварительной предорганизации молекул в разбавленном растворе (ионы металлов, линкер для связывания двух производных стирила, кристаллических или молекулярных контейнеров). Производные стирбена *E-10*, *E-15-E-18* и *E-21* могут участвовать в параллельных реакциях *E-Z*-фотоизомеризации с последующей электроциклизацией и межмолекулярным [2+2] - фотоциклоприсоединением с образованием тетразамещенного циклобутана. Люминесценция может конкурировать с фотохимическими реакциями. Мы обнаружили, что вода эффективно стабилизирует полярное возбужденное состояние, увеличивая вероятность фотохимической конверсии по сравнению с флуоресценцией. Фотолиз *E-10*, *E-15-E-18* в разбавленном водном растворе (при концентрации олефинов ниже 10^{-2} М) приводит к региоселективной электроциклической реакции за счет образования новой связи C-N с образованием катиона бензо[с]хинолизиния **10b** и его аза -аналогов **15b-18b**. В растворе *E-15-E-18* с концентрацией большей, чем 10^{-2} М, пространственное расположение молекул стирбена в ориентации «голова к хвосту» обеспечивает регио- и стереоселективную реакцию фотоциклоприсоединения, дающую только один изомер циклобутана с достаточно высоким выходом (до 57%). Для димерного расположения молекул важна полярность стирбена. Поэтому, производное пиридина *E-10* не способно к димеризации, а стирбены

с двумя атомами азота в гетероциклическом кольце *E*-**15**- *E*-**18** обладают способностью образовывать димеры.

Следует отметить, что проведенные исследования по получению циклобутановых производных важны, поскольку в последнее время особое внимание уделяется таким производным, которые представляют собой весьма важные синтетические продукты, обеспечивающие одностадийный переход от простых молекул к более сложным, и играющие важную роль в синтезе природных продуктов и других сложных структур.

3.2.2.3. Региоселективное [2+2]-фотоциклоприсоединение в кристалле

Межмолекулярные реакции фотоциклоприсоединения в растворе обычно протекают неэффективно из-за короткого времени жизни возбужденного состояния [158]. Для производных гетарилфенилэтилена встречаются примеры региоселективности и стереоспецифичности [2+2]-фотоциклоприсоединения, которые можно контролировать в растворе или в твердом состоянии разными способами [159]. Так, [2+2] фотоциклоприсоединение краун-содержащих стирилгетероциклов возможно только за счет образования супрамолекулярных димерных комплексов, в которых обеспечивается предорганизация двойных связей для протекания реакции циклоприсоединения [160]. Также известно, что добавка каталитического количества HCl улучшает протекание реакции [2+2] - фотоциклоприсоединения между *Z*- и *E*-4-стирилпиридинами. В этом случае образуются димеры циклобутана *r*-сст и *r*-сстс через катион-π-взаимодействие [161]. Аналогичный подход был применен для димеризация (*E*)–стирилтиазолов [162].

Известно, что проведение фотореакции в твердом состоянии по сравнению с облучением растворов является более экологичным и зачастую более эффективным. Фотоциклоприсоединение в твердом соединении возможно, если расстояние *d* между С=С связями двух реагирующих молекул не превышает 4.2 Å [163,164]; а также желательно копланарное и параллельное расположение этих фрагментов [165].

В данной работе мы провели исследование структур новой серии стирилдiazинов – стирилпиразина **16**, двух производных стирилпиримидина **17**, **18** и стирилхиноксалина **21** – с целью изучения кристаллической упаковки данных субстратов и возможности проведения для этих соединений реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения (Рис. 32).

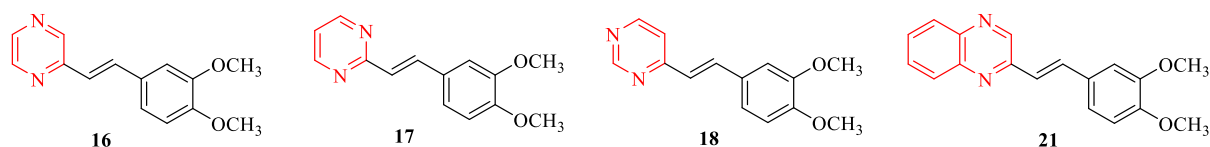


Рисунок 32 - Структуры стирилдiazинов **16**-**18**, **21**.

Образцы, подходящие для монокристалльных рентгенодифракционных исследований, были получены медленным испарением растворов соединений в метаноле.

Рентгеноструктурный анализ кристаллической упаковки соединения *E-21* (Рис. 33) показал, что в твердом состоянии расстояние между С=С связями двух соседних молекул составляет 7.925 Å, что значительно превышает расстояние, необходимое для протекания реакции [2+2], что делает невозможным протекание реакции фотоциклоприсоединения в кристалле *E-21*.

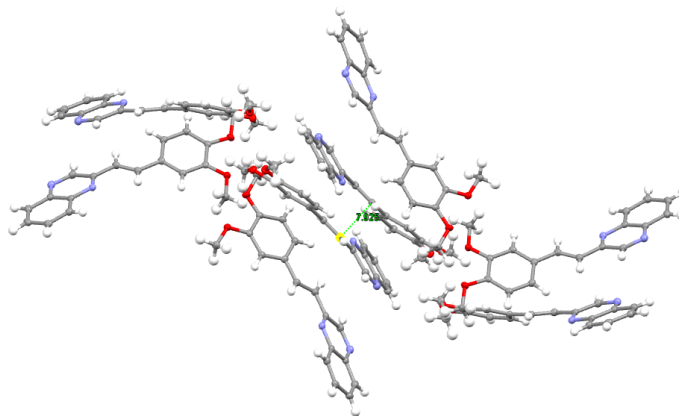


Рисунок 33 - Структура РСА *E-21*.

Другие три соединения, **16-18**, кристаллизуются в наиболее распространённых центросимметричных пространственных группах P21/c (P21/n) и Pbc_a. Наличие центра инверсии предполагает возможность формирования центросимметричных димеров за счёт π-стекинга взаимодействия с расположением донорного диметоксифенильного и акцепторного гетероциклического фрагментов молекулы друг над другом. Геометрии соединений **16-18** в кристалле оказались весьма схожими (Рис.34)

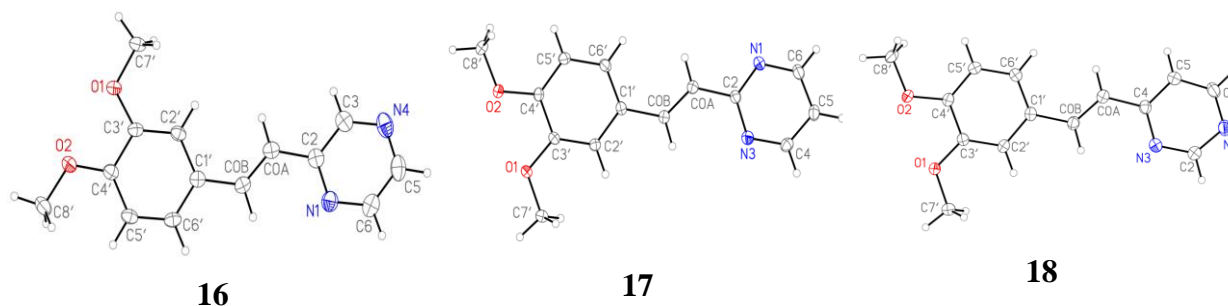


Рисунок 34 - Общий вид молекул **16-18** по данным РСА в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$).

Основные геометрические параметры: длины связей, валентные и торсионные углы близки к ожидаемым значениями для аналогичных фрагментов известных соединений, что подтверждает анализ по программе Mogul [166]. Диметоксифенильный и

гетероароматический заместители в различной степени некопланарны олефиновому фрагменту, на что указывают значения соответствующих торсионных углов (Таблица 9).

Таблица 9 - Значения торсионных углов ($^{\circ}$) в кристаллах **16-18**, показывающие степень отклонения циклов от копланарного расположения.

Торсионный угол	16	17	18
C0A-C0B-C1'-C6' C0A-C0B-C1'-C2'	7.8(2)	17.46(18)	13.5(2)
C0B-C0A-C2-N1 C0B-C0A-C2-N3 C0B-C0A-C4-N3	11.8(2)	4.26(17)	3.2(2)

Подобная геометрия может быть обусловлена укороченными расстояниями $H \cdots H$, возникающими при плоской конформации молекулы. Следует также отметить, что в кристалле соединения **16** диметоксифенильный фрагмент расположен по-другому относительно двойной связи (формально развернут на 180° , Рис. 34) по сравнению с **17** и **18**.

Поскольку в молекулах **16-18** отсутствуют заместители, способные к специфическим межмолекулярным взаимодействиям, кристаллическая упаковка образована за счет слабых ненаправленных ван-дер-ваальсовых и водородных взаимодействий. Во всех случаях основными типами контактов являются $H \cdots C$, $H \cdots N$, $H \cdots O$ и $H \cdots H$.

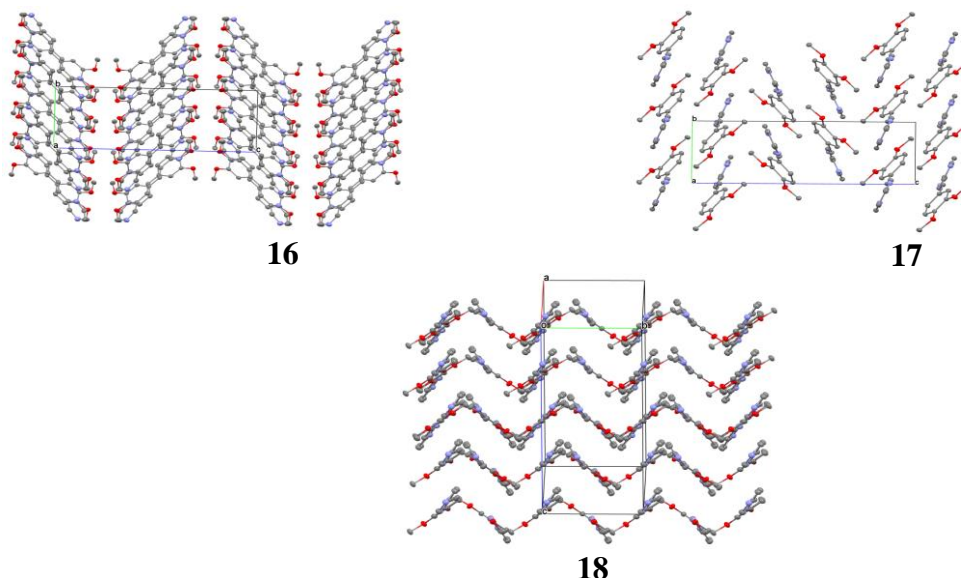


Рисунок 35 - Фрагменты кристаллических упаковок в кристаллах **16-18**, вид вдоль кристаллографической оси a (**16** и **17**) и кристаллографического направления $[4\ 0\ 1]$ (**18**).

Атомы водорода не показаны.

Характер взаимного расположения молекул **16-18** в кристаллах существенно различается. Так, основным мотивом кристаллической упаковки **16** являются слои, перпендикулярные кристаллографической оси c , с зигзагоподобным расположением

молекул внутри слоя (Рис. 35). При этом в кристалле **16** можно выделить центросимметричные димеры с π -стекинг взаимодействием; однако молекулы в этих димерах значительно смещены друг относительно друга (Рис. 36) и укороченное расстояние наблюдается только между атомами C2' и C3' диметоксифенильного цикла и атомами C0A (3.458(2) Å) олефинового и C3 пиразинового (3.347(2) Å) фрагментов, соответственно. Дополнительно в димерах можно выделить только слабые $H \cdots \pi$ контакты с расстояниями $H \cdots \pi$ от 2.875 Å (при длине связи C-H 1.089 Å). Таким образом, несмотря на образование требуемой центросимметричной структуры, геометрическое расположение олефиновых фрагментов соседних молекул исключает возможность фотодимеризации в структуре **16** в твердом состоянии.

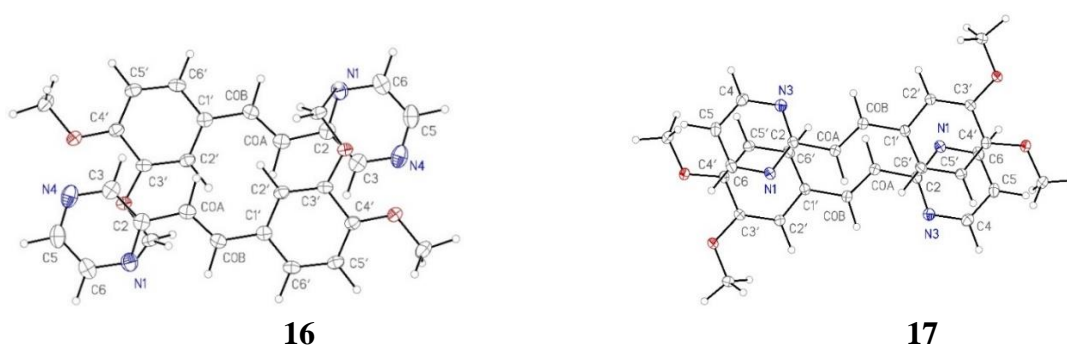


Рисунок 36 - Димеры молекул **16** и **17** в кристалле, проекция на среднеквадратичную плоскость нижней молекулы.

Кристаллическая упаковка соединения **17** также может быть описана как слои, перпендикулярные кристаллографической оси c (Рис. 36). В слоях присутствуют центросимметричные димеры с намного большим перекрытием циклов, чем в случае **16** (Рис. 36). Наикратчайшее расстояние наблюдается между атомами C2 и C6' пиримидинового и фенильного циклов (3.398(2) Å); из-за некопланарного расположения циклов расстояние $C6 \cdots C4'$ существенно длиннее (4.072(2) Å). Из-за смещения молекул в параллельной плоскости атомы углерода олефиновых фрагментов расположены не точно друг над другом, однако расстояние $C0A \cdots C0B$ (3.896 Å) теоретически допускает возможность фотодимеризации.

В структуре **18** не наблюдается образование димероподобных ассоциатов, образованных за счет π -стекинг взаимодействий; циклы молекул ближайшего окружения фактически перпендикулярны друг другу. За счёт этого молекулы в кристалле расположены «ёлочкой» (Рис. 35).

Поскольку разница в кристаллической упаковке может быть обусловлена как неодинаковой электронной структурой молекул из-за различного расположения атомов азота в гетероцикле, так и разницей в их конформации, для более детального исследования

были проведены квантовохимические расчёты (PBE0/6-31G(d,p)) изолированных молекул **16-18** и их кристаллов. Из-за разницы в развороте ароматических фрагментов относительно двойной связи для молекулы **17** возможны две, а для молекул **16** и **18** — четыре конформации. Оптимизация геометрии показывает, что в указанном выше и ещё двух протестированных базисных наборах (def2-TZPV, aug-cc-PVTZ) конформация с симметрией Cs и плоской сопряженной общей π -системой соответствует минимуму энергии для всех исследованных конформаций, несмотря на возникающие короткие контакты между атомами H олефинового фрагмента и фенильного заместителя (например, H0A...H2' 2.153 Å в **16**). Таким образом, наблюдаемые в кристаллической структуре отклонения от симметрии Cs связаны с необходимостью молекул подстраиваться под кристаллическую упаковку. Сравнение энергий возможных конформаций показывает, что ориентация диметоксифенильного цикла, наблюдаемая в структуре **16**, во всех случаях более выгодна по энергии, однако разница с наблюдаемой в **17** и **18** структурах составляет всего 1.3 и 2.1 кДж/моль. В то же время, ориентация гетероцикла в **16** и **18**, наблюдаемая в кристаллической структуре, отвечает на 5.7 и 6.7 кДж/моль более выгодной конформации в изолированном состоянии.

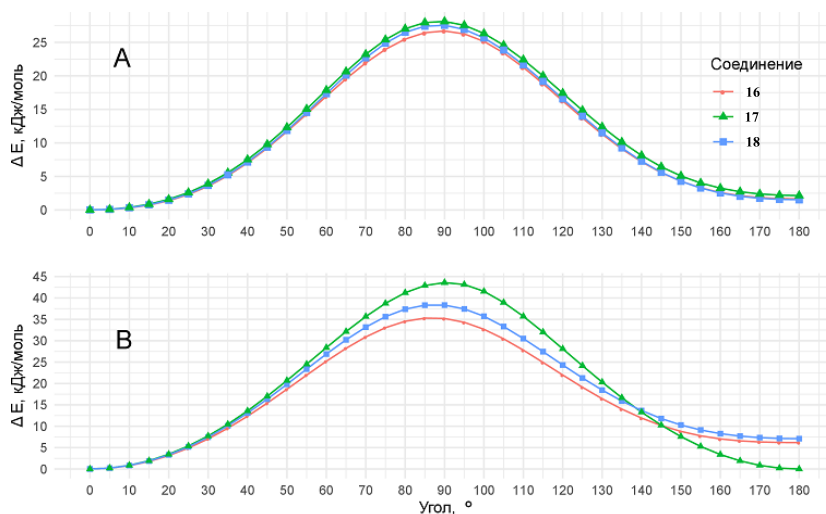


Рисунок 37 - Зависимость энергии изолированных молекул **16-18** от угла разворота циклов относительно двойной связи, как указано в табл. 9: А — для фенильного цикла, В — для гетероцикла.

Сканирование поверхности потенциальной энергии с частичной оптимизацией при изменении торсионных углов, указанных в таблице 10, показало, что барьер поворота фенильного заместителя (Рис. 37А) фактически не зависит от гетероцикла и равен 26.8, 28.0 и 27.6 кДж/моль для **16-18**; это несколько больше, чем рассчитанная методом B3LYP/cc-pVDZ величина в 18.0 кДж/моль для транс-стильбена [167]. В то же время, барьер поворота гетероцикла выше и в большей степени зависит от его природы: в **16** и **18**

он равен 35.1 и 38.5 кДж/моль, а в **17** величина 43.5 кДж/моль может свидетельствовать о заторможенном вращении (Рис. 37В). Однако разница между конформерами, сравнимая с энергией среднего ван-дер-ваальсового взаимодействия, и сравнительно низкие барьеры перехода между ними свидетельствуют о возможности реализации в кристалле фактически любого из них. Также можно отметить, что наблюдаемая в кристалле неплоская геометрия со значениями торсионных углов из таблицы 10 менее чем на 4 кДж/моль выше по энергии по сравнению с минимумом.

Близость энергий конформаций **16-18** показывает, что разница в их кристаллической упаковке определяется в основном межмолекулярными взаимодействиями. Из-за того, что формульный состав исследуемых молекул одинаков, плотность кристалла связана с эффективностью кристаллической упаковки. Для полиморфных модификаций молекулярных кристаллов большая плотность обычно соответствует более стабильной форме, что согласуется с принципом плотнейшей упаковки Китайгородского; при этом вопреки интуитивному предположению, наличие прочных межмолекулярных взаимодействий приводит подчас к менее плотной упаковке и исключениям из указанного принципа (как, например, в полиморфах парацетамола [168]). Для изомерных соединений, как и любых молекул с различной структурой, в общем случае связь плотности с эффективностью кристаллической упаковки не так очевидна, поскольку различия в химическом строении могут приводить к существенно отличающейся форме молекулы и другому соотношению внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Для соединений **16-18** на кристаллическую упаковку также может влиять и тип конформера.

Перспективным подходом к оценке эффективности кристаллической упаковки является недавно предложенный подход, основанный на анализе изменений молекулярных объемов и плотностей (критерий ΔOED) при переходе молекулы из изолированного состояния в кристалл [169]. Критерий ΔOED определяется как разность между плотностью молекулы в кристалле и плотностью изолированной молекулы ($\Delta OED = d_{cryst} - d_{mol}$) и показывает степень повышения плотности (вследствие уменьшения объёма). Большая величина ΔOED указывает на более эффективную упаковку. Разница в объёмах изолированных молекул позволяет корректно сопоставлять их различные конформации, а использование плотности позволяет сопоставлять соединения различного состава. Конечно, плотность изолированной молекулы — величина условная и определяется выбором поверхности, её ограничивающей. Например, может быть использована ван-дер-ваальсова поверхность, однако в этом случае невозможно анализировать вклад различных компонентов молекулы в кристаллическую упаковку. Предложенная в данном подходе изоповерхность 0.0004 а.е. функции распределения электронной плотности ($\rho(r)$) обычно включает в себе 99.8%

электронной плотности и включает в себя область молекулы, в которой электронная плотность наиболее изменяется при образовании ван-дер-ваальсовых взаимодействий (от ~ 0.001 а.е.). Топологический анализ функции $\rho(r)$ в рамках теории Р.Ф. Бейдера «Атомы в молекулах» позволяет разделять молекулу в изолированном состоянии и в кристалле на атомы, и анализировать вклад отдельных атомов или фрагментов в ΔOED .

Сравнение величин d_{mol} для молекул **16-18** показывает, что как положение атома азота, так и конформация молекулы фактически не влияют на молекулярный объём и, соответственно, плотность. Объёмы молекул, ограниченные изоповерхностью 0.0004 а.е. $\rho(r)$ равны 366.8 , 366.7 и 366.5 Å в расчёте методом PBE0/6-31G(d,p), а соответствующая плотность равна 1.097 . Следует отметить, что разница в плотности не превышает 0.001 г/см³ как для разных изомеров, так и конформеров каждого из них. Таким образом, величины ΔOED , равные 0.227 , 0.266 и 0.191 г/см³ для **16-18** обусловлены исключительно различиями в кристаллической упаковке, и их различия совпадают с разницей плотности кристаллов. Исходя из ΔOED , наибольшая эффективность упаковки достигается в случае **17**, а наименьшая — в случае **18**. Величины энергии кристаллической решётки, рассчитанные по силовому полю UNI [170] и равные 145.2 , 146.9 и 136.4 ккал/моль для **16-18**, показывают, что принцип наплотнейшей упаковки в данном случае соблюдается.

Интересно отметить, что согласно геометрическим критериям в кристалле **17** самые короткие ван-дер-ваальсовы контакты в среднем длиннее, чем в **16** и, в более значительной мере, в **18**. Так, для **17** список контактов короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (по шкале Бонди [171]) на 0.1 Å (при C-H 1.089 Å): H \cdots C 2.712 , 2.739 , 2.750 и 2.768 Å (на 0.188 , 0.161 , 0.150 и 0.132 Å меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов), H \cdots H 2.244 , 2.279 и 2.280 (0.156 , 0.121 и 0.120), C-H \cdots O 2.591 (0.129) и C-H \cdots N 2.633 (0.117 Å); для **16**: C-H \cdots O 2.364 (0.356), H \cdots C 2.636 (0.264) и 2.778 (0.122), H \cdots H 2.259 Å (0.141 Å); для **18**: C-H \cdots O 2.388 , 2.394 , 2.396 , 2.491 (0.332 , 0.326 и 0.229), C-H \cdots N 2.508 , 2.574 и 2.583 (0.242 , 0.176 и 0.167), C \cdots H 2.716 и 2.788 Å (0.184 и 0.112 Å). Сопоставление этих значений подтверждает возможно, на первый взгляд, парадоксальное правило: плотность кристаллической упаковки выше при меньшей доле прочных межмолекулярных взаимодействий. Другими словами, множество более слабых, но более выровненных по прочности межмолекулярных контактов приводит к более плотной упаковке, чем несколько прочных и большее число слабых. Этот вывод, по видимому, является достаточно общим и подтверждает аналогичное наблюдение, основанное на методе атом-атомных потенциалов [172].

Таким образом, анализ геометрических параметров, квантовохимических расчетов и эффективности кристаллических упаковок позволили сделать вывод о том, что реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения в твердом состоянии возможна только для

пиримидинового производного **17**, исходя из наличия в кристалле centrosимметричных димеров с расстоянием между атомами олефиновых фрагментов порядка 3.9 Å.

Взаимное расположение молекул в кристалле соединения **17** отвечает критериям возможности протекания фотореакции с ожидаемым продуктом реакции – 2,2'-((1R,2R,3S,4S)-2,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,3-диил)бипиримидином (**17a**). В связи с этим, был предпринят также поиск других твердых форм (солей, сокристаллов, полиморфов стирилпиримидина **17**) HDmsPy⁺ и/или DmsPy для получения других изомеров 1,2,3,4-тетразамещенного циклобутана.

Были получены две соли 2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина, (HDmsPy)Cl·H₂O (**62**) и (HDmsPy)Cl·C₆H₄(OH)₂ (**63**), изучена их фототрансформация при облучении ультрафиолетом и проведено сравнение продуктов твердофазной фотореакции как в солях и исходном кристаллическом соединении DmsPy (**17**), так и в растворе (Схема 30).

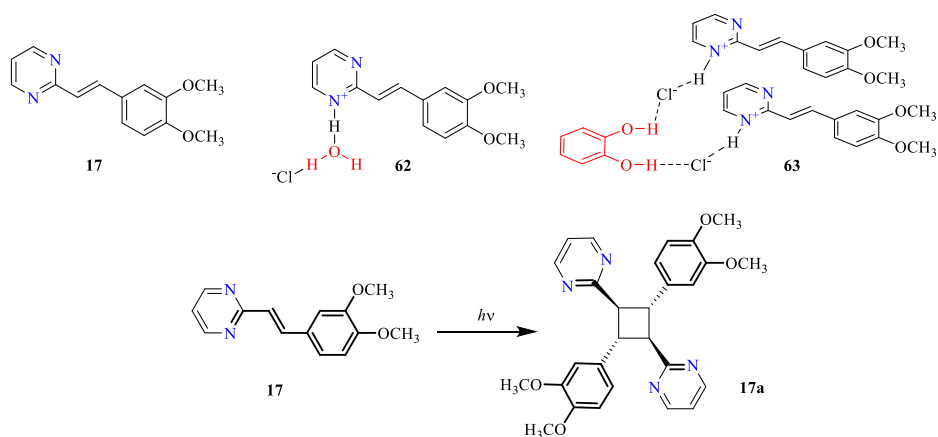


Схема 30 - Объекты **17**, **62-63** и процесс [2+2]-фотоциклоприсоединения для соединения **17**.

Расстояние между атомами углерода олефиновых фрагментов соединения **17** (3.896(2) Å) свидетельствует о возможности протекания твердофазной реакции фотоциклоприсоединения. При этом заместители расположены антипараллельно, а значит, ожидаемым продуктом реакции, как и в растворе, должен стать бипиримидин **17a** (Схема 30, Рис. 38).

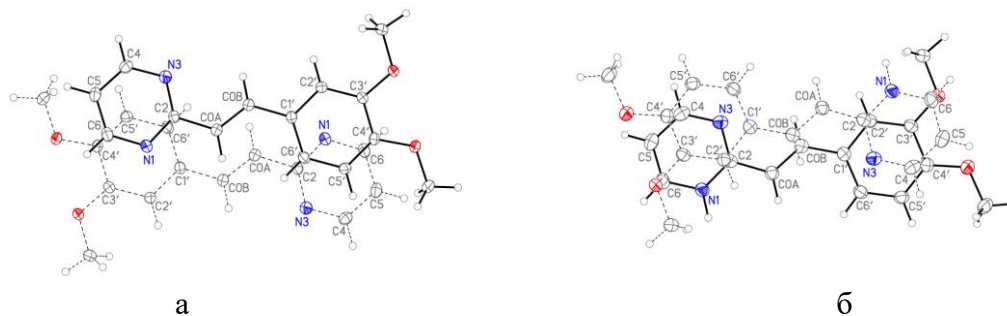


Рисунок 38 - Димеры DmsPy (p = 50%, а) и HDmsPy⁺ (p = 30%, б), образованные стекинг-взаимодействием в структурах **17** и **63**. Проекция на среднеквадратичную плоскость нижней молекулы.

К сожалению, при облучении ультрафиолетом, монокристаллы **17** полностью разрушаются до порошка в течение 20 минут. После облучения твердого **17** в течение 8 часов полнота реакции и строение продукта реакции были проконтролированы методом ^1H ЯМР спектроскопии (Рис. 39). Также продукт фотоциклоприсоединения **17a** был выделен с использованием флеш-хроматографии, а его структура доказана совокупностью физико-химических методов (см. экспериментальную часть). Как и ожидалось, единственным продуктом реакции было соединение **17a**, а его выход составил 90%. При дальнейшем облучении выход соединения **17a** не изменялся.

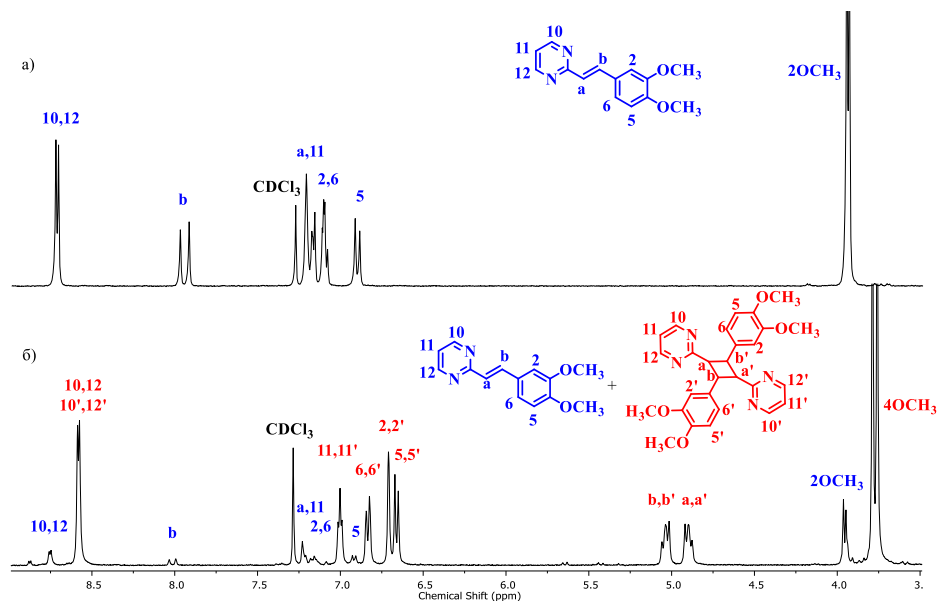


Рисунок 39 - ^1H ЯМР спектры, CDCl_3 , 400 МГц: а) соединение **17**; б) смесь соединений **17** и **17a** после облучения ксеноновой лампой кристаллов **17** в течение 8 часов.

Таким образом, строение продукта реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения стирилпиримидина **17** как в растворе, так и в твердом состоянии определяется взаимным антипараллельным расположением молекул по типу «голова-к-хвосту», обусловленным дипольным взаимодействием донорной (фенильной) части одной молекулы и акцепторной (пиримидиновой) части второй молекулы. В этом случае получение новых твердых форм стирилпиримидина **17** может стать одним из путей получения других изомеров (бис(3,4-диметоксифенил)-циклобутандиил)бипиримидина, особенно – (3,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,2-диил)бипиримидинов, для получения которых требуется копланарная организация молекул по типу «голова-к-голове». Наиболее распространенным способом организовать упаковку молекул «голова-к-голове» за счет прочных межмолекулярных взаимодействий является использование водородных связей [173, 174]. Молекулярное строение чистого соединения **17** не предполагает образование водородных связей, однако как бипиримидин оно может сокристаллизоваться с молекулами – донорами водородных связей (например, бипиридины кристаллизуются с пирокатехином с

образованием параллельных димеров [175]) или выступать в качестве донора водородных связей при взаимодействии с кислотами, такими как катионы HDmsPy⁺ или H₂DmsPy²⁺.

Взаимодействием 0.1M раствора HCl и **17** была получена соль (HDmsPy)Cl·H₂O (**62**). Сокристалл аналогичной соли с пирокатехином состава (HDmsPy)Cl·0.5C₆H₄(OH)₂ (**63**) был получен растворением 0.01 г **17** и 0.03 г пирокатехина в 0.1 M растворе HCl. К сожалению, растворимость соли (HDmsPy)(NO₃) оказалась исключительно высока; получить из раствора **17** в 0.1 M HNO₃ кристаллы нам не удалось.

Молекулярные структуры **62** и **63** представлены на рисунке 40. Обе структуры, как и соединение **17**, кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах (*P2₁/c* и *C2/c*, соответственно). Катион HDmsPy⁺, хлорид-анион и молекула воды в структуре **62** находятся в общем положении, и катион разупорядочен по двум положениям в соотношении 0.88:0.12. Независимая часть структуры **63** содержит один катион, один хлорид-анион и половину молекулы пирокатехина. Основные геометрические параметры: длины связей, валентные и торсионные углы близки к ожидаемым значениям для аналогичных фрагментов известных соединений, что подтверждает анализ в программе Mogul [166]. Пространственное строение катионов в целом схоже со строением исходной нейтральной молекулы: среднее отклонение неводородных атомов катиона в структурах **62** и **63** от соответствующих атомов в структуре **17** составляет 0.34 и 0.22 Å. При этом, катионы более плоские, чем нейтральная молекула, и основные различия относятся к углу поворота диметоксифенильного кольца относительно олефинового фрагмента. В молекуле **17** он составляет 17.5(2)°, а в катионах не превышает 7.4(7)°, тогда как поворот пиримидинового цикла относительно олефинового фрагмента в **17**, **62-63** изменяется в диапазоне 1.4(6)- 4.3(2)°.

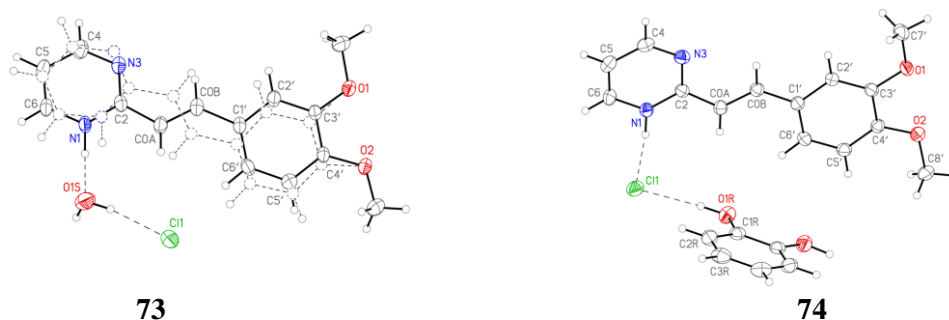


Рисунок 40 - Общий вид кристаллических структур **62** и **63** в представлении неводородных атомов вероятными эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 30\%$), подписаны атомы независимой части. Минорная компонента разупорядочения в структуре **62** и водородные связи показаны пунктиром.

Ассоциаты, образованные водородными связями в структурах **62** и **63**, показаны на рисунке 41. В обоих случаях катион выступает донором одной водородной связи, хлорид-

анион – акцептором двух, а третья молекула (вода или пирокатехин) является мостиком, связывающим за счет водородных связей (трех и двух, соответственно) два катиона и два аниона в дискретные ансамбли. В соли **62** расстояния N...O_{aq} и углы ННО для главной/минорной компонент разупорядочения соответственно равны 2.602(5)/2.91(2) Å и 174(4)/160.8°, а расстояния O_{aq}...Cl равны 3.071(4) и 3.076(4) Å, углы ОНCl составляют 166(5) и 171(4)°. В кристаллах **63** расстояния N...Cl и O...Cl равны 3.016(2) и 3.097(2) Å, углы ННCl и ОНCl составляют 172(3) и 177(3)°.

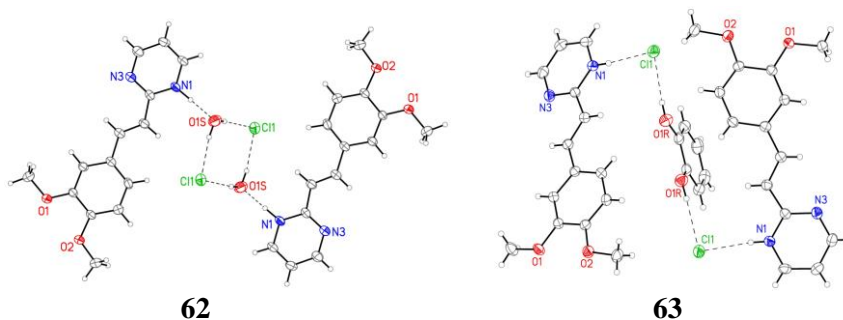


Рисунок 41 - Водородно-связанные ассоциаты в структурах **62** (минорная компонента разупорядочения не показана) и **63**. Водородные связи показаны пунктиром.

К сожалению, получить параллельную упаковку катионов в положении «голова-к-голове» за счет водородных связей не удалось, однако плоское строение молекул позволяет реализовать параллельную упаковку за счет стекинг-взаимодействий. В структуре **62** упаковка молекул не предполагает возможность твердофазных реакций, а в структуре **63** можно выделить centrosymmetric димеры с расстоянием между атомами углерода олефиновых фрагментов 3.648(3) Å (Рис. 41). Соединение **62** существует в виде соли, это проявляется сдвигом сигналов протонов гетероциклического фрагмента в сильное поле ¹H ЯМР-спектров (Рис. 42а). При облучении кристаллов **63** ультрафиолетовым излучением они полностью разрушаются, как и в случае **17**. Данные ¹H ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ свидетельствуют об эффективном протекании в кристалле стирилпиримидина **63** лишь одного фотопроцесса, а именно фотодимеризации с образованием **17а** (Рис. 42). Степень конверсии для соединения **17а** составила 36%. С помощью ВЭЖХ-хроматографии удалось доказать, что такой процесс, как фотоизомеризация, свойственный стирилгетероциклам [176, 177], не протекает (Рис. 43) за счет внедрения молекул пирокатехина между парами стирилгетероциклов. Также из рисунка 42б на основе анализа ¹H ЯМР-спектра можно заключить, что в циклобутановом производном гетероциклическая часть также остается протонированной.

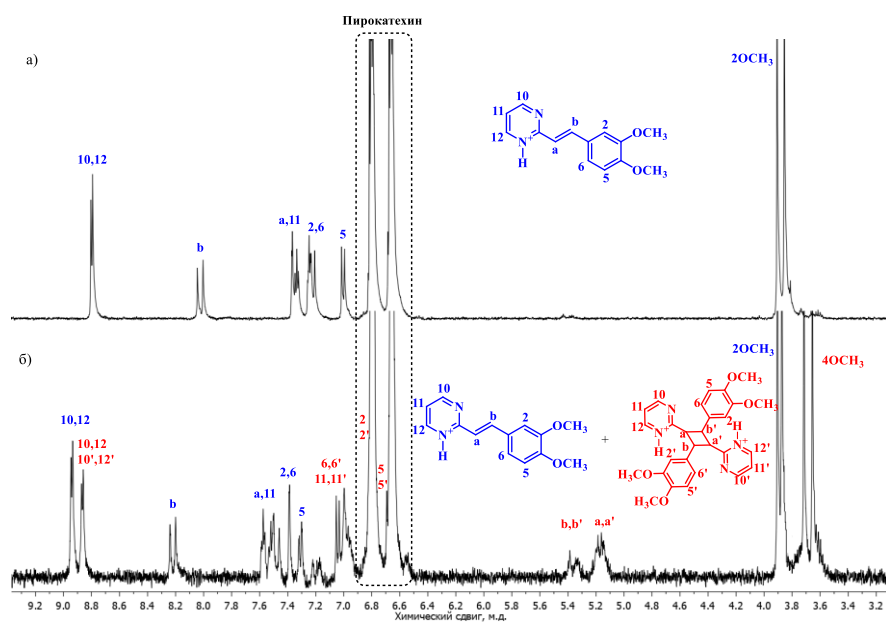


Рисунок 42 - ^1H ЯМР спектры, соединения **63** а) до облучения, б) после облучения ксеноновой лампой в течение 8 часов, ацетон-*d*₆, 400 МГц.

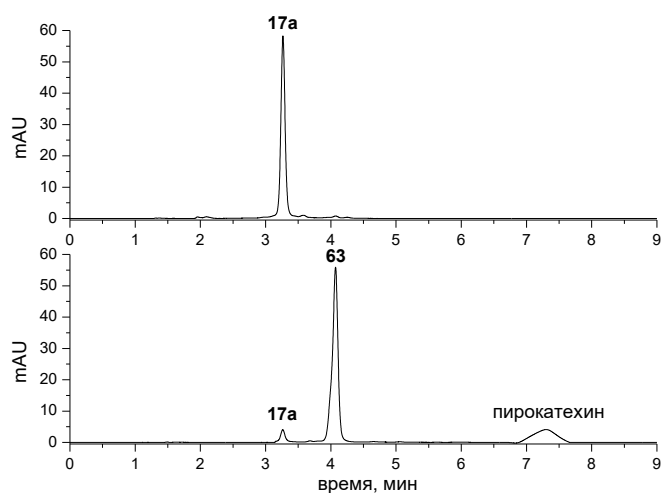


Рисунок 43 - Хроматограмма ВЭЖХ циклобутана **17a**, выделенного с помощью флеш-хроматографии после облучения ксеноновой лампой кристаллов **17** в течение 8 часов (верхний график); хроматограмма ВЭЖХ раствора кристаллов **63** после их облучения ксеноновой лампой в течение 8 часов, показывающая пики, относящиеся к стирилу **63**, пирокатехину и циклобутану **17a** (нижний график); ацетонитрил:вода = 65:35.

Таким образом, в отличие от ранее изученных стирилхинолинов и стирилхиноксалинов [176, 177], стирилпиримидины не претерпевают внутримолекулярную реакцию изомеризации, а только [2+2]-фотоциклизацию. При этом образование в твердом состоянии димеров типа «голова-к-хвосту» приводит к протеканию регио- и стереоселективного процесса фотодимеризации и образованию одного изомера циклобутана, также как и в растворе (изомер **10** на Рис. 28).

3.2.3. Внутримолекулярная фотоциклизация *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов

При подготовке данного раздела использована собственная публикация автора [140].

Как уже было упомянуто выше, фотохимическая циклизация стильбенов и их производных представляет собой удобный путь получения разнообразных по строению продуктов.

В высокоразбавленных растворах гетеростильбенов при облучении наблюдается фотоиндуцированный процесс внутримолекулярной фотоциклизации с образованием поликонденсированных гетероциклических катионов. В этом разделе мы изучили возможный механизм региоспецифической C–N фотоциклизации гетарилфенилэтенов **7**, **10**, **26** и **28**, приводящей к образованию катионов полициклических гетероароматических соединений. В этой реакции образуется новая связь C–N в результате фотоиндуцированного замыкания кольца с последующим окислением *in situ* образующегося промежуточного гидрогетарена кислородом воздуха. Процесс протекает в мягких условиях при комнатной температуре, не требует использования катализаторов и позволяет получать конденсированные полициклические катионы с хорошими выходами. Ранее в нашей научной группе было показано, что C–N фотоциклизация 2-стирилпиридина [178] и 2-стирилхинолинов [179] приводит к эффективному и селективному образованию производных бензо[с]хинолизиния.

Изучаемая реакция (Схема 31) включает ряд последовательных стадий: *E*, *Z*-изомеризацию, электроциклизацию и окисление продукта внутримолекулярной циклизации. Мы проанализировали механизм окисления при фотохимической реакции циклизации производного гетеростильбена **E-15** (Схема 31) в водном растворе, в котором фотохимический процесс образования **15b** протекает наиболее эффективно. Также мы проверили, являются ли найденные особенности образования электроцикла **15b** характерными и для образования продуктов электроциклизации **7b**, **10b**, **26b** и **28b**.

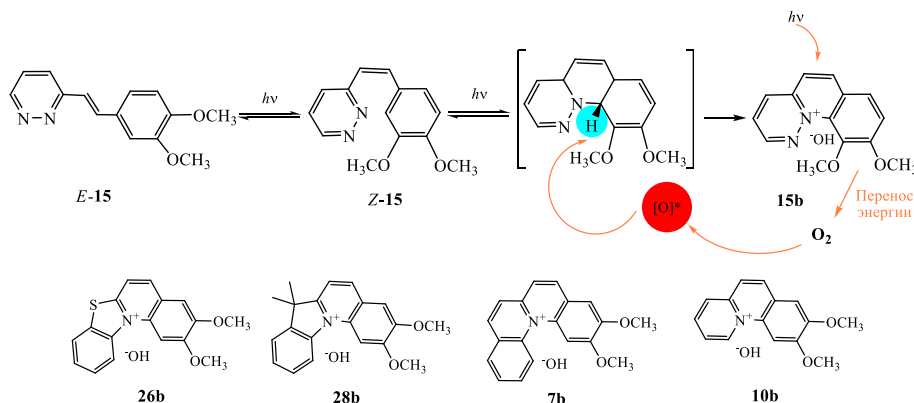


Схема 31 Фотолиз производного гетеростильбена **E-15** и строение электроциклических продуктов **7b**, **10b**, **15b**, **26b**, **28b**

Облучение *E*-**15** в водном растворе приводит, прежде всего, к протеканию обратимой реакции *E*-*Z*-изомеризации (Рис. 44, 45а). Фотоизомеризация вызывает небольшие изменения в спектрах поглощения. Однако при более продолжительном облучении наблюдаются заметные изменения в спектрах поглощения, указывающие на образование нового фотопродукта **15b** (Рис. 45б и Схема 31).

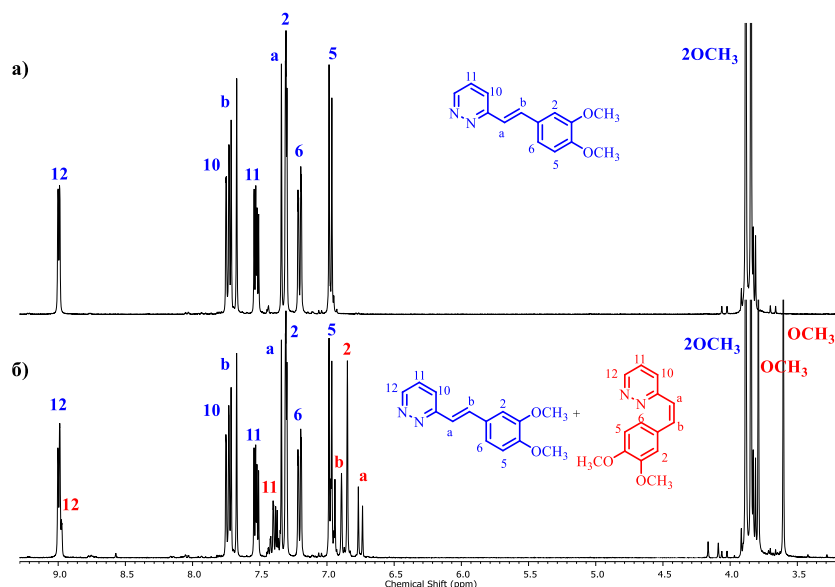


Рисунок 44 - ^1H ЯМР спектр ацетонитрильного раствора *E*-**15** (а), (*E*+*Z*)-**15** (б).

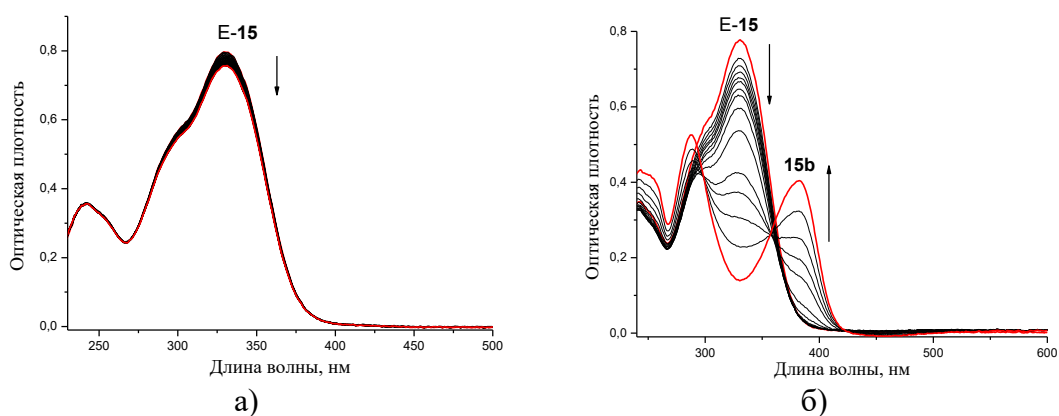


Рисунок 45 - Спектральные изменения при фотолизе *E*-**15** в воде (а) 10 мин (б) 180 мин с ртутной лампой при $\lambda = 365$ нм, $C_{15} = 3 \times 10^{-5}$ М.

Мы провели анализ оптических и фотохимических свойств *E*-**15** и продуктов его фототрансформаций. В случае фотолиза соединения *E*-**15** были измерены квантовые выходы обеих стадий фототрансформации: квантовые выходы прямой и обратной реакции *E*-*Z*-фотоизомеризации (см. табл. 8) и квантовый выход образования электроциклического продукта **15b**, оказавшийся равным 0.027 (Квантовые выходы фотореакций рассчитывали с помощью программы Sa3.3 (Simulation–adjustment) позволяющей проводить численное моделирование кинетических уравнений различных реакций, в том числе и фотохимических[180]).

Для получения продукта электроциклической трансформации облучение водных растворов соединения *E-15* проводили светом ртутной лампы в следующих условиях: а) нефилтрованным светом; б) светом с $\lambda > 320$ нм и в) светом с $\lambda = 365$ нм.

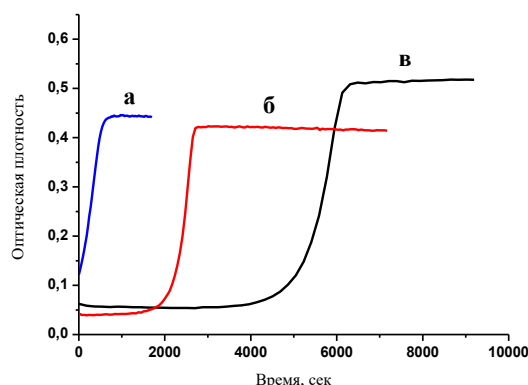


Рисунок 46 - Поглощение фотостационарной смеси на длине волны 380 нм при облучении а) полным светом ртутной лампы; б) свет $\lambda > 320$ нм (фильтр БС-7) и в) свет 365 нм, $C_{15} = 3 \times 10^{-5}$ М.

Контроль за реакционной смесью осуществлялся по оптической плотности на длине волны 380 нм, т.е. на той длине волны, на которой поглощает только электроциклический продукт **15b**. Было обнаружено, что реакция электроциклизации полностью завершилась во всех случаях, но время реакции варьировалось и составляло 15 минут, 53 минуты и 115 минут при облучении нефилтрованным светом, светом с $\lambda > 320$ нм и светом с $\lambda = 365$ нм, соответственно (Рис. 46). На рисунке 46 также показано, что при облучении светом с $\lambda > 320$ нм и светом с $\lambda = 365$ нм (линии б и в на Рис. 46) кинетическая кривая имеет участок, где происходит медленное постепенное накопление продукта и участок с резким подъемом и выходом на плато. Это может указывать на то, что реакция электроциклизации является автокаталитической, и образовавшийся продукт резко ускоряет ее протекание. На основании полученных результатов мы предположили, что электроциклический продукт, образующийся в ходе реакции, может быть генератором синглетного кислорода, который ускоряет стадию окисления гидрогенизированного интермедиата. Действительно, фотолиз соединения *E-15* в дегазированном ацетонитриле в качестве растворителя показал, что единственным фотопродуктом в этом случае является *Z-15*, а электроциклический продукт **15b** не образуется.

Для более глубокого анализа механизма реакции фотоциклизации путь реакции был также оптимизирован с использованием расчетов DFT и TD-DFT путем измерения расстояния N...C, начиная с *ZZE*-изомера гетеростильбенов *E-10* и *E-15*. Эта процедура

обеспечивает лучшую точность, чем определение пути реакции из расчета энергий возбуждения с использованием одноточечного TD-DFT метода ⁴.

Как видно из рисунка 47, реакция протекает через переходное состояние, и энергетические барьеры для электроциклизации *E-10* и *E-15* составляют 120,4 кДж.моль⁻¹ (28,8 ккал.моль⁻¹) и 108,0 кДж.моль⁻¹ (25,8 ккал.моль⁻¹) соответственно. Эти значения энергетического барьера препятствуют термической реакции и согласуются с отсутствием реакции циклизации в невозбужденном состоянии, как это наблюдалось экспериментально.

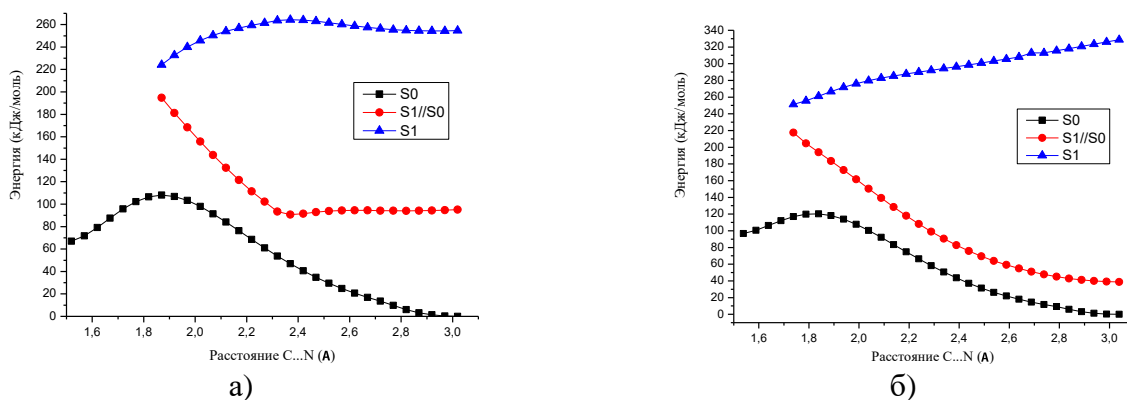


Рисунок 47 - Поверхности потенциальной энергии а) *E-15* и б) *E-10* вдоль C...N

(расстояние между двумя атомами, образующими одинарную связь при электроциклизации). Сплошная черная линия показывает энергию состояния S0. Сплошная красная линия представляет вертикальные энергии S1-S0, рассчитанные с использованием оптимизированной геометрии S1. Синяя линия показывает энергию расслабленного состояния S1. Геометрии оптимизированы с помощью BPE0/6-311G(d,p) в ацетонитриле с использованием DFT и зависящего от времени DFT.

Как показано на рисунке 47, фотоциклизация происходит на поверхности потенциальной энергии S1 с очень малой энергией активации для *E-15*. Но, замена пиразиновой на пиридиновую (*E-10*) группу оказывает важное влияние на электроциклическую реакцию в возбужденном состоянии. Для соединения *E-10* реакция электроциклизации протекает безбарьерно.

Квантовый выход генерации синглетного кислорода для электроциклических продуктов измеряли с использованием ловушки KI по литературной методике [181]. При проведении измерений также учитывался внутренний фильтр от образующейся соли KI₃. Полученные результаты показали, что генерация синглетного кислорода или других активных форм кислорода (АФК) является общей характеристикой электроциклических продуктов,

⁴ Экспериментальные данные получены в Universit'e de Paris, ITODYS (Франция) PhD, professor François Maurel

образующихся из гетеростильбенов, содержащих различные гетероциклические ядра (Таблица 10). Хотя квантовые выходы генерации синглетного кислорода невысокие, но образующихся АФК достаточно для проведения окисления.

Таблица 10 - Квантовые выходы генерации синглетного кислорода для полиядерных ароматических продуктов **7b**, **10b**, **15b**, **26b**, **28b** и их выходы в реакции.

<i>Соединение</i>	7b	10b	15b	26b	28b
Квантовый выход генерации синглетного кислорода, %	2.0	6.7	5.9	3.5	0.4
Выход в реакции, %	70	55	60	45	88

Как видно из данных таблицы 10, полиядерные продукты в электроциклических реакциях образуются с достаточно высокими выходами, не зависящими напрямую от эффективности генерации синглетного кислорода. По-видимому, реакция электроцилизации - сложный процесс, на который разнонаправленно влияет множество факторов.

Флуоресценция исходного **E-15** незначительна, поэтому фотохимические реакции являются основными путями релаксация возбужденного состояния. В то же время флуоресценция соединения **15b** достаточно высока, квантовый выход флуоресценции составляет 50%. Флуоресценция происходит из нижнего синглетного состояния и для нее конкурирующим является процесс перехода в триплетное состояние, из которого и происходит передача энергии молекулярному кислороду. Таким образом, высокая флуоресценция полиядерного катиона **15b** согласуется с низкой эффективностью перехода в триплетное состояние и, соответственно, с низким квантовым выходом генерации синглетного кислорода.

Можно ожидать, что, облучая раствор соединения **E-15** с добавлением каталитического количества продукта **15b**, можно будет обеспечить протекание реакции за более короткий период времени. Это полезно, если для проведения фотохимических реакций применяется свет с $\lambda > 320$ нм. Мягкие условия фотолиза предотвращают фотодеструкцию органических соединений.

Фотолиз водного раствора стирила **E-15** с различными соотношениями стирил:фотопродукт проводили фильтрованным светом с $\lambda = 365$ нм (Рис. 48). Наилучший результат был получен при соотношении стирил:фотопродукт = 31:1, в этих условиях реакция заканчивается через 65 мин, т.е. почти в 2 раза быстрее по сравнению с фотолизом без добавления гетерокатиона **15b**.

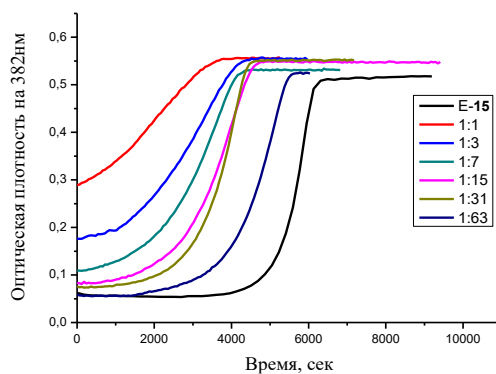


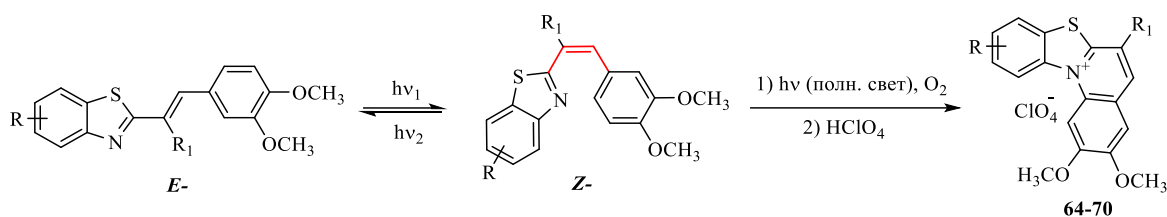
Рисунок 48 - Кинетика образования фотостационарной смеси при 382 нм для смеси стирил:фотопродукт при различных соотношениях. Ртутная лампа с фильтром 365 нм, $C_{15} = 3 \times 10^{-5}$ М.

Таким образом, фототрансформация *E-15* включает в себя фотоизомеризацию с образованием *Z-15* и реакцию циклизации с образованием нестабильного циклического продукта, который подвергается отщеплению гидрида кислородом с образованием полиядерного катиона **15b** (Схема 31).

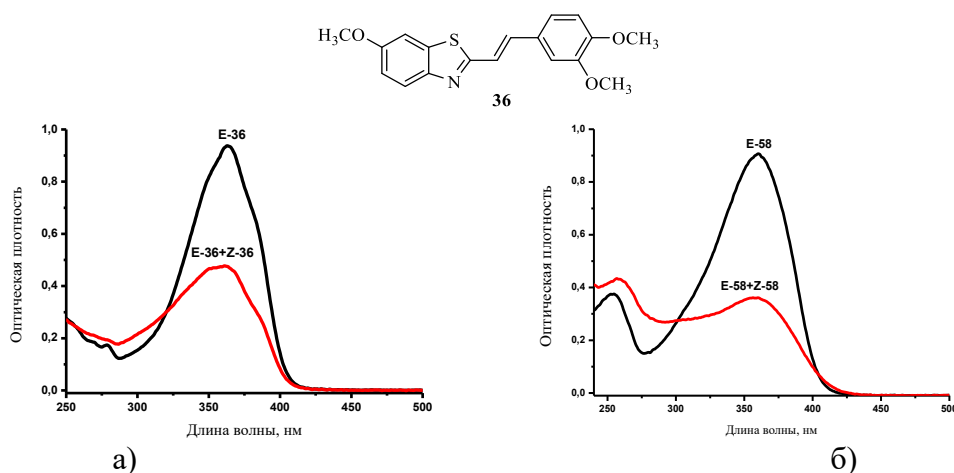
Как отмечалось выше, фотохимические превращения стирьбенов происходят из синглетного возбужденного состояния. Триплетные возбужденные состояния стирьбенов существуют, но их образование путем интеркомбинационной конверсии малоэффективно. Генерация синглетного кислорода должна происходить путем передачи энергии с более высокого триплетного состояния подходящей молекулы сенсibilизатора. В нашем случае полиядерный катион **15b** служит сенсibilизатором для образования АФК. Этот механизм отрыва гидрид-иона в ходе фотохимической электроциклической реакции гетеростирьбенов объясняет эффективность окислительной циклизации гетеростирьбенов в мягких условиях при комнатной температуре без дополнительных катализаторов. Изучение электроциклических превращений с участием гетеростирьбенов, содержащих различные типы гетероциклических остатков, показало, что предполагаемый в данном исследовании механизм отрыва гидрида является общим для фотохимической электроциклизации гетеростирьбена через образование новой связи C-N.

3.2.3.1. Влияние структурных изменений в молекуле 2-стирилбензотиазола на реакцию фотоциклизации

Нами была изучена фототрансформация синтезированных производных стирилбензотиазола **36-42**, **51**, **53**, **58**, **60** и **61** при облучении светом (Схема 32).



На рисунке 49 показаны электронные спектры поглощения производных стирилбензотиазола **36** и **58** до и после облучения светом с $\lambda = 365$ нм. В спектре (Рис. 49а) присутствует длинноволновая полоса поглощения (ДПП) с максимумом 363 нм, обусловленная переносом электронной плотности в молекуле **36** с диметоксифенильного на бензотиазольный фрагмент.



Анализ оптических спектров, а также данных ЯМР спектроскопии, полученных для облученных растворов (Рис. 51), свидетельствует о протекании при фотолизе производных стирилбензотиазола **36-42**, **51**, **53**, **58**, **60** и **61** обратимой реакции фотоизомеризации. По аналогии с другими соединениями, рассматриваемыми в данной работе, для определения квантовых выходов реакции изомеризации соединений **36-42**, **51**, **53**, **58**, **60** и **61** использовалась зависимость оптической плотности в области максимального поглощения их *E*-изомеров от времени облучения светом с $\lambda = 365$ нм известной интенсивности и обработка полученных кинетических кривых с помощью программы Sa3.3.

Спектральные и фотохимические характеристики стирилбензотиазолов представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Спектральные и фотохимические характеристики соединений **36-42, 51, 53, 56-58, 60** и **61** в ацетонитриле.

Соединение	R	R ₁	λ_{abs}	$\Phi_{trans-cis} / \Phi_{cis-trans}$	λ_{fl}	Φ_{fl}
36	5-OCH ₃	H	363	0.52/0.35	450	0.012
37	5-Ph		369	0.55/0.30	462	0.015
38	5-CH ₃		360	0.44/0.43	458	0.008
39	5-NH ₂		378	0.09/0.19	481	0.770
40	6-NH ₂		344	0.26/0.22	575	0.052
41	5-NHCOCH ₃		369	0.52/0.46	452	0.015
42	6-NHCOCH ₃		368	0.56/0.43	458	0.012
51	H		OH	255	-	649
53		CN	386	0.76/0.21	474	0
56		CN	468	0.25/0.38	538	0.002
57		CN	480	0.56/0.42	546	0.002
58		Cl	359	0.29/0.25	456	0
60		OCOCH ₃	256	-	650	0.008
61		COOEt	343	0.22/0.56	410	0.007

Облучение гидрокси- и ацетокси-замещенных производных стирилбензотиазола **51** и **60** фильтрованным светом с длиной волны 313 и 365 нм не привело к изменениям в их оптических спектрах поглощения, что свидетельствует об отсутствии каких-либо фототрансформаций данных производных при облучении.

Для ароматических молекул конкурентным изомеризации часто является процесс флуоресценции. Нами были измерены квантовые выходы флуоресценции производных стирилбензотиазола. Показано, что **36-42, 51, 56-57** и **60-61** демонстрируют умеренно низкую флуоресценцию с квантовыми выходами 1-5%, за исключением соединения **39**, квантовый выход которого составляет 77%. В то же время соединения **53** и **58** не флуоресцируют вовсе.

Более продолжительный фотолиз воздушно-насыщенных ацетонитрильных растворов соединений **36-42, 51, 53, 56-58, 60-61** нефильтрованным светом ртутной лампы высокого давления приводит к протеканию электроциклической реакции (Схема 32). Облучение проводили до исчезновения длинноволновой полосы поглощения стирилбензотиазола в УФ-спектре и появления новой полосы поглощения в области бóльших длин волн (Рис. 50а). Продукты **64-70** были выделены в виде перхлоратов путем перекристаллизации из метанола с добавлением расчетного количества HClO₄ (Схема 32, Таблица 12).

Таблица 12 - Выходы электроциклических продуктов **64-70**.

<i>R</i>	<i>R</i> ₁	Исх. соед.	Электроцикл	Выход 64-70 , %
5-OCH ₃	H	36	64	44
5-Ph		37	65	30
5-CH ₃		38	66	35
5-NH ₂		39	-	0
6-NH ₂		40	-	0
5-NHCOCH ₃		41	67	25
6-NHCOCH ₃		42	68	50
H	OH	51	-	0
	CN	53	69	20
	Cl	58	70	20
	OCOCH ₃	60	-	0

Как видно из таблицы 12, наличие amino-групп в фенильном кольце бензотиазолиевого фрагмента, а также гидрокси- и ацетокси-заместителей при двойной связи, препятствует протеканию внутримолекулярной реакции циклизации. Поскольку протекание электроциклической реакции зависит от многих факторов (протекание конкурентных фото процессов, устойчивость исходного гетеростильбена и продукта его фотоциклизации к облучению светом, эффективность образования *Z*-изомера, из которого происходит внутримолекулярная циклизация), то указать причину отсутствия данного процесса представляется затруднительным.

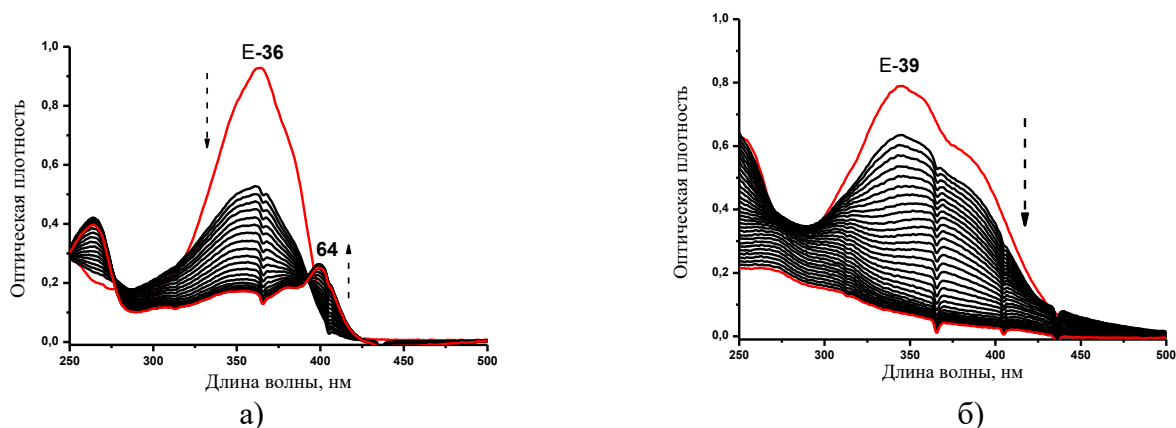


Рисунок 50 - а) реакция электроциклизации при облучении полным светом **36**; б) реакция разложения при фотолизе полным светом **39**.

Изменения в спектрах ЯМР ¹H, наблюдаемые в процессе облучения полным нефилтрованным светом растворов исследованных производных 2-стирилбензотиазола, на примере *E*-**36** представлены на рисунке 51.

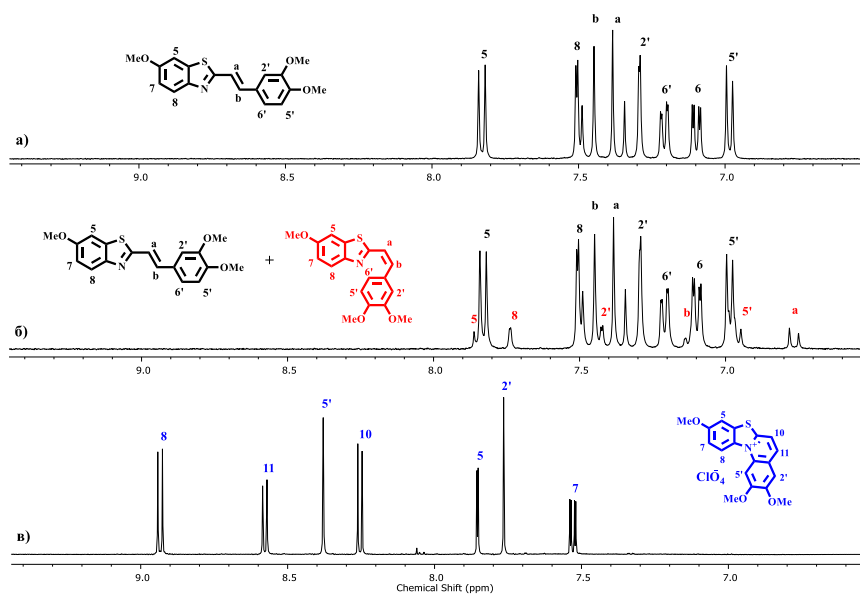


Рисунок 51 - ^1H ЯМР спектр ацетонитрильного раствора *E*-**36** (а), (*E*+*Z*)-**36** (б) и **64** (в).

В спектрах конечных продуктов (Рис. 51в) наблюдалось исчезновение сигналов олефиновых протонов (H-a, H-b), а сигналы ароматических протонов претерпевали существенный сдвиг в слабое поле по сравнению с сигналами ароматических протонов производных стирилбензотиазола до облучения. Полученные спектры ЯМР указывают на образование гетероароматических катионов. Во всех случаях при этом наблюдалось образование исключительно продуктов C-N-электроциклизации.

При облучении нефилтрованным светом производных стирилбензотиазола **39**, **40**, **51** и **60** наблюдалась фотодеградация субстратов и образование трудно интерпретируемой смеси многочисленных продуктов (Рис. 50б).

Таким образом, нами было показано, что с помощью фотохимических реакций можно достаточно легко получить соединения, синтез которых вызывает большие трудности, а внутримолекулярная фотоциклизация производных 2-стирилбензотиазола открывает простой и доступный метод синтеза поликонденсированных гетероароматических соединений – структурных аналогов ценных биологически активных соединений, входящих в состав лекарственных препаратов и применяющихся в противоопухолевой терапии.

3.2.3.2. Фотохимические свойства азометиновых производных 2- стирилбензотиазола

Одним из направлений проведенных нами синтетических работ было получение азометинов (оснований Шиффа) **43** и **44**. Как известно, азометины обладают флуоресценцией, могут подвергаться фототрансформациям, а также демонстрируют широкий спектр биологической активности.

Мы определили основные фотофизические характеристики соединений **43** и **44** и установили особенности их фототрансформаций.

Спектры поглощения и флуоресценции растворов соединений **43** и **44** в ацетонитриле представлены на рисунке 52. Как видно из спектров поглощения, для соединений **43** и **44** λ_{max} составляет 338 нм и 369 нм соответственно. В спектре поглощения соединения **43** наблюдается отчетливое плечо на 387 нм, что обусловлено построением его хромофорной системы по типу донор-акцептор-донор с двумя электронными переходами в длинноволновой области спектра поглощения. Соединения **43** и **44** демонстрируют в растворе малоинтенсивную флуоресценцию (Рис. 52).

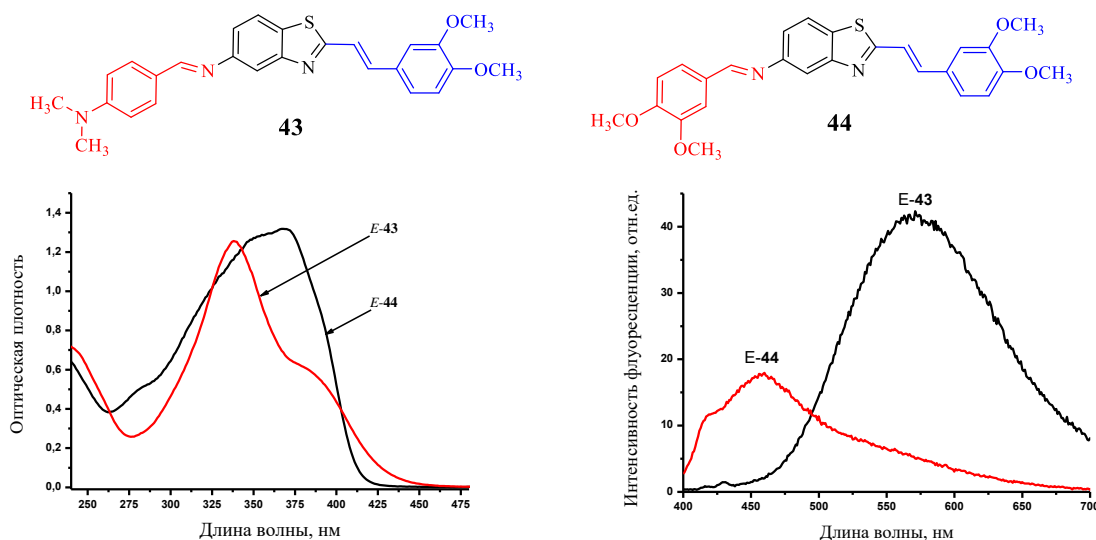


Рисунок 52 - Электронные спектры поглощения и флуоресценции соединений **43** и **44** ($C = 3 \times 10^{-5}$ моль/л) в ацетонитриле.

Оптические свойства соединений **43** и **44** представлены в таблице 13. Квантовые выходы флуоресценции составляют 3.2% и 0.5% соответственно. Соединение **43** демонстрирует большой Стоксов сдвиг 232 нм, в отличие от **44** - 91 нм. Это связано с тем, что сопряжение более сильного электронодонорного заместителя ($-N(CH_3)_2$ -группы), по сравнению с двумя метокси группами ($-OCH_3$), с основной планарной частью молекулы в неплоском S_0 -состоянии оказывается в значительной степени нарушенным (Рис. 53). С другой стороны, в уплощенном структурно-релаксированном состоянии сопряжение между отдельными частями рассматриваемой молекулы в значительной степени восстанавливается, и избыточная электронная плотность распространяется на всю молекулу. Это приводит к значительному повышению ее дипольного момента в S_1 -состоянии, в результате чего имеет место дополнительное увеличение Стоксова сдвига, особенно в полярной среде, в нашем случае в ацетонитриле.

Таблица 13 - Оптические и фотохимические характеристики соединений **43** и **44**, ацетонитрил, 20°C

Соединение	λ^{abs}_{max}	$\lambda^{fl}_{max} (\Phi), \lambda_{ex}=365nm$	$\phi(E-Z) / \phi(Z-E)$
43	338	570 (0.032)	0.26/0.48
44	369	460 (0.0054)	0.09/0.73

Эти выводы были подтверждены проведенными полуэмпирическими расчетами граничных орбиталей - высшей занятой (ВЗМО) и нижней свободной (НСМО) - выполненные методом PM6 для молекул **43** и **44**. Расчеты показали, что вид и локализация граничных орбиталей в целом соответствует стандартному распределению, когда электронная плотность на ВЗМО расположена на ЭД-группах, а на НСМО она перемещается на ЭА - гетероциклическую часть (Рис. 53).

Молекулы не плоские, фрагменты с азометином находятся почти перпендикулярно к остальной части молекулы, содержащей стироловый фрагмент.

Как видно из рисунка 53, наличие диметиламино группы, как более сильного донорного заместителя, внесло изменение в распределение электронной плотности молекулы **43**. В этом случае электронная плотность на ВЗМО распределена сразу на двух ЭД-группах (метокси и диметиламино группах) соответственно.

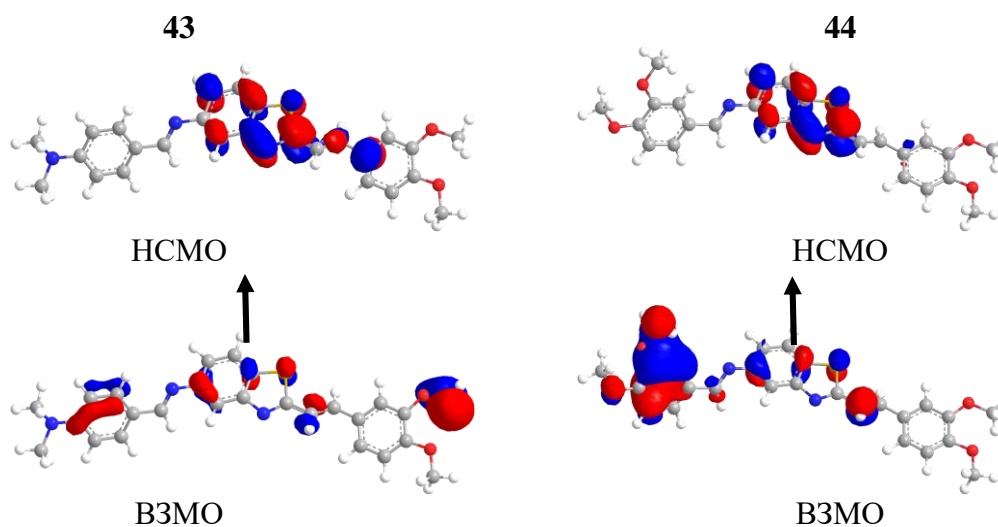


Рисунок 53 - ВЗМО и НСМО для соединений **43** и **44**.

Еще одним из объяснений большого Стоксового сдвига является и то, что для иминов характерно нахождение в таутомерных формах. При комнатной температуре как А-, так и Н-формы представлены в основном состоянии, но флуоресценция происходит только из Н-формы. Большое Стоксово смещение и форма спектров возбуждения могут дать четкое представление о быстрой реакции переноса протона в возбужденном состоянии, которая преобразует возбужденное А* -состояние в Н* -форму (Рис. 54). Такая передача протонов является конкурирующей реакцией с другими безызлучательными процессами. Было

замечено, что заместители в пара положении в фенильном кольце, по-видимому, уменьшают этот путь [182], что приводит к более сильной флуоресценции и большему Стоксову сдвигу.

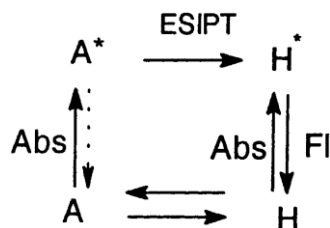


Рисунок 54 - Схема переноса протона. ESIPT - внутримолекулярный перенос протона в возбужденном состоянии

Из литературы известно, что связь N=C имина, аналогично C=C связи стирала, может подвергаться изомеризации, как в случае, если атом азота находится в виде иминиевого иона [183], так и в случае простого имина [184].

Для соединений **43** и **44**, содержащих в своей структуре два независимых фрагмента с N=C и C=C связями, способными к фотохимическим превращениям, была изучена реакция фотоизомеризации. Для каждого из соединений **43** и **44** были рассчитаны квантовые выходы изомеризации и флуоресценции (Таблица 13, Рис. 55).

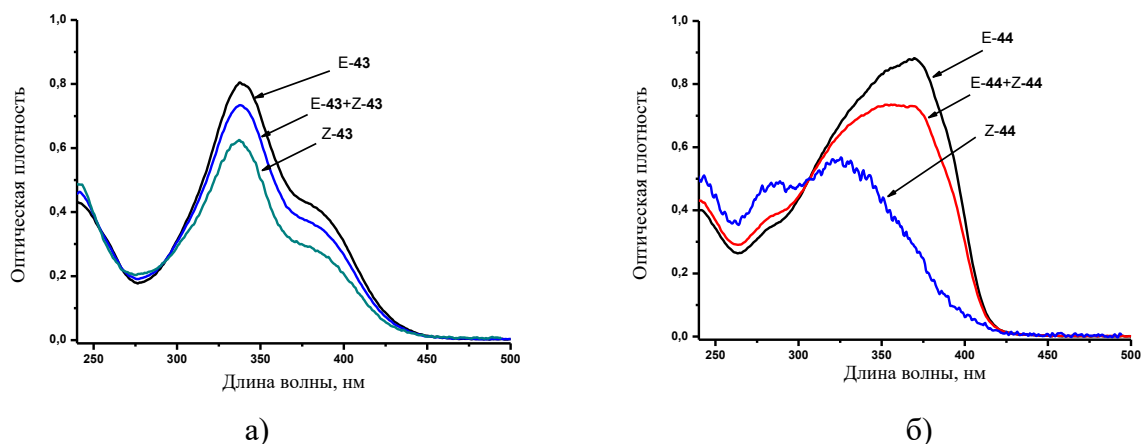


Рисунок 55 – а) Спектральные изменения при фотолизе **43** в ацетонитриле ртутной лампой с длиной волны $\lambda = 365$ нм. $C_{E-43} = 2 \times 10^{-5}$ М; а) Спектральные изменения при фотолизе **44** в ацетонитриле ртутной лампой с длиной волны $\lambda = 365$ нм. $C_{E-44} = 2 \times 10^{-5}$ М.

При дальнейшем облучении растворов исследуемых соединений наблюдали лишь общее уменьшение интенсивности спектров поглощения, что говорит о разрушении хромофорной системы. Соответственно, облучение светом не привело ни к образованию электроциклического производного, ни к продукту реакции [2+2]- фотоциклоприсоединения.

Полученные результаты соответствуют свойствам азометинов, для которых может быть характерно разрушение хромофорной системы при облучении, так как они легко подвергаются окислению [185].

Органические соединения, обладающие протяженными сопряженными π -электронными системами и содержащие такие функциональные группы как C-O, N-H, C=O или C=N, составляют значительное число агрегационно-чувствительных структур. В таких соединениях реализуется возможность вращения отдельных π -электронно насыщенных фрагментов относительно одинарных связей (ТИСТ-состояние), что обуславливает их слабую флуоресценцию в растворах. Вместе с тем, высокое сопряжение π -электронных систем в плоских конформациях создает возможность к проявлению интенсивной флуоресценции при ограничении внутримолекулярных вращений в твердом состоянии. Необходимую жесткость соответствующих конформаций обеспечивают межмолекулярные взаимодействия с участием C-O-, N-H-, C=O- и C=N- функциональных групп. В дополнение к π - π взаимодействиям в твердой фазе присутствуют межмолекулярные взаимодействия, такие как C-H \cdots O, N=C \cdots C-H, O-C \cdots C-H и C = O \cdots C-H – водородные связи. Именно эти связи обеспечивают определенную конформацию для молекул, уменьшают потери энергии через безызлучательную релаксацию и, таким образом, повышают эффективность люминесценции.

Соединения **43** и **44** с сильным донорным заместителем, *N,N* – диметиламино- и 3,4- диметокси группами, характеризуются дипольностью молекул и возможностью образования агрегатов, которые вызывают увеличение интенсивности флуоресценции (АЕ-эффект) [186]. Таким образом, межмолекулярное диполь-дипольное взаимодействие между донорной частью одного молекулярного слоя и акцепторной частью другого в твердом соединении способствует формированию антипараллельных ассоциатов и может приводит к более высоким квантовым выходам флуоресценции, в отличие от раствора, и сдвигу ее максимума в длинноволновую область спектра.

Нами были получены спектры флуоресценции для изучаемых соединений в растворах, пленках и порошках (Рис. 56):

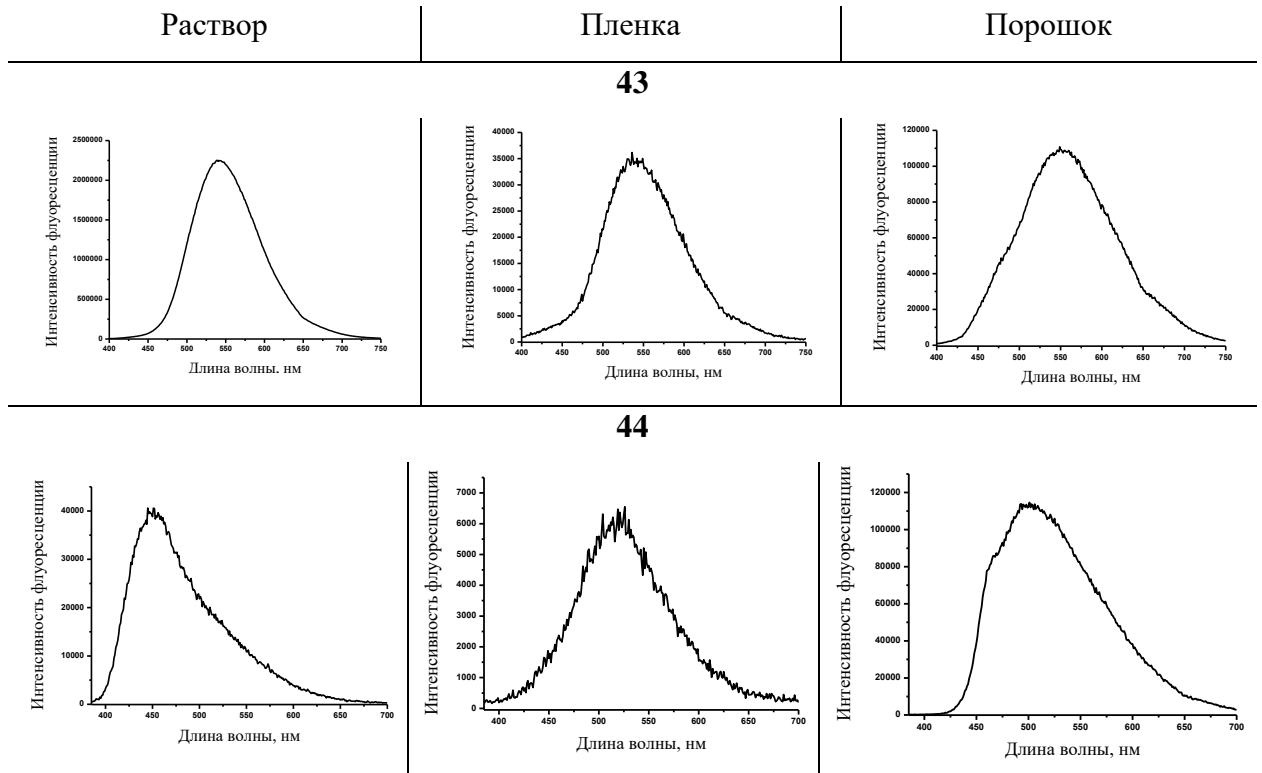


Рисунок 56 - Спектры флуоресценции **43** и **44**, в растворе с $C_{43} = C_{44} = 1 \times 10^{-3}$ пленке и порошке.

Нормированные спектры флуоресценции (Рис. 57) исследованных соединений показали, что в случае соединения **44** при переходе от раствора к порошку наблюдается и батохромный сдвиг максимума. Это можно объяснить отсутствием внутримолекулярных вращений в твердом состоянии.

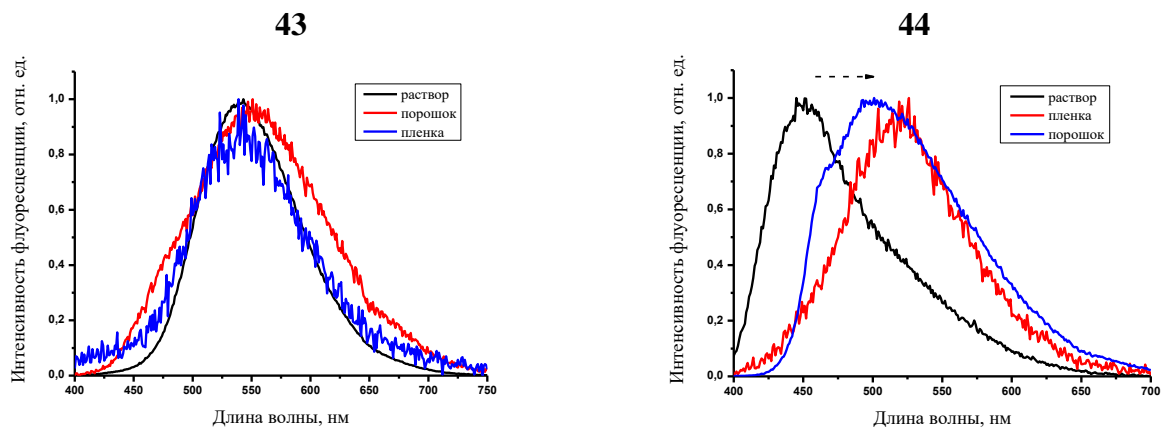


Рисунок 57 - Нормированные спектры флуоресценции **43** и **44**, в растворе с $C_{43} = 1 \times 10^{-3}$ и $C_{44} = 1 \times 10^{-3}$, пленке и порошке.

Флуорофоры, показывающие высокий уровень интенсивности излучения и значительный сдвиг максимума флуоресценции в твердом состоянии, по сравнению с раствором, могут быть использованы в качестве флуоресцентных многофункциональных материалов для электроники, например, как излучатели для OLED технологии за счет достаточно широкого спектра люминесценции в диапазоне от 400 нм до 700 нм. [187].

3.3. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ПРОДУКТОВ ФОТОЦИКЛИЗАЦИИ 64-70 С ДНК

При подготовке данного раздела использована собственная публикация автора [140].

Изучение взаимодействий нуклеиновых кислот с малыми молекулами является одним из приоритетных направлений биохимических исследований в последние годы. Это связано с тем, что такие взаимодействия значительно изменяют структуру ДНК и РНК, что приводит к угнетению их природных свойств и невозможности выполнять свои биологические функции. На этом действии основано применение малых молекул, способных взаимодействовать с биомолекулами, в качестве препаратов для противоопухолевой, противовирусной и противомикробной терапии [188- 191].

Полициклические продукты внутримолекулярной фотоцикликации производных 2-стирилбензотиазола обладают характерными чертами, присущими ДНК-интеркаляторам, а именно, плоской гетероароматической системой и постоянным положительным зарядом.

Комплексообразующие свойства соединений **64-70** были изучены спектральными методами на примере взаимодействия их с ДНК тимуса телят (тТ-ДНК).

Рисунок 58 иллюстрирует спектры поглощения соединения **64** в присутствии возрастающих количеств тТ-ДНК. В спектре наблюдались гипохромный эффект и небольшой батохромный сдвиг. Подобные спектральные изменения были обнаружены для всех изученных электроциклических продуктов – производных бензотиазолохинолина **64-70**. Наблюдаемые спектральные изменения предполагают сильное взаимодействие между этими соединениями и двойной спиралью тТ-ДНК. При титровании соединений раствором тТ-ДНК интенсивность флуоресценции постепенно снижалась (Рис. 58б). Изотермы связывания были построены в координатах Скэтчарда и аппроксимированы уравнением МакГи-фон Хиппеля для расчета стехиометрии комплексов лиганд-ДНК (L) и аффинности связывания лиганда (K_b) (Таблица 15). Константы связывания также были получены из экспериментов по титрованию с использованием программы SpecFit (Таблица 14). Значения K_b , рассчитанные с использованием уравнения МакГи-фон Хиппеля, аналогичны значениям, рассчитанным с помощью программы SpecFit.

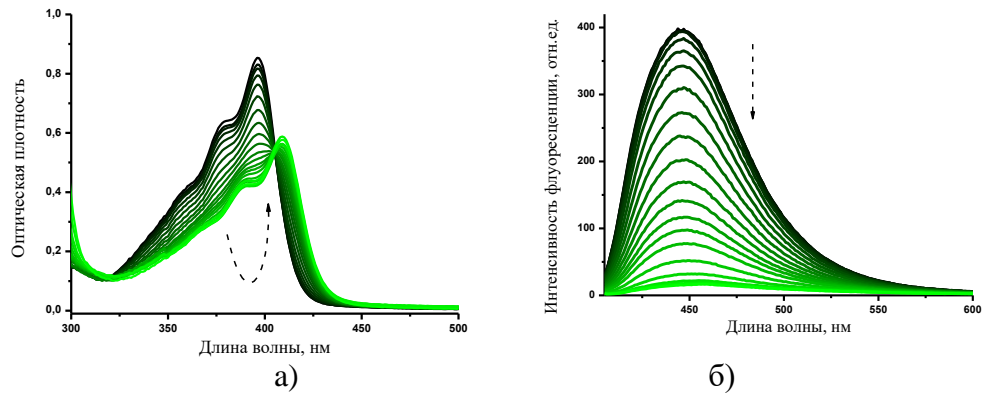
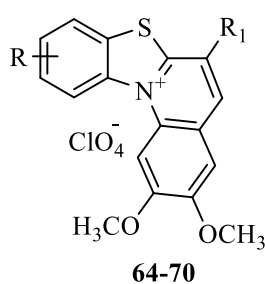


Рисунок 58 - (а) Спектрофотометрическое титрование с ДНК тимуса теленка **64** ($C_{64}=4 \times 10^{-5}$ М); (б) спектрофлуориметрическое титрование **64** ($C_{64}=4 \times 10^{-5}$ М) с ДНК тимуса теленка ($C_{\text{ДНК}}=0.5 \times 10^{-3}$ М), $\lambda_{\text{ex}}=396$ нм. Во всех случаях: фосфатный буфер (рН 7.0) с 2% v/v ДМСО, $T=20^\circ\text{C}$.

Соединения **64-70** образуют комплексы с ДНК примерно одинаковой устойчивости, при этом, соединение **64**, имеющее метокси-группу в положении 5 бензольного кольца бензотиазольного фрагмента, показало самую высокую константу стабильности комплекса с ДНК. Для соединений **65** и **68** наблюдалось образование комплекса с соотношением лиганд:ДНК = 2:1 (таблица 14).

Таблица 14 - Оптические характеристики производных бензотиазолохинолина **64-70**; изменение положения полос поглощения ($\Delta\lambda_{\text{abs}}$) и флуоресценции ($\Delta\lambda_{\text{fl}}$), изменение интенсивности флуоресценции (I_0/I) при связывании **64-70** с тт-ДНК, константа стабильности ($\log K_b$) и соотношение лиганд-ДНК (L) комплексов лиганд-ДНК, n =количество пар оснований ДНК, занятых одной связанной молекулой лиганда.



64	5-OCH ₃	
65	5-Ph	
66	5-CH ₃	
67	5-NHCOCH ₃	
68	6-NHCOCH ₃	
69	H	CN
70		Cl

Соед.	λ_{abs}	$\Delta\lambda_{abs}=\lambda-\lambda_o, \text{ нм}$	λ_{fl}	$\Delta\lambda_{fl}=\lambda-\lambda_o, \text{ нм}$	Φ_{fl}	I_o/I	$\log K_b$	n	L
64	396	12	446	9	0.042	26	5.52 ± 0.05	1	1:1
65	402	13	451	7	0.033	18	5.1 ± 0.1	-	1:1
							9.8 ± 0.2	-	2:1
66	398	13	445	10	0.020	18	4.6 ± 0.03	1.066	1:1
67	400	13	450	4	0.020	19	4.92 ± 0.03	1.17	1:1
68	413	19	474	3	0.031	33	5.2 ± 0.2	-	1:1
							10.0 ± 0.3	-	2:1
69	417	29	461	17	0.040	21	4.34 ± 0.03	1	1:1
70	415	26	467	15	0.023	20	4.22 ± 0.04	1.19	1:1

Спектроскопию кругового дихроизма (КД) использовали для исследования конформационных изменений тт-ДНК в отсутствие и в присутствии **64-70** в растворах фосфатного буфера (рН=7.0) (Рис. 59).

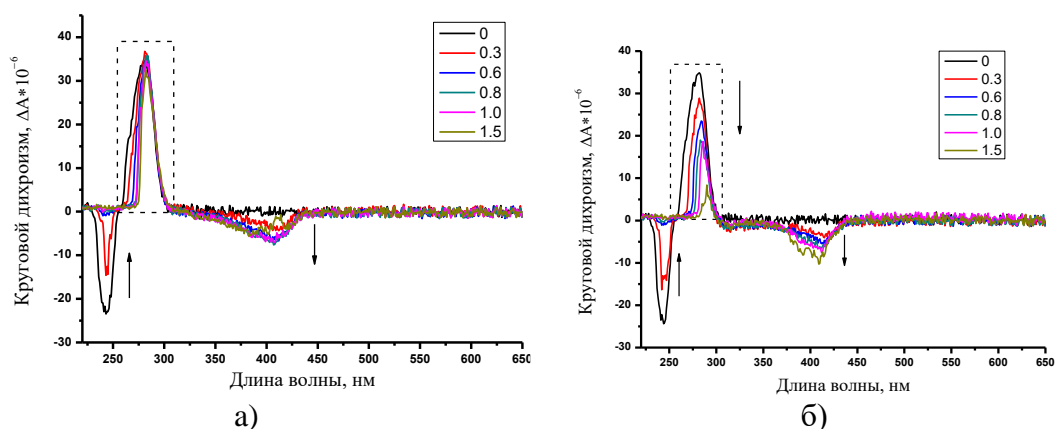


Рисунок 59 - КД-спектры смесей тт-ДНК ($C_{\text{ДНК}}=1\times 10^{-4}$ М, в парах оснований) с лигандами **64** (а) и **65** (б) при соотношении лиганд-ДНК=0, 0.3, 0.6, 0.8, 1.0, 1.5. Во всех случаях: фосфатный буфер (рН=7,0) с 2% v/v ДМСО, $T=20$ °С.

Характерный спектр КД свободной тт-ДНК показывает одну положительную полосу около 280 нм и одну отрицательную около 245 нм [192]. Как показано на рисунке 59б, положительная полоса заметно уменьшилась при добавлении **65** к раствору ДНК. Известно, что полоса КД около 280 нм возникает из-за стэкинга оснований, и интеркаляционное связывание будет влиять на полосу [193, 194]. Все лиганды **64-70** продемонстрировали существенное влияние на полосу при 280 нм. Таким образом, результаты этого исследования подтверждают взаимодействие с ДНК и дестабилизацию укладки оснований.

Спектр КД тт-ДНК демонстрирует отрицательную полосу при 245 нм из-за стэкинга оснований $\pi-\pi$ и правой спиральности [195]. Интенсивность отрицательной полосы при 245 нм, понизившаяся при добавлении лигандов **64-70**, указывает на способность вызывать

изменение спирали ДНК. Из рисунка 59 ясно, что изменения в спирали тт-ДНК больше в случае **65** по сравнению с **64**. Это может быть связано с большим размером **65**, имеющим большой Ph-заместитель в бензольном кольце. Также взаимодействие лигандов **67**, **68** с ДНК оказывало небольшое влияние на спираль ДНК.

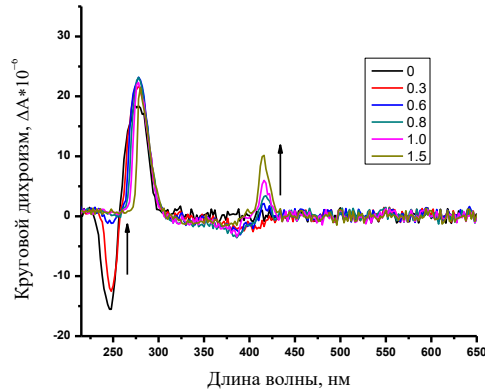


Рисунок 60 - КД-спектр смеси тт-ДНК ($C_{\text{ДНК}} = 1 \times 10^{-4}$ М, в парах оснований) с лигандом **66** при соотношении лиганд-ДНК = 0, 0.3, 0.6, 0.8, 1.0, 1.5. Во всех случаях: фосфатный буфер (pH=7,0) с 2% v/v ДМСО, T=20 °С.

Добавление лигандов **64**, **65**, **67-70** к ДНК при $r \geq 0,6$ приводило к появлению небольшого отрицательного сигнала КД, в то время как соединение **66** давало исключительно положительные сигналы КД в диапазоне 390-420 нм (Рис. 60). Возникающий сигнал КД лиганда зависит от ориентации интеркалятора относительно фиксированной структуры ДНК [196]. Отрицательная полоса КД в области поглощения интеркалятора указывает на то, что угол поворота лиганда составляет $\theta = 60^\circ$. Положительная полоса в спектре КД при интеркаляции лиганда возникает при угле поворота $\theta = -60^\circ$.

Одним из наиболее очевидных и в то же время простых в выполнении экспериментов, дающих информацию о взаимодействиях ДНК-лигандов и режимах их связывания, является ЯМР-спектроскопия. тт-ДНК, как природная нуклеиновая кислота, имеет слишком большую молекулярную массу, что предотвращает наблюдение любого сигнала в ^1H ЯМР. Поэтому в качестве молекулы-хозяина в экспериментах с ЯМР использовался синтетический додекамер Дикерсона (ДД). ДД - это хорошо известная самокомплементарная 5'-C-G-C-G-A-A-T-T-C-G-C-G-3' нуклеотидная последовательность, принимающая конформацию В-ДНК в водном растворе [197]. Связывание полигетероциклических катионов **64-68** с ДД контролировалось ^1H ЯМР. Добавление небольшого избытка (до 4 экв) **64-68** к 0,1 мМ раствору ДД в фосфатном буфере (90% H_2O +10% D_2O) привело к значительному уширению всех протонных сигналов (Рис. 61). Примечательно, что наиболее выраженное уширение, приводящее к полному исчезновению сигналов ЯМР, наблюдалось в области 12-14 м.д. Такое поведение указывает

на динамическую интеркаляцию с ДНК, которая сильно влияет на водородные связи между иминными группами пар оснований ДНК [198, 199].

Другим фактом, подтверждающим взаимодействие лиганда с ДНК, является смещение сигналов ароматических протонов производного **64** в комплексе с ДНК (Рис. 61). Близкое расположение этого производного и пар оснований ДД, приводит к взаимному влиянию анизотропии, вызывая сдвиг сигналов протонов в сильное поле. Кроме того, сходство в спектральных изменениях, происходящих при добавлении **64-68** к раствору ДД, указывает на то, что природа заместителя в бензотиазолеевой части не влияет на способ связывания лигандов с тт-ДНК.

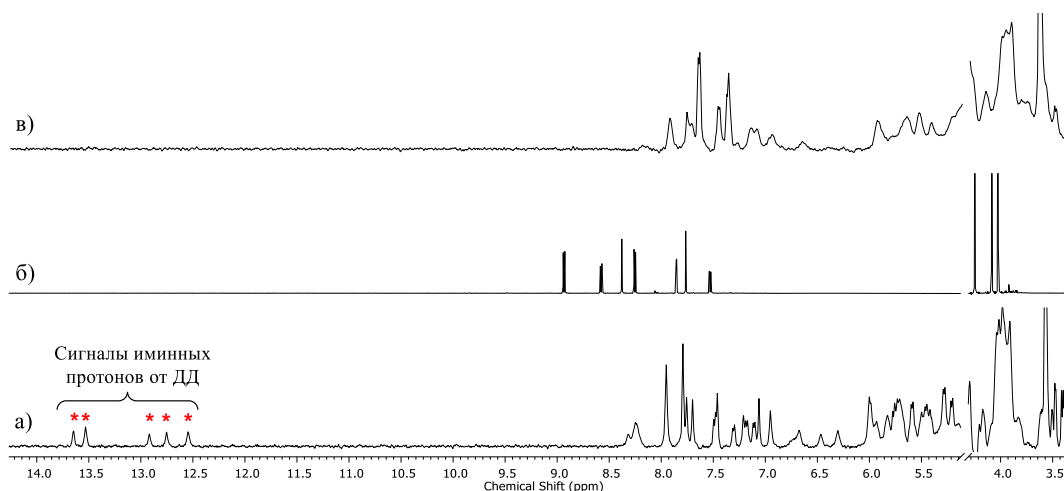


Рисунок 61 - Фрагмент спектров ЯМР ^1H в 90% $\text{H}_2\text{O}/10\%$ фосфатном буферном растворе D_2O (400 МГц) для: додекамера Дикерсона (ДД) (а), **64** (б), смесь ДД-**64** 4:1 (в). Для удобства вырезан пик остаточной воды (4.71).

К сожалению, низкое качество ^1H -спектров смесей ДД-лигандов не позволяет нам провести 2D-эксперимент NOESY, предоставляющую информацию о пространственной конфигурации и взаимном расположении обеих молекул. Но, собрав все данные КД, оптических и ЯМР-экспериментов, можно сделать вывод о том, что интеркаляция является основным способом связывания лигандов **64-70** с ДНК.

Для выяснения возможности комплексообразования **64-68** с ДНК нами был также применен метод молекулярного докинга – это метод молекулярного моделирования, позволяющий локализовать органическую молекулу в ДНК-мишени и оценить энергию связывания этой молекулы с белком ⁵ (Рис. 62).

⁵ Экспериментальные данные получены в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России к.х.н. Цветковым В.Б.

Для выяснения структурных особенностей комплексообразования процедура докинга была применена для поиска наиболее вероятных конформаций соединений **64-68** на поверхности ДНК с помощью программы ICM-Pro 3.8.6.

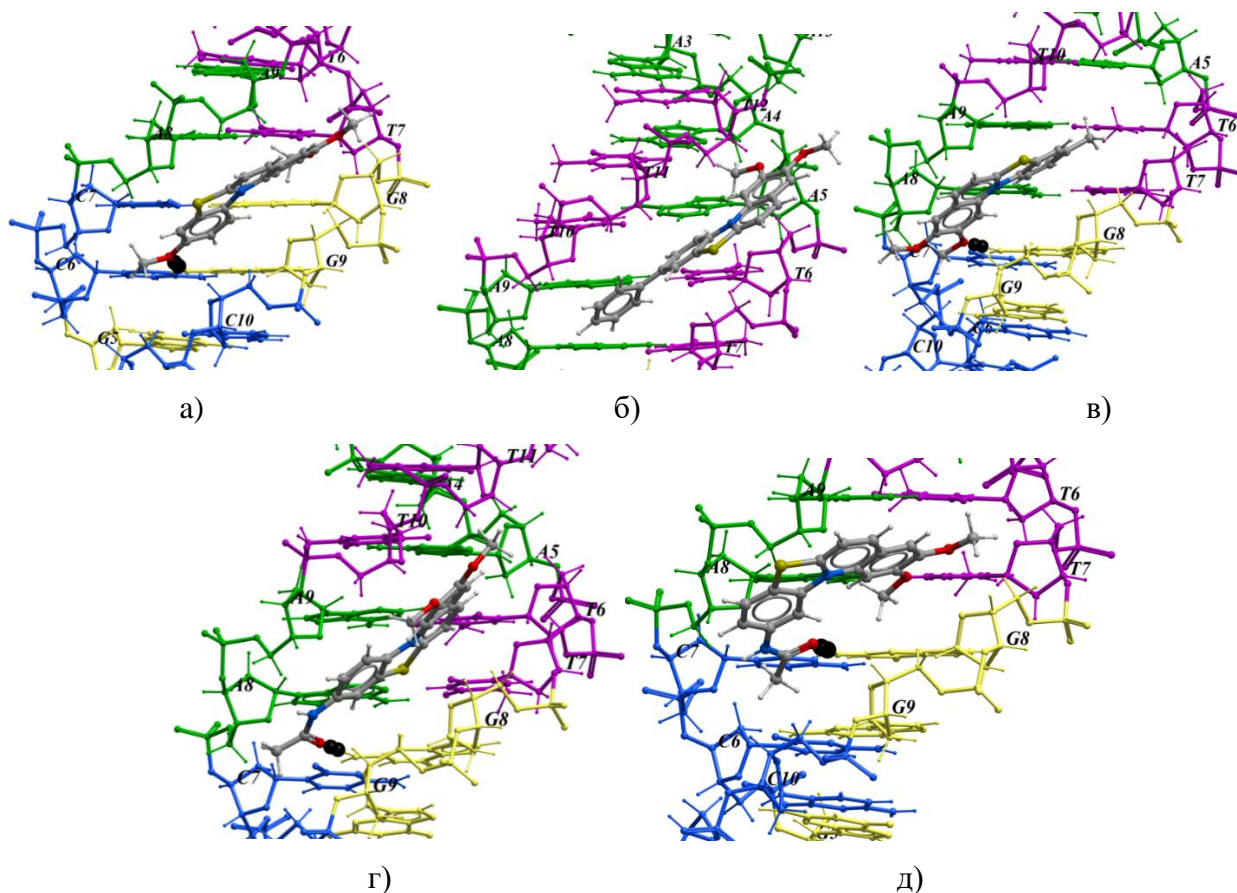


Рисунок 62 - Конформации соединений **64** (а), **65** (б), **66** (в), **67** (г), **68** (д) с наименьшей энергией связи, полученной в процедуре стыковки с использованием ICM-Pro 3.8.6. ДНК показана путем визуализации нуклеотидов, окрашенных следующим образом: G - желтый, C - синий, A - зеленый, T - пурпурный. Атомы лигандов представлены следующими цветами: углерод - серый, кислород - красный, азот - синий, водород - белый. Водородные связи показаны пунктирными линиями.

Анализ результатов докинга показал, что все исследованные лиганды в процессе связывания с ДНК сначала локализуются в малой бороздке, с расположением метоксигрупп во внутрь, а уже затем интеркалируют. Полученная локализация лигандов на поверхности ДНК с наименьшей энергией связи показана на рисунке 62.

Бензотиазолиевый фрагмент, находящийся в составе **64-68**, имеет тенденцию интеркалировать между парами оснований ДНК посредством стэкинга взаимодействия. Лиганды **67** и **68** представляют собой производные амида, в которых группа NHCOCH_3 находится в 5-м (лиганд **67**) или 6-м (лиганд **68**) положении бензотиазолиевой части. из-за этих структурных особенностей в комплексе с ДНК локализация лигандов существенно

отличается друг от друга (Рис. 62). Расположение лиганда **68** в комплексе ДНК образует более стабильные водородные связи с парами оснований, по сравнению с комплексом лиганд **67**-ДНК. Полученный результат также согласуется с наивысшим значением константы связывания (K_b) комплекса лиганд **68**-ДНК. Локализация лиганда **66** в комплексе с ДНК отличается от расположения остальных соединений. Полученный результат согласуется с наблюдением КД, указывающим на специфическую ориентацию лиганда **66** в комплексе с ДНК.

3.4. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ *IN VITRO* 64-68⁶

При подготовке данного раздела использована собственная публикация автора [140].

Цитотоксическая активность пяти синтезированных производных бензотиазолохинолиния **64-68** была исследована в отношении четырех линий опухолевых клеток человека, а именно аденокарциномных альвеолярных базальных эпителиальных клеток (A549), клеток карциномы простаты линия (PC3), гепатоцеллюлярная карцинома (HepG2) и рака груди (MCF7) с помощью колориметрического анализа MTS. Линии клеток PC3 и MCF7 были выбраны потому, что, согласно данным ВОЗ, рак предстательной железы и рак груди являются наиболее частыми причинами опухолевых поражений и связанной с ними смерти в мире [200]. Линии клеток A549, HepG2 и MCF7 были выбраны поскольку эти линии часто используются в литературе при исследованиях цитотоксичности подобных типов веществ [201–203]. Из полученных результатов следует, что соединения **64-68** проявляли умеренную ингибирующую активность против тестируемых линий раковых клеток. В частности, исследования цитотоксической активности показали, что MCF7, HepG2 и PC3 были наиболее чувствительными линиями клеток к действию производного **65**, A549 был чувствителен к соединению **66** (Таблица 15).

⁶ Экспериментальная часть работы выполнена в НИТУ «МИСиС», Лаборатория «Биомедицинские наноматериалы», Чмелюк Н.С. под руководством к.х.н. Абакумова М.А.

Таблица 15 - Цитотоксичность, мкМ (значение IC₅₀ - концентрация соединений, вызывающих 50% гибель клеток) некоторых синтезированных соединений **64-68** против различных клеточных линий после 48 ч обработки.

Соединение	IC ₅₀ (мкМоль)			
	A549	PC3	HepG2	MCF7
64	34±6	39±5	52±9	46±5
65	38±6	12±1	26±1	12±2
66	22±3	31±7	69±14	57±5
67	>100	>100	>100	>100
68	21±3	>100	>100	>100
доксорибуцин	0,33±0,03	2,2±0,6	0,16±0,13	0,73±0,13

Заместители в ядре бензотиазалиевого фрагмента оказывают существенное влияние на цитотоксичность. Так, соединение **67**, имеющее амидную группу в 5-ом положении фенильного ядра бензотиазола, не демонстрирует цитотоксичности, в то время как соединение **68**, в котором аналогичный заместитель находится в 6-ом положении, активен к клеткам A549. Недостатком исследованных соединений является их более низкая активность по сравнению с докорубицином. Очевидным достоинством является высокая селективность активных соединений по отношению к определенным видам раковых клеток.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C были зарегистрированы на спектрометрах Avance 300, Avance 400 и Avance 600 фирмы Bruker с использованием ампул диаметром 5 мм. Химические сдвиги для ядер ^1H и ^{13}C определялись с точностью 0.01 м.д. относительно остаточных сигналов растворителя и пересчитаны к внутреннему стандарту (TMS). Значения констант спин-спинового взаимодействия определялись с точностью 0.1 Гц. В качестве растворителей использовались ДМСО- d_6 , CD_3CN , CDCl_3 , ацетон- d_6 . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовались двумерные методики gs-HMQC, gs-HMBC и gs-COSY с импульсными полевыми градиентами. Для структурных отнесений были использованы фазочувствительные gs-NOESY 2D-методики.

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках DC- Fertigfolien ALUGRAM 60 UV₂₅₄ производства фирмы «Macherey-Nagel».

Для колоночной хроматографии применялся силикагель Silicagel 60 с размером частиц 0.045-0.100 мм, производства фирмы «Acros Organics».

Температуры плавления измеряли в капиллярах на приборе Mel-temp II и не корректировались.

Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Carlo Erba 1108 в Лаборатории микроанализа А.Н. Институт элементорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Масс-спектры с ионизацией при электрораспылении (метод ИЭР) были получены на масс-спектрометре «Agilent 1100» серии LC/MSD и Shimadzu lcms-2020 с прямым вводом образца в область ионизации. Для снятия спектров использовались растворы исследуемых соединений в ацетонитриле с концентрацией 2×10^{-5} - 8×10^{-5} М. Оптимальная скорость потока 400 мкл/ч. Потенциалы ионизации на входе и выходе были постоянны и составляли 3.5 кВ и 10 кВ, соответственно. Температура газовой фазы 150°C. Расчет изотопного состава комплексов производился с помощью Molecular Weight Calculator, Version 6.37 [Matthew Monroe, Molecular Weight Calculator, Version 6.37].

Электронные спектры поглощения измерялись на двухканальных спектрофотометрах Varian Cary 300. Регистрация спектров электронного поглощения при непрерывном облучении образцов проводилась с помощью высокоскоростного оптоволоконного спектрометра «AvaSpec-2048-USB2, Avantes BV».

Спектры флуоресценции регистрировались на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse и FluoroLog-3-221 при температуре 20 ± 1 °C в кварцевых кюветах (l = 10 мм, 2 мм, 1 мм, 0.1 мм и 0.01 мм), в первом случае кювета располагалась под углом 90°, в остальных - 45°, относительно направления возбуждения. Наблюдаемая флуоресценция детектировалась под прямым углом относительно пучка возбуждения. Измеренные спектры флуоресценции

были скорректированы по отношению к чувствительности измеряющего фотоэлектронного умножителя (ФЭУ). Для снятия спектров поглощения и флуоресценции использовались спектроскопически чистые растворители фирм Aldrich, J.T.Baker и Acros. Приготовление растворов и все эксперименты с фоточувствительными соединениями проводились в темной комнате при красном свете.

Фотолиз проводили облучением разбавленных растворов светом ртутной лампы высокого давления ДРК-120 (120 Вт) или в фотореакторе с погружной ртутной лампой (125 Вт).

Анализ реакционных смесей методом ВЭЖХ проводился на хроматографе Dionex Ultimate 3000 с использованием колонок Diasorb-130-C18Т (сорбент – С-18, размер зерна – 7 мкм, размер колонки – 4.6×260 мм). В качестве элюента использовались смеси CH₃CN, H₂O.

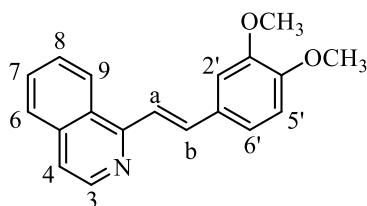
3,4-диметоксибензальдегид (вератровый альдегид), *трет*-бутилата калия, 3- метилизохинолин, 2-метилхинолин, 2-метилпирид, йодметан, 2-метилпиридазин, 2- метилпиразин, 2-метилпиримидин, 2-метилхиноксалин, бензальдегид, 2- метилбензотиазол, 2-метилбензоксазол, 2,3,3-триметилиндолинин, *N,N*- диметиламинобензальдегид, СТА-соль, *N*-бромсукцинимид, AIBN, 2-метил-5- метоксибензотиазол, 2-метил-5-фенилбензотиазол, 2-метил-5-метилбензотиазол, 2- (бензо[*d*]тиазол-2-ил)ацетонитрил, 1-пропил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид, 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-9-карбальдегид, 2- (бензо[*d*]тиазол-2-ил)ацетат, этил 2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)ацетат, уксусная кислота, карбонат калия, диметилсульфат, гидроксид натрия, уксусный ангидрид, 4- диметиламинопиридин, диоксид селена, борогидрида натрия, бромоводородная кислота, тионилхлорид, триэтиламин, хлорид индия, HCl, HClO₄; растворители (ДМФА, бензол, этилацетат, гексан, толуол, диэтиловый эфир, этанол, *n*-бутанол, *N,N*-диметиланилин, метанол, ДМСО, ацетонитрил, этанол, дихлорметан, тетрагидрофуран, четыреххлористый углерод) коммерчески доступны и использовались без дополнительной очистки. Пирролидин и пиперидин при необходимости подвергались очистке путем перегонки под атмосферным давлением.

4.1. СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Общая методика синтеза соединений 4 и 5

Адаптировано из литературы [204]. Смесь соответствующего метилзамещенного гетероцикла с вератровым альдегидом растворяли в сухом ДМФА, добавляли *трет*-бутилат калия и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней. Затем реакционную массу разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали хлористым метиленом. Органический экстракт упаривали, остаток чистили методом колоночной хроматографии.

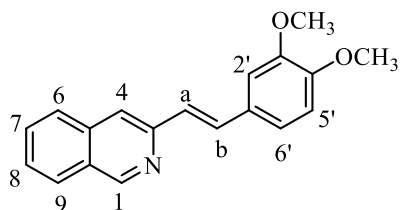
(*E*)-1-(3,4-Диметоксистирил)изохинолин (4)



По общей методике из 1-метилизохинолина (**1**) (0.10 г, 0.7 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.12 г, 0.7 ммоль) и *трет*-бутилата калия (0.08 г, 0.7 ммоль). Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – бензол:этилацетат, 5:1. Получено 0.07 г **4**. Выход 35%; т.пл. 135-137°C (лит. т.пл. 136–137 °C [204]);

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 7.01 (д, 1H, H-5', 3J = 8.1), 7.33 (д, 1H, H-6', 3J = 8.5), 7.53 (уш. с., 1H, H-2'), 7.65-7.69 (м, 2H, H-4, H-8), 7.75 (т, 1H, H-7, 3J = 7.2), 7.94 (д, 1H, H-6, 3J = 8.2), 8.04 (д, 1H, H-a, 3J = 15.4), 8.15 (д, 1H, H-b, 3J = 15.4), 8.52 (д, 1H, H-3, 3J = 5.5), 8.61 (д, 1H, H-9, 3J = 8.2).

(*E*)-3-(3,4-диметоксистирил)изохинолин (5)



По общей методике из 3-метилизохинолина (**2**) (0.34 мг, 2.40 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.40 г, 2.40 ммоль) и *трет*-бутилата калия (0.27 г, 2.40 ммоль). Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан:этилацетат, 3:1. Получено 0.07 г **5**. Выход 20%; т.пл. 134-136°C;

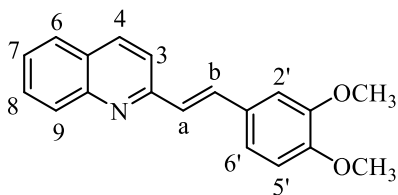
¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 6.95- 6.97 (д, 1H, H-5', 3J = 8.0), 7.17-7.19 (д, 1H, H-6', 3J = 8.0), 7.29-7.33 (д, 1H, H-a, 3J = 16.0), 7.33 (с, 1H, H-2'), 7.58 (т, 1H, H-7), 7.69 (с, 1H, H-4), 7.71 (м, 1H, H-8), 7.80-7.84 (д, 1H, H-b, 3J = 16.0), 7.85-7.87 (д, 1H, H-6, 3J = 8.0), 8.04-8.06 (д, 1H, H-9, 3J = 8.0), 9.26 (с, 1H, H-1);

¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃CN) δ: 55.1 (2C, OCH₃), 109.7 (C-2'), 111.7 (C-5'), 117.9 (C-4), 120.5 (C-6'), 126.0 (C-a), 126.5 (C-6), 126.7 (C-7), 127.6 (C-9), 127.7 (C-5), 130.1 (C-1'), 130.5 (C-8), 131.7 (C-b), 136.5 (C-10), 149.7 (C-3), 149.8 (C-4'), 149.9 (C-3'), 152.4 (C-1).

Найдено (%): С, 77.74; Н, 5.84; N, 4.74. C₁₉H₁₇NO₂. Вычислено (%): С, 78.33; Н, 5.88; N, 4.81.

Масс-спектр раствора **5** в MeCN (ИЭР), m/z : 292.11 [**5**+H]⁺.

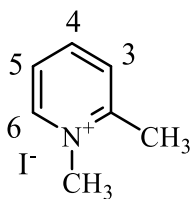
(E)-2-(3,4-диметоксистирил)хинолин (7)



Взято из литературы [205]. Смесь 2-метилхинолина (**6**) (0.19 г, 1.33 ммоль), соответствующего вератрового альдегида (**3**) (0.3 г, 1.80 ммоль), пиперидин (0.11 мл, 1.32 ммоль) и уксусной кислоты (0.05 мл, 0.93 ммоль) в толуоле выдерживали в инертной атмосфере при температуре 110°C в течение 48 часов. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан:этилацетат, 1:1. Получено 0.29 г **7**. Выход 74%; т. пл. 109-111°C (лит. т.пл. 136–137 °C);

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ м.д., J Гц): 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 6.65 (д, 1H, H-5', 3J = 8.2), 6.95 (д, 1H, H-6', 3J = 8.3), 7.04 (с, 1H, H-2'), 7.12 (д, 1H, H-a, 3J = 16.3), 7.53 (м, 2H, H-7, H-8), 7.39 (д, 1H, H-3, 3J = 8.2), 7.42 (д, 1H, H-b, 3J = 16.4), 7.55 (д, 1H, H-6, 3J = 8.7), 7.84 (д, 1H, H-9, 3J = 8.5), 7.93 (д, 1H, H-4, 3J = 8.2).

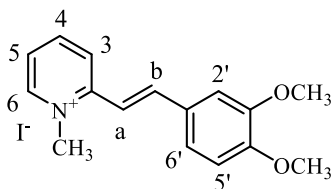
1,2-Диметилпиридин-1-иум йодид (8)



Взято из литературы [206]. К 2-метилпиридину (4.90 г, 52.7 ммоль) и йодметану (21.30 г, 150.26 ммоль) приливали диэтиловый эфир (25 мл) и перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Выпавший в ходе реакции осадок отфильтровывали и промывали на фильтре диэтиловым эфиром и кристаллизовали из этилацетата/этанола. Получено 8.94 г **8**. Выход 72%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 2.79 (с, 3H, CH₃), 4.2 (с, 3H, CH₃), 7.96 (т, 1H, H-4), 8.05-8.07 (д, 1H, H-3, 3J = 7.9), 8.48 (т, 1H, H-5), 8.97-8.98 (д, 1H, H-6, 3J = 6.2).

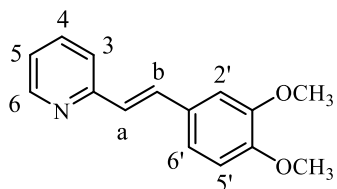
(E)-2-(3,4-диметоксистирил)-1-метилпиридиний йодид (9)



Взято из литературы [207]. Смешивали 1,2-диметилпиридин-1-иум йодид (**8**) (0.50 г, 2.13 ммоль) и 3,4-диметоксибензальдегид (**3**) (0.35 г, 2.13 ммоль) в 4.00 мл *n*-бутанола. Далее прикапывали пирролидин (0.09 мл, 1.06 ммоль). Реакционную массу выдерживали при перемешивании в токе аргона при 120°C в течение 2 ч, затем охлаждали. К выпавшему в ходе реакции остатку добавляли горячий бензол, далее осадок отфильтровывали и промывали на фильтре диэтиловым эфиром. Получено 0.72 г продукта **9**. Выход 89%; т. пл 233-235°C с разл. (лит. т.пл. 232–234 °C);

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ м.д., J Гц): 3.84 (с, 3H, OCH₃), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 4.38 (с, 3H, NCH₃), 7.09-7.11 (д, 1H, H-5', 3J = 8.5), 7.41-7.43 (д, 1H, H-6', 3J = 8.3), 7.45-7.49 (д, 1H, H-a, 3J = 15.9), 7.51 (с, 1H, H-2'), 7.86 (т, 1H, H-5), 7.91-7.95 (д, 1H, H-b, 3J = 15.9), 8.49 (м, 2H, H-3, H-4), 8.87-8.88 (д, 1H, H-6, 3J = 6.1).

2-(3,4-Диметоксистирил)пиридин (10)



Взято из литературы [208]. Раствор (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)-1-метилпиридиний йодида (**9**) (0.50 г, 1.30 ммоль) в 9 мл *N,N*-диметиланилине выдерживали в токе аргона при перемешивании на силиконовой бане при 170°C в течение 2.5 ч.

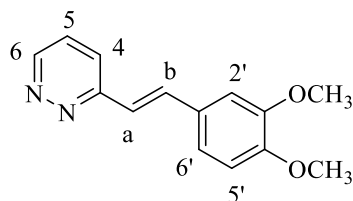
После охлаждения реакционную массу упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент градиентная смесь гексан:этилацетат, 1:0→0:1. Фракцию, содержащую продукт, упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из гептана. Получено 0.18 г продукта **10**. Выход 60%;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6 , δ м.д., J Гц): 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 6.94-6.96 (д, 1H, H-5', 3J = 8.3), 7.17-7.19 (д, 1H, H-6', 3J = 8.0), 7.19-7.23 (д, 1H, H-a, 3J = 16.0), 7.33 (с, 1H, H-2'), 7.44-7.46 (д, 1H, H-3, 3J = 7.9), 7.71 (т, 1H, H-4), 7.71-7.74 (д, 1H, H-b, 3J = 16.1), 8.60-8.61 (д, 1H, H-6, 3J = 4.5).

Общая методика синтеза соединений 15-18

Взято из литературы [209, 210]. Смесь соответствующего метилзамещенного гетероцикла с вератровым альдегидом растворяли в сухом ДМФА, добавляли *трет*-бутилат калия и перемешивали при комнатной температуре в течение определенного времени. Затем реакционную массу разбавляли водой (2 мл) и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (30 мл) и экстрагировали хлористым метиленом. Органические экстракты объединяли и упаривали. При необходимости, остаток очищали методом колоночной хроматографии или перекристаллизовывали.

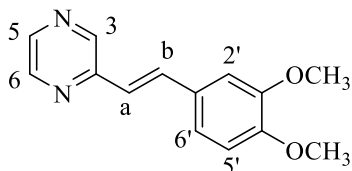
(*E*)-3-(3,4-диметоксистирил)пиридазин (15)



По общей методике из 2-метилпиридазина (**11**) (0.16 мл, 1.8 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.3 г, 1.8 ммоль) и *трет*-бутилата калия (0.2 г, 1.8 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле, элюент градиентная смесь гексан:этилацетат, 1:0→0:1 получили 0.22 г **15**. Выход 52%, т. пл. 85-87°C (лит. т.пл. 83-85°C [209]);

^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 6.97- 6.99 (д, 1H, H-5', 3J = 8.3), 7.20-7.22 (д, 1H, H-6', 3J = 8.3), 7.33-7.37 (д, 1H, H-a, 3J = 16.4), 7.36 (с, 1H, H-2'), 7.56-7.58 (дд, 1H, H-5, 3J = 8.6; 4J = 4.9), 7.73-7.77 (д, 1H, H-b, 3J = 16.4), 7.81-7.84 (д, 1H, H-4, 3J = 8.6), 9.05-9.06 (д, 1H, H-6, 3J = 4.8).

(E)-2-(3,4-Диметоксистирил)пиразин (16)

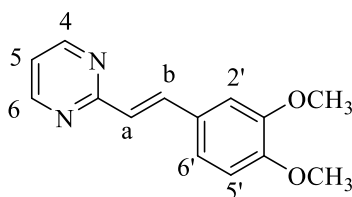


По общей методике из 2-метилпиразина (**12**) (0.16 мл, 1.8 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.3 г, 1.8 ммоль) и *трет*-бутилата калия (0.2 г, 1.8 ммоль). Перекристаллизация из метанола дала 0.22 г **16**. Выход 52%, т. пл. 103-105°C (лит. т.пл.

107-108°C [210]);

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 6.99- 7.01 (д, 1H, H-5', 3J=8.3), 7.20-7.22 (д, 1H, H-6', 3J=8.3), 7.28-7.32 (д, 1H, H-a, 3J=16.1), 7.34 (уш. с, 1H, H-2'), 7.72-7.76 (д, 1H, H-b, 3J=16.1), 8.45-8.47 (д, 1H, H-5, 3J=2.4), 8.59 (д, 1H, H-6, 3J=2.6), 8.75 (уш. с, 1H, H-3).

(E)-2-(3,4-Диметоксистирил)пиримидин (17)

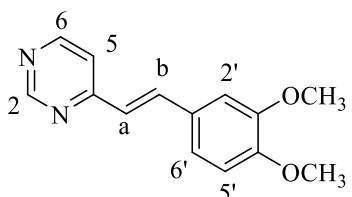


По общей методике из 2-метилпиримидина (**13**) (0.16 мл, 1.8 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.3 г, 1.8 ммоль) и *трет*-бутилата калия (0.2 г, 1.8 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле, элюент градиентная смесь

гексан:этилацетат, 1:0→0:1 получено 0.23 г **17**. Выход 53%; т. пл. 113-115°C (лит. т.пл. 110- 112°C [209]);

^1H ЯМР (600 МГц, CD₃CN, δ м.д., J Гц): 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 6.96-6.98 (д, 1H, H-5', 3J=8.3), 7.15-7.19 (д, 1H, H-a, 3J=15.9), 7.16 (т, 1H, H-5, 3J = 9.6, 4J = 4.8), 7.22- 7.24 (д, 1H, H-6', 3J=8.6), 7.30 (уш. с, 1H, H-2'), 7.91-7.95 (д, 1H, H-b, 3J=15.9), 8.70-8.72 (д, 2H, H-4, H-6, 3J=4.8).

(E)-2-(3,4-Диметоксистирил)пиримидин (18)



По общей методике из 2-метилпиримидина (**14**) (0.16 мл, 1.8 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.3 г, 1.8 ммоль) и *трет*-бутилата калия (0.2 г, 1.8 ммоль). Перекристаллизация из метанола дала 0.23 г **18**. Выход 52%; т. пл. 107-109°C (лит. т.пл.

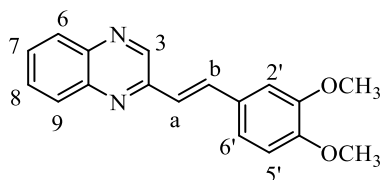
108-110°C [209]);

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.99-7.01 (д, 1H, H-5', 3J=8.4), 7.11-7.15 (д, 1H, H-a, 3J=16.0), 7.24-7.26 (д, 1H, H-6', 3J=8.4), 7.31 (уш. с, 1H, H-2'), 7.42-7.43 (д, 1H, H-5, 3J=5.3), 7.88-7.92 (д, 1H, H-b, 3J=16.0), 8.66-8.67 (д, 1H, H-6, 3J=5.1), 9.08 (с, 1H, H-2).

Общая методика синтеза соединений **21** и **22**

Адаптировано из литературы [211]. Раствор 2-метилхиноксалина (**19**), производного бензальдегида **3** или **20** соответственно, пиперидина и уксусной кислоты в толуоле выдерживали в инертной атмосфере при 110°C в течение 48 ч, затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. При необходимости, остаток очищался методом колоночной хроматографии или перекристаллизовывали.

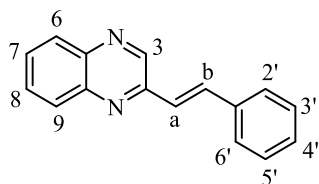
(*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалин (**21**)



По общей методике из 2-метилхиноксалина (**19**) (0.20 г, 1.55 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.35 г, 2.10 ммоль), пиперидина (0.08 мл, 0.77 ммоль) и уксусной кислоты (0.06 мл, 1.08 ммоль) в 1 мл толуола. После колоночной хроматографии на силикагеле, элюент градиентная смесь гексан:этилацетат, 1:0→0:1 получили 0.20 г **21**. Выход 45%; т.пл. 150-152°C (лит. т.пл. 154-156°C [211]);

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 3.93 (с, 3H, OCH_3), 3.99 (с, 3H, OCH_3), 6.98-7.10 (д, 1H, H-5', 3J=8.0), 7.25-7.27 (д, 1H, H-6', 3J=8.0), 7.34 (с, 1H, H-2'), 7.35-7.39 (д, 1H, H-a, 3J=16.0), 7.62 (т, 1H, H-7), 7.73 (т, 1H, H-8), 7.87-7.91 (д, 1H, H-b, 3J=16.0), 7.99-8.01 (д, 1H, H-6, 3J=9.0), 8.03-8.05 (д, 1H, H-9, 3J=8.0), 9.07 (с, 1H, H-3).

(*E*)-2-стирилхиноксалин (**22**)



По общей методике из 2-метилхиноксалина (**19**) (0.30 г, 2.80 ммоль), бензальдегида (**20**) (0.30 г, 2.10 ммоль), пиперидина (0.10 мл, 1.03 ммоль) и уксусной кислоты (0.09 мл, 1.50 ммоль) в 1 мл толуола. Перекристаллизация из метанола дала 0.10 г **22**. Выход 20%; т.пл. 102-105°C (лит. т.пл. 106-107°C [212]);

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 7.39 (т, 1H, H-4'), 7.47 (т, 2H, H-3', H-5'), 7.55-7.59 (д, 1H, H-a, 3J=16.0), 7.78 (т, 1H, H-8), 7.78-7.80 (д, 2H, H-2', H-6', 3J=8.0), 7.84 (т, 1H, H-7), 8.03-8.05 (д, 1H, H-6, 3J=8.0), 8.04-8.08 (д, 1H, H-b, 3J=16.0), 8.07-8.05 (д, 1H, H-9, 3J=8.0), 9.19 (с, 1H, H-3);

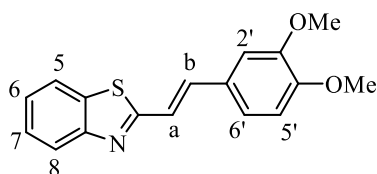
^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*6) δ : 125.4 (С-а), 127.4 (3С, С-2', С-6', С-8), 127.9 (С-10), 128.9 (2С, С-3', С-5'), 129.1 (С-4'), 129.2 (2С, С-6, С-9), 130.2 (С-7'), 136.1 (С-б), 136.3 (С-1'), 145.1 (С-3), 150.8 (2С, С-2, С-5).

Найдено (%): С, 82.85; Н, 5.30; N, 12.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено (%): С, 82.73; Н, 5.21; N, 12.06.

Общая методика синтеза соединений 26-28, 30

Адаптировано из литературы [213]. Смесь соответствующего метилзамещенного гетероцикла с вератровым альдегидом растворяли в сухом ДМСО, добавляли метилатнатрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней. Затем реакционную массу разбавляли водой (5 мл) и выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре водой. Остаток дополнительно очищали перекристаллизацией из метанола.

(*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]тиазол (26)



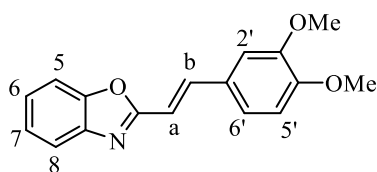
По общей методике из 2-метилбензотиазола (**23**) (0.29 г, 1.80 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.30 г, 1.80 ммоль) и метилата натрия (0.12 г, 1.80 ммоль) в 3 мл ДМСО.

Перекристаллизация из метанола дала 0.39 г **26**. Выход 56 %;

т.пл. 142-145°C (лит. т.пл. 143-146°C [213]);

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.89 (с, 3H, OCH₃), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 7.03-7.05 (д, 1H, H-5', 3J = 8.4), 7.26-7.28 (д, 1H, H-6', 3J = 8.4), 7.42-7.46 (д, 1H, H-a, 3J = 16.3), 7.44 (т, 1H, H-7), 7.45 (с, 1H, H-2'), 7.52 (т, 1H, H-6), 7.60-7.64 (д, 1H, H-b, 3J = 16.3), 7.94-7.96 (д, 2H, H-5, 3J = 7.9), 8.01-8.03 (д, 2H, H-8, 3J = 7.7).

(*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]оксазол (27)



По общей методике из 2-метилбензоксазола (**24**) (0.40 г, 3.00 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.50 г, 3.00 ммоль) и метилата натрия (0.62 г, 3.00 ммоль) в 7 мл ДМСО.

Перекристаллизация из метанола дала 0.44 г **27**. Выход 52 %;

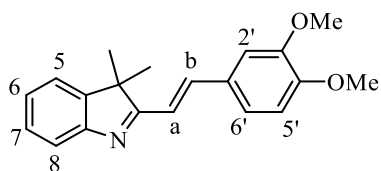
т.пл. 122-125°C (лит. т.пл. 129-131°C [214]);

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 6.99-7.01 (д, 1H, H-5', 3J = 8.0), 7.06-7.10 (д, 1H, H-a, 3J = 16.0), 7.26-7.28 (д, 1H, H-6', 3J = 8.0), 7.33 (т, 1H, H-7), 7.35 (т, 1H, H-6), 7.42 (с, 1H, H-2'), 7.57-7.59 (д, 1H, H-5, 3J = 7.9), 7.64-7.66 (д, 1H, H-8, 3J = 8.1), 7.72-7.76 (д, 1H, H-b, 3J = 16.0);

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*6) δ : 55.2 (2С, OCH_3), 109.7 (С-2'), 110.1 (С-5), 111.4 (С-b), 111.5 (С-5'), 119.5 (С-8), 122.2 (С-6'), 124.4 (С-6), 125.0 (С-7), 128.1 (С-2), 139.5 (С-a), 142.5 (С-4), 149.7 (С-9), 150.3 (С-3'), 151.3 (С-4'), 163.1 (С-1').

Найдено (%): С, 71.88; Н, 5.32; N, 4.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 72.58; Н, 5.37; N, 4.98.

(E)-2-(3,4-диметоксистирил)-3,3-диметил-3H-индол (28)



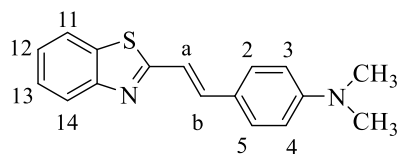
По общей методике из 2,3,3-триметилиндолина (**25**) (0.38 г, 2.40 ммоль), вератрового альдегида (**3**) (0.40 г, 3.00 ммоль) и метилата натрия (0.13 г, 2.40 ммоль) в 3 мл ДМСО.

Перекристаллизация из метанола дала 0.63 г **28**. Выход 85 %;

т.пл. 92-94°C (лит. т.пл. 129-131°C [215]);

^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 1.45 (с, 6H, CH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 3.91 (с, 3H, OCH_3), 7.01-7.02 (д, 1H, H-5', 3J = 6.0), 7.15-7.18 (д, 1H, H-a, 3J = 18.0), 7.22 (т, 1H, H-6), 7.29-7.30 (д, 1H, H-6', 3J = 6.0), 7.32 (т, 1H, H-7), 7.42-7.43 (д, 1H, H-5, 3J = 6.0), 7.44 (с, 1H, H-2'), 7.52-7.53 (д, 1H, H-8, J = 6.0), 7.75-7.78 (д, 1H, H-b, J = 18.0).

(E)-4-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)винил)-N,N-диметиланилин (30)



По общей методике из 2-метилбензотиазола (**23**) (0.28 г, 1.85 ммоль), *N,N*-диметиламинобензальдегид (**29**) (0.28 г, 1.85 ммоль) и метилата натрия (0.13 г, 1.85 ммоль) в 3 мл

ДМСО. Перекристаллизация из метанола дала 0.26 г **30**.

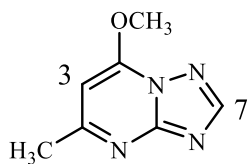
Выход 51 %; т.пл. 199-201°C (лит. т.пл. 202-204°C [216]);

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.03 (с, 6H, CH_3), 6.78-6.80 (д, 2H, H-3, H-5, 3J = 8.0), 7.23-7.27 (д, 1H, H-a, 3J = 16.0), 7.37 (т, 1H, H-13), 7.47 (т, 1H, H-12), 7.52-7.56 (д, 1H, H-b, 3J = 16.0), 7.57-7.59 (д, 2H, H-2, H-6, 3J = 8.0), 7.88-7.90 (д, 1H, H-14, 3J = 8.0), 7.96- 7.98 (д, 1H, H-11, 3J = 8.0);

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*6) δ : 39.3($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 112.1 (2С, С-3, С-5), 116.8 (С-a), 119.8 (С-8), 121.6 (С-11), 122.3 (С-14), 123.2 (С-1), 124.8 (С-13), 126.1 (С-12), 129.0 (2С, С- 2, С-6), 134.2 (С-10), 138.3 (С-b), 151.6 (С-4), 154.4 (С-15), 167.6 (С-8).

Найдено (%): С, 72.69; Н, 5.81; N, 9.97. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено (%): С, 72.82; Н, 5.75; N, 9.99.

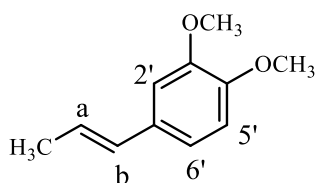
Масс-спектр раствора **30** в MeCN (ИЭР), m/z : 281.09 [**30**+H] $^+$.

7-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (33)

К раствору СТА-соли (**31**) (0.50 г, 3.30 ммоль) в ацетонитриле (5.00 мл) добавляли K_2CO_3 (0.27 г, 4.95 ммоль) и по каплям прикапывали диметилсульфат (**32**) (0.31 мл, 3.30 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 6 дней. За ходом реакции следили, методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. После чего реакцию массу очищали с помощью флеш хроматографии на силикагеле, элюент этилацетат:ацетонитрил, 1:2. Фракцию с продуктом упаривали на водоструйном насосе и выход продукта **33** составил 0.15 г. Выход 30%; т.пл. 147-150 °С (лит. т.пл. 163-165°С [217]);

1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 2.53 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 5.88 (с, 1H, H-3), 8.03 (с, 1H, H-7).

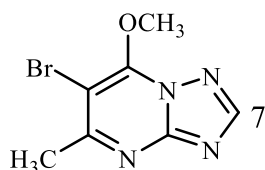
Найдено (%): С., 51.44; Н, 4.89; N, 33.12. $C_7H_8N_4O$. Вычислено (%): С, 51.21; Н, 4.91; N, 34.13

(E)-1,2-диметокси-4-(проп-1-ен-1-ил)бензол (34)

К раствору соединения **33** (0.08 г, 0.49 ммоль) в этаноле (4.00 мл) добавляли NaOH (0.06 г, 1.46 ммоль) и вератровый альдегид (**3**) (0.08 г, 0.487 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 24 часов. За ходом реакции следили, методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. После чего реакцию массу разделяли с помощью флеш хроматографии на силикагеле, элюент градиентная смесь дихлорметан:ацетонитрил, 1:0→0.5:0.5. Фракцию с продуктом упаривали на водоструйном насосе и выход продукта **34** составил 0.015 г. Выход 15%;

1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 2.90 (с, 3H, CH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 7.01-7.03 (д, 1H, H-5', 3J = 8.3), 7.14-7.18 (д, 1H, H-a, 3J = 16.5), 7.26-7.29 (д, 1H, H-6', 3J = 8.3), 7.37 (с, 1H, H-3), 7.67-7.71 (д, 1H, H-a, 3J = 15.9).

Найдено (%): С., 74.43; Н, 7.89. $C_{11}H_{14}O_2$. Вычислено (%): С, 74.13; Н, 7.92.

2-бromo-7-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (35)

Адаптировано из литературы [218]. К раствору соединения **33** (0.05 г, 0.31 ммоль) в 3 мл дихлорметана добавляли *N*-бромсукцинимид (0.03 г, 0.17 ммоль) и AIBN (0.09 г, 0.56 ммоль). Реакцию проводили при температуре 40°С в течение 8 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ, элюент – дихлорметан. После того, как по ТСХ картина не изменялась, реакцию остановили, растворитель удаляли при пониженном давлении. Далее AIBN

отфильтровывали, а органический остаток чистили методом флеш-хроматографии, элюент – дихлорметан. Получено 0.06 г **35**. Выход 85%; т.пл. 90-92°C.

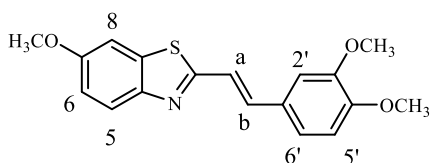
¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*д6*, δ м.д., J Гц): 2.67 (с, 3H, CH₃), 4.03 (с, 3H, OCH₃), 8.09 (с, 1H, H-7).

Найдено (%): C, 34.17; H, 2.85; N, 22.95. C₇H₇BrN₄O. Вычислено (%): C, 34.59; H, 2.90; N, 23.05.

Общая методика синтеза соединений 36-38

К раствору вератрового альдегида (**3**) (0.30 г, 1.80 ммоль) в 5 мл ДМСО и 2-метил-5-метоксибензотиазола (0.32 г, 1.80 ммоль), 2-метил-5-фенилбензотиазола (0.40 г, 1.80 ммоль) или 2-метил-5-метилбензотиазола (0.27 г, 1.80 ммоль), соответственно, добавляли этилат натрия (0.12 г, 1.80 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем реакционную массу разбавляли водой (5 мл), выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре диэтиловым эфиром. Затем остаток перекристаллизовывали из метанола.

(*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)-5-метоксибензо[d]тиазол (**36**)



Получили 0.46 г **36**. Выход 80%; т.пл. 132-135°C.

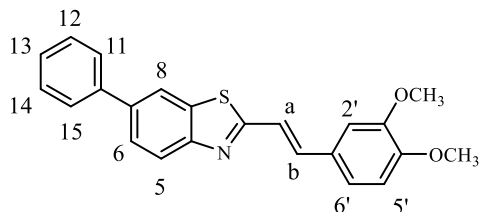
¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*д6*, δ м.д., J Гц): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 7.01-7.03 (д, 1H, H-5', 3J = 8.0), 7.09-7.11 (д, 1H, H-7, 3J = 8.0), 7.24-7.26 (д, 1H, H-6', 3J = 8.0), 7.36-7.40 (д, 1H, H-a, 3J = 16.0), 7.41 (с, 1H, H-2'), 7.47-7.51 (д, 1H, H-b, 3J = 16.0), 7.56 (с, 1H, H-8), 7.81-7.83 (д, 1H, H-5, 3J = 8.0);

¹³C ЯМР (151 МГц, CD₃CN) δ: 55.3 (3C, OCH₃), 104.3 (C-8), 109.7 (C-2'), 111.6 (C-5'), 115.5 (C-6), 120.0 (C-a), 121.5 (C-6'), 123.1 (C-5), 128.9 (C-2), 135.8 (C-4), 136.5 (C-b), 148.6 (C-9), 149.8 (C-4'), 150.1 (C-7), 150.8 (C-3'), 158.0 (C-7), 164.4 (C-1').

Найдено (%): C, 66.04; H, 5.23; N, 4.28, S, 9.79. C₁₈H₁₇NO₃S. Вычислено (%): C, 66.54; H, 5.30; N, 4.37, S, 10.87;

Масс-спектр раствора **36** в MeCN (ИЭР), m/z: 328.13 [**36**+H]⁺.

(*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)-5-фенилбензо[d]тиазол (**37**)



Получили 0.50 г **37**. Выход 75%; т.пл. 94-96°C;

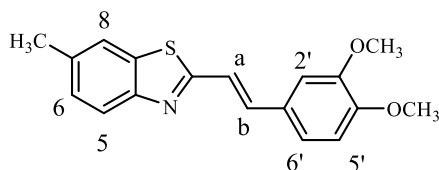
¹H ЯМР (600 МГц, ацетон-*д6*, δ м.д., J Гц): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 7.01-7.03 (д, 1H, H-5', 3J = 7.8), 7.27-7.29 (д, 1H, H-6', 3J = 7.8), 7.40 (т, 1H, H-13), 7.44 (с, 1H, H-2'), 7.47-7.50 (д, 1H, H-a, 3J = 18.0), 7.51 (т, 2H, H-12, H-14), 7.60-7.63 (д, 1H, H-b, 3J = 18.0), 7.75-7.77 (д, 2H, H-11, H-15, 3J = 7.8), 7.79-7.81 (д, 1H, H-7, 3J = 7.8), 8.00-8.02 (д, 1H, H-8, 3J = 7.8), 8.28 (с, 1H, H-5);

^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*d*6) δ : 55.2 (2C, OCH₃), 109.7 (C-2'), 111.6 (C-5'), 119.8 (C-5), 119.9 (C-a), 121.9 (C-6'), 121.4 (C-2'), 122.7 (C-8), 125.6 (C-6), 127.1 (2C, C-11,15), 127.5 (C-13), 128.5 (C-1'), 128.9 (2c, C-12,14), 135.3 (C-7), 137.87 (C-b), 138.2 (C-4), 140.3 (C-9), 149.8 (C-4'), 151.0 (C-3'), 153.6 (C-10), 167.3 (C-2).

Найдено (%): C, 66.17; H, 5.37; N, 3.55. C₂₃H₁₉NO₂S. Вычислено (%): C, 66.97; H, 5.13; N, 3.75;

Масс-спектр раствора **37** в MeCN (ИЭР), *m/z*: 374.16 [**37**+H]⁺.

(E)-2-(3,4-диметоксистирил)-5-метилбензо[d]тиазол (38)



Получили 0.19 г **38**. Выход 94%; т.пл. 129-131°C;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 2.46 (с, 3H, CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 7.00- 7.02 (д, 1H, H-5', 3J = 8.0), 7.25-7.26 (д, 1H, H-6', 3J = 4.0), 7.31-7.32 (д, 1H, H-7, 3J = 4.0), 7.38-7.41 (д, 1H, H-a, 3J = 12.0), 7.41 (с, 1H, H-2'), 7.53-7.56 (д, 1H, H-b, 3J = 12.0), 7.78 (с, 1H, H-5), 7.80-7.81 (д, 1H, H-8, 3J = 4.0);

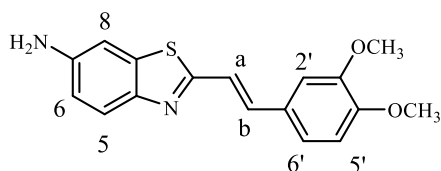
^{13}C ЯМР (151 МГц, CD₃CN) δ : 20.6 (C, CH₃), 55.2 (2C, OCH₃), 109.7 (C-2'), 111.6 (C-5'), 119.9 (C-a), 121.4 (C-5), 121.7 (C-6'), 122.2 (C-8), 127.7 (C-7), 128.6 (C-1'), 134.5 (C-6), 135.3 (C-4), 137.2 (C-b), 149.8 (C-3'), 150.9 (C-4'), 152.4 (C-9), 165.9 (C-2).

Найдено (%): C, 65.17; H, 5.25; N, 4.50. C₁₈H₁₇NO₂S. Вычислено (%): C, 69.43; H, 5.50; N, 4.50.

Общая методика синтеза соединений 39 и 40

Этилат натрия (0.07 г, 1.20 ммоль) добавляли к раствору **3** (0.20 г, 1.20 ммоль) в 3 мл ДМСО и 2-метил-5-аминобензотиазола (0.20 мг, 1.20 ммоль) или 2-метил-6-аминобензотиазола (0.20 мг, 1.20 ммоль) соответственно. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 9 дней. Затем реакционную массу разбавляли водой (5 мл), выпавший осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром на фильтре. Перекристаллизовывали из метанола.

(E)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-5-амин (39)



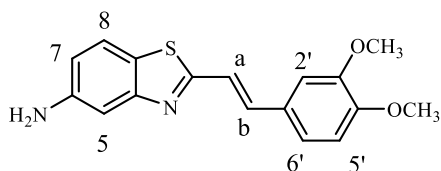
Получили 0.30 г **39** Выход 80%; т.пл. 195-198°C;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 5.02 (с, 2H, NH₂), 6.87-6.89 (д, 1H, H-8, 3J = 8.1), 6.99-7.01 (д, 1H, H-5', 3J = 8.1), 7.16 (с, 1H, H-2'), 7.20-7.22 (д, 1H, H-6', 3J = 8.1), 7.29-7.33 (д, 1H, H-a, 3J = 15.8), 7.35 (с, 1H, H-5), 7.37-7.42 (д, 1H, H-b, 3J = 16.0), 7.62-7.64 (д, 1H, H-7, 3J = 8.1);

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*6) δ : 55.2 (2C, OCH₃), 104.3 (C-6'), 109.6 (C-5), 111.1 (C-5'), 115.0 (C-8), 120.5 (C-a), 121.2 (C-2'), 121.6 (C-9), 123.0 (C-7), 128.9 (C-1'), 135.1 (C-b), 147.2 (C-6), 145.8 (C-4'), 150.5 (C-3'), 159.7 (C-4), 161.2 (C-2).

Найдено (%): С 62.27, Н 5.14, N 8.34. C₁₇H₁₆N₂O₂S. Вычислено (%): С, 62.36; Н, 5.16; N, 8.97.

(*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]тиазол-6-амин (40)



Получили 0.38 г **40**. Выход 95%; т.пл. 71-74°C;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 4.89 (с, 2H, NH₂), 6.84-6.86 (д, 1H, H-5, 3J = 8.0), 7.00-7.02 (д, 1H, H-5', 3J = 8.0), 7.22 (с, 1H, H-2'), 7.23-7.25 (д, 1H, H-6', 3J = 8.0), 7.32-7.36 (д, 1H, H-a, 3J = 16.0), 7.40 (с, 1H, H-8), 7.49-7.53 (д, 1H, H-b, 3J = 16.0), 7.62-7.64 (д, 1H, H-6, 3J = 8.0);

^{13}C ЯМР (101 МГц, CD₃CN) δ : 55.2 (2C, OCH₃), 106.3 (C-6'), 109.7 (C-8), 111.6 (C-5'), 114.8 (C-5), 120.1 (C-a), 121.4 (C-2'), 121.5 (C-6), 122.2 (C-9), 128.7 (C-1'), 136.3 (C-b), 147.8 (C-7), 150.0 (C-4'), 150.8 (C-3'), 155.8 (C-4), 166.8 (C-2).

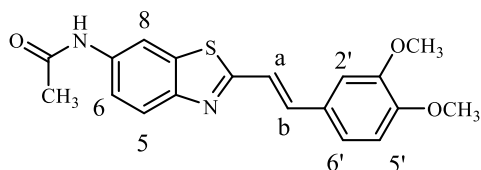
Найдено (%): С, 54.91; Н, 5.06; N, 7.06. C₁₇H₁₆N₂O₂S. Вычислено (%): С, 55.36; Н, 5.16; N, 7.97;

Масс-спектр раствора **40** в MeCN (ИЭР), m/z : 313.15 [**40**+H]⁺.

Общая методика синтеза соединений 41 и 42

К раствору (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]тиазол-5-амин (**39**) или (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]тиазол-6-амин (**40**) (0.05 г, 0.16 ммоль) в 3 мл ТГФ был добавлен уксусный ангидрид (0.03 г, 0.27 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0.002 г, 0.02 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 3 дней. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По истечении времени реакцию останавливали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, элюент гексан – этилацетат, 1:1).

N-(2-(3,4-диметоксистирил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)ацетамид (41)



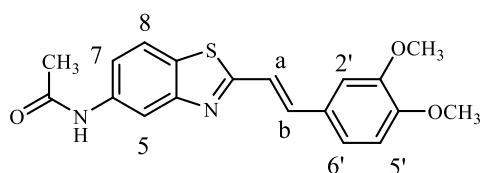
Получили 0.05 г **41** Выход 84%; т.пл. 185-188°C.

^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 2.12 (с, 1H, CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.920 (с, 3H, OCH₃), 6.99-7.00 (д, 1H, H-5', 3J=7.8), 7.23-7.24 (д, 1H, H-6', 3J=7.5), 7.31 (с, 1H, H-2'), 7.38-7.41 (д, 1H, H-a, 3J=16.2), 7.51-7.53 (д, 1H, H-b, 3J=16.1), 7.57-7.60 (д, 2H, H-5, 3J=8.0), 7.86-7.88 (д, 2H, H-5, 3J=8.0), 8.26 (с, 1H, H-8), 8.59 (с, 1H, NH);

^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*d*6) δ : 23.4 (CH₃), 55.4 (2C, OCH₃), 109.6 (C-2'), 111.5 (C-5'), 112.4 (C-8), 117.8 (C-6), 119.7 (C-a), 121.7 (C-5), 121.9 (C-6'), 128.4 (C-1'), 128.7 (C-4), 137.7 (C-b), 138.0 (C-9), 149.5 (C-3'), 150.8 (C-4'), 154.4 (C-7), 168.4 (C-2), 171.2 (C-10).

Найдено (%): C, 64.02; H, 5.06; N, 7.96. C₁₉H₁₈N₂O₃S. Вычислено (%): C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90.

N-(2-(3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-6-ил)ацетамид (42)



Получили 0.06 г **42**. Выход 50%; т.пл. 190-192°C;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 2.12 (с, 1H, CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 6.99-7.01 (д, 1H, H-5', 3J=7.5), 7.23-7.25 (д, 1H, H-6', 3J=7.9), 7.35-7.39 (д, 1H, H-a, 3J=16.5), 7.39 (с, 1H, H-2'), 7.49-7.53 (д, 1H, H-b, 3J=15.8), 7.51-7.53 (д, 1H, H-7, 3J=8.5), 7.80-7.83 (д, H, H-8, 3J=8.5), 8.54 (с, 1H, H-5), 9.43 (с, 1H, NH);

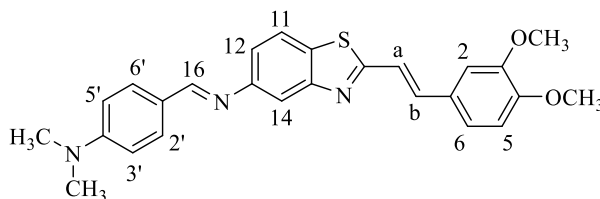
^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*6) δ : 23.4 (CH₃), 55.2 (2C, OCH₃), 109.7 (C-2'), 111.0 (C-5'), 111.6 (C-5), 118.4 (C-7), 119.9 (C-a), 121.7 (C-8), 122.5 (C-6'), 128.6 (C-1'), 135.1 (C-4), 137.0 (C-b), 137.2 (C-9), 149.8 (C-3'), 150.2 (C-4'), 150.9 (C-6), 165.6 (C-2), 168.2 (C-10).

Найдено (%): C, 63.52; H, 5.13; N, 7.88. C₁₉H₁₈N₂O₃S. Вычислено (%): C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90.

Общая методика синтеза соединений 43 и 44

К раствору соединения (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-6-амин (**40**) (0.05 г, 0.16 ммоль) в этаноле (4 мл) при нагревании до 50°C добавили заранее приготовленный раствор *N,N*-диметиламинобензальдегида (**29**) (0.02 г, 0.16 ммоль) или вератрового альдегида (**3**) (0.02 г, 0.16 ммоль) соответственно в 1 мл этанола и прикапывали каталитическое количество уксусной кислоты (5-8 капель). Реакция шла при перемешивании и нагревании (76°C) в течение 18 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ, элюент – дихлорметан. После окончания реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переосаждали из метанола, образовавшийся осадок отфильтровали на водоструйном насосе и промывали гексаном.

4-((*E*)-((*E*)-3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-5-им)имино)метил)-*N,N*-диметиланилин (43)



Получено 0.04 г продукта **43**. Выход 50%, т.пл. 178-180°C;

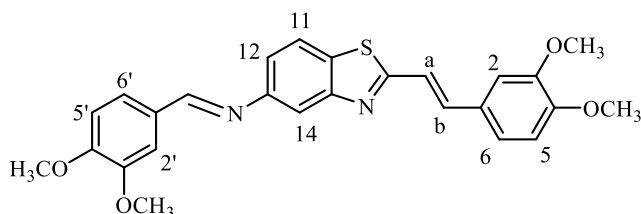
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.03 (с, 6H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 6.80-6.82 (д, 2H, H-3', H-5', 3J=8.0), 7.01-7.03 (д, 1H, H-5, 3J=8.0), 7.31 (м, 2H, H-11, H-12), 7.45 (с, 1H, H-2), 7.53-7.57 (д, 1H, H-b, 3J=16.0), 7.59-7.63 (д, 1H, H-a, 3J=16.0), 7.71 (с, 1H, N=CH), 7.78-7.81 (д, 2H, H-2', H-6', 3J=8.0), 8.03-8.05 (д, 1H, H-6, 3J=8.0), 8.54 (с, 1H, H-14);

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО -*d*6) δ : 31.3 (6C, CH₃), 56.2 (OCH₃), 56.0 (6C, OCH₃), 110.5 (C-2), 112.1 (2C, C-3', C-5'), 112.3 (C-5), 112.1 (C-5), 113.9 (C-N=CH), 120.4 (C-b), 122.3 (2C, C-11, C-12), 122.8 (C-6), 124.4 (C-1'), 128.7 (C-1), 130.9 (C-13), 131.1 (2C, C-2', C-6'), 138.1 (C-a), 138.1 (C-b), 149.7 (C-3'), 150.8 (C-4), 150.7 (C-4), 152.0 (C-10), 153.1 (C-4'), 155.3 (C-15), 161.1 (C-14), 163.4 (C-8).

Найдено (%): C, 70.15; H, 5.59; N, 9.79. C₂₆H₂₅N₃O₂S. Вычислено (%): C, 70.40; H, 5.68; N, 9.47.

Масс-спектр раствора **43** в MeCN (ИЭР), m/z : 444.06 [**43**+H]⁺.

(E)-1-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-((E)-3,4-диметоксистирил)бензо[d]тиазол-5-ил)метанамин (44)



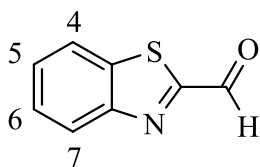
Получено 0.03 г продукта **44**. Выход 60%, т.пл. 158-161°C;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.82 (с, 3H, OCH₃), 3.86 (с, 9H, OCH₃), 7.01-7.03 (д, 1H, H-5, 3J=8.0), 7.12-7.14 (д, 1H, H-5', 3J=8.0), 7.31-7.33 (д, 1H, H-6, 3J=8.0), 7.12-7.14 (д, 1H, H-6', 3J=8.0), 7.46 (с, 1H, H-2), 7.50-7.52 (д, 1H, H-12, 3J=8.0), 7.55-7.59 (д, 1H, H-b, 3J=16.0), 7.59 (с, 1H, H-2'), 7.60-7.64 (д, 1H, H-a, 3J=16.0), 7.78 (с, 1H, N=CH), 8.07-8.09 (д, 1H, H-11, 3J=8.0), 8.65 (с, 1H, H-14);

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6) δ : 55.9 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 56.1 (2C, OCH₃), 109.9 (C-a), 110.4 (C-2), 111.8 (C-5'), 112.1 (C-5), 113.9 (C-N=CH), 120.1 (2C, C-2', C-6'), 122.5 (C-6), 122.8 (C-12), 124.7 (C-11), 128.5 (C-1), 129.5 (C-1'), 131.4 (C-4'), 138.1 (C-b), 149.5 (2C, C-3, C-3'), 150.8 (C-4), 151.2 (C-8), 152.4 (C-10), 155.1 (C-15), 161.3 (C-14), 168.4 (C-13).

Найдено (%): C, 63.52; H, 5.05; N, 6.24. C₂₆H₂₄N₂O₄S. Вычислено (%): C, 63.81; H, 5.25; N, 6.08.

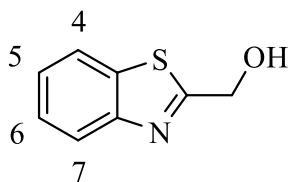
Масс-спектр раствора **44** в MeCN (ИЭР), m/z : 461.05 [**44**+H]⁺.

Бензо[d]тиазол-2-карбальдегид (49)

Адаптировано из литературы [219]. К раствору 2-метилбензо[d]тиазола (1.50 г, 10.05 ммоль) в *o*-ксилоле (10 мл), нагретому до 130°C, добавляли диоксид селена (1.44 г, 12.97 ммоль).

Реакцию проводили при 130°C в течение 15 часов. Затем неорганический осадок из реакционной массы отфильтровывали, маточник упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – бензол:дихлорметан, 4:1. Получили 0.93 г **49**. Выход 57%;

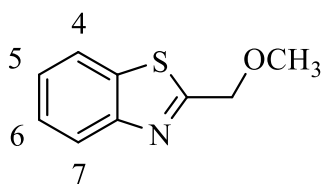
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.д., J Гц): 7.57-7.65 (м, 2H, H-5, H-6), 8.01-8.03 (д, 1H, H-4, 3J=8.0), 8.24-8.26 (д, 1H, H-7, 3J=8.0), 10.18 (с, 1H, C=O).

Бензо[d]тиазол-2-илметанол (50a)

Адаптировано из литературы [219]. К суспензии борогидрида натрия (0.25 г, 6.84 ммоль) в абсолютном этаноле (3 мл), охлажденной до 0°C, прикапывали раствор **49** (0.56 г, 3.42 ммоль) в абсолютном этаноле (8 мл). Реакцию проводили при комнатной

температуре в течение 2.5 часов. Затем в полученную смесь добавляли сухой ацетон (4.5 мл) и перемешивали 30 минут. Далее к реакционной массе приливали концентрированную бромоводородную кислоту до pH=5 и упаривали растворитель при пониженном давлении. Осадок разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл), и экстрагировали 40% гидроксидом натрия с pH=12 (8×25 мл). Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.56 г **50a**. Выход 95%;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.д., J Гц): 5.10 (с, 2H, CH₂), 7.38-7.42 (т, 1H, H-5), 7.48-7.51 (т, 1H, H-6), 7.89-7.91 (д, 1H, H-4, 3J = 8.0), 7.99-8.01 (д, 1H, H-7, 3J = 8.0).

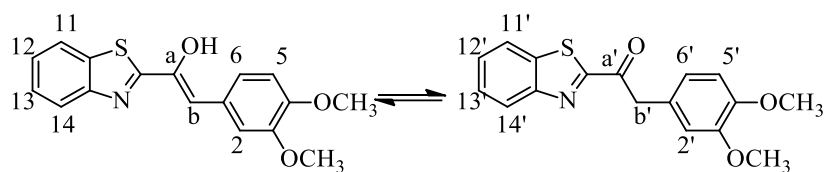
2-(метоксиметил)-бензо[d]тиазол (50b)

Адаптировано из литературы [220]. К раствору **50a** (0.10 г, 0.60 ммоль) и гидроксида натрия (0.04 г, 0.97 ммоль) в воде (3 мл) добавляли диметилсульфат (0.09 г, 0.79 ммоль) при 0°C. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем

реакционную массу разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (7×10 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – этилацетат:бензол, 1:10. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.03 г **50b**. Выход 25%;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.д., J Гц): 3.55 (с, 3H, OCH₃), 4.88 (с, 2H, CH₂), 7.38-7.42 (т, 1H, H-5), 7.47-7.51 (т, 1H, H-6), 7.90-7.92 (д, 1H, H-4, 3J = 8.0), 8.00-8.02 (д, 1H, H-7, 3J = 8.0).

1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этен-1-ол (51)



К раствору **3** (0.32 г, 1.82 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли бензо[*d*]тиазол-2-илметанол (0.30 г, 1.82 ммоль) и *трет*-бутилат калия (0.20 г, 1.82 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 22 дней. Затем реакционную массу очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – гексан:этилацетат, 4:1. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.44 г **51**. Выход 78%; т.пл. 132-135°C;

^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.62 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 5.01- 5.02 (д, 1H, H-b, $3J = 6.0$), 6.78-6.80 (д, 1H, H-5, $3J = 12.0$), 6.96 (с, 1H, H-2), 6.95-6.97 (д, 1H, H-6, $3J = 12.0$), 7.39-7.42 (т, 2H, H-12, H-13), 7.92-7.93 (д, 1H, H-14, $3J = 6.0$), 7.97- 7.98 (д, 1H, H-11, $3J = 6.0$);

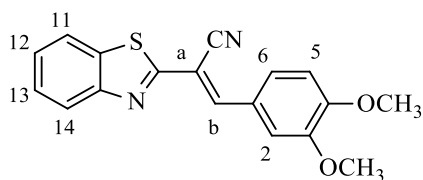
^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*d*6) δ : 54.89, 55.07, 59.69, 75.74, 76.05, 76.31, 76.57, 110.69, 110.93, 111.29, 118.92, 119.87, 121.89, 122.60, 122.63, 124.80, 125.83, 133.30, 134.14, 135.03, 135.17, 148.76, 148.99, 153.14, 153.45, 170.11, 171.47, 175.54.

Найдено (%): С, 61.78; Н, 5.25; N, 4.24. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено (%): С, 62.16; Н, 4.82; N, 4.47.

1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-он:

^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 5.01- 5.02 (д, 2H, H-b, $3J = 6.0$), 6.84-6.85 (д, 1H, H-5', $3J = 6.0$), 6.89-6.90 (д, 1H, H-6', $3J = 6.0$), 7.05 (с, 1H, H-2'), 7.47-7.49 (д, 1H, H-14', $3J = 12.0$), 7.50-7.51 (д, 2H, H-11', $3J = 6.0$), 8.00- 8.03 (т, 2H, H-12', H-13').

2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)ацетонитрил (53)



К раствору **3** (0.30 г, 1.80 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)ацетонитрил (0.31 г, 1.80 ммоль) и пиперидин (0.01 г, 0.2 ммоль). Реакцию проводили при 70°C в течение 8.5 часов. Затем реакционную массу очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – гексан:дихлорметан, 4:1. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.52 г **53**. Выход 89%; т.пл. 158-160°C;

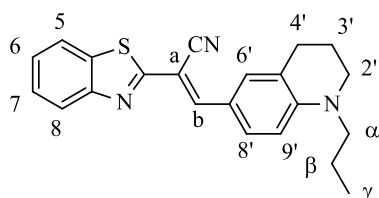
^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.94 (с, 3H, OCH_3), 3.97 (с, 3H, OCH_3), 7.19-7.20 (д, 1H, H-5', 3J = 8.5), 7.51 (т, 2H, H-7), 7.60 (т, 2H, H-6), 7.76-7.77 (д, 1H, H-6', 3J = 8.4), 7.90 (с, 1H, H-2'), 8.04-8.06 (д, 1H, H-5, 3J = 8.1), 8.11-8.12 (д, 1H, H-8, 3J = 8.0), 7.90 (с, 1H, H-b);

^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*d*6) δ : 55.2 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 102.3 (C-a), 111.6 (C-5'), 112.3 (C-2'), 116.7 (CN), 122.0 (C-8), 123.4 (C-a), 123.1 (C-5), 125.4 (C-1'), 125.9 (C-6'), 126.0 (C-6), 126.9 (C-7), 134.7 (C-9), 147.5 (C-b), 149.5 (C-4'), 153.4 (C-3'), 153.7 (C-4), 163.7 (C-2).

Найдено (%): C, 67.04; H, 4.47; N, 8.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 67.06; H, 4.38; N, 8.69.

2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-(1-пропил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрил

(56)



К раствору 1-пропил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегида (**54**) (0.12 г, 0.59 ммоль) в этаноле (15 мл) присыпали 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)ацетонитрил (0.12 г, 0.66 ммоль) и прикапывали пиперидин (0.57 г, 6.65 ммоль).

Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 21 ч. Затем выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным этанолом на фильтре. Перекристаллизовывали из смеси дихлорметан:этанол=1:1. Получили 0.13 г **56**. Выход 53%; т.пл. 143-145°C;

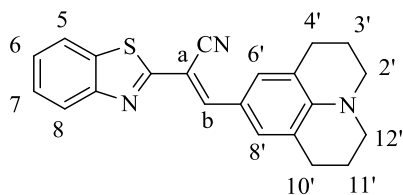
^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 0.97 (т, 3H, CH_3 - α), 1.68-1.69 (д, 2H, CH_2 - β , 3J = 6.0), 1.96 (д, 2H, H-3'), 2.79 (т, 2H, H-4'), 3.41 (т, 2H, CH_2 - γ), 3.49 (т, 2H, H-2'), 6.76-6.78 (д, 1H, H-9', 3J = 9.63), 7.42 (т, 1H, H-7), 7.52 (т, 1H, H-6), 7.74 (с, 1H, H-6'), 7.87-7.89 (д, 1H, H-8', 3J = 8.67), 7.94-7.95 (д, 1H, H-5, 3J = 7.71), 8.02-8.04 (д, 1H, H-8, 3J = 7.71), 8.08 (с, 1H, H-b);

^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*d*6) δ : 10.7 (C- α), 19.5 (C- β), 21.2 (C-3'), 27.8 (C-4'), 49.5 (C-2'), 52.5 (C- γ), 95.7 (C-a), 110.4 (C-9'), 117.9 (CN), 119.3 (C-7'), 122.0 (C-5'), 122.2 (2C-5,8), 125.1 (C-7), 126.7 (C-6), 131.9 (2C-6',8'), 134.4 (C-9), 147.1 (C-b), 149.4 (C-10'), 154.0 (C-4), 165.0 (C-2).

Найдено (%): C, 73.30; H, 5.98; N, 11.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено (%): C, 73.50; H, 5.89; N, 11.69;

Масс-спектр раствора **56** в MeCN (ИЭР), m/z : 360.20 [**56**+H] $^+$.

2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-(2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-ил)акрилонитрил (57)

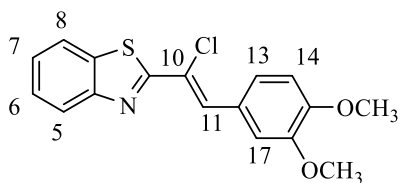


Взято из литературы [221] К раствору 2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-карбальдегида (55) (0.12 г, 0.57 ммоль) в ацетонтриле (2,5 мл) добавляли 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)ацетонитрил (0.10 г, 0.57 ммоль) и прикапывали пиперидин (0.49 г, 5,74 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным этанолом на фильтре. Перекристаллизовывали из смеси дихлорметан:этанол=1:1. Получили 0.16 г **57**. Выход 79%; т.пл. 173-175°C;

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 1.98 (м, 4H, H-3', H-11'), 2.78 (т, 4H, H-4', H-10'), 3.41 (т, 4H, H-2', H-12'), 7.42 (т, 1H, H-7), 7.54 (т, 1H, H-6), 7.63 (с, 2H, H-6', H-8'), 7.94-7.96 (д, 1H, H-8, 3J = 8.0), 8.01-8.03 (д, 1H, H-5, 3J = 8.0), 8.05 (с, 1H, H-b).

Масс-спектр раствора **57** в MeCN (ИЭР), m/z: 358.20 [**57**+H]⁺.

2-(1-хлоро-2-(3,4-диметоксифенил)винил)бензо[d]тиазол (58)



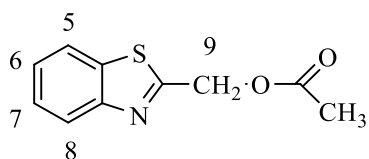
К раствору соединения **51** (0.12 г, 0.39 ммоль) в дихлорметане (3 мл) прикапывали тионилхлорид (0.23 г, 1.95 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, выпавший в ходе реакции осадок отфильтровывали на водоструйном насосе и промывали на фильтре гексаном. Получили 0.04 г **58**. Выход 28%;

¹H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 3.91 (с, 6H, OCH₃), 7.09 (д, 1H, H-14), 7.48 (т, 1H, H-7), 7.58 (т, 1H, H-6), 7.63 (д, 1H, H-13), 7.66 (с, H, H-17), 8.02 (д, 1H, H-8), 8.09 (д, 1H, H-5), 8.12 (с, H, H-11);

¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*6) δ: 55.2 (OCH₃), 111.4 (C-14), 113.6 (C-17), 121.9 (C-5), 123.0 (C-8), 124.5 (C-13), 125.5 (C-7), 126.2 (C-12), 126.8 (C-6), 129.9 (C-11), 135.5 (C-10), 135.6 (C-9), 149.2 (C-15), 151.0 (C-16), 154.1 (C-4), 167.3 (C-2).

Масс-спектр раствора **58** MeCN (ИЭР), m/z: 332.05[**58**+H]⁺.

Бензо[d]тиазол-2-илметил ацетат (59)

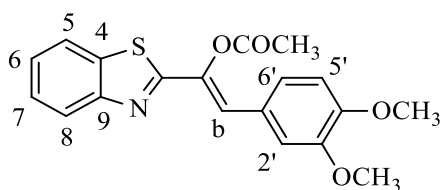


Адаптировано из литературы [222]. К **50a** (0.30 г, 1.81 ммоль) в 5 мл дихлорметана добавляли триэтиламин (0.20 г, 2.00 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0.06 г, 0.54 ммоль) и уксусный ангидрид (0.20 г, 2.00 ммоль). Реакцию проводили

при комнатной температуре в течение 4 дней. За ходом реакции следили методом ТСХ, элюент – CH_2Cl_2 . После исчезновения исходных компонентов на ТСХ, реакцию остановили. Далее реакционную массу разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт упаривали, остаток чистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – CH_2Cl_2 . Получено 0.35 г **59**. Выход 93%; т.пл. 70-72°C;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-*д6*, δ м.д., J Гц): 2.16 (с, 3H, CH_3), 5.49 (с, 2H, CH_2), 7.46 (т, 1H, H-6), 7.54 (т, 1H, H-7), 7.99-8.01 (д, 1H, H-5, 3J = 8.1), 8.06-8.08 (д, 1H, H-8, 3J = 7.9).

1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)винил ацетат (**60**)



К раствору **51** (0.21 г, 0.66 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0.07 г, 0.72 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0.02 г, 0.20 ммоль) и уксусный ангидрид (0.07 г, 0.72 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение

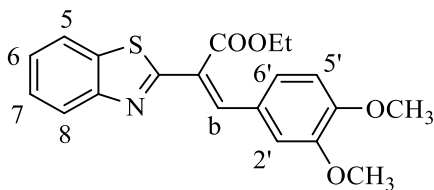
16 дней. По истечении времени реакционную массу разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – гексан:этилацетат, 4:1. Получили 0.19 г **60**. Выход 83%;

^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*д6*, δ м.д., J Гц): 2.15 (с, 3H, CH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 3.77 (с, 3H, OCH_3), 6.30 (с, 1H, H-b), 6.85-6.86 (д, 1H, H-5', 3J = 9.3), 6.90 (с, 1H, H-2'), 6.99-7.01 (д, 1H, H-6', 3J = 9.3), 7.47 (т, 1H, H-7), 7.55 (т, 1H, H-6), 8.01-8.02 (д, 1H, H-5, 3J = 6.3), 8.05-8.06 (д, 1H, H-8, 3J = 6.3);

^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*д6*) δ : 19.9 (CH_3), 55.0 (OCH_3), 74.3 (C-b), 110.9 (C-5'), 111.3 (C-2'), 119.7 (C-6'), 122.0 (C-8), 123.2 (C-5), 125.6 (C-7), 126.3 (C-6), 127.6 (C-1'), 128.4 (C-a), 134.9 (C-9), 149.2 (C-3'), 149.6 (C-4'), 152.9 (C-4), 166.9 (C-2), 169.0 (C-10).

Масс-спектр раствора **60** в MeCN (ИЭР), m/z: 356.10 [**60**]⁺.

Этил 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилат (**20**)



К раствору **3** (0.04 г, 0.22 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли этил 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)ацетат (0.05 г, 0.22 ммоль) и пиперидин (0.02 г, 0.22 ммоль). Реакцию проводили при 78°C в течение 4 часов. По истечению

времени реакционную массу выливали на лед с несколькими каплями соляной кислоты. Затем выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой на фильтре. Перекристаллизовывали из метанола. Получили 0.01 г **61**. Выход 10%;

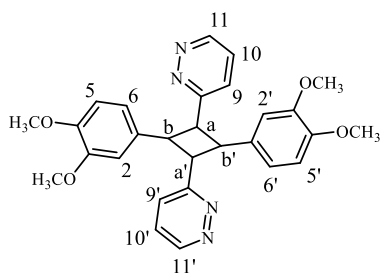
^1H ЯМР (600 МГц, ацетон-*d*6, δ м.д., J Гц): 1.26 (т, 3H, CH_3), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 4.27 (м, 2H, CH_2), 6.89-6.90 (д, 1H, H-5', 3J = 6.0), 7.00-7.02 (д, 1H, H-6', 3J = 12.0), 7.23 (с, 1H, H-2'), 7.53 (т, 1H, H-7), 7.60 (т, 1H, H-6), 8.07 (с, 1H, H-b), 8.09-8.10 (д, 1H, H-5, 3J = 6.0), 8.14-8.15 (д, 1H, H-8, 3J = 6.0);

^{13}C ЯМР (151 МГц, ацетон-*d*6) δ : 13.7 (CH_3), 54.2 (OCH_3), 55.1 (OCH_3), 61.1 (CH_2), 111.1 (C-5'), 112.5 (C-2'), 122.0 (C-8), 123.2 (C-5), (C-b), 125.7 (C-1'), 125.8 (2C, C-6', C-7), 126.2 (C-6), 136.2 (C-a), 136.6 (C-4), 145.2 (C-b), 148.8 (C-3'), 151.8 (C-4'), 153.4 (C-9), 163.4 (C-2), 165.3 (COOEt).

Общая методика получения циклобутанов **15a-18a**, **21a**

Растворы лигандов **15-18** (12 мг, $\text{C}=8 \times 10^{-2}$) в воде и **21** (35 мг, $\text{C}=1 \times 10^{-3}$) в сухом ацетонитриле облучали ртутной лампой высокого давления ДРК-120 светом с $\lambda > 330$ нм в течении нескольких часов под спектрофотометрическим контролем. При достижении максимальной конверсии, растворитель удалялся при пониженном давлении, остаток промывался водой. Смесь продуктов разделяли на флеш-хроматографе или ВЭЖХ.

3,3'-(2,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,3-диил)дипиридазин (**15a**)



Выход 57% **15a** (6.3 мг); т.пл. 88-90°C;

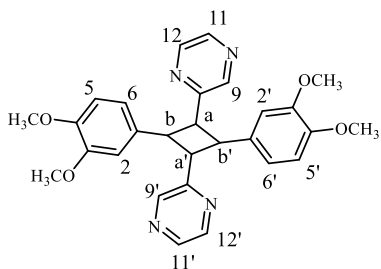
^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 3.75 (с, 6H, OCH_3), 3.79 (с, 6H, OCH_3), 4.80 (м, 2H, H-a, H-a'), 5.30 (м, 2H, H-b, H-b'), 6.66 (с, 2H, H-2, H-2'), 6.66-6.68 (д, 2H, H-5, H-5', 3J = 8.4), 6.82-6.84 (д, 2H, H-6, H-6', 3J = 8.1), 7.14-7.15 (д, 2H, H-9, H-9', 3J = 7.9), 7.27 (т, 2H, H-10, H-10'), 9.00 (с, 2H, H-11,

H-11');

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 44.2 (2C, C-b, C-b'), 48.1 (2C, C-a, C-a'), 55.7 (2C, OCH_3), 55.9 (2C, OCH_3), 110.8 (2C, C-5, C-5'), 111.4 (2C, C-2, C-2'), 120.4 (2C, C-6, C-6'), 126.7 (2C, C-10, C-10'), 128.2 (2C, C-9, C-9'), 131.5 (2C, C-1, C-1'), 147.7 (2C, C-4, C-4'), 148.6 (2C, C-3, C-3'), 149.2 (4C, C-8, C-8', C-11, C-11').

Найдено (%): C, 69.22; H, 5.30; N, 12.03. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56.

Масс-спектр раствора **15a** в MeCN (ИЭР), m/z : 485.35 [**15a**+H] $^+$, 486.40 [**15a**+H] $^{2+}$.

2,2'-(2,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,3-диил)дипиразин (16a)

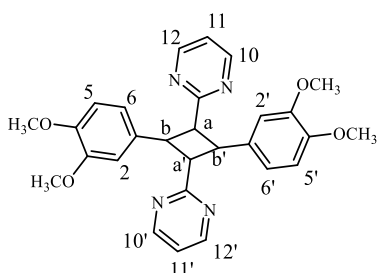
Выход 50% **16a** (6.0 мг); т.пл. 90-93°C;

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 3.74 (с, 6H, OCH_3), 3.80 (с, 6H, OCH_3), 4.71 (м, 2H, H-a, H-a'), 4.91 (м, 2H, H-b, H-b'), 6.59 (с, 2H, H-2, H-2'), 6.68-6.69 (д, 2H, H-5, H-5', 3J = 8.2), 6.76-6.78 (д, 2H, H-6, H-6', 3J = 8.3), 8.29 (д, 2H, H-12, H-12', 3J = 2.6), 8.33 (с, 2H, H-9, H-9'), 8.48 (с, 2H, H-11, H-11');

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 44.7 (2C, C-b, C-b'), 46.5 (2C, C-a, C-a'), 55.8 (4C, OCH_3), 110.7 (2C, C-5, C-5'), 111.3 (2C, C-2, C-2'), 119.9 (2C, C-6, C-6'), 131.6 (2C, C-1, C-1'), 141.9 (2C, C-12, C-12'), 143.8 (2C, C-11, C-11'), 145.1 (2C, C-9, C-9'), 147.6 (2C, C-4, C-4'), 148.6 (2C, C-3, C-3'), 155.8 (2C, C-8, C-8').

Найдено (%): C, 69.84; H, 5.60; N, 11.53. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56.

Масс-спектр раствора **16a** в MeCN (ИЭР), m/z : 485.35 [**16a**+H] $^+$, 486.45 [**16a**+H] $^{2+}$, 488.40 [**16a**+H] $^{4+}$.

2,2'-(2,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,3-диил)дипиримидин (17a)

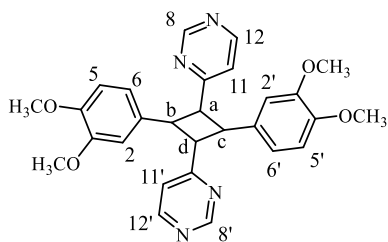
Выход 40% **17a** (4.0 мг); т.пл. 100-102°C;

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 3.76 (с, 6H, OCH_3), 3.79 (с, 6H, OCH_3), 4.90 (м, 2H, H-a, H-a'), 5.04 (м, 2H, H-b, H-b'), 6.65-6.67 (д, 2H, H-5, H-5', 3J = 8.2), 6.71 (с, 2H, H-2, H-2'), 6.82-6.84 (д, 2H, H-6, H-6', 3J = 8.3), 7.01 (т, 2H, H-12, H-12', 3J = 2.6), 8.58-8.59 (д, 4H, H-10, H-10', H-12, H-12');

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 44.7 (2C, C-b, C-b'), 46.5 (2C, C-a, C-a'), 55.7 (4C, OCH_3), 110.4 (2C, C-5, C-5'), 111.3 (2C, C-2, C-2'), 118.4 (2C, C-11, C-11'), 119.9 (2C, C-6, C-6'), 132.5 (2C, C-1, C-1'), 147.2 (2C, C-4, C-4'), 148.2 (2C, C-3, C-3'), 156.6 (4C, C-10, C-10', C-12, C-12'), 169.5 (2C, C-8, C-8').

Найдено (%): C, 69.38; H, 5.78; N, 11.83. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56.

Масс-спектр раствора **17a** в MeCN (ИЭР), m/z : 485.40 [**17a**+H] $^+$.

2,2'-(2,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,3-диил)дипириимидин (18a)

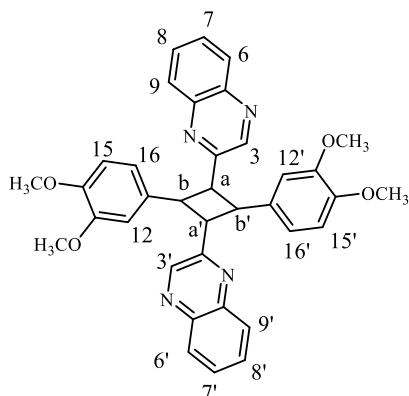
Выход 35% **18a** (4.0 мг); т.пл. 95-97°C;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 3.76 (с, 6H, OCH_3), 3.80 (с, 6H, OCH_3), 4.58 (м, 2H, H-a, H-a'), 4.90 (м, 2H, H-b, H-b'), 6.63 (с, 2H, H-2, H-2'), 6.67-6.69 (д, 2H, H-5, H-5', 3J = 7.8), 6.75-6.77 (д, 2H, H-6, H-6', 3J = 8.6), 6.98 (т, 2H, H-11, H-11', 3J = 5.4), 8.43-8.44 (д, 2H, H-12, H-12', 3J = 5.4), 9.12 (с, 2H, H-8, H-8');

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 44.5 (2C, C-b, C-b'), 48.8 (2C, C-a, C-a'), 55.8 (4C, OCH_3), 110.8 (2C, C-5, C-5'), 111.5 (2C, C-2, C-2'), 119.9 (2C, C-6, C-6'), 131.3 (2C, C-1, C-1'), 147.6 (2C, C-3, C-3'), 148.6 (2C, C-4, C-4'), 155.8 (2C, C-12, C-12'), 158.2 (2C, C-8, C-8'), 168.6 (2C, C-10, C-10').

Найдено (%): C, 69.57; H, 5.90; N, 11.71. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56.

Масс-спектр раствора **18a** в MeCN (ИЭР), m/z : 487.50 [**18a**+H] $^{3+}$.

2,2'-(2,4-бис(3,4-диметоксифенил)циклобутан-1,3-диил)дихиноксалин (21a)

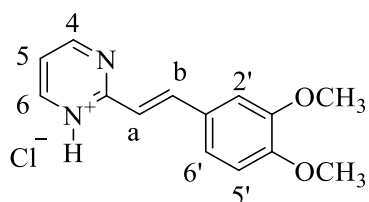
Выход 70% **21a** (5.13 ммоль, 3 мг); т.пл. 79-81°C;

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 3.53 (с, 6H, OCH_3), 3.62 (с, 6H, OCH_3), 4.99 (м, 2H, H-a, H-d), 5.28 (м, 2H, H-b, H-c), 6.65-6.67 (д, 2H, H-15, H-15', 3J = 8.0), 6.81 (с, 2H, H-12, H-12'), 6.87-6.89 (д, 2H, H-16, H-16', 3J = 8.0), 7.74 (м, 2H, H-7, H-7'), 7.80 (м, 2H, H-7, H-7'), 7.97-7.99 (д, 2H, H-6, H-6', 3J = 8.0), 8.05-8.07 (д, 2H, H-9, H-9', 3J = 8.0), 8.62 (с, 2H, H-3, H-3');

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 43.8 (2C, C-a, C-d), 46.9 (2C, C-b, C-c), 55.1 (4C, OCH_3), 111.1 (2C, C-15, C-15'), 112.0 (2C, C-12, C-12'), 120.3 (2C, C-16, C-16'), 128.8 (2C, C-9, C-9'), 129.1 (2C, C-6, C-6'), 129.3 (2C, C-7, C-7'), 129.9 (2C, C-8, C-8'), 132.4 (2C, C-2, C-2'), 140.8 (2C, C-10, C-10'), 141.8 (2C, C-5, C-5'), 146.7 (2C, C-3, C-3'), 147.6 (2C, C-13, C-13'), 148.6 (2C, C-14, C-14'), 156.2 (2C, C-11, C-11').

Найдено (%): C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 73.20; H, 5.63; N, 9.30.

Масс-спектр раствора **21a** в MeCN (ИЭР), m/z : 585.66 [**21a**+H] $^+$.

(E)-2-(3,4-диметоксистирил)пиримидин-1-иум хлорид (62)

Был получен растворением стирилового производного **17** в ацетонитриле с добавлением 10%-ого раствора HCl и дальнейшим медленным выпариванием полученной смеси до образования кристаллов **62**. Т.пл. 193-195°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 3.98 (с, 3H, OCH_3), 3.99 (с, 3H, OCH_3), 6.93-6.96 (д, 1H, H-5', 3J=8.3), 7.27 (с, 1H, H-2'), 7.34-7.37 (д, 1H, H-6', 3J=8.4), 7.51 (т, 1H, H-5), 7.59-7.64 (д, 1H, H-a, 3J=15.7), 8.42-8.48 (д, 1H, H-b, 3J=15.5), 8.94-8.96 (д, 2H, H-4, H-6, 3J=4.1);

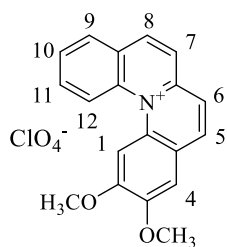
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 56.13 (2C, OCH_3), 110.32 (C-2'), 111.11 (C-5'), 115.21 (C-a), 117.94 (C-6'), 124.94 (C-5), 127.00 (C-1'), 147.88 (C-b), 149.51 (2C, C-4, C-6), 152.78 (2C, C-3', C-4'), 160.11 (C-2).

Найдено(%): C, 69.12; H, 6.21; N, 11.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено(%): C, 69.41; H, 6.82; N, 11.56.

Масс-спектр раствора **62** в MeCN (ИЭР), m/z : 243.29 [**62**] $^+$.

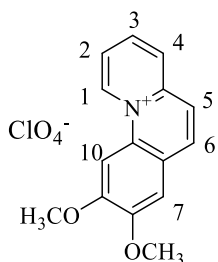
Общая методика синтеза электроциклических производных

Ааптировано из литературы [207, 223]. Растворы субстратов **7**, **10**, **15**, **26**, **28** (14.0 мг; **7**: 0.05 ммоль, **10**: 0.06 ммоль, **15**: 0.06 ммоль, **26**: 0.07 ммоль, **28**: 0.04 ммоль) или **36-38**, **41-42**, **53**, **58** (30.0 мг; **36**: 0.09 ммоль, **37** 0.08 ммоль, **38**: 0.10 ммоль, **41**: 0.09 ммоль, **42**: 0.10 ммоль, **53**: 0.15 ммоль, **58**: 0.05 ммоль) в ацетонитриле (1 ммоль) облучали в фотореакторе с погружной ртутной лампой (125 Вт), и реакцию контролировали фотометрически. Когда была достигнута максимальная конверсия, растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток промывали бензолом, этилацетатом и перекристаллизовывали из метанола с добавлением расчетного количества HClO_4 , чтобы получить продукты фотоциклизации **7b**, **10b**, **15b**, **26b**, **28b** или **75-81** в виде перхлоратов соответственно.

2,3-Диметоксихинолино[1,2-а]хинолинияперхлорат (7b)

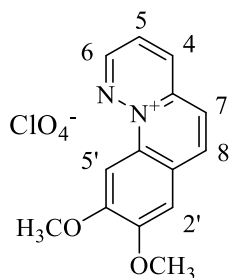
Выход 70% **7b** (0.03 ммоль, 9.8 мг).

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.06 (с, 3H, OCH_3), 4.12 (с, 3H, OCH_3), 7.77 (с, 1H, H-4), 8.02 (т, 1H, H-10), 8.02-8.04 (д, 1H, H-6, 3J = 5.7), 8.10-8.12 (д, 1H, H-7, 3J = 6.4), 8.13 (т, 1H, H-11), 8.33-8.35 (д, 1H, H-9, 3J = 8.3), 8.39 (с, 1H, H-1), 8.59-8.62 (д, 1H, H-8, 3J = 6.4), 8.71-8.73 (д, 1H, H-5, 3J = 8.3), 9.05-9.07 (д, 1H, H-12, 3J = 8.3).

8,9-Диметоксипиридо[1,2-а]хинолиния перхлорат (10b)

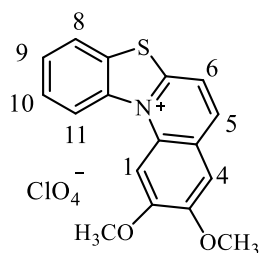
Выход 55% **10b** (0.03 ммоль, 7.7 мг).

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.07 (с, 3H, OCH_3), 4.19 (с, 3H, OCH_3), 7.67 (с, 1H, H-9), 8.04-8.09 (м, 3H, H-2, H-7, H-12), 8.36 (т, 1H, H-3), 8.42-8.44 (д, 1H, H-4, 3J = 8.2), 8.48-8.50 (д, 1H, H-6, 3J = 8.7), 9.83-9.85 (д, 1H, H-1, 3J = 6.9).

8,9-Диметоксипиридазино[1,6-а]хинолин-11-ия перхлорат (15b)

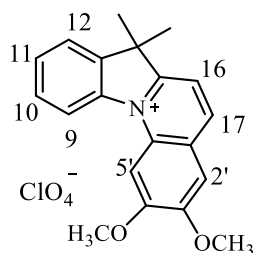
Выход 60% **15b** (0.03 ммоль, 9.0 мг).

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.10 (OCH_3), 4.17 (OCH_3), 7.74 (с, 1H, H-2'), 8.06-8.07 (дд, 1H, H-5, 3J = 8.8), 8.15-8.18 (д, 1H, H-7, 3J = 8.8), 8.60 (с, 1H, H-5'), 8.73-8.75 (д, 1H, H-8, 3J = 8.8), 8.77- 8.79 (д, 1H, H-4, 3J = 8.8), 9.37 (д, 1H, H-6, 3J = 4.4).

2,3-(Диметокси)[1,3]бензотиазоло[3,2-а]хинолин-1а-ия перхлорат (26b)

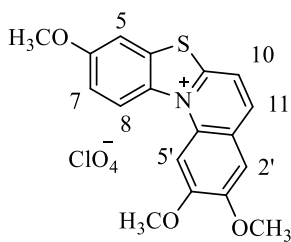
Выход 45% (0.03 ммоль, 6.3 мг); т.пл. 224-226 °С.

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.10 (с, 3H, OCH_3), 4.27 (с, 3H, OCH_3), 7.80 (с, 1H, H-4), 7.95 (т, 1H, H-9, J = 7.3, 3J = 8.1), 8.04 (т, 1H, H-10, J = 8.5), 8.31-8.33 (д, 1H, H-6, 3J = 8.8), 8.39-8.41 (д, 1H, H-8, 3J = 8.1), 8.49 (с, 1H, H-1), 8.65-8.67 (д, 1H, H-5, 3J = 9.0), 9.08-9.10 (д, 1H, H-11, 3J = 8.8)

2,3-диметокси-7,7-диметил-7Н-индоло[1,2-а]хинолиния перхлорат (28b)

Выход 88% **28b** (0.03 ммоль, 12.3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 1.77 (с, 6H, CH_3), 4.10 (с, 3H, OCH_3), 4.29 (с, 3H, OCH_3), 7.75 (с, 1H, H-2'), 7.79 (м, 2H, H-8, H-9), 7.90-7.92 (д, 1H, H-9, 3J = 8.0), 8.07-8.09 (д, 1H, H-6, 3J = 8.0), 8.30 (с, 1H, H-5'), 8.63-8.65 (д, 1H, H-11, 3J = 8.0), 8.87-8.89 (д, 1H, H-12, 3J = 8.0).

2,3,9-триметоксибензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (64)

Выход 44% **64** (0.02 ммоль, 7.2 мг); т.пл. 180-182°С;

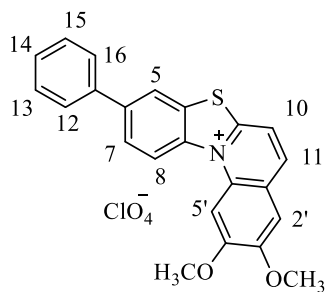
^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.02 (с, 3H, OCH_3 -Het), 4.09 (с, 3H, OCH_3), 4.25 (с, 3H, OCH_3), 7.52-7.54 (д, 1H, H-7, 3J = 8.8), 7.76 (с, 1H, C-2'), 7.86 (с, 1H, H-5), 8.25-8.26 (д, 1H, H-10, 3J = 8.8), 8.38 (с, 1H, H-5'), 8.57-8.59 (д, 1H, H-8, 3J = 8.8), 8.93-8.94 (д, 1H,

H- 11, 3J = 9.6);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 56.2 ($\text{OCH}_3\text{-Het}$), 56.3 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 99.6 (C-5'), 107.0 (C-5), 109.2 (C-2'), 116.4 (C-10), 117.7 (C-7), 120.8 (C-11), 123.5 (C-1'), 131.5 (C-2), 132.6 (C-9), 133.8 (C-6'), 138.0 (C-8), 150.7 (C-4'), 154.4 (C-4), 155.4 (C-3'), 160.0 (C-6).

Масс-спектр раствора **64** в MeCN (ИЭР), m/z : 326.02 [**64**] $^+$.

2,3-диметокси-9-фенилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (**65**)



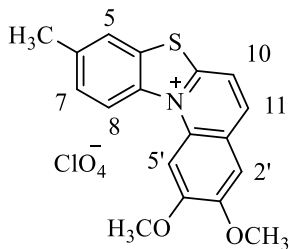
Выход 30% **65** (0.02 ммоль, 13.5 мг); т.пл. 245-248°C;

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.10 (с, 3H, OCH_3), 4.29 (с, 3H, OCH_3), 7.55 (т, 1H, H-13), 7.62 (т, 2H, H-12, H-14), 7.80 (с, 1H, H-2'), 7.86-7.87 (д, 2H, H-11, H-15, $3J = 7.2$), 8.25-8.27 (д, 1H, H-17, $3J = 9.1$), 8.31-8.33 (д, 1H, H-7, $3J = 8.8$), 8.48 (с, 1H, H-5'), 8.61 (с, 1H, H-5), 8.65-8.66 (д, 1H, H-16, $3J = 8.8$), 9.10-9.12 (д, 1H, H-8, $3J = 9.2$);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 56.3 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 99.9 (C-5'), 109.3 (C-2'), 116.5 (C-7), 120.2 (C-8), 122.4 (C-5), 123.5 (C-9), 127.4 (2C, C-11, C-15), 127.9 (C-17), 129.1 (C-13), 129.5 (2C, C-12, C-14), 130.2 (C-4), 134.2 (2C, C-1', C-6'), 137.9 (C-10), 139.1 (C-16), 141.9 (C-6), 150.8 (C-4'), 155.5 (C-2), 155.7 (C-3').

Масс-спектр раствора **65** в MeCN (ИЭР), m/z : 372.07 [**65**] $^+$.

2,3-диметокси-9-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (**66**)



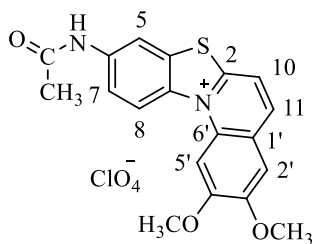
Выход 35% **66** (0.03 ммоль, 10.0 мг), т.пл. 256-267°C;

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 2.65 (с, 3H, CH_3), 4.08 (с, 3H, OCH_3), 4.24 (с, 3H, OCH_3), 7.76 (с, 1H, C-2'), 7.80-7.83 (д, 1H, H-7, $3J = 8.5$), 8.14 (с, 1H, H-5), 8.25-8.28 (д, 1H, H-10, $3J = 8.5$), 8.42 (с, 1H, H-5'), 8.59-8.61 (д, 1H, H-11, $3J = 8.0$), 8.91-8.93 (д, 1H, H-8, $3J = 9.2$);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 20.4 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 99.9 (C-5'), 109.3 (C-2'), 116.4 (C-10), 119.4 (C-11), 123.4 (C-1'), 124.3 (C-5), 129.4 (C-2), 130.3 (C-7), 134.1 (C-9), 136.8 (C-6'), 138.8 (C-8), 140.7 (C-6), 150.7 (C-4'), 153.3 (C-4), 155.5 (C-3').

Масс-спектр раствора **66** в MeCN (ИЭР), m/z : 310.00 [**66**] $^+$.

9-ацетидамо-2,3-диметокси бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (**67**)



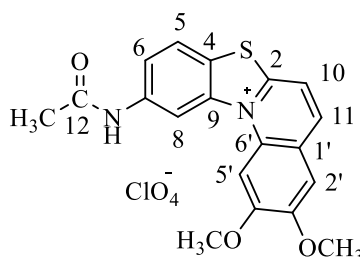
Выход 39% **67** (0.02 ммоль, 0.01 г).

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 2.23 (с, 3H, CH_3), 4.10 (с, 3H, OCH_3), 4.33 (с, 3H, OCH_3), 7.58-7.59 (д, 1H, H-11, $3J = 6.0$), 7.77 (с, 1H, H-2'), 8.25-8.26 (д, 1H, H-5, $3J = 8.7$), 8.26-8.28 (д, 1H, H-6, $3J = 8.7$), 8.60 (с, 1H, H-5'), 8.60-8.62 (д, 1H, H-10, $3J = 8.3$), 9.11 (с, 1H, NH), 10.18 (с, 1H, H-8);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 23.7 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 99.9 (C-5'), 109.0 (C-8), 109.3 (C-2'), 116.5 (C-6), 120.4 (C-11), 123.0 (C-2), 123.4 (C-9), 124.7 (C-5), 134.1 (2C, C-1', C-6'), 138.9 (C-10), 139.9 (C-4), 150.6 (C-3'), 155.5 (C-4'), 156.2 (C-7), 170.2 (C-12).

Масс-спектр раствора **67** в MeCN (ИЭР), m/z : 353.0 [**67**] $^+$.

9-ацетиамидо-2,3-диметокси бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (68)



Выход 50% **68** (0.02 ммоль, 0.01 г), т.пл. 209-211°C;

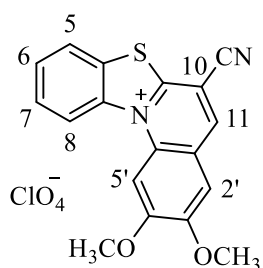
^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 2.33 (с, 3H, CH_3), 4.10 (с, 3H, OCH_3), 4.33 (с, 3H, OCH_3), 7.58-7.59 (д, 1H, H-11, 3J = 8.7), 7.77 (с, 1H, C-2'), 8.25-8.26 (д, 1H, H-5, 3J = 8.7), 8.26-8.28 (д, 1H, H-6, 3J = 8.7), 8.60-8.62 (д, 1H, H-10, 3J = 8.3),

8.60 (с, 1H, H-5'), 9.11 (с, 1H, NH), 10.18 (с, 1H, H-8);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 23.7 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 99.9 (C-5'), 109.0 (C-8), 109.3 (C-2'), 116.5 (C-6), 120.4 (C-11), 123.0 (C-2), 123.4 (C-9), 124.7 (C-5), 134.1 (2C-1',6'), 138.8 (C-10), 139.9 (C-4), 150.6 (C-3'), 155.5 (C-4'), 156.2 (C-7), 170.2 (C-12).

Масс-спектр раствора **68** в MeCN (ИЭР), m/z : 353.01 [**68**] $^+$

6-циано-2,3-диметоксибензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (69)



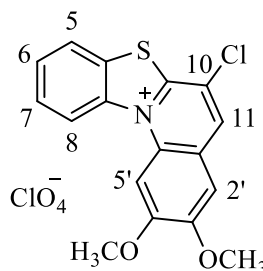
Выход 20% **69** (0.02 ммоль, 0.01 г), т.пл. 283-285°C;

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.11 (с, 3H, OCH_3), 4.31 (с, 3H, OCH_3), 7.82 (с, 1H, C-2'), 8.01 (т, 1H, H-6), 8.09 (т, 1H, H-7), 8.46-8.48 (д, 1H, H-5, 3J = 8.3), 8.51 (с, 1H, H-5'), 9.06 (с, 1H, H-11), 9.08-9.10 (д, 1H, H-8, 3J = 8.2);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 56.7 (OCH_3), 57.6 (OCH_3), 100.6 (C-5'), 101.1 (CN), 110.1 (C-2'), 113.5 (C-2), 120.2 (C-8), 122.5 (C-1'), 125.2 (C-5), 128.4 (C-4), 130.0 (C-7), 130.3 (C-6), 135.7 (C-6'), 139.3 (C-9), 144.0 (C-11), 151.5 (C-3'), 156.8 (C-10), 158.6 (C-3').

Масс-спектр раствора **69** в MeCN (ИЭР), m/z : 321.04 [**69**] $^+$.

6-хлоро-2,3-диметоксибензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолин-12-ия перхлорат (70)



Выход 20% **70** (0.02 ммоль, 0.01 г);

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3CN , δ м.д., J Гц): 4.11 (с, 3H, OCH_3), 4.28 (с, 3H, OCH_3), 7.75 (с, 1H, C-2'), 8.01 (т, 1H, H-6), 8.09 (т, 1H, H-7), 8.46-8.47 (д, 1H, H-5, 3J = 6), 8.50 (с, 1H, H-5'), 8.78 (с, 1H, H-11), 9.11-9.12 (д, 1H, H-8, 3J = 6);

^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3CN) δ : 56.8 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 99.1 (C-5'), 110.1 (C-2'), 120.1 (C-8), 120.9 (C-2), 123.8 (C-1'), 124.8 (C-5), 129.5 (C-4), 129.6 (C-6), 130.1 (C-7), 133.3 (C-6'), 137.5 (C-11), 139.7 (C-9), 151.4 (C-3'), 154.9 (C-10), 156.0 (C-3').

Масс-спектр раствора **70** в MeCN (ИЭР), m/z : 334.03 [**70**] $^+$.

4.2. РАСЧЕТ КВАНТОВЫХ ВЫХОДОВ РЕАКЦИИ *E-Z*-ФОТОИЗОМЕРИЗАЦИИ

Интенсивность света измерялась измерителем мощности Nova P/N 7Z01500, оснащенный датчиком измерения тепловой мощности/энергии 3A-FS P/N 7Z02628.

Расчет квантовых выходов реакции *E-Z*-фотоизомеризации проводился по методу, разработанному в нашей лаборатории, на основании экспериментальной зависимости оптической плотности раствора на длине волны облучения от времени облучения. Данный метод учитывает прямую и обратную реакцию фотоизомеризации и основан на численном решении соответствующих дифференциальных уравнений. В расчете также использовалось отношение квантовых выходов обратной и прямой реакции фотоизомеризации, полученное при расчете спектра *Z*-изомера по методу Фишера [224], при облучении красителей **7**, **10**, **15-18**, **21-22**, **36-44**, **51**, **53**, **56-58**, **60-61** $\lambda = 313$, 365 и 405 нм до достижения фотостационарных состояний.

4.3. РАСЧЕТ КВАНТОВЫХ ВЫХОДОВ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

Квантовые выходы флуоресценции определялись в насыщенных воздухом растворах при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$ по отношению к стандартам: кумарину 343 в этаноле ($\varphi_{\text{фл}} = 0.78$) [225] и бисульфату хинина в 1н серной кислоте ($\varphi_{\text{фл}} = 0.55$) [226]. Для расчета квантовых выходов использовалась формула (1) [227].

$$\varphi^{\text{фл}} = \varphi_R^{\text{фл}} \frac{S \cdot (1 - 10^{-A_R}) \cdot n^2}{S_R \cdot (1 - 10^{-A}) \cdot n_R^2}, \quad \text{где}$$

$\varphi^{\text{фл}}$, $\varphi_R^{\text{фл}}$ – квантовые выходы анализируемого раствора и стандарта соответственно, A и A_R – оптическая плотность анализируемого раствора и раствора стандарта соответственно, S и S_R – площадь под кривой спектра флуоресценции анализируемого раствора и раствора стандарта соответственно, n и n_R – показатели преломления растворителей исследуемого вещества и стандартного соединения.

4.4. РАСЧЕТ КВАНТОВОГО ВЫХОДА ОБРАЗОВАНИЯ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА

Для определения квантового выхода синглетного кислорода методом химической ловушки [228] были использованы свежеприготовленные растворы эозина, иодида калия (KI) и исследуемых соединений **7b**, **10b**, **15b**, **26b**, **28b** в воде.

Приготовление раствора иодида калия: смесь 0.17 г дигидрофосфата калия, 0.05 мг молибдата аммония, 0.49 г иодида калия и 0.21 мл 1 М NaOH разбавляли в 24.75 мл дистиллированной воды.

Соответствующее количество тестируемого соединения растворяли в растворе иодида

калия до концентрации $8 \cdot 10^{-5}$ - $1.42 \cdot 10^{-4}$. Затем 2,5 мл полученного раствора помещали в кварцевую кювету диаметром 1 см и облучали светом ($\lambda_{\text{возб}} = 382$ нм) в течение 45-55 минут в спектрофлуориметре Fluorolog-3 (HORIBA Scientific, Japan) с использованием ксеноновой лампы в качестве источника света. Оптическую плотность ловушки детектировали по спектрам поглощения раствора, полученным на спектрофотометре Varian Cary 300 на длине волны 351 нм.

Квантовый выход синглетного кислорода исследованных образцов определяли по следующей формуле [227]:

$$\Phi = \Phi_{\text{стФС}} \cdot \frac{V_{\text{(иссФС)}} \cdot (1 - 10^{-A_R})}{V_{\text{(стФС)}} \cdot (1 - 10^{-A})}, \text{ где:}$$

$A_{\text{стФС}}$ – оптическая плотность, приходящаяся на фотосенсибилизатор-стандарт (эозин) на длине волны возбуждения. $A_{\text{иссФС}}$ – оптическая плотность, приходящаяся на исследуемый фотосенсибилизатор на длине волны возбуждения. $V_{\text{(иссФС)}} / V_{\text{(стФС)}}$ – тангенс угла наклона линейного участка графика зависимости оптической плотности ловушки (КИ) от времени засветки. $\Phi_{\text{стФС}}$ – квантовый выход синглетного кислорода фотосенсибилизатора-стандарта в использованном для проведения эксперимента растворителе. По литературным данным [229] для эозина в воде значение $\Phi_{\text{стФС}}$ составляет 0.52.

4.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИГАНДОВ С ДНК

Исследования проводили с двухцепочечной ДНК тимуса теленка. ДНК тимуса теленка (Sigma, St. Louis, MO, USA) I типа, полимеризованная натриевая соль, была использована без дополнительной очистки. Для приготовления буферных растворов и спектральных измерений применялась очищенная вода с удельным сопротивлением ≥ 18 М Ω см $^{-1}$. ЭДТА- бифосфатный буфер ($6.0 \cdot 10^{-3}$ М Na $_2$ HPO $_4$, $2.0 \cdot 10^{-3}$ М NaH $_2$ PO $_4$, $1.0 \cdot 10^{-3}$ М Na $_2$ EDTA; общая концентрация ионов Na $^+$ $16.0 \cdot 10^{-3}$ М; pH 7.0) использовался для титрования лигандов с ДНК. ДНК тимуса теленка растворяли в буферном растворе до получения концентрации 1-2 мг \cdot л $^{-1}$ и оставляли при 4 °С на ночь. Затем раствор фильтровали через PVDF мембранный фильтр (размер пор 0.45 мкм) для удаления нерастворившегося остатка. Точные концентрации растворов ДНК были определены также путем измерения поглощения раствора ДНК в буфере, полученного при разбавлении исходного раствора ДНК (1:20), учитывая, что $\epsilon_{260} = 12824$ см $^{-1}$ М $^{-1}$ пар оснований [230- 233].

Спектрофотометрические измерения проводились в термостатируемых кварцевых кюветах ($l = 10$ мм) при 20 ± 1 °С. Растворы для анализа готовились непосредственно перед измерениями из стоковых растворов лигандов в ДМСО. Во избежание нежелательных эффектов от присутствия органического растворителя, аликвоты стоковых растворов

лигандов, переносили в темные баночки. Остаток растворяли в буфере. Чтобы избежать разбавления в процессе титрования, раствор ДНК (титрант) содержал лиганд в той же самой концентрации, что и анализируемый раствор. Аликвоты анализируемого раствора помещались в кварцевые кюветы, титрование проводилось с шагом 0.5-2 эквивалента. Время выдерживания образца после каждой добавки, необходимое для установления равновесия, определялось экспериментально по отсутствию временных изменений в спектре поглощения. Титрование завершали, если в спектрах не наблюдалось изменений после добавления как минимум трех аликвот титранта по 2 эквивалента каждая. Флуориметрическое титрование проводилось согласно методике, описанной выше для спектрофотометрического титрования. Длина волны возбуждения соответствовала максимуму поглощения соответствующего красителя. Приготовление растворов и все эксперименты с фоточувствительными соединениями проводились в темной комнате при красном свете.

Спектры кругового дихроизма регистрировались на автоматическом записывающем дихрографе СКД-2МУФ, при помещении исследуемых растворов в прямоугольную кювету размером 1 см в кюветном отсеке прибора запись производилась со скоростью 20 нм/мин и с стандартной чувствительностью в разных диапазонах длин волн. Все измерения проводились в обычных кварцевых кюветах с длиной пути 10 мм при 20 ° С.

4.6. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ УСТОЙЧИВОСТИ КОМПЛЕКСОВ

С целью определения констант устойчивости комплексов лиганд – ДНК был использован метод прямого спектрофотометрического титрования при 20±1 °С [234, 235]. По общей методике в кварцевой кювете (l =10 мм) готовили раствор красителя в ЭДТА-бифосфатном буфере с концентрацией ~ 10⁻⁵ М путем разбавления исходного раствора лиганда в ДМСО (С ~ 10⁻³ М) и записывали спектр поглощения. Затем к раствору красителя порциями с известной концентрацией добавляли раствор ДНК. После каждой добавки записывали спектр поглощения и флуоресценции. Титрование считалось окончанным, если спектр поглощения анализируемого вещества переставал меняться при добавлении очередной порции ДНК. В присутствии ДНК в растворе устанавливается равновесие, характеризуемое константой, и поглощение раствора определяется равновесными концентрациями участвующих в комплексообразовании частиц. В расчетах учитывалась возможность образования комплексов по следующей схеме (L – лиганд):



Обработку результатов спектрофотометрического титрования и расчет констант устойчивости комплексов проводили, используя численные методы, в результате которых итерационными приближениями удается получить необходимые параметры с заданной точностью. Такими возможностями обладает пакет программ SPECFIT/32® (Spectrum Software Associates, PMB 361, 197M Boston Post Road, West Marlborough, MA 01752, U.S.A.), с помощью которого были получены значения суммарных констант устойчивости и их электронные спектры поглощения (зависимость ϵ от λ).

Математический анализ моделей взаимодействия стироловых красителей с ДНК-тп и полинуклеотидами, расчет параметров связывания.

Одним из классических способов представления и анализа экспериментальных данных в молекулярной биологии при взаимодействии в системе «лиганд-хозяин» является графический метод Скэтчарда, который учитывает связывание протяженных молекул лигандов с независимыми реакционными центрами N матрицы [236]. Задачей такого метода является определение термодинамических параметров для описания системы из уравнения (3): n – количество связывающих мест (сайтов связывания) и K_b – константа связывания из линейной зависимости или изотермы адсорбции по коэффициенту наклона прямой.

$$\frac{r}{C_f} = K_b(1 - r) \quad (3),$$

где $r = C_b/C_N$ – отношение концентрации связанных лигандов к концентрации реакционных центров в растворе, C_f – концентрация свободных лигандов, K_b – константа связывания лиганда.

Данный метод имеет ряд недостатков, поэтому он был развит подход МакГи и фон Хиппеля для неспецифического взаимодействия [237], который учитывает случаи отклонения от линейности и параметр кооперативности Ω (лиганд занимает более, чем один сайт связывания) по уравнению (4):

$$\frac{r}{C_f} = K_b(1 - r) \left[\frac{(2\omega - 1)(1 - nr) + r - R}{2(\omega - 1)(1 - nr)} \right]^{n-1} \times \left[\frac{(1 - (n + 1)r + R)^2}{2(1 - nr)} \right] \quad (4),$$

Где $R = \sqrt{(1 - (n + 1)r)^2 + 4\omega r(1 - nr)}$, Ω – показатель кооперативности ($\Omega > 1$ – связывание кооперативное, $\Omega < 1$ – антикооперативное связывание).

Положительные кооперативные взаимодействия обусловлены энергетически выгодным механизмом, при котором связывание одного лиганда облегчает связывание последующих протяженных молекул на сайтах разного типа, в результате чего такие лиганды могут выступать в качестве «сшивок» для соседних молекул нуклеиновых кислот. Антикооперативное связывание, в свою очередь, может быть вызвано стерическими затруднениями при близком расположении лигандов или конформационными изменениями

соседних сайтов связывания при интеркаляции в дц-ДНК [238] Для таких случаев был разработан принцип «исключения влияния соседних мест связывания», согласно которому потенциальные сайты связывания с обеих сторон одной молекулы лиганда становятся недоступными, а коэффициент кооперативности $\Omega=1$. Таким образом, уравнение (5) для некооперативного связывания выглядит следующим образом:

$$\frac{r}{C_f} = K_b(1-r) \left[\frac{(1-nr)}{1-(n-r)r} \right]^{n-1} \quad (5),$$

где n – длина дц-участка ДНК, занятого лигандом. Изотерма адсорбции не имеет сигмоидную форму кривой.

С учетом формы кривых спектрофотометрического титрования для расчета параметров связывания стироловых красителей **75-81** с тт-ДНК использовалось уравнение для некооперативного связывания. Концентрацию лиганда в связанной форме находили по уравнению (6):

$$C_b = C_L \times \frac{A_f - A}{A_f - A_b} \quad (6),$$

где C_L – постоянная концентрация лиганда в растворе, A_f – оптическая плотность свободного красителя в начальной точке титрования, A_b – оптическая плотность связанного красителя в конечной точке титрования, A – оптическая плотность смеси двух форм красителя. Значение оптического параметра в каждой точке титровочной кривой брали на длине волны, соответствующей положению максимума поглощения лиганда.

Концентрация для несвязанного красителя была рассчитана по формуле (7):

$$C = C_L - C_b \quad (7),$$

где C – концентрация свободного лиганда, C_L – постоянная концентрация лиганда в исходном растворе, C_b – концентрация связанного лиганда.

4.7. КВАНТОВО ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ

Расчеты орбиталей для соединений **10** и **15** были выполнены с помощью Gaussian 16, Revision B.01 с использованием стандартных процедур, алгоритмов и интеграционных сеток. Оптимизацию геометрии основного состояния изомеров *E-10* и *E-45* проводили с использованием теории функционала плотности (DFT) с функционалом PBE0 и базисным набором 6-311G(d,p).

Энергии возбуждения молекул рассчитывали с помощью TD-DFT (временно-зависимая теория функционала плотности) с использованием и без использования приближения Тамма-Данкова (TDA).

Квантово-химические расчеты пограничных орбиталей для соединений **43** и **44** были проведены в программном комплексе MOPAC 2016 с использованием полуэмпирического метода PM6. Итерационная процедура продолжалась до тех пор, пока разница в энергии молекулы для двух соседних итераций не стала превышать 0.01 ккал/моль. Влияние природы растворителя учитывалось в соответствии с моделью COSMO (COnductorlikeScreeningMOdel), встроенной в MOPAC 2016. При расчетах принималось, что растворитель имеет диэлектрическую проницаемость равную $\epsilon = 40$ и показатель преломления n , такой, что $n^2 = 2$.

Трехмерные модели ДНК и лигандов строили с помощью пакета программ молекулярной графики Sybyl-X (Certara, США).

Для определения наиболее вероятного места связывания лигандов **64-68** на поверхности мишени была проведена процедура гибкого докинга лигандов с помощью ICM-Pro 3.8.6.

Моделирование МД проводилось с использованием программного обеспечения Amber 20. Влияние растворителя смоделировано с помощью прикладной модели молекул воды OPC3. Моделирование выполнено с использованием периодических граничных условий и прямоугольного ящика. Буфер между комплексами мишень-лиганд и стенкой периодического ящика составлял не менее 15 Å. Для нейтрализации отрицательного заряда остова ДНК использовали ионы K⁺. Параметры, необходимые для расчета межатомной энергии, были взяты из силовых полей OL15 для ДНК и из общего силового поля янтаря (gaff2) для лигандов.

4.8. ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Методом ЯМР спектроскопии было изучено комплексообразование электроциклических производных **64-68** с додекамером Дикерсона (ДД) 5'-d(CGCGAATTCGCG)₂. В качестве растворителя использовалась смесь растворителей ЭДТА-бифосфатный буфер:D₂O в соотношении 10:1. Ниже представлены ¹H ЯМР-спектры комплексов лигандов с додекамером Дикерсона.

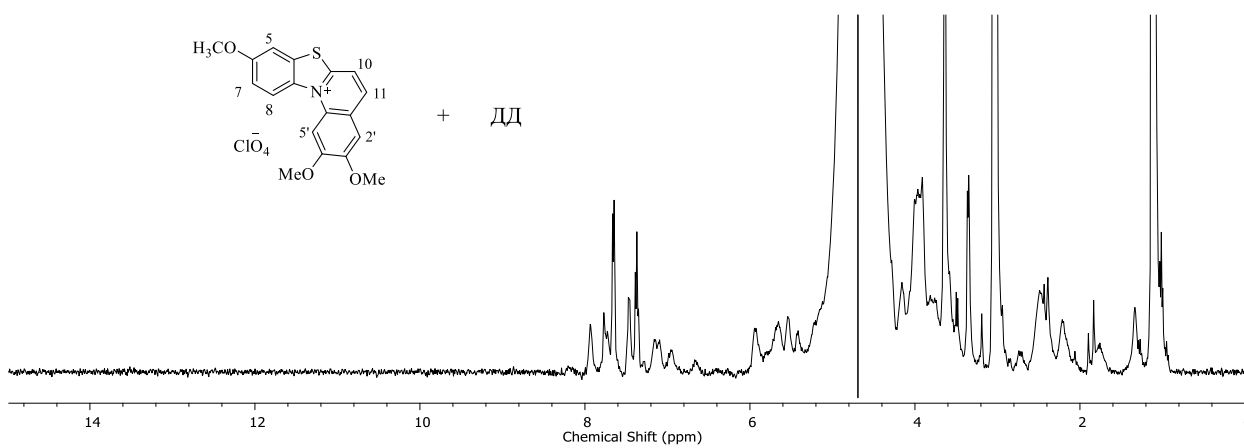


Рисунок 63 - Спектр ЯМР ^1H смеси ДД-64 (1:4). $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}=1:9$, 400 МГц.

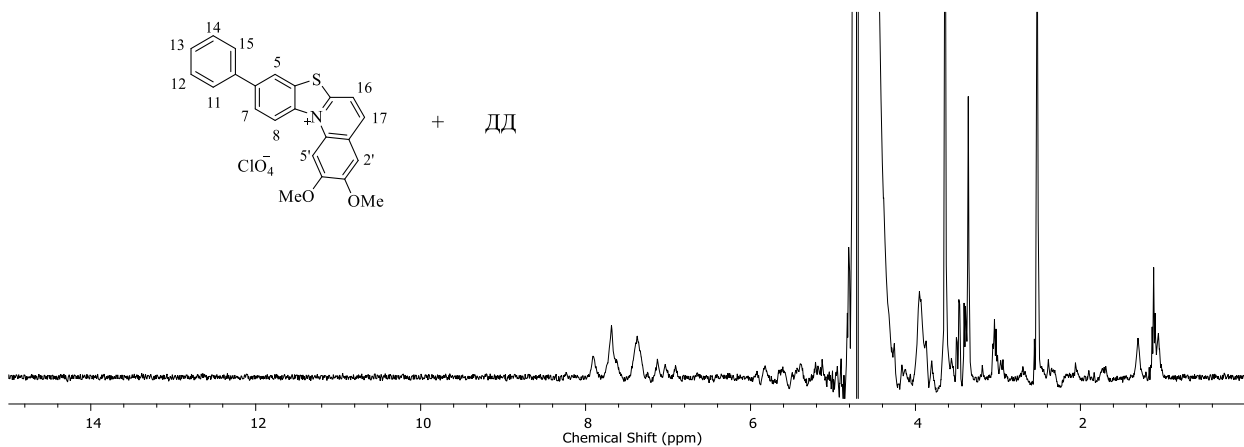


Рисунок 64 - Спектр ЯМР ^1H смеси ДД-65 (1:4). $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}=1:9$, 400 МГц.

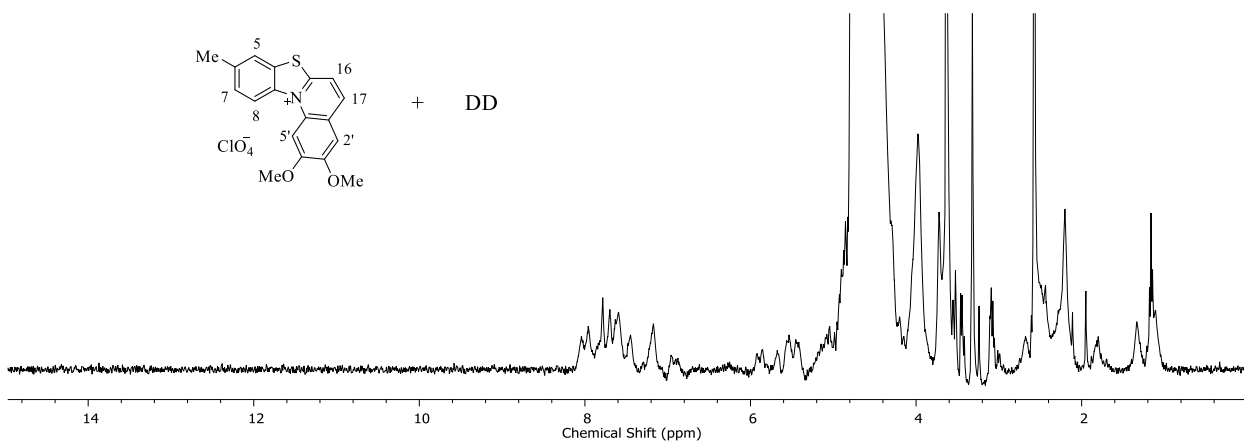


Рисунок 65 - Спектр ЯМР ^1H смеси ДД-66 (1:4). $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}=1:9$, 400 МГц.

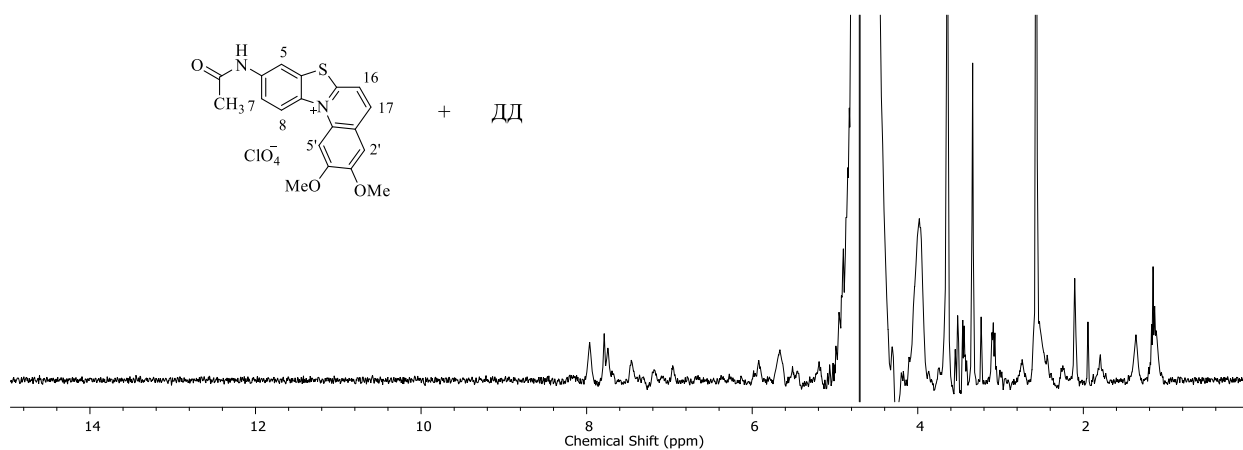


Рисунок 66 - Спектр ЯМР ^1H смеси ДД-67 (1:4). $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}=1:9$, 400 МГц.

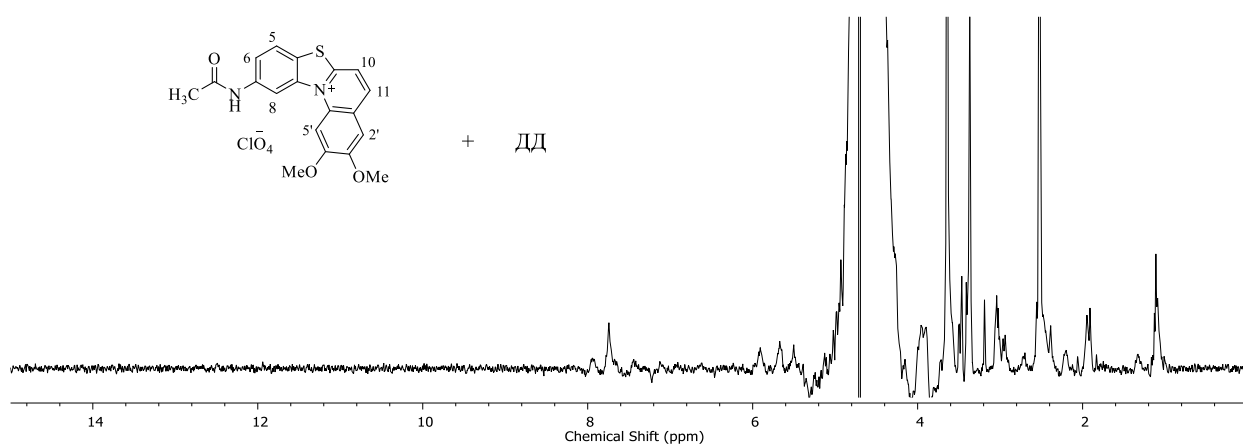


Рисунок 67 - Спектр ЯМР ^1H смеси ДД-68 (1:4). $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}=1:9$, 400 МГц.

4.9. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

Кристаллы всех соединений были получены из насыщенных растворов метанола путем медленного испарения растворителя. Рентгенодифракционные исследования соединений **16-18**, **36-37**, **40**, **53**, **56-57**, **15a**, **17a** и **62-63** проведено на автоматическом дифрактометре BrukerApex DUO или Bruker SMART APEX II (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование). Интегрирование интенсивностей проводилось с использованием программы SAINT [239], полуэмпирический учёт поглощения и коррекция систематических ошибок — с использованием программы SADABS [240] по интенсивностям эквивалентных отражений. Структура **62** представляла собой двойник и для нее интенсивности перекрывающихся отражений корректировались алгоритмами, реализованными в программном комплексе PLATON [241], рассчитанное значение параметра BASF составило 0.21. Структуры расшифрованы методом сопряженного пространства, реализованном в программе SHELXT [242] и уточнены полноматричным МНК по F^2_{hkl} в анизотропном приближении для всех неводородных атомов (за исключением

минорной компоненты разупорядочения в структуре **62**, которая уточнена в изотропном приближении с общим тепловым параметром). Атомы водорода для соединений **40** и **63**, связанные с гетероатомами, локализованы из разностных Фурье синтезов электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Положение атомов водорода для **16-18** и **17a** рассчитано геометрически, все атомы водорода уточнены по модели «наездника» с изотропными тепловыми параметрами $U_{iso}(H)$, превышающими эквивалентные изотропные тепловые параметры $U_{eq}(C)$ атомов углерода метильных групп в 1.5 раз и остальных атомов углерода в 1.2 раз. Структура **17a** разупорядочена по двум позициям с относительными заселенностями 0,9:0,1; второстепенный компонент был уточнен изотропно с общим значением U_{iso} и примененной командой SAME. Для уточнения и анализа геометрических параметров использовалась программа SHELXL [243], для визуализации — программа Mercury [244]. Катион $HDmsPy^+$ в структуре **62** частично разупорядочен по двум положениям с относительными заселённостями 0.88:0.12, минорная компонента была уточнена с применением инструкции SAME.

Монокристаллы **15a**, **36** и **37** были выращены из насыщенных растворов метанола путем медленного испарения растворителя. Данные по дифракции рентгеновских лучей для **15a**, **36** и **37** были собраны на станции «XSA / Belok» ($\lambda = 0,79312 \text{ \AA}$) источника синхротронного излучения Курчатовского института [245] с помощью ПЗС-детектора Rayonix SX-165. Всего было сделано 180 кадров с диапазоном колебаний 1° в режиме сканирования φ для каждого из кристаллов, находящихся в разной ориентации относительно направления пучка фотонов. Обработка данных и коррекция эмпирического поглощения выполнялись с помощью пакета программ XDS [246]. Структура **15a** уточнена как инверсионный двойник с расчетным параметром BASF, равным 0,50, и коэффициентом экстинкции, равным 0,14. Циклобутановый фрагмент в **15a** разупорядочен по двум положениям с относительными заселенностями 0,9:0,1; минорная компонента очищалась изотропно.

Структуры депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (КБСД) под номерами CCDC 2022030-2022032, 2079737-2079739, 2123240-2123241, 2105326-2105327 и могут быть свободно получены по запросу через форму www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в таблицах 16-19.

Таблица 16 - Основные кристаллографические данные и параметры уточнения структур 16-18.

Структура	16	17	18
CCDC	2022031	2022032	2022030
Брутто-формула	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂
Молекулярная масса	242.27	242.27	242.27
T, K	120	120	120
Кристаллическая система	Ромбическая	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>Pbca</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>
Z / Z'	8 / 1	4 / 1	4 / 1
a, Å	17.4068(11)	12.4701(9)	8.8561(7)
b, Å	7.1377(5)	5.7175(4)	7.8715(6)
c, Å	19.5687(13)	16.5799(12)	18.0133(14)
β, °	90	93.054(2)	96.052(2)
V, Å ³	2431.3(3)	1180.43(15)	1248.72(17)
d _{выч} , г·см ⁻³	1.324	1.363	1.289
μ, см ⁻¹	0.90	0.93	0.88
F(000)	1024	512	512
2θ _{max} , °	61.06	61.04	61.10
Число измеренных отражений	31534	15552	16703
Число независимых отражений [R _{int}]	3720 [0.0821]	3602 [0.0336]	3820 [0.0514]
Число отражений с I > 2σ(I)	2390	2900	2805
Количество уточняемых параметров	165	165	165
R1	0.0459	0.0409	0.0504
wR2	0.1171	0.1098	0.1348
GOF	1.011	1.032	1.014
Остаточная электронная плотность, eÅ ⁻³ (d _{max} /d _{min})	0.307/-0.199	0.403/-0.207	0.510/-0.206

Таблица 17 - Основные кристаллографические данные и параметры уточнения структур **36**, **37** и **40**.

Структура	36	37	40
CCDC номер	2079738	2079737	2079739
Эмпирическая формула	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ S	C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ S	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S
Молекулярная масса	327.38	391.47	312.38
T (K)	100(2)	100(2)	120(2)
Длина волны (Å)	0.79312	0.79312	0.71073
Кристаллическая система	Ромбическая	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	Pbca	C2/c	P2 ₁ /c
Z / Z'	8 / 1	8 / 1	8 / 2
a, Å	19.539(4)	32.422(7)	11.4686(14)
b, Å	6.0340(12)	4.9100(10)	11.7075(15)
c, Å	26.454(5)	25.580(5)	22.735(3)
β, °		111.47(3)	90.237(3)
V, Å ³	3118.9(11)	3789.5(15)	3052.6(7)
d _{выч} Г·см ⁻³	1.394	1.372	1.359
μ, см ⁻¹	2.99	2.62	2.21
F(000)	1376	1648	1312
2θ _{max} , °	61.97	61.94	56.00
Число измеренных отражений	21395	12124	34590
Число независимых отражений [R _{int}]	3555 [0.0450]	4260 [0.0660]	7380 [0.1221]
Число отражений с [I > 2σ(I)]	2939	3366	4076
Количество уточняемых параметров	211	264	417
R1	0.0390	0.0504	0.0549
wR2	0.1091	0.1461	0.1262
GOF	1.036	1.028	1.003
Остаточная плотность, Δρ _{max} / Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.345/-0.476	0.328/-0.256	0.334/-0.248

Таблица 18 - Основные кристаллографические данные и параметры уточнения структур **15a** и **17a**.

Структура	15a	17a
CCDC номер	2123240	2123241
Эмпирическая формула	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₄	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₄
Молекулярная масса	484.54	484.54
T (K)	100	120
Длина волны (Å)	0.79312	0.71073
Кристаллическая система	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	Pn	P21/n
Z / Z'	2 / 1	2 / 0.5
a, Å	10.225(2)	10.0384(4)
b, Å	5.8940(12)	5.9927(2)
c, Å	20.189(4)	20.3394(8)
β, °	99.46(3)	96.833(2)
V, Å ³	1200.2(4)	1214.87(8)
$d_{\text{выч}}$ г·см ⁻³	1.341	1.325
μ, см ⁻¹	1.18	0.9
2θ _{max} , °	61	60
Число измеренных отражений	17237	15782
Число независимых отражений [R _{int}]	5175 [0.0662]	3550 [0.0336]
Число отражений с [I > 2σ(I)]	3936	2492
Количество уточняемых параметров	348	223
R1	0.0622	0.0467
wR2	0.1775	0.1167
GOF	1.033	1.031
Остаточная плотность, Δρ _{max} / Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.356/-0.194	0.256/-0.278

Таблица 19 - Основные кристаллографические данные и параметры уточнения структур **62** и **63**.

Структура	62	63
CCDC	2105326	2105327
Брутто-формула	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₂ O ₃
Молекулярная масса	296.74	333.78
T, K	296	296
Кристаллическая система	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
Z / Z'	4 / 1	8 / 1
a, Å	7.1580(15)	29.576(2)
b, Å	16.469(4)	7.3168(5)
c, Å	12.436(3)	17.9209(14)
β, °	103.061(5)	124.223(2)
V, Å ³	1428.1(6)	3206.6(4)
d _{выч} , г·см ⁻³	1.380	1.383
μ, см ⁻¹	2.76	2.55
2θ _{max} , °	52	52
Число измеренных отражений	12201	17092
Число независимых отражений [R _{int}]	2778 [0.0650]	3133 [0.0748]
Число отражений с I > 2σ(I)	1789	2480
Количество уточняемых параметров	240	218
R1	0.0576	0.0606
wR2	0.1530	0.1951
GOF	1.036	1.043
Остаточная электронная плотность, e·Å ⁻³ (d _{max} /d _{min})	0.206/-0.224	0.577/-0.548

4.10. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Линия клеток рака молочной железы человека MCF7, линия клеток аденокарциномы легкого человека A549, линия клеток рака предстательной железы человека PC3 и гепатоцеллюлярная карцинома человека HepG2 были приобретены в Американской коллекции культур тканей (ATCC, США). Линию клеток PC-3 (ATCC, США) культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и 2 mM L-глутамин (Gibco, Карлсбад, Калифорния, США). Линии клеток MCF7 и A549 (ATCC) культивировали в DMEM (Gibco, Карлсбад, Калифорния, США) с 10% FBS и 2 mM L-глутамин. HepG2 культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco, Карлсбад, Калифорния, США) с 10% FBS и 2 mM L-глутамин. Клетки выдерживали при 37°C в инкубаторе с увлажнением MCO-18AC (Sanyo, Япония) с 5% CO₂. После достижения 80%

роста клеток их собирали с помощью TrypLE (Gibco) и субкультивировали в соотношении 1:8. Линии клеток тестировали на отсутствие микоплазмы.

Цитотоксичность веществ тестировали с помощью CellTiter 96 MTS 20 (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолия) набора для анализа клеточной пролиферации (CellTiter 96 AQueous One Solution, PROMEGA, США). 10×10^3 клеток на лунку для клеточных линий MCF7, A549 и HepG2 или 7×10^3 клеток на лунку для клеточной линии РС3 высевали в 100 мкл питательной среды в 96-луночные планшеты (Eppendorf, США) и инкубировали в инкубатор с 5% CO₂ в течение первых 24 часов без обработки. Среду удаляли и заменяли тестируемыми веществами в растворах ДМСО (конечная концентрация ДМСО в средах составляла 1% и менее) в диапазоне концентраций 0.04 – 200 мкМ. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, инкубированные с культуральной средой. Через 48 ч инкубации меняли среду (100 мкл) и добавляли в каждую лунку по 20 мкл реагента MTS. Через 4 ч инкубации с реагентом MTS измеряли оптическую плотность на микропланшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan GO (США) при 490 нм. Результаты использовали для построения графика доза-реакция и для оценки значения IC₅₀ (концентрация соединений, вызывающая 50% гибель клеток) с помощью программного обеспечения OriginLab. Все тесты проводились в трехкратной повторности. Все данные отображаются как среднее значение ± стандартное отклонение для трех повторов.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В представленной работе разработаны и оптимизированы методы синтеза орто-стирилзамещенных N-гетероциклов с различной комбинацией гетероатомов. Получен и охарактеризован новый ряд производных 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола с донорными и акцепторными заместителями как в гетероциклической части, так и при двойной C=C связи.

2. Выявлены условия (растворитель, структура и концентрация субстрата) для проведения реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения, ведущей к регио- и стереоселективному образованию гетарилзамещенных циклобутановых производных.

3. На примере 2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина, а также его аддукта с пирокатехином, показано, что в твердом состоянии основным фотоиндуцированным процессом является фотоциклоприсоединение с селективным образованием единственного изомера циклобутана.

4. Изучен механизм внутримолекулярной фотоциклизации орто-стирилзамещенных N-гетероциклов. Показано, что продукты внутримолекулярной фотохимической циклизации различных по структуре субстратов способны генерировать синглетный кислород при фотооблучении. Установлено, что синглетный кислород, генерируемый поликонденсированными фотопродуктами, ускоряет протекание заключительной стадии реакции внутримолекулярной фотохимической циклизации.

5. Показано, что производные бензо[d]тиазоло[3,2-a]хинолиния, являющиеся продуктами фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола, являются интеркаляторами ДНК, образуя с последней прочные комплексы. Обнаружена селективная цитотоксичность ряда производных бензо[d]тиазоло[3,2-a]хинолиния к определенным видам раковых клеток.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Разработанные и оптимизированные методы синтеза новых стирилзамещенных N-гетероциклов, представленные в данной диссертационной работе, позволили получить обширную библиотеку фотоактивных и фотохромных соединений. Фототрансформации полученных соединений, проводимые в условиях «зеленой химии», приводят к получению сложных, полициклических соединений, обладающих биологической активностью. Простота получения субстратов и фотолитов позволяет рекомендовать изученные фотореакции как метод получения органических соединений с ценными свойствами. Обнаруженная способность продуктов внутримолекулярной фотоциклизации орто-стирилзамещенных N-гетероциклов к интеркаляции ДНК позволяет рекомендовать эти соединения к дальнейшему изучению их биологической активности и к применению в качестве компонент противоопухолевых препаратов.

6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- PMB – *para*-метоксibenзиловый эфир
(Boc)₂O - ди-трет-бутилдикарбонат
iPrNEt – изопропил этиламин
DMCO – диметилсульфоксид
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
DMФА - диметилформамид
BDD (boron doped diamond) – легированный бором алмазный электрод
HFIP - 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК - рибонуклеиновая кислота
DPPP - 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
KHMDS - раствор бис(триметилсилил)амида калия
TFA – трифторуксусная кислота
DMA - *N,N*-диметиланилин
DME – диметоксиэтан
Ts – тозил
CFL - компактная люминесцентная лампа
DIPEA – диизопропилэтиламин
УФ – ультрафиолетовое излучение
ТГФ - тетрагидрофуран
OLED – органический светодиод
НСМО - низшая свободная молекулярная орбиталь
DBU – диазабициклоундецен
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
ИЭР – ионизация электрораспылением
COSY – гомоядерная корреляционная спектроскопия
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
MOPAC – компьютерная программа, используемая в вычислительной химии и предназначен для реализации полуэмпирических алгоритмов квантовой химии
DFT – теория функционала плотности. Метод расчёта электронной структуры молекул
TMS – триметилсилан
ТСХ – Тонкослойная хроматография

7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Иванов В.С. Руководство к практическим работам по химии полимеров. Учебное пособие. - Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982. – с. 58.
- 2 Zifcsak C. A., Hlasta D. J. Current methods for the synthesis of 2-substituted azoles //Tetrahedron. – 2004. – Vol. 41. – №. 60. – P. 8991-9016.
- 3 Madhur S. et al. Intramolecular cyclization of alkyimidazoles //Tetrahedron letters. – 2015.
- 4 Egorova A. V. et al. BF₃·Et₂O catalyzed intramolecular cyclization of diethyl 2-(dialkoxyphosphorylethynyl)-2-arylamino malonates to 3-phosphonylated indoles //Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58. – №. 30. – P. 2997-3001.
- 5 Chen Y. et al. A new synthesis of indoles via intramolecular cyclization of o-alkynyl N, N-dialkylanilines promoted by KOt-Bu/DMSO //Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – №. 2. – P. 478-481.
- 6 Gao F. et al. Synthesis of carbonylated heteroaromatic compounds via visible-light-driven intramolecular decarboxylative cyclization of o-alkynylated carboxylic acids //Chemical Communications. – 2017. – Vol. 53. – №. 61. – P. 8533-8536.
- 7 Chen Y. et al. A new synthesis of indoles via intramolecular cyclization of o-alkynyl N, N-dialkylanilines promoted by KOt-Bu/DMSO //Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – №. 2. – P. 478-481.
- 8 Song X. R. et al. Cu(I)-catalyzed cascade intramolecular cyclization of 2-propynol phenyl azides and diarylphosphine oxides for the synthesis of bisphosphorylated indole derivatives //Tetrahedron letters. – 2018. – Vol. 59. – №. 42. – P. 3763-3766.
- 9 Rizzo S., Waldmann H. Development of a natural-product-derived chemical toolbox for modulation of protein function //Chemical reviews. – 2014. – Vol. 114. – №. 9. – P. 4621-4639.
- 10 Tan S. J. et al. Oxidized derivatives of macroline, sarpagine, and pleiocarpamine alkaloids from *Alstonia angustifolia* //Journal of natural products. – 2014. – Vol. 77. – №. 9. – P. 2068-2080.
- 11 Gribble G. W. (ed.). Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles. – Springer Science & Business Media, 2010. – Vol. 26.
- 12 Chen F. E., Huang J. Reserpine: a challenge for total synthesis of natural products //Chemical reviews. – 2005. – Vol. 105. – №. 12. – P. 4671-4706.
- 13 Regina G. L., Coluccia A., Silvestri R. Looking for an active conformation of the future HIV type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors //Antiviral Chemistry and Chemotherapy. – 2010. – Vol. 20. – №. 6. – P. 213-237.
- 14 For the industrial, agricultural and other uses of indoles, see: Barden TC. Top Heterocycl Chem. – 2011. – Vol. 26. – P. 31–46.

- 15 Aslanoglu F., Basceken S., Balci M. Synthesis of pyrrolo-pyrrolo-pyrazines via the Pd/C-catalyzed cyclization of N-propargyl pyrrolinyl-pyrrole derivatives //Tetrahedron Letters. – 2019. – Vol. 60. – №. 5. – P. 449-451.
- 16 Adamski A. et al. Novel family of fused tricyclic [1, 4] diazepines: Design, synthesis, crystal structures and molecular docking studies //Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – №. 24. – P. 3377-3386.
- 17 Huang S. G. et al. Recyclable gallium (III) triflate-catalyzed [4+ 3] cycloaddition for synthesis of 2, 4-disubstituted-3H-benzo [b][1, 4] diazepines //Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – №. 46. – P. 6178-6180.
- 18 Fakra E., Azorin J. M. Clozapine for the treatment of schizophrenia //Expert opinion on pharmacotherapy. – 2012. – Vol. 13. – №. 13. – P. 1923-1935.
- 19 Van Der Vossen A. C. et al. Formulating a poorly water soluble drug into an oral solution suitable for paediatric patients; lorazepam as a model drug //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2017. – Vol. 100. – P. 205-210.
- 20 Gonzalez D. et al. Population pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics of Lorazepam in pediatric status Epilepticus //Clinical pharmacokinetics. – 2017. – Vol. 56. – №. 8. – P. 941-951.
- 21 (a) Brouillette Y., Martinez J., Lisowski V. From Thienodiazepinediones to Thienopyridinones: Flexible Synthesis of Substituted Thieno [3, 2-e][1, 4] diazepinones and 6-Aminothieno [3, 2-b] pyridinones //The Journal of organic chemistry. – 2009. – Vol. 74. – №. 14. – P. 4975-4981.
- (b) Brouillette Y. et al. Reactivity Study of 1 H-Thieno [3, 2-d][1, 3] oxazine-2, 4-dione toward the Synthesis of Bicyclic 3, 4-Dihydro-1 H-thieno [3, 2-e][1, 4] diazepine-2, 5-dione Analogues //The Journal of organic chemistry. – 2007. – Vol. 72. – №. 7. – P. 2662-2665.
- 22 Baskın D., Çetinkaya Y., Balci M. Synthesis of dipyrrolo-diazepine derivatives via intramolecular alkyne cyclization //Tetrahedron. – 2018. – V. 54. – P. 4062-4070.
- 23 Bayrakçeken F., Yaman A., Hayvalı M. Photophysical and photochemical study of laser-dye coumarin-481 and its photoproduct in solution // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2005. – Vol. 61. – №. 5. – P. 983-987.
- 24 Vasylevska A. S. et al. Novel coumarin-based fluorescent pH indicators, probes and membranes covering a broad pH range //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2007. – Vol. 387. – №. 6. – P. 2131-2141.
- 25 Zhu M. et al. Visible-light-mediated direct difluoromethylation of alkynoates: synthesis of 3-difluoromethylated coumarins //Organic & biomolecular chemistry. – 2017. – Vol. 15. – №. 43. – P. 9057-9060.

- 26 Faulkner D. J. Marine natural products //Natural product reports. – 1998. – Vol. 15. – №. 2. – P. 113-158.
- 27 Faulkner D. J. Marine natural products //Natural product reports. – 2001. – Vol. 18. – №. 1. – P. 1R-49R.
- 28 Dadiboyena S., Hamme II A. T. One pot spiropyrazoline synthesis via intramolecular cyclization/methylation //Tetrahedron letters. – 2011. – Vol. 52. – №. 20. – P. 2536-2539.
- 29 Ellis E. D. et al. Construction of novel spiroisoxazolines via intramolecular cyclization/methylation //Tetrahedron letters. – 2009. – Vol. 50. – №. 39. – P. 5516-5519.
- 30 Tabudravu J. N., Jaspars M. Puralidin S and purpuramine J, bromotyrosine alkaloids from the Fijian marine sponge *Druinella* sp //Journal of natural products. – 2002. – Vol. 65. – №. 12. – P. 1798-1801.
- 31 Encarnación-Dimayuga R., Ramirez M. R., Luna-Herrera J. Aerothionin, a bromotyrosine derivative with antimycobacterial activity from the marine sponge *Aplysina gerardogreeni* (Demospongia) //Pharmaceutical biology. – 2003. – Vol. 41. – №. 5. – P. 384-387.
- 32 König G. M., Wright A. D. Agelorins A and B, and 11-epi-fistularin-3, three new antibacterial fistularin-3 derivatives from the tropical marine sponge *Agelas oroides* //Heterocycles. – 1993. – Vol. 36. – №. 6. – P. 1351-1358.
- 33 Rodrigo E. et al. Simple and scalable electrochemical synthesis of 2, 1-benzisoxazoles and quinoline N-oxides //Chemical Communications. – 2019. – Vol. 55. – №. 81. – P. 12255-12258.
- 34 González Cabrera D. et al. 2, 4-Diaminothienopyrimidines as orally active antimalarial agents //Journal of medicinal chemistry. – 2014. – Vol. 57. – №. 3. – P. 1014-1022.
- 35 Chen H., Liu M. G. Synthesis, characterization and crystal structure of heterocyclic tetrahydropyrido [4', 3': 4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidinone derivatives via sequential aza-Wittig/base catalyzed cyclization //Journal of Molecular Structure. – 2019. – Vol. 1180. – P. 31-40.
- 36 Shehab W. S. et al. Pyrimidines as block units in heterocycles: novel synthesis of pyrimidines and condensed pyrimidine derivatives //Journal of the Iranian Chemical Society. – 2019. – Vol. 16. – №. 11. – P. 2451-2461.
- 37 Arshad M., Khan T.A., Khan M.A. 1,2,4-Triazine Derivatives: Synthesis and Biological Applications // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2015. – Vol. 5. – P. 149–162.
- 38 Cascioferro S. et al. An overview on the recent developments of 1, 2, 4-triazine derivatives as anticancer compounds //European journal of medicinal chemistry. – 2017. – Vol. 142. – P. 328-375.
- 39 Kumar R. et al. 1, 2, 4-triazine analogs as novel class of therapeutic agents //Mini Rev Med Chem. – 2014. – Vol. 14. – №. 2. – P. 168-207.

- 40 Farràs J. et al. New bicyclic nucleosides related to 6-azaisocytidine //Tetrahedron letters. – 1996. – Vol. 37. – №. 6. – P. 901-904.
- 41 Mahfouz R. Z. et al. Increased CDA expression/activity in males contributes to decreased cytidine analog half-life and likely contributes to worse outcomes with 5-azacytidine or decitabine therapy //Clinical Cancer Research. – 2013. – Vol. 19. – №. 4. – P. 938-948.
- 42 Hwang L. C. et al. Synthesis and Structure Assignment of 1-[(2-Hydroxyethoxy) methyl]-and 1-[(1, 3-Dihydroxy-2-propoxy) methyl]-6-azaisocytosine //Heterocycles. – 1995. – Vol. 2. – №. 41. – P. 293-301.
- 43 Sztanke M. et al. The influence of some promising fused azaisocytosine-containing congeners on zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae and their antihaemolytic, antitumour and antiviral activities //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 132. – P. 34-43.
- 44 Zálešák F., Slouka J., Stýskala J. General Synthesis of 1-Aryl-6-azaisocytosines and Their Utilization for the Preparation of Related Condensed 1, 2, 4-Triazines //Molecules. – 2019. – Vol. 24. – №. 19. – P. 3558.
- 45 Zhao Y., Chen J. R., Xiao W. J. Synthesis of Hydrazide-Containing Chroman-2-ones and Dihydroquinolin-2-ones via Photocatalytic Radical Cascade Reaction of Aroylhydrozones //Organic letters. – 2016. – Vol. 18. – №. 24. – P. 6304-6307.
- 46 Shiri M., Fathollahi-Lahroud M., Yasaei Z. A novel strategy for the synthesis of 6H-chromeno [4, 3-b] quinoline by intramolecular Heck cyclization // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – №. 17. – P. 2501-2503.
- 47 Cacchi S., Fabrizi G., Goggiani A. Copper catalysis in the construction of indole and benzo [b] furan rings //Organic & biomolecular chemistry. – 2011. – Vol. 9. – №. 3. – P. 641-652.
- 48 Patil N. T., Kavthe R. D., Shinde V. S. Transition metal-catalyzed addition of C-, N-and O-nucleophiles to unactivated C–C multiple bonds //Tetrahedron. – 2012. – Vol. 39. – №. 68. – P. 8079-8146.
- 49 Udagawa T. et al. Palladium-catalyzed intermolecular coupling of 2-haloallylic acetates with simple phenols, and sequential formation of benzofuran derivatives through the intramolecular cyclization //Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – №. 46. – P. 6573-6579.
- 50 Cacchi S., Fabrizi G., Filisti E. N-Propargylic β -enaminones: common intermediates for the synthesis of polysubstituted pyrroles and pyridines //Organic letters. – 2008. – Vol. 10. – №. 13. – P. 2629-2632.
- 51 Martins M. A. P. et al. Intramolecular cyclization of N-propargylic β -enaminones catalyzed by silver //Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – №. 8. – P. 847-849.
- 52 Raji Reddy C., Panda S. A., Reddy M. D. Aza-Annulation of Enynyl Azides: A New Approach to Substituted Pyridines //Organic letters. – 2015. – Vol. 17. – №. 4. – P. 896-899.

- 53 Gao H., Zhang J. A Dramatic Substituent Effect in Silver (I)-Catalyzed Regioselective Cyclization of ortho-Alkynylaryl Aldehyde Oxime Derivatives //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2009. – T. 351. – №. 1-2. – C. 85-88.
- 54 Yu X. et al. Copper-Catalyzed Aza-Diels–Alder Reaction and Halogenation: An Approach To Synthesize 7-Halogenated Chromenoquinolines //Organic letters. – 2016. – Vol. 18. – №. 10. – C. 2491-2494.
- 55 Kim K. H. et al. Palladium-Catalyzed Domino Cyclization (5-exo/3-exo), Ring-Expansion by Palladium Rearrangement, and Aromatization: An Expedient Synthesis of 4-Arylnicotinates from Morita–Baylis–Hillman Adducts //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2013. – Vol. 355. – №. 10. – P. 1977-1983.
- 56 Qi X., Dai L., Park C. M. Carbenoid-mediated N–O bond insertion and its application in the synthesis of pyridines //Chemical Communications. – 2012. – Vol. 48. – №. 91. – P. 11244-11246.
- 57 Jiang H. et al. Visible-Light-Promoted Iminyl-Radical Formation from Acyl Oximes: A Unified Approach to Pyridines, Quinolines, and Phenanthridines //Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – Vol. 54. – №. 13. – P. 4055-4059.
- 58 Hu B. et al. Visible light-induced aerobic C–N bond activation: a photocatalytic strategy for the preparation of 2-arylpyridines and 2-arylquinolines //RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – №. 54. – P. 48315-48318.
- 59 Blackman A. J. et al. Hinckentine-A: A novel alkaloid from the marine bryozoan Hincksinoflustra denticulata //Tetrahedron letters. – 1987. – Vol. 28. – №. 45. – P. 5561-5562.
- 60 Rohini R. et al. 6-Substituted Indolo [1, 2-c] quinazolines as New Antimicrobial Agents //Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 342. – №. 9. – P. 533-540.
- 61 Sharma V., Kumar P., Pathak D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2010. – Vol. 47. – №. 3. – P. 491-502.
- 62 Патент WO2012173371, 20.12.2012. Aromatic compounds as electroluminescent material and/or semiconductor material for organic electroluminescent devices //Shin, C.; Kim, K.; Hoon, D.; Jang, J.; Chun, M.
- 63 Joule, J. A.; Mills, K. Heterocyclic Chemistry; Wiley-Blackwell: Oxford, 2010.
- 64 Wang X. et al. Rh (III)-Catalyzed C–H Amidation of 2-Arylindoles with Dioxazolones: A Route to Indolo [1, 2-c] quinazolines //Organic letters. – 2019. – Vol. 21. – №. 17. – P. 7038-7043.
- 65 Jonas R. et al. Synthesis and biological activities of meribendan and related heterocyclic benzimidazolo-pyridazinones //European journal of medicinal chemistry. – 1993. – Vol. 28. – №. 2. – P. 129-140.

- 66 Daidone G. et al. Salicylanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their antimicrobial activity //Pharmazie. – 1990. – Vol. 45. – №. 6. – P. 441-442.
- 67 Meshram H. M., Prasad B. R. V., Kumar D. A. A green approach for efficient synthesis of N-substituted pyrroles in ionic liquid under microwave irradiation //Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – №. 27. – P. 3477-3480.
- 68 Battilocchio C. et al. A class of pyrrole derivatives endowed with analgesic/anti-inflammatory activity //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2013. – Vol. 21. – №. 13. – P. 3695-3701.
- 69 Cheng J. et al. Relay visible-light photoredox catalysis: synthesis of pyrazole derivatives via formal [4+ 1] annulation and aromatization //Organic letters. – 2016. – Vol. 19. – №. 1. – P. 214-217.
- 70 Zhang G. et al. Copper-Catalyzed Aerobic Dehydrogenative Cyclization of N-Methyl-N-phenylhydrazones: Synthesis of Cinnolines //Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – Vol. 51. – №. 33. – P. 8318-8321.
- 71 Parasuraman P. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some substituted 4-amino cinnoline-3-carboxamide derivatives //International Journal of Pharmacy & Life Sciences. – 2012. – Vol. 3. – №. 2– P. 1430-1436.
- 72 Gautam N., Chourasia O. P. Synthesis, antimicrobial and insecticidal activity of some new cinnoline based chalcones and cinnoline based pyrazoline derivatives. – 2010– Vol. 49. – №. 6. – P. 830-835.
- 73 Tsuji H. et al. Bis-Cinnolines as n-Type Semiconducting Material with High Electron Mobility and Thermal Stability and their Application in Organic Photovoltaic Cells //Chemistry–An Asian Journal. – 2011. – Vol. 6. – №. 8. – P. 2005-2008.
- 74 Khudina O. G. et al. Intramolecular cyclization of polyfluoroalkyl-containing 2-(arylhydrazinylidene)-1, 3-diketones //Journal of Fluorine Chemistry. – 2018. – Vol. 210. – P. 117-125.
- 75 Olivera R. et al. A novel approach to phenanthro [9, 10-d] pyrimidines via an intramolecular Stille-type biaryl coupling reaction //Tetrahedron letters. – 1998. – Vol. 39. – №. 39. – P. 7155-7158.
- 76 Kadiyala R. R. et al. Computed CH Acidity of Biaryl Compounds and Their Deprotonative Metalation by Using a Mixed Lithium/Zinc-TMP Base //Chemistry–A European Journal. – 2013. – Vol. 19. – №. 24. – P. 7944-7960.
- 77 Rewcastle G. W. et al. Tyrosine kinase inhibitors. 9. Synthesis and evaluation of fused tricyclic quinazoline analogues as ATP site inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor //Journal of medicinal chemistry. – 1996. – Vol. 39. – №. 4. – P. 918-928.

- 78 Kundu P. K. et al. Light-controlled self-assembly of non-photoresponsive nanoparticles //Nature chemistry. – 2015. – Vol. 7. – №. 8. – P. 646.
- 79 Pan X. et al. Mechanism of photoinduced metal-free atom transfer radical polymerization: experimental and computational studies //Journal of the American Chemical Society. – 2016. – Vol. 138. – №. 7. – P. 2411-2425.
- 80 Pan X., Curran D. P. Neutral sulfur nucleophiles: Synthesis of thioethers and thioesters by substitution reactions of N-heterocyclic carbene boryl sulfides and thioamides //Organic letters. – 2014. – Vol. 16. – №. 10. – P. 2728-2731.
- 81 Han Y. Y. et al. Synthesis of tetracyclic quinazolinones using a visible-light-promoted radical cascade approach //The Journal of organic chemistry. – 2016. – Vol. 81. – №. 16. – P. 7276-7281.
- 82 Zenk M. H. The formation of benzophenanthridine alkaloids //Pure and applied chemistry. – 1994. – Vol. 66. – №. 10-11. – P. 2023-2028.
- 83 Nakanishi T. et al. Synthesis of derivatives of NK109, 7-OH benzo [c] phenanthridine alkaloid, and evaluation of their cytotoxicities and reduction-resistant properties //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2000. – Vol. 10. – №. 20. – P. 2321-2323.
- 84 Nakanishi T. et al. Synthesis of NK109, an anticancer benzo [c] phenanthridine alkaloid //The Journal of Organic Chemistry. – 1998. – Vol. 63. – №. 13. – P. 4235-4239.
- 85 Newman S. E., Roll M. J., Harkrader R. J. A naturally occurring compound for controlling powdery mildew of greenhouse roses //HortScience. – 1999. – Vol. 34. – №. 4. – P. 686-689.
- 86 Schrader K. K. et al. Ungeremine and its hemisynthesized analogues as bactericides against *Flavobacterium columnare* //Journal of agricultural and food chemistry. – 2013. – Vol. 61. – №. 6. – P. 1179-1183.
- 87 Stevens N. et al. Two color RNA intercalating probe for cell imaging applications //Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130. – №. 23. – P. 7182-7183.
- 88 Liu X. et al. Metal-Free Photoredox Catalyzed Cyclization of O-(2, 4-Dinitrophenyl) oximes to Phenanthridines //Molecules. – 2016. – Vol. 21. – №. 12. – P. 1690.
- 89 Mallory F. B., Mallory C. W. Photocyclization of stilbenes and related molecules //Organic reactions. – 1984. – Vol. 30. – P. 1-456.
- 90 Mallory F. B., Wood C. S., Gordon J. T. Photochemistry of stilbenes. III. Some aspects of the mechanism of photocyclization to phenanthrenes //Journal of the American Chemical Society. – 1964. – Vol. 86. – №. 15. – P. 3094-3102.
- 91 Matsushima T., Kobayashi S., Watanabe S. Air-Driven Potassium Iodide-Mediated Oxidative Photocyclization of Stilbene Derivatives //The Journal of organic chemistry. – 2016. – Vol. 81. – №. 17. – P. 7799-7806.

- 92 Shen Y., Chen C. F. Helicenes: synthesis and applications //Chemical reviews. – 2011. – Vol. 112. – №. 3. – P. 1463-1535.
- 93 Gingras M., Félix G., Peresutti R. One hundred years of helicene chemistry. Part 2: stereoselective syntheses and chiral separations of carbohelicenes //Chemical Society Reviews. – 2013. – Vol. 42. – №. 3. – P. 1007-1050.
- 94 Gingras M. One hundred years of helicene chemistry. Part 3: applications and properties of carbohelicenes //Chemical Society Reviews. – 2013. – Vol. 42. – №. 3. – P. 1051-1095.
- 95 Isla H., Crassous J. Helicene-based chiroptical switches //Comptes Rendus Chimie. – 2016. – Vol. 19. – №. 1-2. – P. 39-49.
- 96 Rickhaus M., Mayor M., Juriček M. Strain-induced helical chirality in polyaromatic systems //Chemical Society Reviews. – 2016. – Vol. 45. – №. 6. – P. 1542-1556.
- 97 Hoffmann N. Photochemical reactions applied to the synthesis of helicenes and helicene-like compounds //Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews. – 2014. – Vol. 19. – P. 1-19.
- 98 Hoffmann N. Photochemical reactions of aromatic compounds and the concept of the photon as a traceless reagent //Photochemical & Photobiological Sciences. – 2012. – Vol. 11. – №. 11. – P. 1613-1641.
- 99 Sato K. et al. Reinvestigation of the photoreaction of 1, 4-bis (2, 4, 6-triphenylpyridinio) benzene: Synthesis of a diazonia derivative of hexabenzoperylene by multiple photocyclization //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2016. – Vol. 331. – P. 8-16.
- 100 Cho S. et al. Reversible Transformation between Cubane and Stairstep Cu₄I₄ Clusters Using Heat or Solvent Vapor //Chemistry—A European Journal. – 2015. – Vol. 21. – №. 4. – P. 1439-1443.
- 101 Seki T., Sakurada K., Ito H. Controlling Mechano-and Seeding-Triggered Single-Crystal-to-Single-Crystal Phase Transition: Molecular Domino with a Disconnection of Auophilic Bonds //Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – Vol. 52. – №. 49. – P. 12828-12832.
- 102 Karasawa S. et al. Regioselective Photocyclizations of Di (quinolinyl) arylamines and Tri (quinolinyl) amine with Emission Color Changes and Photoreaction-Induced Self-Assemblies //Chemistry—A European Journal. – 2016. – Vol. 22. – №. 23. – P. 7771-7781.
- 103 Frolov A. N., Baklanov M. V. Unusual Photocyclization of 1-(2-Pyridylamino)-8-chloronaphthalene //Mendeleev Communications. – 1992. – Vol. 2. – №. 1. – P. 22-23.
- 104 Gawinecki R. et al. Photocyclization of o-nitrodiarylamines //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 1993. – Vol. 71. – №. 2. – P. 133-136.

- 105 Dittami J. P. et al. Photochemistry of Aryl Vinyl Sulfides and Aryl Vinyl Ethers: Evidence for the Formation of Thiocarbonyl and Carbonyl Ylides //The Journal of organic chemistry. – 1996. – Vol. 61. – №. 18. – P. 6256-6260.
- 106 Bratt J. et al. Polyhalogenoaromatic compounds. Part 41. Photochemical dehalogenation and arylation reactions of polyhalogenoaromatic and polyhalogenoheteroaromatic compounds //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1980. – P. 648-656.
- 107 Campos-Gómez E. et al. Light-induced carbocyclization of iodoalkenes //Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68. – №. 22. – P. 4292-4295.
- 108 Verbiest T. et al. Electric-Field-Modulated Circular-Difference Effects in Second-Harmonic Generation from a Chiral Liquid Crystal //Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – Vol. 41. – №. 20. – P. 3882-3884.
- 109 Fox J. M. et al. Synthesis of conjugated helical acetylene-bridged polymers and cyclophanes //The Journal of Organic Chemistry. – 1998. – Vol. 63. – №. 6. – P. 2031-2038.
- 110 Kelly T. R. et al. A rationally designed prototype of a molecular motor //Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Vol. 122. – №. 29. – P. 6935-6949.
- 111 Braiek M. B. et al. Synthesis, X-ray analysis and photophysical properties of a new N-containing pentacyclic helicene //Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – №. 40. – P. 5421-5425.
- 112 Raouafi S., Aloui F., Hafedh N. Synthesis, characterization, and photophysical properties of a new pentacyclic helicene //Comptes Rendus Chimie. – 2017. – Vol. 20. – №. 11-12. – P. 1047-1052.
- 113 Wang C. Z. et al. Synthesis, Structure and Photophysical Properties of Pyrene-based [5] Helicenes: an Experimental and Theoretical Study //ChemistrySelect. – 2017. – Vol. 2. – №. 4. – P. 1436-1441.
- 114 Schuster N. J. et al. Electron delocalization in perylene diimide helicenes //Angewandte Chemie International Edition. – 2016. – Vol. 55. – №. 43. – P. 13519-13523.
- 115 Mori K., Murase T., Fujita M. One-Step Synthesis of [16] Helicene //Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – Vol. 54. – №. 23. – P. 6847-6851.
- 116 Sygula A. Chemistry on a Half-Shell: Synthesis and Derivatization of Buckybowls //European Journal of Organic Chemistry. – 2011. – Vol. 2011. – №. 9. – P. 1611-1625.
- 117 Scott L. T. et al. A short, rigid, structurally pure carbon nanotube by stepwise chemical synthesis //Journal of the American Chemical Society. – 2011. – Vol. 134. – №. 1. – P. 107-110.
- 118 Tsefrikas V. M. et al. Benzo [a] acecorannulene: surprising formation of a new bowl-shaped aromatic hydrocarbon from an attempted synthesis of 1, 2-diazadibenzo [d, m] corannulene //Organic letters. – 2006. – Vol. 8. – №. 23. – P. 5195-5198.

- 119 Sygula A., Rabideau P. W. Non-pyrolytic syntheses of buckybowls: Corannulene, cyclopentacorannulene, and a semibuckminsterfullerene //Journal of the American Chemical Society. – 1999. – Vol. 121. – №. 34. – P. 7800-7803.
- 120 Jackson E. A. et al. Pentaindenocorannulene and tetraindenocorannulene: new aromatic hydrocarbon π systems with curvatures surpassing that of C₆₀ //Journal of the American Chemical Society. – 2007. – Vol. 129. – №. 3. – P. 484-485.
- 121 Dutta A. K. et al. Extended corannulenes: aromatic bowl/sheet hybridization //Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – Vol. 54. – №. 37. – P. 10792-10796.
- 122 Rajeshkumar V., Stuparu M. C. A photochemical approach to aromatic extension of the corannulene nucleus //Chemical Communications. – 2016. – Vol. 52. – №. 64. – P. 9957-9960.
- 123 Pak Y., Swamy K., Yoon J. Recent progress in fluorescent imaging probes //Sensors. – 2015. – Vol. 15. – №. 9. – P. 24374-24396.
- 124 Türker L., Tapan A., Gümüş S. Electroluminescent properties of certain polyaromatic compounds: Part 2–organic emitters //Polycyclic Aromatic Compounds. – 2009. – Vol. 29. – №. 3. – P. 139-159.
- 125 Black H. T., Perepichka D. F. Crystal engineering of dual channel p/n organic semiconductors by complementary hydrogen bonding //Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – Vol. 53. – №. 8. – P. 2138-2142.
- 126 Segall A. et al. Design, synthesis and antitumoural activity of trisubstituted dihydrobenzo [a] carbazoles //European journal of medicinal chemistry. – 1995. – Vol. 30. – №. 2. – P. 165-169.
- 127 Moon I. K., Oh J. W., Kim N. Synthesis and optical properties of benzocarbazole-substituted polysiloxanes for polymeric photorefractive materials //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2008. – Vol. 194. – №. 2-3. – P. 351-355.
- 128 Arai S., Ishikura M., Yamagishi T. Synthesis of polycyclic azonia-aromatic compounds by photo-induced intramolecular quaternization: Azonia derivatives of benzo [c] phenanthrene,[5] helicene and [6] helicene //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1998. – №. 9. – P. 1561-1568.
- 129 Schneider J. A., Perepichka D. F. A new approach to polycyclic azaarenes: visible-light photolysis of vinyl azides in the synthesis of diazabenzopyrene and diazaperylene //Journal of Materials Chemistry C. – 2016. – Vol. 4. – №. 30. – P. 7269-7276.
- 130 Li Y. et al. Oxidative photochemical cyclization of ethyl 3-(indol-3-yl)-3-oxo-2-phenylpropanoate derivatives: synthesis of benzo [a] carbazoles //Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – №. 21. – P. 3351-3358.

- 131 Claret J. et al. Role of dichloromethane in the photocyclization—oxidation of vinylheterocyclic systems // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 1991. – Vol. 55. – №. 3. – P. 347-359.
- 132 Škorić I. et al. Synthesis, spectroscopic characterization and photophysics of new functionalized 2, 3-distyrylfurans: Substituent and solvent effects on their photobehavior // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2010. – Vol. 211. – №. 2-3. – P. 152-161.
- 133 Kikaš I. et al. Synthesis and phototransformations of novel styryl-substituted furobenzobicyclo [3.2. 1] octadiene derivatives // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – №. 48. – P. 9405-9414.
- 134 Šagud I., Škorić I., Šindler-Kulyk M. Excited state transformations of heterostilbenes: Pathways to polycyclic skeleta // *Comptes Rendus Chimie*. – 2018. – Vol. 21. – №. 11. – P. 1043-1052.
- 135 Ho J. H. et al. Base-induced photorearrangements from 3-styrylfurans to 2-methylnaphthalenes // *Tetrahedron letters*. – 2011. – Vol. 52. – №. 52. – P. 7199-7201.
- 136 Yamaji M. et al. Synthesis of isomeric coumarin-fluorene hybrids by photocyclization and the photophysical features // *Tetrahedron letters*. – 2018. – Vol. 59. – №. 13. – P. 1216-1219.
- 137 Wei W. et al. Synthesis of polybenzoquinazolines via an intramolecular dehydration of photocyclization // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72. – №. 33. – P. 5037-5046.
- 138 Saifutiarova A. E., Fedorov Y. V., Maurel F., Gulakova E. N., Karnoukhova V. A., Fedorova O. A. Highly regioselective and stereoselective photodimerization of azine-containing stilbenes in neat condition: An efficient synthesis of novel cyclobutanes with heterocyclic substituents // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2022. – P. 113804.
- 139 Fedorova O. A. Saifutiarova A. E., Gulakova E. N., Guskova E. O., Aliyev T. M., Shepel N. E., Fedorov Y. V. The regioselective [2 + 2] photocycloaddition reaction of 2-(3,4-dimethoxystyryl)quinoxaline in solution // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2019. – Vol. 18. – №. 9. – P. 2208-2215.
- 140 Saifutiarova Alina E., Fedorov Yuri V., Tsvetkov Vladimir B., Rustamova Dina A., Gulakova Elena N., Chmelyuk Nelly S., Abakumov Maxim A., Aliev Teimur M., Fedorova Olga A. Photochemical synthesis, intercalation with DNA and antitumor evaluation in vitro of benzo [d] thiazolo [3, 2-a] quinolin-10-ium derivatives // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – P. 105267.
- ¹⁴¹ В. А. Резников, В. Д. Штейнгарц. Гетероциклические соединения. Пособие для студентов специализаций «Химия» и «Экология», новосибирский государственный университет, Новосибирск, 2020.
- 142 T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, J. Wiley and Sons Inc., New York, 1992.

- 143 Gulakova E. N., Sitin A. G., Kuz'mina L. G., Fedorova O. A. Synthesis and structure of styryl-substituted azines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. -2011. –Vol. 47(2). –P. 245-252.
- 144 Fedorova O. A., Andryukhina E. N., Gromov S. P. Facile synthesis of novel 2-styrylbenzothiazoles containing crown ether moieties // *Synthesis*. – 2003. – Vol. 2003. – №. 03. – P. 0371-0374.
- 145 Юровская М. А., Куркин А. В., Лукашёв Н. В. Химия ароматических гетероциклических соединений // Москва. – 2007.
- 146 Nemytova N. A., Shchegol'kov E. V., Burgart Y. V., Slepukhin P. A., Borisevich S. S., Khursan S. L., Saloutin V. I. Regiocontrolled N-, O-and C-methylation of 1-phenyl-3-polyfluoroalkyl-1H-pyrazol-5-ols // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2018. – Vol. 206. – P. 72-81.
- 147 Yuan S., Yu B., Liu H. M. Brønsted Acid-Catalyzed Direct C (sp²)– H Heteroarylation Enabling the Synthesis of Structurally Diverse Biaryl Derivatives // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – Vol. 361. – №. 1. – P. 59-66.
- 148 Zahradnik P., Buffa R. Synthesis and theoretical study of a new type of pentacyclic bis-benzothiazolium compound // *Molecules*. – 2002. – V. 7. – №. 7. – P. 534-539.
- 149 Thapa R. et al. Regioselectivity in free radical bromination of unsymmetrical dimethylated pyridines // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – №. 49. – P. 6743-6746.
- 150 Dhar D. N., Taploo C. L. Schiff-bases and their applications // *Journal of Scientific & Industrial Research*. – 1982. – Vol. 41. – №. 8. – P 501-506.
- 151 Zilberg S., Haas Y. Isomerization around a C= N double bond and a C= C double bond with a nitrogen atom attached: thermal and photochemical routes // *PHOTOCHEMICAL AND PHOTOBIOLOGICAL SCIENCES*. – 2003. – Vol. 2. – №. 12. – P. 1256-1263.
- 152 Zubair M. et al. Synthesis, structural peculiarities, theoretical study and biological evaluation of newly designed O-Vanillin based azomethines // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1205. – P. 127574.
- 153 Saifutiarova A.E., Karnoukhova V.A., Gulakova E.N., Fedorova O.A., Fedyanin I.V. Molecular structures and crystal packings of styryldiazines // *Journal of Structural Chemistry*. – 2021. – Vol. 62. – №. 4. – P. 527-536.
- 154 Карноухова В.А., Сайфутярова А.Э., Федорова О.А., Вологжанина А.В. [2+2]-фотоциклоприсоединение (E)-2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина и его солей в кристаллах // *Журнал структурной химии*. – 2022. – Т. 63. – №. 3. – P. 392-400.
- 155 J.-P. Desvergne and H. Bouas-Laurent, *Photochromism: Molecular and Systems*, Elsevier Science, 2003, pp. 539–560.
- 156 Förster T. *Excimers and exciplexes* // *The Exciplex*. Academic, New York. – 1975. – P. 1-21.

- 157 Bax A. D., Davis D. G. Practical aspects of two-dimensional transverse NOE spectroscopy //Journal of Magnetic Resonance (1969). – 1985. – Vol. 63. – №. 1. – P. 207-213.
- 158 Vansant J. et al. Azastilbenes. 2. Photodimerization //The Journal of Organic Chemistry. – 1980. – Vol. 45. – №. 9. – P. 1565-1573.
- 159 Ramamurthy V., Sivaguru J. Supramolecular photochemistry as a potential synthetic tool: photocycloaddition //Chemical reviews. – 2016. – Vol. 116. – №. 17. – P. 9914-9993.
- 160 Berdnikova D. V. et al. Regio- and stereoselective [2+ 2] photocycloaddition in Ba²⁺ templated supramolecular dimers of styryl-derivatized aza-heterocycles //Dyes and Pigments. – 2017. – Vol. 139. – P. 397-402.
- 161 Yamada S., Nojiri Y., Sugawara M. [2+ 2] Photodimerization of (Z)-4-styrylpyridine through a cation- π interaction: formation of cis-cis-trans dimers //Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – №. 18. – P. 2533-2535.
- 162 Yamada S., Yamagami K., Oaku S. [2+ 2] photodimerization of (E)-styrylthiazoles through cation- π -controlled preorientation //Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57. – №. 22. – P. 2451-2454.
- 163 Cohen M. D., Schmidt G. M. J. 383. Topochemistry. Part I. A Survey //Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1964. – P. 1996-2000.
- 164 Schmidt G. M. J., Cohen M. D., Sonntag F. I. The Photochemistry of trans-cinnamic Acids //Pure Appl. Chem. – 1971. – Vol. 27. – №. 4. – P. 647-678.
- 165 Gnanaguru K. et al. A study on the photochemical dimerization of coumarins in the solid state //The Journal of Organic Chemistry. – 1985. – Vol. 50. – №. 13. – P. 2337-2346.
- 166 Bruno I. J. et al. Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information //Journal of chemical information and computer sciences. – 2004. – Vol. 44. – №. 6. – P. 2133-2144.
- 167 Chen P. C., Chieh Y. C. Azobenzene and stilbene: a computational study //Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. – 2003. – Vol. 624. – №. 1-3. – P. 191-200.
- 168 Nelyubina Y. V. et al. “Higher density does not mean higher stability” mystery of paracetamol finally unraveled //Chemical Communications. – 2010. – Vol. 46. – №. 20. – P. 3469-3471.
- 169 Dalinger I. L. et al. Pyrazole-tetrazole hybrid with trinitromethyl, fluorodinitromethyl, or (difluoroamino) dinitromethyl groups: high-performance energetic materials //Chemistry–An Asian Journal. – 2018. – Vol. 13. – №. 9. – P. 1165-1172.
- 170 Gavezzotti A. Are crystal structures predictable? //Accounts of chemical research. – 1994. – Vol. 27. – №. 10. – P. 309-314.
- 171 Bondi A. van der Waals volumes and radii //The Journal of physical chemistry. – 1964. – Vol. 68. – №. 3. – P. 441-451.

172 Малеев А. В., Геворгян А. А., Потехин К. А. Новый подход к анализу молекулярных упаковок в кристаллах с использованием атом-атомных потенциалов //Журнал структурной химии.

173 Kuz'mina L. G. et al. Crystallographic Approach to the [2+ 2] Photocycloaddition Topochemical Reactions of Unsaturated Compounds with Single Crystal Retention //Crystallography Reports. – 2019. – Vol. 64. – №. 5. – P. 691-712.

174 Nagarathinam M., Peedikakkal A. M. P., Vittal J. J. Stacking of double bonds for photochemical [2+ 2] cycloaddition reactions in the solid state //Chemical communications. – 2008. – №. 42. – P. 5277-5288.

175 Papaefstathiou G. S., Duncan A. J. E., MacGillivray L. R. Two act as one: unexpected dimers of catechol direct a solid-state [2+ 2] photodimerization in a six-component hydrogen-bonded assembly //Chemical Communications. – 2014. – Vol. 50. – №. 100. – P. 15960-15962.

176 Fedorova O. A. et al. The regioselective [2+ 2] photocycloaddition reaction of 2-(3, 4-dimethoxystyryl) quinoxaline in solution //Photochemical & Photobiological Sciences. – 2019. – Vol. 18. – №. 9. – P. 2208-2215.

177 Gulakova E. N. et al. Regiospecific C–N Photocyclization of 2-Styrylquinolines //The Journal of organic chemistry. – 2014. – Vol. 79. – №. 12. – P. 5533-5537.

178 Berdnikova D. V. et al. DNA–ligand interactions gained and lost: light-induced ligand redistribution in a supramolecular cascade //Chemical Communications. – 2015. – Vol. 51. – №. 23. – P. 4906-4909.

179 Fedorova O. A. et al. Photochemical Electrocyclization of the Indolinyphenylethenes Involving a C– N Bond Formation //Organic letters. – 2003. – Vol. 5. – №. 24. – P. 4533-4535.

180 Для получения более подробной информации читателю предлагается посетить следующий веб-сайт: <http://pagesperso-orange.fr/cinet.chim/index.html>.

181 Černý J. et al. Reactive oxygen species produced by irradiation of some phthalocyanine derivatives //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2010. – Vol. 210. – №. 1. – P. 82-88.

182 Joshi H. et al. Excited state intramolecular proton transfer in some tautomeric azo dyes and schiff bases containing an intramolecular hydrogen bond //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2002. – Vol. 152. – №. 1-3. – P. 183-191.

183 Zilberg S., Haas Y. Isomerization around a C= N double bond and a C= C double bond with a nitrogen atom attached: thermal and photochemical routes //PHOTOCHEMICAL AND PHOTOBIOLOGICAL SCIENCES. – 2003. – Vol. 2. – №. 12. – P. 1256-1263.

- 184 Coelho P. J., Castro M. C. R., Raposo M. M. M. Reversible trans–cis photoisomerization of new pyrrolidene heterocyclic imines //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2013. – Vol. 259. – P. 59-65.
- 185 Tauer E., Grellmann K. H. Photochemical and thermal reactions of aromatic Schiff bases //The Journal of Organic Chemistry. – 1981. – Vol. 46. – №. 21. – P. 4252-4258.
- 186 Shi P. et al. Mechanochromic luminescent materials with aggregation-induced emission: mechanism study and application for pressure measuring and mechanical printing //Dyes and Pigments. – 2020. – Vol. 173. – P. 107884.
- 187 Rajamalli P. et al. A thermally activated delayed blue fluorescent emitter with reversible externally tunable emission //Journal of Materials Chemistry C. – 2016. – Vol. 4. – №. 5. – P. 900-904.
- 188 Wheate N. J. et al. DNA intercalators in cancer therapy: organic and inorganic drugs and their spectroscopic tools of analysis //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2007. – Vol. 7. – №. 6. – P. 627-648.
189. Hendry L. B. et al. Small molecule intercalation with double stranded DNA: implications for normal gene regulation and for predicting the biological efficacy and genotoxicity of drugs and other chemicals //Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2007. – Vol. 623. – №. 1-2. – P. 53-71.
190. Neidle S., Thurston D. E. Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies //Nature Reviews Cancer. – 2005. – Vol. 5. – №. 4. – P. 285-296.
191. Baraldi P. G. et al. DNA minor groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents //Medicinal research reviews. – 2004. – Vol. 24. – №. 4. – P. 475-528.
192. Curtis-Johnson W. et al. CD of nucleic acids in circular dichroism //Principles and Applications, VHS, New York. – 1994. – P. 523-540.
193. Ivanov V. I. et al. Different conformations of double-stranded nucleic acid in solution as revealed by circular dichroism //Biopolymers: Original Research on Biomolecules. – 1973. – Vol. 12. – №. 1. – P. 89-110.
194. Lincoln P., Tuite E., Nordén B. Short-circuiting the molecular wire: cooperative binding of Δ -[Ru (phen) 2dppz] 2+ and Δ -[Rh (phi) 2bipy] 3+ to DNA //Journal of the American Chemical Society. – 1997. – Vol. 119. – №. 6. – P. 1454-1455.
195. Wu J. et al. Novel N-(3-carboxyl-9-benzyl- β -carboline-1-yl) ethylamino acids: synthesis, anti-tumor evaluation, intercalating determination, 3D QSAR analysis and docking investigation //European journal of medicinal chemistry. – 2009. – Vol. 44. – №. 10. – P. 4153-4161.
196. Ji H. et al. Local DNA Base Conformations and Ligand Intercalation in DNA Constructs Containing Optical Probes //Biophysical journal. – 2019. – Vol. 117. – №. 6. – P. 1101-1115.

197. Tereshko V., Minasov G., Egli M. The Dickerson-Drew B-DNA dodecamer revisited at atomic resolution //Journal of the American Chemical Society. – 1999. – Vol. 121. – №. 2. – P. 470-471.
198. Feigon J. et al. Interactions of antitumor drugs with natural DNA: proton NMR study of binding mode and kinetics //Journal of medicinal chemistry. – 1984. – Vol. 27. – №. 4. – P. 450-465.
199. Keniry M. A., Shafer R. H. [24] NMR studies of drug-DNA complexes //Methods in enzymology. – 1995. – Vol. 261. – P. 575-604.
200. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (vol 68, pg 394, 2018) //CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS. – 2020. – Vol. 70. – №. 4. – P. 313-313.
201. El-Helby A. G. A. et al. Design, synthesis, molecular modeling, in vivo studies and anticancer activity evaluation of new phthalazine derivatives as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors //Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 103. – P. 104233.
202. El-Adl K. et al. Design, synthesis, molecular docking and anti-proliferative evaluations of [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinoxaline derivatives as DNA intercalators and Topoisomerase II inhibitors //Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 105. – P. 104399.
203. Jafari F. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzo-and tetrahydrobenzo-[h] quinoline derivatives as potential DNA-intercalating antitumor agents //European journal of medicinal chemistry. – 2019. – Vol. 164. – P. 292-303.
204. Bahner C. T. et al. Di- and tri-methoxystyryl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds //Arzneimittel-forschung. – 1981. – Vol. 31. – №. 3. – P. 404-406.
- 205 E. N. Gulakova, A. G. Sitin, L. G. Kuz'mina, and O. A. Fedorova. Synthesis and Structure of Styryl-Substituted Azines // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2011.– Vol. 47.– №. 2.– P.. 245-252.
- 206 Cesaretti A. et al. A cationic naphthyl derivative defies the non-equilibrated excited rotamers principle //Physical Chemistry Chemical Physics. – 2017. – Vol. 19. – №. 7. – P. 5262-5272.
- 207 Алиев Т. М. Синтез и фотохимические свойства стирилзамещенных моно-и бис (стирил) азагетероциклов : дис. – Ин-т элементоорганических соединений им. АН Несмеянова РАН, 2016.
- 208 Berdnikova D. V. et al. DNA–ligand interactions gained and lost: light-induced ligand redistribution in a supramolecular cascade //Chemical Communications. – 2015. – Vol. 51. – №. 23. – P. 4906-4909.

- 209 Aliyeu T. M. et al. Regiospecific Photocyclization of Mono-and Bis-Styryl-Substituted N-Heterocycles: A Synthesis of DNA-Binding Benzo [c] quinolizinium Derivatives //The Journal of organic chemistry. – 2016. – Vol. 81. – №. 19. – P. 9075-9085.
- 210 C. T. Bahner et al. Di- and tri-methoxystyryl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds // Arzneimittel Forschung. – 1981. – Vol. 31. – P. 404 – 406.
- 211 Gulakova E. N. et al. Synthesis and structure of styryl-substituted azines //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2011. – Vol. 47. – №. 2. – P. 245-252.
- 212 Schierlein W. K., Prelog V. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. 8. Mitteilung. Hydrolyseprodukte de Echinomycins: D-Serin, L-Alanin und Chinoxalincarbonsäure-(2) //Helvetica Chimica Acta. – 1957. – Vol. 40. – №. 1. – P. 205-210.
- 213 Fedorova O. A., Andryukhina E. N., Gromov S. P. Facile synthesis of novel 2-styrylbenzothiazoles containing crown ether moieties //Synthesis. – 2003. – Vol. 2003. – №. 03. – P. 0371-0374.
- 214 WITCZAK Z., KROLIKOWSKA M. CHALCONE OXIMES. PART IV. STUDIES ON THE BECKMANN REARRANGEMENT. A NEW SYNTHESIS OF 2-STYRYLBENZOXAZOLES //Chemischer Informationsdienst. – 1979. – Vol. 10. – №. 48.
- 215 Fedorova O. A. et al. Photochemical Electrocyclization of the Indolinyphenylethenes Involving a C– N Bond Formation //Organic letters. – 2003. – Vol. 5. – №. 24. – P. 4533-4535.
- 216 Dryanska V. et al. ALPHA-HYDROXYBENZYLATION AND BENZYLIDENATION OF THE METHYL GROUP IN 2-METHYL-1, 3-BENZOXAZOLE AND 2-METHYL-1, 3-BENZOTHIAZOLE. – 1976.
- 217 牧角徳夫, 加納日出夫. Studies on the Azaindolizine Compounds. XII. Alkyl Rearrangement of 5-Methyl-7-alkoxy-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidines //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1963. – Vol 11. – №. 1. – P. 67-75.
- 218 Zahradnik P., Buffa R. Synthesis and theoretical study of a new type of pentacyclic bis-benzothiazolium compound //Molecules. – 2002. – Vol. 7. – №. 7. – P. 534-539.
219. Андрюхина Е. Н. Синтез и свойства краунсодержащих гетарилфенилэтенов. – 2003.
220. Зубаровский В.М. 2-оксиметилбензтиазол и его превращения //Журнал общей химии. – 1950. – Т. 21. – С. 2055-2064.
221. Han G. et al. Excimers Beyond Pyrene: A Far-Red Optical Proximity Reporter and its Application to the Label-Free Detection of DNA //Angewandte Chemie. – 2015. – Vol. 127. – №. 13. – P. 3984-3988.

222. Toşa M. et al. Lipase-catalyzed kinetic resolution of racemic 1-heteroarylethanol—experimental and QM/MM study // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19. – №. 15. – P. 1844-1852.
- 223 Fedorova O. A., Gulakova E. N., Fedorov Yu. V., Lobazova I. E., Alfimov M. V., Jonusauskas G. A photochemical electrocyclization of the benzothiazolylphenylethenes involving a C–N bond formation // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* – 2008. – Vol. 196. – P. 239-245.
- 224 Schmidt G. M. J. Photodimerization in the solid state // *Pure and Applied Chemistry*. – 1971. – Vol. 27. – №. 4. – P 647-678.
- 225 Reynolds G. A., Drexhage K. H. New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers // *Optics Commun.* – 1975. – Vol. 13. – P. 222-225.
- 226 Eaton D. F. Reference materials for fluorescence measurement // *Pure Appl. Chem.* – 1988. – Vol. 60. – P. 1107-1114.
- 227 Renschler C. L., Harrah L. A. Determination of quantum yields of fluorescence by optimizing the fluorescence intensity // *Anal. Chem.* – 1983. – Vol. 55. – P. 798-800.
- 228 Černý J. et al. Reactive oxygen species produced by irradiation of some phthalocyanine derivatives // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2010. – Vol. 210. – №. 1. – P. 82-88.
- 229 Овечкин А. С. Определение синглетного кислорода с хемосорбционной конверсией в аскаридол : дис. – Овечкин Андрей Сергеевич. СПб., 2015.–142 с, 2015.
- 230 Ren J., Chaires J. B. Sequence and structural selectivity of nucleic acid binding ligands // *Biochemistry*. – 1999. – Vol. 38. – P. 16067-16075.
- 231 Chaires J. B. Competition dialysis: an assay to measure the structural selectivity of drug-nucleic acid interactions // *Curr. Med. Chem. –Anti-Cancer Agents*. – 2005. – Vol. 5. – P. 339-352.
- 232 Chaires J. B. Structural selectivity of drug-nucleic acid interactions probed by competition dialysis // *Top. Curr. Chem.* – 2005. – Vol. 253. – P. 33-53.
- 233 McConnaughie A. W., Jenkins T. C. Novel acridine-triazenes as prototype combilexins: synthesis, DNA binding, and biological activity // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 3488-3501.
- 234 Connors K. A. Binding constants: the measurement of molecular complex stability // New York: John Wiley and Sons. – 1987. – P. 411.
- 235 Beck M. T., Nagypál I. Chemistry of complex equilibria // New York: John Wiley and Sons. – 1990. – P. 402.

- 236 Terence C. Jenkins. Optical Absorbance and Fluorescence Techniques for Measuring DNA-Drug Interactions // *Methods in Molecular Biology, Drug-DNA Interaction Protocols*. – 1997. – Vol. 90. – pp. 195-215.
- 237 Hans Georg Weder, Jiirg Schildknecht, Rudolf A. Lutz, Paul Kesselrin. Determination of Binding Parameters from Scatchard Plots. Theoretical and Practical Considerations. // *Eur. J. Biochem.* – 1974. – Vol. 42. – pp. 475-481.
- 238 Stephen C. Kowalczykowski, Leland S. Paul, Nils Lonberg, John W. Newport, James A. McSwiggen, Peter H. von Hippel. Cooperative and Noncooperative Binding of Protein Ligands to Nucleic Acid Lattices: Experimental Approaches to the Determination of Thermodynamic Parameters // *American Chemical Society, Biochemistry*. – 1986. – Vol. 25. – pp. 1226-1240.
- 239 Bruker, SAINT v8.34A, 2013.
- 240 Sheldrick G. M. University of Göttingen, Germany 2008; b) L. Krause, R. Herbst-Irmer, GM Sheldrick, D. Stalke // *J. Appl. Crystallogr.* – 2015. – Vol. 48. – P 3-10.
- 241 Spek A. L. checkCIF validation ALERTS: what they mean and how to respond // *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*. – 2020. – Vol. 76. – №. 1. – P. 1-11.
- 242 Sheldrick G. M. SHELXL-2014, Göttingen, Germany, 2008 Search PubMed;(b) GM Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* – 2015. – Vol. 71. – P. 3-8.
- 243 Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. – 2015. – Vol. 71. – №. 1. – P. 3-8.
- 244 Macrae C. F. et al. Mercury CSD 2.0–new features for the visualization and investigation of crystal structures // *Journal of Applied Crystallography*. – 2008. – Vol. 41. – №. 2. – P. 466-470.
- 245 Svetogorov R. D., Dorovatovskii P. V., Lazarenko V. A. Belok/XSA diffraction beamline for studying crystalline samples at Kurchatov Synchrotron Radiation Source // *Crystal Research and Technology*. – 2020. – Vol. 55. – №. 5. – P. 1900184.
- 246 Kabsch W. Xds // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. – 2010. – Vol. 66. – №. 2. – P 125-132.

8. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Saifutiarova A. E., Fedorov Y. V., Maurel F., Gulakova E. N., Karnoukhova V. A., Fedorova O. A. Highly regioselective and stereoselective photodimerization of azine-containing stilbenes in neat condition: An efficient synthesis of novel cyclobutanes with heterocyclic substituents // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2022. – P. 113804. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.113804
2. Карноухова В.А., Сайфутярова А.Э., Федорова О.А., Вологжанина А.В. [2+2]- фотоциклоприсоединение (Е)-2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина и его солей в кристаллах // *Журнал структурной химии*. – 2022. – Т. 63. – №. 3. – С. 392-400. DOI: 10.26902/jsc_id89298
3. Saifutiarova Alina E., Fedorov Yuri V., Tsvetkov Vladimir B., Rustamova Dina A., Gulakova Elena N., Chmelyuk Nelly S., Abakumov Maxim A., Aliev Teimur M., Fedorova Olga A. Photochemical synthesis, intercalation with DNA and antitumor evaluation in vitro of benzo [d] thiazolo [3, 2-a] quinolin-10-ium derivatives // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 115. – P. 105267. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105267
4. Saifutiarova A.E., Karnoukhova V.A., Gulakova E.N., Fedorova O.A., Fedyanin I.V. Molecular structures and crystal packings of styryldiazines // *Journal of Structural Chemistry*. – 2021. – Vol. 62. – №. 4. – P. 527-536. DOI: 10.1134/s002247662104003x
5. Fedorova O. A. Saifutiarova A. E., Gulakova E. N., Guskova E. O., Aliyev T. M., Shepel N. E., Fedorov Y. V. The regioselective [2 + 2] photocycloaddition reaction of 2-(3,4-dimethoxystyryl)quinoxaline in solution // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2019. – Vol. 18. – №. 9. – P. 2208-2215. DOI: 10.1039/c9pp00028c
6. Сайфутярова А. Э., Лейчу Е. О., Гулакова Е. Н. Новые несимметричных бисстириловые производные азаетероциклов // *Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXIV*. – 2020. – С. 14-16.
7. Сайфутярова А. Э., Рустамова Д. А., Гулакова Е. Н. Синтез гетероциклических производных 4-винилвератрола // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2019. – Т. 33. – №. 7 (217).
8. Гуськова Е. О., Сайфутярова А. Э., Гулакова Е. Н. Синтез новых бис (стирилазагетероциклов) // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2019. – Т. 33. – №. 7. – С. 44-46.
9. Сайфутярова А. Э., Гуськова Е. О., Гулакова Е. Н., Федорова О. А. Синтез фотохромных производных хиноксалина // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2018. – Т. 32. – №. 5 (201).