

На правах рукописи



БЕЛОУСОВА ЮМЖАНА АРСАЛАНОВНА

**СОЛИ ДИАРИЛМАЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ:
СИНТЕЗ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Иркутск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский национальный исследовательский технический университет» (ИрННТУ) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (ИрИХ СО РАН)

НАУЧНЫЙ

Львов Андрей Геннадьевич

РУКОВОДИТЕЛЬ

Доктор химических наук, заведующий лабораторией фотофункциональных материалов ИрННТУ, ведущий научный сотрудник ИрИХ СО РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Старосотников Алексей Михайлович

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ароматических азотсодержащих соединений, ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Воробьев Алексей Юрьевич

Кандидат химических наук, заведующий лабораторией фотоактивируемых процессов, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,
Научно-исследовательский институт физической и органической химии (г. Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «22» декабря 2026 г. в 9 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.165.01 (Д 003.052.01) на базе ФГБУН ФИЦ «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН» по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФИЦ «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН» и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета;
e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» ноября 2026 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

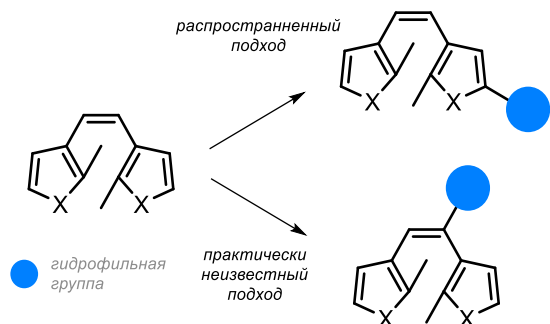
кандидат химических наук

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Повышение растворимости функциональных органических молекул в воде имеет большое значение для биологических исследований и медицины, а также важно при разработке биосовместимых и «зелёных» материалов и технологий нового поколения. Одним из востребованных классов функциональных органических соединений являются светочувствительные 1,2-диарилэтены (далее – диарилэтены, ДАЭ), отличающиеся разнообразной реакционной способностью, связанной с π -циклизацией. Обратимая циклизация (переключение) диарилэтенатов активно используется для создания водорастворимых агентов для фотофармакологии и биовизуализации, тогда как необратимые фотореакции диарилэтенатов в воде практически неизвестны.

Схема 1.



Растворимость светочувствительных диарилэтенатов в воде и водных средах для большинства примеров достигается введением соответствующих заряженных групп в ароматические заместители при центральной двойной связи, что зачастую требует проведения многостадийных синтезов (Схема

1). На сегодняшний день в арсенале химиков отсутствуют синтетические подходы, обеспечивающие быстрый доступ к водорастворимым диарилэтенам с различными ароматическими заместителями.

Цель работы – разработка первого универсального семейства водорастворимых светочувствительных диарилэтенатов, солей 2,3-диарилмалеиновых кислот (ДАМ). Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- 1) Разработка методов получения солей 2,3-диарилмалеиновых кислот исходя из 3,4-диарилфуран-2,5-дионов, изучение влияния растворителей и оснований;
- 2) Синтез симметричных и несимметричных солей 2,3-диарилмалеиновых кислот на основе различных ароматических заместителей и катионов металлов;
- 3) Изучение обратимых и необратимых фотохимических превращений солей 2,3-диарилмалеиновых кислот в воде с использованием спектроскопии ЯМР и электронной спектроскопии.

Научная новизна. Предложено новое семейство органических соединений, соли диарилмалеиновых кислот, обладающее двумя ключевыми свойствами: водорастворимостью и светочувствительностью. Синтезирован ряд ранее неизвестных солей 2,3-диарилмалеиновых кислот симметричного и несимметричного строения.

Показано, что соли диарилмалеиновых кислот являются первым универсальным семейством диарилэтенов, вступающих в необратимые и обратимые фотореакции в воде, в ряде случаев без потери эффективности. Впервые описано протекание фотоперегруппировки диарилэтенов в воде. Показан вклад квази необратимой *Z-/E-* изомеризации в фотопревращениях солей ДАМ. Обнаружен первый пример tandemного эпексидирования *in situ* генерируемым гидропероксидом *N*-метил-2-пирролидона с последующим раскрытием циклического ангидрида.

Практическая значимость работы. Предложены синтетические подходы к синтезу солей диарилмалеиновых кислот с гетероароматическими заместителями из различных субстратов. Показана гидролитическая и конфигурационная стабильность солей ДАМ. Предложен подход к анализу смесей водорастворимых фотопродуктов солей ДАМ посредством алкилирования («перенос из водной среды в органическую») с последующим хроматографическим разделением. Предложен метод синтеза водорастворимых 2,3-диарилоксиран-2,3-дикарбоксилатов калия, натрия и цезия на основе *in situ* генерируемого гидропероксида *N*-метил-2-пирролидона. Синтезированы новые водорастворимые аналоги комбретастина А-4, перспективные в качестве полупродуктов для дальнейшей модификации.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Соли диарилмалеиновых кислот – первое универсальное семейство диарилэтенов, сохраняющих все типы фотоактивности (переключение, окислительная циклизация, перегруппировка) в воде.
- 2) Синтез солей диарилмалеиновых кислот четырьмя способами исходя из доступных арилуксусных кислот и 2-бром-1-арилэтанонов.
- 3) Синтез водорастворимых оксиранов из 3,4-диарилфуран-2,5-дионов с использованием системы *N*-метил-2-пирролидон / K_2CO_3 .

Методология и методы диссертационного исследования. В работе использовались физико-химические методы, такие как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе двумерные методы ЯМР (NOESY, HMBC, HSQC), масс-спектрометрия, в том числе спектроскопия высокого разрешения, электронная спектроскопия. Исследования монокристаллов методом рентгеноструктурного анализа проведено в МГУ (профессор РАН К.А. Лысенко) и ИНЭОС РАН (А.А. Анисимов). Соединение **11** синтезировано в группе профессора Lei You (Fujian Institute for Matter Structure Research). Исследования биологической активности проведены в лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (заведующий лабораторией, к.б.н. А.М. Щербаков).

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и систематизации литературных источников, планировании и проведении экспериментов, установлении строения полученных соединений и интерпретации экспериментальных данных, участии в подготовке публикаций и выступлении на конференциях.

Степень достоверности и апробации результатов. По результатам исследований было опубликовано 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных, 1 статья принята к печати, опубликовано 5 тезисов докладов на Международных и Всероссийских конференциях. Результаты исследования были представлены на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023), Международной конференции по химии «Байкальские чтения – 2023» (Иркутск, 2023), Всероссийской научной школе-конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2023), XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2024» (Санкт-Петербург, 2024), «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (Ереван, 2025).

Структура и объём диссертации. Материал диссертационной работы изложен на 169 страницах, и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Материал диссертации включает в себя 56 схем, 48 рисунков и 12 таблиц. Библиографический список включает 166 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор описывает известные примеры водорастворимых диарилэтен, вступающих в разные типы фотохимических реакций в воде и водосодержащих средах. Для увеличения растворимости светочувствительных диарилэтен в воде используются синтетический и супрамолекулярный подходы. Первый подход предполагает функционализацию гидрофобных органических молекул заряженными или незаряженными («солюбилизирующими») группами. В случае применения супрамолекулярного подхода синтезируются системы, где диарилэтен является «гостевой» молекулой, которая взаимодействует с внутренней полостью макроцикла (молекула «хозяина»). В заключении литературного обзора отмечено отсутствие универсального класса водорастворимых светочувствительных диарилэтен, характеризующихся разными типами реакционной способности в воде; малочисленность диарилэтен, содержащих солюбилизирующие группы при центральной двойной связи, а не в (гетеро)ароматических заместителях; малочисленность примеров проведения необратимых реакций окислительной циклизации и фотоперегруппировки диарилэтен в воде.

Обсуждение результатов состоит из двух основных глав. В первой главе описана разработка синтеза новых водорастворимых солей 2,3-диарилмалеиновых кислот (ДАМ). Описаны оптимальные условия получения и альтернативные пути синтеза этих соединений. Обсуждается установление конфигурации при двойной связи и устойчивость солей ДАМ. Представлен синтез водорастворимых оксиранов с использованием системы *N*-метил-2-пирролидон / K_2CO_3 . Во второй главе работы описаны результаты исследования фотохимических свойств солей 2,3-диарилмалеиновых кислот с использованием спектроскопии ЯМР и электронной спектроскопии. Представлены результаты исследования окислительной циклизации (реакции Мэллори), фотопереключения между двумя изомерами, а также необратимой фотоперегруппировки в воде.

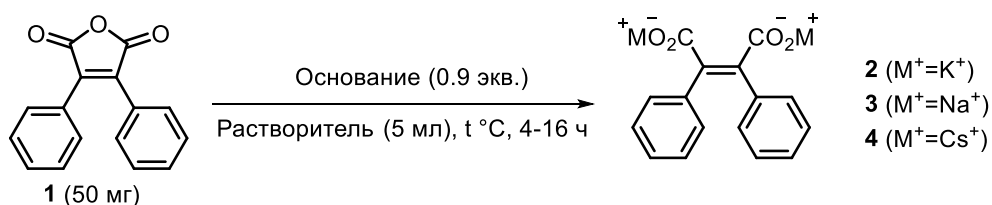
1. Синтез солей диарилмалеиновых кислот

Разработку метода синтеза солей ДАМ осуществляли на примере 3,4-дифенилфуран-2,5-диона **1** в качестве модельного субстрата. Добавление одного эквивалента K_2CO_3 к жёлтому раствору **1** в свежеперегнанном ДМФА с последующим нагреванием (80 °С) в течении 16 ч приводило к постепенному обесцвечиванию реакционной смеси и изменению внешнего вида осадка от плотной структуры до творожистой. Выделение продукта реакции проводили осаждением сухим диэтиловым эфиром с последующим фильтрованием и высушиванием на воздухе. Полученный продукт был растворим в воде и согласно спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C в дейтерированной воде (D_2O) представлял собой 2,3-дифенилмалеат калия **2**. Спектр ЯМР ^1H данной соли представляет собой пару мультиплетов в диапазоне 7.25 – 7.12 (интеграл 6) и 7.12 – 7.00 м.д. (интеграл 4). Методом масс-спектрометрии высокого разрешения (ионизация электроспреем) обнаружен протонированный дианион **2** с молекулярной массой 267.0658, при вычисленном значении 267.0663 (относительная ошибка 2 м.д.). Выход соли составил 76%.

Далее была проведена оптимизация условий синтеза (Таблица 1). Оказалось, что данная реакция при использовании K_2CO_3 (0.9 экв. для достижения полной конверсии) проходит уже при комнатной температуре (к.т.) за 6 ч, выход **2** составил 88% (Таблица 1, опыт 1). Близкий по значению выход соли (85%) был достигнут за 4 часа при 80°С (Таблица 1, опыт 2). Уменьшение времени реакции приводит к более низким выходам соли (Таблица 1, опыт 3), содержащим примесь непрореагировавшего карбоната калия (фиксируется при помощи спектроскопии ЯМР ^{13}C). Повышение времени реакции приводит к понижению выхода соли **2**, возможно, вследствие деструкции продукта (Таблица 1, опыт 4). Замена основания на гидроксиды калия и натрия также приводит к образованию солей **3** и **4** с выходами около 30% (Таблица 1, опыты 5,6). Использование гидрокарбоната натрия

приводит к образованию соответствующей соли **3** с выходом 35% (Таблица 1, опыты 7). В случае применения карбонатов натрия и цезия выходы солей **3** и **4** составляли 54% и 66% (Таблица 1, опыты 8,9).

Таблица 1. Оптимизация условий реакции синтеза солей ДАМ.



№	Основание	Растворитель	t , °C	Время реакции, ч	Выход, %
1 ^a	K ₂ CO ₃	ДМФА	к.т.	6	88
2	K ₂ CO ₃	ДМФА	80	4	85
3	K ₂ CO ₃	ДМФА	к.т.	4	48
4	K ₂ CO ₃	ДМФА	80	16	76
5 ^{a, d}	KOH	ДМФА	80	4	28
6 ^{b, d}	NaOH	ДМФА	80	4	30
7 ^{b, d}	NaHCO ₃	ДМФА	80	4	35
8 ^b	Na ₂ CO ₃	ДМФА	80	4	54
9 ^c	Cs ₂ CO ₃	ДМФА	80	4	66
10 ^d	KOH	Вода (дист.)	80	4	93
11	K ₂ CO ₃	Вода (дист.)	80	4	77

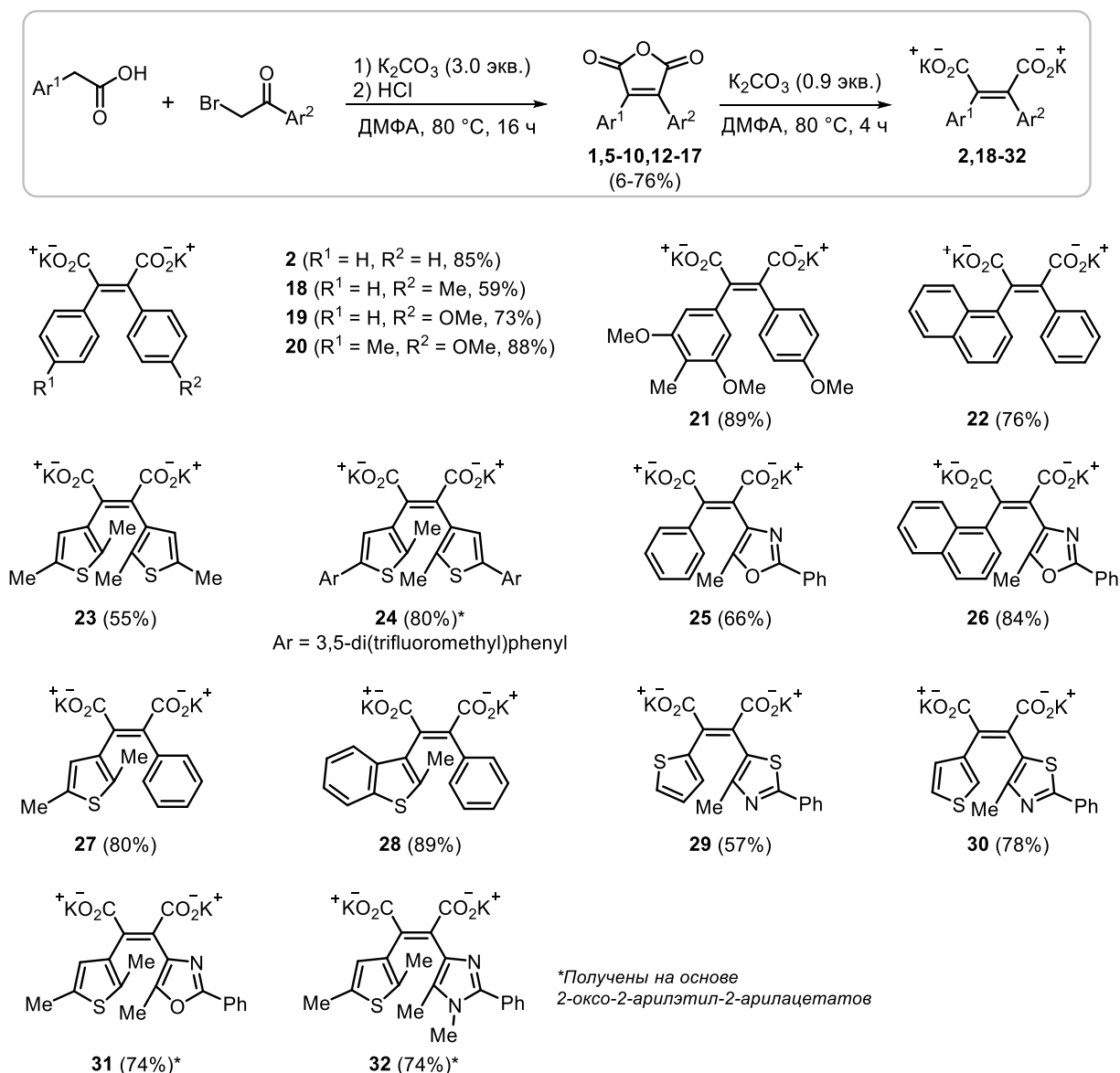
^a Выход **1**. ^b Выход **2**. ^c Выход **3**. ^d 1.9 эквивалента основания.

Далее была изучена возможность получения солей ДАМ при использовании других растворителей (в условиях опыта 2, нагрев 80 °C или температура кипения растворителя, Таблица 1). Был исследован широкий ряд растворителей, и практически во всех случаях наблюдалось образование **2**. Гидролиз **1** в водном растворе КОН приводит к образованию соли ДАМ **2** с высоким выходом 93% (Таблица 1, опыт 10). Однако в этом случае оперативный контроль конверсии КОН затруднителен. Аналогичный эксперимент с K₂CO₃ также приводит к образованию целевой соли с полной конверсией основания с выходом 77% (контроль при помощи ЯМР ¹³C, Таблица 1, опыт 11). Проведение реакции в воде требует стадии длительного упаривания растворителя, что в случае более сложных органических соединений может приводить к их деструкции. При использовании гексана, петролейного эфира, толуола и хлороформа выходы **2** были 20-29%. В остальных случаях (бензол, дихлорметан, диэтиловый эфир, ацетон, этилацетат, ацетонитрил) выходы составили менее 10%. Лучшие результаты были получены при использовании ДМСО и ТГФ, выходы составили 78% и 48%, соответственно. Использование в качестве растворителей метанола и этанола не приводило к образованию соли **2**. Проведение реакции

в *N*-метил-2-пирролидоне (НМП) способствует изменению направления реакции с образованием новых продуктов – производных оксирана (см. раздел 3).

Далее, используя найденные оптимальные условия реакции (Таблица 1, опыт 2), мы расширили ряд используемых фурандионов с целью получения солей ДАМ с различными ароматическими заместителями. Исходные циклические ангидриды **1**, **5-10**, **12-17** были синтезированы с выходами 6–76% конденсацией арилуксусных кислот и 1-арил-2-бромэтанов по известным литературным методикам (Схема 2); фурандион **11** был получен по реакции кросс-сочетания.¹

Схема 2. Синтез солей ДАМ.



С использованием 3,4-диарилфурандионов было получено четырнадцать солей диарилмалеиновых кислот **2,18-30** с выходами 55–89% (Схема 2). Соли **31** и **32** (выходы

¹ Соединение предоставлено профессором Lei You, Фуцзяньский институт исследования структуры материи CAS.

74%) были получены альтернативным путём на основе производных кетоэфира, вследствие трудностей выделения соответствующих фурандионов (см. далее). Соли ДАМ **2**, **18-32** были получены в виде стабильных твёрдых веществ, которые были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C в D_2O и масс-спектрометрии высокого разрешения. Исключением была соль **24**, содержащая два липофильных 3,5-ди(трифторметил)фенильных фрагмента. Это соединение плохо растворялось в воде, из-за чего для спектроскопии ЯМР и электронной спектроскопии была использована смесь вода / ацетонитрил (1:1).

Согласно данным спектроскопии ЯМР, полученные продукты не содержали примесей органических соединений. Однако при использовании избытка карбоната калия в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдался дополнительный пик карбонат-аниона в районе 165-170 м.д. Вероятно, химический сдвиг данного сигнала зависит от соотношения органической и неорганической солей. На рисунке 1 показан эксперимент по добавлению K_2CO_3 к раствору соли **2** в D_2O . Исходный образец содержит шесть пиков соединения в слабом поле (Рисунок 1, спектр 1). При добавлении 0.1 эквивалента K_2CO_3 появляется сигнал карбонат-аниона при 165.5 м.д. (Рисунок 1, спектр 2). Дальнейшее добавление основания приводит к смещению пика в низкочастотную область до 167.4 (0.5 экв.) и 167.9 (1 экв.) при увеличении его интенсивности (Рисунок 1, спектры 3,4). В спектре чистого карбоната калия обнаружен сигнал при 168.4 м.д. (Рисунок 1, спектр 5), что соответствует литературным данным.

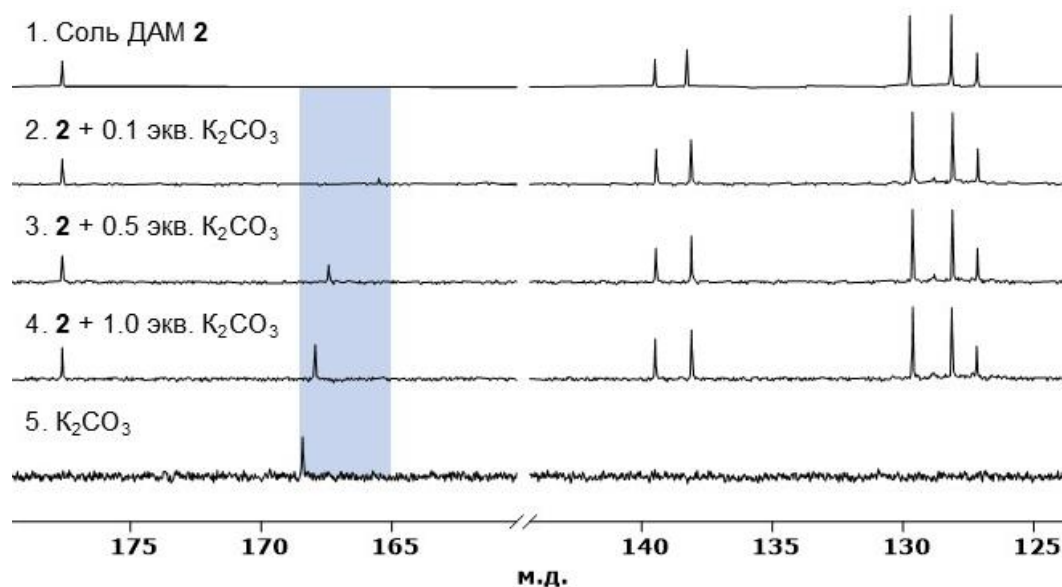
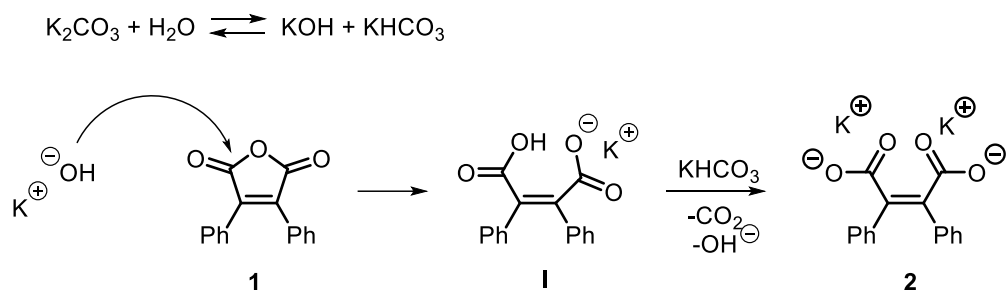


Рисунок 1. ЯМР ^{13}C спектры **2** в D_2O при добавлении K_2CO_3 ($c \approx 10^{-1} \text{ M}$).

Предполагаемый механизм образования калиевой соли дифенилмалеиновой кислоты изображен на Схеме 3. Взаимодействие карбоната калия с остаточным количеством влаги в растворителе приводит к образованию гидроксид-аниона, который в качестве нуклеофила

атакует атом углерода карбонильной группы с раскрытием циклического ангидрида **1** и образованием интермедиата **I**. Последний депротонируется с образованием целевой соли **2**.

Схема 3. Предполагаемый механизм образования солей ДАМ.



Использование 3,4-диарилфурандионов для получения несимметричных гетероарилзамещённых солей ДАМ имеет ограничения. Это связано со сложностью очистки соответствующих несимметричных гетероарилзамещённых ангидридов с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Например, 3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)фуран-2,5-дион **33** получить конденсацией 2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)уксусной кислоты и 2-бром-1-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этан-1-она не удалось. В связи с этим были исследованы альтернативные пути синтеза солей ДАМ.

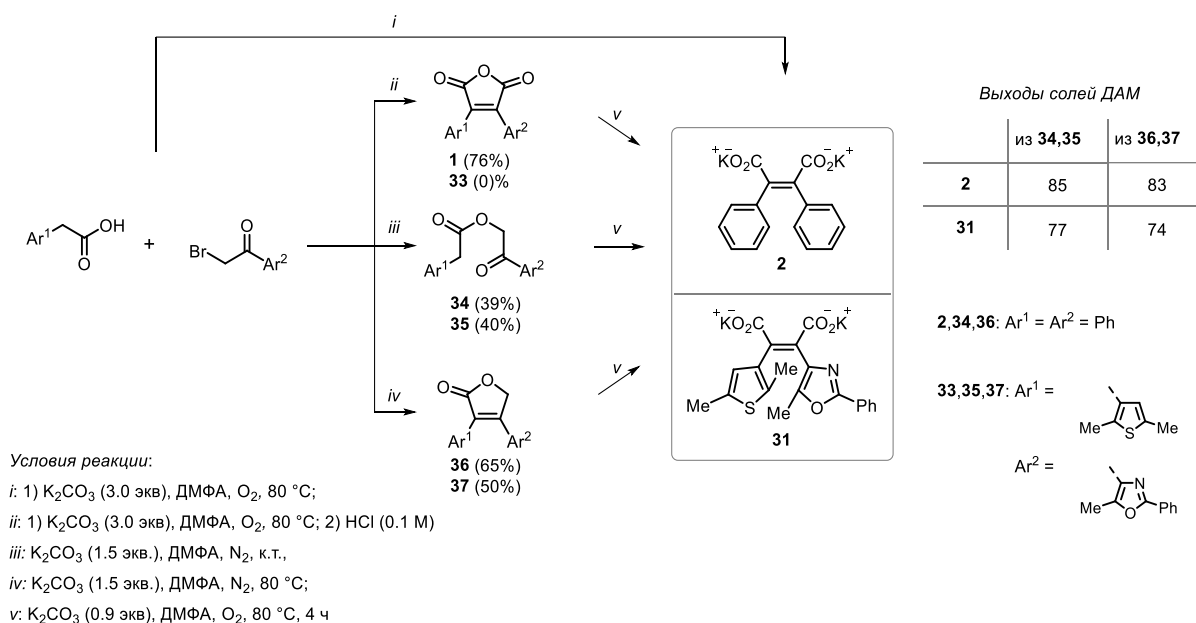
Первый альтернативный путь синтеза солей ДАМ состоит в использовании арилуksусных кислот и 1-арил-2-бромэтанонов (Схема 4). В этом подходе зафиксирована количественная конверсия исходных соединений (контроль конверсии с помощью ТСХ) и образование солей **2** и **31** в качестве единственных водорастворимых органических продуктов. Однако в этом случае соли ДАМ неотделимы от образующегося бромида калия, что уменьшает ценность данного подхода.

Следующий подход основан на использовании кетоэфиров **34**, **35** в качестве ключевых интермедиатов. Они были синтезированы конденсацией арилуksусных кислот и 1-арил-2-бромэтанонов (выходы 39-40%). Дальнейшая обработка недостатком карбоната калия (0.9 экв.) в ДМФА при нагревании приводила к образованию соответствующих солей ДАМ. Выход дифенилмалеата калия **2** составил 85% (исходя из **34**). Несимметричная соль **31** также была получена с высоким выходом 77% (исходя из **35**).

Аналогичным по эффективности является синтез солей ДАМ из фуранонов **36**, **37**. Последние были получены с выходами 50–65% напрямую из соответствующих арилуksусных кислот и 1-арил-2-бромэтанонов в инертной атмосфере и далее подвергались обработке K_2CO_3 в ДМФА. Выходы солей **2** и **31** оказались также высокими и составили 83% и 74%, соответственно. Таким образом, альтернативные методы синтеза с использованием кетоэфиров и фуранонов в качестве субстратов позволяют обойтись без

использования лабильных несимметричных дигетероарилзамещённых 3,4-диарилфуран-2,5-дионов и приводят к калиевым солям диарилмалеиновых кислот с хорошими выходами.

Схема 4. Альтернативные подходы синтеза ДАМ.



2 Конфигурация и устойчивость солей диарилмалеиновых кислот

Представлялось важным определить конфигурацию при двойной связи солей ДАМ. Этот вопрос был решён с использованием ядерного эффекта Оверхаузера в спектре ЯМР соли **25** и рентгеноструктурного анализа для алкилированной соли **2**.

В спектре ЯМР ^1H **25** наблюдались синглет метильной группы при 1.73 м.д. и протоны двух фенильных колец в области 7.06–7.17 м.д. Пространственное расположение заместителей в оксазольном кольце таково, что метильная и фенильные группы во 2-м и 5-м положениях находятся по разные стороны гетероцикла и проявление ядерного эффекта Оверхаузера между ними невозможно. Однако, в двумерном спектре NOESY наблюдались чёткие кросс-пики метильной группы и ароматических протонов, которые свидетельствовали о пространственной близости метила и второй фенильной группы, что доказывало *Z*-конфигурацию при двойной связи данной соли (Рисунок 2А).

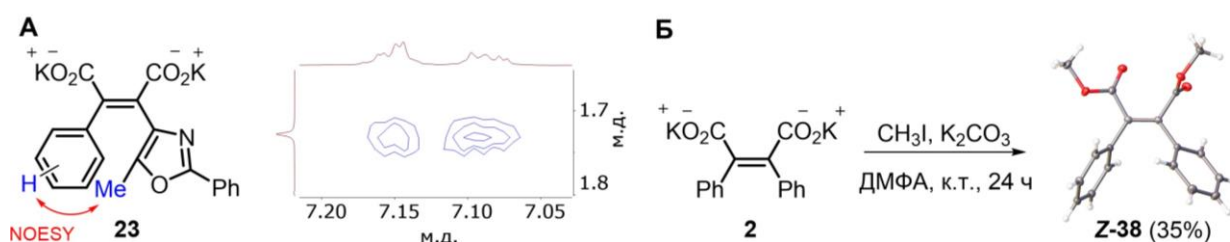


Рисунок 2. NOESY корреляция, подтверждающая *Z*-конфигурацию соли ДАМ **23** (А). Синтез и структура алкилированной соли **Z-38** по данным РСА (Б).

Также *Z*-конфигурация соли **2** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла его алкилированного производного **Z-38** (Рисунок 2Б). Последнее было синтезировано обработкой соли иодистым метилом в присутствии K₂CO₃ в ДМФА при комнатной температуре с выходом 35%. Возможность *Z*-/*E*-изомеризации в процессе алкилирования **2** была исключена путём сравнения спектров ЯМР ¹H для *E*-/*Z*-изомеров алкилированных и неалкилированных соединений. В спектре алкилированного производного **Z-38** наблюдается синглет метильной группы при 3.83 м.д. и сигналы фенильных колец в диапазоне 7.07–7.22 м.д. (Рисунок 3, спектр 1).

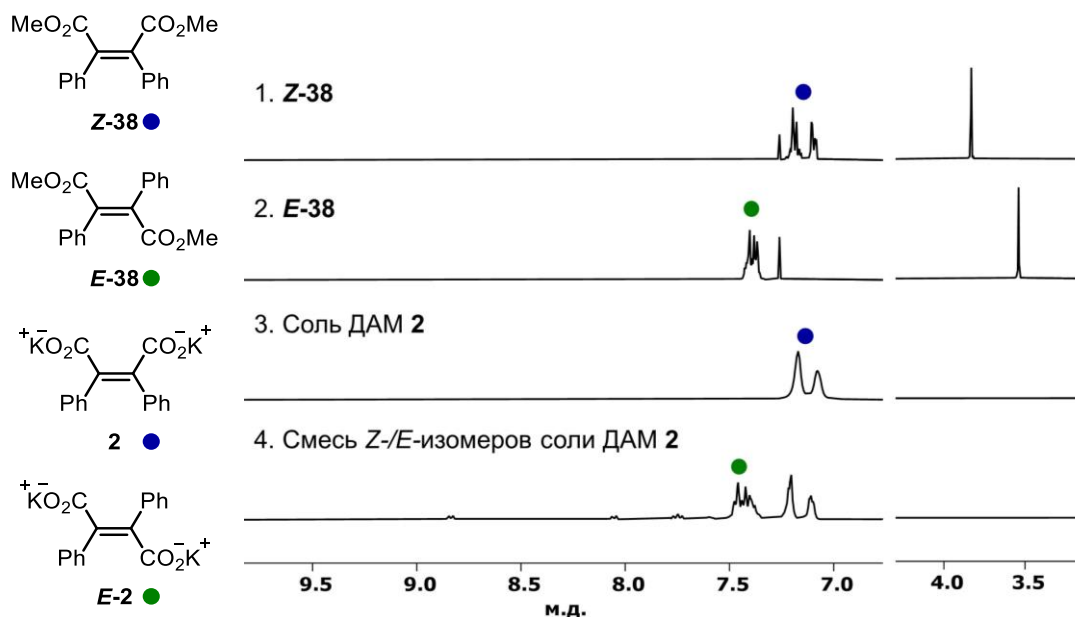


Рисунок 3. Сравнение спектров ¹H ЯМР для *Z*-/*E*-изомеров эфира **38** (CDCl₃, *c* ≈ 2 · 10⁻² М), соли ДАМ **2** и смеси её *Z*-/*E*-изомеров (D₂O, *c* ≈ 2 · 10⁻² М, смесь получена после облучения УФ (λ_{ex} = 365 нм) соли ДАМ **2**).

В спектре ЯМР ¹H его *E*-изомера, полученного алкилированием продуктов фотолиза соли **2**, наблюдается аналогичный набор сигналов, однако синглет метильной группы смещён в сильное поле и регистрируется при 3.54 м.д., а сигналы фенильных колец сдвинуты в слабое поле при 7.34–7.44 м.д. (Рисунок 3, спектр 2). Характер изменений в спектрах при переходе от *Z*- к *E*-изомеру сохраняется в случае фотолиза соли ДАМ **2**. Протонный спектр синтезированного образца содержит пару мультиплетов в диапазоне 7.00–7.25 м.д. (Рисунок 3, спектр 3). При облучении соли УФ светом (365 нм) в течении 9 часов наблюдается появление новых сигналов в диапазоне 7.34–7.50 м.д., соответствующих *E*-изомеру соли **2** (Рисунок 3, спектр 4).

Анализ этих данных ясно указывает на то, что соли ДАМ выделяются исключительно в виде *Z*-изомеров, что предопределено структурой их субстратов (фурандионов). Термодинамическая стабильность *Z*-стильбенов определяется высоким энергетическим

барьером активации *Z*-/*E*-изомеризации, что является хорошо известным фактом. Проведённые квантово-химические расчёты подтвердили стабильность *Z*-конфигурации изомеров (расчёт на уровне теории ω B97X-D/cc-pVTZ PCM).² Во всех случаях термодинамически предпочтительной оказалась *Z*-конфигурация изомеров. Энергетический барьер активации изомеризации **Z-38** в **E-38** составил 57 ккал/моль.

Термическую стабильность солей диарилмалеиновых кислот оценивали на примере соли **21** (Рисунок 4). В спектре ЯМР ¹H последней наблюдаются три синглета метильных групп при 3.77, 3.72 и 3.64 м.д., а также сигналы ароматических групп: синглет при 6.41 м.д., дуплеты при 7.04 и 6.83 м.д. (Рисунок 4, спектр 1). Водный раствор данной соли в D₂O хранили в темноте при комнатной температуре в присутствии кислорода воздуха. Раствор представлял собой прозрачную, бесцветную жидкость. За 60 дней вид раствора не изменился, образование побочных растворимых продуктов (например, *E*-изомера) не наблюдалось (Рисунок 4, спектр 4). Аналогичные результаты были получены для других солей ДАМ.

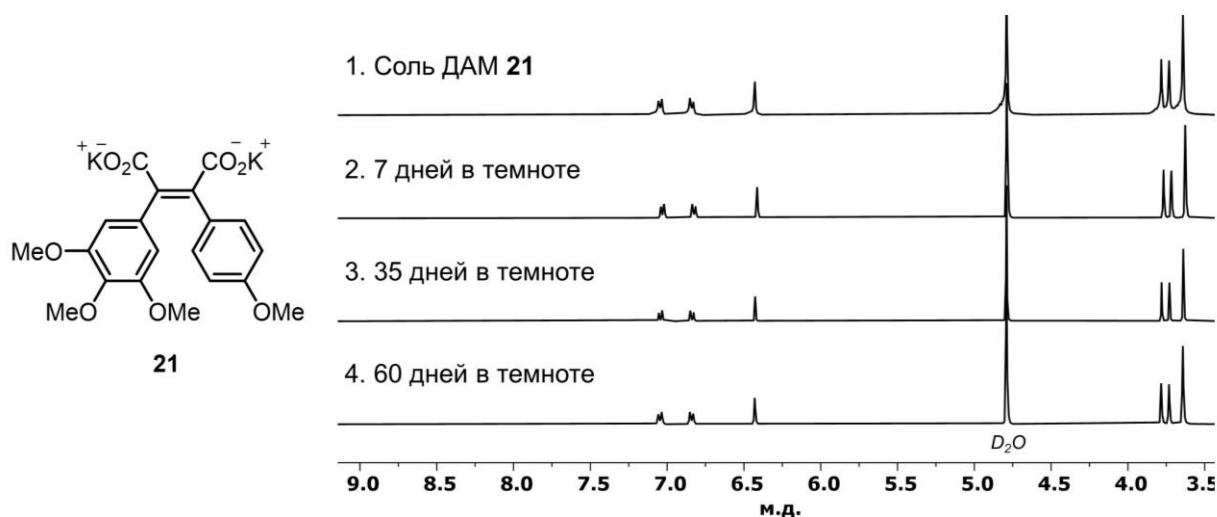


Рисунок 4. Термическая стабильность соли ДАМ **21** (D₂O, $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М).

Таким образом можно сделать вывод о том, что соли диарилмалеиновой кислоты были синтезированы исключительно в виде *Z*-изомеров, которые проявляют устойчивость к кислороду воздуха, гидролизу и изомеризации.

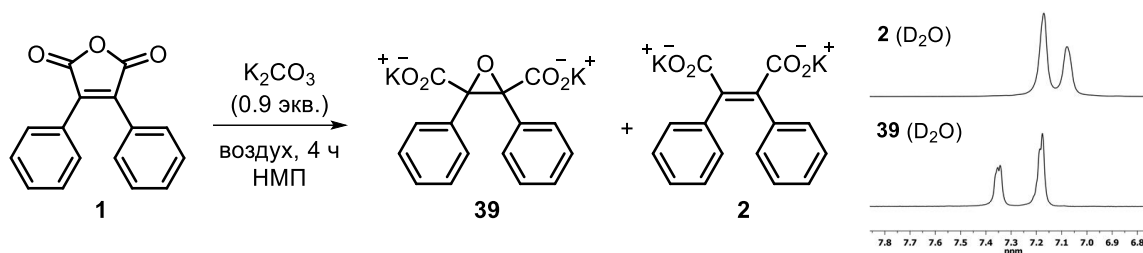
3 Синтез водорастворимых оксиранов

Использование *N*-метил-2-пирролидона (НМП) в качестве растворителя для синтеза солей ДАМ привело к неожиданному результату, образованию водорастворимых солей 2,3-диарилоксиран-2,3-дикарбоновых кислот. При обработке **1** карбонатом калия в НМП в присутствии кислорода воздуха наряду с ожидаемым дифенилмалеатом калия **2** был

² Расчёт выполнен младшим научным сотрудником ИрИХ СО РАН, к.х.н. С. А. Уханёвым.

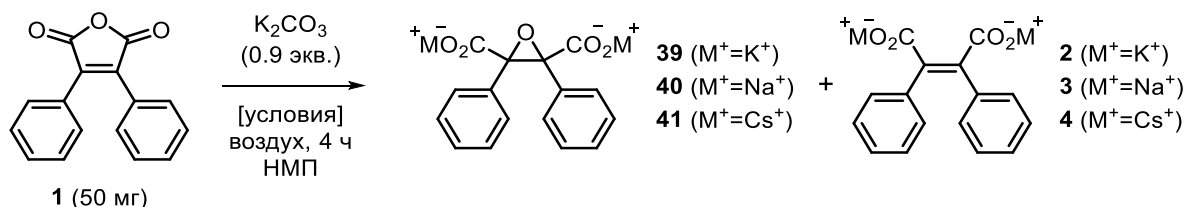
выделен 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилат калия **39**, являющийся продуктом окислительного раскрытия циклического ангидрида (Схема 5).

Схема 5. Синтез 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилата калия **39**.



Чтобы определить влияние условий реакции на соотношение солей **39** / **2**, была проведена серия экспериментов, результаты которых приведены в таблице 2. Реакции проводили с использованием 0.9 эквивалента K_2CO_3 для достижения полного превращения последнего. По аналогии с солями ДАМ, продукты выделяли осаждением сухим диэтиловым эфиром. Соотношение получаемых продуктов определяли с помощью спектроскопии ЯМР ^1H в дейтерированной воде. При комнатной температуре после завершения реакции (24 ч) соотношение составляло 43:57 (таблица 2, опыт 1). При температуре 80 °С полное превращение основания достигалось за 4 часа, при этом соотношение составляло уже 75:25 в пользу **39** (таблица 2, опыт 2).

Таблица 2. Оптимизация условий реакции для синтеза оксирана.



№	Основание	t , °C	c (2)	Растворитель	Соотношение солей оксирана : ДАМ, % ^a
1 ^b	K_2CO_3	к.т.	0.04 М	НМП (перегн.) ^c	43:57
2	K_2CO_3	80	0.04 М	НМП (перегн.)	75:25
3	K_2CO_3	80	0.04 М	НМП ^d	40:60
4 ^e	K_2CO_3	80	0.04 М	НМП (перегн.)	0:100
5 ^b	K_2CO_3	к.т.	0.02 М	НМП (перегн.)	84:16
6	K_2CO_3	80	0.02 М	НМП (перегн.)	93:7
7	Na_2CO_3	80	0.02 М	НМП (перегн.)	100:0
8	Cs_2CO_3	80	0.02 М	НМП (перегн.)	95:5
9	K_2CO_3	80	0.02 М	НМП (перегн.) + 3% H_2O	78:22

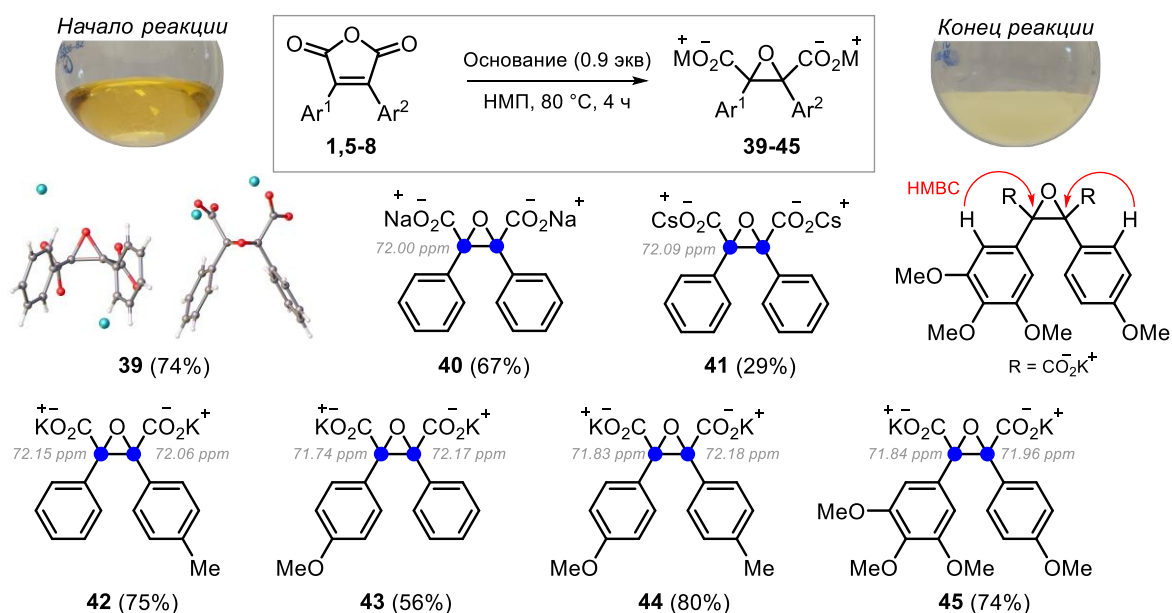
^a Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H . ^b 24 ч. ^c Свежеперегнанный растворитель.

^d «Сырой» НМП. ^e Атмосфера аргона.

Замена свежеперегнанного НМП на «старый» растворитель привела к увеличению количества соли ДАМ **2** (таблица 2, опыт 3). Решающая роль кислорода была продемонстрирована в атмосфере аргона, где продукт **39** не образовывался (таблица 2, опыт 4). Снижение концентрации **1** с 0.04 М до 0.02 М привело к увеличению доли оксирана **39** до 93 мол. % (таблица 2, опыт 6). Аналогичный эффект наблюдался в экспериментах при комнатной температуре (таблица 2, опыты 1, 5). Замена K_2CO_3 на Na_2CO_3 или Cs_2CO_3 также увеличила выход оксирана (таблица 2, опыт 7, 8) с образованием натриевой **40** и цезиевой **41** солей; в первом случае спектроскопия ЯМР не выявила соль ДАМ **3** (таблица 2, опыт 7). Отметим, что сигналы протонов фенильных групп в ЯМР ^1H спектрах солей **2-4** и **39-41** совпадают. Несмотря на то, что для начала реакции необходима влага, добавление 3% воды привело к снижению селективности (таблица 2, опыт 9).

Таким образом, проведение реакции в свежеперегнанном НМП на воздухе с нагреванием привело к селективному образованию оксирана. Для препаративного синтеза 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилата использовали карбонат натрия, и соответствующая оксирановая соль **40** была выделена с выходом 67% (Схема 6).

Схема 6. Синтез оксиранов.

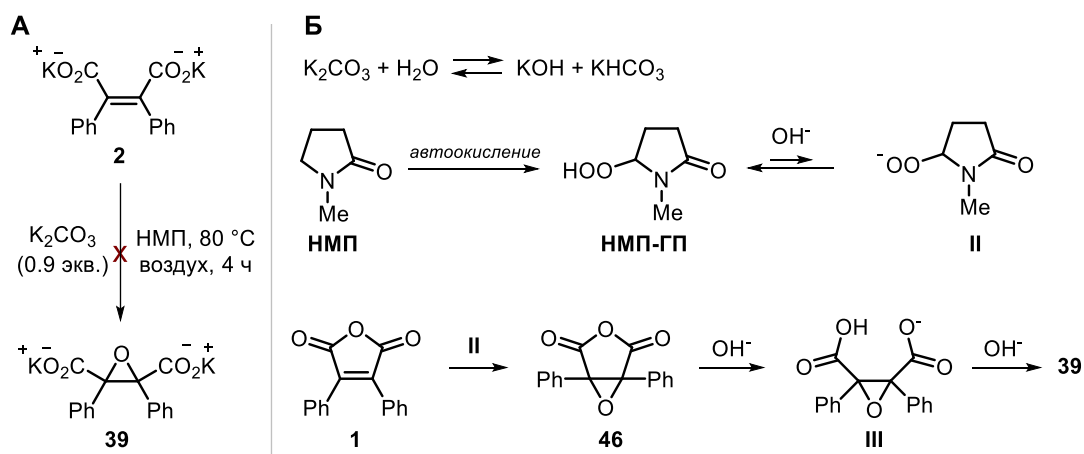


Удивительно, но в случае других замещённых 3,4-диарилфуран-2,5-дионов реакция с карбонатом калия не привела к образованию заметных количеств побочных солей диарилмалеиновых кислот (Схема 6). Среди прочего, был получен аналог природного соединения комбретастина А-4 (СА-4) **45**, выход составил 74%. Ограничением данного метода является использование объемного нафталина в качестве одного из заместителей в исходном фурандионе: соответствующий фурандион **9** с фенильным и α -нафтильным

заместителями не дал соответствующий оксиран. Несимметричный продукт **45** был использован для полного соотнесения сигналов методом двумерной спектроскопии ЯМР. В частности, были обнаружены четкие НМВС корреляции между атомами углерода оксирана (71.8 и 71.9 м.д.) и ароматическими протонами (Схема 6). Аналогичные четвертичные атомы углерода были обнаружены во всех остальных продуктах.

Структура 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилата калия **39** была однозначно подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла (Схема 6). Рентгеноструктурный анализ показал, что фенильные группы имеют *син*-конфигурацию. Это, а также тот факт, что при нагревании (80 °С) дифенилмалеата калия **2** в НМП в присутствии K₂CO₃ не образуется оксиран **39** (Схема 7А), указывает на то, что эпексидирование исходного 3,4-дифенилфуран-2,5-диона **1** происходит до последующего расщепления циклического ангидрида.

Схема 7. Попытка эпексидирования соли ДАМ **2** (А). Предполагаемый механизм образования оксиранов (Б).



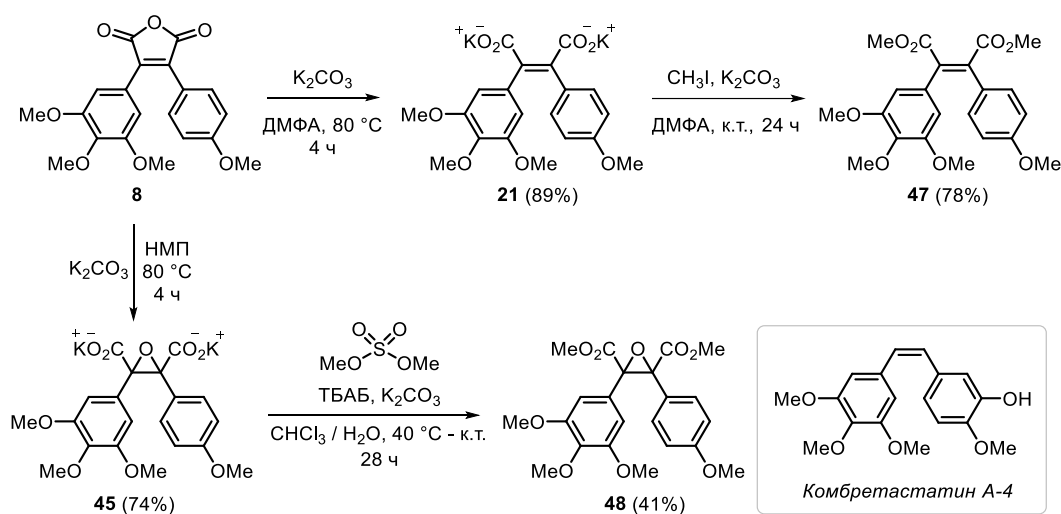
Возможный механизм образования водорастворимых оксиранов изображен на схеме 7Б. 5-Гидроперокси-1-метилпирролидин-2-он (НМП-ГП) образуется в результате автоокисления НМП; при его взаимодействии с основанием, предположительно, образуется более реакционноспособный пероксидный анион **II**, который служит для эпексидирования соединения **1** с образованием 1,5-дифенил-3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона **46**. Известно, что последнее является стабильным соединением. Однако в условиях реакции гидроксид-ионы, образующиеся из карбоната калия и следов воды, способствуют расщеплению циклического ангидрида с образованием конечного продукта **39**.

С точки зрения синтеза обнаруженная реакция представляет собой более быструю и экологичную альтернативу синтезу производных 2,3-диарилоксиран-2,3-дикарбоновых

кислот из 3,4-диарилфуран-2,5-дионов, дополняющую описанный ранее метод с использованием брома и гидроксида лития.

Разработанные методы получения солей ДАМ и оксиранов позволили получить соединения **21** и **45**, являющиеся ранее неизвестными аналогами природного соединения комбретастина А-4, проявляющего выраженную антипролиферативную активность. Для расширения ряда аналогов природного соединения, проведено алкилирование водорастворимых солей (Схема 8).

Схема 8. Синтез аналогов комбретастина А-4.



Синтез сложного эфира **47** протекал гладко (иодистый метил, ДМФА, карбонат калия; выход 78%), сложный эфир оксирана **48** в таких условиях получить не удалось. Он был получен только с использованием межфазного катализа с выходом 41% (Схема 8). Была проведена предварительная оценка цитотоксичности полученных соединений:³ соли ДАМ **21**, оксирана **45**, метилированных производных **47** и **48** в сравнении с исходной молекулой **8** и доцетакселом, известного химиотерапевтического препарата с противоопухолевой активностью широкого спектра действия. Оценка цитотоксической активности была произведена на пяти клеточных линиях: клеточная линия меланомы А375; клеточная линия немелкоклеточного рака лёгкого NCI-H1975; рак яичников клеточных линий SKOV3 и OVCAR5; клеточная линия MCF-7 рака молочной железы. Для оценки селективности тестируемых соединений по отношению к незлокачественным клеткам проведены модельные эксперименты с использованием клеточной линии железы иммортализованной фибробласты человека (hFB-hTERT). Соли **21** и **45**, а также алкилированное производное **48** демонстрировали отсутствие цитотоксической активности в тестируемом диапазоне

³ Биологические исследования выполнены в лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (заведующий лабораторией, к.б.н. А.М. Щербаков).

концентраций (от 1.56 до 25 мкМ). Соединение **47** продемонстрировало более высокую активность по отношению к гормонально-зависимым клеточным линиям рака молочной железы MCF-7 и меланомы A375, при значениях IC_{50} 17.1 и 17.3 мкМ соответственно. Анализ данных свидетельствует о том, что соединение со сложноэфирными группами **47** демонстрирует большую активность по сравнению с солями. Присутствие двойной связи также благоприятно сказывается на активности соединения, в отличие от цикла оксирана. Таким образом, полученные водорастворимые аналоги комбретастина А-4 **21** и **45** могут быть использованы в качестве полупродуктов для дальнейшей модификации.

4 Фотохимические свойства

В большинстве своём, полученные соли ДАМ были хорошо растворимы в воде, что позволило перейти к изучению их обратимых и необратимых фотохимических реакций. В качестве растворителей использовались дейтерированная (ЯМР эксперименты) или дистиллированная вода (препаративный фотолиз), а также фосфатный буфер с показателем кислотности, равным 7 (спектрофотометрия). Фотолиз, как правило, проводился при облучении светом УФ лампы ($\lambda_{\max} = 365$ нм) и LED источников синего ($\lambda_{\max} = 465$ нм) и зелёного света ($\lambda_{\max} = 512$ нм) с использованием химической посуды из боросиликатного стекла. Фотореакции с использованием УФ света с максимумами при 254 и 312 нм осуществляли в кварцевой посуде.

4.1 Окислительная фотоциклизация

Соли ДАМ **2**, **18-22**, как близкие аналоги стильбенов, подвергаются окислительной циклизации с образованием производных фенантрена (Рисунок 5А). Облучение **2** УФ светом (365 нм) в D₂O привело к постепенному появлению новых сигналов в спектре ЯМР ¹H (Рисунок 5Б, спектр 2). В начальный момент облучения наблюдалось появление сигналов в области 7.34–7.50 м.д. (Рисунок 5Б, спектр 3), в дальнейшем появились дополнительные мультиплеты в области 7.70–8.90 м.д., в частности, два дуплета при 8.05 и 8.85 м.д. (Рисунок 5Б, спектр 4). При этом, во время продолжительного облучения второй продукт становился основным (Рисунок 5Б, спектр 5). Полное превращение субстрата достигалось через 240 ч реакции. Первым продуктом являлся *E*-изомер исходной соли **E-2**, тогда как второй продукт представлял собой фенантрен **49**, образующийся при окислении интермедиата реакции Мэллори – 4*a*,4*b*-дигидрофенантрена **2b**. Препаративная фотореакция в воде (86 мг, $c = 1.25 \cdot 10^{-3}$ М, время облучения составило 273 ч) привела к получению смеси с таким же составом. Для выделения и характеристики, продукты были «переведены» из водной среды в органическую путём алкилирования иодистым метилом с

последующей очисткой колоночной хроматографией. Были идентифицированы два продукта: метилдифенилмалеат **E-38** и фенантрен **50**, выделенные с выходами 28% и 57% соответственно, строение которых было доказано спектроскопией ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрией высокого разрешения.

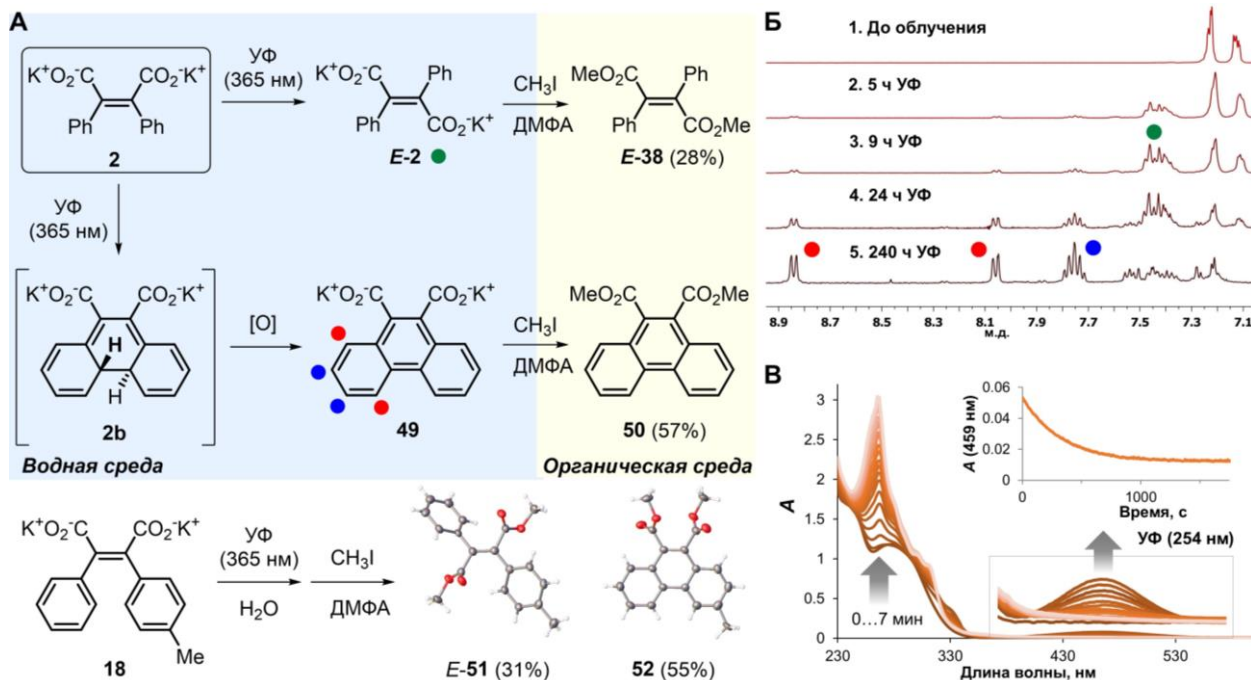


Рисунок 5. Фотореакция соли ДАМ **2** в воде; синтез и молекулярные структуры фотопродуктов **E-51** и **52** (А). Спектры ЯМР ^1H соли ДАМ **2** (D₂O, $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм) (Б). Спектр поглощения фотореакции соли ДАМ **2** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ нм) в H₂O (фосфатный буфер pH = 7.00, $c \approx 10^{-4}$ М) и термический распад окрашенного интермедиата **2b** (В).

Аналогичный результат был получен для других фенил-содержащих солей **18-22**. Полное исчезновение исходных солей в препаративных экспериментах происходило в течении 56-76 ч ($c = 1.25 \cdot 10^{-3}$ М), что практически в три раза меньше, чем в случае соли **2**. Вероятно, введение электрондонорных заместителей в ароматические остатки способствует ускорению фотохимической реакции. Разделение и подтверждение структур фотопродуктов также проводилось алкилированием смеси с последующей очисткой колоночной хроматографией. Практически во всех случаях удалось выделить оба фотопrodukта. Выходы соответствующих *E*-изомеров варьируются в диапазоне 24–31%, выходы алкилированных производных фенантронов составляют 3–66%. Дополнительное подтверждение структуры алкилированных фотопродуктов получено с помощью рентгеноструктурного анализа, например, в случае метилированной соли **18** удалось получить кристаллы обоих продуктов: **E-51** и **52** (Рисунок 5А).

Фотолиз **2** в фосфатно-буферном растворе ($\text{pH} = 7.00$) позволил зафиксировать соответствующий *4a,4b*-дигидрофенантрен **2b**, малостабильный интермедиат реакции Мэллори (Рисунок 5В). Это соединение имеет максимум поглощения при 459 нм благодаря системе сопряженных π -связей. Моделирование спектра поглощения **2b** с помощью квантово-химических расчетов дало значение 490 нм (уровень теории M05-2X/6-31G(d)/PCM // TD-M05 /6-31G(d)/PCM). Интермедиат **2b** было термически нестабильным и быстро обесцвечивалось в темноте. В присутствии воздуха период полураспада этих соединений составлял около 200 с, а в насыщенной азотом воде $t_{1/2}(\mathbf{2b}) = 300$ с. Согласно литературным данным, продукт фотоциклизации незамещенного стильбена (*4a,4b*-дигидрофенантрен) обладает аналогичной стабильностью, что позволяет предположить, что влияние карбоксилат-анионов на стабильность **2b** незначительно.

Похожая картина наблюдалась в спектрах поглощения для солей **18-22**. При этом для метил-замещенной соли **18** также удалось зафиксировать соответствующий интермедиат окислительной циклизации **18b** с максимумом поглощения при 462 нм. В других случаях аналоги *4a,4b*-дигидрофенантрена не наблюдались, что может быть связано с влиянием метоксильных и нафтильного заместителей в структуре соли на скорость реакции. По окончании фотолиза в спектрах поглощения всех исследованных солей наблюдалась интенсивная полоса в ультрафиолетовой области, характерная для фенантрена.

Таким образом, основными фотопродуктами фотолиза солей **2, 18-22** оказались соответствующие фенантрены, образующиеся в результате 6π -циклизации с последующим окислением. Побочным процессом является *Z*-/*E*-изомеризация, которая является квазинеобратимой, вероятно, из-за низкого квантового выхода *E*-/*Z*-изомеризации.

4.2 Фотопереключение

Следующей изученной фотохимической реакцией было обратимое переключение производных тиофена **23** и **24** под действием УФ и видимого света (Рисунок 6А, 6Б). В спектре ЯМР ^1H соль ДАМ **23** в D_2O наблюдаются два синглета метильных групп при 2.01 и 2.28 м.д., а также синглет гетероароматического протона при 6.28 м.д. (Рисунок 6В, спектр 1). Облучение в течение 4.5 ч (УФ свет (254 нм), кварцевая кювета) приводило к образованию нового соединения, характеризующегося тремя синглетами при 1.98, 2.11 и 6.20 м.д. (Рисунок 6В, спектр 2). Данные сигналы соответствуют циклическому изомеру **23b**, конверсия составила около 40%. Последующее облучение синим светом (465 нм) привело к восстановлению исходного спектра (Рисунок 6В, спектр 3). Однако более продолжительное облучение УФ светом (23 ч) привело к образованию двух новых продуктов с пиками ароматических протонов при 6.32 и 6.59 м.д. (Рисунок 6В, спектр 4).

Данные сигналы соответствуют *E*-изомеру **23** и производному 1,5*a*-дигидро-5,6-дитиааценафтилена **53**. Последний является продуктом необратимой 1,2-диотропной перегруппировки, ограничивающей фотопереключение диарилэтенов на основе тиофена.

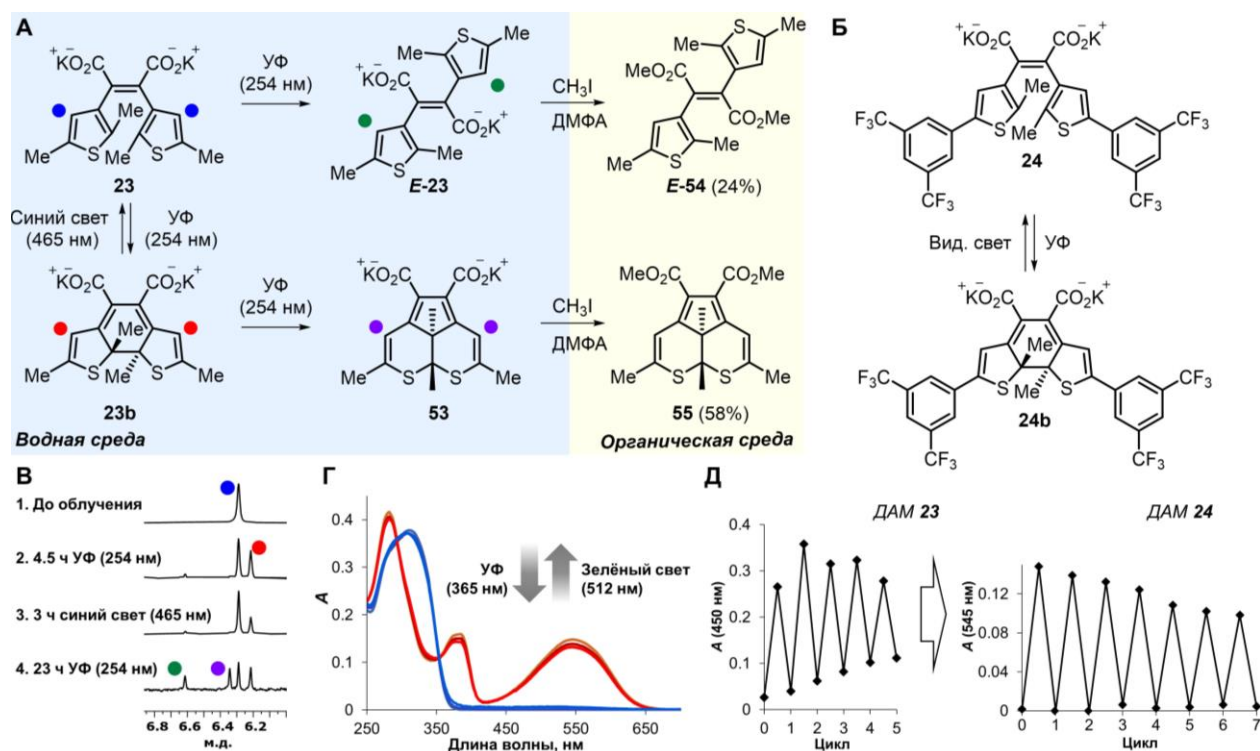


Рисунок 6. Фотореакция солей **23** (А) и **24** (Б) в воде. Спектр ЯМР ^1H соли ДАМ **23** (D_2O , $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ нм) и видимым светом ($\lambda_{\text{ex}} = 465$ нм) (В). Изменения в УФ-видимых спектрах соли ДАМ **24** в течение трёх циклов циклизации-рецикликации в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) ($c \approx 10^{-4}$ М, фосфатный буфер $\text{pH} = 7.00$) (Г). Множественное фотопереключение солей ДАМ **23** и **24** в H_2O и $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (фосфатный буфер $\text{pH} = 7.00$) соответственно (Д).

Проведение препаративного фотолиза УФ светом (365 нм, кварцевое стекло, $c = 1.25 \cdot 10^{-3}$ М) в течении 22.5 ч привело к образованию аналогичной смеси. Структуры обоих фотопродуктов были подтверждены путём алкилирования реакционной смеси и последующим выделением продуктов **E-54** и **55** с выходами 24% и 58%, соответственно. Структура **55** ($\lambda_{\text{max}} = 510$ нм) была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения, в частности в углеродном спектре нами наблюдались сигналы при 63.9 и 52.6 м.д. характерные для данной аннелированной системы.

Для уменьшения вклада диотропной перегруппировки структура **23** была модифицирована. Ранее было показано, что образование побочных фотопродуктов можно подавить путём введения электроакцепторных заместителей в периферию тиенильных

остатков. Оптимальными заместителями для этого являются 3,5-ди(трифторметил)фенильные группы, вследствие чего была синтезирована соль **24**. Она была плохо растворима в воде, поэтому эксперименты проводились в растворах вода / ацетонитрил (1:1).

Фотолиз соли **24** УФ светом (365 нм) в течении 20 ч приводит к образованию циклического изомера **24b** с конверсией 84% (Рисунок 6Б), что в два раза больше чем для **23**. Облучение полученной смеси синим светом (465 нм) в течении 4 часов приводит к полному исчезновению циклического изомера **24b** с восстановлением протонного спектра исходной соли **24**. Фотопереключение также было изучено с помощью электронной спектроскопии (Рисунок 6Г). В отличие от **23**, **24** переключался между двумя изомерами с незначительным вкладом побочных процессов. Исходный изомер **24** бесцветен с интенсивной полосой при 315 нм ($\epsilon = 24500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). При облучении УФ светом возникает заметная полоса поглощения циклического изомера **24b** при 545 нм ($\epsilon = 10900 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), которая полностью исчезает при облучении зелёным светом. Квантовый выход циклизации (Φ_{24-24b}) **24** составил 0.083, что в полтора раза эффективнее по сравнению с солью ДАМ **23**. Квантовый выход рециклизации (Φ_{24b-24}) **24** составил 0.004. В отличие от **23**, **24** демонстрирует переключение между двумя изомерами, сопровождающееся незначительным влиянием побочных процессов (Рисунок 6Д). При исследовании абсорбции после 7 циклов был обнаружен лишь незначительный вклад *E*-изомера (плечо при 370–380 нм). Введение 3,5-ди(трифторметил)фенильных заместителей позволило подавить не только диотропную перегруппировку, но и побочный процесс *Z*-/*E*-изомеризации.

Следующей модификацией для улучшения фотопереключаемых свойств солей ДАМ была замена одного тиофенового остатка на азолы (оксазол и имидазол), поскольку аналогичные ДАЭ циклопентенового ряда обладают хорошими характеристиками. Так, соли **31** и **32** проявляли фотопереключаемые свойства под действием УФ (312 нм) и синего света (465 нм). Конверсия образования циклических изомеров не превышала 40%. Более длительное длительное УФ облучение солей **31** и **32** приводило к образованию сложной смеси продуктов деградации, идентифицировать которые не удалось.

Таким образом, соли ДАМ с остатками тиофена, оксазола и имидазола проявляют типичные для диарилэтанов фотопереключаемые свойства. При этом наблюдается заметная деградация этих соединений; в случае **23** она связана с необратимыми *Z*-/*E*-изомеризацией и 1,2-диотропной перегруппировкой. Применение ранее описанного подхода позволило улучшить фотопереключаемые свойства дитиенильной соли ДАМ и получить фотопереключатель **24** с приемлемой усталостной устойчивостью.

4.3 Фотоперегруппировка

В данном разделе описаны результаты исследования солей ДАМ, способных подвергаться необратимой фотоперегруппировке с раскрытием гетероарильного цикла. Первым представителем солей данного типа является фенил-/оксазолил-замещённая соль **25** (Рисунок 7А). До облучения спектр ЯМР ^1H данной соли содержит синглет метильной группы при 1.73 м.д. и протоны двух фенильных колец в области 7.06–7.17 м.д. (Рисунок 7Б, спектр 1). Облучение **25** УФ светом (365 нм) в течении 5 часов привело к почти количественному превращению в производное нафталина **56** с характерными сигналами дублетов при 7.95 и 8.05 м.д. (Рисунок 7Б, спектр 4), образуемый вследствие фотохимической 6 π -циклизации с последующей миграцией протона и раскрытием оксазольного цикла в **25b**. Вклад *Z/E*-изомеризации был незначительным.

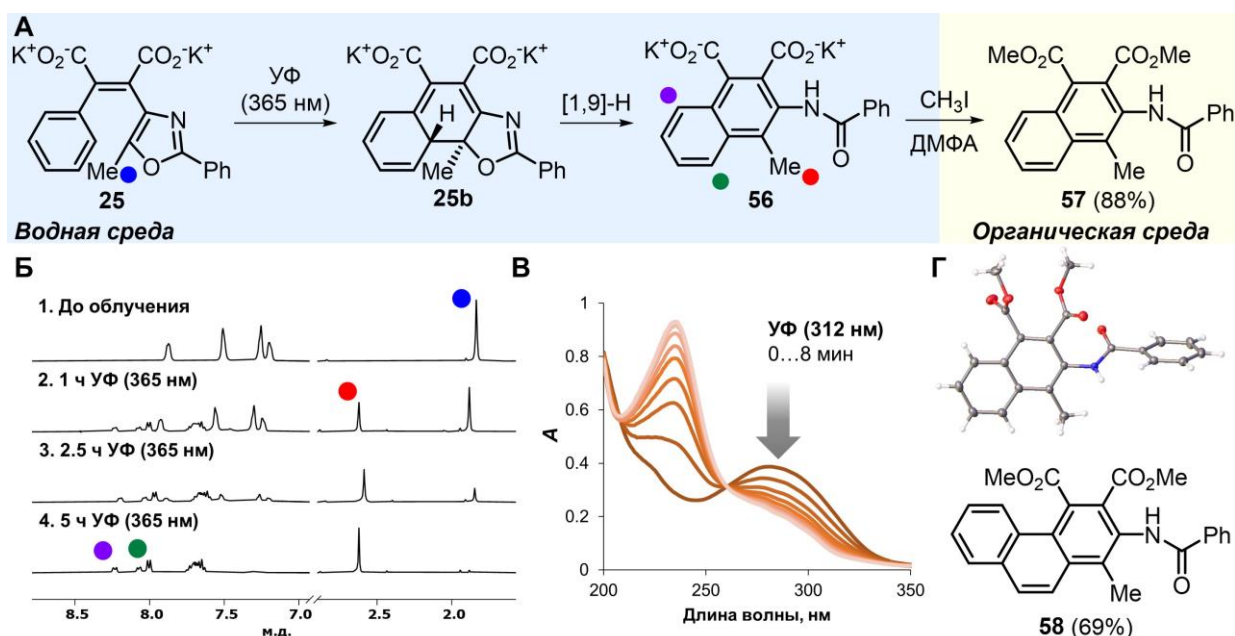


Рисунок 7. Фотореакция соли ДАМ **25** в воде (А). Спектр ЯМР ^1H соли ДАМ **25** (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм) (Б). Спектр поглощения соли ДАМ **25** при облучении УФ (312 нм) в H_2O (фосфатный буфер pH = 7.00, $c \approx 10^{-4}$) (В). Молекулярная структура фотопродукта **57** и структура продукта **58** (Г).

Препаративный фотолиз **25** с последующим алкилированием иодистым метилом позволили получить производное нафталина **57** с выходом 88%. Его структура была подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрией высокого разрешения и данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 7Г). Спектр соли **25** в воде характеризуется полосой поглощения с максимумом 285 нм (Рисунок 7В). Облучение УФ светом (312 нм) приводит к снижению интенсивности полосы при 285 нм и появлению

новой полосы при 235 нм. Фотоперегруппировка **25** протекает селективно, о чем говорит изобестическая точка при 260 нм. Аналогично родственным диарилэтенам, ключевой интермедиат фотоперегруппировки **25b** не наблюдался во время фотолиза из-за быстрой миграции протона. Селективный характер фотоперегруппировки позволил измерить квантовый выход $\Phi_{25 \rightarrow 56}$, который составил 0.33. Это значение сопоставимо с квантовыми выходами соответствующих ДАЭ, измеренными в ацетонитриле.

Аналогичная фотоперегруппировка наблюдалась для соли **26**, где фенильное кольцо в **25** было заменено нафтильным. Облучение УФ светом (365 нм) привело к образованию соответствующего фенантрена. Препаративный фотолиз с последующим алкилированием и очисткой колоночной хроматографией позволил выделить и охарактеризовать продукт **58** (выход 69%, Рисунок 7Г). Время полного облучения до образования фотопродукта составило 25 ч. Отличие по сравнению с солью ДАМ **25** состояло в отсутствии изобестической точки, свидетельствующей о протекании побочного процесса, вероятно, *Z*-/*E*-изомеризации. Также удалось зафиксировать интермедиат **26b**, отвечающий за появление полосы поглощения при 427 нм. Похожая картина образования новых фотопродуктов (резонансы в диапазоне 7.96–8.21 м.д.) наблюдается для солей ДАМ **27** и **28**, в которых оксазольный фрагмент заменён на тиофен или бензотиофен. Фотоперегруппировка несимметричных дигетарилзамещённых солей ДАМ на основе тиофена и тиазола **29**, **30** сопровождалась фотодеструкцией и образованием трудноразделимой смеси продуктов.

В целом, полученные соли ДАМ могут подвергаться трём типам фотохимических реакций диарилэтенон, связанных с 6 π -циклизацией. Два из них представляют собой необратимые светоиндуцированные реакции: окислительная реакция, приводящая к трициклическим ароматическим соединениям (реакция Мэллори) и необратимая фотоперегруппировка в бициклические ароматические продукты. Третий тип фотохимической реакции представляет собой обратимое переключение между исходным и циклическим изомерами. Таким образом, соли ДАМ представляют собой первое универсальное семейство диарилэтенон, сохраняющее все типы реакционной способности в воде. Дальнейшее развитие этого семейства соединений может заключаться в создании нового семейства красителей для флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения (посредством использования в качестве ароматических заместителей *S,S*-диоксида бензотиофена), развитии подходов к получению флуоресцентных микрокристаллов полиароматических соединений в воде, синтеза и модификации супрамолекулярных структур в водных средах. Также, предложенный нами подход может быть расширен на другие классы фотоактивных соединений, например, переключаемые фульгиды.

ВЫВОДЫ

- 1) Проведено первое комплексное исследование солей диарилмалеиновых кислот (ДАМ) в качестве индивидуальных органических соединений. Разработаны методы получения солей ДАМ исходя из доступных 3,4-диарилфуран-2,5-дионов, 3,4-диарилфуран-2(5*H*)-онов и 2-оксо-2-арилэтил-2-арилацетатов. Синтезирован ряд солей ДАМ с ароматическими заместителями на основе бензола, нафталина, тиафена, оксазола, бензотиафена, имидазола и тиазола.
- 2) Показано, что 2,3-диарилмалеаты калия являются первым универсальным семейством диарилэтенон, вступающих в необратимые и обратимые фотореакции в воде, в ряде случаев без потери эффективности. Предложен подход для анализа смесей водорастворимых фотопродуктов солей ДАМ посредством алкилирования, позволяющего осуществить перенос соединений из водной среды в органическую. Впервые описано протекание фотоперегруппировки диарилэтенон на основе оксазола и тиафена в воде. Показан вклад квазиобратимой *Z/E*-изомеризации в фотопревращения солей ДАМ.
- 3) Обнаружен первый tandemный процесс эпоксидирования *in situ* генерируемым гидропероксидом *N*-метил-2-пирролидона в присутствии карбонатов металлов, сопровождаемый раскрытием циклического ангидрида. Разработан метод синтеза водорастворимых солей 2,3-диарилоксиран-2,3-дикарбоновых кислот.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. **Bolotova, I. A. (Belousova, I. A.)** 2,3-Diarylmaleate salts as a versatile class of diarylethenes with a full spectrum of photoactivity in water // **I. A. Bolotova (I. A. Belousova)**, A. O. Ustyuzhanin, E. S. Sergeeva, A. A. Faizdrakhmanova, Y. Hai, A. V. Stepanov, I. A. Ushakov, K. A. Lyssenko, L. You, A. G. Lvov // *Chem. Sci.* **2023**, 14, 9553-9559 (DOI: 10.1039/D3SC02165C).
2. **Болотова, Ю. А. (Белюсова, Ю. А.)** Бензоаннелирование ароматических гетероциклов: применение в 21 веке / **Ю. А. Болотова (Ю. А. Белюсова)**, А. М. Кавун, В. З. Ширинян, А. Г. Львов // *Успехи химии* **2025**, 94, RCR5163 (DOI: 10.59761/RCR5163).
3. **Belousova, I. A.** Oxidative cleavage of 3,4-diarylfuran-2,5-diones towards oxiranes using NMP / potassium carbonate // **I. A. Belousova**, S. V. Kurmygina, S. A. Ukhanev, F. B. Bogdanov, A. O. Ustyuzhanin, I. A. Ushakov, A. A. Anisimov, A. M. Scherbakov, A. G. Lvov // *Org. Biomol. Chem.* **2026**. (DOI: 10.1039/D6OB01300G).
4. **Белюсова, Ю. А.** Синтез водорастворимых солей диарилмалеиновых кислот / **Ю. А. Белюсова**, С. В. Курмыгина, А. Г. Львов // *Изв. АН. Сер. хим.* **2026**, 75 (10), принято к публикации.

5. **Болотова, Ю. А. (Белюсова, Ю. А.)** Первый универсальный класс диарилэтенон с полным спектром фотоактивности в воде / **Ю. А. Болотова (Ю. А. Белюсова)**, А. О. Устюжанин, Е. С. Сергеева, А. А. Файзрахманова, Х. Ю, А. В. Степанов, И. А. Ушаков, К. А. Лысенко, Л. Ю, А. Г. Львов // Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск. – 2023. – С. 116.
6. **Болотова, Ю. А. (Белюсова, Ю. А.)** Первый универсальный класс диарилэтенон с полным спектром фотоактивности в воде / **Ю. А. Болотова (Ю. А. Белюсова)**, А. О. Устюжанин, Е. С. Сергеева, А. А. Файзрахманова, Х. Ю, А. В. Степанов, И. А. Ушаков, К. А. Лысенко, Л. Ю, А. Г. Львов // Сборник тезисов Международной конференции по химии «Байкальские чтения 2023». – Иркутск. – 2023. – С. 65.
7. **Болотова, Ю. А. (Белюсова, Ю. А.)** Универсальный класс водорастворимых диарилэтенон с полным спектром фотоактивности / **Ю. А. Болотова (Ю. А. Белюсова)**, А. О. Устюжанин, Е. С. Сергеева, А. А. Файзрахманова, Х. Ю, А. В. Степанов, И. А. Ушаков, К. А. Лысенко, Л. Ю, А. Г. Львов // Сборник тезисов Всероссийской научной школы-конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». Красновидово. – 2024. – С. 25.
8. **Bolotova, I. A. (Belousova, I. A.)** Diarylmaleate salts as a versatile class of diarylethenes with a full spectrum of photoactivity in water / **I. A. Bolotova (I. A. Belousova)**, A. O. Ustyuzhanin, E. S. Sergeeva, A. A. Faizdrakhmanova, Y. Hai, A. V. Stepanov, I. A. Ushakov, K. A. Lyssenko, L. You, A. G. Lvov // Book of abstracts of XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2024». – St Petersburg. – 2024. – P. 407.
9. **Bolotova, I. A. (Belousova, I. A.)** Full spectrum of photoactivity in water of 2,3-diarylmaleate salts / **I. A. Bolotova (I. A. Belousova)**, A. O. Ustyuzhanin, E. S. Sergeeva, A. A. Faizdrakhmanova, Y. Hai, A. V. Stepanov, I. A. Ushakov, K. A. Lyssenko, L. You, A. G. Lvov // Book of abstracts of International Conference «New Emerging Trends in Chemistry» Conference». – Yerevan, Armenia. – 2025. – P. 71.

*Спектральные данные получены с использованием материально-технической базы
Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН*

*Работа выполнена при поддержке грантов РНФ (21-13-00391, 25-73-20104) и
Министерства науки и высшего образования в рамках молодежной лаборатории (FZZS-
2021-0006, FZZS-2024-0001)*