

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Иркутский национальный исследовательский
технический университет»

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук»

На правах рукописи



БЕЛОУСОВА ЮМЖАНА АРСАЛАНОВНА

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

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Андрей Геннадьевич Львов

Иркутск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

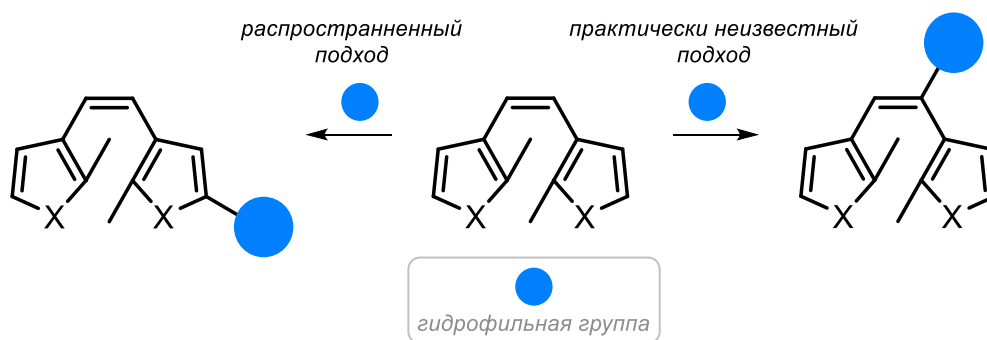
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Водорастворимые светочувствительные диарилэтены: дизайн и применение (литературный обзор)	7
1.1 Синтетический подход.....	10
1.2 Супрамолекулярный подход	29
1.3 Синтез водорастворимых диарилэтенев.....	38
1.4 Заключение	44
ГЛАВА 2. Соли диарилмалеиновых кислот: синтез и фотохимические свойства (обсуждение результатов)	46
2.1 Синтез водорастворимых солей	46
2.1.1 Синтез солей диарилмалеиновых кислот	46
2.1.2 Конфигурация и устойчивость солей диарилмалеиновых кислот	54
2.1.3 Синтез водорастворимых оксиранов	59
2.2 Фотохимические свойства	67
2.2.1 Окислительная фотоциклизация	67
2.2.2 Фотопереключение	75
2.2.3 Фотоперегруппировка.....	81
Глава 3. Экспериментальная часть	86
3.1. Синтез субстратов	91
3.2. Синтез водорастворимых солей	99
3.3. Синтез алкилированных производных.....	108
3.4 Препаративные фотореакции солей диарилмалеиновых кислот	112
ВЫВОДЫ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121
ПРИЛОЖЕНИЯ	142

ВВЕДЕНИЕ

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) диарилэтенон активно используется для создания водорастворимых агентов для фотофармакологии и биовизуализации, тогда как необратимые фотореакции диарилэтенон в воде практически неизвестны.

Растворимость диарилэтенон 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 1.1). На сегодняшний день в арсенале химиков отсутствуют синтетические подходы, обеспечивающие быстрый доступ к водорастворимым диарилэтенам с различными ароматическими заместителями.

Схема 1.1. Основные подходы получения водорастворимых диарилэтенон.



Цель работы – разработка первого универсального семейства водорастворимых светочувствительных диарилэтенон, 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-дионон, 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 2,3-диарилмалеаты калия являются первым универсальным семейством диарилэтанов, вступающих в необратимые и обратимые фотореакции в воде, в ряде случаев без потери эффективности. Впервые описано протекание фотоперегруппировки диарилэтанов в воде. Показан вклад квазиобратимой *Z/E*-изомеризации в фотопревращениях солей ДАМ. Обнаружен первый пример tandemного эпоксидирования *in situ* генерируемым гидропероксидом *N*-метилпирролидона 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 фазы 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*-метилпирролидона. Синтезированы новые водорастворимые аналоги комбретастатина А-4, перспективные в качестве полупродуктов для дальнейшей модификации.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Соли диарилмалеиновых кислот – первое универсальное семейство диарилэтанов, 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-арилэтанов.

3) Синтез водорастворимых оксиранов из 3,4-диарилфуран-2,5-дионов с использованием системы *N*-метилпирролидон / K₂CO₃.

Методология и методы диссертационного исследования. В работе использовались физико-химические методы, такие как спектроскопия ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, 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 **101** 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 выступлениях 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).

Список публикаций:

- 1) Bolotova, I. A. 2,3-Diarylmaleate salts as a versatile class of diarylethenes with a full spectrum of photoactivity in water // I. A. Bolotova, 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. Бензоаннелирование ароматических гетероциклов: применение в 21 веке / Ю. А. Болотова, 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**. (<https://doi.org/10.1039/D6OB01300G>).
- 4) Белоусова, Ю. А. Синтез водорастворимых солей диарилмалеиновых кислот / Ю. А. Белоусова, С. В. Курмыгина, А. Г. Львов // *Изв. АН. Сер. хим.* **2026**, *75* (10), принято к публикации.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. Водорастворимые светочувствительные диарилэтены: дизайн и применение (литературный обзор)

Диарилэтены являются классом органических соединений с выраженной и разнообразной светочувствительностью. Диарилэтены с гетероароматическими заместителями нашли широкое применение в качестве фотопереключаемых агентов в катализе [1,2], молекулярной электронике и фотонике [3-7], фотофармакологии [8], создании «мягких» материалов [9], контролируемом хранении и высвобождения энергии [10,11], и других областях химии материалов [12]. Необратимые фотореакции диарилэтенон востребованы в фотофармакологии и медицине (например, в образовании интеркаляторов ДНК *in situ* [13,14]) и в органическом синтезе для получения полиароматических соединений [15–18].

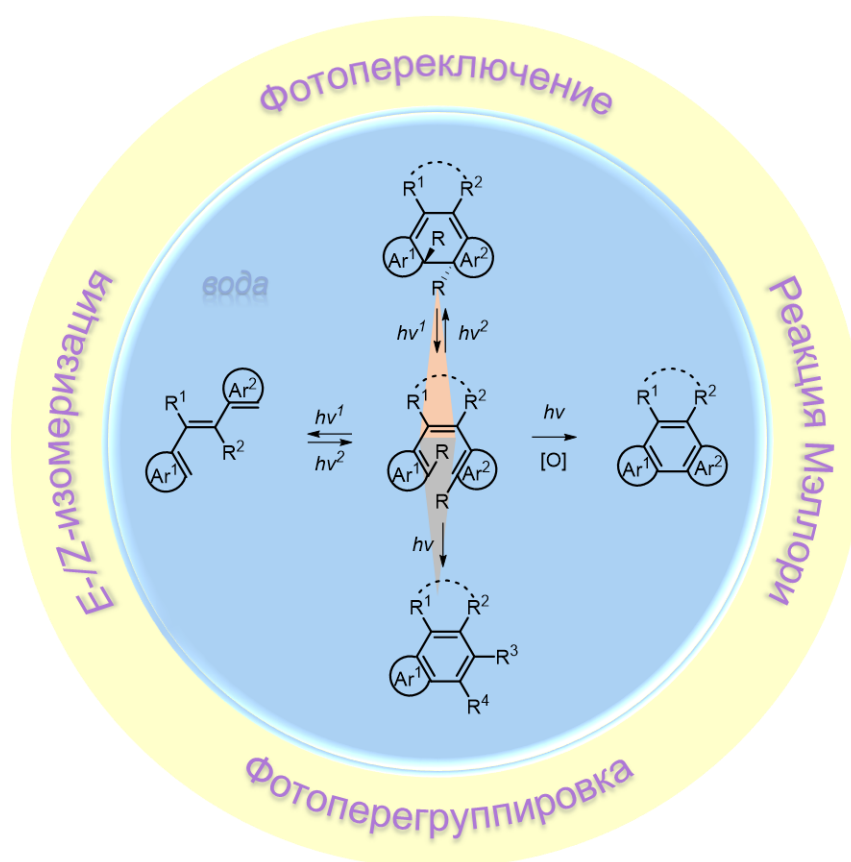
Универсальность фотореакционной способности диарилэтенон (под которой мы понимаем сохранение светочувствительности самых разных структур, содержащих фрагмент 1,2-диарилэтена) и её разнообразие (обратимая циклизация, необратимые окислительная циклизация и перегруппировка) делают диарилэтены уникальным классом фотоактивных молекул. Получение водорастворимых диарилэтенон открывает возможность проведения фотохимических реакций в воде в целях развития новых подходов в рамках фотофармакологии и химии материалов. В частности, такие соединения являются перспективными агентами для применения в качестве флуоресцентных красителей, фотосенсоров, агентов для адресной доставки и соединений с управляемой биологической активностью в фотофармакологии [19–28]. В данном обзоре рассмотрены примеры диарилэтенон, вступающих в обратимые и необратимые фотопревращения (Схема 1.2), связанные с 6π-электроциклизацией, в воде и водных средах.

Схема 1.2. Обратимые и необратимые фотохимические реакции.



Тип фотохимического превращения определяется структурой ДАЭ (Схема 1.3). В первую очередь, это зависит от природы заместителей (R) при реакционных атомах углерода в ДАЭ и наличия этенового «мостика» в структуре цикла (R^1 - R^2). В случае если заместители при реакционных атомах углерода представляют собой алкильные группы ($R = \text{Alk}$), диарилэтенам свойственен обратимый процесс фотопереключения между исходной формой ДАЭ и его циклическим изомером [29]. Обратная реакция изомеризации протекает под действием (в большинстве случаев) видимого света (фотохромизм Р-типа) или термически (фотохромизм Т-типа).

Схема 1.3. Направление фотохимических реакций для ДАЭ.



Если заместителями являются атомы водорода ($R = H$), фотолиз ДАЭ в присутствии кислорода воздуха (или иных окислителей, например, иода) приводит к окислительной циклизации (реакция Мэллори) с образованием производных фенантрена или их аналогов [16,30]. В случае, если один заместитель является атомом водорода, а другой - алкильной группой ($R = \text{Alk}$), протекает процесс необратимой фотоперегруппировки с образованием нафталиновой или бензогетероциклической системы [17]. Стоит отметить, что в случае включения этенового «мостика» в цикл (R^1 - $R^2 = \text{цикл}$) вышеописанные реакции могут

проходить селективно. Однако в случае отсутствия цикла у двойной связи ($R^1-R^2 =$ не является циклом) может идти дополнительный процесс *E*-/*Z*-изомеризации двойной связи. Фотопереключаемые ДАЭ отличаются высокой усталостной устойчивостью (большим количеством циклов изомеризации), термической стабильностью циклического изомера (в случае производных гетероциклов типа тиофена), высокими квантовыми выходами. Совокупность данных свойств позволяет применять ДАЭ в разнообразных областях исследований [1,31–36].

Одним из ключевых факторов применения светочувствительных молекул в биологических и медицинских исследованиях является растворимость данных молекул в водных средах. Проблема растворимости становится особенно важной при использовании переключателей в фотофармакологии, области науки, связанной с разработкой лекарственных средств с управляемой светом активностью [37–39]. В обзоре 2021 года В. Feringa, N. Simeth с соавторами отметили необходимость получения широкого спектра фотопереключателей, работающих в водных средах, и всестороннем изучении их фотофизических и фотохимических свойств в воде [40]. Данный литературный обзор состоит из трёх основных частей, где рассмотрены известные примеры водорастворимых диарилэтанов, вступающих в разные типы фотохимических реакций в воде и водосодержащих средах.¹ Первая часть обзора посвящена описанию фотохимических свойств примеров диарилэтанов, водорастворимость которых была достигнута введением заряженных и незаряженных гидрофильных групп (синтетический подход). Во второй части изложены фотохимические свойства примеров водорастворимых диарилэтанов, связанные с макроциклическими молекулами, образующие супрамолекулярные системы (супрамолекулярный подход). В заключительной третьей части описан синтез избранных примеров диарилэтанов, отражающий основные синтетические методики получения водорастворимых светочувствительных молекул.

¹ В сентябре 2026 года был опубликован обзор Feng Y., Zhang L. с соавторами по водорастворимым диарилэтанам, охватывающий только фотопереключаемые соединения (*Chem. Commun.* **2026**, DOI: 10.1039/d6cc05122g).

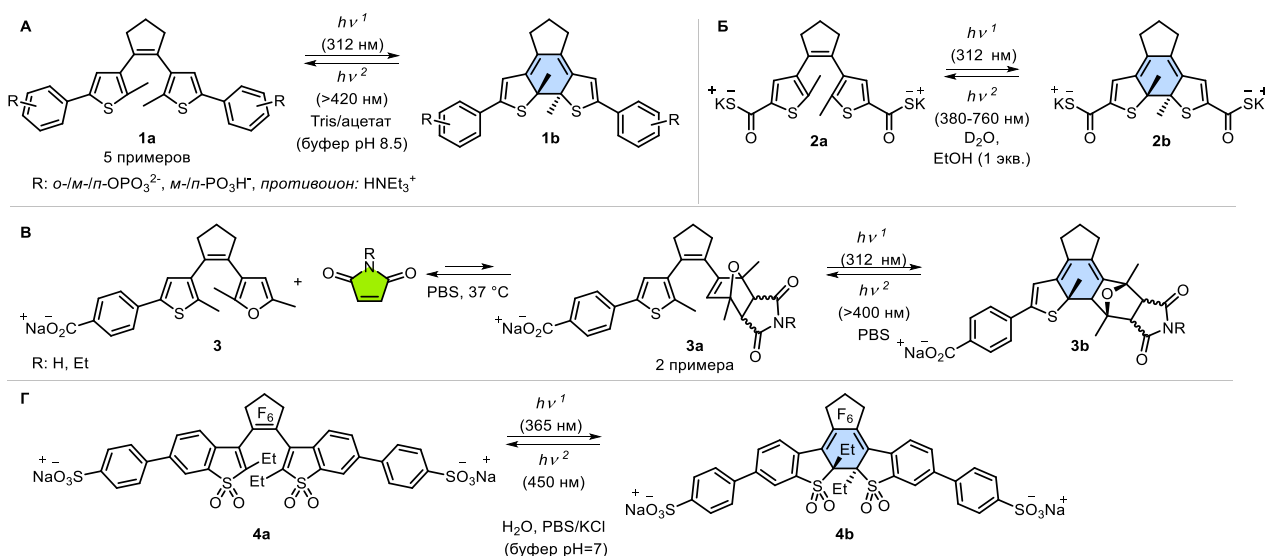
1.1 Синтетический подход

1.1.1 Заряженные гидрофильные группы

В данном разделе рассмотрены водорастворимые ДАЭ, содержащие в качестве «солубилизирующих» групп фосфатные, фосфонатные, карбоксильные, сульфитные, тиолятные заряженные заместители. Также описаны ДАЭ с заряженными группами на основе азота: третичные аммониевые группы, пиридиниевая и хинолиновая соли, а также соли имидазолия.

Производные дитиенилэтена **1a** на основе цикlopентена, содержащие фосфатные и фосфонатные заряженные группы, обеспечивают возможность обратимого фотоиндуцируемого контроля активности фермента фосфорибозилизомеразы А у *Mycobacterium tuberculosis* (Схема 1.4А) [41]. В зависимости от изомерной формы соединений наблюдается изменение их эффективности: при облучении УФ светом (312 нм) исходного изомера **1a** и последующем переходе в циклическую форму **1b** активность ингибирования уменьшается в несколько раз. Обратная реакция идёт под действием синего света (>420 нм) с восстановлением антимикробной активности.

Схема 1.4. Водорастворимые ДАЭ с заряженными группами.



Другой фотопереклюатель представляет собой ДАЭ **2a** с цикlopентеновым мостиком и 2-карботиоатными группами в ароматической части молекулы (Схема 1.4Б) [42]. При воздействии на исходный изомер **2a** УФ светом (312 нм) наблюдается образование циклизированного изомера **2b** с конверсией 85%. Обратная реакция

рециклизации происходит под действием белого света (380-760 нм). Фотохимическую реакцию проводили в водной среде с добавлением 1 эквивалента этанола (в качестве стандарта).

Продемонстрирована возможность светового контроля высвобождения активных веществ (лекарств или меток) в физиологических условиях [43]. Фотопереключател на основе циклопентена **3a**, в котором один ароматический заместитель представляет собой остаток тифена, связанный с карбоксилатной группой, а другой заместитель — аддукт реакции Дильса–Альдера (Схема 1.4В). В физиологических условиях (в фосфатно-буферном солевом растворе при температуре тела) исходная форма **3a** с течением времени высвобождает соответствующие малеимиды с образованием диарилэтена **3** (субстрата реакции синтеза **3a**). При этом деактивация высвобождения молекул малеимида возможна облучением **3a** УФ светом (312 нм), при котором образуется циклический изомер **3b**.

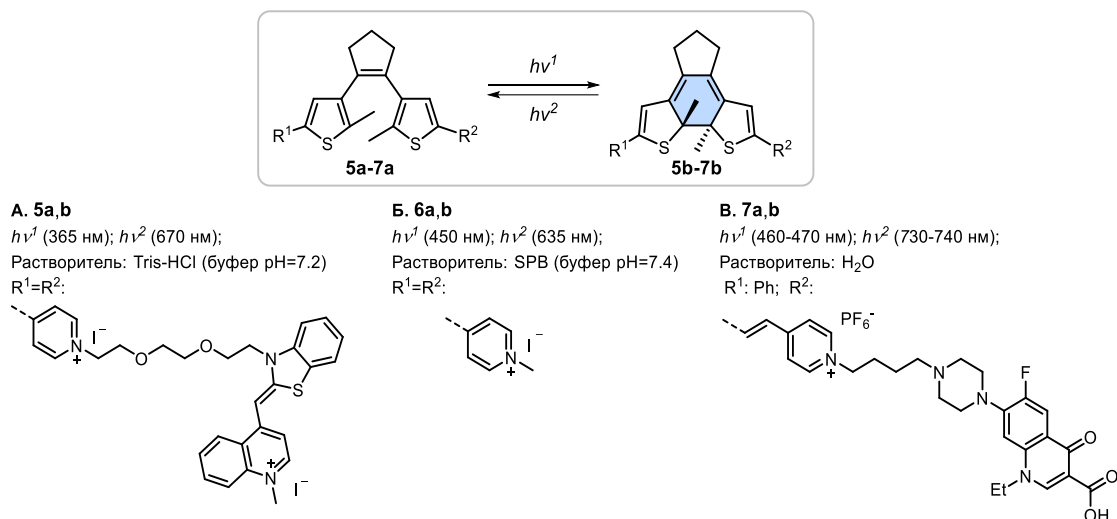
Диарилэтен **4a** с перфторциклопентеновым мостиком и бензотиенильными заместителями обладает низкой цитотоксичностью и способен обратимо переключать флуоресцентные свойства в водном растворе с широким диапазоном pH = 3–10 (Схема 1.4Г) [44]. При этом растворимость в воде молекулы обеспечивают две сульфонатные группы. Фотолиз УФ светом (365 нм) исходной формы **4a** приводит к образованию циклического изомера **4b**, обладающего желтой флуоресценцией. Обратная реакция происходит под действием синего цвета (450 нм). Фотопереключаемые свойства данной молекулы практически не изменяются в раковых клетках шейки матки (*HeLa*), что демонстрирует его потенциальную применимость для сверхразрешающей визуализации клеток.

Далее рассмотрены фотохромы, содержащие заряженные группы на основе азота: третичные аммониевые группы, пиридиниевая и хинолиновая соли, а также соли имидазолия.

Описано три примера тиенильных фотопереключател на основе циклопентена (Схема 1.5). Разработан фотопереключател **5a**, функционализированный пиридиновым и хинолиновым фрагментами (Схема 1.5А) [45]. В водном растворе **5a** обладает слабой флуоресценцией и не проявляет фотопереключаемых свойств, поскольку принимает параллельную конформацию, где реакционные атомы углерода удалены друг от друга. Однако связывание **5a** с

фрагментами ДНК приводит к образованию комплекса и изменению конформации на антипараллельную. Это приводит к существенному усилению флуоресценции **5a**, УФ облучение (365 нм) которого приводит к появлению циклического изомера **5b** в водной среде.

Схема 1.5. Водорастворимые ДАЭ на основе цикlopентена.



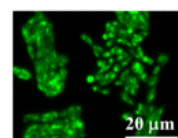
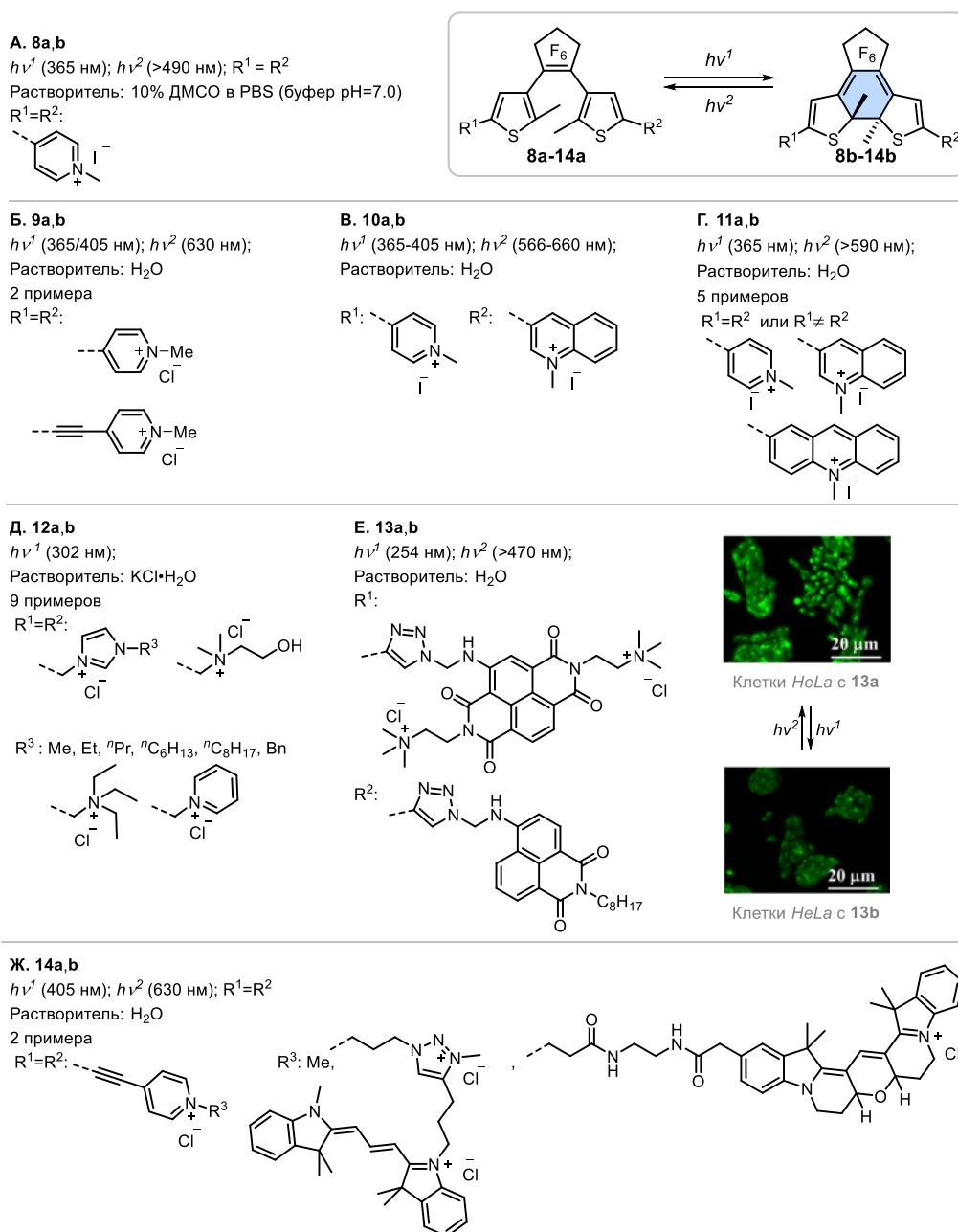
Дитиенилэтен **6a**, замещённый фрагментом пиридиния, избирательно воздействует на теломерную ДНК, связываясь с четырёх цепочечной последовательностью нуклеиновых кислот, обогащённую гуанином (G4) (Схема 1.5Б) [46]. G4 выполняют важные регуляторные функции живых организмов: контролируют транскрипцию и репликацию, обеспечивают стабильность генома. Нарушения в их работе ассоциированы с развитием раковых заболеваний, что делает их перспективной мишенью для терапии. Воздействие видимого света (405 нм) на комплекс фотопереклювателя **6a** и фрагмента ДНК влияет на режим связывания с последним в физиологических условиях. Так, при переключении исходного изомера **6a** на циклический **6b**, токсичность по отношению к клеткам рака шейки матки возрастает в 2.4 раза.

Следующим примером является несимметричный фотопереклюватель **7a**, способный контролировать антибактериальную активность под действием видимого синего (460-470 нм) и ближнего инфракрасного света (БИК, 730-740 нм) (Схема 1.5В) [47]. Данный фотохром представляет собой комбинацию дитиенилэтена, антибиотика норфлоксацина и связующих их элементов: пиридиновой группы и гибкой алкильной цепи. Показано, что при изомеризации в **7b** происходит под действием синего света. Антибактериальная активность при этом снижает свою

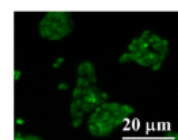
эффективность в 4 раза, а при облучении светом длины волны 730–740 нм наблюдается образование исходного изомера **7a** с восстановлением антибактериальной активности.

Далее описаны фотопереклюатели на основе перфторциклопентена (Схема 1.6). Под действием УФ излучения (365 нм) и синего света (>490 нм) дитиенилэтен **8a** с пиридиновым заместителем претерпевает обратимое переключение, благодаря чему удаётся регулировать физиологическую активность живого организма (Схема 1.6A) [48].

Схема 1.6. Водорастворимые ДАЭ с заряженными группами на основе перфторциклопентена.



Клетки HeLa с 13a



Клетки HeLa с 13b

Образование циклического изомера **8b** в условиях *in vivo* приводило к параличу нематод. Обратная изомеризация **8b** в исходный изомер **8a** внутри живого организма возвращает ему подвижность. Этот пример показывает, что фотопереклюатели открывают широкие возможности для развития биомедицинских технологий для *in vivo* применения.

Другой пример ДАЭ **9a**, функционализированного *N*-метилпиридиний хлоридом, демонстрирует отличные фотопереклюаемые свойства воде (Схема 1.6Б) [49]. Квантовый выход прямой реакции и конверсия в циклический изомер **9b** при использовании УФ света (365 нм) составили 38% и 99%, соответственно. При облучении светом 405 нм конверсия составляет 71%. Увеличение конверсии возможно достичь за счет включения в структуру фотопереклюателя тройной связи. Это позволило батохромно сдвинуть пик поглощения исходного изомера с 357 нм до 377 нм, тем самым увеличив конверсию образования циклического изомера до 96% при облучении видимым светом 405 нм. Оба изомера фотостабильны и могут превращаться друг в друга не менее 5000 раз.

Получен несимметричный диарилэтен **10a** с пиридиновым и хинолиновым фрагментами, обладающий водорастворимостью и интенсивной флуоресценцией в бесцветной исходной форме, что отличает данный пример от большинства представителей флуоресцентных фотохромов данного класса (Схема 1.6В) [50]. Фотолиз исходного изомера **10a** УФ светом (365 нм) приводит к изомеризации в циклический изомер **10b** с практически количественной конверсией, высоким квантовым выходом (0.44) и потерей флуоресценции. Обратная реакция рециклизации под действием видимого света (566–660 нм) приводит к исходному изомеру **10a** с восстановлением флуоресцентных свойств молекулы. При этом стоит отметить, что флуоресценцию соединения можно активировать видимым светом (405 нм) без протекания реакции циклизации, что важно для применения **10a** в биологических приложениях в качестве красителя для флуоресцентной микроскопии.

Далее была синтезирована похожая серия фотопереклюателей **11a**, содержащих пиридиновый, хинолиновый или акридиниевый фрагменты, а также два несимметричных примера на основе комбинации пиридинового и хинолинового / акридиниевого фрагментов (Схема 1.6Г) [51]. Все полученные фотохромы

проявляют флуоресценцию в исходной форме **11a**, которая тушится при изомеризации в циклический изомер **11b**. Конверсия исходных изомеров в циклические находятся в диапазоне от 60 до 99%. Переключатели в открытом виде излучают флуоресценцию в видимом спектральном диапазоне (400–650 нм), который зависит от степени π -сопряжения гетероароматического элемента. Квантовые выходы флуоресценции составили 0.002-0.02. Симметричный акридиниевый фотохром не был растворим в воде, что указывает на то, что фотопереключатель **10a** с пиридиновым и хинолиновым заместителями [50] является более перспективным для биологических приложений.

Синтезирован ряд фотопереключателей **12a**, представляющих собой симметричные дитиенилэтены на основе перфторциклопентена, где в качестве гидрофильных заместителей выступали производные имидазолия, пиридиния и аммонивые фрагменты (Схема 1.6Д) [52]. Фотолиз **12a** проводился УФ светом (302 нм) в воде и ионных жидкостях. При этом фотоциклизация с образованием циклического изомера **12b** меняет физико-химические свойства раствора, в первую очередь проводимость и вязкость. Прямая реакция (**12a**→**12b**) приводила к увеличению проводимости водных растворов с увеличением времени облучения. При этом изменения показателя проводимости растворов во многом зависели от природы используемых ионных жидкостей. Также изменялись такие свойства, как вязкость и ионизация, зависящие от строения, противоиона и среды. Однако, восстановление физико-химических свойства раствора при протекании обратной реакции (**12b**→**12a**) не было продемонстрировано. В целом, такие системы могут использоваться для разработки умных материалов, сенсоров, фотоуправляемых катализаторов, систем доставки лекарств и в микрофлюидике — там, где требуется изменение свойств среды под действием света без химических добавок.

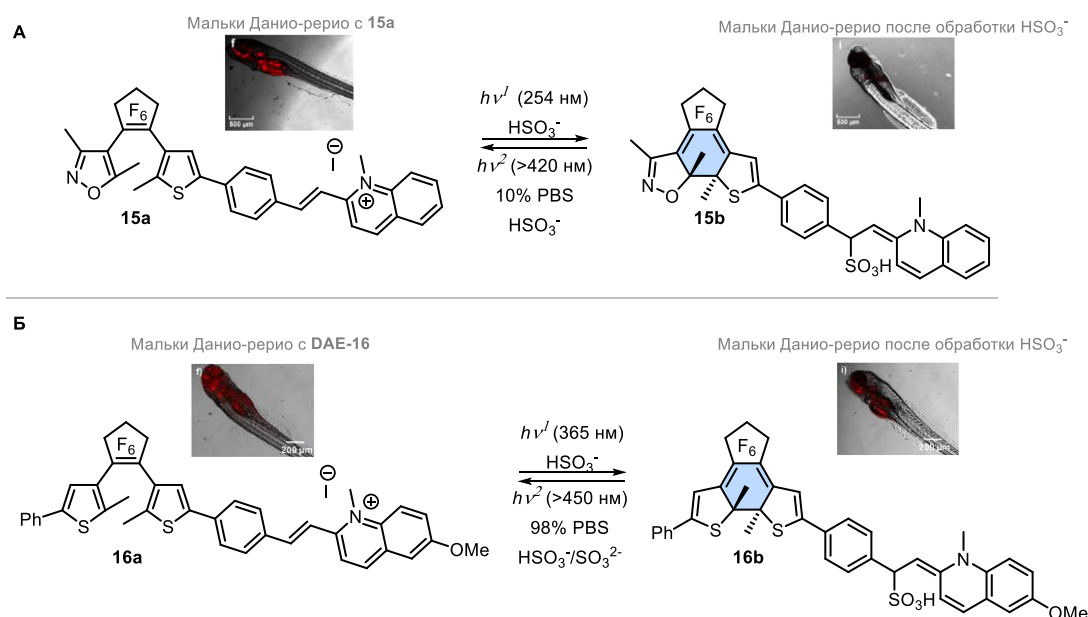
Получен несимметричный флуоресцентный фотопереключатель **13a** на основе полициклического диимида, выполняющий роль фотосенсибилизатора (Схема 1.6Е) [53]. Исходная форма **13a** демонстрирует повышенную способность к генерации синглетного кислорода, которая снижается при переходе в циклический изомер **13b**. Отмечена самосборка мицеллярных наноагрегатов (диаметр около 50 нм) благодаря амфифильности переключателя, которые обладают повышенной способностью к выработке синглетного кислорода в агрегированном состоянии по

сравнению с его мономерной формой **13a**, которая также может контролироваться при помощи света. Продemonстрирована возможность применения **13a** в области флуоресцентной визуализации и фотодинамической терапии *in vitro* в клетках *HeLa* в водной среде.

Представлена работа [54], где были синтезированы фотопереключаемые флуоресцентные красители **14a**, функционализированные пиридиниевыми заместителями (Схема 1.6Ж). Соединения **14a** состоят из фрагментов дитиенилэтена и флуоресцентного красителя, связанных между собой триазиольной или амидной группой. Эффективность полученных красителей оценивалась по показателю тушения флуоресценции. Так фотолиз **14a** синим светом (405 нм) с образованием **14b** приводил к эффективному тушению флуоресценции (до 90%) в обоих случаях, что может рекомендовать к их применению в микроскопии сверхвысокого разрешения.

Разработаны фотопереключатели **15a** и **16a** на основе перфтоциклопентена, способные детектировать диоксид серы (SO_2) и сульфит-анионы ($\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$) с пределом обнаружения до 0.16 нМ (Схема 1.7) [55]. В полученных примерах молекула **15a** содержит в своей структуре фрагмент хинолина, связанный с фотопереключателем через двойную связь. Фотоциклизация **15a** в изомер **15b** не происходит из-за яркой флуоресценции, которая практически полностью исчезает при взаимодействии с соединениями серы (Схема 1.7А).

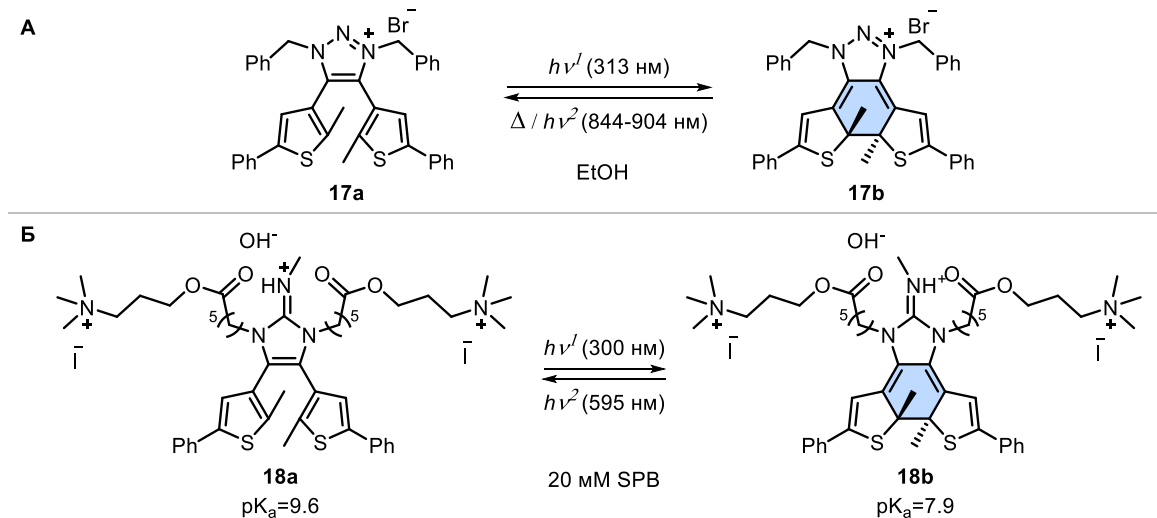
Схема 1.7. Водорастворимые ДАЭ с хинолиниевым фрагментом.



Полученное сульфитное производное проявляет фотохромные свойства. Исчезновение флуоресценции показано на конфокальных флуоресцентных изображениях мальков Данио-рерио. В другом случае для **16a** возможно протекание обратимой фотоциклизации с образованием **16b** без взаимодействия с соединениями серы (Схема 1.7Б) [56]. Аналогичное гашение флуоресценции наблюдалось при обработке сульфитом исходного изомера **16a**. При фотопереклучении **16a**→**16b** в течении нескольких циклов и последующей обработки соединениями серы наблюдается сохранение флуоресценции. Контроль степени флуоресценции показан на конфокальных флуоресцентных изображениях мальков Данио-рерио.

В большинстве описанных примеров заряженные группы находятся в ароматических заместителях, однако также были получены обратимые фотопереклучатели, в которых за гидрофильность молекулы отвечает центральный этеновый «мостик». Одним из таких примеров является фотопереклучатель **17a**, гидрофильная часть молекулы которого сосредоточена в центральной части молекулы в виде остатка соли триазолия (Схема 1.8А) [57].

Схема 1.8. Водорастворимые ДАЭ с заряженными группами при двойной связи.



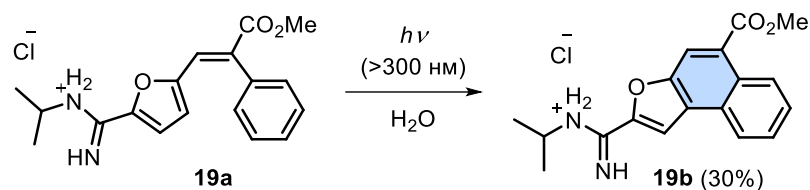
Особенность данного фотохрома заключается в чрезвычайной термической нестабильности фотоиндуцированного изомера **17b** ($t_{1/2} \approx 10$ мс), из-за чего изучение фотопереклучения при комнатной температуре было невозможным. По этой причине, фотоизомеризацию исследовали в этаноле при температуре -30 °С. Прямая и обратная реакции протекают под действием УФ света (313 нм) и ближнего

инфракрасного света (844–904 нм). Также продемонстрирована усталостная устойчивость переключателя (более 70 циклов).

Другой пример представляет собой дитиенилзамещённый *N*-гетероциклический имин с аммониевыми группами **18a**, способной регулировать pH среды от нейтральной до щелочной (Схема 1.8Б) [58]. Исходный изомер **18a** является более основным вследствие ароматической стабилизации и возможности свободного вращения вокруг экзоциклической связи C–N, которые достигаются при протонировании. Фотолиз исходного соединения УФ светом (300 нм) в нейтральном растворе приводит к практически количественному образованию фиолетового циклического изомера **18b**, обладающего сравнительно меньшей основностью. Обратная реакция протекает под действием видимого света (595 нм) с неполным восстановлением pH среды. В течении 10 циклов фотопереключения восстанавливаемый pH снизился на 1.2 единицы в следствии побочного процесса 1,2-диотропной перегруппировки. Тем не менее обратимый контроль pH среды был использован для контроля размеров сборки белковых комплексов рефлектина, где более основная среда приводила к образованию более крупных комплексов, которые уменьшались с уменьшением pH при фотопереключении.

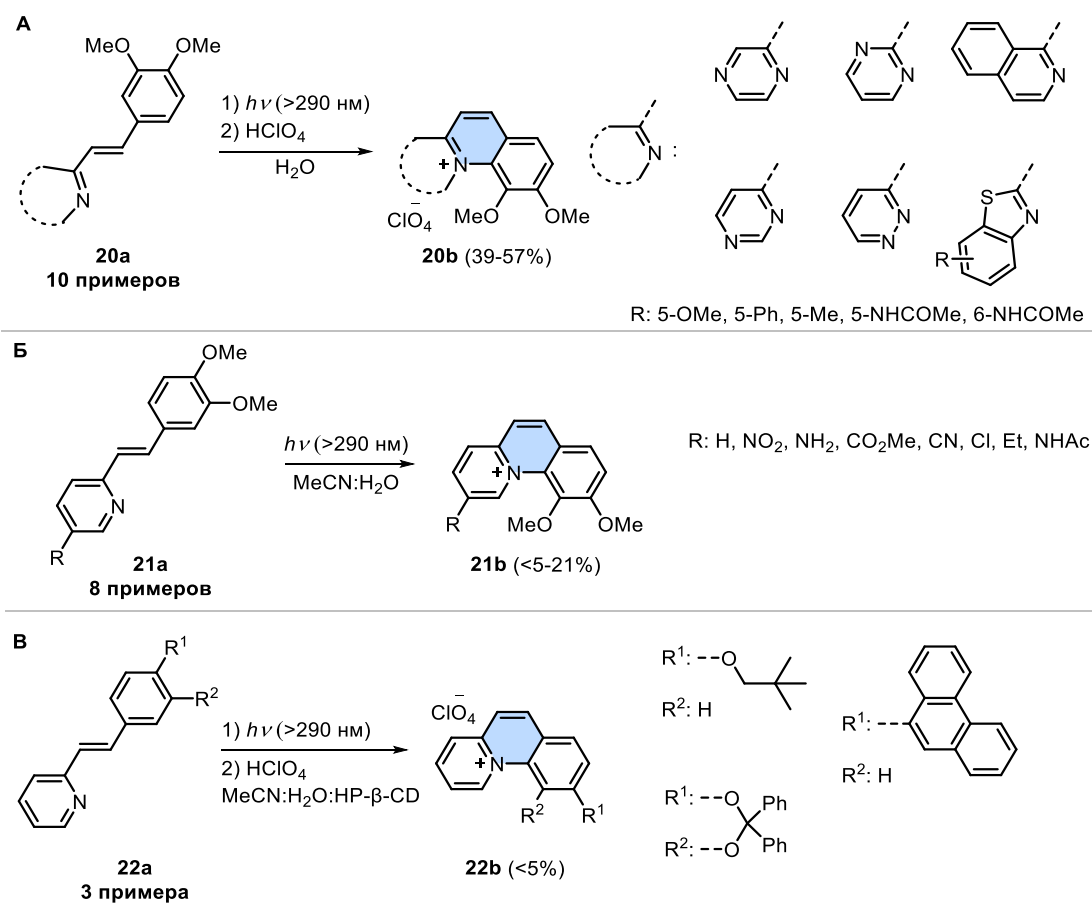
Существуют два типа необратимых фотохимических превращений диарилэтенон: окислительная циклизация с образованием трициклического ароматического фрагмента и фотоперегруппировка с образованием бициклического ароматического фрагмента. Примеры реакций второго типа в воде отсутствуют. Получен диарилэтен **19a** у которого фурановая арильная группа замещена амидиниевой группой, обеспечивающей растворимость в воде (Схема 1.9) [13]. При облучении **19a** УФ светом (>300 нм) наблюдается протекание необратимой окислительной циклизации Мэллори в воде с образованием производного нафто[2,1-*b*]фурана **19b** (выход в препаративной фотореакции 30%). Для полной конверсии необходимо облучение в течение 60 минут, при этом в первые 10 минут наблюдался побочный процесс *Z-E*-изомеризации. Установлено, что продукт окислительной циклизации **19b** способен интеркалировать в полинуклеотидные цепи ДНК и РНК, что приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток. Исходный изомер **19a** при этом не проявлял свойств интеркалятора.

Схема 1.9. Окислительная циклизация диарилэтена, функционализированного амидиниевой группой.



Родственной группой реакций являются превращения диарилэтенон на основе азотистых гетероциклов, фотоциклизация которых с последующим окислением приводит к образованию заряженных азотистых гетероциклов (Схема 1.10). Фотолиз исходных моно-стирилзамещённых *N*-гетероциклов **20a** УФ светом (>290 нм) приводил к образованию производных (аза)бензо[*c*]хинолизиния **20b** с выходами 39–57% (Схема 1.10A) [14].

Схема 1.10. Окислительная циклизация диарилэтена, функционализированного производными *N*-гетероцикла.



Также были получены бис-стирилазины, которые оказались плохо растворимы в воде и при фотолизе в ацетонитриле циклизуются однократно, в то

время как второй стироловый остаток остаётся неизменным. Дополнительно было показано, что все продукты фотоциклизации являются типичными ДНК-интеркалирующими агентами. В случае фотолиза **20a** с пиримидин-2-ильным или пиримидин-4-ильным заместителями продукты фотоциклизации **20b** образовывались в следовых количествах, в следствии протекания побочных процессов, таких как межмолекулярное [2+2]-циклоприсоединение [59].

Функционализация исходного стирилпиридина различными заместителями в пиридиновом кольце сохраняет фотохимические свойства соединений (**21a**, Схема 1.10Б) [60]. Самые эффективные показатели процесса фотоциклизации с образованием производных бензо[с]хинолизиния (выходы <5-21%) в воде показывали соединения, имеющие в качестве заместителей сложноэфирную группу, хлор, этил и *N*-ацетиламин. Как отмечалось ранее, продукты фотоциклизации характеризуются способностью к интеркаляции ДНК. Особого внимания заслуживает этил-замещённый продукт: он выступает в роли фотосенсибилизатора и способен индуцировать повреждения молекулы ДНК в анаэробных условиях.

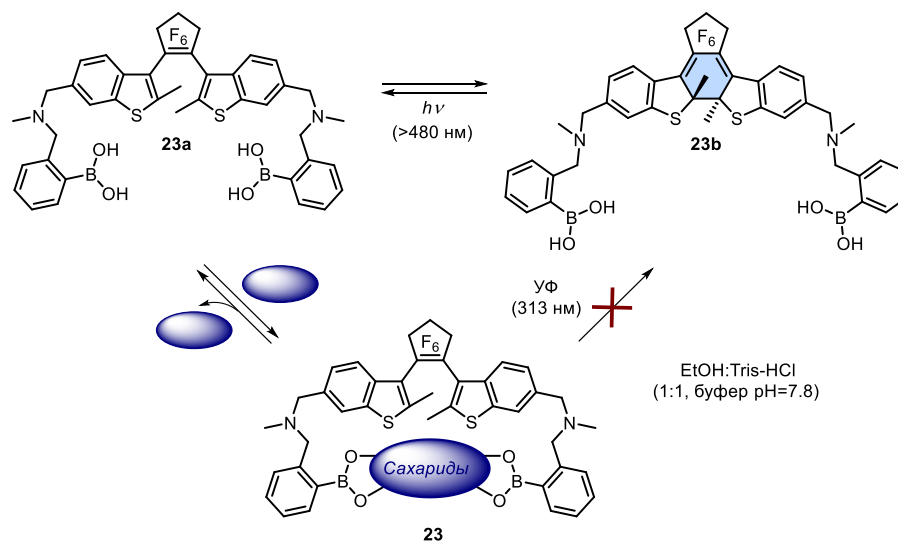
Были получены стерически затруднённые производные стирилпиридина **22a**, которые при облучении УФ светом (>290 нм) также приводили к образованию производных (аза)бензо[с]хинолизиния и различных примесей (Схема 1.10В) [61]. Однако выделить удалось только 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксоло-аннелированный бензо[с]хинолизиний с выходом менее 5% при проведении фотореакции в водном растворе в присутствии гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP- β -CD). Малый выход связан с потерями во время очистки. Полученный фотопродукт селективно связывался с пуриновыми и пиримидиновыми фрагментами ДНК, что обусловлено стерически затруднёнными заместителями.

1.1.2 Незаряженные гидрофильные группы

В данном разделе описаны фотохимические свойства диарилэтенон, связанных с биоактивными лигандами. Многие активные агенты для фотофармакологии имеют в своей структуре фрагменты субстратов или ингибиторов, которые по своей природе водорастворимы, например, аминокислоты или фрагменты углеводов. Функционализация молекулярного фотопереклювателя такими лигандами часто повышает водорастворимость всей молекулы.

Одним из первых таких примеров был фотохромный рецептор на некоторые углеводы с дибензотиенильным переключателем, который изменяет процесс связывания с глюкозой посредством обратимой изомеризации (Схема 1.11) [62]. Исходный изомер **23a** может связывать молекулы углеводов за счет взаимодействия их гидроксильных групп с фрагментами бороновой кислоты фотопереклювателя с образованием эфиров **23**. Данное преобразование устанавливает параллельную конформацию фотопереклювателя, тем самым блокируя фотохимическую активность. В циклическом же изомере **23b** фрагменты бороновой кислоты достаточно разделены, за счёт чего не происходит взаимодействия с глюкозой.

Схема 1.11. Водорастворимые ДАЭ с фрагментами бороновой кислоты.



На схеме 1.12 представлены три примера фотопереклювателей, содержащих в структуре гликолиевые эфиры, которые обеспечивают гидрофильные свойства диарилэтенов. Первый пример представляет собой диарилэтен **24a** с боковыми цепями из гексаэтиленгликоля (Схема 1.12A) [63]. Было установлено, что в водном растворе соединения самоорганизуются в агрегаты, которые разрушаются при повышении температуры с помутнением раствора. Температура помутнения циклического изомера **24b** была на 5-7 °С ниже, чем у исходного изомера. При введении метильных групп в амфифильные боковые цепи наблюдался индуцированный круговой дихроизм при облучении УФ светом (313 нм) в воде. Этот факт был объяснён различием в самосборке между изомерами. Было высказано предположение, что циклические изомеры собираются в хиральную наноструктуру.

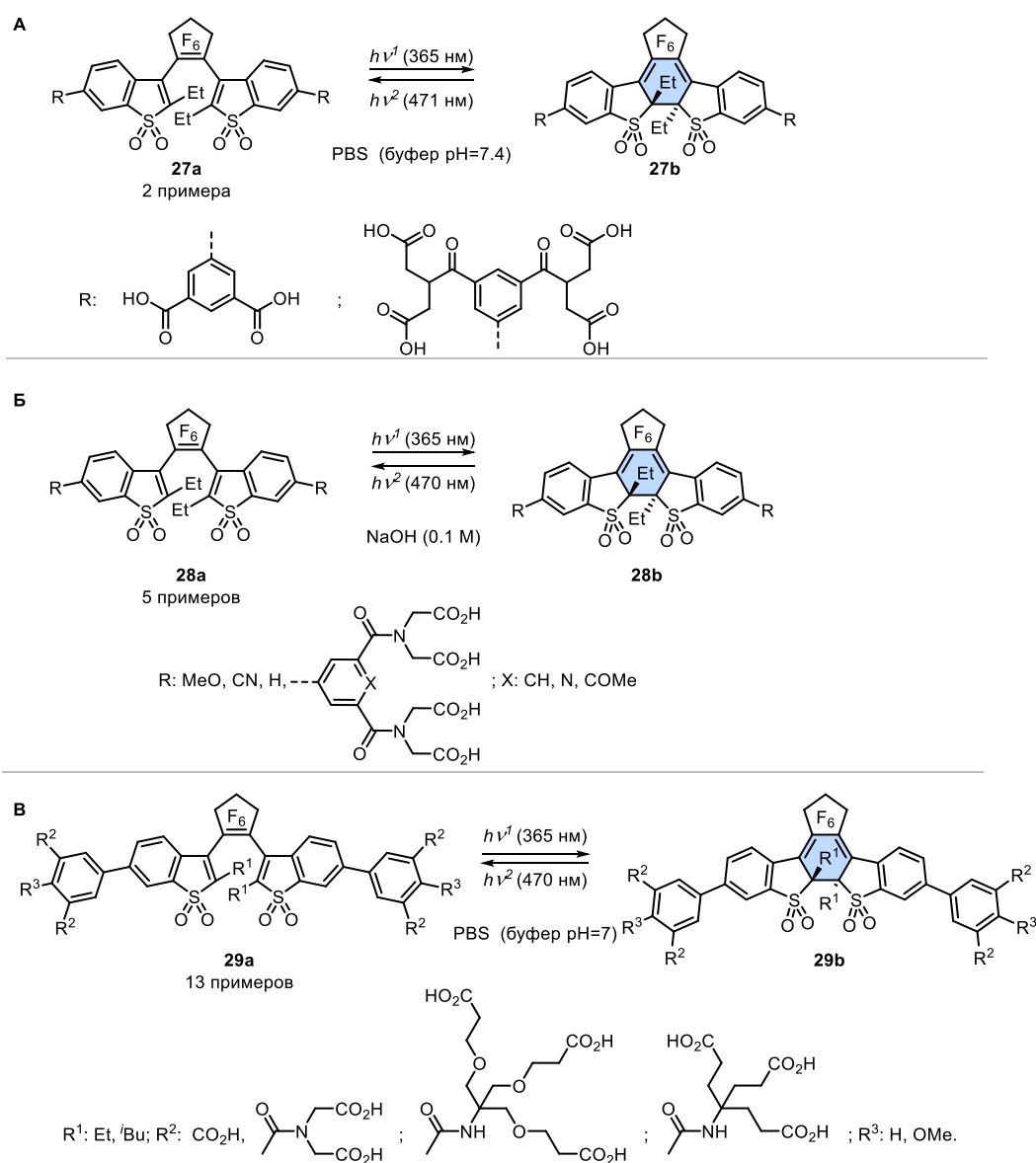
[illegible]

Наконец, третий пример функционализированного гликоевыми остатками дитиенилэтена **26a** также проявляет фотохромные свойства (Схема 1.12B) [65]. Хотя фотопереключение с использованием света с длиной волны 589 нм приводит к несколько более высокой жизнеспособности раковых клеток *HeLa*, эффективность тушения флуоресценции и устойчивость к усталости выше при использовании света с длиной волны 532 нм, как в водном растворе, так и в живых системах. Авторы предполагают, что обратимое фотопереключение флуоресценции между **26a** и **26b**,

может быть полезно для флуоресцентной визуализации в водных средах, требующих точного обнаружения, например, в богатой автофлуоресценцией живой среде.

Разработаны фотопереклюатели, модифицированные четырьмя или восемью карбоксильными группами, где в отличие от ранее описанных систем флуоресцентной формой является циклический изомер (Схема 1.13) [66]. Диарилэтены **27a** с флуоресцентной циклической формой и карбоксильными группами обратимо переключаются между двумя состояниями - «тёмным» и флуоресцирующим зелёным светом (Схема 1.13A). На основе данных соединений были получены фотохромные аминореактивные производные эфиры моно-*N*-гидроксисукцинимиды, которые являются перспективными красителями для микроскопии сверхвысокого разрешения (метод RESOLFT).

Схема 1.13. Водорастворимые ДАЭ с карбоксильными группами.



В водных буферах их конъюгаты с антителами специфически окрашивают клеточные структуры. Наилучший показатель оптического разрешения составил 75 нм для тетра-карбоксильного производного. Однако усталостная устойчивость данных соединений ограничена 100 циклами, в течение которых интенсивность флуоресценции падает.

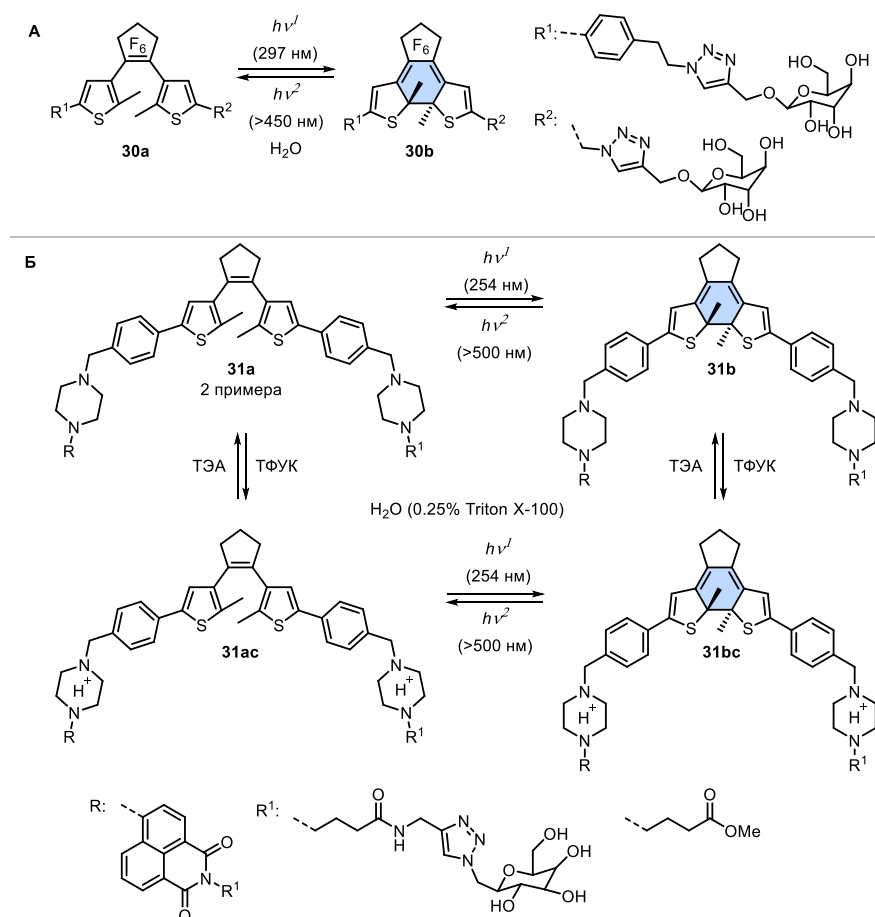
В другом случае для использования в микроскопии сверхвысокого разрешения были синтезированы пять красителей **28a** с аналогичным фотохромным фрагментом, связанным с карбоксильными группами через амидный фрагмент (Схема 1.13Б) [67]. Данные соединения были функционализированы различными донорными и акцепторными заместителями по обе стороны диарилэтена с образованием «пуш-пульной» системы. Несмотря на то, что полученные структуры демонстрируют некоторое повышение усталостной стойкости, они уступали в показателях флуоресцентных свойств по сравнению с эталонным ($R = H / X = H$) диарилэтенем. Для применения в RESOLFT в водном растворе наилучшие флуоресцентные свойства показала симметричная структура, содержащая восемь карбоксильных групп.

Для достижения лучших показателей усталостной стойкости была проведена модификация фотопереклюкателей, где в структуре молекул **29a** увеличили число карбоксильных групп до 12 (Схема 1.13В) [68]. Это позволило обеспечить несколько сотен (для ДАЭ с изобутильными группами — до 1000) полных циклов переключения в водных растворах в присутствии кислорода воздуха. Новый подход к модификации, основанный на вторичных карбоксамидах с *N-трет*-алкильными остатками, функционализированные полярными группами, может служить образцом для разработки высокоустойчивых к усталости и обратимо фотопереклюкаемых флуоресцентных зондов, применимых в биологических науках в виде водных растворов.

Описаны фотопереклюкатели, содержащие в структуре фрагмент глюкозы (Схема 1.14). Разработаны водорастворимые дитиенилэтены с глюкозилтриазолильной группой (Схема 1.14А). Симметричный фотопереклюкатель **30a** обладает растворимостью в воде 750 мг/мл при 26 °C [69]. В плёнке поли(метилметакрилата) диарилэтен **30a** показал заметное флуоресцентное переключение, интенсивность излучения которого снижалась примерно до 25% при

образовании циклического изомера **30b**. Дальнейшая модификация фотопереклещателя была проведена включением фенильного заместителя с образованием симметричного и несимметричного производных с одной фенильной группой. Экспериментальные результаты показали, что их растворимость в воде, а также характеристики поглощения, квантовые выходы циклизации, коэффициенты фотопревращения, термическая стабильность и устойчивость к усталости коррелируют с количеством глюкозилтриазиольных групп в системах диарилэтенон. Максимум поглощения, термическая стабильность и устойчивость к усталости значительно улучшались, но растворимость в воде и эффективность модуляции флуоресценции снижались с увеличением количества фенил-содержащих глюкозилтриазиольных групп для этих производных диарилэтенон.

Схема 1.14. Водорастворимые ДАЭ с фрагментами глюкозы.

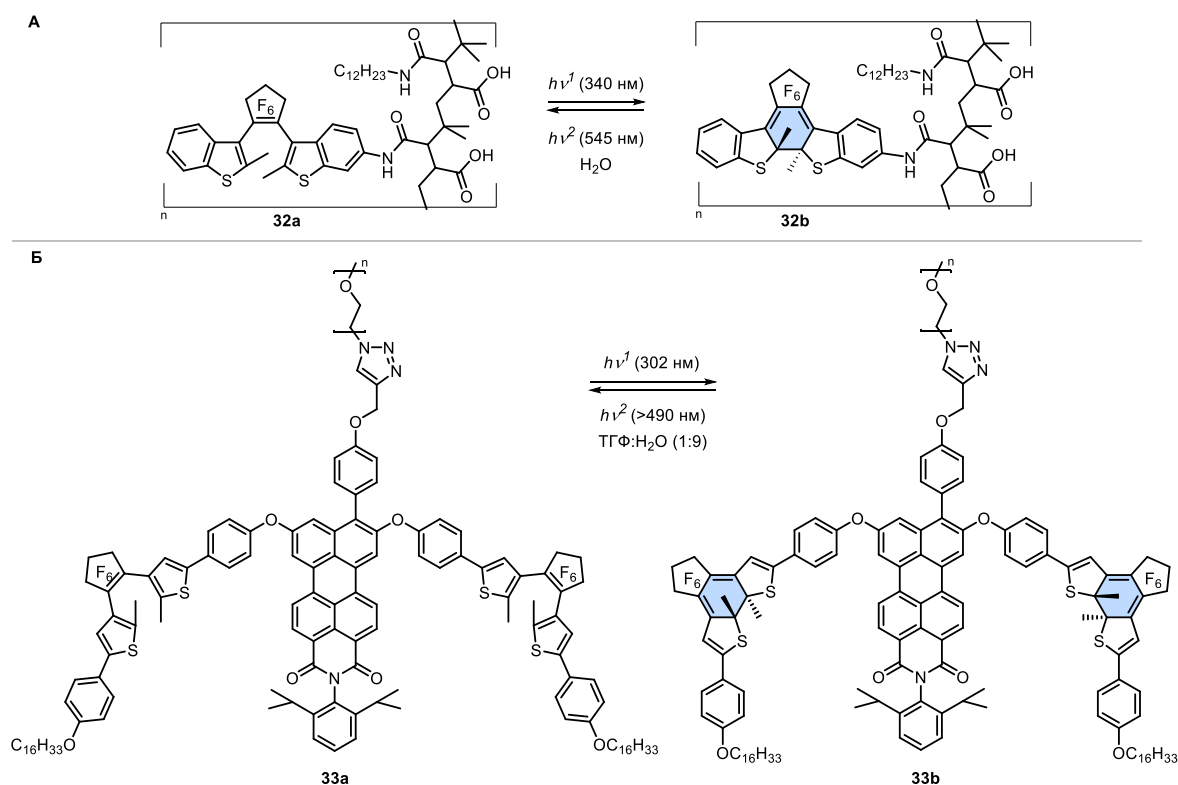


Следующий пример фотопереклещателя **31a** представляет собой дитиенилэтен, содержащий глюкозилтриазиольную группу, присоединённую через 1,8-дикарбоксиимидный линкер и пиперидиновое кольцо (Схема 1.14Б) [70]. Его

фотоизомеризация приводит к изомеру **31b** и уменьшению интенсивности флуоресценции. Увеличение/уменьшение интенсивности испускания также можно контролировать протонированием/депротонированием фотопереклювателя. Таким образом, была получена система из четырех изомеров **31a**, **31b**, **31ac**, **31bc**, эффективность флуоресценции которых можно контролировать при помощи УФ и видимого света, а также кислоты и основания.

На основе перфторциклопентеновых диарилэтенон были получены водорастворимые фотопереключаемые полимеры (Схема 1.15). Фотохромный амфифильный полимер, включающий в состав дибензотиенильный перфторциклопентен **32a**, был использован для получения фотопереключаемых квантовых точек (Схема 1.15A) [71]. Данные небольшие наночастицы (диаметр ~7 нм) растворяются в водной среде и характеризуются широким спектром возбуждения, узким спектром излучения и фотостабильностью (16 циклов). Фотолиз УФ светом (340 нм) уменьшает интенсивность флуоресценции, которая восстанавливается при облучении видимым зелёным светом (545 нм).

Схема 1.15. Водорастворимые полимеры на основе ДАЭ.

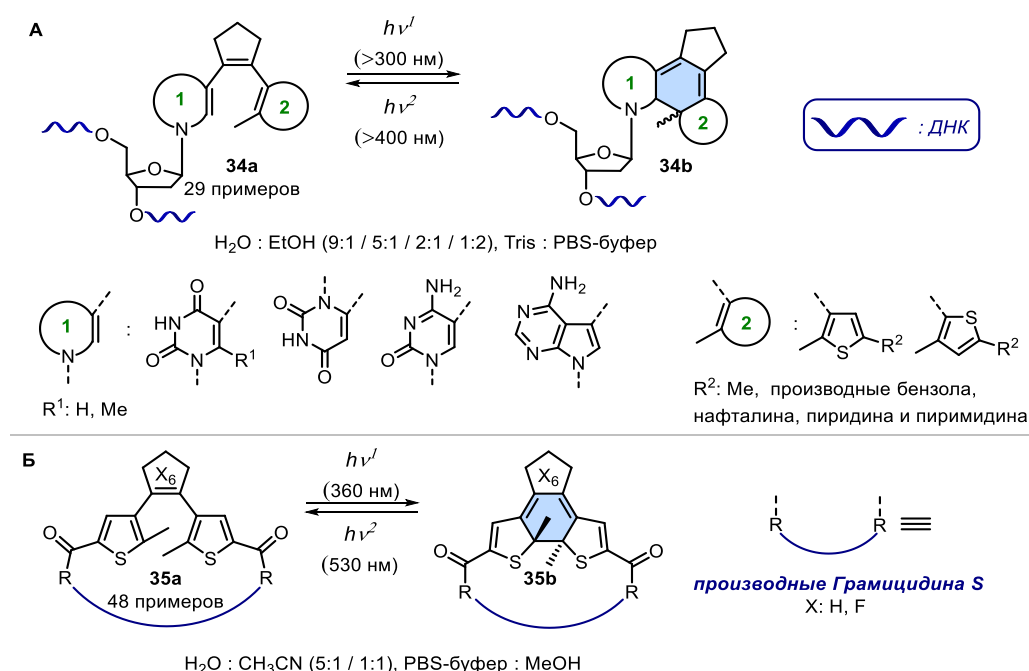


Следующий пример **33a** представляет собой структуру, состоящую из гидрофильного полиэтиленгликоля, флуоресцентного фрагмента перилен-3,4-

дикарбоксимида и двух фрагментов дитиенилэтена (Схема 1.15Б) [72]. В связи с довольно громоздкой ароматической частью для лучшего растворения вещества использована система растворителей ТГФ/вода в соотношении 1:9. Как и в предыдущем случае, исходное соединение демонстрирует флуоресценцию, тушение которой происходит при изомеризации в циклический изомер **33b** с эффективностью 74%. Авторы объясняют это резонансным переносом энергии флуоресценции с фрагмента перилена-3,4-дикарбоксимида на циклический изомер дитиенилэтена **33b**. Соединение было устойчиво к усталости в течении 10 циклов. Кроме того, с помощью полимера авторы наблюдали тонкие наноструктуры липосом с использованием флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения с оптическим разрешением 30 нм.

Фрагмент фотопереклюателей был включён в структуры нуклеотидов и пептидов (Схема 1.16). Разработана серия несимметричных фотопереклюателей, где один тиенильный заместитель заменён фрагментом тимина, цитозина или аденина (Схема 1.16А) [73–78]. Далее структуры модифицировали с внедрением одноцепочечных олигонуклеотидов с получением **34a**.

Схема 1.16. Водорастворимые ДАЭ с фрагментами пептидов.



Полученные нуклеозидные и олигонуклеотидные диарилэтены подвергались фотоциклизации под действием ультрафиолетового света с образованием окрашенных циклических изомеров **34b** в водных растворах (преимущественно

применялись различные смеси воды с этанолом, в меньшей степени – буферные растворы). Структурное разнообразие соединений позволило провести качественную оценку физических свойств с выявлением наиболее эффективных фотопереклюкателей. В частности, функционализация тиенильной арильной группы электроноакцепторными заместителями способствует получению полностью обратимого, термически стабильного и высокоэффективного переключателя. Введение метильной группы в состав тиминового остатка при реакционном атоме углерода позволило получить фотохром, способный переключаться в жидкой и твердой фазах. Инверсия тиенильной арильной группы (изменение способа присоединения гетероцикла с β - на α -позицию) способствует усталостной стойкости с сохранением фотохромизма в течении 40 циклов. При сравнении процессов репликации или транскрипции модифицированных структур ДНК была обнаружена значительная разница свойств между изомерными формами. Для структуры с *трет*-бутилкарбоксильной группой исходная форма **34a** оказалась более активна (в 200 раз) в экспрессии генов по сравнению циклической формой **34b**. В некоторых других фотопереключаемых нуклеотидах более активной была циклическая форма, что говорит о зависимости от многих факторов (преимущественно – комбинация расположения фрагмента диарилэтена в фрагменте ДНК).

В серии работ были изучены гибридные структуры на основе антимикробного пептида грамицидина S (Схема 1.16Б). Была получена библиотека из 48 примеров. Биологическая активность полученных производных **35a** могла эффективно контролироваться УФ / видимым светом в строго определенных пространственных и временных пределах. В первой работе авторы показали, что открытый изомер проявлял относительно высокую антимикробную активность (на 1-2 порядка) по сравнению с циклическим изомером **35b** [79]. Следующий пример модифицированного пептида подходил для фотодинамической терапии рака без участия кислорода, поскольку светочувствительная молекула является не медиатором, а цитотоксическим агентом. Изомер **35a**, генерируемый видимым светом, проявляет гораздо более сильную токсичность по отношению к опухолевым клеткам, чем изомер, генерируемый УФ излучением **35b** [80]. В третьей работе было получено пять серий (28 структур) фотопереключаемых производных пептидов и проведено обширное исследование их антибактериальной активности,

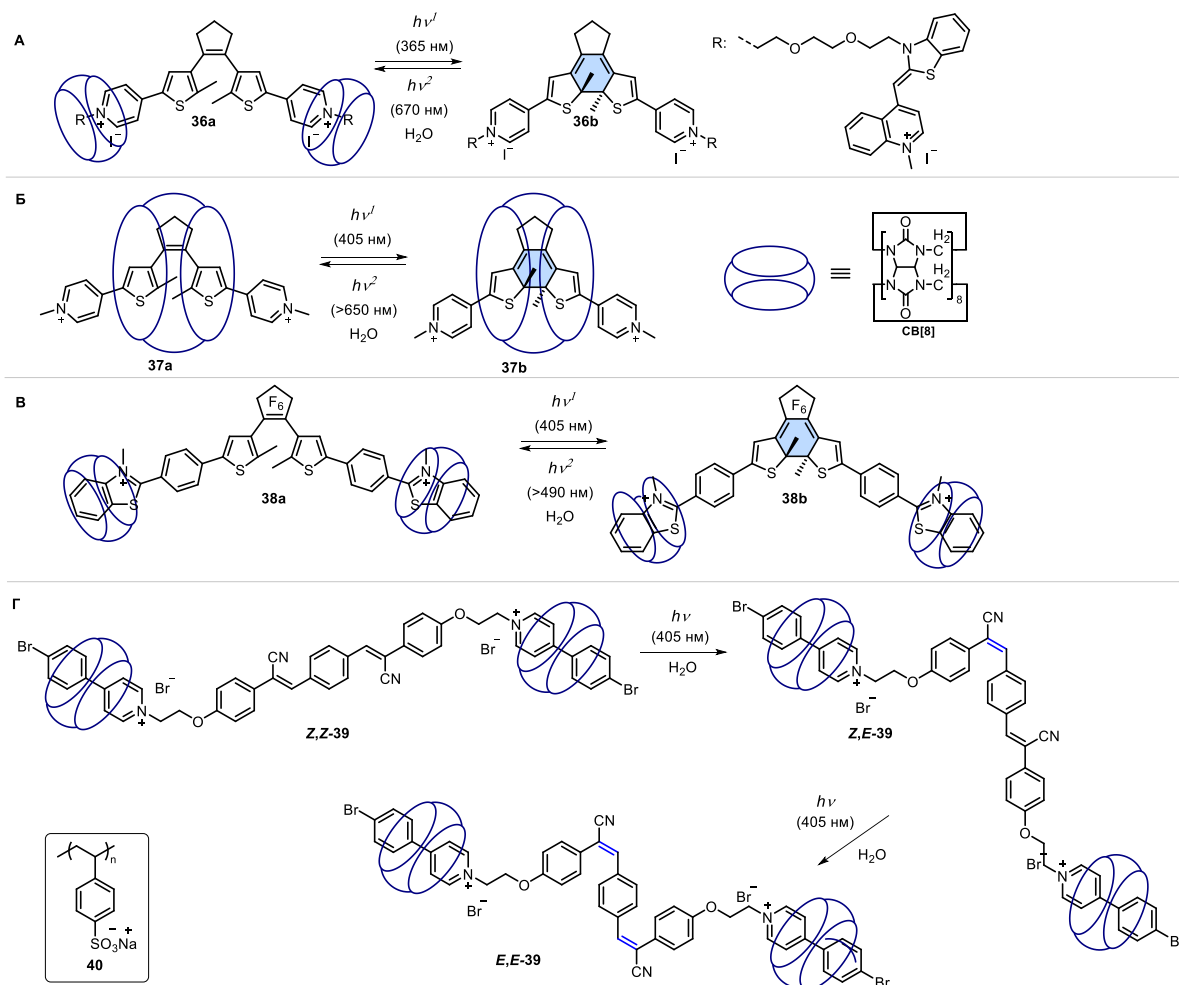
противораковой активности и гемолитической цитотоксичности [81]. Была оценена эмбриотоксичность модифицированных дитиенилэтеном пептидов и показано, что в большинстве случаев исходный изомер **35a** оказывался токсичнее [82]. Также были проведены исследования на безопасность химиотерапевтического препарата, показавшие, что максимально переносимая доза менее токсичного изомера может быть значительно выше, чем у исходного соединения, грамицидина *S* [83].

1.2 Супрамолекулярный подход

В данном разделе описаны примеры супрамолекулярных систем, в которых молекулы диарилэтенов связаны с макроциклическими молекулами (кукурбитурил, циклодекстрин и нанокавитанд) за счёт межмолекулярных (нековалентных) взаимодействий. Данные молекулы-«хозяева» способны вмещать гостевые молекулы во внутренние гидрофобные «полости», при этом внешняя поверхность хорошо растворима в воде. Данные свойства делают их ценными инструментами в областях фармакологии, биомедицины и нанотехнологиях.

Большинство известных примеров являются комплексами фотопереклювателя и гомологов кукурбитурила (CB[n]). На схеме 1.17. представлены примеры комплексов диарилэтена с кукурбитурилом [8] (CB[8]). Так, фотоактивность дитиенилэтена **36a** может регулироваться взаимодействием типа «хозяин-гость», при котором бензотиазольные группы связываются с двумя гидрофобными полостями CB[8] в воде (Схема 1.17А) [84]. Циклический изомер **36b**, который не может быть получен свободно в водном растворе, сохраняется даже при диссоциации комплекса путём вытеснения из CB[8] в результате конкуренции с гидрохлоридом 1-адамантанамина.

Схема 1.17. Комплексы ДАЭ и кукурбитурила [8].



В случае равного соотношения дитиенилэтена и СВ[8] получен комплекс с иным характером взаимодействия (Схема 1.17Б) [85]. Исходный комплекс с открытым изомером **37a** демонстрирует сдвиг спектра поглощения в красную сторону и увеличение квантового выхода фотоциклизации с 0.04 до 0.32. Обратная реакция происходит под действием ближнего инфракрасного света (БИК). Примечательно, что циклический изомер **37b** демонстрирует наномолярное сродство к СВ[8], тогда как для исходного изомера **37a** константа связывания с СВ[8] уменьшается на два порядка. Это различное сродство связывания придаёт системе «хозяин-гость» фотоактивные свойства, позволяя дистанционно контролировать процесс ассоциации / диссоциации в наномолярном диапазоне концентраций и контролировать комплексообразование.

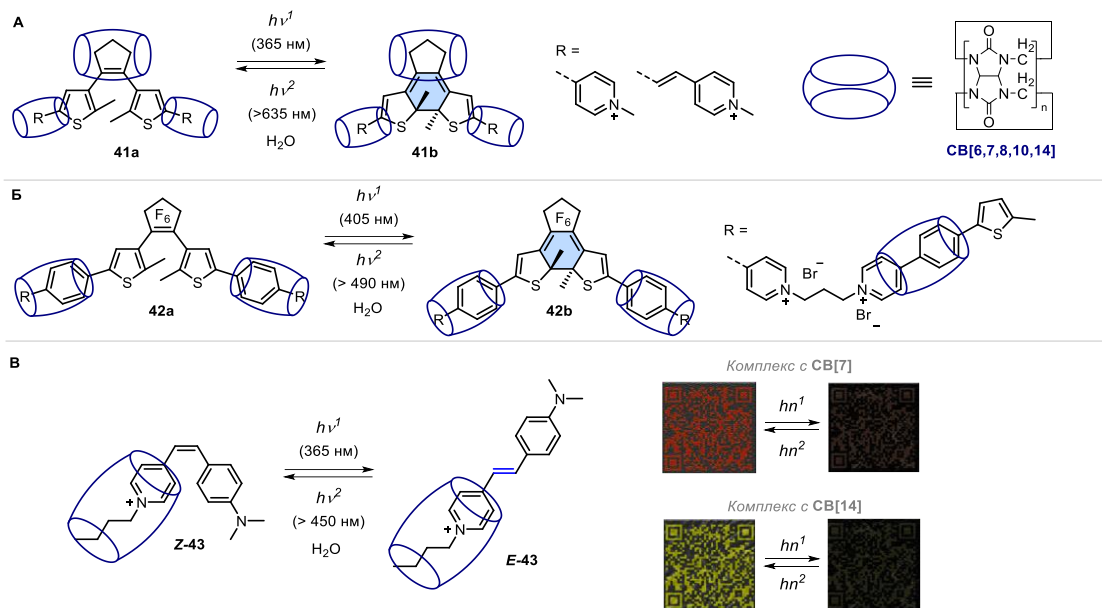
Другой пример фоточувствительной супрамолекулярной сборки состоит из водорастворимого производного дитиенилэтена **38a** и СВ[8] (Схема 1.17В) [86]. Одна полость СВ[8] вмещает две молекулы переключателя. Данный комплекс

способен реализовывать высокоэффективную циклизацию дитиенилэтена под действием видимого света с дополнительным усилением флуоресценции, по сравнению с мономером фотопереклювателя. Исходный комплекс **38a** проявляет яркую зелёную флуоресценцию, которая практически исчезает после облучения синим светом с образованием циклического изомера **38b**. Обратная реакция происходит под действием зелёного света. Переключение флуоресценции возможно повторить не менее 35 раз без деструкции, что свидетельствует о хорошей фотостабильности.

Четвёртый пример представляет собой сборку дицианостирилбензол-мостиковых двойных бромфенилпиридиниевых солей **39a**, CB[8] и полистиролсульфоната **40**, образующих наночастицы (Схема 1.17Г) [87]. При фотолизе данной системы запускается необратимая фотоизомеризация соли из *Z*- в *E*-конфигурацию. При этом значительно увеличивается интенсивность и время жизни фосфоресценции при комнатной температуре. Наночастицы могут вмещать в состав краситель родамин В с образованием долгоживущей люминесцентной системы, а также изменении цвета фосфоресценции от синего к желтому.

Далее представлены супрамолекулярные комплексы на основе разных гомологов кукурбитурила (Схема 1.18). Получены супрамолекулярные системы **41a** на основе дитиенилэтена с пиридиновым фрагментом и кукурбитурилами (CB[n], n = 6,7,8,10,14) (Схема 1.18А) [88]. В зависимости от размера и эквивалента использования кукурбитурила возможны различные сценарии взаимодействия, которые влияют не только на фотофизические свойства фотохромных «гостей», но и существенно изменяют процесс фотореакции. Однако во всех случаях связывание «хозяин-гость» приводило к усилению флуоресценции и более выраженному тушению в фотостационарном состоянии. Кроме того, CB[10] продемонстрировал более высокую скорость реакции циклизации и лучшую устойчивость к деградации, чем свободная молекула переключателя в водном растворе. Супрамолекулярная сборка **41a** с CB[8] показала более низкую скорость реакции в обоих направлениях. Устойчивость к деградации может быть значительно улучшена за счёт связывания с CB[7]. Эти результаты показывают, что взаимодействия типа «хозяин-гость» могут быть эффективным способом улучшения фотохромных свойств диарилэтенa в водном растворе.

Схема 1.18. Комплексы ДАЭ и кукурбитурила [6,7,8,10,14].



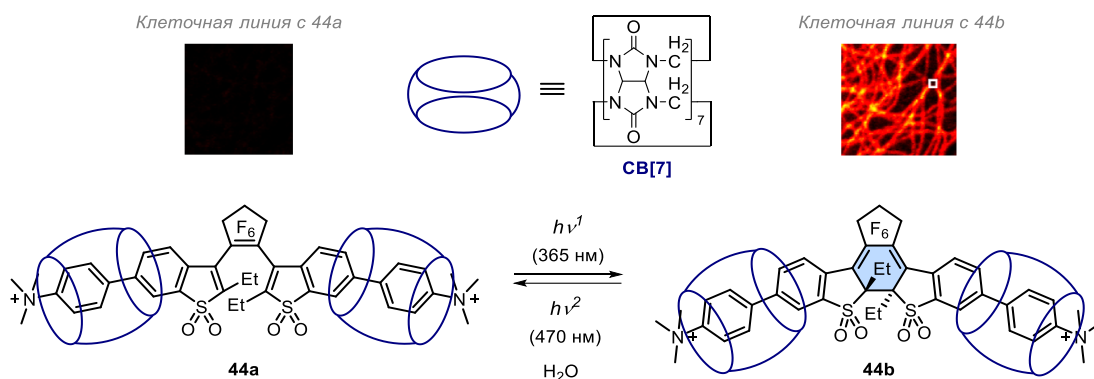
Другой пример **42a** супрамолекулярной сборки описан для производного фенилпиридиния и гомологов кукурбитурила [6,7,8], где комплекс с СВ [8] показал отличные показатели фосфоресценции при комнатной температуре (Схема 1.18Б) [89]. Отличие комплексов с СВ [6] и СВ [7] от СВ [8] заключается в том, что большая полость СВ [8] вызывает молекулярное сворачивание и усиливает внутримолекулярные взаимодействия переноса заряда, что приводит к тому, что полученная сборка излучает эффективную фосфоресценцию в ближнем инфракрасном диапазоне на длине волны 700 нм. Благодаря фотохромизму диарилэтена, фосфоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне обратимо регулируется световым облучением на длинах волн 365 и >600 нм. Кроме того, эксперименты на клеточных культурах показывают, что эта супрамолекулярная структура локализуется в лизосомах и демонстрирует фосфоресценцию в ближнем инфракрасном диапазоне на длине волны 650–750 нм. Полученная структура демонстрирует смещение излучения в ближнем инфракрасном диапазоне в красную сторону на длине волны 817 нм.

Представлена супрамолекулярная система **43a** из водорастворимого флуорофора на основе стирила и СВ [7] с монополостью и двойной полостью СВ [14] (Схема 1.18В) [90]. Эти сборки эффективно регулируют *Z*-/*E*-изомеризацию, переключая флуоресценцию. В исходном состоянии **Z-43a** флуоресцируют жёлтым или красным светом, который исчезает при изменении конфигурации на *E*-изомер после воздействия УФ излучения (365 нм). На основе этих свойств разработана

система обратимого шифрования QR-кодов, управляемая видимым светом, для многоциклового оптического кодирования данных, демонстрирующая потенциал в усовершенствованной защите от подделок. Кроме того, комплекс с СВ[14] демонстрирует превосходную стабильность в воде, низкую цитотоксичность и яркую красную флуоресценцию в живых клетках, что позволяет проводить высококонтрастную фотостабильную клеточную визуализацию. Эта работа подчёркивает двойную пользу супрамолекулярных сборок на основе кукурбитурила в программируемом регулировании флуоресценции как для оптического шифрования, так и для биовизуализации, создавая универсальную платформу на стыке интеллектуальных материалов и биофункциональных зондов.

Ещё один пример усовершенствования физических свойств флуоресцентного переключателя продемонстрирован разработанной супрамолекулярной системой на основе флуоресцентного диарилэтена и СВ[7] (Схема 1.19) [91]. В сборке **44a** фотопереключаемая молекула инкапсулируется в СВ[7] в соответствии с принципом «хозяин-гость», так что фотохром защищен от воздействия окружающей среды, а его флуоресцентная яркость и устойчивость к усталости в чистой воде улучшены. Квантовый выход флуоресценции увеличился с 0.40 до 0.63 при комплексообразовании с СВ[7]. Фотопереключение комплекса **44a** при попеременном облучении УФ (365 нм) и видимым синим светом (470 нм) может быть повторено более 2500 раз в водном растворе до частичного обесцвечивания, в то время как свободный фотопереключатель может быть включен и выключен только 80 раз. Путём включения реактивных групп (малеимида и *N*-гидроксисукцинимидилового эфира) были получены биоконъюгаты комплекса с антителами и продемонстрированы как специфическая маркировка внутриклеточных белков в клетках, так и обратимое включение/выключение зондов в клеточной среде при облучении светом с длиной волны 355 нм и 485 нм. Яркое излучение и устойчивое фотопереключение комплексов позволили получить конфокальные изображения и изображения сверхвысокого разрешения RESOLFT с видимым оптическим разрешением 70–90 нм.

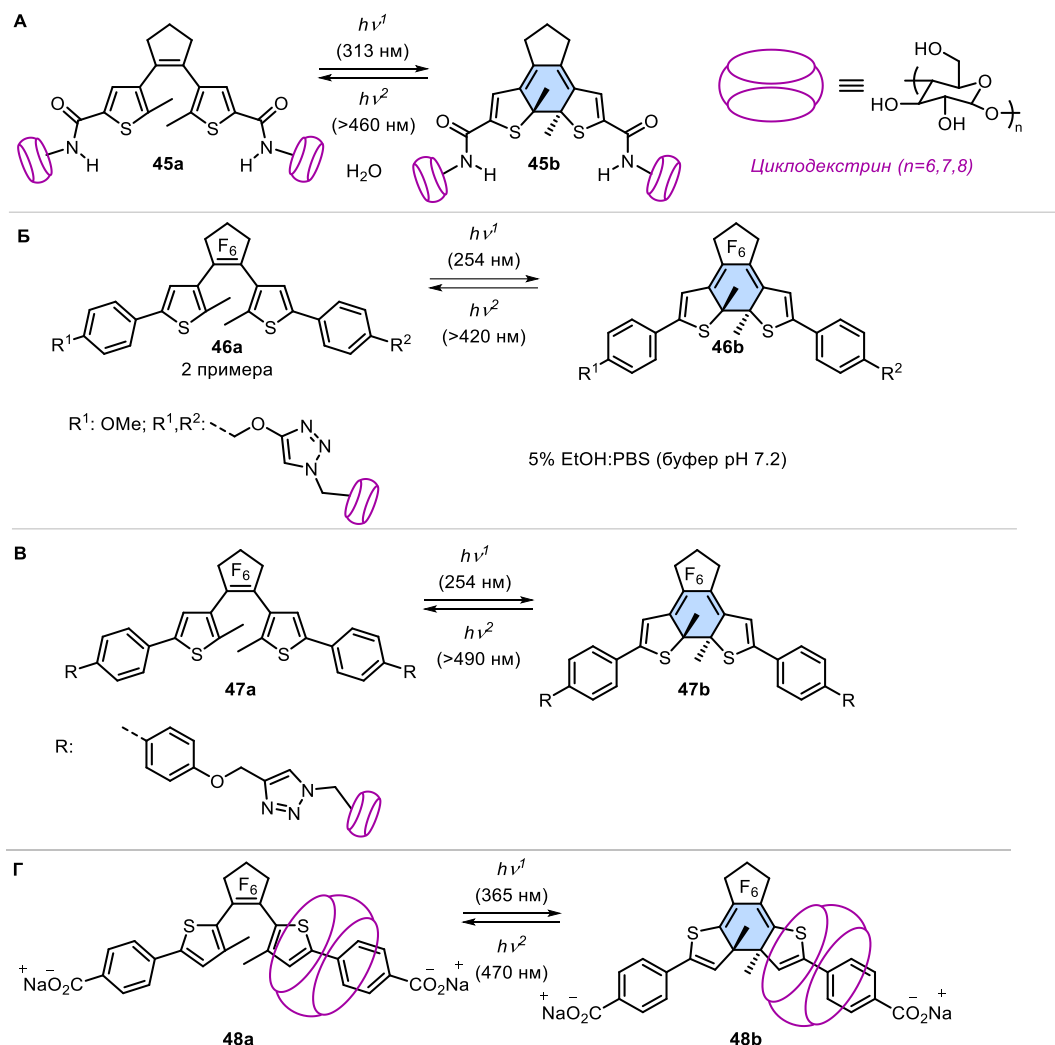
Схема 1.19. Комплекс ДАЭ и кукурбитурила [7].



На схеме 1.20 рассмотрены супрамолекулярные комплексы, где в качестве фрагмента «хозяина» выступает циклический олигосахарид – циклодекстрин, причём только в одном случае гостевой молекулой является фотопереключателем. Преимущественно применяли β -циклодекстрин, где количество фрагментов глюкозы равен семи, использование α - и γ -циклодекстринов, с шестью и восемью фрагментами глюкозы ограничено одной работой.

Дитиенилэтен **45a** связан с β -циклодекстрином через амидную связь, образуя фотопереключаемую молекулу «хозяина» (Схема 1.20А) [92]. При облучении УФ светом исходное соединение **45a** изомеризуется в циклический изомер **45b**, процесс переключения полностью обратимый и устойчивый к фотодеградаци. В исходной форме **45a** две внутримолекулярно связанные полости циклодекстрина обладают определенной гибкостью для прочного связывания молекулы «гостя» мезо-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирина, в то время как связывание гораздо менее выгодно в фотогенерированной циклической форме **45b**. Эта разница в силе связывания позволяет контролируемо высвобождать производное порфирина по желанию. Данное свойство может найти применение в качестве фотоуправляемых систем доставки (лекарственных) веществ, например, в фотодинамической терапии рака.

Схема 1.20. Комплексы ДАЭ и циклодекстрина.



Создана серия водорастворимых супрамолекулярных на основе β -циклодекстрина и дитиенилэтена с фрагментом 1,2,3-триазола **46a** (Схема 1.20Б) [93]. Полости циклодекстрина супрамолекулярно связываются с тетрасульфonatoфенилпорфиринами, позволяя получить флуоресцентные молекулярные переключатели. Комплексы с открытой формой **46a** обладают красной флуоресценцией, которая исчезает после УФ облучения с образованием циклического изомера **46b**. Также данные соединения могут эффективно применяться для включения / выключения генерации синглетного кислорода при попеременном облучении УФ или видимым светом. Наивысший результат по эффективности генерации синглетного кислорода (около 80%) показал комплекс с симметричным «хозяином», содержащий два фрагмента 1,2,3-триазола.

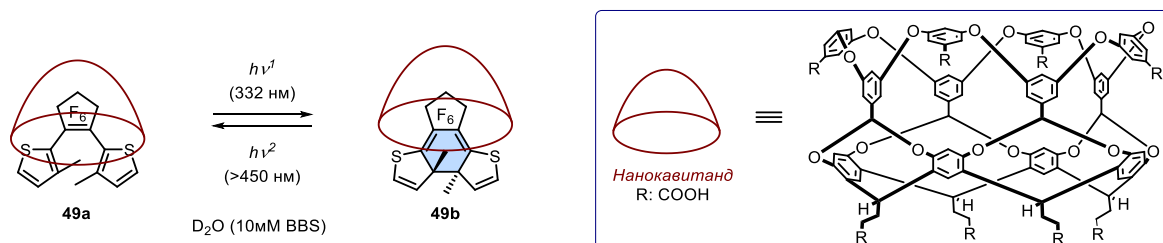
Похожий пример супрамолекулярного фотопереключателя **47a** с похожими фотохимическими свойствами был получен на основе с β -циклодекстрина и

дитиенилэтена с фрагментом 1,2,3-триазола (Схема 1.20В) [94]. На основе адамантан-полипиридилрутениевого фотосенсибилизатора и фотопереключаемого лиганда разработана супрамолекулярная структура, способная контролируемо генерировать синглетный кислород в воде. Эта структура обладает средством к раковым клеткам, служит агентом для клеточной визуализации и фотодинамической терапии с неинвазивным контролем. Благодаря многочисленным нековалентным взаимодействиям между тремя компонентами, они способны самоорганизовываться в два этапа, образуя однородные сферические наночастицы со средним диаметром около 80 нм. Важно отметить, что полученные наночастицы продемонстрировали превосходные фотохромные свойства и могут трансформироваться в циклическую форму, что сопровождается постепенным гашением генерации синглетного кислорода. Биологические исследования показали, что исходная форма **47a** наночастиц оказывала более высокую цитотоксичность на митохондриях раковых клеток (примерно в 4.4 раза выше) чем её циклическая форма **47b**. Эти комплексы циклодекстрина успешно обеспечивают неинвазивный контроль над генерацией синглетного кислорода как в воде, так и в раковых клетках путём облучения на различных длинах волн и далее могут быть применены в фотодинамической терапии, что позволяет избежать непреднамеренной активации фотосенсибилизатора и обеспечивает новый подход к терапии рака с большей безопасностью и высокой эффективностью.

Наконец, фотопереключатель, в отличие от трех предыдущих примеров, был использован в качестве молекулы «гостя», а производные циклодекстрина (α -, β -, γ -) – в качестве молекулы «хозяина» (Схема 1.20Г) [95]. При этом фотопереключатель представляет собой производное «инверсного» дитиенилэтена, содержащего дополнительные карбоксильные группы. Было продемонстрировано фотохромное поведение переключателя **48a** в присутствии и отсутствии циклодекстринов. Интересно, что только в присутствии β -циклодекстрина реакционная способность фотоциклизации снижалась. Это объяснено ограничением изменения молекулярной геометрии, т.е. блокировкой вращательного движения между тиофеновым и фенильным кольцами. При взаимодействии с другими гомологами циклодекстрина значительного изменения фотохромных свойств не наблюдалось.

Представлена супрамолекулярная сборка, где гидрофобная молекула инверсного дитиенилэтена **49a** инкапсулирована в структуру гидрофильного кавитанда (Схема 1.21) [96]. При облучении УФ (332 нм) и видимым светом (>450 нм) комплекс демонстрировал обратимые переключения в водном растворе. Квантовые выходы циклизации и рециклизации практически идентичны тем, которые наблюдаются в органических растворителях и составляют 0.43–0.48 для прямой реакции, и 0.22–0.19 для обратной. Авторы объясняют эффективные свойства переключения диарилэтена в водном растворе тем, что пустая пора нанокавитанда избирательно захватывает гидрофобную перфторциклопентеновую группу, не препятствуя фотоактивной конформации.

Схема 1.21. Комплексы ДАЭ и нанокавитанда.

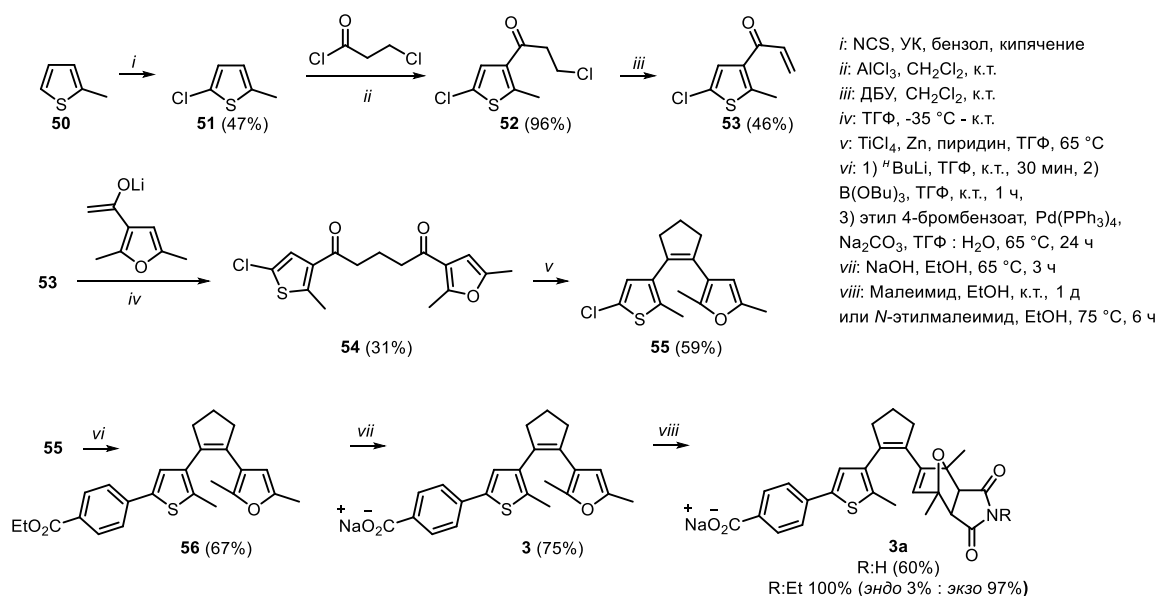


1.3 Синтез водорастворимых диарилэтенов

В данном разделе обсуждаются подходы к синтезу избранных примеров водорастворимых диарилэтенов, для различных применений: флуоресцентной микроскопии, адресной доставки, обратимого и необратимого интеркалирования ДНК, фотоуправления кислотностью и жизнедеятельностью живых организмов.

Диарилэтен **3a**, способный высвобождать фрагмент малеимида под действием света, был получен в восемь стадий (Схема 1.22) [43]. На первом этапе синтезируют 2-хлор-5-метилтиофен **51** хлорированием 2-метилтиофена **50** с использованием *N*-хлорсукцинимидом [97]. Полученный продукт **51** ацилируют по Фриделю-Крафтсу с образованием **52** с выходом 96%. Последующее элиминирование хлористого водорода в дихлорметане при комнатной температуре приводит к енону **53** (выход 46%).

Схема 1.22. Синтез **3a**.

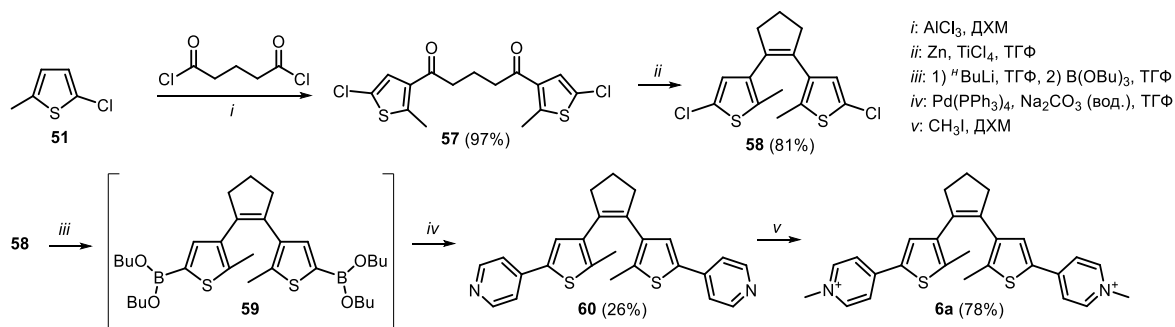


Дальнейшая конденсация с литированным 3-ацетил-1,5-диметилфураном в ТГФ приводит к образованию дикетона **54**. Синтез дитиенилциклопентена **55** с выходом 59% был осуществлён по реакции МакМурри в присутствии хлорида титана(IV). Далее соединение **55** вводили в трёхстадийную реакцию: 1) литирования, 2) образования боронового эфира, 3) кросс сочетания Сузуки, по завершении которой получали продукт **56**, замещённый сложноэфирной группой. Щелочной гидролиз последнего приводит к образованию натриевой соли **3** с выходом 75%. 2+2-

Циклоприсоединение малеимида к **3** образует экзо-стереоизомеры **3a** с хорошими выходами, в случае с этильным заместителем выход продукта количествен. Общий выход продуктов на восемь стадий составляет около 2%.

Диарилэтен **6a** на основе цикlopентена, способный связываться с ДНК, был синтезирован в пять стадий (Схема 1.23) [46]. Первая стадия ацилирования 2-хлор-5-метилтиофена **51** с использованием 1,5-дихлор-пентен-1,5-диона приводит к diketону **57** с выходом 97%. Сочетание МакМурри в присутствии хлорида титана(IV) **57** приводит к образованию **58** с диарилэтеновым фрагментом с выходом 81%. Дальнейшее литирование и функционализация три-*n*-бутилборатом даёт промежуточный бороновый эфир **59**, который вводится в реакцию кросс-сочетания Сузуки с образованием пиридин-содержащего продукта **60** с выходом 26%. Последней стадией является метилирование в дихлорметане с образованием целевого водорастворимого диарилэтена **6a** с выходом 78%. Общий выход продукта на пять стадий составляет 16%.

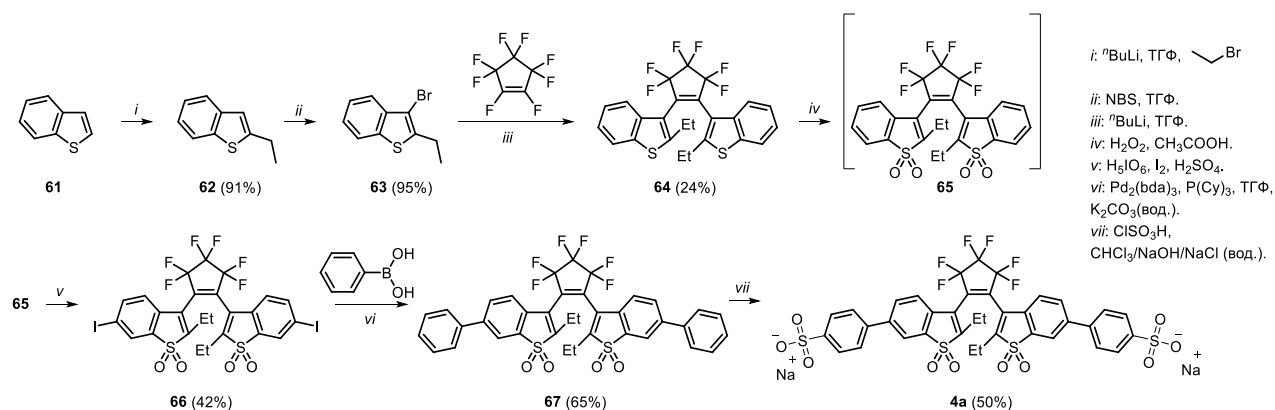
Схема 1.23. Синтез 6a.



Далее рассмотрен синтез водорастворимого диарилэтена **4a**, способного обратимо изменять флуоресценцию под действием света (Схема 1.24) [44]. 2-Этилбензотиофен **62** получен на основе бензотиофена **61** и этилбромидом с выходом 91% путём взаимодействия последнего с литийорганическим интермедиатом, образуемый с участием *n*-BuLi в ТГФ. Дальнейшее бромирование *N*-бромсукцинимидом приводит к образованию 3-бром-2-этилбензотиофена **63** с выходом 95%. Реакция сочетания последнего с октафторциклопентеном даёт диарилэтен **64** на основе перфторциклопентена с выходом 24%. Окисление атомов серы с использованием перекиси водорода приводит к **65**, который электрофильно иодируют ортоиодной кислотой с получением диарилэтена **66** (выход 42%).

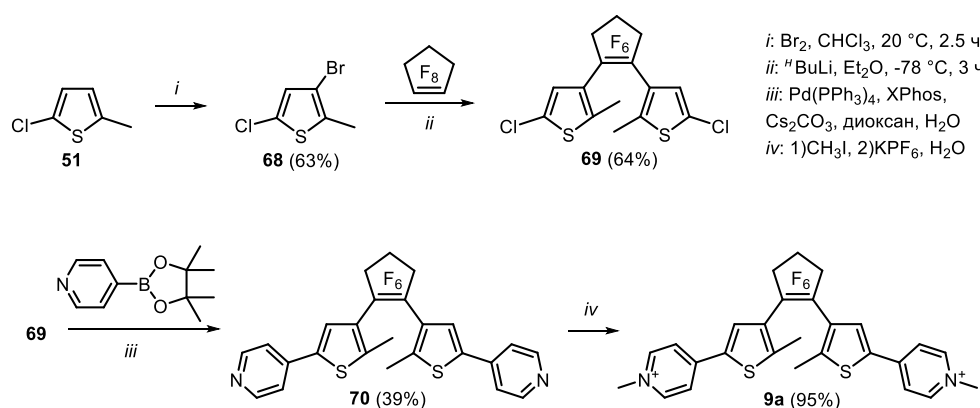
Палладий-катализируемое кросс-сочетание **66** с фенолбороновой кислотой позволило получить продукт **67** с выходом 65%. Последняя стадия сульфирования хлорсульфоновой кислотой и обработка водным раствором щёлочи формирует целевую соль **4a** с выходом 50%. Общий выход продукта на семь стадий составляет 3%.

Схема 1.24. Синтез **4a**.



Другой пример дитиенильного фотопереключателя **9a** на основе перфторциклопентена, функционализированного пиридиновыми группами, был получен в четыре стадии (Схема 1.25) [49]. На первой стадии был получен 3-бром-5-хлор-2-метилтиофен **68** в условиях классического бромирования молекулярным бромом 2-хлор-5-метилтиофена **51**.

Схема 1.25. Синтез **9a**.

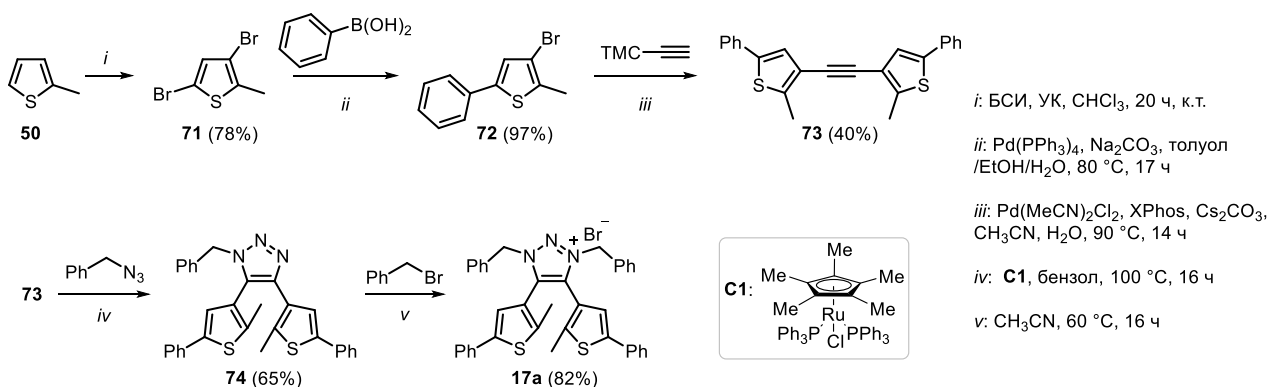


Сочетание **68** октафторциклопентеном в присутствии *n*-BuLi в диэтиловом эфире приводит к образованию перфторциклопентенового диарилэтена **69** с выходом 64%. Последующее кросс-сочетание с бороновым эфиром позволило ввести пиридиновый фрагмент в тиенильные заместители (выход 39%). Последняя

стадия метилирования атома азота привела к соли **9a** с выходом 95%. Общий выход продукта на четыре стадии составляет 15%.

Диарилэтен, содержащий кватернированный фрагмент триазола в центральной части, был синтезирован в пять стадий (Схема 1.26) [57]. В начале было синтезировано бром-производное тиофена **71** и была проведена его функционализация по Сузуки. Кросс сочетание Соногашира **71** с ацетиленом при использовании катализатора $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ приводит к образованию 3-бром-2-метил-5-фенилтиофен **72** с выходом 40%. Аннелирование полученного дитиенилацетилена **73** с бензилазидом приводит к практически количественному образованию дитиенилтриазола **74**. Алкилирование бромистым бензилом на последней стадии позволяет получить целевой водорастворимый диарилэтен **17a** с высоким выходом 82 %. Общий выход продукта на пять стадий составляет 16%.

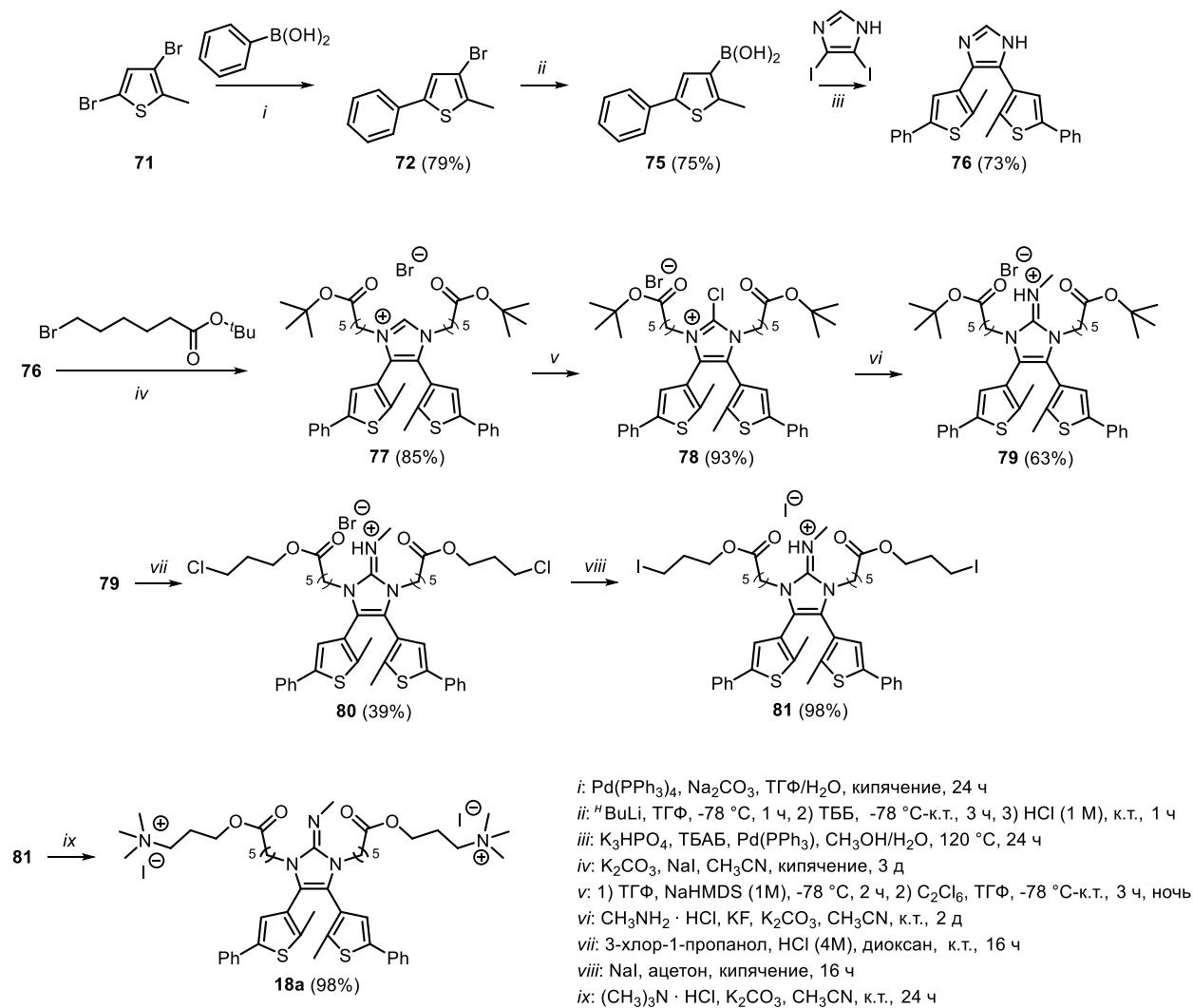
Схема 1.26. Синтез 17a.



Другой пример диарилэтена **18a** с заряженной группой в центральной части был синтезирован в девять стадий (Схема 1.27) [58]. Кросс-сочетание **71** и фенилбороновой кислоты на первом этапе приводит к **72** с выходом 79%. Дальнейший трёх-стадийный процесс литирования, образования трибутилового эфира и гидролиза образует **75** с выходом 75%. Кросс-сочетание последнего с 4,5-дииодимидазолом в условиях межфазного катализа позволило получить диарилэтен **76** с выходом 73%. Соль имидазолия **77** получена путём *N*-алкилирования *трет*-бутил-6-бромгексаноатом. Хлорирование и нуклеофильное замещение метиламином полученного соединения было использовано для синтеза производного аммониевой соли **79** с выходом 63%. Последующая этерификация с 3-хлор-1-пропанолом привели к синтезу **80** с выходом 39%. Обмен анионов

происходил путём кипячения в присутствии иодида натрия (реакция Финкельштейна). Кватернизация с помощью триметиламина образует целевую соль **18a**. Последние две стадии протекали с количественными выходами. Общий выход девяти-стадийного синтеза составил 8%.

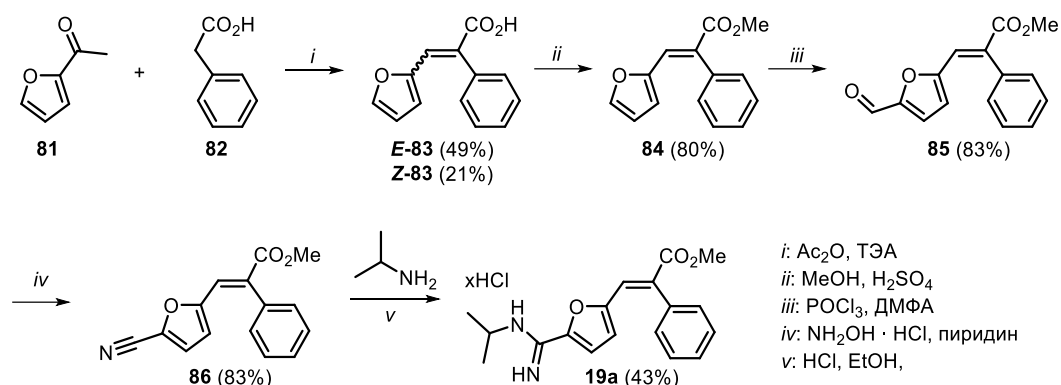
Схема 1.27. Синтез **18a**.



Диарилэтен **19a**, способный подвергаться необратимой окислительной циклизации, был получен за пять стадий (Схема 1.28) [13]. Синтез начинается с 3-(2-фурил)-2-фенилакриловой кислоты **83**, полученной конденсацией 2-формил-фурана **81** и фенилуксунной кислоты **82** в присутствии триэтиламина и уксусного ангидрида. При этом образуется смесь *Z/E*-изомеров **83**. Следующей стадией является этерификация **83** метанолом в кислых условиях с образованием **84** (выход 80%). Формилирование полученного продукта по реакции Вильсмайера-Хаака с использованием солянокислого гидроксилamina в пиридине позволяет

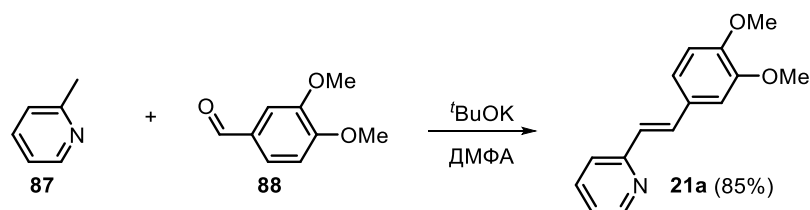
синтезировать диарилэтен **85** с выходом 83%. Превращение карбонильной группы в циано-группу проведено с использованием солянокислого гидроксилamina в пиридине (выход 83%). Последней стадией является реакция Пинера с использованием изопропиламина. Общий выход целевого диарилэтена **19a** на пять стадий составил 12%.

Схема 1.28. Синтез **19a**.



Водорастворимый диарилэтен **21a** был получен в одну стадию, представляющую собой конденсацию Кневенагеля (Схема 1.29) [14]. Взаимодействие 2-метилпиридина **87** и 3,4-диметоксибензальдегида **88** в присутствии основания в ДМФА приводит к образованию **21a** с выходом 85%. Представленный метод — редкий пример синтеза водорастворимых диарилэтенов, не требующий проведения множества последовательных стадий.

Схема 1.29. Синтез **21a**.



Таким образом, большинство из известных водорастворимых диарилэтенов требуют многостадийных синтезов, включающих в среднем от пяти и более стадий. В основе этих методов лежат реакции кросс-сочетания, сочетания по Мак-Мурри, аннелирования и конденсации, использующие разные ключевые строительные блоки [37]. Отсутствует единый подход к получению водорастворимых диарилэтенов, пригодных для различных применений.

1.4 Заключение

Для увеличения растворимости светочувствительных диарилэтен в воде используются синтетический и супрамолекулярный подходы. Первый подход предполагает функционализацию гидрофобных органических молекул заряженными или незаряженными («солюбилизирующими») группами. Такими группами являются кватернизированные производные азотсодержащих гетероциклов (пиридин, хинолин, имидазол), четвертичные аммонийные основания, а также фосфатные и фосфонатные, карбоксильные, сульфитные и тиолатные заместители. Повышение растворимости в воде достигается также введением в структуру диарилэтен гидрофильных незаряженных фрагментов, например, гликолиевых эфиров, остатков глюкозы, нуклеотидных и пептидных фрагментов. Вторая стратегия подразумевает применение супрамолекулярного подхода. В этом случае синтезируются системы, где диарилэтен является «гостевой» молекулой, которая взаимодействует с внутренней полостью макроцикла (молекула «хозяина»). Чаще в качестве «хозяина» используются кукурбитурилы, реже – производные циклодекстрина и других нанокавитандов.

Водорастворимые диарилэтены используются для контроля биологической активности (антимикробной, противораковой, и т.п.) с помощью света. Также они используются в качестве агентов для доставки активных компонентов или сенсоров. Большое количество водорастворимых диарилэтен нашло применение в качестве флуоресцентных красителей для биовизуализации, в частности, флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения.

Литературные данные показывают, что водорастворимые диарилэтены, за редким исключением [57,58], содержат тиенильные или бензотиенильные группы при центральной двойной связи, содержащие дополнительные заместители для увеличения растворимости. По этой причине получение водорастворимых диарилэтен, особенно несимметричных, предполагает многостадийный и трудоемкий синтез.

Большинство водорастворимых диарилэтен представляют собой фотопереключаемые соединения, способные к обратимой изомеризации под действием света. Известно лишь ограниченное число диарилэтен, вступающих в окислительную циклизацию по Мэллори в воде (включая аналогичные реакции с

образованием связи C-N). Примеры необратимой фотоперегруппировки диарилэтенон с образованием производных нафталина / бензоаннелированных гетероциклов [17] в литературе отсутствуют.

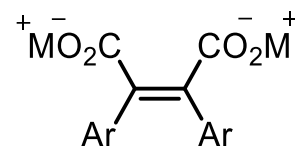
Таким образом, на основании литературного обзора о водорастворимых светочувствительных диарилэтенах можно сделать следующие выводы:

1. Отсутствует универсальный класс водорастворимых светочувствительных диарилэтенон, способных к разнообразным типам реакционной способности в воде;
2. Малочисленны примеры диарилэтенон, содержащих солюбилизирующие группы при центральной двойной связи, а не в (гетеро)ароматических заместителях;
3. Практически отсутствуют примеры проведения необратимых реакций окислительной циклизации и фотоперегруппировки диарилэтенон в воде.

Данная работа посвящена исследованию ранее неизвестных органических соединений, солей диарилмалеиновых кислот с различными (гетеро)ароматическими заместителями, как универсального семейства водорастворимых светочувствительных диарилэтенон.

ГЛАВА 2. Соли диарилмалеиновых кислот: синтез и фотохимические свойства (обсуждение результатов)

Соли диарилмалеиновых кислот (ДАМ) интересны в качестве водорастворимых светочувствительных соединений благодаря наличию фрагмента 1,2-диарилэтена и двум карбоксилатным группам, повышающим растворимость в воде (Рисунок 2.1). Ранее соли диарилмалеиновых кислот не рассматривались в качестве индивидуальных органических соединений. При этом они, очевидно, являются ключевыми интермедиатами некоторых ранее опубликованных превращений, например, синтеза 3,4-диарилфуран-2,5-дионов или родственных имидов малеиновой кислоты [98,99]. Целью данной работы являлось изучение солей диарилмалеиновых кислот в качестве индивидуальных органических соединений, проявляющих разнообразную реакционную способность при облучении светом в водных средах.



Соли ДАМ

Рисунок 2.1

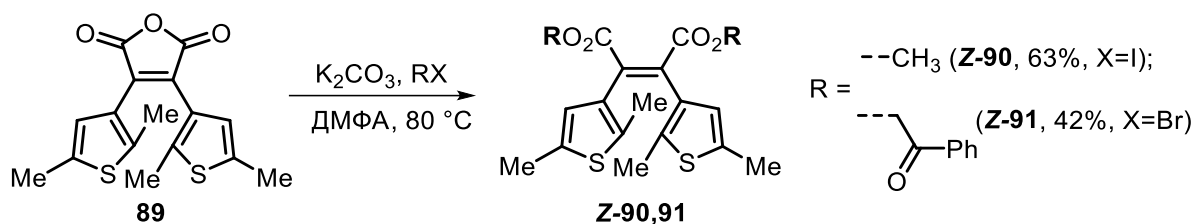
2.1 Синтез водорастворимых солей

2.1.1 Синтез солей диарилмалеиновых кислот

Ранее было показано, что 3,4-диарилфуран-2,5-дионы (фурандионы) могут быть получены обработкой 3,4-диарилфуран-2(5*H*)-онов (фуранонон) карбонатом калия (K_2CO_3) в присутствии кислорода воздуха в *N*-диметилформамиде (ДМФА) [98]. Эта реакция, несомненно, проходит через окислительное превращение фрагмента фуранона в фурандион с последующим раскрытием последнего с образованием соли ДАМ. Последняя в процессе обработки кислотой снова превращается в 3,4-диарилфуран-2,5-дионы. Таким образом, система ДМФА / K_2CO_3 позволяет расщепить цикл фурандиона с образованием соли диарилмалеиновой кислоты. Данную гипотезу о участии солей ДАМ в качестве интермедиатов реакций синтеза / расщепления 3,4-диарилфуран-2,5-дионов мы подтвердили экспериментом по *in situ* алкилированию фурандиона **89** (Схема 2.1). Обработка **89** K_2CO_3 при нагревании с последующим добавлением йодистого метила или 2-бromo-1-фенилэтан-1-она приводила к образованию соответствующих эфиров дитиенилмалеиновой кислоты **Z-90** и **Z-91**, с выходами 63% и 42%, соответственно.

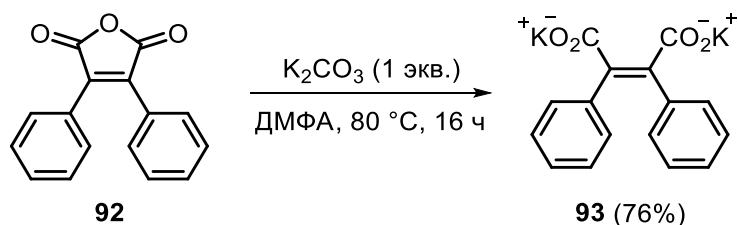
Этот результат однозначно доказывает расщепление фурандионного цикла карбонатом калия с образованием соответствующей соли ДАМ.

Схема 2.1. Улавливание солей ДАМ.



Разработку метода синтеза солей ДАМ проводили на примере дифенилмалеата калия **93** в качестве модельного соединения. Добавление одного эквивалента K_2CO_3 к желтому раствору 3,4-дифенилфурандиона **92** в свежеперегнанном ДМФА с последующим нагреванием ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течении 16 ч приводило к постепенному обесцвечиванию реакционной смеси и изменению внешнего вида осадка от плотной структуры до творожистой (Схема 2.2). 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 **93**. 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 **93** с молекулярной массой 267.0658, при вычисленном значении 267.0663 (относительная ошибка 2 ppm). Выход соли составил 76%.

Схема 2.2. Синтез 2,3-дифенилмалеата калия **93**.



Согласно данным спектроскопии ЯМР, **93** не содержал примесей органических соединений. Однако при использовании избытка карбоната калия в спектрах ^{13}C ЯМР 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 2.2 показан эксперимент по добавлению K_2CO_3 к раствору соли **93** в D_2O . Исходный образец содержит шесть пиков соединения в слабом поле (Рисунок 2.2, спектр 1). При добавлении 0.1 эквивалента K_2CO_3 появляется сигнал карбонат-аниона при 165.5 м.д. (Рисунок 2.2, 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 2.2, спектры 3,4). В спектре чистого карбоната калия обнаружен сигнал при 168.4 м.д. (Рисунок 2.2, спектр 5), что соответствует литературным данным.²

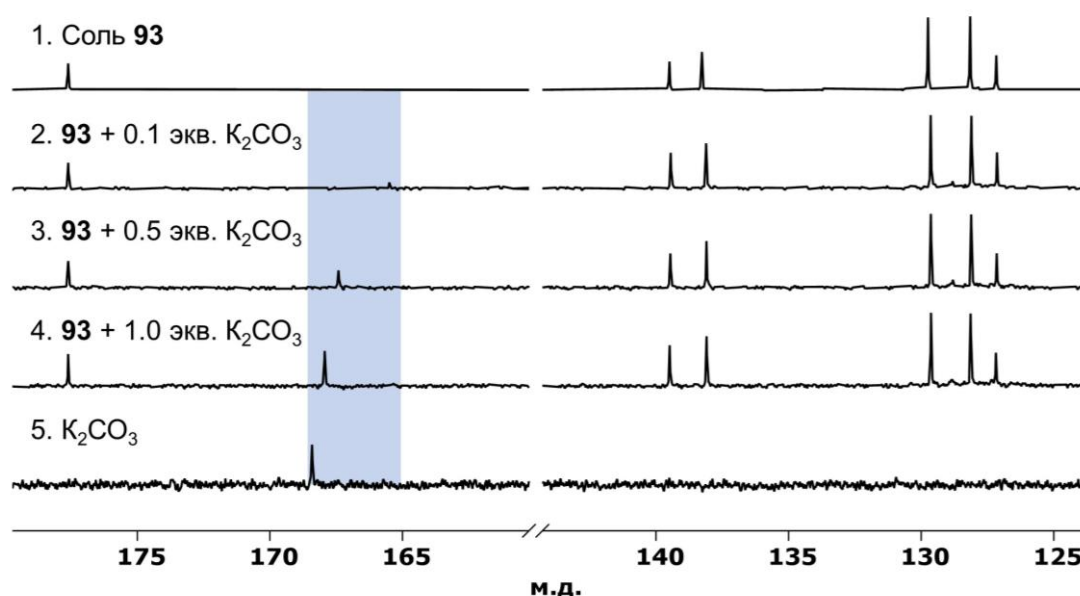
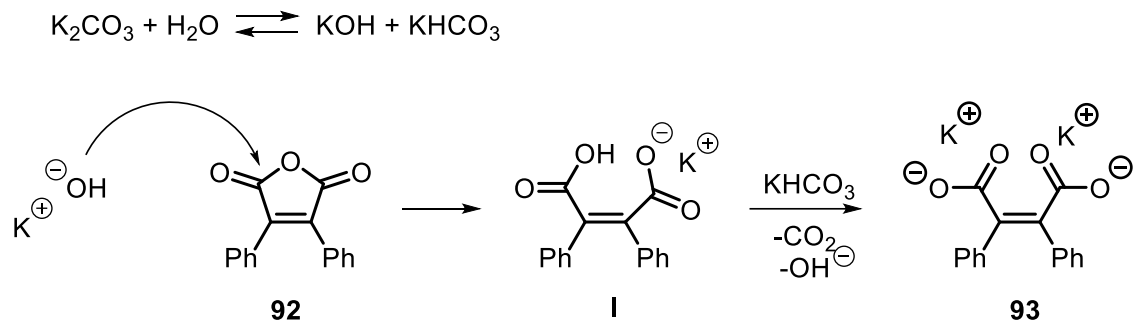


Рисунок 2.2. ^{13}C ЯМР спектры **93** в D_2O при добавлении K_2CO_3 ($c \approx 10^{-1}$ М).

Предполагаемый механизм образования калиевой соли дифенилмалеиновой кислоты изображен на Схеме 2.3. 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 **92** и образованием интермедиата **I**. Последний депротонируется с образованием целевой соли **93**.

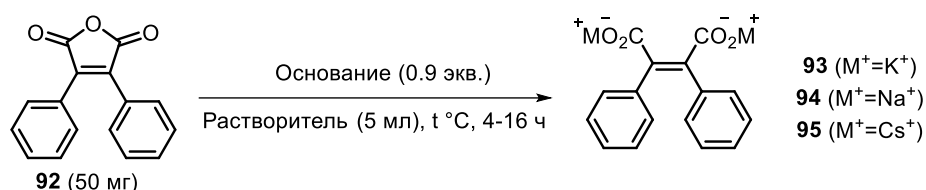
² База данных John Wiley & Sons, Inc. SpectraBase (<https://spectrabase.com>); Spectrum ID=4DkIM6GVb69.

Схема 2.3. Предполагаемый механизм образования солей ДАМ.



Далее нами была проведена оптимизация условий синтеза солей 2,3-дифенилмалеиновой кислоты (Таблица 2.1) [100]. Оказалось, что данная реакция при использовании K_2CO_3 проходит уже при комнатной температуре (к.т.) за 6 ч, выход **93** составил 88% (Таблица 2.1, опыт 1). Близкий по значению выход соли (85%) был достигнут за 4 часа при 80°C (Таблица 2.1, опыт 2). Уменьшение времени реакции приводит к более низким выходам соли (Таблица 2.1, опыт 3), содержащим примесь непрореагировавшего карбоната калия (фиксируется при помощи спектроскопии ЯМР ^{13}C). Повышение времени реакции приводит к понижению выхода соли **93**, возможно, вследствие деструкции продукта (Таблица 2.1, опыт 4). Замена основания на гидроксиды калия и натрия также приводит к образованию солей **93** и **94** с выходами около 30% (Таблица 2.1, опыты 5,6). Использование гидрокарбоната натрия приводит к образованию соответствующей соли **94** с выходом 35% (Таблица 2.1, опыты 7). В случае применения карбонатов натрия и цезия выходы солей **94** и **95** составляли 54% и 66% (Таблица 2.1, опыты 8,9).

Таблица 2.1. Оптимизация условий реакции синтеза 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	KOH	Вода (дист.)	80	4	93
11	K ₂ CO ₃	Вода (дист.)	80	4	77
12	K ₂ CO ₃	Гексан	68	4	26
13	K ₂ CO ₃	Петролейный эфир	70	4	29
14	K ₂ CO ₃	Толуол	80	4	23
15	K ₂ CO ₃	Хлороформ	61	4	27
16	K ₂ CO ₃	Бензол	80	4	8
17	K ₂ CO ₃	Дихлорметан	39	4	3
18	K ₂ CO ₃	Диэтиловый эфир	35	4	8
19	K ₂ CO ₃	Ацетон	56	4	2
20	K ₂ CO ₃	ЭА	77	4	5
21	K ₂ CO ₃	Ацетонитрил	80	4	9
22	K ₂ CO ₃	ДМСО	80	4	78
23	K ₂ CO ₃	ТГФ	66	4	48
24	K ₂ CO ₃	Метанол	64	4	-
25	K ₂ CO ₃	Этанол	78	4	-

^a Выход **93**. ^b Выход **94**. ^c Выход **95**. ^d 1.9 эквивалента основания.

Также была изучена возможность получения солей ДАМ при использовании других растворителей (в условиях опыта 2, нагрев 80 °C или температура кипения растворителя, Таблица 2.1). Был исследован широкий ряд растворителей, и практически во всех случаях, наблюдалось образование **93**. Гидролиз 3,4-дифенилфуран-2,5-диона **92** в водном растворе КОН приводит к образованию соли ДАМ **93** с высоким выходом 93% (Таблица 2.1, опыт 10). Однако в этом случае

оперативный контроль конверсии КОН затруднителен. Аналогичный эксперимент с K_2CO_3 также приводит к образованию целевой соли с полной конверсией основания с выходом 77% (контроль при помощи ^{13}C ЯМР, Таблица 2.1, опыт 11). Проведение реакции в воде требует стадии длительного упаривания воды, что в случае более сложных органических соединений может приводить к их деструкции.

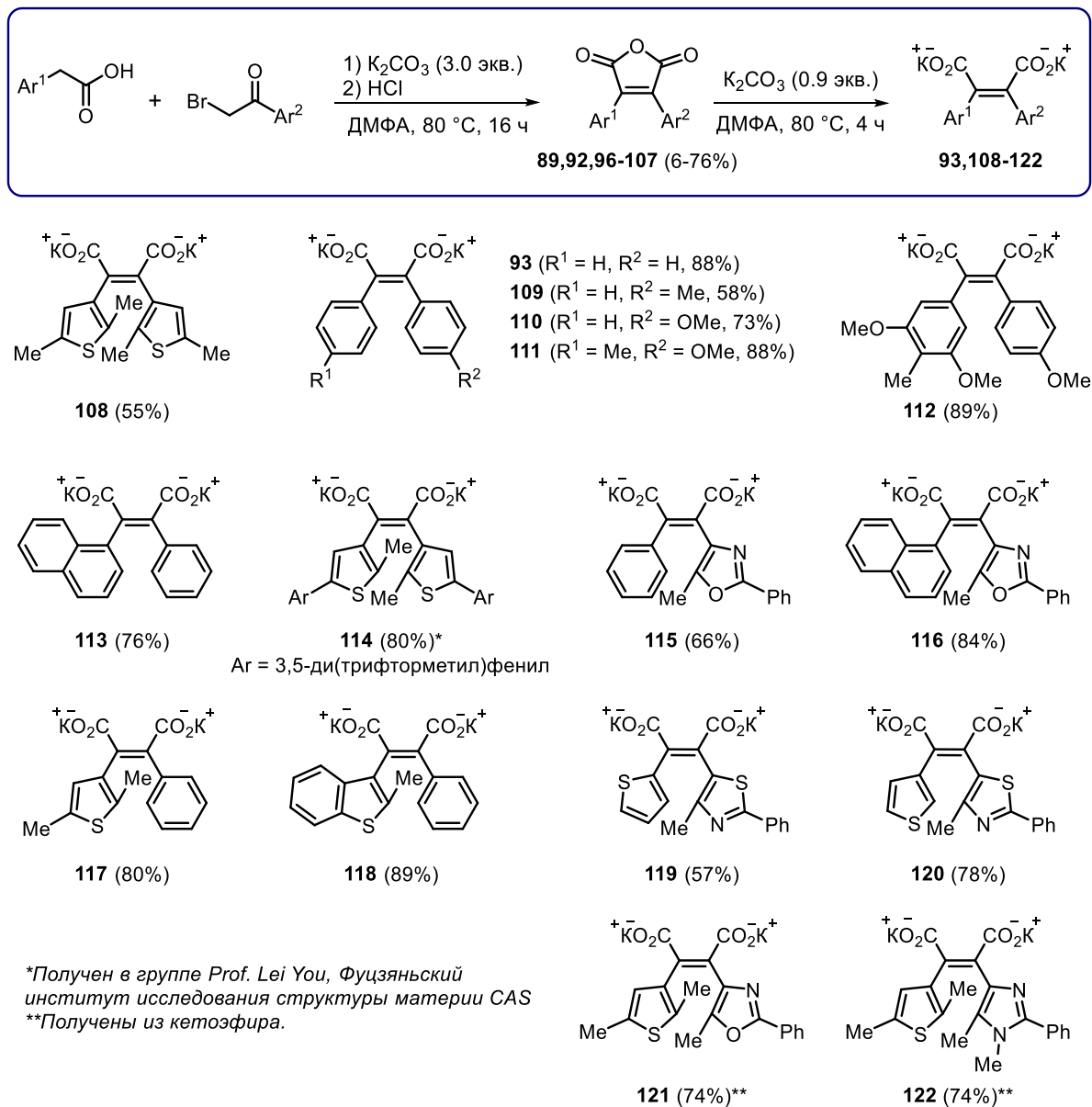
При использовании гексана, петролейного эфира, толуола и хлороформа выходы **93** были 20-29% (Таблица 2.1, опыты 12-15). В остальных случаях (бензол, дихлорметан, диэтиловый эфир, ацетон, этилацетат, ацетонитрил) выходы были менее 10% (Таблица 2.1, опыты 16-21). Лучшие результаты были получены при использовании ДМСО и ТГФ, выходы составили 78% и 48%, соответственно (Таблица 2.1, опыты 22,23). Использование в качестве растворителей метанола и этанола не приводило к образованию соли **93** (Таблица 2.1, опыты 24,25). Проведение реакции в *N*-метилпирролидоне (НМП) способствует изменению направления реакции с образованием новых продуктов – производных оксирана (см. раздел 2.1.3).

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 **89,92,96-107** были синтезированы с выходами 6–76% конденсацией арилуксусных кислот и 1-арил-2-бромэтанонов по известным литературным методикам [99,101]; фурандион **101** был получен по реакции кросс-сочетания [102].³ С использованием 3,4-диарилфурандионов было получено четырнадцать солей диарилмалеиновых кислот **93,108-120** с выходами 55–89% (Схема 2.4) [103]. Соли **121** и **122** (выходы 74%) были получены альтернативным путём на основе производных кетоэфира **124** и **125**, вследствие трудностей выделения соответствующих фурандионов (см. далее). Всего было получено шестнадцать солей ДАМ **93,108-122** в виде стабильных твердых веществ, которые были охарактеризованы с помощью ^1H и ^{13}C спектроскопии ЯМР в D_2O и масс-спектрометрии высокого разрешения. Исключением была соль **114**, содержащая два липофильных 3,5-

³ Соединение предоставлено профессором Lei You, Фуцзяньский институт исследования структуры материи CAS.

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).

Схема 2.4. Синтез солей ДАМ.

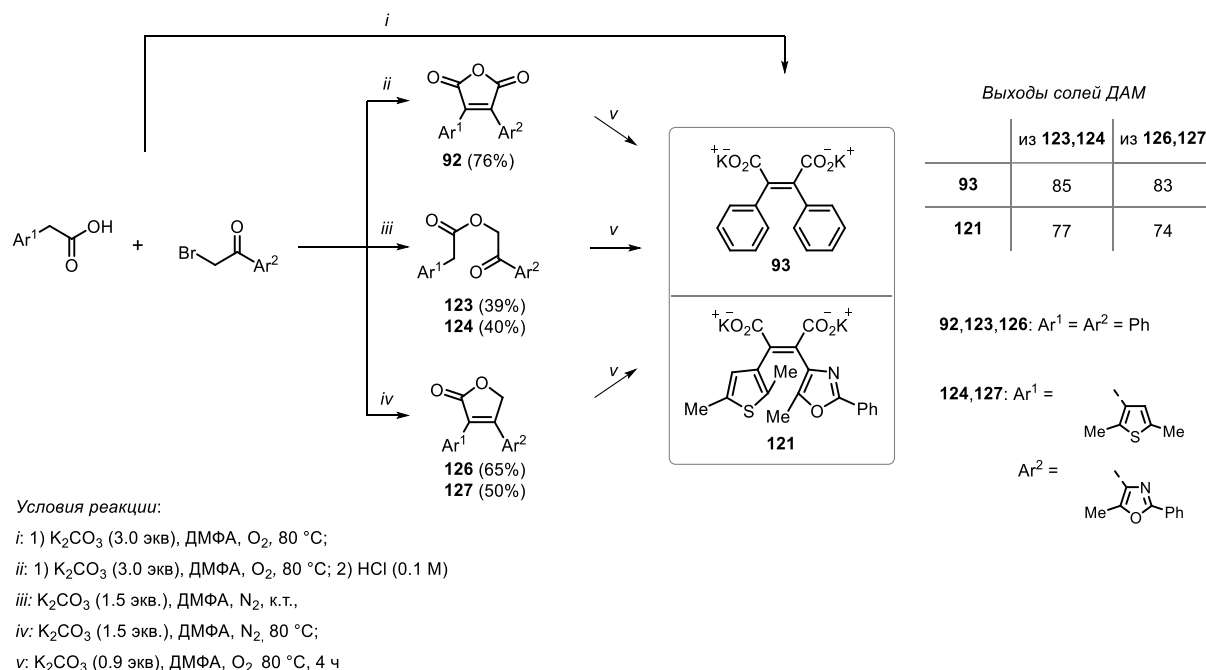


Использование 3,4-диарилфурандионов для получения несимметричных гетероарилзамещённых солей ДАМ имеет ограничения. Это связано со сложностью очистки соответствующих несимметричных гетероарилзамещённых ангидридов с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Например, 3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)фуран-2,5-дион 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. Как было показано ранее, фурандионы, являющиеся ключевыми интермедиатами в синтезе солей ДАМ, могут быть получены из 2-оксо-2-арилэтил-2-арилацетатов (кетозэфиров) или 3,4-диарилфуран-2(5*H*)-онов (фуранонов) [98,101,104]. В связи с этим нами была изучена возможность получения солей ДАМ тремя альтернативными способами из 1) арилукусных кислот и 1-арил-2-бромэтанов; 2) кетозэфиров **123**, **124**; 3) фуранонов **126**, **127**. Проведение экспериментов получения солей ДАМ осуществлялось в оптимизированных условиях (Таблица 2.1, опыт 2).

Первый альтернативный путь синтеза солей ДАМ состоит в использовании арилукусных кислот и 1-арил-2-бромэтанов (Схема 2.5). В этом подходе зафиксирована количественная конверсия исходных соединений (контроль конверсии с помощью ТСХ) и образование солей **93** и **121** в качестве единственных водорастворимых органических продуктов. Однако в этом случае соли ДАМ неотделимы от образующегося бромида калия, что уменьшает ценность данного подхода.

Схема 2.5. Альтернативные подходы синтеза ДАМ.



Следующий подход основан на использовании кетозэфиров **123,124** в качестве ключевых интермедиатов. Они были синтезированы конденсацией арилукусных кислот и 1-арил-2-бромэтанов (выходы 39-40%). Дальнейшая обработка недостатком карбоната калия (0.9 экв.) в ДМФА при нагревании приводила к

образованию соответствующих солей ДАМ. Выход дифенилмалеата калия **93** составил 85% (исходя из **123**). Несимметричная соль **121** также была получена с высоким выходом 77% (исходя из **124**).

Аналогичным по эффективности является синтез солей ДАМ из фуранонов **126,127**. Последние были получены с выходами 50-65% напрямую из соответствующих арилуксусных кислот и 1-арил-2-бромэтанов в инертной атмосфере и далее подвергались обработке карбонатом калия в ДМФА. Выходы солей **93** и **121** 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.

2.1.2 Конфигурация и устойчивость солей диарилмалеиновых кислот

Представлялось важным определить конфигурацию при двойной связи солей ДАМ. Попытки выращивания монокристаллов оказались безуспешными, поэтому этот вопрос был решён с использованием ядерного эффекта Оверхаузера в спектре ЯМР соли **115** и рентгеноструктурного анализа для алкилированной соли **93**.

В спектре ЯМР ^1H **115** наблюдались синглет метильной группы при 1.73 м.д. и протоны двух фенильных колец в области 7.06 – 7.17 м.д. (Рисунок 2.3). 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 четкие 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.

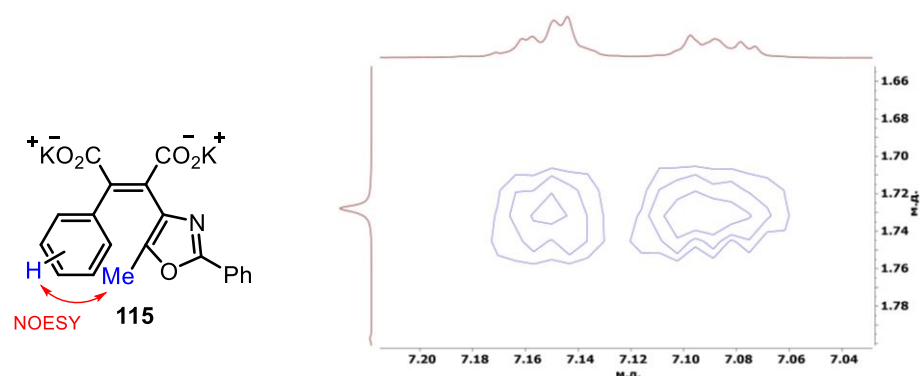
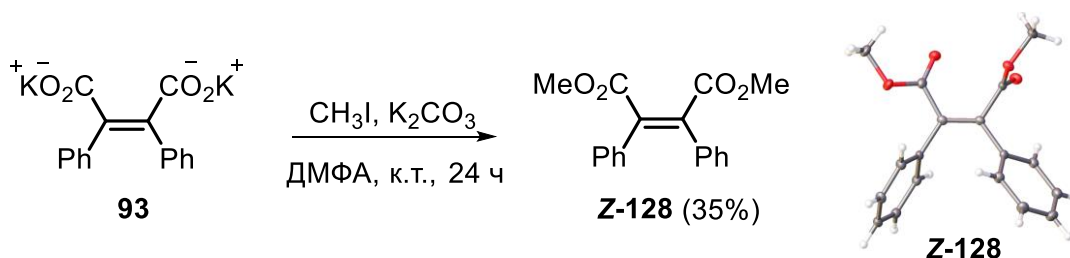


Рисунок 2.3. Ключевые NOESY корреляции, показывающие конфигурацию при двойной связи соли **115**.

Также *Z*-конфигурация соли **93** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла его алкилированного производного **Z-128**. Последнее было синтезировано обработкой соли иодистым метилом в присутствии K_2CO_3 в ДМФА при комнатной температуре с выходом 35% (Схема 2.6).

Схема 2.6. Синтез и структура алкилированной соли **Z-128** по данным РСА.



Возможность *Z*/*E*-изомеризации в процессе алкилирования **93** была исключена путём сравнения спектров ЯМР ^1H для *E*/*Z*-изомеров алкилированных и неалкилированных соединений. В спектре алкилированного производного **Z-128** наблюдается синглет метильной группы при 3.83 м.д. и сигналы фенильных колец в диапазоне 7.07 – 7.22 м.д. (Рисунок 2.4, спектр 1). В спектре ЯМР ^1H его *E*-изомера, полученного алкилированием продуктов фотолиза соли **93** (см. раздел 2.2.1), 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 2.4, спектр 2). Характер изменений в спектрах при переходе от *Z*- к *E*-изомеру сохраняется в случае фотолиза соли **93**. Протонный спектр синтезированного образца содержит пару мультиплетов в диапазоне 7.00 – 7.25 м.д. (Рисунок 2.4, 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 **93** (Рисунок 2.4, спектр 4). Скорее всего, различия химических сдвигов между изомерами связаны с отличием в сопряжении ароматических заместителей с двойной связью для изомеров из-за стерических эффектов.

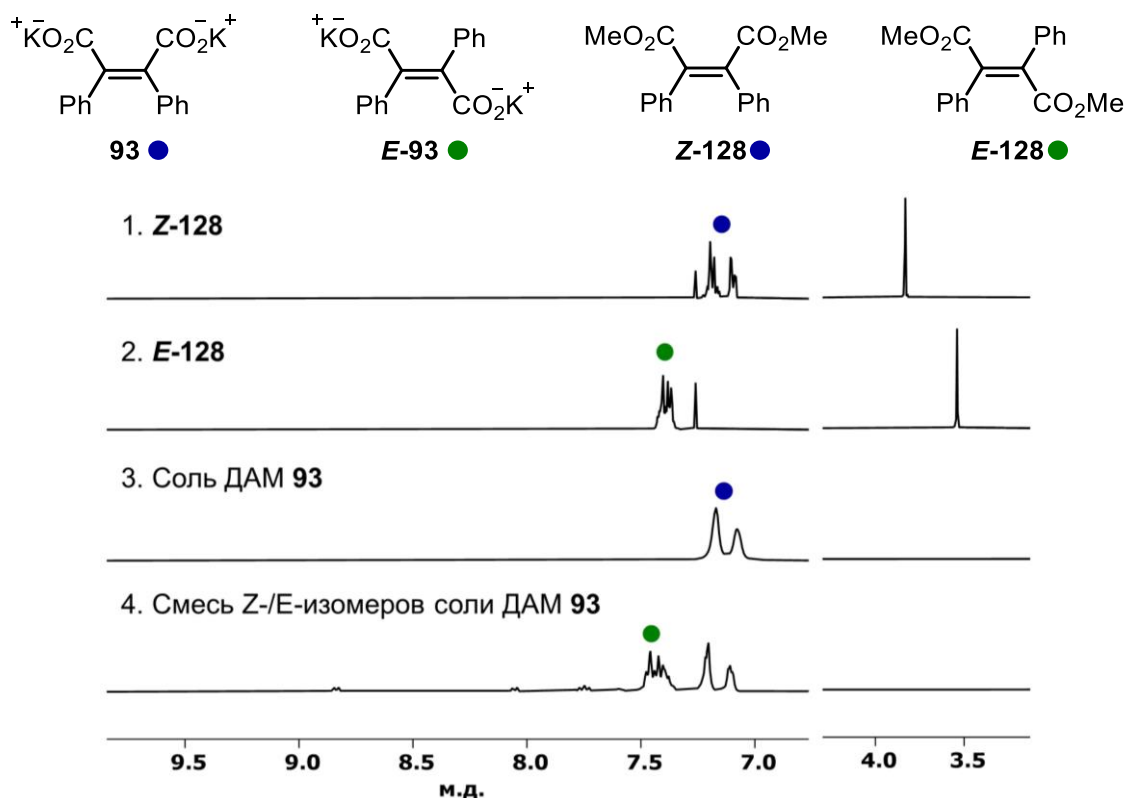


Рисунок 2.4. Сравнение спектров ^1H ЯМР для *Z*/*E*-изомеров эфира **128** (CDCl_3 , $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М), соли **93** и смеси её *Z*/*E*-изомеров (D_2O , $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М, смесь получена после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм) соли **93**).

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 известным фактом [105–107][106–108]. Проведенные квантово-химические расчёты подтвердили стабильность *Z*-конфигурации изомеров (рассчитан в уровне теории $\omega\text{B97X-D/cc-pVTZ PCM}$).⁴ Были рассчитаны *Z*/*E*-изомеры для соединений **128**, **144**, **145** и **93** (см. приложение 4). Во всех случаях термодинамически предпочтительной

⁴ Расчёт выполнен к.х.н. С.А. Уханёвым.

оказалась *Z*-конфигурация изомеров. Энергетический барьер активации изомеризации **Z-128** в **E-128** составляет 57 ккал/моль, что соответствует литературным данным [108,109] для вращения вокруг двойной связи и согласуется с механизмом частичного разрыва π -связи в переходном состоянии.

Термическую стабильность солей диарилмалеиновых кислот оценивали на примере соли **112**. Водный раствор данной соли в D₂O хранили в темноте при комнатной температуре в присутствии кислорода воздуха (Рисунок 2.5). Раствор представлял собой прозрачную, бесцветную жидкость. За 60 дней вид раствора не изменился, образование побочных растворимых продуктов (например, *E*-изомера) не наблюдалось. Аналогичные результаты были получены для других солей ДАМ.

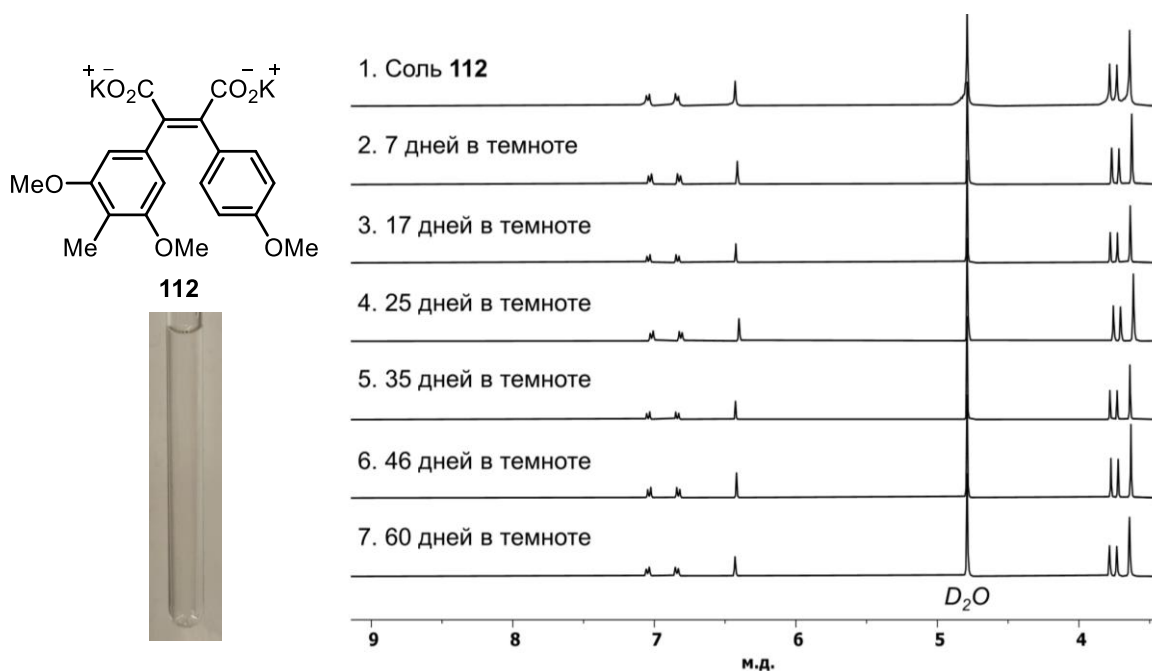


Рисунок 2.5. Термическая стойкость соли **112** (D₂O, $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М).

Также была проверена возможность протекания термической *Z*-/*E*-изомеризации **112** с помощью ¹H спектроскопии ЯМР (Рисунок 2.6). Для этого раствор соли ДАМ **112** в D₂O облучали УФ светом (365 нм, 6 ч) до образования максимального количества *E*-изомера (конверсия составила 52%). Далее смесь изомеров выдерживали в течении 17 часов при 80 °С. В условиях эксперимента соотношение *E*-/*Z*-изомеров не изменялось.

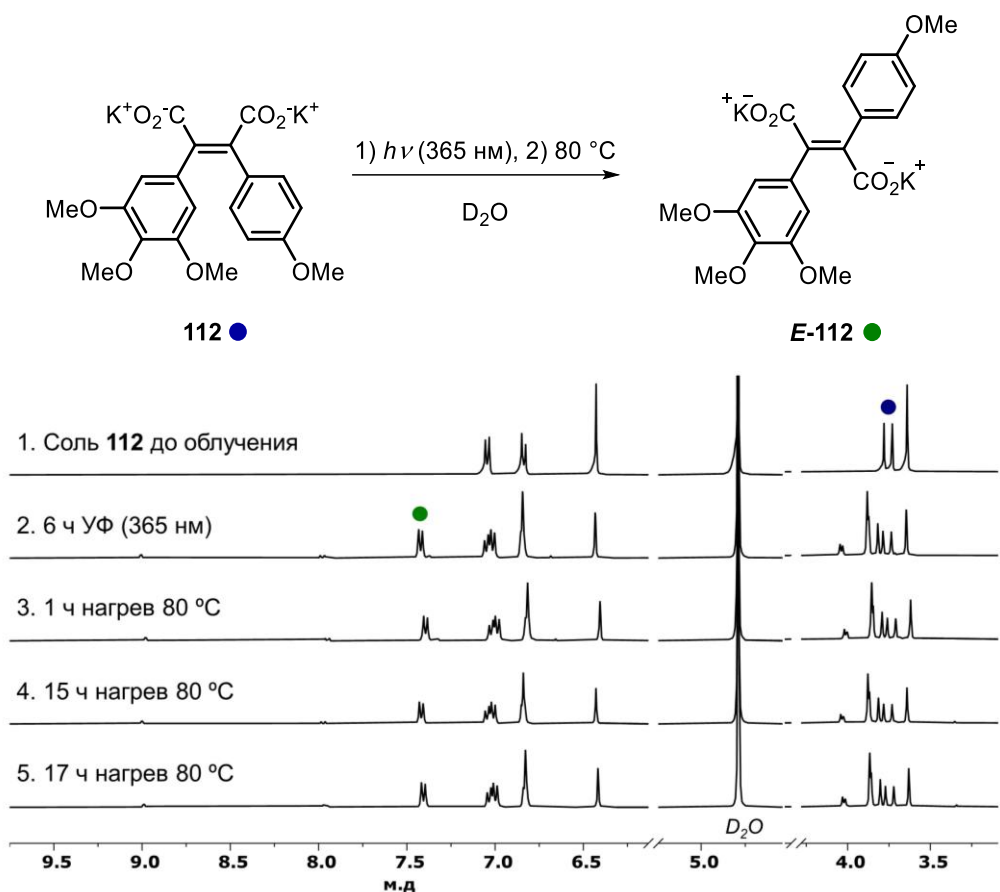


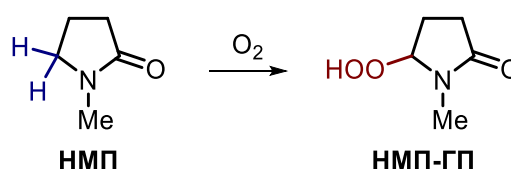
Рисунок 2.6. Спектры ЯМР ^1H соли **112** в D_2O при облучении УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм, $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М) с образованием *E*-**112** и последующий нагрев при 80 °C.

В заключении данного раздела 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.

2.1.3 Синтез водорастворимых оксиранов

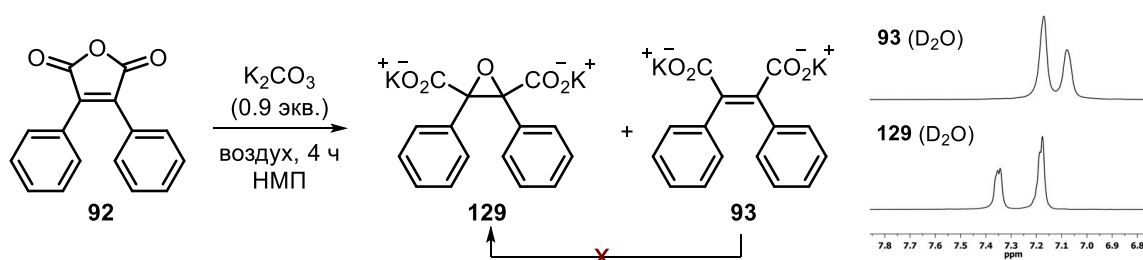
Использование *N*-метил-2-пирролидона (далее НМП, *N*-метилпирролидон) в качестве растворителя для синтеза солей ДАМ привело к неожиданному результату, образованию водорастворимых солей 2,3-диарилоксиран-2,3-дикарбоновых кислот. Изменение направления реакции при использовании НМП связано с образованием его гидропероксида 5-гидроперокси-1-метилпирролидин-2-он **НМП-ГП**, который образуется в присутствии атмосферного кислорода (Схема 2.7). Использование НМП в качестве одновременно растворителя и окислителя ранее было описано только в двух работах 2015 года [110,111].

Схема 2.7. Образование 5-гидроперокси-1-метилпирролидин-2-она.



Нами было обнаружено, что при обработке 3,4-дифенилфуран-2,5-диона **92** карбонатом калия в НМП образуются два соединения, дифенилмалеат калия **93** и 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилат калия **129**, являющийся продуктом окислительного раскрытия циклического ангидрида (Схема 2.8) [112]. Использование дифенилмалеата калия **93** в качестве субстрата в условиях НМП / K_2CO_3 не приводило к образованию **129**.

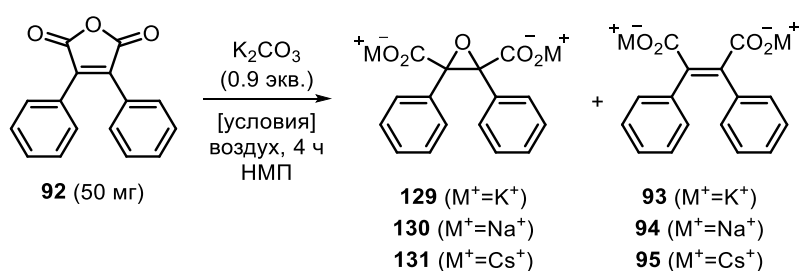
Схема 2.8. Синтез 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилата калия.



Чтобы определить влияние условий реакции на соотношение получаемых солей, была проведена серия экспериментов, результаты которых приведены в таблице 2.2. Реакции с участием **92** проводили с использованием 0.9 эквивалента K_2CO_3 для достижения полного превращения последнего. Время реакции, как правило, составляло 4 часа, если не указано иное. Продукты выделяли путём

осаждения сухим диэтиловым эфиром. Эксперименты проводились в свежеперегнанном НМП на воздухе. При комнатной температуре полное превращение основания достигалось в течение 24 часов, при этом конверсия **92** также была практически полной. Соотношение получаемых продуктов определяли с помощью спектроскопии ^1H ЯМР в дейтерированной воде (Рисунок 2.7). Сигналы протонов фенильных групп в ^1H ЯМР спектрах солей **93,94,95** и **129,130,131** совпадают. При комнатной температуре после завершения реакции соотношение составляло 43:57 (таблица 2.2, опыт 1).

Таблица 2.2. Оптимизация условий реакции для синтеза оксирана.



№	Основание	t, °C	c (92)	Растворитель	Соотношение солей оксирана : ДАМ, % ^a
1 ^b	K ₂ CO ₃	К.т.	0.04 М	НМП (перегн.) ^c	43:57
2	K ₂ CO ₃	80	0.04 М	НМП (перегн.)	75:25
3	K ₂ CO ₃	80	0.04 М	НМП ^d	40:60
4 ^e	K ₂ CO ₃	80	0.04 М	НМП (перегн.)	0:100
5 ^b	K ₂ CO ₃	К.т.	0.02 М	НМП (перегн.)	84:16
6	K ₂ CO ₃	80	0.02 М	НМП (перегн.)	93:7
7	Na ₂ CO ₃	80	0.02 М	НМП (перегн.)	100:0
8	Cs ₂ CO ₃	80	0.02 М	НМП (перегн.)	95:5
9	K ₂ CO ₃	80	0.02 М	НМП (перегн.) + 3% H ₂ O	78:22

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

^d «Сырой» NMP. ^e Атмосфера аргона.

При температуре 80 °C полное превращение основания достигалось за 4 часа, при этом соотношение составляло уже 75:25 в пользу **129** (таблица 2.2, опыт 2). Замена свежеперегнанного НМП на «старый» растворитель привела к увеличению количества соли ДАМ **93** (таблица 2.2, опыт 3). Решающая роль кислорода была

продемонстрирована в атмосфере аргона, где продукт **129** не образовывался (таблица 2.2, опыт 4). Снижение концентрации **92** с 0.04 М до 0.02 М привело к увеличению доли оксирана **129** до 93 мол. % (таблица 2.2, опыт 6). Аналогичный эффект наблюдался в экспериментах при комнатной температуре (таблица 2.2, опыты 1,5). Замена K_2CO_3 на Na_2CO_3 или Cs_2CO_3 также увеличила выход оксирана (таблица 2.2, опыт 7,8) с образованием натриевой **130** и цезиевой **131** солей; в первом случае спектроскопия ЯМР не выявила соль ДАМ **94** (таблица 2.2, опыт 7). Предположительно, такой эффект повышения селективности при замене основания связан с различием размеров катионов металлов и их способностью к сольватации и десольватации. Несмотря на то, что для начала реакции необходима влага, добавление 3% воды привело к снижению селективности (таблица 2.2, опыт 9).

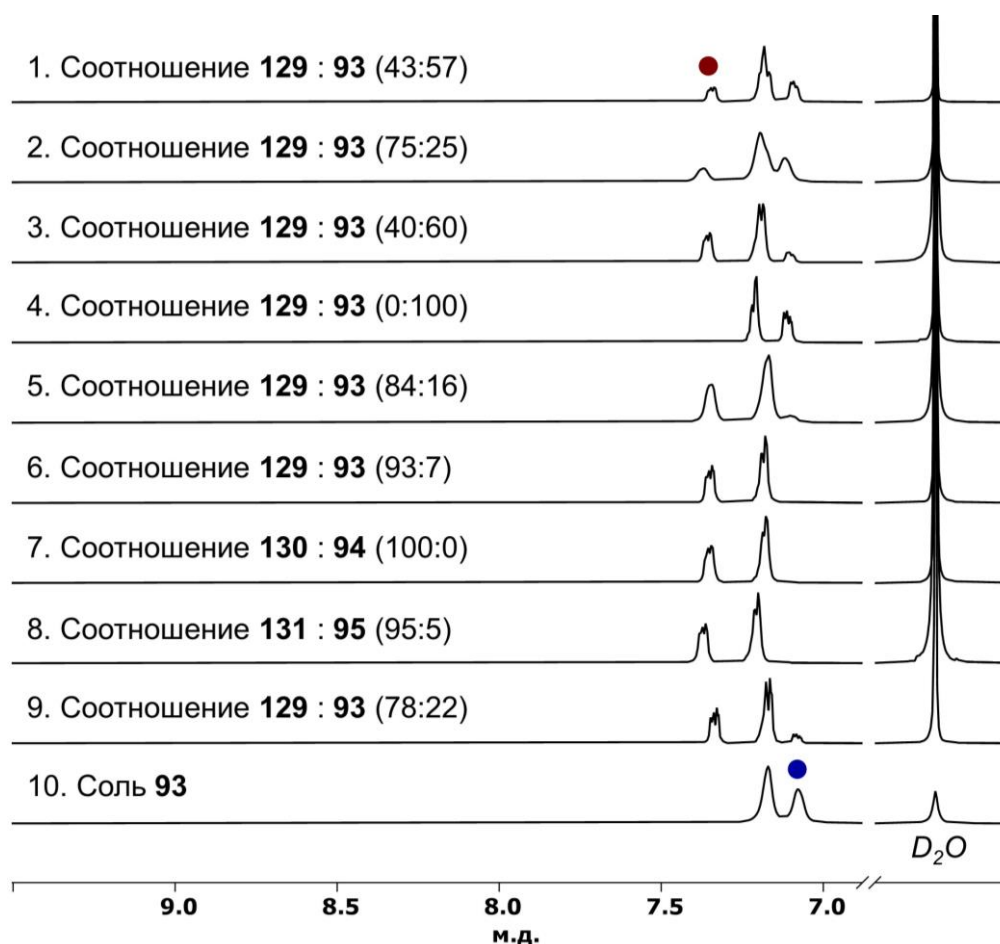
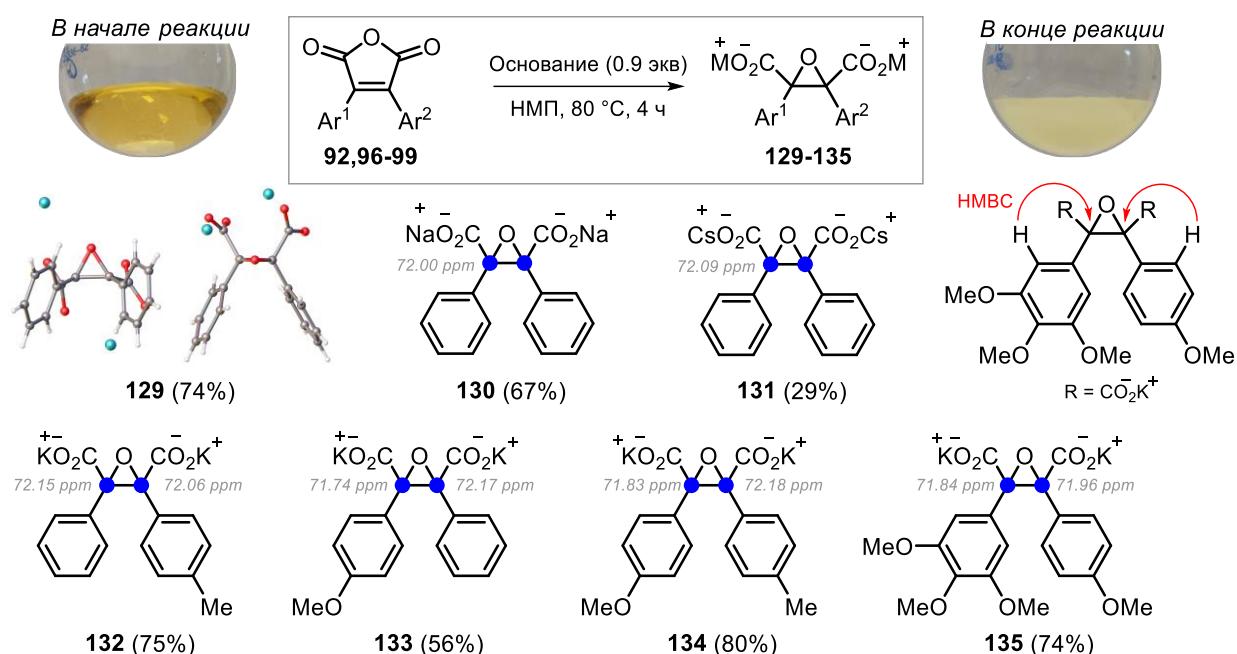


Рисунок 2.7. ^1H ЯМР спектры реакционных смесей синтеза солей оксирана и ДАМ ($c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М).

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 **130** была выделена с выходом 67% (Схема 2.9). 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 2.9). Среди прочего, был получен аналог комбретастина А-4 **137**, выход составил 74%. Ограничением данного метода является использование объемного нафталина в качестве одного из заместителей в исходном фурандионе: соответствующий фурандион **100** с фенильным и α -нафтильным заместителями не дал соответствующего оксирана.

Схема 2.9. Синтез оксиранов.

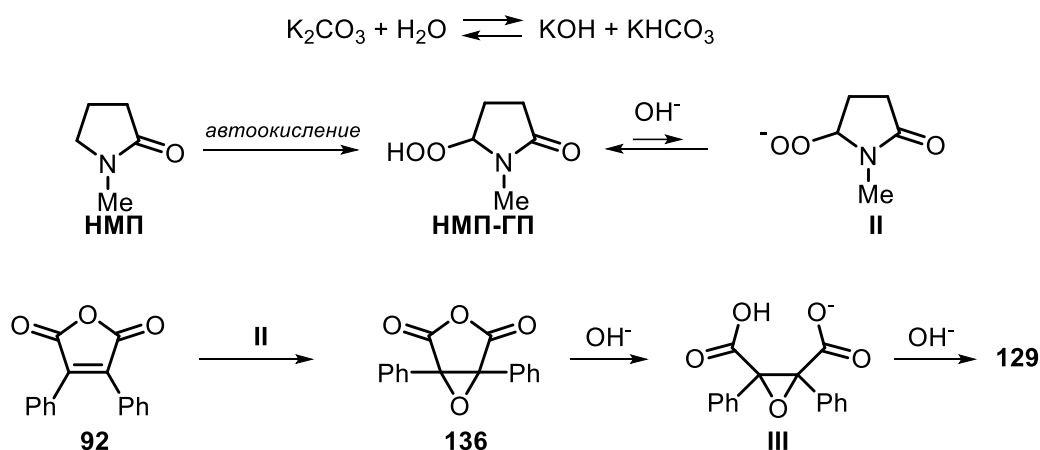


Несимметричный продукт **135** был использован для полного отнесения сигналов ЯМР с помощью двумерной спектроскопии ЯМР (см. приложение 3). В частности, были обнаружены четкие HMBC корреляции между атомами углерода оксирана (71.8 и 71.9 м.д.) и ароматическими протонами (Схема 2.9). Аналогичные четвертичные атомы углерода были обнаружены во всех остальных продуктах. Структура 2,3-дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилата калия **129** была однозначно подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла (Схема 2.9). Рентгеноструктурный анализ показал, что фенильные группы имеют *син*-конфигурацию. Это, а также тот факт, что при нагревании дифенилмалеата калия **93**

в *N*-метилпирролидоне не образуется оксиран, указывает на то, что эпексидирование исходного 3,4-дифенилфуран-2,5-диона **92** происходит до последующего расщепления циклического ангидрида. Интересно, что нам не удалось найти в литературе ни одного упоминания об эпексидировании дизамещённых фуран-2,5-дионов (в том числе диарильных производных), хотя реакция с малеиновым ангидридом известна [113].

Возможный механизм образования водорастворимых оксиранов изображен на схеме 2.10. 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 **92** с образованием 1,5-дифенил-3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона **136**. Согласно литературным данным [113,114], 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 **129**.

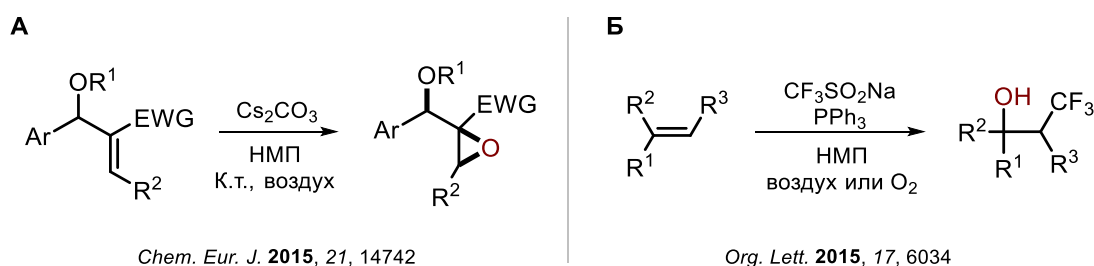
Схема 2.10. Предполагаемый механизм образования оксиранов.



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 [113–115]. Обнаруженная реакция является всего лишь третьим примером использования *N*-метил-2-пирролидонгидропероксида в органическом синтезе и первым примером каскадного превращения с его участием, сопровождаемым раскрытием циклического ангидрида.

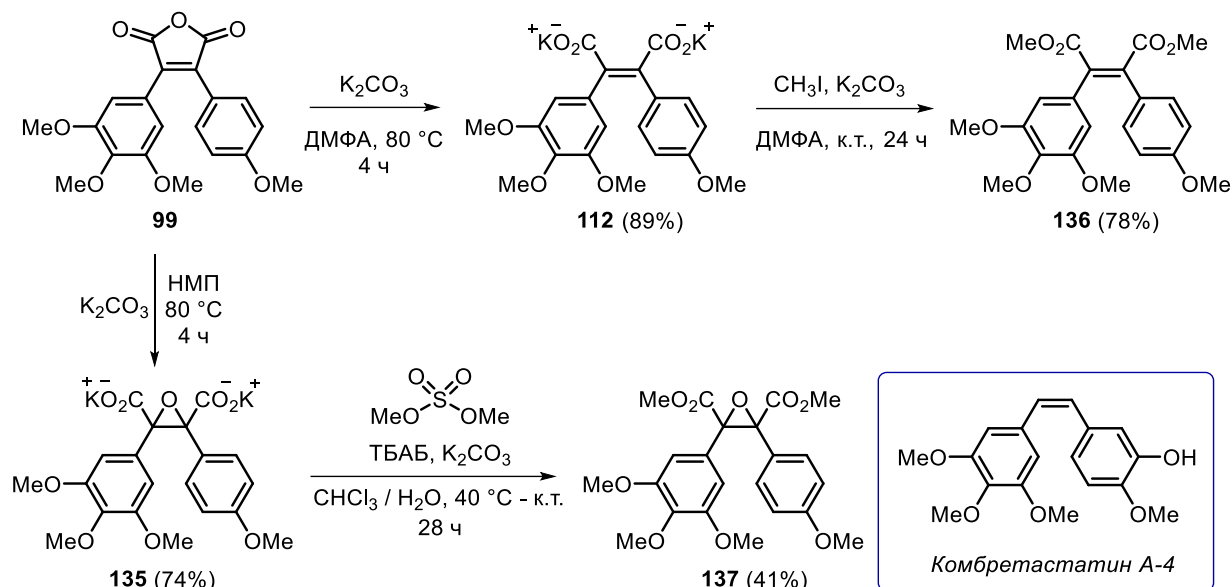
Ранее, система *N*-метил-2-пирролидонгидропероксид / основание (например, Cs₂CO₃) применялась для направленного диастереоселективного эпоксидирования электронодефицитных олефинов (Схема 2.11А) [110]. Кроме того, это исследование продемонстрировало возможность использования *N*-метил-2-пирролидонгидропероксида для окисления ароматических альдегидов, расщепления амидной связи C-N, а также сульфонилирования алкинов и стиролов. Гидропероксид применялся для трифторметилирования алкенов с получением третичных β-трифторметилловых спиртов (Схема 2.11Б) [111]. Доступность *N*-метил-2-пирролидона и легкость генерации реакционноспособного гидропероксида без использования каких-либо добавок, делает его удобным и легкодоступным реагентом.

Схема 2.11. Применение *N*-метил-2-пирролидонгидропероксида в органическом синтезе.



Разработанные нами методы получения солей ДАМ и оксиранов позволили получить соединения **112** и **135**, являющиеся ранее неизвестными аналогами природного соединения комбретастатина А-4 (СА-4), проявляющего выраженную антипролиферативную активность [116–121]. Для расширения ряда аналогов природного соединения, проведено алкилирование водорастворимых солей (Схема 2.12). Синтез сложного эфира **136** протекал гладко (иодистый метил, ДМФА, карбонат калия; выход 78%), сложный эфир оксирана **137** в таких условиях получить не удалось. Он был получен только с использованием межфазного катализа с выходом 41% (Схема 2.12).

Схема 2.12. Синтез аналогов комбретастина А-4.



Была проведена предварительная оценка цитотоксичности полученных соединений:⁵ соли ДАМ **112**, оксирана **135**, метилированных производных **136** и **137** в сравнении с исходной молекулой **99** и доцетакселом, известным применением в качестве клинически химиотерапевтического препарата с противоопухолевой активностью широкого спектра действия (см. приложение 5). Оценка цитотоксической активности была произведена на пяти клеточных линиях: клеточная линия меланомы A375; 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 immortalized фибробласты человека (hFB-hTERT). Соли **112** и **135**, а также алкилированное производное **137** демонстрировали значения IC_{50} (концентрация соединения (мкМ), обеспечивающая 50%-ное ингибирование роста клеток после 72-часового воздействия препарата) выше 25 мкМ как в отношении опухолевых, так и нормальных клеток, что указывало на отсутствие цитотоксической активности в тестируемом диапазоне концентраций (от 1.56 до 25 мкМ). Напротив, соединение **136** продемонстрировало более высокую активность по отношению к гормонально-зависимым клеточным линиям рака

⁵ Биологические исследования выполнены в лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (заведующий лабораторией, к.б.н. А.М. Щербаков).

молочной железы MCF-7 и меланомы A375, при значениях IC_{50} 17.1 и 17.3 мкМ соответственно. Тем не менее, активность **99** оказалась более эффективной (IC_{50} = 15.0 мкМ для A375; 22.5 мкМ для NCI-H1975; 22.2 мкМ для SKOV3; 23.7 мкМ для OVCAR5; 10.5 мкМ для MCF-7), что соотносится с ранее полученными данными [122], где была оценена антипролиферативная активность в отношении клеточных линий аденокарциномы желудка SGC-7901 (IC_{50} = 13.2 мкМ), фибросаркомы HT-1080 (IC_{50} = 16.5 мкМ) и клетки эпидермальной карциномы полости рта KB (IC_{50} = 10.8 мкМ). Анализ данных свидетельствует о том, соединение со сложноэфирными группами **136** демонстрирует более выгодные характеристики по сравнению с карбоксилатными группами. Присутствие двойной связи также благоприятно сказывается на активности соединения, в отличие от цикла оксирана. Дальнейшая модификация может быть связана с функционализацией *n*-метоксифенильного кольца гидроксильными или амино- группами в *m*-положении, или заменой на пиридин, что согласно литературе [116] позволит повысить биологическую активность соединения.

2.2 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 в большинстве случаев использовались дейтерированная вода (D_2O) и фосфатный буфер с показателем кислотности, равным 7. Фотолиз, как правило, проводился при облучении светом УФ лампы (365 нм) и LED источников синего и зелёного цвета с использованием химической посуды из боросиликатного стекла. Фотореакции с использованием УФ ламп с максимумами при 254 и 312 нм осуществляли в кварцевой посуде.

2.2.1 Окислительная фотоциклизация

Облучение **93** УФ светом (365 нм) в D_2O привело к постепенному появлению новых сигналов в спектре ЯМР. В начальный момент облучения наблюдалось появление сигналов в области 7.34 – 7.50 м.д. (Рисунок 2.8, спектр 2), 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 2.8, спектр 3). При этом, во время продолжительного облучения второй продукт становился основным (Рисунок 2.8, спектр 4). Полное превращение субстрата достигалось через 240 ч реакции. Первым продуктом являлся *E*-изомер исходной соли ***E*-93**, тогда как второй продукт представлял собой фенантрен **138**, образующийся при окислении интермедиата реакции Мэллори – 4*a*,4*b*-дигидрофенантрена **93b**. 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 фазы в органическую путём алкилирования иодистым метилом и разделения методом колоночной хроматографии. Были идентифицированы два продукта: метилдифенилмалеат ***E*-128** и фенантрен **139**, выделенные с выходами 28% и 57% соответственно, строение которых было доказано спектроскопией ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрией высокого разрешения.

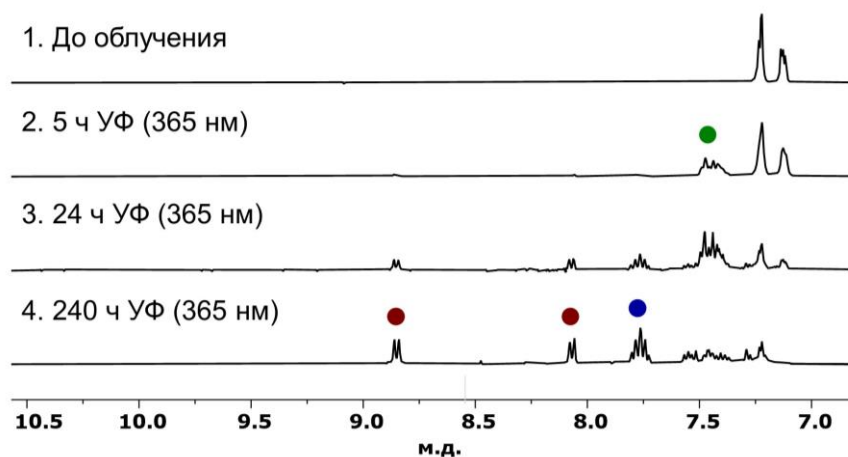
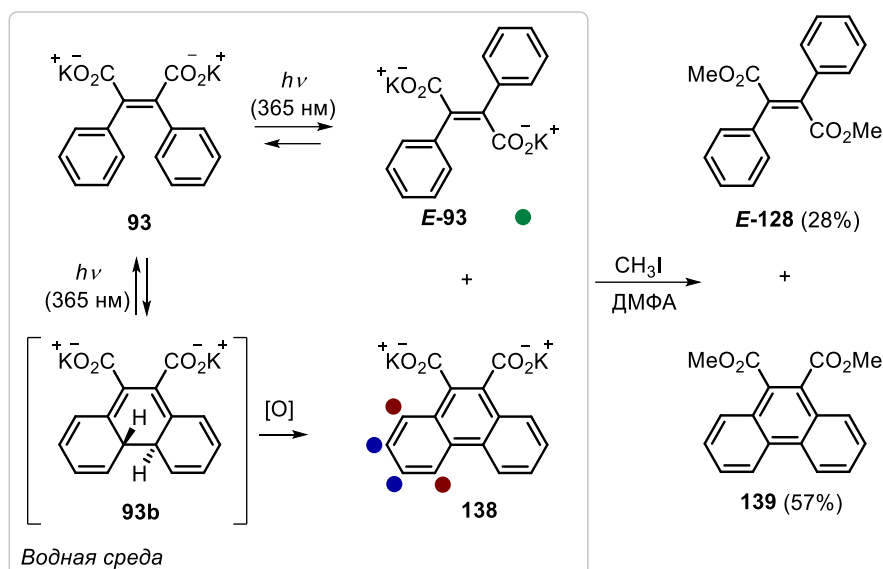
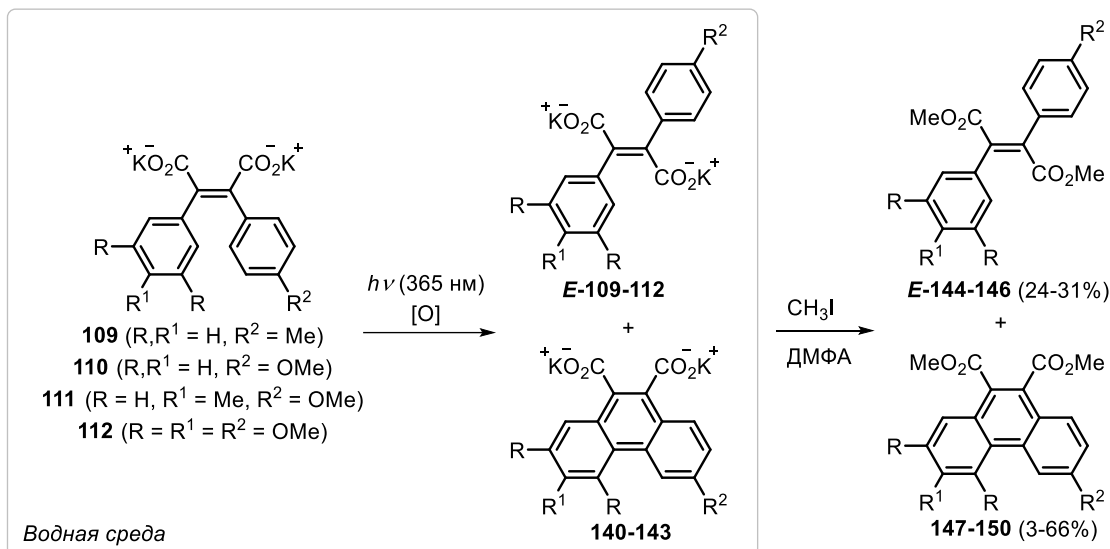


Рисунок 2.8. Фотореакция соли **93** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм).

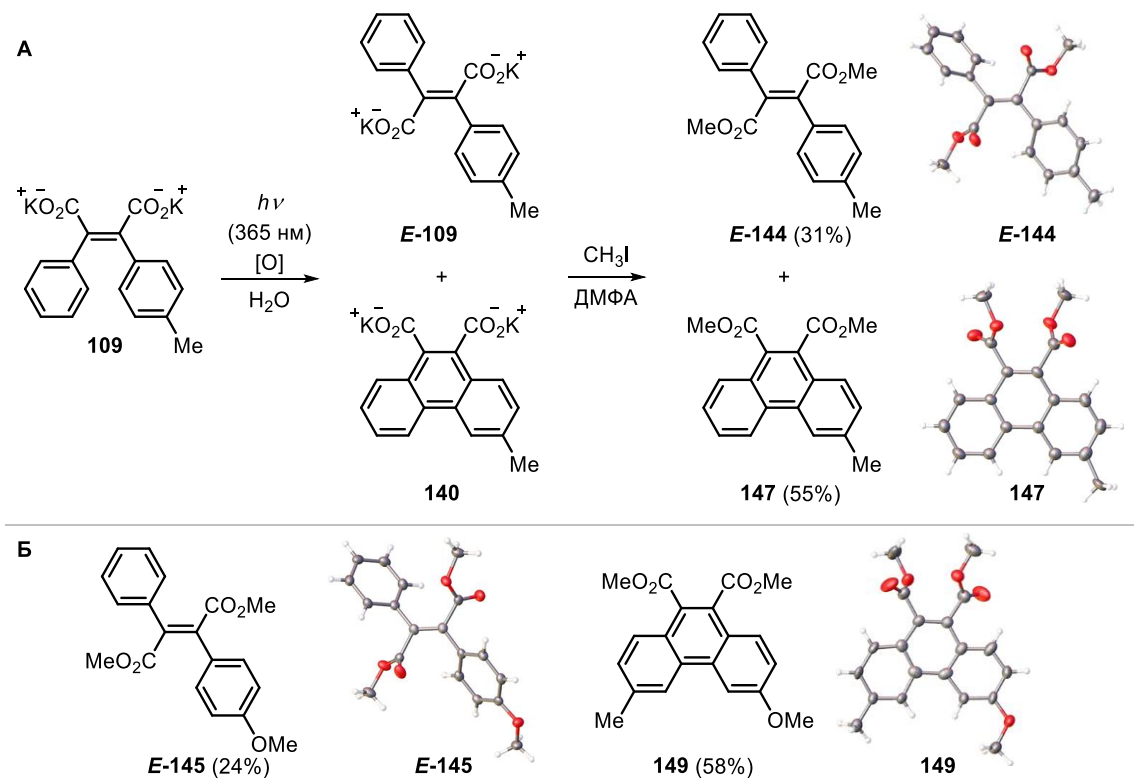
Аналогичный результат был получен для других фенил-содержащих солей **109-112** (Схема 2.13, Рисунки 3.1 – 3.4 в приложении 1). Полное исчезновение исходных солей в препаративных экспериментах происходило в течении 56-76 ч ($c = 1.25 \cdot 10^{-3}$ М), что практически в три раза меньше, чем в случае соли **93**. Вероятно, увеличение электронодонорных свойств способствует ускорению фотохимической реакции. Разделение и подтверждение структур фотопродуктов также проводилось алкилированием смеси и её разделением колоночной хроматографией (Схема 2.13). Практически во всех случаях удалось выделить оба фотопродукта. Исключением является *E*-изомер соли **112**. Выходы соответствующих *E*-изомеров **E-144-146** варьируются в диапазоне 24–31%, выходы алкилированных производных фенантронов **147-150** составляют 3–66%.

Схема 2.13. Окислительная циклизация солей **109-112**.



Дополнительное подтверждение структуры алкилированных фотопродуктов получено с помощью рентгеноструктурного анализа. В случае метилированной соли **109** удалось получить кристаллы обоих продуктов: **E-144** и **147** (Схема 2.14А). В других случаях были получены результаты РСА для фотопродуктов **E-145** и **149**, образовавшихся при фотолизе и последующем алкилировании солей **110,111** (Схема 2.14Б).

Схема 2.14. Синтез и молекулярные структуры продуктов фотореакции солей ДАМ.



В спектре ЯМР ^1H алкилированного производного **Z-145** наблюдаются сигналы незамещённого фенильного кольца в диапазоне 7.08 – 7.24 м.д. (Рисунок 2.9, спектр 1). В спектре ЯМР ^1H его *E*-изомера сигналы незамещённого фенильного кольца смещены в низкочастотную область (Рисунок 2.9, спектр 2), что согласуется с изменениями химических сдвигов при фотолизе соли **110** (Рисунок 2.9, спектры 3,4).

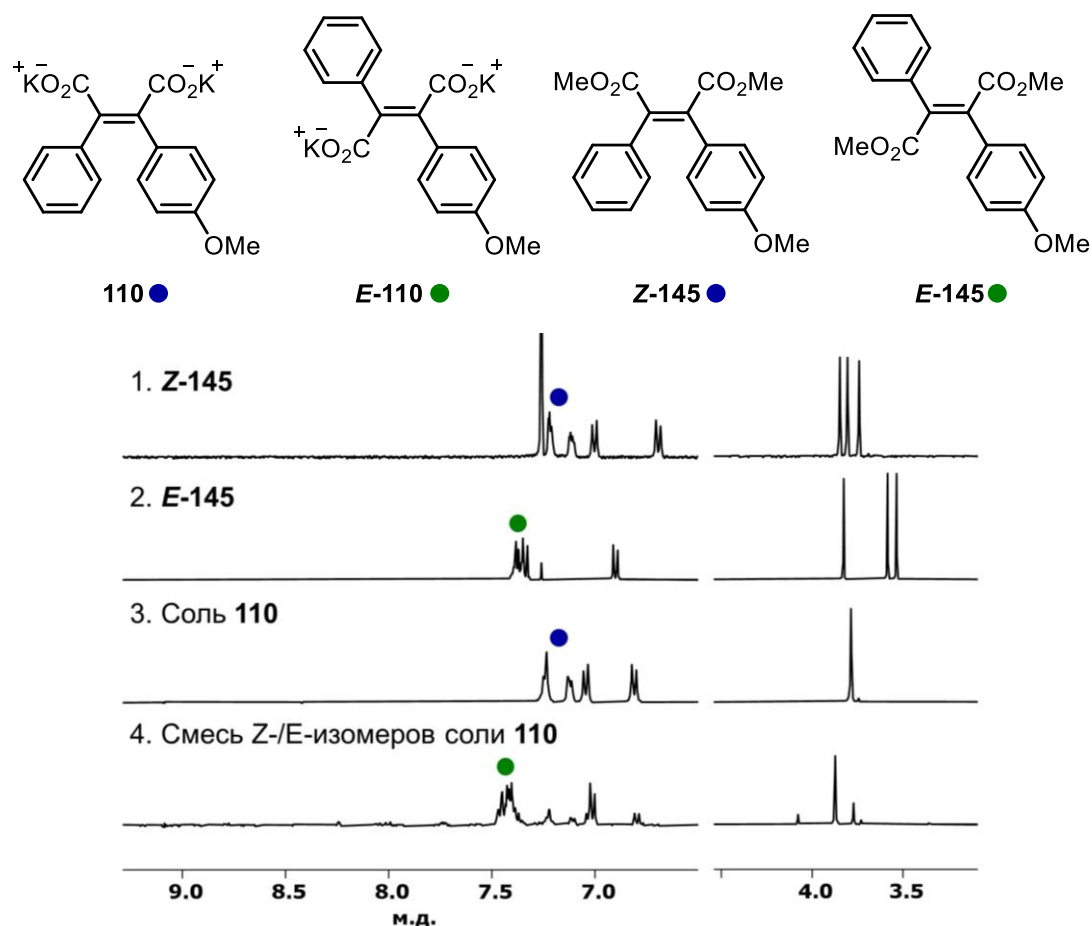
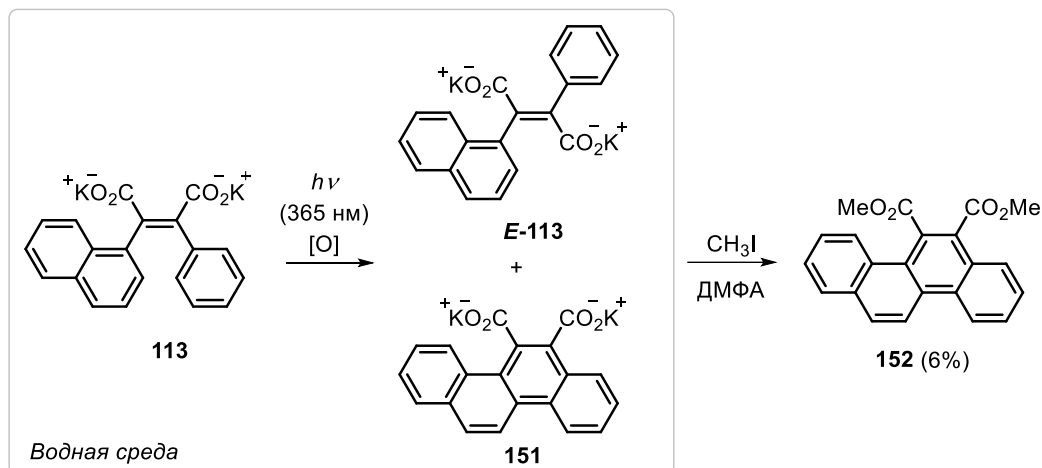


Рисунок 2.9. Сравнение спектров ^1H ЯМР для *Z*/*E*-изомеров эфира **145** (CDCl_3 , $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М), соли **110** и смеси её *Z*/*E*-изомеров (D_2O , $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М, смесь получена после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм) соли **110**).

В случае фотолиза соли **113** с нафтильным заместителем также наблюдается процесс окислительной циклизации с образованием конечного фотопродукта – производного хризена **151** (Схема 2.15, Рисунок 3.5 в приложении 1). При алкилировании последнего образуется продукт **152** с выходом 6%. Значение выхода связано с трудностями выделения с помощью колоночной хроматографии. Общее время фотореакции составило 34 ч. Выделить соответствующий *E*-изомер соли **113** не удалось.

Схема 2.15. Окислительная циклизация соли **113**.



Таким образом, наряду с фотоциклизацией солей ДАМ с фенильными заместителями наблюдается *Z/E*-изомеризация в качестве побочного процесса. Аналогичная картина получена также для алкилированных производных. Например, ЯМР-фотолиз алкилированного производного **Z-128** в течение 2 часов также привёл к образованию **E-128** с соответствующим смещением сигналов фенила в более низкочастотную область (7.3 – 7.5 м.д., Рисунок 2.10). Препаративный синтез **E-128** путём облучения **Z-128** в органическом растворителе проведён не был.

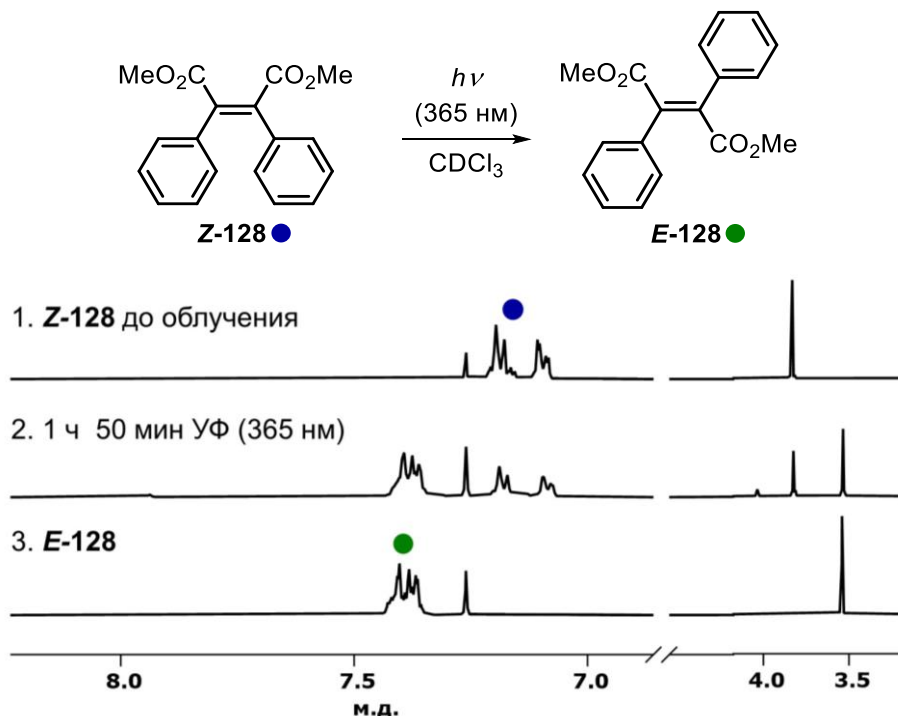


Рисунок 2.10. Спектры ЯМР ^1H **Z-128** в CDCl_3 при непрерывном облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ нм}$, $c \approx 2 \cdot 10^{-2} \text{ М}$) с образованием **E-128**.

Процесс окислительной циклизации был исследован методом электронной спектроскопии. Фотолиз **93** проводили под действием УФ света (254 нм) в фосфатном буферном растворе (рН = 7.00) с использованием кварцевой кюветы. Это позволило зафиксировать малостабильный интермедиат реакции Мэллори, производное 4*a*,4*b*-дигидрофенантрена **93b** (Рисунок 2.11). Такие соединения обычно крайне нестабильны и могут быть выделены только в особых случаях [123,124]. Этот интермедиат имеет максимум поглощения при 459 нм благодаря сопряженной системе π -связей.

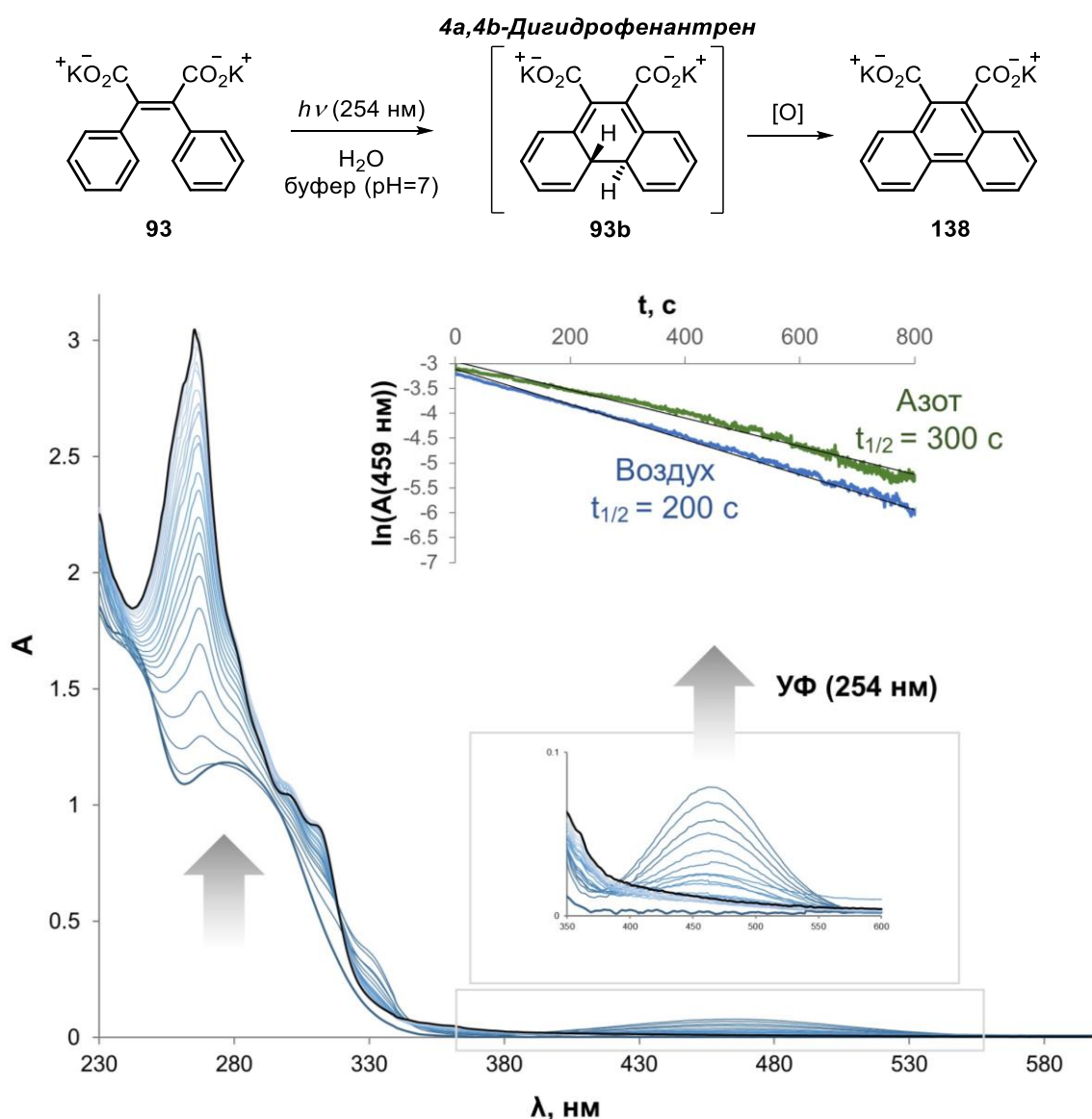


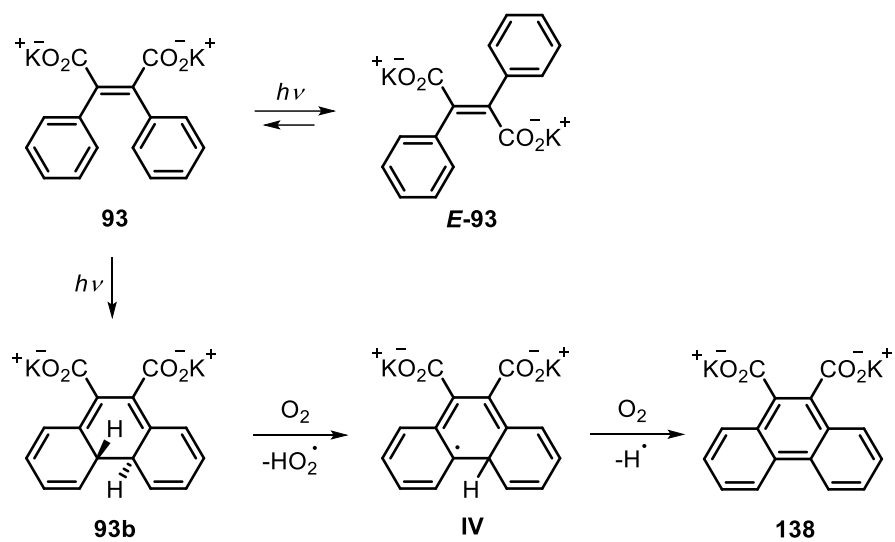
Рисунок 2.11. Спектр поглощения фотореакции **93** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254 \text{ нм}$) в H_2O (фосфатный буфер рН = 7.00, $c \approx 10^{-4} \text{ М}$) и термический распад окрашенного промежуточного продукта **93b**.

Моделирование спектра с помощью расчетов DFT соотносится с экспериментальными данными и даёт значение 490 нм для этого соединения (рассчитан в уровне теории M05-2X/6-31G(d)/PCM // TD-M05 /6-31G(d)/PCM, см. приложение 4). Окрашенный интермедиат **93b** термически нестабилен и быстро обесцвечивался в темноте, о чем свидетельствовало исчезновение пика поглощения в видимой области. В присутствии воздуха период полураспада составил около 200 с, в то время как в насыщенной азотом воде время жизни несколько увеличилось до $t_{1/2}$ (**93b**) = 300 с. Согласно литературным данным, продукт фотоциклизации незамещённого стильбена (4*a*,4*b*-дигидрофенантрен) обладает аналогичной стабильностью, что позволяет предположить, что влияние карбоксилат-анионов на стабильность **93b** незначительно [125]. Дальнейшее облучение приводило к образованию интенсивной полосы поглощения в коротковолновой области с максимумом при 265 нм, отвечающей образованию фенантрен-9,10-дикарбоксилата калия **138**.

Похожая картина наблюдалась в спектрах поглощения для солей **109-113** (Рисунки 3.8 – 3.12 в приложении 2). При этом для метил-замещённой соли **109** также удалось зафиксировать соответствующий интермедиат окислительной циклизации **109b** с максимумом поглощения при 462 нм. В других случаях аналоги 4*a*,4*b*-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 ярко выраженная полоса в ультрафиолетовой области, характерная для фенантрена.

В заключение данного раздела можно сказать, что основными фотопродуктами фотолиза солей ДАМ являются фенантрены, образующиеся в результате 6*π*-фотоциклизации с образованием производного 4*a*,4*b*-дигидрофенантрена. Вероятно, окисление последнего происходит по радикально цепному механизму под воздействием кислорода воздуха через образование радикала **III** (Схема 2.16) [16,30]. Побочным процессом является квазинеобратимая *Z*-/*E*-изомеризация, вероятно, вносящая заметный вклад благодаря низкому квантовому выходу обратной изомеризации и термической стабильности *E*-изомера.

Схема 2.16. Предполагаемый механизм окислительной циклизации солей ДАМ.



2.2.2 Фотопереключение

В данном разделе обсуждаются соли **108** и **114**, способные переключаться между двумя изомерами под действием УФ и видимого света. Стабильность продуктов 6π -циклизации к окислению (как в реакции Мэллори) становится возможной благодаря наличию блокирующих метильных групп в α -положениях гетероциклов [126]. В спектре ЯМР ^1H соль ДАМ **108** 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 2.12, спектр 1). Облучение в течение 4.5 ч (УФ свет (254 нм), кварцевая кювета) приводило к образованию нового соединения, характеризуемого тремя синглетами при 1.98, 2.11 и 6.20 м.д. (Рисунок 2.12, спектр 2). Данные сигналы соответствуют циклическому изомеру **108b**, конверсия составила около 40%. Образование продукта сопровождалось изменением окраски раствора с бесцветной на бледно-оранжевую. Последующее облучение синим светом (465 нм) привело к восстановлению исходного спектра (Рисунок 2.12, 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 2.12, спектр 4). Данные сигналы соответствуют *E*-изомеру **108** и производному 1,5*a*-дигидро-5,6-дитиааценафтилена **153**. Последний является продуктом необратимой 1,2-диотропной перегруппировки, ограничивающей фотопереключение диарилэтенов на основе тиюфена [127]. 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-90**, который является изомером описанного выше продукта **Z-90** (Схема 2.1) и **154** с выходами 24% и 58%, соответственно. Структура **154** была подтверждена с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии 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 [128]. В электронном спектре **154** наблюдалась характерная полоса поглощения в видимой области с максимумом при 510 нм, свидетельствующая о наличии системы сопряженных π -связей (Рисунок 3.15 в приложении 2).

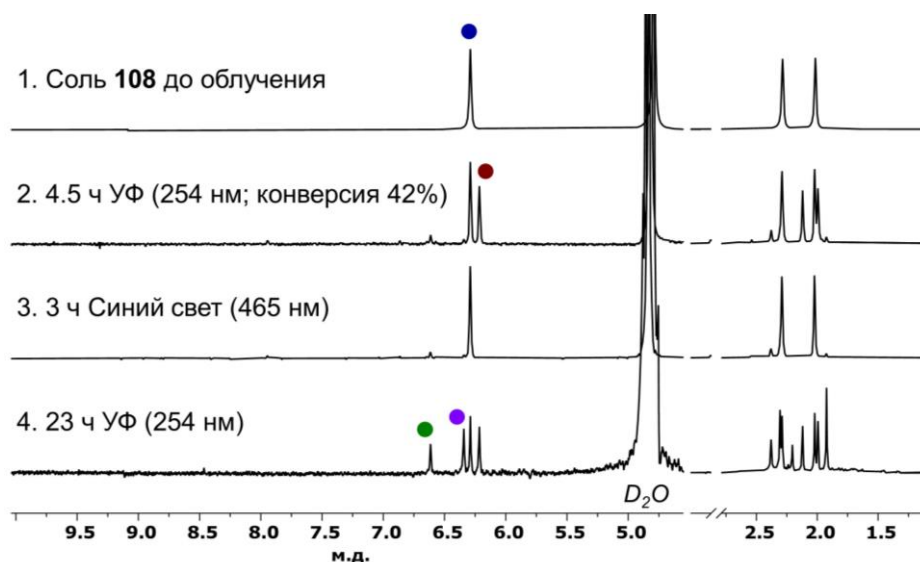
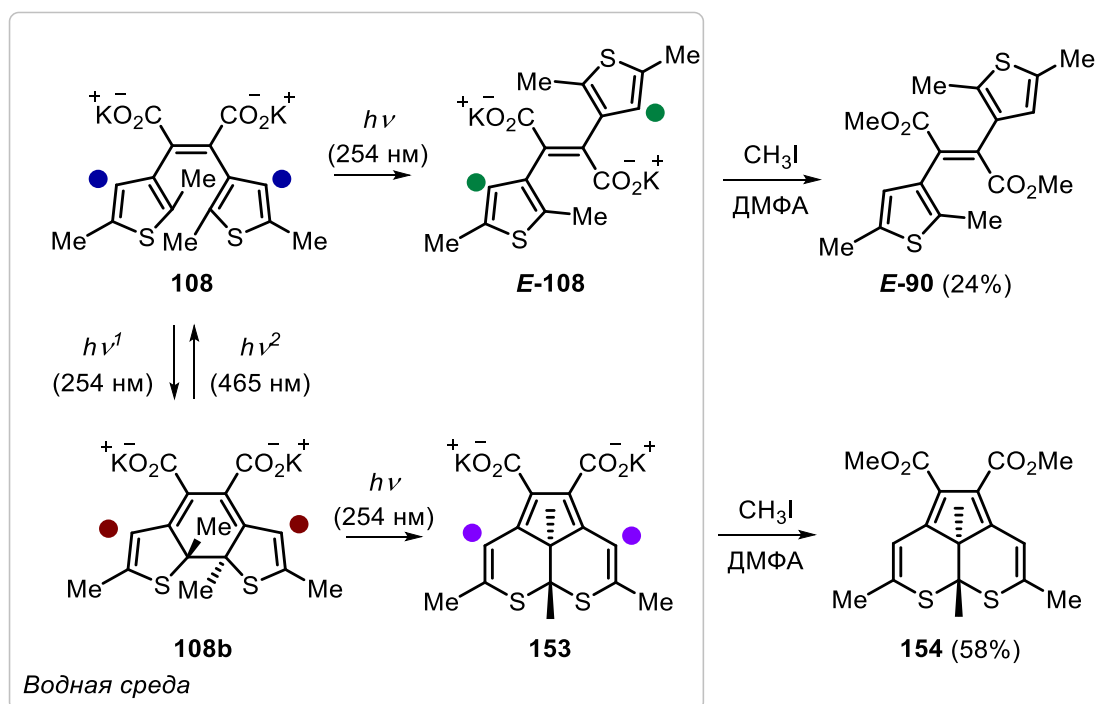


Рисунок 2.12. Фотореакция соли **108** в воде. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 2 \cdot 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ нм) и видимым светом ($\lambda_{\text{ex}} = 465$ нм).

Для уменьшения вклада диотропной перегруппировки структура **108** была модифицирована. Ранее было показано, что образование побочных фотопродуктов можно подавить путём введения электроакцепторных заместителей в периферию тиенильных остатков [127]. Оптимальными заместителями для этого являются 3,5-ди(трифторметил)фенильные группы, вследствие чего была синтезирована соль **114**. Она была плохо растворима в воде, поэтому эксперименты проводились в растворах вода / ацетонитрил (1:1). Исходный протонный спектр соли **114** содержит два синглета ароматических протонов при 8.29 и 8.40 м.д., синглет тиофеновых

протонов при 7.59 м.д., а также синглет метильных групп при 2.75 м.д. (Рисунок 2.13, спектр 1). Фотолиз соли **114** УФ светом (365 нм) в течении 20 ч приводит к образованию циклического изомера **114b** с синглетами при 8.60, 8.50, 7.77, 2.64 м.д. и конверсией 84% (Рисунок 2.13, спектр 2), что в два раза больше чем для **108**. При этом окраска раствора изменилась с бесцветной на бледно-розовую. Облучение полученной смеси синим светом в течении 4 часов приводит к полному исчезновению **114b** с восстановлением протонного спектра исходной соли **114** (Рисунок 2.13, спектр 3). Введение 3,5-ди(трифторметил)фенильных заместителей позволило подавить не только диотропную перегруппировку, но и побочный процесс *Z*-/*E*-изомеризации.

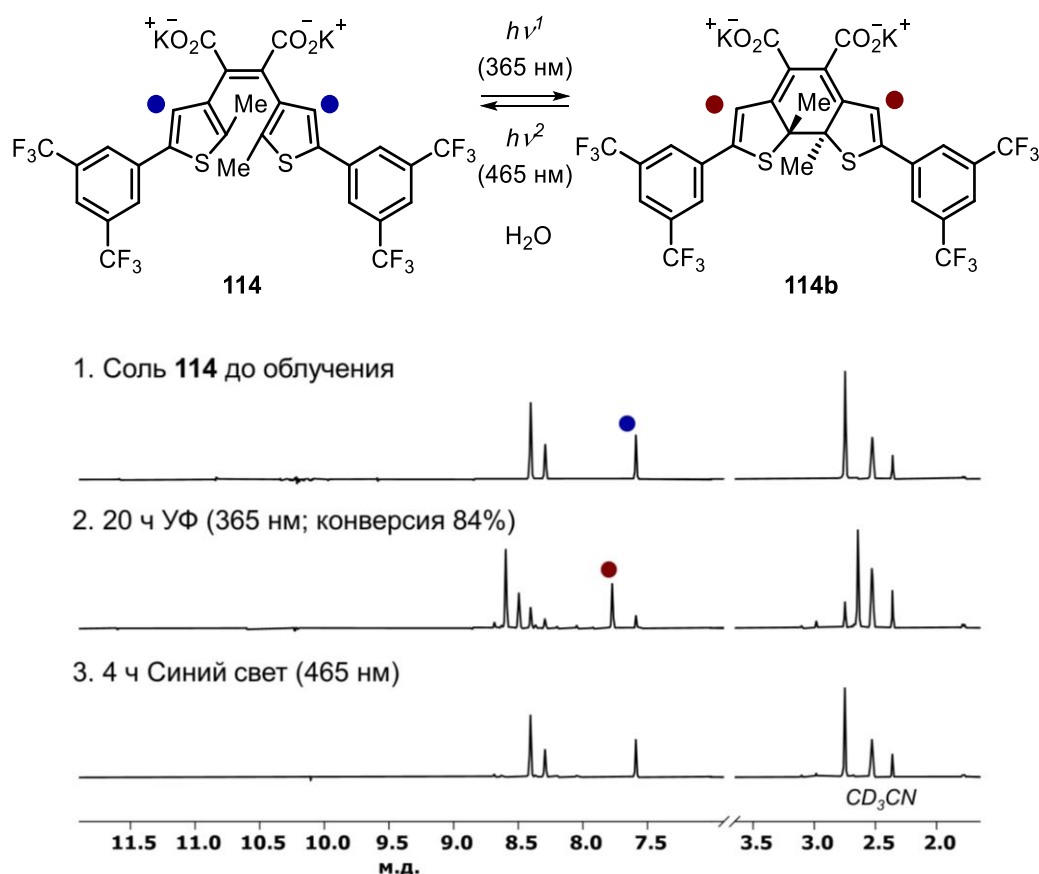


Рисунок 2.13. Фотореакция соли **114** в воде. Спектр ¹H ЯМР (D₂O / CD₃CN (1:1), *c* ≈ 10⁻² М) после облучения УФ (λ_{ex} = 365 нм) и синим светом (λ_{ex} = 465 нм).

Следующей модификацией для улучшения фотопереключаемых свойств солей ДАМ была замена одного тиафенового остатка на азолы (оксазол и имидазол), поскольку аналогичные ДАЭ цикlopентенового ряда обладают хорошими характеристиками [129,130]. Так, были синтезированы соли **121** и **122**. Протонный

спектр соли **121** представляет собой мультиплеты фенильной группы в диапазоне 7.85 – 7.59 м.д., синглет тиофена при 6.37 м.д., а также три синглета метильных групп при 2.28, 2.07 и 1.94 м.д. (Рисунок 2.14, спектр 1). Фотолиз данной соли УФ светом (312 нм) приводил к образованию циклического изомера **121b** с сигналами мультиплетов фенильного заместителя в диапазонах 7.64 – 7.73 м.д. и 8.05 – 8.14 м.д, сигналами протона тиофена при 6.32 м.д. и метильных групп при 1.7, 1.84 и 2.18 м.д (Рисунок 2.14, спектр 2). Восстановление исходного изомера происходило при облучении смеси изомеров синим светом в течении 2 часов (Рисунок 2.14, спектр 3). Более длительное облучение соли **121** приводило к образованию сложной смеси продуктов деградации, структуру которых выделить и охарактеризовать не удалось. В случае имидазол-содержащей соли **122** наблюдалась аналогичная картина. Таким образом, замена тиофеновых заместителей на азолы не приводит к улучшению фотопереключаемых свойств солей ДАМ.

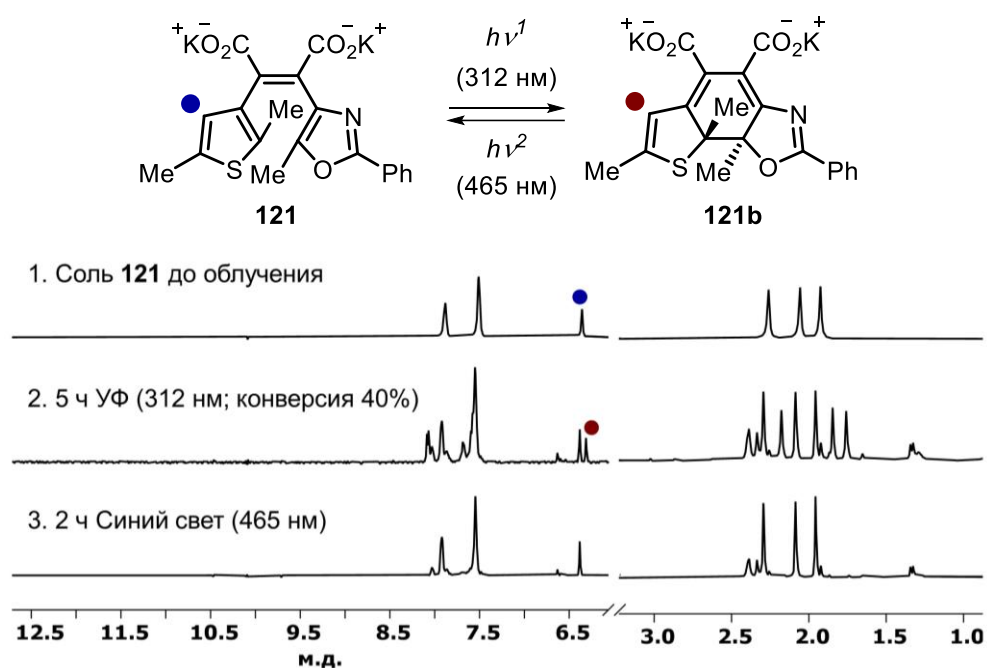


Рисунок 2.14. Фотореакция соли **121** в воде. Спектр ^1H ЯМР (D₂O, $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) и синим светом ($\lambda_{\text{ex}} = 465$ нм).

Фотопереклечение **108** и **114** было изучено также с помощью электронной спектроскопии. В спектре раствора **108** в воде (фосфатный буфер, pH=7) присутствует широкая полоса поглощения в диапазоне 250 – 360 нм (Рисунок 2.15А). Коэффициент экстинкции составляет $26500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ при 255 нм и $11400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ при 300 нм. При облучении раствора соли УФ светом (254 нм) наблюдается

изменение спектра поглощения с образованием полосы поглощения в видимой области с максимумом длины волны при 450 нм ($\epsilon = 5500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), что говорит об образовании циклического изомера **108b**.

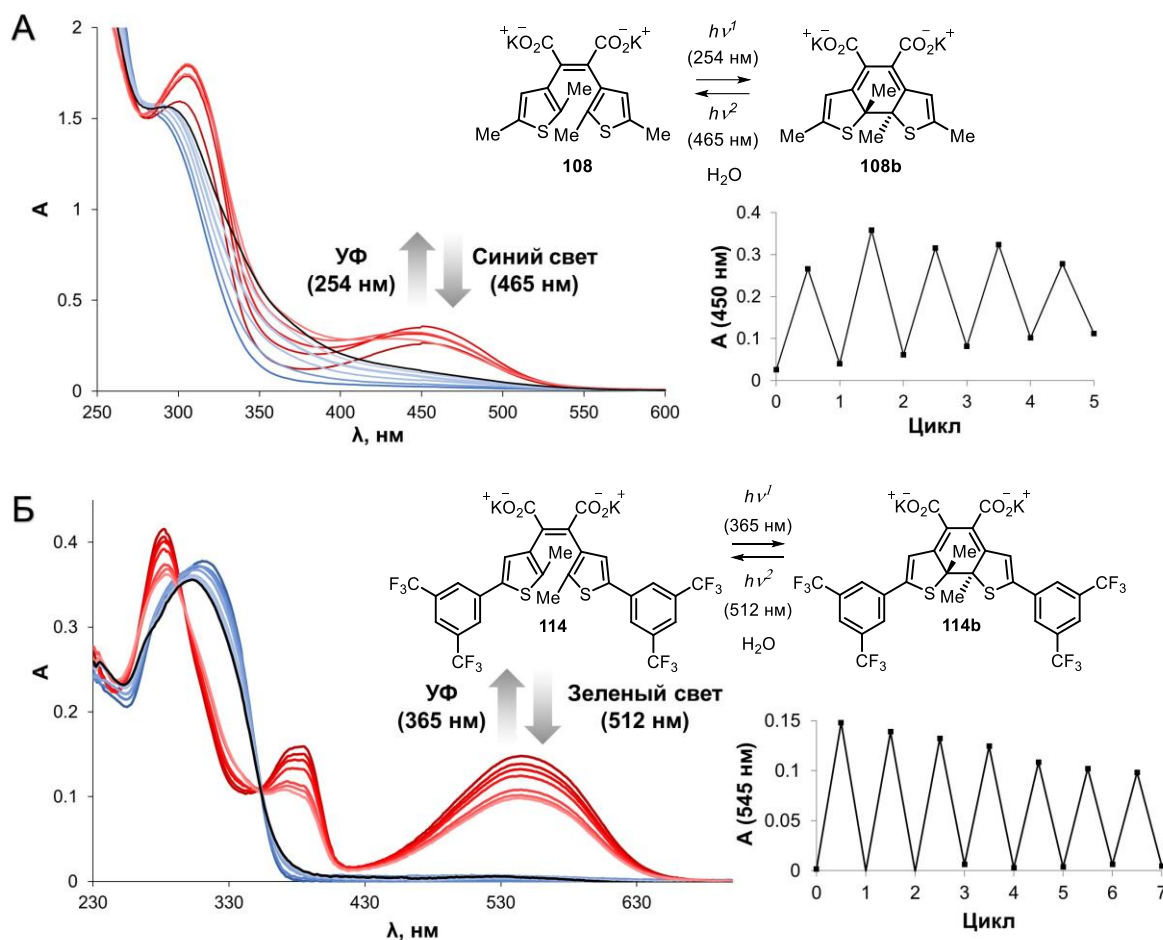


Рисунок 2.15. Спектры поглощения солей **108**, **114** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ и 365 нм) и видимым светом ($\lambda_{\text{ex}} = 465$ и 512 нм) в водном растворе (фосфатный буфер pH=7, фосфатный буфер pH=7 : ацетонитрил (1:1), $c \approx 10^{-4} \text{ M}$).

Дальнейшее облучение синим светом не приводило к полному восстановлению спектра поглощения. При дальнейшем облучении УФ / видимым светом наблюдалось необратимое изменение спектра с увеличением поглощения в видимой области вследствие необратимых процессов *Z/E*-изомеризации и диотропной перегруппировки. Квантовые выходы циклизации ($\Phi_{108-108b}$) и рециклизации ($\Phi_{108b-108}$) **108** составили 0.051 и 0.045, соответственно.

В отличие от **108**, **114** переключался между двумя изомерами с незначительным вкладом побочных процессов (Рисунок 2.15Б). Исходный изомер **114** бесцветен с интенсивной полосой при 315 нм ($\epsilon = 24500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$). При УФ

облучении возникает заметная полоса поглощения циклического изомера **114b** при 545 нм ($\epsilon = 10900 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), которая полностью исчезает при облучении зелёным светом. Квантовый выход циклизации ($\Phi_{114-114b}$) **114** составил 0.083, что в полтора раза эффективнее по сравнению с **108**. Квантовый выход рециклизации ($\Phi_{114b-114}$) **114** составил 0.004. Предположительно, разница в эффективности **108** / **114** обусловлена двукратным увеличением коэффициентов экстинкции в ультрафиолетовой области спектра, десятикратным уменьшением $\Phi_{114b-114}$ и увеличением $\Phi_{114-114b}$ в случае **114**. Однако включение карбоксилатных групп в хромофорную систему снижает эффективность фотореакций по сравнению с типичными циклопентеновыми и перфторциклопентеновыми диарилэтенами [129].

Образование циклических изомеров наблюдалось также для азолсодержащих солей. Исходный изомер **121** имеет полосу поглощения в УФ области при 303 нм (Рисунок 3.13 в приложении 2). После облучения УФ светом (312 нм) наблюдается образование полосы поглощения в видимой области при 460 нм, что свидетельствует об образовании циклизированного изомера. При этом, наблюдается изменение окраски раствора с бесцветной на бледно-желтую. При облучении синим светом исходный спектр не восстанавливается. При попеременном облучении УФ и видимым светом в течение 5 циклов соль **121** заметно деградирует. Аналогичная картина наблюдается для имидазолсодержащей соли **122** (Рисунок 3.14 в приложении 2).

Таким образом, соли ДАМ с остатками тиофена, оксазола и имидазола проявляют типичные для диарилэтенон фотопереключаемые свойства. При этом, однако, наблюдается заметная деградация этих соединений; в случае **108** 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 **114** с приемлемой усталостной устойчивостью.

2.2.3 Фотоперегруппировка

В данном разделе описаны результаты исследования солей ДАМ, способных подвергаться необратимой фотоперегруппировке с раскрытием гетероарильного цикла [17]. Первым представителем солей данного типа является фенил-/оксазолил-замещённая соль **115**. 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 2.16, спектр 1). Облучение **115** УФ светом (365 нм) в течении 5 часов привело к почти количественному превращению в производное нафталина **155** с характерными сигналами дублетов при 7.95 и 8.05 м.д. (Рисунок 2.16, спектр 2), образуемый вследствие фотохимической 6π -циклизации с последующей миграцией протона и раскрытием оксазольного цикла в **115b**. Вклад *Z/E*-изомеризации был незначительным.

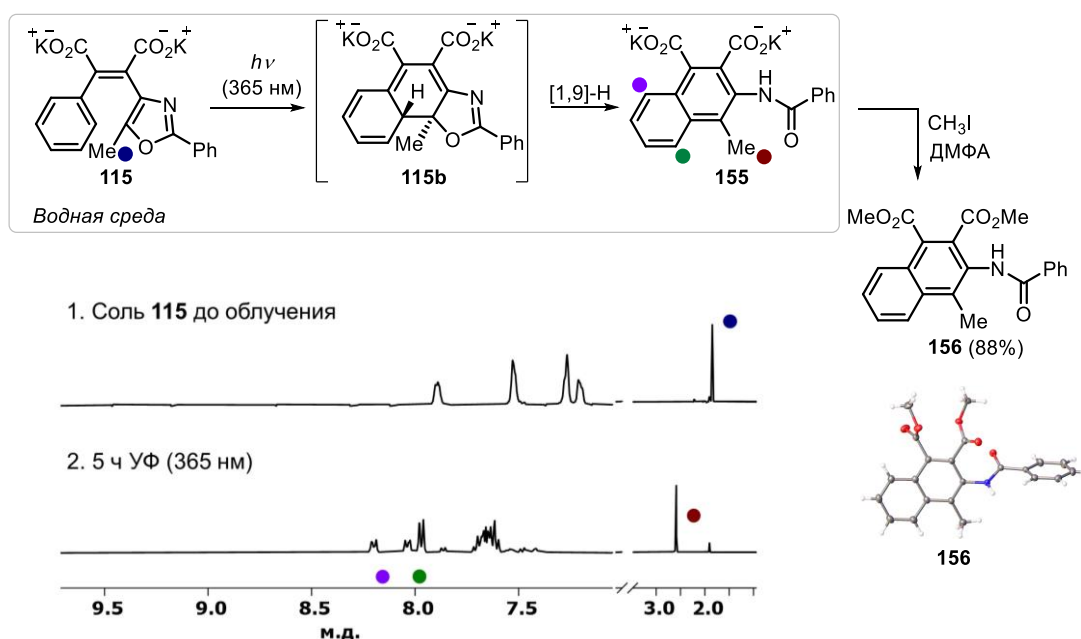
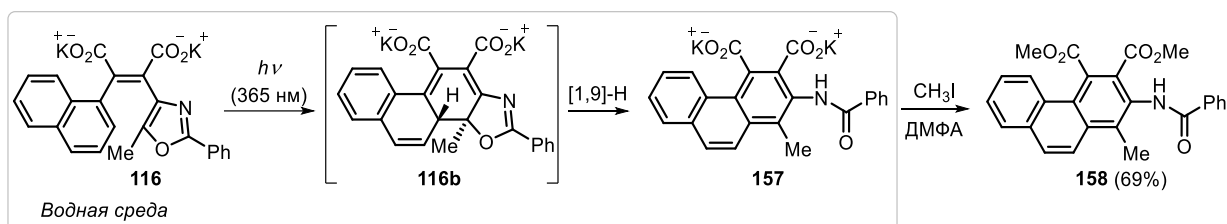


Рисунок 2.16. Фотореакция соли **115** в воде. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм).

Препаративный фотолиз **115** с последующим алкилированием йодистым метилом позволили получить производное нафталина **156** с выходом 88%. Его структура была подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрией высокого разрешения и данными рентгеноструктурного анализа. Аналогичный результат был получен для соли **116**, где фенильное кольцо в **115** было заменено

нафтильным (Схема 2.17, Рисунок 3.6 в приложении 1). Его облучение УФ светом (365 нм) привело к образованию соответствующего фенантрена **157**. Препаративный фотолиз с последующим алкилированием и очисткой колоночной хроматографией позволил выделить и охарактеризовать продукт **158** (выход 69%). Время полного облучения до образования фотопродукта составило 25 ч.

Схема 2.17. Фотореакция соли **116** в воде.



Далее была исследована необратимая фотоперегруппировка несимметричных солей ДАМ **117** и **118**, в которых оксазольный фрагмент заменён на тиофен или бензотиофен, соответственно. Эти соединения интересны в качестве молекулярных инструментов для фотохимического образования тиолов, как реакционноспособных соединений, востребованных для различных применений [131]. Исходный спектр ЯМР ^1H соли **117** в воде содержит два синглета метильных групп при 1.95 и 2.29 м.д., синглет протона тиофена при 6.37 м.д., а также сигналы фенильного кольца в диапазоне 7.10 – 7.28 м.д. (Рисунок 2.17, спектр 1).

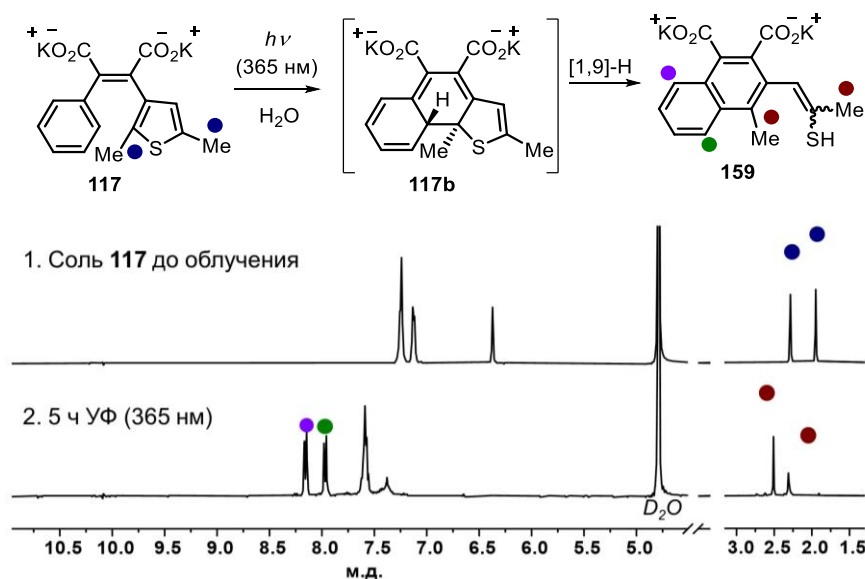


Рисунок 2.17. Фотореакция соли **117** в воде. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм).

Облучение УФ светом (365 нм) соли **117** в течении 30 часов приводит к практически количественному превращению в новое соединение, характерными сигналами которого являются дуплеты при 7.96 и 8.15 м.д. (Рисунок 2.17, спектр 2). Эти сигналы, согласно литературным данным [132], свидетельствуют об образовании нафталиновой системы соединения **159**. Этот продукт также образуется вследствие фотохимической 6 π -циклизации с последующей миграцией протона и раскрытием тиофенового цикла, сопровождаемыми появлением ароматического нафталинового фрагмента. Похожая картина образования нового фотопродукта (резонансы в диапазоне 8.00 – 8.21 м.д.) наблюдается для соли **118** с бензотиенильным заместителем (Рисунок 3.7 в приложении 1). Фотоперегруппировка несимметричных дигетарилзамещённых солей ДАМ на основе тиофена и тиазола **119,120** сопровождалась фотодеструкцией и образованием трудноразделимой смеси продуктов.

Необратимая фотоперегруппировка солей ДАМ была изучена с помощью электронной спектроскопии. Спектр соли **115** в воде характеризуется полосой поглощения с максимумом 285 нм (Рисунок 2.18А). Облучение УФ светом (312 нм) приводит к снижению интенсивности полосы при 285 нм и появлению новой полосы при 235 нм. Фотоперегруппировка **115** протекает селективно, о чем говорит изобестическая точка при 260 нм. Аналогично родственным диарилэтенам [132], ключевой промежуточный продукт фотоперегруппировки **115b** не наблюдался во время фотолиза из-за быстрой миграции протона. Селективный характер фотоперегруппировки позволил измерить квантовый выход, который составил $\Phi_{115 \rightarrow 158} = 0.33$. Это значение сопоставимо с квантовыми выходами соответствующих ДАЭ, измеренными в ацетонитриле ($\Phi = 0.34$ для производного фуранона и 0.15 для производного циклопентенона) [133]. Значительное повышение эффективности циклизации по сравнению с фотохромными солями **108,114** (квантовые выходы циклизации: 0.051 и 0.083) может быть объяснено стабилизацией фотоактивной конформации диарилэтена (возможным способом является фиксация оксазольного кольца относительно карбоксилатной группы с помощью нековалентных взаимодействий с участием молекулы воды, по аналогии с [134]).

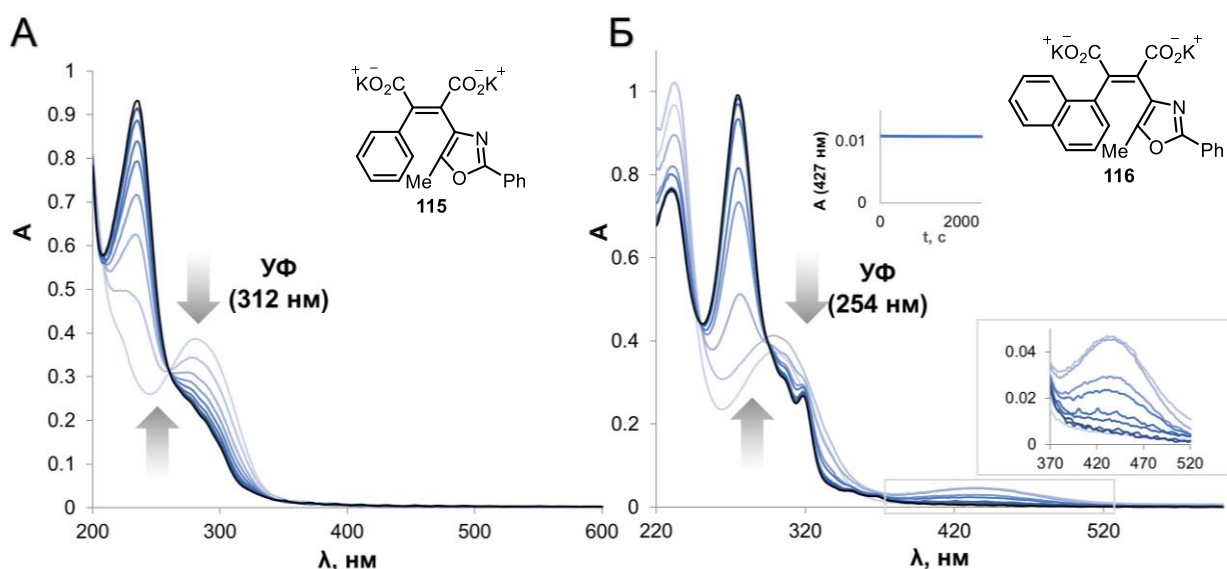


Рисунок 2.18. Спектры поглощения солей **115,116** при облучении УФ (312 и 254 нм) в H_2O (фосфатный буфер pH = 7.00, $c \approx 10^{-4} - 10^{-5}$ M).

В случае фотолиза соли **116** наблюдалась похожая картина изменения спектра поглощения, отличие состояло в отсутствии изобестической точки, свидетельствующей о протекании побочного процесса, вероятно, *Z*-/*E*-изомеризации (Рисунок 2.18Б). Также удалось зафиксировать промежуточный интермедиат **116b**, отвечающий за появление полосы поглощения при 427 нм. Циклические интермедиаты были также зафиксированы во время фотолиза солей **117,118** (468 нм для **117**, 450 нм для **118**), которые исчезали при продолжительном облучении УФ светом (Рисунки 3.16 и 3.17 в приложении 2). В электронных спектрах фотолиза солей **119,120** наблюдалась фотодеструкция (Рисунки 3.18 и 3.19 в приложении 2).

В целом, полученные соли ДАМ могут подвергаться трем типам фотохимических реакций диарилэтенов, связанных с 6π -циклизацией. Два из них представляют собой необратимые фотоиндуцированные 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 диарилэтенов, 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*-диоксидов бензотиофена [91]), развития подходов к получению флуоресцентных микрокристаллов полиароматических соединений в воде, синтеза и модификации супрамолекулярных структур в воде [135–137]. Также, предложенный нами подход может быть расширен на другие классы фотоактивных соединений, например, переключаемые фульгиды [138].

Глава 3. Экспериментальная часть

Общая часть. ДМФА перед использованием перегоняли в вакууме. Для проведения тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol «Merck TLC Silica gel 60 F254». Для колоночной хроматографии использовался силикагель пористости 70-230 меш с размером частиц 0.063-0.200 мм или 230-400 меш с размером частиц 0.040-0.063 мм.

Спектры ^1H ЯМР (400 МГц) и ^{13}C ЯМР (101 МГц) были зарегистрированы на приборе Bruker AV400 в D_2O , CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ и CD_3CN . Химические сдвиги приведены в м.д. с использованием остаточных сигналов в D_2O , CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ и CD_3CN в качестве внутренних стандартов.

Масс-спектры регистрировали на спектрометре «Leco Pegasus BT» с энергией ионизации 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали с помощью ВЭЖХ Agilent 1200/Agilent 6210 TOF и спектрометров Bruker micrOTOF, оснащенных источником ионизации электрораспылением (ESI). Точки плавления (без поправок) измеряли на приборе SMP10 (Stuart).

Структуры **Z-128**, **E-144**, **E-145**, **147**, **149** и **156** получены медленной кристаллизацией из насыщенного раствора в CDCl_3 . Экспериментальные интенсивности отражений измеряли на дифрактометре Bruker D8 с детектором Photon III — пиксельным детектором с интегрированием заряда (CPAD), зеркалом с латерально градиентным многослойным покрытием (зеркало Гёбеля), микрофокусной рентгеновской трубкой с молибденовой мишенью ($\lambda = 0,73071 \text{ \AA}$) и интегрированным устройством охлаждения жидким азотом Oxford Cryosystems 1000 (стабильность 0,1 К). Обработку данных и интегрирование проводили с помощью программного пакета Bruker SAINT (версия 8.40B) [139]. Поправки на поглощение, основанные на измерениях эквивалентных отражений, выполняли в программе SADABS (мультискановые методы) [140]. Структуры решали прямыми методами с помощью программы SHELXT и уточняли методом полноматричного наименьших квадратов по F^2 с использованием SHELXL [141]. Положения всех атомов, кроме атомов водорода, определяли по картам разностной электронной плотности и уточняли с индивидуальными анизотропными параметрами смещения. Атомы водорода размещали геометрически и уточняли как «сопровождающие» атомы с

относительными изотропными параметрами смещения. Для метильных групп применяли модель вращающейся группы.

Одиночный кристалл **129** получен медленной кристаллизацией из насыщенного раствора в D₂O. Интенсивности отражений измеряли на дифрактометре Bruker Apex II CCD с детектором Photon, оснащённым источником MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) и системой охлаждения Oxford Cryosystem. Структуру расшифровали двойственным пространственным методом с помощью программы SHELXT [142] и уточняли методом полноматричного наименьших квадратов по $F^2(hkl)$ в анизотропном приближении для неводородных атомов с использованием программных пакетов SHELXL [143] и Olex2 [144]. Все неводородные атомы найдены по разностным картам Фурье и уточнены в анизотропном приближении. Положения атомов H(C) рассчитаны, а атомов H(O) — определены по картам Фурье. Атомы водорода уточняли по модели «сопровождающих» атомов с $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(O)$ и $1.2U_{eq}(C)$ в изотропном приближении.

Спектрофотометрические исследования. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре СФ-56 в кварцевых кюветах диаметром 1 см. Экспериментальные измерения проводили в водных буферных растворах (pH = 7) и ацетонитриле в присутствии воздуха. УФ-облучение проводили с помощью ламп Vilber Lourmat 365 нм (15 Вт), Vilber Lourmat 313 и 254 нм (8 и 16 Вт). Облучение видимым светом осуществлялось синим ($\lambda_{max} = 465 \text{ нм}$) и зелёным ($\lambda_{max} = 512 \text{ нм}$) светодиодными источниками.

Коэффициенты экстинкции в максимумах поглощения (ϵ) для солей ДАМ были измерены в трёх независимых экспериментах для каждого значения; для расчётов использовались соответствующие средние значения. Для определения конверсии использовали спектроскопию ЯМР в сочетании с электронной спектроскопией (в 1 мм ячейках).

Квантовые выходы циклизации и рециклизации (Φ) измеряли по ранее описанному методу [145]. В качестве химического актинометра использовали 1,2-бис(2-метил-1-бензотиофен-3-ил)перфторциклопентен в гексановом растворе при длине волны 313, 465 и 512 нм [145].

Расчёты теории функционала плотности. Спектральные свойства циклических изомеров **93b** и **108b** были смоделированы по методу Масунова [146].

Все результаты были получены с использованием программного пакета Gaussian 09 [147]. Полная оптимизация геометрии была проведена в рамках теории функционала плотности (DFT) Расчёты по теории функционала плотности (DFT) были выполнены с использованием гибридного диапазонно-разделённого функционала ω B97X-D [148] с базисным набором Даннинга cc-pVTZ [149], модулей M05-2x [150] (оптимизация структуры) и M05 [151] (расчет спектров поглощения) с базовым набором 6-31G(d) [152]. Был проведён расчёт частот колебаний, чтобы доказать, что оптимизированная конструкция соответствует истинному минимуму потенциала поверхности энергии. Влияние растворителя было смоделировано с использованием модели поляризуемого континуума (PCM) в воде и хлороформе [153]. Электронные возбуждения были рассчитаны с помощью DFT, зависящего от времени линейного отклика (TD-DFT) [154] на теоретическом уровне TD-M05. Термодинамические параметры (энтальпия, энтропия, энергия Гиббса) рассчитаны при $T = 298.15$ К и $P = 1$ атм.

Биологические исследования. Для оценки цитотоксической активности синтезированных соединений были использованы линии раковых клеток человека, представляющие различные типы опухолей. Благодаря хорошо изученной молекулярной структуре и высокой чувствительности как к целевым, так и к цитотоксическим препаратам, клеточная линия меланомы A375 (ATCC CRL-1619), полученная из первичной злокачественной меланомы и несущая активирующую мутацию *BRAF*^{V600E}, была использована в качестве доклинической модели меланомы [155]. Клеточная линия немелкоклеточного рака лёгкого NCI-H1975 (ATCC CRL-5908) была получена из плеврального выпота пациента с аденокарциномой лёгкого. Эта клеточная линия содержит активирующие мутации в EGFR [156], что делает его стандартной экспериментальной моделью для изучения лекарственной устойчивости и оценки новых противоопухолевых соединений, нацеленных на опухоли, управляемые EGFR [157].

Рак яичников был представлен клеточными линиями SKOV3 и OVCAR5. SKOV3 (ATCC HTB-77) был получен из асцитической жидкости пациентки с аденокарциномой яичника и обладает высокой пролиферативной способностью в сочетании со сниженной чувствительностью к нескольким традиционным химиотерапев-

тическим препаратам. Эта клеточная линия характеризуется изменениями в передаче сигналов TP53 и широко используется в исследованиях биологии рака яичников [158,159]. Клеточная линия OVCAR5 была первоначально создана в рамках исследования карциномы яичников Национального института рака (NCI) от пациентки с серозной карциномой яичников высокой степени тяжести. Клетки OVCAR5 сохраняют морфологию эпителия и широко используются для изучения прогрессирования рака яичников, механизмов терапевтической резистентности и активности потенциальных противоопухолевых препаратов [160].

Рак молочной железы был представлен клеточной линией MCF-7 (ATCC HTB-22), первоначально выделенной из плеврального выпота пациентки с метастатической аденокарциномой молочной железы. Клетки MCF-7 экспрессируют рецепторы эстрогена и прогестерона, но не имеют усиления HER2, что соответствует люминальному молекулярному подтипу А. Благодаря своему стабильному фенотипу и чувствительности к гормонам клетки MCF-7 широко используются для скрининга противоопухолевых соединений и изучения механизмов их действия при гормонозависимом раке молочной железы [161].

Для оценки селективности тестируемых соединений по отношению к незлокачественным клеткам бессмертные фибробласты человека (hFB-hTERT) были предоставлены Э. Дашинимаевым [162] и включены в качестве эталонной модели клеток. Эти клетки были получены благодаря стабильной экспрессии каталитической субъединицы теломеразы человека (hTERT), которая продлевает продолжительность жизни при пролиферации, сохраняя морфологические и функциональные характеристики нормальных фибробластов [163]. Следовательно, клетки hFB-hTERT широко используются для оценки токсичности и терапевтической селективности экспериментальных противоопухолевых средств [164].

Все клеточные линии культивировали в стандартных условиях в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л глюкозы; PanEco, Россия) с добавлением L-глутамина и 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone). Клетки культивировали при температуре 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂ (относительная влажность 80–90 %), с использованием инкубатора NU-5840E (NuAire), пропуская два-три раза в неделю и использовали для экспериментов во время фазы экспоненциального роста.

Цитотоксическую активность синтезированных соединений **99**, **112**, **135**, **136** и **137** оценивали с помощью модифицированного метода МТТ, основанного на восстановлении 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида (МТТ) до нерастворимых кристаллов формазана [165]. Для оценки селективности тестируемых соединений и их токсичности по отношению к незлокачественным клеткам в исследование были включены иммортализованные фибробласты человека (hFB-hTERT). Исходные растворы всех соединений (5 мМ) были приготовлены в ДМСО (AppliChem GmbH, Германия).

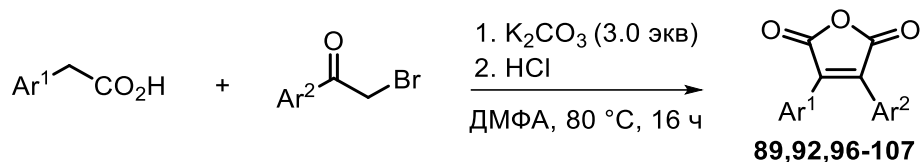
Клетки высевали в 24-луночные культуральные планшеты (Corning, США) с плотностью $(3-5) \times 10^4$ клеток на лунку, в зависимости от характеристик роста каждой клеточной линии, и выдерживали в течение 24 ч. Затем добавляли тестируемые соединения в конечных концентрациях от 1.56 до 25 мкМ. В контрольные лунки вводили эквивалентный объем ДМСО, при этом конечная концентрация растворителя не превышала 0.5 %. В качестве цитотоксического средства сравнения использовали доцетаксел.

После 72-часовой инкубации культуральную среду удаляли и заменяли свежей DMEM, содержащей МТТ (0,25 мг/мл; AppliChem GmbH). Клетки инкубировали еще в течение 1 часа, чтобы обеспечить образование кристаллов формазана. Кристаллы растворяли в ДМСО при лёгком встряхивании и измеряли поглощение при длине волны 571 нм с помощью микропланшетного спектрофотометра Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США). Жизнеспособность клеток оценивали по сравнению с контрольными клетками, обработанными носителем, которые были определены как 100 %. Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) были определены с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием GraphPad Prism версии 8.0.1.

3.1. Синтез субстратов

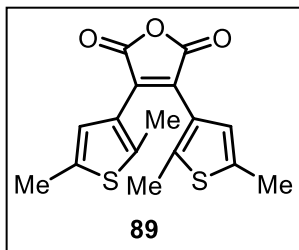
3.1.1 Синтез 3,4-диарилфуран-2,5-дионов

Схема 3.1. Синтез 3,4-диарилфуран-2,5-дионов.



Арилуксусную кислоту (1.50 ммоль) и карбонат калия (4.50 ммоль) суспендировали в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) (5 мл) и пропускали через эту смесь азот в течение 15 минут. Затем добавили 2-бром-1-арилэтанон **3** (1.50 ммоль) и перемешивали суспензию в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа и при 80 °С в течение 5 часов. Затем реакционную смесь нагревали при 80 °С в атмосфере кислорода до полной конверсии исходных реагентов (контроль с помощью ТСХ, элюент — петролейный эфир / этилацетат 3:1). Смесь охладили, вылили в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Водную фазу подкислили (10% раствор HCl) до pH = 3–4. Смесь оставили на ночь, затем экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединённые органические фазы промыли 5%-ным бикарбонатом натрия (150 мл), водой (150 мл), высушили над сульфатом магния и упарили в вакууме.

3,4-Бис(2,5-диметилтиофен-3-ил)фуран-2,5-дион (**89**).



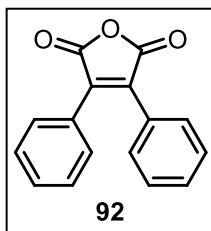
Выход 69% (0.33 г). Коричневый порошок, т. пл. 138-139 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6.75 (с, 2H), 2.43 (с, 6H), 1.93 (с, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 165.20, 141.47, 137.82, 134.54, 126.09, 125.55, 15.26, 14.97.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) *m/z* [M+K]⁺ вычислено для C₁₆H₁₄O₃S₂ 357.0016, найдено 356.9927.

3,4-Дифенилфуран-2,5-дион (92).



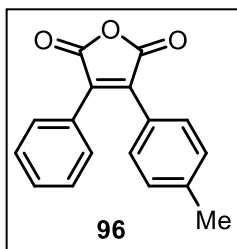
Выход 76% (0.29 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 159-160 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.60 – 7.51 (м, 4H), 7.51 – 7.37 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 164.93, 138.30, 131.27, 129.82, 129.06, 127.32.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 251.0703, найдено 251.0708.

3-Фенил-4-(*n*-толил)фуран-2,5-дион (96).



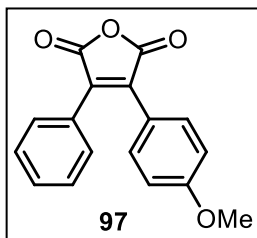
Выход 48% (0.19 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 127-128 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.63 – 7.51 (м, 2H), 7.50 – 7.38 (м, 5H), 7.24 – 7.16 (м, 2H), 2.39 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 165.09, 142.04, 138.39, 137.34, 131.08, 129.82, 129.80, 129.75, 129.03, 127.58, 124.44, 21.74.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 265.0859, найдено 265.0863.

3-(4-Метоксифенил)-4-фенилфуран-2,5-дион (97).



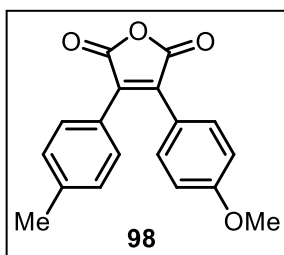
Выход 49% (0.21 г). Желтый порошок, т. пл. 132-134 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.60 – 7.51 (м, 4H), 7.47 – 7.38 (м, 3H), 6.92 – 6.86 (м, 2H), 3.85 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 165.35, 165.19, 162.14, 137.99, 135.86, 131.86, 130.90, 129.64, 129.08, 127.88, 119.64, 114.58, 55.57.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 281.0808, найдено 281.0812.

3-(4-Метоксифенил)-4-(*n*-толил)фуран-2,5-дион (98).



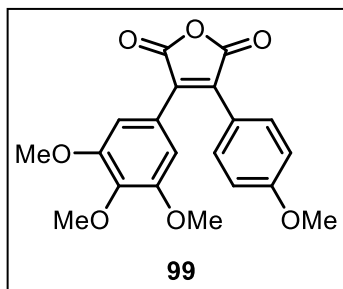
Выход 67% (0.30 г). Желтый порошок, т. пл. 142-143 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.57 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.46 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7.21 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 6.90 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 3.85 (с, 3H), 2.40 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.47, 165.34, 161.97, 141.53, 137.09, 136.03, 131.72, 129.78, 129.60, 124.93, 119.84, 114.52, 55.54, 21.72$.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 295.0965, найдено 295.0969.

3-(4-Метоксифенил)-4-(*n*-толил)фуран-2,5-дион (99).⁶

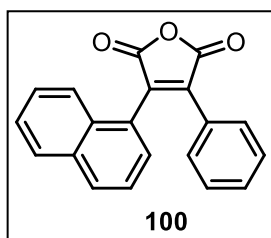


Выход 47% (2.03 г). Желтый порошок, т. пл. 158-160 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 6.82 (с, 2H), 3.91 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.73 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.26, 165.22, 162.01, 153.50, 140.52, 137.04, 135.50, 131.92, 122.73, 119.71, 114.44, 107.08, 61.13, 56.26, 55.58$.

3-(Нафталин-1-ил)-4-фенилфуран-2,5-дион (100).

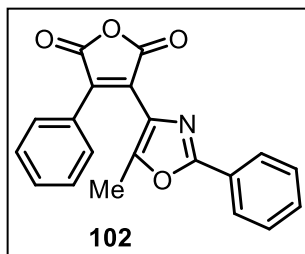


Выход 31% (0.14 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 170-175 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.01$ (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.63 – 7.45 (м, 6H), 7.42 – 7.29 (м, 2H), 7.22 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.04, 164.86, 140.55, 138.36, 133.85, 131.55, 131.40, 129.90, 129.81, 129.05, 128.87, 128.49, 127.40, 127.33, 126.83, 125.53, 125.35, 124.72$.

3-(5-Метил-2-феноксиксазол-4-ил)-4-фенилфуран-2,5-дион (102).



Выход 30% (0.15 г). Оранжевый порошок, т. пл. 158-160 °С.

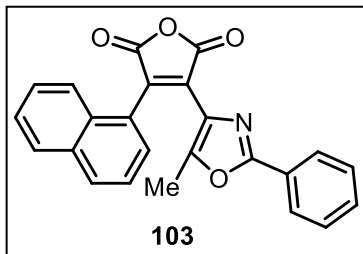
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.94 - 7.88$ (м, 2H), 7.80 – 7.72 (м, 2H), 7.53 – 7.39 (м, 6H), 2.47 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 164.82, 164.03, 160.99, 151.99, 139.21, 131.44, 130.98, 130.72, 130.55, 128.97, 128.48, 127.56, 126.66, 126.51, 125.91, 12.67$.

⁶ Реакция была проведена на 1.97 г 2-(3,4,5-триметоксифенил)уксусной кислоты.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{14}NO_4$ 332.0917, найдено 322.0924.

3-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-4-(нафталин-1-ил)фуран-2,5-дион (103).



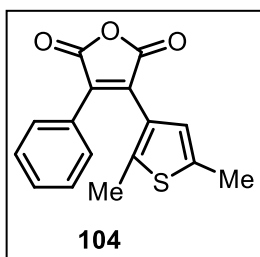
Выход 28% (0.16 г). Оранжевый порошок, т. пл. 164-166 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 8.02 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.92 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.69 – 7.52 (м, 5H), 7.47 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.42 – 7.27 (м, 4H), 2.23 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 164.97, 163.74, 160.73, 152.94, 138.70, 134.15, 133.49, 131.30, 130.81, 130.51, 129.07, 128.83, 128.75, 126.94, 126.49, 126.38, 125.76, 125.12, 125.03, 12.61.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{16}NO_4$ 382.1074, найдено 382.1085.

3-(2,5-Диметилтиофен-3-ил)-4-фенилфуран-2,5-дион (104).



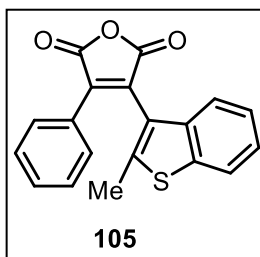
Выход 47% (0.20 г). Оранжевое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.62 – 7.56 (м, 2H), 7.49 – 7.36 (м, 3H), 6.70 (с, 1H), 2.44 (с, 3H), 1.94 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 165.01, 164.96, 140.66, 138.17, 137.64, 135.12, 131.16, 129.46, 129.05, 128.27, 125.90, 124.35, 15.26, 15.09.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{14}NO_4$ 332.0917, найдено 322.0924.

3-(2-Метилбензо[*b*]тиофен-3-ил)-4-фенилфуран-2,5-дион (105).

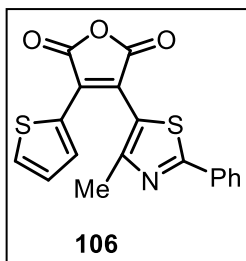


Выход 40% (0.19 г). Оранжевый порошок, т. пл. 100-103 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.79 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.40 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.31 (т, J = 7.5 Гц, 3H), 7.23 (д, J = 4.1 Гц, 2H), 2.34 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 164.77, 164.12, 143.72, 140.83, 138.72, 137.20, 133.94, 131.74, 129.59, 129.08, 127.72, 124.93, 124.77, 122.33, 122.30, 120.19, 15.54$.

2-(4-Метил-2-фенилтиазол-5-ил)-4-(тиофен-2-ил)фуран-2,5-дион (106).

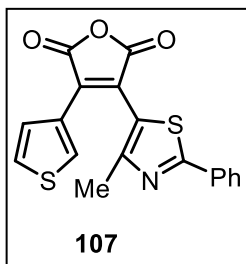


Выход 20% (0.11 г). Красный порошок, т. пл. 120-123 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.04 - 7.93$ (м, 3H), $7.75 - 7.69$ (м, 1H), $7.48 - 7.46$ (м, 3H), $7.30 - 7.15$ (м, 1H), 2.32 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.37, 165.71, 164.25, 163.67, 155.75, 134.95, 134.79, 134.69, 132.86, 131.12, 129.26, 128.76, 126.89, 125.03, 116.99, 17.65$.

2-(4-Метил-2-фенилтиазол-5-ил)-4-(тиофен-3-ил)фуран-2,5-дион (107).



Выход 6% (35 мг). Красный порошок, т. пл. 268-270 °С.

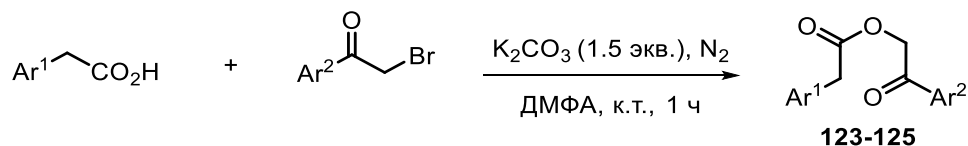
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.42 - 8.31$ (м, 1H), $8.07 - 7.92$ (м, 2H), $7.57 - 7.44$ (м, 3H), $7.42 - 7.35$ (м, 1H), $7.34 - 7.28$ (м, 1H), 2.21 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.46, 164.74, 164.30, 156.08, 133.86, 133.29, 132.80, 131.21, 129.29, 128.45, 127.67, 127.26, 126.88, 117.67, 17.73$.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$ 354.02531, найдено 354.0248.

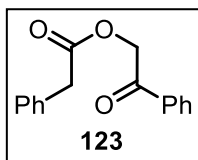
3.1.2. Синтез 2-оксо-2-арилэтил-2-арилацетатов

Схема 3.2. Синтез 2-оксо-2-арилэтил-2-арилацетатов.



Арилуксусную кислоту (1.50 ммоль) и карбонат калия (2.25 ммоль) суспендировали в ДМФА (5 мл) и пропускали через эту смесь азот в течение 15 минут. Затем добавили 2-бром-1-арилэтанон (1.50 ммоль) и перемешивали суспензию в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа. Контроль проводили с помощью ТСХ, элюент — петролейный эфир / этилацетат 3:1. Смесь вылили в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединённые органические фазы промыли водой (150 мл), высушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат 15:1). Выделенные хроматографией фракции упарили, высушили на вакууме.

2-Оксо-2-фенилэтил 2-фенилацетат (123).



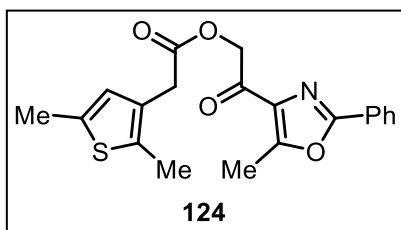
Выход 39% (0.15 г). Бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.85 – 7.93 (м, 2H), 7.56 – 7.63 (м, 1H), 7.44 – 7.51 (м, 2H), 7.28 – 7.40 (м, 5H), 5.35 (с, 2H), 3.83 (с, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 191.64, 170.64, 133.79, 133.49, 133.23, 129.05, 128.47, 128.22, 127.38, 126.82, 77.04, 76.73, 76.41, 65.98, 40.47.

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн} (%)): 254 (1) [M⁺], 118 (33), 105 (100), 91 (37), 77 (25).

2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-2-оксоэтил 2-(2,5 диметилтиофен-3-ил) ацетата (124).



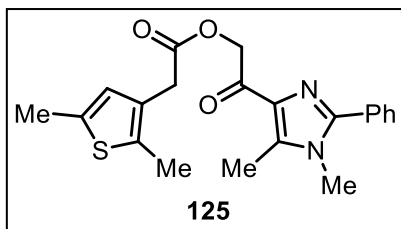
Выход 40% (0.22 г). Белый порошок, т. пл. 78-80 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.95 – 8.03 (м, 2H), 7.40 – 7.51 (м, 3H), 6.63 (с, 1H), 5.37 (с, 2H), 3.66 (с, 2H), 2.70 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 2.36 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 188.84, 170.84, 159.39, 155.55, 135.62, 133.45, 133.26, 130.98, 129.00, 128.63, 127.44, 126.69, 126.58, 67.40, 33.68, 15.26, 13.12, 12.37.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}NO_4S$ 370.11076, найдено 370.11121.

2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-2-оксоэтил 2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)ацетата (125).



Выход 26% (0.15 г). Белый порошок, т. пл. 120-124 °С.

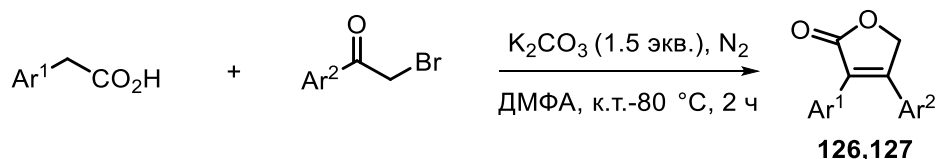
^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.60 – 7.54 (м, 2H), 7.52 – 7.41 (м, 3H), 6.64 (с, 1H), 5.46 (с, 2H), 3.66 (с, 2H), 3.57 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 2.36 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 189.31, 170.94, 147.20, 136.93, 135.40, 134.04, 133.26, 130.02, 129.48, 129.14, 128.87, 127.51, 67.29, 33.68, 31.76, 15.22, 13.09, 10.55.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{22}N_2O_3S$ 383.1423, найдено 383.143.

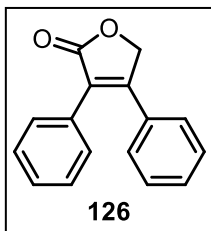
3.1.3. Синтез 3,4-диарилфуран-2(5H)-онов

Схема 3.3. Синтез 3,4-диарилфуран-2(5H)-онов.



Арилуksусную кислоту (3.00 ммоль) и карбонат калия (4.50 ммоль) суспендировали в ДМФА (10 мл) и пропускали через эту смесь азот в течение 15 минут. Затем добавили 2-бром-1-арилэтанон (3.00 ммоль) и перемешивали суспензию в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа, и 1 час при 80 °С. Контроль проводили с помощью ТСХ, элюент — петролейный эфир / этилацетат 3:1. Смесь охладил, вылил в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединённые органические фазы промыли водой (150 мл), высушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат 20:1). Выделенные хроматографией фракции упарили, высушили на вакууме.

3,4-Дифенилфуран-2(5H)-он (126).



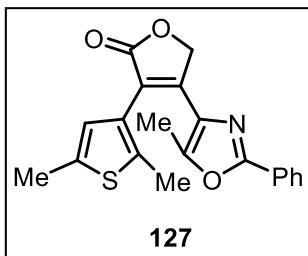
Выход 65% (0.46 г). Желтый порошок, т. пл. 114 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.47 – 7.28 (м, 10H), 5.18 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 173.57, 156.25, 130.95, 130.71, 130.27, 129.38, 129.12, 128.91, 128.87, 128.80, 128.72, 127.60, 126.27, 77.48, 77.16, 76.84, 70.70.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 236 (57) [M^+], 207 (15), 180 (15), 179 (100), 152 (9), 131 (19), 105 (39), 89 (10), 76 (11), 51 (10).

3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)фуран-2(5H)-он (127).



Выход 50% (0.53 г). Бежевый порошок, т. пл. 158 – 160 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 8.08 – 7.9 (м, 2H), 7.52 – 7.41 (м, 3H), 6.69 (с, 1H), 5.25 (с, 2H), 2.43 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.9 (с, 3H).

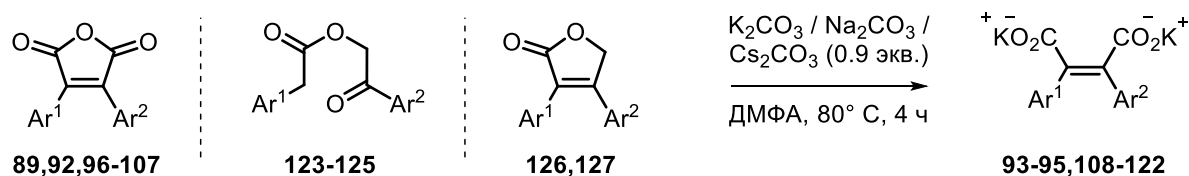
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 173.54, 160.84, 149.96, 137.03, 136.86, 130.89, 129.43, 129.01, 127.27, 126.79, 126.38, 121.46, 109.72, 71.16, 15.36, 14.42, 11.36.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: 352.10019; найдено: 352.10096.

3.2. Синтез водорастворимых солей

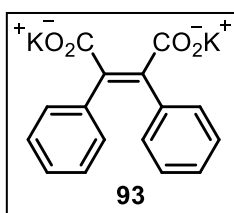
3.2.1. Синтез солей диарилмалеиновых кислот

Схема 3.4. Синтез солей 2,3-диарилмалеиновых кислот.



Субстраты (фурандионы, кетозэфиры или фураноны) (2.00 ммоль) и карбонат калия/натрия/цезия (1.80 ммоль) суспендировали в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °С. Реакцию контролировали с помощью ЯМР-спектроскопии ^{13}C . После завершения реакции смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали через стеклянный фильтр и сушили на вакууме.

2,3-Дифенилмалеат калия (93).



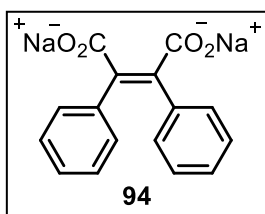
Выход 85% (0.53 г). Белый порошок, т. пл. $>300^\circ \text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.25 - 7.12$ (м, 6H), $7.12 - 7.00$ (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 177.61, 139.49, 138.27, 129.74, 128.15, 127.17$.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-2\text{K}+\text{H}]^-$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{K}_2\text{O}_4$ 267.0663, найдено 267.0658.

2,3-Дифенилмалеат натрия (94).⁷



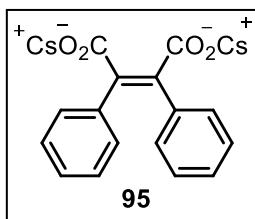
Выход 54% (0.03 г). Белый порошок, т. пл. $>300^\circ \text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.27 - 7.16$ (м, 6H), $7.16 - 7.01$ (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 177.48, 139.32, 138.09, 129.59, 128.00, 127.01$.

⁷ Реакция была проведена на 50 мг субстрата.

2,3-Дифенилмалеат цезия (95).⁸

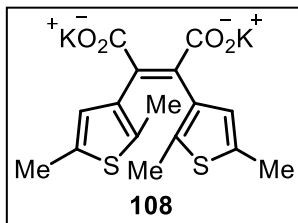


Выход 66% (0.06 г). Белый порошок, т. пл. >300 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.25 – 7.12 (м, 6H), 7.12 – 7.00 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 177.61, 139.49, 138.27, 129.74, 128.15, 127.17.

2,3-Бис(2,5-диметилтиофен-3-ил)малеат калия (108).



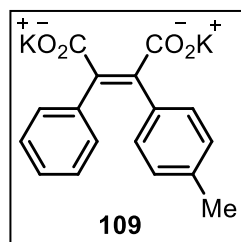
Выход 55% (0.41 г). Коричневый порошок, т. пл. >300 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 6.27 (с, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.00 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 177.27, 135.77, 135.28, 134.78, 134.62, 127.04, 14.19, 13.07.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M-2K+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₄K₂O₄S₂ 335.0417, найдено 335.0413.

2-Фенил-3-(*n*-толил)малеат калия (109).



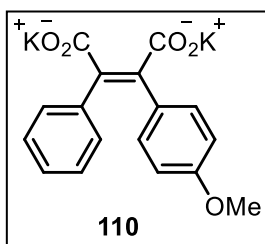
Выход 58% (0.37 г). Белый порошок, т. пл. >300 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.25 – 7.18 (м, 3H), 7.13 – 7.07 (м, 2H), 7.06 – 7.01 (м, 2H), 7.01 – 6.96 (м, 2H), 2.24 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 177.91, 177.65, 139.72, 138.78, 138.47, 137.40, 135.14, 129.76, 129.70, 128.67, 128.14, 127.07, 20.31.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M-2K+H]⁺ вычислено для C₁₇H₁₂K₂O₄ 281.0819, найдено 281.0818.

2-(4-Метоксифенил)-3-фенилмалеат калия (110).



Выход 73% (0.49 г). Белый порошок, т. пл. >300 °С.

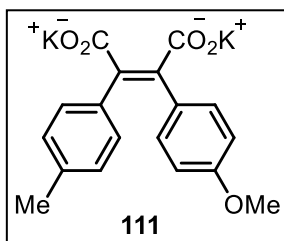
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.25 – 7.18 (м, 3H), 7.16 – 7.08 (м, 2H), 7.03 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 6.80 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 3.77 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 177.94, 177.66, 157.87, 139.32, 138.63, 138.52, 131.13, 130.93, 129.80, 128.15, 127.03, 113.55, 55.30.

⁸ Реакция была проведена на 50 мг субстрата.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M-2K+H]^+$ вычислено для $C_{17}H_{12}K_2O_5$ 297.0769, найдено 297.0770.

2-(4-Метоксифенил)-3-(*n*-толил)малеат калия (111).



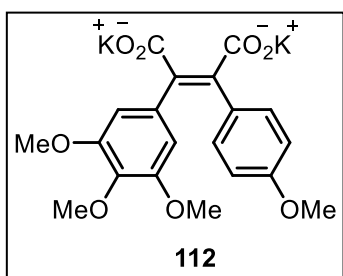
Выход 88% (0.61 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ = 7.07 – 6.94 (м, 6H), 6.79 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 2.25 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ = 177.87, 177.85, 157.70, 138.81, 138.54, 137.16, 135.27, 131.02, 129.63, 128.61, 113.46, 55.20, 20.22.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M-2K+H]^+$ вычислено для $C_{18}H_{14}K_2O_5$ 311.0925, найдено 311.0921.

2-(3,5-Диметокси-4-метилфенил)-3-(4-метоксифенил)малеат калия (112).

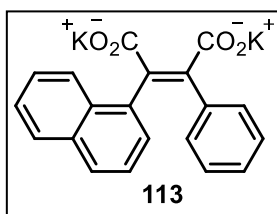


Выход 89% (0.73 г). Белый порошок, т. пл. >300 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ = 7.04 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 6.83 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 6.43 (с, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.73 (с, 3H), 3.64 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ = 177.50, 177.28, 157.94, 151.88, 139.23, 138.80, 135.88, 134.75, 131.26, 130.85, 113.67, 107.97, 61.02, 56.08, 55.37.

2-(Нафталин-1-ил)-3-фенилмалеат калия (113).



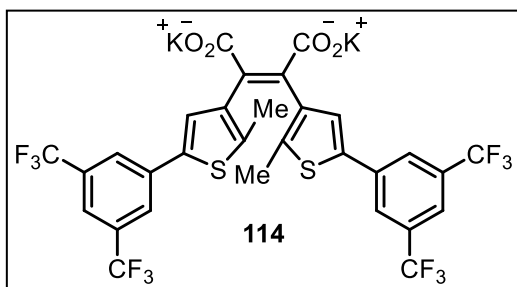
Выход 76% (0.54 г). Белый порошок, т. пл. >300 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ = 8.16 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.86 (д, J = 7.4 Гц, 1H), 7.75 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.64 – 7.45 (м, 2H), 7.38 – 7.20 (м, 2H), 7.14 – 6.91 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ = 177.96, 176.09, 144.51, 138.07, 136.64, 135.66, 133.09, 132.04, 128.44, 128.22, 127.82, 127.22, 126.33, 126.01, 125.71, 125.67.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M-2K+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{12}K_2O_4$ 317.081932, найдено 317.08130.

3,4-Бис(5-(3,5-бис(трифторметил)фенил)2-метилтиофен-3-ил)малеат калия (114).⁹



Выход 80% (0.09 г). Белый порошок, т.пл. >300 °С.

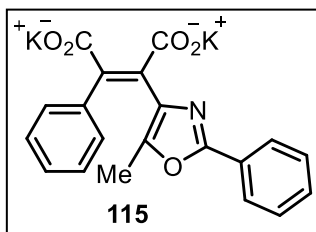
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O+CD₃CN): δ = 8.40 (с, 4H), 8.29 (с, 2H), 7.59 (с, 2H), 2.75 (с, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O+CD₃CN): δ = 174.84,

139.34, 136.89, 136.27, 135.53, 134.37, 131.22 (кв, J = 33.3 Гц), 128.38, 127.06, 124.77, 124.36, 121.66, 119.60, 118.95, 13.00.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M-2K+H]⁻ вычислено для C₃₀H₁₄F₁₂O₄S₂K₂ 731.0226, найдено 731.0230.

2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-3-фенилмалеат (115).



Выход 66% (0.51 г). Коричневый порошок, т. пл. >300 °С.

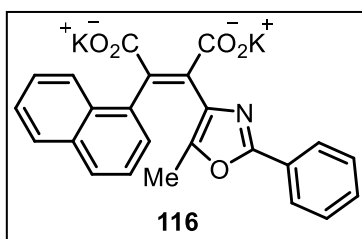
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.89 – 7.82 (м, 2H), 7.55 – 7.40 (м, 3H), 7.29 – 7.18 (м, 5H), (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 177.53, 174.48, 159.91, 147.55,

147.21, 137.79, 132.91, 130.72, 129.12, 128.57, 128.35, 126.60, 126.25, 125.95, 9.77.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M-2K+3H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₃K₂NO₅ 350.1023, найдено 350.1030.

3-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-4-(нафталин-1-ил)малеат калия (116).



Выход 84% (0.72 г). Коричневый порошок, т. пл. >300 °С.

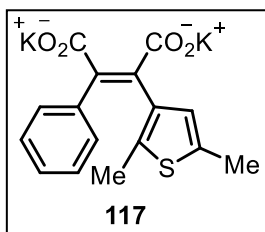
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 8.10 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.87 – 7.80 (м, 2H), 7.68 – 7.61 (м, 2H), 7.53 – 7.38 (м, 8H), 1.77 (м, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 176.32, 174.14, 158.79, 146.64, 143.31, 135.28, 132.72, 132.28, 130.15, 129.94, 129.80, 128.16, 127.56, 127.41, 126.24, 125.60, 125.33, 125.24, 125.09, 124.92, 9.75.

⁹ Реакция была проведена на 100 мг субстрата.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M-2K+3H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{15}K_2NO_5$ 400.1180, найдено 400.1190.

2-(2,5-Диметилтиофен-3-ил)-3-фенилмалеат калия (117).



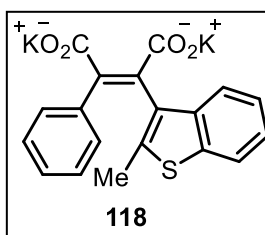
Выход 80% (0.54 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ = 7.30 – 7.17 (м, 3H), 7.19 – 7.02 (м, 2H), 6.36 (с, 1H), 2.27 (с, 1H), 1.93 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ = 177.48, 176.47, 141.61, 137.99, 135.30, 133.87, 133.71, 132.79, 128.58, 127.62, 126.84, 126.81, 13.77, 12.59.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M-2K+H]^+$ вычислено для $C_{16}H_{12}K_2SO_4$ 301.054002, найдено 301.05348.

2-(2-Метилбензо[*b*]тиофен-3-ил)-3-фенилмалеат калия (118).



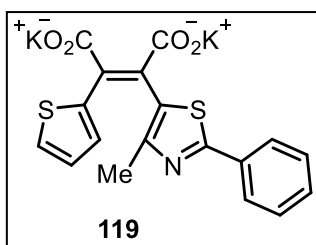
Выход 89% (0.66 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7.77 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.65 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.34 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.27 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.13 – 6.98 (м, 5H), 2.16 (с, 3H.).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ = 177.90, 175.50, 146.93, 140.16, 138.14, 137.66, 130.28, 129.57, 128.12, 127.95, 127.53, 124.28, 123.71, 122.31, 122.04, 13.88.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M-2K+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{12}K_2SO_4$ 337.054002, найдено 337.05314.

2-(4-Метил-2-фенилтиазол-5-ил)-3-(тиофен-2-ил)малеат калия (119).¹⁰



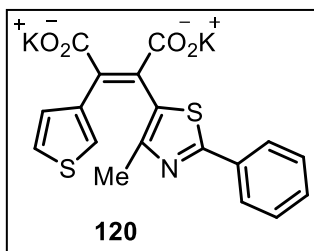
Выход 57% (0.05 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ = 7.96 – 7.87 (м, 2H), 7.59 – 7.49 (м, 3H), 7.39 (д, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 7.01 (т, J = 4.4 Гц, 1H), 2.22 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ = 176.85, 174.15, 168.04, 150.66, 142.57, 136.96, 132.47, 130.46, 129.73, 129.22, 127.78, 126.17, 125.92, 125.49, 124.75, 14.42.

¹⁰ Реакция была проведена на 96 мг субстрата.

2-(4-Метил-2-фенилтиазол-5-ил)-3-(тиофен-3-ил)малеат калия (120).¹¹

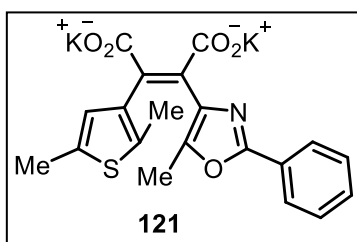


Выход 78% (0.03 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.86 – 7.80 (м, 2H), 7.54 – 7.45 (м, 3H), 7.27 – 7.17 (м, 2H), 6.77 – 6.72 (м, 1H), 2.06 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 176.85, 174.15, 168.04, 150.66, 142.57, 136.96, 132.47, 130.46, 129.73, 129.22, 127.78, 126.17, 125.92, 125.49, 124.75, 14.42.

2-(2,5-Диметилтиофен-3-ил)-3-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил) малеат калия (121).



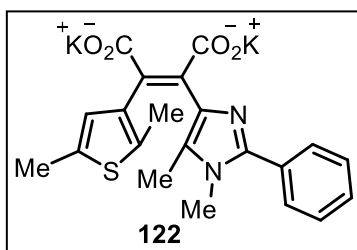
Выход 74% (0.61 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.85-7.93 (м, 2H), 7.50-7.59 (м, 3H), 6.37 (с, 1H), 2.28 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.94 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 176.94, 174.88, 159.71, 147.86, 140.38, 135.98, 134.77, 133.82, 133.01, 129.08, 128.85, 126.57, 125.95, 14.11, 13.26, 9.82.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M-2K+3H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₅NO₅SK₂ 384.0900, найдено 384.0906.

2-(1,5-Диметил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)-3-(2,5-диметилтиофен-3-ил)малеат калия (122).



Выход 74% (0.63 г). Бежевый порошок, т. пл. >300 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ = 7.66 – 7.37 (м, 5H), 6.28 (с, 1H), 3.45 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 1.80 (с, 3H).

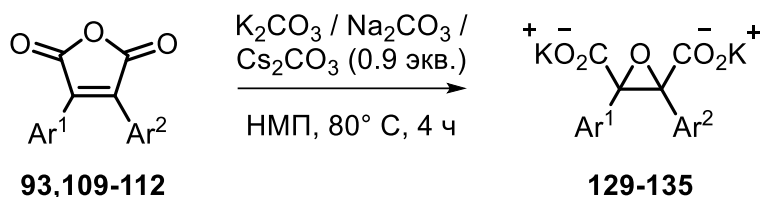
¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 177.50, 176.42, 146.48, 137.74, 135.08, 134.53, 134.49, 133.15, 132.49, 129.84, 129.08, 128.89, 128.66, 127.13, 31.32, 14.05, 13.12, 8.64.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M-2K+3H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₈N₂O₄SK₂ 397.1216, найдено 397.1220.

¹¹ Реакция была проведена на 28 мг субстрата.

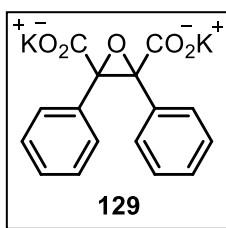
3.2.2. Синтез оксиранов

Схема 3.5. Синтез оксиранов.



3,4-Диарилфуран-2,5-дион (0.40 ммол) и карбонат калия/натрия/цезия (0.36 ммол) суспендировали в свежеперегнанном НМП (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °С в течении 4 ч. Реакцию контролировали с помощью ЯМР-спектроскопии ^{13}C . После завершения реакции смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали через стеклянный фильтр и сушили на вакууме.

2,3-Дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилат калия (129).



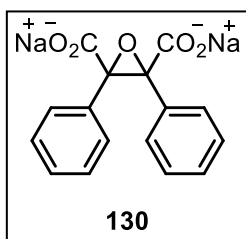
Выход 74% (0.10 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.39 - 7.32$ (м, 1H), $7.24 - 7.15$ (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.25, 135.04, 127.76, 127.66, 127.46, 72.09$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-2\text{K}+\text{H}]^-$

вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{K}_2\text{O}_5$ 283.0612, найдено 283.059.

2,3-Дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилат натрия (130).

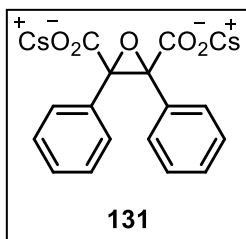


Выход 67% (0.08 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.39 - 7.32$ (м, 4H), $7.22 - 7.15$ (м, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.19, 134.82, 127.68, 127.60, 127.35, 72.00$.

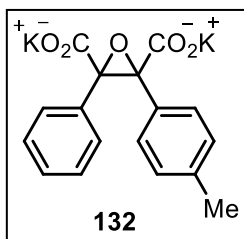
2,3-Дифенилоксиран-2,3-дикарбоксилат цезия (131).



Выход 29% (0.06 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.41 - 7.34$ (м, 4H), $7.26 - 7.17$ (м, 6H).

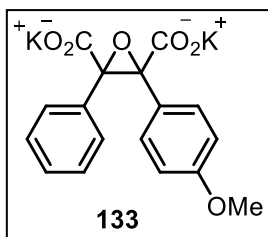
^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.21, 135.00, 127.79, 127.70, 127.44, 72.09$.

2-Фенил-3-(*n*-толил)оксиран-2,3-дикарбоксилат калия (132).

Выход 75% (0.10 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.37 - 7.30$ (м, 2H), $7.25 - 7.13$ (м, 5H), 6.99 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.16 (с, 3H).

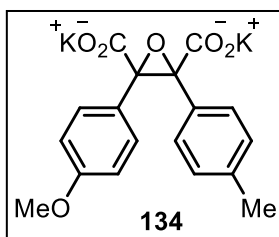
^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.44, 174.37, 137.88, 134.97, 131.79, 128.33, 127.74, 127.65, 127.47, 127.33, 72.15, 72.06, 20.15$.

2-(4-Метоксифенил)-3-фенилоксиран-2,3-дикарбоксилат калия (133).

Выход 56% (0.08 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.44 - 7.04$ (м, 7H), 6.71 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.64 (с, 3H).

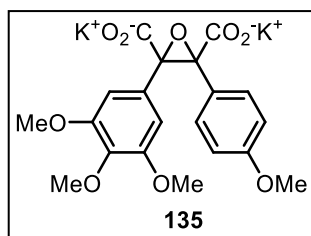
^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.41, 174.28, 158.17, 135.06, 128.76, 127.70, 127.60, 127.51, 113.15, 72.17, 71.74, 55.16$.

2-(4-Метоксифенил)-3-(*n*-толил)оксиран-2,3-дикарбоксилат калия (134).

Выход 80% (0.12 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.27$ (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.04 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.78 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.74 (с, 3H), 2.21 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.55, 174.51, 158.04, 137.76, 131.82, 128.76, 128.32, 127.46, 127.37, 113.12, 72.18, 71.83, 55.04, 20.13$.

2-(4-Метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)оксиран-2,3-дикарбоксилат калия (135).

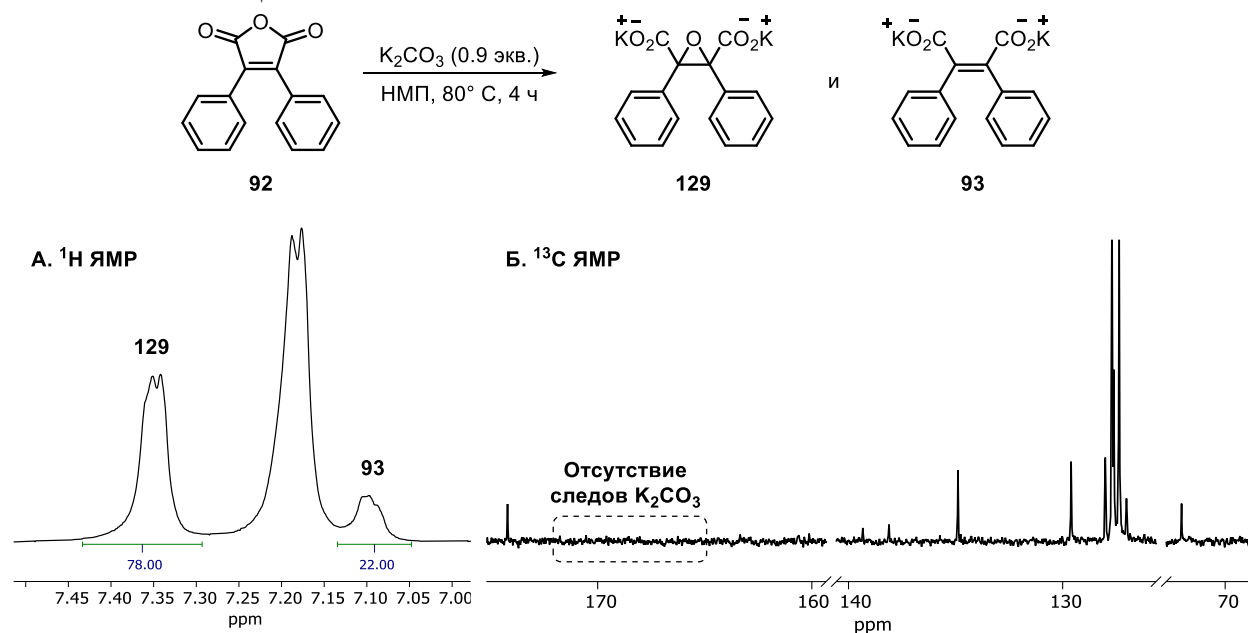
Выход 74% (0.13 г). Белый порошок, т. пл. >310 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 7.27$ (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.79 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 6.66 (с, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.69 (с, 6H), 3.66 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): $\delta = 174.27, 173.96, 158.24, 151.68, 136.06, 131.64, 128.85, 127.69, 113.19, 105.62, 71.96, 71.84, 60.85, 56.04, 55.21$.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M-K}+2\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{K}_2\text{O}_9$ 443.0739, найдено 443.077.

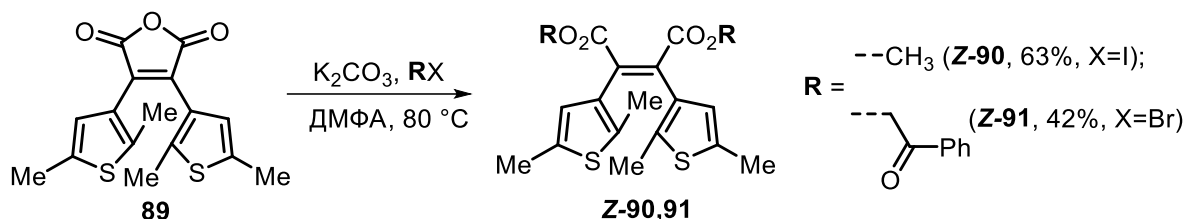
Схема 3.6. Реакция на 1 ммоль.



3,4-Дифенилфуран-2,5-дион **92** (0.25 г, 1.00 ммоль) и карбонат калия (0.12 г, 0.90 ммоль) суспендировали в свежеперегнанном НМП (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °С в течении 4 ч. После завершения реакции смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали через стеклянный фильтр и сушили на вакууме. Соотношение продуктов **129** и **93**, определенное методом ЯМР-спектроскопии ^1H в дейтерированной воде, составило 78:22 (Схема 3.6А). Согласно ЯМР-спектроскопии ^{13}C конверсия карбоната калия была количественной (Схема 3.6Б). Выход **129** составил 78% (0.26 г).

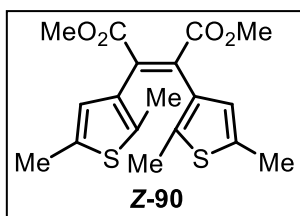
3.3. Синтез алкилированных производных

Схема 3.7. Алкилирование 3,4-диарилфурандионов.



3,4-Ди(2,5-диметилтиофен-3-ил)фуран-2,5-дион **89** (2.00 ммоль) и карбонат калия (6.00 ммоль) суспендировали в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. После охлаждения реакции до комнатной температуры добавляли алкилирующий агент (5.00 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 40 мл). Объединённые органические фазы промыли водой (150 мл), высушили сульфатом магния и выпарили в вакууме. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир / этилацетат 20:1.

Диметил 2,3-бис(2,5-диметилтиофен-3-ил)малеат (**Z-90**).



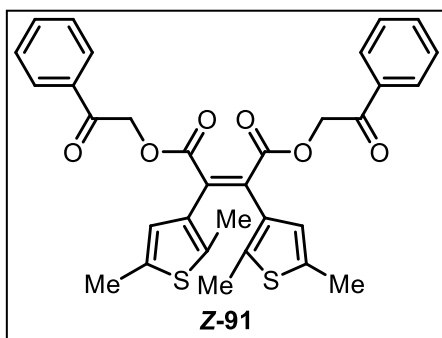
Выход 63% (0.46 г). Оранжевый порошок, т. пл. 128-130 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 6.26 (с, 2H), 3.80 (с, 6H), 2.30 (с, 6H), 1.98 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.46, 136.94, 135.84, 134.57, 131.05, 126.28, 52.69, 15.19, 13.98.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}_2$ 365.0876, найдено 365.0886.

Бис(2-оксо-2-фенилэтил) 2,3-бис(2,5-диметилтиофен-3-ил)малеат (**Z-91**).



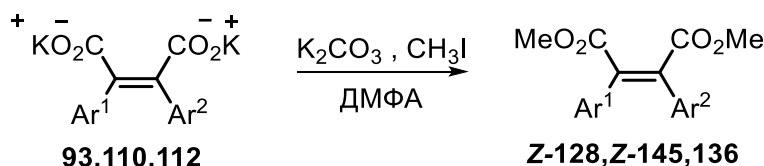
Выход 42% (0.48 г). Светло-оранжевый порошок, т. пл. 99-100 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.94 – 7.88 (м, 4H), 7.62-7.56 (м, 2H), 7.50-7.43 (м, 4H), 6.52 -6.47 (м, 2H), 5.42 (с, 4H), 2.35 – 2.32 (м, 6H), 2.06 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 192.02, 167.24, 137.70, 135.74, 134.64, 134.54, 133.85, 130.91, 128.91, 128.01, 126.72, 67.23, 15.24, 14.22$.

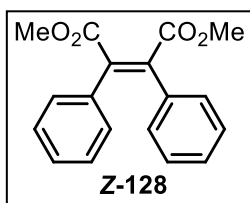
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}_2$ 573.1400, найдено 573.1408.

Схема 3.8. Метилирование солей 2,3-диарилмалеиновых кислот.



Соответствующую соль ДАМ (2.00 ммоль) суспендировали в ДМФА (5 мл) с добавлением карбоната калия (2.00 ммоль) и иодистого метила (5.00 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×40 мл). Объединённые органические фазы промыли водой (150 мл), высушили сульфатом магния и выпарили в вакууме. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир / этилацетат 20:1.

Диметил 2,3-дифенилмалеат (Z-128).



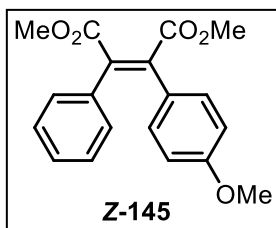
Выход 35% (0.21 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 108 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.23 - 7.15$ (м, 6H), $7.12 - 7.07$ (м, 4H), 3.83 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 168.48, 138.91, 134.53, 129.82, 128.47, 128.28, 52.84$.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 319.0941, найдено 319.0944.

Диметил 2-фенил-3-(*n*-толил)малеат (Z-145).



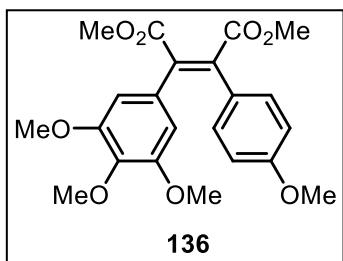
Выход 70% (0.46 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 87-88 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.24 - 7.19$ (м, 3H), $7.14 - 7.09$ (м, 2H), $7.03 - 6.98$ (м, 2H), $6.72 - 6.66$ (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.74 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.01, 168.41, 159.75, 139.69, 136.52, 134.91, 131.22, 129.94, 128.34, 128.26, 126.54, 55.24, 52.76, 29.80$.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{18}O_5$ 327.1227, найдено 327.1236.

Диметил 2-(4-метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)малеат (136).¹²



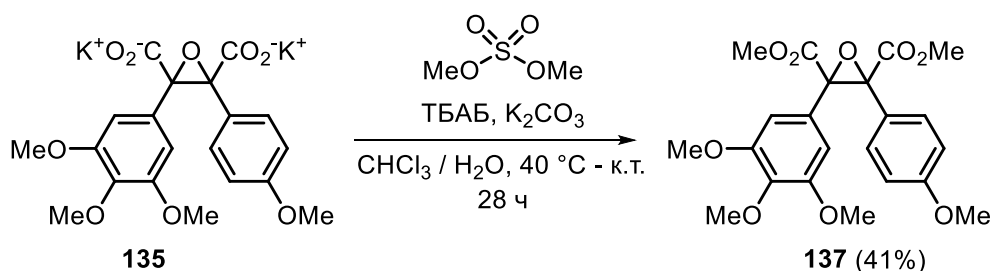
Выход 78% (0.18 г). Бежевый порошок, т. пл. 90-92 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.04 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 6.74 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.32 (с, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.62 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 168.67, 168.66, 159.76, 153.01, 138.25, 137.98, 137.85, 131.13, 129.77, 126.83, 113.89, 107.27, 60.96, 56.08, 55.34, 52.85, 52.82.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) $m/ [M+Na]^+$ вычислено для $C_{22}H_{24}O_8$ 439.1343, найдено 439.138.

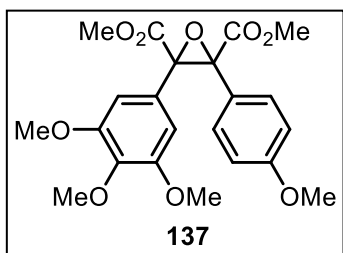
Схема 3.9. Алкилирование оксирана.



Оксиран **135** (0.10 г, 0.20 ммоль), карбонат калия (0.14 г, 1.00 ммоль), тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ, 0.02 г, 0.06 ммоль) растворяли в H_2O (5 мл) и добавляли $CHCl_3$ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и добавляли диметилсульфат (0.30 ммоль, 0.04 г). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь заливали водой (100 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (3×20 мл). Объединённые органические фазы промывали водой (150 мл), высушивали сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (5 мл) и высаживали гексаном (10 мл). Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе.

¹² Реакция была проведена на 200 мг субстрата

Диметил 2-(4-метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)оксиран-2,3-дикарбоксилат (137).



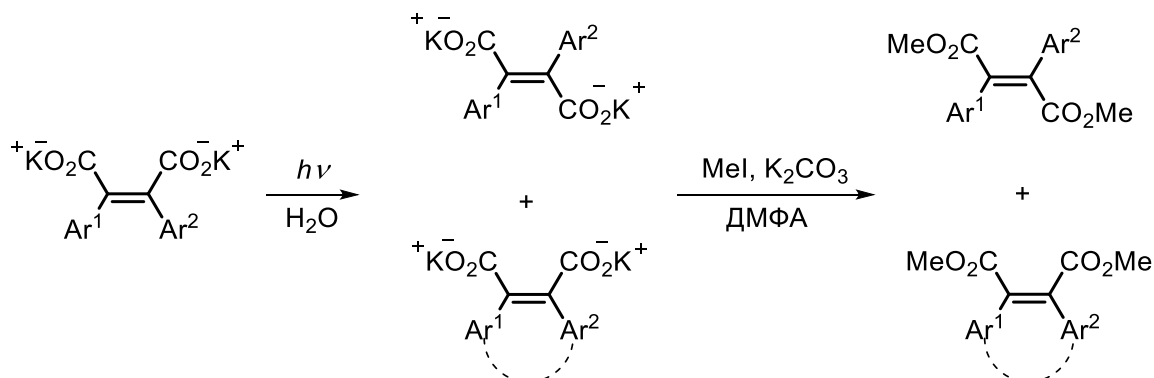
Выход 41% (0.04 г). Бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.24 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.69 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 6.52 (с, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 3.71 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 167.86, 167.69, 159.89, 152.80, 138.26, 128.98, 126.18, 122.78, 113.43, 104.98, 69.13, 68.99, 60.90, 56.22, 55.27, 53.29.

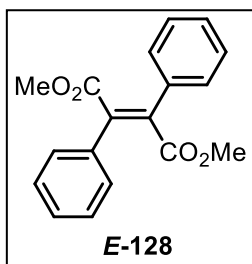
3.4 Препаративные фотореакции солей диарилмалеиновых кислот

Схема 3.10. Метилирование фотопродуктов.



Соль диарилмалеата калия (0.25 ммоль) растворили в 200 мл дистиллированной воды и облучили реакционную смесь УФ светом при перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ЯМР) смесь выпарили в вакууме. Осадок суспендировали в ДМФА (5 мл) и добавляли карбонат калия (0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли иодистый метил (0.60 ммоль) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединённые органические фазы промыли водой (150 мл), высушили сульфатом магния и выпарили в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат 20:1). Выделенные хроматографией фракции упарили, высушили на вакууме.

Диметил 2,3-дифенилмалеат (*E*-128).



Соль ДАМ 93. Время облучения УФ светом (365 нм): 273 ч.

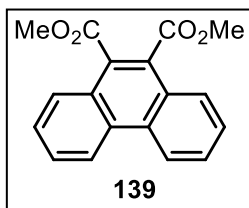
Выход 28% (0.02 г). Белый порошок, т. пл. 145 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.46 – 7.32 (м, 10H), 3.54 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.58, 137.74, 135.54, 128.98, 128.64, 128.14, 52.37.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 297.1121, найдено 297.1126.

Диметил фенантрен-9,10-дикарбоксилат (139).



Соль ДАМ **93**. Время облучения УФ светом (365 нм): 273 ч.

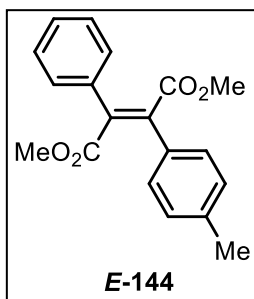
Выход 57% (0.04 г). Белый порошок, т. пл. 133 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 8.73 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 8.21 – 8.14 (м, 2H), 7.82 – 7.71 (м, 2H), 7.71 – 7.63 (м, 2H), 4.04 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.50, 131.23, 130.04, 128.64, 127.82, 127.22, 127.05, 123.03, 52.94.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 295.0965, найдено 295.0971.

Диметил 2-фенил-3-(*n*-толил)малеат (*E*-144).



Соль ДАМ **109**. Время облучения УФ светом (365 нм): 77.5 ч.

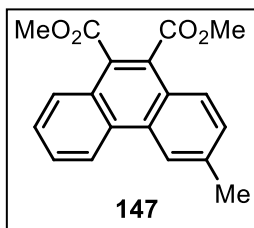
Выход 31% (0.02 г). Белый порошок, т. пл. 106 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.44 – 7.33 (м, 5H), 7.32 – 7.27 (м, 2H), 7.23 – 7.14 (м, 2H), 3.57 (с, 3H), 3.54 (с, 3H), 2.37 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.76, 168.74, 139.00, 137.80, 137.06, 135.71, 132.59, 129.39, 128.88, 128.61, 128.12, 127.99, 52.36, 52.31, 21.46.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 311.1278, найдено 311.1284.

Диметил 3-метилфенантрен-9,10-дикарбоксилат (147).



Соль ДАМ **109**. Время облучения УФ светом (365 нм): 77.5 ч.

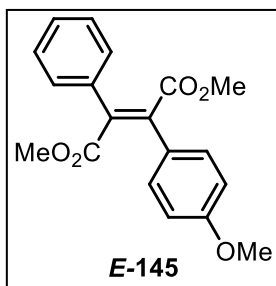
Выход 55% (0.04 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 110 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 8.72 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.17 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 8.05 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.77 – 7.70 (м, 1H), 7.69 – 7.62 (м, 1H), 7.50 (д, J = 9.6 Гц, 1H), 4.03 (с, 6H), 2.64 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.64, 168.60, 138.79, 131.38, 130.93, 130.12, 129.59, 128.95, 128.38, 127.69, 127.43, 127.01, 126.90, 125.17, 123.00, 122.79, 52.88, 22.29.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 309.1121, найдено 309.1128.

Диметил 2-(4-метоксифенил)-3-фенилмалеат (E-145).



Соль ДАМ 110. Время облучения УФ светом (365 нм): 77.5 ч.

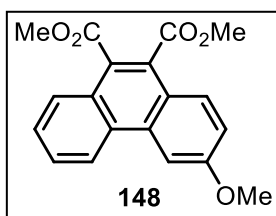
Выход 24% (0.02 г). Белый порошок, т. пл. 109 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.58 – 7.17 (м, 7H), 7.02 – 6.81 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.58 (с, 3H), 3.53 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.91, 168.88, 160.19, 137.39, 136.62, 135.78, 129.54, 128.85, 128.61, 128.12, 127.83, 114.12, 55.41, 52.40, 52.31.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 327.1227, найдено 327.1235.

Диметил 3-метоксифенантрен-9,10-дикарбоксилат (148).



Соль ДАМ 110. Время облучения УФ светом (365 нм): 77.5 ч.

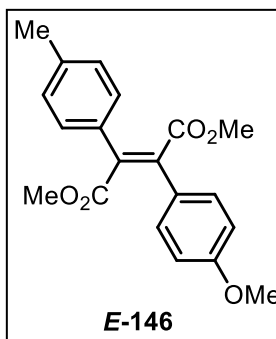
Выход 66% (0.05 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 110 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 8.63 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 8.20 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 8.12 – 8.01 (м, 2H), 7.76 – 7.69 (м, 1H), 7.69 – 7.62 (м, 1H), 7.29 (дд, J = 9.1, 2.5 Гц, 1H), 4.05 – 4.01 (м, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.71, 168.57, 159.93, 133.11, 130.51, 130.28, 128.71, 128.12, 127.89, 127.72, 127.24, 127.05, 123.01, 121.69, 117.90, 104.32, 55.64, 52.89, 52.84.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 325.1071, найдено 325.1083.

Диметил 2-(4-метоксифенил)-3-(*n*-толил)малеат (E-146).



Соль ДАМ 111. Время облучения УФ светом (365 нм): 77.5 ч.

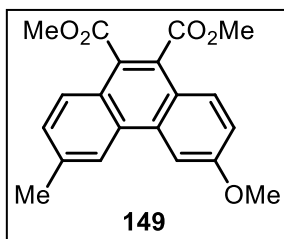
Выход 28% (0.02 г). Белый порошок, т. пл. 118 °С.

^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.32 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 7.28 – 7.27 (м, 2H), 7.17 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 6.89 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.57 (д, J = 5.4 Гц, 6H), 2.36 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 169.07, 160.13, 138.86, 136.74, 132.85, 129.54, 129.38, 128.04, 127.99, 114.11, 55.41, 52.35, 52.32, 21.46.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 341.1384, найдено 341.1392.

Диметил 3-метокси-6-метилфенантрене-9,10-дикарбоксилат (149).



Соль ДАМ 111. Время облучения УФ светом (365 нм): 77.5 ч.

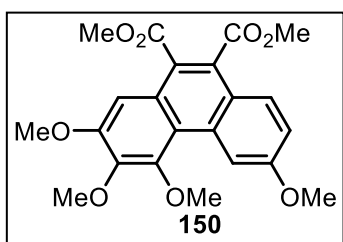
Выход 58% (0.05 г). Светло-желтый порошок, т. пл. 152 °С.

^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 8.38 (с, 1H), 8.12 – 7.96 (м, 3H), 7.48 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.29 – 7.26 (м, 1H), 4.09 – 3.94 (м, 9H), 2.62 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.80, 168.70, 159.75, 138.19, 132.75, 130.64, 129.66, 129.19, 128.64, 127.33, 126.89, 125.61, 122.69, 121.87, 117.77, 104.24, 55.65, 52.82, 52.77, 22.19.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 339.1227, найдено 339.1236.

Диметил-2,4,6-триметокси-3-метилфенантрэн-9,10-дикарбоксилат (150).



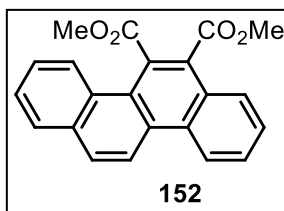
Соль ДАМ 112. Время облучения УФ светом (365 нм): 44.5 ч.

Выход 3% (<0.01 г). Светло-желтое масло.

^1H (400 МГц, CD_3CN): δ = 9.16 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.96 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.29 (дд, J = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 4.00 (с, 1H), 3.99 (с, 1H), 3.98 (с, 1H), 3.97 (с, 2H), 3.96 (с, 1H).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 414 (100), 399 (19) $[\text{M}^+]$, 383 (16), 367 (22), 356 (12), 325 (9), 207 (14), 127 (10), 44 (15), 43 (5).

Диметил-хризен-5,6-дикарбоксилат (152).



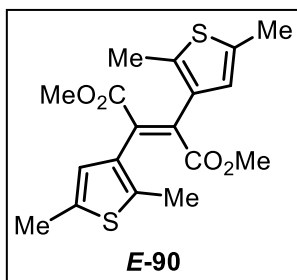
Соль ДАМ 113. Время облучения УФ светом (365 нм): 58 ч.

Выход 6% (<0.01 г). Светло-желтое масло.

^1H (400 МГц, CD_3CN): δ = 8.94 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 8.84 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 8.26 – 8.17 (м, 1H), 8.15 – 8.08 (м, 1H), 7.93 – 7.86 (м, 1H), 7.82 – 7.77 (м, 1H), 7.73 – 7.67 (м, 2H), 4.03 (с, 3H), 3.96 (с, 3H).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 344 (100) $[\text{M}^+]$, 313 (33), 281 (30), 253 (22), 226 (47), 213 (28), 149 (27), 113 (26), 95 (11), 81 (19), 69 (47), 43 (42), 41 (19), 33 (1).

Диметил 2,3-бис(2,5-диметилтиофен-3-ил)фумарат (*E*-90).



Соль ДАМ 108. Время облучения УФ светом (365 нм): 22.5 ч.

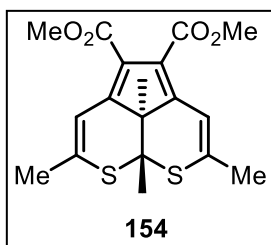
Выход 24% (0.02 г). Светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 6.51 (с, 2H), 3.52 (с, 6H), 2.35 (с, 6H), 2.23 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 167.10, 135.66, 134.92, 133.57, 131.08, 125.84, 52.20, 14.58, 13.26.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$ 387.0695, найдено 387.0698.

Диметил (2a¹s,5a^s)-2a¹,4,5a,7-тетраметил-2a¹,5a-дигидро-5,6-дитиааценафтилен-1,2-дикарбоксилат (154).



Соль ДАМ 108. Время облучения УФ светом (365 нм): 22.5 ч.

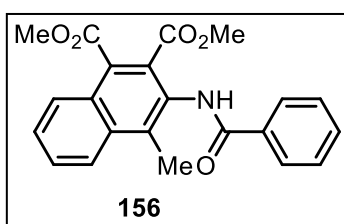
Выход 58% (0.05 г). Оранжевое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 6.44 – 6.40 (м, 2H), 3.69 (с, 6H), 2.23 (с, 3H), 2.19 (с, 3H), 1.95 (д, J = 1.1 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 163.33, 148.83, 140.18, 126.04, 113.99, 63.88, 52.55, 51.55, 30.64, 22.85.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$ 387.0695, найдено 387.0700.

Диметил 3-бензамидо-4-метилнафталин-1,2-дикарбоксилат (156).



Соль ДАМ 115. Время облучения УФ светом (365 нм): 5 ч.

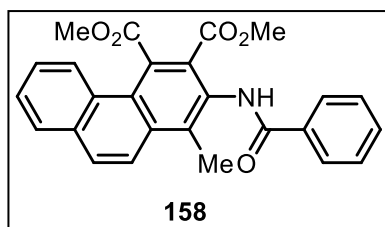
Выход 88% (0.08 г). Белый порошок, т. пл. 197 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 9.25 (с, 1H), 8.14 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 8.07 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (д, J = 7.4 Гц, 2H), 7.67 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.59 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 7.53 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 4.00 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 2.64 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 168.40, 168.07, 165.56, 135.25, 134.43, 134.22, 132.20, 131.34, 129.31, 128.97, 128.63, 127.90, 127.61, 127.50, 126.54, 125.31, 125.21, 53.17, 52.85, 15.67.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{19}NO_5$ 378.1336, найдено 378.1344.

Диметил 2-бензамидо-1-метилфенантрен-3,4-дикарбоксилат (158).



Соль ДАМ 116. Время облучения УФ светом (365 нм): 25 ч.

Выход 69% (0.07 г). Бежевый порошок, т. пл. 194 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$): δ = 10.33 (с, 1H), 8.22 – 8.04 (м, 5H), 8.01 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.78 – 7.63 (м, 2H), 7.63 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 2.66 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $(CD_3)_2SO$): δ = 170.17, 166.77, 166.13, 135.81, 133.99, 132.73, 132.36, 131.71, 131.31, 129.92, 129.58, 128.90, 128.48, 128.34, 128.00, 127.60, 126.99, 125.32, 124.93, 122.81, 53.08, 52.65, 14.57.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ вычислено для $C_{26}H_{21}NO_5$ 428.1493, найдено 428.1498.

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, тиофена, оксазола, бензотиофена, имидазола и тиазола.
- 2) Показано, что 2,3-диарилмалеаты калия являются первым универсальным семейством диарилэтенов, 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 фазы в органическую. Впервые описано протекание фотоперегруппировки диарилэтенов на основе оксазола и тиофена в воде. Показан вклад квазиобратимой *Z-/E*-изомеризации в фотопревращения солей ДАМ.
- 3) Обнаружен первый tandemный процесс эпоксидирования *in situ* генерируемым гидропероксидом *N*-метилпирролидона в присутствии карбонатов металлов, сопровождаемый раскрытием циклического ангидрида. Разработан метод синтеза водорастворимых солей 2,3-диарилоксиран-2,3-дикарбоновых кислот.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БИК	Ближний инфракрасный свет
ДАМ	Соли диарилмалеиновых кислот
ДАЭ	Диарилэтены
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДБУ	Диазабициклоундецен
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДХМ	Дихлорметан
К.т.	Комнатная температура
мМ	Мили моль
нМ	Нано моль
РНК	Рибонуклеиновая кислота
ТБАБ	Тетрабутиламмоний бромид
ТББ	Трибутилборат
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТМС	Триметилсилан
ТФУК	Трифторуксусная кислота
ТЭА	Триэтиламин
УК	Уксусная кислота
УФ	Ультрафиолетовый свет
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
BBS	Буфер бората натрия
Bn	Бензил
CB	Кукурбитурил
G4	Четырёх цепочечная последовательность нуклеиновых кислот
<i>HeLa</i>	Клеточная линия раковой опухоли шейки матки

HMBC	Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HP- β -CD	Гидроксипропил- β -циклодекстрин
HSQC	Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
<i>in situ</i>	В естественной среде
<i>in vitro</i>	Исследования, проводимые вне живого организма, в контролируемой среде
<i>in vivo</i>	Исследования, проводимые внутри живых организмов
LED	Источник видимого свет
NaHMDS	1,1,1-Триметил- <i>N</i> - (триметилсилил) силанаминид натрия
NBO	Естественная связывающая орбиталь
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NOESY	Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
PBS	Фосфатно-солевой буфер
RESOLFT	Обратимые насыщаемые оптические флуоресцентные переходы
Родамин Б	9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)- <i>N,N</i> -диэтил-3H-ксантен-3-иминия хлорид
SPB	Натрий-фосфатный буфер
^{<i>t</i>} Bu	<i>трет</i> -Бутил
^{<i>n</i>} BuLi	<i>n</i> -Бутиллитий
DFT	Теория функционала плотности
Tris	Трис(гидроксиметил)аминометан
Triton X-100	α -[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенил]- ω -гидроксидека(оксиэтилен)
XPhos	Дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан
$t_{1/2}$	Период полураспада
λ	Длина волны
Φ	Квантовый выход

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bag, S. K. Recent Advances on Diarylethene-Based Photoswitching Materials: Applications in Bioimaging, Controlled Singlet Oxygen Generation for Photodynamic Therapy and Catalysis / S. K. Bag, A. Pal, S. Jana, A. Thakur // *Chem.: Asian J.* — 2024. — V. 19. — P. e202400238. — DOI: 10.1002/asia.202400238.
2. Neilson, B. M. Illuminating photoswitchable catalysis / B. M. Neilson, C. W. Bielawski // *ACS Catal.* — 2013. — V. 3. — P. 1874–1885. — DOI: 10.1021/cs4003673.
3. Orgiu, E. 25th Anniversary Article: Organic Electronics Marries Photochromism: Generation of Multifunctional Interfaces, Materials, and Devices / E. Orgiu, P. Samorì // *Adv. Mater.* — 2014. — V. 26. — P. 1827–1845. — DOI: 10.1002/adma.201304695.
4. Zhang, W. Rational design of diarylethylene-based polymeric semiconductors for high-performance organic field-effect transistors / W. Zhang, G. Yu // *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* — 2016. — V. 55. — P. 585–603. — DOI: 10.1002/pola.28391.5.
5. Hou, L. Engineering Optically Switchable Transistors with Improved Performance by Controlling Interactions of Diarylethenes in Polymer Matrices / L. Hou, T. Leydecker, X. Zhang, W. Rehak, M. Herder, C. Cendra, S. Hecht, I. McCulloch, A. Salleo, E. Orgiu, et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2020. — V. 142. — P. 11345–11354. — DOI: 10.1021/jacs.0c02961.
6. Wakayama, Y. Photochromism for optically functionalized organic field-effect transistors / Y. Wakayama // *J. Mater. Chem. C* — 2020. — V. 8. — P. 10956–10974. — DOI: 10.1039/D0TC02683B.
7. Wang, Y. A Visible and NIR Light-Driven Photoswitch With High Fluorescence On/Off Contrast and Near-Quantitative Cyclization Yield for Photonic Applications / Y. Wang, Y. Tang, Y. Zheng, Y. Feng, P. Wang, L. Zhang, Z. Li, H. Guo, Q. Li // *Adv. Funct. Mater.* — 2026. — V. 36. — P. 25706–25717. — DOI: 10.1002/adfm.202525706.
8. Kobauri, P. Rational Design in Photopharmacology with Molecular Photoswitches / P. Kobauri, F. J. Dekker, W. Szymanski, B. L. Feringa // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2023. — V. 62. — P. e202300681. — DOI: 10.1002/anie.202300681.

9. Boelke, J. Designing Molecular Photoswitches for Soft Materials Applications / J. Boelke, S. Hecht // *Adv. Opt. Mater.* — 2019. — V. 7. — P. 1900404. — DOI: 10.1002/adom.201900404.
10. Sukumar, T. Azole-Based Diarylethenes Containing Benzoheteroarene π -Linkers for Solar Thermal Energy Storage: Influence of Aromaticity and Noncovalent Interactions / T. Sukumar, M. K. Ravva, B. Oruganti // *J. Org. Chem.* — 2025. — V. 90. — P. 2770–2782. — DOI: 10.1021/acs.joc.4c03011.
11. Wang, Y. AIE-based fluorescent micro-optical sectioning tomography for automatic 3D mapping of β -amyloid plaques in Tg mouse whole brain / Y. Wang, T. Luo, J. Zhang, C. Fan, X. Li, C. Li, H. Gong, Q. Luo, M. Zhu // *Chem. Eng. J.* — 2022. — V. 446. — P. 136840. — DOI: 10.1016/j.cej.2022.136840.
12. Goulet-Hanssens, A. Enlightening Materials with Photoswitches / A. Goulet-Hanssens, F. Eisenreich, S. Hecht // *Adv. Mater.* — 2020. — V. 32. — P. 1905966. — DOI: 10.1002/adma.201905966.
13. Starčević, K. Photoinduced Switch of a DNA/RNA Inactive Molecule into a Classical Intercalator / K. Starčević, G. Karminski-Zamola, I. Piantanida, M. Žinić, L. Šuman, M. Kralj // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — V. 127. — P. 1074–1075. — DOI: 10.1021/ja0438866.
14. Aliyeu, T. M. Regiospecific Photocyclization of Mono- and Bis-Styryl-Substituted N-Heterocycles: A Synthesis of DNA-Binding Benzo[c]quinolizinium Derivatives / T. M. Aliyeu, D. V. Berdnikova, O. A. Fedorova, E. N. Gulakova, C. Stremmel, H. Ihmels // *J. Org. Chem.* — 2016. — V. 81. — P. 9075–9085. — DOI: 10.1021/acs.joc.6b01695.
15. Dos Santos, N. R. Photocyclization of Alkenes and Arenes: Penetrating Through Aromatic Armor with the Help of Excited State Antiaromaticity / N. R. Dos Santos, J. I. Wu, I. V. Alabugin // *Chemistry* — 2025. — V. 7. — P. 79. — DOI: 10.3390/chemistry7030079.
16. Mallory, F. B. Photocyclization of Stilbenes and Related Molecules / F. B. Mallory, C. W. Mallory // *Organic Reactions* — 1984. — P. 1–456. — DOI: 10.1002/0471264180.or030.01.

17. Lvov, A. G. Switching the Mallory Reaction to Synthesis of Naphthalenes, Benzannulated Heterocycles, and Their Derivatives / A. G. Lvov // *J. Org. Chem.* — 2020. — V. 85. — P. 8749–8759. — DOI: 10.1021/acs.joc.0c00924.
18. Bolotova, I. A. Benzoannulation of Aromatic Heterocycles: Advances in the 21st Century / I. A. Bolotova, A. M. Kavun, V. Z. Shirinian, A. G. Lvov // *Russ. Chem. Rev.* — 2025. — V. 94. — P. RCR5163. — DOI: 10.59761/RCR5163.
19. Wang, C. Advances in Photopharmacology: Fluorescent Photoisomers for Precision Cancer Theranostics / C. Wang, Z. Wang, H. Wang, X. Zhang // *Coord. Chem. Rev.* — 2026. — V. 548. — P. 217224. — DOI: 10.1016/j.ccr.2025.217224.
20. Tan, X. Photoswitchable Imaging Contrast Agents as an Emerging Frontier in Precision Bioimaging / X. Tan, Q. Ni, T. Luo, K. T. Nam, H. B. Cheng, P. J. Dyson, X. J. Liang, J. Yoon // *Chem. Soc. Rev.* — 2026. — P. 2959–2993. — DOI: 10.1039/d6cs00003g.
21. Song, Z. Multigated Photochromic Materials: Mechanism, Progress, and Application / Z. Song, J. Liao, F. Hao, M. Shen, J. Wu // *Research* — 2024. — P. 1153. — DOI: 10.34133/research.1153.
22. Xu, Y. Visible- and Near-Infrared Light-Driven Molecular Photoswitches for Biological Applications / Y. Xu, Y. Tang, Q. Li // *Adv. Funct. Mater.* — 2025. — V. 35. — P. 2416359. — DOI: 10.1002/adfm.202416359.
23. Chen, H. Recent Advances in Photoswitchable Fluorescent and Colorimetric Probes / H. Chen, Z. Tang, Y. Yang, Y. Hao, W. Chen // *Molecules* — 2024. — V. 29. — P. 2521. — DOI: 10.3390/molecules29112521.
24. Berdnikova, D. V. Fluorescence and Phosphorescence Energy Transfer in Cucurbituril-Based Supramolecular Systems / D. V. Berdnikova, E. Y. Chernikova // *ChemPhotoChem* — 2024. — V. 8. — P. e202300140. — DOI: 10.1002/cptc.202300140.
25. Zhong, W. Photoswitching the Fluorescence of Nanoparticles for Advanced Optical Applications / W. Zhong, L. Shang // *Chem. Sci.* — 2024. — V. 15. — P. 6218–6228. — DOI: 10.1039/d4sc00114a.
26. Zhu, F. Photoswitchable AIE-Active Supramolecular Self-Assemblies for Biosensing and Bioimaging / F. Zhu, X. Hou, J. Wang, L. Bi, J. Zhou, X. Chen //

- Asian J. Org. Chem. — 2024. — V. 13. — P. e202400385. — DOI: 10.1002/ajoc.202400385.
27. Olesińska-Mönch, M. Small-Molecule Photoswitches for Fluorescence Bioimaging: Engineering and Applications / M. Olesińska-Mönch, C. Deo // Chem. Commun. — 2023. — V. 59. — P. 660–669. — DOI: 10.1039/d2cc05870g.
28. Wang, H. Visible Light-Driven Molecular Switches and Motors: Recent Developments and Applications / H. Wang, H. K. Bisoyi, X. Zhang, F. Hassan, Q. Li // Chem. — A Eur. J. — 2022. — V. 28. — P. e202103906. — DOI: 10.1002/chem.202103906.
29. Cheng, H. Future-Oriented Advanced Diarylethene Photoswitches: From Molecular Design to Spontaneous Assembly Systems / H. Cheng, S. Zhang, E. Bai, X. Cao, J. Wang, J. Qi, J. Liu, J. Zhao, L. Zhang, J. Yoon // Adv. Mater. — 2022. — V. 34. — P. 2108289. — DOI: 10.1002/adma.202108289.
30. Jørgensen, K. B. Photochemical Oxidative Cyclisation of Stilbenes and Stilbenoids—The Mallory-Reaction / K. B. Jørgensen // Molecules — 2010. — V. 15. — P. 4334–4358. — DOI: 10.3390/molecules15064334.
31. Majumdar, A. Design Strategies for the Construction of Visible-to-NIR Light Triggered Diarylethenes / A. Majumdar, N. Jahan, A. Thakur // Chem. — An Asian J. — 2025. — V. 20. — P. 1–22. — DOI: 10.1002/asia.202500831.
32. Wu, M. Facile Fabrication of Light-Activated Multi-Level Output System Based on Thienyl-Diphenylethene: Toward Intelligent Multimodal Security Protection / M. Wu, J. Guo, Y. Meng, L. Zhang, M. Feng, Y. Yang, K. Sun, S. T. Zhang, X. Li, H. Ma // Adv. Compos. Hybrid Mater. — 2025. — V. 8. — P. e01488. — DOI: 10.1007/s42114-025-01488-7.
33. Qin, K. X. Recent Progress of Photoswitchable Fluorescent Diarylethenes for Bioimaging / K. X. Qin, Y. S. Su, M. Q. Zhu, C. Li // ChemBioChem — 2024. — V. 25. — P. e202400326. — DOI: 10.1002/cbic.202400326.
34. Li, Z. Photoswitchable Diarylethenes: From Molecular Structures to Biological Applications / Z. Li, X. Zeng, C. Gao, J. Song, F. He, T. He, H. Guo, J. Yin // Coord. Chem. Rev. — 2023. — V. 497. — P. 215451. — DOI: 10.1016/j.ccr.2023.215451.

35. Shi, C. Recent Progress of Gated Diarylethenes: Strategies, Mechanism, and Applications / C. Shi, R. Zhu, K. Guo, L. Zhang, Z. Liu, X. Liu, Q. Ai, X. Hu // *Adv. Opt. Mater.* — 2023. — V. 11. — P. 2301844. — DOI: 10.1002/adom.202301844.
36. Li, Z. Recent Progress in All-Visible-Light-Triggered Diarylethenes / Z. Li, C. He, Z. Lu, P. Li, Y. P. Zhu // *Dye. Pigment.* — 2020. — V. 182. — P. 108623. — DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108623.
37. Feng, Y. Engineering Water-Soluble Photoswitches: Design Strategies and Biological Applications for Spatiotemporal Control / Y. Feng, L. Zhang, J. Gong, Y. Li, Y. Zheng, Y. Wang, H. Guo, G. Liu, Z. Li // *Chem. Commun.* — 2026. — P. 1–127. — DOI: 10.1039/D6CC05122G.
38. Broichhagen, J. A Roadmap to Success in Photopharmacology / J. Broichhagen, J. A. Frank, D. Trauner // *Acc. Chem. Res.* — 2015. — V. 48. — P. 1947–1960. — DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00129.
39. Velema, W. A. Photopharmacology: Beyond Proof of Principle / W. A. Velema, W. Szymanski, B. L. Feringa // *J. Am. Chem. Soc.* — 2014. — V. 136. — P. 2178–2191. — DOI: 10.1021/ja413063e.
40. Volarić, J. Molecular Photoswitches in Aqueous Environments / J. Volarić, W. Szymanski, N. A. Simeth, B. L. Feringa // *Chem. Soc. Rev.* — 2021. — V. 50. — P. 12377–12449. — DOI: 10.1039/d0cs00547a.
41. Reisinger, B. Exploiting Protein Symmetry To Design Light-Controllable Enzyme Inhibitors / B. Reisinger, N. Kuzmanovic, P. Löffler, R. Merkl, B. König, R. Sterner // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2014. — V. 53. — P. 595–598. — DOI: 10.1002/anie.201307207.
42. Aryal, P. Synthesis of Bis-Thioacid Derivatives of Diarylethene and Their Photochromic Properties / P. Aryal, J. Bietsch, G. S. Grandhi, R. Chen, S. B. Adhikari, E. S. Sarabamoun, J. J. Choi, G. Wang // *ACS Omega* — 2024. — V. 9. — P. 47489–47499. — DOI: 10.1021/acsomega.4c05945.
43. Göstl, R. Photoreversible Prodrugs and Protags: Switching the Release of Maleimides by Using Light under Physiological Conditions / R. Göstl, S. Hecht // *Chem. — A Eur. J.* — 2015. — V. 21. — P. 4422–4427. — DOI: 10.1002/chem.201405767.

44. Um, S. H. Highly Fluorescent and Water Soluble Turn-On Type Diarylethene for Super-Resolution Bioimaging over a Broad pH Range / S. H. Um, H. J. Kim, D. Kim, J. E. Kwon, J. W. Lee, D. Hwang, S. K. Kim, S. Y. Park // *Dye. Pigment.* — 2018. — V. 158. — P. 36–41. — DOI: 10.1016/j.dyepig.2018.05.014.
45. Liu, K. DNA Gated Photochromism and Fluorescent Switch in a Thiazole Orange Modified Diarylethene / K. Liu, Y. Wen, T. Shi, Y. Li, F. Li, Y. Zhao // *Chem. Commun.* — 2014. — P. 9141–9144. — DOI: 10.1039/c4cc02783c.
46. Hagan, M. P. O. Visible-light photoswitching of ligand binding mode suggests Gquadruplex DNA as a target for photopharmacology / M. P. O. Hagan, J. Ramos-Soriano, S. Haldar, S. Sheikh, J. C. Morales, J. Mulholland, M. C. Galan // *Chem. Commun.* — 2020. — V. 1. — P. 5186–5189. — DOI: 10.1039/d0cc01581d.
47. Li, Z. Near-Infrared Light-Activated Switchable Antibacterial Agent Based on Dithienylethene Photoswitch / Z. Li, J. Song, Q. Wang, Y. Qi, X. Gao, Y. Feng, H. Zhang, Y. Chen, H. Guo, X. Yang, et al. // *Chem. Lett.* — 2026. — V. 37. — DOI: 10.1016/j.cclet.2025.111139.
48. Al-Atar, U. A Photocontrolled Molecular Switch Regulates Paralysis in a Living Organism / U. Al-Atar, R. Fernandes, B. Johnsen, D. Baillie, N. R. Branda // *J. Am. Chem. Soc.* — 2009. — V. 131. — P. 15966–15967. — DOI: 10.1021/ja903070u.
49. Qiu, S. How Do Donor and Acceptor Substituents Change the Photophysical and Photochemical Behavior of Dithienylethenes? The Search for a Water-Soluble Visible-Light Photoswitch / S. Qiu, A. T. Frawley, K. G. Leslie, H. L. Anderson // *Chem. Sci.* — 2023. — V. 14. — P. 9123–9135. — DOI: 10.1039/d3sc01458d.
50. Naren, G. Rapid Amplitude-Modulation of a Diarylethene Photoswitch: En Route to Contrast-Enhanced Fluorescence Imaging / G. Naren, W. Larsson, C. Benitez-Martin, S. Li, E. Perez-Inestrosa, B. Albinsson, J. Andreasson // *Chem. Sci.* — 2021. — P. 7073–7078. — DOI: 10.1039/d1sc01071a.
51. Chen-Wu, J. Photofunctional Scope of Fluorescent Dithienylethene Conjugates with Aza-Heteroaromatic Cations / J. Chen-Wu, D. B. Guzmán-Ríos, P. Remón, J. A. González-Delgado, A. J. Martínez-Martínez, F. Nájera, J. F. Arteaga, U. Pischel // *Adv. Mater.* — 2023. — P. 2300536. — DOI: 10.1002/adma.202300536.

52. Soromenho, M. R. C. Diarylethene-Based Ionic Liquids: Synthesis and Photo-Driven Solution Properties / M. R. C. Soromenho, C. A. M. Afonso // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — V. 24. — P. 3533. — DOI: 10.3390/ijms24043533.
53. Bag, S. K. Efficient and Controlled Singlet Oxygen Generation from Micellar Nanoaggregates of Organic Photoswitchable Amphiphile / S. K. Bag, S. Pal, P. P. Borah, B. Mondal, N. Jahan // *Small* — 2025. — P. 2506660. — DOI: 10.1002/smll.202506660.
54. Qiu, S. Design Principles for Photoswitchable Fluorescent Dyads / S. Qiu, A. T. Frawley, K. G. Leslie, X. Qiu, H. L. Anderson // *Chem. Sci.* — 2025. — V. 16. — P. 22101. — DOI: 10.1039/d5sc06258f.
55. Wu, Y. A Diarylethene-Based Probe with HSO_3^- -Activated Fluorescence to Photochromism: Its Imaging Application in Living Cells and Zebrafish / Y. Wu, Z. Gong, X. Wu, Y. Huang, L. Sun, H. Ding // *Anal. Chim. Acta* — 2025. — V. 1359. — P. 344114. — DOI: 10.1016/j.aca.2025.344114.
56. Wu, Y. A Photocycle-Mediated Fluorescence Wavelength Shifting Diarylethene Probe for Sensing and Its Applications in Bioimaging / Y. Wu, Z. Gong, X. Wu, Y. Huang, L. Sun, H. Ding // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* — 2026. — V. 349. — P. 127383. — DOI: 10.1016/j.saa.2025.127383.
57. Kolarski, D. Diaryltriazolium Photoswitch: Reaching a Millisecond Cycloreversion with High Stability and NIR Absorption / D. Kolarski, P. Steinbach, C. Bannwarth, K. Klaue, S. Hecht // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2024. — V. 63. — DOI: 10.1002/anie.202318015.
58. Tobin, C. M. A Water-Soluble Diarylethene Base for Light-Controlled pH Modulation in Biological Systems / C. M. Tobin, M. Schuerlein, R. Yee, Z. Nett, M. Beyer, A. Bowser, B. F. Chmelka, D. E. Morse, J. Read de Alaniz // *J. Am. Chem. Soc.* — 2026. — V. 148. — P. 25934–25944. — DOI: 10.1021/jacs.6c04470.
59. Saifutiarova, A. E. Highly Regioselective and Stereoselective Photodimerization of Azine-Containing Stilbenes in Neat Condition: An Efficient Synthesis of Novel Cyclobutanes with Heterocyclic Substituents / A. E. Saifutiarova, Y. V. Fedorov, F. Maurel, E. N. Gulakova, V. A. Karnoukhova, O. A. Fedorova // *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* — 2022. — V. 427. — P. 113804. — DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.113804.

60. Schlosser, J. Photoinduced In Situ Generation of DNA-Targeting Ligands: DNA-Binding and DNA-Photodamaging Properties of Benzo[c]quinolizinium Ions / J. Schlosser, O. Fedorova, Y. Fedorov, H. Ihmels // *Beilstein J. Org. Chem.* — 2024. — V. 20. — P. 101–117. — DOI: 10.3762/bjoc.20.11.
61. Schlosser, J. Photoinduced Reactions of Styrylpyridine Derivatives for the In Situ Formation of Selective Ligands for Apyrimidinic DNA / J. Schlosser, N. Stötzel, Y. Fedorov, H. Ihmels // *ChemPhotoChem.* — 2023. — V. 7. — P. 18–20. — DOI: 10.1002/cptc.202300159.
62. Takeshita, M. Novel Saccharide Tweezers with a Diarylethene Photoswitch / M. Takeshita, K. Uchida, M. Irie // *Chem. Commun.* — 1996. — P. 1807–1808. — DOI: 10.1039/CC9960001807.
63. Hirose, T. Self Assembly of Photochromic Diarylethenes with Amphiphilic Side Chains: Reversible Thermal and Photochemical Control / T. Hirose, K. Matsuda, M. Irie // *J. Org. Chem.* — 2006. — V. 71. — P. 7499–7508. — DOI: 10.1021/jo060505t.
64. Zou, Y. Amphiphilic Diarylethene as a Photoswitchable Probe for Imaging Living Cells / Y. Zou, T. Yi, S. Xiao, F. Li, C. Li, X. Gao, J. Wu, M. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* — 2008. — V. 47. — P. 15750–15751. — DOI: 10.1021/ja8043163.
65. Jung, H. Reversible Near-Infrared Fluorescence Photoswitching in Aqueous Media by Diarylethene: Toward High-Accuracy Live Optical Imaging / H. Jung, B. Kim, M. H. Jeon, Y. Kim // *Small* — 2022. — V. 18. — P. 2103523. — DOI: 10.1002/smll.202103523.
66. Roubinet, B. Carboxylated Photoswitchable Diarylethenes for Biolabeling and Super-Resolution RESOLFT Microscopy / B. Roubinet, M. L. Bossi, P. Alt, M. Leutenegger, H. Shojaei, S. Schnorrenberg, S. Nizamov, M. Irie, V. N. Belov, S. W. Hell // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2016. — V. 55. — P. 15429–15433. — DOI: 10.1002/anie.201607940.
67. Uno, K. Asymmetric Diarylethenes with Oxidized 2-Alkylbenzothiophen-3-yl Units: Chemistry, Fluorescence, and Photoswitching / K. Uno, M. L. Bossi, T. Konen, V. N. Belov, M. Irie, S. W. Hell // *Adv. Opt. Mater.* — 2019. — V. 7. — P. 1801746. — DOI: 10.1002/adom.201801746.

68. Uno, K. Reversibly Photoswitchable Fluorescent Diarylethenes Resistant against Photobleaching in Aqueous Solutions / K. Uno, M. L. Bossi, M. Irie, V. N. Belov, S. W. Hell // *J. Am. Chem. Soc.* — 2019. — V. 141. — P. 16471–16478. — DOI: 10.1021/jacs.9b08748.
69. Tong, Z. Synthesis and Photochromism of a Novel Water-Soluble Diarylethene with Glucosyltriazolyl Groups / Z. Tong, S. Pu, Q. Xiao, G. Liu, S. Cui // *Tetrahedron Lett.* — 2013. — V. 54. — P. 474–477. — DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.11.056.
70. Chai, X. Photochromism and Molecular Logic Gate Operation of a Water-Compatible Bis-Glycosyl Diarylethene / X. Chai, Y.-X. Fu, T. D. James, J. Zhang, X.-P. He, H. Tian // *Chem. Commun.* — 2017. — V. 53. — P. 9494–9497. — DOI: 10.1039/c7cc04427e.
71. Díaz, S. A. Photoswitchable Water-Soluble Quantum Dots: pcFRET Based on Amphiphilic Photochromic Polymer Coating / S. A. Díaz, L. Giordano, T. M. Jovin, E. A. Jares-Erijman // *ACS Nano.* — 2011. — V. 5. — P. 2795–2805. — DOI: 10.1021/nn103243c.
72. Liu, J. PEGylated Perylenemonoimide-Dithienylethene for Super-Resolution Imaging of Liposomes / J. Liu, B. Xin, C. Li, N. Xie, W. Gong, Z. Huang, M. Zhu // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* — 2017. — V. 9. — № 12. — P. 10338–10343. — DOI: 10.1021/acsami.6b15076.
73. Cahová, H. Nucleoside-Based Diarylethene Photoswitches and Their Facile Incorporation into Photoswitchable DNA / H. Cahová, A. Jäschke // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2013. — V. 52. — P. 3186–3190. — DOI: 10.1002/anie.201209943.
74. Sarter, C. Photoswitchable Oligonucleotides Containing Different Diarylethene-Modified Nucleotides / C. Sarter, S. Dey, A. Jäschke // *ACS Omega.* — 2019. — V. 4. — P. 12125–12129. — DOI: 10.1021/acsomega.9b01070.
75. Kolmar, T. Development of High-Performance Pyrimidine Nucleoside and Oligonucleotide Diarylethene Photoswitches / T. Kolmar, S. M. Büllmann, C. Sarter, K. Höfer, A. Jäschke // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2021. — V. 60. — P. 8164–8173. — DOI: 10.1002/anie.202014878.
76. Büllmann, S. M. Optochemical Control of Transcription by the Use of 7-Deaza-Adenosine-Based Diarylethenes / S. M. Büllmann, T. Kolmar, P.

- Slawetzky, S. Wald, A. Jäschke // *Chem. Commun.* — 2021. — V. 57. — P. 6596–6599. — DOI: 10.1039/D1CC02639A.
77. Hendrich, C. M. Synthesis and Development of Inverse-Type Nucleoside Diarylethene Photoswitches / C. M. Hendrich, M. Reinschmidt, S. M. Büllmann, T. Kolmar, A. Jäschke // *Chem. Eur. J.* — 2024. — V. 30. — P. e202401537. — DOI: 10.1002/chem.202401537.
 78. Bargstedt, J. Fully Reversible Regulation of 8-17 DNAzyme Activity Using Nucleoside-Based Diarylethenes / J. Bargstedt, S. M. Büllmann, S. Conwell, A. Jäschke // *Chem. Eur. J.* — 2026. — V. 32. — № 35. — P. e71245. — DOI: 10.1002/chem.71245.
 79. Babii, O. Controlling Biological Activity with Light: Diarylethene-Containing / O. Babii, S. Afonin, M. Berditsch, S. Rei, P. K. Mykhailiuk, V. S. Kubyshkin, T. Steinbrecher, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2014. — V. 53. — P. 3392–3395. — DOI: 10.1002/anie.201310019.
 80. Babii, O. Direct Photocontrol of Peptidomimetics: An Alternative to Oxygen-Dependent Photodynamic Cancer Therapy / O. Babii, S. Afonin, L. V. Garmanchuk, V. V. Nikulina, T. V. Nikolaienko, O. V. Storozhuk, D. V. Shelest, O. I. Dasyukevich, L. I. Ostapchenko, V. Iurchenko et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2016. — V. 55. — P. 5493–5496. — DOI: 10.1002/anie.201600506.
 81. Babii, O. Structure–Activity Relationships of Photoswitchable Diarylethene-Based β -Hairpin Peptides as Membranolytic Antimicrobial and Anti-cancer Agents / O. Babii, S. Afonin, A. Y. Ishchenko, T. Schober, A. O. Negelia, G. M. Tolstanova, L. V. Garmanchuk, L. I. Ostapchenko, I. V. Komarov, A. S. Ulrich // *J. Med. Chem.* — 2018. — V. 61. — P. 10793–10804. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01428.
 82. Afonin, S. Light-Controllable Dithienylethene-Modified Cyclic Peptides: Photoswitching the In Vivo Toxicity in Zebrafish Embryos / S. Afonin, O. Babii, A. Reuter, V. Middel, M. Takamiya, U. Strähle, I. V. Komarov, A. S. Ulrich // *Beilstein J. Org. Chem.* — 2020. — V. 16. — P. 39–49. — DOI: 10.3762/bjoc.16.6.
 83. Babii, O. Peptide Drugs for Photopharmacology: How Much of a Safety Advantage Can Be Gained by Photocontrol? / O. Babii, S. Afonin, T. Schober, L. V.

- Garmanchuk, I. Ostapchenko, V. Yurchenko, S. Zozulya, O. Tarasov, I. Pishel, A. S. Ulrich et al. // *Future Drug Discov.* — 2020. — V. 2. — № 2. — P. e12. — DOI: 10.4155/fdd-2019-0033.
84. Mao, Y. CB[8]-Gated Photochromism of a Diarylethene Derivative Containing Thiazole Orange Groups / Y. Mao, K. Liu, G. Lv, Y. Wen, X. Zhu, H. Lan, T. Yi // *Chem. Commun.* — 2015. — V. 51. — P. 6667–6670. — DOI: 10.1039/c5cc01390a.
 85. Ferreira, P. A Visible–Near-Infrared Light-Responsive Host–Guest Pair with Nanomolar Affinity in Water / P. Ferreira, B. Ventura, A. Barbieri, Ø. P. Da Silva, C. Ø. A. T. Laia, A. J. Parola, N. Basílio // *Chem. Eur. J.* — 2019. — V. 25. — P. 3477–3482. — DOI: 10.1002/chem.201806105.
 86. Liu, G. Cucurbituril-activated photoreaction of dithienylethene for controllable targeted lysosomal imaging and anti-counterfeiting / G. Liu, X. Xu, X. Dai, C. Jiang, Y. Zhou, L. Lu, Y. Liu // *Mater. Horizons.* — 2021. — V. 8. — P. 2494–2502. — DOI: 10.1039/d1mh00811k.
 87. Gong, Y. Visible-Light-Fueled Unidirectional In Situ Photoreaction Enables Organic Room-Temperature Phosphorescence Enhancement of Cascade Assembly for Real-Time Information Encryption / Y. Gong, Y. Xiao, X. Fan, Z. Li, W. Yang, Y. Dang, Z. Li, G. Liu // *Chem. Eng. J.* — 2025. — V. 523. — P. 168862. — DOI: 10.1016/j.cej.2025.168862.
 88. Sun, D. Achieving Enhanced Photochromic Properties of Diarylethene through Host–Guest Interaction in Aqueous Solution / D. Sun, Y. Wu, X. Han, S. Liu // *Chem. Eur. J.* — 2021. — V. 27. — P. 16153–16160. — DOI: 10.1002/chem.202102731.
 89. Wang, C. Near-Infrared Phosphorescent Switch of Diarylethene Phenylpyridinium Derivative and Cucurbit[8]uril for Cell Imaging / C. Wang, Y. Liu, Y. Liu // *Small.* — 2022. — V. 18. — P. 2201821. — DOI: 10.1002/smll.202201821.
 90. Zhang, W. Cavity-Engineered Photoisomerization-Driven Supramolecular Fluorescent Systems for Light-Responsive Anti-Counterfeiting and Bioimaging / W. Zhang, J. Xiong, M. Liu, L. Fu, X. Xiao, Y. Luo // *Sens. Actuators B Chem.* — 2026. — V. 450. — P. 139196. — DOI: 10.1016/j.snb.2025.139196.

91. Kim, D. Supramolecular Complex of Photochromic Diarylethene and Cucurbit[7]uril: Fluorescent Photoswitching System for Biolabeling and Imaging / D. Kim, A. Aktalay, N. Jensen, K. Uno, M. L. Bossi, V. N. Belov, S. W. Hell // *J. Am. Chem. Soc.* — 2022. — V. 144. — P. 14235–14247. — DOI: 10.1021/jacs.2c05036.
92. Mulder, A. A Dithienylethene-Tethered β -Cyclodextrin Dimer as a Photoswitchable Host / A. Mulder, A. Jukovic, L. N. Lucas, J. van Esch, B. L. Feringa // *Chem. Commun.* — 2002. — № 19. — P. 2734–2735. — DOI: 10.1039/B207373K.
93. Liu, G. A Highly Efficient Supramolecular Photoswitch for Singlet Oxygen Generation in Water / G. Liu, X. Xu, Y. Chen, X. Wu, H. Wu, Y. Liu // *Chem. Commun.* — 2016. — V. 52. — P. 7966–7969. — DOI: 10.1039/c6cc02996e.
94. Dai, X. Controllable Singlet Oxygen Generation in Water Based on Cyclodextrin Secondary Assembly for Targeted Photodynamic Therapy / X. Dai, X. Dong, Z. Liu, G. Liu, Y. Liu // *Biomacromolecules*. — 2020. — V. 21. — № 12. — P. 5369–5379. — DOI: 10.1021/acs.biomac.0c01547.
95. Suganuma, M. Suppression of Photocyclization of an Inverse-Type Diarylethene Derivative by Inclusion into β -Cyclodextrin / M. Suganuma, D. Kitagawa, S. Hamatani, H. Sotome, S. Ito, H. Miyasaka, S. Kobatake // *ChemPhotoChem*. — 2024. — V. 8. — P. e202300244. — DOI: 10.1002/cptc.202300244.
96. Saitoh, M. Photochromism of a Diarylethene Derivative in Aqueous Solution Capping with a Water-Soluble Nano-Cavitand / M. Saitoh, T. Fukaminato, M. Irie // *J. Photochem. Photobiol. A* — 2009. — V. 207. — P. 28–31. — DOI: 10.1016/j.jphotochem.2009.03.010.
97. Göstl, R. Controlling Covalent Connection and Disconnection with Light / R. Göstl, S. Hecht // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2014. — V. 53. — P. 8784–8787. — DOI: 10.1002/anie.201310626.
98. Kuznetsova, O. Y. Synthesis and Photochromic Properties of Dithienylmaleimides with Sulfur-Containing Fragments / O. Y. Kuznetsova, I. V. Platonova, B. V. Lichitskii, M. M. Krayushkin, V. A. Barachevskii // *Russ. Chem. Bull.* — 2012. — V. 61. — P. 2109–2113. — DOI: 10.1007/s11172-012-0295-z.
99. Mei, X. Diarylmaleic anhydrides: unusual organic luminescence, multi-stimuli response and photochromism / X. Mei, J. Wang, Z. Zhou, S. Wu, L. Huang, Z. Lin,

- Q. Ling // *J. Mater. Chem. C.* — 2017. — V. 5. — P. 2135–2141. — DOI: 10.1039/C6TC05519B.
100. Белоусова, Ю. А. Синтез водорастворимых солей диарилмалеиновых кислот / Ю. А. Белоусова, С. В. Курмыгина, А. Г. Львов // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2026. — 75 — принято к публикации.
 101. Krayushkin, M. M. Synthesis and properties of dihetaryl-substituted furanones. Synthesis of photochromic dithienylethenes containing a furanone bridging fragment / M. M. Krayushkin, D. V. Pashchenko, B. V. Lichitskii, T. M. Valova, Y. P. Strokach, V. A. Barachevskii // *Russ. J. Org. Chem.* — 2006. — V. 42. — P. 1816–1821. — DOI: 10.1134/S1070428006120104.
 102. Hai, Y. Light-induced formation/scission of C–N, C–O, and C–S bonds enables switchable stability/degradability in covalent systems / Y. Hai, H. Ye, Z. Li, H. Zou, H. Lu, L. You // *J. Am. Chem. Soc.* — 2021. — V. 143. — P. 20368–20376. — DOI: 10.1021/jacs.1c09958.
 103. Bolotova, I. A. 2,3-Diarylmaleate salts as a versatile class of diarylethenes with a full spectrum of photoactivity in water / I. A. Bolotova, 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. — V. 14. — P. 9553–9559. — DOI: 10.1039/D3SC02165C.
 104. Pattabiraman, V. R. Synthesis of 3,4-diarylsubstituted maleic anhydride/maleimide via unusual oxidative cyclization of phenacyl ester/amide / V. R. Pattabiraman, S. Padakanti, V. R. Veeramaneni, M. Pal, K. R. Yeleswarapu // *Synlett.* — 2002. — P. 947–951. — DOI: 10.1055/s-2002-31901.
 105. Kistiakow, G. B. Kinetics of thermal cis-trans isomerization. III / G. B. Kistiakow, R. Smith // *J. Am. Chem. Soc.* — 1934. — V. 56. — P. 638–642. — DOI: 10.1021/ja01318a029.
 106. Imato, K. Sterically hindered stiff-stilbene photoswitch offers large motions, 90 % two-way photoisomerization, and high thermal stability / K. Imato, A. Sasaki, A. Ishii, T. Hino, N. Kaneda, K. Ohira, I. Imae, Y. Ooyama // *J. Org. Chem.* — 2022. — V. 87. — P. 15762–15770. — DOI: 10.1021/acs.joc.2c01566.
 107. Stoll, R. S. Photoswitchable catalysts: correlating structure and conformational dynamics with reactivity by a combined experimental and computational approach /

- R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kuhn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht // *J. Am. Chem. Soc.* — 2009. — V. 131. — P. 357–367. — DOI: 10.1021/ja807694s.
108. Giroux, L. A comment on the rotational isomerization of ethylene / L. Giroux, M. H. Back, R. A. Back // *Chem. Phys. Lett.* — 1989. — V. 154. — P. 610–612. — DOI: 10.1016/0009-2614(89)87162-3.
 109. Momicchioli, F. Mechanism of the Direct trans→cis Photoisomerization of Stilbene. Part 1.—Potential energy surfaces of the lowest excited states / F. Momicchioli, M. C. Bruni, I. Baraldi, G. R. Corradini // *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2.* — 1974. — V. 70. — P. 1325–1333. — DOI: 10.1039/F29747001325.
 110. Victor, N. J. N-Methylpyrrolidone hydroperoxide/Cs₂CO₃ as an excellent reagent system for the hydroxy-directed diastereoselective epoxidation of electron-deficient olefins / N. J. Victor, J. Gana, K. M. Muraleedharan // *Chem. Eur. J.* — 2015. — V. 21. — № 42. — P. 14742–14747. — DOI: 10.1002/chem.201501929.
 111. Liu, C. NMP and O₂ as radical initiator: trifluoromethylation of alkenes to tertiary β-trifluoromethyl alcohols at room temperature / C. Liu, Q. Lu, Z. Huang, J. Zhang, F. Liao, P. Peng, A. Lei // *Org. Lett.* — 2015. — V. 17. — № 24. — P. 6034–6037. — DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03035.
 112. 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. Bogdanov, A. O. Ustyuzhanin, I. A. Ushakov, A. A. Anisimov, A. M. Scherbakov, A. G. Lvov // *Org. Biomol. Chem.* — 2026. — DOI: 10.1039/D6OB01300G.
 113. Griffin, G. W. New photochromic oxiranes. A potential precursor for 2,3-diphenyloxirene / G. W. Griffin, K. Nishiyama, K. Ishikawa // *J. Org. Chem.* — 1977. — V. 42. — P. 180–182. — DOI: 10.1021/jo00421a046.
 114. Muller, A. J. Reductive condensation of methyl arylglyoxylates. Direct synthesis of 2,3-bis(carbomethoxy)stilbene oxides and related systems / A. J. Muller, K. Nishiyama, G. W. Griffin, K. Ishikawa, D. M. Gibson // *J. Org. Chem.* — 1982. — V. 47. — P. 2342–2352. — DOI: 10.1021/jo00133a021.

115. Zeller, K. P. Unexpected course of a Williamson ether synthesis / K. P. Zeller, P. Haiss, M. Hartmann, K. Eichele // *Arkivoc.* — 2007. — V. 2007. — P. 291–300. — DOI: 10.3998/ark.5550190.0008.725.
116. Singh, S. B. Discovery, synthesis, activities, structure–activity relationships, and clinical development of combretastatins and analogs as anticancer drugs. A comprehensive review / S. B. Singh // *Nat. Prod. Rep.* — 2024. — V. 41. — P. 298–322. — DOI: 10.1039/D3NP00053B.
117. Seker, G. Combretastatins: An Overview of Structure, Probable Mechanisms of Action and Potential Applications / G. Seker // *Molecules.* — 2020. — V. 25. — P. 2560. — DOI: 10.3390/molecules25112560.
118. Cirila, A. Combretastatins: from natural products to drug discovery / A. Cirila, J. Mann // *Nat. Prod. Rep.* — 2003. — V. 20. — P. 558–564. — DOI: 10.1039/b306797c.
119. Siebert, A. Synthesis of combretastatin A-4 analogs and their biological activities / A. Siebert, M. Gensicka, G. Cholewinski, K. Dzierzbicka // *Anti-cancer Agents Med. Chem.* — 2016. — V. 16. — P. 942–960. — DOI: 10.2174/1871520616666160204111832.
120. Young, S. L. Combretastatin A4 phosphate: background and current clinical status / S. L. Young, D. J. Chaplin // *Expert Opin. Investig. Drugs* — 2004. — V. 13. — P. 1171–1182. — DOI: 10.1517/13543784.13.9.1171.
121. Nagaiah, G. Combretastatin A4 phosphate: a novel vascular disrupting agent / G. Nagaiah, S. C. Remick // *Future Oncol.* — 2010. — V. 6. — P. 1219–1228. — DOI: 10.2217/fon.10.90.
122. Guan, Q. Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of 3,4-diaryl maleic anhydride/N-substituted maleimide derivatives as combretastatin A-4 analogues / Q. Guan, D. Zuo, N. Jiang, H. Qi, Y. Zhai, Z. Bai, D. Feng, L. Yang, M. Jiang, K. Bao, C. Li, Y. Wu, W. Zhang, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2015. — V. 25. — P. 631–634. — DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.12.004.
123. Muszkat, K. A. Structure, spectra, photochemistry, and thermal reactions of the 4a,4b-dihydrophenanthrenes / K. A. Muszkat, E. Fischer // *J. Chem. Soc. B* — 1967. — V. 2. — P. 662–678. — DOI: 10.1039/J29670000662.

124. Shi, Y. Stabilising fleeting intermediates of stilbene photocyclization with amino-borane functionalisation: the rare isolation of persistent dihydrophenanthrenes and their [1,5] H-shift isomers / Y. Shi, S. K. Mellerup, K. Yuan, G.-F. Hu, F. Sauriol, T. Peng, N. Wang, P. Chen, S. Wang // *Chem. Sci.* — 2018. — V. 9. — № 15. — P. 3844–3855. — DOI: 10.1039/c8sc00560e.
125. Moore, W. M. The photochemical conversion of stilbene to phenanthrene. The nature of the intermediate / W. M. Moore, D. D. Morgan, F. R. Stermitz // *J. Am. Chem. Soc.* — 1963. — V. 85. — P. 829–830. — DOI: 10.1021/ja00889a050.
126. Irie, M. Diarylethenes for memories and switches / M. Irie // *Chem. Rev.* — 2000. — V. 100. — P. 1685–1716. — DOI: 10.1021/cr980069d.
127. Herder, M. Improving the fatigue resistance of diarylethene switches / M. Herder, B. M. Schmidt, L. Grubert, M. Pätzelt, J. Schwarz, S. Hecht // *J. Am. Chem. Soc.* — 2015. — V. 137. — P. 2738–2747. — DOI: 10.1021/ja513027s.
128. Lvov, A. G. Light-induced dyotropic rearrangement of diarylethenes: scope, mechanism, and prospects / A. G. Lvov, E. K. Kouame, M. M. Khusniyarov // *Chem. Eur. J.* — 2023. — V. 29. — P. e202301480. — DOI: 10.1002/chem.202301480.
129. Shirinian, V. Z. Synthesis and comparative photoswitching studies of unsymmetrical 2,3-diarylcyclopent-2-en-1-ones / V. Z. Shirinian, A. G. Lvov, M. M. Krayushkin, E. D. Lubuzh, B. V. Nabatov // *J. Org. Chem.* — 2014. — V. 79. — P. 3440–3451. — DOI: 10.1021/jo500177k.
130. Shirinian, V. Z. Novel photochromic diarylethenes bearing an imidazole moiety / V. Z. Shirinian, A. G. Lvov, E. Y. Bulich, A. V. Zakharov, M. M. Krayushkin // *Tetrahedron Lett.* — 2015. — V. 56. — P. 5477–5481. — DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.028.
131. Stepanov, A. V. Photoskunks: molecules for light-induced thiol generation / A. V. Stepanov, A. A. Shatrova, D. V. Berdnikova, A. G. Lvov // *Org. Biomol. Chem.* — 2025. — V. 23. — P. 5908–5928. — DOI: 10.1039/d5ob00191a.
132. Lvov, A. G. General photoinduced sequential electrocyclization/[1,9]-sigmatropic rearrangement/ring-opening reaction of diarylethenes / A. G. Lvov, V. Z. Shirinian, A. V. Zakharov, M. M. Krayushkin, V. V. Kachala, I. V. Zavarzin // *J. Org. Chem.* — 2015. — V. 80. — P. 11491–11500. — DOI: 10.1021/acs.joc.5b02237.

133. Glebov, E. M. Mechanistic aspects of photoinduced rearrangement of 2,3-diaryl-cyclopentenone bearing benzene and oxazole moieties / E. M. Glebov, N. V. Ruban, I. P. Pozdnyakov, V. P. Grivin, V. F. Plyusnin, A. G. Lvov, A. V. Zakharov, V. Z. Shirinian // *J. Phys. Chem. A.* — 2018. — V. 122. — P. 7107–7117. — DOI: 10.1021/acs.jpca.8b05212.
134. Nakashima, T. Regulation of folding and photochromic reactivity of terarylenes through a host–guest interaction / T. Nakashima, R. Fujii, T. Kawai // *Chem. Eur. J.* — 2011. — V. 17. — P. 10951–10957. — DOI: 10.1002/chem.201101495.
135. Gokel, G. W. Crown Esters and Macrocyclic Polyether Lactones / G. W. Gokel, S. H. Korzeniowski // *Macrocyclic Polyether Syntheses. Series: Reactivity and Structure: Concepts in Organic Chemistry. Vol. 13.* — Berlin, Heidelberg: Springer, 1982. — P. 220–266. — DOI: 10.1007/978-3-642-68451-7_5.
136. Paolino, M. Synthesis and reactivity of oligo(ethylene glycol)-tethered Morita–Baylis–Hillman dimers in the formation of macrocyclic structures showing remarkable cytotoxicity / M. Paolino, M. Saletti, J. Venditti, A. Zacchei, A. Donati, C. Bonechi, G. Giuliani, S. Lamponi, A. Cappelli // *Pharmaceuticals.* — 2025. — V. 18. — P. 473. — DOI: 10.3390/ph18040473.
137. Nicoli, F. Direct synthetic routes to functionalised crown ethers / F. Nicoli, M. Baroncini, S. Silvi, J. Groppi, A. Credi // *Org. Chem. Front.* — 2021. — V. 8. — P. 5531–5549. — DOI: 10.1039/D1QO00699A.
138. Renth, F. Enhanced photoswitching and ultrafast dynamics in structurally modified photochromic fulgides / F. Renth, R. Siewertsen, F. Temps // *Int. Rev. Phys. Chem.* — 2013. — V. 32. — P. 1–38. — DOI: 10.1080/0144235X.2012.729331.
139. Madison. SAINT, Version 8.40B / Bruker AXS Inc. — Madison, Wisconsin, USA, 2017.
140. Favre-Nicolin, V. XTOP: high-resolution X-ray diffraction and imaging / V. Favre-Nicolin, J. Baruchel, H. Renevier, J. Eymery, A. Borbély // *J. Appl. Cryst.* — 2015. — V. 48. — P. 620. — DOI: 10.1107/S160057671500895X.
141. Sheldrick, G. M. SHELX-2018/3: program package for crystal structure solution and refinement / G. M. Sheldrick. — Göttingen, Germany, 2018.

142. Sheldrick, G. M. SHELXT — integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. A: Found. Adv.* — 2015. — V. 71. — P. 3–8. — DOI: 10.1107/S2053273314026370.
143. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., C Struct. Chem.* — 2015. — V. 71. — P. 3–8. — DOI: 10.1107/S2053229614024218.
144. Dolomanov, O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Cryst.* — 2009. — V. 42. — P. 339–341. — DOI: 10.1107/S0021889808042726.
145. Sumi, T. Photoirradiation wavelength dependence of cycloreversion quantum yields of diarylethenes / T. Sumi, Y. Takagi, A. Yagi, M. Morimoto, M. Irie // *Chem. Commun.* — 2014. — V. 50. — P. 3928–3930. — DOI: 10.1039/C4CC00396A.
146. Patel, P. D. Theoretical study of photochromic compounds. 1. Bond length alternation and absorption spectra for the open and closed forms of 29 diarylethene derivatives / P. D. Patel, E. Masunov // *J. Phys. Chem. A.* — 2009. — V. 113. — P. 8409–8414. — DOI: 10.1021/jp900485p.
147. Frisch, M. J. Gaussian 16, Revision C.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox. — 2016.

148. Chai, J.-D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections / J.-D. Chai, M. Head-Gordon // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2008. — V. 10. — P. 6615–6620. — DOI: 10.1039/b810189b.
149. Woon, D. E. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon / D. E. Woon, T. H. Dunning // *J. Chem. Phys.* — 1993. — V. 98. — № 2. — P. 1358–1371. — DOI: 10.1063/1.464303.
150. Zhao, Y. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions / Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar // *J. Chem. Theory Comput.* — 2006. — V. 2. — P. 364–382. — DOI: 10.1021/ct0502763.
151. Zhao, Y. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions / Y. Zhao, D. G. Truhlar // *J. Chem. Phys.* — 2006. — V. 125. — P. 194101. — DOI: 10.1063/1.2370993.
152. Ditchfield, R. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules / R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* — 1971. — V. 54. — P. 724–728. — DOI: 10.1063/1.1674902.
153. Miertuš, S. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prediction of solvent effects / S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi // *Chem. Phys.* — 1981. — V. 55. — P. 117–129. — DOI: 10.1016/0301-0104(81)85090-2.
154. Casida, M. E. Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold / M. E. Casida, C. Jamorski, K. C. Casida, D. R. Salahub // *J. Chem. Phys.* — 1998. — V. 108. — P. 4439–4449. — DOI: 10.1063/1.475855.
155. Wellbrock, C. BRAF as therapeutic target in melanoma / C. Wellbrock, A. Hurlstone // *Biochem. Pharmacol.* — 2010. — V. 80. — P. 561–567. — DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.019.

156. Gazdar, A. F. Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research / A. F. Gazdar, L. Girard, W. W. Lockwood, W. L. Lam, J. D. Minna // J. Natl. Cancer Inst. — 2010. — V. 102. — P. 1310–1321. — DOI: 10.1093/jnci/djq279.
157. Sharma, S. V. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer / S. V. Sharma, D. W. Bell, J. Settleman, D. A. Haber // Nat. Rev. Cancer. — 2007. — V. 7. — № 3. — P. 169–181. — DOI: 10.1038/nrc2088.
158. Domcke, S. Evaluating cell lines as tumour models by comparison of genomic profiles / S. Domcke, R. Sinha, D. A. Levine, C. Sander, N. Schultz // Nat. Commun. — 2013. — V. 4. — P. 2126. — DOI: 10.1038/ncomms3126.
159. Beaufort, C. M. Ovarian cancer cell line panel (OCCP): clinical importance of in vitro morphological subtypes / C. M. Beaufort, J. C. A. Helmijr, A. M. Piskorz, M. Hoogstraat, K. Ruigrok-Ritstier, N. Besselink, M. Murtaza, W. F. J. van IJcken, A. A. J. Heine, M. Smid, M. J. Koudijs, J. D. Brenton, Els M. J. J. Berns¹, J. Helleman // PLOS ONE — 2014. — V. 9. — P. e103988. — DOI: 10.1371/journal.pone.0103988.
160. Lengyel, E. Epithelial ovarian cancer experimental models / E. Lengyel, J. E. Burdette, H. A. Kenny, D. Matei, J. Pilrose, P. Haluska, K. P. Nephew, D. B. Hales, M. S. Stack // Oncogene. — 2014. — V. 33. — P. 3619–3633. — DOI: 10.1038/onc.2013.321.
161. Holliday, D. L. Choosing the right cell line for breast cancer research / D. L. Holliday, V. Speirs // Breast Cancer Res. — 2011. — V. 13. — P. 215. — DOI: 10.1186/bcr2889.
162. Egorov, E. E. Enhanced control of proliferation in telomerized cells / E. E. Egorov, M. V. Moldaver, K. S. Vishniakova, S. M. Terekhov, E. B. Dashinimaev, I. B. Cheglakov, I. I. Toropygin, K. N. Yarygin, P. M. Chumakov, L. I. Korochkin, G. A. Antonova, E. Y. Rybalkina, I. N. Saburina, N. S. Burnaevskii, A. V. Zelenin // Ontogenez. — 2007. — V. 38. — P. 105–119.
163. Bodnar, A. G. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells / A. G. Bodnar, M. Ouellette, M. Frolkis, S. E. Holt, C.-P. Chiu, G. B. Morin, C. B. Harley, J. W. Shay, S. Lichtsteiner, W. E. Wright // Science. — 1998. — V. 279. — P. 349–352. — DOI: 10.1126/science.279.5349.349.

164. Morales, C. P. Absence of cancer-associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase / C. P. Morales, S. E. Holt, M. Ouellette, K. J. Kaur, Y. Yan, K. S. Wilson, M. A. White, W. E. Wright, J. W. Shay // Nat. Genet. — 1999. — V. 21. — P. 115–118. — DOI: 10.1038/5063.
165. Buckberry, L. D. Cytotoxicity Testing Using Cell Lines / L. D. Buckberry // In: Animal Cell Biotechnology / ed. N. Jenkins. — Methods in Biotechnology™, Vol. 8. — Humana Press, 1999. — DOI: 10.1385/0-89603-547-6:239.
166. Bader, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications / R. F. W. Bader // Chem. Rev. — 1991. — V. 91. — P. 893–928. — DOI: 10.1021/cr00005a013.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

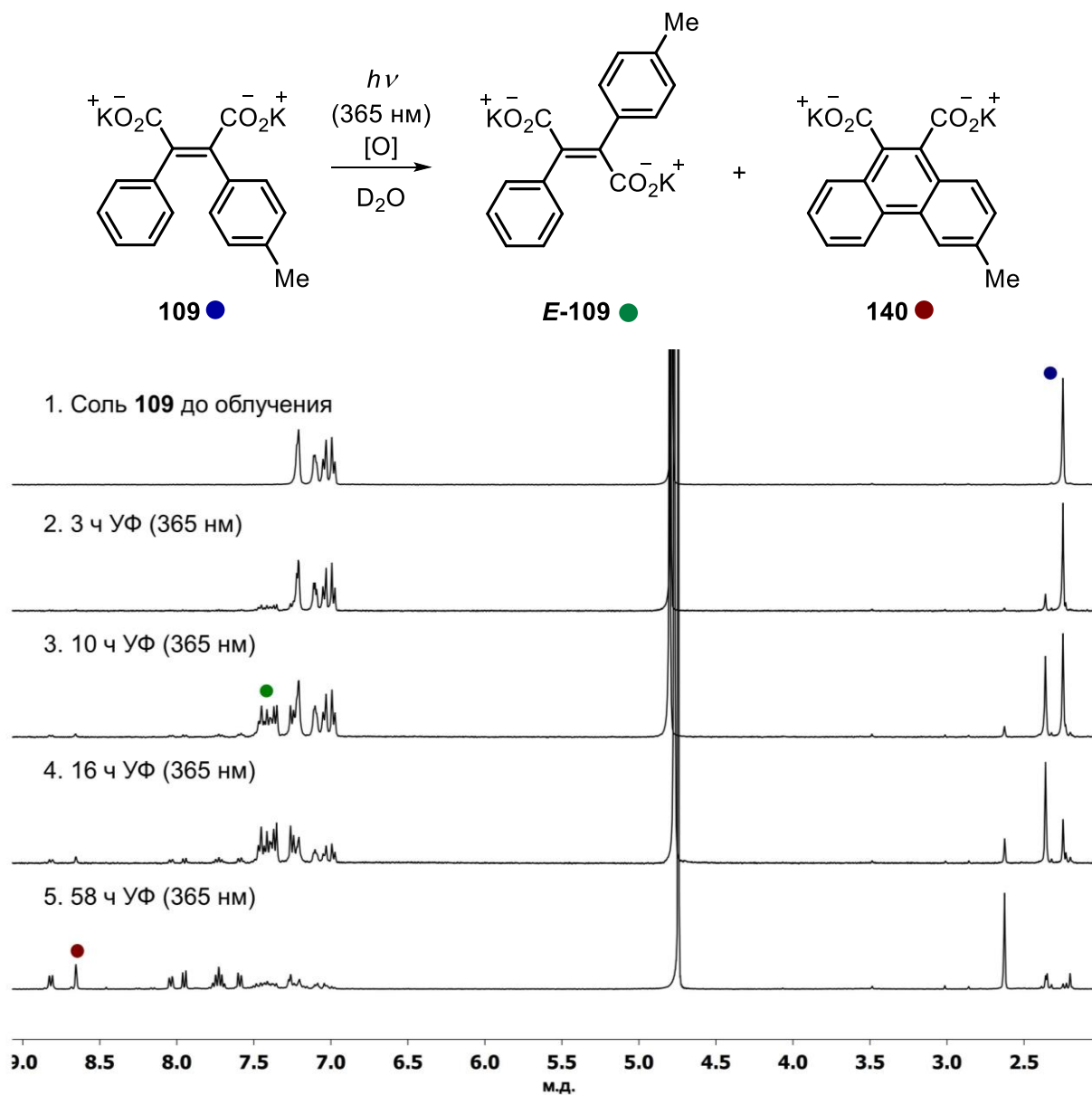


Рисунок 3.1. Фотореакция **109** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ M) после облучения УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм).

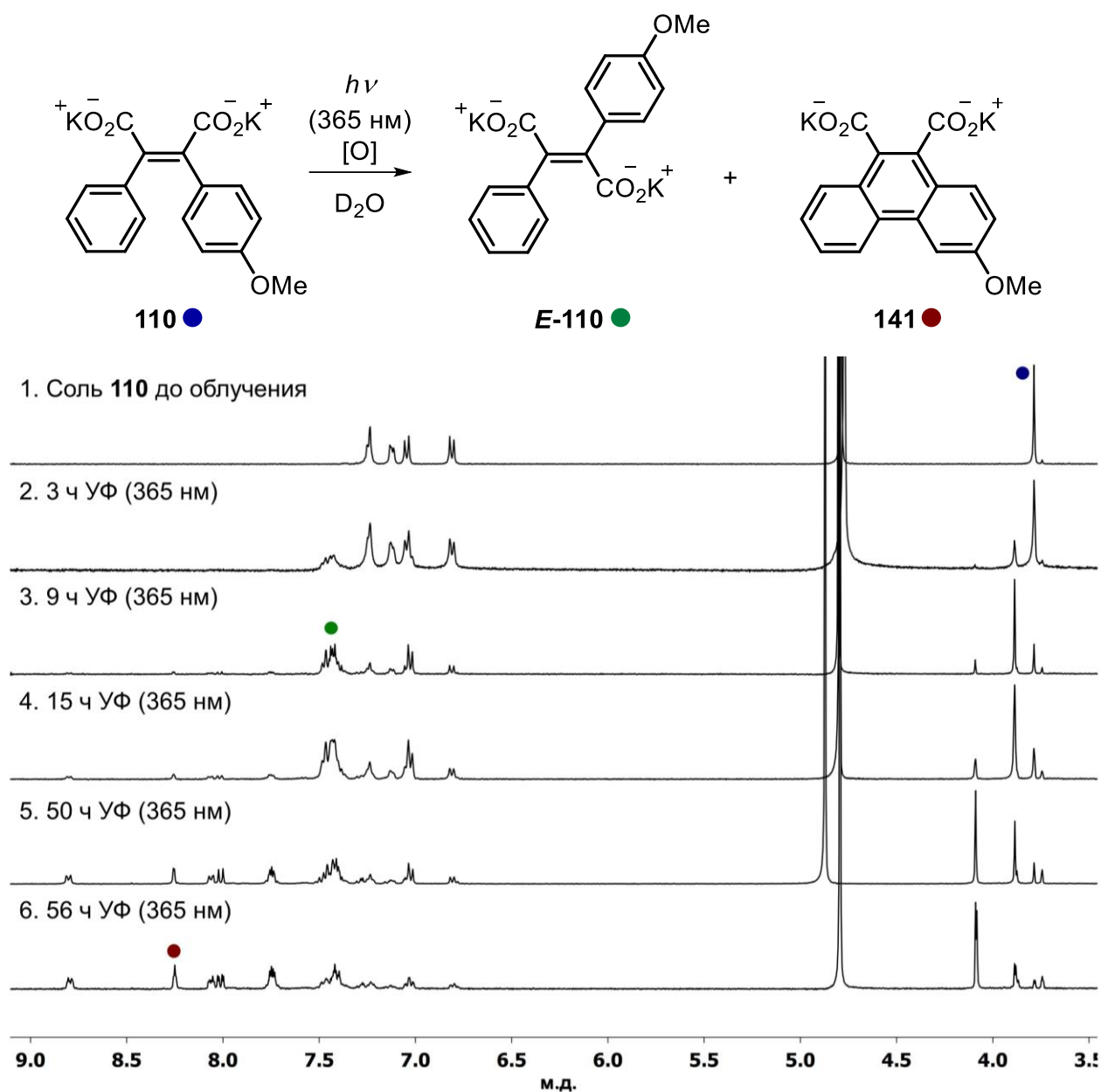


Рисунок 3.2. Фотореакция **110** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ М) после облучения УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм).

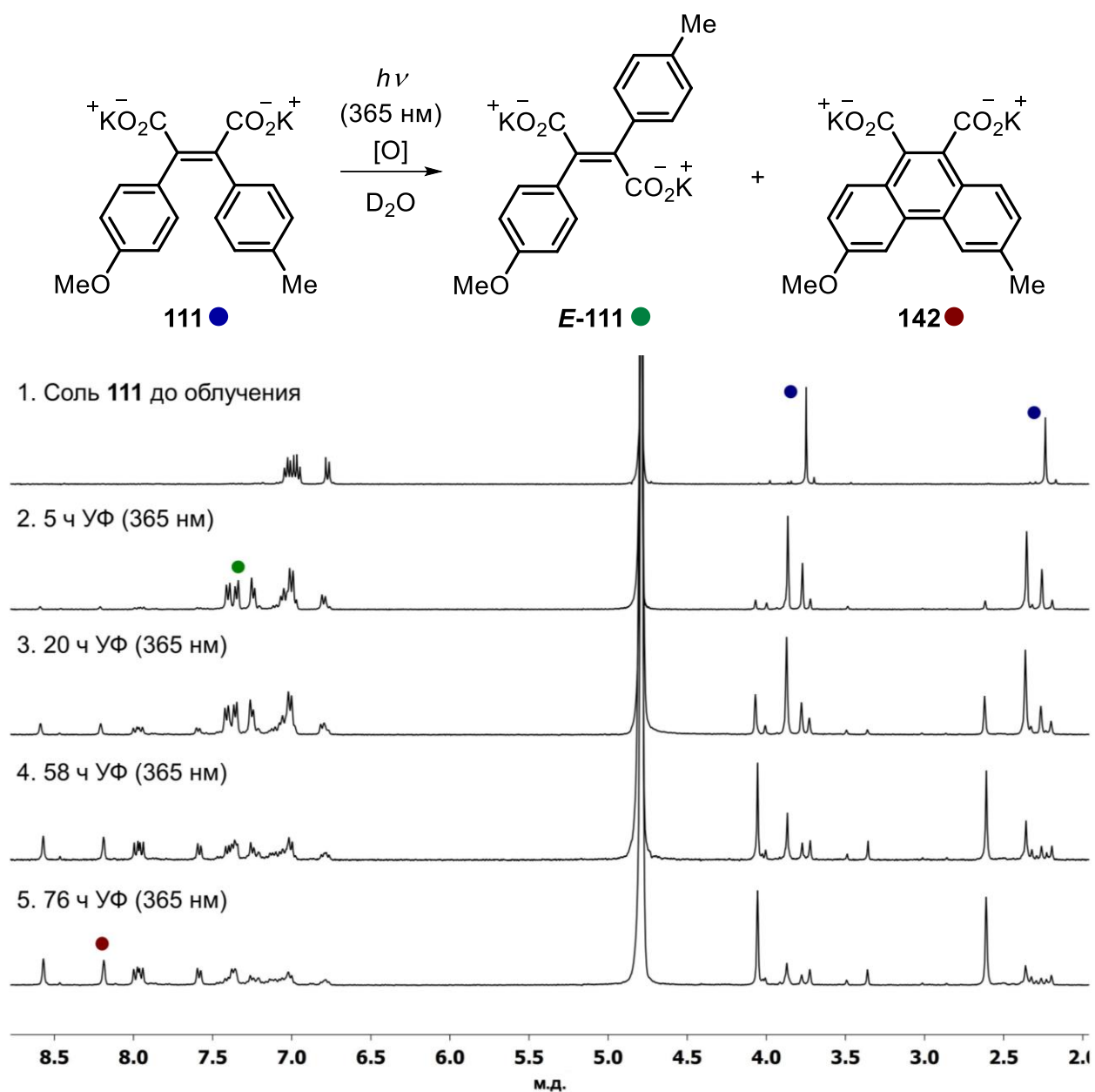


Рисунок 3.3. Фотореакция **111** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ M) после облучения УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм).

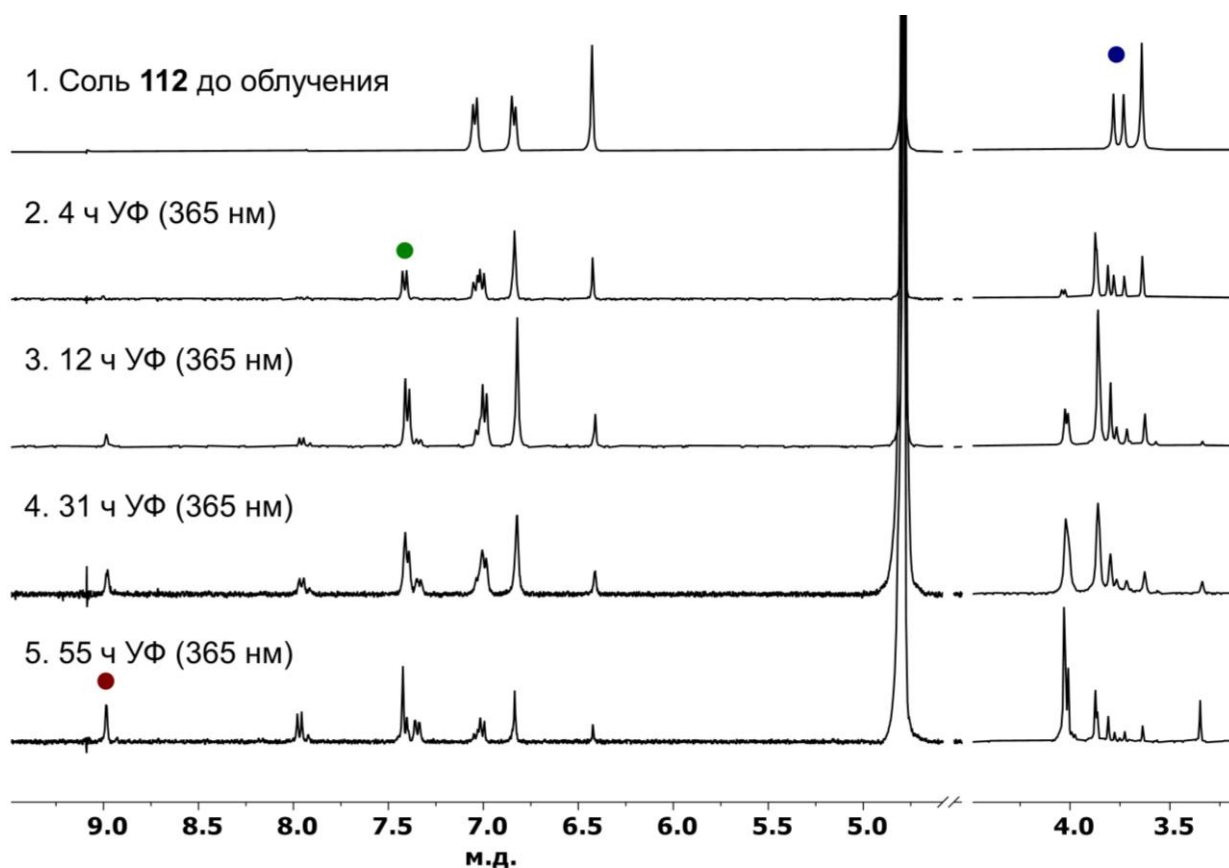
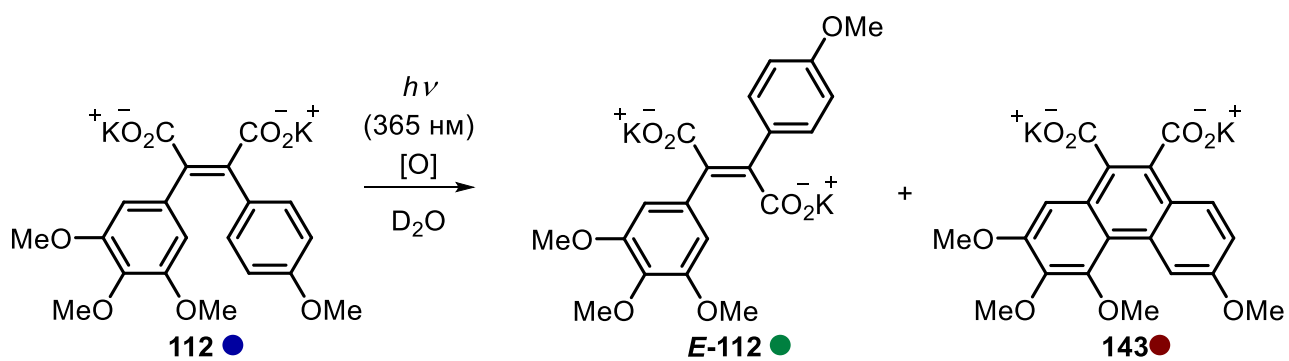


Рисунок 3.4. Фотореакция **112** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ M) после облучения УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм).

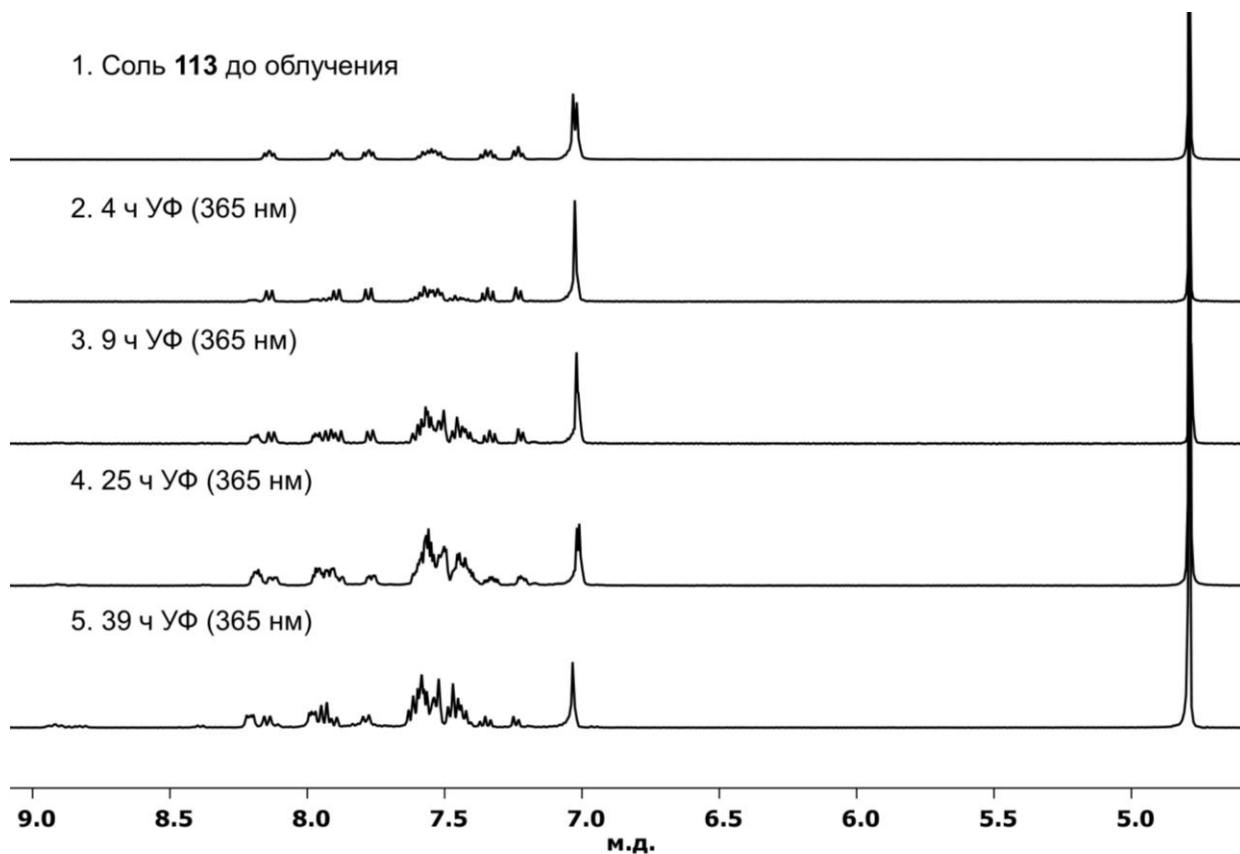
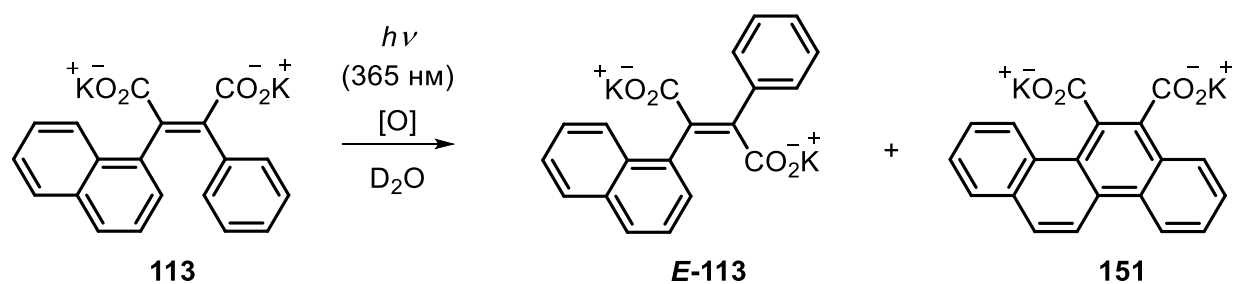


Рисунок 3.5. Фотореакция **113** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2} \text{ M}$) после облучения УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ нм}$).

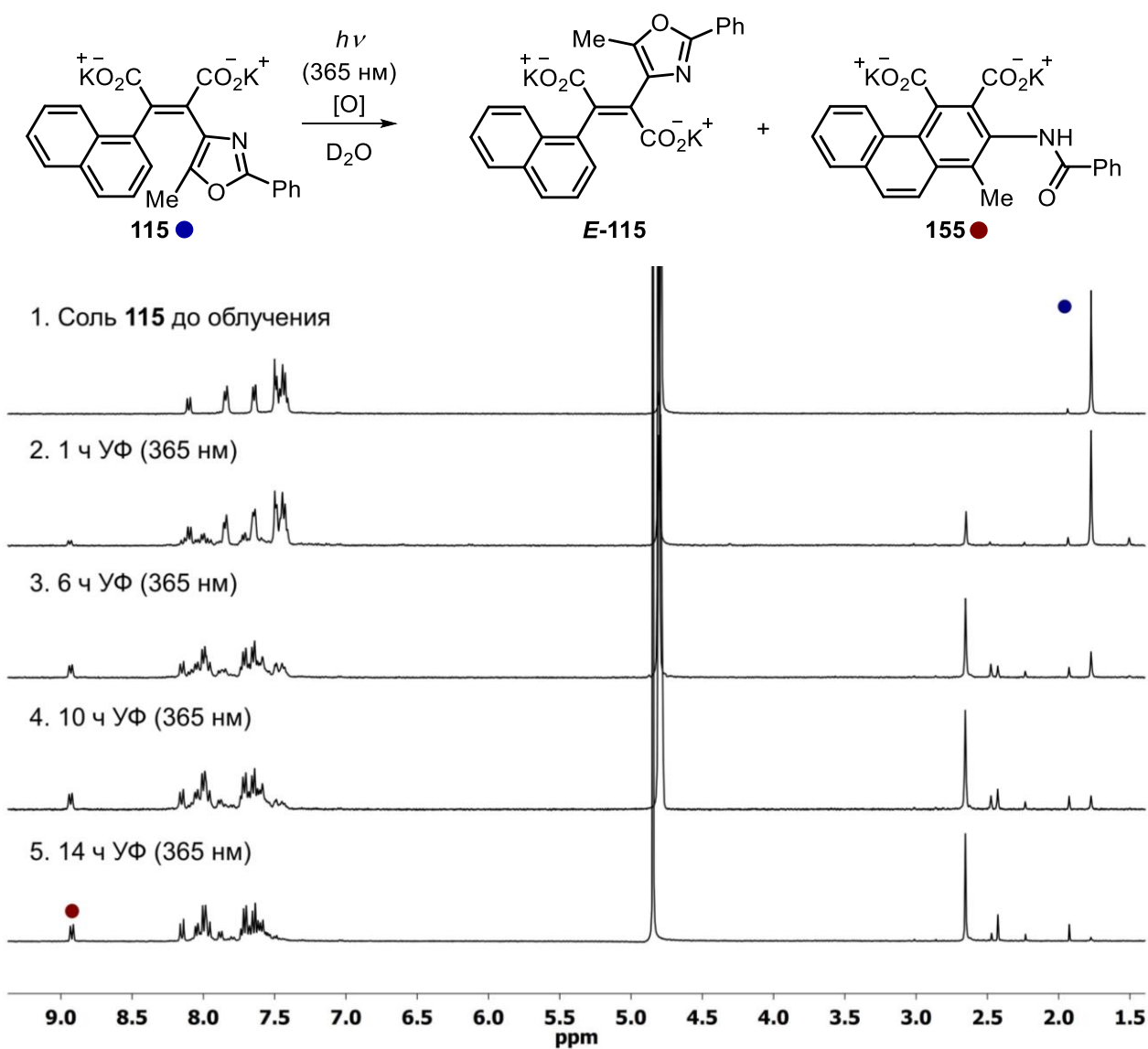


Рисунок 3.6. Фотореакция **115** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ M) после облучения УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм).

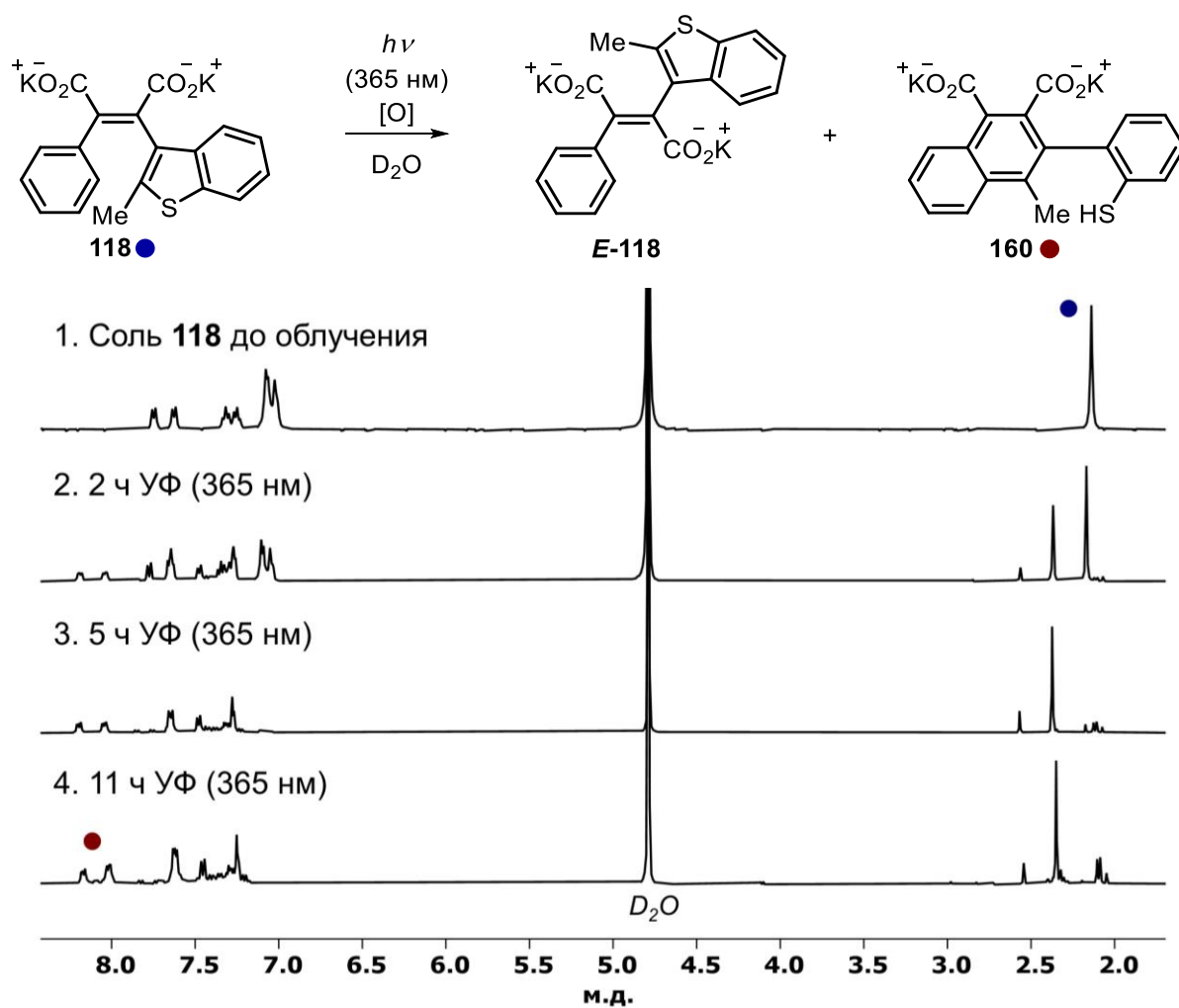


Рисунок 3.7. Фотореакция **118** в воде. Спектры ^1H ЯМР (D_2O , $c \approx 10^{-2}$ M) после облучения УФ ($\lambda_{ex} = 365$ нм).

Приложение 2

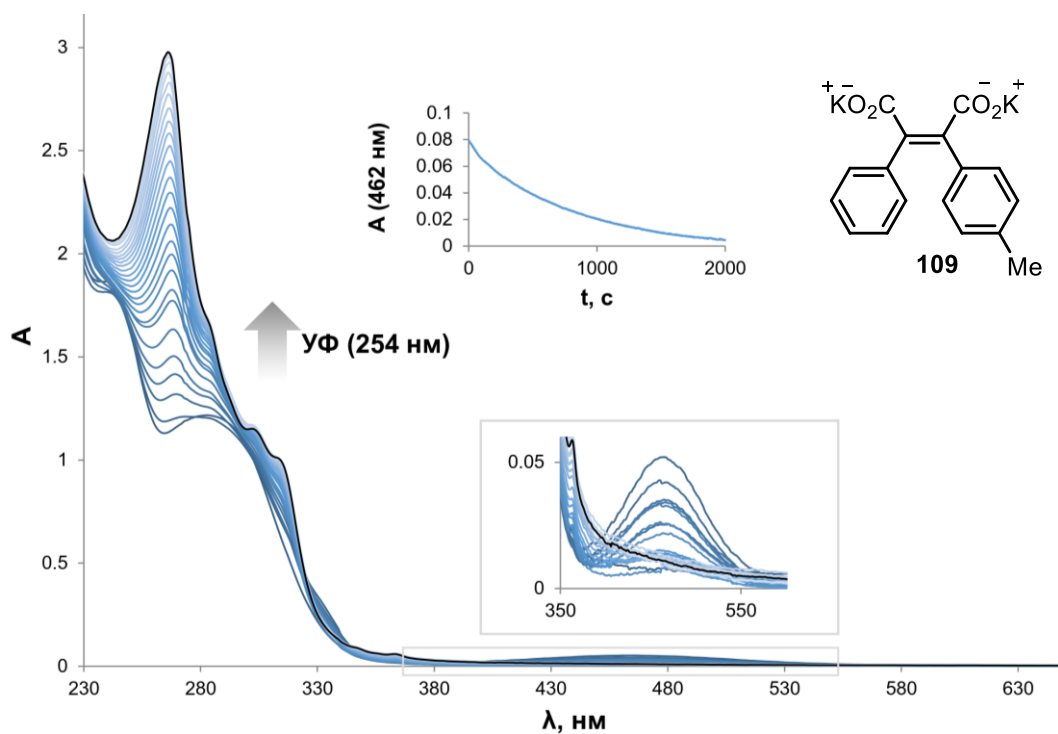


Рисунок 3.8. Спектр поглощения фотореакции **109** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор $\text{pH} = 7$, $c \approx 10^{-4}$ М) и термический распад окрашенного промежуточного продукта **109b** (на вставке).

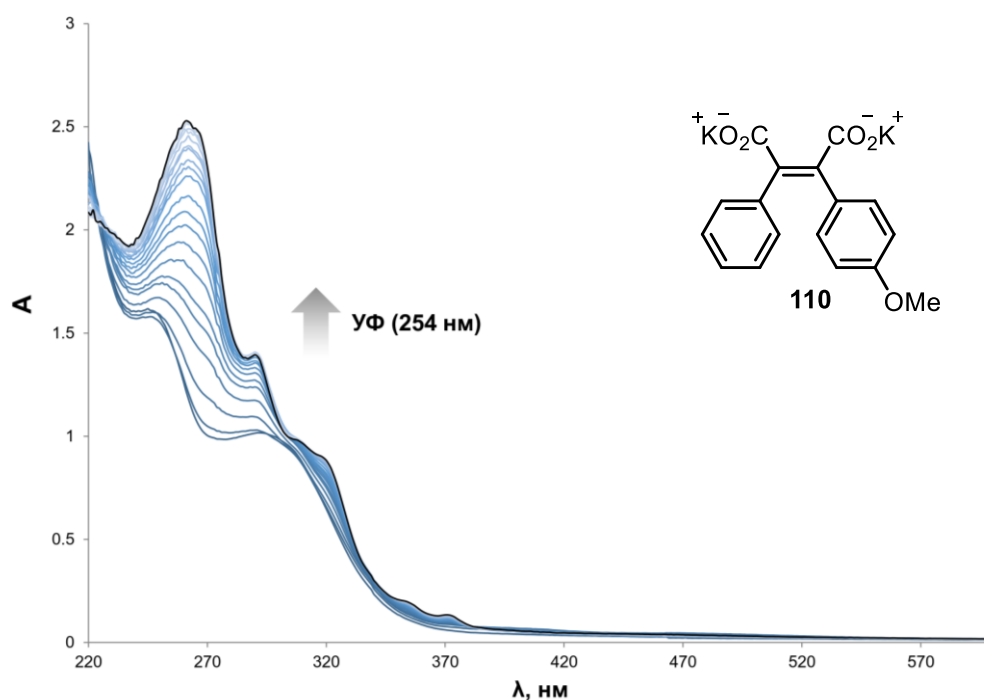


Рисунок 3.9. Спектр поглощения фотореакции **110** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор $\text{pH} = 7$, $c \approx 10^{-4}$ М).

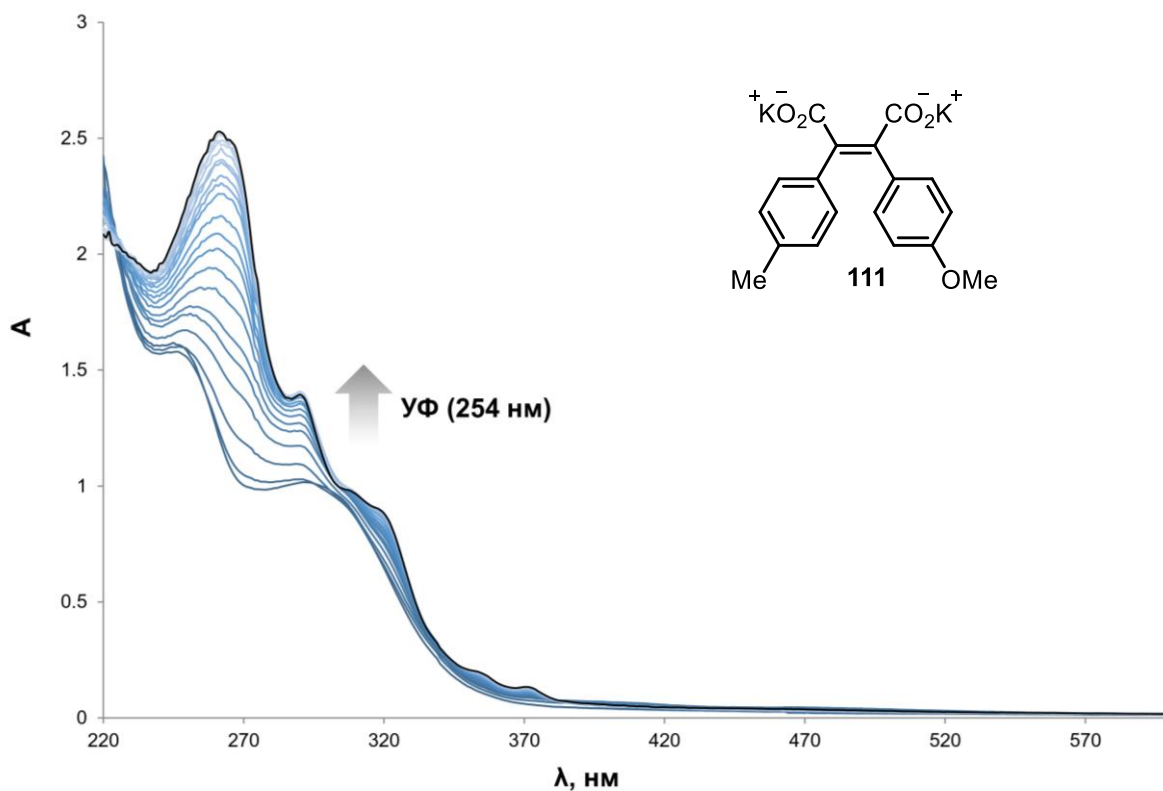


Рисунок 3.10. Спектр поглощения фотореакции **111** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 254$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ M).

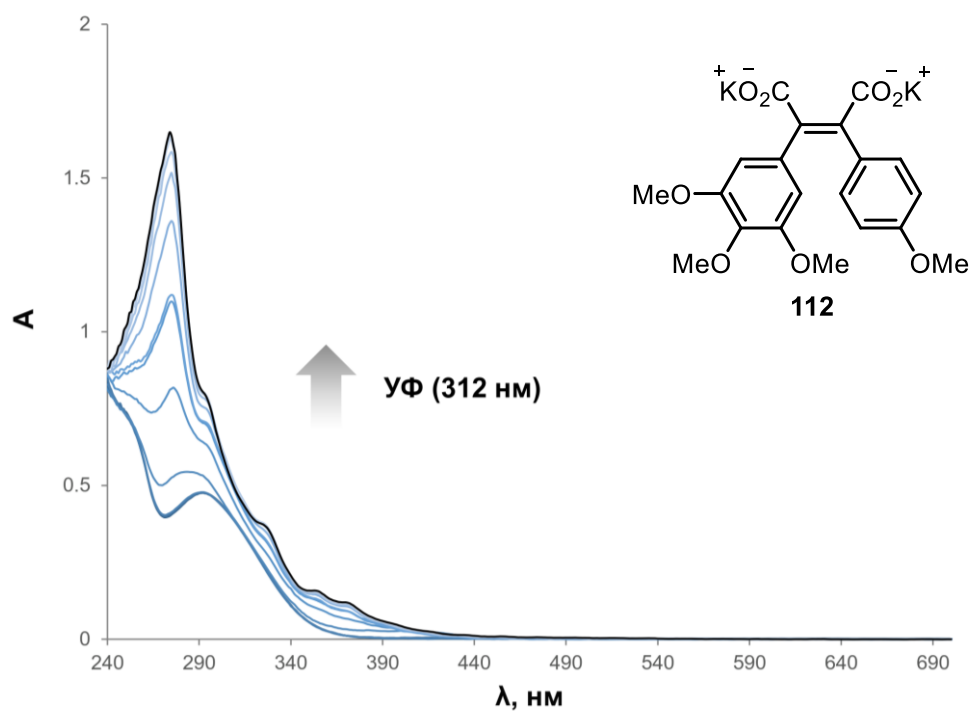


Рисунок 3.11. Спектр поглощения фотореакции **112** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ M).

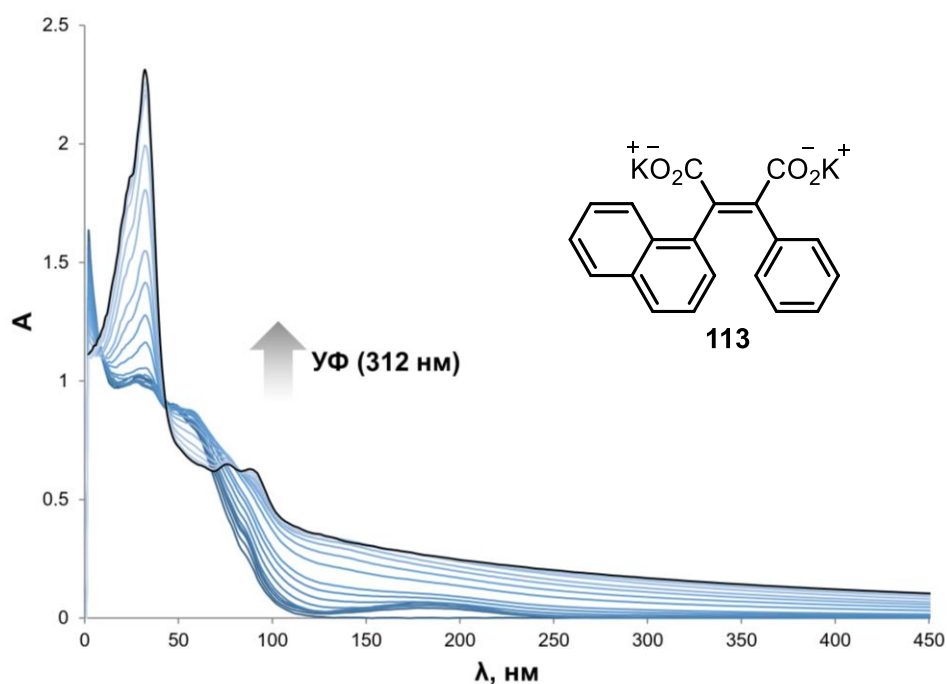


Рисунок 3.12. Спектр поглощения фотореакции **113** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7.00, $c \approx 10^{-4}$ М).

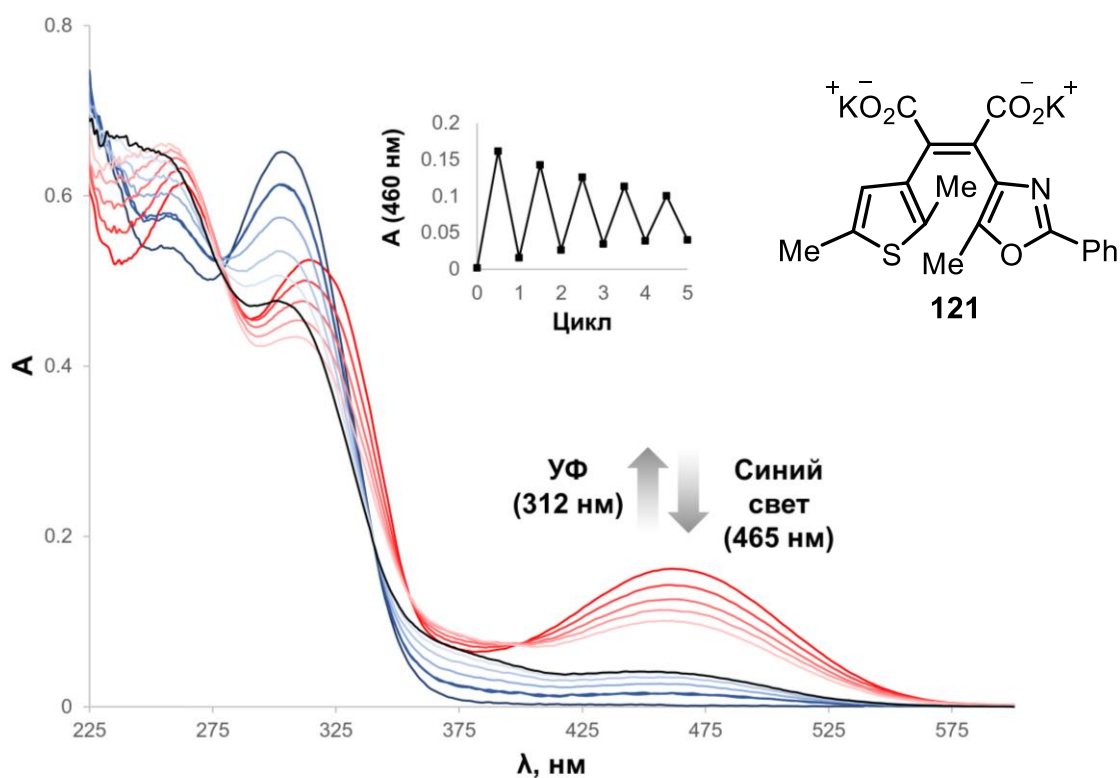


Рисунок 3.13. Спектр поглощения соли **121** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) и синим светом ($\lambda_{\text{ex}} = 465$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ М).

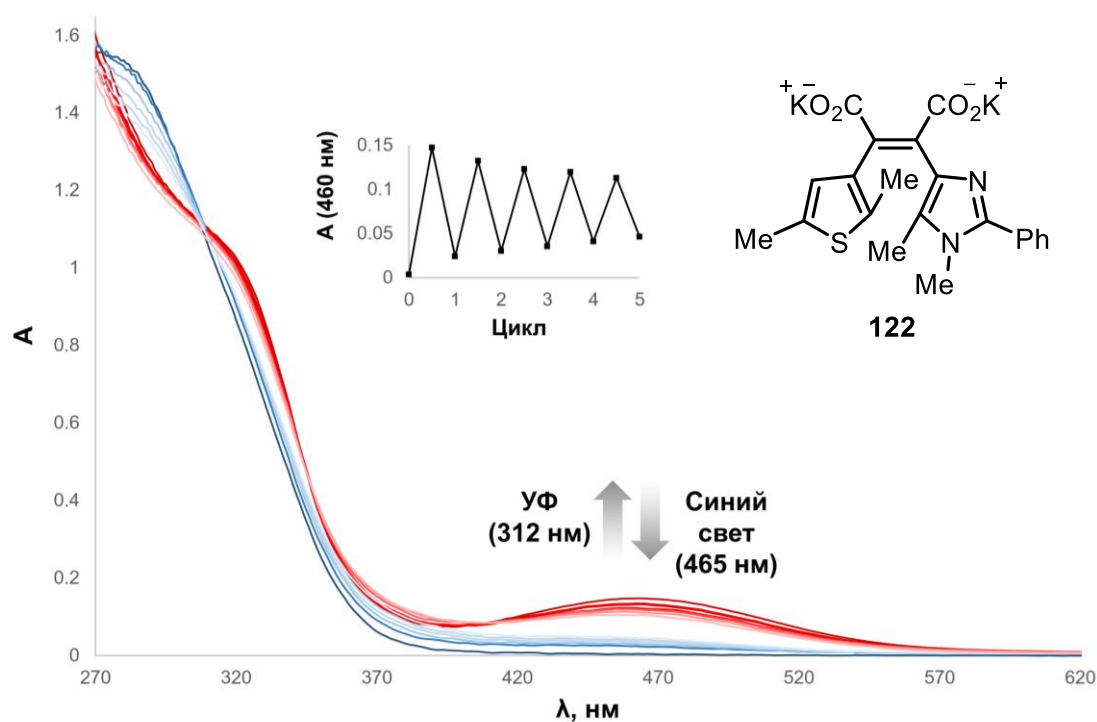


Рисунок 3.14. Спектр поглощения соли **122** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312 \text{ nm}$) и синим светом ($\lambda_{\text{ex}} = 465 \text{ nm}$) в H_2O (фосфатный буферный раствор, $c \approx 10^{-4} \text{ M}$).

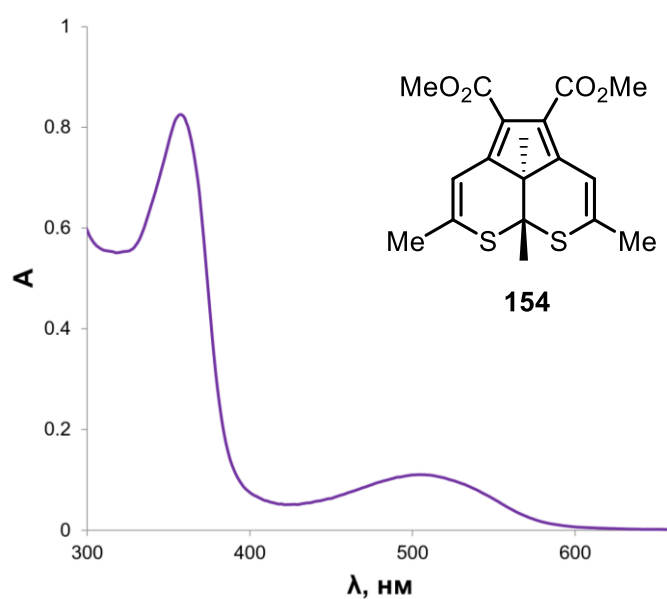


Рисунок 3.15. Спектр поглощения **154** в ацетонитриле ($c \approx 1.2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$).

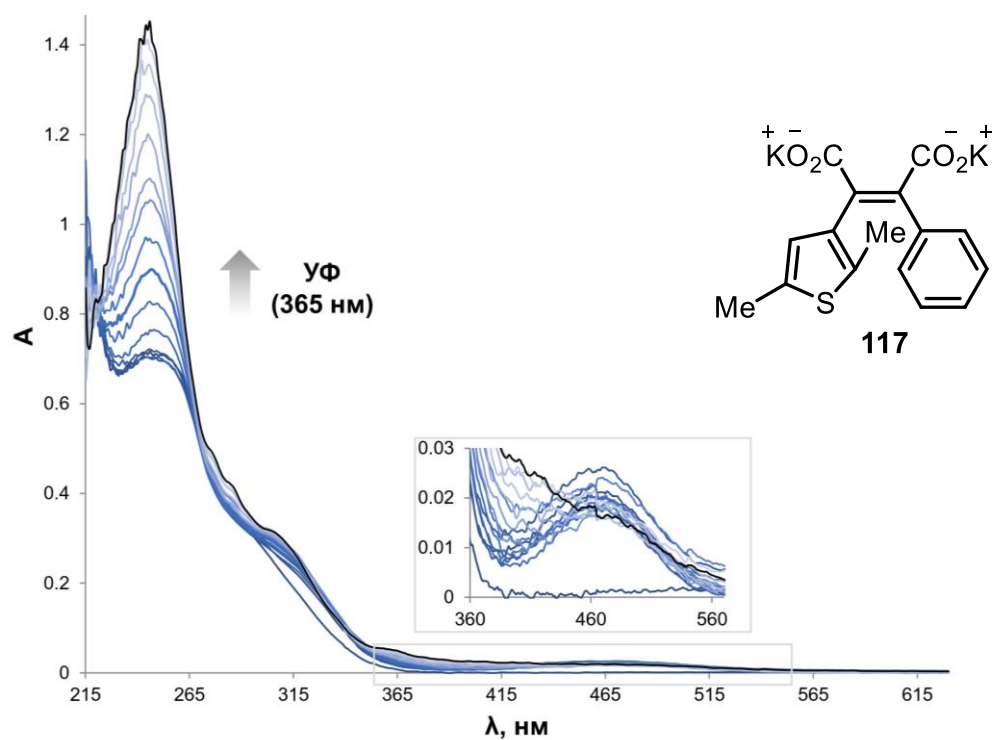


Рисунок 3.16. Спектр поглощения соли **117** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ М).

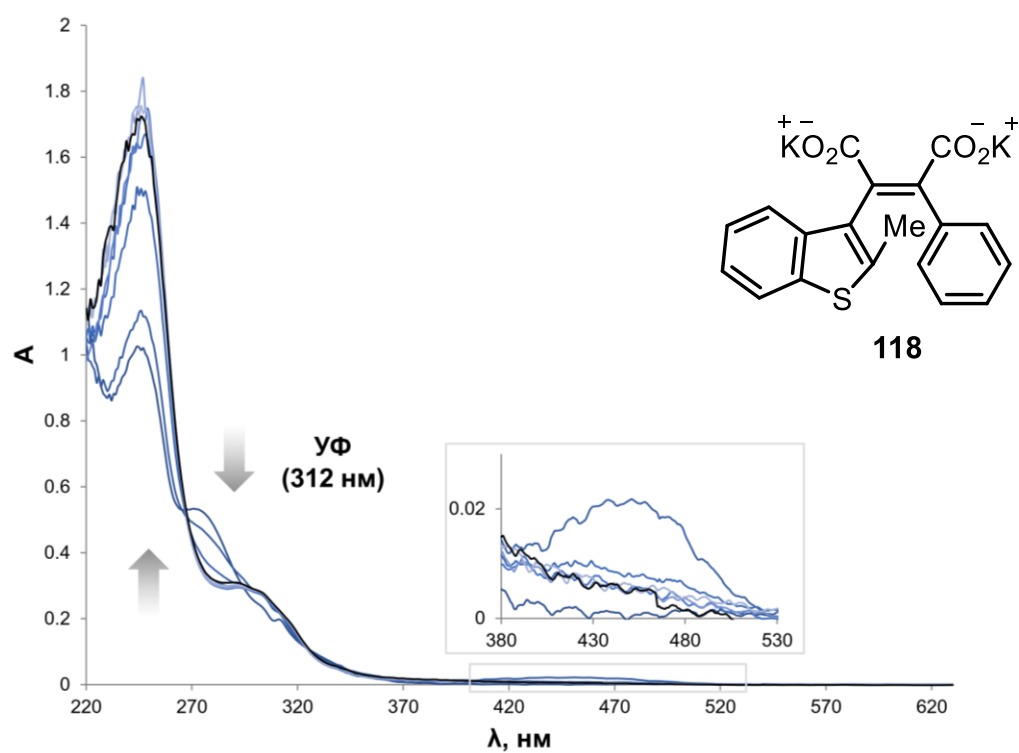


Рисунок 3.17. Спектр поглощения соли **118** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ М).

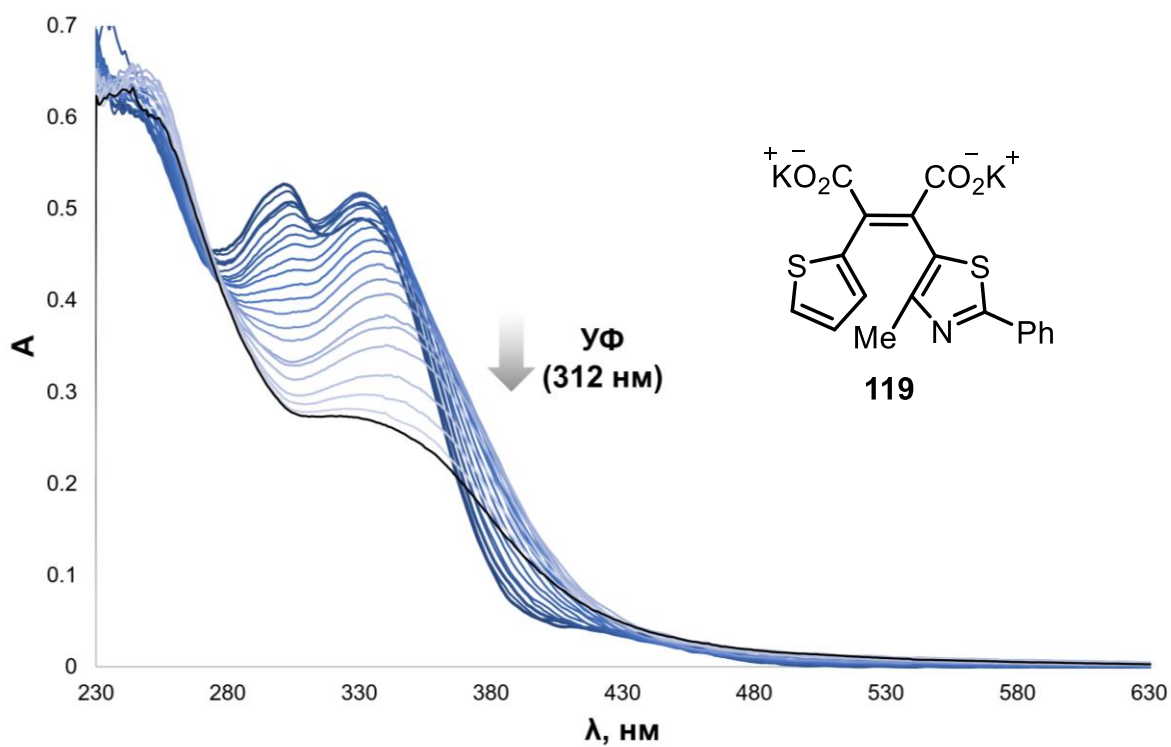


Рисунок 3.18. Спектр поглощения соли **119** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ М).

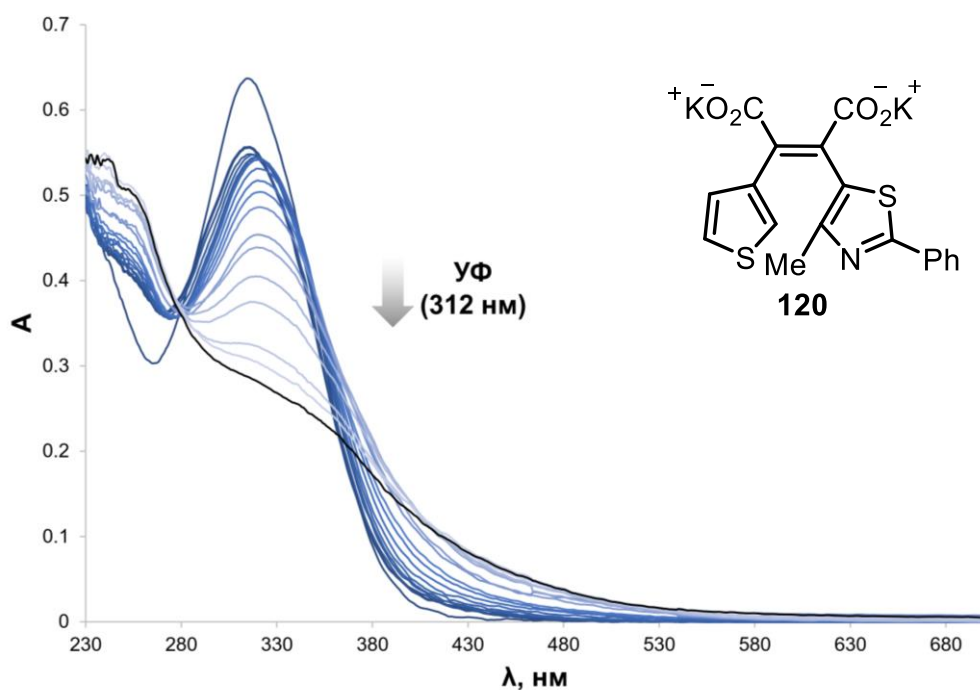
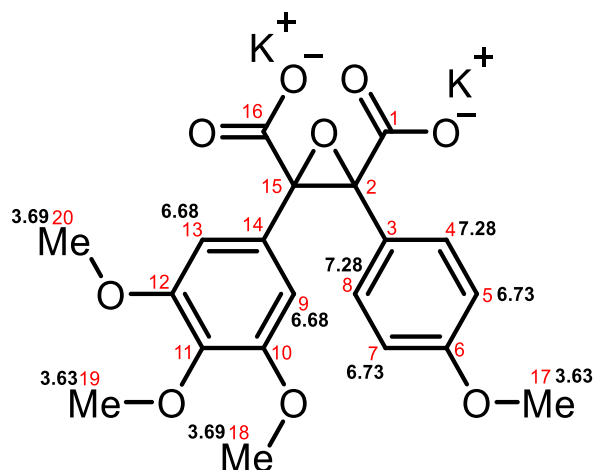


Рисунок 3.19. Спектр поглощения соли **120** при облучении УФ ($\lambda_{\text{ex}} = 312$ нм) в H_2O (фосфатный буферный раствор pH = 7, $c \approx 10^{-4}$ М).

Приложение 3

2D ЯМР корреляции для соединения 135

¹H ЯМР



¹³C ЯМР

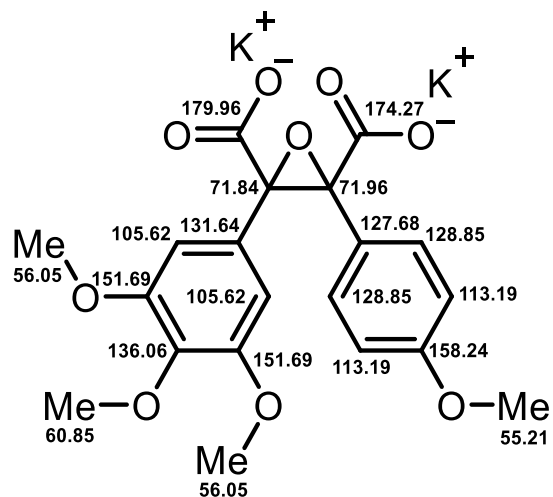


Таблица 3.1. Соотнесение сигналов ЯМР и 2D ЯМР корреляции для соединения 135.

№	¹ H	¹³ C	NOESY	HMBC
1	-	174.27		
2	-	71.96		2, 4, 8, 9, 13
3	-	127.68		3, 5, 7
4	7.28 (д, $J = 8.4$ Гц)	128.85	4, 5, 7	4, 2, 15
5	6.73 (д, $J = 8.4$ Гц)	113.19	5, 4, 17, 19	5, 7 5, 6 5, 3 5, 6
6	-	158.24		6, 5, 7, 17
7	6.73 (д, $J = 8.4$ Гц)	113.19	7, 8, 17, 19	7, 3, 5, 6
8	7.28 (д, $J = 8.4$ Гц)	128.85	8, 7, 9, 13	8, 2, 4, 15
9	6.68 (с)	105.62	9, 4, 8, 18, 20	9, 2, 10, 11, 12, 13, 14, 15
10	-	151.69		10, 9, 13, 18, 20
11	-	136.06		11, 9, 13, 19
12	-	151.69		12, 9, 13, 18, 20
13	6.68 (с)	105.62	13, 4, 8, 18, 20	13, 2, 9, 10, 11, 12, 14, 15
14	-	131.64		14, 9, 13
15	-	71.84		15, 4, 8, 9, 13
16	-	173.96		
17	3.63 (с)	55.21	17, 5, 7	17, 6
18	3.69 (с)	56.05	18, 9, 13	18, 10, 12
19	3.63 (с)	60.85	19, 5, 7	19, 11
20	3.69 (с)	56.05	20, 9, 13	20, 10, 12

Рисунок 3.20. ^1H – ^1H NOESY спектр 135.

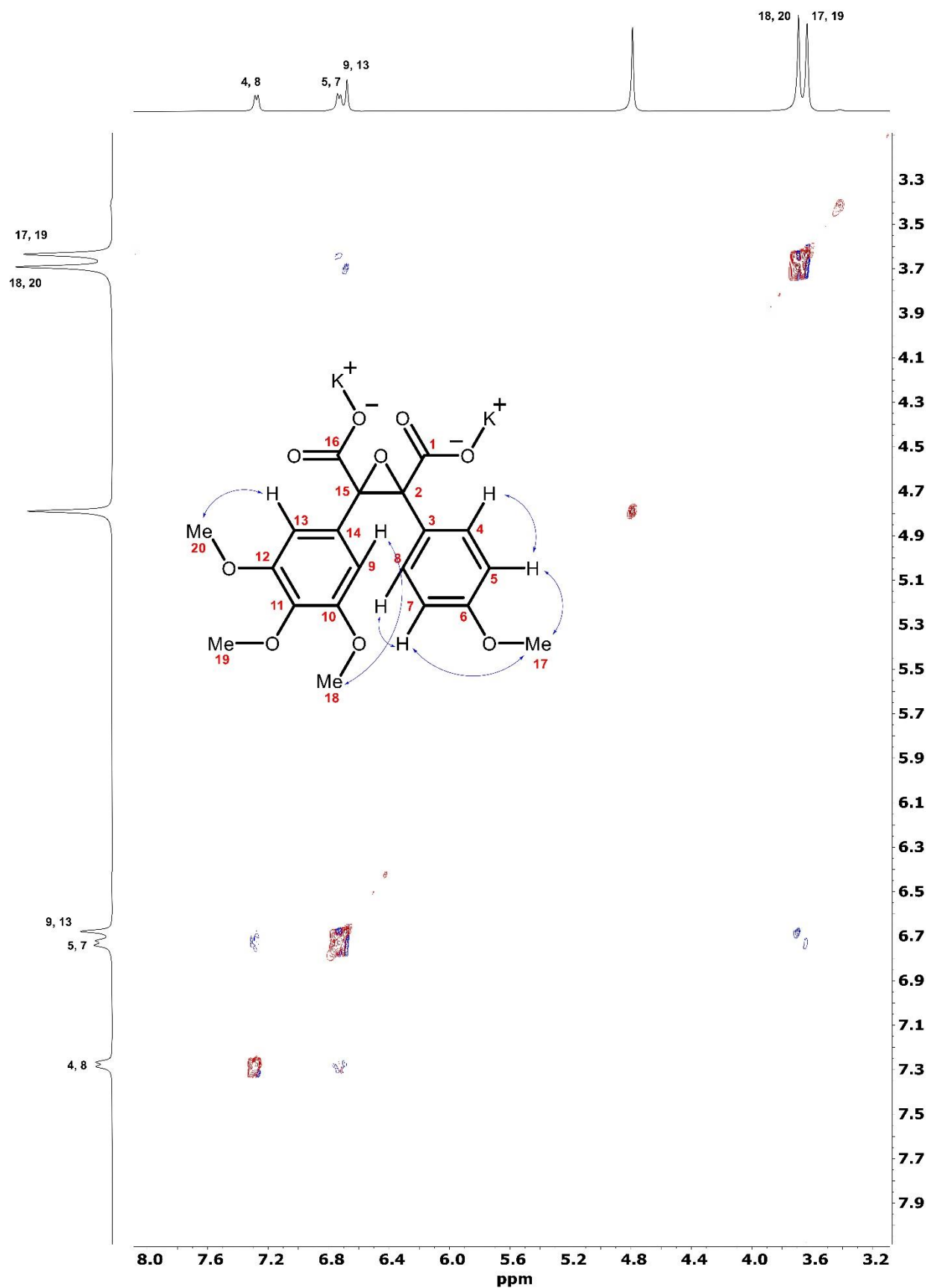


Рисунок 3.21. ^1H - ^{13}C HSQC спектр 135.

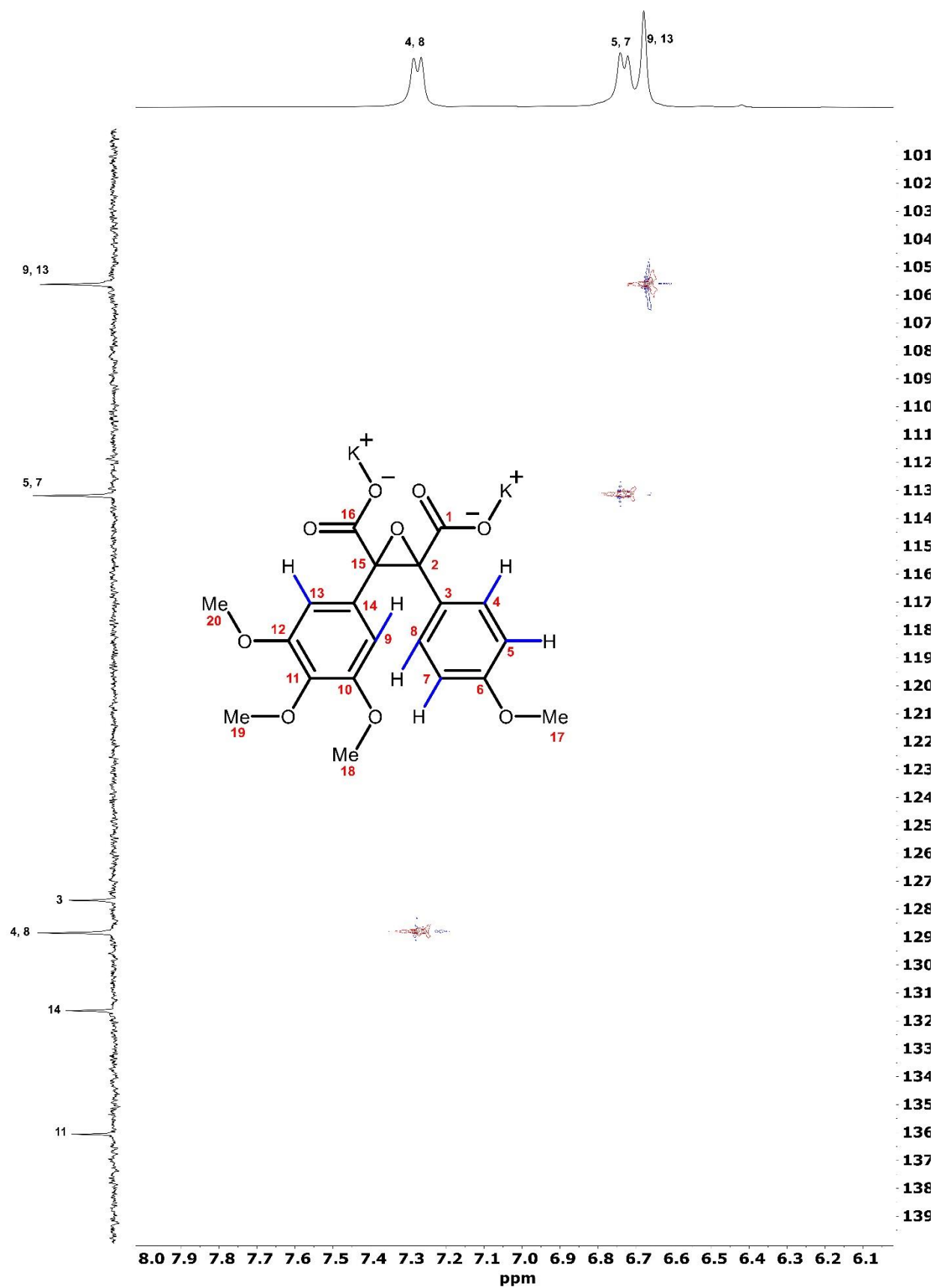
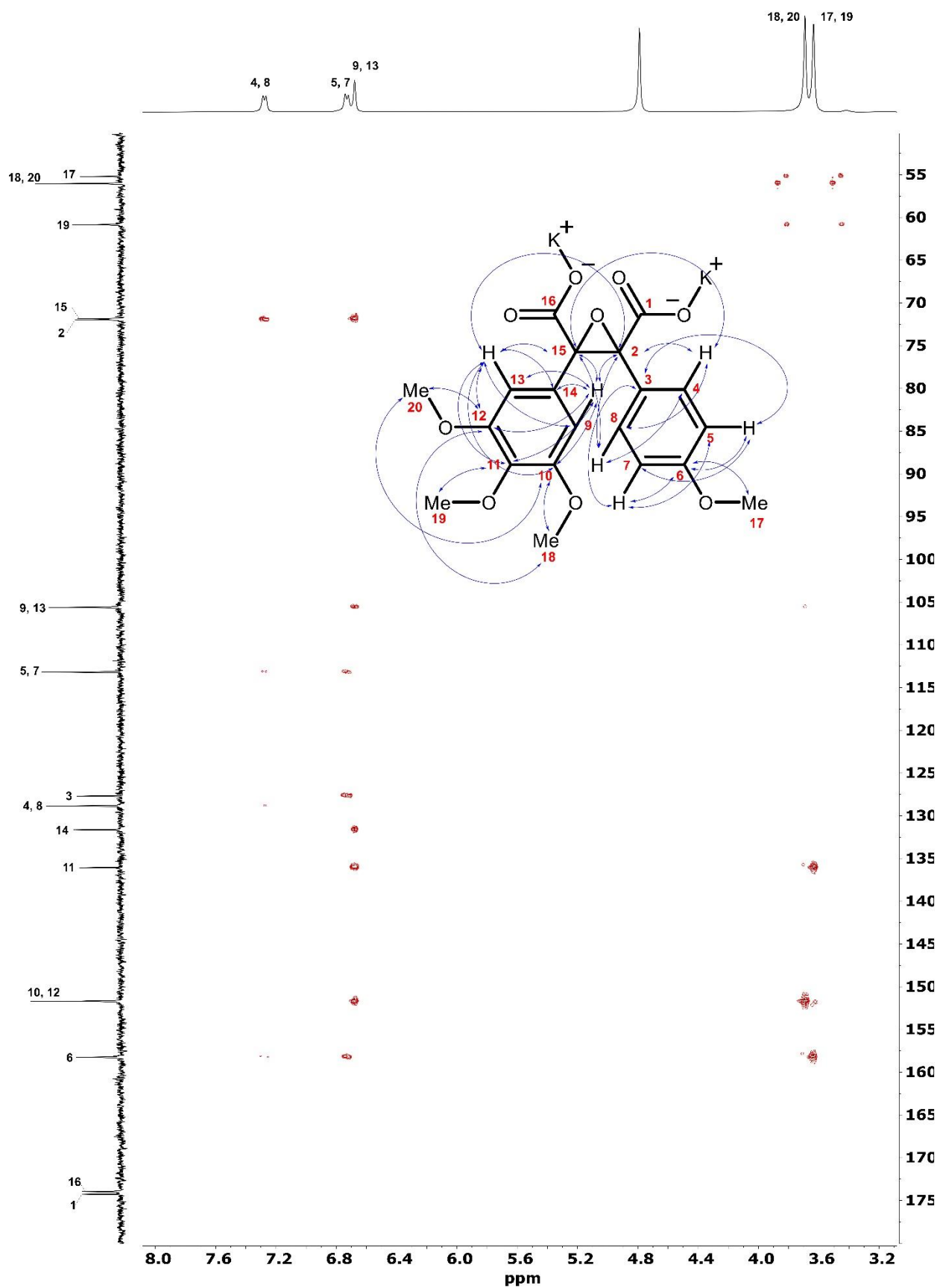


Рисунок 3.22. ^1H - ^{13}C HMBC спектр 135.



Приложение 4

DFT –расчёты

Таблица 3.2. Рассчитанные значения длины волны λ (нм) и сила осциллятора f для **93b** (M05-2X/6-31G(d)/PCM // TD-M05 /6-31G(d)/PCM уровень теории).

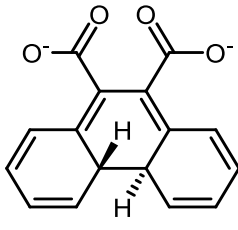
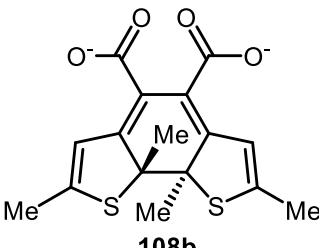
 93b	Возбуждённое состояние	λ , нм (f)
	1	489.98 (0.1406)
	2	395.78 (0.0237)
	3	369.76 (0.0533)
	4	365.30 (0.0099)
	5	359.35 (0.0120)
	6	345.49 (0.0891)
	7	308.36 (0.1593)
	8	306.69 (0.0320)
	9	306.31 (0.0014)
	10	285.83 (0.0264)

Таблица 3.3. Рассчитанные значения длины волны λ (нм) и сила осциллятора f для **108b** (M05-2X/6-31G(d)/PCM // TD-M05 /6-31G(d)/PCM уровень теории).

 108b	Возбуждённое состояние	λ , нм (f)
	1	438.72 (0.1628)
	2	355.68 (0.0542)
	3	339.23 (0.0154)
	4	336.04 (0.0435)
	5	333.82 (0.0043)
	6	332.37 (0.0006)
	7	305.23 (0.0099)
	8	289.00 (0.0001)
	9	279.50 (0.0011)
	10	279.21 (0.0037)

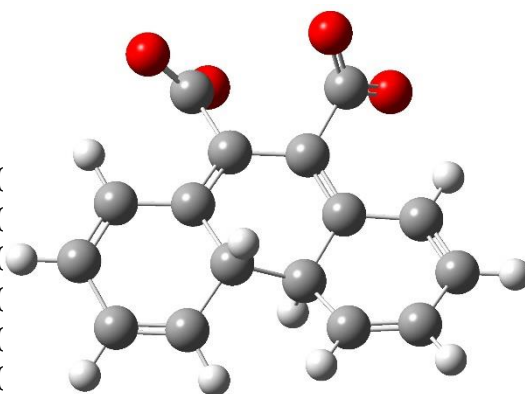
**Столбцы декартовых координат оптимизированной структуры для соединения
93b**

(MO5-2X / 6-31G(d) / PCM (вода))

Количество мнимых частот: 0

Рассчитанная полная энергия: -575266.1 ккал/моль

1	C	0.1747610	1.4419880	2.2716460
2	C	-0.0207100	0.7308120	0.9273310
3	C	-0.1747610	-1.4419880	2.2716460
4	C	0.0207100	-0.7308120	0.9273310
5	C	-0.1309280	1.4241840	-0.2381710
6	C	-0.3261530	0.6921160	-1.5566400
7	C	0.1309280	-1.4241840	-0.2381710
8	C	0.3261530	-0.6921160	-1.5566400
9	C	-0.1747610	2.8777550	-0.2773200
10	C	-0.0388670	3.5552680	-1.4370380
11	C	0.1415100	1.5096730	-2.7385420
12	C	0.2261350	2.8449150	-2.6827310
13	C	0.1747610	-2.8777550	-0.2773200
14	C	0.0388670	-3.5552680	-1.4370380
15	C	-0.1415100	-1.5096730	-2.7385420
16	C	-0.2261350	-2.8449150	-2.6827310
17	O	1.2087000	1.0921030	2.8901170
18	O	-0.6633240	2.3102340	2.6167070
19	O	0.6633240	-2.3102340	2.6167070
20	O	-1.2087000	-1.0921030	2.8901170
21	H	-1.4168590	0.5319310	-1.6748240
22	H	1.4168590	-0.5319310	-1.6748240
23	H	-0.2859370	3.3908800	0.6676110
24	H	-0.0552700	4.6383890	-1.4443260
25	H	0.3785140	0.9892710	-3.6592410
26	H	0.5257410	3.4141580	-3.5550260
27	H	0.2859370	-3.3908800	0.6676110
28	H	0.0552700	-4.6383890	-1.4443260
29	H	-0.3785140	-0.9892710	-3.6592410
30	H	-0.5257410	-3.4141580	-3.5550260

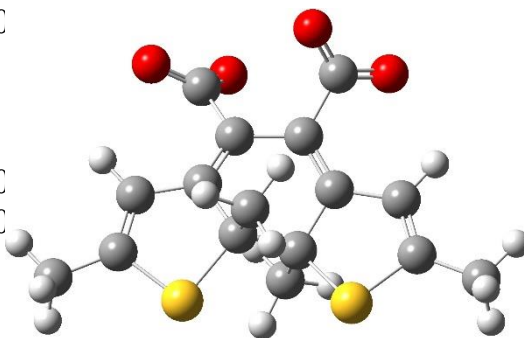


Столбцы декартовых координат оптимизированной структуры для соединения 108b (MO5-2X / 6-31G(d) / PCM (вода))

Количество мнимых частот: 0

Рассчитанная полная энергия: -1076519.5 ккал/моль

1	C	-0.7363920	1.4365920	-0.0139070
2	C	0.7364070	1.4365830	0.0139140
3	C	-1.4045230	0.2701900	0.1327240
4	C	-0.6314880	-1.0161800	0.4322360
5	C	1.4045220	0.2701720	-0.1327210
6	C	0.6314720	-1.0161940	-0.4322110
7	C	-2.8337050	0.0229270	0.0661320
8	C	-3.1848500	-1.2740160	0.0136000
9	S	-1.8035790	-2.3930550	0.0290620
10	C	2.8337010	0.0228980	-0.0661470
11	C	3.1848300	-1.2740500	-0.0136020
12	S	1.8035540	-2.3930680	-0.0290090
13	C	4.5635760	-1.8460590	0.0654530
14	C	-4.5635870	-1.8460280	-0.0655540
15	C	-0.3545020	-1.0654750	1.9439020
16	C	0.3544890	-1.0655130	-1.9438790
17	C	-1.4591920	2.7317160	-0.3799070
18	O	-0.9155970	3.3911280	-1.2988380
19	O	-2.5345060	2.9949480	0.2133620
20	C	1.4592230	2.7316960	0.3799140
21	O	2.5345340	2.9949200	-0.2133740
22	O	0.9156420	3.3911310	1.2988300
23	H	-3.5426490	0.8373470	0.0397720
24	H	3.5426520	0.8373130	-0.0398030
25	H	4.7726790	-2.4805410	-0.7993070
26	H	5.2999230	-1.0433260	0.0975600
27	H	4.6803230	-2.4637040	0.9594930
28	H	-4.6804050	-2.4632680	-0.9598660
29	H	-4.7725790	-2.4809120	0.7989350
30	H	-5.2999650	-1.0433050	-0.0972280
31	H	0.2889590	-0.2314470	2.2288180
32	H	-1.3050290	-0.9739030	2.4713190
33	H	0.1219550	-2.0016840	2.2320170
34	H	1.3050190	-0.9739540	-2.4712920
35	H	-0.1219700	-2.0017260	-2.2319770
36	H	-0.2889670	-0.2314870	-2.2288080



Были рассчитаны *Z/E*-изомеры для соединений **128**, **144**, **145** и **93**. Последний является калиевой солью 2,3-дифенималеата. Полученные результаты приведены в таблицах 3.4-3.7. Во всех случаях термодинамически предпочтительной оказалась *Z*-конфигурация изомеров.

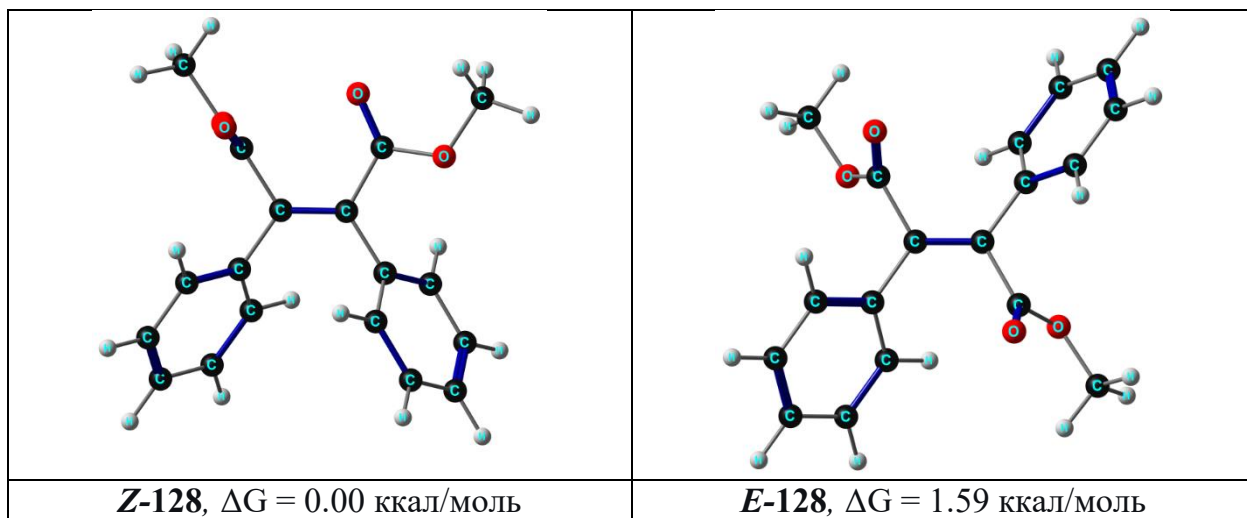


Рисунок 3.23. Оптимизированные структуры *Z/E*-изомеров соединения **128**.

Барьер вращения вокруг двойной связи C=C для перехода *Z*- в *E*-изомер составил 57 ккал/моль (Таблица 3.4). Высокое значение обусловлено частичным разрывом π -связи в переходном состоянии (Рисунок 3.24). При повороте *p*-орбитали перестают быть параллельными, что приводит к ослаблению π -взаимодействия и удлинению двойной связи C=C. Дополнительный вклад вносит стерическое отталкивание между заместителями. Переходное состояние изомеризации проведено путем сканирования двугранного угла C(Ph)-C=C-C(Ph) с шагом 5° в диапазоне 0 - 180° . Стартовой геометрией для оптимизации переходного состояния являлся максимум на кривой сканирования. Наличие единственной мнимой частоты, соответствующей вращению вокруг C=C, указывала на корректную локализацию переходного состояния.

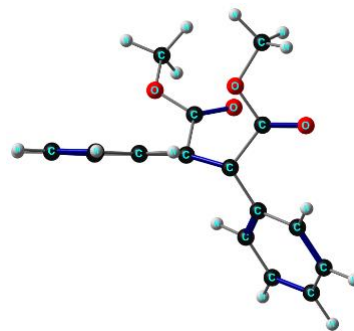


Рисунок 3.24

Таблица 3.4. Термодинамические параметры оптимизированных структур *Z*-/*E*-изомеров соединения **128**.

Термодинамические параметры, Hartree:	<i>Z</i> -128	TS	<i>E</i> -128
Сумма электронной и нулевой энергий	-996.163050	-996.074972	-996.160056
Сумма электронной и тепловой энергий	-996.142862	-996.055704	-996.139726
Сумма электронной и тепловой энтальпий	-996.141917	-996.054760	-996.138782
Сумма электронной и тепловой энергий Гиббса	-996.214223	-996.123191	-996.211689
Длина связи C=C, Å	1.33833	1.45628	1.33406
Относительная энергия Гиббса, ккал/моль	0.00	57.12	1.59

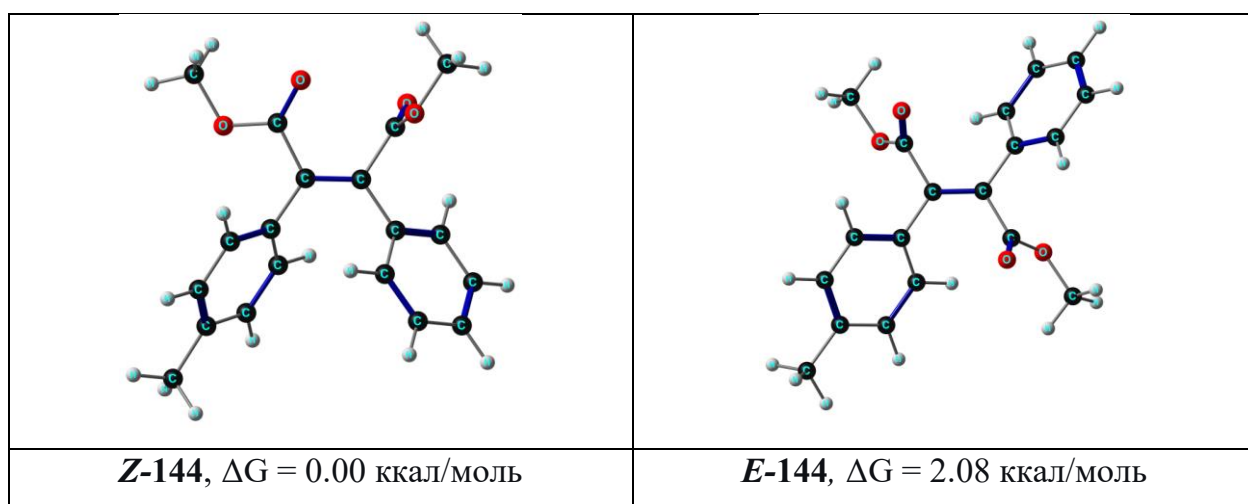


Рисунок 3.25. Оптимизированные структуры *Z*-/*E*-изомеров соединения **144**.

Таблица 3.5. Термодинамические параметры оптимизированных структур *Z*-/*E*-изомеров соединения **144**.

Термодинамические параметры, Hartree:	<i>Z</i> -144	<i>E</i> -144
Сумма электронной и нулевой энергий	-1035.396723	-1035.392880
Сумма электронной и тепловой энергий	-1035.375059	-1035.371089
Сумма электронной и тепловой энтальпий	-1035.374115	-1035.370145
Сумма электронной и тепловой энергий Гиббса	-1035.449015	-1035.445702
Относительная энергия Гиббса, ккал/моль	0.00	2.08

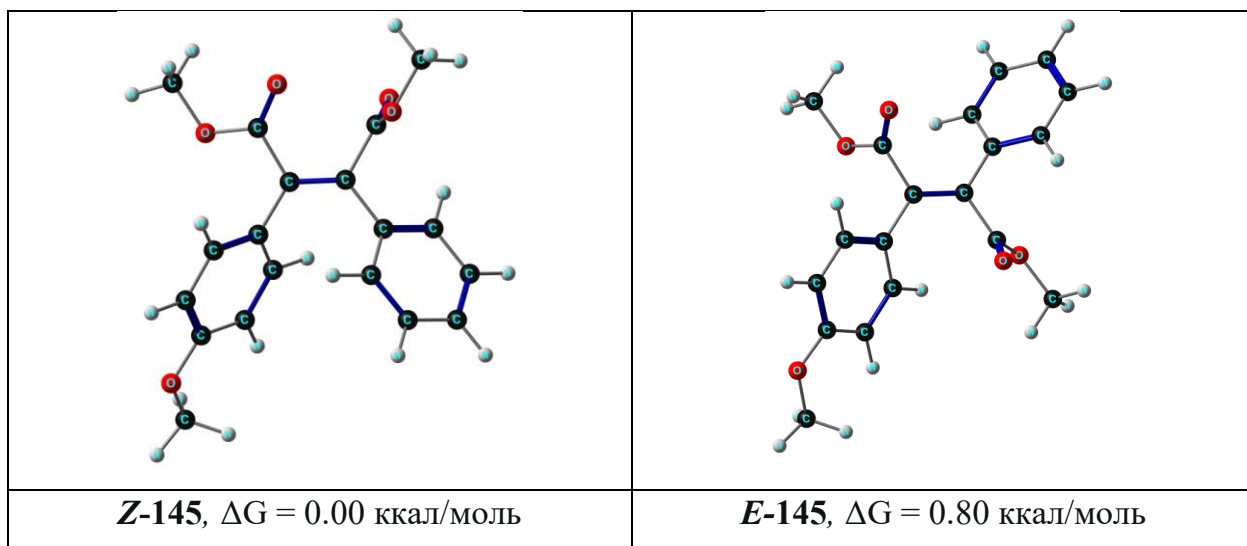


Рисунок 3.26. Оптимизированные структуры Z-/E-изомеров соединения 145.

Таблица 3.6. Термодинамические параметры оптимизированных структур Z-/E-изомеров соединения 145.

Термодинамические параметры, Hartree:	Z-145	E-145
Сумма электронной и нулевой энергий	-1110.605929	-1110.602944
Сумма электронной и тепловой энергий	-1110.583668	-1110.580283
Сумма электронной и тепловой энтальпий	-1110.582723	-1110.579339
Сумма электронной и тепловой энергий Гиббса	-1110.658804	-1110.657474
Относительная энергия Гиббса, ккал/моль	0.00	0.80

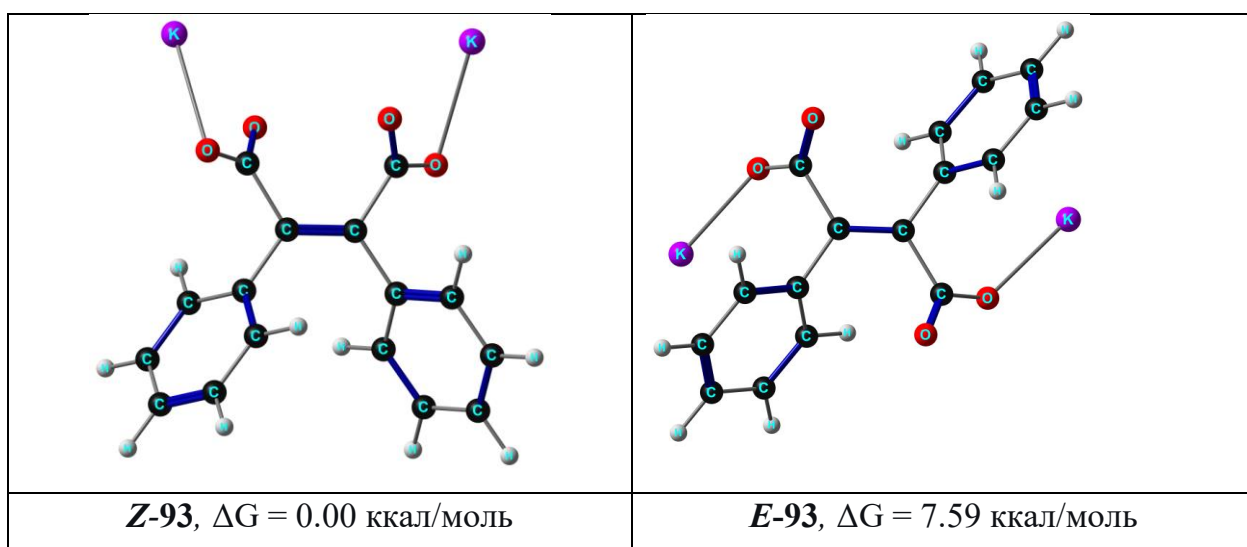


Рисунок 3.27. Оптимизированные структуры Z-/E-изомеров соли ДАМ 93.

Таблица 3.7. Термодинамические параметры оптимизированных структур *Z*-/*E*-изомеров соли ДАМ **93**.

Термодинамические параметры, Hartree:	<i>Z</i> -93	<i>E</i> -93
Сумма электронной и нулевой энергий	-2116.451767	-2116.442742
Сумма электронной и тепловой энергий	-2116.431128	-2116.422371
Сумма электронной и тепловой энтальпий	-2116.430184	-2116.421427
Сумма электронной и тепловой энергий Гиббса	-2116.506758	-2116.494666
Относительная энергия Гиббса, ккал/моль	0.00	7.59

Для выявления доминирующих электронных вкладов в стабилизацию изомеров выполнен NBO-анализ (Natural Bond Orbital, версия 3.1) для соединения **128** (Рисунок 3.28). В качестве параметра оценки использовалась энергия стабилизации второго порядка $E(2)$, характеризующая взаимодействие между донорной (занятой) и акцепторной (разрыхляющей) орбиталями. Расчёт проводился на том же уровне расчёта, что и оптимизация геометрии.

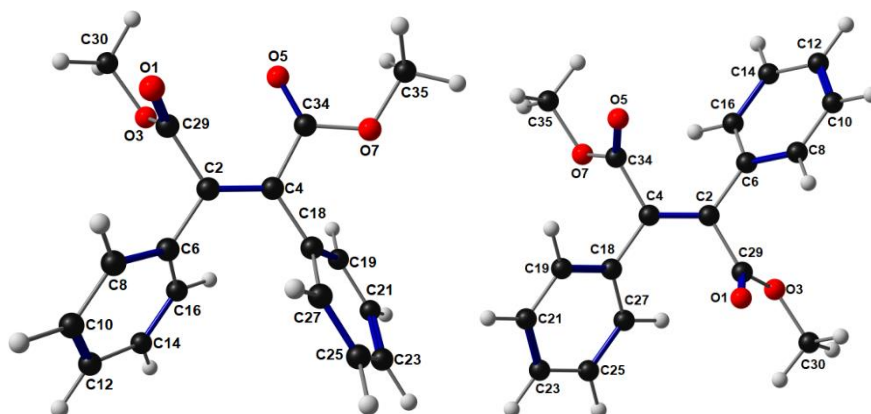


Рисунок 3.28. Структуры *Z*-/*E*-изомеров соединения **128**.

Среди всех рассмотренных орбитальных взаимодействий особый интерес представляет вклад π $C_{(2)}-C_{(4)} \rightarrow \pi^*$ $O_{(5)}-C_{(34)}$, поскольку именно он является отличительным для *E*- и *Z*-изомеров. В *Z*-конфигурации величина $E(2)$ для данного взаимодействия составляет 23.46 ккал/моль, что заметно выше, чем в *E*-**128** (5.40 ккал/моль), что указывает на его преимущественный вклад в стабилизацию *Z*-изомера.

Таблица 3.8. Основные донорно-акцепторные взаимодействия и их вклады в стабилизацию *E*-, *Z*-изомеров в (NBO, E (2)) в **128**.

Донор → *Акцептор	<i>Z</i> -128, E ⁽²⁾ , ккал/моль	Донор → *Акцептор	<i>E</i> -128, E ⁽²⁾ , ккал/моль
$\pi C_{(2)}-C_{(4)} \rightarrow \pi^* O_{(5)}-C_{(34)}$	23.46	$\pi C_{(2)}-C_{(4)} \rightarrow \pi^* O_{(5)}-C_{(34)}$	5.40
$\pi C_{(6)}-C_{(8)} \rightarrow \pi^* O_{(10)}-C_{(12)}$	33.17	$\pi C_{(6)}-C_{(16)} \rightarrow \pi^* C_{(8)}-C_{(10)}$	32.82
$\pi C_{(6)}-C_{(8)} \rightarrow \pi^* C_{(14)}-C_{(16)}$	32.51	$\pi C_{(6)}-C_{(16)} \rightarrow \pi^* C_{(12)}-C_{(14)}$	34.11
$\pi C_{(10)}-C_{(12)} \rightarrow \pi^* C_{(6)}-C_{(8)}$	36.48	$\pi C_{(8)}-C_{(10)} \rightarrow \pi^* C_{(6)}-C_{(16)}$	35.84
$\pi C_{(10)}-C_{(12)} \rightarrow \pi^* C_{(14)}-C_{(16)}$	33.37	$\pi C_{(8)}-C_{(10)} \rightarrow \pi^* C_{(12)}-C_{(14)}$	35.03
$\pi C_{(14)}-C_{(16)} \rightarrow \pi^* C_{(6)}-C_{(8)}$	35.21	$\pi C_{(12)}-C_{(14)} \rightarrow \pi^* C_{(6)}-C_{(16)}$	36.25
$\pi C_{(14)}-C_{(16)} \rightarrow \pi^* C_{(10)}-C_{(12)}$	35.40	$\pi C_{(12)}-C_{(14)} \rightarrow \pi^* C_{(8)}-C_{(10)}$	34.44
$\pi C_{(18)}-C_{(27)} \rightarrow \pi^* C_{(19)}-C_{(21)}$	33.99	$\pi C_{(8)}-C_{(27)} \rightarrow \pi^* C_{(19)}-C_{(21)}$	32.82
$\pi C_{(18)}-C_{(27)} \rightarrow \pi^* C_{(23)}-C_{(25)}$	34.44	$\pi C_{(8)}-C_{(27)} \rightarrow \pi^* C_{(23)}-C_{(25)}$	34.12
$\pi C_{(19)}-C_{(21)} \rightarrow \pi^* C_{(18)}-C_{(27)}$	35.77	$\pi C_{(19)}-C_{(21)} \rightarrow \pi^* C_{(18)}-C_{(27)}$	35.84
$\pi C_{(19)}-C_{(21)} \rightarrow \pi^* C_{(23)}-C_{(25)}$	35.25	$\pi C_{(19)}-C_{(21)} \rightarrow \pi^* C_{(23)}-C_{(25)}$	35.03
$\pi C_{(23)}-C_{(25)} \rightarrow \pi^* C_{(18)}-C_{(27)}$	35.88	$\pi C_{(23)}-C_{(25)} \rightarrow \pi^* C_{(18)}-C_{(27)}$	36.25
$\pi C_{(23)}-C_{(25)} \rightarrow \pi^* C_{(19)}-C_{(21)}$	34.59	$\pi C_{(23)}-C_{(25)} \rightarrow \pi^* C_{(19)}-C_{(21)}$	34.45
LP2 O ₍₁₎ → σ* C ₍₂₎ -C ₍₂₉₎	25.76	LP2 O ₍₁₎ → σ* C ₍₂₎ -C ₍₂₉₎	25.77
LP2 O ₍₁₎ → σ* O ₍₃₎ -C ₍₂₉₎	40.31	LP2 O ₍₁₎ → σ* O ₍₃₎ -C ₍₂₉₎	41.63
LP1 O ₍₃₎ → σ* O ₍₁₎ -C ₍₂₉₎	10.47	LP1 O ₍₃₎ → σ* O ₍₁₎ -C ₍₂₉₎	9.96
LP2 O ₍₃₎ → π* O ₍₁₎ -C ₍₂₉₎	74.38	LP2 O ₍₃₎ → π* O ₍₂₎ -C ₍₂₉₎	70.86
LP2 O ₍₅₎ → σ* C ₍₄₎ -C ₍₃₄₎	24.54	LP2 O ₍₅₎ → σ* C ₍₄₎ -C ₍₃₄₎	25.77
LP2 O ₍₅₎ → σ* O ₍₇₎ -C ₍₃₄₎	39.51	LP2 O ₍₅₎ → σ* O ₍₇₎ -C ₍₃₄₎	41.64
LP2 O ₍₇₎ → π* O ₍₅₎ -C ₍₃₄₎	72.65	LP2 O ₍₇₎ → π* O ₍₅₎ -C ₍₃₄₎	70.85

Это взаимодействие отражает перенос электронной плотности с π -орбитали этиленового мостика на разрыхляющую π^* -орбиталь сложноэфирной группы и реализуется только при определённом взаимном расположении заместителей, характерном для *s-cis* Z-конфигурации (Рисунок 3.29).

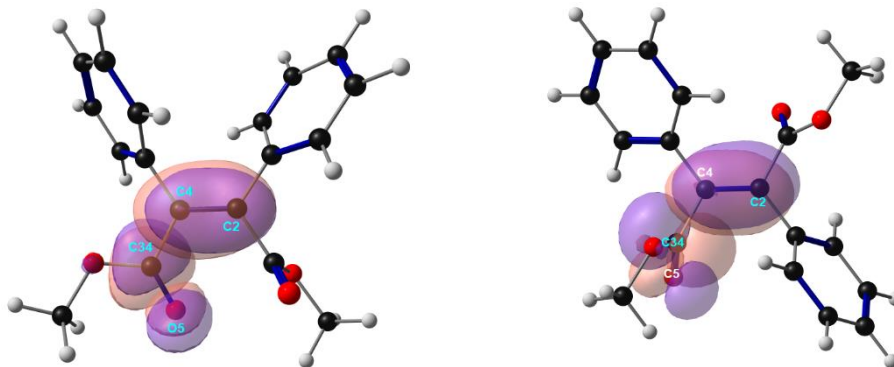


Рисунок 3.29. Изоповерхность донорно-акцепторного взаимодействия π $C_{(2)}-C_{(4)} \rightarrow \pi^*$ $O_{(5)}-C_{(34)}$ Z-/E-изомеров соединения **128**.

Помимо электронных эффектов, анализ топологии электронной плотности (квантовой теории атомов в молекулах - QTAIM) указывает на значимость стерических факторов [166]. Между карбонильным кислородом одной сложноэфирной группы и углеродным атомом другой обнаружена критическая точка связывания с положительной плотностью электронной энергии. Наличие такой точки свидетельствует о дополнительном стабилизирующем контакте между сложноэфирными фрагментами, который реализуется преимущественно в Z-конфигурации и вносит вклад в её термодинамическое предпочтение. Дополнительно выявлена кольцевая критическая точка, образованная пятью атомами. Её наличие свидетельствует о формировании псевдоциклической структуры, стабилизированной нековалентными взаимодействиями, что подтверждает кооперативный характер контактов между сложноэфирными фрагментами.

Таблица 3.9. Параметры критических точек по данным анализа QTAIM для **Z-128**.

Тип точки	Атомы / Кол-во	ρ , а.е.	$\nabla^2\rho$, а.е.	ε
BCP	O_5-C_{29}	+0.016951	+0.067038	+0.811537
RCP	5	+0.016472	+0.080205	-

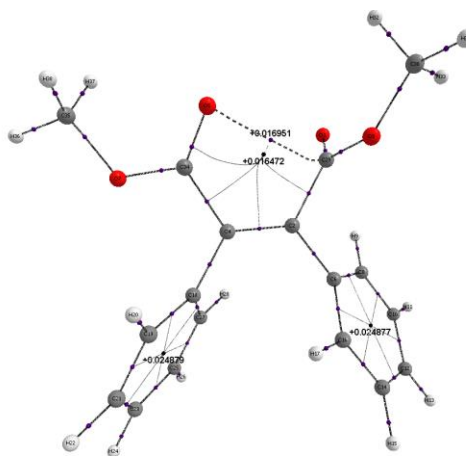


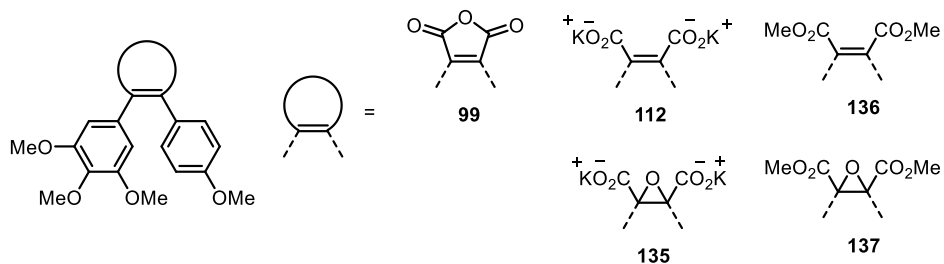
Рисунок 3.30. Критические точки связи и кольцевая критическая точка в структуре **Z-128** в оптимизированной структуре *Z*-изомера по данным QTAIM.

Таким образом, анализ NBO и QTAIM показал, что стабилизация *Z*-изомера обусловлена совместным действием электронных и нековалентных факторов. Сочетание этих факторов обеспечивает термодинамическое предпочтение *Z*-конфигурации.

Особенностью стабильности *Z*-изомера калиевой соли служит пространственная близость двух сложноэфирных фрагментов приводящая к сближению обоих катионов, что обеспечивает взаимоусиливающую электростатическую стабилизацию.

Приложение 5

Таблица 3.10. Цитотоксичность аналогов комбретастина А-4.^a



Соединения	Оценка IC ₅₀ , мМ					
	A375	NCI-H1975	SKOV3	OVCAR5	MCF-7	hFB-hTERT
99	15.0 ± 1.4	22.5 ± 1.9	22.2 ± 2.1	23.7 ± 2.0	10.5 ± 1.3	> 25
112	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
135	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
136	17.3 ± 1.5	> 25	> 25	> 25	17.1 ± 1.6	> 25
137	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
Доцетаксел	0.0022 ± 0.0001	0.0035 ± 0.0004	> 0.01	0.0061 ± 0.0005	0.0016 ± 0.0002	0.0084 ± 0.0007

^a Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-анализа через 72 часа после обработки.