

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Прима Дарья Олеговна

**НОВЫЕ АЗА-ГЕТЕРОЦИКЛЫ
НА ОСНОВЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ 1,2-ДИАМИНОАРЕНОВ:
СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н

Зибарев Андрей Викторович

Новосибирск – 2019

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Синтез аза-гетероциклов на основе 1,2-диаминоаренов и их некоторые биологические свойства (обзор литературы)	13
1.1. Синтез	14
1.1.1. Азолы	14
1.1.1.1. Диазолы	14
1.1.1.2. Триазолы	23
1.1.1.3. Тиа(селена)диазолы	24
1.1.2. Диазины	26
1.1.3. Диазепины	29
1.2. Биологическая активность	31
1.2.1. Противогрибковая и противовирусная активность	31
1.2.2. Противовоспалительная активность	32
1.2.3. Цитотоксичность и апоптоз	32
1.3. Заключение	35
Глава 2. Результаты и их обсуждение	37
2.1. Синтез аза-гетероциклов – на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов	37
2.1.1. Бициклические соединения	38
2.1.1.1. Синтез исходных соединений: 1,2-диаминоарены, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолы, их 5,6-диамино- и некоторые другие производные	38
2.1.1.2. 1,3-Диазолы	43
2.1.1.3. 1,2,3-Триазолы	47
2.1.1.4. 1,4-Диазины	49
2.1.1.5. 1,5-Диазепины	49
2.1.2. Трициклические соединения	51

2.1.3. Заключение	55
2.2. Цитотоксическая и апоптозная активность синтезированных соединений.....	55
Глава 3. Экспериментальная часть	69
3.1. Исходные соединения, реагенты и растворители.....	69
3.2. Методы исследования	69
3.2.1. Спектральные и аналитические методы	69
3.2.2. Рентгеноструктурный анализ	70
3.3. Методики синтезов	74
3.4. Определение биологической активности	92
3.4.1. Определение цитотоксичности и апоптозной активности	92
3.4.2. Клеточные культуры для вестерн-блоттинга	93
3.4.3. Реактивы и другие материалы для вестерн-блоттинга	93
3.4.4 Антитела	95
3.4.5. Вестерн-блоттинг	95
3.4.6. Измерение субстратной активности каспаз	96
Основные результаты и выводы	98
Список литературы	99
Приложение	114

Список сокращений

ВдВ	ван-дер-ваальсов (радиус)
ГХ-МС	газовая хроматография – масс-спектрометрия
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ИК	инфракрасный
МВ	микроволновое (излучение), микроволновый (реактор)
мд	миллионная доля
МС	масс-спектрометрия
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ФЛ	флуоресцентная спектроскопия
ЭА	элементный анализ
ЭСП	электронная спектроскопия поглощения в ультрафиолетовой и видимой области
ЭУ	электронный удар
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ас	ацетил
AhR	aryl hydrocarbon receptor (рецептор ароматических углеводородов)
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre (Кембриджский центр кристаллографических данных)
DFT	density functional theory (теория функционала плотности)
Et	этил
HIF	hypoxia-inducible factor (гипоксия-индуцируемый фактор)

IC ₅₀	средняя ингибирующая концентрация вещества
Me	метил
μM	микромоль
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил
PAS	Per-Arnt-Sim (структурно-подобный лиганд-связывающему домену AhR рецептора)
PPA	полифосфорная кислота
Pu	пиридин

Введение

Актуальность темы исследования

Дизайн и синтез новых веществ с заданными эффективными терапевтическими свойствами по отношению к социально-значимым заболеваниям – одна из наиболее актуальных проблем современной органической химии. В частности, необходимость специальной общенациональной программы борьбы с онкологическими заболеваниями отмечена в недавнем послании Президента РФ Федеральному собранию. Для химиотерапии онкологических заболеваний наиболее перспективны вещества, вызывающие апоптоз (то есть отличную от некроза генетически запрограммированную смерть [1, 2]) раковых клеток.

В последнюю четверть века для создания потенциальных и / или реальных лекарств успешно применяются синтетические фторорганические соединения. В настоящее время 20 % всех лекарств на глобальном фармацевтическом рынке содержат фтор [3, 4, 5] (примечательно, что немногочисленные природные фторорганические вещества токсичны для человека и животных [6, 7, 8]).

В целом фторсодержащие соединения проявляют лучшую метаболическую стабильность и более эффективное проникновение через мембраны клеток, чем их нефторированные аналоги [9, 10, 11]. На ранних этапах исследований основное внимание привлекали частично фторированные вещества, в последнее время большой интерес вызывают полифторированные соединения, в том числе ароматические [12-21]. Важно, что органические производные других галогенов, включая смешанные (одновременно содержащие, например, атомы F и Cl), также перспективны для их применения в медицине [22].

Обычно фторсодержащие соединения для биомедицинских применений получают прямым фторированием углеводородных производных. В целом, этот способ малоэффективен так как отличается низкой селективностью и требует больших затрат как временных, так и материальных ресурсов [11]. Альтернативой может быть селективное дефторирование сравнительно легко доступных полифторированных соединений.

В углеводородном ряду большую группу биологически активных веществ образуют аза-гетероциклы: 1,3-бензодиазолы (бензимидазолы), 1,2,3-бензотриазолы, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолы, 1,4-бензодиазины (хиноксалины) и 1,5-бензодиазепины [23, 24, 25]. В ряду полифторзамещенных соединений эти вещества изучены сравнительно слабо, а их биологическая активность практически не исследована. В связи с этим тема

настоящего исследования – «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства», несомненно, актуальна. Целевые вещества исследования – бициклические $n-6$ и трициклические $n-6-n'$ системы, в которых 6 – фторированный бензольный цикл; а $n, n' = 5, 6, 7$ – 1,3-диазольный, 1,2,3-триазольный, 2,1,5-тиа(селена)дiazольный, 1,4-диазинный и 1,5-дiazепиновый циклы, включая гибридные системы ($n \neq n'$). Под «некоторыми свойствами», помимо химических, структурных и спектральных, понимается апоптозная противораковая активность этих веществ. Масштаб задачи таков, что ее полное решение, выходящее, конечно, далеко за рамки данного квалификационного исследования, приведет к созданию нового научного направления в фундаментальной органической химии и ее биомедицинских приложениях в области социально значимых заболеваний, в нашем случае – раковых.

Степень разработанности темы

Среди целевых фторсодержащих бициклических $n-6$ веществ относительно изучена химия лишь 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов и 1,4-бензодиазинов. Остальные бициклические производные исследованы намного слабее, а трициклические $n-6-n'$ соединения до настоящей работы были неизвестны. Биологическая активность всех этих веществ фактически не изучалась. Таким образом, тема данного исследования разработана мало и, по сути, является новой и оригинальной.

Цели работы – синтез новых аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов и поиск среди них веществ с апоптозной противораковой активностью.

Научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость

Научная новизна работы заключается в синтезе ранее неизвестных химических соединений и установлении способности некоторых из них, а также ранее описанных родственных веществ, вызывать апоптоз раковых клеток. Научная новизна для собственно органической химии выражается в том, что синтезированы неизвестные прежде представители аза-гетероциклов – производных полифторированных 1,2-диаминоаренов, имеющих бициклическую структуру $6-n$, в которой 6 – полифторированное бензольное кольцо, $n = 5$ – 1,3-дiazольный, 1,2,3-триазольный и 1,2,5-тиа(селена)дiazольный циклы; $n = 6$ – 1,4-диазинный цикл; $n = 7$ – 1,5-дiazепиновый цикл; а также, в ряде случаев, их полихлорированные и смешанные (содержащие одновременно атомы F и Cl) аналоги.

Впервые синтезированы соединения, имеющие линейную или угловую трициклическую n - 6 - n' структуру (смысл n , n' – тот же), включая гибридные вещества ($n \neq n'$). Впервые синтезировано аналогичное трициклическое 5 - 6 - $5'$ производное, в котором 5 – $1,3,2$ -диоксаборольный, а $5'$ – $1,2,5$ -тиадиазольный циклы.

Впервые показана возможность в условиях реакции Бахвальда-Хартвига синтеза полифторированных $1,3$ -бензодиазолов непосредственно из полифторированных аминобензолов (анилинов).

Научная новизна для биомедицинских приложений органической химии состоит в том, что впервые обнаружена способность некоторых фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов, в частности, $1,3$ -бензодиазолов, $1,2,3$ -бензотриазолов и $2,1,3$ -бензоселенадиазолов вызывать апоптоз клеток рака гортани Her2 (изучение трициклических соединений продолжается, выходя за рамки данной работы). При этом их цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам является низкой.

Основная теоретическая значимость работы для органической химии связана с дизайном и синтезом трициклических n - 6 - n' соединений (n , n' = указанные выше 5 -, 6 - и 7 -членные аза-гетероциклы), а также $1,3,2$ -диоксаборольного производного, представляющих новые гетероциклические системы. Для биомедицинских приложений органической химии она состоит в том, что обнаруженная способность изученных соединений вызывать апоптоз раковых клеток, причем не каспазным путем, на фоне их низкой цитотоксичности для нормальных клеток, может использоваться для дизайна новых противораковых средств. Диоксаборольные производные могут применяться в дизайне новых средств, пригодных одновременно как для химио-, так и для радиотерапии рака.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в разработке новых синтетических протоколов, позволяющих получать в аналитически чистом виде различные полифторированные (а также полихлорированные и смешанные – содержащие одновременно атомы F и Cl) бензо-аннелированные аза-гетероциклы для дальнейшего изучения или применения. В частности, синтезированные производные с тиа(селена)диазольными циклами – крипто-формы ранее неизвестных ди- и тетра-аминов, имеющие очевидные перспективы применения в химическом синтезе. Молекулярные и кристаллические структуры 16 синтезированных соединений, установленные методом РСА, депонированы в Кембриджском центре структурных данных и могут использоваться как в химических, так и в биомедицинских исследованиях – в последнем случае при

теоретическом изучении взаимодействия веществ с рецепторами с применением молекулярного докинга.

Методология и методы исследования

Подходы, использованные в настоящей работе, включают: молекулярный дизайн и химический синтез целевых соединений, и экспериментальное исследование их структурных и спектральных свойств и цитотоксичности по отношению к раковым и нормальным клеткам с особым вниманием к апоптозу раковых клеток. Оригинальная особенность химического синтеза: получение большой группы целевых соединений с различными аза-гетероциклами из единственного исходного вещества – пентафторанилина.

Методы химического синтеза, примененные в данной работе, охватывают реакции конденсации и нуклеофильного замещения; молекулярного дизайна – компьютерное (*in silico*) моделирование взаимодействия субстрата и рецептора для сайта связывания домена PAS (структурно-подобного домену рецептора AhR, являющегося ключевым регулятором транскрипционной экспрессии цитохрома P450); установления строения синтезированных веществ – РСА, ЯМР, МС, ЭСП и ФЛ; определения чистоты синтезированных веществ – ЭА; изучения цитотоксичности и апоптозной активности – двойное ФЛ окрашивание; изучения механизма апоптоза – вестерн-блоттинг.

Данные подходы и методы полностью соответствуют целям и задачам исследования и гарантированно обеспечивают надежность получаемых результатов.

Положения, выносимые на защиту

В ходе научного исследования, синтезированы и полностью структурно охарактеризованы новые фторированные бициклические соединения – 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолы, 1,4-бензодиазины и 1,5-бензодиазепины и их хлорсодержащие (в ряде случаев – полихлорированные или одновременно имеющие атомы Cl и F) аналоги. Полифторированные 1,5-бензодиазепины до настоящей работы не были известны.

Выделены и охарактеризованы фторированные трициклические n-6-n' соединения, включая гибридные ($n \neq n'$), как линейного, так и углового строения, в которых бензольный цикл аннелирован с различными аза-гетероциклами.

Показана общность подхода к синтезу гибридных фторсодержащих трициклических 5-6-5' соединений линейного строения, выходящая за рамки

аза-гетероциклов – получено и структурно охарактеризовано соединение, бензольный цикл которого аннелирован с 1,3,2-диоксаборольным и 1,2,5-тиадиазольным циклами.

На примере полифторированных 1,3-бензодиазолов впервые показана применимость условий каталитической реакции Бахвальда-Хартвига для их синтеза непосредственно из полифторированных анилинов.

Доказано, что хлорирование элементарным хлором 2,1,3 бензотиа(селена)диазолов не приводит, как утверждалось ранее, к тетрахлор-производным – в реакции образуется сложная смесь продуктов, и она не имеет препаративного значения.

Показана связь строения фторированных аза-гетероциклов с их биологической активностью – в частности, способностью вызывать апоптоз раковых клеток. Найдено, что апоптотическая активность соединений не связана с активированием каспаз.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов данной квалификационной работы обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических и биомедицинских методов исследования. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами РСА, мультаядерной (^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{19}F , ^{77}Se) спектроскопии ЯМР, МС высокого разрешения, ЭСП и ФЛ спектроскопии. Чистота веществ подтверждена данными ЭА.

Достоверность результатов по цитотоксичности и апоптотической активности исследованных веществ по отношению к раковым клеткам независимо подтверждена другой исследовательской группой, наблюдавшей их на близкородственных соединениях уже после выхода наших публикаций: Yu, X.-H., Hong, X.-Q., Chen, W.-H., Fluorinated bisbenzimidazoles: a new class of drug-like anion-transporters with chloride-mediated, cell apoptosis-inducing activity // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2019. – V. 17. – P. 1558–1571. DOI: 10.1039/c8ob03036g.

По материалам исследования опубликовано 4 [145, 146, 153, 154] статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, а также тезисы 9 докладов (в том числе – устных) на национальных и международных научных конференциях. Результаты апробированы на XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, имени профессора Л. П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета – Химия и химическая технология в XXI веке, г. Томск, 17-20 мая 2016 г; кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016», г. Санкт-Петербург (пос.

Репино). 27 июня – 1 июля 2016 г; International Conference «Physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical application», Tomsk, Russia, May 23-26, 2017; Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии», г. Новосибирск, 5-9 июня 2017 г; Международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», г. Иркутск, 27-30 августа 2017 г; XX Молодежной школе-конференции по органической химии, г. Казань, 18-21 сентября 2017 г; Chemistry Conference of Young Scientists 2018 – ChemCYS, Blakenberge, Belgium, 21-23 February, 2018; Всероссийской молодежной школе-конференция «Актуальные проблемы органической химии», пос. Шерегеш Кемеровской обл., 12-16 марта 2018 г; V Всероссийской конференциями с международным участием по органической химии, г. Владикавказ, 10-14 сентября 2018 г.

Результаты работы также представлялись на конкурсе молодых ученых НИОХ СО РАН в 2016 г, где были удостоены третьего места.

Соответствие специальности 02.00.03 – органическая химия. Диссертационная работа соответствует пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений», пункту 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», пункту 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» и пункту 8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 58 схем, 17 рисунков и 3 таблицы. Она состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемых источников (178 наименования) и приложения на 16 страницах.

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, и выращивание их монокристаллов для РСА; подготовлены образцы и выполнены все биомедицинские эксперименты по цитотоксичности, апоптозу и вестерн-

блоттингу; обработаны и обсуждены полученные данные. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, и представлял их в докладах на научных конференциях.

Благодарности

Автор искренне благодарна:

своему научному руководителю д.х.н. А. В. Зибареву за постановку задачи исследования и помощь в его выполнении;

всему коллективу Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН – особенно к.х.н. А. Г. Макарову, к.х.н. Н. А. Семенову, д.х.н. А. Ю. Макарову, к.х.н. Т. Ф. Елисеевой (Михайловской) и В. П. Кривопалову за полезные советы и помощь в работе;

сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н. Д. С. Баеву и д.б.н. Т. Г. Толстиковой за молекулярное моделирование взаимодействия веществ с рецепторами, и к.б.н. Т. С. Фроловой за изучение цитотоксичности веществ по отношению к нормальным клеткам, и обсуждение полученных результатов;

сотрудникам Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за измерения спектров ЯМР, МС, ЭСП и ФЛ, и особенно д.х.н. И. Ю. Багрянской за РСА синтезированных веществ.

сотрудникам Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН за ЭА синтезированных веществ;

к.б.н. Е. В. Воронцовой (ИМББ СО РАН) за обучение работе с клеточными культурами, включая изучение цитотоксичности и апоптоза, и обсуждение полученных результатов;

к.б.н. Г. С. Копееной и д.б.н. проф. Б. Д. Животовскому (ФФМ МГУ) за обучение методам вестерн-блоттинга и определения механизма апоптоза и обсуждение полученных результатов;

д.х.н. В. В. Бардину (НИОХ СО РАН) за консультации по химии и спектроскопии ЯМР борорганических соединений;

чл.-корр. РАН В. П. Ананикову (ИОХ РАН) за возможность стажировки в его Лаборатории и обучение новым методам каталитического синтеза.

Глава 1. Синтез аза-гетероциклов на основе 1,2-диаминоаренов и их некоторые биологические свойства (обзор литературы)

Теоретическая и практическая важность природных и синтетических органических гетероциклических соединений для химии, материаловедения и биомедицины общеизвестна. Среди них особую группу образуют аннелированные с аренами аза-гетероциклы, входящие в состав многих биологически активных веществ и широко применяемые в биомедицинских исследованиях. В частности, это относится к производным 1,2-диаминобензолов: 1,3-бензодиазолам (бензимидазолам), 1,2,3-бензотриазололам, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолам, 1,4-бензодиазином (хиноксалинам) и 1,5-бензодиазепинам [26-32]. Например, производные бензимидазола входят в состав лекарственных препаратов Дибазол, Омепразол, Мебендазол и других [3, 5, 33]. Даже наименее изученные в биомедицинском отношении тиадiazолы использованы в препаратах Tizanidine [26] и Timolol [27], одобренных в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US FDA).

В последнее время в биомедицине повышенный интерес вызывают органические производные фтора [3, 5, 9, 10, 25, 34-39], включая гетероциклические [40-42], а также других галогенов [22, 43]. Это связано с тем, что замещение атомов Н атомами F обычно благоприятно сказывается на фармакокинетических свойствах (англ. ADME: absorption, distribution, metabolism and excretion) органических веществ и их токсичности. Эффект, в частности, связан с предотвращением окислительной атаки энзимами цитохрома P450, а также некоторыми другими факторами [4, 43]. Введение атомов F в органические вещества, среди прочего, изменяет их основность / кислотность, что не может не сказаться на взаимодействии с биологическими рецепторами [44].

Бензо-аннелированные аза-гетероциклы – удобные субстраты для замещения атомов Н атомами F, поскольку химия фторированных аренов хорошо изучена [14, 15, 45]. Однако, как показано ниже, синтез (поли) фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов – производных 1,2-диаминобензолов изучен слабо. Основная причина – малая доступность до самого недавнего времени самих 1,2-диаминобензолов.

В настоящем обзоре рассмотрены основные методы синтеза аннелированных аза-гетероциклов – производных 1,2-диаминобензолов в углеводородном и фторуглеродном

ряду и некоторые биологические свойства фторсодержащих веществ, релевантные данной диссертации.

1.1. Синтез

1.1.1. Азолы

1.1.1.1. Диазолы

Основные методы синтеза, позволяющие в углеводородном ряду получать разнообразно замещенные в обоих циклах производные, основаны на циклизации 1,2-диаминоаренов под действием электрофильных реагентов (Схема 1, на примере 1,2-диаминобензола) [46]. Наиболее распространенные реагенты – карбоновые кислоты при катализе неорганическими кислотами Бренстеда и нагревании (метод Филиппа). Сильная неорганическая кислота протонирует органическую, повышая электрофильность карбонильного атома углерода и запуская каскад реакций присоединения-отщепления, приводящий к целевому продукту (Схема 2) [33, 47].

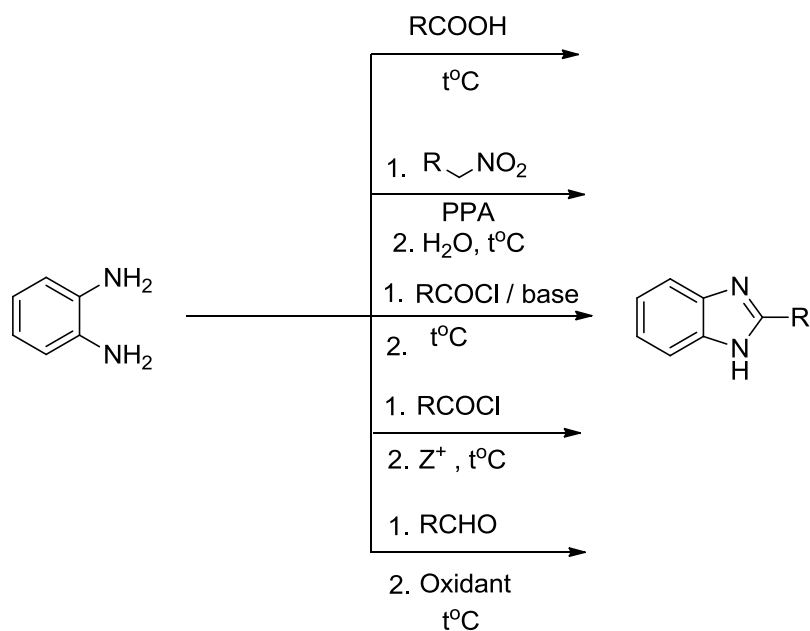


Схема 1. Основные методы замыкания 1,3-диазольного цикла в ароматическом ряду.

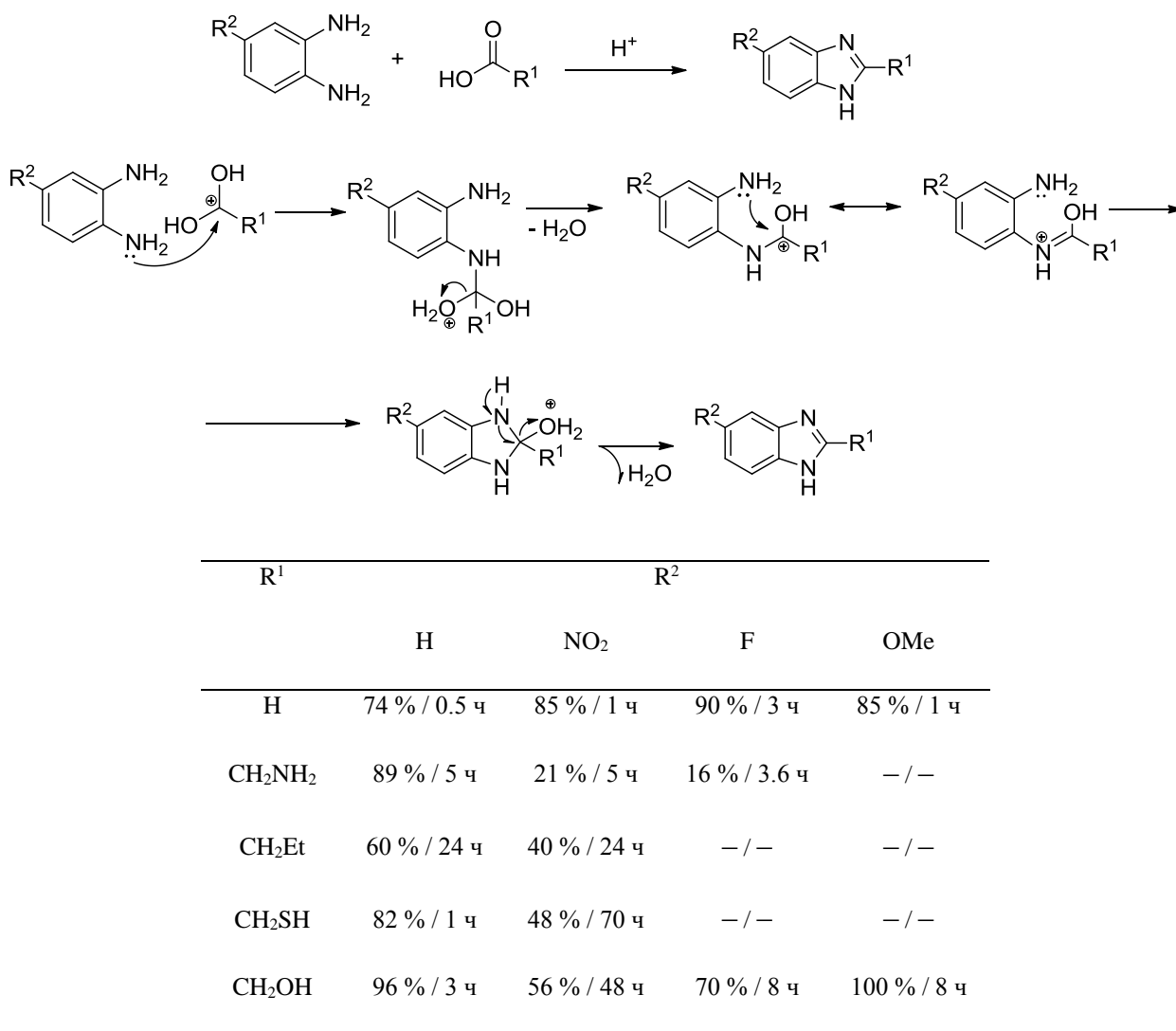


Схема 2. Синтез 1,3-бензодиазолов методом Филиппа. Примеры выходов продуктов и продолжительности реакции.

На выходы продуктов реакции существенно влияют заместители в диамине, модулирующие нуклеофильность групп NH₂: донорные их увеличивают, а акцепторные снижают, при этом существенно удлиняя время реакции (Схема 2). Важный фактор – pH реакционной среды: низкое значение pH благоприятно генерации электрофилов, но понижает нуклеофильность аминогрупп за счет протонирования. Таким образом, в каждом случае необходим подбор оптимального уровня pH.

Другие карбонильные соединения, например, альдегиды – также эффективные реагенты циклизации. В полярных растворителях реакции проходят мягко – уже при комнатной температуре. Ключевые интермедиаты реакций – основания Шиффа (Схема 3) [48, 49, 50], для превращения которых в целевой продукт требуется окислитель, например,

пероксодисульфат калия (оксон; Схема 4) [50]. Выходы – высокие с небольшой зависимостью от заместителей в альдегиде. В некоторых случаях наблюдалась гетероциклизация под действием кислорода воздуха без добавления дополнительного окислителя, однако такой процесс протекает значительно медленнее [48].

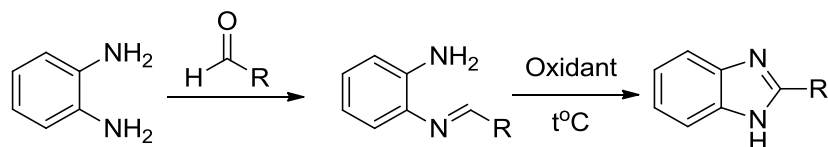


Схема 3. Синтез 1,3-бензодиазолов из диаминов и альдегидов.

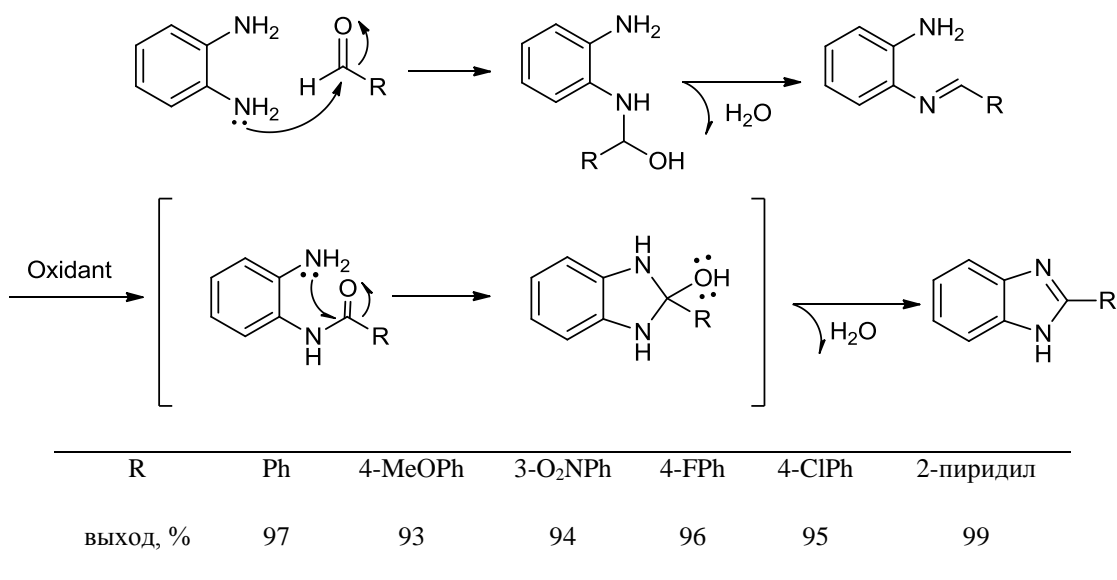


Схема 4. Роль окислителя в синтезе 1,3-бензодиазолов из диаминов и альдегидов.

Амиды, фигурирующие на Схема 4, могут быть получены другим путем, например, из диаминов и хлорангидридов кислот в основной среде (нейтрализующей побочный HCl), и без выделения использованы для синтеза 1,3-бензодиазолов (Схема 5) [51]. С двумя эквивалентами хлорангидрида конечными продуктами реакции являются 2,4-дизамещенные бензоксадиазепины (см. раздел 1.1.3).

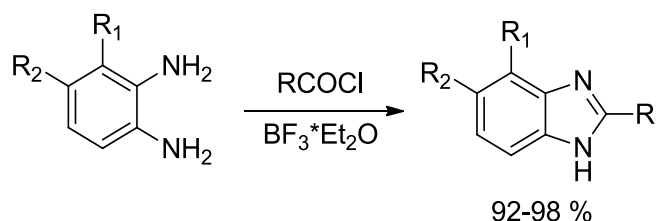
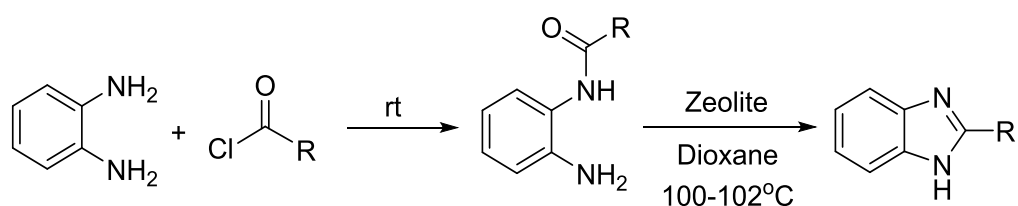


Схема 5. Синтез 1,3-бензодиазолов из диаминов и хлорангидридов карбоновых кислот.

В полярных апротонных растворителях (ТГФ, диоксан, ацетонитрил) сольватация стабилизирует заряженные интермедиаты. На второй стадии реакцию эффективно катализируют цеолиты, обладающие льюисовской кислотностью. Катализ, таким образом, является электрофильным. Донорные заместители в хлорангидридах стабилизируют положительный заряд, образующийся на карбонильном атоме углерода при координации атома кислорода с цеолитом (Схема 6 и 7) [52].



R	Выход, % / Время, ч	R	Выход, % / Время, ч
Ph	81 / 3	4-O ₂ NPh	69 / 5
2-O ₂ NPh	71 / 5	2-BrPh	79 / 3
2-ClPh	83 / 3	4-MePh	80 / 3
3-ClPh	82 / 3	CH ₃	72 / 3
2-MeOPh	80 / 3	C ₂ H ₅	73 / 3
3-MeOPh	81 / 3	C ₃ H ₇	71 / 3
3-O ₂ NPh	70 / 5		

Схема 6. Синтез 1,3-бензодиазолов, катализируемый цеолитами.

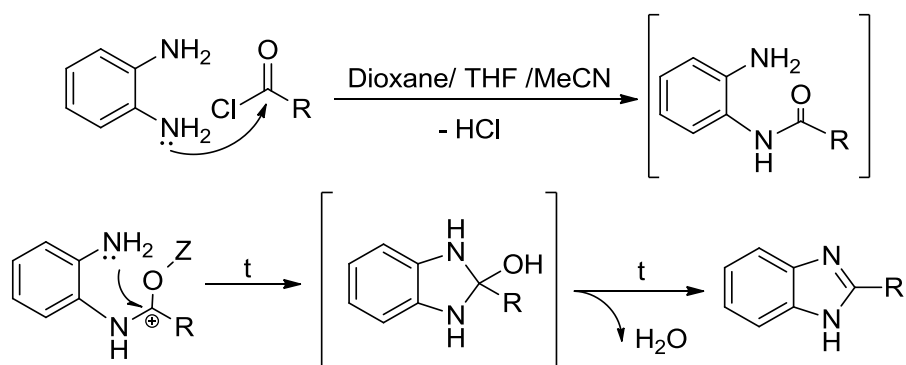


Схема 7. Роль цеолитного катализатора в синтезе 1,3-бензодиазолов.

Перспективный реагент циклизации – триэтилортоформиат в присутствии нанесенного катализатора $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ и бренстедовских кислот HBF_4 , HClO_4 , H_3PO_4 , $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$. Наибольшей каталитической активностью обладает система $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2\text{-HBF}_4$. Кислота HBF_4 – самая слабая из изученных. Более сильные кислоты, вероятно, сильнее протонируют амины, замедляя реакцию (Схема 8) [53].

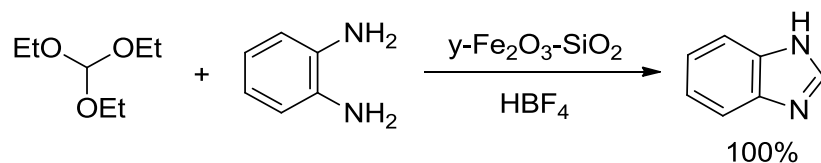


Схема 8. Каталитический синтез 1,3-бензодиазолов с использованием триэтилортоформиата.

Удобный способ синтеза 1,3-бензодиазолов – реакция 1,2-диаминобензолов с ДМФА в присутствии HCl при обычном нагревании или нагревании в МВ реакторе, позволяющем существенно сократить время реакции без уменьшения выходов продуктов (Схема 9) [54].

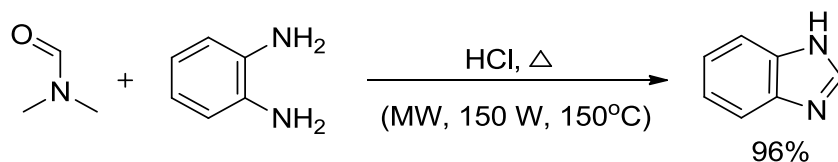


Схема 9. Синтез 1,3-бензодиазолов с использованием ДМФА.

Нитроновые эфиры фосфорной кислоты, получаемые из алифатических нитро-соединений в аци-форме и полифосфорной кислоты, также хорошо замыкают диазольный цикл. Донорные заместители в карбоцикле диамина и метильный заместитель у одной из аминогрупп облегчают протекание реакции (Схема 10) [55].

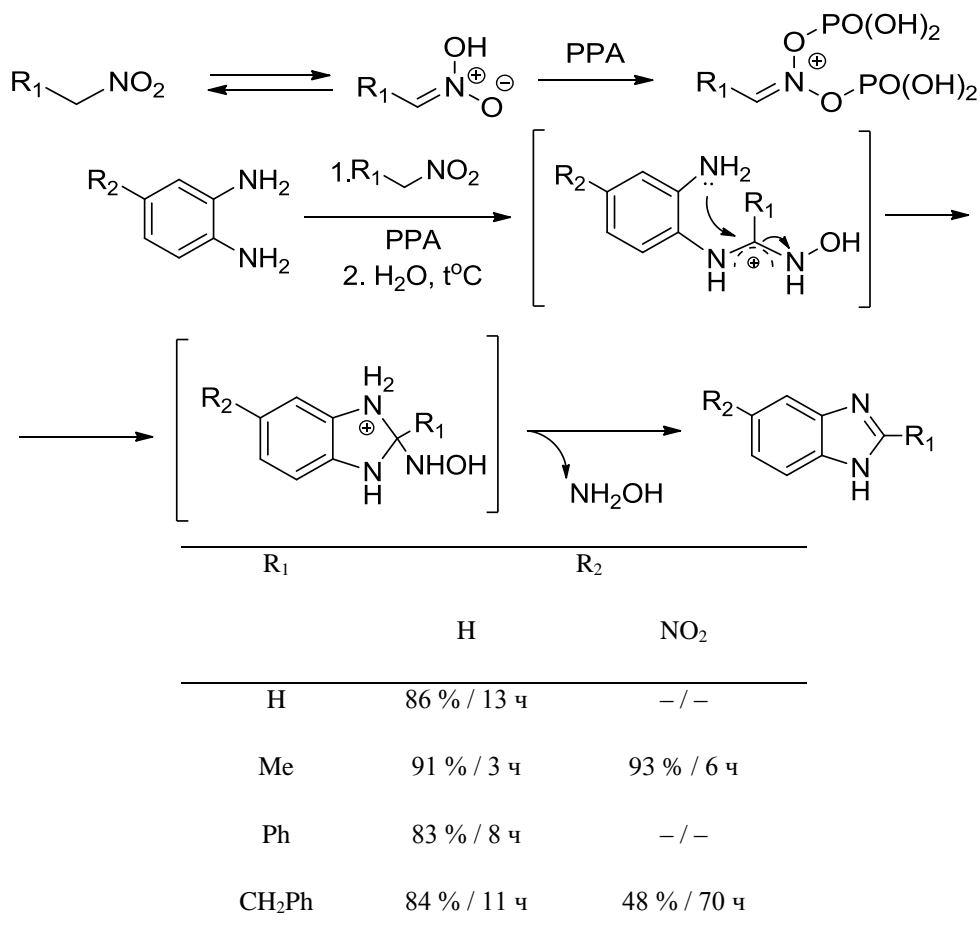


Схема 10. Синтез 1,3-бензодиазолов с использованием нитроновых эфиров фосфорной кислоты.

Особый интерес представляет синтез 1,3-бензодиазолов, содержащих другие фармакофорные аза-гетероциклы, релевантные данной работе, например, 1,4-бензодиазиновые. Для этого применимы реакции Филлипса-Ладенбурга и Вайденхагена – конденсация 1,2-диаминобензолов с карбоновыми кислотами (Схема 2) или с ароматическими альдегидами с последующим окислением продукта ацетатом меди (I) (Схема 3), соответственно. Однако, жесткие условия и невысокие, в ряде случаев, выходы ограничивают их использование. Альтернативой служит взаимодействие 3-(ароил)- и 3-(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)онов с 1,2-диаминобензолами, включающее перегруппировку Мамедова [56–63]. Например, посредством кислотно-катализируемой

перегруппировки 2(3)-ароил-3(2)-оксо-3,4(1,2)-дигидрохиноксалин-6-карбоновых кислот получены 2-(3-арилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5(6)-карбоновые кислоты с выходами от умеренных до высоких. Перегруппировка протекает в одну стадию при низких температурах, ее интермедиаты – анилиды 2-(3-фенилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновой кислоты (Схема 11) [64].

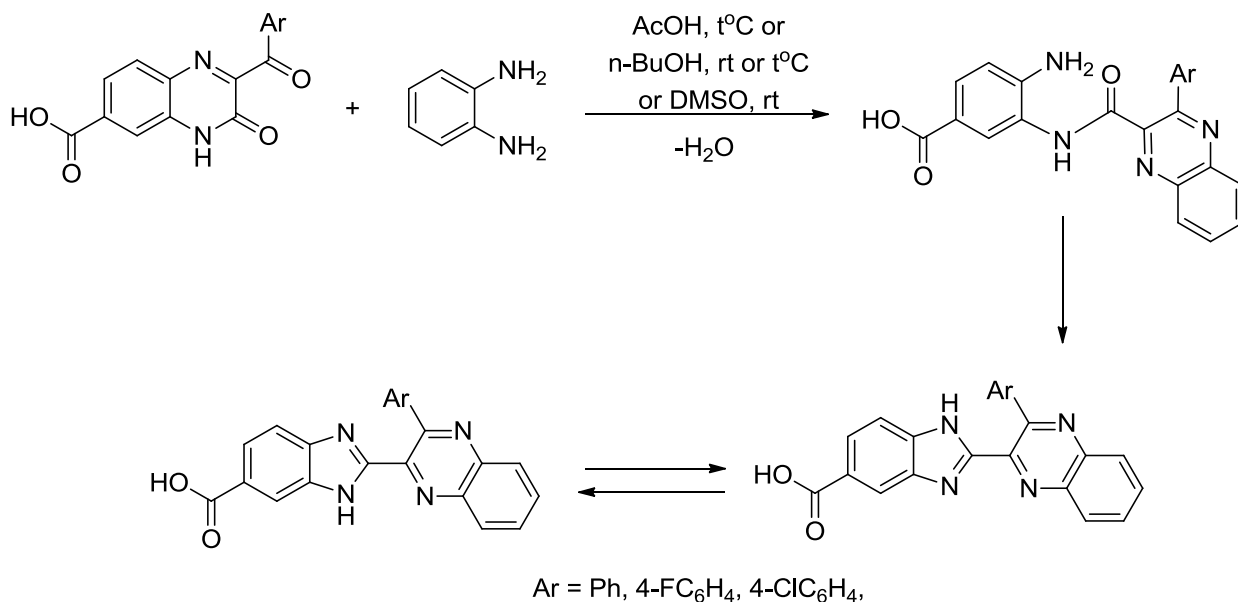


Схема 11. Перегруппировка Мамедова в синтезе 1,3-бензодиазолов с фармакофорными заместителями.

Реакции 1,2-диаминобензолов с 2-арилгидразилен-1,3-дикетонами приводят к 2-замещенным 1,3-бензодиазолам, а не к 1,5-бензодиазепинам, как можно было бы ожидать. В случае 1,3-дикетонов, содержащих нефторированные и фторированные заместители (R и R_F, соответственно; Схема 12), строение продуктов зависит от R: если R = Alk, то реакция приводит к 2-(ациларилгидразинилиден)-1,3-бензодиазолам; а если R = R_F – к 2-фенил-1,3-бензодиазолам и фторсодержащим гидразонам [65, 66].

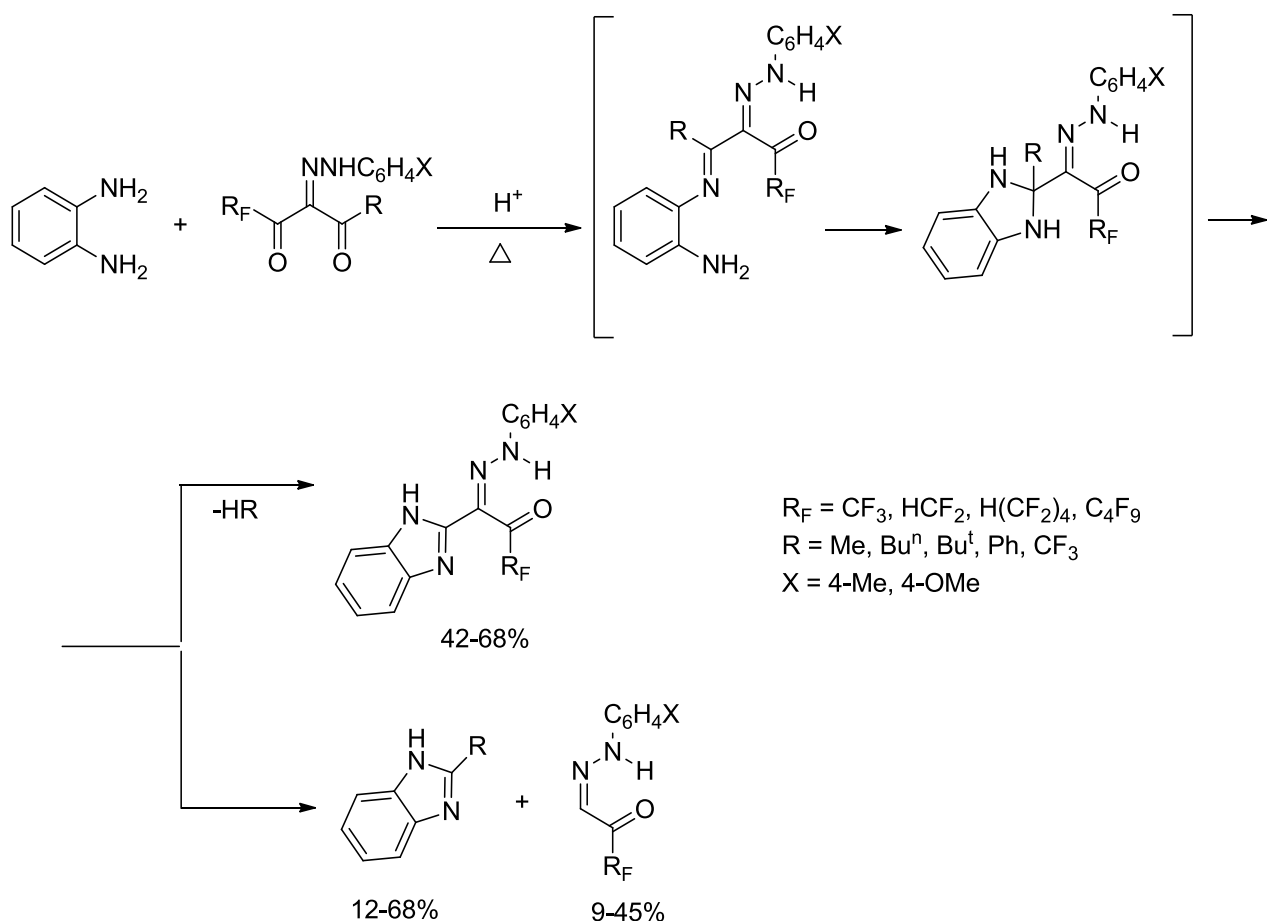


Схема 12. Синтез 2-замещенных 1,3-бензодиазолов из 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетонов.

В отличие от углеводородного ряда, во фторуглеродном ряду для синтеза 1,3-бензодиазолов применялась, в основном, конденсация 1,2-диаминобензолов с алифатическими карбоновыми кислотами или их производными (Схема 13). Выход продуктов зависел от рК_а кислот: чем сильнее кислота, тем ниже рН среды и выше степень протонирования аминогрупп, понижающего их нуклеофильность. В случае ангидридов кислот необходима обработка реакционной смеси водой, без которой наблюдается лишь ацилирование диаминов [67-75]. При формилировании полифторированного диамина целевым продуктом был желаемый 1,3-бензодиазол (60%). В качестве минорного продукта наблюдалось его *N*-метил-производное, образование которого затрудняло выделение основного компонента (Схема 13) [76].

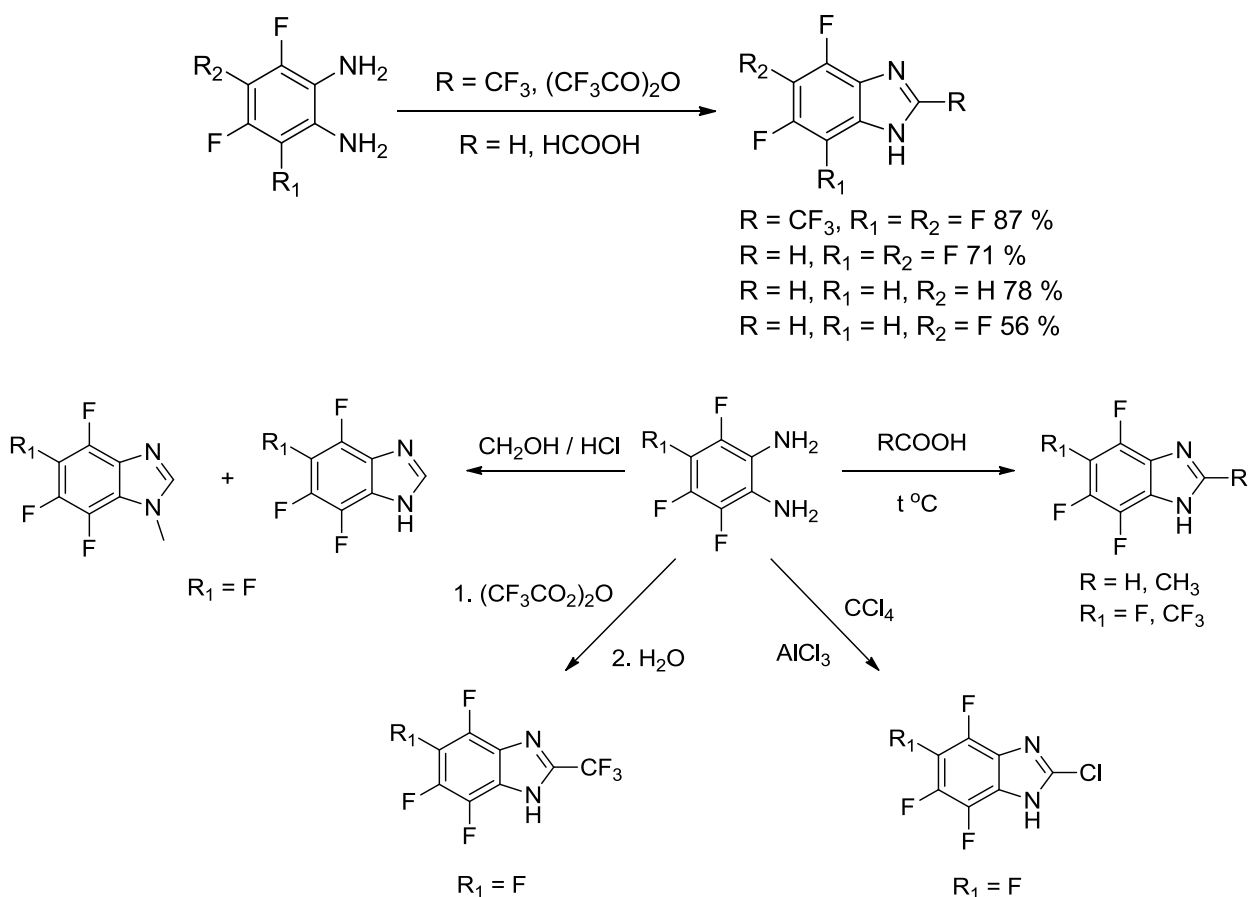


Схема 13. Синтез фторсодержащих 1,3-бензодиазолов.

Интересный вариант замыкания цикла – реакция с CCl_4 в присутствии AlCl_3 , приводящая к 2-хлорпроизводному с выходом ~90%. В ходе реакции происходит электрофильная атака аминогруппой атома углерода CCl_4 с последующим нуклеофильным замещением атома хлора и циклизацией (Схема 14) [77].

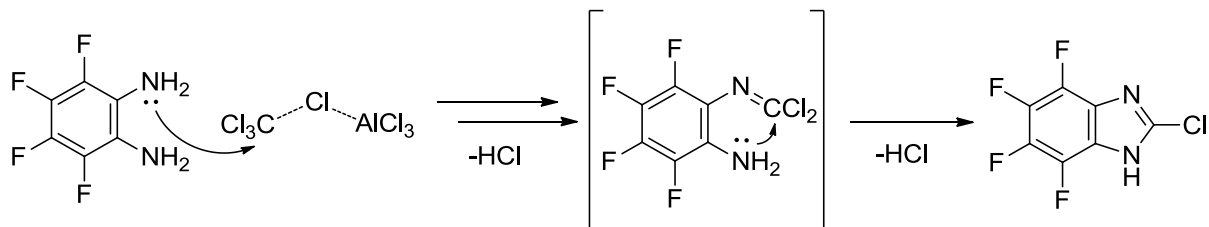


Схема 14. Синтез 2-хлор-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазола.

В целом, примеры синтеза фторсодержащих, особенно полифторированных, 1,3-бензодиазолов немногочисленны. Из общих соображений ясно, что нуклеофильность групп NH₂ полифторированных 1,2-диаминобензолов существенно понижена по сравнению с углеводородными аналогами. Это требует повышенной электрофильности реагентов циклизации и тщательного подбора условий реакции.

1.1.1.2. Триазолы

Основной метод синтеза 1,2,3-бензотриазолов – диазотирование 1,2-диаминоаренов и их диацил-производных, для чего обычно используется нитрит натрия в кислой среде (уксусная или соляная кислоты) (Схема 15) [78].

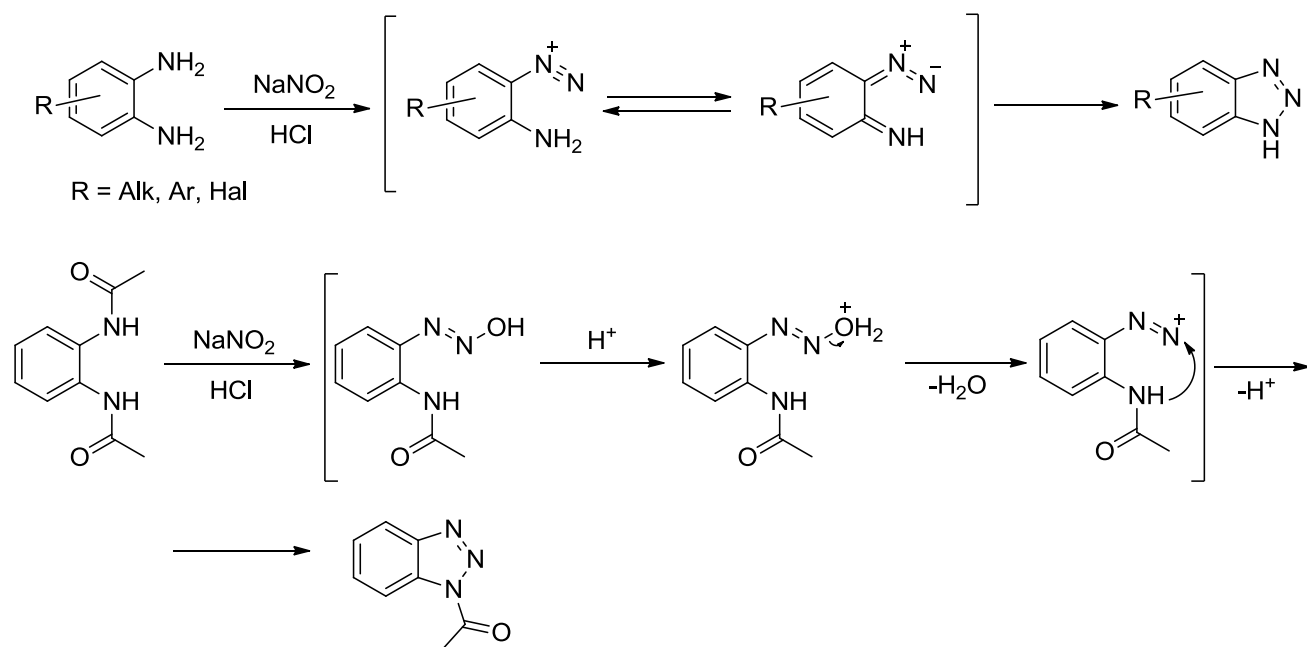


Схема 15. Синтез 1,2,3-бензотриазолов диазотированием 1,2-диаминобензолов или их ацил-производных.

Синтез этих веществ во фторуглеродном ряду – такой же (Схема 16) [72, 79]. Имеются, впрочем, интересные особенности: так, обработка пентафторнитробензола гидразингидратом в этаноле приводит к 1,2,3-бензотриазол-1-олу, который может быть превращен в архетипный триазол; выходы, однако, невелики, поэтому на практике используется диазотирование (Схема 16) [80].

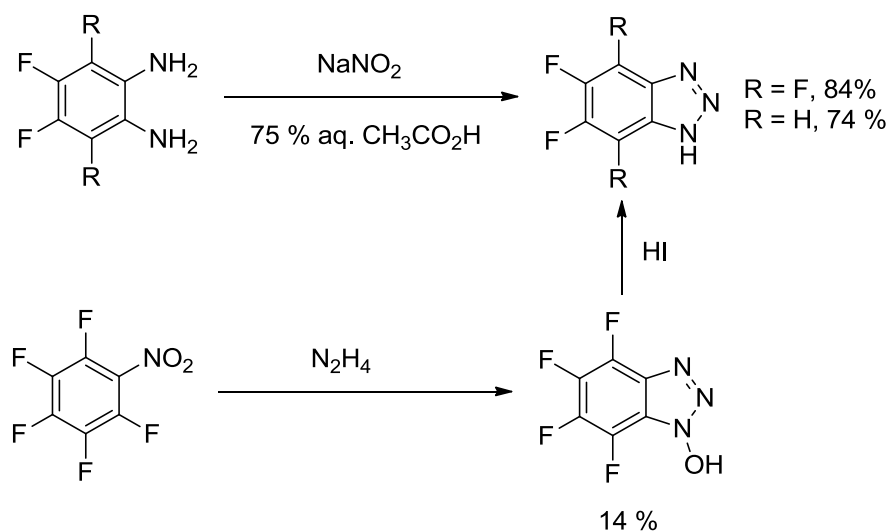


Схема 16. Синтез фторсодержащих 1,2,3-бензотриазолов.

1.1.1.3. Тиа(селена)диазолы

2,1,3-Бензотиа(селена)диазолы – гетероатомные аналоги нафталина, органическая химия которых в углеводородном ряду хорошо изучена [81, 82, 85, 87]. Основной метод синтеза – циклизация 1,2-диаминобензолов или их солей действием SOCl_2 , Ph-N=S=O или SF_4 , и E_2SeO_3 ($\text{E} = \text{H}, \text{Na}$), SeO_2 , SeOCl_2 или SeCl_4 , соответственно. При использовании SOCl_2 или Ph-N=S=O промежуточными продуктами синтеза тиадиазолов являются *N*-сульфинил-производные диаминов (Схема 17).

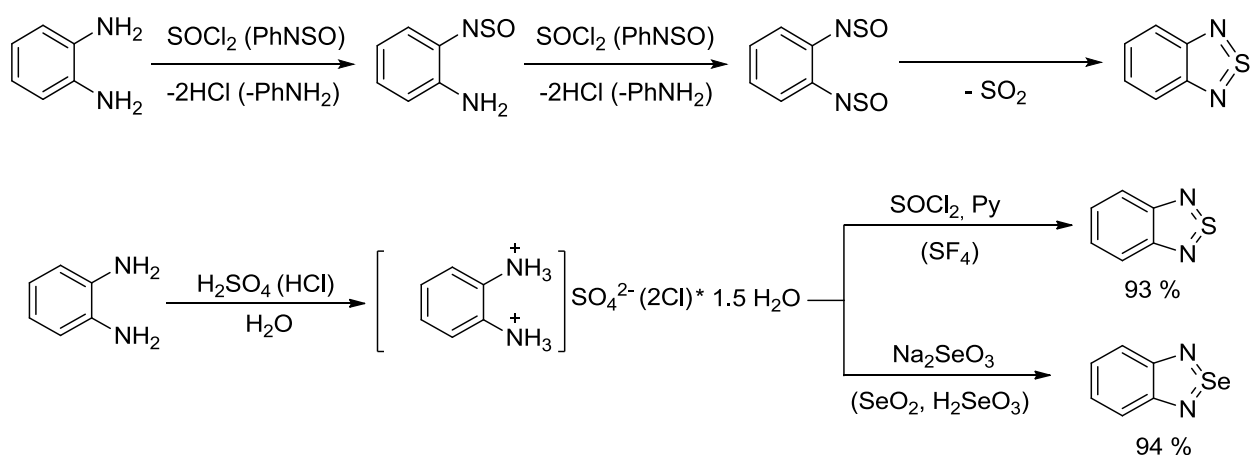


Схема 17. Синтез 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов.

Реакции с SOCl_2 , SF_4 , SeOCl_2 и SeCl_4 ограничены в применении, так как не могут быть использованы для циклизации диаминов, содержащих гидроксильную, карбонильную, сульфо- и некоторые другие функциональные группы. Замыкание селенадиазольного цикла под действием E_2SeO_3 ($\text{E} = \text{H}, \text{Na}$) и SeO_2 проходит так легко, что может использоваться для количественного аналитического определения 1,2-диаминоаренов [83-87].

Методы получения полифторированных 2,1,3-бензоселенадиазолов не отличаются от таковых для их углеводородных аналогов [88]. Это, однако, не так, для полифторированных 2,1,3-бензотиадиазолов. Хотя их можно синтезировать из диаминов и SF_4 , наиболее общим является другой подход, исходящий из полифторированных анилинов (Схема 18). Ключевая стадия – внутримолекулярная циклизация соединений $\text{Ar}_\text{F}-\text{N}=\text{S}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ под действием CsF . Таким образом, этот подход не требует использования 1,2-диаминобензолов – напротив, полифторированные 2,1,3-бензотиадиазолы легко восстанавливаются в соответствующие 1,2-диаминобензолы, что является наиболее общим методом получения последних. Метод успешно подходит для получения функционализированных различными заместителями 1,2-диаминобензолов, недоступных другими способами, которые, в частности, могут быть превращены в новые полифторированные 2,1,3-бензоселенадиазолы (Схема 18) [89-91].

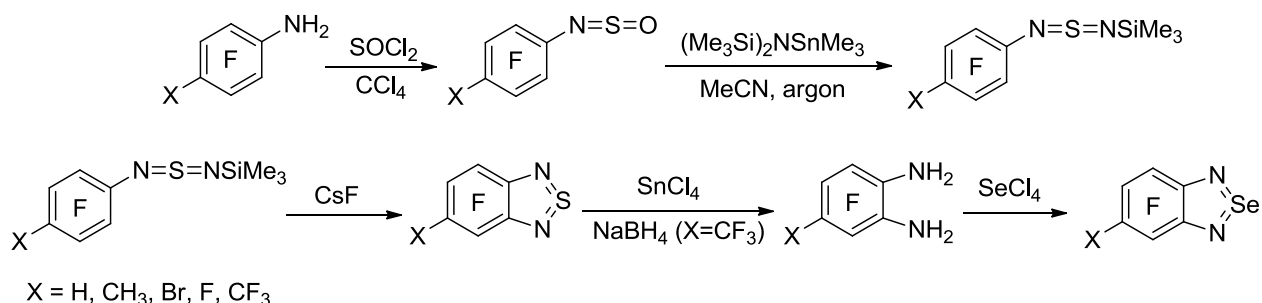


Схема 18. Синтез полифторированных 2,1,3-бензотиадиазолов, их восстановление в 1,2-диаминоарены и рециклизация в 2,1,3-бензоселенадиазолы.

Нуклеофильное замещение атомов фтора позволяет провести дополнительную функционализацию обсуждаемых соединений. В частности, в карбоцикл можно ввести от одной до четырех групп MeO или Me_2N , включая их комбинации. Введение первой и второй группы происходит региоселективно – в положения 5 и 6 (Схема 19). Замещение в селенадиазолах несколько более селективно, чем в тиadiaзолах. По данным квантово-

химических расчетов методами DFT региоселективность – результат согласованного действия кинетических и термодинамических факторов замещения [90, 91].

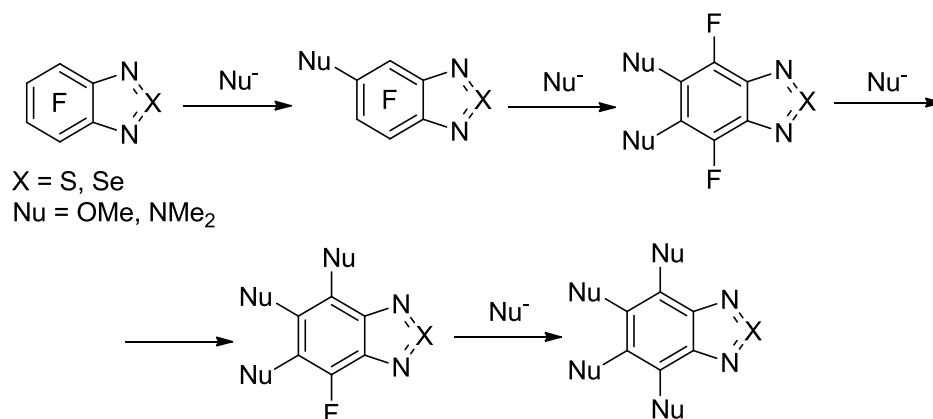


Схема 19. Функционализация (поли)фторированных 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов посредством нуклеофильного замещения.

1.1.2. Диазины

Наиболее общий метод синтеза 1,4-бензодиазинов – конденсация 1,2-диаминобензолов с 1,2-дикетонами (реакция Кернера-Хинсберга). Другие реагенты циклизации – производные щавелевой и пировиноградной кислот, 1-галоген- или 1-гидроксикетоны, эпоксиды и 1,2-дигалоген-производные.

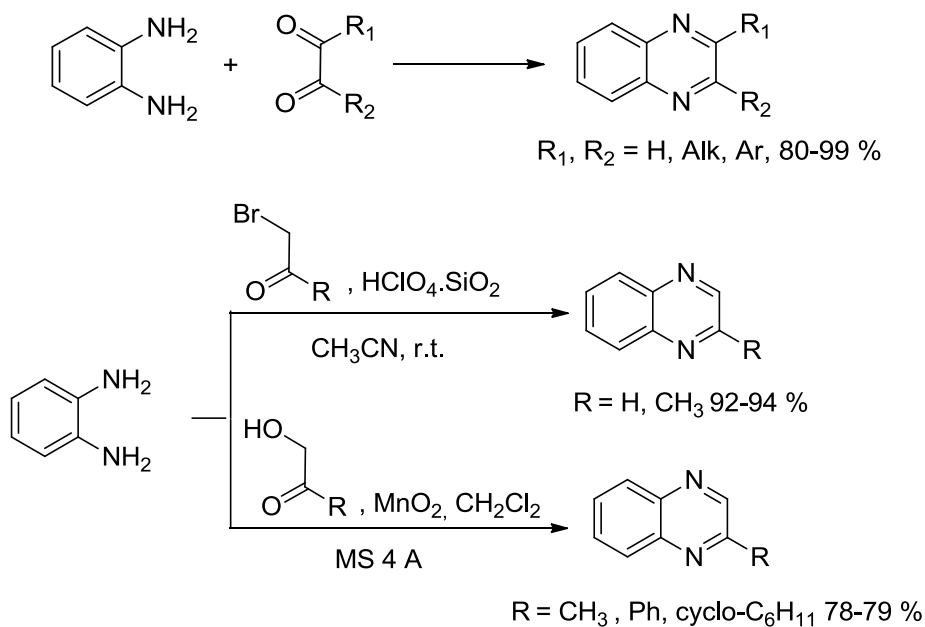


Схема 20. Синтез 1,4-бензодиазинов конденсацией 1,2-диаминобензолов с 1,2-дикетонами, 1-галогенкетонами или 1-гидроксикетонами.

Реакции протекают легко с высокими, часто – практически количественными, выходами (Схема 20 [92-94], Схема 21 [95] и Схема 22 [96]). В случае 1-галогенкетонатов первичные продукты конденсации – дигидрохиноксалины, далее в условиях реакции легко окисляющиеся в 1,4-бензодиазины [97]; в случае 1-гидроксикислот для образования 1,4-бензодиазинов требуется сильный окислитель, например, MnO_2 (Схема 20) [98, 99].

Пример использования 1,2-дигалоген-производных – окислительная конденсация *N*-(*o*-аминофенил)карбамата с этил-2,3-дибромпропионатом в ДМФА в присутствии гидроксида натрия (Схема 21). Вследствие легкости окисления карбамата кислородом воздуха, конденсацию проводят в атмосфере аргона, а дальнейшую обработку – на воздухе для получения ароматического продукта. Образование единственного продукта связано, вероятно, с быстрым отщеплением бромоводорода и быстрым же взаимодействием возникшего ненасыщенного бромэфира с 1,2-диамином [100].

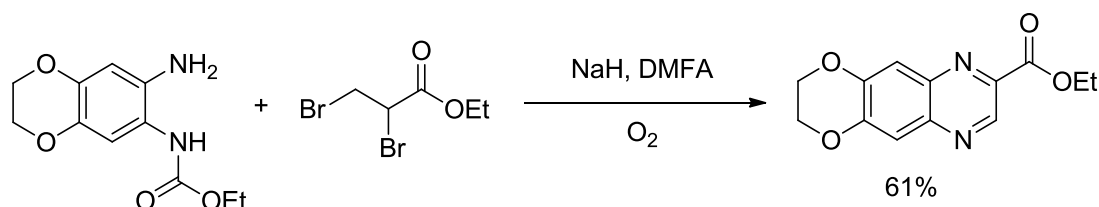


Схема 21. Синтез 1,4-бензодиазинов с использованием 1,2-дигалоген-производных.

Для получения 1,4-бензодиазинов взаимодействием 1,2-диаминобензолов с эпоксидами необходимо наличие в последних хорошей уходящей группы. В ряде случаев требуется применение катализаторов, например, порошка висмута с добавкой трифлата меди в ДМСО (Схема 22). Лучшие результаты получены при 1.5-кратном избытке диамин. Механизм образования 1,4-бензодиазинов и роль в нем катализатора не ясны [101].

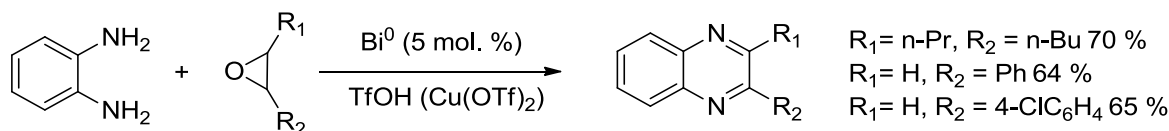


Схема 22. Синтез 1,4-бензодиазинов с использованием эпоксидов.

Основной способ получения фторированных по карбоциклу, включая полифторированные, 1,4-бензодиазинов, разнообразно замещенных по гетероциклу – взаимодействие фторсодержащих 1,2-диаминобензолов с 1,2-дикетонами (Схема 23) [74, 90, 102, 103].

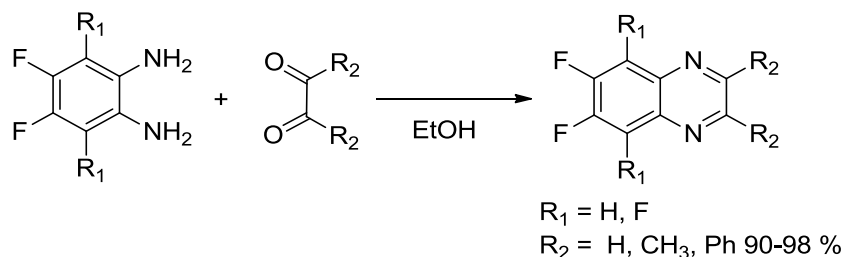
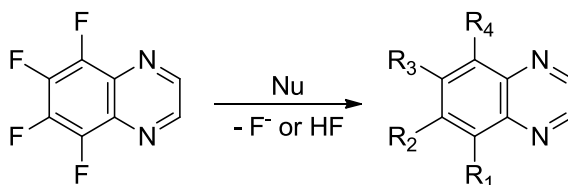


Схема 23. Синтез фторированных по карбоциклу 1,4-бензодиазинов.

Как и 2,1,3-бензотиа(селена)диазолы (Схема 19), (поли)фторированные 1,4-бензодиазины легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения фтора, посредством которой, в частности, в карбоцикл можно ввести от одной до четырех групп MeO или Me₂N. Введение первой и второй группы происходит региоселективно – в положения 6 и 7 (Схема 24).



Nu	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %
MeO ⁻	F	MeO	F	F	67
MeO ⁻	F	MeO	MeO	F	78
MeO ⁻	MeO	MeO	MeO	F	44
MeO ⁻	MeO	MeO	MeO	MeO	39
Me ₂ NH	F	Me ₂ N	F	F	46
Me ₂ NH	F	Me ₂ N	Me ₂ N	F	76
Me ₂ NH	Me ₂ N	Me ₂ N	Me ₂ N	F	24
Me ₂ NH	Me ₂ N	Me ₂ N	Me ₂ N	Me ₂ N	не выделен

Схема 24. Функционализация (поли)фторированных 1,4-бензодиазинов нуклеофильным замещением атомов фтора.

По данным квантово-химических расчетов методами DFT региоселективность замещения – результат согласованного действия кинетических и термодинамических факторов [91]. Этот метод функционализации распространяется и на полифторированные феназины (Схема 25) [104-106].

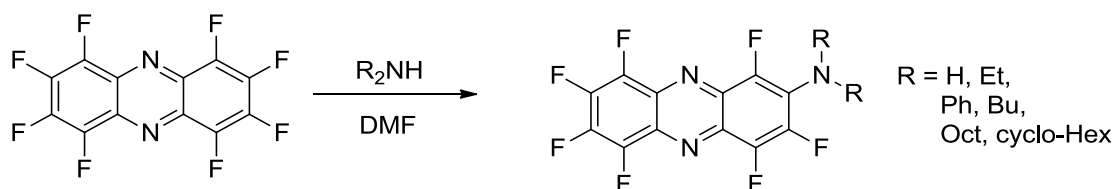


Схема 25. Функционализация полифторированных феназинов нуклеофильным замещением атома фтора.

Таким образом, 1,4-бензодиазины получают посредством очень простых реакций. Практически любой тип их производных может быть синтезирован конденсацией ароматического 1,2-диамина с подходящим карбонильным соединением.

1.1.3. Диазепины

Общий метод синтеза 1,5-бензодиазепинов – конденсация 1,2-диаминобензолов с 1,3-дикетонами в присутствии уксусной кислоты (метод Тиле-Стемминга, Схема 26) [107, 108].

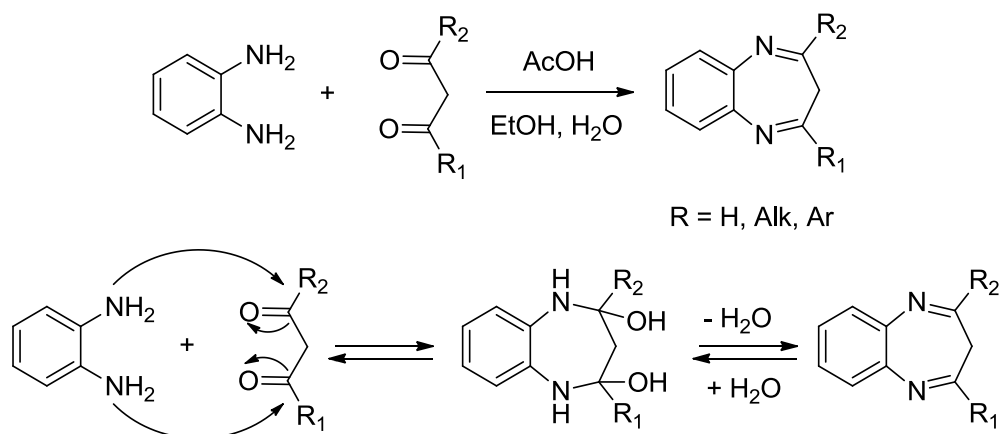


Схема 26. Синтез 1,5-бензодиазепинов методом Тиле-Стемминга.

Алкокси-группы в положении 1 дикетона изменяют направление реакции: в частности, взаимодействие 1,2-диаминобензолов с 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфирами приводит к 3-арилгидразинилиден-4-фторалкил-1,5-бензодиазепин-2-онам (Схема 27) [109].

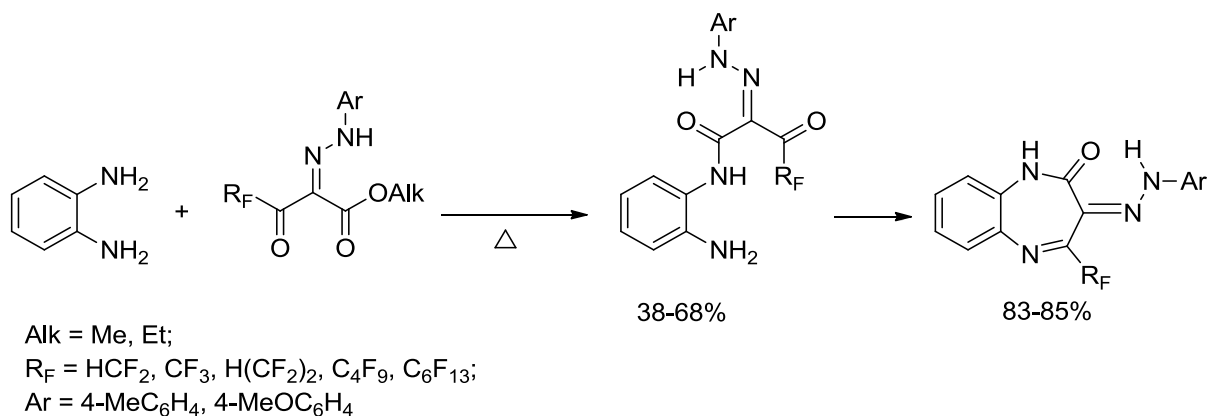


Схема 27. Взаимодействие 1,2-диаминобензолов с 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфирами, приводящее к 3-арилгидразинилиден-4-фторалкил-1,5-бензодиазепин-2-онам.

Реакция 1,2-диаминобензолов с избытком хлорангидридов ароматических или алифатических кислот приводит к 3,1,5-бензоксадиазепинам (Схема 28, ср. со Схемой 7) [51].

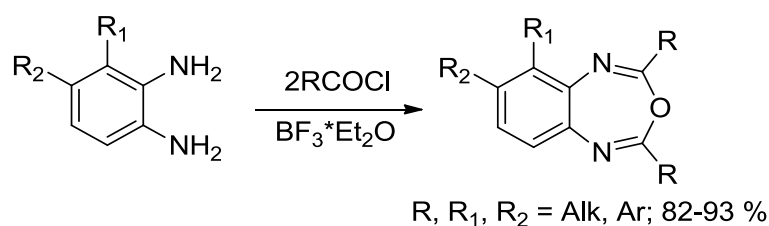


Схема 28. Синтез 3,1,5-бензоксадиазепинов из 1,2-диаминобензолов.

Полифторированные 1,5-бензодиазепины в научной литературе не описаны. Можно думать, что они и родственные соединения могут быть синтезированы методами, представленными на схемах 26-28, перенесенным во фторуглеродный ряд.

1.2. Биологическая активность

Хотя фтор 13-й по распространенности элемент в земной коре, фторорганические соединения встречаются в природе довольно редко – в семенах и листьях ряда африканских растений, а также в некоторых микроорганизмах. Как правило, это токсичные для человека и животных фторацилы [6, 110, 111, 112].

Многие синтетические фторорганические соединения – актуальные или потенциальные лечебные средства. В настоящее время каждое пятое лекарство, продаваемое на глобальном фармацевтическом рынке, в том числе массово, содержит фтор. Многие синтетические фторорганические соединения представляют интерес и для сельского хозяйства [3-5, 23, 25, 38, 44, 113-120]. Обсуждаемые вещества проявляют противовоспалительную, противораковую и противовирусную активность, применяются при болезнях нервной системы. Большинство из них – низкомолекулярные соединения с одним атомом F или группой CF₃.

Биомедицинский интерес к полифторированным органическим соединениям, в том числе ароматическим и гетероциклическим, начал формироваться лишь в последнее время [12-20, 121]. Именно такие вещества, как наиболее релевантные настоящей работе, рассмотрены ниже – обзор обширной литературы по всем видам биологической активности фторорганических соединений в ее цели и задачи не входит. Имеющиеся сведения немногочисленны и имеют разрозненный характер – их систематизация пока невозможна.

1.2.1. Противогрибковая и противовирусная активность

Полифторированные 1,4-диаминобензолы, ацилированные 1,2-диаминобензолы и 1,4-бензодиазины (Схема 29) проявляют противогрибковую и противовирусную активность.

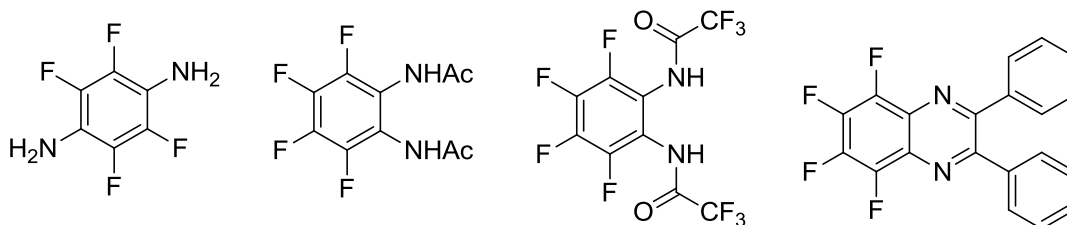


Схема 29. Полифторированные ароматические диамины и 1,4-бензодиазин с противогрибковой и противовирусной активностью.

Так, диамины в концентрации 500 мд проявляют противовирусную активность и эффективны против некоторых болезней растений. После обработки ими выживаемость грибков *Puccinia recondite* и *Plasmopora viticola* не превышала 25%. Полифторированный 1,4-бензодиазин (Схема 29) проявил высокую активность по отношению к грибку растений *Erysiphe graninis* [74].

1.2.2. Противовоспалительная активность

Основа действия противовоспалительных препаратов – ингибирование биосинтеза про-воспалительного фрагмента, функционирующего с помощью циклооксигеназы (COX) и пероксидазы. Полифторированные 2-гидрокси-тетрафторбензойная кислота и ее метиловый эфир (Схема 30) показали ингибирующую активность по отношению к COX-1 в тестах *in vitro* при $IC_{50} \sim 0.3 \mu M$ и в тестах *in vivo* при дозировке 25 мг/кг [122].

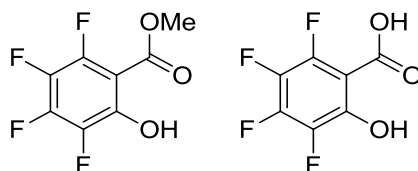


Схема 30. Производные тетрафторбензойной кислоты – ингибиторы COX-1.

1.2.3. Цитотоксичность и апоптоз

Цитотоксичность – способность вызывать патологические изменения в клетках живого организма. Обычно, она значительно повышается при переходе от углеводородных соединений, включая ароматические, к фторуглеродным аналогам.

Полифторированные хинолины (Схема 31), в отличие от углеводородных аналогов, высоко токсичны по отношению к раковым клеткам Нер, локализирующимся в печени [123]. Производные с наибольшим количеством атомов фтора показали наилучшие результаты на клетках MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) с $IC_{50} \sim 60 \mu M$ и на клетках RPMI (меланома) с $IC_{50} \sim 15 \mu M$, что ниже IC_{50} контроля примерно в 5 раз.

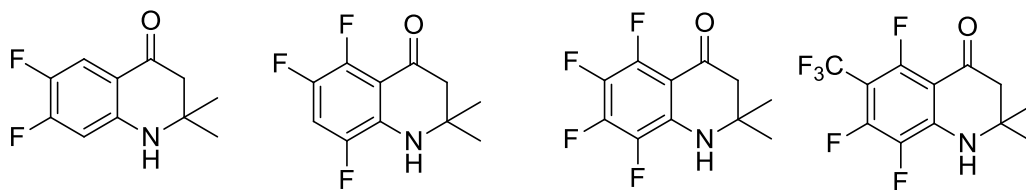


Схема 31. Фторированные хинолин-4-оны с высокой цитотоксичностью по отношению к некоторым видам раковых клеток.

Фторированные 3-бензилиден-2-арил-2,3-дигидрохиолин-4-оны обладают высокой антипроферативной активностью в отношении опухолевых клеток человека, включая MCF-7, RPMI 8226 (множественная миелома) и A-549 (рак легких). Вещества показали микромолярные значения IC_{50} по всем изученным линиям клеток человека, что сравнимо с Камптотецином – общепризнанным противоопухолевым препаратом [121].

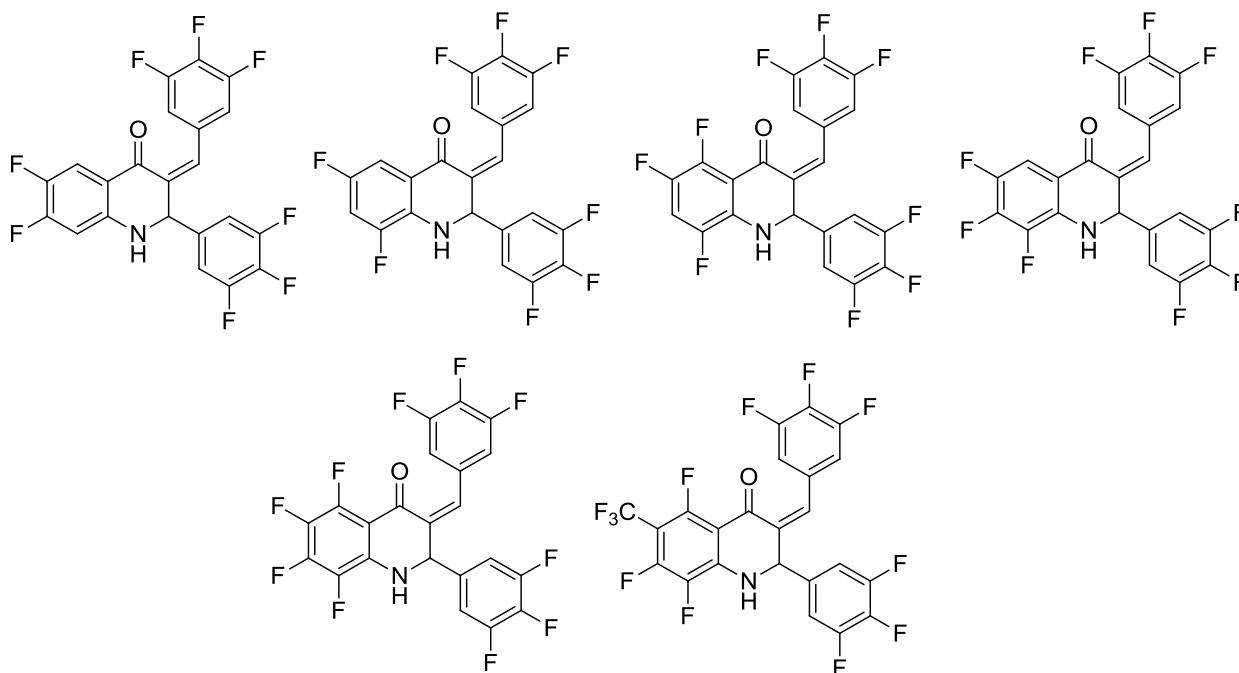


Схема 32. Фторированные 3-бензилиден-2-арил-2,3-дигидрохиолин-4-оны – потенциальные противоопухолевые агенты.

Фторированные 1,4-нафтохиноны (Схема 33), минимально токсичные по отношению к нормальным клеткам, высоко активны по отношению к опухолевым клеткам [16-19, 21]. Аминокислотные заместители вызывали значительные различия в ингибировании опухолевых и нормальных клеток при низких значениях IC_{50} [20]. Активность веществ связана с ингибированием фосфатаз Cdc25, чрезмерно экспрессирующимися в ряде опухолей различного происхождения и часто коррелирующими с их чрезмерным ростом.

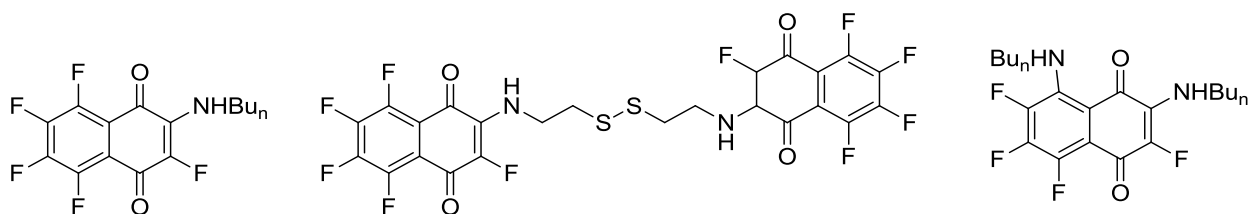


Схема 33. Фторированные 1,4-нафтохиноны – ингибиторы фосфотаз Cdc25.

Фторсодержащий хиноксалин токсичен по отношению к клеткам Нер2 (рак гортани) и U937 (рак крови), тогда как несодержащий не проявлял активности (Схема 34) [91].

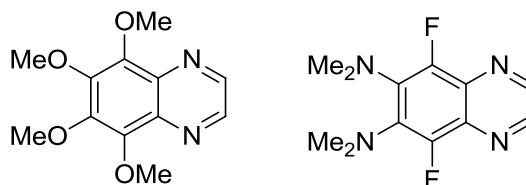


Схема 34. Фторсодержащий хиноксалин, токсичный по отношению к раковым клеткам Нер2 и U937, и неактивное производное без фтора.

Трис-амиды на основе трис(2-аминоэтил)амин (Схема 35) и фторированные индолы, замещенные фрагментами (тио)мочевин (Схема 36), вызывают апоптоз опухолевых клеток, индолы – в частности, клеток A375 (меланома). Эти вещества – эффективные рецепторы анионов, в частности, хлорид-иона, с чем, вероятно, связано их апоптозное действие. Трифторметильные заместители увеличивают липофильность веществ и скорость транспорта анионов в везикулах. Предполагаемый механизм ингибирования пролиферации опухолевых клеток – изменение внутриклеточного pH, связанного с транспортом анионов через липидный бислой. Неисправность транспортных белков вызывает различные патологии, фторсодержащие молекулы могут выступать в качестве заменителей или ассистентов таких белков [124, 125].

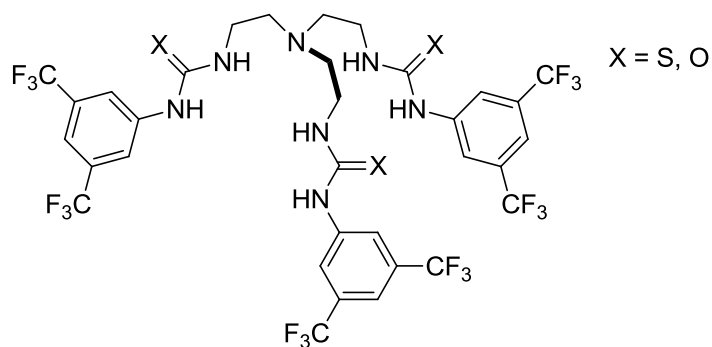


Схема 35. Фторсодержащие трис-амиды, вызывающие апоптоз раковых клеток.

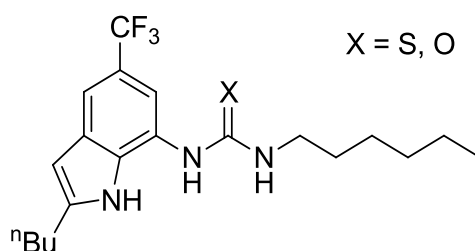


Схема 36. Фторированные индолы, вызывающие апоптоз раковых клеток.

1.3. Заключение

В углеводородном ряду методы синтеза аза-гетероциклов – производных легко доступных 1,2-диаминобензолов хорошо развиты в случае бициклических соединений 6-п (6 – бензольное кольцо; п = 5-7 – 1,3-дiazольное, 1,2,3-триазольное, 1,2,5-тиа(селена)дiazольное, 1,4-бензодиазиновое и 1,5-бензодиазепиновое кольца). Они сравнительно просты и в своем большинстве являются некаталитическими. Способы получения аналогичных трициклических п-6-п' веществ, однако, не разработаны.

Многие методы синтеза бициклических соединений 6-п, в принципе, переносимы на фторуглеродный ряд с учетом того, что основность / нуклеофильность полифторированных 1,2-диаминобензолов существенно ниже, чем у углеводородных аналогов. Однако, органическая химия и биомедицинские приложения полифторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов находятся, по сути, в начальной стадии развития. Это связано с отсутствием до последнего времени удобных общих препаративных методов синтеза исходных полифторированных 1,2-диаминобензолов. Недавно созданный в НИОХ СО РАН общий метод синтеза

полифторированных 1,2-диаминобензолов, исходя из полифторированных анилинов, сделал эти соединения доступными.

Таким образом, возникли необходимые предпосылки для систематического синтеза и изучения свойств полифторированных аза-гетероциклических соединений – как бициклических б-п, так и трициклических п-б-п' (от последних можно ожидать синергизм полезных биомедицинских свойств, присущих индивидуальным соединениям б-п и б-п'). Как сказано выше, органические производные других галогенов, в частности хлора, также вызывают большой биомедицинский интерес. Поэтому синтез и сравнение биологической активности фторированных, хлорированных и смешанных (содержащих одновременно атомы F и Cl) аналогов, безусловно, полезны для выявления специфики фтора. Все это и стало основной темой настоящей работы.

Выше отмечено, что в углеводородном ряду большинство традиционных методов синтеза обсуждаемых аза-гетероциклических соединений являются некаталитическими. В последнее время, однако, большое развитие получили новые методы каталитического синтеза органических веществ. Из их множества в настоящей работе выделена реакция Бахвальда-Хартвига – катализируемое палладием аминирование (гет)арил(псевдо)галогенидов [126-128]). В химии фторароматических соединений реакция Бахвальда-Хартвига ранее не использовались. В настоящей работе изучена принципиальная применимость ее условий для достижения некоторых поставленных синтетических целей.

Глава 2. Результаты и их обсуждение

2.1. Синтез аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов

Ключевые вещества для достижения синтетических целей данной работы в области бициклических аза-гетероциклов – полифторированные 1,2-диаминобензолы, а в области трициклических – 5,6-диамино-2,1,3-бензотиа(селена)диазолазы и некоторые другие функциональные производные этих веществ. Для получения диаминобензолов использовано орто-аминирование полифторированных анилинов (Схема 18), в котором непосредственными предшественниками диаминов являются 2,1,3-бензотиадиазолазы [89-91]. Для синтеза диамино-производных 2,1,3-бензотиа(селена)диазолазов впервые предложен и реализован аммонолиз полифторированных гетероциклов. Следует подчеркнуть, что функционализированные 2,1,3-бензотиа(селена)диазолазы – крипто-формы соответствующих 1,2-диаминов, которые могут быть использованы как исходные вещества при получении многих других аза-гетероциклов. Поэтому обсуждение результатов настоящей работы целесообразно начать именно с синтеза этих и некоторых других вспомогательных веществ. Из него следует, что множество целевых для данной работы фторсодержащих аза-гетероциклов восходит фактически к единственному исходному веществу – пентафторанилину (**1**) (Схема 37). Таким образом, развита общая методология, объединяющая фторароматическую и аза-гетероциклическую химию.

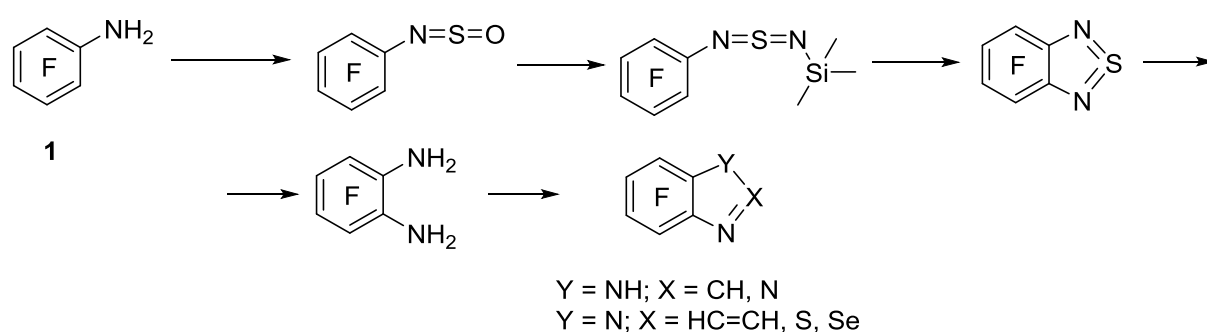


Схема 37. Общая схема синтеза фторсодержащих аза-гетероциклов исходя из пентафторанилина.

В главе 1 отмечено, что органические соединения не только фтора, но и других галогенов, в частности, хлора, вызывают биомедицинский интерес. Поэтому для

выявления биомедицинской специфики фтора в настоящей работе синтезированы и исследованы полихлорированные аналоги целевых веществ, а также соединения, содержащие в карбоцикле одновременно атомы фтора и хлора. Выбор других заместителей в целевых соединениях, способных повлиять на их биологическую активность, был сделан либо эмпирически на основании известных данных, либо в результате компьютерного моделирования с использованием молекулярного докинга (см. приложение к диссертации).¹

2.1.1. Бициклические соединения

2.1.1.1. Синтез исходных соединений: 1,2-диаминоарены, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолы, их 5,6-диамино- и некоторые другие производные

Из 2,3,4,5-тетрафторанилина (**2**), полученного из соединения **1** [129], синтезированы новые тиадиазол **3** и диамин **4** (Схема 38). Строение соединения **4** подтверждено РСА (рис. 1).

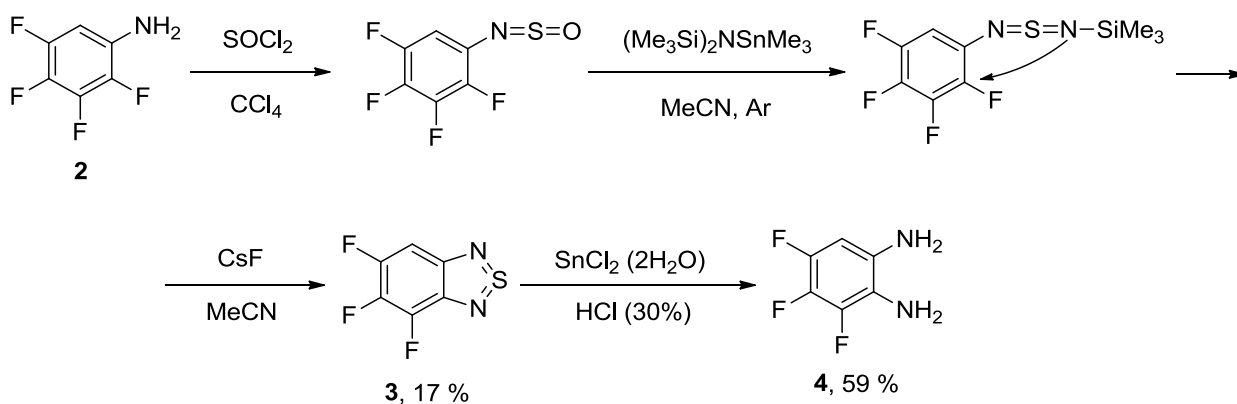


Схема 38. Синтез тиадиазола **3** и диамина **4**.

¹ Компьютерное моделирование с использованием молекулярного докинга проведено по инициативе автора к.б.н. Д. С. Баевым в НИОХ СО РАН, за что автор ему искренне благодарна.

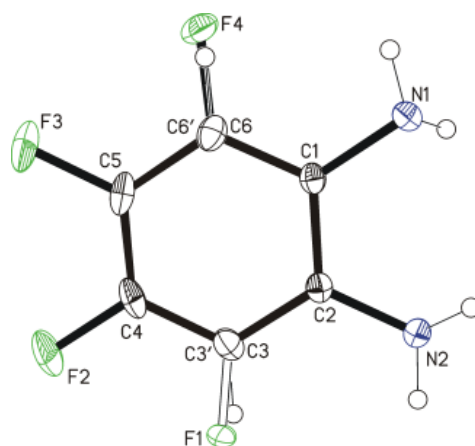


Рисунок 1. Строение диамина **4** (CCDC 1873956) по данным PCA. Представлена одна из двух кристаллографически независимых молекул. Атом F1 одной независимой молекулы и атом F4 другой разупорядочены по двум положениям в соотношениях 0.75 : 0.25 и 0.78 : 0.22, соответственно.

Диамин **5** синтезирован восстановлением известного селенадиазола **6** [91] хлоридом олова (II) (Схема 39) и изолирован в виде гидрохлорида, что предотвращает его быстрое окисление на воздухе.

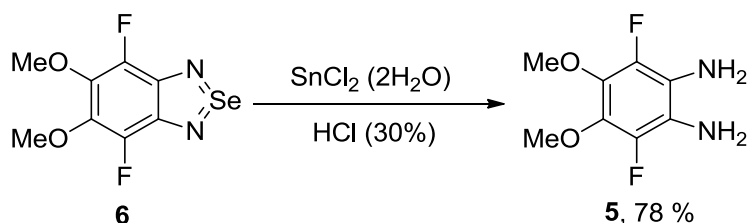


Схема 39. Синтез диамина **5**.

Триамин **7**, содержащий группы NH₂ в положениях 1, 2 и 4, получен восстановлением водородом соответствующего 2-нитроанилина (минорного продукта аммонолиза пентафторнитробензола [74]) и превращен в селенадиазол **8** действием диоксида селена (IV) в водном этаноле (Схема 40).

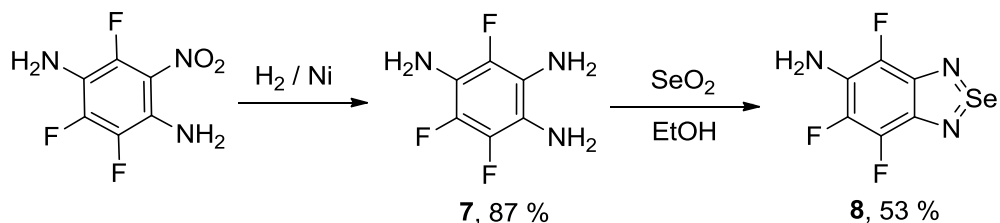


Схема 40. Синтез триамина **7** и селенадиазола **8**.

Для получения моно- (**10**) и ди- (**11** и **13**) амино-производных полифторированных 2,1,3-бензотиа(селена) diaзолов использован аммонолиз. Реакцию проводили как в запаянной ампуле, так и в МВ реакторе (Схема 41). Использование последнего удобнее при проведении эксперимента, а также уменьшает время протекания реакции, по-видимому, за счет более эффективного / равномерного нагрева смеси.

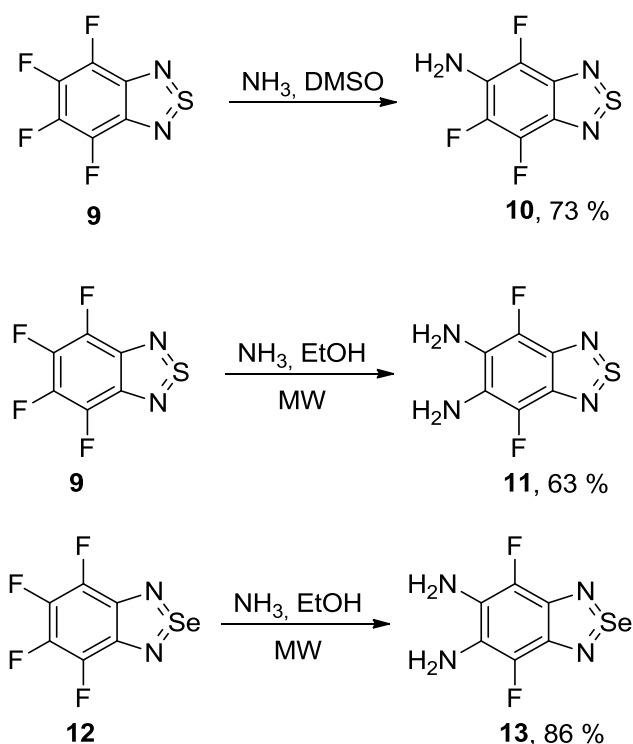


Схема 41. Синтез амино-производных **10-13**.

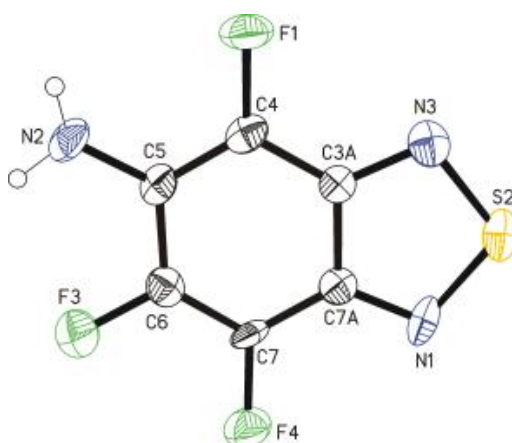


Рисунок 2. Строение аминотиадиазола **10** (CCDC 1873957) по данным РСА.

Аммиак замещает атомы фтора в положениях 5 и 6, не затрагивая в использованных реакционных условиях положения 4 и 7. Предпочтительное замещение в положения 5 и 6 связано, вероятно, с совместным действием кинетических и термодинамических факторов, рассмотренным ранее [91]. Смена растворителя с ДМСО на этанол упрощает выделение целевых продуктов. Строение соединения **10** подтверждено РСА (рис. 2).

Наряду с группами NH₂, полезными для дальнейшего синтеза целевых гетероциклов являются группы OH. Ранее попытки прямого введения групп OH нуклеофильным замещением в тетрафтор-2,1,3-бензотиа(селена)диазолах были безуспешны даже в жестких условиях [130]. В настоящей работе дигидроксипроизводное фторсодержащего бензотиадиазола (соединение **15**) синтезировано деметилированием легко доступного диметокси-производного **14** [91] действием водного раствора HBr (Схема 42).

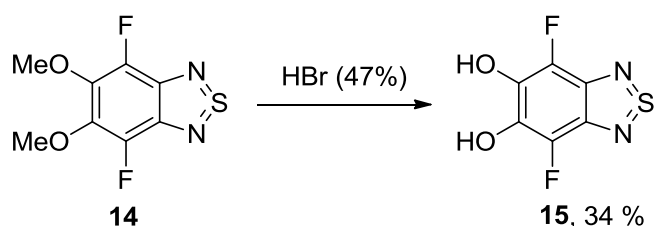


Схема 42. Синтез дигидрокси-замещенного тиадиазола **15**.

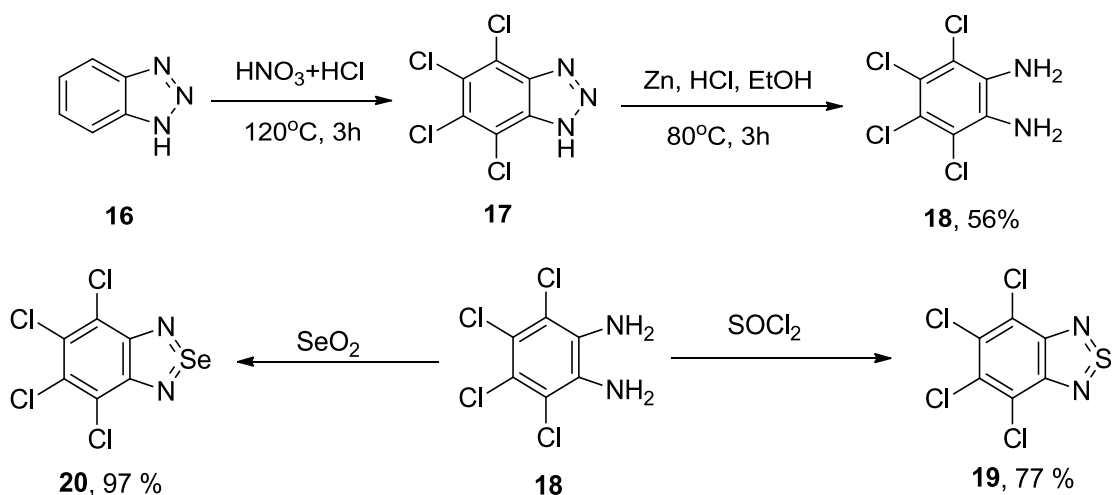


Схема 43. Синтез диамина **18** и тиа(селена)диазолов **19** и **20**.

Восстановлением полихлорированного 1,2,3-бензотриазола **17** цинком в соляной кислоте получен полихлорированный 1,2-диаминобензол **18**, из которого циклизацией

с использованием тионилхлорида или диоксида селена синтезированы полихлорированные 2,1,3-бензотиадиазол **19** и 2,1,3-бензоселенадиазол **20**, соответственно (Схема 43). Строение соединений **18-20** подтверждено РСА (рис. 3).

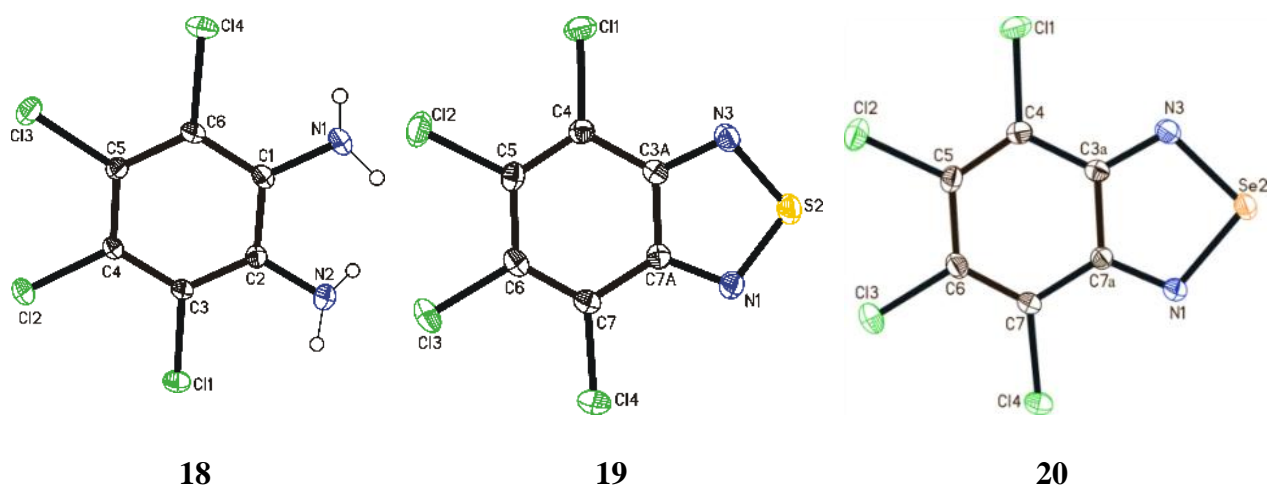


Рисунок 3. Строение соединений **18-20** (CCDC 1524477, 1524234 и 1487294, соответственно) по данным РСА. В кристаллах соединения **20** присутствуют сокращенные (т.е. меньшие суммы соответствующих ВдВ радиусов) межмолекулярные контакты Se...N и Se...Cl с расстояниями 2.92 и 3.58 Å, соответственно.

Априори синтетически привлекательный альтернативный подход, основанный на литературных данных о легком некаталитическом хлорировании 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов элементарным хлором в соединения **19** и **20** [81, 82, 87], с их последующим восстановлением в диамин **18**, оказался неэффективным. В частности, нами найдено, что вопреки утверждениям, хлорирование селенадиазола **21** элементарным хлором, некаталитическое [81, 82, 87] и каталитическое [81, 131], в различных условиях, типичных для гетаренов, приводит к сложным смесям продуктов, состав которых определяли методом ГХ-МС (Схема 44). В лучшем случае получен образец, обогащенный соединением **20**, однако подход вряд ли может быть рекомендован как препаративный (использованные условия реакции и составы полученных смесей продуктов представлены в разделе 3.3.). Таким образом, исправлены ошибки, утвердившиеся в литературе по органической химии 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов на более, чем полвека.

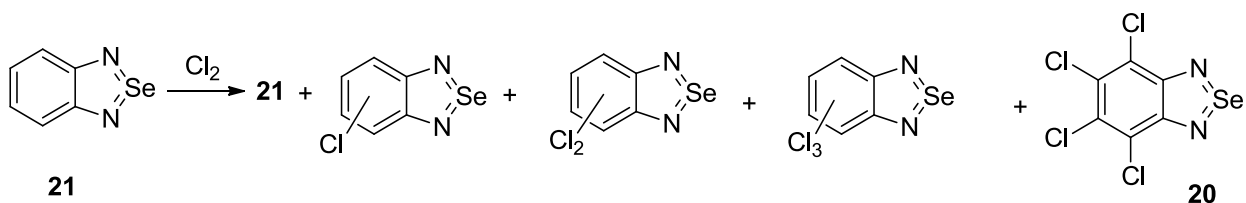
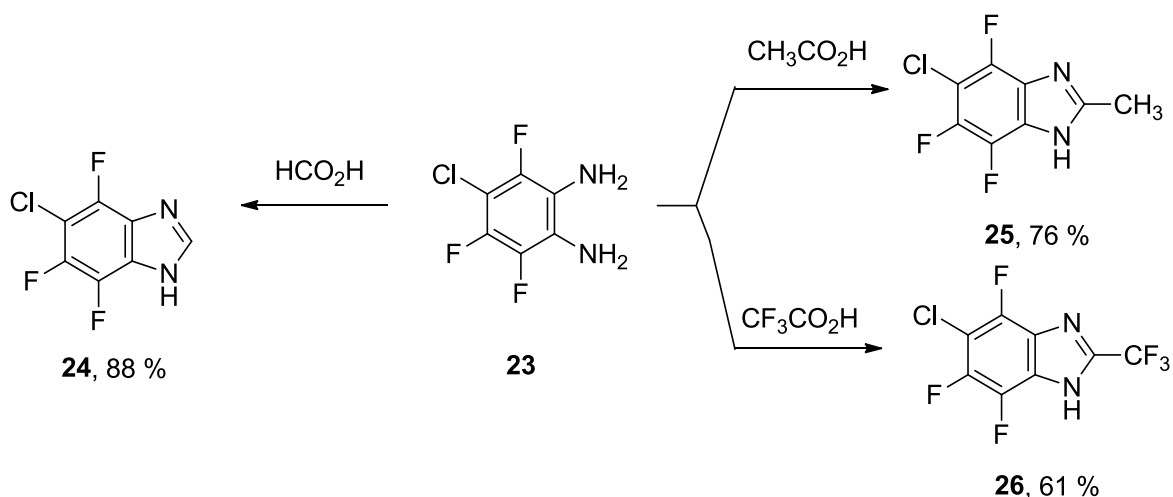


Схема 44. Взаимодействие селенадиазола **21** с элементарным хлором, приводящее к сложным смесям продуктов.

Замещение атомов хлора соединений **19** и **20** атомами фтора действием KF как в растворителях ДМСО и ДМФА, так и без них при температурах 240-270 °С, с целью получить предшественники полифторированного 1,2-диаминобензола (**22**) было неэффективным. (Отметим, что такое замещение – один из основных синтетических способов введения фтора в ароматические соединения [132]). Таким образом, орто-аминирование полифторированных анилинов, разработанное в НИОХ СО РАН [89-91], остается лучшим общим способом получения соединения **22** и его аналогов.

2.1.1.2. 1,3-Диазолы

Полифторированные 1,3-бензодиазолы синтезированы несколькими методами. Прежде всего – взаимодействием 1,2-диаминобензолов с карбоновыми кислотами по методу Филлипа (соединения **24-28**, Схема 45). Строение соединения **24** подтверждено РСА (рис. 4).



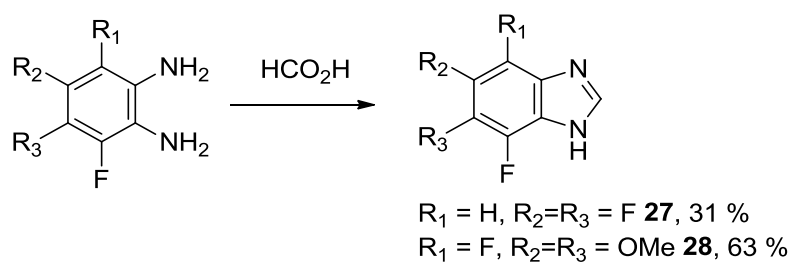


Схема 45. Синтез 1,3-диазолов **24-28**.

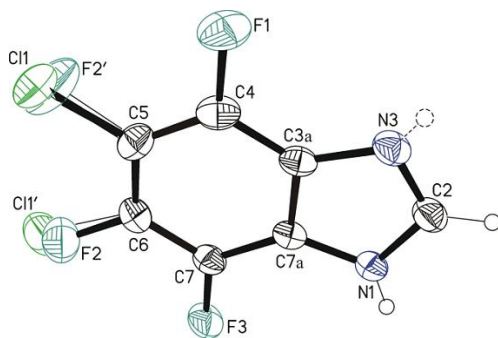


Рисунок 4. Строение 1,3-диазола **24** (CCDC 1510245) по данным РСА (опущена сольватная молекула H_2O ; атомы Cl / F и H разупорядочены по двум положениям в соотношении 0.62 : 0.38), т.е. в кристалле соединение **24** существует в виде двух таутомеров. Методом ЯМР ^{19}F в растворе в обычных условиях они не наблюдаются.

1,3-Диазолы **29-32**, функционализированные по гетероциклу, синтезированы из диамина **22** и замещенных бензальдегидов, а **34** – из полифторированного архетипа **33** и хлорангидрида 3-метокси-бензойной кислоты (Схема 46). Строение соединений **30-32** и **34** подтверждено РСА (рис. 5). Окислитель – пероксодисульфат калия выбран на основании данных литературы [48, 49, 50]. Методами ЯМР ^{19}F и ГХ-МС показано, что циклизация в 1,3-диазолы протекает через промежуточное образование оснований Шиффа, аналогично нефторированным соединениям. По-видимому, при добавлении окислителя на первом этапе имин замещает сульфат-ион в пероксодисульфате, затем промежуточный заряженный продукт, являясь сильным акцептором, отщепляет атом водорода от соседнего атома углерода. Далее происходит гидролиз образовавшегося иминосulfата с изомеризацией последнего в амид. Наблюдалось также образование желаемого продукта в небольших количествах без предварительного окисления. В работе [133] отмечено, что замещенные 1,3-бензодиазолы (с выходами до 96%) можно получить при окислении оснований Шиффа кислородом воздуха.

Среди фармакофорных заместителей особый интерес вызывает фторурацил – антиметаболит урацила, подавляющий деление опухолевых клеток. 5-Фторурацил-1,3-бензодиазолы обладают антибактериальным и противогрибковым действием, производное с фтор-содержащим карбоциклом активно ингибирует ДНК-топоизомеразу IA [33]. В связи с этим из диаминa **22** и хлорангида фторурациловой кислоты синтезирован полифторированный 1,3-дiazол **35** (Схема 47). В отличие от хлорангида, реакция с кислотой не протекает даже в жестких условиях.

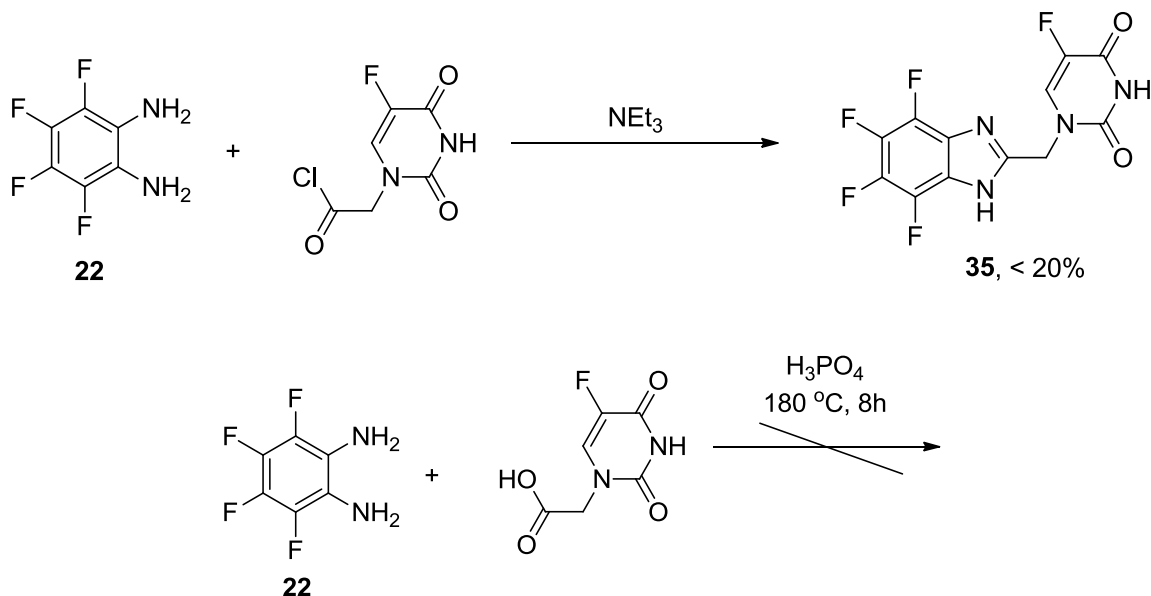


Схема 47. Синтез 1,3-дiazола **35**.

Для синтеза 1,3-бензодиазолов впервые на полифторированном субстрате проведена внутримолекулярная циклизация в условиях реакции Бахвальда-Хартвига (Схема 48). В качестве продукта выбрано известное соединение **36** (Схема 13, [75]), что облегчило идентификацию. Как катализатор использован комплекс дихлорида палладия с *N*-гетероциклическим карбеном (NHC – 1,3-бис[2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиденом) и пиридином.² Таким образом, показана принципиальная применимость этого перспективного каталитического подхода к синтезу полифторированных 1,3-бензодиазолов, заслуживающая дальнейшего изучения. Важно, что подход не требует предварительного превращения полифторированных анилинов в

² Этот результат получен автором под руководством чл.-корр. РАН В. П. Ананикова во время стажировки в его лаборатории в ИОХ РАН. Автор выражает В. П. Ананикову свою искреннюю благодарность.

1,2-диаминобензолы, позволяя получать целевые аза-гетероциклы непосредственно из анилинов.

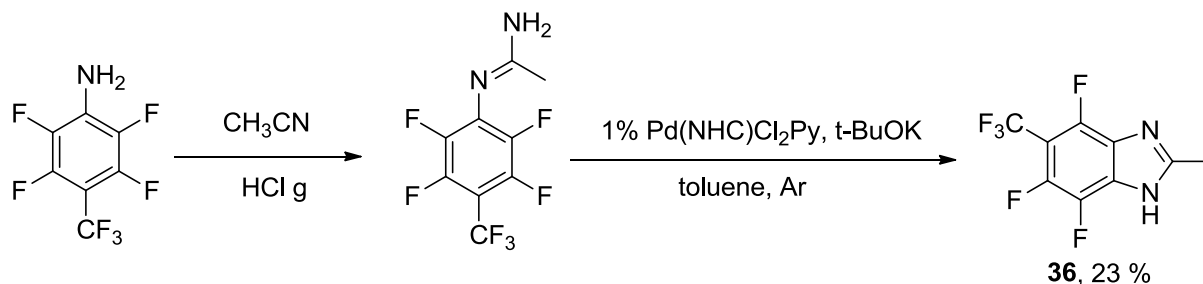


Схема 48. Синтез 1,3-диазола **36** в условиях внутримолекулярной реакции Бахвальда-Хартвига.

Полихлорированный 1,3-дiazол **37** синтезирован из диамина **18** и муравьиной кислоты по методу Филлипа (Схема 49).

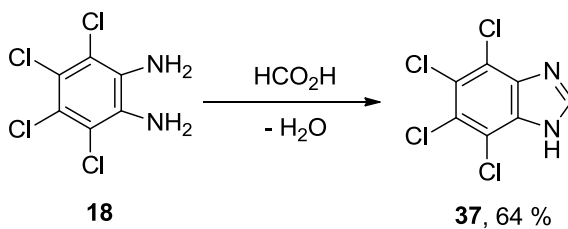


Схема 49. Синтез 1,3-диазола **37**.

2.1.1.3. 1,2,3-Триазолы

1,2,3-Бензотриазолы **38** и **39** синтезированы диазотированием соответствующих диаминов **23** и **5** нитритом натрия в уксусной кислоте, **41** и **42** – бензоилированием полифторированного архетипа **40** хлорангидридами 2-замещенных бензойных кислот (Схема 50). Строение соединения **41** подтверждено РСА, структурные данные получены также для ранее известного соединения **40** [74] (рис. 6).

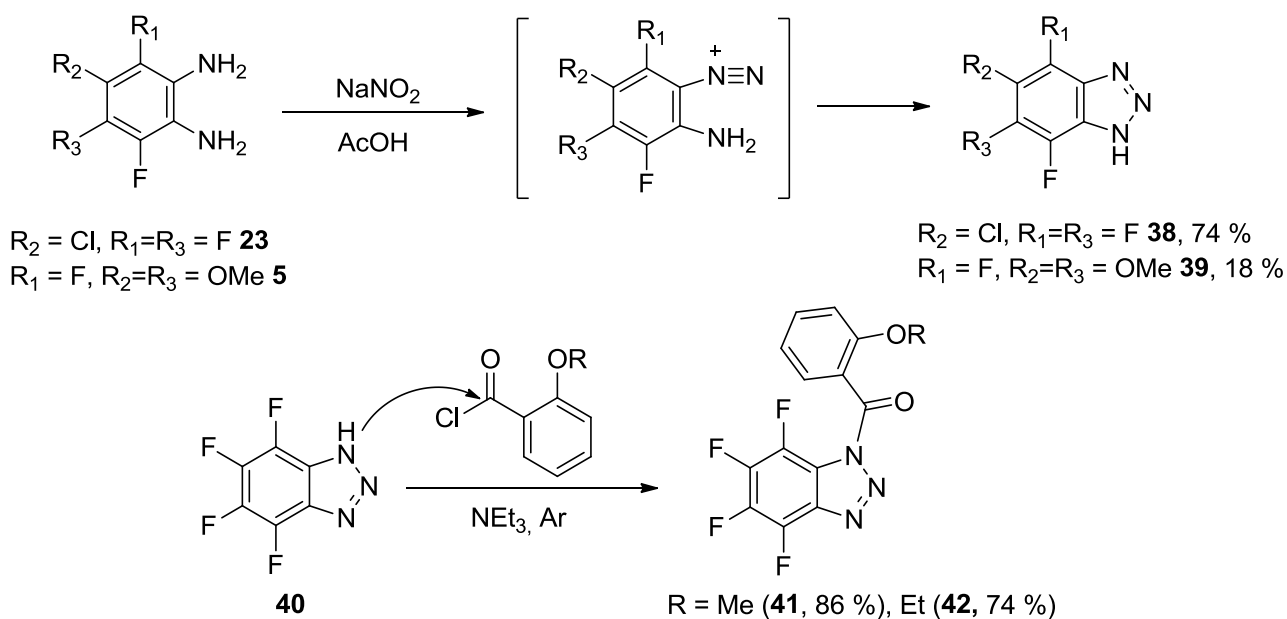


Схема 50. Синтез 1,2,3-триазолов **38**, **39**, **41** и **42**.

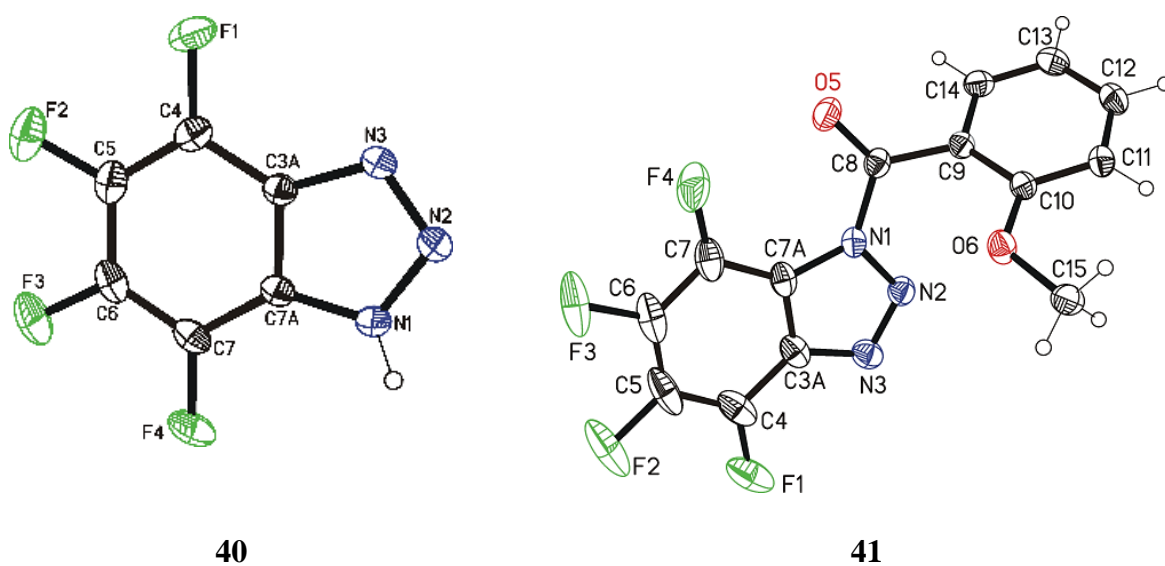


Рисунок 6. Строение соединений **40** (CCDC 1524233; показана одна из двух кристаллографически независимых молекул) и **41** (CCDC 1873964) по данным PCA.

Ранее известный полихлорированный триазол **17** [134] получен из его углеводородного аналога **16** хлорированием смесью азотной и соляной кислот (царской водкой; Схема 51).

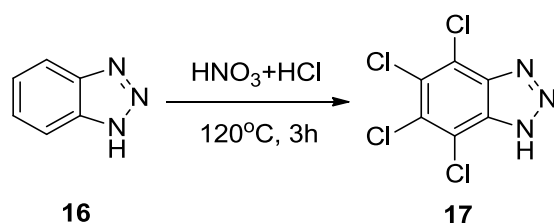


Схема 51. Синтез триазола **17**.

2.1.1.4. 1,4-Диазины

При наличии 1,2-диаминобензолов, 1,4-бензодиазины – наиболее легко доступный класс обсуждаемых аза-гетероциклов. Многие полифторированные производные синтезированы в НИОХ ранее [90, 91]. Поэтому в настоящей работе для ее нужд был синтезирован только полихлорированный 1,4-бензодиазин **43** (Схема 52).

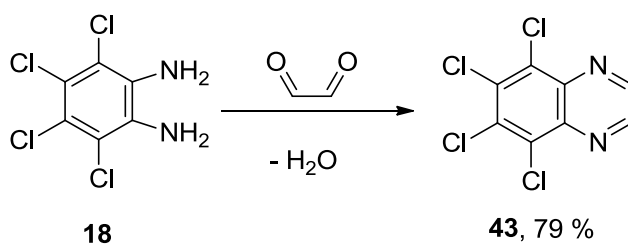


Схема 52. Синтез 1,4-диазина **43**.

2.1.1.5. 1,5-Диазепины

До настоящей работы полифторированные 1,5-бензодиазепины известны не были. Соединения **44-46** синтезированы из диамина **22** и замещенных 1,3-дикетонов (Схема 53), строение соединения **44** подтверждено РСА (рис. 7). В реакционных смесях также обнаружены минорные 2-замещенные 1,3-бензодиазолы – продукты побочной реакции (Схема 54), известной в ряду нефторированных 1,5-бензодиазепинов [65, 135]. Начальная стадия основной и побочной реакций общая, бифуркация реакционного маршрута происходит на второй стадии (ср. Схема 53 и 54).

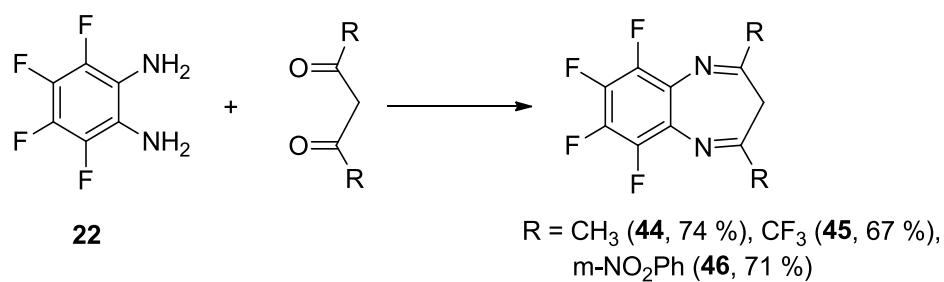


Схема 53. Синтез 1,5-дiazепинов **44-46**.

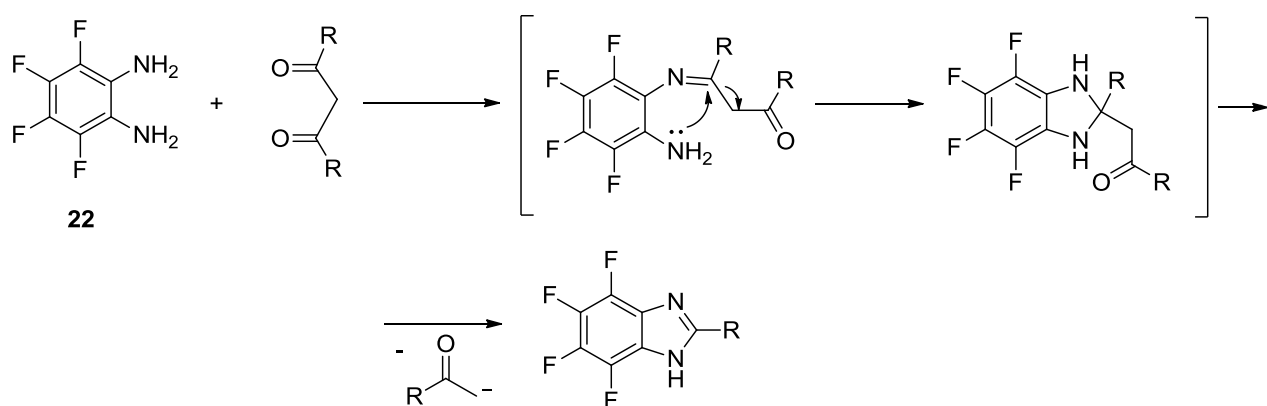


Схема 54. Побочная реакция при синтезе 1,5-дiazепинов **44-46**.

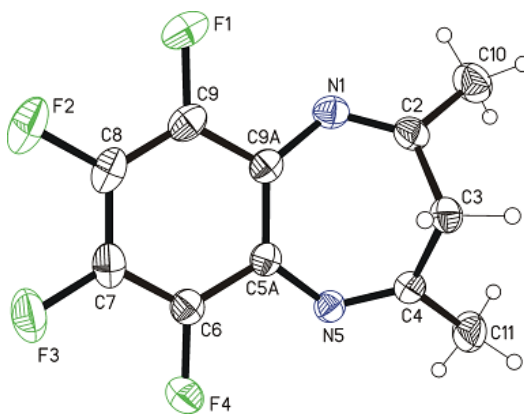


Рисунок 7. Строение 1,5-дiazепина **44** (CCDC 1873965) по данным PCA.

В случае малонового ангидрида или дибензоилметана, наиболее часто используемых в органическом синтезе 1,3-дикетонов, 1,5-бензодiazепины не образуются, по-видимому, из-за совокупности факторов – слабой нуклеофильности атомов азота диамина **22** и недостаточной для этой реакции электрофильности карбонильного атома углерода реагентов.

2.1.2. Трициклические соединения

Трициклические соединения, особенно гибридные – т.е. содержащие два разных аза-гетероцикла, аннелированных с фторированным бензольным кольцом, представляют особый интерес, поскольку от них можно ожидать синергизма биологической активности отдельных гетероциклов. Для таких соединений возможны два способа аннелирования циклов – линейный и угловой. За основу во всех случаях взяты 2,1,3-бензоселенадиазолы, поскольку они проявили высокую апоптозную активность по отношению к раковым клеткам Her2 (см. раздел 2.2).

Из аминоселенадиазола **8** синтезировано соединение **47** с угловым аннелированием 1,2,5-тиа- и –селенадиазольного циклов (Схема 55), строение которого подтверждено РСА (рис. 8). Замыкание 1,2,5-тиадиазольного цикла на последней стадии синтеза было высоко региоселективным – в реакционной смеси не обнаружено никаких следов линейно аннелированного изомера. Эта ситуация является типичной для внутримолекулярной циклизации тиодиимидных анионов, посредством которых осуществляется замыкание цикла [136, 137, 138].

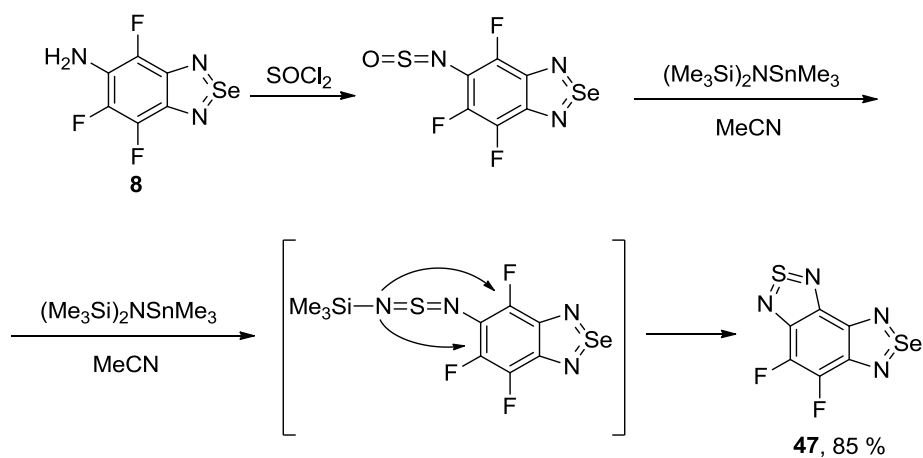


Схема 55. Синтез гибридного трициклического соединения **47**.

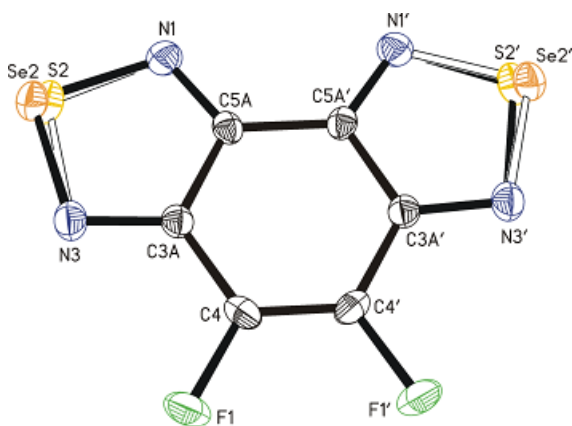


Рисунок 8. Строение соединения **47** (CCDC 1873966) по данным РСА. В кристалле через связи C4–C4' и C5a–C5a' перпендикулярно плоскости молекулы проходит зеркальная плоскость, в связи с чем молекулярная структура содержит две кристаллографически независимые части, а атомы S2 и Se2 занимают идентичные положения с соотношением заселенностей 0.5.

Линейно аннелированные гибридные соединения **48-52** синтезированы из диаминоселенадиазола **13** (Схема 56) с использованием методов, ранее примененных для получения бициклических веществ – 2,1,3-бензоселенадиазолов, 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 1,4-бензодиазинов и 1,5-бензодиазипинов (раздел 2.1.1). Строение соединения **50** подтверждено РСА (рис. 9).

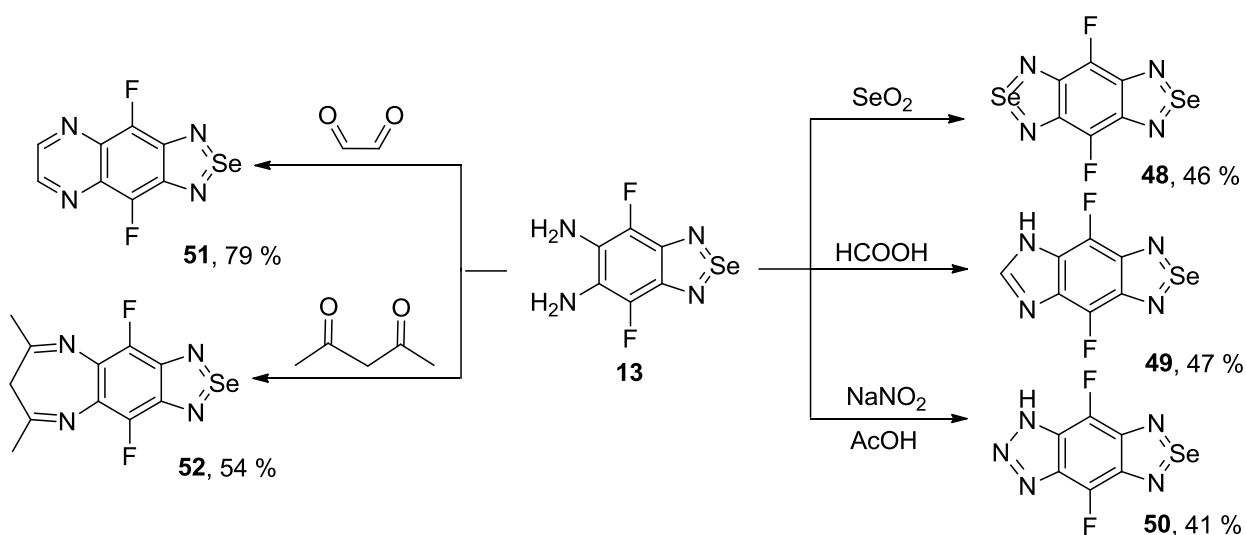


Схема 56. Синтез гибридных трициклических соединений **48-52**.

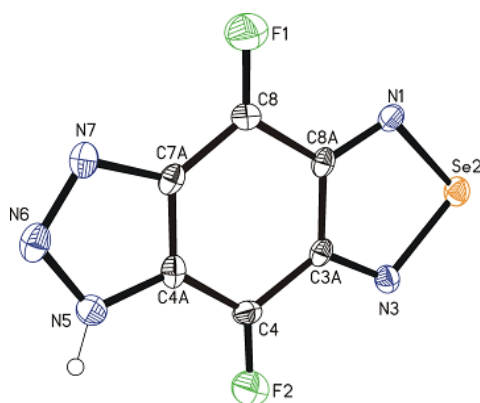


Рисунок 9. Строение соединения **50** (CCDC 1873967) по данным РСА, сольватные молекулы H_2O и HCl опущены.

Предложенная и реализованная методология синтеза гибридных трициклических веществ, является общей и, безусловно, не исчерпывается приведенными примерами (Схема 55 и 56). Для демонстрации ее возможностей из дигидрокситиадиазола **15** синтезировано гибридное соединение **53**, содержащее 1,2,5-тиадиазольный и 1,3,2-диоксаборольный циклы, линейно аннелированные с фторированным бензольным кольцом (Схема 57). Выбор диоксаборольного цикла обусловлен перспективностью соединений бора в нейтроно- / протоно-захватной терапии рака. При этом, если для нейтроно-захватной терапии необходимо обогащение соединений изотопом ^{10}B [139, 140], то для протоно-захватной терапии подходит основной природный изотоп ^{11}B [141, 142]. Строение соединения **53** подтверждено РСА для его комплекса с пиридином (рис. 10). Спектр ЯМР ^{11}B этого комплекса в растворе ДМСО содержит два сигнала (рис. 11), что, вероятно, указывает на его частичную диссоциацию.

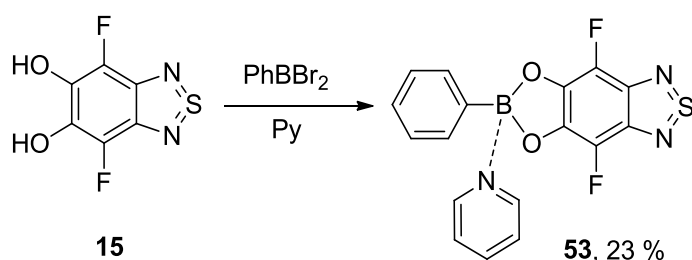


Схема 57. Синтез гибридного трициклического соединения **53**.

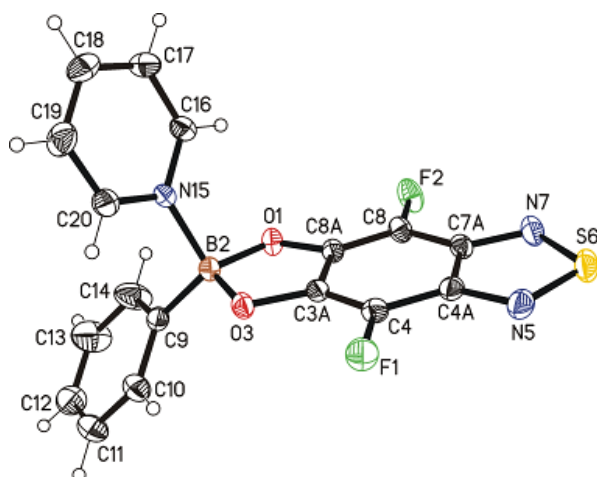


Рисунок 10. Строение соединения **53**, комплекс с пиридином (CCDC 1873968) по данным РСА. Длина координационной связи В...N составляет 1.633 Å. Длина аналогичной связи в комплексе $\text{H}_3\text{N} \rightarrow \text{BF}_3$ равна 1.673 Å по данным МВ спектроскопии и 1.669 Å по данным квантово-химических расчетов методом MP2/6-311++G(d,p) [143, 144].

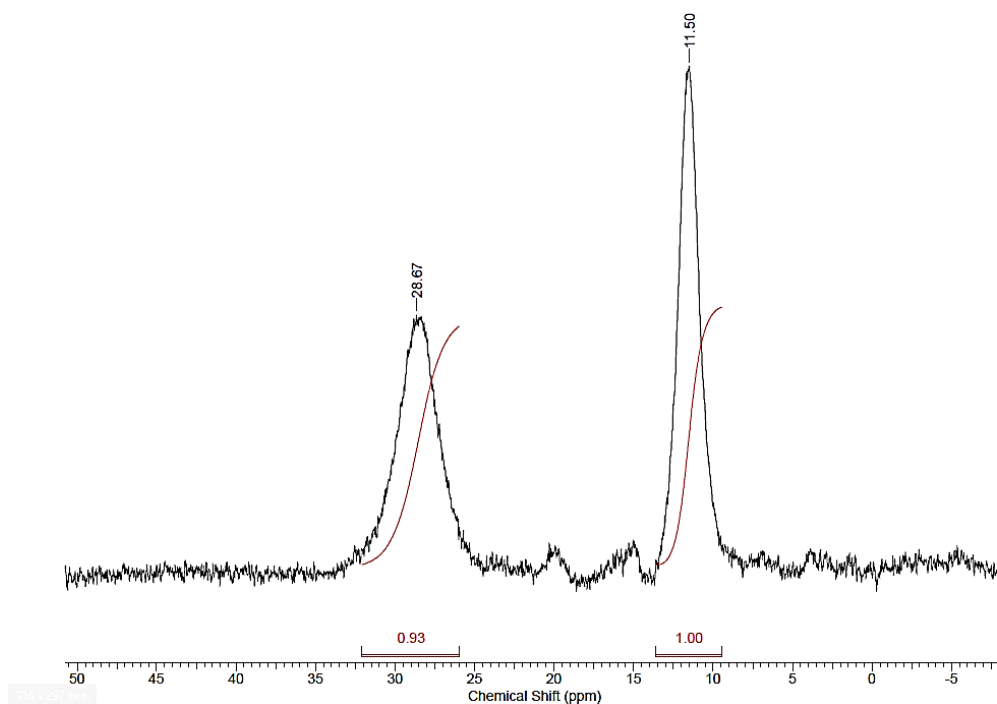


Рисунок 11. Спектр ЯМР ^{11}B соединения **53** в растворе ДМСО.

2.1.3. Заключение

Таким образом, показано, что удобными исходными веществами для синтеза полифторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов являются полифторированные анилины. В частности, на основе пентафторанилина **1** возможен синтез многих как бициклических – 1,3-диазолов (бензимидазолов), 1,2,3-триазолов, 1,2,5-тиа(селена)диазолов, 1,4-дiazинов (хиноксалинов) и 1,5-дiazепинов, функционализированных по карбо- и гетероциклам, так и трициклических соединений. Предложенный подход включает в себя первоначальный синтез 1,2-диаминобензолов – непосредственных предшественников аза-гетероциклов. В случае полифторированных 1,3-бензодиазолов альтернативой является циклизация в условиях реакции Бахвальда-Хартвига, позволяющая, как впервые продемонстрировано в настоящей работе, получать их из анилинов без предварительной трансформации последних в 1,2-диаминобензолы.

Фторсодержащие бензо-аннелированные аза-гетероциклические соединения могут подвергаться различным дальнейшим модификациям как по карбо- (посредством ароматического нуклеофильного замещения), так и по гетероциклу (за исключением 1,2,5-тиа(селена)диазолов). В целом, развитая методология позволяет получать обширные библиотеки родственных соединений для биомедицинского изучения. Полученные результаты были опубликованы в статьях [145, 146].

Строение соединений **4**, **10**, **18-20**, **24**, **30-32**, **34**, **40**, **41**, **44**, **47**, **50** и **53** подтверждено данными РСА. Результаты депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных. Помимо несомненного подтверждения строения, экспериментальные молекулярные и кристаллические (несущие информацию о вторичных связывающих взаимодействиях) структуры веществ важны для теоретического изучения их биомедицинских свойств с использованием молекулярного докинга.

2.2. Цитотоксическая и апоптозная активность синтезированных соединений

2.2.1. Цитотоксическая и апоптозная активность

Цитотоксичность синтезированных в настоящей работе соединений и их ранее полученных в НИОХ, но не исследованных в этом аспекте аналогов (Рис. 12), изучена по

отношению к нормальным клеткам и клеткам эпидермоидной карциномы гортани Hep2.³ При этой форме рака половина больных умирает в течение 5 лет после его диагноза, и положение не изменяется на протяжении нескольких последних десятилетий [147]. Хирургическое и радиационное лечение эпидермоидной карциномы гортани очень затруднено. Крайне желательна медикаментозная терапия, основанная на апоптозе – генетически запрограммированной смерти, присущей всем эукариотным клеткам [1, 2, 148].

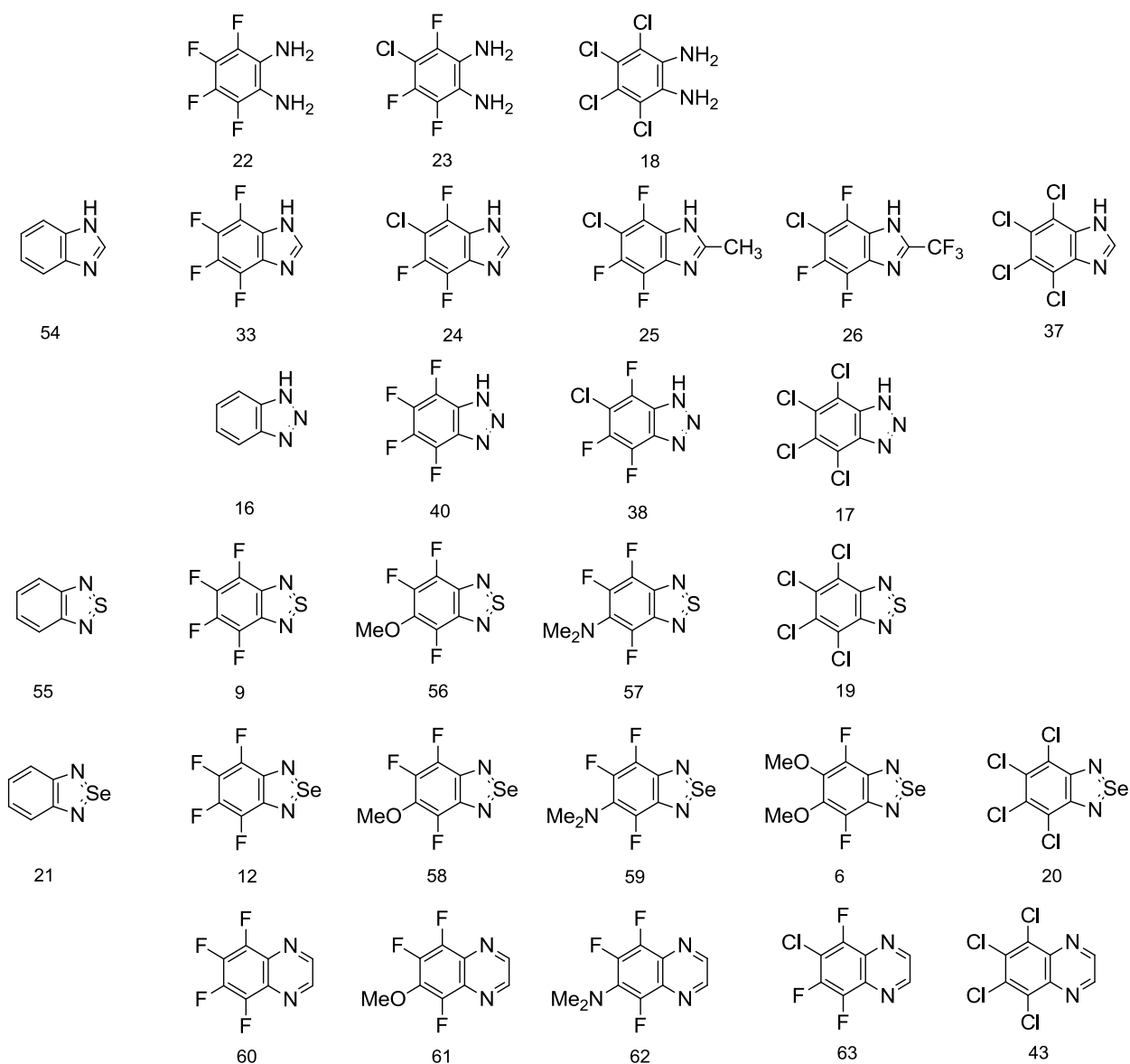


Рисунок 12. Сгруппированные по структурным классам соединения, изученные на цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам и раковым клеткам Hep2.

³ Все данные по цитотоксической и апоптозной активности веществ по отношению к раковым клеткам получены лично автором под руководством к.б.н. Е. В. Воронцовой в ИМББ СО РАН. Автор выражает Е. В. Воронцовой свою искреннюю благодарность.

Для изучения цитотоксичности использован одновременный многопараметровый анализ с применением витальных красителей Hoechst 33342 и иодид пропидия (PI) [149]. Метод позволяет различить и подсчитать живые, некротические и апоптотические клетки по их морфологии [1, 2, 148], и определить величины IC_{50} изученных веществ. С использованием флуоресценции доказано, что изучаемые вещества проникают внутрь исследуемых клеток (рис. 13; метод ФЛ биоимиджинга очень эффективен при исследовании как проникновения веществ в клетку, так и метаболитов клетки – в том числе в режиме реального времени [150]).

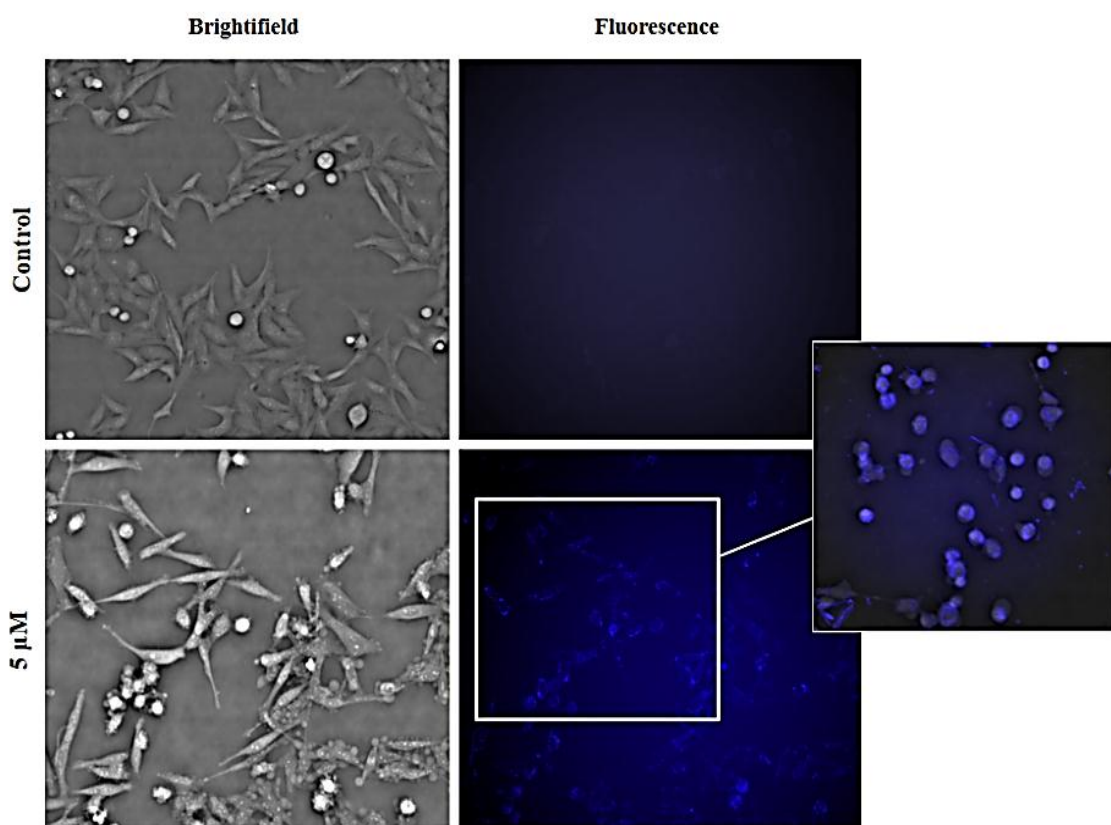


Рисунок 13. Флуоресценция 1,4-диазина **62** ($\lambda_{exc} = 390$ нм) в клетках Нер2 через 48 ч после обработки им клеток, исходная концентрация 5 μ М.

Изученные вещества оказались малотоксичны по отношению к нормальным клеткам (исследования проведены на иммортализованных фибробластах человека)⁴

⁴ Данные по цитотоксичности веществ по отношению к нормальным клеткам по инициативе автора получены к.б.н. Т. С. Фроловой в ИЦиГ СО РАН. Автор выражает Т. С. Фроловой свою искреннюю благодарность.

практически не вызывая клеточной гибели. Индекс селективности (отношение IC₅₀ исследуемого соединения для нормальных клеток к его IC₅₀ для опухолевых) *in vitro* исследуемых соединений **57** и **63** составил 1.15-1.21, а соединений **25**, **40** и **59** – 3.24-6.95 (Таблица 1) по сравнению с индексом 6-8 многих противоопухолевых препаратов [151, 152].

Таблица 1. IC₅₀ и индекс селективности изученных соединений.^a

Соединение	IC ₅₀ , μM		Индекс селективности
	U-87 MG	hTERT	
25	2.2 ± 0.4	15.30±4.2	6.95
40	12.1 ± 0.2	39.22±2.10	3.24
57	56.9±0.57	69.36±3.40	1.21
59	3.7 ± 1.5	21.34±3.10	5.77
63	43.6 ± 1.9	50.25±1.80	1.15

^a Усредненные данные трех экспериментов, время инкубации 72 ч; отрицательный контроль по ДМСО, выживаемость принята за 100%. U-87 MG – клетки глиобластомы, hTERT – иммортализованные человеческие фибробласты, полученные в лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН и использованные для контроля.

Углеводородные архетипы 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов и 2,1,3-бензоселенадиазолов – соединения **54**, **16** и **21**, соответственно (рис. 12) были малотоксичны по отношению и к нормальным клеткам, и к раковым клеткам Hep2 (рис. 14). Существенную апоптозную активность они проявляли только при концентрации 125 μM. На основе полученных данных можно сделать вывод, что именно наличие атомов фтора в составе веществ имеет ключевое значение для высокой цитотоксичности и апоптозной активности.

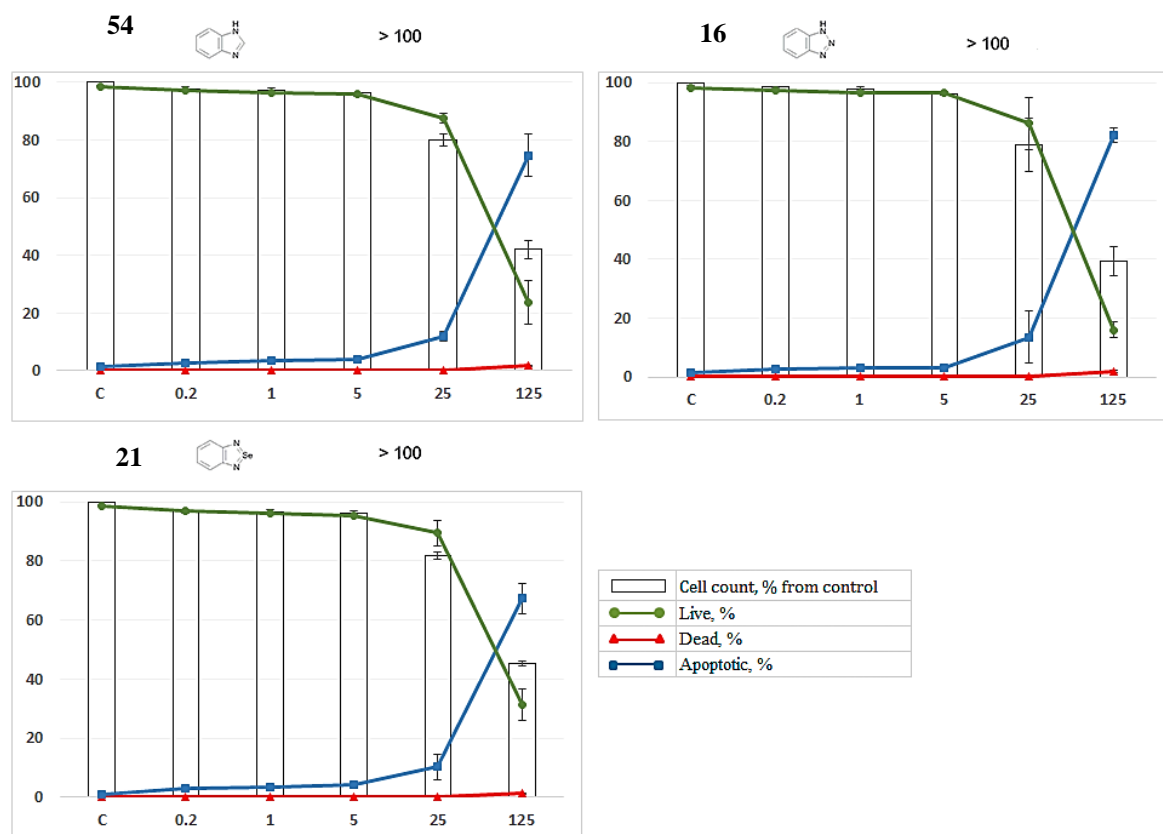


Рисунок 14. Цитотоксичность по отношению к клеткам Hep2 и величины IC_{50} (μM) диазола **54**, триазола **16** и селенадиазола **21**. По оси у отложено количество клеток (%); по оси x – концентрация веществ (0.2-125 μM); С – контрольный образец. Длительность обработки 48 ч, средние величины и стандартные отклонения определены по трем независимым экспериментам.

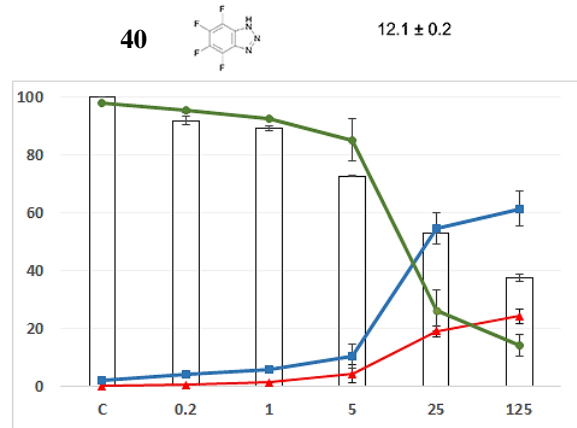
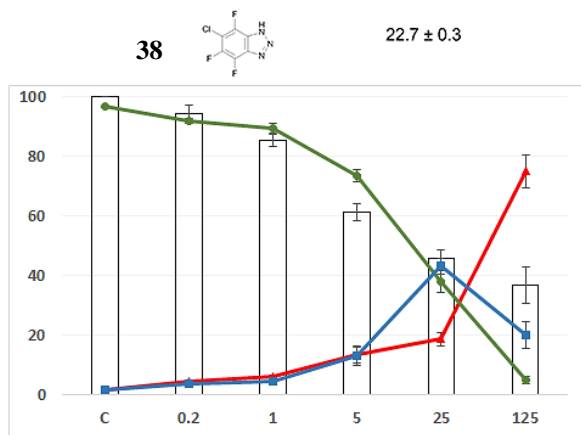
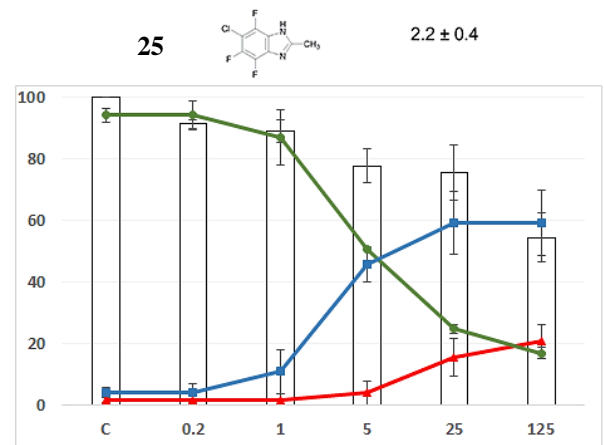
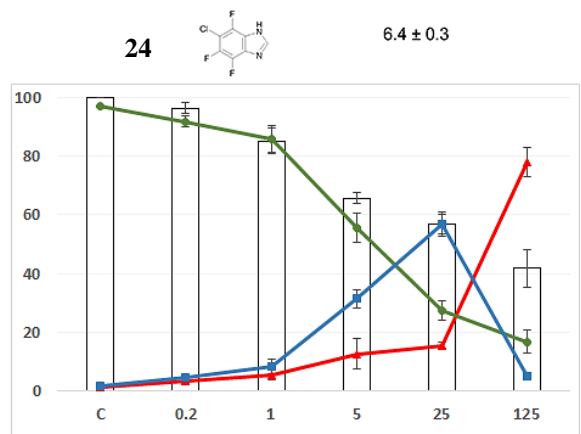
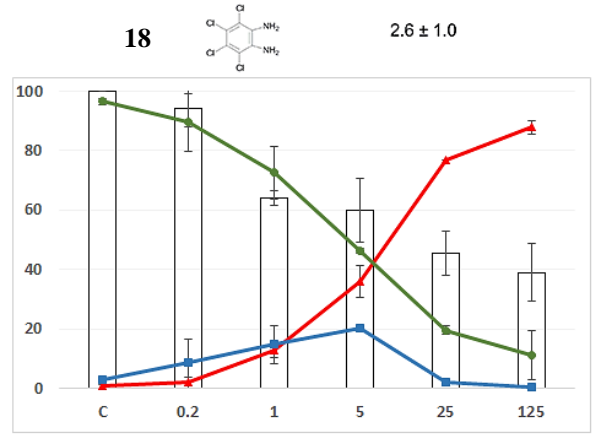
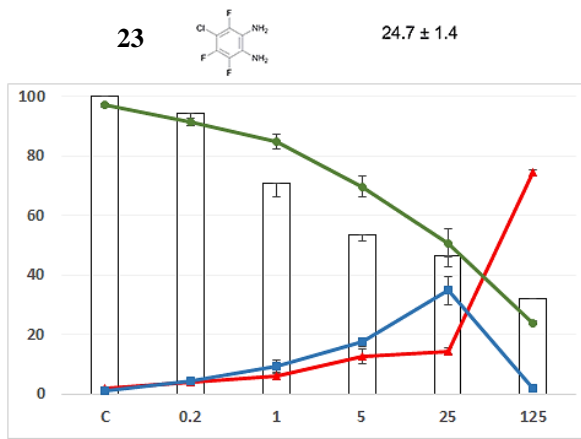
Цитотоксичность галогенированных (F, Cl) соединений сильно зависит от их структурного типа и характера замещения (рис. 15). Некоторые 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы и 2,1,3-бензоселенадиазолы уже при низких концентрациях обнаружили высокую цитотоксичность по отношению к клеткам Hep2 в сочетании с высокой апоптозной активностью – особенно диазол **25**, триазол **40** и селенадиазолы **6** и **59**.

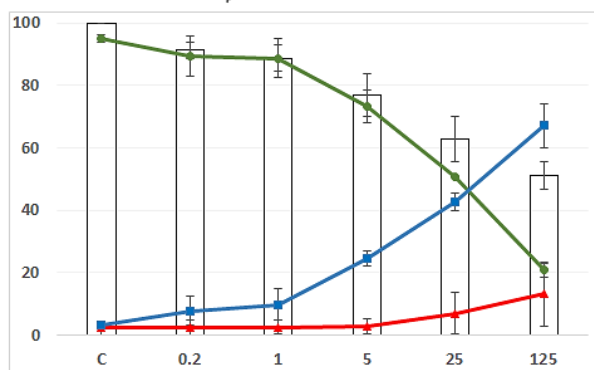
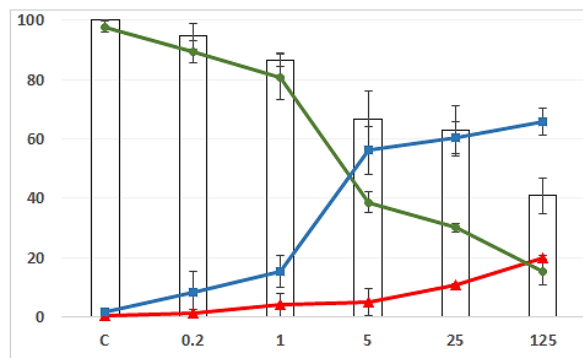
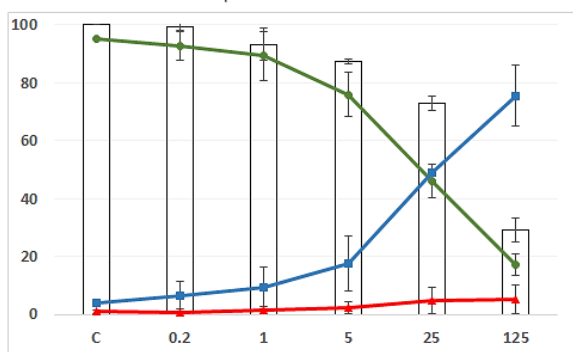
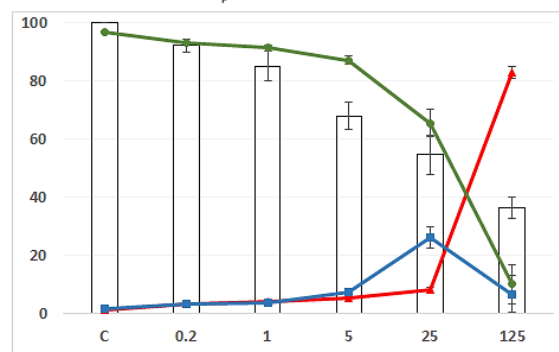
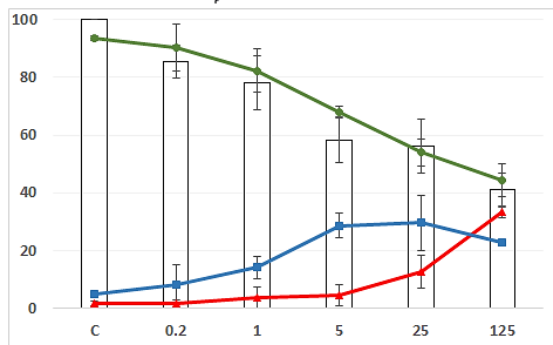
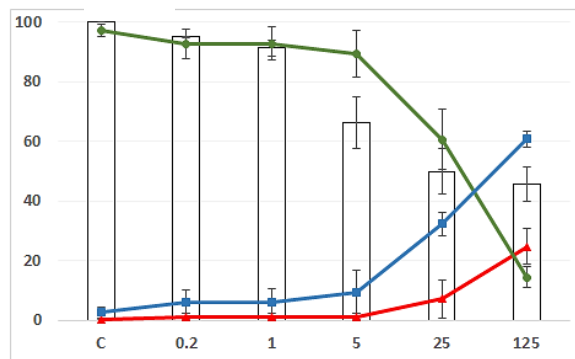
Рассмотрение цитотоксичности по классам веществ показывает следующее. Из тиадиазолов **56** и **57** первый демонстрирует большую цитотоксичность уже при концентрации 1-5 μM . В отличие от **56**, для **57** наблюдается увеличение клеточной гибели путем некроза при концентрации 125 μM . Возможно, это связано с эффектом заместителя – метокси-группа в соединении **56** и диметиламино-группа в соединении **57**. В ряду

селенадиазолов наблюдается аналогичная зависимость: соединение **59** с заместителем Me₂N проявило большую цитотоксичность и апоптозную активность, чем соединение **58** с заместителем MeO. Интересно, однако, отметить, что при наличии двух метокси-групп в селенадиазоле **6** наблюдается увеличение апоптозной активности уже с концентрации 5 μM, при этом количество некротических клеток колеблется в пределах 1-3%. Среди изученных диазинов **60-62** ни один не проявил явную цитотоксичность по отношению к клеткам Hep2.

1,2-Диаминобензолы вызывают апоптоз клеток Hep2, но менее выражено, чем бензо-аннелированные диазол **25**, триазол **40** и селенадиазолы **6** и **59**. Диамин **23** при низких (0.2-25 μM) концентрациях вызывает апоптоз, а при высоких (125 μM) – преимущественно некроз, так как на графике отчетливо видно быстрое увеличение количества мертвых клеток. Некроз более типичен для 1,2-диаминбензолов в целом. Полихлорированный диамин **18** вызывает некроз клеток Hep2 уже при концентрации 1 μM.

Взаимодействие эффектов замыкания цикла и галогенирования проявляются в том, что диазолы **24** и **33** и триазолы **38** и **40** более цитотоксичны, чем исходные диамины **22** и **23**. При этом, в отличие от диаминов **22** и **23**, диазолы **24** и **33** и триазол **40** вызывают преимущественный апоптоз клеток во всем диапазоне концентраций без быстрого увеличения количества мертвых клеток. Тиа(селена)диазолы **9**, **12** и диазин **63** менее токсичны, чем исходные диамины **22** и **23**. Тиа(селена)диазолы **9** и **12** проявляют низкую апоптозную активность. Диазин **63** вызывает сильный некроз при концентрации 125 μM. Сравнение триазола **40** и диазола **33** показывает, что замыкание диазольного цикла приводит к более активному соединению – апоптоз клеток Hep2 наблюдается уже при его концентрации 5 μM (рис. 15, стр. 61-64).

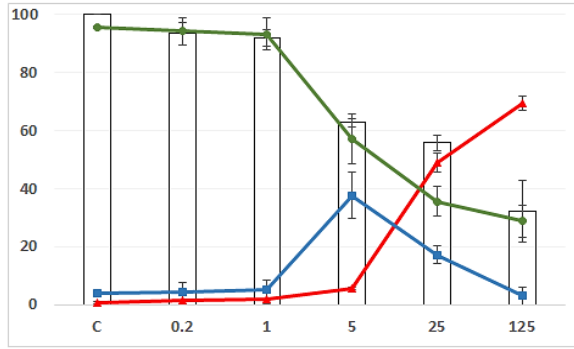


33 26.4 ± 0.5 **59** 3.7 ± 1.5 **6** 17.4 ± 2.2 **63** 43.6 ± 1.9 **26** 10.1 ± 0.8 **22** 37.2 ± 1.6 

17



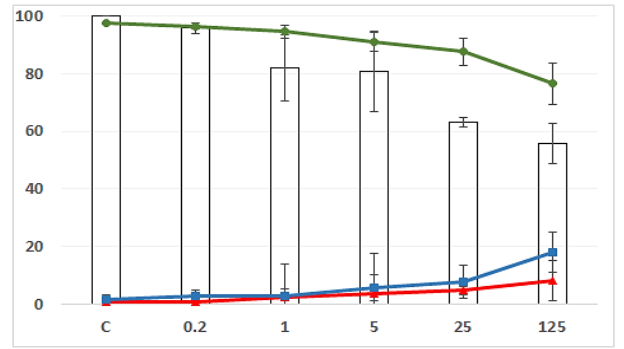
8.1 ± 1.5



9



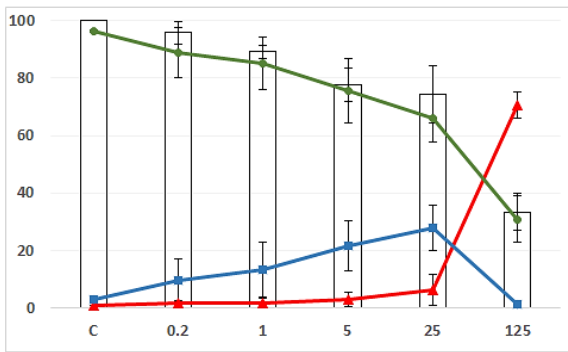
> 100



57



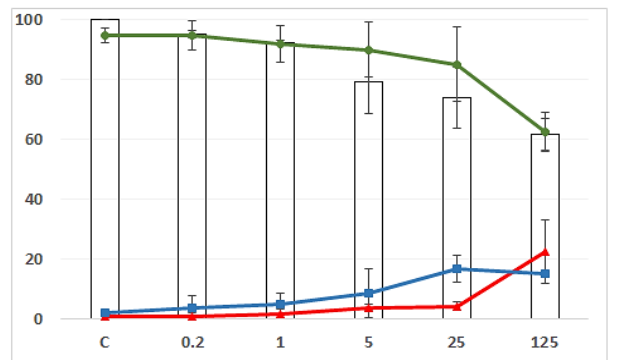
> 50



56



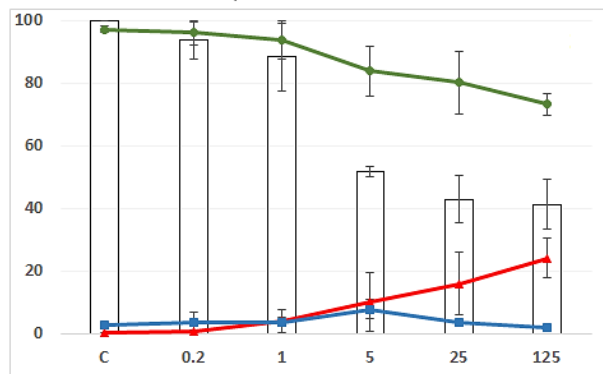
> 100



12



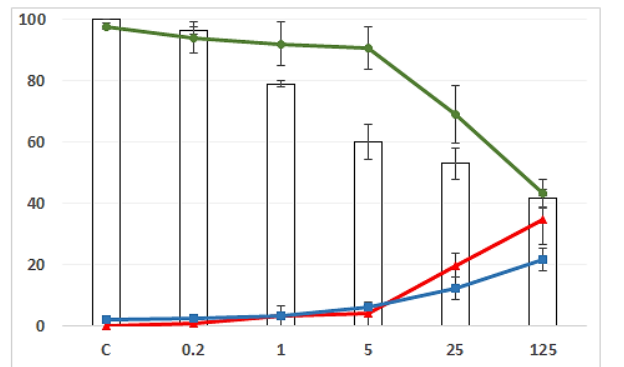
> 100



58



> 50



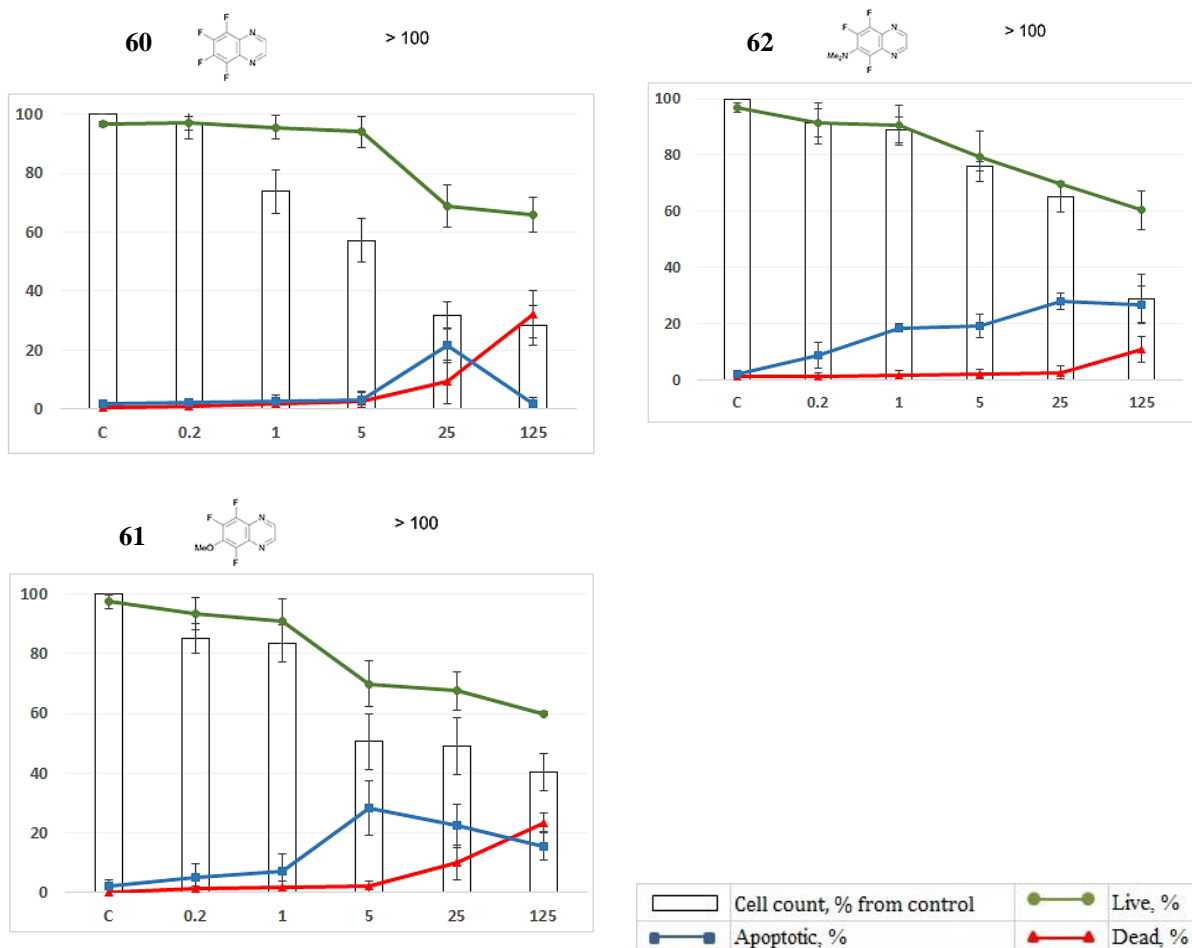


Рисунок 15. Цитотоксичность по отношению к клеткам Hep2 и величина IC_{50} (μM) галогенированных (F, Cl) 1,2-диаминобензолов и бензо-аннелированных 1,3-диазолов, 1,2,3-триазолов, 1,2,5-тиа(селена)диазолов и 1,4-диазинов. По оси y отложено количество клеток (%); по оси x – концентрация веществ (0.2-125 μM); C – контрольный образец. Длительность обработки 48 ч, средние величины и стандартные отклонения определены по трем независимым экспериментам.

Для оценки динамики цитотоксичности на некоторых соединениях с $IC_{50} < 50 \mu M$ проведен специальный 24 часовой эксперимент с измерениями через каждые 2 часа. В случае селенадиазола **59** гибель клеток Hep2 наблюдалась в первые часы после их обработки. Уже через 6 часов было четко видно образование везикул – частей мембраны клеток, обособившихся в процессе ее блеббинга – на мембране появляются многочисленные пузыри, создающие иллюзию кипения клетки, что является морфологическим признаком апоптоза (рис. 16).

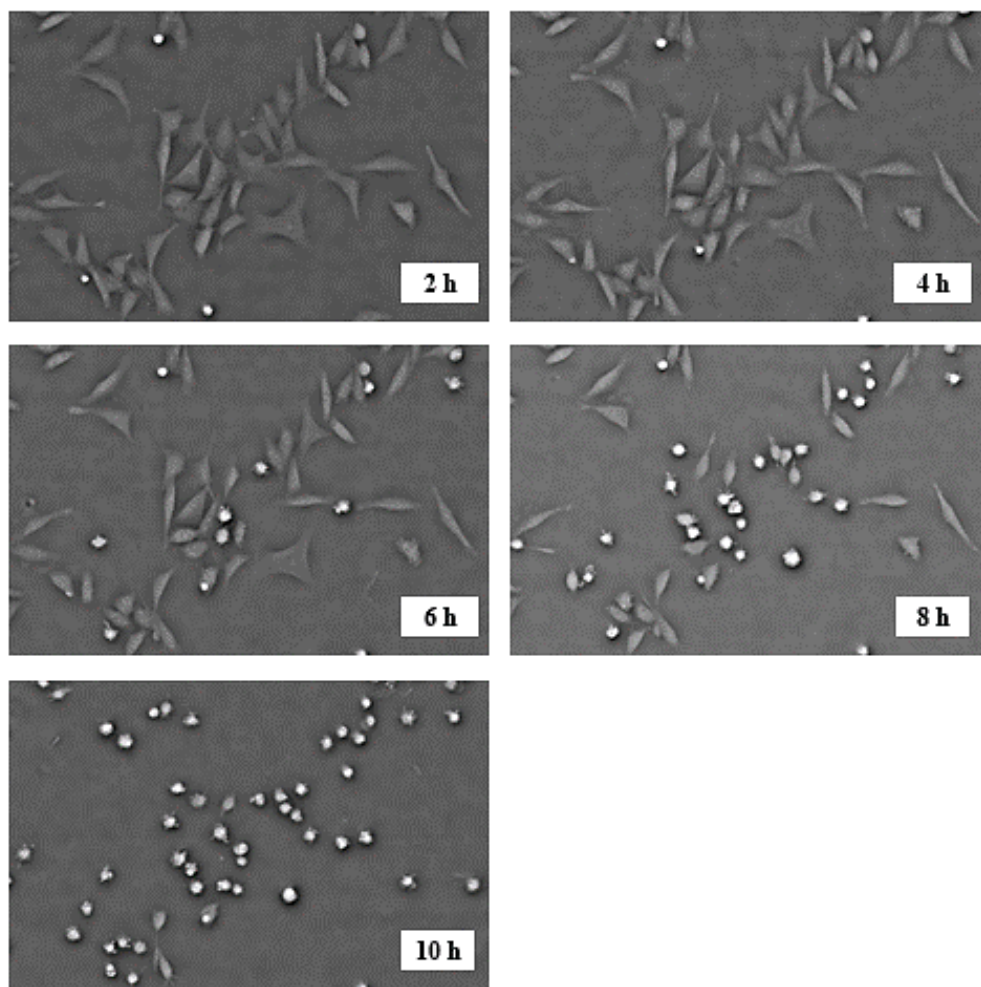


Рисунок 16. Динамика гибели клеток Hep2 под действием селенадиазола **59** в концентрации 25 μM в течение первых 10 ч после обработки. Апоптотные клетки появляются уже в первые часы и хорошо различимы через 8 ч после обработки.

При использовании диазола **33** получены дополнительные свидетельства зависимости апоптотной активности от концентрации. На снимках уже при концентрации 1 μM соединения **33** видны большое количество везикул, на которые распадается апоптотная клетка (рис. 17).

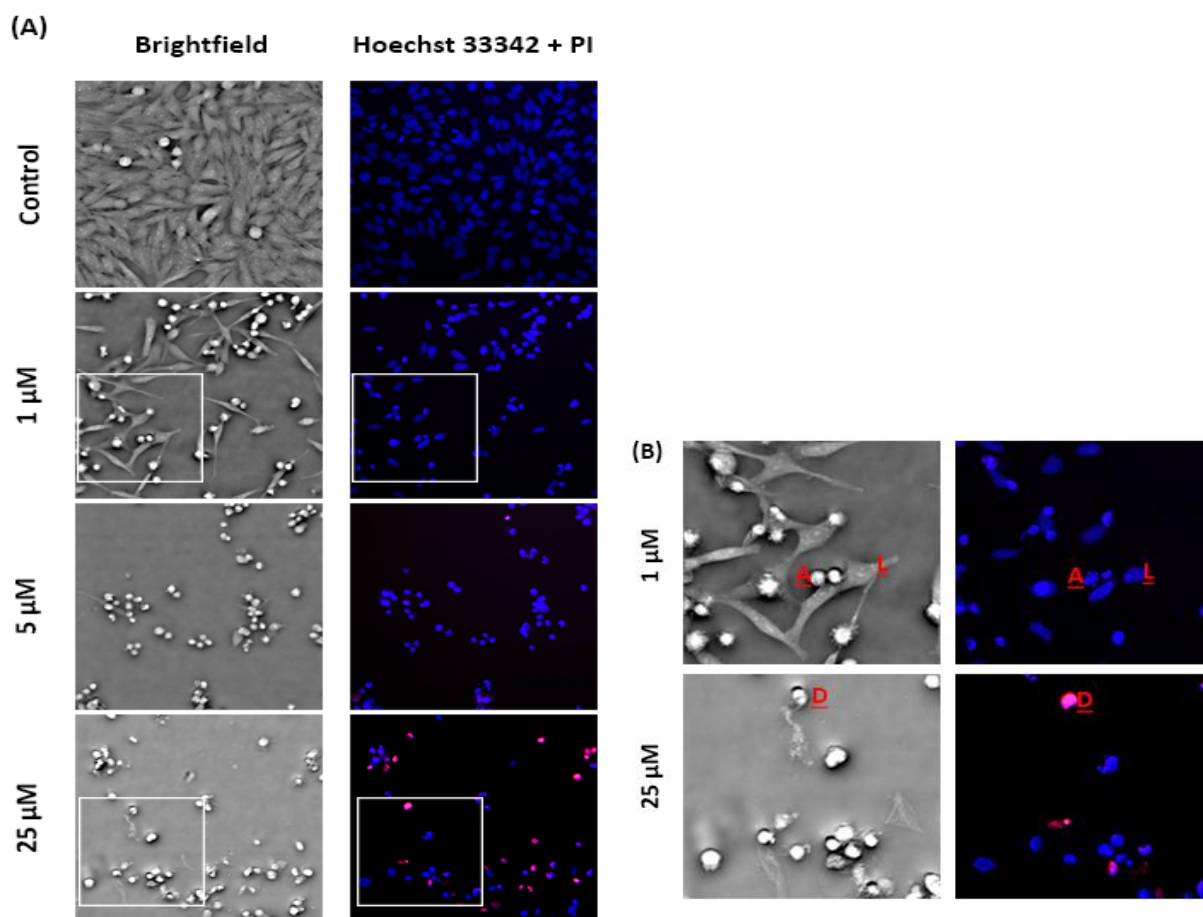


Рисунок 17. А: цитотоксичность диазола **33** по отношению к клеткам Hep2 в концентрации 1, 5 и 25 μM при длительности обработки 48 ч. Цветовой код: розовый – некротические клетки, ярко синий – апоптозные клетки, голубой – живые клетки. В: увеличенные квадратные участки, указанные в части А. Буквенный код: А - апоптозные клетки, L – живые клетки, D – некротические клетки.

После наших публикаций 2017 г. [153, 154] в 2019 г. появилась работа [155], независимо подтверждающая цитотоксичность фторированных 1,3-бензодиазолов по отношению к раковым клеткам и их способность вызывать апоптоз.

Предпринята предварительная попытка выяснить механизм обнаруженного апоптозного действия фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов. Для дополнительного изучения были выбраны 1,2-дiazолы **24**, **33** и **34**, 1,2,3-триазолы **38**, **40** и **41**, 1,5-дiazепин **44**, и гибридное трициклическое соединение **50**, содержащее 1,2,5-селенадiazольный и 1,2,3-триазольный циклы. Основание – представленные выше данные и результаты компьютерного моделирования взаимодействия изучаемых веществ со связывающим доменом PAS-B, структурно родственным фактору HIF2 и рецептору AhR (см. приложение). Предполагалось, что соединения **24**, **33**, **34**, **38**, **40**, **41**, **44** и **50** –

активные инициаторы каспаз, за счет чего происходит запуск апоптоза (основная функция эффекторных каспаз – прямое и / или опосредованное разрушение клеточных структур, приводящее к протеолизу белков ядерной ламинаы, цитоскелета, и белков, регулирующих клеточную адгезию). Указанные вещества протестированы посредством вестерн-блоттинга [156] на клетках Саov-3 (опухоль яичника) и HeLa (опухоль шейки матки). Оценка клеточной гибели проведена по накоплению р89 PARP и образованию фрагментов р17/19 эффекторной каспазы-3, которые свидетельствуют о ее активации и, следовательно, протекании апоптоза. Найдено, что ни одно из соединений **24, 33, 34, 38, 40, 41, 44** и **50** не вызывает каких-либо изменений в уровне связанных с апоптозом белков.⁵ Это означает, что либо механизм апоптоза не связан с его рецепторно-зависимой активацией, либо действие изученных веществ ассоциировано с определенными особенностями морфологии клеток.

В работе [155] апоптозное действие полифторированных бис(1,3-бензодиазолов) сопоставлено с их способностью быть рецепторами анионов, в частности, хлорид-иона (играющего исключительно важную роль в регулировании смерти клеток [157]), за счет образования прочных комплексов, связанных водородными связями. Это нарушает ионный транспорт и клеточный анионный гомеостаз, что ведет к апоптозу клеток. В связи с этим органические вещества – транспортеры анионов вызывают большой современный интерес как потенциальные средства химиотерапии рака [158, 159]. Фторирование органических веществ часто улучшает их способность к формированию комплексов с анионами – в том числе за счет повышения E–H кислотности (E = O, N, т.д.), благоприятствующей образованию водородно-связанных комплексов [159].

Очень вероятно, что апоптозное действие изученных в настоящей работе веществ связано именно с этим механизмом: из них наибольшую апоптозную цитотоксичность обнаружили именно вещества, способные образовывать комплексы с анионами – 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы и 2,1,3-бензоселенадиазолы; и не обнаружили 2,1,3-тбензотиадиазолы и 1,4-бензодиазины, не способные к этому. Способность 1,3-бензодиазолов и 1,2,3-бензотриазолов к комплексообразованию с анионами A^- связана с формированием водородных связей $N^{\delta-}-H^{\delta+}\dots A^-$ (невозможным для 1,4-бензодиазинов и 1,5-бензодиазепинов), усиливающимися при увеличении кислотности атомов H при фторировании карбоцикла. Способность 2,1,3-бензоселенадиазолов к образованию

⁵ Все данные вестерн-блоттинга получены лично автором под руководством к.б.н. Г. С. Копеевой в лаборатории д.б.н. проф. Б. Д. Животовского на ФФМ МГУ. Автор выражает Г. С. Копеевой и Б. Д. Животовскому свою искреннюю благодарность.

комплексов с A^- ассоциирована с недавно обнаруженной в Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ донорно-акцепторной координацией анионов (включая хлорид- и другие галогенид- и псевдогалогенид-ионы, т.д.) с атомом селена. Такая, еще более сильная, координация наблюдается для теллурадиазолов, и не наблюдается для тиadiaзолов [160-166]. Фторирование карбоцикла усиливает электроноакцепторные свойства халькогенадиазолов [167, 168]. В данной работе предположительно обнаружена донорно-акцепторная координация фторид-иона с селенадиазолом **20** в растворе сульфолана, о чем свидетельствует наличие сигнала в спектре ЯМР ^{19}F этой реакционной системы в районе 105 м.д.

Гипотеза об анионно-транспортном механизме апоптозного действия изученных веществ, безусловно, заслуживает дальнейшего углубленного изучения.

2.2.2. Заключение

Таким образом, комбинация бензо-аннелированных аза-гетероциклов с замещением атомов Н атомами F и Cl позволяет получить вещества с высокой цитотоксичностью и апоптозной активностью по отношению к раковым клеткам Her2, проявляемым уже при низких концентрациях. Особенно, это относится к соединениям, синтезированным в данной работе и содержащим в карбоцикле три атома F и один атом Cl. Перспективны также вещества с одной группой Me_2N и тремя атомами F. Активно вызывающие апоптоз диазолы **24**, **25** и **33**, триазол **40**, и селенадиазолы **6** и **59** могут рассматриваться как потенциальные вещества-лидеры, заслуживающие дальнейшего изучения.

Механизм апоптоза, вызываемого полифторированными бензо-аннелированными гетероциклами, определенно не связан с действием каспаз, но вероятно, со способностью этих веществ нарушать клеточный анионный гомеостаз посредством образования комплексов с хлорид-ионом. Углубленное изучение таких комплексов – перспективное направление дальнейших исследований.

Обладающие сильной цитотоксичностью полихлорированные производные могут быть полезны там, где апоптозная активность не столь важна.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Исходные соединения, реагенты и растворители

Соединения **2** [172], **6**, **14**, **23**, **56-63** [91], **7**, **9**, **12**, **17**, **18** и **22** [89, 169], **33** и **40** [74], PhBBr₂ [170], и (Me₃Si)₂NSnMe₃ [89] синтезированы по известным методикам. Соединения **16**, **21** и **54** получены от фирмы Aldrich и дополнительно очищены перекристаллизацией (чистота по ГХ-МС 99%). Используемые реагенты и растворители получены от компаний Alfa Aesar, Aldrich, Acros Organics, Реахим и Solvionic. Триэтиламин, диэтиловый эфир, толуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан, дихлорметан, 1,4-диоксан, бензол, хлороформ, сульфолан, ацетон, пиридин, ацетонитрил, 2-пропанол, этанол, метанол, *n*-гексан и этилацетат очищены перегонкой. Сухой ТГФ получен кипячением над натрием с последующей перегонкой. CsF прокаливался 2 ч при 180 °С в динамическом вакууме 1 мм непосредственно перед использованием, осуществлявшемся в атмосфере аргона.

3.2. Методы исследования

3.2.1. Спектральные и аналитические методы

Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-300 (¹H, 300.1; ¹³C, 100.6; ¹⁹F, 282.4 МГц), Bruker AV-500 (¹¹B, 192.6 МГц) и Bruker AV-600 (⁷⁷Se, 114.5 МГц) для растворов в CDCl₃, если не указано иное. Стандарты: ТМС (¹H, ¹³C), BF₃·O(C₂H₅)₂ (¹¹B), C₆F₆ (¹⁹F; δ¹⁹F = -162.9 м. д. по отношению к CFCl₃), и Me₂Se (⁷⁷Se).

Спектры МС высокого разрешения получены на масс-спектрометре Thermo Electron Corporation DFS при возбуждении ЭУ с энергией 70 эВ.

Спектры ЭСП и ФЛ измерены на спектрофотометрах Varian Cary 5000 и Varian Cary Eclipse для растворов в метаноле, если не указано иное.

Данные ГХ-МС получены на приборе Hewlett-Packard G1800A, объединенном с газовым хроматографом HP 5890 Series II с капиллярной колонкой HP-5 и масс-селективным детектором HP 5971 (ЭУ, 70 эВ); газ носитель He со скоростью 1 мл мин⁻¹.

ЭА проведен: на С, Н, N и S – на приборе Carlo Erba Model 1106; на В – на микроволновом плазменном атомно-эмиссионном спектрометре Agilent 4100 MP-AES [171]; на F – стандартным спектрофотометрическим методом с L_n комплексом ализаринового комплексона; на Se – спектрофотометрическим методом [172]; на Br – титриметрическим методом.

3.2.2. Рентгеноструктурный анализ

Монокристаллы синтезированных соединений, пригодные для РСА, получены: **18**, **19**, **24** (сольват с H₂O) и **40** – медленным испарением растворов в гексане, толуоле, метаноле и бензоле, соответственно; **20** – медленной диффузией гексана в этанольный раствор; **4** – кристаллизацией из смеси гексан / CCl₄ 1 : 1; **10**, **15** и **35** – кристаллизацией из толуола; **13** – возгонкой в вакууме; **30** (сольват с метанолом) – кристаллизацией из метанола; **31** (сольват с ДМСО) – кристаллизацией из ДМСО; **34**, **41** и **44** – диффузией паров гексана в метанольные растворы; **47** – кристаллизацией из CHCl₃; **50** (сольват с H₂O и HCl) – кристаллизацией из реакционной смеси уксусной и соляной кислот; **53** (комплекс с пиридином) – кристаллизацией из ацетонитрила.

Экспериментальные данные получены при 296 К на рентгеновском дифрактометре Bruker Карра Apex II CCD с использованием φ , ω сканов узких (0.5°) фреймов и Mo K α излучения ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) с графитовым монохроматором. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении с использованием комплекса программ *SHELX-97* [173, 174, 175]. Поправки на поглощение учтены эмпирически по программе *SADABS* [176]. Положения атомов Н соединений **4**, **10**, **13**, **15**, **24**, **30-32**, **34**, **40**, **41**, **44**, **47**, **50** и **53** рассчитаны с применением модели наездника, за исключением групп NH₂ и OH. Для последних они, как и все атомы Н соединения **18**, локализованы из разностных карт Фурье и уточнены в изотропном приближении. Полные данные РСА изученных соединений доступны по запросу в CCDC (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; fax: +44 1223 336 033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk): CCDC 1873956 (**4**), 1873957 (**10**), 1873959 (**13**), 1873958 (**15**), 1524477 (**18**), 1524234 (**19**), 1487294 (**20**), 1510245 (**24**), 1873960 (**30**), 1873961 (**31**), 1873962 (**32**), 1873963 (**34**), 1524233 (**40**), 1873964 (**41**), 1873965 (**44**), 1873966 (**47**), 1873967 (**50**) и 1873968 (**53**).

Соединение **2**: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $a = 6.8763(5)$, $b = 7.7807(7)$, $c = 12.664(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 95.940(3)$, $\beta = 101.996(3)$, $\gamma = 95.934(3)^\circ$, $V = 653.74(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2$, $D_c = 1.647 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.163 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 328$, размер кристалла $0.10 \times 0.15 \times 0.9 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 3011 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.030$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1713$, $S = 1.05$ ($R = 0.1880$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **10**: моноклинная сингония, пространственная группа Pn , $a = 3.781(4)$, $b = 6.765(5)$, $c = 14.121(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 90.82(5)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 361.2(5) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$, $D_c = 1.887 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.452 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 204$, размер кристалла $0.01 \times 0.12 \times 0.30 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 2580 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.099$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0952$, $S = 1.00$ ($R = 0.1086$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **13**: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $a = 7.4760(5)$, $b = 7.6710(5)$, $c = 7.6803(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 84.632(2)$, $\beta = 64.680(2)$, $\gamma = 70.680(2)^\circ$, $V = 375.13(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2\text{N}_4\text{Se}$, $D_c = 2.205 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 4.992 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 240$, размер кристалла $0.20 \times 0.25 \times 0.40 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 2016 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.021$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0711$, $S = 1.04$ ($R = 0.0702$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **15**: орторомбическая сингония, пространственная группа $Pca2_1$, $a = 13.4025(7)$, $b = 5.0717(2)$, $c = 10.2299(5) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 695.36(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $D_c = 1.950 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.466 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 408$, размер кристалла $0.25 \times 0.35 \times 0.90 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 8449 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.030$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0667$, $S = 1.11$ ($R = 0.0655$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **18**: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $a = 7.0967(3)$, $b = 8.3807(4)$, $c = 8.6846(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 61.739(2)$, $\beta = 71.755(2)$, $\gamma = 78.034(2)^\circ$, $V = 431.00(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_4\text{N}_2$, $D_c = 1.895 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 1.310 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 244$, размер кристалла $0.90 \times 0.70 \times 0.40 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 2508 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.026$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0736$, $S = 1.04$ ($R = 0.0268$ для $F > 4\sigma$).

Соединение **19**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $a = 14.016(1)$, $b = 3.8751(3)$, $c = 16.677(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 94.062(4)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 903.5(1) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\text{C}_6\text{Cl}_4\text{N}_2\text{S}$, $D_c = 2.014 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 1.484 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 536$, размер кристалла $0.90 \times 0.04 \times 0.04 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 1783 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.036$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0823$, $S = 1.03$ ($R = 0.0294$ для $F > 4\sigma$).

Соединение **20**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $a = 13.8685(7)$, $b = 3.9183(2)$, $c = 16.6628(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 94.245(2)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 902.99(8)$

\AA^3 , $Z = 4$, $\text{C}_6\text{Cl}_4\text{N}_2\text{Se}$, $D_c = 2.360 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 5.285 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 608$, размер кристалла $0.90 \times 0.08 \times 0.03 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 2054 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.036$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.2594$, $S = 1.18$ ($R = 0.0681$ для $F > 4\sigma$).

Соединение **24** (солюват с H_2O): тригональная сингония, пространственная группа $R\text{-}3c$, $a = 30.189(1)$, $b = 30.189(1)$, $c = 13.3840(6) \text{\AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 10563.8(8) \text{\AA}^3$, $Z = 36$, $1\frac{1}{2}\text{C}_7\text{H}_2\text{ClF}_3\text{N}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$, $D_c = 1.784 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.491 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 5604$, размер кристалла $0.90 \times 0.20 \times 0.10 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 2361 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.055$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.2640$, $S = 1.21$ ($R = 0.0697$ для $F > 4\sigma$).

Соединение **30** (солюват с метанолом): моноклинная сингония, пространственная группа $P21/c$, $a = 14.710(2)$, $b = 14.874(2)$, $c = 14.420(3) \text{\AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 116.088(7)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2833.6(8) \text{\AA}^3$, $Z = 8$, $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{BrF}_4\text{N}_2 + \text{CH}_4\text{O}$, $D_c = 1.768 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 2.949 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 1488$, размер кристалла $0.04 \times 0.12 \times 0.40 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 5005 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.173$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1673$, $S = 1.01$ ($R = 0.1085$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **31** (солюват с ДМСО): триклинная сингония, пространственная группа $P\text{-}1$, $a = 8.9193(6)$, $b = 10.3043(7)$, $c = 10.3969(7) \text{\AA}$, $\alpha = 68.085(3)$, $\beta = 74.302(3)$, $\gamma = 67.560(3)^\circ$, $V = 810.18(9) \text{\AA}^3$, $Z = 2$, $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 + \text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$, $D_c = 1.596 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.265 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 396$, размер кристалла $0.05 \times 0.10 \times 0.60 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 3708 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.044$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1372$, $S = 1.00$ ($R = 0.1164$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **32**: триклинная сингония, пространственная группа $P\text{-}1$, $a = 12.3288(5)$, $b = 13.0756(7)$, $c = 13.6975(6) \text{\AA}$, $\alpha = 108.294(2)$, $\beta = 100.908(2)$, $\gamma = 110.172(2)^\circ$, $V = 1855.06(15) \text{\AA}^3$, $Z = 6$, $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, $D_c = 1.591 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.144 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 900$, размер кристалла $0.25 \times 0.30 \times 0.40 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 8486 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.050$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1631$, $S = 1.04$ ($R = 0.1232$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **34**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$, $a = 4.3841(2)$, $b = 13.2044(9)$, $c = 23.2569(15) \text{\AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 93.418(2)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1343.9(1) \text{\AA}^3$, $Z = 4$, $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$, $D_c = 1.602 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 0.145 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 656$, размер кристалла $0.06 \times 0.10 \times 0.90 \text{ мм}^3$. Измерены интенсивности 3924 независимых отражений ($R_{\text{int.}} = 0.052$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1480$, $S = 1.03$ ($R = 0.1182$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **40**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $a = 9.8831(6)$, $b = 15.2150(7)$, $c = 9.7079(5)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 110.182(2)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1370.2(1)$ Å³, $Z = 8$, $C_6HF_4N_3$, $D_c = 1.853$ г см⁻³, $\mu = 0.195$ мм⁻¹, $F(000) = 752$, размер кристалла $0.80 \times 0.60 \times 0.12$ мм³. Измерены интенсивности 3099 независимых отражений ($R_{int.} = 0.030$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1370$, $S = 1.06$ ($R = 0.0443$ для $F > 4\sigma$).

Соединение **41**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $a = 11.7666(5)$, $b = 10.9771(4)$, $c = 11.1448(5)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 110.521(2)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1348.2(1)$ Å³, $Z = 4$, $C_{14}H_7F_4N_3O_2$, $D_c = 1.602$ г см⁻³, $\mu = 0.147$ мм⁻¹, $F(000) = 656$, размер кристалла $0.40 \times 0.65 \times 0.90$ мм³. Измерены интенсивности 3085 независимых отражений ($R_{int.} = 0.038$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1649$, $S = 1.05$ ($R = 0.1467$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **44**: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$, $a = 9.4973(5)$, $b = 11.5598(5)$, $c = 9.7022(5)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 94.766(2)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1061.49(9)$ Å³, $Z = 4$, $C_{11}H_8F_4N_2$, $D_c = 1.528$ г см⁻³, $\mu = 0.142$ мм⁻¹, $F(000) = 496$, размер кристалла $0.40 \times 0.60 \times 0.80$ мм³. Измерены интенсивности 2423 независимых отражений ($R_{int.} = 0.031$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1291$, $S = 1.02$ ($R = 0.1148$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **47**: орторомбическая сингония, пространственная группа $Pnma$, $a = 9.1563(7)$, $b = 16.761(1)$, $c = 5.2382(4)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 803.9(1)$ Å³, $Z = 4$, $C_6F_2N_4SSe$, $D_c = 2.290$ г см⁻³, $\mu = 4.922$ мм⁻¹, $F(000) = 528$, размер кристалла $0.02 \times 0.10 \times 0.90$ мм³. Измерены интенсивности 1138 независимых отражений ($R_{int.} = 0.042$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0987$, $S = 1.06$ ($R = 0.0898$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **50** (сольват с водой и хлористым водородом): моноклинная сингония, пространственная группа $C2/c$, $a = 6.9040(7)$, $b = 22.030(2)$, $c = 14.7532(15)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 97.752(5)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2223.4(4)$ Å³, $Z = 8$, $C_6HF_2N_5Se + 4H_2O + 1/2HCl$, $D_c = 2.090$ г см⁻³, $\mu = 3.546$ мм⁻¹, $F(000) = 1380$, размер кристалла $0.04 \times 0.40 \times 0.65$ мм³. Измерены интенсивности 1966 независимых отражений ($R_{int.} = 0.067$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1988$, $S = 1.00$ ($R = 0.1789$ для $I > 2\sigma(I)$).

Соединение **53** (комплекс с пиридином): моноклинная сингония, пространственная группа $C2/c$, $a = 12.2818(7)$, $b = 10.5470(6)$, $c = 24.7872(13)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 91.326(3)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3210.0(3)$ Å³, $Z = 8$, $C_{12}H_5BF_2N_2O_2S + C_5H_5N$, $D_c = 1.528$ г см⁻³, $\mu = 0.241$ мм⁻¹, $F(000) = 1504$, размер кристалла $0.40 \times 0.80 \times 0.80$ мм³. Измерены интенсивности 4580 независимых отражений ($R_{int.} = 0.032$). Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1377$, $S = 1.06$ ($R = 0.1278$ для $I > 2\sigma(I)$).

3.3. Методики синтезов

В описанных ниже экспериментах реагенты добавляли по каплям к перемешиваемой реакционной смеси, растворители отгоняли при пониженном давлении, возгонку продуктов осуществляли в вакууме. В экспериментах с применением СВ излучения использованы герметичные сосуды и реакторы Anton Paar Monowave 300 или Discover SP (CEM Corporation). Максимальная мощность СВ излучения 850 Вт, в ходе экспериментов она изменялась в режиме реального времени для поддержания требуемой температуры, которая контролировалась с помощью встроенного ИК термометра с точностью 2 °С.

Соединение 3. Стадия 1: Раствор 2 мл (28 ммоль) SOCl_2 в 5 мл CCl_4 прибавляли к раствору 2.10 г (12 ммоль) соединения **2** в 10 мл CCl_4 . Реакционную смесь кипятили 5 ч, растворитель отгоняли, остаток перегоняли. Соединение **64** (1.65 г, 65%) получено в виде бледно-желтой жидкости, т. кип. 85-87 °С / 20 мм. МС, m/z , измерено (вычислено): 210.9707 (210.9710, $\text{C}_6\text{HF}_4\text{NO}^{32}\text{S}$). ЯМР (δ , м.д.): ^1H : 8.04 (м, 1H); ^{19}F : 24.6 (м, 1F), 22.8 (м, 1F), 11.9 (м, 1F), 7.8 (м, 1F). Найдено, %: С 34.42, Н 0.64, N 6.48, F 35.97. Вычислено, %: С 34.13, Н 0.48, N 6.63, F 35.99.

Стадия 2: Смесь 2.50 г (12 ммоль) соединения **64**, 3.90 г (12 ммоль) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NSnMe}_3$ и 30 мл MeCN кипятили 2 ч в атмосфере аргона. Растворитель отгоняли, остаток перегоняли. Соединение **65** (2.91 г, 86%) получено в виде красно-оранжевой жидкости, т. кип. 58-59 °С / 1 мм. ЯМР (δ , м.д.): ^1H : 7.59 (м, 1H), 0.27 (с, 9H); ^{19}F : 22.7 (м, 1F), 18.8 (уш. с, 1F), 5.8 (т, $J = 19.8$, 1F), 3.8 (м, 1F). Найдено, %: Н 3.43, N 10.02. Вычислено, %: Н 3.57, N 9.92.

Стадия 3: Раствор 3.20 г (11 ммоль) соединения **65** в 30 мл MeCN добавляли к кипящей суспензии 1.80 г (12 ммоль) CsF в 300 мл MeCN в течение 3 ч в атмосфере аргона. Растворитель отгоняли, к остатку прибавляли 30 мл HCl (конц.) и 10 мл воды. Смесь экстрагировали CHCl_3 (4×30 мл), растворитель отгоняли, остаток возгоняли (60 °С / 1 мм). Соединение **3** (0.35 г, 17%) получено в виде бесцветных игольчатых кристаллов, т. пл. < 30 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 189.9805 (189.9807, $\text{C}_6\text{HF}_3\text{N}_2\text{S}$). ЯМР (δ , м.д.): ^1H : 7.56 (м, 1H); ^{19}F : 35.6 (ддд, $J = 17.7$ Гц, $J = 9.1$ Гц, $J = 5.6$ Гц, 1F), 19.9 (ддд, $J = 14.7$ Гц, $J = 5.2$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1F), 7.4 (ддд, $J = 21.2$ Гц, $J = 14.7$ Гц, $J = 6.5$ Гц, 1F). УФ, λ_{max} , нм ($\log \epsilon$): 222 (4.04), 298 (4.03), 304 (4.07), 309 (4.05). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм: 379 (304).

Найдено, %: С 37.85, Н 0.94, N 14.97, F 30.32. Вычислено, %: С 37.90, Н 0.53, N 14.73, F 29.97.

Соединение 4. Смесь 0.30 г (1.6 ммоль) соединения **3**, 3.10 г (13.7 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 10 мл 30% HCl кипятили 6 ч, нейтрализовали до pH 7, экстрагировали Et_2O (6 × 20 мл). Экстракт сушили над MgSO_4 , упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси гексан / CCl_4 10 : 1. Соединение **4** (0.15 г, 59%) получено в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов, т. пл. 72-73 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 162.0400 (162.0399, $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2$). ЯМР (δ , м.д.): ^1H : 6.26 (м, 1H); ^{19}F : 14.2 (дд, $J = 22.0$ Гц, $J = 11.6$ Гц, 1F), 7.40 (дд, $J = 21.1$ Гц, $J = 2.1$ Гц, 1F), -10.7 (ддд, $2J = 21.5$ Гц, $J = 6.9$ Гц, 1F). Найдено, %: С 44.40, Н 3.36, N 17.10, F 35.17. Вычислено, %: С 44.45, Н 3.11, N 17.28, F 35.16.

Соединение 8. Метод 1. Смесь 0.30 г (1.2 моль) соединения **12**, 0.08 мл 25% водного раствора аммиака и 5 мл ДМСО выдерживали в запаянной ампуле 12 ч при 120 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, хроматографировали на колонке с силикагелем при элюировании толуолом. Элюат упаривали, остаток возгоняли и перекристаллизовывали из смеси толуол / этилацетат 2 : 3.

Метод 2. Раствор 0.12 г (1 ммоль) SeO_2 в 10 мл EtOH добавляли к раствору 0.18 г (1 мл) **7** в 20 мл EtOH . Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 дня, растворитель удаляли, остаток возгоняли, получая соединение **8** (0.14 г, 56%).

Соединение **8** (0.16 г, 53%) получено в виде желто-оранжевого порошка, т. пл. 247-248 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 250.9372 (250.9368, $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3\text{N}_3^{80}\text{Se}$). ЯМР (δ , м.д.): ^1H : 6.33 (с, 2H); ^{19}F : 13.5 (дд, $J = 22.0$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1F), 9.7 (дд, $J = 13.2$ Гц, $J = 2.1$ Гц, 1F), 7.9 (дд, $J = 22.0$ Гц, $J = 13.2$ Гц, 1F). УФ, λ_{max} , нм ($\log \epsilon$): 230 (3.88), 328 (3.68), 366 (3.67), 343 (3.68), 399 (3.29). ФЛ, λ_{max} , (λ_{ex}), нм: 466 (328). Найдено, %: С 28.37, Н 0.74, F 22.21, N 16.23, Se 32.45. Вычислено, %: С 28.59, Н 0.80, F 22.61, N 16.67, Se 31.33.

Соединение 10. Смесь 0.10 г (0.5 ммоль) соединения **9**, 0.08 мл 25% водного раствора аммиака и 4 мл ДМСО выдерживали в запаянной ампуле 8 ч при 120 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, хроматографировали на колонке с силикагелем при элюировании

толуолом. Элюат упаривали, остаток перекристаллизовывали из толуола. Соединение **10** (0.07 г, 73%) получено в виде желтых кристаллов, т. пл. 145-146 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 204.9913 204.9916, C₆H₂F₃N₃S). ЯМР (δ , м.д.): ¹H: 4.32 (с, 2H); ¹⁹F: 11.83 (дд, $J = 21.2$ Гц, $J = 5.2$ Гц, 1F), 10.68 (дд, $J = 12.6$ Гц, $J = 5.3$ Гц, 1F), 9.64 (дд, $J = 21.2$ Гц, $J = 12.6$ Гц, 1F). УФ, λ_{\max} , нм, (log ϵ): 233 (4.31), 307 (3.86), 314 (3.82), 321 (3.84), 369 (3.63). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 430 (364). Найдено, %: С 35.24, Н 1.08, N 20.44, F 27.72, S 15.56. Вычислено, %: С 35.13, Н 0.98, N 20.48, F 27.78, S 15.63.

Соединение 11. Смесь 0.24 г (1 ммоль) соединения **9** и 3 мл водного раствора аммиака выдерживали 3 ч при 150 °С в МВ реакторе Discover SP. Осадок отфильтровывали и возгоняли. Соединение **11** (0.15 г, 63%) получено в виде оранжевых кристаллов, т. пл. 230-231 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 202.0105 (202.0107, C₆H₄F₂N₄S). ЯМР (ДМСО-d₆, δ , м.д.): ¹H: 7.73 (с, 4H); ¹³C: 143.1 (т, $J = 10.1$ Гц, 2С), 121.3(дд, $J = 3.6$ Гц, $J = 235.6$ Гц, 2С, С-4,7), 118.9 (т, $J = 11.6$ Гц, 2С); ¹⁹F: 9.1 (с, 2F). УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ): 234 (4.05), 320 (3.60), 378 (3.41). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 471 (468). Найдено, %: С 35.60, Н 2.34, N 27.69, F 18.83, S 15.54. Вычислено, %: С 35.64, Н 1.99, N 27.71, F 18.79, S 15.86.

Соединение 12 (известно ранее [91]). Вариант 1: Раствор 0.12 г (1 ммоль) SeO₂ в 10 мл EtOH добавляли к раствору 0.18 г (1 мл) соединения **4** в 20 мл EtOH. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 дня, растворитель отгоняли, остаток возгоняли. Соединение **12** (0.14 г, 56%) получено в виде бесцветных кристаллов.

Вариант 2: Раствор 4.00 г (19 ммоль) смеси 1-амино-*p*-нитро-3,4,5,6-тетрафторбензолов ($n = 2, 4$) [74, 169] и 16.88 г (76 ммоль) SnCl₂·2H₂O в 40 мл 12М HCl выдерживали 6 ч при 100 °С, охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ (15%), экстрагировали Et₂O (4 × 50 мл). Экстракт сушили над CaCl₂, растворитель отгоняли. Остаток (3.43 г) растворяли в 20 мл EtOH, добавляли раствор 2.70 г (21 ммоль) SeO₂ в 2 мл 12М HCl и выдерживали 2 ч при 50 °С. Отгоняли растворитель, остаток растворяли в CH₂Cl₂ и промывали водой (3 × 30 мл). Органический слой отделяли и сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток возгоняли. Соединение **12** [91] (2.21 г, 76%) получено в виде бесцветных кристаллов, чистота 99.9% (ГХ-МС, ЯМР ¹⁹F).

Соединение 13. Смесь 0.51 г (2.5 ммоль) соединения **12** и 4 мл раствора аммиака в EtOH выдерживали 4 ч при 150 °С в МВ реакторе СЕМ Discover. Осадок отфильтровывали и возгоняли. Соединение **13** (0.46 г, 86%) получено в виде темно-оранжевых кристаллов, т. пл. (разложение) 182-184 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 245.9591 (245.9586, C₆H₄F₂N₄⁷⁶Se). ЯМР (ДМСО-d₆, δ, м.д): ¹H: 6.01 (с, 4H); ¹³C: 146.3 (т, *J* = 9.6 Гц, 2С), 134.3 (дд, *J*=3.0 Гц, *J*=234.2 Гц, 2С, С-4,7), 129.3 (т, *J* = 11.2 Гц, 2С); ¹⁹F: 6.5 (с, 2F); ⁷⁷Se: 1523. УФ, λ_{max}, нм (log ε): 382 (4.20). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм: 432 (382). Найдено, %: С 28.81, Н 1.56, F 14.90, N 21.87, Se 31.86. Вычислено, %: С 28.93, Н 1.62, F 15.25, N 22.49, Se 31.70.

Соединение 15. Смесь 0.09 г (0.4 ммоль) соединения **14** и 3 мл 48% HBr выдерживали 5 ч при 90 °С в МВ реакторе Discover SP. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола. Соединение **15** (0.03 г, 34%) получено в виде коричневых призм, т. пл. (разложение) 283-285 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 203.9883 (203.9880, C₆H₂F₂N₂O₂S). ЯМР (ДМСО-d₆, δ, м.д): ¹H: 8.21 (с, 2H, O-H); ¹⁹F: 8.1 (с, 2F). УФ, λ_{max}, нм (log ε): 246 (4.08). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм: 365 (306). Найдено, %: С 35.35, Н 1.07, F 18.70, N 13.87, S 15.32. Вычислено, %: С 35.30, Н 0.99, F 18.61, N 13.72, S 15.71.

Соединение 17 [134]. Раствор бензотриазола **21** (1.19 г, 9.98 ммоль) в 45 мл концентрированной азотной и 130 мл соляной кислот нагревали при *t*_{бани} = 120°С в течение 3 ч, охлаждали, отфильтровывали на стеклянном фильтре, сушили. Получили 2.33 г (91 %) продукта, *T*_{пл} = 244-246°С.

Соединение 18 [177]. Концентрированную соляную кислоту (2 мл) по каплям прибавили к нагретой *t*_{бани} = 40°С смеси 4,5,6,7-тетрахлоробензотриазола **17** (2.33 г, 9.10 ммоль), цинковой пыли (6.50 г, 100 ммоль) и этилового спирта (12 мл). Смесь нагревали при *t*_{бани} = 80°С в течение 3 ч при постоянном перемешивании. Горячий раствор декантировали и выливали в воду (200 мл). Осадок растворяли в растворе гидроксида натрия (10 %; 300 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу сушили CaCl₂. Водный слой имел белый цвет. Растворитель удаляли на ротационном испарителе, получили 0.32 г целевого вещества (93 % по данным ХМС). Водный раствор повторно экстрагировали хлористым метиленом, органическую фазу сушили CaCl₂, растворитель удаляли, получили 0.14 г продукта. Дальнейшая экстракция водного слоя не дала результатов. Суспензию после декантации растворили в соляной кислоте, соединили

с водной фазой (рН < 7) при этом выпал белый, студенистый осадок. Осадок отфильтровывали, сушили на стеклянном фильтре. Водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром. Получили 1.80 г исходного 4,5,6,7-тетрахлорбензотриазола (ГХ-МС). Соединение **18**, желтые кристаллы, т. пл = 225-228°C. ГХ-МС: 1,2-Диамино-3,4,5,6-тетрахлорбензол (93 %).

Соединение 19. Раствор 0.83 г (7.00 ммоль) SOCl₂ в 18 мл Et₂O добавляли к раствору 0.78 г (3.21 ммоль) соединения **18** [177] и 0.72 г (7.11 ммоль) Et₃N в 50 мл Et₂O при комнатной температуре. Через 20 мин. реакцию смесь нейтрализовали 5% водным раствором NaOH и экстрагировали Et₂O (3 × 20 мл). Экстракт сушили над CaCl₂, упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – бензол). Элюат упаривали, остаток возгоняли. Соединение **19** (0.66 г, 77%) получено в виде золотистых пластинок, т. пл. 160-162 °C. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 271.8530 (271.8531, C₆³⁵Cl₄N₂³²S). ЯМР (δ , м.д.): ¹³C: 150.5 (с, 2C), 134.3 (с, 2C), 124.2 (с, 2C). УФ, λ_{\max} нм, (log ϵ) (CHCl₃): 243 (4.22), 318 (4.08), 331 (4.15). Найдено, %: C 26.52, Cl 51.54, N 10.14, S 11.80. Вычислено, %: C 26.31, Cl 51.76, N 10.23, S 11.70.

Соединение 20. Раствор 0.32 г (1.30 ммоль) соединения **18** [177] и 0.18 г (1.30 ммоль) SeO₂ в 60 мл 0.2М HCl и 40 мл Et₂O выдерживали 2 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 3 : 1 EtOH / Me₂CO. Соединение **20** (0.40 г, 97%) получено в виде золотистых игольчатых кристаллов, т. пл. 235-236 °C. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 317.7987 (317.7983, C₆³⁵Cl₄N₂⁷⁸Se). ЯМР (δ , м.д.): ¹³C: 153.8 (с, 2C), 131.5 (с, 2C), 125.1 (с, 2C); ⁷⁷Se (DMCO-d₆, δ , м.д.): 1557. УФ, λ_{\max} нм, (log ϵ) (CHCl₃): 339 (4.15), 353 (4.24). Найдено, %: C 22.52, Cl 44.30, N 8.53, Se 24.65. Вычислено, %: C 22.46, Cl 44.20, N 8.73, Se 24.61.

Соединения 24-26. Смесь 0.50 г (2.5 ммоль) соединения **23** [74, 169] и 25 мл муравьиной (*a*), уксусной (*b*) или трифторуксусной (*c*) кислоты нагревали 10 ч при температуре кипения соответствующих кислот, соответственно, и охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана (*a*); или избыток кислоты удаляли отгонкой с CCl₄, к остатку прибавляли 4 мл H₂O, кипятили в течение 0.5 ч, добавляли избыток водного аммиака, экстрагировали Et₂O (4 × 10 мл), экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли (*b*, *c*); остаток перекристаллизовывали из смеси 2 : 1 толуол / гексан (*b*), или 3 : 1 бензол / толуол (*c*).

Соединение **24** (0.46 г, 88%) получено в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов, т. пл. 220-222 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 205.9850 (205.9853, $C_7H_2^{35}ClF_3N_2$). ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д): 1H 8.9 (с, 1H, C-2); ^{13}C : 206.8 (с, 1C, C-2), 142.9 (дм, $J = 255.2$ Гц, 1C), 141.3 (ддд, $J = 239.4$ Гц, $J = 12.6$ Гц, $J = 1.6$ Гц, 1C), 136.1 (дм, $J = 252.3$ Гц, 1C), 126.3 (уш. с, 1C); ^{19}F : 28.6 (уш. д, $J = 16.0$ Гц, 1F), 14.8 (уш. с, 1F), 6.6 (дд, $J = 21.0$ Гц, $J = 4.2$ Гц, 1F). УФ, λ_{max} нм, ($\log \epsilon$) (MeOH): 244 (3.74), 276 (3.14). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм, (MeOH): 410 (356). Найдено, %: С 40.73, Н 0.96, Cl 17.15, F 27.58, N 13.58. Вычислено, %: С 40.70, Н 0.98, Cl 17.16, F 27.59, N 13.56.

Соединение **25** (0.43 г, 76%) получено в виде сероватых игольчатых кристаллов, т. пл. 226-228 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 220.0013 (220.0010, $C_8H_4^{35}ClF_3N_2$). ЯМР (δ , м.д): 1H 2.6 (с, 3H); ^{19}F : 26.9 (дд, $J = 6.0$ Гц, $J = 17.8$ Гц, 1F), 13.8 (дд, $J = 6.1$ Гц, $J = 21.3$ Гц, 1F), 5.2 (уш. т, $J = 20.3$ Гц, 1F). УФ, λ_{max} нм, ($\log \epsilon$) ($CHCl_3$): 245 (3.79), 277 (3.14). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм, ($CHCl_3$): 345 (263). Найдено, %: С 43.53, Н 1.67, Cl 16.55, F 25.74, N 12.51. Вычислено, %: С 43.56, Н 1.83, Cl 16.07, F 25.84, N 12.70.

Соединение **26** (0.43 г, 61%) получено в виде белых игольчатых кристаллов, т. пл. 153-155 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 273.9728 (273.9727, $C_8H^{35}ClF_6N_2$). ЯМР (δ , м.д): ^{13}C : 203.2 (с, 1C, C-2), 143.6 (уш. д, $J = 250.0$ Гц, 1C), 142.6 (дд, $J = 13.0$ Гц, $J = 241.9$ Гц, 1C), 136.5 (уш. д, $J = 257.9$ Гц, 1C), 125.9 (уш. с, 2C), 117.9 (к, $J = 271.1$ Гц, 1C, CF_3), 105.1 (уш. т, $J = 20.8$ Гц, 1C, C_5-Cl); ^{19}F : 97.9 (с, 3F, CF_3), 30.2 (уш. с, 1F), 18.2 (уш. с, 1F), 7.2 (уш. с, 1F). УФ, λ_{max} нм, ($\log \epsilon$) ($CHCl_3$): 251 (3.77), 281 (3.36). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм, ($CHCl_3$): 335 (262). Найдено, %: С 35.36, Н 0.53, Cl 12.96, F 41.20, N 9.95. Вычислено, %: С 35.00, Н 0.37, Cl 12.91, F 41.52, N 10.20.

Соединение 27. Смесь 0.13 г (0.8 ммоль) соединения **4** и 1 мл муравьиной кислоты кипятили 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовывали 10% водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали CH_2Cl_2 (2 \times 10 мл). Экстракт сушили над $MgSO_4$, растворитель отгоняли, остаток экстрагировали этилацетатом в аппарате Сокслета. Растворитель упаривали, остаток возгоняли. Соединение **27** (0.04 г, 31%) получено в виде бесцветных игольчатых кристаллов, т. пл. 108-109 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 172.0244 (172.0243, $C_7H_3F_3N_2$). ЯМР (δ , м.д): 1H : 8.45 (с, 1H, C-2), 7.71 (м, 1H); ^{19}F : 26.9 (ддд, $J = 20.2$ Гц, $J = 9.8$ Гц, $J = 4.5$ Гц, 1F), 14.6 (уш. дд, $J = 20.2$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1F), -2.7 (тд, $2J = 19.8$ Гц, $J = 6.2$ Гц, 1F). Найдено, %: С 48.91, Н 1.79, F 33.01, N 16.29. Вычислено, %: С 48.85, Н 1.76, F 33.12, N 16.28.

Соединение 28. Смесь 0.10 г (0.38 ммоль) соединения **5** и 5 мл муравьиной кислоты кипятили 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовывали 10% водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл). Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток возгоняли. Соединение **28** (0.05 г, 63%) получено в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 116-117 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 214.0647 (214.0648, C₉H₈F₂N₂O₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H: 8.24 (с, 1H, C-2), 3.51 (с, 6H, CH₃); ¹³C: 140.9 (с, 1C, C-2), 138.4 (дм, *J* = 259.2 Гц, 2C), 127.4 (уш. с, 2C), 123.1 (уш. с, 2C), 60.9 (с, 2C, CH₃); ¹⁹F: 11.91 (с, 2F). Найдено, %: С 50.25, Н 3.91, F 17.64, N 12.97. Вычислено, %: С 50.47, Н 3.77, F 17.74, N 13.08.

Соединения 29-32. Вариант 1: Раствор 0.30 г (1.7 ммоль) соединения **22** в 10 мл ацетонитрила добавляли к раствору (1.7 ммоль) 4-RC₆H₄CHO (R = F, Br, O₂N) в 10 мл того же растворителя. Реакционную смесь выдерживали 2.5 ч при 70 °С. Добавляли 1 мл пиридина, выдерживали 1 ч, затем добавляли 0.49 г (1.84 ммоль) персульфата калия в минимальном количестве H₂O. Смесь выдерживали 1 ч, растворитель отгоняли, остаток растворяли в 50 мл Et₂O. Раствор промывали H₂O, органическую фазу сушили над MgSO₄, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем при элюировании этилацетатом. Из элюата отгоняли растворитель, остаток возгоняли. Получены соединения **29** (R = F; 0.17 г, 35%), **30** (R = Br; 0.17 г, 27%) и **31** (R = O₂N; 0.24 г, 44 %).

Вариант 2: Раствор 0.37 г (2 ммоль) соединения **22** в 5 мл EtOH добавляли к раствору 2 ммоль 4-RC₆H₄CHO (R = Br, MeO) в 10 мл диоксана. Реакционную смесь выдерживали 1 ч, добавляли раствор 0.46 г (2 ммоль) тетрачлор-1,4-бензохинона (хлоранила) в 2 мл диоксана. Выдерживали 1 ч, растворитель отгоняли, остаток растворяли в 50 мл Et₂O. Раствор промывали H₂O и 10% водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из толуола. Получены соединения **30** (R = Br; 0.17 г, 29%) и **32** (R = H₃CO; 0.34 г, 56%).

Соединение **29**, бесцветные кристаллы, т. пл. 192-193 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 284.0362 (284.0367, C₁₃H₅F₅N₂). ЯМР (DMCO-d₆, δ , м.д): ¹H: 7.99 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.30 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H); ¹³C: 166.3 (уш. с), 165.9 (уш. с), 163.9 (уш. с), 132.1 (д, *J* = 9.6 Гц), 127.4 (уш. д, *J* = 2.7 Гц), 115.5 (д, *J* = 22.0 Гц); ¹⁹F: 55.7 (м, 1F, C₁₁-F), 6.5 (м, 2F), -4.1 (уш. с, 2F). УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ) (MeOH): 261 (3.60). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм (MeOH): 334 (261). Найдено, %: С 54.98, Н 1.93, F 33.51, N 9.58. Вычислено, %: С 54.94, Н 1.77, F 33.43, N 9.86.

Соединение **30**, бледно-желтые кристаллы, т. пл. 260-262 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 343.9572 (343.9567, $C_{13}H_5^{79}BrF_4N_2$). ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д): 1H : 8.12 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.77 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H); ^{13}C : 153.2 (уш. с), 144.1 (уш. с), 132.1 (с), 131.3 (с), 128.9 (с), 127.8 (с), 124.5 (с), 120.7 (с); ^{19}F : 6.7 (м, 2F), -3.9 (уш. с, 2F). УФ, λ_{max} , нм ($\log \epsilon$) (MeOH): 272 (3.60). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм (MeOH): 402 (286). Найдено, %: С 45.19, Н 1.53, Br 23.21, F 22.08, N 7.99. Вычислено, %: С 45.25, Н 1.46, Br 23.15, F 22.02, N 8.12.

Соединение **31**, бледно-красные кристаллы, т. пл. 135-136 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 311.0326 (311.0328, $C_{13}H_5F_4N_3O_2$). ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д): 1H : 8.16 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.69 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H); ^{13}C : 170.6 (уш. с), 167.0 (уш. с), 166.6 (уш. с), 152.5 (с), 150.7 (с), 130.7 (с), 128.2 (с), 124.3 (с); ^{19}F : 7.2 (м, 2F), -3.2 (уш. с, 2F). УФ, λ_{max} , нм ($\log \epsilon$) (MeOH): 269 (3.75), 286 (3.66). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм (MeOH): 360 (356). Найдено, %: С 50.22, Н 1.89, F 24.27, N 13.38. Вычислено, %: С 50.17, Н 1.62, F 24.42, N 13.50.

Соединение **32**, бледно-желтые кристаллы, т. пл. 262-263 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 296.0568 (296.0567, $C_{14}H_8F_4N_2O$). ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д): 1H : 8.12 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.08 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.83 (с, 3H, CH_3); ^{13}C : 154.3 (уш. с), 144.1 (с), 137.5 (уш. д, $J = 261.8$ Гц), 134.1 (уш. д, $J = 243.1$ Гц), 128.7 (уш. с), 121.0 (с), 120.7 (с), 114.5 (с), 55.4 (с, 1C, CH_3); ^{19}F : 6.2 (уш. с, 2F), -4.9 (уш. с, 2F). УФ, λ_{max} , нм ($\log \epsilon$): 250 (4.00), 301 (4.29). ФЛ, λ_{max} (λ_{exc}), нм: 341 (301). Найдено, %: С 56.63, Н 3.01, F 25.58, N 9.37. Вычислено, %: С 56.77, Н 2.72, F 25.65, N 9.46.

Соединения 34, 41, 42. К раствору 1.1 ммоль 2- RC_6H_4CClO ($R = MeO, EtO$) в 5 мл ТГФ прибавляли раствор 1.1 ммоль триазола **33** ($R = MeO$) или диазола **40** ($R = MeO, EtO$) и 1 мл Et_3N в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь выдерживали 3 ч при 70 °С. Растворитель отгоняли, осадок растворяли в 50 мл $CHCl_3$. Раствор промывали водой, органический слой сушили над $MgSO_4$, растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси 10 : 1 гексан / этилацетат. Соединения **34, 41** и **42** получены в виде бесцветных кристаллов.

Соединение **34** (0.14 г, 42%), т. пл. 131-133 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 324.0521 (324.0516, $C_{15}H_8F_4N_2O_2$). ЯМР (δ , м.д): 1H : 8.00 (с, 1H), 7.70-7.63 (м), 7.27-7.07 (м), 3.78 (с, 3H, CH_3); ^{13}C : 162.9 (с, 1C, $C=O$), 157.3 (с, 1C, $C-O$), 145.2 (с, 1C, $C-2$), 139.9 (дм, $J = 248.4$ Гц, 2C), 138.5 (дм, $J = 252.2$ Гц, 2C), 135.3 (дм, $J = 261.5$ Гц, 2C), 133.9 (с), 131.4 (с), 129.7 (с), 121.3 (с), 111.7 (с), 55.7 (с, 1C, CH_3); ^{19}F : 20.7 (дд, $J = 20.7$ Гц, $J = 16.5$ Гц, 1F), 8.7 (дд, $J = 20.7$ Гц, $J = 16.7$ Гц, 1F), 3.4 (т, $J = 20.3$ Гц, 1F), 0.7 (т, $J = 20.7$ Гц, 1F).

УФ, λ_{\max} , нм ($\log \epsilon$): 235 (4.05), 271 (3.81), 294 (3.75). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 360 (296).
Найдено, %: С 55.69, Н 2.47, F 23.32, N 8.59. Вычислено, %: С 55.57, Н 2.49, F 23.44, N 8.64.

Соединение **41** (0.29 г, 86%), т. пл. 143-144 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 325.0465 (325.0469, C₁₄H₇F₄N₃O₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H 7.73-7.64 (м), 7.18-7.06 (м), 3.75 (с, 3H, CH₃); ¹³C: 163.8 (с, 1C, C=O), 158.6 (с, 1C, C-O), 141.9 (дм, $J = 259.5$ Гц, 2C), 138.7 (дм, $J = 253.4$ Гц, 2C), 137.1 (уш. с, 2C), 135.1 (с), 131.5 (с), 121.1 (с), 120.8 (с), 111.9 (с), 55.8 (с, 1C, CH₃); ¹⁹F: 22.2 (т, $J = 19.4$ Гц, 1F), 13.4 (тд, $J = 19.7$ Гц, $J = 3.0$ Гц 1F), 12.5 (тд, $J = 19.3$ Гц, $J = 3.0$ Гц 1F), 4.7 (т, $J = 19.7$ Гц, 1F). УФ, λ_{\max} , нм ($\log \epsilon$): 236 (3.85), 271 (3.92). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 357 (296). Найдено, %: С 51.71, Н 2.21, F 23.33, N 12.94. Вычислено, %: С 51.70, Н 2.17, F 23.37, N 12.92.

Соединение **42** (0.22 г, 74%), т. пл. 154-155 °С. МС, m/z , измерено (вычислено): 339.069 (339.064, C₁₅H₉F₄N₃O₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H 8.01-7.79 (м), 7.22-7.01 (м), 4.46 (к, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH₂), 1.62 (т, $J = 8.2$ Гц, 3H, CH₃); ¹³C: 163.7 (с, 1C, C=O), 158.6 (с, 1C, C-O), 141.4 (дм, $J = 248.9$ Гц, 2C), 138.5 (дм, $J = 250.9$ Гц, 2C), 137.5 (уш. с, 2C), 135.1 (с), 132.6 (с), 131.5 (с), 120.8 (с), 111.9 (с), 55.6 (с, 1C, CH₂), 30.2 (с, 1C, CH₃); ¹⁹F: 30.2 (т, $J = 20.1$ Гц, 1F), 24.8 (тд, $J = 19.8$ Гц, $J = 3.5$ Гц 1F), 18.3 (тд, $J = 19.4$ Гц, $J = 3.4$ Гц 1F), 7.2 (т, $J = 20.3$ Гц, 1F). УФ, λ_{\max} , нм ($\log \epsilon$): 239 (3.83), 275 (3.90). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 351 (296). Найдено, %: С 53.12, Н 2.65, F 22.43, N 12.38. Вычислено, %: С 53.11, Н 2.67, F 22.40, N 12.39.

Соединение 36. Через раствор 0.50 г (2.14 ммоль) 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторанилина в 10 мл ацетонитрила 24 ч пропускали газообразный хлороводород. Раствор нейтрализовывали, промывали водой (3 × 20 мл). Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли. *N'*-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенил)ацетамидин (0.17 г, 0.64 ммоль) получили в виде бесцветных кристаллов (чистота по ГХ-МС 99%). В микрореакторе с герметичной винтовой крышкой приготовленную в атмосфере аргона смесь 0.17 г (0.64 ммоль) этого ацетамидина, 1 мол. % пиридинового комплекса (1,3-бис[2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден)дихлорпаллидия, 0.11 г (0.96 ммоль) *трет*-бутилата калия и 3 мл толуола выдерживали 8 ч при 110 °С. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из смеси гексан / CH₂Cl₂ 7 : 1. Соединение **36** [75] (0.04 г, 23%) получено в виде бесцветных кристаллов (чистота по ГХ-МС 97 %).

Соединение 37. Смесь 0.20 г (0.80 ммоль) соединения **18** [177] и 7 мл 98% муравьиной кислоты кипятили 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали в избыток 10% водного раствора NaOH и фильтровали. Фильтрат подкисляли HCl и экстрагировали CH₃Cl (2 × 15 мл). Экстракт сушили над CaCl₂, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из смеси 10 : 1 гексан / CH₃Cl. Соединение **37** (0.13 г, 64%) получено в виде желтых пластинчатых кристаллов, т. пл. 264-266 °С. МС, *m/z*, найдено (вычислено): 253.8963 (253.8967, C₇H₂³⁵Cl₄N₂). ЯМР (δ , м.д.): ¹H: 8.1 (с, 1H, C-2); ¹³C: 142.5 (с, 1C, C-2), 139.3 (с, 2C), 130.7 (с, 2C), 120.7 (с, 2C). Найдено, %: C 32.83, H 0.73, Cl 55.31, N 11.13. Вычислено, %: C 32.85, H 0.79, Cl 55.41, N 10.95.

Ранее для соединения **37**, перекристаллизованного из уксусной кислоты, сообщена т. пл. 327-328 °С [177]. Наш образец с т. пл. 264-266 °С, полученный кристаллизацией из хлороформа, после перекристаллизации из уксусной кислоты имеет т. пл. 330-332 °С. Таким образом, обнаружен полиморфизм соединения **37** (полиморфизм его углеводородного аналога известен [178]). В CCDC депонированы данные PCA для образца **37**, полученного диффузией паров гексана в его раствор в этаноле (CCDC 955360), однако, т. пл. кристаллов не указана [178].

Соединение 38. Раствор 0.36 г (5.22 ммоль) NaNO₂ в 3 мл воды добавили к охлажденному раствору 0.45 г (2.29 ммоль) соединения **23** [74, 169] в 40 мл 75% уксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 30 мин. при 70 °С, охлаждали до комнатной температуры, выливали в 10 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 40 мл). Экстракт суши над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток возгоняли и перекристаллизовывали из смеси 5 : 1 MeOH / толуол. Соединение **38** (0.35 г, 74%) получено в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 193-194 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 206.9890 (206.9893, C₆H³⁵ClF₃N₃). ЯМР (DMCO-d₆, δ , м.д.): ¹³C: 142.7 (дм, *J* = 245.2 Гц), 137.5 (дм, *J* = 253.9 Гц), 134.3 (уш.с), 128.6 (уш.с); ¹⁹F: 34.3 (д, *J* = 20.4 Гц, 1F), 21.0 (д, *J* = 18.7 Гц, 1F), 10.5 (т, *J* = 19.5 Гц, 1F). УФ, λ_{\max} нм, (log ϵ) (MeOH): 262 (3.60). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм, (MeOH): 404 (262). Найдено, %: C 34.74, H 0.51, Cl 17.05, F 27.47, N 20.23. Вычислено, %: C 34.72, H 0.49, Cl 17.08, F 27.46, N 20.25.

Соединение 39. Раствор 0.06 г (0.8 ммоль) NaNO₂ в 3 мл H₂O прибавили к охлажденному раствору 0.12 г (0.4 ммоль) соединения **5** в 20 мл 75% уксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при 70 °С, нейтрализовали 25% водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Растворитель отгоняли, остаток

перекристаллизовывали из MeOH. Соединение **39** (0.21 г, 18%) получено в виде бледно-желтых кристаллов, т. пл. 124-125 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 215.0513 (215.0514, C₈H₇F₂N₃O₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H: 4.12 (с, 6H, CH₃); ¹³C: 145.2 (уш. с, 2C), 137.1 (уш. с, 2C), 130.7 (уш. с, 2C), 59.4 (с, 2C, CH₃); ¹⁹F: 14.0 (с, 2F). Найдено, %: С 44.52, Н 3.39, F 17.53, N 19.39. Вычислено, %: С 44.66, Н 3.28, F 17.66, N 19.53.

Соединение 43. Раствор 0.50 г (2.03 ммоль) соединения **18** [177] и 0.16 г (2.84 ммоль) 3(CHO)₂×2H₂O в 50 мл EtOH перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 10 : 1 гексан / Me₂CO. Соединение **43** (0.43 г, 79%) получено в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов, т. пл. 201-202°С (195-197 °С, из AcOEt [177]). МС, *m/z*, измерено (вычислено): 265.8972 (265.8967, C₈H₂³⁵Cl₄N₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H: 9.0 (с, 2H, C-2,3); ¹³C: 146.2 (с, 2C, C-2,3), 139.1 (с, 2C), 134.7 (с, 2C), 131.9 (с, 2C). УФ, λ_{\max} нм, (log ϵ) (CHCl₃): 255 (4.58), 330 (3.81). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм, (CHCl₃): 394 (378). Найдено, %: С 35.74, Н 0.88, Cl 52.97, N 10.41. Вычислено, %: С 35.86, Н 0.75, Cl 52.93, N 10.46.

Соединение 44. Раствор 0.30 г (1.7 ммоль) соединения **22** и 0.17 г (1.8 ммоль) ацетилацетона в 5 мл толуола выдерживали 4 ч при 120 °С в МВ реакторе Monowave 450. Растворитель отгоняли, остаток возгоняли и перекристаллизовывали из смеси 5 : 1 гексан / этилацетат. Соединение **44** (0.29 г, 74%) получено в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 129-130 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 244.0625 (244.0618, C₁₁H₈F₄N₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H 2.42 (с, 6H, 2CH₃), 1.59 (с, 2H, C-3); ¹³C: 159.9 (с, 2C, C-2,4), 141.3 (дм, *J* = 249.2 Гц, 2C), 137.5 (дм, *J* = 251.3 Гц, 2C), 126.4 (с, 2C), 44.7 (с, 1C, C-3), 27.9 (с, 2C, CH₃); ¹⁹F: 10.9 (м, 2F), 0.6 (м, 2F). УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ): 263 (3.81). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 410 (371). Найдено, %: С 54.09, Н 3.31, F 31.14, N 11.46. Вычислено, %: С 54.10, Н 3.30, F 31.12, N 11.47.

Соединение 45. Раствор 0.22 г (1.2 ммоль) соединения **22** и 0.25 г (1.2 ммоль) 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетона в 5 мл ТГФ выдерживали 30 ч при 60 °С. Растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из смеси 10 : 1 гексан / этилацетат. Соединение **45** (0.28 г, 67%) получено в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 116-117 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 352.0134 (352.0131, C₁₁H₂F₁₀N₂). ЯМР (δ , м.д): ¹H: 2.08 (с, 2H, C-3); ¹³C: 143.3 (с, 2C, C-2,4), 138.4 (дм, *J* = 246.6 Гц, 2C), 136.4 (дм, *J* = 256.9 Гц, 2C), 117.6 (к, *J* = 279.7 Гц, 2C, CF₃), 116.4 (с, 2C), 29.7 (с, 1C, C-3); ¹⁹F: 92.1 (с, 6F, CF₃), 16.6 (уш. с, 2F), 7.2 (уш. с, 2F). УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ): 371 (3.22), 391 (3.36). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 531 (422).

Найдено, %: С 37.55, Н 0.36, F 53.82, N 8.27. Вычислено, %: С 37.52, Н 0.57, F 53.95, N 7.96.

Соединение 46. Раствор 0.05 г (0.3 ммоль) соединения **22** и 0.09 г (0.3 ммоль) 1,3-ди(3-нитрофенил)-1,3-пропандиона в 5 мл ТГФ выдерживали 72 ч при 60 °С. Растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из толуола. Соединение **46** (0.08 г, 71%) получено в виде желтых кристаллов, т. пл. 149-151 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 459.0711 (459.0734, C₂₁H₁₀F₄N₄O₄ [M + H]⁺). ЯМР (δ , м.д): ¹H: 8.84 (м), 8.45 (м), 8.36 (м), 7.68 (т, *J* = 0.3 Гц) 3.64 (с, 2H, CH₂); ¹³C: 165.5 (уш. с), 163.4 (с), 161.7 (с), 160.4 (с), 148.9 (дд, *J* = 243.9 Гц, *J* = 5.6 Гц), 136.7 (с), 133.1 (дм, *J* = 245.2 Гц), 130.3 (с), 127.4 (с), 70.8 (с); ¹⁹F: 11.5 (м, 2F), 11.0 (м, 2F). УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ): 352 (3.87), 412 (3.94). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 477 (386). Найдено, %: С 54.91, Н 2.47, F 16.62, N 12.34. Вычислено, %: С 55.03, Н 2.20, F 16.58, N 12.22.

Соединение 47. Стадия 1: 5 мл SOCl₂ прибавляли к раствору 0.20 г (0.8 ммоль) соединения **8** в 10 мл CCl₄. Реакционную смесь кипятили 1.5 ч, растворитель отгоняли, остаток возгоняли. Соединение **66** (0.19 г, 83%) получено в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов, т. пл. (разложение) 138-139 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 296.8883 (296.8880, C₆F₃N₃OS⁷⁸Se). ЯМР, δ : ¹⁹F: 45.3, 21.2, 13.4. Найдено, %: С 24.12, N 14.02, F 18.74. Вычислено, %: С 24.17, N 14.10, F 19.12. Стадия 2: В атмосфере аргона раствор 0.35 г (1 ммоль) (Me₃Si)₂NSnMe₃ в 10 мл MeCN добавляли к кипящему раствору 0.21 г (0.8 ммоль) соединения **66** в 10 мл MeCN. Реакционную смесь кипятили 5 ч, растворитель отогнали, остаток возогнали. Соединение **47** (0.19 г, 85%) получено в виде желтых игольчатых кристаллов, т. пл. (запаянный капилляр) 284-285 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 275.8982 (275.8979, C₆F₂N₄S⁷⁸Se). ЯМР (δ , м.д): ¹⁹F: 16.3 (д, *J* = 12.1 Гц, 1F), 12.8 (д, *J* = 11.6 Гц, 1F); ⁷⁷Se: 1564.

Соединение 48. В атмосфере аргона 0.09 г (0.7 ммоль) SeOCl₂ добавляли к раствору 0.14 г (0.7 ммоль) соединения **13** в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь выдерживали 30 мин. при 50 °С. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в 50 мл Et₂O. Раствор промывали H₂O, органический слой отделяли и сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток возогнали. Соединение **48** (0.08 г, 46%) получено в форме игольчатых оранжевых кристаллов, т. пл. 297-299 °С (разложение). МС, *m/z*, измерено (вычислено): 325.8416 (325.8418, C₆F₂N₄⁷⁸Se₂). ЯМР (DMCO-d₆, δ , м.д): ¹⁹F: 24.1 (с, 2F); ⁷⁷Se: 1486.

Найдено, %: С 22.55, F 11.69, N 17.41, Se 48.35. Вычислено, %: С 22.24, F 11.73, N 17.29, Se 48.74.

Соединение 49. Смесь 0.05 г (0.21 ммоль) соединения **13** и 1 мл муравьиной кислоты кипятили 6 ч, охладили, нейтрализовали 10% водным раствором NaOH, экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл). Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток экстрагировали этилацетатом в аппарате Сокслета. Экстракт упаривали, остаток возгоняли. Соединение **49** (0.02 г, 47 %) получено в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 135-136°C. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 259.9403 (259.9402, C₇H₂F₂N₄⁷⁸Se). ЯМР (δ , м.д.): ¹H: 5.30 (с, 1H); ¹⁹F: 86.0 (с, 2F); ⁷⁷Se: 1509. УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ): 224 (3.66). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 390 (389). Найдено, %: С 32.71, Н 0.82, F 14.59, N 21.74, Se 30.14. Вычислено, %: С 32.45, Н 0.78, F 14.67, N 21.63, Se 30.48.

Соединение 50. Раствор 0.04 г (0.6 ммоль) NaNO₂ в 3 мл H₂O добавляли к охлажденному раствору 0.07 г (0.3 ммоль) соединения **13** в 20 мл 75% уксусной кислоты и 5 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь выдерживали 30 мин. при 70°C, охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали небольшое количество соединения **50** в виде оранжевых кристаллов сольвата с H₂O и HCl. Фильтрат выливали в 10 мл H₂O и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 40 мл). Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли. Соединение **50** (0.03 г, 41%) получено в виде оранжевых игольчатых кристаллов, т. пл. 92-93 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 260.9398 (260.9397, C₆HF₂N₅⁷⁸Se). ЯМР (δ , м.д.): ¹⁹F: 11.9 (с, 2F). Найдено, %: С 27.83, Н 0.51, F 14.31, N 26.68, Se 30.67. Вычислено, %: С 27.71, Н 0.39, F 14.61, N 26.93, Se 30.36.

Соединение 51. Раствор 0.07 г (0.03 ммоль) соединения **13** и 0.02 г 3(CHO)₂×2H₂O (0.04 ммоль глиоксаля) в 3 мл EtOH выдерживали 10 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси гексан / ацетон 10 : 1. Соединение **51** (0.05 г, 79%) получено в виде желтых игольчатых кристаллов, т. пл. 211-212 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 272.9486 (274.9485, C₈H₂F₂N₄⁷⁸Se). ЯМР (δ , м.д.): ¹H: 8.64 (с, 2H); ¹³C 157.2 (уш. с, 2C), 145.3 (с, 2C, CH), 130.4 (д, *J* = 248.3 Гц, 2C, C-5,9), 113.8 (уш. с, 2C); ¹⁹F 12.3 (с, 2F). Найдено, %: С 35.49, Н 0.81, F 13.98, N 20.74, Se 28.98. Вычислено, %: С 35.45, Н 0.74, F 14.02, N 20.67, Se 29.13.

Соединение 52. Раствор 0.07 г (0.03 ммоль) соединения **13** и 0.03 г (0.03 ммоль) ацетилацетона в 3 мл ТГФ выдерживали 4 ч при 50 °С в МВ реакторе СЕМ Discover. Растворитель отгоняли, остаток возгоняли и перекристаллизовывали из смеси гексан / этил ацетат 5 : 1. Соединение **52** (0.05 г, 54%) получено в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 229-230 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 313.9873 (313.9876, C₁₁H₈F₂N₄⁷⁸Se). ЯМР (δ , м.д): ¹H: 2.68 (с, 2H, CH₂), 2.04 (с, 6H, CH₃); ¹³C: 172.2 (с, 2C), 142.0 (уш. с, 2C), 141.2 (уш. д, *J* = 245.8 Гц, 2C, C-4,10), 136.6 (уш. с, 2C), 46.6 (с, 1C, CH₂), 24.5 (с, 2C, CH₃); ¹⁹F: 11.4 (с, 2F). Найдено, %: С 42.26, Н 2.69, F 12.01, N 17.58, Se 25.46. Вычислено, %: С 42.19, Н 2.57, F 12.13, N 17.89, Se 25.21.

Соединение 53. Раствор 0.05 г (0.3 ммоль) соединения **14** и 0.07 г (0.3 ммоль) PhBBr₂ в 5 мл CH₂Cl₂ и 0.5 мл пиридина кипятили 30 мин. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из MeCN. Соединение **53** получено как 1 : 1 комплекс с пиридином (0.02 г, 23%) в виде коричневых призматических кристаллов, т. пл. 224-226 °С. МС, *m/z*, измерено (вычислено): 289.0163 (289.0164, C₁₂H₅¹⁰BF₂N₂O₂S). ЯМР (DMCO-d₆, δ , м.д): ¹H: 8.27 (уш. с, 2H, Py), 7.97 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H), 7.77 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.56 (м, 1H, Py), 7.32 (м, 2H, Py); ¹¹B: 28.6 (с, R-BO₂), 11.5 (с, R-BO₂-L); ¹⁹F: 10.1 (с, 2F). УФ, λ_{\max} , нм (log ϵ): 224 (3.98), 267 (3.89). ФЛ, λ_{\max} (λ_{exc}), нм: 473 (362). Найдено, %: С 55.32, Н 2.76, В 3.29, N 11.42. Вычислено, %: С 55.31, Н 2.73, В 2.93, N 11.38.

Хлорирование соединения 21 элементарным хлором. Проверены и не воспроизведены данные работ [81, 82, 87] по синтезу соединения **20** из соединения **21** – во всех случаях получены сложные смеси продуктов (Схема 58, Таблица 2).

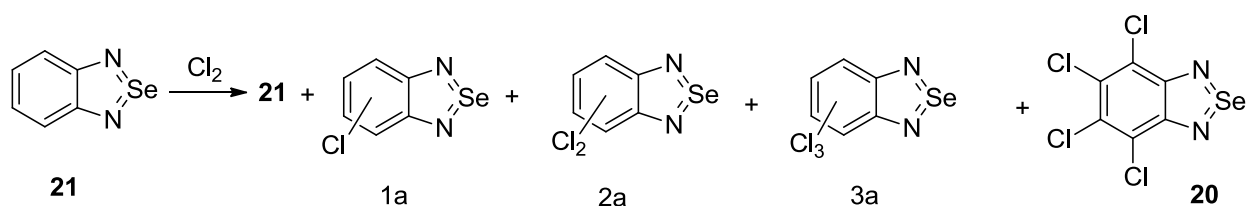


Схема 58. Хлорирование соединения **21** элементарным хлором.

Таблица 2. Условия и результаты хлорирования соединения **21** элементарным хлором. Указано содержание только хлорсодержащих селенадиазолов, обнаруженных в смеси.

время, ч	Условия эксперимента			Состав смеси продуктов (ГХ-МС, %)				
	T, °C	растворитель	катализатор	21	1a	2a	3a	20
7	70	1,2-дихлорэтан	–	0	0	5.0	13.4	3.5
2	95	уксусная к-та	–	5.0	69.9	22.9	0	0
8	95	CCl ₄	–	0	3.5	9.1	6.0	3.0
6	90	CCl ₄	FeCl ₃	64.3	0	5.9	0	0
6	120	хлорбензол	ICl ₃	57.2	20.3	16.4	3.5	2.5
32	145	расплав	–	0	0	8.4	36.1	55.5

В 1,2-дихлорэтано

2,1,3-Бензоселенадиазол **21** (1.08 г, 5.90 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (40 мл) и пропускали газообразный хлор при постоянном перемешивании в течение 7 ч. Реакционная смесь сразу приобрела оранжевый цвет, выпали белые кристаллы. Анализ методом ТСХ (гексан-дихлорметан; 1:1) показал наличие, в основном, исходного вещества. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч ($t_{\text{бани}} = 70^{\circ}\text{C}$), отфильтровывали осадок (0.76 г) на стеклянном фильтре (40 пор) и анализировали методом ЯМР ^1H . После перекристаллизации из изопропилового спирта было получено 0.44 г исходного 2,1,3-бензоселенадиазола, по данным ГХ-МС. Фильтрат упарили на ротационном испарителе. Получившееся вязкое вещество содержит: тетра- (3.5 %), три- (13.4 %) и дихлор- (5.0 %) 2,1,3-бензоселенадиазолы, 3,4,6-трихлорпиколинитрил (11.1 %), 3,4,5,6-трихлорпиколинитрил (28.2 %), пентахлорэтан (11.3 %) и 1,1,2-трихлорэтан (8.9 %), по данным ГХ-МС.

В уксусной кислоте

2,1,3-Бензоселенадиазол **21** (1.30 г, 7.10 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (30 мл) и пропускали газообразный хлор при постоянном перемешивании и нагревании ($t_{\text{бани}} = 95^{\circ}\text{C}$) в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили, после чего выпали желтые игольчатые кристаллы. Осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре (40 пор, масса осадка 2.00 г) и анализировали методом ЯМР ^1H . Найдено, что для перекристаллизации не подходят такие растворители как: гексан, изопропиловый спирт, смесь гексан / изопропиловый спирт (1:1, 1:2, 1:4). Перекристаллизацию проводили

из смеси гексан / уксусная кислота 1:1. Выпавший осадок отфильтровали, промывали этиловым спиртом (5 мл). Получен желтый осадок (0.91 г), содержащий исходный 2,1,3-бензоселенадиазол (5.0 %), 4-хлор-2,1,3-бензоселенадиазол (69.9 %), 4,7-дихлор-2,1,3-бензоселенадиазол (22.9 %), по данным ХМС. $T_{пл\ смеси} = 85-90^{\circ}C$.

В четыреххлористом углероде

2,1,3-Бензоселенадиазол **21** (0.10 г, 0.54 ммоль) растворили в четыреххлористом углероде (5 мл), добавили пиридин (1 мл) и пропускали газообразный хлор при постоянном перемешивании и нагревании ($t_{бани} = 95^{\circ}C$) в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили, осадок золотистого цвета отфильтровывали на стеклянном фильтре (40 пор), промыли водой (15 мл). Фильтрат экстрагировали хлористым метиленом, органическую фазу сушили $CaCl_2$, растворитель удаляли. Получено 0.49 г смеси: пиридин (20.5 %), дихлорпиридин (6.7 %), трихлорпиридин (17.8 %), тетрахлорпиридин (12.5 %), 4-хлор-2,1,3-бензоселенадиазол (3.5 %), 4,6-дихлор-2,1,3-бензоселенадиазол (9.1 %), трихлор-2,1,3-бензоселенадиазол (6.0 %), 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензоселенадиазол (3.0 %), по данным ГХ-МС.

В четыреххлористом углероде в присутствии хлорида железа (III)

Безводный хлорид железа получили нагреванием железного порошка (0.56 г, 10.0 ммоль) в токе хлора. В колбу добавили четыреххлористый углерод (20 мл), 2,1,3-бензоселенадиазол **21** (1.00 г, 5.46 ммоль) и пропускали газообразный хлор при постоянном перемешивании и нагревании ($t_{бани} = 90^{\circ}C$) в течение 6 ч.

В момент загрузки 2,1,3-бензоселенадиазол изменил цвет на оранжевый. Анализ вещества методом ЯМР 1H показал наличие в спектре протонированного продукта [спектр $C_6H_4N(NH)SeCl$ ЯМР 1H , (δ , м.д.): 7.28 (т, 1H; $J = 51$ Гц)].

Реакционную смесь охладили. Анализ методом ЯМР 1H показал отсутствие сигналов в слабом поле. Смесь фильтровали на складчатом фильтре, промывали водой (2 x 5 мл), экстрагировали четыреххлористым углеродом (2 x 5 мл). Органический слой сушили $CaCl_2$. Растворитель удаляли на ротационном испарителе, получили 0.69 г вещества, анализ которого методом ЯМР 1H показал наличие сложной смеси соединений. Смесь растворили в бензоле, пропустили через SiO_2 , собирали в колбу, растворитель удаляли. В результате было получено 0.33 г смеси: 2,1,3-бензоселенадиазол (64.3 %), 4,6-дихлор-2,1,3-бензоселенадиазол (5.9 %), по данным ГХ-МС.

В хлорбензоле в присутствии йода (руководствуясь методикой [131])

2,1,3-Бензоселенадиазол **21** (1.03 г, 5.62 ммоль) растворили в хлорбензоле (6 мл), добавили кристаллический йод (0.03 г, 0.11 ммоль) и пропускали газообразный хлор при постоянном перемешивании и нагревании ($t_{\text{бани}} = 120^{\circ}\text{C}$) в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили, осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре (40 пор), промыли водой (10 мл). Больше количество вещества перешло в фильтрат. При упаривании фильтрата на ротационном испарителе в колбе-приемнике выпали белые кристаллы, которые оказались исходным 2,1,3-бензоселенадиазолом. Получено 0.62 г смеси 2,1,3-бензоселенадиазола (57.2 %), 4-хлор-2,1,3-бензоселенадиазола (20.3 %), 4,6-дихлор-2,1,3-бензоселенадиазола (16.4 %), трихлор-2,1,3-бензоселенадиазола (3.5 %) и 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензоселендиазола (2.5 %), по данным ГХ-МС.

В расплаве

В расплав соединения **21** (2.41 г) при $t_{\text{бани}} = 145^{\circ}\text{C}$, в течение 2 ч сильной струей пропускали газообразный хлор (протонированная форма частично возгоняется), затем выдерживали в течении 30 часов. После продукт очищали перекристаллизацией. Найдено, что *изо*-пропанол не подходит, вещество очищали из смеси этиловый спирт / ацетон 7 : 3, однако осадок выпадает в виде смеси ди-, три- и тетрахлор-2,1,3-бензоселендиазолов. Смесь растворяли в бензоле и очищали на колонке (SiO_2 , 20 см), собирали в колбу, растворитель удаляли. Получено 1.62 г смеси 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензоселендиазола (55.5 %), трихлор-2,1,3-бензоселенадиазола (36.1 %), 4,6-дихлор-2,1,3-бензоселенадиазола (8.4 %), по данным ГХ-МС.

Обмен хлора на фтор в соединении 20. Вариант 1: Смесь 5.69 г (37.44 ммоль) CsF , 0.25 г (4.68 ммоль) соединения **20** и 29 мл ДМСО или ДМФА выдерживали 130 ч при 150°C , периодически контролируя ее состав методами ЯМР ^{19}F и ГХ-МС. Обмен галогенов не обнаружен.

Вариант 2: Смесь 5.69 г (37.44 ммоль) CsF , 0.25 г (4.68 ммоль) соединения **20** и 29 мл сульфолана выдерживали 130 ч при 180°C . По данным периодически измеряемых спектров ЯМР ^{19}F обмен галогенов не происходил. В спектрах обнаружен лишь сигнал при 105 м. д., относящийся, вероятно, к аниону F^- , координированному к атому Se с образованием стабильного комплекса (для комплекса $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}]^+[\text{Het-F}]^-$, ЯМР (δ , м.д.): ^{19}F , 92; Het = 4,5,6,7-тетрахлорбензоселенадиазол) [163, 164].

Вариант 3: Смесь 0.59 г (3.90 ммоль) CsF и 0.30 г (0.94 ммоль) соединения **20** выдерживалась 13 ч в запаянной ампуле при 240 °С. Ампула вскрывалась, содержимое анализировалось методом ГХ-МС. Обнаружена смесь соединения **20** (47.6 %) с трихлорфтор- (37.7 %) и дихлордифтор- (14.5 %) 2,1,3-бензоселенадиазолами.

Вариант 4: Фторид калия (0.02 г, 0.28 ммоль) растворяли в минимуме воды, смешивали с силикагелем (1.0 г) и сушили на ротационном испарителе до полного удаления воды. 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензотиадиазол (0.30 г, 0.113 ммоль) растворяли в минимальном объеме диэтилового эфира, добавляли к смеси силикагеля с фторидом калия, эфир удаляли на ротационном испарителе. Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 190°С в течение 30 часов. По результатам ЯМР F¹⁹ и ГХ-МС изменений с реагентом не произошло.

3.4. Определение биологической активности

Список сокращений

ЕД	единица действия, в фармакологии – единица измерения дозы вещества
ТЕМЕД	тетраметилэтилендиамин
Трис	трис(гидроксиметил)аминометана
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ANOVA	от англ. <i>ANalysis Of Variance</i> , дисперсионный анализ – метод математической статистики
CHAPS	3-[(3-хлорамидопропил)диметиламино]-1-пропансульфонат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
RIPA-буфер	от англ. Radioimmunoprecipitation assay buffer – буфер для радиоиммунопреципитационного анализа
rcf	от англ. Relative Centrifugal force – относительная центробежная сила
MES	2-(<i>N</i> -морфолино)этансульфоновая кислота
PMSF	фенилметансульфонил фторид
SDS	додецилсульфат натрия
TBST	смесь трис-буфера солевого (TBS) с Polysorbate 20 (Tween-20)
Tween-20	Polysorbate 20 / Полисорбат 20 – поверхностно-активное вещество

3.4.1. Определение цитотоксичности и апоптозной активности

Все реагенты для клеточных культур получены от компании Thermo Scientific; красители Hoechst 33342 и PI – от компаний Sigma-Aldrich и Invitrogen, соответственно; клеточная линия Hep2 – из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (пос. Кольцово, Россия). Клетки Hep2 культивировали в 96 луночных планшетах при плотности 5000 клеток на лунку в конечном объеме 100 мкл на лунку. Планшеты предварительно инкубировали 24 ч при 37 °С в атмосфере влажного воздуха, содержащего 5% CO₂. Клетки обрабатывали растворами соединений **6**, **9**, **12**, **16-18**, **21-26**, **33**, **38**, **40**, **54** и **56-63** в ДМСО с последовательным увеличением их концентрации от 0.2 до 125 мкм. Длительность обработки составляла 48 ч. Клетки окрашивали красителями Hoechst 33342 и PI в течение 10 мин. при 37 °С. Окрашивание

Hoechst использовалось для оценки конденсации и фрагментации ДНК апоптозных клеток, PI – для селективного окрашивания клеткок, потерявших мембраны.

Для визуализирования шести полей на лунку с автоматическим отображением при увеличении 200X в каналах brightfield и fluorescence применялся Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK). Полученные изображения использовались для анализа живых, апоптозных и некротических клеток с помощью программного обеспечения In Cell Investigator (GE Healthcare, UK). Дисперсионный статистический анализ ANOVA выполнен с использованием программы GraphPad Prism, версия 7.00 для Windows 7, с учетом $p < 0,05$ как статистически репрезентативной.

3.4.2. Клеточные культуры для вестерн-блоттинга

Исследования методом вестерн-блоттинг проводились для соединений **24, 33, 34, 38, 40, 41, 44** и **50** на клеточных линиях аденокарцином яичника Caov-3 и шейки матки HeLa. Линии клеток HeLa предоставлены Отделением токсикологии Каролинского института (Стокгольм, Швеция), Caov-3 – получены от компании Generium Pharmaceuticals (Россия). Клетки культивировали в питательной среде DMEM high glucose компании Gibco, дополнительно содержащей 10% телячьей сыворотки (Gibco), 1 мМ пирувата натрия (ПанЭко) и смесь антибиотика-антимикотика (Gibco): пенициллин (100 ЕД / мл), стрептомицин (100 мкг / мл). Все процедуры с живыми клетками выполнялись в стерильных условиях. Клетки выращивали в CO₂-инкубаторе (5% CO₂) при 37 °C. Для пересадки клеток их отделение осуществлялось с помощью 0,15% раствора трипсина от компании Gibco после промывания раствором Версена от компании ПанЭко.

3.4.3. Реактивы и другие материалы для вестерн-блоттинга

При работе с клеточными культурами использовались следующие реактивы: цисплатин от компании Teva; MG-132, U0126, Q-VD-Oph и бафиломицин A1 от компании Sigma; A-1210477 и S63845 от компании Active Biochem. Рабочие концентрации составляли: бафиломицин A1 – 50 нМ, MG-132 – 200 нМ, U0126 – 10 мкМ, Q-VD-Oph – 20 мкМ. Концентрации цисплатина, A-1210477 и S63845 варьировались в зависимости от эксперимента.

В работе применялись следующие буферы, растворы и гели:

RIPA буфер (25 мМ Трис-НСl, рН = 7.4; 150 мМ NaCl; 1 мМ ЭДТА; 0,1% SDS; 0.5% дезоксихолата натрия; 1% Triton X-100; коктейль ингибиторов протеаз cOmplete компании Roche). Лизирующий буфер, свободный от SDS (20 мМ Трис-НСl, рН = 8.0; 137 мМ NaCl; 1% Nonidet P-40 (NP-40); 2 мМ ЭДТА). 5X Лэммли буфер (250 мМ Трис-НСl, рН = 6.8; 10% SDS; 50% глицерина; 5% β-меркаптоэтанола; 0.01% красителя бромфенолового синего). 1X Электродный буфер (25 мМ основания Трис; 192 мМ глицина; 0.1% SDS). Буферы для переноса 10X (250 мМ основания Трис; 1.92 М глицина) и 1X (1 часть буфера 10X; 2 части 96% этанола; 7 частей воды). Буфер для разведения первичных антител (2.5% BSA от компании Amresco; 0.02% азида натрия в растворе TBST). Буфер для измерения активности каспазы-2 (100 мМ MES, рН = 6.5; 10% полиэтиленгликоля; 0.1% CHAPS). Буфер для измерения активности каспазы-3 (100 мМ HEPES, рН = 7.5; 10% сахарозы; 0.1% CHAPS). Буфер для гель-фильтрации (20 мМ HEPES-КОН, рН = 7.5; 100 мМ NaCl; 10 мМ KCl; 1 мМ MgCl₂; 1 мМ ЭДТА; 1 мМ дитиотреитола; 1 мМ PMSF; 1 мМ азида натрия). ТАЕ буфер (40 мМ основания Трис; 20 мМ уксусной кислоты; 1 мМ ЭДТА).

Раствор для приготовления 12% полиакриламидного геля (ПААГ; на 5 мл (1 гель) требуется 1.4 мл воды; 1.25 мл Трис-НСl (1.5 М, рН = 8.8); 1.4 мл 40% раствора акриламида (Bio-Rad); 0.8 мл 2% раствора бисакриламида (Bio-Rad); 50 мкл 10% SDS). Для полимеризации данного объема геля добавляли 2.5 мкл TEMED и 25 мкл 10% персульфата аммония. Раствор для приготовления 4% ПААГ (на 2.5 мл (1 гель) требуется 1.78 мл воды; 210 мкл Трис-НСl (500 мМ, рН = 6.8); 240 мкл 40% раствора акриламида (Bio-Rad); 130 мкл 2% раствора бисакриламида (Bio-Rad); 25 мкл 10% SDS). Для полимеризации данного объема геля добавляли 2.5 мкл TEMED и 12.5 мкл 10% персульфата аммония. Раствор Ponceau S (0.1% Ponceau S от компании Sigma; 5% ледяной уксусной кислоты). Раствор TBS (20 мМ Трис-НСl; 150 мМ NaCl; рН = 7.4). Раствор TBST (TBS и 0.1% Tween-20).

1.2% Агарозный гель (1.2 г агарозы; 0.01% GelRed от компании Biotium в 100 мл ТАЕ буфера).

3.4.4 Антитела

Использованные в вестерн-блоттинге первичные антитела приведены в таблице 3. В качестве вторичных применялись конъюгированные с пероксидазой хрена антитела к кроличьему IgG от компании Abscam (№ ab97200). Разведения антител выбирались в соответствии с рекомендациями производителя.

Таблица 3. Первичные антитела.

Мишень	Животное-продуцент	Производитель, № по каталогу
PARP	кролик	Santa Cruz, sc-7150
каспаза-3		Cell Signaling, #9662

3.4.5. Вестерн-блоттинг

Эксперименты на клетках проводились в логарифмической фазе их роста. Кондиционирующая среда удалялась и клетки промывались раствором PBS от компании ПанЭко. Затем к ним добавлялась свежая среда – с сывороткой и BSA от компании Amresco, или без них, а также необходимые реактивы в рабочих концентрациях. При необходимости к контрольным клеткам прибавлялся соответствующий реактиву растворитель. После культивирования клетки отделялись от поверхности чашек Петри с помощью 0,15% раствора трипсина или скребком и переносились в кондиционированную среду. Затем они дважды центрифугировались (1000 gcf, 5 мин. при 4 °C), Каждый раз надосадочная жидкость отделялась, и клетки промывались холодным раствором PBS от компании ПанЭко. Полученный клеточный осадок ресуспендировался в 20-100 μ л буфера RIPA, инкубировался 20 мин. на льду и центрифугировался (13200 gcf, 15 мин. при 4 °C). Часть супернатанта отбиралась для определения количества белка в лизатах с помощью набора Pierce BCA Protein Assay Kit от компании Thermo Scientific. Другую часть супернатанта использовалась для вестерн-блоттинга. Объем клеточного лизата с содержанием белка 20-40 мкг смешивался с 4-5 мкл 5X Лэммли буфера и водой в количестве, необходимом для получения конечного объема пробы 20-25 мкл. Полученные пробы выдерживались 5 мин. при 95 °C. Затем образцы разделялись в ПААГ геле (4% концентрирующий и 12% – разделяющий). Как буфер для

проведения гель-электрофореза использовался 1X электродный буфер. Продукты переносились на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad) с помощью приборов Trans-Blot TurboTransfer System (Bio-Rad) или камер для переноса Mini Trans-Blot (Bio-Rad). Как буфер для переноса применялся соответствующий 1X буфер. Дальнейшие процедуры выполнялись при перемешивании на качающемся шейкере ELMi S-4. Для определения загрузки геля при помощи реагента Ponceau S мембраны помещались на 1 мин. в соответствующий раствор, после чего дважды по 5 мин. промывались в растворе TBS. Затем мембраны блокировали на 40 мин. в 5% растворе обезжиренного молока, разведенного в TBS. При покраске антителами на фосфорилированные формы белков для блокировки использовался 2.5% раствор BSA (Amresco) в TBS. Далее мембрана четырежды промывалась в растворе TBS и инкубировалась на 18±6 ч при 4 °C с первичными антителами, разведенными в соответствующем буфере. После трех серий промываний в TBST мембрана инкубировалась на 1 час с вторичными антителами, разведенными в 2.5% растворе обезжиренного молока (или 1.25% растворе BSA) и трижды промывалась в растворе TBST. Мембраны проявлялись с помощью реагентов ECL (Promega) или SuperSignal West Dura Extended Duration Substrate (Thermo Scientific) на приборе Molecular Imager ChemiDoc (Bio-Rad). При необходимости покраски другими антителами мембраны инкубировались на 5-15 мин. в Restore Western Blot Stripping Buffer (Thermo Scientific), после чего трижды промывались раствором TBS, повторно блокировались, отмывались, и заливались первичными антителами. Далее определялась активность каспаз.

3.4.6. Измерение субстратной активности каспаз

Для определения субстратной активности каспаз осадок клеток, полученный, как описано выше, ресуспендировался в лизирующем буфере, свободном от SDS. После центрифугирования (13200 gcf, 15 мин. при 4 °C) часть супернатанта отбиралась для определения количества белка в лизатах. Другая – использовалась непосредственно для анализа. В лунки охлажденного планшета для определения активности каспаз вносилось по 25 мкг белка, объем вещества в лунках доводился до 25 мкл лизирующим буфером, свободным от SDS. Рабочие растворы готовились в пропорции 1 мл буфера для измерения активности каспазы-3 на 5мкл 1М раствора дитиотреитола и 10 мкл 0.1% раствора NP-40. Непосредственно перед нанесением на планшет к ним добавлялись субстраты

Ac-DEVD-AMC (PeptaNova) для измерения активности каспазы-3 до концентраций 50 мкМ. По 50 мкл полученного раствора вносилось в каждую лунку. Все процедуры проводились при охлаждении. Планшет помещался в спектрофотометр Varioskan Flash (Thermo Scientific) и при 37 °С в течение 30 мин. с интервалом 1 мин. измерялась ФЛ с λ_{max} (λ_{exc}) 460 (380) нм. Каждый образец измерялся трижды, после чего данные усреднялись и строились кривые накопления сигнала. Активность каспаз рассчитывали как угол наклона касательной к кривой. Статистическая обработка результатов измерений концентрации белка и субстратной активности каспаз проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel.

Изученные соединения **24**, **33**, **34**, **38**, **40**, **41**, **44** и **50** не вызвали каких-либо изменений в уровне связанных с апоптозом белков. Это говорит о том, что механизм апоптоза не связан с активацией каспазы-3.

Основные результаты и выводы

1. Синтезированы и структурно охарактеризованы новые фторированные бициклические соединения – 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы, 2,1,3- бензотиа-(селена)диазолы, 1,4-бензодиазины и 1,5-бензодиазепины и их хлорсодержащие (в ряде случаев – полихлорированные и содержащие атомы Cl и F одновременно) аналоги.

2. Впервые синтезированы и структурно охарактеризованы фторированные трициклические соединения линейного и углового строения, в которых бензольный фрагмент аннелирован с двумя различными аза-гетероциклами.

3. Впервые синтезировано и структурно охарактеризовано фторсодержащее трициклическое соединение линейного строения, в котором бензольный цикл аннелирован с 1,3,2-диоксаборольным и 1,2,5-тиадиазольным циклами.

4. Впервые показано, что условия каталитической реакции Бахвальда-Хартвига применимы к синтезу полифторированных 1,3-бензодиазолов непосредственно из полифторированных аминоаренов, что исключает необходимость их предварительной функционализации в 1,2-диаминоарены.

5. Предложен и реализован синтетический подход к 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензотиа(селена)диазолам исходя из 2,1,3-бензотриазола. Показано, что прямое хлорирование 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов неэффективно и препаративного значения не имеет.

6. Найдено, что фторированные аза-гетероциклы – 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы и 2,1,3-бензоселенадизазолы обладают высокой цитотоксичностью и апоптозной активностью по отношению к раковым клеткам, являясь малотоксичными для нормальных клеток. Установлено, что в отличие от этого, полифторированные 2,1,3-бензотиадизазолы и 1,4-бензодиазины существенной апоптозной активности не проявляют. Показано, что апоптозная активность соединений не связана с активированием каспаз.

Список литературы

1. Elmore, S.A., Dixon, D., Hailey, J.R., Harada, T., Herbert, R.A., Maronpot, R.R., Nolte, T., Rehg, J.E., Rittinghausen, S., Roso, T.J., Satoh, H., Vidal, J.D., Willard-Mack, C.L., Creasy, D. M. Recommendations from the INHAND Apoptosis/Necrosis Working Group // *Toxicol. Pathol.* – 2016. – V. 44. – P. 173-188.
2. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol.* – 2007. – V. 35. – P. 495-516.
3. Prakash Reddy, V. *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine* // Elsevier. – 2015.
4. Zhou, Y., Wang, J., Gu, Z., Wang, S., Acena, J.L., Soloshonok, V.A., Izawa, K., Liu H. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – N. 2. – P. 422–518.
5. Wang, J., Sánchez-Roselló, M., Aceña, J.L., del Pozo, C., Sorochinsky, A.E., Fustero, S., Soloshonok, V.A., Liu, H. Fluorine in Pharmaceutical Industry; Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001-2011) // *Chem. Rev.* – 2014. – N. 114. – P. 2432-2506.
6. O'Hagan, D., Harper, D.B. Fluorine-containing natural products // *J. Fluorine Chem.* – 1999. – V. 100. – P. 127-133.
7. Tannock, J.R. High pressure liquid chromatographic determination of sodium -fluoracetate // *J Agric. Res.* – 1975. – V. 13. – P. 67 – 72.
8. Hall, R.J., Cain R.B. Organic fluorine in tropical soils // *New Phytol.* – 1972. – V. 71. – N. 5. – P. 839-853.
9. Gillis, E.P., Eastman, K., Hill, M.D., Donnelly, D.J., Meanwell N.A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – N. 21. – P. 8315–8359.
10. Murphy, C.D., Sandford, G. Recent advances in fluorination techniques and their anticipated impact on drug metabolism and toxicity // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2015. – V. 11. – N. 4. – P. 589–599.
11. Liang, T., Neumann N.C., Ritter T. Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 8214 – 8264.
12. Thayer, A.M. Fabulous Fluorine // *Chemical & Engineering News*. 2009. – V. 84. – P. 15-24.
13. Bassetto, M., Salvatore, F., Pertusati, F. Polyfluorinated groups in medicinal Chemistry // *Future Med. Chem.* – 2015. – V. 7. – N. 4. – P. 527–546.

-
14. Chambers, R.D. Fluorine in Organic Chemistry / Blackwell Publishing, 2004 – 406 p.
 15. Kirsch, P. Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications / Wiley, 2013 – 384 p.
 16. Zakharova, O.A., Goryunov, L.I., Troshkova, N.M., Ovchinnikova, L.P., Shteingarts, V.D., Nevinsky, G.A. Cytotoxicity of new n-butylamino and sulfur-containing derivatives of polyfluorinated 1,4-naphthoquinone // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – N. 1. – P. 270-274.
 17. Troshkova, N.M., Goryunov, L.I., Gatilov, Y.V., Nevinsky, G.A., Shteingarts, V.D. Aminodefluorination of 2-X-pentafluoro-1,4-naphthoquinones (X=NH_nBu, NEt₂, and OMe) // J. Fluorine Chem. 2010. – V. 131 – I. 1. – P. 70-77.
 18. Zakharova, O.D., Ovchinnikova, L.P., Goryunov, L.I., Troshkova, N.M., Shteingarts, V.D., Nevinsky, G.A. Cytotoxicity of new alkylamino- and phenylamino-containing polyfluorinated derivatives of 1,4-naphthoquinone // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – I. 6 – P. 2321-2326.
 19. Zakharova, O.D., Ovchinnikova, L.P., Goryunov, L.I., Troshkova, N.M., Shteingarts, V.D., Nevinsky, G.A. Cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphthoquinones with diverse substituents in the quinone moiety // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V. 19. – I. 1. – P. 256-260.
 20. Troshkova, N.M., Goryunov, L.I., Shteingarts, V.D., Zakharova, O.D., Ovchinnikova, L.P., Nevinsky, G.A. Synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 1,4-naphthoquinones containing amino acid substituents // J. Fluorine Chem. – 2014. – V. 164. – P. 18-26.
 21. Zhivetyeva, S.I., Zakharova, O.D., Ovchinnikova, L.P., Baev, D.S., Bagryanskaya, I.Yu., Shteingarts, V.D., Tolstikova, T.G., Nevinsky, G.A., Tretyakov, E.V. Phosphonium betaines derived from hexafluoro-1,4-naphthoquinone: Synthesis and cytotoxic and antioxidant activities // J. Fluorine Chem. – 2016. – V. 192. – Part A. – P. 68-77.
 22. Ford, M.C., Ho, P.S. Computational Tools To Model Halogen Bonds in Medicinal Chemistry // J. Med. Chem. – 2016. – V. 59. – P. 1655–1670.
 23. Bansal, Y., Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20. – P. 6208-6236.
 24. Fujiwara, T., O'Hagan, D. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals // J. Fluorine Chem. – 2014. – V. 167. – P. 16-29.
 25. Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry // Chem. Soc. Rev. – 2008. – V. 37. – N. 2. – P. 320–330.

-
26. Green Chemistry: Synthesis of Bioactive Heterocycles / K.L. Ameta, A. Dandia – Eds., Springer, 2014.
 27. Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery / J. J. Li – Ed., Wiley, 2013.
 28. Pereira, J.A., Pessoa, A.M., Cordeiro, M.N.D.S., Fernandes, R., Prudencio, C., Noronha, J.P., Vieira, M. // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 97. – P. 664–672.
 29. Ajani, O.O. Present status of quinoxaline motifs: Excellent pathfinders in therapeutic medicine // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – V.85. – P. 688–715.
 30. Ren, Y., Zhang, L., Zhou, C., Geng, R. Recent Development of Benzotriazole-based Medicinal Drugs // Med. Chem. – 2014. – V. 4. – P. 640–662.
 31. Bansai, Y., Sitakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review // Biorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20. – P. 6208–6236.
 32. Aastha, P., Navneet, K., Anshu, A., Pratima, S., Dharma, R. Crystal structure of (*1Z*, *4Z*)-2,4-dimethyl-3H-benzo[*b*][1,4]diazepine // Res. J. Chem. Sci. – 2013. – V. 3. – P. 90–103.
 33. Fang, X.J., Jeyakkumar, P., Avula, S.R., Zhou, Q., Zhou, C.H. Design, synthesis and biological evaluation of 5-fluorouracil-derived benzimidazoles as novel type of potential antimicrobial agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V 26. – N. 11. – P. 2584-2588.
 34. O'Hagan, D. Fluorine in health care Organofluorine containing blockbuster drugs // J. Fluorine Chem. – 2010. – V. 131. – N. 11. – P. 1071–1081.
 35. Kirk, K.L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules // J. Fluorine Chem. – 2006. – V. 127. – N. 8. – P. 1013–1029.
 36. Isanbor, C., O'Hagan, D. Fluorine in Medicinal Chemistry: A Review of Anti-Cancer Agents // J. Fluorine Chem. – 2006. – V. 127. – P. 303–319.
 37. Begue, J.P., Bonnet-Delpon, D. Recent advances (1995—2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products // J. Fluorine Chem. – 2006. – V. 127. – P. 992–1012.
 38. Böhm, H.-J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B., Müller, K., Obst-Sander, U., Stahl, M. Fluorine in medicinal chemistry // ChemBioChem. – 2004. – V. 5. – N. 5. – P. 637-643.
 39. Park, B.K., Kitteringham, N.R., O'Neill, P.M. Metabolism of fluorine-containing drugs // Ann. Rev. Pharm. Toxic. – 2001. – V. 41. – P. 443–470.
 40. Fluorine in Heterocyclic Chemistry / V.G. Nenajdenko – Ed., Springer, 2014.
 41. Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry and Applications / V.A. Petrov – Ed., Wiley, 2009.

-
42. Shestopalov, A.M., Rodinovskaya, L.A., Shestopalov, A.A., Gromova, A.V., Fedorov, A.E., Gakh, A.A. Synthesis and reactions of fluorinated nicotinonitriles. In: Fluorinated Heterocycles / Gakh, A.A., Kirk, K.L. – Eds.; ACS Symposium Series 1003; Oxford University Press/American Chemical Society: Washington, DC, 2009; pp. 263-280.
43. Hernandez, M.Z., Cavalcanti, S.M., Moreira, D.R., de Azevedo, W.F., Leite, A.C. Halogen atoms in the modern medicinal chemistry: hints for the drug design // *Curr. Drug Targets.* – 2010. – V. 11. – N. 3. – P. 303–314.
44. Smart, B.E. Fluorine substituent effects (on bioactivity) // *J. Fluorine Chem.* – 2001. – V. 109. – P. 3-11.
45. Власов В.М., Гребенщикова Г.Ф., Львова А.Я., Якобсон Г.Г. Синтезы фторорганических соединений. Ароматические соединения, содержащие фтор в ядре / И.Л. Кнунянц, Г.Г. Якобсон – Москва: Химия, 1973 – 312 с.
46. Preston, P.N. Benzimidazoles and congeneric tricyclic compounds / John Wiley & Sons Interscience, 1980 – 581 p.
47. Alasmary, A.S., Snelling, A.M., Zain, M.E., Alafeefy, A.M., Awaad, A.S., Karodia, N. Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents // *Molecules.* – 2015. – V. 20. – N. 8. – P. 15206-15223.
48. Laha, J.K., Tummalapalli, K.S.S., Nair, A., Patel, N. Sulfate Radical Anion (SO₄^{•-}) Mediated C_(sp³)-H Nitrogenation/Oxygenation in *N*-Aryl Benzylic Amines Expanded the Scope for the Synthesis of Benzamidine/Oxazine Heterocycles // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 22. – P. 11351-11353.
49. Gillard, J.R., Bealieu, P.L. Oxone-Mediated Synthesis of Benzimidazoles from 1,2-Phenylenediamines and Aldehydes: Preparation of 2-(4-Cyano-Phenyl)-1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-Ethyl]-1*H*-Benzimidazole-5-Carboxylic Acid Ethyl Ester // *Org. Synth.* – 2012. – N. 89. – P. 131-142.
50. Bahrami, K. Khodaei, M.M., Nejatia, A. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles, 2-substituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles in SDS micelles // *Green Chem.* – 2010. – P. 1237-1241.
51. Tandon, V.K., Kumar, M. BF₃·Et₂O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines // *Tetrahedron Letter.* – 2004. – V. 45. – N. 21. – P. 4185-4187.
52. Heravi, M., Tajbakhsh, M., Ahmadi, A., Mohajerani, B. Zeolites. Efficient and Eco-friendly Catalysts for the Synthesis of Benzimidazoles // *Monatshefte fur Chemie.* – 2016. – N 137. – P. 175-179.

-
53. Sheykhani, M., Mohammadquli, M., Heydari, A. General Procedure for formamidine synthesis // *J. Molecular Struct.* – 2012. – V. 1027 – P. 156 – 161.
54. Kattimani, P.P., Kamble, R.R., Meti, G.Y. Expedient synthesis of benzimidazoles using amides // *RSC Advances* – 2015. – V. 5. – N. 37. – P. 29447 – 29455.
55. Aksenov, A.A., Smirnov, A.N., Aksenov, N.A., Bijieva, A.S., Aksenova, I.V., Rubin, M. Benzimidazoles and benzoxazoles via the nucleophilic addition of anilines to nitroalkanes // *Org. Biomol. Chem.* – 2015 – V. 5. – P. 4289-4295.
56. Галимуллина, В.Р. Хиноксалин-бензимидазольная перегруппировка – новый эффективный метод синтеза ряда замещенных и конденсированных бензимидазолилхинолинов: дисс. канд. хим. наук: Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, Казань, 2015 – 260 с.
57. Mamedov, V.A., Saifina, D.F., Rizvanov, I.Kh., Gubaidullin, A.T. A versatile one-step method for the synthesis of benzimidazoles from quinoxalinones and arylendiamine via a novel rearrangement. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 31. – P. 4644-4647.
58. Mamedov, V.A., Saifina, D.F., Gubaidullin, A.T., Saifina, A.F., Rizvanov, I.Kh. An efficient one-step method for the synthesis of benzimidazoles from quinoxalinones and α -picoline via a novel rearrangement. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 43. – P. 6231-6233.
59. Mamedov, V.A., Saifina, D.F., Gubaidullin, A.T., Saifina, A.F., Rizvanov, I.Kh. One-pot synthesis of 2-(indolizin-2-yl)benzimidazoles from quinoxalinones. // *Synfacts.* – 2008. – N 12. – P. 1261.
60. Mamedov, V.A., Murtazina, A.M., Gubaidullin, A.T., Hafizova, E.A., Rizvanov, I.Kh. Efficient synthesis of 2-(pyrazol-3-yl)benzimidazoles from 3-arylacylidene-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ones and hydrazine hydrate via a novel rearrangement. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – N. 37. – P. 5186-5189.
61. Мамедов, В.А., Сайфина, Д.Ф., Губайдуллин, А.Т., Сайфина, А.Ф., Ризванов, И.Х., Ганиева, В.Р. Новая перегруппировка, протекающая в системе “3-(α -хлорарилметил)хиноксалин-2(1H)-он – α -пиколин”, как простой и эффективный метод синтеза индолизин-2-илбензимидазолов. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2009. – № 9. – С. 1924-1928 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed. (Engl. Transl.)*]. – 2009. – V. 53. – P. 164].
62. Мамедов, В.А., Муртазина, А.М., Губайдуллин, А.Т., Хафизова, Е.А., Ризванов, И.Х., Литвинов И.А. Бензимидазолы и родственные гетероциклы. Сообщение 8. Кислотно-катализируемая перегруппировка 3-арил-1'H-спиро[2-пиразолин-5,2'-хиноксалин]-3'(4'H)-онов как новый эффективный метод синтеза 2-(пиразол-3-ил)бензимидазолов. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2010. – №8. – С. 1602-1611.

-
63. Mamedov, V.A., Zhukova, N.A., Beschastnova, T.N., Gubaidullin, A.T., Balandina, A.A., Latypov, Sh.K. A reaction for the synthesis of benzimidazoles and 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines via a novel rearrangement of quinoxalinones and their aza-analogues when exposed to 1,2-arylenediamines. // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66. – P. 9745-9753.
64. Мамедов, В.А., Жукова, Н.А., Сякаев, В.В., Бесчаснова, Т.Н., Кадырова, М.С., Ризванов, И.Х., Латыпов, Ш.К. Новый метод синтеза 2-замещенных бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот // *Химия гетероциклических соединений*. – 2017. – Т. 53. – Вып. 9. – С. 1003-1013.
65. Khudina, O.G., Shchegol'kov, E.V., Burgart, Ya.V., Saloutin, V.I., Chupakhin, O.N. The interaction of fluorinated 2-arylhydrazono-1,3-dicarbonyl compounds with *o*-phenylenediamine // *J. Fluorine Chem.* – 2004. V. – 125. – N. 9. – P. 1363-1370.
66. Khudina, O.G., Murashova, N.V., Burgart, Ya.V., Saloutin, V.I. 1-(Benzimidazol-2-yl)-1,2-dioxoalkane Arylhydrazones and 2-Phenylbenzimidazole as the Main Products of the Reactions of 1,2,3-Triketone 2-Arylhydrazones with *o*-Phenylenediamine // *Mendeleev Commun.* – 2003. – V. 13. – N. 5. – P. 228-229.
67. Finger, G.C., Reed, F.H., Finnerty, J.F. Aromatic Fluorine Compounds. V. 1,3,5-Trifluorobenzene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73. – P. 153.
68. Montgomery, J.A., Hewson, K. Synthesis of potential anticancer agents. 34. Fluorobenzimidazoles and fluorobenzotriazoles // *J. Med. Chem.* – 1965. – V. 8. – P. 737.
69. Kharitonova, M.I., Fateev, I.V., Kayushin, A.L., Konstantinova, I.D., Kotovskaya, S.K., Andronova, V.L., Galegov, G.A., Charushin, V.N., Miroshnikov, A.I. Chemoenzymatic Synthesis and Antiherpes Activity of 5-Substituted 4,6-Difluorobenzimidazoles Ribo- and 2'-Deoxyribonucleosides // *Synthesis*. – 2016. – V. 48. – N. 3. – P. 394-406.
70. Keana, J.F.W., Kher, S.M., Cai, S.X., Dinsmore, C.M., Glenn, A.G., Guastella, J., Huang, J.-C., Ilyin, V., Lü, Y., Mouser, P.L., Woodward, R.M., Weber, E. Synthesis and structure-activity relationships of substituted 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione: Antagonists of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor glycine sites and non-NMDA glutamate receptors // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – P. 4367-4379.
71. Pat. WO 2004/037765 / Natesan, S., Mohammed, A.R. (Dr Reddys Lab Ltd) – 2004 – PTC. Int. Appl.
72. Leyva, S., Castanedo, V., Leyva, E. Synthesis of novel fluorobenzofuroxans by oxidation of anilines and thermal cyclization of arylazides // *J. Fluor. Chem.* – 2003. – V. 121. – P. 171-175.

-
73. Pat. US 2002/0094963 / Drach, J.K., Townsend, L.B., Boyd, F.L., Chamberlain, S.D., Daluge, S., Deaton, D., Andersen, M., Freeman, G. – 2002 – A1 (US).
74. Heaton, A.H., Drakesmith, F.M. Polyhalogenonitrobenzenes and derived compounds. Part 5. Improved preparations of 1,2,3,4-tetrafluoro-5,6-dinitrobenzene and 3,4,5,6-tetrafluoro-1,2-phenylenediamine, and the use of the latter for the synthesis of tetrafluorobenzheterocycles // J. Fluorine Chem. – 1997. – N. 81. – P. 133-138.
75. Pat. US 20090163545 / Goldfarb, D. (University of Rochester, USA) – 2008 – U.S. Pat. Appl. Publ. – 57pp.
76. Allen, J.G., Burdon, J., Tatlow J.C. Aromatic Polyfluoro-compounds. Part XXVII. Reactions of Pentafluoroaniline, -*N*-methylaniline, and -*NN*-dimethylaniline with Nucleophiles // J. Chem. Soc. – 1965. – N. 0. – P. 6329-6336.
77. Savchenko, T.I. Kolesnikova, I.V., Petrova, T.D., Platonov, V.E. Polyfluoroarylcarbonimidoyl dichlorides and chlorides. A new method of obtaining such compounds from poly-fluoroaromatic amines and compounds of the CCl₃R-type in the presence of AlCl₃ // J. Fluorine Chem. – 1983. – N. 22. – P. 439-458.
78. Bell, F., Kenyon, J. Acetyl-*o*-phenylenediamine and acetyl-1, 2, 3-benzotriazole // J. Chem. Soc. – 1926. – P. 954-961.
79. Charushin, V.N., Kotovskaya, S.K., Romanova, S.A., Chupakhin, O.N., Tomilov, Yu.V., Nefedov, O.M. 4,5-Difluoro-1,2-dehydrobenzene: generation and cycloaddition reactions // Mendeleev Commun. – 2005. – N. 2. – P. 45-46.
80. Birchall, J.M., Haszeldine, R.N., Kemp, J.E.G. Polyfluoroarenes. Part XII. Some azoxy-compounds and benzotriazoles // J. Chem. Soc. C: Organic. – 1970. – V. 11. – P. 1519-1523.
81. Песин, В.Г., Сергеев, В.А., Халецкий, А.М. Исследования в области 2,1,3-тиа- и селенадиазола // Журн. общ. хим. – 1963. – Т. 34. – Вып. 9. – С. 3028-3034.
82. Песин, В.Г., Муравник, Р.С. Исследование в области 2,1,3-тиа и селенадиазола // Изв. АН Лат. ССР. – 1964. – Т. 6. – С. 725-742.
83. Chulanova, E.A., Semenov, N.A., Pushkarevsky, N.A., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V., Charge-transfer chemistry of chalcogen-nitrogen π -heterocycles (Focus Article) // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. P. 453-460.
84. Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Makarov, A.Yu., Shakirov, M.M., Shuvaev, K.V., Zibarev, A.V. Molecular structure and properties of N,N'-disulfinyl-1,2-diaminobenzene // Rus. J. General Chem. (Translation of Zhurnal Obshchei Khimii). – 2001. – V. 71 – N. 7. – P. 1050-1054.

-
85. Песин, В.Г. Успехи химии 2,1,3-тиа- и селенадиазолов // Успехи химии. – 1970. – Т. 39. – С. 1950-1970.
86. Makarov, A.G., Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Makarov, A.Yu., Tersago, K., Van Alsenoy, C., Blockhuys, F., Zibarev, A.V. The molecular structure of N,N'-disulfinyl-3,4,5,6-tetrafluoro-1,2-diaminobenzene: A computational and X-ray diffraction study // J. Mol. Structure. – 2010. – V. 978. – P. 158-162.
87. Муравник, Р.С. Исследование продуктов хлорирования 4- и 5-метилбенз-2,1,3-тио- и селендиазолов // Синтез и исследование органических соединений. – Ленинградский хим.-фарм. ин-т. – 1962. – С. 116-201.
88. Fajer, J., Felton, R.H. Electronic and Electron Spin Resonance Spectra of the Perfluoro-2,1,3-benzoselenadiazole Anion Radical // J. Phys. Chem. – 1968. – V. 72. – N. 4. – P. 1281-1288.
89. Zibarev, A.V., Miller, A.O. Cyclic aryleneazachalcogenenes. Part III. Synthesis of polyfluorinated 2,1,3-benzothia-(selena) diazoles // J. Fluorine Chem. – 1990. – V. 50. – N. 3. – P. 359–363.
90. Makarov, A.G., Selikhova, N.Yu., Makarov, A.Yu., Malkov, V.S., Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Knyazev, A.S., Slizhov, Yu.G., Zibarev, A.V. New fluorinated 1,2-diaminoarenes, quinoxalines, 2,1,3-arenothia(selena)diazoles and related compounds // J. Fluorine Chem. – 2014. – V. 165. – P. 123-131.
91. Mikhailovskaya, T.F., Makarov, A.G., Selikhova, N.Yu., Makarov, A.Yu., Pritchina, E.A., Bagryanskaya, I.Yu., Vorontsova, E.V., Ivanov, I.D., Tikhova V.D., Gritsan, N.P., Slizhov, Yu.G., Zibarev, A.V., Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine // J. Fluorine Chem. – 2016. – V. 183. – P. 44-58.
92. Cheeseman, C.W.H. Recent Advances in Quinoxaline Chemistry. Advances in Heterocyclic Chemistry. / A.R. Katritzky, A.J. Boulton, J.M. Lagowski – Eds. Academic Press. 1963, – 457 p. – P. 203-244.
93. Desmond, J.B., Ellman, J.A., Taylor, E.C. The Chemistry of Heterocyclic Compounds / Wiley-Interscience, 2004, – 448 p.
94. Shi, D.-Q., Dou, G.L. An efficient synthesis of quinoxaline derivatives mediated by stannous chloride // J. Heterocycl. Chem. – 2008. – V. 45. – N. 6. – P. 1797-1801.
95. Mateu, M., Capilla, A.S., Harrak, Y., Pujol, M.D. Synthesis of 6,7-ethylenedioxyquinoxalines and pyrido[2,3-*b*]pyrazines as intermediates in the preparation of antineoplastic agents // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – P. 5241-5250.

-
96. Antoniotti, S., Dunach, E. Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 3971-3973.
97. Das, B., Venkateswarlu, K., Suneel, K., Majhi, A. An efficient and convenient protocol for the synthesis of quinoxalines and dihydropyrazines via cyclization-oxidation processes using $\text{HClO}_4\text{:SiO}_2$ as a heterogeneous recyclable catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N. 31. – P. 5371-5374.
98. Raw, S.A., Wilfred, C.D., Tylor, R.J.K. Tandem oxidation processes for the preparation of nitrogencontaining heteroaromatic and heterocyclic compounds // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2. – P. 788-796.
99. Raw, S.A., Wilfred, C.D., Tylor, R.J.K. Preparation of quinoxalines, dihydropyrazines, pyrazines and piperazines using tandem oxidation processes // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 2286-2287.
100. Mateu, M., Capilla, A.S., Harrak, Y., Pujol, M.D. Synthesis of 6,7-ethylenedioxyquinoxalines and pyrido[2,3-*b*]pyrazines as intermediates in the preparation of antineoplastic agents // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – P. 5241-5250.
101. Antoniotti, S., Dunach, E. Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 3971-3973.
102. Nosova, E.V., Mochul'skaya, N.N., Kotovskaya, S.K., Lipunova, G.N., Charushin, V.N. Fluorinated benzazoles and benzazines // *Heteroat. Chem.* – 2006. – N. 17. – P. 579-594.
103. Charushin, V.N., Mokrushina, G.A., Tkachev, A.V. Nucleophilic substitutions in 6,7-difluoroquinoxalines // *J. Fluorine Chem.* – 2001. – V. 107. – P. 71-80.
104. Matsui, M., Suzuki, M., Nunome, I., Kubota, Y., Funabiki, K., Shiro, M., Matsumoto, S., Shiozaki, H. Reaction, identification, and fluorescence of aminoperfluorophenazines // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – N. 37. – P. 8830-8836.
105. Matsui, M., Ikeda, R., Kubota, Y., Funabiki, K. Red solid-state fluorescent aminoperfluorophenazines // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – N. 35. – P. 5047-5049.
106. Biradar, S., Shigemitsu, Y., Kubota, Y., Funabiki, K., Sato, H., Matsui, M. Effects of the alkyl group in (dialkylamino)perfluorophenazines on the melting point and fluorescence properties // *RSC Advances.* – 2014. – V. 4. – N. 103. – P. 59387-59396.
107. Thiele, J., Steimmig, G. // *Ber.* – 1907. – V. 40. – P. 955.
108. Lloyd, D., McDougall, R.H., Marshall, D.R. Diazepines. Part III. Some benzodiazepines // *J. Chem. Soc.* – 1965. – V. 692. – P. 3785.

-
109. Khudina, O.G., Shchegol'kov, E.V., Burgart, Ya.V., Saloutin, V.I. Reactions of Polyfluorinated 2-Arylhydrazono-3-oxocarboxylic Acid Esters with *o*-Phenylenediamine // Russ. J. Org. Chem. – 2004. – V. 40. – N. 6. – P. 813-817.
110. O'Hagan, D., Deng, H. Enzymatic Fluorination and Biotechnological Developments of the Fluorinase // Chem. Rev. – 2015. – V. 115. – P. 634–649.
111. O'Hagan, D., Schaffrath, C., Cobb, S.L., Hamilton, J.T., Murphy, C.D. Biochemistry: biosynthesis of an organofluorine molecule // Nature. – 2002. – V. 416. – P. 279–279.
112. Patočka, J., Cabal, J. Toxicology of fluoroacetic acid and similar organofluorine aliphatic compounds // ASA Newslett. – 1999. – V. 99. – P. 16–18.
113. Hampton, A.S., Mikulski, L., Palmer-Brown, W., Murphy, C.D., Sandford, G. Evaluated of fluorinated biphenyl ether pro-drug scaffolds employing the chemical-microbial approach // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 26. – P. 2255–2258.
114. Molecular Medicine and Medicinal Chemistry. Vol. 6: Fluorine in Pharmaceuticals and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications / V. Gouverneur, K. Müller – Eds., World Scientific, 2012.
115. Ojima, I. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology / Wiley, 2009.
116. Begue, J.P., Bonnet-Delpon, D. Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine / Wiley, 2008.
117. Fluorine and Health. Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals / A. Tressaud, G. Haufe – Eds., Elsevier, 2008.
118. Key, B.D., Howell, R.D., Criddle, C.S., Fluorinated Organics in the Biosphere // Environ. Sci. Technol. – 1997. – V. 9. – P. 2446–2454.
119. Theodoridis, G. Chapter 4. Fluorine-containing agrochemicals: an overview of recent developments // Adv. Fluorine Sci. – 2006. – V. 2. – P. 121–175.
120. Ismail, F.M.D. Important fluorinated drugs in experimental and clinical use // J. Fluorine Chem. – 2002. – V. 118. – P. 27-33.
121. Politanskaya, L., Rybalova, T., Zakharova, O., Nevinsky, G., Tretyakov, E. *p*-Toluenesulfonic acid mediated one-pot cascade synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4-ones and their derivatives // J. Fluorine Chem. – 2018. – V. 211. – P. 129-140.
122. Shchegol'kov, E.V., Shchur, I.V., Burgart, Ya.V., Saloutin, V.I., Trefilova, A.N., Ljushina, G.A., Solodnikov, S.Yu., Markova, L.N., Maslova, V.V., Krasnykh, O.P., Borisevich, S.S., Khursan, S.L. Polyfluorinated salicylic acid derivatives as analogs of known drugs:

-
- Synthesis, molecular docking and biological evaluation // *Bioorganic Med. Chem.* – 2017. – V. 25. – N. 1. – P. 91-99.
123. Politanskaya, L.V., Chuikov, I.P., Tretyakov, E.V., Shteingarts, V.D., Ovchinnikova, L.P., Zakharova, O.D., Nevinsky, G.A. An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-quinolin-4-ones // *J. Fluorine Chem.* – 2015. – V. 178. – P.142-153.
124. Busschaert, N., Wenzel, M., Light, M.E., Iglesias-Hernandez, P., Perez-Tomas, R., Gale, P.A. Structure-Activity Relationships in Tripodal Transmembrane Anion Transporters: The Effect of Fluorination // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011 – V. 133. – P.14136–14148.
125. Moore, S.J., Wenzel, M., Light, M.E., Morley, R., Bradberry, S.J., Gomez-Iglesias, P., Soto-Cerrato, V., Perez-Tomas, R., Gale, P.A. Towards “drug-like” indole-based transmembrane anion transporters // *Chem. Sci.* – 2012. – V.3. – P. 2501–2509.
126. Wolfe, J.P, Buchwald, S.L. A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides // *Angewandte Chemie Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – N. 16. – P. 2413-2416.
127. Christensen, H., Kiil, S., Kim, D., Ole, N., Sommer, M.B. Effect of Solvents on the Product Distribution and Reaction Rate of a Buchwald–Hartwig Amination Reaction // *Org. Process Res. Dev.* – 2006. – V. 10. – N. 4. – P. 762-769.
128. Wagaw, S., Rennels, R.A., Buchwald, S.L. Palladium-Catalyzed Coupling of Optically Active Amines with Aryl Bromides // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – N. 36. – P. 8451-8458.
129. Laev, S.S., Evtfeev, V.U., Shteingarts, V.D. A new approach to polyfluoroaromatic amines with an unsubstituted position ortho to the amino group // *J. Fluorine Chem.* – 2001. – V. 110. – P. 43-46.
130. Shundrin, L.A., Irtegora, I.G., Avrorov, P.A., Mikhailovskaya, T.F., Makarov, A.G., Makarov, A.Yu., Zibarev, A.V. Electrochemical reduction, radical anions, and degalogenation of fluorinated / chlorinated 2,1,3-benzothia/selenadiazoles // *Arkivoc.* – 2017. – V. III. – P. 168-180.
131. Промышленные хлорорганические продукты / Под ред. Ошина Л.А. – М.: Химия, 1998. – 656 с.
132. Власов, В.М. Нуклеофильное замещение нитрогруппы, фтора и хлора в ароматических соединениях // *Успехи химии* – 2003. – Т. 72. – Вып. 8. – С. 764-786.
133. Ouyang, L. Selective bone targeting 5-fluorouracil prodrugs: Synthesis and preliminary biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – P. 3750-3756.

-
134. Wiley, H.R., Hussung, K.H., Moffat, J. Preparation, structure and properties of 4,5,6,7-tetrachlorobenzotriazole and its 1- and 2-substitution products // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – P. 5105-5108.
135. Vaddula, B. R., Rajender, S.V., Leazer, J. Mixing with microwaves: solvent-free and catalyst-free synthesis of pyrazoles and diazepines // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – N. 12. – P. 1538-1541.
136. Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Miller, A.O., Shakirov, M.M., Zibarev A.V. Regioselectivity of fluoride ion-induced intramolecular nucleophilic cyclization of heptafluoronaphthyl sulfur diimides $2\text{-Nf}_2\text{-N=S=N-SiMe}_3$ and $2\text{-Nf}_2\text{S-N=S=N-SiMe}_3$ // *Heteroat. Chem.* – 1994. – V. 5. – P. 561-565.
137. Lork, E., Mews, R., Shakirov, M.M., Watson, P.G., Zibarev A.V. Reactions of Arylthiazylamides with Internal and External Fluoro Electrophiles – Formation of Products with Unusual Structures // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2001. – P. 2123-2134.
138. Makarov, A.Yu., Bargyanskaya, I.Yu., Blockhuys, F., VanAlsenoy, C., Gatilov, Yu.V., Knyazev, V.V., Maksimov, A.M., Mikhailina, T.V., Platonov, V.E., Shakirov, M.M., Zibarev, A.V. Fluorinated 1,3^λ4^δ2,2,4-Benzodithiadiazines – A Synthetic, Structural and Theoretical Study // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2003. – P. 77-88.
139. Barth, R.F., Vicente, M.G.H., Harling, O.K., Kiger, W.S., Riley, K.J., Binns, P.J., Wagner, F.M., Suzuki, M., Aihara, T., Kato, I., Rawabata, S. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // *Radiat. Oncol.* – 2012. – V. 7. – P. 146.
140. Barth, R.F., Coderre, J.A., Vicente, M.G.H., Blue, T.E. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11. – P. 3987-4002.
141. Cirrone, G.A.P., Manti, L., Margarone, D., Petringa, G., Giuffrida, L., Minopoli, A., Picciotto, A., Russo, G., Cammarata, F., Pisciotto, P., Perozziello, F.M., Romano, F., Marchese, V., Milluzzo, G., Cuttone, G., Korn, G. First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness // *Sci. Reports.* – 2018. – V. 8. – P. 1141.
142. Jung, J.Yu., Yoon, D.K., Barraclough, B., Lee, Y.C., Suh, T.S., Lu, B. Comparison between proton boron fusion therapy (PBFT) and boron neutron capture therapy (BNCT): a *Monte Carlo study* // *Oncotarget.* – 2017. – V. 8. – P. 39774–39781.
143. Fujiang, D., Fowler, P.W., Legon, A.C. Geometric and electric properties of the donor-acceptor complex $\text{H}_3\text{N-BF}_3$ // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1995. – V. 0. – P. 113–114.

-
144. Gaffoor, F., Ford, T.A. The vibrational spectra of the boron halides and their molecular complexes: Part 10. The complexes of boron trifluoride with ammonia and its methyl derivatives. *An ab initio* study // *Spectrochim. Acta A.* – 2008. – V. 71. – P. 550–558.
145. Prima D.O., Makarov A.G., Bagryanskaya I.Yu., Kolesnikov A.E., Zargarova L.V., Baev D.S., Eliseeva T.F., Politanskaya L.V., Makarov A.Yu., Slizhov Yu.G., Zibarev A.V. Fluorine-containing n-6 and angular and linear n-6-n' (n, n' = 5, 6, 7) diaza-heterocyclic scaffolds assembled on benzene core in unified way // *ChemistrySelect* – 2019. – V. – 4. – N. 4. – P. 2383–2386.
146. Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V. 18. Polyfluorinated 1,2-diaminobenzenes and derived aza-heterocycles for chemistry, materials science and biomedicine (P. 535 538), In: Polytanskaya L.V. et. al. *Organofluorine chemistry: promising growth areas and challenges* // *Russian Chemical Reviews* – 2019. – V. 88. – N. 5. – P. 425–569.
147. Lee, L.M., Elder, P.J.W., Cozzolino, A.F., Yang, Q., Vargas-Baca, I. An experimental and computational investigation of the formation and structures of *N*-hydro and *N,N'*-dihydrobenzo-2,1,3-chalcogenadiazolium chlorides // *Main Group Chemistry.* – 2010. – V. 9. – P. 117-133.
148. Lowe, W., Lin, A.W. Apoptosis in cancer // *Carcinogenesis.* – 2000. – V. 3. – P. 485 – 495.
149. Solovieva, A.O., Vorotnikov, Yu.A., Trifonova, K.E., Efremova, O.A., Krasilnikova, A.A., Brylev, K.A., Vorontsova, E.V., Avrorov, P.A., Shestopalova, L.V., Poveshchenko, A.F., Mironov, Yu.V., Shestopalov, M.A. Cellular internalisation, bioimaging and dark and photodynamic cytotoxicity of silica nanoparticles doped by {Mo₆I₈}⁴⁺ metal clusters // *J. Mater. Chem. B.* – 2016. – V. 4. – P. 4839 – 4846.
150. Benson, S., Fernandez, A.N., Barth, D., de Moliner, F., Horrocks, M.H., Herrington, C.S., Abad, J.L., Delgado, A., Kelly, L., Chang, Z., Feng, Y., Nishiura, M., Hori, Y., Kikuchi, K., Vendrell, M. SCOTfluors: Small, Conjugatable, Orthogonal, and Tunable Fluorophores for *In-Vivo* Imaging of Cell Metabolism // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – P. 6911-6915.
151. Maher, B.A. Researchers are building a viral arsenal to fight cancer // *The Scientist.* – 2001. – V. 15. – N. 16. – P. 24.
152. Ring, C.J. Cytolytic viruses as potential anti-cancer agents // *J. Gen. Virol.* – 2002. – V. 83. – P. 491—502.
- 153 Prima, D.O., Vorontsova, E.V., Makarov, A.G., Makarov, A.Yu., Bagryanskaya, I.Yu., Mikhailovskaya, T.F., Slizhov, Yu.G., Zibarev, A.V. Halogenated (F, Cl) 1,3-benzodiazoles,

-
- 1,2,3-benzotriazoles, 2,1,3-benzothia/selenadiazoles and 1,4-benzodiazines inducing Hep2 cell apoptosis // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27. – P. 439–442.
154. Prima, D.O. Baev, D.S., Vorontsova, E.V., Frolova, T.S., Bagryanskaya, I.Yu., Slizhov, Yu.G., Tolstikova, T.G., Makarov, A.Yu., Zibarev, A.V. New cancer cell apoptosis agents: Fluorinated aza-heterocycles // *AIP Conference Proceedings.* – 2017. – P. 1882.
155. Yu, X.-H., Hong, X.-Q., Chen, W.-H. Fluorinated bisbenzimidazoles: a new class of drug-like anion-transporters with chloride-mediated, cell apoptosis-inducing activity // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – P. 1558–1571.
156. Towbin, H., Staehelin, T., Gordon, J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1979. – V. 76. – N. 9. P. 4350-4354.
157. Lang, F., Ritter, M., Gamper, N., Huber, S., Fillon, S., Tanneur, V., Lepple-Wienhues, A., Gulbins, E. Cell Volume in the Regulation of Cell Proliferation and Apoptotic Cell Death // *Cell Physiol. Biochem.* – 2000. – V. 10. – P. 417–428.
158. Alfonso, I., Quesada, R. Biological activity of synthetic ionophores: ion transporters as prospective drugs? // *Chem. Sci.* – 2013. – V. 4. – P. 3009–3019.
159. Gale, P.A., Davis, J.T., Quesada, R. Anion transport and supramolecular medicinal chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – V. 46. – P. 2497–2519.
160. Pushkarevsky, N.A., Chulanova, E.A., Shundrin, L.A., Smolentsev, A.I., Salnikov, G.E., Pritchina, E. A., Genaev, A.M., Irtegoва, I.G., Bagryanskaya, I.Yu., Konchenko, S.N., Gritsan, N.P., Beckmann, J., Zibarev, A.V. Radical anions, radical-anion salts and anionic complexes of 2,1,3-benzochalcogenadiazoles // *Chem.: Eur. J.* – 2019. – V 25. – P. 806-816.
161. Chulanova, E.A., Semenov, N.A., Pushkarevsky, N.A., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V. Charge-transfer chemistry of chalcogen-nitrogen π -heterocycles (Focus Article) // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – P. 453-460.
162. Semenov, N.A., Gorbunov, D.E., Shakhova, M.V., Salnikov, G.E., Bagryanskaya, I.Yu., Korolev, V.V., Beckmann, J., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V. Donor-acceptor complexes between 1,2,5-chalcogenadiazoles (Te, Se, S) and the pseudo halides CN^- and XCN^- (X = O, S, Se, Te) // *Chem.: Eur. J.* – 2018. – V. 24. – P. 12983–12991.
163. Semenov, N.A., Lonchakov, A.V., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V. Donor-acceptor coordination of anions by chalcogen atoms of 1,2,5-chalcogenadiazoles // *Rus. Chem. Bull.* – 2015. – V. 64. – P. 499-510.
164. Semenov, N.A., Lonchakov, A.V., Pushkarevsky, N.A., Suturina, E.A., Korolev, V.V., Lork, E., Vasiliev, V.G., Konchenko, S.N., Beckmann, J., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V.

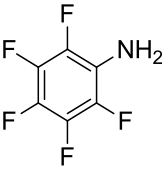
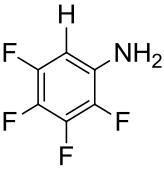
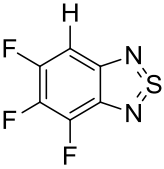
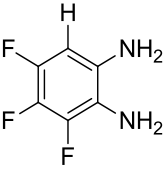
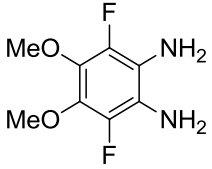
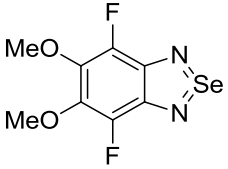
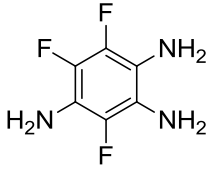
-
- Coordination of halide and chalcogenolate anions to heavier 1,2,5-chalcogenadiazoles: experiment and theory // *Organometallics*. – 2014. – V. 33. – P. 4302–4314.
165. Semenov, N.A., Pushkarevsky, N.A., Beckmann, J., Finke, P., Lork, E., Mews, R., Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Konchenko, S.N., Vasiliev, V.G., Zibarev, A.V. Tellurium-nitrogen π -heterocyclic chemistry – synthesis, structure, and reactivity toward halides and pyridine of 3,4-dicyano-1,2,5-telluradiazole // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2012. – V. 2012. – P. 3693-3703
166. Suturina, E.A., Semenov, N.A., Lonchakov, A.V., Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Irtegoval, I.G., Vasilieva, N.V., Lork, E., Mews, R., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V. Interaction of 1,2,5-chalcogenadiazole derivatives with thiophenolate: Hypercoordination with formation of interchalcogen bond versus reduction to radical anion // *J. Phys. Chem. A*. – 2011. – V. 115. – P. 4851-4860.
167. Shundrin, L.A., Irtegoval, I.G., Avrorov, P.A., Mikhailovskaya, T.F., Makarov, A.G., Makarov, A.Yu., Zibarev, A.V. Electrochemical reduction, radical anions, and degalogenation of fluorinated / chlorinated 2,1,3-benzothia/selenadiazoles // *ARKIVOC*. – 2017. – V iii. – P. 168-180.
168. Lonchakov, A.V., Rakitin, O.A., Gritsan, N.P., Zibarev, A.V. Breathing some new life into an old topic: chalcogen-nitrogen π -heterocycles as electron acceptors // *Molecules*. – 2013. – V. 18. – P. 9850-9900.
169. Brooke, G.M., Burdon, J., Tatlow, J.C. 172. Aromatic polyfluoro-compounds. Part VII. The reaction of pentafluoronitrobenzene with ammonia // *J. Chem. Soc.* – 1961. – P. 802–807.
170. Haubold, W., Herdtle, J., Gollinger, W., Einholz, W. Darstellung von arylhalogenboranen // *J. Organomet. Chem.* – 1986. – V. 315. – P. 1–8.
171. Bazhenova, M.A., Tikhova, V.D., Fadeeva, V.P. Determination of Boron in Organic Compounds by Microwave Plasma-Atomic Emission Spectrometry // *J. Analyt. Chem.* – 2016. – V. 71. – P. 1089–1095.
172. Fadeeva, V.P., Panin, D.O., Nikulicheva, O.N., Tikhova, V.D. Extraction-spectrophotometric determination of selenium in organoselenium compounds using aromatic *o*-diamines // *J. Anal. Chem.* – 2014. – V. 69. – P. 432–437.
173. Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr.* – 2015. – V. A 71. – P. 3–8.
174. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. A 64. – P. 112-122.

-
175. Sheldrick, G.M. *SHELX-97*, Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2), University of Göttingen, Germany, 1997.
176. *SADABS, Version 2008-1*, Bruker AXS, Madison, WI, USA, 2008.
177. Burton, D.E., Lambie, A.J., Lane, D.W.J., Newbold, G.T., Percival, A. Halogeno-*o*-phenylenediamines and derived heterocycles. Reductive fission of benzotriazoles to *o*-phenylenediamines // *J. Chem. Soc. C.* – 1968. – P. 1268-1273.
178. Latosinska, J.N., Latosinska, M., Maurin, J.K., Orzeszko A., Kazimierczuk, Z. Quantum-Chemical Insight into Structure–Reactivity Relationship in 4,5,6,7-Tetrahalogeno-1*H*-benzimidazoles: A Combined X-ray, DSC, DFT/QTAIM, Hirshfeld Surface-Based, and Molecular Docking Approach // *J. Phys. Chem. A.* – 2014. – V. 118. – P. 2089-2106.

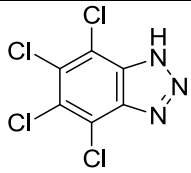
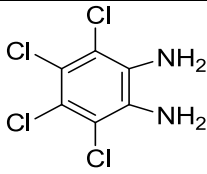
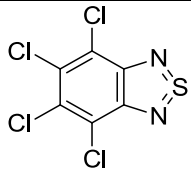
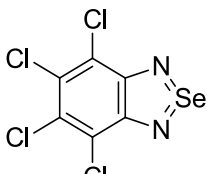
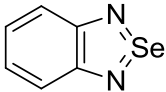
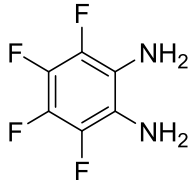
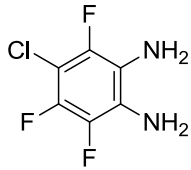
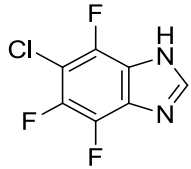
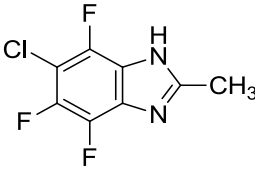
Приложение

1. Структурные формулы и названия соединений

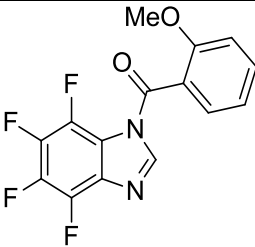
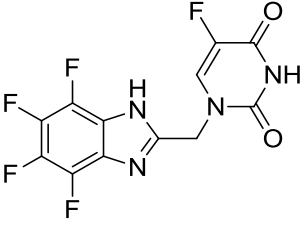
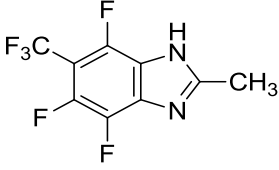
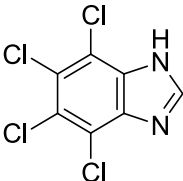
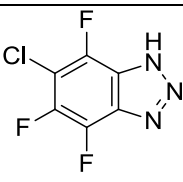
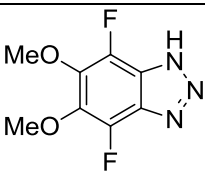
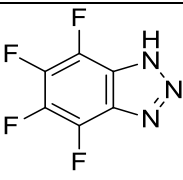
Таблица 1. Графические формулы и названия по IUPAC соединений **1-66**.

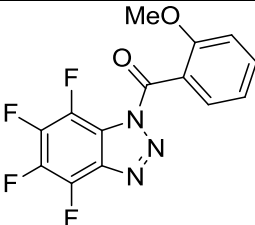
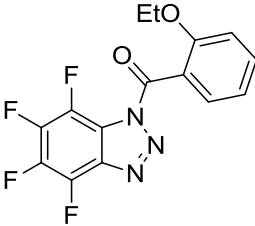
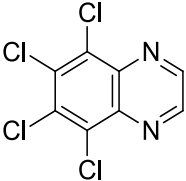
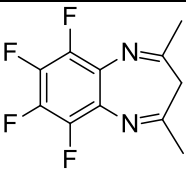
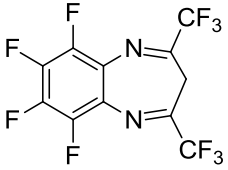
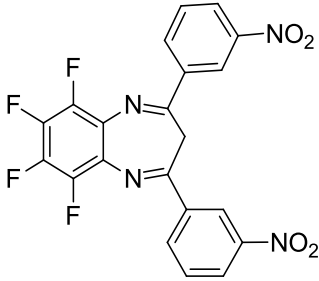
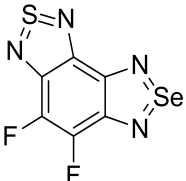
№	Формула	Название
1		2,3,4,5,6-пентафторанилин
2		2,3,4,5-тетрафторанилин
3		4,5,6-трифтор-2,1,3-бензотиадиазол
4		1,2-диамино-3,4,5-трифторбензол
5		1,2-диамино-3,6-дифтор-4,5-диметоксибензол
6		4,7-дифторо-5,6-диметокси-2,1,3-бензоселенадиазол
7		1,2,4-триамино-3,4,5-трифторбензол

8		5-амино-4,6,7-трифтор-2,1,3-бензоселенадиазол
9		4,5,6,7-тетрафтор-2,1,3-бензотиадиазол
10		5-амино-4,6,7-трифтор-2,1,3-бензотиадиазол
11		5,6-диамино-4,7-дифтор-2,1,3-бензотиадиазол
12		4,5,6,7-тетрафтор-2,1,3-бензоселенадиазол
13		5,6-диамино-4,7-дифтор-2,1,3-бензоселенадиазол
14		4,7-дифтор-5,6-диметокси-2,1,3-бензотиадиазол
15		4,7-дифтор-5,6-дигидрокси-2,1,3-бензотиадиазол
16		1,2,3-бензотриазол

17		4,5,6,7-тетрахлор-1,2,3-бензотриазол
18		1,2-диамино-3,4,5,6-тетрахлорбензол
19		4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензотиазидиазол
20		4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензоселенадизазол
21		2,1,3-бензоселенадизазол
22		1,2-диамино-3,4,5,6-тетрафторбензол
23		1,2-диамино-4-хлор-3,5,6-трифторбензол
24		6-хлор-4,5,7-трифтор-1,3-бензодиазол
25		6-хлор-4,5,7-трифтор-1,3-бензодиазол-2-метил

26		6-хлор-4,5,7-трифтор -1,3-бензодиазол-2-трифторметил
27		1H-4,5,6-трифтор-1,3-бензодиазол
28		1H-4,7-дифтор-5,6-диметокси-1,3-бензодиазол
29		1H-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазол
30		1H-2-(4-бромфенил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазол
31		1H-2-(4-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазол
32		1H-2-(4-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазол
33		4,5,6,7-тетрафтор -1,3-бензодиазол

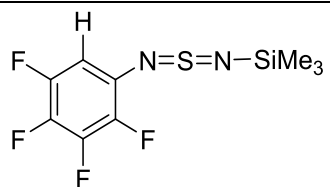
34		<p>1<i>H</i>-1-(2-метоксибензоил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазол</p>
35		<p>1<i>H</i>-2-(6-фторурацил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бензодиазол</p>
36		<p>6-трифторметил-4,5,7-трифтор-1,3-бензодиазол-2-метил</p>
37		<p>4,5,6,7-тетрахлор-1,3-бензодиазол</p>
38		<p>6-хлор-4,5,7-трифтор -1,2,3-бензотриазол</p>
39		<p>1<i>H</i>-4,7-дифтор-5,6-диметокси-1,2,3-бензотриазол</p>
40		<p>4,5,6,7-тетрафтор-1,2,3-бензотриазол</p>

41		1 <i>H</i> -1-(2-метоксибензоил)-4,5,6,7-тетрафтор-1,2,3-бензотриазол
42		1 <i>H</i> -1-(2-этоксibenзоил)-4,5,6,7-трифтор-1,2,3-бензотриазол
43		5,6,7,8-тетрахлор-1,4-бензодиазин
44		3 <i>H</i> -6,7,8,9-тетрафтор-2,4-диметил-1,5-бензодиазипин
45		3 <i>H</i> -6,7,8,9-тетрафтор-2,4-ди(трифторметил)-1,5-бензодиазипин
46		3 <i>H</i> -2,4-ди-(3-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрафтор-1,5-бензодиазипин
47		4,5-дифтор-[1,2,5]селенадиазол[3,4-е][2,1,3]бензотиадиазол

48		4,8-дифтор-[1,2,5]селенадиазол[3,4-f][2,1,3]бензоселенадиазол, или 4,8-дифтор-бензо[1,2-с;4,5-с']бис[1,2,5]селенадиазол
49		5H-4,8-дифтор-[1,3]диазоло[4,5-f][2,1,3]бензоселенадиазол
50		5H-4,8-дифтор-[1,2,3]триазоло[4,5-f][2,1,3]бензоселенадиазол
51		4,9-дифтор-[1,4]диазино[2,3-f][2,1,3]бензоселенадиазол
52		7H-4,10-дифтор-6,8-диметил-[1,4]диазипино[2,3-f][2,1,3]бензоселенадиазол
53		4,8-дифтор-2-фенил-[1,3,2]диоксобороло[4,5-f][2,1,3]бензотриадиазол, комплексс пиридином
54		1,3-бензодиазол
55		2,1,3-бензотриадиазол
56		4,5,7-трифтор-5-метокси-2,1,3-бензотриадиазол

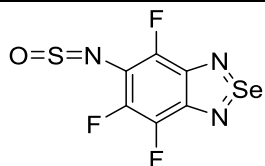
57		5-диметиламино-4,6,7-трифтор-2,1,3-бензотриазол
58		4,5,7-трифтор-5-метокси-2,1,3-бензоселенадиазол
59		5-диметиламино-4,6,7-трифтор-2,1,3-бензоселенадиазол
60		5,6,7,8-тетрафтор-1,4-бензодиазипин
61		5,6,8-трифтор-6-метокси-1,4-бензодиазипин
62		6-диметиламино-5,7,8-трифтор-1,4-бензодиазипин
63		6-хлор-5,7,8-трифтор-1,4-бензодиазипин
64		N-сульфонил-2,3,4,5-тетрафторанилин

65



1-(2,3,4,5-трифторфенил)-3-(
триметилсилил)-1,3-диаза-2-тиааллен

66



N-сульфонил-5-амино-4,6,7-трифтор-
2,1,3-бензоселенадиазол

2. Молекулярное моделирование

Молекулярное моделирование осуществлялось в среде визуализации Schrodinger Maestro с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2017-1. Трехмерные структуры новых трициклических производных (рисунок 1) были получены эмпирически в приложении LigPrep с использованием силового поля OPLS3. Принимались во внимание все возможные таутомерные формы соединений, а также различные состояния полярных протонов молекул в диапазоне pH 7.0 ± 2.0. Был проведен поиск рентген-кристаллографических моделей HIF2 в базе данных PDB. Была выбрана модель ингибирования HIF2 тетразол-содержащим антагонистом с PDB ID 4XT2 [6] с разрешением 1.698 Å. Для моделирования возможного механизма ингибирования HIF2 новыми трициклическими производными выполнялся молекулярный докинг новых соединений в сайт связывания HIF2 в приложении Glide. Область поиска для расчетной функции докинга была выбрана автоматически, исходя из размеров и физико-химических свойств представленного авторами модели антагониста. Применялся алгоритм повышенной точности докинга XP (extra precision). Докинг проводился в сравнении с антагонистом 5,7-bis(3-bromophenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (43L). Его трехмерная структура была получена в базе данных PubChem и подготовлена в приложении LigPrep (рисунок 2).

6 Scheuermann, T.H., Stroud, D., Sleet, C.E., Bayeh, L., Shokri, C., Wang, H., Caldwell, C.G., Longgood, J., MacMillan, J.B., Bruick, R.K., Gardner, K.H., Tambar U.K. Isoform-Selective and Stereoselective Inhibition of Hypoxia Inducible Factor-2 // J. Med. Chem. – 2015. – V. 58. – N. 15. – P. 5930-5941.

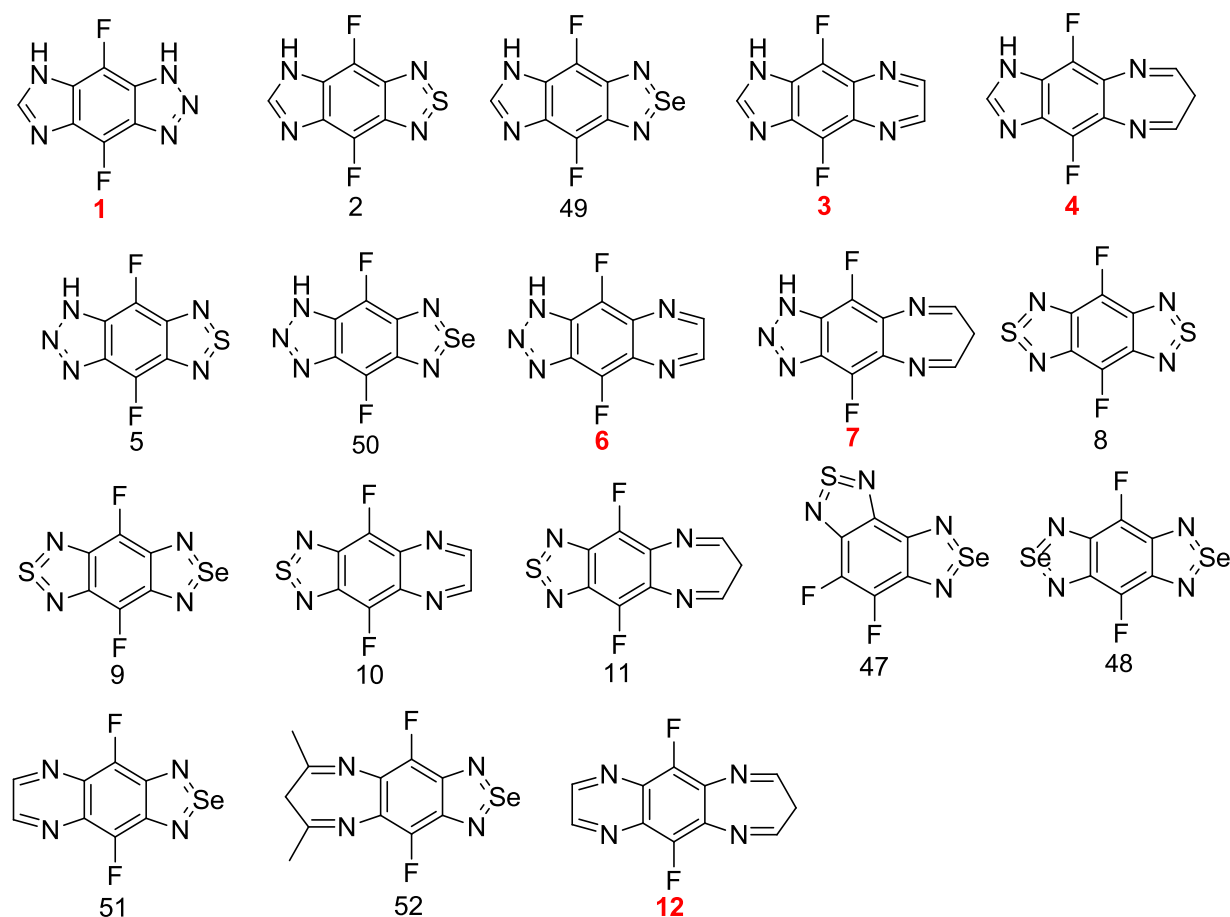


Рисунок 1.

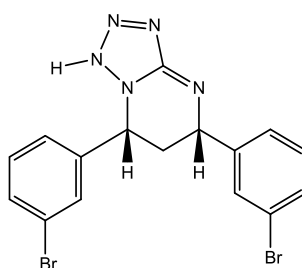


Рисунок 2.

При помощи эволюционного алгоритма *Autogrow 3.0*, используя молекулярный докинг проведено моделирование *in silico* [7]. На основании моделирования с использованием библиотек химических фрагментов для сайта связывания домена PAS фактора транскрипции HIF предложены новые антагонисты, относящиеся к полифторированным 1,2,3-бензотриазолам и 1,3-бензодиазолам. После десяти

7. Durrant, J.D., Lindert, S., McCammon, J.A. AutoGrow 3.0: an improved algorithm for chemically tractable, semi-automated protein inhibitor design // *J. Mol. Graph. Model.* – 2013. – V. 44. – P. 104–112.

поколений эволюции лиганда получено десять соединений с наибольшим сродством к месту связывания модели PAS-B. Прогнозируемая минимальная энергия этих лигандов в диапазоне от -9.4 до -10 ккал моль⁻¹. Типичными примерами являются соединения **41** и **13**. Их пространственное положение в сайте связывания PAS-B показано на рисунке 3.

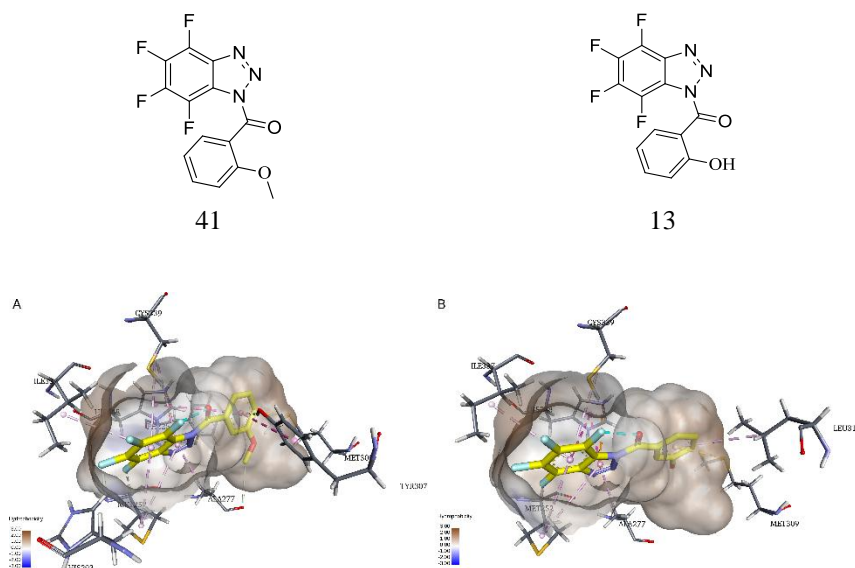


Рисунок 3. Пространственное расположение соединений **41** и **13** в сайте связывания домена PAS-B.

В результате выполнения расчетной функции докинга были получены следующие значения минимальной энергии связывания – таблица 2.

Таблица 2.

Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль
43L	-9.830
3	-5.927
12	-5.720
4	-5.625
1	-4.880
7	-4.314
6	-4.190

*Истинной энергией связывания не является, рассматривать как оценочное значение (docking score).

Для большей части соединений докинг в сайт связывания ингибиторов NIF2 проходит неудачно. Очевидно, что наличие серы и селена в гетероциклах новых

циклических соединений препятствует связыванию с HIF2 в рамках данной модели. Все удачно связавшиеся соединения несут в своей структуре сочетание двух диазольных гетероциклов (**3**, **4**, **12**), либо сочетание диазольного и триазольного циклов (**1**, **6**, **7**).

По данным авторов модели, основными структурными единицами **43L**, ответственными за связывание с HIF2, являются циклические структуры молекулы: бромфенильные циклы и тетразольный гетероцикл, способный формировать взаимодействие с His293 через линкерную молекулу воды. Еще одна молекула воды координирует взаимодействие азота (не участвующего в образовании тетразольного цикла) пиримидина с His248. Бромфенильные радикалы взаимодействуют с Val302 и Tyr307 (рисунок 4).

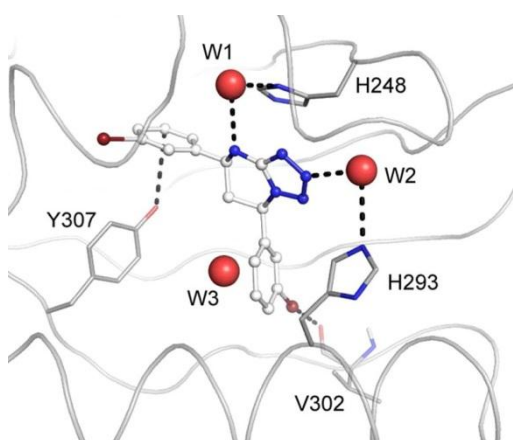


Рисунок 4. Нековалентные взаимодействия **43L** по данным Scheuermann и коллег.

Возможная пространственная ориентация новых трициклических соединений в сайте связывания HIF2 в виде суперпозиции по отношению к ингибитору **43L** показана на рисунке 5.

Обращает на себя внимание однотипная ориентация соединений **12** и **4**. Их центральный цикл лежит практически в одной плоскости с тетразольно-пиримидиновой системой **43L**. Соединения **3** и **6** занимают близкую область сайта связывания в одной плоскости с одним из бромфенильных радикалов ингибитора, тогда как соединения **1** и **7** располагаются ближе к плоскости противоположного бромфенильного цикла **43L**.

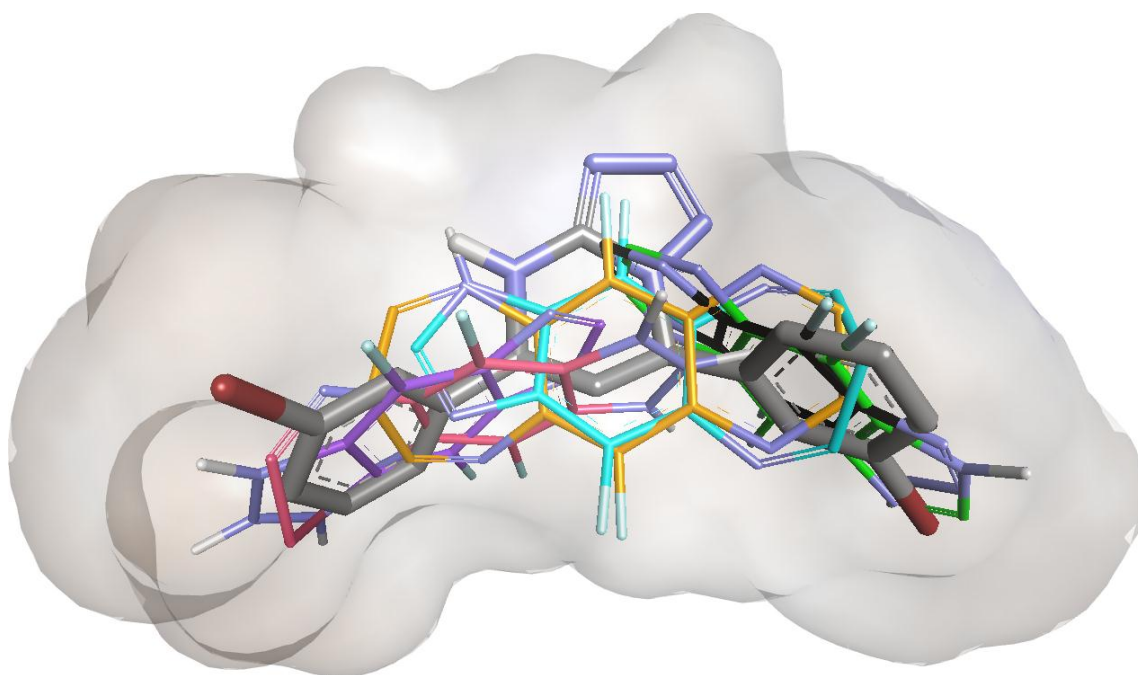


Рисунок 5. Структуры показаны цветными: серая – **43L**, зеленая – **3**, оранжевая – **12**, голубая – **4**, фиолетовая – **1**, розовая – **7**, черная – **6**.

Особенности нековалентных взаимодействий новых трициклических соединений и сайта связывания HIF2 представлены на рисунке 6.

Все соединения, способные образовывать нековалентные взаимодействия с аминокислотными остатками сайта связывания HIF2, взаимодействуют с His248. Соединение **12** демонстрирует тип связывания с His248, характерный для ингибитора **43L**, когда в связывании участвует линкерная молекула воды. Соединения **3**, **12** и **6** взаимодействуют с π -системой His248 посредством π - σ взаимодействий и стэкинга. Для соединения **4** наблюдаются электростатические взаимодействия π -систем и азота имидазольного цикла His248 несущего частичный отрицательный заряд. Для соединений **1** и **7** возможно наличие водородных связей одного из атомов фтора центрального цикла и полярного атома водорода имидазольного цикла His248.

Взаимодействие с His293 отмечается только для соединения **3**, в данном случае наблюдается стэкинг π -систем.

Соединение **4** участвует в формировании водородной связи с Tyr307, а соединение **1** взаимодействует с π -системой Tyr307 за счет стэкинга π -систем.

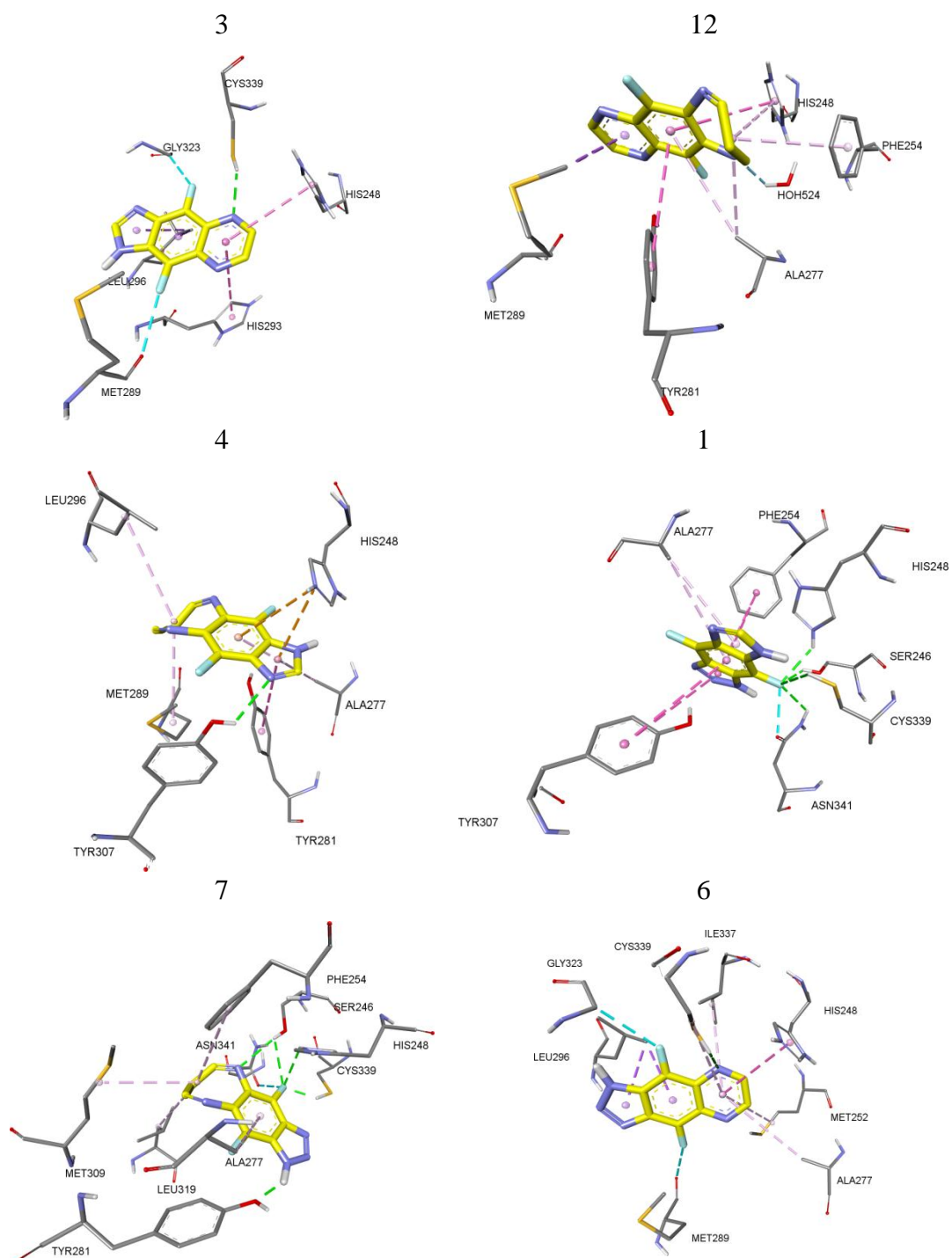


Рисунок 6. Нековалентные взаимодействия новых соединений в сайте связывания NIF2 показаны пунктирными линиями: зелеными – водородные связи, оранжевыми – электростатические взаимодействия, фиолетовыми – гидрофобные взаимодействия и взаимодействия пи-систем, голубыми – галогеновые связи.

В целом, благодаря компактному размеру новых трициклических соединений, они могут занимать область сайта связывания NIF2, весьма близкую координатам ингибитора **43L**, демонстрируя различные варианты ориентации плоскостей циклов, совпадающих с плоскостями основных структурных единиц **43L**. Это дает возможность новым

соединениям взаимодействовать с аминокислотными остатками сайта связывания, которые принимают участие в связывании модельного ингибитора. Интересно, что введение в боковые гетероциклы новых соединений атомов серы и селена приводит к невозможности связывания этих молекул с активным сайтом HIF2.

