

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук

На правах рукописи

ЩУР Ирина Викторовна

**ПОЛИФТОРСАЛИЦИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В СИНТЕЗЕ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук,

Щегольков Евгений Вадимович

Екатеринбург 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Аналитический обзор литературы.....	9
1.1 Синтез и биологические свойства <i>ПФСК</i>	10
1.2 Химические трансформации <i>ПФСК</i>	20
1.2.1 Синтез полифторфенолов.....	20
1.2.2 Синтез эфиров <i>ПФСК</i>	21
1.2.3 Синтез амидов <i>ПФСК</i>	24
1.2.4 Синтез спиртов и альдегидов.....	29
1.2.5 Синтез гетероциклических производных.....	30
1.3 Выводы к главе 1.....	39
Глава 2. Обсуждение результатов.....	41
2.1 Синтез <i>ПФСК</i>	41
2.2 Химические модификации <i>ПФСК</i> по карбоксильной и гидроксильной группам.....	47
2.3 Изучение свойств <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	48
2.3.1 Определение кислотных свойств <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	48
2.3.2 Оценка биологической активности <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	50
2.3.2.1 Острая токсичность <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	50
2.3.2.2 Противовоспалительная активность <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	50
2.3.2.3 Анальгетическая активность <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	52
2.3.2.4 Ингибирование ЦОГ-1.....	52
2.3.2.5 Молекулярный докинг.....	53
2.3.3 Антимикробная активность <i>ПФСК</i>	55
2.4 Синтез аминопроизводных <i>ПФСК</i>	57
2.4.1 Получение полифторсодержащих аналогов салициламида и <i>ПАСК</i>	57
2.4.2 Взаимодействие <i>ПФСК</i> и их эфиров с циклическими аминами.....	59
2.5 Оценка биологической активности аминопроизводных <i>ПФСК</i>	66
2.5.1 Острая токсичность аминопроизводных <i>ПФСК</i>	67
2.5.2 Анальгетическая активность аминопроизводных <i>ПФСК</i>	67
2.5.3 Противовоспалительная активность аминопроизводных <i>ПФСК</i>	67
2.5.4 Антимикотическая активность аминопроизводных <i>ПФСК</i>	69
2.6 Синтез металлокомплексов <i>ПФСК</i> и их эфиров.....	70
2.6.1 Взаимодействие <i>ПФСК</i> с солями металлов(II).....	71
2.6.2 Синтез гетеролигандных комплексов металлов на основе <i>ПФСК</i>	72

2.6.3 Синтез гетеролигандных металлокомплексов 5-арил-2,2'бипиридинов с <i>ПФСК</i> и <i>Sal</i>	82
2.6.4 Синтез металлокомплексов на основе эфиров <i>ПФСК</i>	87
2.7 Оценка биологической активности металлокомплексов <i>ПФСК</i> и эфиров.....	91
2.7.1 Противогрибковая активность металлокомплексов <i>ПФСК</i> и эфиров.....	91
2.7.2 Антибактериальная активность металлокомплексов <i>ПФСК</i> и эфиров.....	100
2.7.3 Оценка цитотоксичности и острой токсичности соединений-лидеров.....	106
Глава 3. Экспериментальная часть.....	108
Заключение.....	138
Перечень условных обозначений и сокращений.....	140
Библиографический список.....	142

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Производные салициловой кислоты являются одними из самых долгоживущих и востребованных препаратов на фармацевтическом рынке. К настоящему времени успешные химические модификации изначально достаточно токсичной и малоэффективной салициловой кислоты (*Sal*) позволили получить *аспирин* (*AcSal*), *метилсалицилат*, *салицилат троламина*, *сальсалат*, *ацелизин* и др., которые благодаря триаде противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего действия входят в реестр клинически используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (*НПВП*) [1-3]. При этом *аспирин* является самым используемым препаратом для купирования боли, лихорадки, воспалений и других заболеваний с ежегодным потреблением более 80 миллиардов таблеток. Препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств РФ. Структурные изменения *Sal* позволили влиять на биологическое действие ее производных вплоть до появления новых видов активности, как в случае получения противотуберкулезного препарата *пара-аминосалициловой кислоты* (*ПАСК*) [4], противоязвенного средства *месалазин* [5, 6] и нейролептика *сульпирид* [7].

Прогресс в области создания производных *Sal* с меньшими побочными эффектами, высокой степенью активности и появлением новых видов биологического действия может быть связан с получением полифторсодержащих производных. Уникальные свойства атома фтора, такие как высокая электроотрицательность, чрезвычайно низкая поляризация, способность образовывать прочные межмолекулярные связи фтор-водород, по типу нуклеотид-ДНК, а также повышенная липофильность и метаболическая стабильность фторорганических соединений – эффективно и успешно используются в медицинской химии для направленного синтеза лекарств [8-15]. Большой потенциал этого направления подтверждается тем, что около 30% фармацевтических препаратов содержат в своем составе, по крайней мере, один атом фтора и, зачастую, это фтор в ароматическом кольце [15-17].

Данные о химических модификациях и биологической активности полифторсалициловых кислот (*ПФСК*) и их производных весьма ограничены, что, очевидно, обусловлено отсутствием простого и удобного метода их синтеза. Хотя в синтетическом плане они имеют богатый потенциал для модификаций, так как наряду с трансформациями по карбоксильному и/или гидроксильному фрагментам, им должны быть свойственны реакции нуклеофильного ароматического замещения атомов фтора ($SNAr^F$). Кроме того, *ПФСК* и их производные должны обладать комплексообразующими свойствами.

Цель диссертационной работы – разработка универсального метода синтеза *ПФСК* и подходов к их целенаправленной модификации для получения соединений с различными видами биологического действия.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Развитие методов синтеза *ПФСК* и полифторсалицилатов, изучение их свойств.
2. Разработка способов химической модификации *ПФСК* для получения аминокпроизводных с противовоспалительным/анальгетическим и антибактериальным действием.
3. Синтез металлокомплексных соединений *ПФСК* как потенциальных антимикробных агентов.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

- Разработан универсальный подход к синтезу *ПФСК*, основанный на селективном *моно*-метоксилировании коммерчески доступных полифторбензойных кислот за счет нуклеофильного замещения *орто*-атома фтора метилатом магния и последующего кислотного гидролиза промежуточного метоксипроизводного. В ряду *ПФСК* найдены эффективные противовоспалительные/анальгетические и туберкулоостатические агенты.

- Впервые получена почти вся линейка фторированных аналогов клинически используемых *НПВП* семейства салициловой кислоты: солеобразованием синтезированы полифторсалицилаты натрия, реакцией этерификации – алкилполифторсалицилаты, ацетилированием – ацетилполифторсалициловые кислоты, амидированием метилполифторсалицилатов – полифторсалициламиды. Полученный трифторсалициламид показал высокое анальгезирующее действие в сочетании с низкой острой токсичностью.

- Синтезированы неизвестные ранее производные 4-циклоаминополифторсалициловых кислот с использованием S_NAr^F реакций. Установлено, что алкилполифторсалицилаты реагируют с циклическими аминами с образованием кислот, их сложных эфиров или амидов в зависимости от условий синтеза. При этом сложные эфиры *ПФСК* при длительном нагревании с аминами подвержены одnoreакторному нуклеофильному замещению атома фтора и внутримолекулярному кислотному гидролизу благодаря катализу соседней гидроксильной группой. Найдено, что 4-(*N*-метилпиперазинил)замещенные *ПФСК* обладают хорошей анальгетической активностью, а 4-морфолинилсодержащие аналоги сочетают умеренное противовоспалительное и обезболивающее действие. Кроме того, введение остатка циклического амина снижает острую токсичность полифторсалицилатов.

- Путем двухстадийного регионарного нуклеофильного замещения *пара*-атома фтора на азидогруппу и последующего ее восстановления получены новые аналоги *ПАСК*

- 4-аминополифторсалициловые кислоты, дифторсодержащее производное которых обладает противотуберкулезным действием, в том числе в отношении штамма множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

▪ Синтезирован широкий ряд гетеролигандных металлокомплексов *ПФСК* и их эфиров с фосфор- и азотсодержащими солигандами, такими как трифенилфосфин (*PPh₃*), пиридин (*Py*), 2,2'-бипиридин (*bipy*), 1,10-фенантролин (*phen*) и 5-арил-2,2'-бипиридины (*Ar-bipy*). В качестве катионов использованы ионы биогенных металлов Cu(II), Co(II) и Mn(II). Установлено, что структура комплексов зависит как от природы катиона металла, так и от влияния заместителей в полифторсалицилатном лиганде и в арильном фрагменте бипиридинового солиганда. Для сравнения синтезированы аналоги с использованием *Sal*. В ряду металлокомплексов найдены высокоэффективные антибактериальные и противогрибковые агенты.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы получения *ПФСК*, благодаря чему они могут широко использоваться в органическом синтезе в качестве реагентов. Выявлены биоактивные соединения, перспективные для дальнейшего изучения. Лидерами по комбинированному противовоспалительному и анальгетическому действию являются метокситетрафторбензойная и трифторсалициловая кислоты, а морфонинилсодержащие *ПФСК* сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства с низкой острой токсичностью. Наибольшим анальгетическим потенциалом обладает трифторсалициламид, а 4,5-дифторсалициловая кислота перспективна как туберкулостатик, в том числе в отношении штамма *МЛУ*. Высокую антимикотическую активность проявили комплексы $[Cu(SalF_4-2H)(Tol-bipy)_2]$ и $[Mn(SalF_4-2H)_2(Tol-bipy)_2]$. Последний также активен в отношении большинства штаммов *Candida*. $[Cu(Sal-2H)(Ph-bipy)]$ и $[Cu(SalF_3-2H)(Ph-bipy)_2]$ показали способность подавлять рост штамма *N. gonorrhoeae*, а $[Cu(SalF_4-2H)(Tol-bipy)_2]$ – штаммов *S. aureus* и *MRSA*. $[Mn(SalF_4-2H)_2(phen)_2]$ обнаружил ингибирующее действие в отношении широкого ряда штаммов условно-патогенных бактерий.

Объекты исследования. *ПФСК* и их производные.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение полученных соединений доказано с использованием комплексных методов физико-химического анализа (элементный анализ, ИК и ЯМР 1H , ^{19}F спектроскопия, РСА, HRMS). Для анализа использовано оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП САОС).

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного высокоточного оборудования и методик обработки результатов, а также воспроизводимостью экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП САОС.

Положения, выносимые на защиту:

- Методы получения *ПФСК* с различным содержанием атомов фтора;
- Способы модификации *ПФСК* по карбонильной и/или гидроксильной группам и по полифторароматическому ядру;
- Подходы к синтезу гетеролигандных комплексов на основе *ПФСК*;
- Данные по биологической активности синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, систематизации и анализе литературных данных по синтезу и реакционной способности *ПФСК*, планировании и проведении экспериментов, анализе полученных данных, наработке соединений для биологических испытаний, подготовке публикаций и написании на их основе диссертационной работы.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), 3-ей Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2019) (Екатеринбург, 2019), XXI Менделеевском конгрессе по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChem BioTech 2020) (Екатеринбург, 2020), 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ 16-13-10255, а также при поддержке Минобрнауки РФ в рамках соглашения № 075-15-2020-777 от 01.10.2020 г и государственных заданий (№№ гос.рег. 124020500047-5, 124020200038-6).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 статей и 1 обзор в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ и входящих в международные базы цитирования WOS и Scopus, а также 7 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях, получены 2 патента.

Структура и объем диссертации Работа объемом 165 страниц состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 274 ссылки на литературные источники, 18 таблиц, 67 схем и 19 рисунков.

Благодарность. Автор выражает глубокую признательность и благодарность научным руководителям д.х.н. Бургарт Я.В. и к.х.н. Щеголькову Е.В. за руководство и поддержку, зав. лаб., член-корр. РАН Салоутину В.И. и коллегам из ЛФОС за ценные советы по работе; ЦКП САОС под руководством к.х.н. Кодесса М.И. за выполнение физико-химических исследований. Автор также благодарит д.м.н. Евстигнееву Н.П., к.б.н. Герасимову Н.А. (УрНИИ ДВиИ, г. Екатеринбург), к.б.н. Кравченко М.А. (УрНИИ фтизиопульмонологии, г.Екатеринбург), к.б.н. Улитко М.В. (УрФУ, г. Екатеринбург) за проведение биологических исследований *in vitro*, к.х.н. Красных О.П. (ПНИПУ, г. Пермь) за проведение испытаний *in vivo*, д.х.н. Борисевич С.С. (УфИХ РАН, г. Уфа) за выполнение расчетов по молекулярному докингу, д.х.н. Козицину А.Н. (УрФУ, г. Екатеринбург) за определение констант диссоциации (pK_a) ПФСК.

Глава 1. Аналитический обзор литературы

В данной работе в качестве исходных блоков для создания биоактивных соединений использованы полифторсодержащие салициловые кислоты. Выбор производных салициловой кислоты для модификаций обусловлен тем, что эти соединения существуют на фармацевтическом рынке с конца XIX века по настоящее время и считаются одним из самых успешных классов лекарств за всю историю. Салициловая (2-гидроксibenзойная) кислота является продуктом гидролиза природного гликозида *салицина*, полученного впервые в 1828 году из коры ивы, от латинского названия (*Salix*) которой он и получил свое имя. Позже было найдено, что этот гликозид содержится во многих растениях, некоторых ягодах, незрелых фруктах и овощах. Сама *Sal* была выделена из салицина в 1838 г. И с той поры она стала применяться в медицине для лечения различных болей, лихорадки и воспалений. Однако ее применение ограничивали ужасный горький вкус и плохая переносимость, связанная с желудочными болями и кровотечениями. Интенсивное развитие химии позволило разработать синтетический путь получения *Sal*, и что самое главное, получить в конце 19 века ее ацетильное производное, которое сочетало приятный вкус, высокую эффективность и меньшие побочные действия. В 1899 г. новый препарат был запатентован компанией Байер под названием *аспирин* (*ацетилсалициловая кислота*).

К настоящему времени, помимо противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего свойств, найдены другие не менее важные свойства производных *Sal*. Так, *аспирин* обладает антиагрегатным действием, благодаря чему он успешно применяется при терапии сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Недавние исследования показывают, что *аспирин* снижает уровень сахара в крови [19], обладает противораковым действием [20-22] и понижает активность головного мозга при приступах мигрени [23, 24] и т.д.

Нельзя не отметить большое значение *Sal* как фенольного фитогормона, оказывающего регуляторное действие на многие физиологические процессы в растениях [25], в связи с чем она и ее производные активно применяются для снижения заболеваемости различных сельскохозяйственных культур вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями [26-29].

Помимо медицины и агрохимии производные *Sal* благодаря раздражающему и кератолитическому действию широко используются в косметологии, антисептическим свойствам – в пищевой промышленности, а ее сложные эфиры - в производстве азокрасителей и душистых веществ. Кроме того, *Sal* и ее производные имеют большое значение в органическом синтезе как важные блок-синтоны для получения различных открыто-цепных [30] и гетероциклических молекул, таких как кумарины [31, 32], бензоизоксазолы [33], индазолы [34], бензопираны [35] и изофлавоны [36] и др.

Существенную роль как реагенты салицилаты играют в координационной [37, 38] и аналитической химии [39-41].

Но все же областью непроходящего интереса в химии *Sal* и ее производных, по мнению специалистов, по-прежнему остается поиск новых лекарственных средств [30]. Это связано с созданием салицилатных производных с меньшими побочными эффектами, высокой степенью активности и появлением различных видов биологического действия.

Для создания физиологически активных веществ популярной стратегией является синтез фторорганических соединений. Яркое подтверждение этому - успешная разработка антибиотиков фторхинолонового ряда (*левофлоксацин*, *ципрофлоксацин*, *спарфлоксацин* и т.д.), противогрибковых средств (*флуконазол*, *вориконазол*) и гипогликемических препаратов (*ситаглиптин*). Не обделены вниманием и салицилатные производные, например, фторсодержащий препарат *дифлюнизал* не только обладает противовоспалительной активностью, которая в два раза превосходит действие *аспирина*, но и меньше раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [42]. Разнообразно применение фторароматических производных и в агрохимии, к примеру, *дифлюфеникан*, *флутриафол*, *флусилазол* используются в качестве гербицидов, а полифторбензоилмочевины (*бифлубензурон*, *хлорфлуазурон*, *тефлубензурон*, *флуфеноксурон*) и *этоксазол* – как инсектициды [43, 44].

В органическом синтезе особое внимание к полифторароматическим соединениям обусловлено специфическими возможностями их химических модификаций [45-47], в результате чего они чрезвычайно востребованы в качестве реагентов для получения ценных органических продуктов для техники, медицины и сельского хозяйства [48]. В этой связи стоит отметить, что и для полифторсалицилатов, наряду с характерными модификациями по карбоксильному и гидроксильному фрагменту, характерны реакции, обусловленные активацией C–F связи в арильном кольце [46], включая взаимодействие с широким рядом нуклеофильных реагентов.

В этом разделе представлены основные литературные сведения по синтезу и известным химическим трансформациям *ПФСК*, а также обсуждены данные по их биологическим свойствам.

1.1 Синтез и биологические свойства *ПФСК*

Известным промышленным методом синтеза *Sal* до сих пор остаётся реакция Кольбе-Шмитта [49], заключающаяся в карбоксилировании фенолята натрия или калия диоксидом углерода в жестких условиях (p 9-13 МПа, температура 120-150 °С) с последующим кислотным гидролизом. Альтернативным методом получения *Sal* является

окисление подходящего субстрата микроорганизмами или путем её экстракции из растительного сырья [50].

В литературе описано несколько способов получения ПФСК, кардинально различающиеся своими подходами. Синтез ПФСК сопряжен с большими трудностями из-за присутствия в ароматическом кольце электроноакцепторных атомов фтора, которые могут вступать в реакции нуклеофильного замещения.

Стоит заметить, что прямое фторирование *Sal* **1.1** газообразным фтором в ацетонитриле или в плавиковой кислоте приводит лишь к смеси 5-фтор- **1.2** и 3,5-дифторсалициловых **1.3** кислот [51] (схема 1.1).

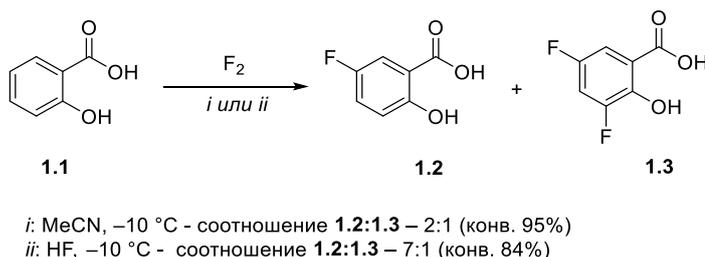


Схема 1.1

Описанные в литературе подходы к синтезу фторсалициловых кислот можно разделить на группы в зависимости от типа применяемых исходных фторированных реагентов. Первая большая группа основана на использовании полифторфенолов или их простых эфиров. Прямое карбоксилирование полифторфенолятов по Кольбе-Шмитту, осуществляемое при высоком давлении, требует использования специального оборудования, для облегчения этого процесса в лабораторной практике используют литийорганические соединения [52]. В ряде статей и патентов, посвященных синтезу ПФСК, такой способ получения использован для генерирования *in situ* карбанионов полифторфенолов, которые далее реагируют с CO_2 как электрофильным реагентом. Так, при взаимодействии 2,3,4,5-тетрафторфенола **1.4** [53-55] или 3-метокси-2,4,5-трифторфенола **1.5** [56] с *n*-бутиллитием в абсолютном ТГФ при $-75\text{ }^\circ\text{C}$ с последующим пропусканием газообразного оксида углерода образуются литиевые соли соответствующих ПФСК, гидролиз которых позволяет получить целевые кислоты **1.6**, **1.7** соответственно (схема 1.2).

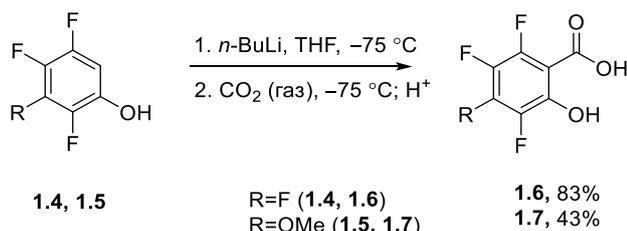


Схема 1.2

Уменьшение количества атомов фтора в бензольном кольце приводит к потере региоселективности карбоксилирования и требует более тщательного подбора условий реакции. Варьируя условия реакции (литийорганический компонент, растворитель и основность среды), авторам работ [57, 58] удалось получить региоизомерные трифторгидроксибензойные кислоты. При взаимодействии бутиллития с *О*-замещенными 2,3,4-трифторфенолом **1.8** или 2,4,5-трифторфенолом **1.9** с последующей обработкой реакционной смеси сухим льдом или углекислым газом при -75°C образуется 3,4,5-трифтор- **1.10** или 3,5,6-трифторсалициловая кислота **1.11** (схема 1.3). Изменение направления реакции карбоксилирования для соединения **1.8** наблюдается при использовании литийдиизопропиламина (LDA) в ТГФ, при этом образуется 5-гидрокси-2,3,4-трифторбензойная кислота **1.12** [57]. Для алкоксиэфиров 2,3,4-трифторфенола **1.9** при проведении реакции в эквимольной смеси бутиллитий/*трет*-бутоксид калия [57] или в смеси LDA/ТГФ [58] также характерно образование 5-гидрокси-2,3,6-трифторбензойной кислоты **1.13** (схема 1.3).

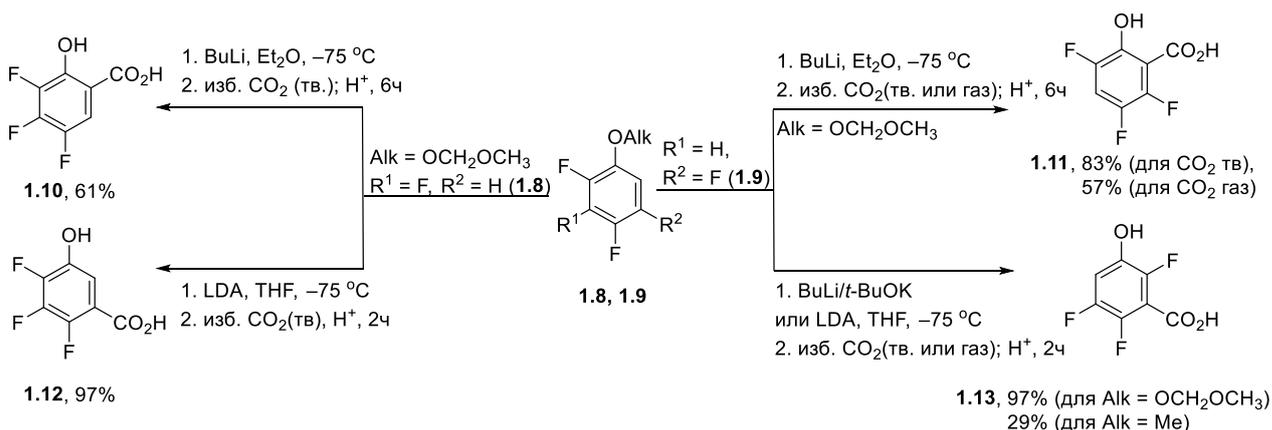


Схема 1.3

Производные дифторфенола содержат уже три возможных центра для карбоксилирования. При этом из пяти возможных изомеров только для *О*-метоксиметилзамещенных 2,3-дифторфенола **1.14** и 2,5-дифторфенола **1.15** авторам удалось подобрать условия для селективного синтеза 3,4-дифтор- **1.16** и 3,6-дифторсалициловой кислоты **1.17** (схема 1.4А) [57, 59]. В остальных случаях потребовалась дополнительная защита одного из свободных положений фенильного кольца, что достигалось за счет использования хлор- (схема 1.4В) или триметилсилил- (схема 1.4С) производных **1.18**, **1.19**, **1.23**, в *орто*-положение которых была введена карбоксильная группа. Однако для получения дифторсалициловых кислот **1.3**, **1.22**, **1.24** необходима была дополнительная стадия снятия защитной группы, что в итоге снизило общий выход целевых продуктов.

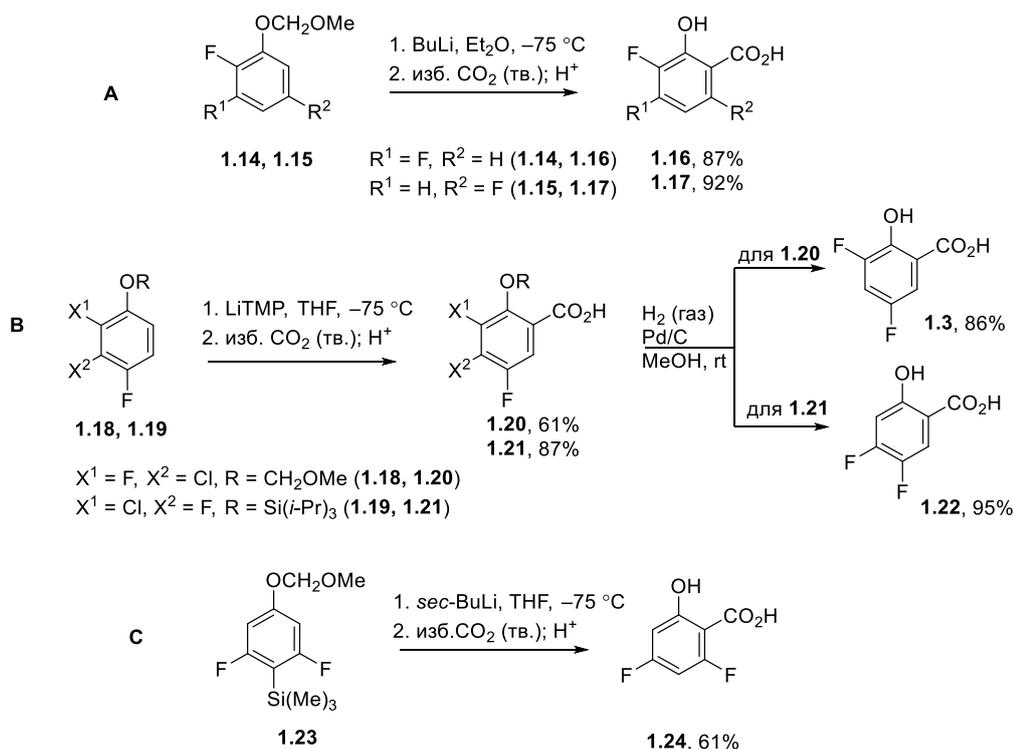


Схема 1.4

При карбоксилировании предварительно литиированного 1,4-дифтор-2-метоксибензола **1.25** раствором CO₂ в диэтиловом эфире [60, 61] или барботированием газообразного углекислого газа [58, 62] образуется 3,6-дифтор-2-метоксибензойная кислота **1.26**, деалкилирование которой приводит к 3,6-дифторсалициловой кислоте **1.17** [58] (схема 1.5).

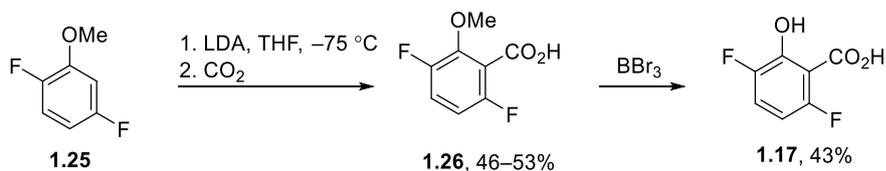


Схема 1.5

3,6-Дифтор- **1.17** и 3,5,6-трифторсалициловая кислота **1.11** и их метоксильные производные, например, соединение **1.26** являются фторированными аналогами хлорсодержащих гербицидов *дикамбы* и *трикамбы*. Однако при исследовании гербицидной и фунгистатической активности фторированные производные проявили меньшую активность, чем известные препараты [58].

3,5-Дифтор- **1.3** и 3,4,5-трифторсалициловая кислота **1.10** получены по реакции Даффа из 2,4-дифторфенола **1.27** или 2,3,4-трифторфенола **1.28**, соответственно, и гексаметилентетрамина (уротропин, НМТ) при нагревании в трифторуксусной кислоте (TFA) с последующим окислением *in situ* образующегося промежуточного альдегида [63, 64] (схема 1.6).

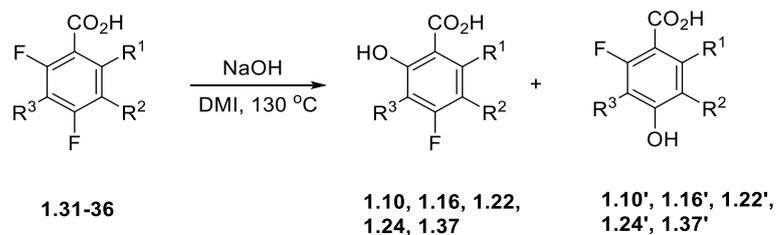


Схема 1.8

Таблица 1.1 – Заместители в исходных соединениях и продуктах реакции, соотношение продуктов в реакционной смеси и выходы *орто*-продукта (см. схему 1.8)

№	R ¹	R ²	R ³	<i>орто</i>	<i>пара</i>	Выход <i>орто</i> -продукта после очистки, %
1.31, 1.37, 1.37'	H	H	H	99	1	95
1.32, 1.16, 1.16'	H	H	F	99.8	0.2	95
1.33, 1.24, 1.24'	F	H	H	97	3	87
1.34, 1.22, 1.22'	H	F	H	72	28	–
1.35, 1.10, 1.10'	H	F	F	67	33	–
1.36	F	F	F	смесь продуктов		–

Авторы также утверждают, что в аналогичных условиях в 2,4,6-трифторбензойной кислоте **1.33** преимущественно замещается только один из *орто*-атомов фтора, а соотношение *орто*-изомера **1.24** и *пара*-изомера **1.24'** составляет 97:3. Взаимодействие 2,4,5-трифторбензойной кислоты **1.34** со щелочью характеризуется меньшей селективностью, поскольку соотношение изомеров **1.22** : **1.22'** равно 72:28. Авторы патентов [69, 70] утверждают, что кислота **1.34** в аналогичных условиях селективно превращается в 4,5-дифторсалициловую кислоту **1.22**, хотя убедительных данных о строении продукта не представлено, кроме малоинформативного, в данном случае, спектра ЯМР ¹H. При увеличении числа атомов фтора до 4 или 5 процесс становится еще менее селективным, поскольку из 2,3,4,5-тетрафторбензойной кислоты **1.35** в данной реакции образуется смесь продуктов **1.10** и **1.10'** в соотношении 67:33, а при взаимодействии пентафторбензойной кислоты **1.36** с NaOH образуется трудноразделимая смесь продуктов [68] (схема 1.8). Стоит отметить, что кислоты **1.10** и **1.22**, синтезированные по этому методу, выделить в индивидуальном виде авторам не удалось.

Аналогичный метод синтеза был использован авторами работ для получения 3,4-дифторсалициловой кислоты **1.16** [59, 71-74] и 2,4-дифторсалициловой кислоты **1.24** [75].

3,5-Дифторсалициловая кислота **1.3** синтезирована также взаимодействием 2,3,5-трифторбензойной кислоты **1.38** со щелочью при нагревании в ДМСО [76, 77] (схема 1.9).

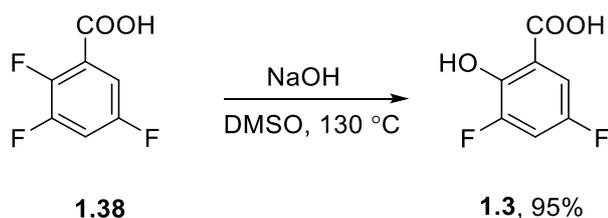


Схема 1.9

Следует отметить, что введение алкоксидов щелочных металлов в реакции с пентафторбензойной кислотой **1.36** зачастую приводит только к *para*-замещенным продуктам [78].

Ранее в лаборатории фторорганических соединений ИОС УрО РАН обнаружено селективное *ortho*-замещение атома фтора пентафторбензойной кислоты **1.36** под действием метилата магния с образованием 2-метокситетрафторбензойной кислоты **1.39**, гидролиз которой *in situ* приводит к тетрафторсалициловой кислоте **1.6** с общим выходом 42% (схема 1.10) [79, 80].

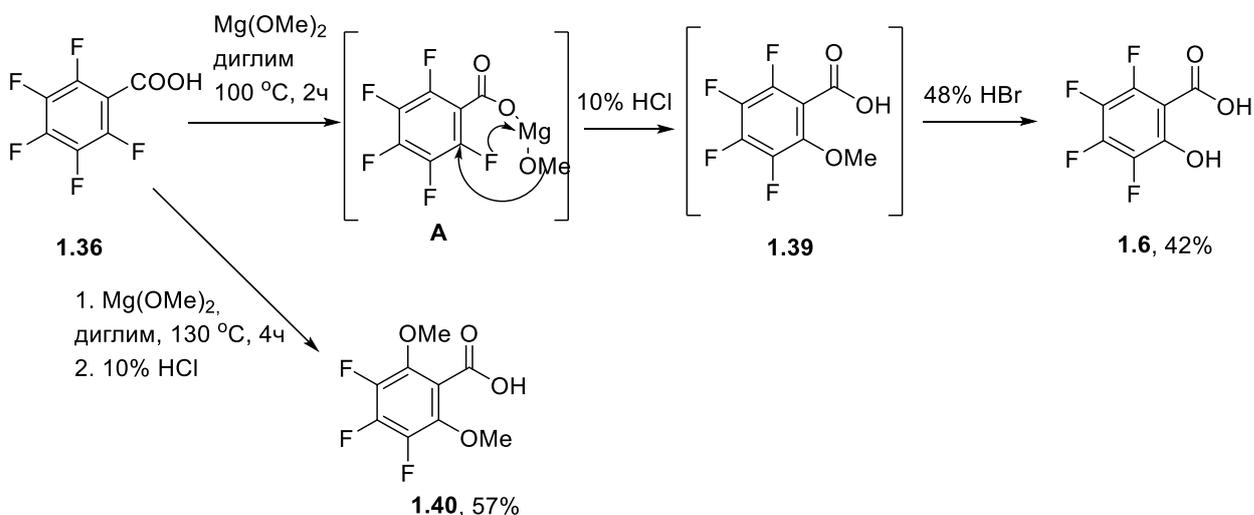


Схема 1.10

Предполагаемый механизм метоксилирования включает первоначальное образование интермедиата **A** вследствие присоединения метилата магния по карбоксильной группе. Благодаря специфической координирующей способности атома магния при нагревании происходит отщепление фтор-аниона и последующее присоединение аниона метилата в *ortho*-положение полупродукта **A** [80].

При проведении реакции кислоты **1.36** с метилатом магния в диглиме при 130 °C в течение 4 ч происходит замещение обоих *ortho*-атомов фтора с образованием 3,4,5-трифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты **1.40** (схема 1.10).

Основным недостатком этого метода является его невысокая эффективность, так как все продукты получены со средними выходами.

Известны также примеры использования эфиров полифторбензойных кислот в качестве исходных реагентов для синтеза салициловых производных. При изучении реакций этилового эфира пентафторбензойной кислоты **1.41** с этилатом натрия при комнатной температуре в течение 1 ч найдено, что селективность замещения атомов фтора можно регулировать соотношением этанола и диэтилового эфира (схема 1.11) [81]. Однако для выделения соединений **1.42** и **1.43** в индивидуальном виде необходимо использование препаративного хроматографа. Следует отметить, что взаимодействие метилового эфира пентафторбензойной кислоты с метанолятом натрия проходит менее селективно, поскольку даже при соотношении MeOH–Et₂O 17:1 образуется смесь *орто*- и *пара*-метокси-замещенных изомеров в соотношении 53:48 [82].

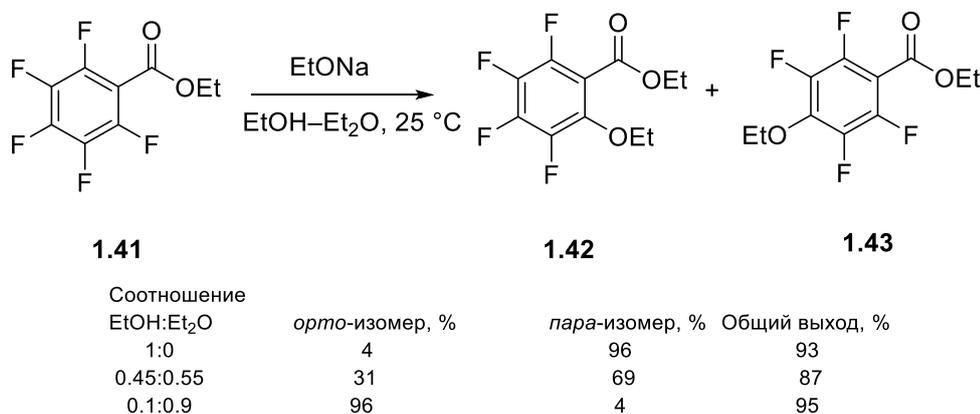


Схема 1.11

Показано, что взаимодействие метил-2,3,5,6-тетрафтор-4-метилбензоата **1.44** с метанолятом натрия приводит к образованию метил-2,3,5-трифтор-6-метокси-4-метилбензоата **1.46** (схема 1.12) [83, 84]. При этом авторы декларируют высокие выходы целевого эфира **1.46** и отрицают образование побочных продуктов, но в патенте [83] для очистки конечного продукта используют метод препаративной хроматографии, что ставит под сомнения эти данные. В отличие от этого, при обработке метилового эфира 4-бензиламино-2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты **1.45** метилатом натрия даже при комнатной температуре легко замещаются оба *орто*-атома с образованием диметоксизамещенного эфира **1.47** (схема 1.12) [85, 86].

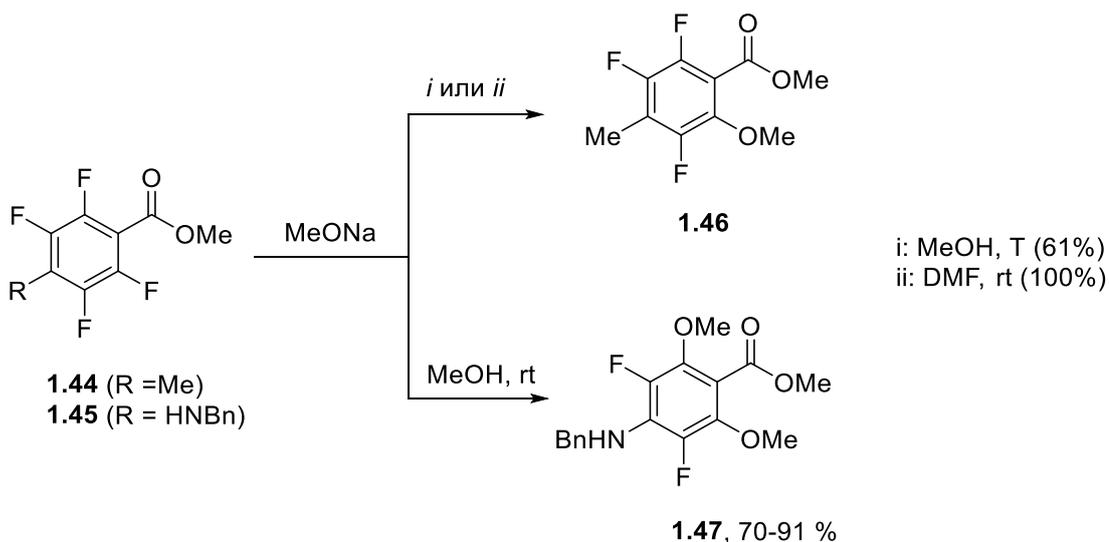


Схема 1.12

Бензиловый эфир пентафторбензойной кислоты **1.48** может подвергаться двойному нуклеофильному ароматическому замещению *орто*-атома фтора под действием бензилового спирта в ТГФ в присутствии *трет*-бутилата калия с образованием 2,4-дизамещенного эфира **1.50** (схема 1.13) [87], но этот процесс сопровождается образованием 2,4,6-трисамещенного продукта **1.51**. Эти же соединения **1.50**, **1.51** могут быть получены на основе аналогичной реакции бензилового эфира 4-бензилокси-2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты **1.49** [88]. Гидрогенолиз соединения **1.50** приводит к 4,6-дигидрокси-2,3,5-трифторбензойной кислоте **1.52** [87, 88].

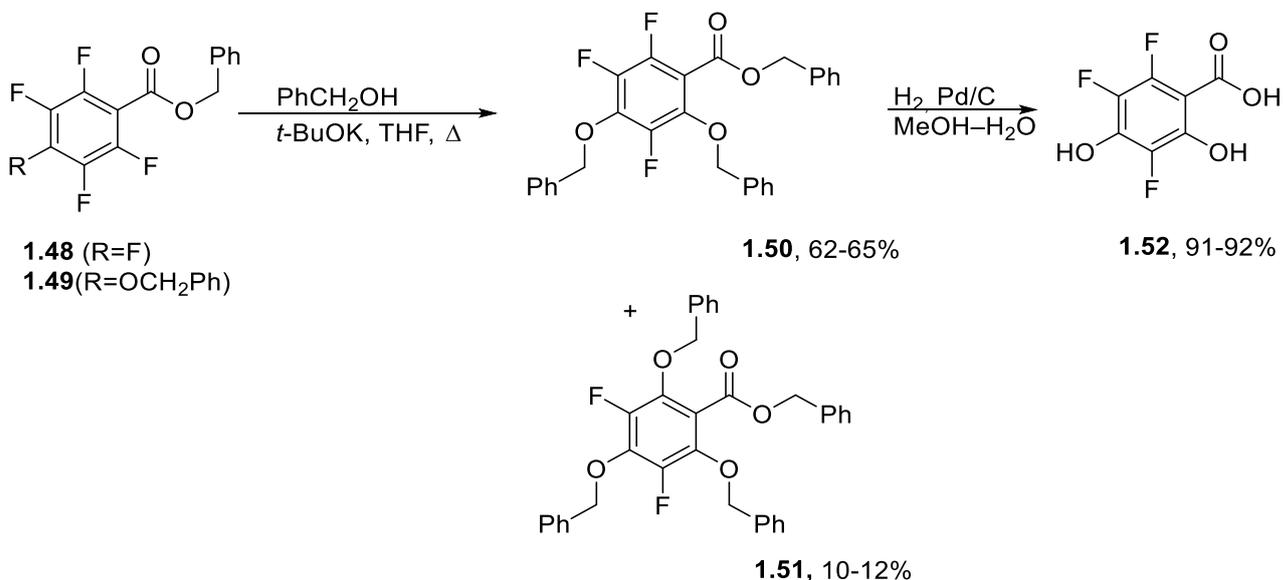


Схема 1.13

Описана возможность замещения *орто*-атома брома в 2-бromo-полифторбензойных кислотах **1.53-1.55** под действием фенолов **1.56**, **1.57** в присутствии основания Cs₂CO₃ и

катализатора CuI при нагревании в толуоле при температуре 100 °С в запаянной ампуле (схема 1.14) [89]. В результате получены О-фенилзамещенные кислоты **1.58–1.61**.

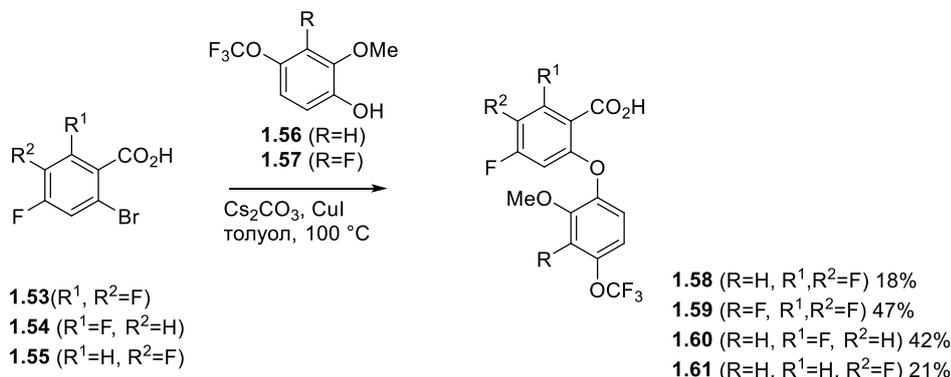


Схема 1.14

Ещё один подход к синтезу ПФСК основан на реакциях окисления бензоаннелированных оксагетероциклов. При окислении 2-метил-3-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафторхромона **1.62**, синтезированного из пентафторбензоилхлорида и магниевой соли ацетилюксусного эфира, перманганатом калия в ацетоне получена тетрафторсалициловая кислота **1.6**, выделение которой достигалось путем непрерывной экстракции в течение 15 ч диэтиловым эфиром, а выход составил всего 64% (схема 1.15) [90]. Тетрафторсалициловая кислота **1.6** была также получена из 3-формил-5,6,7,8-тетрафторхромона **1.63** в аналогичных условиях (схема 1.15), но с выходом 30% [91]. В патенте [92] предлагается проводить окисление хромона **1.62** под действием 30% перекиси водорода в присутствии щелочи, в качестве растворителя использовался ПЭГ-400. Выход тетрафторсалициловой кислоты **1.6** по этому методу составляет 82%.

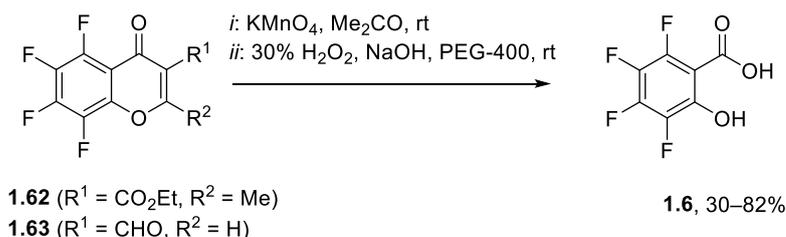


Схема 1.15

Окислению до ПФСК могут быть также подвержены и производные полифторкумаронов. Так, взаимодействие 2-метил-3-этоксикарбонил-4,5,7-трифторкумарона **1.64** с перманганатом калия приводит к 3,5,6-трифторсалициловой кислоте **1.11** с выходом 52% [93], тогда как при окислении тетрафторкумарона **1.65** образуется тетрафторсалициловая кислота **1.6**, при этом выход в работе не указан (схема 1.16) [94].

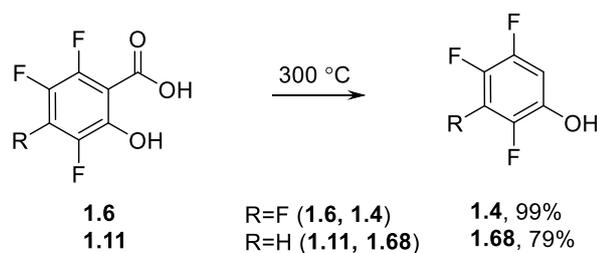


Схема 1.18

Использование каталитической системы 0.005 экв. $[(\text{cod})\text{Rh}(\mu\text{-OH})_2]$ и 0.011 экв. 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (DPPP) позволяет снизить температуру декарбоксилирования для 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **1.39** до 90 °C [103], что приводит к 1,2,3,4-тетрафтор-5-метоксибензолу **1.69** с высоким выходом (схема 1.19).

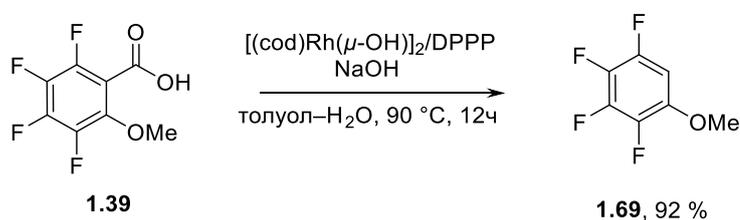


Схема 1.19

В зависимости от условий проведения декарбоксилирования 2,6-диметокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты **1.40** образуются 4,5,6-трифторрезорцин **1.70** или его диметилловый эфир **1.71** [80] (схема 1.20). При этом выход эфира **1.71** весьма мал.

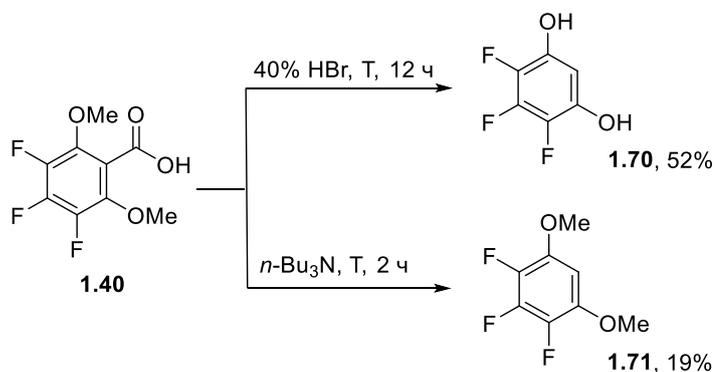


Схема 1.20

1.2.2 Синтез эфиров ПФСК

Одной из самых распространённых модификаций карбоксильной группы являются реакции этерификации. Реализация этих превращений для ПФСК позволяет синтезировать фторированные аналоги препарата *метилсалицилат*. Так, взаимодействием тетрафторсалициловой кислоты **6** с этанолом при нагревании в течении 15–16 ч в присутствии серной кислоты получен этиловый эфир тетрафторсалициловой кислоты **1.72** (схема 1.21) [53, 54]. Гексадеканил- **1.73** и 10-хлордеканил-тетрафторсалицилат **1.74**

синтезированы из кислоты **1.6** и соответствующих спиртов при кипячении в бензоле на ионообменной смоле (Амберлит IR-120) [55]. Синтез фенолового эфира **1.75** из тетрафторсалициловой кислоты **1.6** и фенола проходит при температуре 165 °С в присутствии POCl₃ (схема 1.21) [90].

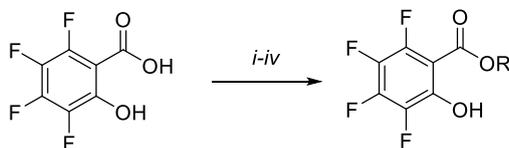
**1.6****1.72** (R= Et), *i*: EtOH, H₂SO₄, T, 75%**1.73** (R= Me(CH₂)₁₅), *ii*: Me(CH₂)₁₅OH, Amberlite IR-120, C₆H₆, T, 60 %**1.74** (R= Cl(CH₂)₁₀), *iii*: Cl(CH₂)₁₀OH, Amberlite IR-120, C₆H₆, T, 40 %**1.75** (P= Ph), *iv*: PhOH, POCl₃, T, 77%

Схема 1.21

Гексадеканил- и 10-хлордеканилзамещенные тетрафторсалицилаты **1.73**, **1.74** обладают характеристиками, которые позволяют рассматривать их в качестве потенциальных антифрикционных добавок для моторных масел [55].

Этерификация дифторсалициловых кислот **1.3**, **1.16**, **1.22** метанолом также приводит к соответствующим эфирам 3,5-дифтор- **1.76** [63], 3,4-дифтор- **1.77** [104], 4,5-дифторсалициловых кислот **1.78** (схема 1.22) [105].

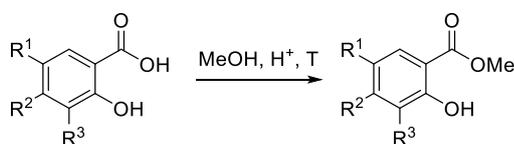
**1.3, 1.16, 1.22****1.76**, 81%**1.77**, 92%**1.78**, 74%R¹ = F, R² = H, R³ = F (для **1.3**, **1.76**)R¹ = H, R² = F, R³ = F (для **1.16**, **1.77**)R¹ = F, R² = F, R³ = H (для **1.22**, **1.78**)

Схема 1.22

Использование алкилирующих агентов, таких как диазометан [56], метилиодид [77, 106], диметилсульфат [76] или этилиодид [107] в реакциях с ПФСК **1.3**, **1.6**, **1.11**, **1.24** позволяет синтезировать алкил-2-алкоксиполифторбензоаты **1.79–1.83** (схема 1.23). Частичный гидролиз комбинированных диэфиров **1.81** и **1.83** использован для получения *орто*-алкоксизамещенных полифторбензойных кислот. Так, обработка метил-2-метокси-3,5,6-трифторбензоата **1.81** или этил-2-этокси-3,5-дифторбензоата **1.83** щелочью приводит к 2-метокси-3,5,6-трифторбензойной кислоте **1.84** [58] и 2-этокси-3,5-дифторбензойной кислотам **1.85** [107] соответственно.

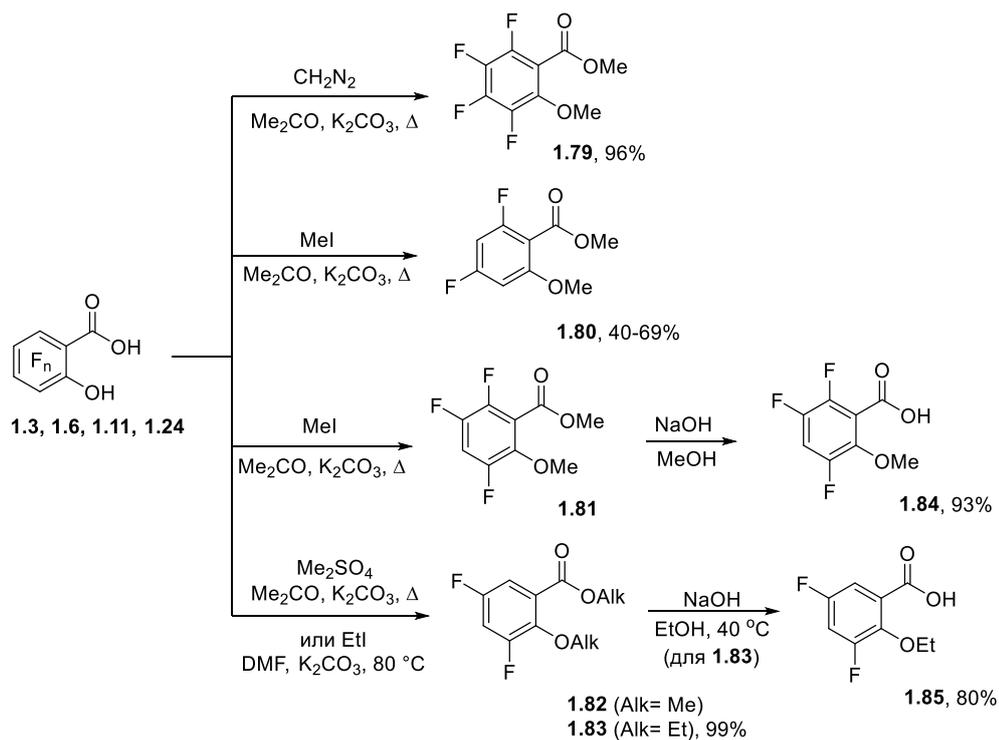


Схема 1.23

Аналогично получению ацетилсалициловой кислоты, тетрафторсалициловая кислота **1.6** под действием уксусного ангидрида может легко образовывать ацетилтетрафторсалициловую кислоту **1.86** (схема 1.24) [90].

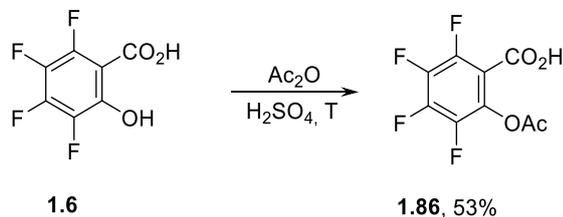


Схема 1.24

Среди эфиров дифторсалициловых кислот найдены практически перспективные соединения: 6-[(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)окси]-2,3-дифторбензойная кислота и её метиловый эфир **1.87** показали гербицидную активность [108], а метил-3,5-дифтор-2-[фенил(пирролидин-3-ил)метокси]бензоат **1.88** - способность ингибировать обратный захват серотонина-норадреналина [109].

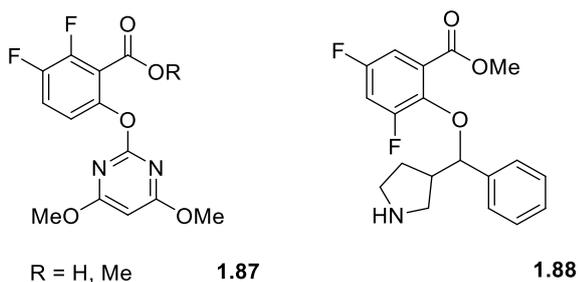


Схема 1.25

Описано селективное *O*-алкилирование 4,6-дигидрокси-2,3,5-трифторбензойной кислоты **1.52** по гидроксигруппе в положении С4. Для этого дигидроксикислота **1.52** сначала реакцией с пентафторфенилтрифторацетатом была превращена в пентафторфениловый эфир **1.89**, из которого затем с использованием параформальдегида [88] или уксусного альдегида [87] в присутствии 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октана (DABCO) получены соответствующие 5,6,8-трифтор-7-гидрокси-4*H*-бензо[*d*][1,3]диоксин-4-оны **1.90** (схема 1.26). Далее обработка соединений **1.90** соответствующими алкилбромидами и последующее пропускание интермедиатов через ионообменную колонку приводит к целевым моноэфирам **1.91** (13 примеров) [87, 88].

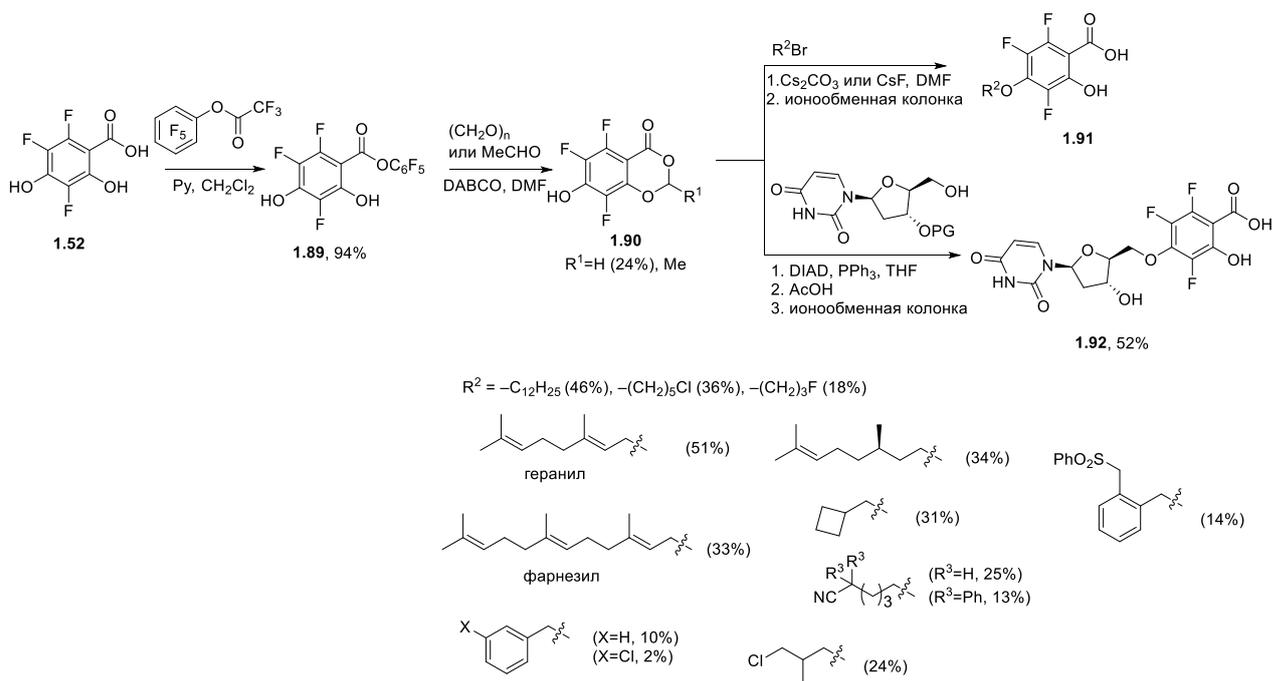


Схема 1.26

Также исследована этерификация Мицунобу 1,3-бензодиоксана **1.90** с *O*-(4-метокситетрагидропиран-4-ил)-2'-дезоксиредином, которая позволила получить *O*-(4-карбокситетрагидропиран-4-ил)-2'-дезоксиредин **1.92** (схема 1.26) [110, 111].

Соединения **1.91**, содержащее гераниловый и фарнезиловый остатки, а также кислота **1.92** проявили ингибиторное действие в отношении фарнезилтрансферазы Ras-белка и геранилгеранилтрансферазы-I, одних из ключевых ферментов, участвующих в пролиферативных процессах [88, 110]. Соединение **1.92** также было протестировано на способность ингибировать 2'-дезоксиридин-5'-трифосфат нуклеотидогидролазу, но не показало высокой активности в отношении этого фермента [111].

1.2.3 Синтез амидов ПФСК

Реакционные возможности карбоксильной функции ПФСК использованы для получения их амидов. Предложен оригинальный способ синтеза 6-(3,5-дифтор-6-

гидросибензамидо)гексановой кислоты **1.93** [112]. Для этого сначала 3,5-дифторсалициловую кислоту **1.3** кипятили в ксилоле в присутствии небольшого избытка (1.02 экв.) уксусного ангидрида, в результате чего, по мнению авторов, образуется олигосалицилат, который без выделения использован в реакции с аминокaproновой кислотой, что позволило получить амид **1.93** (схема 1.27).

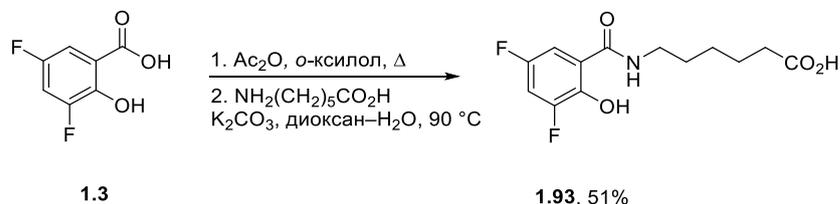


Схема 1.27

Для получения ариламинов использована последовательная обработка 4,5-дифторсалициловой кислоты **1.22** уксусным ангидридом и оксалилхлоридом с формированием промежуточного хлорангирида, который без дополнительной очистки вводили в реакцию с ариламином. После снятия ацильной защиты гидроксильной группы получены 4,5-дифтор-2-гидрокси-N-(арил)бензамиды **1.94** (схема 1.28) [69, 70, 113].

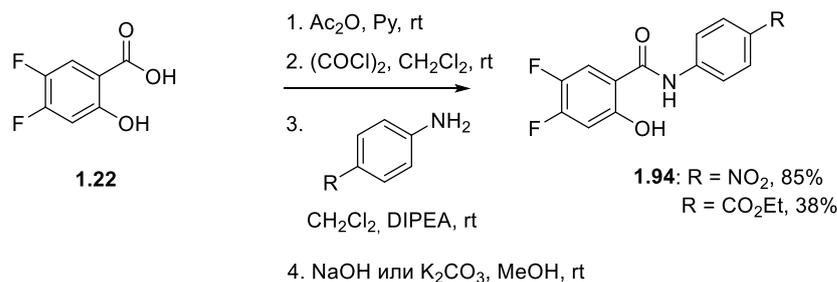


Схема 1.28

Запатентован [114] однореакторный метод синтеза потенциального препарата для лечения ожирения и диабета N-(2-хлор-4-трифторметансульфонилфенил)-3,4,5,6-тетрафтор-2-гидроксибензамида **1.96** путем взаимодействия тетрафторсалициловой кислоты **1.6** с 2-хлор-4-трифторметансульфониланилином **1.95** при кипячении в ксилоле в присутствии PCl_3 (схема 1.29). О выходе соединения **1.96** не сообщается.

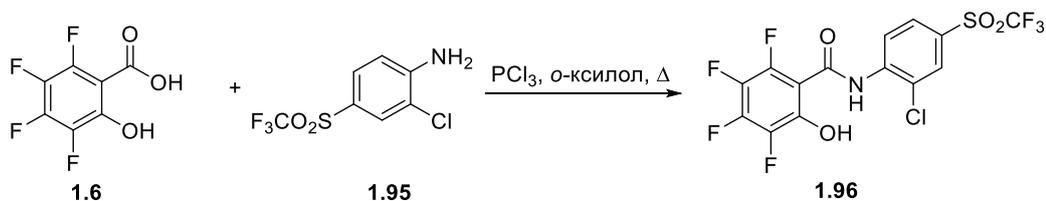


Схема 1.29

Конденсацией 3,4-дифторсалициловой кислоты **1.16** с 2,4,4-триметилпентан-2-амином **1.97** при кипячении в ТГФ в присутствии бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфоний гексафторфосфата (PyBOP) и триэтиламина синтезирован 3,4-дифтор-2-гидрокси-N-(2,4,4-

триметилпентан-2-ил)бензамид **1.98** (схема 1.30) [71, 74]. Однако выход целевого амида **1.98** составил всего 39%.

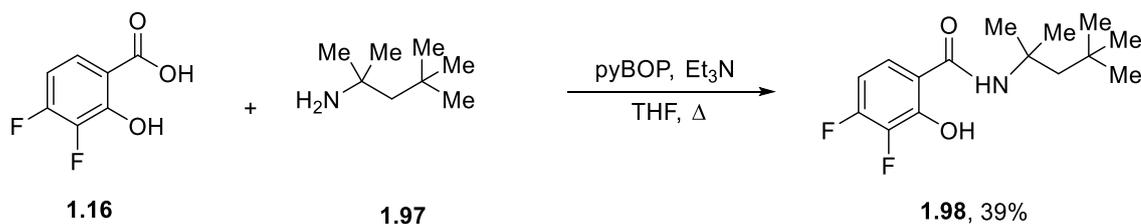


Схема 1.30

5,6-Дифтор-2-гидрокси-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид **1.101** получен реакцией 5,6-дифтор-2-метоксибензойной кислоты **1.99** и диизопропиламина **1.100** под действием 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфата (HATU) в дихлорметане при комнатной температуре с последующей обработкой образующегося 2-метоксисодержащего амида раствором BBr_3 в дихлорметане (схема 1.31) [115].

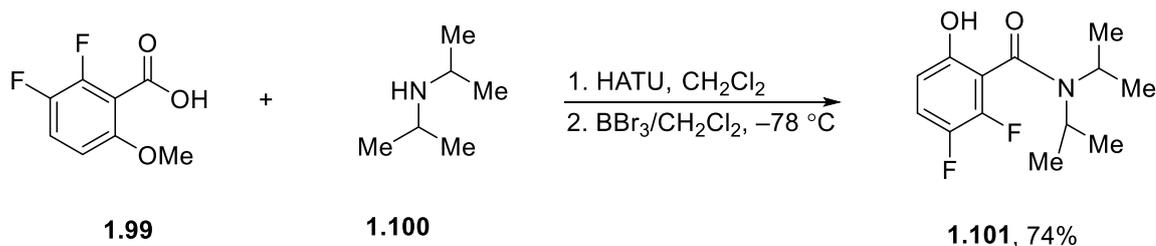


Схема 1.31

Описана конденсация 3,6-дифтор-2-((метилокси)метил)окси)бензойной кислоты **1.102** с 3-амино-2-этил-N-(3-фторфенил)этил)бут-2-енамидом под действием 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) в присутствии гидроксибензотриазола (HOBT) с образованием амида **1.103**, внутримолекулярной циклизацией которого получен 2-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-5-этил-3-[2-(3-фторфенил)этил]-6-метил-4(3*H*)-пиримидинон **1.104** (схема 1.32) [116].

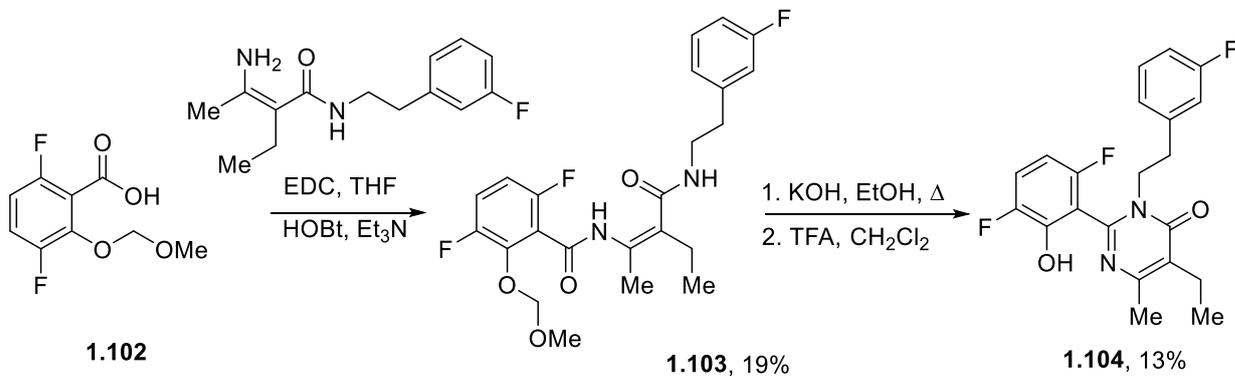


Схема 1.32

Анализ литературы показал, что синтез амидов ПФСК особенно перспективен для создания биоактивных соединений. Так, реакцией эфира **1.77** с 2,2-дифенилэтан-1-амином при нагревании в запаянной ампуле при 110 °С получен 2-гидрокси-3,4-дифтор-(2,2-дифенилэтил)бензамид **1.105** (схема 1.33), который в микромолярной концентрации (IC₅₀ 9.9 мкМ) селективно ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу *Plasmodium falciparum*, фермент простейшего паразита, вызывающего малярию [117].

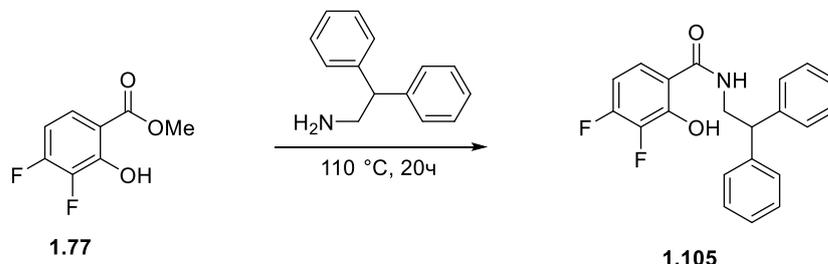


Схема 1.33

Получены конъюгаты на основе такрина и амидов 4,5-дифторсалициловой кислоты **1.107** или 4,5-дифтор-2-метоксибензойной кислоты **1.108** (схема 1.34), способные ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразу в микромолярных концентрациях, блокировать АХЭ-индуцируемой агрегации β-амилода, а также обладающих антиоксидантным и металл-хелатирующим действием, что позволяет их рассматривать в качестве перспективных мультитаргетных средств для лечения болезни Альцгеймера [118].

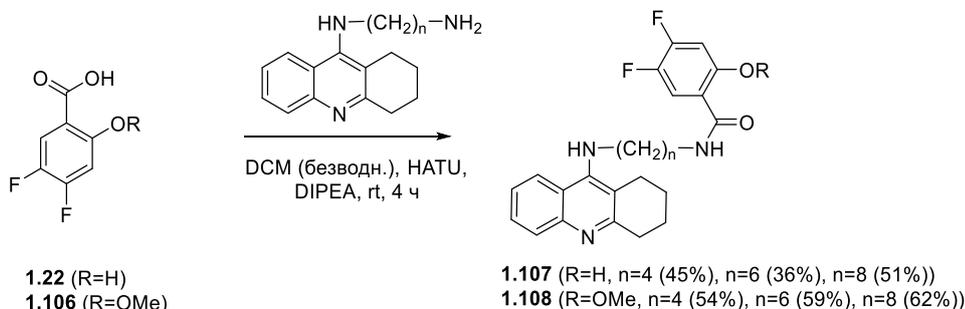


Схема 1.34

Самое большое количество патентной литературы по теме полифторсалицилатов посвящено их амидам, в которых благодаря варьированию амидного фрагмента были достигнуты различные биологические эффекты. Так, запатентованы 2-гидрокси-4,5-дифтор-N-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]бензамид **1.109** (схема 1.35), обладающий противораковой активностью в отношении клеток рака простаты LNCaP95 и 22RV1 с IC₅₀ 0.199 и 0.382 мкМ соответственно [119], и амид 3,4-дифторсалициловой кислоты **1.110** как антагонист M₃ мускариновых рецепторов, что может быть использовано для создания на его основе препарата для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких [120]. Из серии полученных в патенте [121] амидов авторами выделен (±)-3,4-дифтор-N-(2-гидрокси-5-оксо-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-3-ен-3-ил)-2-метоксибензамид **1.111**,

способный ингибировать транскрипционный фактор NF-κB в различных клетках, нарушение регуляции которого вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций и рака (схема 1.35). 2-(6-Гидрокси-2,4-дифторбензамидо)-5-(морфолиносульфонил)тиофен-3-карбоксамид **1.112** перспективен для создания терапевтических средств для лечения муковисцидоза [122].

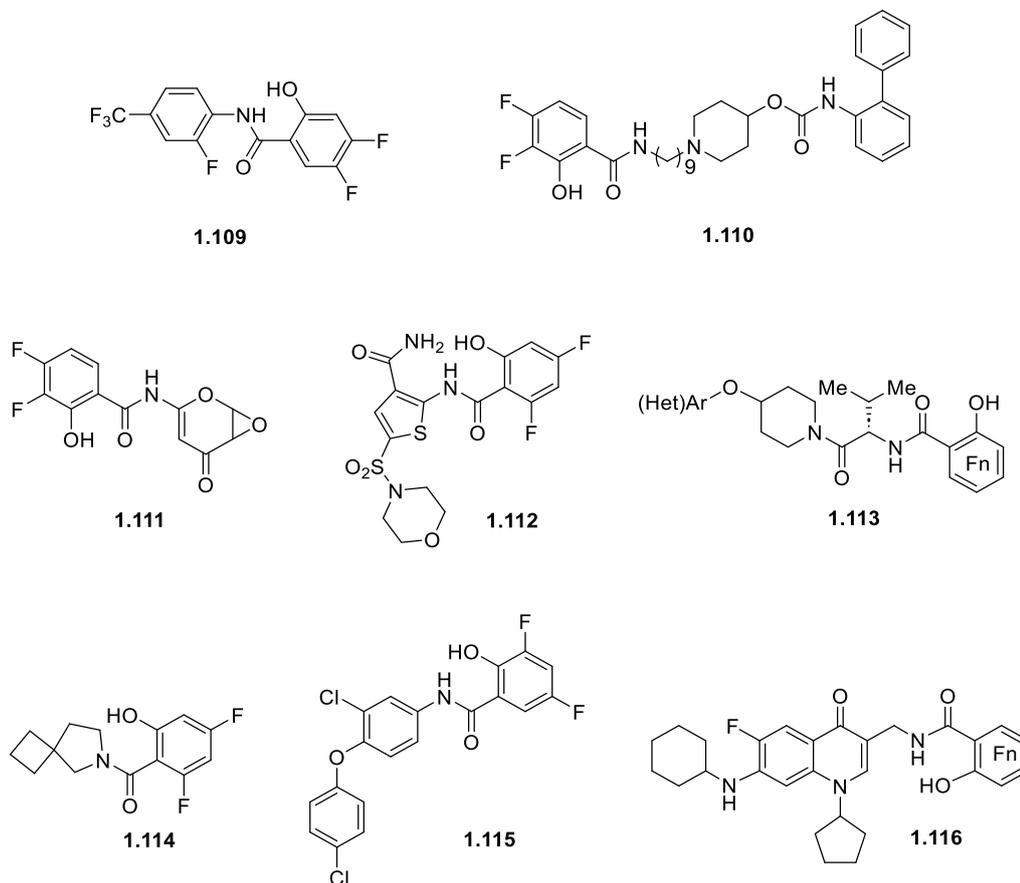


Схема 1.35

Ряд амидов *ПФСК* **1.113** запатентован как антикоагулянтные агенты (схема 1.35) [123]. Авторы [124] предлагают использовать (6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)(2,4-дифтор-6-гидроксибензил)метанон **1.114**, который является ингибитором септаптерин редуктазы (IC₅₀ 0.057 мкМ), для создания новых эффективных анальгетиков. N-[3-Хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-3,5-дифтор-2-гидроксибензамид **1.115** может применяться для лечения лихорадки Денге [125]. Полифторированные N-([4-оксо-6-фтор-7-(циклогексилзамин)-1-циклопентил-1,4-дигидрохиолин-3-ил]метил)-2-гидроксибензамиды **1.116** заявлены как ингибиторы агрегации тромбоцитов и P2Y₁₂ рецепторов [126].

Разнообразное биологическое действие проявили и амиды O-замещенных *ПФСК* (схема 1.36). Так, запатентована [2-(4-бром-2-фторбензилкарбамоил)-4,5-

дифторфенокси)уксусная кислота **1.117**, являющаяся эффективным ингибитором (IC_{50} 37 нМ) человеческой альдозоредуктазы 2 (hALR2) – фермента, отвечающего за осложнения, вызванные сахарным диабетом [127]. Найдено, что N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид **1.118** способен блокировать натриевые каналы $Na_v1.8$ [128]. (S)-2-(*трет*-Бутоксид)-2-(1-(3,6-дифтор-2-метоксибензоил)-6-метил-4-(4-толил)индолин-5-ил)уксусная кислота **1.119** и (S)-2-(*трет*-бутоксид)-2-((R)-1-(3,4-дифтор-2-метоксибензоил)-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-ил)-6-метилиндолин-5-ил)уксусная кислота **1.120** показали свойства эффективных ингибиторов ВИЧ-1 [129].

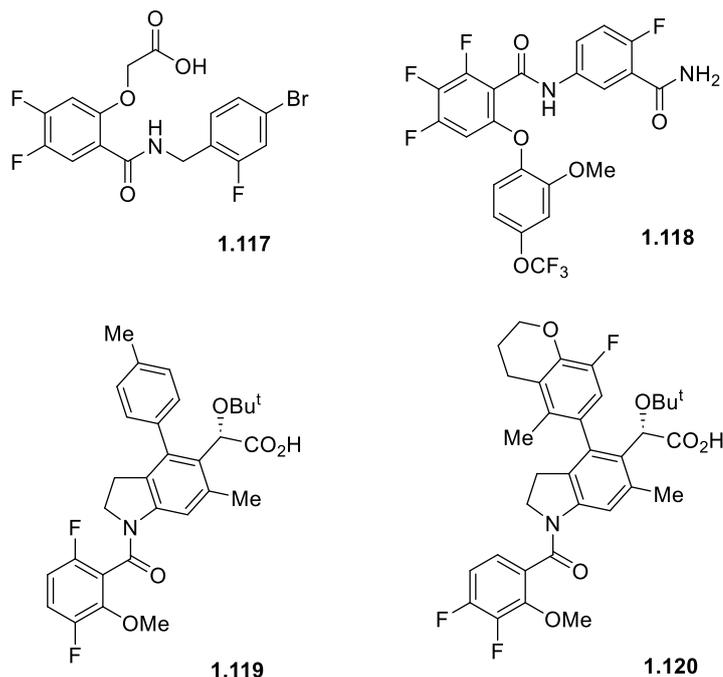


Схема 1.36

1.2.4 Синтез спиртов и альдегидов

Карбоксильная группа в ПФСК может быть трансформирована в спиртовую и альдегидную функции. Так, карбоксильный заместитель в дифторсалициловых кислотах **1.3**, **1.16**, **1.22** восстановлен под действием $LiAlH_4$ [65, 130] или $BH_3 \cdot Me_2S$ [131] с образованием 3,5-дифтор- **1.121**, 3,4-дифтор- **1.122** или 4,5-дифтор-2-(гидроксиметил)фенола **1.123** (схема 1.37). Окисление спирта **1.121** с помощью пиридиний хлорхромата (PCC) или соединения **1.123** – 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) позволило синтезировать дифторсалициловые альдегиды **1.124** [65] и **1.125** [131].

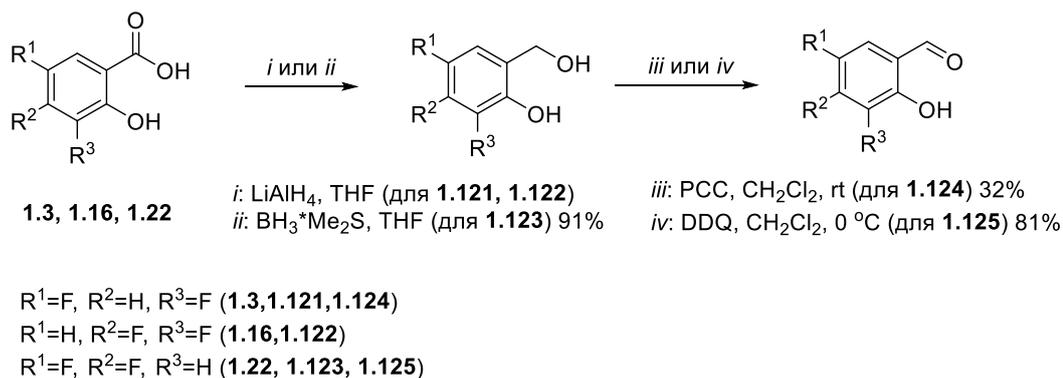


Схема 1.37

1.2.5 Синтез гетероциклических производных

Sal и ее производные, включая фторированные аналоги, из-за удобного *орто*-расположения двух функциональных групп (карбоксильного и гидроксильного заместителей) могут выступать в качестве синтон-блоков для создания различных гетероциклических молекул [31-36]. Однако полифторсалицилаты способны генерировать гетероциклические структуры также за счет участия в циклизации соседнего с карбоксильной функцией атома фтора.

Прежде всего полифторсалицилаты предоставляют возможности для формирования оксагетероциклов. Например, на основе пентафторфенилового эфира **1.89** могут быть синтезированы полифторсодержащие бензодиоксин-4-оны **1.90** (схема 1.26) [87, 88]. В данном случае, такое превращение используется для защиты *орто*-гидроксигруппы, чтобы провести селективное *O*-алкилирование по *пара*-положению бензольного кольца.

Алкилированием этилового эфира тетрафторсалициловой кислоты **1.72** этилбромацетатом в ацетоне при нагревании получен диэфир **1.126**, который легко циклизуется под действием гидрида натрия в промежуточный 3-гидрокси-2-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрафторбензо[*b*]фуран **1.127**. Его дальнейшее нагревание в спиртовом растворе щелочи приводит к декарбоксилированию и образованию 4,5,6,7-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*]фуран-3-она **1.128** (схема 1.38) [53, 54].

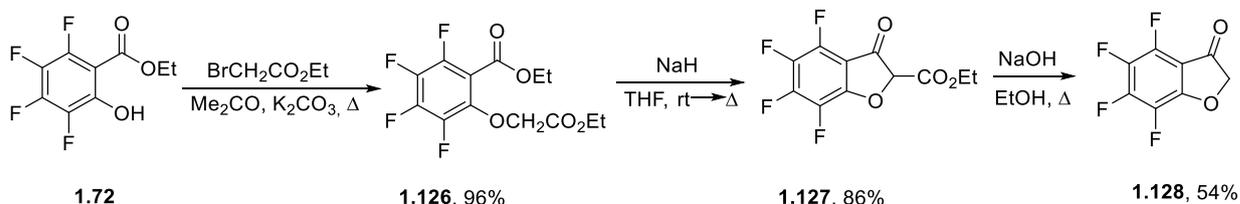


Схема 1.38

Большая серия работ была посвящена изучению циклизации 6-*N*-замещенных эфиров ПФСК **1.129** с защищенной гидроксильной функцией с арилкетонами под действием гидрида натрия при кипячении в 1,4-диоксане (или толуоле). В результате этих

исследований был получен широкий ряд флавонов **1.130** (более 250 примеров), в которых варьировались заместители в положениях 2, 5 и 7 (схема 1.39) [132-137]. Интерес к этой группе соединений вызван их перспективными антибактериальными и противоопухолевыми свойствами.

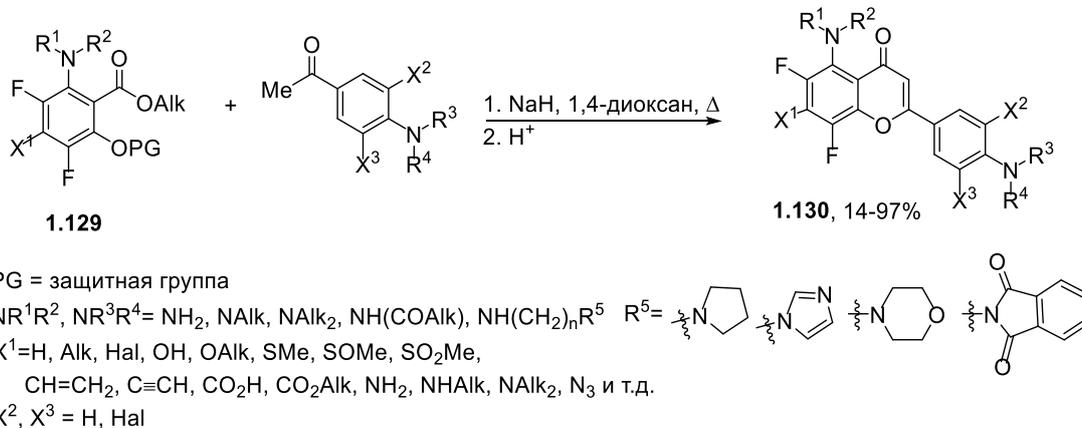


Схема 1.39

Альтернативный путь синтеза флавоновой структуры предложен в работе [138]. Авторами показано, что 3,5-дифторсалициловая кислота **1.3** может взаимодействовать с 1-[(метилсульфонил)этинил]-4-метилбензолом под действием каталитической системы ацетата меди(II) и бензотриазол-1-илокси-три(диметиламино)фосфоний гексафторофосфата (BOP) в присутствии диметиламинопиридина (DMAP) как основания при нагревании в нитрометане с образованием 6,8-дифтор-2-толил-3-метилсульфонил-хромен-4-она **1.131** (схема 1.40).

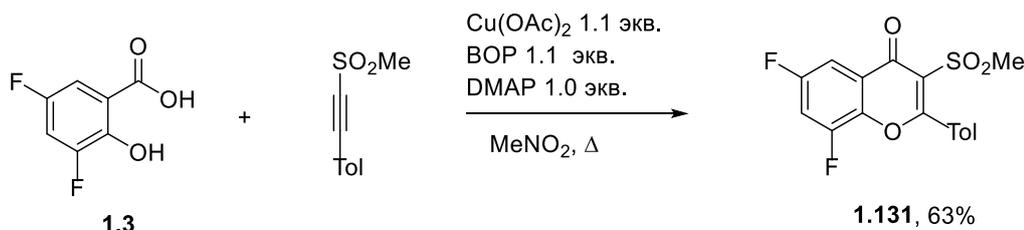


Схема 1.40

При взаимодействии хлорангидрида 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **1.132** с ацетоуксусным эфиром в присутствии метилата магния образуется этил-2-(2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)-3-оксобутаноат **1.133**, который при нагревании циклизуется в 2-метил-5-метокси-6,7,8-трифтор-3-этоксикарбонил-4H-1,4-дигидробензопиран-4-он **1.134**, причем циклизация проходит за счет внутримолекулярного замещения атома фтора гидроксигруппой при метильном заместителе (схема 1.41) [139, 140].

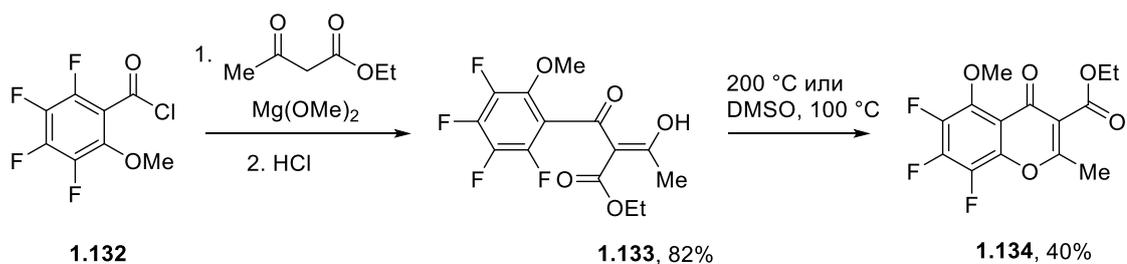


Схема 1.41

Введение 1,3,5-тригидроксibenзола в циклизацию с 5,6-дифторсалициловой кислотой **1.135**, выполненной при нагревании в триметансульфоновой кислоте в присутствии фосфорного ангидрида, позволило синтезировать 1,2-дифтор-6,8-дигидрокси-9*H*-ксантен-9-он **1.136**, обладающий противораковой активностью (схема 1.42) [141].

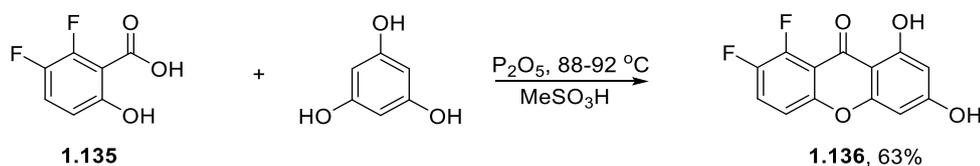


Схема 1.42

Известен также пример формирования оксагетероцикла из дифторсалициловой кислоты с сохранением карбоксильного заместителя. Для этого 2-метилаллил-5,6-дифтор-2-(2-метилаллилокси)бензоат **1.138**, полученный из 5,6-дифтор-2-(2-метилаллилокси)бензойной кислоты **1.137** алкилированием 3-хлор-2-метилпропеном, подвергли перегруппировке Кляйзена при нагревании в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) с образованием 2-метилаллил-5,6-дифтор-2-гидрокси-3-(2-метилаллил)бензоата **1.139**, кипячение которого в 96% муравьиной кислоте приводит к 5,6-дифтор-2,2-диметил-3*H*-бензофуран-7-карбоксильной кислоте **1.140** (схема 1.43) [142].

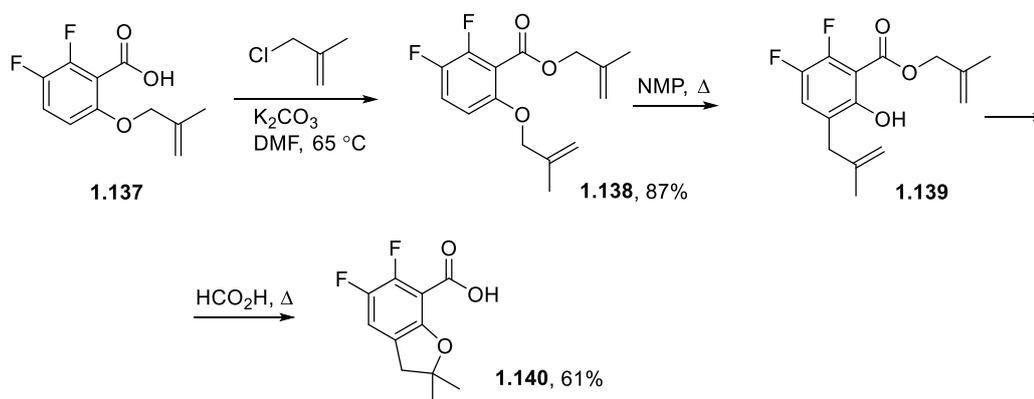


Схема 1.43

Использование азотсодержащих реагентов в циклизациях с хлорангидами ПФСК открывает путь к синтезу азагетероциклов. На основе превращений хлорангидридов 2-метокси-полифторбензойных кислот **1.141**, **1.142** были синтезированы аналоги известных

антибактериальных средств фторхинолонового ряда (схема 1.44) [143-146]. Первоначально при взаимодействии хлорангидридов **1.141**, **1.142** с мономалоновым эфиром, активированным через стадию литиирования, образуются кетоэфиры **1.143**. Далее соединения **1.143** последовательно обрабатываются триэтилортоформиатом и этиламином или циклоамином, что приводит к аминометилидензамещенным производным **1.144**, последующая циклизация и гидролиз которых позволяет получить хинолоны **1.145**. Замещение атома фтора в положении 7 соединения **1.145** на соответствующие пирролидины или пиперазины позволяет синтезировать целевые фторхинолоны **1.146**.

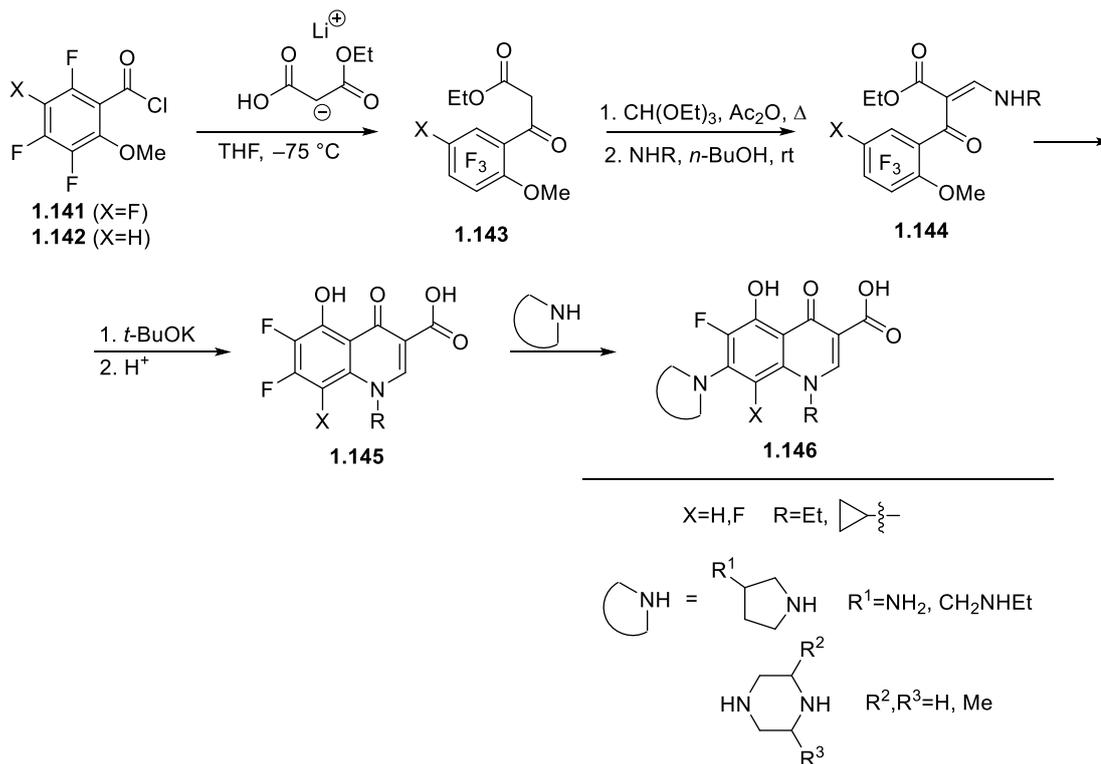


Схема 1.44

В патенте описан схожий метод синтеза фторсодержащих 7-циклоамино-5-гидрокси-1-(оксэтан-3-ил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновых кислот **1.151** на основе хлорангидридов 2-бензилокси-полифторбензойных кислот **1.147** (схема 1.45) [147].

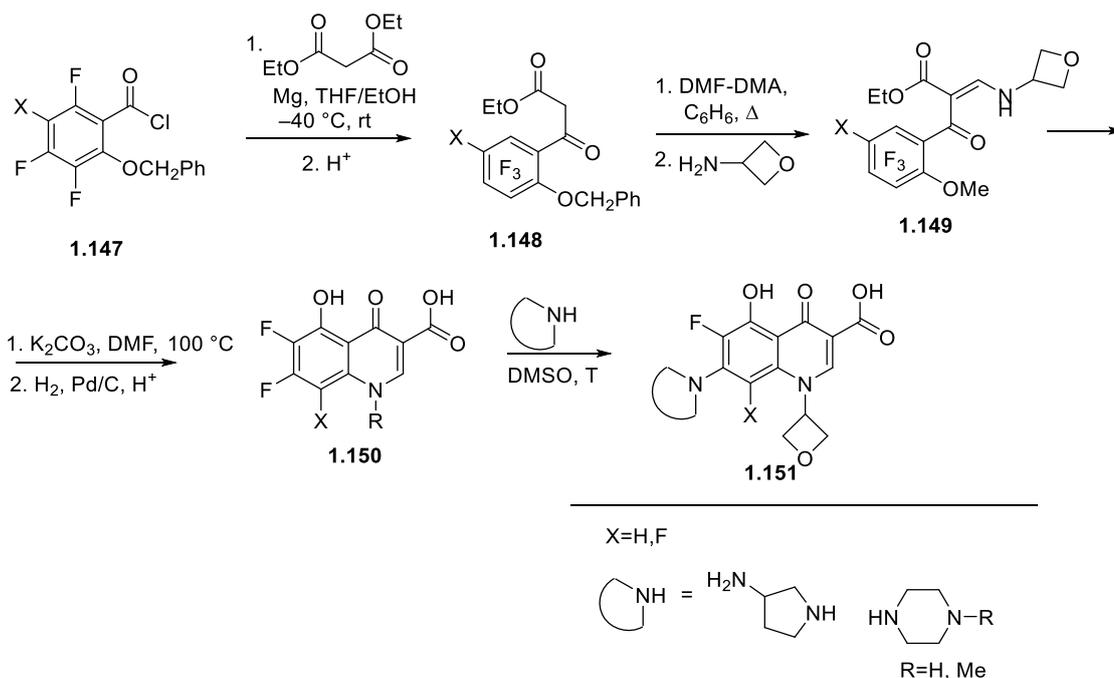


Схема 1.45

Предложен подход к синтезу предшественника *левофлоксацина* **1.155**, базирующийся на взаимодействии хлорангида 2-метокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты **1.152** с этил- (*S,Z*)-3-((1-ацетоксипропан-2-ил)амино)акрилатом **1.153**, приводящем к формированию промежуточного амида, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которого под действием *бис*(триметилсилил)ацетамида (BSA) дает хинолон **1.154**. В результате последующего гидролиза и внутримолекулярного замещения атома фтора в положении 8 соединения **1.154** синтезирована (*S*)-9,10-дифтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-[1,4]оксаино[2,3,4-*ij*]хинолин-6-карбоновая кислота **1.155** (схема 1.46), в которой замещение атома фтора в положении 10 на *N*-метилпиперазиновый остаток приводит к целевому *левофлоксацину* [148-150].

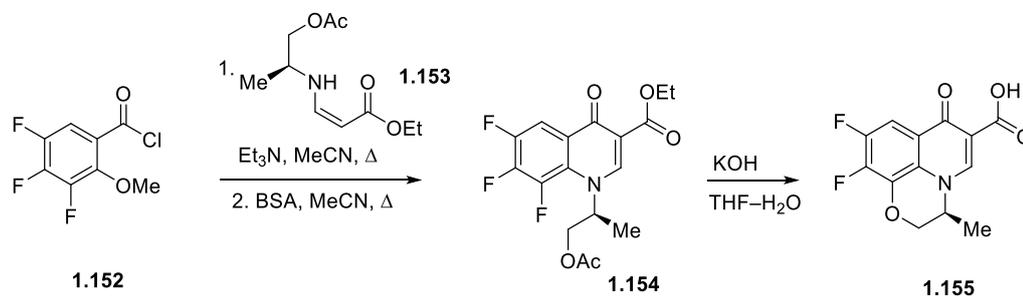
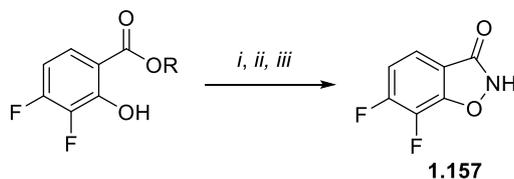


Схема 1.46

В патенте описана циклизация 3,4-дифторсалициловой кислоты **1.16**, происходящая в закрытой виале под действием карбонилдиимдазола (CDI) в ТГФ при 60 °С в течение 20 ч, с образованием 6,7-дифтор-3*H*-бензоксазол-2-она **1.157** с выходом 36% (схема 1.47) [151]. Аналогичный продукт **1.157** получен с более высоким выходом взаимодействием

метилового эфира 3,4-дифторсалициловой кислоты **1.77** с водным гидроксиламином [72, 104, 152, 153] или этилового эфира этой же кислоты **1.156** с гидрохлоридом гидроксиламина [154] и последующей обработкой промежуточных соединения CDI.



1.16 (R = H) - *i*: CDI, THF, Δ (36%)
1.77 (R = Me) - *ii*: 1. водн. $\text{NH}_2\text{-OH}$, диоксан, *rt.* 2. CDI, THF, Δ (88-96%)
1.156 (R = Et) - *iii*: 1. $\text{NH}_2\text{-OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH, диоксан, *rt.* 2. CDI, THF, Δ

Схема 1.47

Запатентован синтез 6,7-дифтор-3-(арил)-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]оксазин-4-онов **1.158** путем циклизации 4,5-дифтор-2-гидрокси-N-(арил)бензамидов **1.94** под действием параформа при кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфо кислоты (*p*-TSA) (схема 1.48) [69, 70, 113].

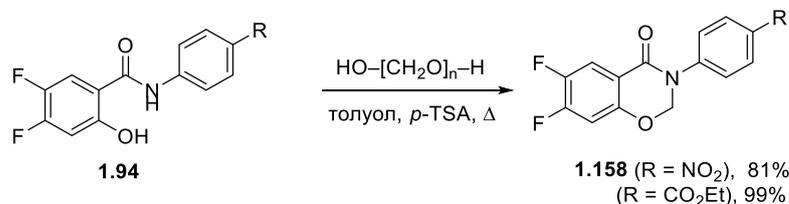


Схема 1.48

Метилвый эфир 3,6-дифторсалициловой кислоты **1.159** использован в качестве исходного реагента для синтеза производных бензоксазепина. Так, взаимодействие эфира **1.159** с 2,4-дихлор-5-нитропиридином **1.160** приводит к метил-2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)окси)-3,6-дифторбензоату **1.161**, который после восстановления нитрогруппы претерпевает внутримолекулярную циклизацию при кипячении в толуоле в присутствии *para*-толуолсульфо кислоты (TsOH) с образованием 3-хлор-6,9-дифторбензо[*f*]пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазепин-10(11*H*)-она **1.162** (схема 1.49) [155].

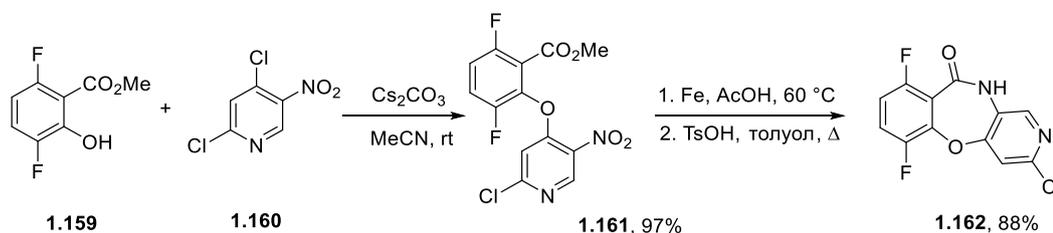


Схема 1.49

При обработке 2-(((2*R*)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метокси)-3-хлор-5,6-дифтор-4-йодбензойной кислоты **1.163** НАТУ в присутствии основания DIPEA в ДМФА при комнатной температуре происходит внутримолекулярная циклизация с образованием

трет-бутил-(12*aR*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата **1.164** (схема 1.50) [156].

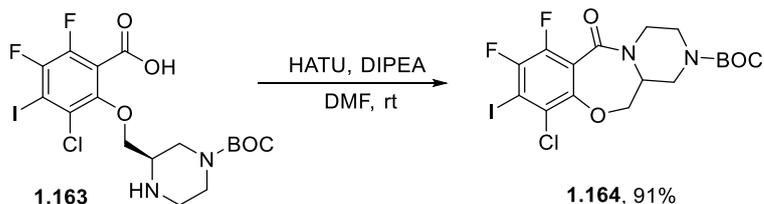


Схема 1.50

Найдена также возможность гетероциклизации 3,5-дифторсалициловой кислоты **1.3** только по карбоксильной функции с сохранением *орто*-гидроксильного заместителя. Такая реакция проведена с *орто*-аминофенолом в условиях микроволнового излучения при 250 °С, в результате чего получен 2-бензоксазол-2-ил-4,6-дифторфенол **1.165** (схема 1.51) [157].

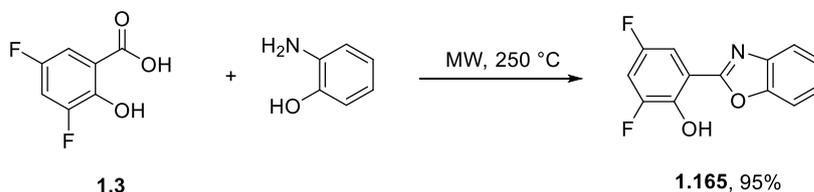


Схема 1.51

O-Алкилирование 3,5-дифтор- **1.3** и 5,6-дифторсалициловой кислоты **1.135** аллилбромидом приводит к образованию эфира **1.167**, затем его амидирование под действием амина **1.168** в присутствии HATU дает амид **1.169**. Внутримолекулярная циклизация соединения **1.169** осуществлена под действием катализатора Граббса (бензилиден[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден]дихлор-(трициклогексилфосфин)рутений), что приводит к макроциклическим производным **1.170**, **1.171** (схема 1.52), которые являются эффективными ингибиторами (IC₅₀ 4.3...9.2 нМ) цистеиновой протеазы Катепсин L, перспективными для терапии широкого круга заболеваний, таких как диабет, атеросклероз, рак, панкреатит и т.д. [158].

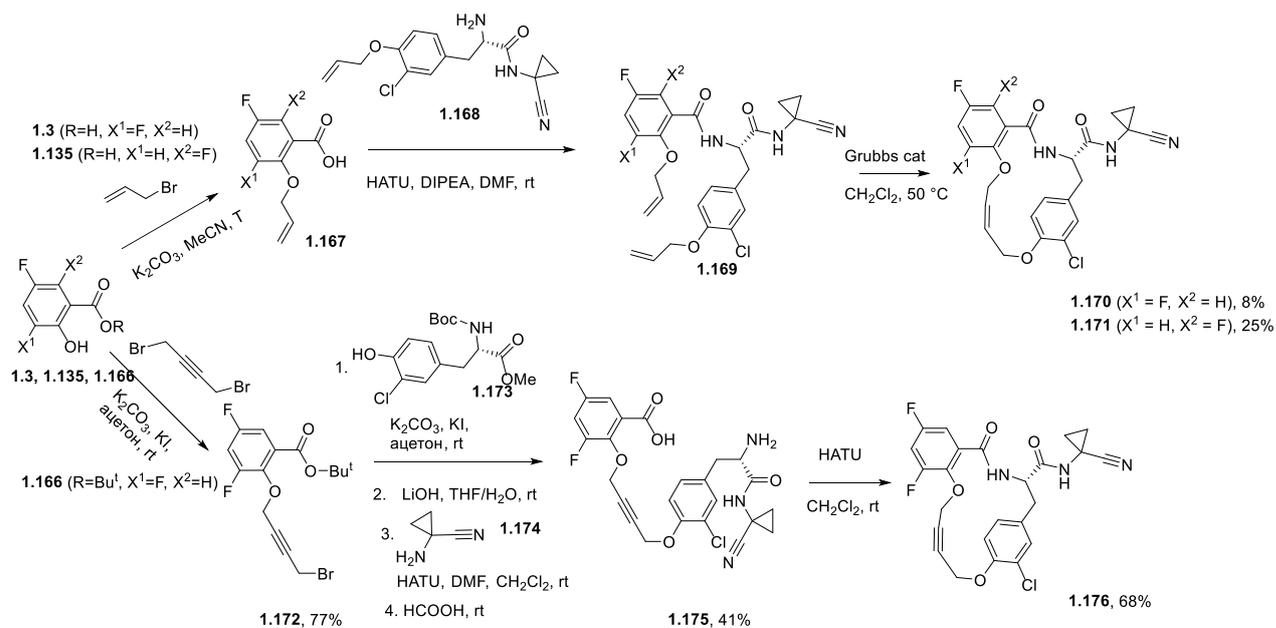


Схема 1.52

Макроцикл **1.176** (схема 1.52) получен также в результате последовательных превращений эфира **1.166** за счет реакции алкилирования 1,4-дибромбут-2-ином с образованием соединения **1.172**. Его обработка фенолом **1.173** и аминоциклопропаном **1.174** приводит к диэфиру **1.175**. Циклизация соединения **1.175** осуществлена под действием HATU, что приводит к целевому циклу **1.176**, обладающему высокими ингибирующими свойствами (IC₅₀=8 нМ, SI=5400) в отношении возбудителя сонной болезни *Trypanosoma brucei* [159].

На основе эфиров **1.177**, **1.178**, **1.189-1.192**, которые могут быть получены из соответствующих дифторсалициловых кислот **1.22**, **1.24**, **1.135**, синтезированы бензоксаборинины **1.183** [160], **1.188** [161], **1.198** [162], **1.200** (схемы 1.53, 1.54) [163-166], обладающие ингибиторными свойствами в отношении β-лактамаз. Так, эфиры **1.177** или **1.178** обрабатывают соответствующим алкеном **1.179**, **1.184**, что приводит к образованию соединений **1.180**, **1.185**, которые затем вводят в реакцию с соответствующим бороном **1.181**, **1.186**, в результате чего образуются соединения **1.182**, **1.187**. Последующая их циклизация и снятие защитных групп приводит к 6,7-дифтор-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[*e*][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоте **1.183** [160] или к динатриевой соли 5,6-дифтор-2,2-дигидрокси-1 α ,7 β -дигидро-1*H*-циклопропра[*c*][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты **1.188** (схема 1.53) [161].

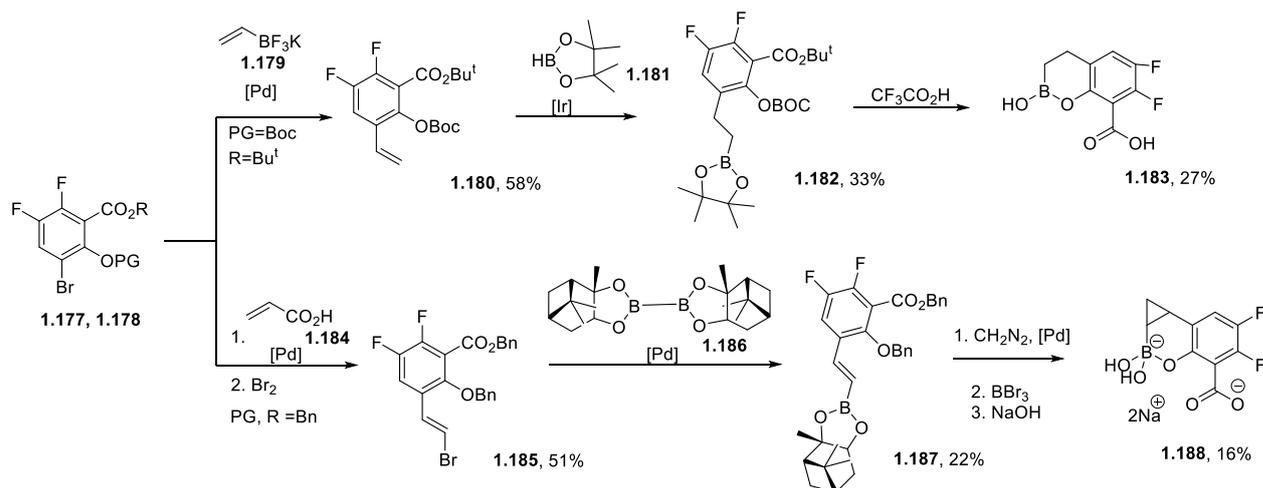


Схема 1.53

Взаимодействием эфиров ПФСК **1.189-1.192** с боронами **1.186** и **1.193** получены производные **1.194**, **1.195**. Для борнозамещенного эфира **1.194** дополнительно наращивают длину алкильной цепи и превращают в эфир **1.195**. Для соединения **1.195** проводят реакцию Матессона и получают полупродукт **1.196**. Дальнейшее взаимодействие соединения **1.196** с 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиолом **1.197** или амидами **1.199**, а также последующая циклизация и стадия снятия защитных групп, приводит к дифторсодержащим 3-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновым кислотам **1.198** [162] или к 3-амидо-2-гидрокси-дигидро-2H-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновым кислотам **1.200** (схема 1.54) [163-166].

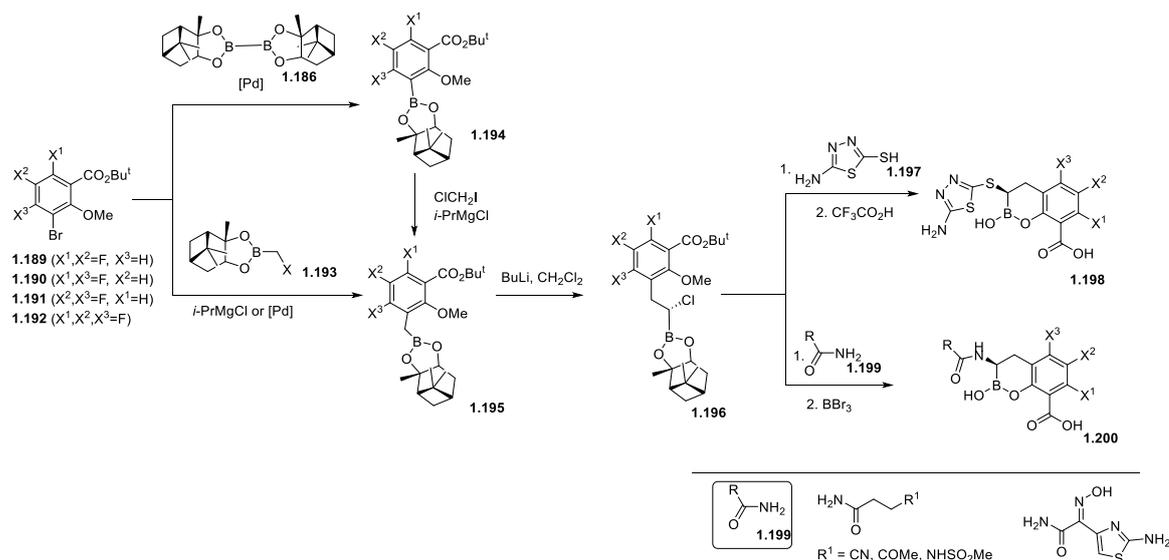


Схема 1.54

В патенте [167] описан способ получения новых антибиотиков тетрациклинового ряда **1.204** на основе 4,5-дифтор-2-метоксибензойной кислоты **1.106** (схема 1.55). Для этого первоначально произведено метилирование кислоты **1.106**, последующая этерификация и защита гидроксильной группы бензильным остатком с образованием фенил-6-(бензилокси)-3,4-дифтор-2-метилбензоата **1.201**. Далее на основе эфира **1.201** синтезирован интермедиат **1.202** за счет введения аминотилиденового остатка в положение 5. Последующая цепочка превращений включает в себя взаимодействие соединения **1.202** с циклическим еноном **1.203**, введение аминной функции, гидролиз и снятие защитных групп, что приводит к целевым гетероциклам **1.204**.

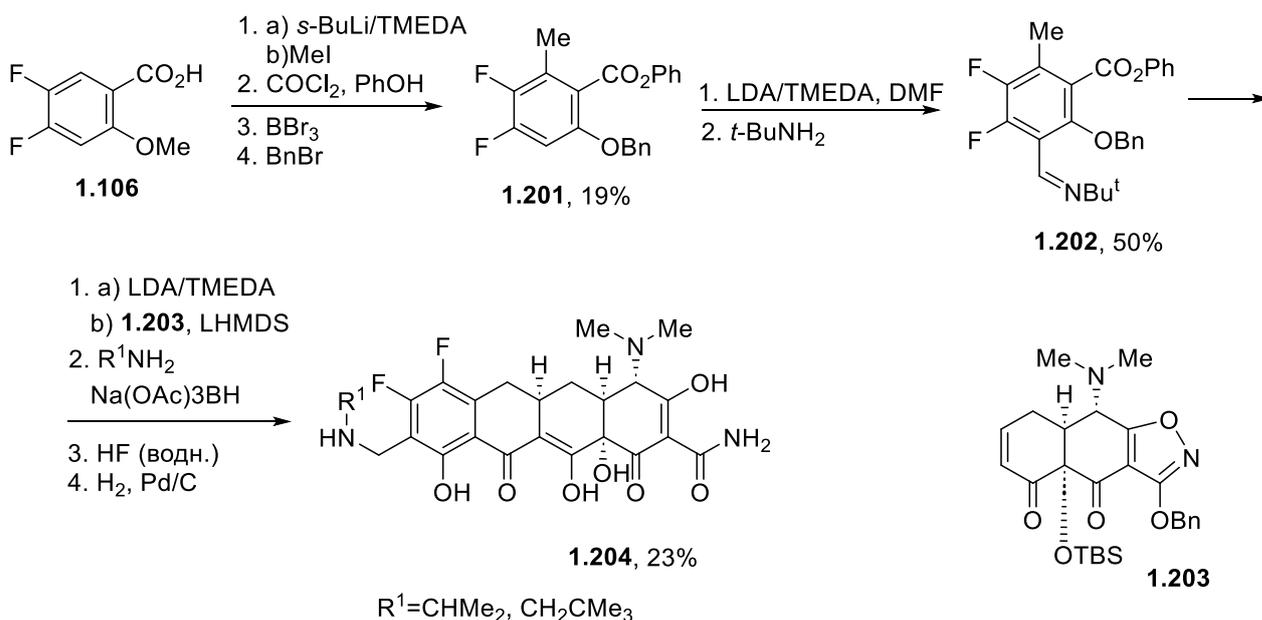


Схема 1.55

1.3 Выводы к главе 1

Анализ литературных данных показывает, что интерес к химии полифторсалицилатов возрастает с каждым годом. При этом до сих пор отсутствует универсальный метод синтеза ПФСК. Вместе с тем прослеживается тенденция увеличения потребности в производных полифторсалицилатов, поскольку в представленных литературных данных существенную долю занимают патенты, которые, зачастую, имеют характер биологической направленности. Это свидетельствует о перспективности поиска и создания на основе полифторсалицилатного ядра новых физиологически активных веществ и лекарственных препаратов. При этом в область предполагаемого интереса попадает разработка антибактериальных, противопаразитарных, антимикотических, противоопухолевых агентов, а также ингибиторов специфических рецепторов и ферментов, ответственных за развитие широкого ряда заболеваний. Нельзя не отметить большие

возможности производных полифторсалицилатов при их применении в качестве агрохимикатов, особенно, гербицидов и фунгицидов.

В плане химических трансформаций *ПФСК* и их производные обладают большими синтетическими возможностями по сравнению с салицилатами, не содержащими атомы фтора, поскольку их превращения могут проходить не только с участием карбоксильной и/или гидроксильной группы с генерированием производных простых и сложных эфиров, а также амидов, но и по фторароматическому ядру с нуклеофильным замещением атомов фтора. При этом данные о нуклеофильном замещении носят единичный характер, хотя осуществление этого маршрута может способствовать введению различных, в том числе фармакоформных, остатков в ароматический цикл.

Помимо этого, полифторсалицилаты зарекомендовали себя удобными синтон-блоками для конструирования ряда бензоаннелированных гетероциклов: бензоксазинов, бензоксазолов, бензофуранов, бензоксазепинов, хроменов, флавонов и т.д. При этом виден крен в сторону получения окса- и оксаазагетероциклов, из азагетероциклов были синтезированы только хинолоны.

Полифторсалицилатное ядро должно обладать комплексообразующей способностью, что может представлять интерес для специалистов, работающих в области координационной и аналитической химии. Данных о металлокомплексах на основе полифторсалицилатов в литературе не обнаружено.

Таким образом, прежде всего необходимо разработать удобные и эффективные методы синтеза *ПФСК*, исследовать их химические трансформации как по карбоксильной и гидроксильной группе, так и с участием фторароматического ядра, а также изучить их комплексообразующие свойства с целью создания новых перспективных биоактивных соединений.

Глава 2. Обсуждение результатов

В главе 2 представлены результаты по разработке универсального метода синтеза и исследованию химических свойств *ПФСК* и их производных, а также данные по биологическим свойствам синтезированных соединений.

2.1 Синтез *ПФСК*

Литературный обзор показал, что самым перспективным подходом к синтезу тетрафторсалициловой кислоты является найденное ранее в ЛФОС ИОС УрО РАН селективное нуклеофильное замещение *орто*-атома фтора в коммерчески доступной пентафторбензойной кислоте под действием метилата магния [79, 80]. При этом для получения 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2.2a** реакцию метоксилирования пентафторбензойной кислоты **2.1a** проводили при нагревании с метилатом магния в диглиме при 100 °С в течение 2 ч (схема 2.1). Дальнейшее увеличение температуры и времени реакции приводило к образованию дизамещенного побочного продукта – 2,6-диметокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты **2.3a**, которая при нагревании при 130 °С в течение 4 ч становилась основным продуктом. Целевая тетрафторсалициловая кислота **2.4a** была получена гидролизом кислоты **2.2a** *in situ* под действием 48%-ного раствора HBr. Однако существенным недостатком этой методики являлся низкий выход (42%) кислоты **2.4a**. В связи с этим в настоящей работе данный метод был усовершенствован, а также было опробовано его применение для получения других *ПФСК*.

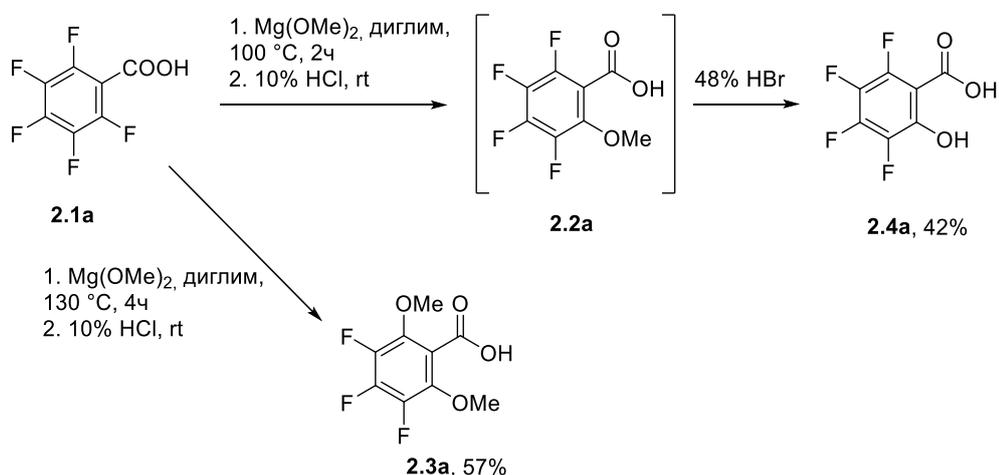


Схема 2.1

Для более эффективного получения тетрафторсалициловой кислоты **2.4a** были отработаны оптимальные условия проведения *орто*-монометоксилирования пентафторбензойной кислоты **2.1a** с использованием различных соотношений метилата магния в слабополярном растворителе (таблица 2.1), выбор которого обусловлен необходимостью снижения нуклеофугности фтора для предотвращения образования *пара*-замещенного изомера, а также дизамещенного продукта. В то же время использование

слабополярного растворителя приводит к необходимости проведения процесса при высоких температурах. Для облегчения выделения и очистки целевого продукта предпочтительно, чтобы растворитель плохо смешивался с водой. Отметим, что ранее для этих целей использовался высококипящий диглим [80]. Такому набору требований к растворителю для метоксилирования наиболее полно соответствует толуол, поскольку он имеет относительно высокую температуру кипения (110 °С), слабую полярность (ϵ 2.4) и низкую смешиваемость с водой (0.52 г/л) [168]. Кроме того, этот растворитель легко регенерируется для повторного использования в реакции метоксилирования. В связи с этим мы сосредоточились на использовании толуола в качестве растворителя для *орто*-монометоксилирования кислоты **2.1a**. Соотношение метилата магния к кислоте **2.1a** варьировалось от 1 до 12 молярных эквивалентов. Результаты оптимизации представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Оптимизация условий для *орто*-монометоксилирования кислоты **2.1a**

Растворитель	Mg(OMe) ₂ , экв	Соотношение смеси, в % (по данным спектроскопии ЯМР ¹⁹ F в CDCl ₃)		
		Соединение 2.1a	Соединение 2.2a	Соединение 2.3a
Диглим	12	0	25	75
Толуол	12	0	15	85
	5	2	35	63
	3	12	63	25
	2.5	14	76	10
	2	26	65	8
	1	51	46	3

Оптимальными условиями для селективного *орто*-монозамещения атома фтора в пентафторбензойной кислоте **2.1a** и образования 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2.2a** оказалось кипячение 1 экв. кислоты **2.1a** с 2.5 экв. метилата магния в толуоле (схема 2.2, таблица 2.1) [169]. Однако в этих условиях невозможно было получить продукт **2.2a** в чистом виде из-за неполной конверсии исходной кислоты **2.1a**. Все попытки разделить соединения **2.1a** и **2.2a** не увенчались успехом из-за их совместной кристаллизации, поскольку кислоты **2.1a** и **2.2a** имеют схожую природу. Попытки достичь полного превращения пентафторбензойной кислоты **2.1a** путем добавления большего количества (от 3 до 5) эквивалентов метилата магния привели к замещению обоих *орто*-атомов фтора в кислоте **2.1a** и увеличению выхода *орто*-дизамещенного продукта **2.3a** (таблица 2.1).

Для эффективного выделения и очистки кислоты **2.2a** реакционная смесь, полученная при использовании 2.5 экв. метилата магния, была обработана тионилхлоридом или пентахлоридом фосфора с последующей фракционной перегонкой и разделением образовавшихся хлорангидридов 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2.5a** и

пентафторбензойной кислоты **2.5b** (схема 2.2). Гидролиз хлорангирида **2.5a** в 48%-ном растворе НВг приводит к тетрафторсалициловой кислоте **2.4a**. В результате нам удалось увеличить общий выход кислоты **2.4a** с помощью этой оптимизации с 42% до 65% по сравнению с предыдущими результатами [80] и вернуть ~10–12% исходной кислоты **2.1a** путем гидролиза пентафторбензоилхлорида **2.5b**. Аналитически чистый образец 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2.2a** был получен гидролизом хлорангирида **5.5a** под действием 20%-ного раствора NaOH.

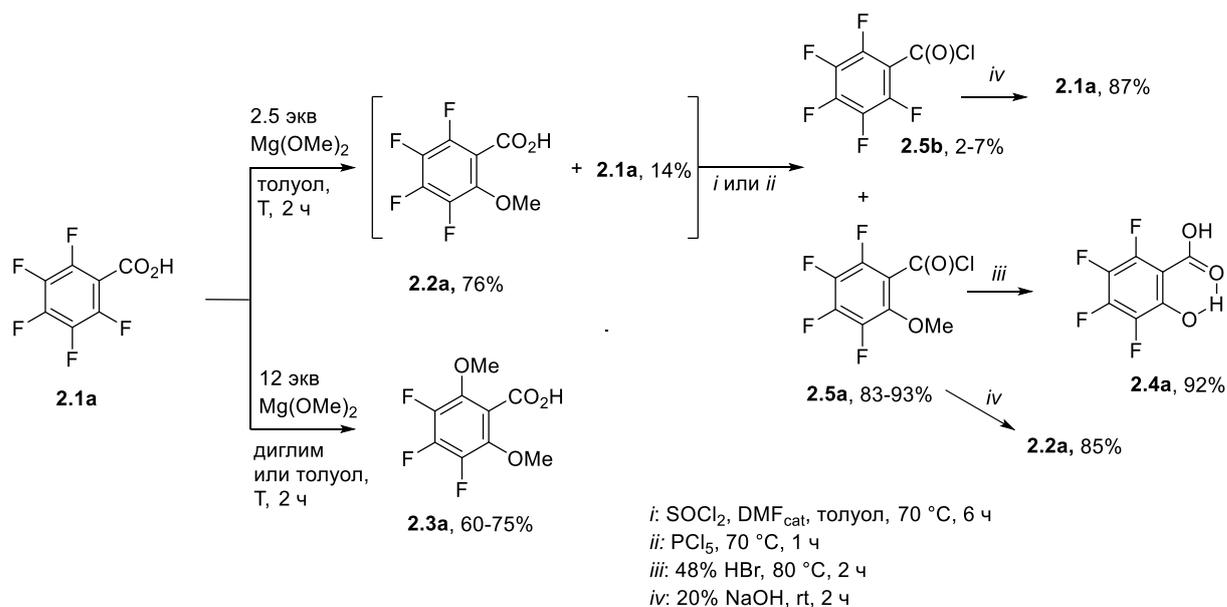


Схема 2.2

Разработанный подход применен для селективного *орто*-мометоксилирования 2,3,4,5-тетрафтор-, 2,3,4-трифтор- и 2,3,5-трифторбензойных кислот **2.1b-d**, содержащих только один атом фтора в *орто*-положении в отличие от пентафторбензойной кислоты **2.1a**, что значительно упрощает метод синтеза соответствующих 3,4,5-трифтор-, 3,4-дифтор- и 4,5-дифторсалициловых кислот **2.4b-d**. Найдено, что кислоты **2.1b-d** при кипячении в толуоле (или диглиме) взаимодействуют с 4 экв. метилата магния с образованием 2-метокси-3,4,5-трифтор-, 2-метокси-3,4-дифтор- и 2-метокси-4,5-дифторбензойных кислот **2.2b-d** с высокими выходами. Использование 4 экв. метилата магния оказалось достаточным для полной конверсии исходных реагентов **2.1b-d**. Последующий гидролиз кислот **2.2b-d** в 48%-ном растворе НВг позволил получить 3,4,5-трифтор-, 4,5-дифтор- и 3,4-дифторсалициловые кислоты **2.4b-d** с почти количественными выходами (схема 2.3).

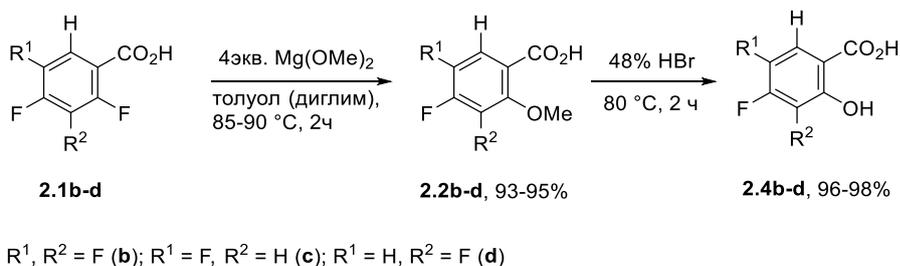


Схема 2.3

Предложенный метод синтеза три- и дифторсалициловых кислот **2.4b-d** является отличной альтернативой карбоксилированию три- и дифторфенолов [57-64]. Данный подход отличает простота процесса, высокие выходы целевых кислот **2.4b-d** (общий выход более 90%) и использование коммерчески доступных полифторбензойных кислот.

Синтез 3,5,6-трифторсалициловой кислоты **2.4e** осложняется выбором условий для селективного *орто*-метоксилирования из-за образования *орто*-диметоксизамещенного побочного продукта **2.3e** (схема 2.4). Реакция 1 экв. 2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2.1e** и 2.5 экв. метилата магния в кипящем толуоле не привела к эффективной конверсии исходных реагентов по сравнению с предыдущими результатами для кислоты **2.1a** (схема 2.2). Очевидно, это связано с плохой растворимостью промежуточной магниевой соли кислоты **2.1e** в толуоле. Увеличение количества $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (5 экв.) и времени кипячения (8 ч) позволило нам получить смесь кислот **2.1e**, **2.2e**, **2.3e**, в которой преобладала целевая кислота **2.2e** (таблица 2.2). Однако наилучшими условиями для полного превращения кислоты **2.1e** с более селективным образованием 2-метокси-3,5,6-трифторбензойной кислоты **2.2e** было кипячение в диглиме с 3.5 экв. метилата магния. Контроль реакции осуществляли методом спектроскопии ЯМР ^{19}F .

Далее реакционную смесь обрабатывали пентахлоридом фосфора с последующей фракционной перегонкой и отделением полученного хлорангидрида 2-метокси-3,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2.5e** (схема 2.4), гидролиз которого в 48%-ном растворе HBr позволил получить 3,5,6-трифторсалициловую кислоту **2.4e**.

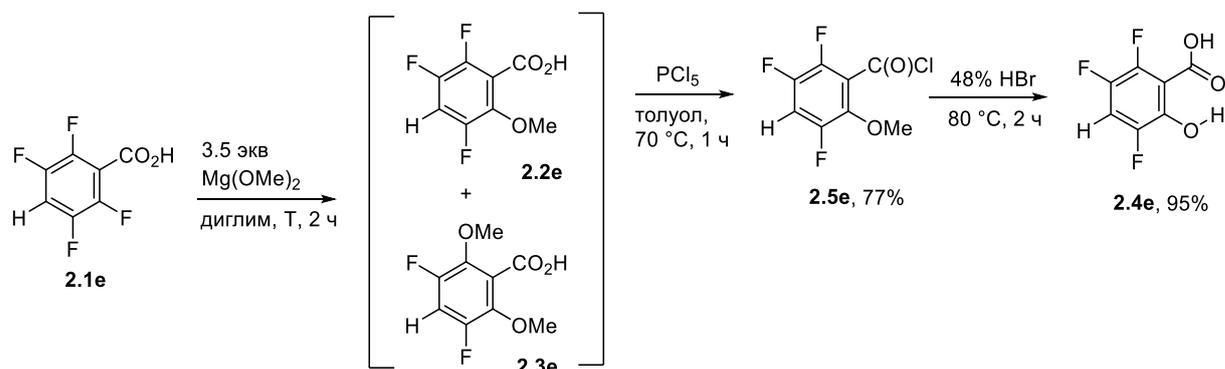


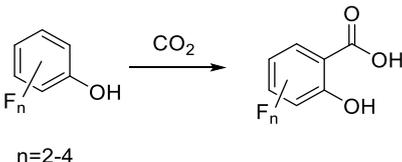
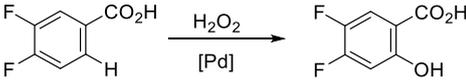
Схема 2.4

Таблица 2.2 – Оптимизация условий для *орто*-монометоксилирования кислоты **2.1e**

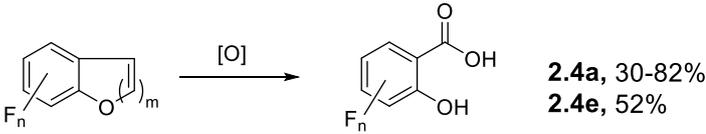
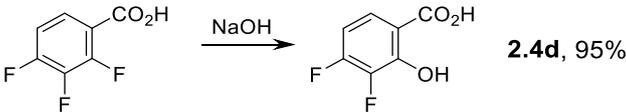
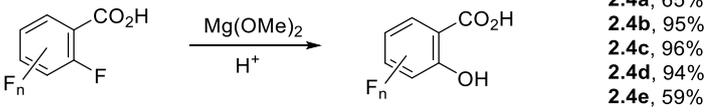
Растворитель	Mg(OMe) ₂ , экв.	Соотношение смеси, в % (по данным спектроскопии ЯМР ¹⁹ F в CDCl ₃)		
		Соединение 2.1e	Соединение 2.2e	Соединение 2.3e
Толуол	2.5	90	10	0
	3.5	60	30	10
	5	8	77	15
Диглим	2.5	15	70	15
	3.5	0	81	19

Сравнение описанных в литературе и разработанных нами методов синтеза *ПФСК* представлено в таблице 2.3, из которой очевидно преимущество нашего подхода вследствие дешевых и разнообразных исходных полифторбензойных кислот, простоты аппаратного оформления и высоких выходов целевых продуктов, особенно из реакций моно-*орто*-фторсодержащих бензойных кислот.

Таблица 2.3 – Сравнительный анализ методов синтеза *ПФСК* **2.4a-e**

Методы синтеза <i>ПФСК</i> , описанные в литературе	
Карбоксилирование через литийорганические соединения [52-58]	
Общая схема синтеза	 <p style="text-align: center;">n=2-4</p> <p>2.4a, 83% 2.4b, 61% 2.4c, 83% 2.4d, 87% 2.4e, 57-83%</p>
Достоинства	Хорошие выходы
Недостатки	Использование труднодоступных и дорогих полифторфенолов (стоимость 1г достигает 380 \$) Низкотемпературный синтез, сложное аппаратное оформление Многостадийный процесс (выходы указаны для последней стадии) Пожароопасная стадия образования полифторфеноллития Потеря региоселективности (с уменьшением количества атомов фтора в фенильном кольце)
Селективное Pd-катализируемое <i>орто</i> -гидроксилирование [65]	
Общая схема синтеза	 <p>2.4c, 73%</p>
Достоинства	Одностадийный синтез Хорошие выходы
Недостатки	Ограничение по исходным полифторбензойным кислотам, которые должны иметь <i>орто</i> -атом водорода. Данный метод применяли только для синтеза дифторсалициловых кислот Использование дорогостоящего катализатора

Продолжение таблицы 2.3

Окисление бензоаннелированных оксагетероциклов [90-94]	
Общая схема синтеза	
Достоинства	нет
Недостатки	Сложное выделение целевых продуктов Низкие или средние выходы Наработка исходных полифторхромонов или кумаронов
Нуклеофильное замещение <i>орто</i> -атома фтора щелочью [66-68]	
Общая схема синтеза	
Достоинства	Высокие выходы
Недостатки	Единственный пример Ограничение по исходным полифторбензойным кислотам Низкая селективность процесса при увеличении количества атомов фтора Сложность выделения (из высококипящего растворителя) Плохая воспроизводимость при попытке повторения синтеза
Метод синтеза ПФСК, представленный в данной работе	
Нуклеофильное замещение <i>орто</i> -атома фтора под действием метилата магния [79, 80, 169, 170]	
Общая схема синтеза	
Достоинства	Коммерчески доступные исходные полифторбензойные кислоты (стоимость 1 г менее 0.8\$) Простота аппаратного оформления Легкость выделения Высокие выходы целевых продуктов

Строение ПФСК **2.4a-e** подтверждено методами ИК и ЯМР спектроскопии, а также элементным анализом (ЭА), совпадающими с литературными данными [80] (для **2.4a**), [55, 57, 68] (для **2.4b-e**).

Выполнен рентгеноструктурный анализ (РСА) тетрафторсалициловой кислоты **2.4a** (рисунок 2.1, CCDC 1447869). Установлено, что в молекуле **2.4a** реализуется внутримолекулярная водородная связь (ВВС) между атомом водорода гидроксильной

группы и атомом кислорода карбонильной группы $\text{H1}\cdots\text{O1}$ 1.71(4) Å. Эта же связь в нефторированном аналоге имеет несколько большее значение – 1.85(4) Å [171]. В кристалле молекулы **2.4a** существуют в виде димеров, связанных в цепочки посредством межмолекулярных водородных связей (МВС) [димеры: $\text{O1}\cdots\text{H2}^*$, $\text{H2}\cdots\text{O1}^*$ 1.81(3) Å, 1,81(2) Å, цепочки: $\text{O2}\cdots\text{H1}^{**}$ 2.44(2) Å (рисунок 2.1)] аналогично нефторированному аналогу [171].

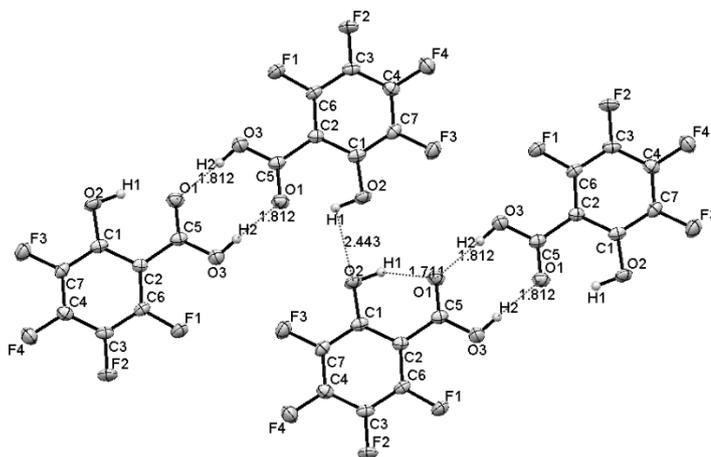


Рисунок 2.1 – Молекулярная структура соединения **2.4a** по данным РСА

Таким образом, предложен удобный универсальный подход к синтезу *ПФСК* с различным количеством и положением атомов фтора, базирующийся на нуклеофильном *орто*-монозамещении атома фтора метилатом магния в коммерческих полифторбензойных кислотах. Разработка такого метода делает *ПФСК* доступными реагентами для последующих химических модификаций.

2.2 Химические модификации *ПФСК* по карбоксильной и гидроксильной группам

Проведен синтез полифторированных аналогов известных лекарственных средств салицилового ряда на основе химических модификаций *ПФСК 2.4a-e* по карбоксильным и гидроксильным группам. Так, обработкой кислот **2.4a,b** гидроксидом натрия получены водорастворимые натриевые соли **2.6a,b** (схема 2.5). Использование в реакциях кислот **2.4a,b,d** 100-кратного избытка метанола позволило получить метиловые эфиры **2.7a,b,d** (аналоги препарата *метилсалицилат*) с выходами 75–95% (схема 2.5). В этих условиях по данным тонкослойной хроматографии (ТСХ) происходит полная конверсия исходных кислот **2.4a,b,d**. Этил-2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоат **2.8a** был описан ранее [53, 54]. Однако у авторов были некоторые сложности во время проведения синтеза и выделения эфира **2.8a** из-за неполного превращения исходной кислоты **2.4a**, при этом выход эфира **2.8a** составил не более 75%. Нами синтезированы этиловые эфиры тетрафтор-, трифтор- и дифторсалициловых кислот **2.8a-c** с выходами 77–93% (схема 2.5) за счет использования 100-кратного избытка этанола в реакции с полифторсалициловыми кислотами **2.4a-c**.

Проведение реакции в микроволновом реакторе «СЕМ Discover» в закрытых виалах значительно сократило время синтеза с 15 до 2 ч, что повысило выход до 95%.

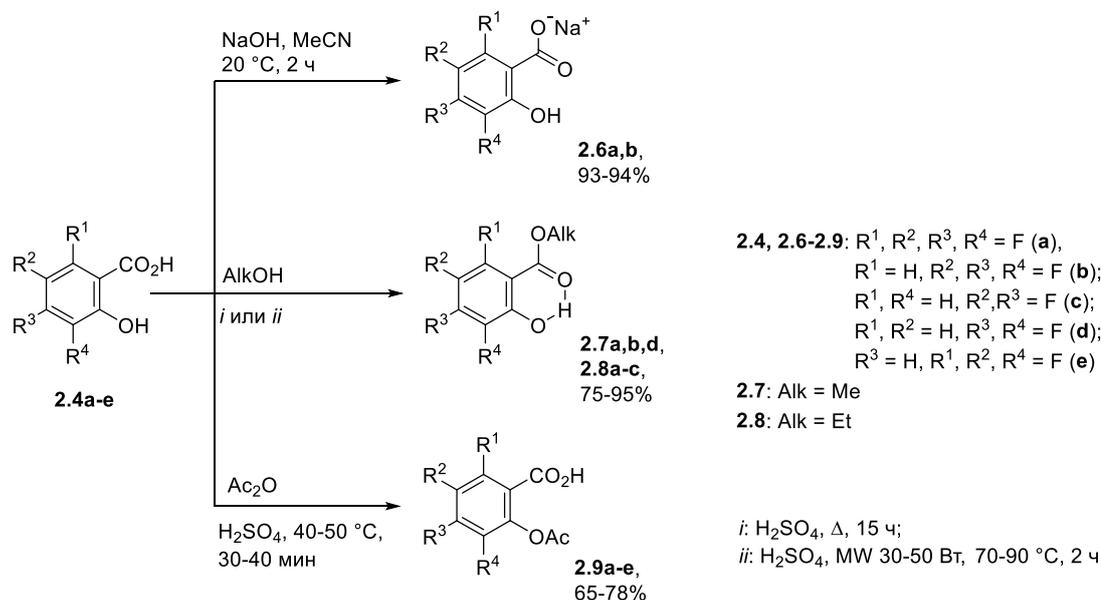


Схема 2.5

Полифторированные аналоги *аспирина* **2.9a-e** были синтезированы ацилированием *ПФСК* **2.4a-e** при нагревании в уксусном ангидриде в течение 30–40 мин (схема 2.5). Нам удалось повысить выход полученного ранее тетрафторированного аналога аспирина **2.9a** [90] с 53% до 65% за счет снижения температуры проведения реакции.

Таким образом, модификацией *ПФСК* **2.4a-e** по карбоксильной и гидроксильной функциям была получена практически вся линейка фторсодержащих аналогов клинически используемых препаратов ряда *Sal*.

2.3 Изучение свойств *ПФСК* и их эфиров

2.3.1 Определение кислотных свойств *ПФСК* и их эфиров

Мы исследовали кислотные свойства *ПФСК* **2.4a-d**, 2-метокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты **2.2b** и метил-3,4,5-трифторсалицилата **2.7b**, для этого были определены их константы диссоциации (pK_a) с помощью метода потенциометрического титрования. Исследования проводились в смеси ДМСО : H_2O в соотношении 1 : 1, так как соединения плохо растворимы в воде. Константы диссоциации определяли по кривым титрования, построенным в виде функции pH в зависимости от добавленного объема титрующего раствора $V_{титр}$. Электродная система состояла из индикаторного (стеклянного) электрода и электрода сравнения (хлорсеребряного). Исследования проведены в УрФУ им. Б.Н. Ельцина (группа д.х.н. Козициной А.Н.). Примеры кривых титрования для кислот **2.4b** и **2.4c** приведены на рисунке 2.2. Найденные значения pK_a для соединений **2.4a-d**, **2.2b**, **2.7b** представлены в таблице 2.4.

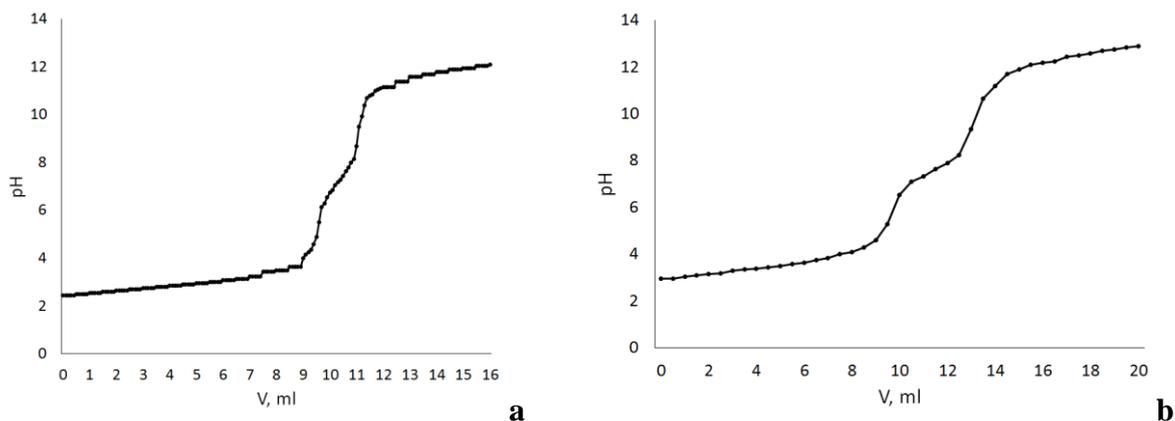


Рисунок 2.2 – Кривые титрования 3,4,5-трифторсалициловой **2.4b** (а) и 4,5-дифторсалициловой **2.4c** (b) кислот

Измерения показали, что *ПФСК* **2.4a-d** имеют примерно одинаковую кислотность; при этом 3,4,5-трифторсалициловая кислота **2.4b** является немного более кислой, а 4,5-дифторзамещенный аналог **2.4c** имеет наименьшую кислотность (таблица 2.4). Следует отметить, что присутствие атомов фтора практически не увеличивало кислотность *ПФСК* **2.4a-d** по сравнению с *Sal*. Сходные значения pK_a фторированных соединений **2.4a-d** и *Sal* можно объяснить двойной электронной природой атомов фтора, поскольку они обладают как отрицательным индуктивным эффектом, так и электронодонорным мезомерным эффектом [172].

Таблица 2.4 – Константы кислотности полифторсалицилатов **2.4a-d**, **2.2b**, **2.7b** в смеси ДМСО : H₂O

№	Соединение	Структурная формула	pK_a
1	2.4a		3.1
2	2.4b		2.9
3	2.4c		3.5
4	2.4d		3.2
5	2.2b		4.75
6	2.7b		8.0
7	<i>Sal</i>		3.05 (наши данные) 2.97 (в воде) [173] 4.59 (80% ДМСО) [174]

Обнаружено, что кислота **2.4b**, имеющая гидроксильную группу, соседнюю с карбоксильной группой, проявляет большую кислотность по сравнению с *ortho*-

метоксизамещенным аналогом **2.2b**. Очевидно, это происходит из-за стабилизирующего действия ВВС на образующийся анион [173]. Метил-3,4,5-трифторсалицилат **2.7b**, имеющий только гидроксильную группу, проявляет слабую кислотность.

2.3.2 Оценка биологической активности ПФСК и их эфиров

Учитывая богатый потенциал *Sal* и ее производных для создания биоактивных соединений, мы исследовали наиболее ожидаемые виды физиологической активности синтезированных фторированных аналогов.

Исследования острой токсичности, анальгетической и противовоспалительной активности, а также эксперименты по ингибированию ЦОГ-1 для полученных полифторсалицилатов проведены в ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» (группа к.х.н. Красных О.П.).

2.3.2.1 Острая токсичность ПФСК и их эфиров

Острую токсичность соединений оценивали на мышах линии CD-1 при внутрибрюшинном (в/бр) введении. Процедуру проводили в соответствии с рекомендациями «OECD Guideline 423: Acute oral toxicity» (Paris: OECD 2001) и на основе руководства по доклиническому изучению лекарственных средств [175]. Соединения вводили в дозе 50–300 мг/кг трем животным однократно, внутрибрюшинно, в виде взвеси в 1% крахмальной слизи. Далее животные находились под наблюдением в течение 14 дней. Полученные данные (таблица 2.5) позволяют сделать вывод, что значения LD₅₀ для большинства синтезированных производных полифторсалицилатов должны находиться в диапазоне 100–300 мг/кг. Общая острая токсичность фторированных производных оказалась выше, чем токсичность *AcSal*. При этом дифторзамещенные производные несколько менее токсичны, чем три- и тетрафторзамещенные.

2.3.2.2 Противовоспалительная активность ПФСК и их эфиров

Sal и ее производные, как известно, обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, поэтому нами в первую очередь оценены эти виды активности синтезированных фторированных производных.

Для оценки противовоспалительной активности полученных полифторсалицилатов использовали модель отека задней лапы крыс, индуцированного каррагинаном. Измерения объема лапы проводили на 1-й, 3-й и 5-й час после инъекции каррагинана. Найдено, что введение синтезированных соединений в дозах 25 или 50 мг/кг приводит к различным эффектам в разные моменты времени (таблица 2.5). Для большинства соединений реакция в течение первого часа не наблюдается (данные не представлены), однако отчетливо проявляется при измерении на 3-м и/или 5-м часах.

Таблица 2.5 – Оценка биологической активности ПФСК и их эфиров *in vivo*

Соединение	Противовоспалительная активность: уменьшение отёка, %		Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, %	Острая токсичность: доза, мг/кг (выживаемость, %)
	после 3 ч	после 5 ч		
2.2a	53.8 ^{a, **}	46.9 ^{a, *}	100.8	150 (80), 300 (0) ^{§§}
2.2b	40.0 ^{b, **}	30.0 ^{b, *}	73.2	50 (100), 150 (80), 300 (0) ^{§§}
2.4a	н.а. ^a 64.0 ^{b, ****}	33.1 ^{a, **} 56.5 ^{b, ****}	143.2	75 (66), 300 (0) [§]
2.4b	46.7 ^{b, ***}	46.9 ^{b, ****}	178.1	150 (80), 300 (0) [§]
2.4c	н.а. ^a	н.а. ^a	н.а.	100 (66) 150 (66), 300 (33) [§]
2.4d	н.а. ^a	н.а. ^a	60.6	100 (100), 150 (66), 300 (33) [§]
2.4e	47.0 ^{a, **}	41.7 ^{a, *}	60.3	150 (66) [§]
2.6b	н.а. ^b	н.а. ^b	66.8	150 (66) [§]
2.7a	н.а. ^b	н.а. ^b	н.а.	50 (100), 150 (90), 300 (0) ^{§§}
2.7b	40.3 ^{b, *}	н.а. ^b	н.т.	100 (100), 150 (100), 300 (0) ^{§§}
2.9a	42.9 ^{a, *} 65.6 ^{b, ****}	56.8 ^{a, *} 45.1 ^{b, **}	83.2	50 (100), 150 (80), 300 (0) ^{§§}
2.9b	н.а. ^b	н.а. ^b	71.2	50 (100), 150 (70), 300 (0) ^{§§}
2.9c	н.а. ^a	35.3 ^{a, *}	98.8	300 (33) [§]
2.9d	н.т.	н.т.	н.а.	150 (100) [§]
2.9e	37.3 ^{a, **}	32.7 ^{a, **}	86.5	н.т.
<i>AcSal</i>	30.6–56.2 ^a	29.4–44.9 ^a	57.9±17.0 ^{a, b}	100 (100), 150 (100), 300 (33) [§] . 179.6 (109.1–295.5) мыши (в/бр) [176]
ДКФ	64.4±9.8 ^{a, r}	54.4±3.1 ^{a, r}	56.0–102.3 ^{a, d}	LD ₅₀ 74, мыши (в/бр) [177]

н.т. – не тестировалось; н.а. – неактивно;
^a в дозе 25 мг/кг; ^b в дозе 50 мг/кг; ^в среднее для 6 различных независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^r среднее для 4 различных независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^d интервал значений, полученных в 6 различных экспериментах;
* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; **** p < 0.0001;
[§] серия экспериментов с 3 мышами в группе; ^{§§} серия экспериментов с 10 мышами в группе;
в/бр – внутривентральное введение

Анализ противовоспалительного действия показал, что дифторсалициловые кислоты **2.4c,d** неактивны в обеих временных точках (3-й и 5-й час) в дозе 25 мг/кг, тогда как 3,5,6-трифторсалициловая кислота **2.4e** в этой дозе показала активность на уровне препарата сравнения *AcSal*. В отличие от этого изомерная 3,4,5-трифторсалициловая кислота **2.4b** способна подавлять воспаление только в большей дозе при 50 мг/кг. Тетрафторсалициловая кислота **2.4a** вызывала умеренное угнетение воспаления в дозе 25 мг/кг на 5-м часу, но в дозе 50 мг/кг она была активна в обеих временных точках.

Функционализация карбоксильной группы во фторированных салициловых кислотах привела к потере активности (кислота **2.4a** против эфира **2.7a** или кислота **2.4b** против соли **2.6b**), за исключением данных на 3-й час для эфира **2.7b**, который выявил умеренную противовоспалительную активность при 25 мг/кг. Напротив, присутствие метоксильного заместителя в соединении **2.2a** приводит к значительному усилению противовоспалительного действия, но в случае трифторсалициловой кислоты **2.4b** наблюдалось небольшое ослабление этого эффекта для соединения **2.2b**.

O-Ацетилирование гидроксильной функции привело к повышению противовоспалительного действия тетрафтор- и 4,5-дифторацетилсалициловых кислот **2.9a**, **2.9c** по сравнению с соответствующими фторсалициловыми кислотами **2.4a** и **2.4c**. Однако оно вызывало полную потерю или ослабление активности в случае трифторацетилсалициловых кислот **2.9b**, **2.9e** в отличие от кислот **2.4b**, **2.4e**.

Таким образом, показано, что ряд полифторсалицилатов **2.2a**, **2.4e**, **2.9a,e** обладает противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием *AcSal*, но меньшей, чем эффект диклофенака. При этом самое высокое действие показала 2-метокситетрафторбензойная кислота **2.2a**.

2.3.2.3 Анальгетическая активность ПФСК и их эфиров

Обезболивающую активность синтезированных соединений оценивали в тесте «горячая пластина» на крысах SD [175, 178] в дозе 25 мг/кг. Большинство испытанных соединений (таблица 2.5) показали анальгетическую активность, сравнимую с действием *AcSal* или значительно более высокую. Тетра- и трифторсалициловые кислоты **2.4a** и **2.4b** были более активны, чем *диклофенак* в той же дозе. Три неактивных соединения среди испытанных в этой группе (**2.4c**, **2.7a** и **2.9d**) не представляют собой единую группу с точки зрения их структур, они также различаются по количеству и положению атомов фтора. Два из них (**2.4c**, **2.7a**) также не ингибировали воспаление, вызванное каррагенаном, а соединение **2.9d** не тестировалось на противовоспалительную активность.

Обобщая данные экспериментов *in vivo*, можно сделать вывод, что какой-либо четкой корреляции между противовоспалительным и обезболивающим действием тестируемых соединений не прослеживается. Однако можно заметить, что кислоты **2.2a**, **2.9a,e** проявляют как противовоспалительное, так и анальгетическое действие.

2.3.2.4 Ингибирование ЦОГ-1

Основным механизмом, лежащим в основе противовоспалительного и анальгетического действия *AcSal*, является ингибирование биосинтеза простагландинов на первой стадии трансформации арахидоновой кислоты (АХК), катализируемой циклооксигеназой (ЦОГ) (или простагландинсинтазой). Ингибирование этого фермента

происходит за счет того, что *AcSal* необратимо ацилирует остаток серина в активном центре ЦОГ, блокируя активность конститутивного ЦОГ-1 и нарушая активность изоформы ЦОГ-2, которая в большинстве тканей индуцируется во время воспаления [179-181].

В качестве биомишени для определения биологического действия фторированных поизводных *Sal* нами выбрана ЦОГ-1, поскольку известно, что *AcSal* является в 10–100 раз более сильным ингибитором ЦОГ-1 (IC_{50} около 0.3 мкМ) по сравнению с ЦОГ-2 [182]. В связи с этим нами была оценена способность синтезированных фторированных салицилатов **2.2a,b**, **2.4a**, **2.6a**, **2.7a**, **2.9b** ингибировать ЦОГ-1 овцы. Для оценки тестировали соединения при концентрациях 2 мкМ и 200 мкМ (таблица 2.6) с использованием набора для флуоресцентного анализа ингибитора ЦОГ-1 (Cayman Chemical).

Найдено, что тестируемые полифторсалицилаты очень похожи по своему действию в отношении ЦОГ-1 на активность *AcSal* за исключением 2-метоксибензойной кислоты **2.2b**. Наиболее высокую активность в концентрации 2 мкМ показала натриевая соль тетрафторсалицилата **2.6a**, а при 200 мкМ - 2-метокситетрафторбензойная кислота **2.2a**.

Таблица 2.6 – Ингибирование фермента ЦОГ-1 полифторсалицилатами

Соединение	Ингибирование ЦОГ-1, % (C=2 мкМ) ^a	Ингибирование ЦОГ-1, % (C=200 мкМ) ^a
2.2a	48	64
2.2b	<10	н.т.
2.4a	34	39
2.6a	59	31
2.7a	47	48
2.9b	35	18
<i>AcSal</i>	31	36
^a средние значения для трех определений; н.т. – не тестировали		

2.3.2.5 Молекулярный докинг

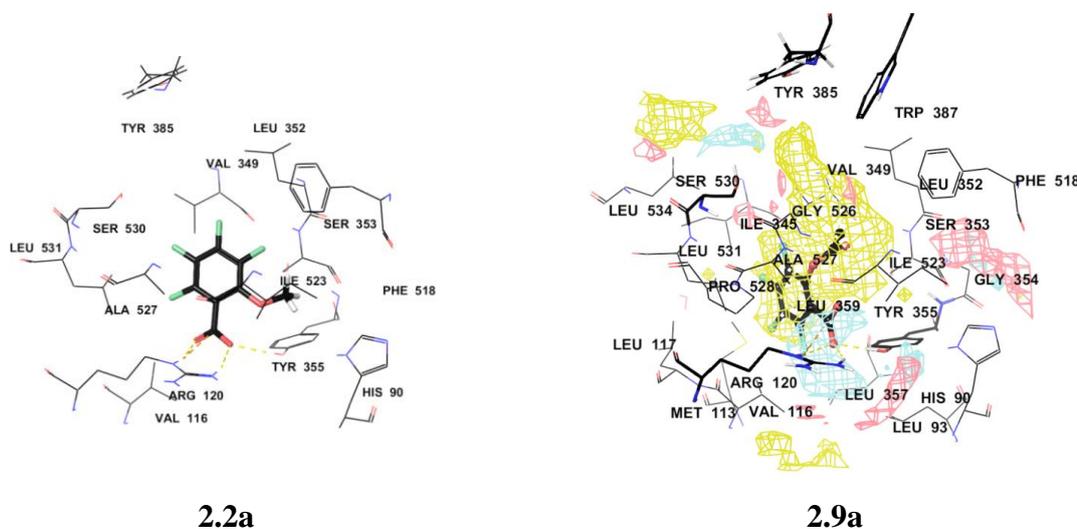
Выполнен молекулярный докинг полифторсалицилатов **2.2a-2.9e** в тирозиновый сайт ЦОГ-1 (код PDB : 1DIY), выбранный в качестве основной мишени, и сравнены рассчитанные энергии связывания ($\Delta G_{св}$) и лигандную эффективность этих производных со значениями, характеризующими нативный лиганд – АХК и известные ингибиторы ЦОГ – *диклофенак* (ДКФ) и *AcSal*, а также *Sal*. Расчеты выполнены в Уфимском институте химии УФИЦ РАН (д.х.н. Борисевич С.С.). По результатам расчетов значения энергии связывания ($\Delta G_{св}$) соединений **2.2a-2.9e** сопоставимы с таковыми для нативного лиганда и ингибиторов ЦОГ-1 (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Результаты докинга полифторсалицилатов в активный центр ЦОГ-1

Лиганд	$\Delta G_{\text{св}}$, ккал/моль	$ \text{LE} ^a$	Лиганд	$\Delta G_{\text{св}}$, ккал/моль	$ \text{LE} $
АХК	-11.56	0.52	ДКФ	-10.51	0.55
СК	-7.32	0.73	АСК	-8.81	0.68
2.2a	-9.73	0.65	2.7a	-7.81	0.49
2.2b	-7.39	0.53	2.7b	-8.38	0.56
2.4a	-9.70	0.63	2.8a	-8.74	0.58
2.4b	-9.22	0.71	2.8b	-9.07	0.65
2.4c	-6.95	0.54	2.9a	-10.24	0.60
2.4d	-7.39	0.62	2.9b	-7.58	0.47
2.4e	-8.61	0.66	2.9c	-7.66	0.48
2.6a	-7.71	0.55	2.9d	-6.49	0.43
2.6b	-7.54	0.58	2.9e	-8.14	0.54

^a эффективность лиганда ($\text{LE} = \Delta G_{\text{св}} / N_{\text{тяжелые атомы}}$)

Все соединения демонстрируют взаимодействие с аминокислотами *Val349*, *Leu352*, *Ile523*, *Ser353*, *Ala527*, *Leu531*, *Arg120*, *Val116*, *Tyr355*, *Phe518*, *Leu359*, *Pro528*, *Ile345* и *Ser530* (рис. 2.3). Водородные мостики идентифицированы между атомами кислорода лигандов с *Arg120* и *Tyr355*. Гидрофобные взаимодействия (желтое поле на рисунке 2.3) ингибиторов распознавались в пределах остатков активного сайта. По результатам расчета определены соединения-лидеры **2.2a**, **2.4a**, **2.4b** и **2.9a**, которые показали выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие в тестах *in vivo*. Кроме того, кислоты **2.2a** и **2.4a** были активны в экспериментах *in vitro* (для соединений **2.4b**, **2.9a** тесты не проводились), поэтому можно предположить, что механизм их обезболивающего и противовоспалительного действия может реализовываться через ингибирование ЦОГ-1.



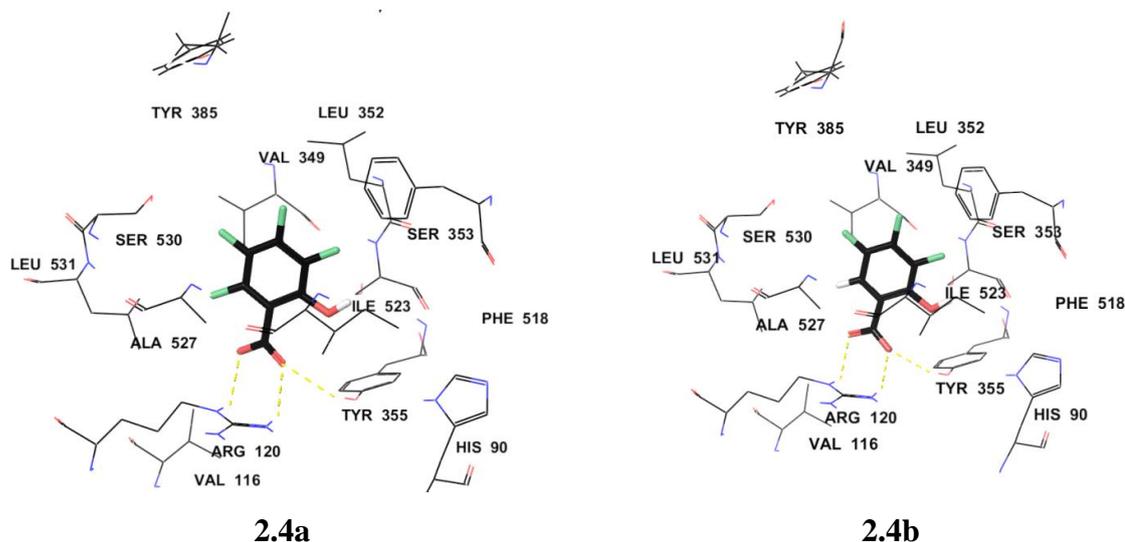


Рисунок 2.3 – Расположение полифторсалицилатов **2.2a**, **2.4a,b**, **2.9a** в активном тирозиновом сайте ЦОГ-1: желтым выделены области гидрофобных взаимодействий, акцепторы водородной связи – синим цветом, доноры водородной связи – розовым цветом

2.3.3 Антимикробная активность ПФСК

Sal, как известно, обладает слабыми антисептическими, антимикробными и кератолитическими свойствами и применяется в медицине наружно в мазях и растворах при лечении кожных заболеваний [24], поэтому представлялось перспективным исследовать антимикробное действие ПФСК **2.4**. Ингибирующая активность кислот **2.4a-c** исследовалась в отношении патогенных штаммов дерматофитов *Trichophyton rubrum*, *T. gypsum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporum canis*, а также дрожжей *Candida albicans* и бактерий *N. gonorrhoeae* по сравнению с *Sal* и известными противогрибковым препаратом флуконазол и антибиотиком спектиномицин. Тесты *in vitro* проведены в УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург (д.м.н. Евстигнеева Н.П. и к.б.н. Герасимова Н.А.). Данные о минимальной ингибирующей концентрации (МИК) кислот **2.4a-c** приведены в таблице 2.8.

Найдено, что тетрафторсалициловая кислота **2.4a** обладает умеренной активностью в отношении *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. gypsum* (МИК 119 мкМ), проявляя при этом слабое ингибирующее действие в отношении *T. violaceum* (МИК 238 мкМ). Уменьшение количества атомов фтора в кислотах **2.4b,c** или их отсутствие в *Sal* привело к потере противогрибкового действия в отношении всех штаммов патогенных грибов. В отношении бактерий штамма *N. gonorrhoeae* салициловая кислота и ее фторированные аналоги **2.4a,b** проявили меньшую активность, чем спектиномицин, при этом тетрафторсалициловая кислота **2.4a** была в три раза более активной, чем соединение **2.4b**.

Таблица 2.8 – Антимикробная активность ПФСК 2.4а-с

Соединение	Активность в отношении штаммов (МИК), мкМ								
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypsum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. interdigitale</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
2.4a	119	119	119	238	>476	>476	>476	>476	298
2.4b	>521	н/т	>521	>521	>521	>521	>521	>521	651
2.4c	>574	>574	>574	>574	>574	>574	>574	>574	н.т.
Sal	н.т.	н.т.	>1448	н.т.	1448	>1448	>1448	>1448	905
Флуконазол	10.2	20.4	20.4	6.4	20.4	5.1	10.2	5.1	-
Спектиномицин	-	-	-	-	-	-	-	-	48.1
н.т. — не тестировали									

Синтезированные ПФСК **2.4a-d** были протестированы на способность подавлять рост штаммов *M. tuberculosis* H₃₇Rv, *M. avium*, *M. terrae* и МЛУ (таблица 2.9) в УрНИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург (к.б.н. Кравченко М.А.). Действие соединений **2.4a-d** сравнивалось с эффективностью клинически используемых препаратов *изониазид* и *ПАСК* [183]. Из литературы известно, что *Sal* в малых дозах активирует процесс синтеза микобактина [184], а по отношению к *M. tuberculosis* она практически не активна (МИК > 1810 мкМ (250 мкг/мл) [185]). Нами же обнаружено, что присутствие атомов фтора в ароматическом кольце *Sal* приводит к ярко выраженному ингибирующему действию по отношению к штамму H₃₇Rv, поскольку соединения **2.4a,c,d** обладают МИК 3.33...8.62 мкМ, что сравнимо с действием *ПАСК* и *изониазида*. Трифторсалициловая кислота **2.4b** проявила заметно более слабое антимикотическое действие. Кроме того, кислоты **2.4a,c,d** показали значительную активность в отношении штаммов *M. avium*, *M. terrae* и МЛУ.

Таблица 2.9 – Активность ПФСК 2.4a-d in vitro в отношении микобактерий

Соединение	Активность в отношении штаммов (МИК), мкМ			
	<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	<i>M. avium</i>	<i>M. terrae</i>	МЛУ
2.4a	3.33	3.33	3.33	3.33
2.4b	33.84	н.т.	н.т.	н.т.
2.4c	4.02	4.02	4.02	4.02
2.4d	8.62	8.62	8.62	8.62
Изониазид	0.73	0.73	0.73	н.а.
ПАСК	1.96–6.53 [183]	209–836 (н.а.) [183]	н.а. [186]	н.а.
н.т. — не тестировали, н.а. — неактивно				

Токсичность *ПФСК 2.4a-c* сопоставима с токсичностью *изониазида* (LD₅₀ 100 мг/кг) [DrugBank DB00951], но существенно выше токсичности *ПАСК* (LD₅₀ 4000 мг/кг) [DrugBank DB00233]. Уменьшение содержания фтора в молекуле снижает токсичность. Так, 2-гидрокси-4,5-дифторбензойная кислота **2.4c** сочетает высокую активность в отношении всех четырех штаммов микобактерий с более низкой острой токсичностью, что делает ее наиболее перспективным соединением для дальнейшего углубленного исследования.

Таким образом, выполненные биологические исследования показали перспективность синтезированных *ПФСК* и их производных как основы для создания физиологически активных соединений. Так, с помощью экспериментов *in vitro* (ингибирующее действие в отношении ЦОГ-1), *in vivo* (противовоспалительное и обезболивающее действие, острая токсичность) и *in silico* (молекулярный докинг) выявлены соединения-лидеры **2.2a**, **2.4a,b**, **2.9a** в качестве потенциальных нестероидных противовоспалительных агентов. Кроме того, найдено, что *ПФСК 2.4a,c,d* обладают высокой туберкулостатической активностью, в том числе по отношению к резистентным штаммам.

2.4 Синтез аминопроизводных *ПФСК*

Анализ литературы показал, что введение амидных и алкил(арил)аминных заместителей в дифторсалициловые кислоты [117-128] является перспективным подходом к синтезу биоактивных молекул.

2.4.1 Получение полифторсодержащих аналогов салициламида и *ПАСК*

Для биологического тестирования перспективно получение полифторсодержащих аналогов салициламида как возможных противовоспалительных агентов и аналогов *ПАСК* как потенциальных туберкулостатиков. В связи с этим нами изучены реакции *ПФСК 2.4a,b* и их эфиров **2.7a,b** с аммиаком.

Попытки получить полифторсалициламиды и 4-аминополифторсалициловые кислоты прямым взаимодействием *ПФСК 2.4a,b* с водным аммиаком за счет реакций амидирования (кипячение в спиртах) или нуклеофильного замещения (нагревание в полярных растворителях (ДМСО, MeCN)) были безуспешны, поэтому в качестве исходных субстратов использованы метиловые эфиры *ПФСК 2.7a,b*.

Показано, что при кипячении с водным аммиаком в метаноле эфиры **2.7a,b** претерпевают амидирование с образованием соответствующих 2,3,4,5-тетрафтор- и 3,4,5-трифтор-6-гидроксibenзамидов **2.10a,b** с высокими выходами (схема 2.6). Полученные гидроксibenзамиды **2.10a,b** легко гидролизуются при нагревании с соляной кислотой.

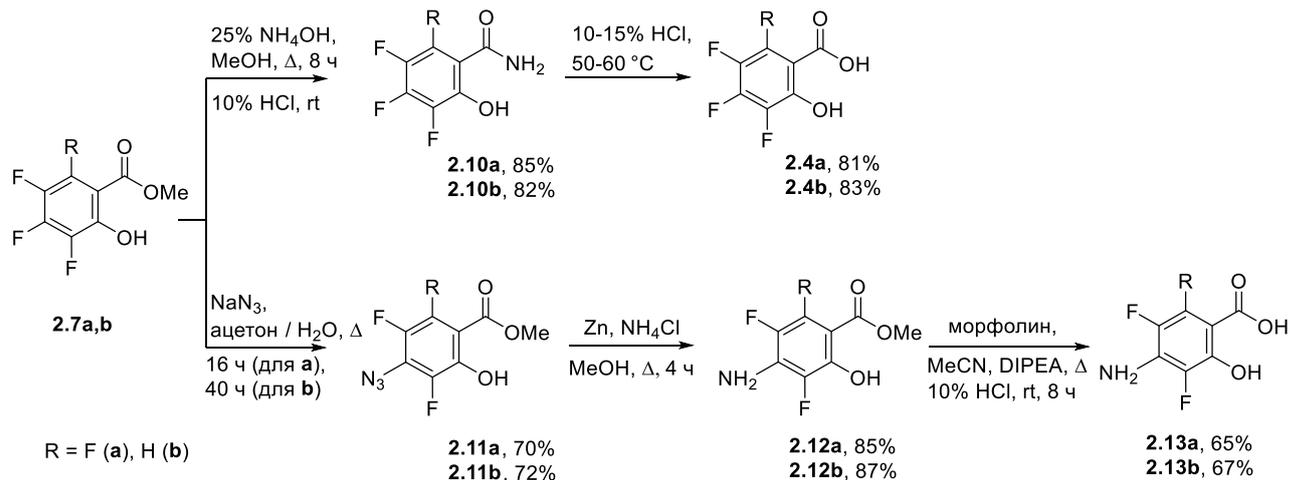


Схема 2.6

Синтез 4-аминополифторсалициловых кислот реализован через предварительное получение 4-азидопроизводных. Замещение атома фтора на азидную группу по активированному положению С4 полифторсалицилатов **2.7a,b** осуществлено их кипячением с азидом натрия в водном ацетоне по методу, описанному для метилового эфира пентафторбензойной кислоты [187]. Однако для полной конверсии метилтетрафторсалицилата **2.7a** потребовалось в два раза меньше времени (16 ч), а аналогичный процесс для метилтрифторсалицилата **2.7b** занял 40 ч. В результате получены соответствующие метил-4-азидо-2,3,5-трифтор- и 3,5-дифтор-2-гидроксibenзоаты **2.11a,b** (схема 2.6). Мониторинг реакции осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F . Отметим, что длительное кипячение тетрафторзамещенного эфира **2.7a** способствовало нуклеофильному замещению не только атома фтора в положении С4, но и в положении С2, о чем свидетельствовало присутствие в спектрах ЯМР ^{19}F реакционной смеси после 40 ч кипячения двух дополнительных сигналов атомов фтора, соответствующих 2,4-дiazидозамещенному продукту (17 % по данным спектра ЯМР ^{19}F).

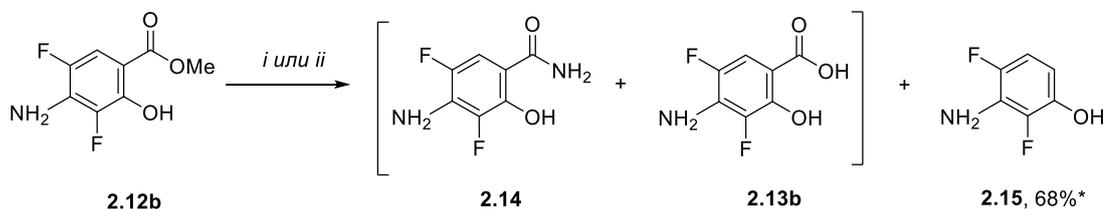
Отметим также, что ПФСК **2.4a,b** при кипячении с азидом натрия в водном ацетоне не претерпевали заметных изменений.

Восстановление азидной группы в соединениях **2.11a,b** выполнено под действием металлического цинка в присутствии NH_4Cl при кипячении в метаноле, что позволило получить метил-4-амино-2,3,5-трифтор- и 3,5-дифтор-2-гидроксibenзоаты **2.12a,b** (схема 2.6).

Эфиры **2.12a,b** оказались устойчивы к классическим условиям щелочного и кислотного гидролиза. Однако их кипячение с морфолином в MeCN в присутствии N,N -диизопропилэтиламина (DIPEA) в течение 8 ч с последующим гидролизом 10%-ным раствором HCl позволило получить целевые 4-амино-2,3,5-трифтор- и 4-амино-3,5-дифтор-

2-гидроксibenзойные кислоты **2.13a,b** (схема 2.6). При этом отмечено, что морфолин способствует гидролизу эфиров, протекающему, видимо, по механизму алкил-кислородного расщепления.

Замечено, что если при нейтрализации реакции амидирования увеличить концентрацию HCl или допустить значительный разогрев реакционной массы, то происходит гидролиз амидной группы в соединениях **2.10a,b** с образованием ПФСК **2.4a,b** (схема 2.6). Мы решили попробовать использовать эти условия для получения 4-аминосалициловой кислоты **2.13b** путем взаимодействия аминозамещенного эфира **2.12b** с аммиаком в метаноле с последующим гидролизом 10%-ным раствором HCl при температуре 80 °C (схема 2.7). Однако анализ реакционной смеси методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹⁹F показал, что в этих условиях происходит образование смеси продукта амидирования **2.14**, целевой кислоты **2.13b** и декарбоксилированного производного **2.15** в соотношении 9 : 5 : 86. Перекристаллизация этой смеси из хлороформа приводит к выделению аналитически чистого образца аминифенола **2.15**. Такой способ синтеза может быть альтернативой для получения 3-амино-2,5-дифторфенола **2.15**, который ранее был получен взаимодействием хлорангидрида 2,6-дифтор-3-триизопропилсилилоксибензойной кислоты с азидом натрия и последующей перегруппировки Курциуса [188] или путем деалкилирования 2,6-дифтор-3-метоксианилина [189, 190].



i: NH₄OH, MeOH, Δ, 8 ч, 10% HCl, 80 °C, **14** : **13b** : **15** = 9 : 5 : 86* (по данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F)

ii: NH₄OH, MeOH, Δ, 8 ч, 10% HCl, rt, **14** : **13b** : **15** = 77 : 23 : 0* (по данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F)

Схема 2.7

Следует также заметить, что проведение гидролиза реакционной массы 10%-ным раствором HCl при комнатной температуре приводит к смеси соединений **2.14** и **2.13b** в соотношении ~ 3 : 1. Выделить аминозамещенный амид **2.14** в чистом виде не удалось, по-видимому, из-за близости его свойств с кислотой **2.13b**.

Таким образом, нами на основе метилполифторсалицилатов разработаны методы синтеза новых полифторсодержащих аналогов салициламида и ПАСК.

2.4.2 Взаимодействие ПФСК и их эфиров с циклическими аминами

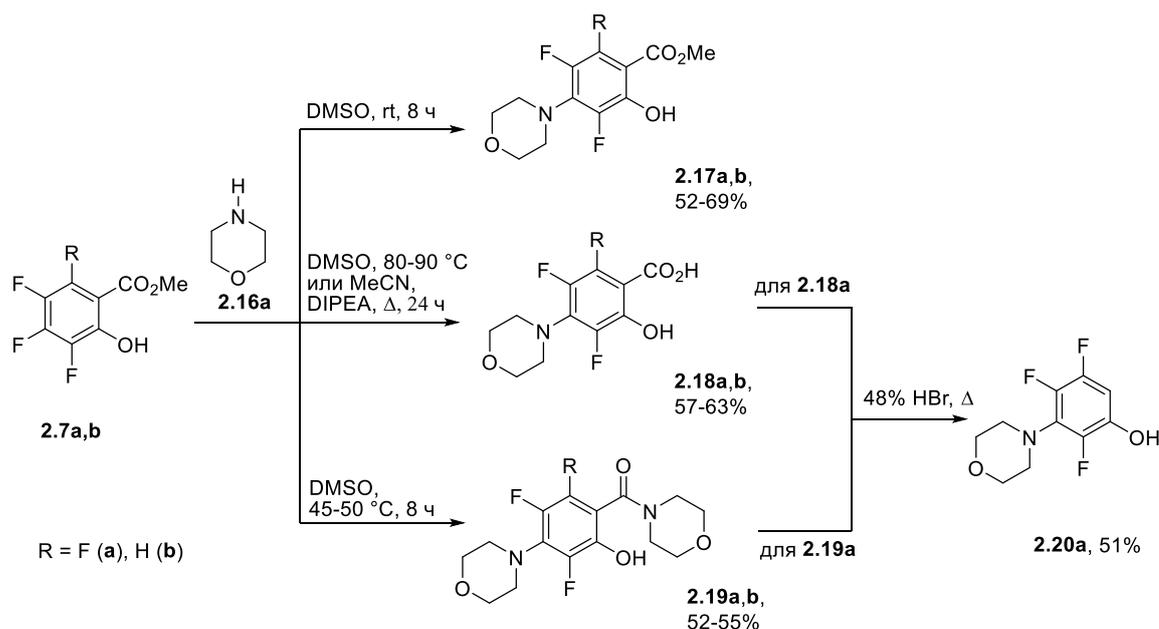
Сведения о введении фрагмента циклических аминов в молекулу полифторсалицилата до наших исследований практически отсутствовали в литературе,

хотя такой подход может быть перспективным путем для получения новых физиологически активных соединений на основе салицилового скаффолда. Известно, что реакция этил-3,5-дифтор-2-метоксибензоата с морфолином при нагревании в ДМСО проходит с плохой конверсией исходного соединения, а содержание этил-5-фтор-2-метокси-3-морфолин-4-илбензоата и этил-3-фтор-2-метокси-5-морфолин-4-илбензоата составило всего 1.6 и 3.9% соответственно [191]. Очевидно, для эффективного прохождения реакций нуклеофильного замещения в производных *ПФСК* необходимо наличие атома фтора в *para*-положении бензольного кольца по отношению к карбоксильной (сложноэфирной) группе. В качестве циклических аминов в работе нами выбраны морфолин **2.16a**, N-метилпиперазин **2.16b**, пирролидин **2.16c** и пролин **2.16d**, фрагменты которых присутствуют в составе многих алкалоидов [192] и лекарственных препаратов [193-196].

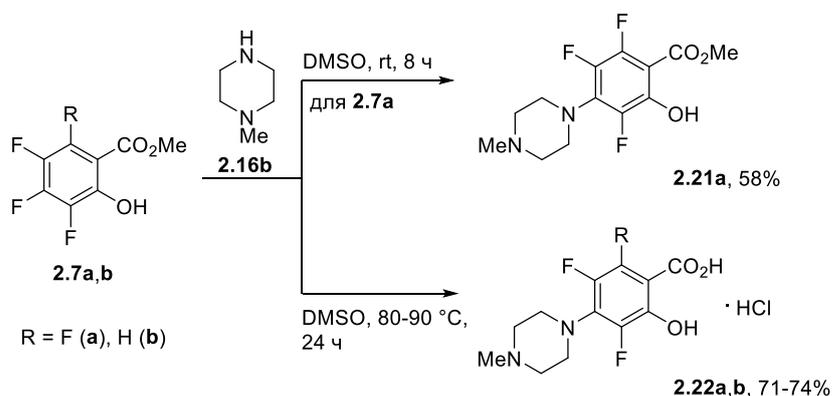
Для синтеза циклоаминозамещенных *ПФСК* использован подход, основанный на нуклеофильном ароматическом замещении атома фтора. Однако попытки вовлечь *ПФСК* **2.4a-d** в нуклеофильное замещение вторичными аминами в полярных растворителях (ДМСО, MeCN) оказались безуспешными, по-видимому, из-за образования солей. По этой причине для этих превращений использовали эфиры **2.7a,b,d** и **2.8c**, имеющие соответственно четыре, три и два атома фтора в ароматическом ядре.

Реакцией метиловых эфиров 3,4,5,6-тетра- и 3,4,5-трифторсалициловых кислот **2.7a,b** с 3 экв. морфолина **2.16a** ($pK_a = 8.36$ [197]) в ДМСО при комнатной температуре в течение 8 ч получены метил-4-морфолинил-3,5,6-трифтор- и 3,5-дифторсалицилаты **2.17a,b** в результате нуклеофильного замещения фтора по активированному положению C4 (схема 2.8). Продолжительное нагревание (24 ч) эфиров **2.7a,b** с тем же амином **2.16a** в ДМСО при 80-90 °С или кипячение в MeCN в присутствии DIPEA позволило синтезировать 4-морфолинилзамещенные 3,5,6-трифтор- и 3,5-дифторсалициловые кислоты **2.18a,b**.

В случаях несоблюдения температурного режима и сокращения времени реакции наблюдалось образование 4-морфолинил-замещенных амидов **2.19a,b** в качестве побочного продукта (схема 2.8). Селективными условиями для их синтеза оказалось нагревание в ДМСО при 45-50 °С в течение 8 ч. Следует отметить, что как кислота **2.18a**, так и амид **2.19a** при кипячении в 48%-ном растворе HBr претерпевали декарбоксилирование с образованием 3-морфолинил-2,4,5-трифторфенола **2.20a**.



Аналогично морфолину **2.16a**, N-метилпиперазин **2.16b** взаимодействовал с метилтетрафторсалицилатом **2.7a** в ДМСО при комнатной температуре с образованием 4-замещенного продукта **2.21a** (схема 2.9). Однако метилтрифторсалицилат **2.7b** не реагировал с амином **2.16b** ($pK_a = 9.14$ [198]) в тех же условиях. Продолжительное нагревание (24 ч) эфиров **2.7a,b** с N-метилпиперазином **2.16b** позволило получить 4-(N-метилпиперазинил)-3,5,6-трифтор- и 3,5-дифторсалициловые кислоты **2.22a,b**.



Известно, что чем выше основность реагента (а, следовательно, выше их pK_a), тем более ярко выражены его нуклеофильные свойства [199]. Очевидно, поэтому в случае более основного пиперидина **2.16c** ($pK_a = 11.27$ [197]) реакция с метилтетрафторсалицилатом **2.7a** в ДМСО при комнатной температуре протекала с низкой селективностью, давая три продукта, которые невозможно было выделить в чистом виде. На основании данных спектроскопии ЯМР 1H , ^{19}F можно предположить, что в результате этих реакций образовалась смесь 4-пиперидинил-3,5,6-трифторсалицилата, тетрафторсалициламида и

4-пирролидинил-3,5,6-трифторсалициламида в соотношении 1 : 0.2 : 0.33. При проведении реакции в кипящем MeCN в присутствии DIPEA, селективность превращений увеличивалась, что позволило получить только 4-пирролидинил-3,5,6-трифторсалициловую кислоту **2.23a** (схема 2.10). Аналогичная дифторзамещенная кислота **2.23b** была синтезирована из метилтрифторсалицилата **2.7b** и пирролидина **2.16c**. Очевидно, что кислоты **2.23a,b** образуются в результате замещения *para*-атома фтора в исходных эфирах **2.7a,b**, которое сопровождается гидролизом метоксикарбонильной функции.

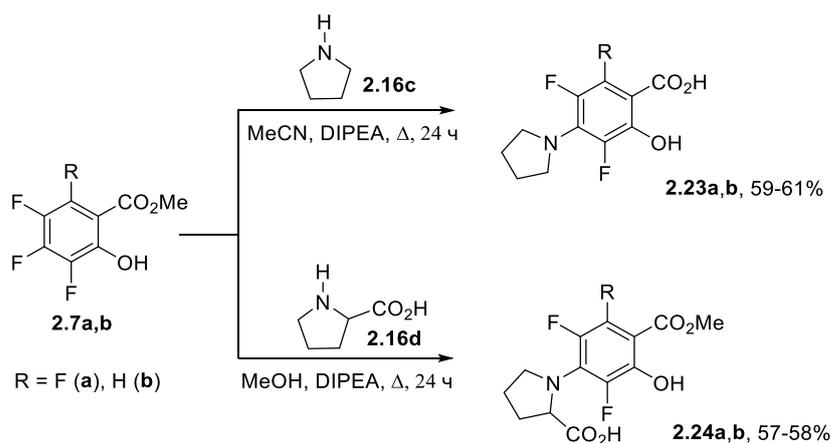


Схема 2.10

Для получения 4-пролинсодержащих три- и дифторсалицилатов **2.24a,b** наиболее эффективным оказалось проведение реакции тетра- и трифторсалицилатов **2.7a,b** с пролином **2.16d** ($pK_a = 10.96$ [200]) в кипящем метаноле в присутствии DIPEA (схема 2.10).

Показано, что этил-4,5-дифторсалицилат **2.8c** реагирует с морфолином **2.16a** при комнатной температуре с образованием этил-4-морфолинил-5-фторсалицилата **2.17c** (схема 2.11) аналогично тетра- и трифторсалицилатам **2.7a,b**. Однако, даже после продолжительного нагревания этой реакции вместо ожидаемой 4-морфолинил-5-фторсалициловой кислоты был выделен амид **2.19c**, последующее кипячение которого в 48%-ном растворе HBr привело к 4-фтор-3-морфолинил-замещенному фенолу **2.20c** (схема 2.11) аналогично декарбоксилированию соединения **2.19a** (схема 2.8).

Нагревание этил-4,5-дифторсалицилата **2.8c** с N-метилпиперазином **2.16b** в ДМСО также позволило получить 4-(N-метилпиперазинил)-5-фторсалициловую кислоту **2.22c** (схема 2.11).

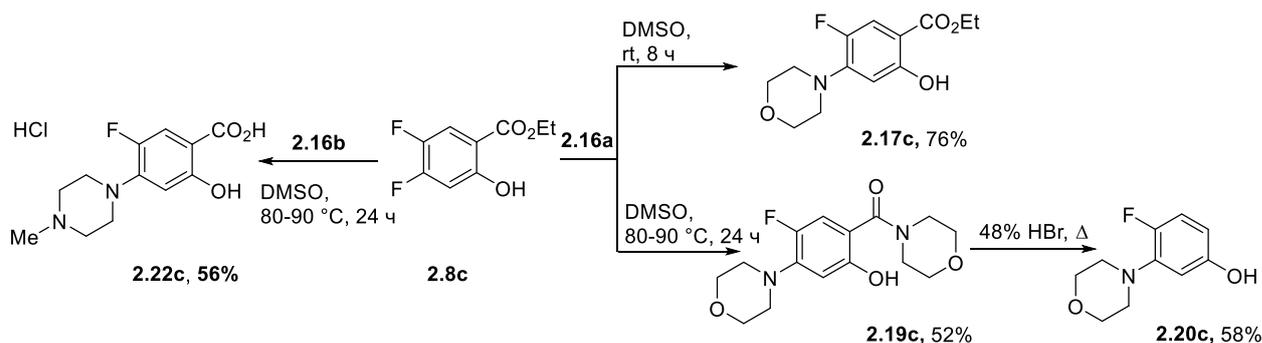


Схема 2.11

Нуклеофильное замещение атомов фтора в метил-3,4-дифторсалицилате **2.7d** под действием морфолина **2.16a** в ДМСО при комнатной температуре не происходит (схема 2.12). В этом случае было выделено соединение **2.25** в результате амидирования, для реализации которого потребовалось больше времени (около 4 дней). Нагревание этой реакции привело к смеси амида **2.25** с 4-морфолинилзамещенным амидом **2.19d** в соотношении 1 : 0.3. Проведение реакции в течение 24 ч или использование микроволнового синтезатора (CEM Discover® SP) увеличивало содержание продукта **2.19d** только на 10% (схема 2.12).

Попытки выделить 4-морфолинилзамещенный амид **2.19d** в чистом виде были безуспешными. Мониторинг этой реакции осуществляли методом спектроскопии ЯМР ^{19}F путем сравнения сигналов фтора амидов **2.25** ($\delta_{\text{F}(3)}$ –159.8 и $\delta_{\text{F}(4)}$ –137.1 м.д.) и **2.19d** ($\delta_{\text{F}(3)}$ –147.8 м.д.).

Метил-3,4-дифторсалицилат **2.7d** при взаимодействии с амином **2.16b** в условиях нагревания в ДМСО осмолается, а из реакции, выполненной при кипячении в MeCN в течение 24 ч, была выделена смесь незначительного количества N-метилпиперазинилзамещенного продукта **2.21d** с кислотой **2.4d** как основным продуктом, образующимся за счет гидролиза исходного реагента **2.7d** (схема 2.12).

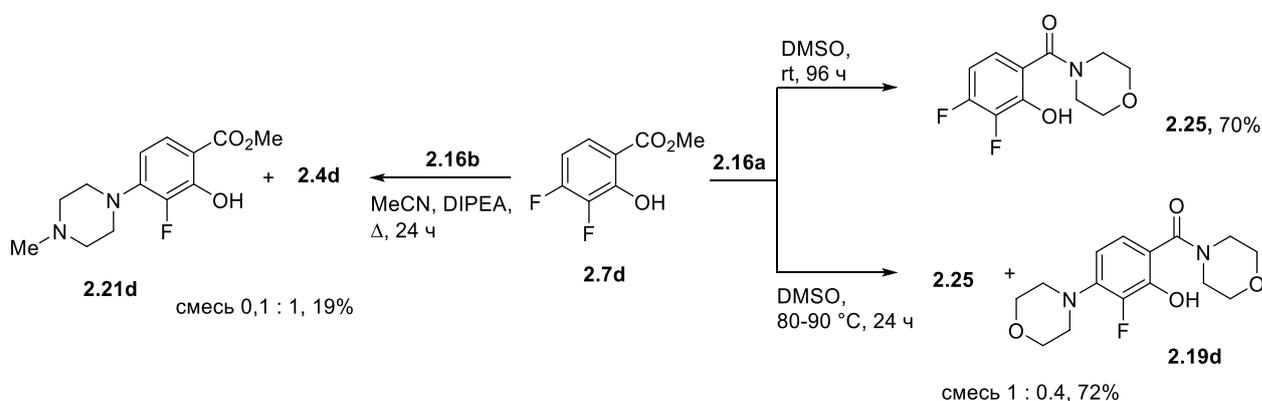


Схема 2.12

Обобщая эти экспериментальные данные, можно сделать вывод, что проведение реакции полифторсалицилатов **2.7a,b** и **2.8c** с циклическими аминами **2.16a,b,d** при комнатной температуре в полярных растворителях (ДМСО, MeCN) способствует нуклеофильному ароматическому замещению фтора. Очевидно, что полученные в этих условиях 4-циклоаминофторсалицилаты **2.17a-c**, **2.21a**, **2.24a,b** являются продуктами кинетического контроля. Селективное образование соединений, замещенных по положению C(4), можно объяснить согласованным активирующим действием сложноэфирных и гидроксильных групп [172]. Нагревание способствует нуклеофильному замещению алкоксигруппы на аминный фрагмент с образованием амидов **2.19a-c**, которые являются продуктами термодинамического контроля. Отметим, что мониторинг с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F реакции эфира **2.7b** с морфолином **2.16a** в ДМСО при нагревании или без него показал образование незамещенного амида (типа **2.25**) с низким выходом (~5%), что свидетельствует о параллельном протекании процессов нуклеофильного замещения и амидирования. Реакционная способность 3,4-дифторсалицилата **2.7d** отличается от других эфиров **2.7a,b**, **2.8c** тем, что он почти не подвергается нуклеофильному замещению, но легко участвует в процессе амидирования.

Особое внимание следует уделить однореакторному синтезу кислот **2.18a,b**, **2.22a-c**, **2.23a,b** из эфиров **2.7a,b** и **2.8c** в реакциях с аминами **2.16a-c** при длительном нагревании (схема 2.9–2.11). В этих условиях возможен гидролиз как алкоксикарбонильной, так и амидной группы. Известно, что *орто*-гидроксильный заместитель может способствовать гидролизу соседней сложноэфирной или амидной группы салицилатных производных за счет внутримолекулярного нуклеофильного основного катализа. Кроме того, электроноакцепторные заместители также увеличивают кислотность гидроксильной группы, следовательно, способствуют гидролизу как сложных эфиров, так и амидов *Sal* [201, 202].

Чтобы проверить это предположение, нами проведен дополнительный эксперимент. Для этого из кислоты **2.2b** этерификацией с метанолом получили метил-3,4,5-трифторсалицилат **2.26**, в котором вместо гидроксильной функции присутствует метоксигруппа. Далее было показано, что в условиях синтеза кислот **2.18a,b** (схема 2.8) метил-3,4,5-трифторсалицилат **2.26** в реакции с морфолином **2.16a** претерпевает только нуклеофильное замещение, приводящее к 7-морфолинилсодержащему эфиру **2.27** (схема 2.13).

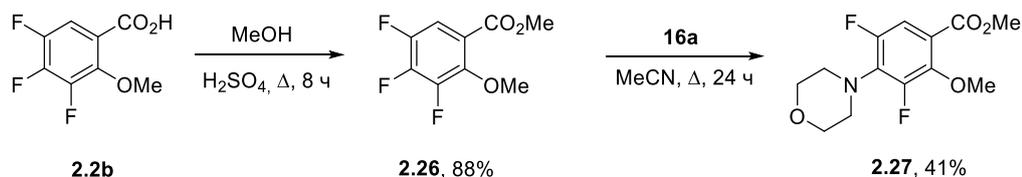


Схема 2.13

Селективное прохождение S_NAr^F реакций по положению C(4) в эфирах ди- и трифторсалициловых кислот **2.7b,d**, **2.8c** установлено на основании сравнения их констант спин-спинового взаимодействия ($KCCB$) для протона H(6) с величиной $KCCB$ аналогичного протона замещенных продуктов **2.17b,c**, **2.18b**, **2.19b,c**, **2.22b,c**, **2.23b**, **2.24b** в спектрах ЯМР ^1H .

В исходных эфирах **2.7b**, **2.8c** (см. экспериментальную часть) наблюдаются следующие характеристичные значения $KCCB$: $^4J_{\text{H}(6),\text{F}(4)}$ 8–9 Гц, $^3J_{\text{H}(6),\text{F}(5)}$ 10–11 Гц, тогда как в соединениях **2.17b,c**, **2.18b**, **2.19b,c,d**, **2.21d**, **2.22b,c**, **2.23b**, **2.24b**: $^3J_{\text{H}(6),\text{F}(5)}$ 10–15 Гц (рис. 2.4). Исчезновение $KCCB$ протона H(6) с атомом F(4) свидетельствует об образовании 4-N-циклоаминозамещенных продуктов **2.17b,c**, **2.18b**, **2.19b,c,d**, **2.21d**, **2.22b,c**, **2.23b**, **2.24b**.

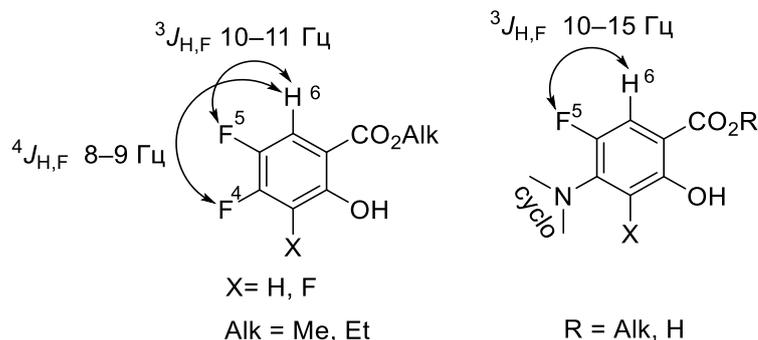


Рисунок 2.4 – Константы спин-спинового взаимодействия ($J_{\text{H},\text{F}}$) в исходных эфирах **2.7b**, **2.8c** и продуктах **2.17b,c**, **2.18b**, **2.19b,c**, **2.22b,c**, **2.23b**, **2.24b**

Для определения положения замещения атома фтора в тетрафторсалицилате **2.7a** сравнивать значения $KCCB$ между атомами фтора с аналогичными значениями $KCCB$ в продуктах **2.17a**, **2.18a**, **2.19a**, **2.21a**, **2.22a**, **2.23a** и **2.24a** невозможно ввиду сложной мультиплетности всех сигналов исходных соединений, а также взаимного экранирования атомов фтора и смещения химических сдвигов в более слабое поле в их спектрах ЯМР ^{19}F . Однако, анализируя спектры ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6) дифторсодержащих N-циклоаминозамещенных эфиров **2.17b**, **2.24b** и кислот **2.18b**, **2.22b**, можно заметить, что химический сдвиг атомов фтора (δ_{F}) в положении C3 практически всегда находится в области –145...–152 м.д. (рис. 2.6). Аналогичный сигнал δ_{F} в 4-(N-циклоамино)-3,5,6-трифторсалицилатах **2.17a**, **2.18a**, **2.19a**, **2.21a**, **2.22a**, **2.23a** и **2.24a** наблюдается также в этих пределах. Кроме того, в спектрах ЯМР ^{19}F продуктов **2.17a**, **2.18a**, **2.19a**, **2.21a**, **2.22a**,

2.23a и **2.24a** зарегистрирована $KCCB$ ${}^3J_{F(5),F(6)}$ 22–23 Гц, при этом для атома F(3) не наблюдаются аналогичные значения $KCCB$. Таким образом, замещение атома фтора в тетрафторсалицилате **2.7a** под действием циклических аминов происходит также в положение С4.

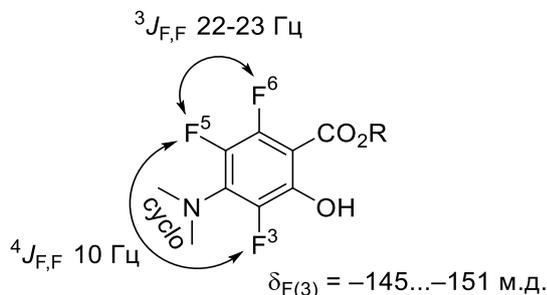


Рисунок 2.5. – Константы спин-спинового взаимодействия ($J_{F,F}$) и химические сдвиг ($\delta_{F(3)}$) в соединениях **2.17a**, **2.18a**, **2.19a**, **2.21a**, **2.22a**, **2.23a** и **2.24a**

Таким образом, найдено, что в реакциях алкилполифторсалицилатов **2.7**, **2.8** с циклическими аминами **2.16** в зависимости от условий и структуры исходных реагентов могут быть получены 4-циклоаминозамещенные полифторсалициловые эфиры и амиды. Кроме того, эфиры *ПФСК* при длительном нагревании с аминами могут подвергаться не только нуклеофильному замещению атома фтора и алкоксильного фрагмента, но и внутримолекулярному кислотному гидролизу алкоксикарбонильной или амидной функции за счет катализа соседней гидроксильной группой с образованием 4-циклоаминозамещенных *ПФСК*. Полученные кислоты и амиды способны подвергаться декарбоксилированию с генерированием труднодоступных 7-циклоаминофторфенолов.

2.5 Оценка биологической активности аминопроизводных *ПФСК*

Как нами было установлено, тетра- и трифторсалициловые кислоты **2.4a,b** проявляют значимую противовоспалительную активность, сравнимую с действием ДКФ в то время как их обезболивающее действие превышает эффект ДКФ (см. раздел 2.3). Однако при внутрибрюшинном введении кислоты **2.4a,b** оказались более токсичны, чем *AcSal* и ДКФ, что представляет собой их главный недостаток. В связи с этим было логичным проверить, как влияет на эти свойства введение аминного остатка в салициловые производные.

Исследования острой токсичности, анальгетической и противовоспалительной активности для полученных аминопроизводных *ПФСК* проведены в ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» (группа к.х.н. Красных О.П.).

2.5.1 Острая токсичность аминопроизводных ПФСК

Полученные данные (таблица 2.10) позволяют сделать вывод, что введение морфолина и метилпиперазина в *para*-положение к карбоксильной группе приводит к заметному ослаблению острой токсичности (соединение **2.4a** против **2.18a** и **2.23a**, **2.4b** против **2.18b** и **2.23b**). Пирролидиновый фрагмент, введенный в то же положение, не дает такого эффекта для кислот **2.24a** и **2.24b**. Амид трифторсалициловой кислоты **2.10b** также оказался менее токсичным по сравнению с исходной кислотой **2.4b**. Таким образом, с помощью введения аминного фрагмента в ПФСК решается проблема по снижению их токсичных свойств.

2.5.2 Анальгетическая активность аминопроизводных ПФСК

Анальгетическая активность синтезированных соединений оценена в тесте «горячая пластина» на крысах линии SD [175, 178] в дозе 25 мг/кг (таблица 2.10). Найдено, что большинство протестированных соединений вызывают умеренный обезболивающий эффект на 1-й и/или 2-й час эксперимента. Неактивными оказались морфолинилзамещенные монофторсодержащие эфир **2.17c** и амид **2.19c**. Среди исследуемых соединений вся серия *N*-метилпиперазинилзамещенных кислот **2.22a-c** была самой эффективной независимо от количества атомов фтора, при этом их активность оказалась более высокой, чем активность *AcSal*. Такой же уровень активности проявил 4-морфолинил-3,5,6-трифторсалицилат **2.17a**. Однако по сравнению с исходными кислотами **2.4a,b** даже самые активные циклоаминозамещенные производные были в 2 раза менее активны.

Самое высокое анальгетическое действие в тесте «горячая пластина» *in vivo* выявил амид **2.10b**, причем его активность измерялась в дозе 15 мг/кг (таблица 2.10). Установлено, что это соединение на 1-й час оценки оказывает ярко выраженный анальгетический эффект, превышающий действие *AcSal* в дозе 25 мг/кг и ДКФ в дозе 10 мг/кг в три раза, на 2-й час – эффект сохраняется на уровне ДКФ.

2.5.3 Противовоспалительная активность аминопроизводных ПФСК

Выполнена также оценка противовоспалительной активности соединений **2.17c**, **2.18a,b**, **2.19c**, **2.22a,c** на модели отека задней лапы у крыс, индуцированного каррагинаном [176, 203], с измерением объема лапы на 1-й, 3-й и 5-й час после инъекции каррагинана. Введение соединений в дозе 25 мг/кг не оказывает никакого эффекта в 1-й час. Для протестированных морфолинилсодержащих производных наблюдается некоторый противовоспалительный эффект на 3-й и/или 5-й час (соединения **2.17c** и **2.19c**) или наблюдается тенденция к такому эффекту (соединения **2.18a** и **2.18b**). *N*-Метилпиперазинилпроизводные **2.22a** и **2.22c** не проявляли активности в дозе 25 мг/кг.

Интересно, что удвоение дозы для **2.18a** и **2.18b** приводит к увеличению их противовоспалительного действия до значений, найденных для исходных кислот **2.4a** и **2.4b**, которые лишь немного ниже, чем эффект ДКФ в дозе 10 мг/кг (таблица 2.10). Хотя доза 50 мг/кг неприемлема с практической точки зрения, такие данные демонстрируют терапевтический потенциал этой серии.

Таблица 2.10 – Оценка биологической активности аминопроизводных ПФСК *in vivo*

Соединение	Противовоспалительная активность: уменьшение отека, % ^a		Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, % ^b 1ч (2ч)	Острая токсичность: доза, мг/кг (выживаемость, %)
	после 3 ч	после 5ч		
2.10b	н.т.	н.т.	150.4 ^{**} , ^г (80.1 ^{**})	300 (100)
2.17a	н.т.	н.т.	63.42 ^{**}	300 (100)
2.17c	20.2 [*]	25.7 [*]	н.а.	300 (100)
2.18a	18.3 [§] 52.94 ^B	н/а 49.72 ^B	43.8 [§] (44.1 ^{**})	300 (100) 500 (33)
2.18b	20.5 [§] 37.98 ^B	н/а 47.76 ^B	31.4 ^{**} (66.2 ^{***})	300 (66)
2.19c	н.а.	33.4 ^{**}	н.а.	300 (100)
2.22a	н.а.	н.а.	71.1 ^{***}	300 (66)
2.22b	н.т.	н.т.	60.6 ^{**}	300 (66)
2.22c	н.а.	н.а.	66.9	300 (66)
2.22a	н.т.	н.т.	49.3 ^{**} (67.0 ^{**})	300 (0)
2.22b	н.т.	н.т.	н.а. (82.8 ^{**})	300 (33)
<i>AcSal</i> (25 мг/кг)	30.6–56.2	29.4–44.9	54.7±15.7 ^д	150 (100), 300 (33) LD ₅₀ 179.6 (109.1– 295.5), мыши, в/бр [176]
ДКФ (10 мг/кг)	58.1±13.1 ^е	37.9 ± 9.5 ^е	56.0±10.3 ^ж (83.4±18.1) ^ж	LD ₅₀ 74, мыши, в/бр [177]

н.т. – не тестировали; н.а. – неактивно; ^a ингибирование воспаления в дозе 25 мг/кг; ^b пролонгация латентного периода при дозе 25 мг/кг, измеренная в 1-й (в скобках во 2-й) час после приема; ^B при дозе 50 мг/кг, ^г при дозе 15 мг/кг, ^д среднее для 5 независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^е среднее для 3 независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^ж среднее для 6 независимых экспериментов ± стандартное отклонение;

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001;

§ – наблюдается тенденция, p = 0.05; в/бр – внутрибрюшинно.

Отметим, что корреляции между противовоспалительными и анальгетическими свойствами 4-циклоаминозамещенных фторсалициловых кислот и их производных не наблюдается, поскольку только для пары кислот **2.18a,b** наблюдается умеренное сочетанное действие по уменьшению боли и воспаления.

2.5.4 Антимикотическая активность аминопроизводных ПФСК

Известно, что ПАСК метаболически конкурирует с *para*-аминобензойной кислотой, необходимой туберкулезным микобактериям, чем и обусловлено ее противотуберкулезное действие [204]. Для ПФСК **2.4a,c,d** найдена высокая антимикотическая активность (см. раздел 2.3.3). В этой части работы мы провели скрининг активности 4-амино-3,5-дифторсалициловой кислоты **2.13b** и ее 4-циклоаминозамещенных аналогов **2.18b**, **2.22b** в отношении штаммов *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Исследования проведены в УрНИИ фтизиопульмонологии, г.Екатеринбург (к.б.н. Кравченко М.А.). Найдено, что соединения **2.18b**, **2.22b** показали умеренное туберкулостатическое действие (МИК 19...24 мкМ), тогда как 4-аминопроизводное **2.13b** ингибирует этот штамм при МИК 7.93 мкМ, что немного уступает эффективности ПАСК (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Активность соединений **2.13b**, **2.18b**, **2.22b** *in vitro* в отношении микобактерий

Соединение	Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)			
	<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	<i>M. avium</i>	<i>M. terrae</i>	МЛУ
2.13b	7.93	7.93	7.93	7.93
2.18b	24.11	н.т.	н.т.	н.т.
2.22b	19.13	н.т.	н.т.	н.т.
ПАСК	1.96–6.53 [183]	209–836 (н.а.) [183]	н.а. [186]	н.а.

н.т. – не тестировали; н.а. – не активно

При расширенном тестировании кислоты **2.13b** найдено ее ингибирующее действие в отношении штаммов *M. avium*, *M. terrae* и МЛУ при МИК 7.93 мкМ, что является ее несомненным преимуществом по сравнению с ПАСК, малоэффективной по отношению *M. avium* и неактивной против *M. terrae* и МЛУ.

Таким образом, нами найден подход к понижению токсичности полифторсалицилатов за счет получения их аминопроизводных. При этом показано, что N-метилпиперазинилпроизводные **2.22a-c** сохраняют существенную анальгезирующую активность, а морфонилсодержащие аналоги **2.18a,b** сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства. В качестве соединения-лидера выбран 3,4,5-трифторсалициламид **2.10b**, обладающий высокой анальгезирующей активностью, превышающей действие *AcSal* и ДКФ. Кроме того, 4-амино-3,5-

дифторсалициловая кислота **2.13b** показала высокую способность ингибировать 4 штамма микобактерий, включая *МЛУ*. Эти данные свидетельствуют о перспективности полученных соединений.

2.6 Синтез металлокомплексов *ПФСК* и их эфиров

Для разработки терапевтических средств комплексы переходных металлов имеют потенциальные преимущества по сравнению с чисто органическими препаратами, поскольку ионы металлов способны изменять координационное число, геометрию и окислительно-восстановительные состояния органических соединений, что приводит к изменению их фармакологических свойств из-за образования координационных комплексов [205]. Благодаря этим свойствам металлокомплексные соединения обладают естественной способностью взаимодействовать с ДНК [206]. При этом фармакологическая активность зависит от иона металла, органического каркаса и специфического сайта связывания ДНК [207]. Особенно перспективны ионы 3d переходных металлов Co(II), Cu(II) и Mn(II), которые эндогенно совместимы с живой системой, участвуют во множестве биологических процессов, от переноса электронов до катализа и структурных ролей, и часто связаны с активными сайтами многих белков и ферментов. Например, ионы Cu(II) находятся либо в активных центрах, либо выступают в качестве структурных компонентов большого числа ферментов [208, 209]. Ионы кобальта(II) присутствуют в активном центре витамина B12, который косвенно регулирует синтез ДНК [210]. Кроме того, ионы Co(II) присутствуют в коферменте витамина B12 [211], и было зарегистрировано по меньшей мере восемь кобальтзависимых белков [210]. Комплексы переходных металлов способны имитировать функцию эндонуклеаз, действуя как металлогидролазы [212, 213], синтетически связывая и расщепляя ДНК [214-216].

Sal является общепризнанным комплексообразователем, на ее основе получены комплексы с ионами различных металлов [217]. Эфиры *Sal* имеют в своей структуре фрагмент енолизированного 3-оксоэфира, поэтому их также используют для синтеза металлокомплексов. В литературе сообщается о синтезе хелатов меди(II) [218, 219], кобальта(II) [220, 221] и никеля(II) [220, 221] на основе метилсалицилата. Эти хелаты использовались для получения гетеролигандных комплексов с различными пиридинами [220, 222] и пиперазином [220, 223]. Найдена единственная публикация, описывающая синтез смешанных комплексов меди(II) и цинка(II) на основе метилсалицилата и *bipy* [224].

Металлокомплексы *Sal* проявляют большой спектр биологического действия. Так, салицилаты меди(II) используются в качестве противовоспалительных и обезболивающих препаратов [225, 226], в ветеринарии [227-229], а также они являются компонентом многих фармацевтических композиций для лечения кожных инфекций и слизистых оболочек [227,

230-234]. Кроме того, комплексы меди(II), марганца(II) и цинка(II) *Sal* и ее производных обладают потенциалом для лечения рака [231, 233].

Известны гетеролигандные комплексы Cu(II), Ni(II), Co(II) и Fe(II) *Sal* с 8-гидроксихинолином, никотиновой кислотой, пиридином и β-пиколином, проявляющие выраженный антимикробный и противогрибковый эффект [230, 232].

Для создания биоактивных соединений особый потенциал имеют гетеролигандные салицилатные комплексы с использованием 2,2'-бипиридинов как солигандов [235] [236]. Активность бипиридинового лиганда может быть обусловлена тем, что пиридиновый фрагмент входит в состав ряда ферментов, протеинов и витаминов, играющих значительную роль во многих биологических процессах [237, 238]. К примеру известны металлокомплексы *bipy* с антимикотическим и антибактериальным действием [239, 240]. Гетеролигандные салицилатные комплексы меди(II) и марганца(II) с *bipy* и *phen* способны ингибировать рост патогенных дрожжей *Candida albicans* [241]. Комплексы на основе салицилата меди(II) и *phen* [Cu(*Sal-2H*)(*phen*)] проявляли противосудорожное действие [242] и мощную цитотоксичность *in vitro* против линий раковых клеток человека [243].

Сведений о синтезе металлокомплексов на основе *ПФСК* и их производных в литературе не обнаружено, однако этот подход является перспективным для получения новых биологически активных соединений.

2.6.1 Взаимодействие *ПФСК* с солями металлов(II)

Нами изучено комплексообразование тетрафтор- и трифторсалициловых кислот **2.4a,b** с солями биогенных металлов, в качестве которых выбраны ацетаты меди(II), кобальта(II) и марганца(II).

Установлено, что при взаимодействии кислот **2.4a,b** с ацетатами меди(II), кобальта(II) и марганца(II) образуются соли **2.28a,b**, **2.29a,b**, **2.30a** [M^{II}(SalF_n-2H)(H₂O)₂]·nH₂O, где SalF₄ – тетрафторсалициловая кислота **2.4a**, SalF₃ – 3,4,5-трифторсалициловая кислота **2.4b**, в которых, согласно данным ЭА, один анион кислоты связывает один катион металла (схема 2.14). Использование хлорида меди(II) в реакциях с кислотами **2.4a,b** привело к образованию тех же солей **2.28a,b**.

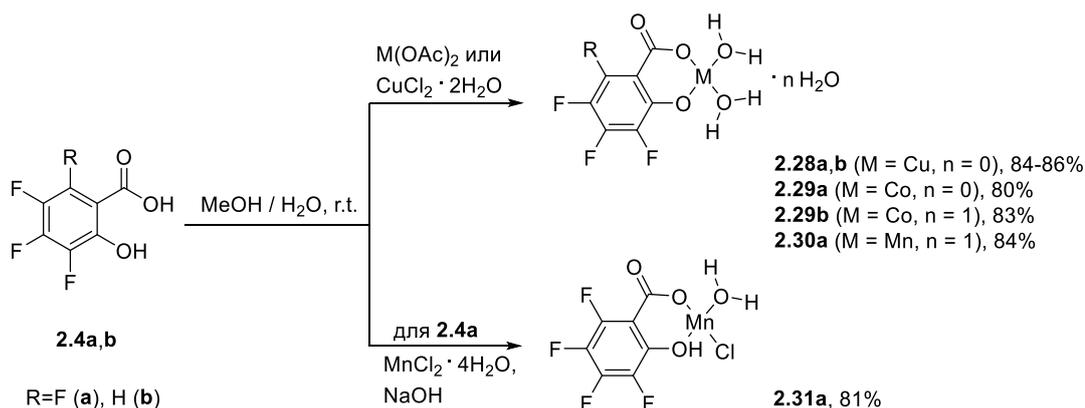


Схема 2.14

Следует отметить, что в отличие от полифторированных аналогов **2.4a,b**, *Sal* реагирует с ацетатами меди(II) [244] и кобальта(II) [245] с образованием комплексов $[M^{II}(\text{Sal-H})_2]$, содержащих два аниона депротонированной кислоты. Возможно, это происходит потому, что гидроксильная группа в *Sal* проявляет меньшую кислотность по сравнению с кислотностью группы во фторированных кислотах.

В реакции хлорида марганца(II) с кислотой **2.4a** образовалась соль **2.31a** $[\text{Mn}^{II}(\text{SalF}_4-2\text{H})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$ (схема 2.14), где соотношение катиона металла и органического аниона составляло 1 : 1 по данным ЭА; а также оставался один анион хлора, что указывало на присутствие несвязанного фенольного гидроксила. Заметим, что в аналогичных условиях *Sal* образует димерные комплексы $[\text{Mn}_2(\text{Sal-H})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ [246].

ИК-спектры солей **2.28a,b**, **2.29a,b**, **2.30a**, **2.31a** характеризуются наличием полос поглощения карбонильной группы (ν 1540–1652 cm^{-1}) и серией узких (ν 2526–3638 cm^{-1}) и широких (ν 3085–3365 cm^{-1}) полос, соответствующих валентным колебаниям гидроксильных групп. Вырастить монокристаллы для этих соединений не удалось из-за их плохой растворимости в органических растворителях.

2.6.2 Синтез гетеролигандных комплексов металлов на основе ПФСК

Учитывая большой потенциал гетеролигандных салицилатных комплексов как антимикробных агентов, нами целенаправленно получены смешанные комплексы металлов ПФСК **2.4a,b** с фосфор- и азотсодержащими солигандами, такими как трифенилфосфин (*PPh₃*), пиридин (*Py*), *bipy* и *phen*.

При кипячении солей меди(II) **2.28a,b** с *PPh₃* или *Py* в водном этаноле синтезированы соответствующие нейтральные металлокомплексы **2.32a,b**, **2.33a,b** (схема 2.15). Их состав подтвержден ЭА и масс-спектрометрией высокого разрешения (HRMS). По данным ЭА, комплексы **2.32a,b** имеют структуру $[\text{Cu}(\text{SalF}_n-2\text{H})(\text{PPh}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]$, а соединения **2.33a,b** – структуру $[\text{Cu}(\text{SalF}_n-2\text{H})\text{Py}(\text{H}_2\text{O})]$. В отличие от ПФСК **2.4a,b** *Sal* с ацетатом меди(II) и *Py* образовывала комплекс $[\text{Cu}(\text{Sal-H})_2\text{Py}_2]$ [247, 248].

Измеренные в отрицательном режиме масс-спектры комплексов **2.32a**, **2.33a** содержат анион кислоты **2.4a** (m/z $[\text{C}_7\text{HF}_4\text{O}_3]^- = 208.9867$), а масс-спектры соединений **2.32b**, **2.33b** - анион кислоты **2.4b** (m/z $[\text{C}_7\text{H}_2\text{F}_3\text{O}_3]^- = 190.9962$). Кроме того, в масс-спектрах комплексов **2.33a**, **2.33b** обнаружены молекулярные пики кислотных анионов, содержащих медь(II) (m/z $[\text{C}_7\text{HCuF}_4\text{O}_3]^- = 271.9163$ для **2.33a** и m/z $[\text{C}_7\text{H}_2\text{CuF}_3\text{O}_3]^- = 253.9257$ для **2.33b**). При проведении эксперимента для комплексов **2.32a,b** в положительном режиме обнаружен масс-пик, соответствующий двум молекулам солиганда с медью(II) (m/z $[2\text{PPh}_3 + \text{Cu}]^+ = 587.1113$).

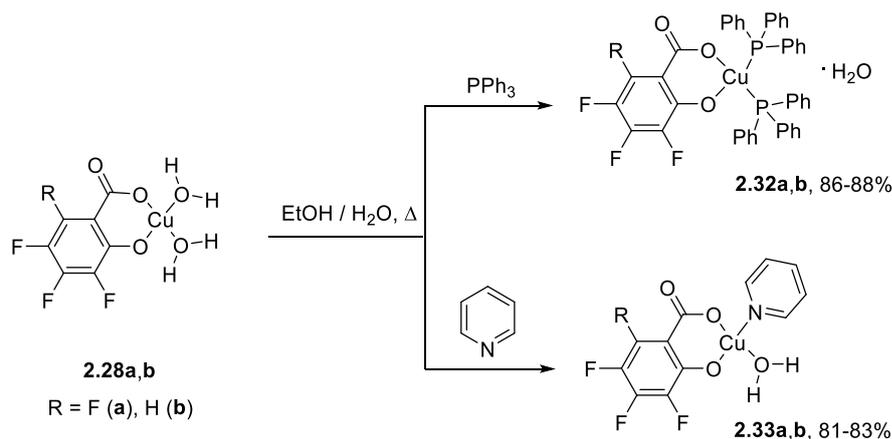


Схема 2.15

ИК-спектры комплексов **2.32a,b** содержат полосы поглощения при ν 1630–1647 (C=O), 1604–1605, 1586–1519 (C=C), 1261–1280 (C–F) cm^{-1} . ИК-спектры соединений **2.33a,b** имеют аналогичный характер (ν 1642–1656, 1603–1610, 1585, 1508–1558 (C=O, C=C, C=N), 1259–1262 (C–F) cm^{-1}).

Структура комплексов металлов, полученных из солей **2.28a,b**, **2.29a**, **2.30a**, **2.31a** с такими солигандами, как *bipy* и *phen*, зависит от координирующего иона металла. Так, реакция солей меди(II) **2.28a,b** с *bipy* и *phen* приводит к нейтральным комплексам **2.34a,b**, **2.35a,b** (схема 2.16), которые согласно данным ЭА имеют структуру $[\text{Cu}(\text{SalF}_n\text{-2H})\text{bipy}]$ и $[\text{Cu}(\text{SalF}_n\text{-2H})\text{phen}]$ соответственно. В этих соединениях одна молекула полифторсалицилатного аниона координируется с одной молекулой лиганда бипиридинового типа через катион меди(II) аналогично нефторированным аналогам $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Sal})(\text{H}_2\text{O})]$ [241, 242]. В масс-спектрах соединений **2.34a,b**, **2.35a,b** наблюдаются пики протонированных молекул $[\text{M}+\text{H}]^+$. Их ИК-спектры имеют полосы поглощения C=O (1636–1644 cm^{-1}), C=C, C=N (1492–1617 cm^{-1}) и C–F (1247–1271 cm^{-1}).

Нейтральные комплексы **2.36a** и **2.37a** получены на основе соли кобальта(II) **2.29a** и *bipy* или *phen* (схема 2.16). Согласно ЭА соединения **2.36a**, **2.37a** имеют структуры

$[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{phen}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. В этих комплексах катион металла(II) связывает анион кислоты **2.4a** и два солиганда.

Взаимодействие солей марганца(II) **2.30a** и **2.31a** с *bipy* и *phen* дает соответствующие комплексы $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-H})_2\text{bipy}_2]$ **2.38a** и $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-H})_2\text{phen}_2(\text{H}_2\text{O})]$ **2.39a** (схема 2.16), где два монодепротонированных тетрафторсалицилата связывают катион марганца(II) и два лиганда бипиридинового типа. Подобные комплексы $[\text{Mn}(\text{6-HOSal-H})_2(\text{bipy})_2]$ были описаны для *Sal*, имеющей гидроксильную группу в положении 6 [249]. Однако из салицилата марганца(II) с *bipy* и *phen* были получены комплексы, в которых два монодепротонированных салициловых аниона координировались с катионом металла и с одним солигандом [250].

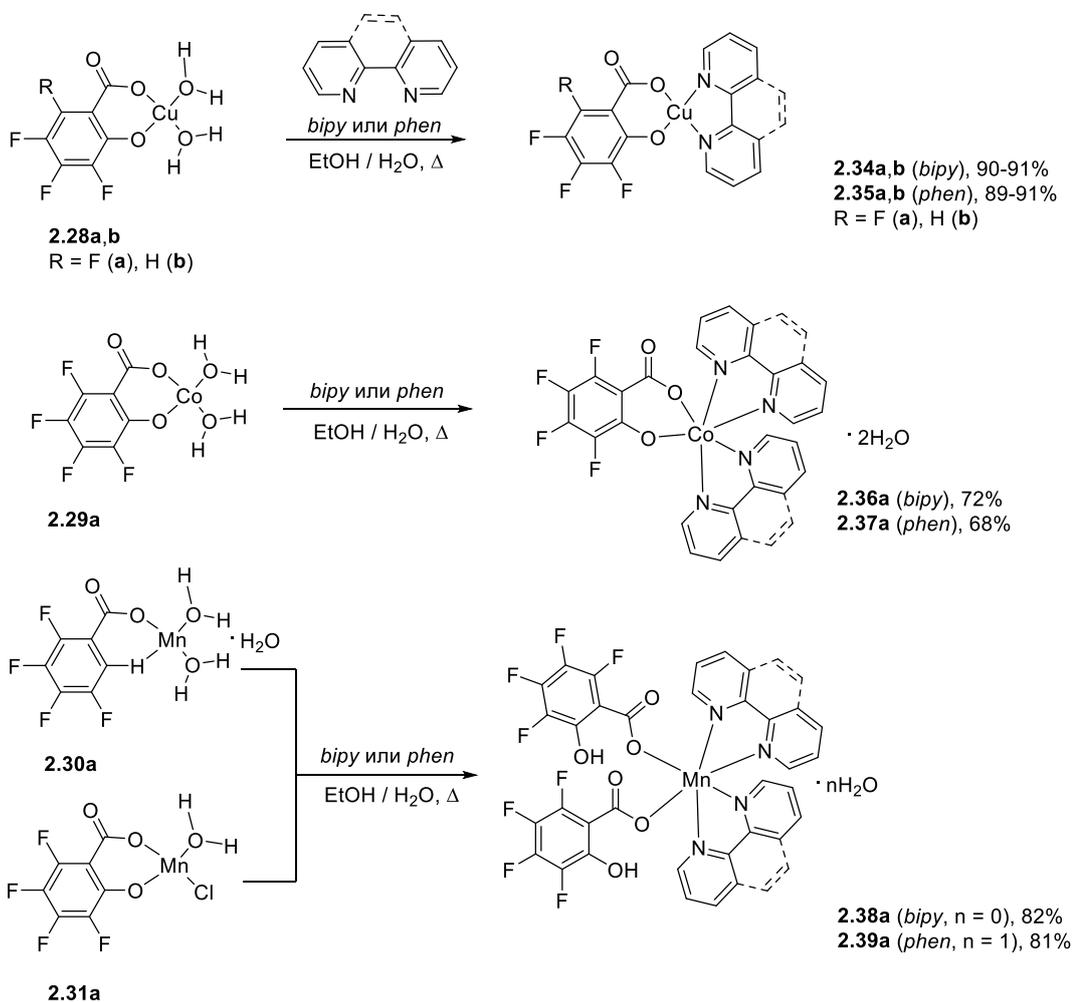


Схема 2.16

В масс-спектрах соединений **2.36a** и **2.37a**, полученных в режиме положительной ионизации, присутствуют катион-радикалы $[\text{M}]^{+\bullet}$, которые соответствуют гексакоординированному комплексу кобальта(II) с одним тетрафторсалициловым лигандом и двумя молекулами *bipy* и *phen* соответственно. Однако, в целом, вид этих масс-

спектров обусловлен большим числом пиков двухзарядных ионов, отвечающих различным комбинациям молекул лиганда и атомов кобальта. Соответственно, формальные разности между массовыми пиками в 133.456, 78.034 и 90.034 Да могут быть отнесены к лигандам брутто-составов $C_7F_4O_3Co$, $C_{10}H_8N_2$ и $C_{12}H_8N_2$.

Масс-спектры структурно похожих марганцевых комплексов **2.38a** и **2.39a**, содержащих два тетрафторсалицилатных лиганда, представлены множеством аналогичных пиков, в основном однозарядных ионов с разностями 262.915, 156.069 и 180.069 Да ($C_7F_4O_3Mn$, $C_{10}H_8N_2$ и $C_{12}H_8N_2$, соответственно). Оба соединения содержат в масс-спектрах интенсивные пики, отвечающие марганцевому комплексу с одним фторсалицилатным лигандом и двумя молекулами *bipy* или *phen*.

Для подтверждения структуры синтезированных гетеролигандных комплексов металлов был проведен РСА монокристаллов соединений **2.34b**, **2.35b**, **2.37a**, **2.38a** и **2.39a**.

Подходящие монокристаллы соединений **2.34b** и **2.35b** были получены с использованием смеси MeCN : EtOH : 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (*HFIP*) и включают кристаллизационную молекулу *HFIP*. Координационные центры комплексов меди **2.34b** и **2.35b** представляют собой классические плоскоквадратные структуры с вершинами O1, O2, N1, N2 с отклонениями кислорода O1 от плоскости N1N2O2 0.299 и 0.359 Å соответственно (рисунки 2.6 и 2.7). Оба комплекса **2.34b** и **2.35b** включают молекулу *HFIP*, участвующую в образовании кристаллов за счет межмолекулярных водородных связей между карбоксилатным кислородом O3 и гидроксильным протоном H4 ($O3 \cdots H4 - 1.536 \text{ \AA}$) или N1S ($O3 \cdots H4 - 1.872 \text{ \AA}$).

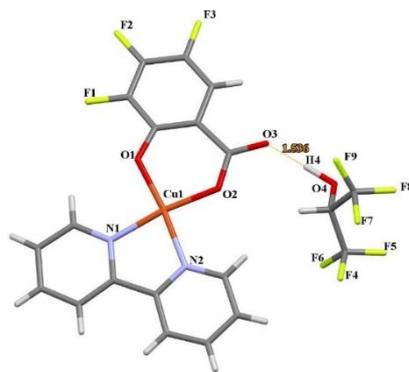


Рисунок 2.6 – Молекулярная структура комплекса меди **2.34b** по данным РСА

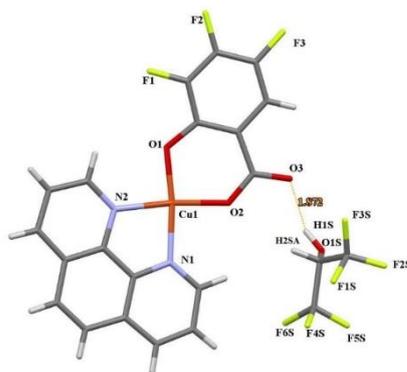


Рисунок 2.7 – Молекулярная структура комплекса меди **2.35b** по данным РСА

Комплексы **2.34b** и **2.35b** образуют параллельные димерные слои аналогично нефторированным аналогам [241, 242]. В обоих случаях координационная сфера меди(II) завершается длинной осевой связью с фенолятным кислородом O1 второго звена [Cu(SalF₃-2H)*bipy*] или [Cu(SalF₃-2H)*phen*] с расстояниями Cu1···O1' 2.631 и 2.885 Å, соответственно. Интересно, что связи Cu1···O1 в комплексах **2.34b** и **2.35b** имеют примерно такие же близкие значения, как и в нефторированных аналогах (~ 1.89 Å), но аксиальные связи Cu1···O1' длиннее, чем в комплексах [Cu₂(Sal)₂*bipy*₂] – 2.445 Å и [Cu₂(Sal)₂*phen*₂] – 2.642 Å (рисунки 2.8 и 2.9) [241, 242]. Кроме того, для комплексов **2.34b** и **2.35b** характерно образование цепочек, расположенных вдоль одной оси, в отличие от нефторированных аналогов, имеющих смещенные параллельные слои [241, 242]. Соседние молекулы в комплексах **2.34b** и **2.35b** связаны межмолекулярными фторводородными связями между фтором F3 трифторсалицилата и протоном H15 *bipy* кольца (расстояние F3···H15'' – 2.526 Å, рисунок 2.8) или фтором F2 трифторсалицилата и протонов H3'' и H5'' фенольного кольца (расстояния F2···H3'' – 2.595 и F2···H5'' – 2.615 Å, рисунок 2.9) в отличие от нефторированных комплексов, которые связаны межмолекулярными водородными связями между карбоксильной группой салицилата и *bipy* [241] или *phen* [242]. Нефторированные комплексы характеризуются π–π-взаимодействиями [241, 242], в то время как в комплексах **2.34b** и **2.35b** возникает π–π_F стэкинг между *bipy* или *phen* и трифторбензольными кольцами с расстояниями C4···C15' – 3.737 Å (в соединении **2.34b**, рисунок 2.8) и C18'···C11 – 3.288 Å, C11···C15' – 3.383 Å и C12···C16' – 3.262 Å (в соединении **2.35b**, рисунок 2.9).

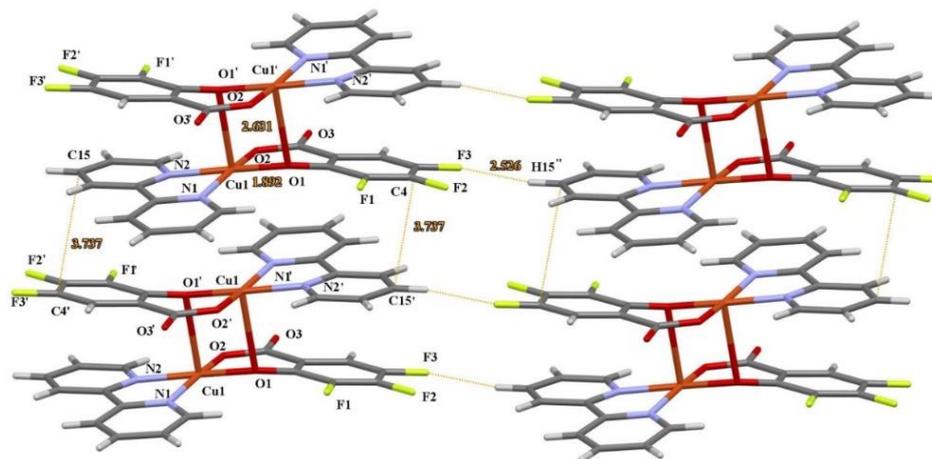


Рисунок 2.8 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.34b**

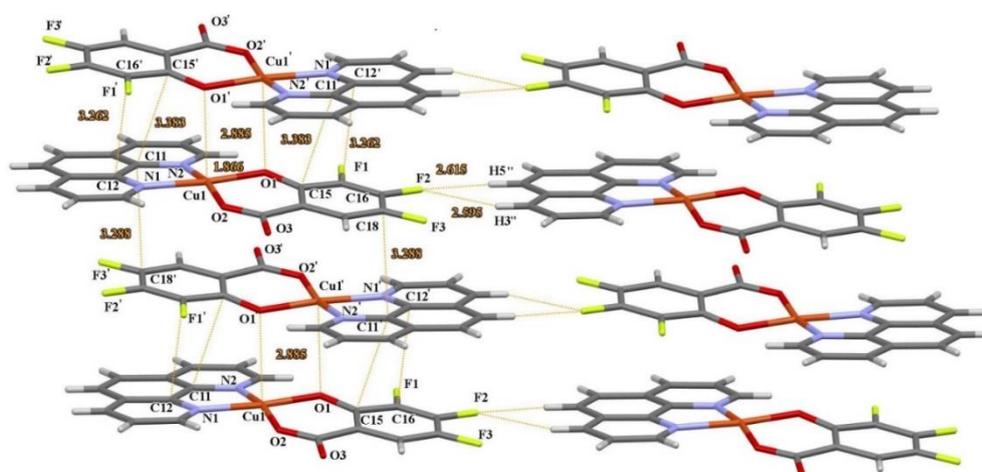


Рисунок 2.9 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.35b**

Монокристалл комплекса кобальта **2.37a** нестабилен на воздухе, поэтому эксперимент РСА проводили при охлаждении жидким азотом при температуре 100 К. Соединение **2.37a** представляет собой кобальтовый комплекс смешанного типа с участием в координации с ионом металла атомов кислорода гидроксильной (O3) и карбоксильной (O2) группы одной молекулы тетрафторсалицилата и атомов азота (N1, N2, N3, N4) двух молекул *phen* (рисунок 2.10). Атом кобальта в соединении **2.37a** образует шестичленный координационный узел в виде неправильного октаэдра с вершинами N3 и O2 (длины связей $\text{Co1}\cdots\text{N3} = 2.156$ и $\text{Co1}\cdots\text{O2} = 2.085 \text{ \AA}$), а атомы N1, N2, O3 лежат в одной плоскости с кобальтом Co1. При этом отклонение атома азота N4 от плоскости N1N2Co1O3 составляет 0.409 \AA .

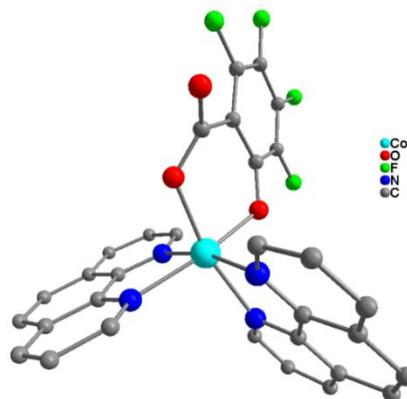


Рисунок 2.10 – Молекулярная структура комплекса кобальта **2.37a** по данным РСА

Молекулы комплекса **2.37a** образуют противоположно направленные параллельные слои, при этом связывание слоев происходит за счет π - π стэкинга между фенантролиновыми кольцами различных молекул с атомами углерода C8...C17 с расстоянием C9...C19 – 3.363 Å и C8...C18 – 3.371 Å, а также π - π стэкинга между фенантролиновыми кольцами с атомами углерода C20...C29 с расстоянием C22...C27 – 3.384 Å (рисунок 2.11). Помимо этого, атомы фтора способствуют возникновению в комплексе **2.37a** π - π_F взаимодействия между атомом фтора F3 тетрафторсалицилата и атомами углерода C28 и C29 фенантролинового кольца (расстояния C28...F3 – 3.038 Å C29...F3 – 2.934 Å), а также π - π взаимодействия между двумя бензольными кольцами тетрафторсалицилатов C5...C5 – 3.302 Å. Такие типы стэкинга являются типичными для взаимодействия фторированных и π -дефицитных (ароматических) систем [251].

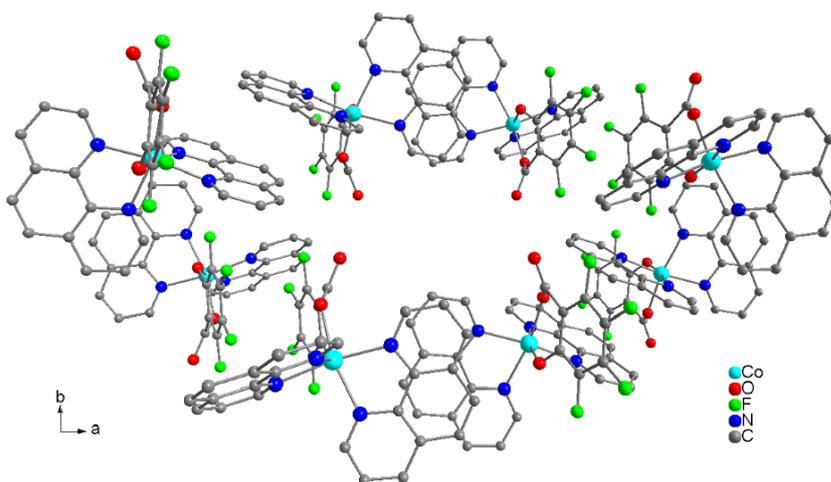


Рисунок 2.11 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.37a**

Кристаллическая упаковка металлокомплекса **2.37a** также характеризуется образованием МВС между атомами фтора F4 и кислорода O1 тетрафторсалицилата и атомом водорода H27 фенантролинового кольца C20...C29 (расстояния H27...F4 – 2.456 Å

H27 \cdots O1 – 2.666 Å) и атомом кислорода O3 того же тетрафторсалицилата и атомом водорода H12 фенантролинового кольца C8...C17 (расстояние O3 \cdots H12 – 2.398 Å).

В комплексе **2.39a** в координации с марганцем участвуют два атома кислорода O1 карбоксильных групп двух молекул тетрафторсалицилата и две diaзохелатные (N1, N2) полости двух молекул *phen* (рисунок 2.12). При этом шестичленный координационный узел представляет собой неправильный октаэдр, в центре которого находится атом металла с вершинами O1 и N2, где расстояние O1 \cdots Mn1 – 2.152 Å, а N2 \cdots Mn1 – 2.259 Å. Остальные атомы O1A, N1A и N2A лежат практически в одной плоскости с атомом марганца за исключением азота N1, отклонение которого от плоскости O1AMn1N1AN2A составляет 0.530 Å. Нескоординированная гидроксигруппа тетрафторсалицилата связана внутримолекулярной водородной связью с карбонильным атомом карбоксильной группы (расстояние O5—H \cdots O2 – 1.444 Å).

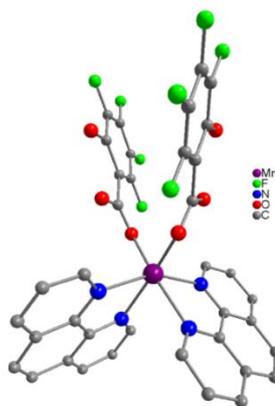


Рисунок 2.12 – Молекулярная структура комплекса марганца **2.39a** по данным РСА

Молекулярная упаковка кристалла соединения **2.39a** (рисунок 2.13) характеризуется образованием полимерных цепочек зеркального типа за счет π - π стэкинга между фенантролиновыми кольцами с расстоянием C9 \cdots C19 – 3.363 Å и C8 \cdots C18 – 3.371 Å, а также образованием межмолекулярных фторводородных связей между атомами фтора салицилата и протоном гетероциклического лиганда (расстояние F1 \cdots H12 – 2.640 Å, F2 \cdots H8 – 2.536 Å). Помимо этого, атом фтора F2 также связывает один из протонов молекулы кристаллизационного растворителя толуола с расстоянием 2.662 Å (на рисунке не показана).

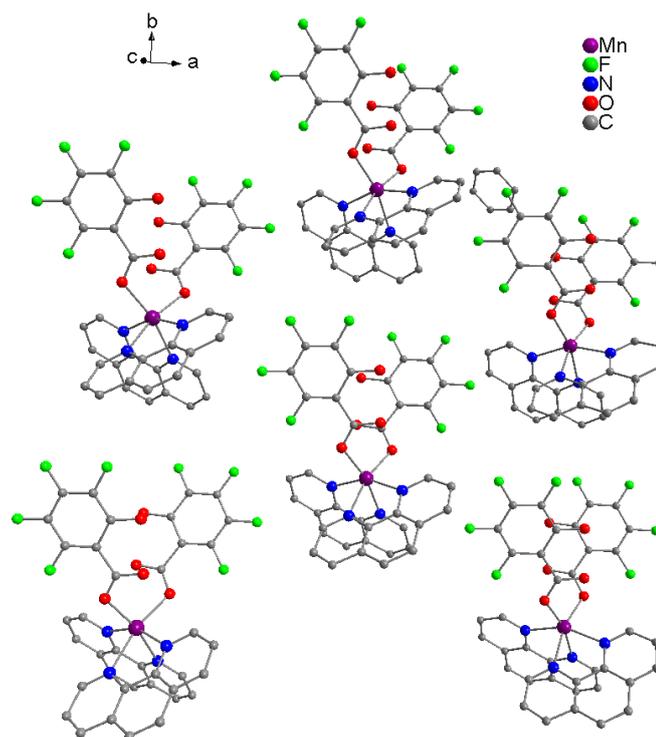


Рисунок 2.13 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.39a**

В отличие от марганцевого(II) комплекса **2.39a**, имеющего *phen* фрагмент, структура комплекса **2.38a** с *bipy* как солигандом представляет собой две кристаллографически независимых молекулы (рисунок 2.14). Шестичленный координационный узел комплекса **2.38a** аналогичен строению соединения **2.39a** и представляет собой неправильный октаэдр для каждой независимой молекулы, в центре которого находятся атомы марганца Mn1 или Mn2 с вершинами N1, O1 или N1A, O1A соответственно (расстояние N1 \cdots Mn1 – 2.321 Å, O1 \cdots Mn1 – 2.149 Å и N1A \cdots Mn2 – 2.322 Å, O1A \cdots Mn2 – 2.158 Å).

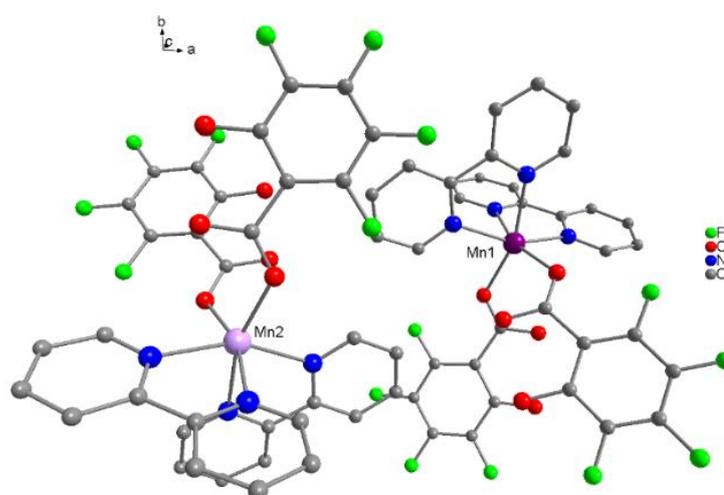


Рисунок 2.14 – Молекулярная структура комплекса марганца **2.38a** по данным РСА

Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.38a** (рисунок 2.15) представляет собой более сложную систему с образованием полимерных цепочек молекул с центром Mn1 по

типу «голова-голова» (*Sal-Sal*), а Mn2 – по типу «хвост-хвост» (*bipy-bipy*). Наблюдается связывание двух кристаллографически независимых молекул за счет образования межмолекулярных водородных связей между атомом кислорода O3 карбонильной группы и протоном H11A бипиридинового фрагмента с длиной связи 2.453 Å и H11 \cdots O2A – 2.622 Å, а также фторводородными связями F4 \cdots H6A – 2.620 Å и F2A \cdots H5 – 2.660 Å. Помимо этого, наблюдается π – π стэкинг между пиридиновыми кольцами *bipy* одинаковых молекул (расстояния C5 \cdots C3 – 3.464, C6 \cdots C4 – 3.483 Å и C3A \cdots C6A – 3.629 Å, C2A \cdots C5A – 3.647 Å). Межмолекулярные контакты способствуют увеличению расстояния внутримолекулярной водородной связи между атомами O3 \cdots H2 до 1.726 Å и O2a \cdots H5A до 1.696 Å по сравнению с аналогичной связью в комплексе **2.39a** (рисунок 2.12). Атом фтора F4A также связан с одним из протонов кристаллизационного растворителя толуола с расстоянием 2.729 Å (на рисунке не показана).

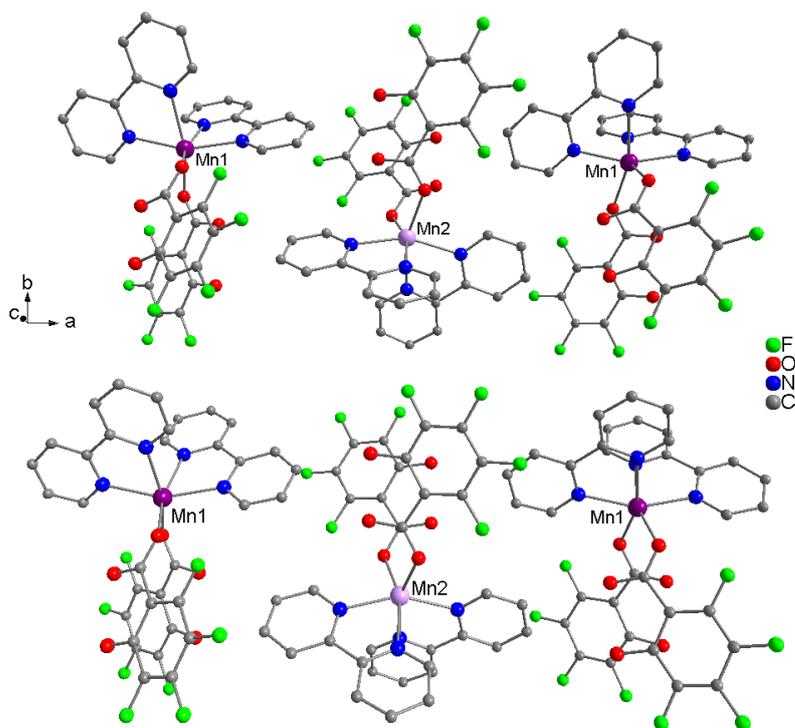


Рисунок 2.15 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.38a**

Строение аналогичного марганцевого комплекса на основе *Sal* и *bipy* [250] характеризуется образованием также шестичленного координационного узла в виде неправильного октаэдра. Однако его молекулярная упаковка отличается формированием полимерных цепочек, образующихся за счет координационных связей O—Mn двух молекул салицилата и одной молекулы азотсодержащего лиганда. В случае полученных нами комплексов **2.38a**, **2.39a** решающую роль в образовании кристаллической структуры играет как π – π стэкинг (ненаблюдаемый для нефторированного аналога), так и межмолекулярные

фторводородные связи между молекулами комплекса и с протонами кристаллизационной молекулы толуола.

Таким образом, нами найдено, что ПФСК **2.4a,b** реагируют с солями металлов с образованием солей с моноанионным кислотным остатком в отличие от дианионных солей салициловой кислоты. На основе полифторсалицилатов металлов(II) синтезированы смешанные гетеролигандные металлокомплексы с использованием различных солигандов. В этих комплексах возможна реализация различного соотношения салицилата и солиганда в зависимости от природы катиона металла. В медных комплексах полифторсалицилат связан с одной молекулой *bipy* или *phen*, тогда как в кобальтовых комплексах тетрафторсалицилат координируется с двумя молекулами солиганда. В комплексах, полученных из марганцевых солей, катион металла связывает два тетрафторсалицилатных аниона с двумя молекулами солиганда.

2.6.3 Синтез гетеролигандных металлокомплексов 5-арил-2,2'-бипиридинов с ПФСК и Sal

Ряд гетеролигандных салицилатных металлокомплексов нами расширен за счет использования различных *Ar-bipy* **2.40a-g** в качестве солигандов.

Реакцией медных солей **2.28a,b** с *Ar-bipy* **2.40a-g** при кипячении в смеси этанол : вода (1 : 1) получены металлокомплексы **2.41a-g** и **2.42a,b** (схема 2.17).

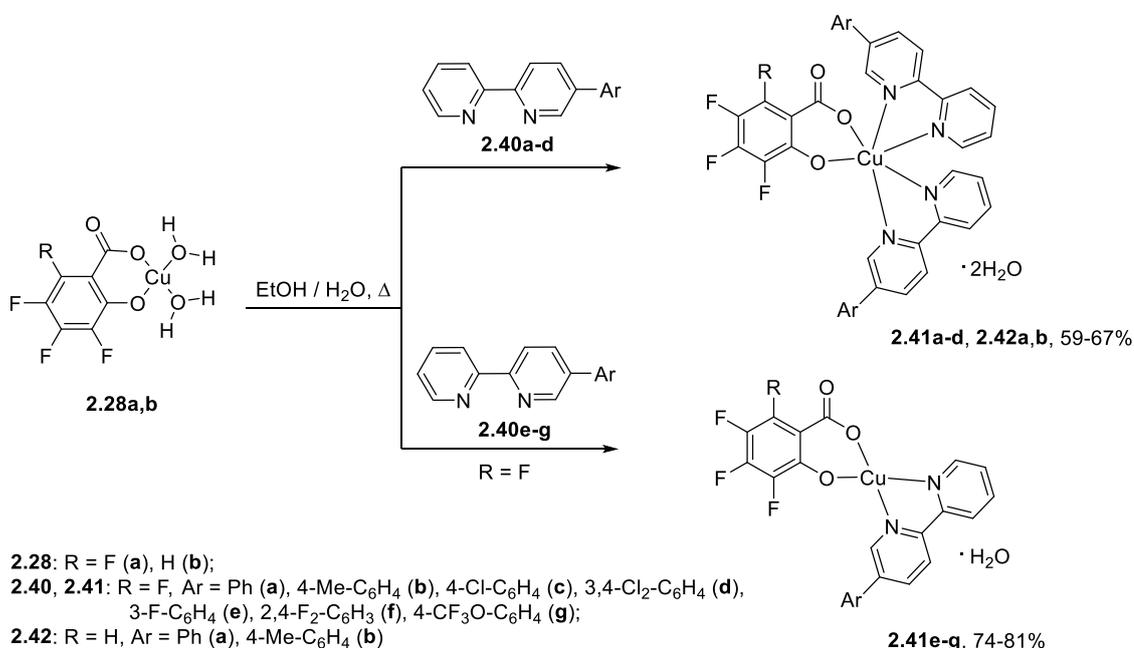


Схема 2.17

Согласно ЭА, строение этих комплексов зависит от природы заместителей в бипиридиновой компоненте **2.40a-g**. Так, использование бипиридинов **2.40e-g**, содержащих электроноакцепторные атомы фтора, приводит к ожидаемым гетеролигандным комплексам

$[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}(\text{H}_2\text{O})_2]$ **2.41e-g**, в которых соотношение тетрафторсалицилата (SalF_4) и *Ar-bipy* равно 1 к 1. Для *Ar-bipy* **2.40a**, не имеющего заместителей в фенильном кольце, и его метил- и хлорсодержащих аналогов **2.40b-d** характерно образование комплексов $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ **2.41a-d** и $[\text{Cu}(\text{SalF}_3\text{-2H})\text{Ar-bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ **2.42a,b**, в которых одна молекула тетрафтор- (SalF_4) или трифтор- (SalF_3) салицилата координируется с двумя азолигандами. Отметим, что реакции медных(II) солей **2.28a,b** с незамещенными *bipy* и *phen* приводили к комплексам $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{bipy}$ (или *phen*)] **2.34a, 2.35a** или $[\text{Cu}(\text{SalF}_3\text{-2H})\text{bipy}$ (или *phen*)] **2.34b, 2.35b** (схема 2.16), аналогичных по строению комплексам **2.41e-g**.

В масс-спектрах комплексов **2.41e-g** наблюдаются протонированные молекулярные пики $[\text{M}+\text{H}]^+$, где $\text{M} = [\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}]$. Однако масс-спектр соединения **2.41d** содержит пик m/z 870.9507 Да катион-радикала $[\text{M}]^{+\bullet}$ ($[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(3,4\text{-Cl}_2\text{-bipy})_2]$) и пик m/z 571.9368 Да, которые соответствуют комплексу меди с одним лигандом SalF_4 и одной молекулой 3,4- $\text{Cl}_2\text{-bipy}$. Молекулярный пик $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(3,4\text{-Cl}_2\text{-bipy})]$, очевидно, образуется в результате диспропорционирования исходного комплекса. В масс-спектре комплекса **2.41c** обнаружен только пик диспропорционирования m/z 537.9754 Да $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(4\text{-Cl-bipy})]$, но ЭА соответствует структуре $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(4\text{-Cl-bipy})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. В масс-спектрах комплексов **2.41a,b, 2.42a,b** вместо протонированных молекулярных пиков содержатся пики $[\text{M}+\text{Li}]^+$. Присутствие лития можно объяснить условиями масс-спектрального эксперимента.

Тетрафторсалициловая кислота **2.4a**, как было установлено ранее (см. раздел 2.3.5), обладает умеренным противогрибковым действием в отличие от трифторсодержащего аналога **2.4b**, поэтому в работе уделено большее внимание получению гетеролигандных комплексов на основе этой кислоты.

При взаимодействии тетрафторсалицилата кобальта(II) **2.29a** с *Ar-bipy* **2.40c-f**, имеющими электроноакцепторные заместители, наблюдается аналогичная закономерность, что и в реакциях с солью меди(II) **2.28a** (схема 2.18). Так, тетрафторсалицилат кобальта(II) **2.29a** с *Ar-bipy* **2.40c-f** образует гетеролигандные комплексы $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}]$ **2.43c-f**, а *Ar-bipy* **2.40a** в аналогичных условиях дает металлокомплекс $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ **2.43a**, строение которого соответствует ранее синтезированному комплексу **2.36a** из тетрафторсалицилата кобальта **2.29a** и незамещенного *bipy* или *phen* (схема 2.16). Исключение составляет реакция 5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридина **2.40b** с тетрафторсалицилатом кобальта(II) **2.29a**, которая приводит к комплексу $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})_2\text{Ar-bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_3]$ **2.43b** с соотношением тетрафторсалицилата и азолиганда 2 : 2.

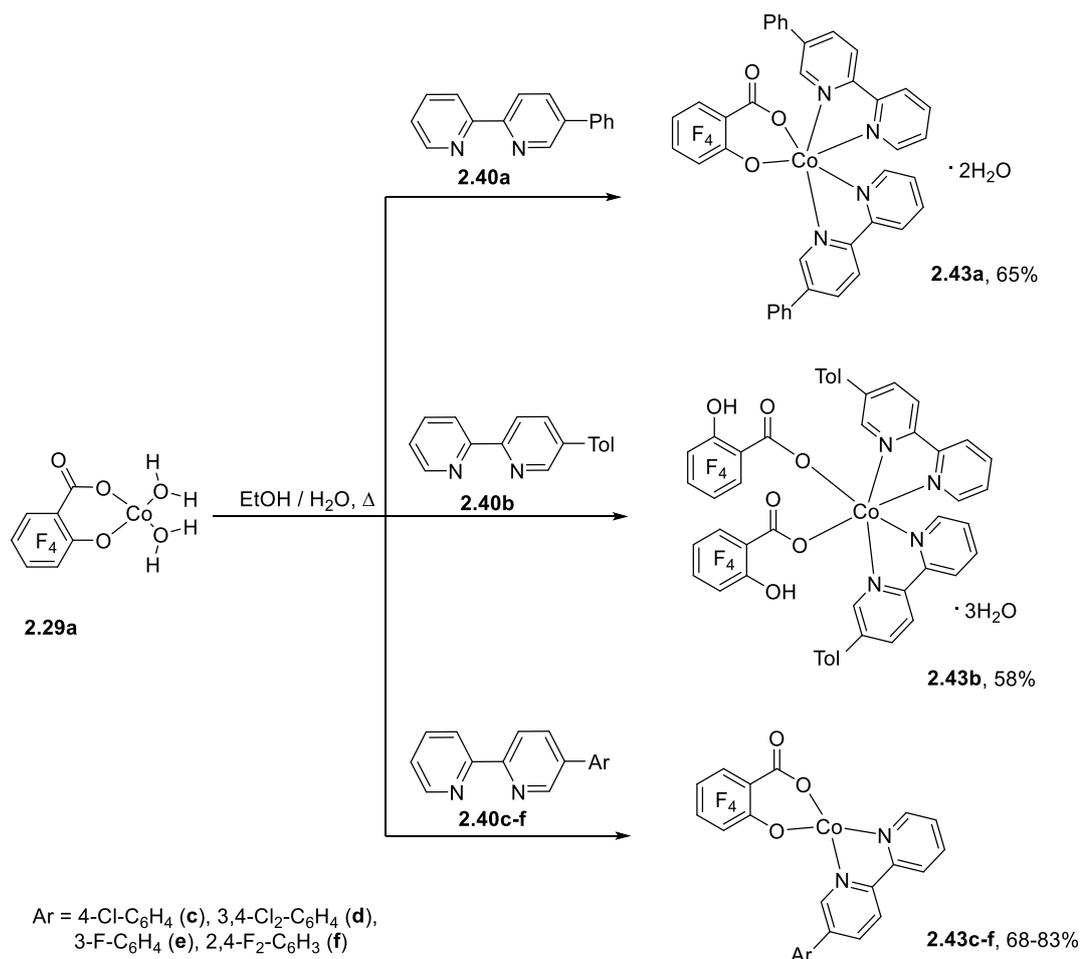


Схема 2.18

В масс-спектрах комплексов **2.43c-f** присутствуют молекулярные пики, подтверждающие их состав $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}]$. Масс-спектр соединения **2.43a** характеризуется наличием молекулярного пика $[\text{M}+\text{Li}]^+$. Масс-спектр соединения **2.43b** содержит пик m/z 759.1412 Да катион-радикала $[\text{M}]^{+\bullet}$ ($[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Tol-bipy})_2]$) и пик m/z 513.0276 Да, соответствующий $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Tol-bipy})]$.

Кипячением марганцевой соли **2.31** с *Ar-bipy* **2.40a,c-g** в смеси этанол : вода (1 : 1) получены смешанные комплексы $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_n]$ **2.44a,c-g**, в которых соотношение тетрафторсалицилата и азалиганда равно 1 : 2 (схема 2.19), в отличие от этого 5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридин **2.40b** в аналогичной реакции приводит к комплексу $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})_2\text{Ar-bipy}_2(\text{H}_2\text{O})_3]$ **2.44b**. Следует отметить, что аналогичные комплексы $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-H})_2(\text{bipy})_2]$ **2.38a** и $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-H})_2(\text{phen})_2]$ **2.38b** были получены на основе тетрафторсалицилата марганца(II) с *bipy* и *phen* (схема 2.16).

Масс-спектры комплексов **2.44a,c-g** характеризуются наличием протонированных молекулярных пиков $[\text{M}+\text{H}]^+$, где $\text{M} = [\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})\text{Ar-bipy}_2]$. Масс-спектр соединения **2.44b** содержит пик m/z 756.1544 Да катион-радикала $[\text{M}]^{+\bullet}$ ($[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Tol-bipy})_2]$) и

пик m/z 510.0392 Да, соответствующий $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Tol-bipy})]$. Отсутствие молекулярного пика для $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})_2(\text{Tol-bipy})_2]$ также наблюдалось для масс-спектров аналогичных смешанных комплексов **2.38a**, **2.39a** (схема 2.16).

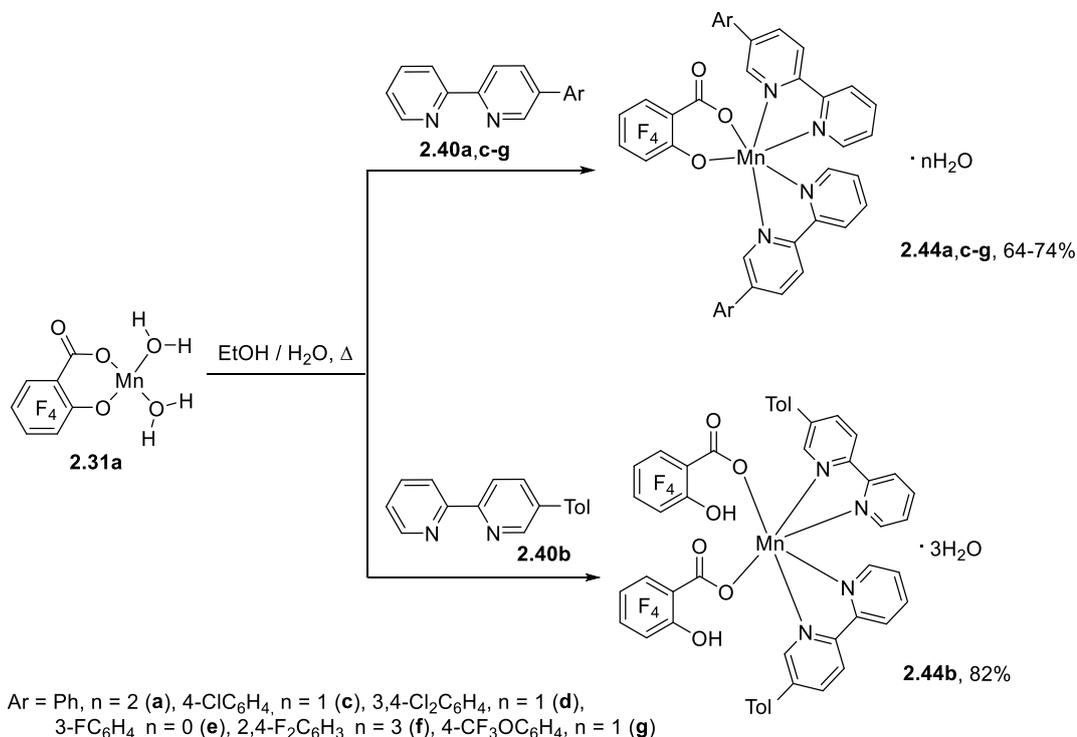


Схема 2.19

Отметим, что ИК-спектры всех комплексов **2.41-2.44** имеют схожий характер. При этом обнаружены полосы поглощения карбонильных групп ($1634\text{--}1646\text{ см}^{-1}$), связей $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ ($1439\text{--}1604\text{ см}^{-1}$) и $\text{C}-\text{F}$ ($1098\text{--}1270\text{ см}^{-1}$).

Для сравнения биологических свойств полифторсалицилатных комплексных соединений синтезирована серия металлокомплексов на основе *Ar-bipy* **2.40a-g** и *Sal* **2.45**. Для их получения сначала взаимодействием кислоты **2.45** с ацетатом меди(II) получен медный(II) салицилат **2.46**, кипячение которого в 50%-ном водном этаноле с *Ar-bipy* **2.40a-g** позволило выделить металлокомплексы **2.47a-g** (схема 2.20). Их строение подтверждено ЭА и HRMS. Согласно ЭА, комплексы **2.47a-g** имеют структуру $[\text{Cu}(\text{Sal-2H})\text{Ar-bipy}(\text{H}_2\text{O})_n]$. В отличие от фторированных аналогов в комплексах **2.47a-g** одна молекула салицилатного иона скоординирована с одной молекулой бипиридинового типа через катион меди(II) подобно описанным аналогичным комплексам $[\text{Cu}(\text{Sal-2H})(\text{bipy})]$ и $[\text{Cu}(\text{Sal-2H})(\text{phen})]$ [241, 242]. Отсюда следует, что замена *bipy* на *Ar-bipy* **2.40a-g** не влияет на строение их гетеролигандных смешанных металлокомплексов.

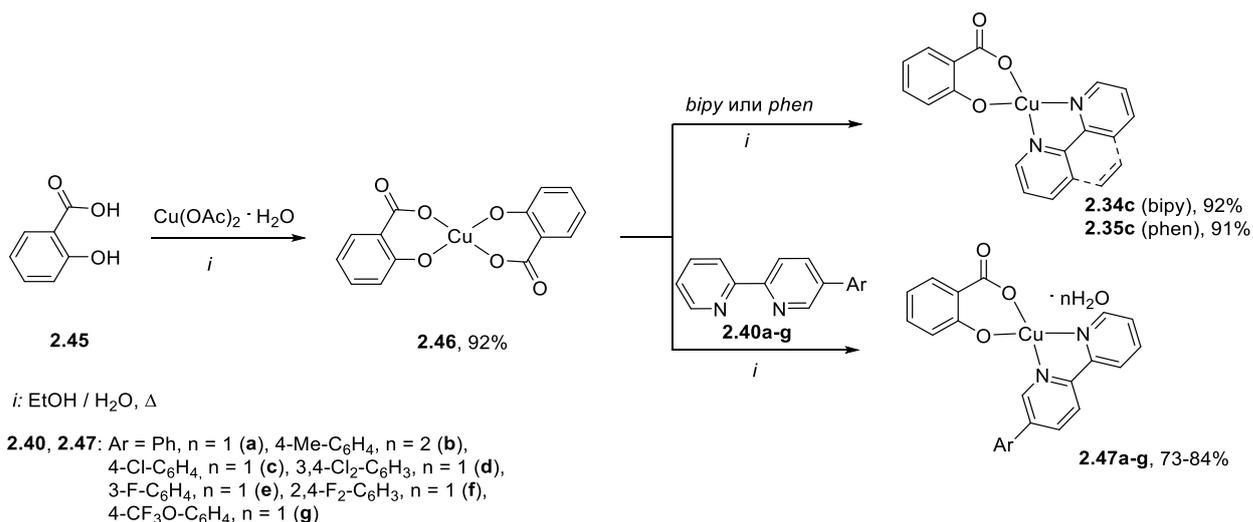


Схема 2.20

Для выявления синергетического влияния салицилатного лиганда в синтезированных комплексах на антимикробную активность был отдельно получен бипиридиниевый комплекс меди(II) **2.48a** обработкой *Ar-bipy* **2.40a** хлоридом меди(II) (схема 2.21). Согласно ЭА он имеет структуру [Cu(*Ph-bipy*)Cl₂(H₂O)].

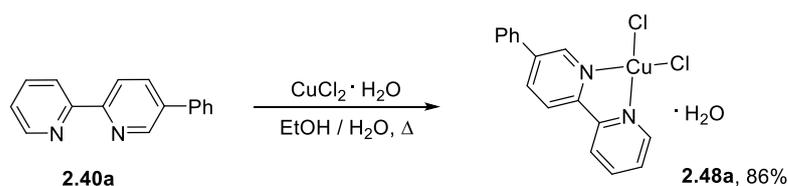


Схема 2.21

Таким образом, синтезирован ряд новых гетеролигандных металлокомплексов с анионными лигандами (полифтор)салициловых кислот и 5-арил-2,2'-бипиридинов как солигандов. Установлено, что структура комплексов зависит от всех трех компонентов. Для салицилата меди(II) характерно образование комплексов состава [Cu(Sal-2H)(*Ar-bipy*)] независимо от 5-арил-2,2'-бипиридинового лиганда, где одна молекула салицилат-аниона координируется с одной молекулой бипиридинового типа через катион меди(II). Для три- и тетрафторсалицилатных комплексов меди(II) такое соотношение лигандов сохранялось для фторсодержащих 5-арил-2,2'-бипиридинов, в то время как для азолигандов без фтора получены комплексы [Cu(SalF_n-2H)(*Ar-bipy*)₂]. В случае кобальтовых(II) производных наблюдалось образование комплексов [Co(SalF₄-2H)(*Ar-bipy*)] с бипиридинами, имеющими электроноакцепторные атомы фтора и хлора, в то время как использование 2-фенил-2,2'-бипиридина приводило к образованию комплекса [Co(SalF₄-2H)(*Ph-bipy*)₂], а *Tol-bipy* – комплекса [Co(SalF₄-2H)₂(*Tol-bipy*)₂]. Комплексы марганца(II), в основном, имели структуру [Mn(SalF₄-2H)(*Ar-bipy*)₂], за исключением комплекса с *Tol-bipy*, где соотношение лигандов было 2 : 2 на один ион кобальта(II). Очевидно, что электроноакцепторные или

электронодонорные заместители в арильном фрагменте бипиридина влияют на структуру гетеролигандных комплексов. По-видимому, присутствие электроноакцепторных атомов фтора в молекуле азолиганда ослабляет его донорные свойства, в то время как присутствие атомов фтора в молекуле салицилатного лиганда повышает акцепторные свойства анионного лиганда.

2.6.4 Синтез металлокомплексов на основе эфиров ПФСК

Особенности комплексообразования сложных эфиров ПФСК нами исследованы на примере реакций метилтрифторсалицилата **2.7b** с солями переходных металлов меди(II) и кобальта(II), *bipy* и *phen*.

Найдено, что метилтрифторсалицилат **2.7b** связывает ионы переходных металлов (Co(II), Cu(II)) с образованием хелатов **2.49**, **2.50** (схема 2.22). Согласно ЭА, хелаты **2.49**, **2.50** имеют бис-салицилатную структуру $[M(\text{MeSalF}_3\text{-H})_2(\text{H}_2\text{O})_n]$. Их ИК-спектры характеризуются наличием полосы поглощения сложноэфирной группы при $\nu(\text{CO}_2\text{Me}) \sim 1660\text{--}1667 \text{ см}^{-1}$. Очевидно, что смещение полос $\nu(\text{CO}_2\text{Me})$ в низкочастотную область является результатом участия карбонильной функции в координации с ионом металла(II). Метилсалицилат, не содержащий фтора, образовывал хелаты меди(II) [218, 219] и кобальта(II) [252] аналогичной структуры, подтвержденной ИК, ЯМР спектроскопией, ЭА и РСА. По данным РСА для монокристаллов бис(метил-3,5-динитросалицилата)меди(II) характерно образование классического четырехкоординированного плоского квадрата, в котором атом меди(II) дополнительно связан с двумя атомами кислорода нитрогрупп салицилатных колец различных молекул с образованием полимерных цепей [252]. Кристаллы фторсодержащих хелатов **2.49**, **2.50** вырастить не удалось, так как они выпадали в виде порошка или полиморфных кристаллов в различных условиях. Попытки использовать спектры ЯМР для подтверждения их структуры были малоинформативными из-за сильного уширения и смещения всех сигналов.

Последующее взаимодействие бис(метилтрифторсалицилата)меди(II) **2.49** и кобальта(II) **2.50** с *bipy* и *phen* в кипящем метаноле привело к образованию гетеролигандных комплексов **2.51-54** (схема 2.22). По данным ЭА, эти комплексы содержали метилтрифторсалицилат и лиганды *bipy* или *phen* в соотношении 2 : 1 $[M(\text{MeSalF}_3\text{-H})_2\text{bipy}$ (или *phen*)] и не содержали молекул кристаллизационной воды.

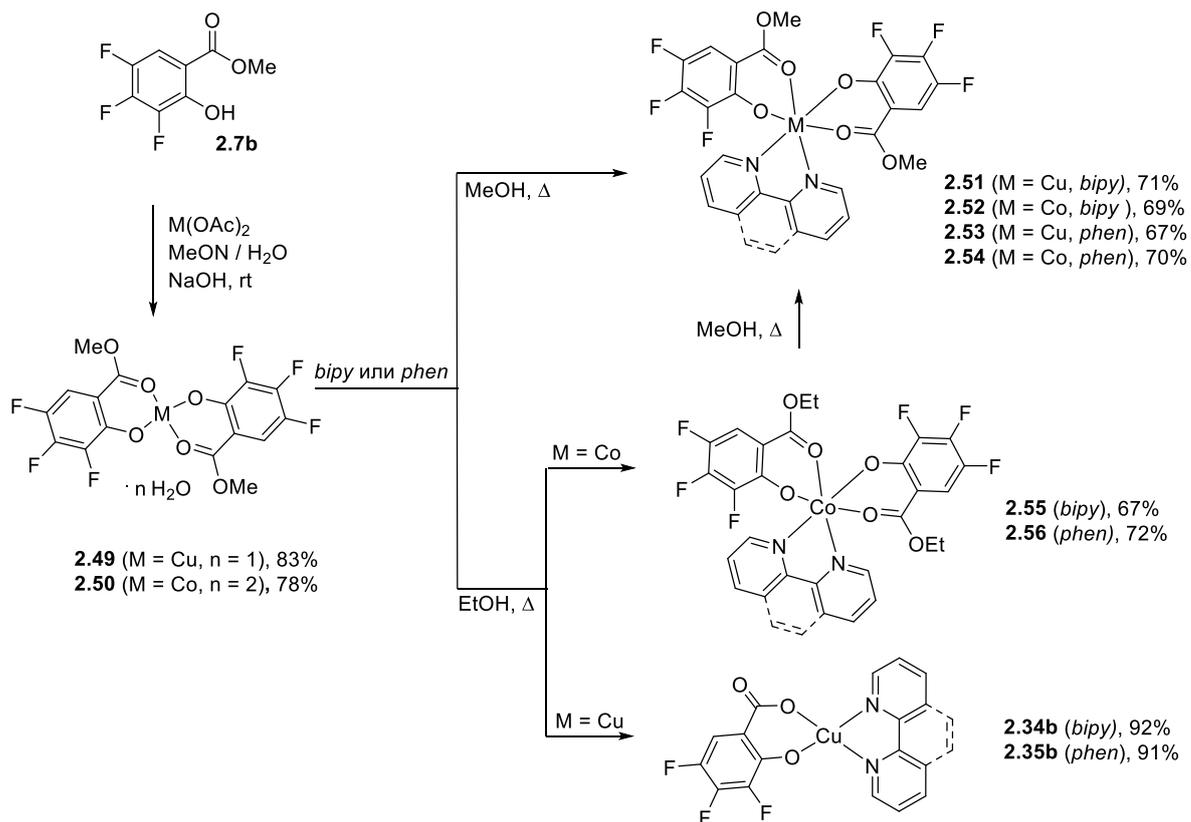
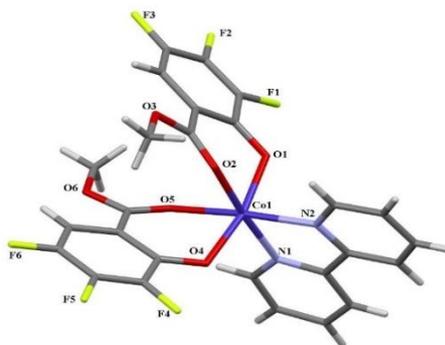


Схема 2.22

Структура гетеролигандного кобальтового(II) комплекса **2.52** подтверждена методом РСА, согласно которому атомы кислорода гидроксильных (O1, O4) и сложноэфирных (O2, O5) групп двух молекул трифторсалицилата и атомы азота (N1, N2) одной молекулы бипиридина участвуют в координации с ионом металла (рисунок 2.16). В соединении **2.52** атом кобальта(II) является гексакоординированным центром искаженного октаэдра с вершинами O1 и O4 (длины связей Co1...O1 составляют 2.034 Å и Co1...O4 – 2.030 Å), при этом атомы N1, N2, O2, O5 лежат в одной плоскости с кобальтом Co1.

Рисунок 2.16 – Молекулярная структура комплекса кобальта (II) **2.52** по данным РСА

Молекулярная упаковка кобальтового(II) комплекса **2.52** характеризуется образованием параллельных ступенчатых слоев зеркального типа (рисунок 2.17). Кроме

того, образуются множественные полимерные цепи, направленные противоположно, а молекулы трифторсалицилата и бипиридинового кольца находятся внутри цепей в шахматном порядке. Эти цепочки связаны друг с другом фторводородными связями $F2 \cdots H16B$ на расстоянии 2.447 Å. Бипиридиновые циклы внутри цепочки характеризуются типичными π - π -взаимодействиями с расстоянием $C25 \cdots C26$ – 3.382 Å. Кроме того, *bipy* связывается с трифторсалицилатными кольцами обеих цепей фторводородными связями ($F4 \cdots H25$ 2.641, $F1 \cdots H23$ 2.468 Å), а атом водорода H23 дополнительно образует межмолекулярную водородную связь с гидроксильным кислородом O1 (расстояние $O1 \cdots H23$ составляет 2.608 Å).

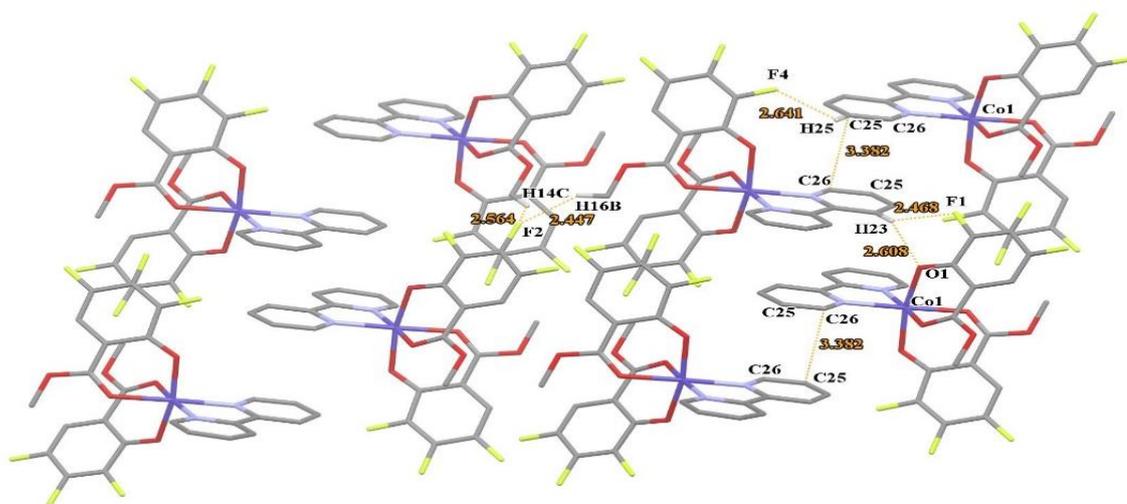


Рисунок 2.17 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.52**

Отметим, что в отличие от хелатов **2.51**, **2.52** гетеролигандные комплексы метилсалицилата меди(II) и цинка(II) и *bipy* были получены в соотношении 1 : 1 [224]. Кроме того, нефторированные производные существуют в кристаллах в виде димерных структур.

Обнаружено, что проведение реакции бис(метилтрифторсалицилата) кобальта(II) **2.50** с *bipy* и *phen* в этаноле вместо метанола в приводит к переэтерификации метоксильного заместителя салицилатного лиганда на этоксильную группу, образуя металлокомплексы $[Co(L^2-H)bipy_2]$ **2.55** и $[Co(L^2-H)phen_2]$ **2.56** (схема 2.22) с сохранением соотношения этилтрифторсалицилата (L^2) и *bipy* или *phen* 2 : 1. Возможна также обратная переэтерификация, поскольку при кипячении хелатов **2.55** и **2.56** в метаноле в течение 15 мин образуются комплексы **2.52** и **2.54** соответственно.

Согласно данным РСА, соединение **2.56** представляет собой гетеролигандный комплекс, в котором ион кобальта(II) координирован с атомами кислорода гидроксильных (O1, O4) и сложноэфирных (O2, O5) групп двух молекул трифторсалицилата и атомами азота (N1, N2) одной молекулы *phen* (рисунок 2.18). Комплекс **2.56** кристаллизуется в виде

сольвата с молекулой растворителя бензола. В соединении **2.56** атом кобальта представляет собой гексакоординированный узел искаженного октаэдра с вершинами O1 и O5 (длины связей $\text{Co1}\cdots\text{O1}$ составляют 2.015 Å и $\text{Co1}\cdots\text{O5}$ – 2.136 Å), а атомы N1, N2, O2 лежат в одной плоскости с кобальтом Co1. Причем отклонение атома азота O4 от плоскости N1N2Co1O2 составляет 0.369 Å.

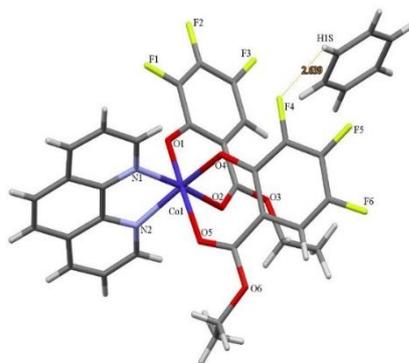


Рисунок 2.18 – Молекулярная структура комплекса кобальта **2.56** по данным РСА

Молекулярная упаковка кобальтового(II) комплекса **2.56** характеризуется образованием параллельных ступенчатых слоев зеркального типа (рисунок 2.19). При этом существенное влияние на молекулярную упаковку оказывают межмолекулярные фторводородные связи атомов водородов H20 и H24 фенольных колец двух разных молекул с фтором F1 (расстояния $\text{H20}\cdots\text{F1}$ составляют 2.662 Å и $\text{H24}\cdots\text{F1}$ – 2.527 Å). Атом H16 группы OEt связан с фенолятным кислородом O1, принадлежащим той же системе, что и атом фтора F1 (расстояние 2.652 Å). Атомы водорода группы CH_2 OEt-фрагмента связаны с водородом *phen* параллельного слоя и фтором предыдущей молекулы в том же слое ($\text{H15B}\cdots\text{F4}$ – 2.564 Å). Фтор F4 также связан с кристаллизационной молекулой бензола ($\text{F4}\cdots\text{H1S}$ – 2.639 Å, рисунок 2.19).

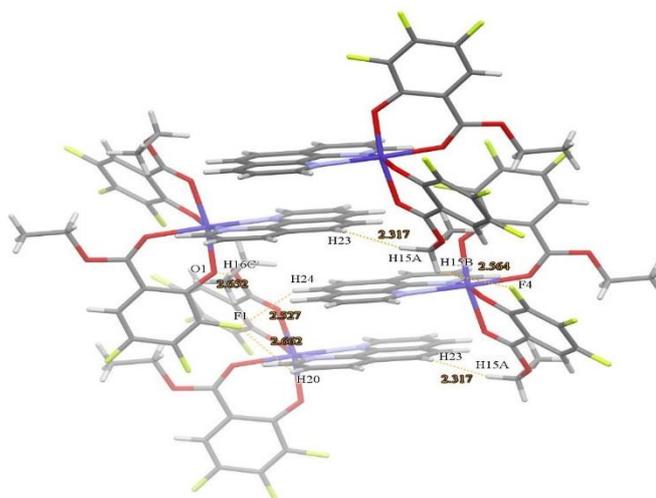


Рисунок 2.19 – Молекулярная упаковка металлокомплекса **2.56**

Известно, что комплексы меди(II) [253, 254] и кобальта(II) [255] могут катализировать как процессы гидролиза сложноэфирной группы, так и ее переэтерификацию [256, 257]. Принято считать [258], что гидролизу или переэтерификации сложного эфира под действием металлокомплексов способствует координация субстрата с ионом металла, обладающим свойствами кислоты Льюиса, в результате чего происходит искажение O–Alk связи. Однако нами обнаружено, что ионы металлов в трифторсалицилатных комплексах **2.49**, **2.50** катализируют различные процессы, поскольку в присутствии ионов кобальта(II) происходит переэтерификация, а ионы меди(II) способствуют гидролизу сложноэфирной группы. Последние превращения осуществлялись при более высокой температуре, так как мы не наблюдали образования комплексов **2.34b** и **2.35b** в кипящем метаноле.

Таким образом, установлено, что метилтрифторсалицилат **2.7b** образует бис(салицилатные) комплексы переходных металлов Cu(II) и Co(II) в присутствии основания. Последующая реакция этих комплексов с лигандами бипиридинового типа в кипящем метаноле приводит к образованию смешанных комплексов метилтрифторсалицилата и *bipy* или *phen* в соотношении 2 : 1 в отличие от аналогичных комплексов нефторированных салициловых кислот, имеющих соотношение 1 : 1. Кроме того, обнаружено, что замена растворителя на этанол в случае комплексов кобальта(II) приводит к переэтерификации сложноэфирной группы салицилата с тем же соотношением лигандов, в то время как в случае хелатов меди(II) наблюдался гидролиз сложноэфирного фрагмента с образованием гетеролигандных комплексов трифторсалициловой кислоты.

2.7 Оценка биологической активности металлокомплексов ПФСК и эфиров

Нами исследованы антимикробные свойства синтезированных металлокомплексов ПФСК и их эфиров в связи с их перспективностью как антибактериальных и антимикотических агентов.

2.7.1 Противогрибковая активность металлокомплексов ПФСК и эфиров

Ингибирующая активность полученных металлокомплексов изучена в отношении восьми штаммов дерматофитов *Trichophyton rubrum*, *T. gypsum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. interdigitale*, *T. schoenleinii*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporum canis*, а также в отношении штамма дрожжеподобных микроорганизмов *Candida albicans* по сравнению с флуконазолом. Тесты *in vitro* проведены в УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург (к.б.н. Герасимова Н.А. и д.м.н. Евстигнеева Н.П.). Для определения МИК был использован метод последовательных разведений [259] для микробиологических тестов. Данные по МИК приведены в таблице 2.12.

В отличие от тетрафторсалициловой кислоты **2.4a**, обладающей слабой активностью в отношении четырех штаммов патогенных дерматофитов (таблица 2.8), ее медная(II) соль **2.28a** не показала заметной активности, тогда как трифторсалицилатный аналог **2.28b** проявил слабое ингибирующее действие в отношении *T. rubrum* (МИК 173 мкМ). Нефторированный салицилат Cu(II) **2.46** ингибировал рост *E. floccosum* при МИК 148 мкМ.

Введение в комплексы трифенилфосфинового и пиридинового солиганда не оказало какого-либо эффекта на противогрибковую активность соединений **2.32a,b** **2.33a,b**, за исключением слабого антимикотического действия в отношении *C. albicans* (МИК 142 мкМ), отмеченного для [Cu[SalF₃-2H](Py)] **2.33b**.

Для повышения биологического потенциала синтезируемых комплексов перспективнее использование солигандов бипиридинового типа, так как из литературы известно, что *bipy* и *rhen* проявляют антикандидозную активность [241]. Нами же обнаружено, что эти соединения, помимо этого, эффективно ингибируют рост семи протестированных дерматофитов, причем *rhen* оказался более активным (МИК 21.4...42.8 мкМ), чем *bipy* (МИК 100 мкМ).

Нами также проведено тестирование *Ar-bipy* **2.40a-g**, среди которых наиболее активным оказалось соединение **2.40b**, имеющее толильный заместитель. Оно оказалось более сильным антимикотиком по сравнению с *флуконазолом* в отношении большего (5 из 8) числа штаммов дерматофитов. Его МИК в отношении всех тестируемых штаммов не превышала 12.7 мкМ, а в отношении *T. schoenleinii* было менее 0.77 мкМ. Фенилзамещенный аналог **2.40a** проявил аналогичную МИК (0.82 мкМ) в отношении того же штамма, но был менее активен в отношении других штаммов (МИК 26.9 мкМ). Наличие атома фтора в молекуле *Ar-bipy* снизило противогрибковое действие соединения **2.40e**, оно проявило активность в отношении штаммов *T. interdigitale* (МИК 12.5 мкМ), *M. canis* (МИК 25 мкМ), *T. tonsurans* и *E. floccosum* (МИК 50 мкМ). Дифторзамещенный *Ar-bipy* **2.40f** проявлял лишь слабое действие в отношении *T. tonsurans* и *E. floccosum* (МИК 93.2 мкМ). Введение атомов хлора или трифторметоксильной группы в фенильное кольцо соединений **2.40c,d,g** привело к полной потере антимикотической активности.

Установлено, что *Ar-bipy* **2.40a,b** обладает способностью подавлять рост дрожжей *C. albicans* при МИК 25.5...26.9 мкМ, что уступает по активности *флуконазолу* (МИК 5.1 мкМ), но оба эти соединения были более эффективны, чем *bipy* и *rhen* (МИК 42.8...50 мкМ).

Большинство бипиридиновых комплексов **2.34a-c**, **2.38a** не выявили значимого противогрибкового эффекта, независимо от типа салицилатного лиганда. Однако очевидно влияние иона металла на их активность, так как [Co(SalF₄-2H)(*bipy*)₂] **2.36a** показал ярко

выраженное ингибирующее действие против штаммов *T. rubrum*, *T. gypseum*, *T. tonsurans*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*, *M. canis* (МИК от 5.01 до 10.2 мкМ) и *C. albicans* (МИК 20.3 мкМ).

Серия фенантролинсодержащих комплексов была ожидаемо более перспективной, при этом активными были производные **2.35a**, **2.37a** и **2.39a**, показавшие МИК от 13.8 до 55.3 мкМ против пяти штаммов дерматофитов и против *C. albicans*, в то время как трифторсодержащий и нефторированный аналоги **2.35b,c** оказался неактивными.

Биологическое тестирование тетрафторсалицилатных комплексов **2.41a–g**, **2.43a–f**, **2.44a–g**, в которых варьировался ион металла и арилбипиридиновый солиганд показало, что соединения **2.41a,b**, **2.43a,b**, **2.44a,b** с *Ph*- и *Tol-bipy* были самыми активными в своей группе металлокомплексов независимо от типа иона металла.

Так в ряду комплексов меди(II) **2.41a–g** наиболее активными были соединения **2.41a,b** (МИК 0.24...16.2 мкМ) в отношении практически всех штаммов, кроме *T. interdigitale*. При этом соединение **2.41b** более эффективно против большинства протестированных дерматофитов, чем *флуконазол*. Кроме того, из этой серии комплекс **2.41c** проявил широкий спектр активности от высоких до умеренных значений (МИК 7.4...29.7 мкМ) в отношении большинства штаммов и только в отношении *T. rubrum* проявил слабое действие (МИК 119 мкМ). Соединение **2.41g** действовало только на штаммы *T. violaceum* и *T. schoenleinii* (МИК 10.3 мкМ). Комплексы **2.41e,f** проявили слабую активность. Комплекс **2.41d** с солигандом *3,4-Cl₂C₆H₃-bipy*, оказался полностью неактивным.

Трифторсалицилатные комплексы меди(II) **2.42a,b** проявляли высокую активность (МИК < 2.0 мкМ) только в отношении *T. schoenleinii*, но были неактивны в отношении остальных штаммов, поэтому далее мы сосредоточили внимание на изучении тетрафторсалицилатных комплексов.

В ряду комплексов кобальта(II) **2.43a–g** соединение **2.43a** проявило самый широкий спектр противогрибкового действия, однако, по сравнению с медным аналогом **2.41a**, для подавления роста грибков были необходимы более высокие концентрации (МИК 16.3...32.6 мкМ). Соединения **2.43b,c,e,f** оказались менее активными (МИК 24.5...187 мкМ), а комплекс **2.43d** не проявлял ингибирующего действия.

В ряду комплексов марганца(II) **2.44a–g** соединения **2.44a** (МИК 8.2...32.7 мкМ) и **2.44b** (МИК 3.1...24.5 мкМ) обладали высоким противогрибковым действием, но их активность ниже по сравнению с комплексами меди (II) **2.41a,b**. Металлокомплексы **2.44e,f** проявляли высокую и умеренную антимикотическую активность при МИК 3.7...59.8 мкМ в отношении отдельных штаммов. Соединения **2.44c,d,g** были неактивны.

Среди нефторированных салицилатных комплексов меди(II) **2.47a-g** наиболее активными в отношении патогенных дерматофитов оказались соединения **2.47a,b** (МИК 3.2...104 мкМ), также имеющие в качестве солигандов *Ar-bipy* **2.40a,b**. Однако комплексы **2.47a,b** все же оказались менее эффективными, чем тетрафторсалицилатные аналоги **2.41a,b**. Интересно, что комплексы **2.47c,d,g** на основе неактивных или слабоактивных азолигандов **2.40c,d,g** проявляли ингибирующее действие в отношении большинства патогенных грибов при значениях МИК от высоких до низких (МИК 6.4...193 мкМ).

Все комплексы металлов **2.49-2.53**, **2.55-2.56**, содержащие алкилтрифторсалицилатный лиганд, проявили очень слабую активность по отношению к большинству изученных дерматофитов, за исключением штаммов *T. rubrum*. Так, соединения **2.50** и **2.53** ингибировали полный рост *T. rubrum* при МИК 47.7...61.8 мкМ.

Синтезированный для сравнения комплекс $[\text{Cu}(\text{Ph-bipy})\text{Cl}_2]$ **2.48**, не содержащий салицилатного лиганда, проявил противогрибковое действие меньшее, чем тетрафторсалицилатные производные **2.43a** и **2.44a** в ряде случаев и чем комплекс **2.41a** в отношении всех штаммов.

Рост штамма *T. rubrum*, основного возбудителя опоясывающего лишая и онихомикоза эффективно подавляют комплексы **2.41b** (МИК 3.9 мкМ), **2.36a** (МИК 5.1 мкМ), **2.41a** (МИК 8.1 мкМ) в концентрациях меньших, чем флуконазол (МИК 10.2 мкМ). При этом комплексы **2.41b** и **2.36a** были активнее *Tol-bipy* **2.40b** (МИК 6.1 мкМ).

По сравнению с флуконазолом (МИК 20.4 мкМ) большая серия комплексов **2.36a**, **2.37a**, **2.39a**, **2.41a,b**, **2.44a,b**, **2.47b** (МИК 6.1...18.8 мкМ) проявили более высокое действие в отношении *T. gypseum*, вызывающего инфильтративно-нагноительную трихофитию [260]. При этом комплексы **2.36a**, **2.41a,b**, **2.44a,b** были активнее лиганда **2.40b** (МИК 12.7 мкМ).

Комплексы кобальта **2.36a**, **2.37a**, **2.43a** (МИК 10.2...18.8 мкМ), меди (II) **2.41a,b**, **2.47b**, **2.48** (МИК 3.9...16.2 мкМ), а также марганца **2.39a**, **2.44a,b,e,f** (МИК 3.1...16.4 мкМ) подавляли рост *T. tonsurans* (вызывающего стригущий лишай кожи головы [261]) в более низких концентрациях, чем флуконазол (МИК 20.4 мкМ). При этом комплексы **2.36a**, **2.41a,b**, **2.44a,b** были активнее лиганда **2.40b** (МИК 12.7 мкМ).

В отношении *T. violaceum*, вызывающего поверхностную трихофитию волосистой части головы [262], комплексы **2.41b** (МИК 3.9 мкМ), **2.44b** (МИК 6.1 мкМ), **2.47b** (МИК 3.2 мкМ) оказались более активным, чем препарат сравнения (МИК 6.4 мкМ) и азалиганд **2.40b** (МИК 12.7 мкМ).

Комплексы **2.36a**, **2.37a**, **2.39a**, **2.43a**, **2.44a,b**, **2.47b** способны останавливать рост *T. interdigitale*, вызывающих онихомикоз и дерматомикоз у человека [263] при МИК от 5.1 до

18.8 мкМ, что существенно ниже уровня *флуконазола* (МИК 20.4 мкМ). При этом комплексы **2.36a**, **2.44b**, **2.47b** были активнее азолигандов **2.40b,e** (МИК 12.5...12.7 мкМ).

Тетрафторсалицилатные **2.41a,b** (МИК < 0.25 мкМ) и трифторсалицилатные комплексы меди(II) **2.42a,b** (МИК < 2.1 мкМ), а также комплекс **2.47b** (МИК 3.2 мкМ) оказались наиболее эффективными в отношении фавуса, вызываемого *T. schoenleinii*, по сравнению с *флуконазолом* (МИК 5.1 мкМ). При этом комплексы **2.41a,b** были активнее азолигандов **2.40a,b** (МИК < 0.82 мкМ).

Комплексы **2.41b** (МИК 3.9 мкМ), **2.44b** (МИК 3.1 мкМ), **2.44f** (МИК 3.7 мкМ) оказались более активными, чем *флуконазол* (МИК 5.1 мкМ) в отношении грибка *E. floccosum*, который является источником поверхностных заболеваний, таких как дерматофития стоп и паховый дерматомикоз, и реже, дерматомикоз туловища и онихомикоз [260]. Эти комплексы были в 3–4 раза активнее, чем *Tol-bipy* **2.40b** (МИК 12.7 мкМ).

Комплексы **2.36a** (МИК 10.2 мкМ), **2.41a** (МИК 8.1 мкМ), **2.41b** (МИК 3.9 мкМ) и **2.44b** (МИК 6.1 мкМ) проявили активность против *M. canis* на уровне *флуконазола* и выше (МИК 10.2 мкМ). Они были также эффективнее лигандов **2.40a,b** (МИК 12.7...26.9 мкМ).

На основании проведенных исследований можно заключить, что наиболее перспективными противогрибковыми агентами являются комплексы $[\text{Co}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{bipy})_2]$ **2.36a**, $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Ph-bipy})_2]$ **2.41a**, $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Tol-bipy})_2]$ **2.41b**, $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})_2(\text{Tol-bipy})_2]$ **2.44b**, среди которых несомненным лидером является комплекс **2.41b**.

Таблица 2.12 – Антимикробная активность лигандов и металлокомплексов

№	Соединение		Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)									
	Шифр	Структура	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. interdigitale</i>	<i>T. schoenleinii</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	2.28a	Cu[SalF ₄ -2H]	>650	650	650	325	650	н.т.	650	650	650	406
2	2.28b	Cu[SalF ₃ -2H]	173	>691	691	691	691	н.т.	>691	691	>691	432
3	2.46	Cu[Sal-2H]	н.т.	н.т.	296	н.т.	592	н.т.	148	592	>592	370
4	2.32a	[Cu(SalF ₄ -2H)(Ph ₃ P) ₂]	>246	246	246	>246	246	н.т.	246	246	>246	38.3
5	2.32b	[Cu(SalF ₃ -2H)(Ph ₃ P) ₂]	251	251	251	>251	251	н.т.	251	251	>251	78.5
6	2.33a	[Cu(SalF ₄ -2H)(Py)]	542	>542	>542	>542	542	н.т.	>542	>542	>542	678
7	2.33b	[Cu[SalF ₃ -2H](Py)]	285	285	285	285	285	н.т.	285	285	142	43
8		<i>bipy</i>	100	100	100	100	н.т.	100	100	100	50	200
9		<i>phen</i>	42.8	42.8	42.8	42.8	н.т.	42.8	21.4	42.8	42.8	<10.4
10	2.34a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>bipy</i>)]	>467	467	>467	234	467	н.т.	>467	>467	467	73
11	2.34b	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>bipy</i>)]	>488	>488	>488	488	488	н.т.	>488	>488	>488	76
12	2.34c	[Cu(Sal-2H)(<i>bipy</i>)]	562	н.т.	562	562	>562	281	>562	>562	>562	н.т.
13	2.35a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>phen</i>)]	13.8	27.7	55.3	>443	55.3	н.т.	27.7	>443	443	8.6
14	2.35b	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>phen</i>)]	>461	461	230	115	461	н.т.	>461	115	>461	9.0
15	2.35c	[Cu(Sal-2H)(<i>phen</i>)]	251	н.т.	503	251	503	251	251	503	503	н.т.
16	2.36a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>bipy</i>) ₂]	5.1	10.2	10.2	81.2	5.1	н.т.	5.1	10.2	20.3	25.4
17	2.37a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>phen</i>) ₂]	18.8	18.8	18.8	150.7	18.8	н.т.	18.8	18.8	37.7	5.9
18	2.38a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>bipy</i>) ₂]	>255	>255	>255	255	255	н.т.	255	>255	>255	79.6
19	2.39a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>phen</i>) ₂]	14.7	14.7	14.7	14.7	14.7	н.т.	29.4	14.7	14.7	9.2
20	2.40a	<i>Ph-bipy</i>	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9	<0.82	26.9	26.9	26.9	16.8
21	2.40b	<i>Tol-bipy</i>	6.1	12.7	12.7	12.7	12.7	<0.77	12.7	12.7	25.3	63.3
22	2.40c	<i>4-Cl-C₆H₄-bipy</i>	750	>750	>750	>750	>750	>750	>750	750	>750	469
23	2.40d	<i>3,4-Cl₂-C₆H₃-bipy</i>	664	>664		>664	>664	>664	>664	>664	>664	>830
24	2.40e	<i>3-F-C₆H₄-bipy</i>	400	>799	50	>799	12.5	>799	50	25	>799	125
25	2.40f	<i>2,4-F₂-C₆H₃-bipy</i>	>746	>746	93.2	746	>746	746	93.2	186	>746	116

Продолжение таблицы 2.12

1	2	3	4	5	6	>664	8	9	10	11	12	13
26	2.40g	<i>4-CF₃O-C₆H₄-bipy</i>	632	632	632	632	632	>632	>632	632	>632	198
27	2.41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	8.1	16.2	8.1	8.1	32.4	<0.25	8.1	8.1	32.4	10.1
28	2.41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	3.9	7.8	3.9	3.9	31.2	<0.24	3.9	3.9	31.2	9.8
29	2.41c	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>4-ClC₆H₄-bipy</i>) ₂]	119	29.7	29.7	7.4	29.7	7.4	7.4	29.7	>238	18.5
30	2.41d	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>3,4-Cl₂C₆H₃-bipy</i>) ₂]	220	>220	>220	>220	>220	>220	>220	>220	>220	137
31	2.41e	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>3-FC₆H₄-bipy</i>)]	92.6	370	370	92.6	>370	92.6	370	>370	>370	57.8
32	2.41f	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>2,4-F₂C₆H₃-bipy</i>)]	179	>358	>358	>358	>358	44.8	>358	>358	>358	28.0
33	2.41g	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>4-CF₃OC₆H₄-bipy</i>)]	165	>330	>330	10.3	>330	10.3	>330	>330	>330	25.7
34	2.42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	>265	>265	265	265	265	<2.1	265	>265	>265	5.2
35	2.42b	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	>256	>256	256	>256	>256	<2.0	256	>256	>256	79.9
36	2.43a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	16.3	32.6	16.3	32.6	16.3	32.6	16.3	32.6	32.6	40.6
37	2.43b	[Co(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂]	97.9	24.5	24.5	48.9	24.5	48.9	48.9	48.9	97.9	15.2
38	2.43c	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>4-ClC₆H₄-bipy</i>)]	375	93.7	46.8	187	93.7	46.8	46.8	46.8	375	58.5
39	2.43d	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>3,4-Cl₂C₆H₃-bipy</i>)]	331	331	331	>331	>331	331	165	>331	>331	207
40	2.43e	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>3-FC₆H₄-bipy</i>)]	193	96.7	193	193	96.7	96.7	193	>387	>387	60.3
41	2.43f	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>2,4-F₂C₆H₃-bipy</i>)]	93.4	46.7	93.4	93.4	93.4	93.4	93.4	46.7	374	58.3
42	2.44a	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	32.7	16.4	8.2	16.4	16.4	16.4	16.4	16.4	32.7	40.9
43	2.44b	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂]	24.5	6.1	3.1	6.1	6.1	6.1	3.1	6.1	12.2	15.3
44	2.44c	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>4-ClC₆H₄-bipy</i>) ₂]	245	>245	>245	>245	>245	>245	245	>245	>245	153
45	2.44d	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>3,4-Cl₂C₆H₃-bipy</i>) ₂]	226	>226	>226	>226	>226	>226	>226	>226	>226	283
46	2.44e	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>3-FC₆H₄-bipy</i>) ₂]	>262	262	16.4	16.4	131	>262	16.4	131	>262	40.9
47	2.44f	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>2,4-F₂C₆H₃-bipy</i>) ₂]	>239	>239	15.0	29.9	59.8	29.9	3.7	239	>239	37.3
48	2.44g	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>4-CF₃OC₆H₄-bipy</i>) ₂]	>219	>219	>219	>219	>219	>219	>219	>219	>219	34.1
49	2.47a	[Cu(Sal-2H)(<i>Ph-bipy</i>)]	222	27.8	27.8	13.9	27.8	13.9	27.8	55.6	>445	4.2
50	2.47b	[Cu(Sal-2H)(<i>Tol-bipy</i>)]	104	13.0	13.0	3.2	13.0	3.2	13.0	13.0	207	16.1
51	2.47c	[Cu(Sal-2H)(<i>4-ClC₆H₄-bipy</i>)]	103	25.8	25.8	413	25.8	6.4	25.8	25.8	206	32.2
52	2.47d	[Cu(Sal-2H)(<i>3,4-Cl₂C₆H₃-bipy</i>)]	193	96.4	193	12.0	96.4	12.0	96.4	96.4	>385	120

Окончание таблицы 2.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
53	2.47e	[Cu(Sal-2H)(3-FC ₆ H ₄ -bipy)]	214	53.4	53.4	26.7	53.4	13.4	53.4	107	>427	16.7
54	2.47f	[Cu(Sal-2H)(2,4-F ₂ C ₆ H ₃ -bipy)]	25.7	25.7	25.7	12.9	25.7	12.9	25.7	103	412	32.1
55	2.47g	[Cu(Sal-2H)(4-CF ₃ OC ₆ H ₄ -bipy)]	375	46.8	46.8	11.7	46.8	23.4	46.8	46.8	>375	117
56	2.48	[Cu(Ph-bipy)Cl ₂]	32.5	н.т.	16.2	32.5	16.2	32.5	8.1	65.0	65.0	40.5
57	2.49	[Cu(SalF ₃ OMe-H) ₂]	254	508	508	508	н.т.	508	508	254	31.7	508
58	2.50	[Co(SalF ₃ OMe-H) ₂]	61.8	247	495	495	н.т.	990	495	247	30.9	495
59	2.51	[Cu(SalF ₃ OMe-H) ₂ (bipy)]	198	397	397	397	н.т.	397	397	198	49.5	99
60	2.52	[Co(SalF ₃ OMe-H) ₂ (bipy)]	100	400	400	400	н.т.	400	400	200	25	200
61	2.53	[Cu(SalF ₃ OMe-H) ₂ (phen)]	47.7	191	382	382	н.т.	382	382	191	23.9	47.7
62	2.55	[Co(SalF ₃ OEt-H) ₂ (bipy)]	191	383	383	383	н.т.	765	383	191	47.8	191
63	2.56	[Co(SalF ₃ OEt-H) ₂ (phen)]	92.3	184	369	369	н.т.	369	369	184	23.0	23.0
64		Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1002	н.т.	1002	>1002	>1002	1002	1002	1002	>1002	н.т.
65		Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	803	н.т.	803	803	803	201	803	803	>803	н.т.
66		Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	816	н.т.	>816	>816	>816	816	816	>816	>816	н.т.
67		ДМСО	>2560	>2560	>2560	>2560	>2560	2560	>2560	>2560	>2560	2560
68		Флуконазол	10.2	20.4	20.4	6.4	20.4	5.1	5.1	10.2	5.1	–
69		Спектиномицин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	48.1

н.т. – не тестировали

За последние три десятилетия значительно возросла инфекционная заболеваемость видами *Candida* (кандидоз). Основной причиной кандидоза является *C. albicans*. Среди полученных металлокомплексов значения активности от умеренных до высоких в отношении дрожжей *C. albicans* проявили соединений **2.36a**, **2.37a**, **2.39a**, **2.41a,b**, **2.43a**, **2.44a,b** (МИК 12.2...37.7 мкМ), что, однако, ниже уровня действия флуконазола (МИК 5.1 мкМ) даже для лидеров **2.39a** и **2.44b** (МИК 12.2...14.7 мкМ).

Интересно, что все алкилтрифторсалицилатные металлокомплексы **2.49-2.53**, **2.55**, **2.56** обладали умеренной активностью по отношению к *C. albicans* при МИК 23.0...49.5 мкМ).

В настоящее время, помимо дрожжей *C. albicans*, другие виды *C. crusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. Dubliniensis*, *C. guilliermondii* и *C. tropicalis* часто идентифицируются как патогены человека [264, 265], а смертность от *C. crusei* намного выше, чем от *C. albicans*. При этом многие виды *Candida* имеют естественную резистентность к флуконазолу, усиливающуюся при лечении. В связи с этим, мы исследовали активность комплексов **2.41a,b**, **2.44b**, как наиболее перспективных антимикотиков к расширенному ряду штаммов дрожжеподобных грибов (таблица 2.13) в сравнении с действием лигандов **2.40a,b**, *bipy* и флуконазола. Тесты *in vitro* проведены в УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург (к.б.н. Герасимова Н.А. и д.м.н. Евстигнеева Н.П.).

Таблица 2.13 – Антимикотическая активность соединений **2.40a,b**, *bipy*, **2.41a,b**, **2.44b**, **2.47b** в отношении шести штаммов *Candida*.

№	Соединение	Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)					
		<i>C. crusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. tropicalis</i>
1	<i>Ph-bipy</i> 2.40a	53.8	53.8	108	53.8	108	108
2	<i>Tol-bipy</i> 2.40b	406	203	406	203	203	406
3	<i>bipy</i>	160	160	320	160	320	320
4	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂] 2.41a	129	64.7	129	64.7	64.7	129
5	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂] 2.41b	125	62.5	125	62.5	62.5	125
6	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂] 2.44b	12.3	12.3	24.5	12.3	12.3	24.5
7	[Cu(Sal-2H)(<i>Tol-bipy</i>)] 2.47b	>415	>415	415	>415	>415	>415
8	Флуконазол	301	602	9.4	>602	75	>602

При тестировании лигандов найдено, что *Ph-bipy* **2.40a** проявил слабую активность (МИК 53.8...108 мкМ) в отношении всех шести штаммов различных видов *Candida*, тогда как *bipy* (МИК 160...320 мкМ) и *Tol-bipy* **2.40b** (МИК 203...406 мкМ) оказались существенно менее активными. Среди протестированных металлокомплексов [Mn(SalF₄-2H)*Tol-bipy*] **2.44b** умеренно ингибирует рост штаммов *Candida* при МИК 12.3...24.5 мкМ, а комплексы меди(II) **2.41a,b** проявляли одинаковое слабое ингибирующее действие при МИК 62.5...129 мкМ независимо от бипиридинового лиганда.

Салицилатный комплекс меди(II) **2.47b**, обладающий слабой активностью в отношении *C. albicans* (МИК 207 мкМ, таблица 2.12), был неактивен в отношении других дрожжей рода *Candida*. Это свидетельствует о нецелесообразности проведения расширенных тестов для других азолигандов и их комплексов, неактивных в отношении *C. albicans*.

Отметим, что по сравнению с *флуконазолом* наиболее активное соединение **2.44b** оказались более эффективно в отношении всех штаммов *Candida*, кроме *C. parapsilosis*.

2.7.2 Антибактериальная активность металлокомплексов ПФСК и эфиров

Проведен скрининг *in vitro* серии синтезированных металлокомплексов в отношении штамма *N. gonorrhoeae* с использованием *спектиномицина* в качестве препарата сравнения (таблица 2.12). Тесты *in vitro* проведены в УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург (к.б.н. Герасимова Н.А. и д.м.н. Евстигнеева Н.П.).

Исходные кислоты **2.4a,b** (МИК 298...651 мкМ) (см таблица 2.8) и их медные соли **2.28a,b** (МИК 406...432 мкМ) проявляли очень слабое противогонорейное действие. Салицилат меди(II) **2.46** также проявил слабую антигонорейную активность (МИК 370 мкМ).

Введение солиганда *PPh₃* привело к увеличению антибактериальной активности тетрафторсалицилатного комплекса **2.32a** (МИК 38.3 мкМ) и его трифторсодержащего аналога **2.32b** (МИК 78.5 мкМ). Присутствие *Pu* как солиганда оказало положительное действие на активность комплекса **2.33b** (МИК 43 мкМ).

Тестирование лигандов бипиридинового типа показало, что наиболее активным является *phen* (МИК < 10.5 мкМ), несколько менее эффективен *Ph-bipy* **2.40a** (МИК 16.8 мкМ). Введение заместителей в фенильный фрагмент бипиридинов приводило к снижению антигонорейной активности (например, для *Tol-bipy* **2.40b** (МИК 63.3 мкМ).

Вся серия полифторсалицилатных комплексов **2.35a,b**, **2.37a**, **2.39a** с *phen* как солигандом обнаружила высокую антигонорейную активность (МИК 5.9...9.2 мкМ) в отличие от умеренно активных аналогов **2.34a,b**, **2.36a**, **2.38a** с *bipy* (МИК 25.4...79.6 мкМ).

Следует отметить, что активность комплексов во всех случаях превышала эффективность как салициловых кислот, так и азалигандов.

Почти все (полифтор)салицилатные металлокомплексы с *Ar-bipy* солигандами были способны подавлять рост штамма *N. gonorrhoeae*, при этом самое слабое действие проявили комплексы **2.41d**, **2.43d**, **2.44d**, **2.47d**, имеющие *3,4-Cl₂C₆H₃-bipy* солиганд, а также комплекс **2.44c** с *4-ClC₆H₃-bipy* солигандом. Самыми эффективными антигонорейными агентами были медные(II) комплексы **2.41a,b**, **2.42a**, **2.47a** с МИК 4.2...10.1 мкМ, при этом их активность была выше активности азалигандов в 3 и более раз.

Обнаружено, что среди металлокомплексов, имеющих алкилтрифторсалицилатный лиганд, комплекс [Co(SalF₃OEt-H)₂(phen)] **2.56** является наиболее активным в отношении *N. gonorrhoeae* и способен подавлять рост бактерий при МИК 23.0 мкМ, что выше активности *спектиномицина* в 2 раза. Соединения **2.51** и **2.53** показали умеренную активность при МИК 99.0 и 47.7 мкМ соответственно.

В целом металлокомплексы **2.32a**, **2.33b**, **2.35a,b**, **2.36a**, **2.37a**, **2.39a**, **2.41a-c,f,g**, **2.42a**, **2.43a,b**, **2.44a,b,e,f,g**, **2.47a-c,e,f**, **2.48**, **2.53** и **2.56** (28 примеров) проявили антигонорейную активность (МИК < 48 мкМ) в отношении возбудителя гонококковой инфекции *N. gonorrhoeae*, которая находилась выше уровня действия *спектиномицина*. Наибольшую способность подавлять рост штамма *N. gonorrhoeae* при МИК 4.2...5.9 мкМ продемонстрировали [Cu(Sal-2H)(Ph-bipy)] **2.47a**, [Cu(SalF₃-2H)(Ph-bipy)₂] **2.42a** и [Co(SalF₄-2H)(phen)₂] **2.37a**, которые оказались в 8–11 раз активнее, чем *спектиномицин* (МИК 48.1 мкМ).

Синтезированный для сравнения комплекс [Cu(Ph-bipy)Cl₂] **2.48** без салицилатного лиганда проявил активность на уровне *спектиномицина* (МИК 47.7 мкМ), что свидетельствует о синергетическом эффекте двух лигандов и иона металла на антигонорейное действие.

Проведен скрининг *in vitro* серии синтезированных гетеролигандных металлокомплексов, имеющих высокую антигонорейную активность в отношении 7 штаммов грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. braakii*, *S. marcescens*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*) и 2 штаммов грамположительных (*S. aureus*, *MRSA*) бактерий по сравнению со *спектиномицином*. Тесты *in vitro* проведены в УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург (к.б.н. Герасимова Н.А. и д.м.н.Евстигнеева Н.П.). Данные по МИК приведены в таблице 2.14.

Таблица 2.14 – Антибактериальная активность лигандов и металлокомплексов

№	Соединение		Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)								
	Шифр	Структура	<i>E. coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>C. braakii</i>	<i>Ser. marcescens</i>	<i>Sh. flexneri</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>S. aureus</i>	MRSA
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2.33a	[Cu(SalF ₄ -2H)(Py)]	678	678	678	>678	>678	678	н.т.	678	>678
2	2.33b	[Cu(SalF ₃ -2H)(Py)]	713	>713	713	713	>713	713	н.т.	713	>713
3		<i>phen</i>	87	87	87	87	173	н/т	н.т.	87	347
4	2.34a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>bipy</i>)]	292	584	73	292	>584	584	н.т.	584	292
5	2.34b	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>bipy</i>)]	610	610	76	305	>610	610	н.т.	610	305
6	2.35a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>phen</i>)]	34.5	69.1	34.5	34.5	69.1	>553	н.т.	69.1	69.1
7	2.35b	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>phen</i>)]	144	71.9	36.0	71.9	71.9	288	н.т.	71.9	71.9
8	2.36a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>bipy</i>) ₂]	203	406	203	406	406	406	н.т.	>406	406
9	2.37a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>phen</i>) ₂]	377	377	188	377	377	377	н.т.	377	377
10	2.38a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>bipy</i>) ₂]	39.7	39.7	19.9	79.6	79.6	318	н.т.	318	318
11	2.39a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>phen</i>) ₂]	18.3	36.6	18.3	36.6	36.6	73.4	н.т.	73.4	73.4
12	2.40a	<i>Ph-bipy</i>	>1076	>1076	>1076	>1076	>1076	1076	н.т.	134	1076
13	2.40b	<i>Tol-bipy</i>	>1015	>1015	>1015	>1015	>1015	1015	н.т.	63.3	31.7
14	2.41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	324	>324	>324	>324	>324	324	н.т.	10.1	10.1
15	2.41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	312	>312	>312	312	>312	312	н.т.	4.9	2.4
16	2.41c	[Cu(SalF ₄ -2H)(4-ClC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>) ₂]	>297	>297	>297	>297	>297	>297	>297	297	149
17	2.41f	[Cu(SalF ₄ -2H)(2,4-F ₂ C ₆ H ₃ - <i>bipy</i>)]	>448	>448	>448	>448	>448	>448	>448	224	112
18	2.41g	[Cu(SalF ₄ -2H)(4-CF ₃ OC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>)]	>413	>413	>413	>413	>413	>413	>413	206	206
19	2.42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	331	>331	331	>331	>331	>331	н.т.	21	41
20	2.44b	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂]	>245	>245	>245	>245	>245	>245	>245	123	123
21	2.47a	[Cu(Sal-2H)(<i>Ph-bipy</i>)]	>556	>556	>556	>556	>556	>556	>556	139	69
22	2.47b	[Cu(Sal-2H)(<i>Tol-bipy</i>)]	>519	>519	>519	>519	>519	>519	>519	259	259
23	2.47c	[Cu(Sal-2H)(4-ClC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>)]	>516	>516	>516	>516	>516	>516	>516	516	516

Окончание таблицы 2.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
24	2.47e	[Cu(Sal-2H)(3-FC ₆ H ₄ -bipy)]	>534	>534	>534	>534	>534	>534	>534	267	267
25	2.47f	[Cu(Sal-2H)(2,4-F ₂ C ₆ H ₃ -bipy)]	>514	>514	>514	>514	>514	>514	>514	129	129
26	2.53	[Cu(SalF ₃ OMe-H) ₂ (phen)]	191.1	191.1	191.1	382.3	191.1	н.т.	н.т.	47.7	95.6
27	2.56	[Co(SalF ₃ OEt-H) ₂ (phen)]	369.0	369.0	369.0	369.0	369.0	н.т.	н.т.	92.3	184.5
28		Спектиномицин	94	46.9	94	46.9	23.5	752	-	188	>752
н.т. – не тестировали											

Комплексы меди с *Pu* **2.33a,b** не проявляли активности в отношении тестируемых штаммов бактерий. Замена *Pu*-солиганда в медных(II) комплексах **2.34a,b** на *bipy* привела к слабому ингибирующему действию по отношению к *C. braakii* (МИК 73...76 мкМ). Введение *phen* солиганда в большей степени сказалось на повышении антибактериальной активности комплексов **2.35a,b**: их МИК составляла 69.1...71.9 мкМ для подавления роста большинства микроорганизмов и достигала 34.5...36.0 мкМ по отношению к *E. coli*, *C. braakii* и *S. marcescens*, что выше, чем действие эталонного *спектиномицина*. Присутствие иона кобальта(II) в комплексах с *bipy* **2.36a** и *phen* **2.37a** приводит к снижению активности по сравнению с соединениями меди **2.34a** и **2.35a**. Комплексы марганца тетрафторсалицилата с *bipy* **2.38a** и *phen* **2.39a** продемонстрировали более высокое действие против *C. braakii* (МИК 18.3...19.9 мкМ) по сравнению со *спектиномицином*. Комплекс **2.39a** имел аналогичное действие в отношении *E. coli*.

Отметим, что антибактериальное действие комплексов **2.35a,b**, **2.39b** превышало действие *phen*, активного против *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. braakii*, *S. marcescens*, а также *S. aureus* (МИК 87 мкМ).

Установлено, что все гетеролигандные комплексы на основе азолигандов **2.40a,b** неактивны в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. braakii*, *S. marcescens*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*. Комплексы **2.41a,b**, **2.42a** показали отчетливо выраженную способность подавлять рост грамположительных бактерий *S. aureus* (*sa*), *MRSA* (*sam*). Наиболее активными оказались комплексы тетрафторсалицилата меди(II) с *Tol-bipy* **2.41b** (МИК_{sa} 4.9, МИК_{sam} 2.4 мкМ) и *Ph-bipy* **2.41a** (МИК_{sa} = МИК_{sam} 10.1 мкМ). Отметим, что аналоги **2.47a,b**, содержащие в качестве солиганда нефторированный салицилат, проявляли наименьшую активность. Исходные азолиганды *Tol-bipy* **2.40b** и *Ph-bipy* **2.40a** ингибировали рост бактерий *S. aureus* при МИК_{sa} 63.3...134 мкМ, МИК_{sam} 31.7...1076 мкМ, при этом толилзамещенный азолиганд **2.40b** оказался более активным, чем фенилзамещенный аналог **2.40a**.

Комплекс метилтрифторсалицилата меди(II) с *phen* **2.53** обладает умеренной ингибирующей активностью против *S. aureus* (МИК 47.7 мкМ) и *MRSA* (МИК 95.6 мкМ), что выше, чем эффект *спектиномицина*. Комплекс этилтрифторсалицилата кобальта(II) с *phen* **2.56** показал более низкую активность по отношению к тем же бактериям, но все же его активность выше или сравнима со *спектиномицином*.

На основании проведенных исследований в качестве соединения лидера с широким спектром антибактериального действия можно выбрать $[\text{Mn}(\text{SalF}_4\text{-2H})_2(\text{phen})_2]$ **2.39a**, а лидера с антистафилококковой активностью $[\text{Cu}(\text{SalF}_4\text{-2H})(\text{Tol-bipy})_2]$ – **2.41b**.

В связи с участием *S. aureus* и *MRSA* в процессе биопленкообразования на биологических и синтетических поверхностях (эндопротезах), они рассматриваются как основные внутрибольничные инфекционные агенты. Существование бактерий в биопленках уменьшает их чувствительность к противомикробным препаратам, снижает иммунитет, способствует развитию и распространению хронических, трудноизлечимых инфекций, и как следствие может вызвать серьезную нагрузку на систему здравоохранения. В связи с этим, мы дополнительно исследовали действие наиболее активных комплексов **2.41a,b**, **2.42a** и азалиганда **2.40b** в отношении образования моновидовых биопленок *in vitro* клинически значимых штаммов *S. aureus* (таблица 2.15) и *MRSA* (таблица 2.16). Тесты *in vitro* проведены в УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург (к.б.н. Герасимова Н.А и д.х.н. Евстигнеева Н.П.).

Рост биопленки *S. aureus* и *MRSA* не происходил в присутствии соединений **2.40b**, **2.41a,b**, **2.42a** при МИК_{sa} 10.1...20.7 мкМ (таблица 2.15) и МИК_{sam} 7.7...39.0 мкМ (таблица 2.16) соответственно. При инкубации в присутствии соединений **2.40b**, **2.41a,b** в течение 24, 48 и 72 ч при тех же значениях МИК или при вдвое большей МИК образования биопленок *S. aureus* не наблюдалось. Только для комплекса **2.42a** через 72 ч инкубации для подавления образования биопленок потребовалась четырехкратная концентрация (таблица 2.15). При этом все наблюдаемые значения МИК были меньше или сопоставимы с таковыми для *спектиномицина*, но превышали значения концентраций *тетрациклина*.

Таблица 2.15 – Активность соединений **2.40b**, **2.41a,b**, **2.42a** в отношении моновидовой бактериальной биопленки *S. aureus in vitro*

Соединение		МИК _{sa} , мкМ	после 24 ч	после 48 ч	после 72 ч
Шифр	Структура		МИК	МИК	МИК
2.40b	<i>Tol-bipy</i>	15.8	3.6	7.7	15.8
2.41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	10.1	2.5	5.0	7.5
2.41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	19.5	3.6	7.3	9.7
2.42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	20.7	5.2	20.7	41.4
<i>Спектиномицин</i>		188	93.9	93.9	-
<i>Тетрациклин</i>		1.0	0.59	0.59	0.59

Таблица 2.16 – Активность соединений **2.40b**, **2.41a,b**, **2.42a** в отношении моновидовой бактериальной биопленки *MRSA in vitro*

Соединение		МИК _{sam} , мкМ	после 24 ч	после 48 ч	после 72 ч
Шифр	Структура		МИК	МИК	МИК
2.40b	<i>Tol-bipy</i>	7.7	5.7	5.7	5.7
2.41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	10.1	7.5	7.5	7.5
2.41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	39.0	3.6	7.2	7.2
2.42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	10.3	7.7	7.7	7.7
<i>Спектиномицин</i>		>752	-	-	-
<i>Тетрациклин</i>		281	-	-	-

В отличие от этого, для подавления роста биопленок *MRSA* через 24, 48 и 72 часа инкубации в присутствии всех исследуемых соединений **2.40b**, **2.41a,b**, **2.42a** увеличения их концентрации не требовалось (таблица 2.16). Кроме того, установлено, что их активность значительно превышает действие обоих препаратов сравнения.

Сравнение активности комплексов **2.41a,b**, **2.42a** с действием *Tol-bipy* **2.40b** показало, что по отношению к ингибированию биопленок *S. aureus* только [Cu(SalF₄-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.41a** превосходит азалиганд **2.40b** по эффективности, а соединения **2.41b**, **2.42a** немного ему уступают. Однако со временем эта разница нивелируется и заметной остается только для **2.42a** (таблица 2.15).

В отношении биопленок *MRSA* комплексы **2.41a,b**, **2.42a** были менее эффективными, чем *Tol-bipy* **2.40b**, но со временем разница также стала минимальной.

Таким образом, гетеролигандные комплексы на основе *ПФСК* и солигандов бипиридинового типа являются перспективными противомикробными агентами. Учитывая литературные данные [266], можно предположить, что механизм их антибактериального и противогрибкового действия осуществляется через расщепление ДНК бактерий и грибов посредством гидролитических и окислительных взаимодействий.

2.7.3 Оценка цитотоксичности и острой токсичности соединений-лидеров

Мы исследовали цитотоксичность соединений-лидеров *in vitro* на культуре клеток эмбриональных почек человека НЕК-293 (*Human Embryonic Kidney*), результаты исследований показаны в таблице 2.17. Работа выполнена совместно с УрФУ, г. Екатеринбург (к.б.н. Улитко М.В.).

Таблица 2.17 – Значения IC₅₀ лигандов *bipy*, *phen*, **2.40a,b** и комплексов **2.41a,b**, **2.42a**, **2.44b**, **2.47a,b** в отношении клеток эмбриональных почек человека НЕК-293

Соединение		IC ₅₀ (мкМ)	% жизнеспособности при самой высокой протестированной концентрации
Шифр	Структура		
	<i>bipy</i>	>300	74.52±6.23
	<i>phen</i>	199.39 ±13.92	-
2.40a	<i>Ph-bipy</i>	>300	53.57±4.31
2.40b	<i>Tol-bipy</i>	>300	58.86±2.35
2.41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	1.25±0.09	-
2.41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	5.25±0.31	-
2.42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	>300	65.16±3.94
2.44b	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂]	>300	64.62±5.13
2.47a	[Cu(Sal-2H)(<i>Ph-bipy</i>)]	283.28±18.83	-
2.47b	[Cu(Sal-2H)(<i>Tol-bipy</i>)]	6.42±0.38	-
	Флуконазол	>300	>95
	Доксорубицин	1.28±0.08	-

Комплексы **2.42a**, **2.44b** и **2.47a** продемонстрировали низкую цитотоксичность по отношению к клеткам человека со значениями IC₅₀ по меньшей мере выше 200 мкМ.

Комплексы **2.41a,b** и **2.47b** проявили более высокую цитотоксичность, но при этом были менее токсичными, чем *доксорубицин*.

Острую токсичность комплексов-лидеров **2.41a,b**, **2.42a** и соединений **2.40a,b** оценивали в экспериментах *in vivo* на мышах CD-1 (по 3 животных на вещество). Испытываемые соединения, растворенные в 2% (вес/объем) растворе крахмальной слизи, вводили внутривенно. Животных наблюдали на летальность через 14 дней. Полученные предварительные данные позволили сделать вывод, что значения LD₅₀ для этих соединений должны превышать 150 мг/кг, так как все животные выжили при этой дозе.

Следует отметить, что металлокомплексы **2.41a,b** показали разницу в экспериментах по токсичности *in vitro* и *in vivo*, поскольку они проявили значительную цитотоксичность в отношении клеток НЕК-293, но не проявили токсичность на мышах в дозе 150 мг/кг.

Синтезированные гетеролигандные металлокомплексы являются перспективными противомикробными агентами, поскольку большинство из них обладают более высокой противогрибковой и антигонорейной активностью по сравнению с бипиридиновыми лигандами. Особенно успешными оказались комплексы меди(II) и марганца(II), полученные на основе тетрафторсалициловой кислоты **2.4a**. [Cu(SalF₄-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.41a**, [Cu(SalF₄-2H)(*Tol-bipy*)₂] **2.41b**, [Mn(SalF₄-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.44a** и [Mn(SalF₄-2H)₂(*Tol-bipy*)₂] **2.44b** были наиболее активны в отношении изучаемых штаммов дерматофитов. При этом комплекс [Mn(SalF₄-2H)₂(*Tol-bipy*)₂] **2.44b** можно выбрать как наиболее перспективное противогрибковое средство, учитывая широкий спектр его действия против различных штаммов *Candida* в сочетании с низкой цитотоксичностью.

Наибольшая антигонорейная активность выявлена у комплексов [Cu(Sal-2H)(*Ph-bipy*)] **2.47a** и [Cu(SalF₃-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.42a**, а значительный антистафилококковый эффект проявили [Cu(SalF₄-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.41a**, [Cu(SalF₄-2H)(*Tol-bipy*)₂] **2.41b**, [Cu(SalF₃-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.42a**. Однако, учитывая результаты испытаний на цитотоксичность, интерес для дальнейших исследований представляет только [Cu(SalF₃-2H)(*Ph-bipy*)₂] **2.42a**.

Глава 3. Экспериментальная часть

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

ИК-спектры записаны на ИК-Фурье-спектрометрах Perkin Elmer Spectrum One или Perkin Elmer Spectrum Two с помощью приставки диффузного отражения (DRA) в интервале 4000–400 см⁻¹.

Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (¹H, 400 МГц, относительно SiMe₄, ¹⁹F, 376 МГц, относительно C₆F₆) и на спектрометре Bruker Avance^{III} 500 (¹H, 500 МГц, относительно SiMe₄, ¹⁹F, 470 МГц относительно C₆F₆). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹⁹F были пересчитаны относительно стандарта CCl₃F (δ –162.9 м.д.).

ЭА проведен на элементном анализаторе CHN Perkin Elmer PE 2400, с.П и на элементном анализаторе CHNS-O EuroVector EuroEA 3000. Показатель точности (границы абсолютной погрешности) $\pm 0.30\%$. Фтор определяли спектрофотометрическим методом. Показатель точности (границы абсолютной погрешности) $\pm 0.43\%$ (в диапазоне 6–30%), $\pm 0.53\%$ (в диапазоне 30–55%). Хлор определяли методом меркуриметрического титрования. Показатель точности (границы абсолютной погрешности) $\pm 0.45\%$.

Температуры плавления измерены в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления «Stuart SMP30». Колоночную хроматографию проводили на силикагеле марки 60 (0.063–0.2 мм) фирмы «Alfa Aesar» или «Macherey Nagel».

Масс-спектрометрию высокого разрешения (HRMS) проводили с использованием квадрупольного времяпролетного масс-спектрометра Bruker Daltonik MaXis Impact HD (положительная (POS)/отрицательная (NEG) ионизация электрораспылением) из растворов метанол/ДМСО или 2-пропанол/ДМСО, расход 180 мкл/ч с оптимизированными параметрами для обнаружения малых молекул с использованием модифицированного предустановленного метода инфузионного анализа.

Рентгеноструктурные исследования выполнены на монокристалльном дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD детектором для **2.34b**, **2.35b**, **2.39a**, **2.52**, **2.56** (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование, температура 295(2) К), для **2.4a** и **2.37a** (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование, температура 150(2) К), для **2.38a** (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ϕ/ω -сканирование, температура 295(2) К).

Была введена эмпирическая поправка на поглощение с использованием программы Olex2 [267], структура была разрешена с помощью программы ShelXS с использованием прямых методов и уточнена с помощью ShelXL[268] с использованием минимизации

наименьших квадратов. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении; Н-атомы ОН-групп были локализованы по пикам электронной плотности и уточнены независимо; Н-атомы на связях С–Н уточнены в модели «наездника» с зависимыми параметрами смещения. Эмпирическая коррекция поглощения осуществлялась через сферические гармоники, реализованные в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK программой «CrysAlisPro» (Rigaku Oxford Diffraction).

Молекулярный докинг

В качестве биологической мишени был выбран тирозиновый активный центр ЦОГ-1 с ACD (нативный лиганд). Кристаллографическая структура фермента (PDB ID : 1DIY) была загружена из базы данных [269] RCSB PDB и подготовлена с помощью Protein Preparation Wizard в программе Schrodinger Suite [270]. Все молекулы воды и все низкомолекулярные соединения, за исключением нативного лиганда, были удалены, а недостающие атомы водорода были добавлены в активный сайт. Геометрические параметры рецептора были оптимизированы с использованием алгоритма силового поля OPLS-2005.

Структуры полифторированных салицилатов были интегрированы в общую базу данных. Все ионизированные состояния и молекулярные конформации, возможные при pH 7.0 ± 0.2 были рассчитаны по умолчанию методами DFT [271]. Их геометрические параметры были оптимизированы в присутствии воды.

Докинг проводился при следующих условиях: гибкий лиганд и белок, повышенная точность прогнозирования, сетка размера 15 Å с нативным лигандом, расположенным в центре, возможность вращения аминокислотных остатков ARG120, TYR355, TYR385 и SER530, определяющих тирозиновый сайт. Редокинг ACD в активные центры ЦОГ-1 был корректно воспроизведён способом связывания фермента и лиганда, определенным с помощью PCA. Среднеквадратичное отклонение (RMSD) для ACD составило 0.336 Å.

Микроволновой синтез проводили в герметично закрытых сосудах объемом 35 мл с полимерными крышками в микроволновом аппарате «CEM Discover & Explorer» мощностью от 0 до 300 Вт. Температура контролировалась с помощью ИК-датчика, расположенного непосредственно под сосудом. Содержимое сосуда перемешивались с помощью электромагнита с регулируемой скоростью, расположенного под микроволновым резонатором и магнитного устройства с тефлоновым покрытием, находившимся внутри сосуда.

Кислоты **2.1a-d**, циклические амины **2.16a-d**, салициловая кислота **2.45** являются коммерчески доступными реагентами. Кислота **2.1e** получена из соединения **2.1a** по известной методике [272].

3.1 Синтез 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты 2.2а.

Стружку магния (350 ммоль, 8.4 г) и несколько кристаллов йода помещали в двугорлую колбу с холодильником и термометром, нагревали до полного исчезновения йода. После охлаждения добавляли абсолютный метанол (60 мл) и абсолютный толуол (200 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником до полного растворения магниевой стружки. Избыток метанола отгоняли из реакционной массы. После охлаждения добавляли кислоту **2.1а** (140 ммоль, 30 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали, добавляли 10%-ный раствор HCl (200 мл) и отделяли органическую фракцию. Водный слой экстрагировали толуолом (2 × 100 мл). Органические слои объединяли и сушили (над Na₂SO₄). Растворитель удаляли в вакууме. Перекристаллизация остатка из гексана давала смесь кислот **2.1а**, **2.2** и **2.3а** в соотношении 14 : 76 : 10.

Метод А. Смесь кислот **2.1а**, **2.2а** и **2.3а** (30 г) после метоксилирования в абсолютном толуоле (150 мл), ДМФА (1 мл) в качестве катализатора и тионилхлорида (0.4 моль, 33 мл) нагревали при 70 °С в течение 6 ч. Затем отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида. Фракционная перегонка в вакууме давала хлориды **2.5а**, **2.5b** и **2.5с**.

Метод Б. К смеси кислот **2.1а**, **2.2а** и **2.3а** (30 г) после метоксилирования порциями добавляли PCl₅ (0.144 моль, 30 г). Полученную жидкую массу нагревали при 70 °С в течение 1 ч. Фракционная перегонка в вакууме давала хлориды **2.5а**, **2.5b** и **2.5с**.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилхлорид (2.5а). Выход 18.51 г (75%, метод А), выход 20.97 г (85%, метод Б), прозрачная или светло-желтая жидкость, т.кип. 92–97 °С/15 *torr* (лит. т.кип. 70–90 °С/3 *torr* [139, 140]). ЭА, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [139, 140].

Пентафторбензоилхлорид (2.5b). Выход 0.45 г (10%, метод А), выход 0.68 г (15%, метод В), прозрачная или светло-желтая жидкость, т.кип. 55–60 °С/15 *torr* (лит. т.кип. 60–67 °С/23 *torr* [273]). ЭА, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [273].

Смесь хлорангидрида **2.5а** (4 ммоль, 1 г) и 20%-ного раствора NaOH (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь обрабатывали 10%-ным раствором HCl (75 мл), выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Продукт очищали перекристаллизацией из гексана.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойная кислота (2.2а). Выход 0.76 г (85%), белый порошок, т.пл. 88–89 °С. ИК-спектр: ν 3080 (ОН), 1690 (CO₂H), 1645, 1520 (C=C), 1285–1200 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 4.05 (д, 3H, OMe, J 1.9 Гц), 9.07 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ –162.64 (д.д, 1F, F_{Ar}, J 22.5, 20.5 Гц), –155.84 (д.д, 1F, F_{Ar}, J 20.5, 9.3 Гц), –151.10 (д.т, 1F, F_{Ar}, J 20.5, 4.4 Гц), –140.10 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, J 22.5, 9.3, 4.4 Гц).

Вычислено для $C_8H_4F_4O_3$, % (224.11): С, 42.87; Н, 1.80; F, 33.91. Найдено, %: С, 42.81; Н, 1.66; F, 34.23.

3.2 Синтез 2,6-диметокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты 2.3а.

Стружку магния (560 ммоль, 13.5 г) и несколько кристаллов йода помещали в двугорлую колбу с холодильником и термометром, нагревали до полного исчезновения йода. После охлаждения добавляли абсолютный метанол (100 мл) и абсолютный диглим или толуол (300 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником до полного растворения магния. Избыток метанола отгоняли из реакционной массы. После охлаждения к смеси добавляли кислоту **2.1а** (47 ммоль, 10 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 10%-ным раствором HCl (400 мл). Полученный раствор экстрагировали толуолом (2 × 200 мл). Органические фракции объединяли и сушили (над Na_2SO_4). Растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из гексана.

2,6-Диметокси-3,4,5-трифторбензойная кислота (2.3а). Выход 6.66 г (60%, диглим) и 8.32 г (75%, толуол), белый порошок, т.пл. 107–108°C. (лит. т.пл. 107–109 °C [80]). ЭА, ЯМР 1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [80].

3.3 Синтез метоксиполифторбензойных кислот 2.2b-d.

Стружку магния (350 ммоль, 8.4 г) и несколько кристаллов йода помещали в двугорлую колбу с холодильником и термометром, нагревали до полного исчезновения йода. После охлаждения добавляли абсолютный метанол (115 мл) и абсолютный толуол или диглим (250 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником до полного растворения магниевой стружки. Избыток метанола отгоняли реакционной массы. После охлаждения добавляли кислоту **2.1b-d** (155 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали, добавляли 10%-ный раствор HCl (250 мл) и отделяли органическую фракцию. Водный слой экстрагировали толуолом (2 × 150 мл). Органические фракции объединяли и сушили (над Na_2SO_4). Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из гексана.

2-Метокси-3,4,5-трифторбензойная кислота (2.2b). Выход 30.35 г (95 %), белый порошок, т.пл. 109–110 °C. ИК-спектр: ν 3090 (OH), 1673 (CO_2H), 1636, 1616, 1523 ($C=C$), 1299–1224 ($C-F$) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ 4.14 (с, 3H, OMe), 7.72 (д,д, 1H, H_{Ar} , J 10.3, 5.9 Гц), 9.34 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$): δ -148.32...-148.55 (м, 2F, F_{Ar}), -138.49...-138.61 (м, 1F, F_{Ar}). Вычислено для $C_8H_5F_3O_3$, % (206.12): С, 46.62; Н, 2.45. Найдено, %: С, 46.67; Н, 2.40.

2-Метокси-4,5-дифторбензойная кислота (2.2с). Выход 27.12 г (93 %), белый порошок, т.пл. 99–100 °C (из смеси хлороформ : гексан – 1 : 4). ИК-спектр: ν 3095 (OH),

1670 (CO₂H), 1640, 1620, 1520 (C=C), 1285–1225 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 4.08 (с, 3H, OMe), 6.92 (д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 11.1, 6.0 Гц), 8.04 (д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 23.4, 13.4 Гц) 10.58 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ –145.36...–145.57 (м, 1F, F_{Ar}), –125.48 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 21.6, 11.1, 9.2 Гц). Вычислено для C₈H₆F₂O₃, % (188.13): C, 51.07; H, 3.21; F, 20.20. Найдено, %: C, 51.07; H, 3.22; F, 20.43.

2-Метокси-3,4-дифторбензойная кислота (2.2d). Выход 27.41 г (94 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 140–141 °С (из смеси хлороформ : гексан – 1 : 4). ИК спектр: ν 3080 (ОН), 1683 (CO₂H), 1645, 1615, 1525 (C=C), 1280–1215 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 4.22 (д, 3H, OMe, *J* 2.5 Гц), 7.04 (д.т, 1H, H(5)_{Ar}, *J* 8.5, 6.5 Гц), 7.91 (д.д.д, 1H, H(6)_{Ar}, *J* 8.5, 6.5, 2.5 Гц), 10.84 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ –153.64 (д.м, F, F_{Ar}, *J* 19.0 Гц), –127.04 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 19.0, 8.5, 6.5 Гц). Вычислено для C₈H₆F₂O₃, % (188.13): C, 51.07; H, 3.21. Найдено, %: C, 50.91; H, 2.98.

3.4 Синтез 2-метокси-3,5,6-трифторбензойной кислоты 2.2е.

Стружку магния (350 ммоль, 8.4 г) и несколько кристаллов йода помещали в двугорлую колбу с холодильником и термометром, нагревали до полного исчезновения йода. После охлаждения добавляли абсолютный метанол (60 мл) и абсолютный диглим (200 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником до полного растворения магниевой стружки. Избыток метанола отгоняли из реакционной массы. После охлаждения добавляли кислоту **2.1e** (100 ммоль, 19.4 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем диглим отгоняли в вакууме. Остаток разлагали 10%-ным раствором HCl (200 мл) и отфильтровывали осадок. Перекристаллизацией из гексана получали смесь кислот **2.2e** и **2.3e** в соотношении 81 : 19.

К смеси кислот **2.2e** и **2.3e** (10 г) после метоксилирования порциями добавляли PCl₅ (0.05 моль, 10 г). Полученную жидкую массу нагревали при 70 °С в течение 1 ч. Фракционная перегонка в вакууме давала хлорид **2.5e**.

2-Метокси-3,5,6-трифторбензоилхлорид (2.5e). Выход 6.79г (77%), прозрачная или светло-желтая жидкость, т.кип. 95–100 °С/15 *torr*. ИК-спектр: ν 1785 (COCl), 1620, 1525, 1495 (C=C), 1280-1200 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 4.03 (д, 3H, OMe, *J* 2.1 Гц), 7.15(д.д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.6, 9.8, 7.4 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ –142.71 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 22.1, 13.8, 7.4 Гц), –139.42 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 22.1, 9.7 Гц), –130.33 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 13.1, 11.0, 1.8 Гц). Вычислено для C₈H₄ClF₃O₂, % (224.56): C, 42.79; H, 1.80. Найдено: C, 42.60; H, 1.85.

3.5 Синтез ПФСК 2.4а-е.

Смесь хлорангидрида **2.5a** или кислот **2.2b-d** (15 ммоль) и 48%-ного раствора HBr (9 мл) нагревали при 80 °С в течение 2 ч и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, кристаллизовали из подходящего растворителя и сушили.

Смесь хлорангидрида **2.5e** (15 ммоль, 3.37 г) и 48%-ного раствора HBr (9 мл) нагревали при 80 °С в течение 2 ч и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из воды и толуола.

2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензойная кислота (2.4a). Выход 2.87г (91%), бесцветные кристаллы, т.пл. 168–169°С (из воды), (лит. т.пл. 168.5–170 °С ЭА, ЯМР спектральные данные совпадают с литературными данными [80]). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 10.61 (уш.с, 2ОН). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –171.5 (т.д, 1F, F_{Ag}, *J* 24.1, 4.8 Гц), –162.8 (д.д.д, 1F, F_{Ag}, *J* 21.9, 9.5, 5.1 Гц), –153.3 (т.д, 1F, F_{Ag}, *J* 22.3, 4.4 Гц), –140.8 (д.д.д, 1F, F_{Ag}, *J* 24.5, 9.6, 4.5 Гц). Вычислено для C₇H₂F₄O₃, % (210.08): С, 40.02; Н 0.96; F, 36.17. Найдено, %: С, 39.74; Н, 0.69; F, 36.0. Основные кристаллографические данные соединения **2.4a** (бесцветные монокристаллы выращены из ацетонитрила): C₇H₂F₄O₃, *M* = 210.08, пространственная группа P2₁/с, моноклинная, *a* = 6.7958(12), *b* = 5.0051(7), *c* = 20.856(3) Å, α = 90°, β = 95.157(12)°, γ = 90°, *V* = 706.52(18) Å³, *Z* = 4, *D*_{расч} = 1.975 г/см^{–3}, μ = 0.218 мм^{–1}. Всего собрано 3461 отражений, из них 1982 уникальных отражений, число уточненных параметров 135. R фактор составляет 0.056. Полные кристаллографические параметры соединения **2.4a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1447869).

2-Гидрокси-3,4,5-трифторбензойная кислота (2.4b). Выход 2.79 г (97%), бесцветные кристаллы, т.пл. 147–148°С (из воды) (лит. т.пл. 148–150 °С [57]). ЭА, ЯМР спектральные данные совпадают с литературными данными [57]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 7.63 (д.д.д, 1H, H_{Ag}, *J* 10.9, 8.7, 2.4 Гц), 11.07 (уш.с, 2H, 2ОН). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –157.2 (д.д, 1F, F_{Ag}, *J* 19.9, 2.2Гц), –151.2 (д.д.д., 1F, F_{Ag}, *J* 22.3, 20.3, 8.7 Гц), –147.4 (д.д, 1F, F_{Ag}, *J* 22.8, 10.6 Гц). Вычислено для C₇H₃F₃O₃, % (192.09): С, 43.77; Н 1.57. Найдено, %: С, 43.60; Н, 1.30.

2-Гидрокси-4,5-дифторбензойная кислота (2.4c). Выход 2.56 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150–151 °С (из хлороформа) (лит. т.пл. 151–152 °С [57]). ЭА, ЯМР спектральные данные совпадают с литературными данными [57]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 7.10 (д.д, 1H, H_{Ag}, *J* 12.1, 6.8 Гц), 7.75 (д.д, 1H, H_{Ag}, *J* 10.8, 9.3 Гц), 11.83 (уш.с, 2H, 2ОН). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –149.3 (д.д.д, 1F, F_{Ag}, *J* 23.5, 10.9, 6.9 Гц), –125.7...–125.5 (м, 1F, F_{Ag}). Вычислено для C₇H₄F₂O₃, % (174.10): С, 48.29; Н 2.32; F, 21.82. Найдено, %: С, 48.30; Н, 2.36; F, 21.84.

2-Гидрокси-3,4-дифторбензойная кислота (2.4d). Выход 2.51г (96%), бесцветные кристаллы, т.пл. 174–175 °С (из хлороформа) (лит. т.пл. 171–172 °С [57]). ЭА, ЯМР спектральные данные совпадают с литературными данными [57]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-

*d*₆): δ 6.98 (д.д.д, 1H, N_{Ar} , J 10.0, 9.2, 7.1 Гц), 7.66 (д.д.д, 1H, N_{Ar} , J 8.6, 6.1, 2.3 Гц), 11.31 (уш.с, 2H, 2ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-*d*₆): δ -162.2 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 20.8, 7.0, 2.2 Гц), -128.9 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 20.9, 10.1, 6.2 Гц). Вычислено для $C_7H_4F_2O_3$, % (174.10): С, 48.29; Н 2.32; F, 21.82. Найдено, %: С, 48.49; Н, 2.50; F, 21.76.

2-Гидрокси-3,5,6-трифторбензойная кислота (2.4e). Выход 1.93г (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 165–167 °С. (лит. т.пл 166–168 °С [57]). ЭА, ЯМР спектральные данные совпадают с литературными данными [57]. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆): δ 7.74 (т.д, 1H, N_{Ar} , J 10.8, 7.7 Гц), 8.65 (уш.с, 2H, 2ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-*d*₆): δ -147.7 (д.д, 1F, F_{Ar} , J 23.8, 10.6 Гц), -142.7 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 23.8, 14.4, 7.7 Гц), -137.0 (неразр.д.д, 1F, F_{Ar} , J 12.6 Гц). Вычислено для $C_7H_3F_3O_3$, % (192.09): С, 43.77; Н 1.57. Найдено, %: С, 43.74; Н, 1.61.

3.6 Синтез солей 2.6a,b.

Смесь кислоты **2.4a,b** (2 ммоль) и NaOH (2 ммоль, 0.08г) в этаноле (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Растворитель упаривали, остаток сушили.

2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоат натрия (2.6a). Выход 0.43г (93%), белый порошок, т.пл. > 300 °С. ИК-спектр: ν 3075 (ОН), 1665 (COO⁻), 1620, 1550, 1500 (C=C), 1270–1210 (C–F) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆): δ 18.53 (уш.с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-*d*₆): δ -168.24...-168.50 (м, 1F, F_{Ar}), -162.73...-163.15 (м, наложение с сигналом стандарта C_6F_6 , 1F, F_{Ar}), -158.23...-158.50 (м, 1F, F_{Ar}), -144.14 (д, 1F, F_{Ar} , J 16.1 Гц). Вычислено для $C_7HF_4NaO_3$, % (232.06): С, 36.23; Н, 0.43; F, 32.75. Найдено, %: С, 36.01; Н, 0.41; F, 32.93.

2-Гидрокси-3,4,5-трифторбензоат натрия (2.6b). Выход 0.40 г (94%), белый порошок, т.пл. > 300 °С. ИК-спектр: ν 3081 (ОН), 1660 (COO⁻), 1610, 1530, 1490 (C=C), 1283–1208 (C–F) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆): δ 7.36 (д.д.д, 1H, N_{Ar} , J 11.0, 9.2, 2.4 Гц), 17.17 (уш.с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-*d*₆): δ -160.87 (д, 1F, F_{Ar} , J 19.5 Гц), -157.11...-157.51 (м, 1F, F_{Ar}), -153.84...-154.26 (м, 1F, F_{Ar}). Вычислено для $C_7H_2F_3NaO_3$, % (214.07): С, 39.27; Н, 0.94; F, 26.62. Найдено, %: С, 39.60; Н, 0.67; F, 26.92.

3.7 Синтез эфиров 2.7a,b,d и 2.8a-c.

Метод А. Смесь кислоты **2.4a,b,c,d** (5 ммоль), соответствующего спирта (25 мл) и серной кислоты (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч, охлаждали и выливали в воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя, сушили.

Метод Б. Смесь кислоты **2.4a** (1.5 ммоль, 0.3 г), метанола (8 мл) или этанола (10 мл) и серной кислоты (1 мл) в герметичном сосуде облучали в микроволновом аппарате «СЕМ

Discover & Explorer» в течение 2 ч мощностью 30 или 50 Вт до температуры 70 или 90 °С, охлаждали и выливали в воду (15 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из соответствующего растворителя и сушили.

Метил-2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоат (2.7a). Выход 0.97 г (87%, метод А) и 0.32 г (95%, метод В), бесцветные кристаллы, т.пл. 61–62 °С. ИК-спектр: ν 3074 (ОН), 1679 (CO₂Me), 1647, 1525 (C=C), 1297-1150 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 4.03 (с, 3H, Me), 11.30 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -170.39... -170.53 (м, 1F, F_{Ar}), -163.45 (ддд, 1F, F_{Ar}, *J* 20.5, 10.5, 4.4 Гц), -147.56...-147.76 (м, 1F, F_{Ar}), -135.84 (ддд, 1F, F_{Ar}, *J* 23.0, 10.4, 8.3 Гц). Вычислено для C₈H₄F₄O₃, (224.11): С, 42.87; Н, 1.80. Найдено, %: С, 42.43; Н, 1.74.

Метил-2-гидрокси-3,4,5-трифторбензоат (2.7b). Выход 0.93г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 60–61 °С (из гексана). ИК-спектр: ν 3088 (ОН), 1683 (CO₂Me), 1636, 1525 (C=C), 1281-1207 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 3.98 (с, 3H, Me), 7.47 (д.д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.2, 8.2, 2.3 Гц), 10.79 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -156.48 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 18.7, 2.4 Гц), -148.85 (дддд, 1F, F_{Ar}, *J* 21.6, 18.7, 8.2, 1.4 Гц), -146.63 (дд, 1F, F_{Ar}, *J* 21.7, 10.2 Гц). Вычислено для C₈H₅F₃O₃, % (206.12): С, 46.62; Н, 2.45; F, 27.65. Найдено, %: С, 46.40; Н, 2.19; F, 27.84.

Метил 2-гидрокси-3,4-дифторбензоат (2.7d). Выход 0.71г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 47–49 °С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆): δ 3.91 (с, 3H, Me), 7.01 (тд, 1H, H(5)_{Ar}, *J* 9.6, 7.1 Гц), 7.64 (д.д, 1H, H(6)_{Ar}, *J* 8.5, 6.1, 2.3 Гц), 10.80 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆): δ -160.9 (д.д.д, 1F, F(3)_{Ar}, *J* 20.8, 7.1, 2.3 Гц), -129.0 (д.д.д, 1F, F(4)_{Ar}, *J* 20.8, 10.0, 6.1 Гц). Вычислено для C₈H₆F₂O₃, % (188.13): С, 51.08; Н, 3.21 Найдено, %: С, 51.20; Н, 3.05.

Этил-2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоат (2.8a). Выход 1.01 г (85 %, метод А) и 0.33 г (93%, метод В), бесцветные кристаллы, т.пл. 43–44 °С (лит. т.пл. 45-46 °С [53]). ИК-спектр: ν 2991 (ОН), 1673 (CO₂Et), 1645, 1524 (C=C), 1271-1158 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 1.44 (т, 3H, Me, *J* 7.2 Гц), 4.49 (кв, 2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 11.38 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -170.72 (ддд, 1F, F_{Ar}, *J* 22.9, 21.8, 4.5 Гц), -163.70 (ддд, 1F, F_{Ar}, *J* 20.5, 10.5, 4.5 Гц), -148.04 (ддд, 1F, F_{Ar}, *J* 21.6, 20.7, 8.2 Гц), -135.74 (ддд, 1F, F_{Ar}, *J* 23.0, 10.57, 8.2 Гц). Вычислено для C₉H₆F₄O₃, % (238.14): С, 45.39; Н 2.54. Найдено, %: С, 45.31; Н, 2.53.

Этил-2-гидрокси-3,4,5-трифторбензоат (2.8b). Выход 0.97 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 65–66 °С. ИК-спектр: ν 3084 (ОН), 1684 (CO₂Et), 1629, 1530 (C=C), 1282-1159 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 1.43 (т, 3H, Me, *J* 7.2 Гц), 4.44 (кв, 2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 7.48 (д.д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.3, 8.0, 2.5 Гц), 10.89 (д, 1H, OH, *J* 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F

(CDCl₃): δ -156.66 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 18.6, 2.5 Гц), -149.15 (дддд, 1F, F_{Ar}, *J* 21.7, 18.7, 8.2, 1.4 Гц), -146.85 (дд, 1F, F_{Ar}, *J* 21.7, 10.3 Гц). Вычислено для C₉H₇F₃O₃, % (220.15): С, 49.10; Н, 3.20. Найдено, %: С, 49.13; Н, 3.18.

Этил 2-гидрокси-4,5-дифторбензоат (2.8с). Выход 0.78 г (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 78–80 °С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 1.42 (т, 3H, Me, *J* 7.2 Гц), 4.41 (кв, 2H, OCH₂, *J* 7.2 Гц), 6.77 (д.д, 1H, H(3)_{Ar}, *J* 11.4, 6.7 Гц), 7.64 (д.д, 1H, H(6)_{Ar}, *J* 10.5, 9.0 Гц), 10.86 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -149.1 (д.д.д, 1F, F(5)_{Ar}, *J* 22.4, 10.5, 6.7 Гц), -126.1 (д.д.д, 1F, F(4)_{Ar}, *J* 22.4, 11.4, 9.0 Гц). Вычислено для C₉H₈F₂O₃, % (202.15): С, 53.47; Н, 3.99. Найдено, %: С, 53.56; Н, 4.08.

3.8 Синтез полифторацетилсалициловых кислот 2.9а-е.

Смесь кислоты **2.4а-е** (5 ммоль), уксусного ангидрида (25 ммоль, 2.4 мл) и двух капель серной кислоты кипятили в течение 30–40 мин, затем охлаждали, выливали в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывали и сушили.

2-Ацетилокси-3,4,5,6-тетрафторбензойная кислота (2.9а). Выход 0.82 г (65%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 104–105 °С (из толуол : гексан – 1 : 1). (лит. т.пл. 104–106 °С [90]). ИК-спектр: ν 2948 (ОН), 1790 (ОAc), 1706 (CO₂H), 1646, 1558 (C=C), 1253–1176 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 2.37 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -157.82 (т, 1F, F_{Ar}, *J* 20.4 Гц), -151.58 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 20.4, 9.6 Гц), -148.43 (т.д, 1F, F_{Ar}, *J* 20.4, 5.2 Гц), -136.61 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 21.6, 9.4, 5.3 Гц). Вычислено для C₉H₄F₄O₄, % (252.12): С, 42.88; Н, 1.60. Найдено, %: С, 42.61; Н, 1.72.

2-Ацетилокси-3,4,5-трифторбензойная кислота (2.9б). Выход 0.88 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–119 °С. ИК-спектр: ν 2860 (ОН), 1787 (ОAc), 1694 (CO₂H), 1618, 1526 (C=C), 1281–1178 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 2.39 (с, 3H, Me), 7.77 (д.д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.2, 8.0, 2.2 Гц), 10.56 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -147.92...-148.05 (м, 1F, F_{Ar}), -145.89 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 19.2, 5.0, 2.3 Гц), -135.85 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 20.5, 10.7, 5.0 Гц). Вычислено для C₉H₅F₃O₄, % (234.13): С, 46.17; Н, 2.15; F, 24.34. Найдено, %: С, 46.01; Н, 2.18; F, 24.04.

2-Ацетилокси-4,5-дифторбензойная кислота (2.9с). Выход 0.84 г (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 148–150 °С (из бензол : гексан – 1 : 1). ИК-спектр: ν 2865 (ОН), 1783 (ОAc), 1683 (CO₂H), 1623, 1520 (C=C), 1280-1183 (C–F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 2.40 (с, 3H, Me), 7.17 (т.д, 1H, H_{Ar}, *J* 9.0, 7.0 Гц), 7.90 (д.д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 9.0, 5.6, 2.3 Гц), сигнал OH не наблюдается. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ -151.15 (д.д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 20.7, 7.0, 2.3

Гц), -126.47 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 20.7, 9.0, 5.6 Гц). Вычислено для $C_9H_6F_2O_4$, % (216.14): С, 50.01; Н, 2.80. Найдено, %: С, 50.25; Н, 2.69.

2-Ацетилокси-3,4-дифторбензойная кислота (2.9d). Выход 0.78 г (72%), бесцветные кристаллы, т.пл. $133-135$ °С (из бензол : гексан – 1 : 1). ИК-спектр: ν 2855 (ОН), 1777 (ОАс), 1700 (CO_2H), 1620, 1515 (C=C), 1285–1170 (C–F) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): δ 2.25 (с, 3H, Me), 7.52 (д.д, 1H, H_{Ar} , J 10.9, 7.0, Гц), 7.93 (д.д, 1H, H_{Ar} , J 10.9, 9.0, Гц), 13.51 (уш. с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -140.64 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 23.0, 11.0, 7.0 Гц), -129.82 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 23.0, 10.9, 9.0 Гц). Вычислено для $C_9H_6F_2O_4$, % (216.14): С, 50.01; Н, 2.80; F, 17.58. Найдено, %: С, 50.18; Н, 2.75; F, 18.06.

2-Ацетилокси-3,5,6-трифторбензойная кислота (2.9e). Выход 0.82 г (70 %), темно-желтые кристаллы, т.пл. $112-114$ °С (из толуол : гексан – 1 : 1). ИК-спектр: ν 2850 (ОН), 1795 (ОАс), 1705 (CO_2H), 1630, 1535 (C=C), 1290–1183 (C–F) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): δ 2.31 (с, 3H, Me), 7.99 (т.д, 1H, H_{Ar} , J 10.3, 7.4 Гц), 14.39 (уш. с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -141.97 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 21.6, 14.2, 7.4 Гц), -135.66 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 23.4, 10.8, 2.3 Гц), -129.08 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 12.4, 9.9, 2.3 Гц). Вычислено для $C_9H_5F_3O_4$, % (234.13): С, 46.17; Н, 2.15. Найдено, %: С, 46.39; Н, 2.07.

3.9 Синтез гидроксibenзамидов ПФСК 2.10a,b.

Смесь эфира **2.8a,b** (2 ммоль) и 25%-ного раствора NH_4OH (10 ммоль, 0.35 г) в MeOH (10 мл) кипятили 8 ч. Смесь охлаждали и добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл). Осадок отфильтровывали, промывали *n*-гексаном и сушили.

2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензамид (2.10a). Выход 0.36 г (85%), белый порошок, т.пл. $186-187$ °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): δ 8.03, 8.24 (оба с, 2H, NH_2); 13.37 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -171.85 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 25.2, 22.6, 5.3 Гц); -162.66 (д.д.д, 1F, F_{Ar} , J 22.1, 9.0, 5.3 Гц); -155.14 (т.д, 1F, F_{Ar} , J 22.1, 3.1 Гц); -142.27 (д.д, 1F, F_{Ar} , J 25.2, 9.0 Гц). Вычислено для $C_7H_3F_4NO_2$, % (209.10): С, 40.21; Н, 1.45; N, 6.70; F, 36.34. Найдено, %: С, 39.99; Н, 1.42; N, 6.55; F, 36.19.

2-Гидрокси-3,4,5-трифторбензамид (2.10b). Выход 0.31 г (82%), белый порошок, т.пл. $184-185$ °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6): δ 7.86-7.90 (м, 1H, H_{Ar}); 8.31, 8.55 (оба с, 2H, NH_2); 13.71 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -157.91 (д.д, 1F, F(3) $_{Ar}$, J 20.2, 1.2 Гц); -152.95 (д.д.д, 1F, F(4) $_{Ar}$, J 23.0, 20.2, 8.5 Гц); -148.47 (д.д, 1F, F(5) $_{Ar}$, J 23.0, 11.2 Гц). Вычислено для $C_7H_4F_3NO_2$, % (191.11): С, 43.99; Н, 2.11; N, 7.33; F, 29.82. Найдено, %: С, 43.91; Н, 2.02; N, 7.27; F, 29.97.

3.10 Синтез азидопроизводных ПФСК 2.11a,b.

Смесь эфира **2.8a,b** (5 ммоль) и NaN_3 (15 ммоль, 0.98 г) в 10 мл ацетона и 3 мл воды кипятили в течение 16 ч (для **2.8a**) или 40 ч (для **2.8b**). Смесь охлаждали и затем добавляли

к воде (15 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали перекристаллизацией из соответствующего растворителя.

Метил-4-азидо-2-гидрокси-3,5,6-трифторбензоат (2.11a). Выход 0.86 г (70%), желто-зеленый порошок, т.пл. 93–94 °С (из *n*-гексана). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 4.02 (с, 3H, OMe); 11.18 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ –160.69 (д.д, 1F, F(2)_{Ar}, *J* 21.3, 2.8 Гц); –153.01 (д.д, 1F, F(5)_{Ar}, *J* 12.0, 2.8 Гц); –136.95 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, *J* 21.3, 12.0 Гц). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, % (247.13): С, 38.88; Н, 1.63; N, 17.00; F, 23.06. Найдено, %: С, 38.93; Н, 1.71; N, 17.13; F, 23.12.

Метил-4-азидо-2-гидрокси-3,5-дифторбензоат (2.11b). Выход 0.82 г (72%), серый порошок, т.пл. 97–98 °С (из диэтилового эфира). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 3.97 (с, 3H, OMe); 7.37 (д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.9, 2.3 Гц); 11.18 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ –145.72 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 2.3, 1.1 Гц); –135.65 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 10.9, 1.1 Гц). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, % (229.14): С, 41.93; Н, 2.20; N, 18.34; F, 16.58. Найдено, %: С, 41.80; Н, 2.29; N, 18.14; F, 16.54.

3.11 Синтез аминоксидобензоатов 2.12a,b.

Смесь азидоэфира **2.11a,b** (3 ммоль), цинковой пыли (4 ммоль, 0.26 г) и NH_4Cl (7 ммоль, 0.37 г) в 30 мл метанола и 6 мл воды кипятили в течение 4 ч. Смесь охлаждали и затем добавляли к 10%-ному раствору NH_4OH (5 мл). Полученный раствор экстрагировали метилацетатом (30 мл) и хлороформом (30 мл). Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, остаток промывали горячим *n*-гексаном и сушили.

Метил-4-амино-2-гидрокси-3,5,6-трифторбензоат (2.12a). Выход 0.56 г (85%), розово-коричневый порошок, т.пл. 180–181 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 3.86 (с, 3H, OMe); 6.63 (с, 2H, NH_2); 10.90 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$): δ –168.70 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 22.8, 6.1 Гц); –162.67 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 9.2, 6.1 Гц); –141.0 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 22.8, 9.2 Гц). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3$, % (221.13): С, 43.45; Н, 2.73; N, 6.33; F, 25.77. Найдено, %: С, 43.23; Н, 2.80; N, 6.21; F, 25.62.

Метил-4-амино-2-гидрокси-3,5-дифторбензоат (2.12b). Выход 0.53 г (87%), бежевый порошок, т.пл. 147–148 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 3.91 (с, 3H, OMe); 4.27 (с, 2H, NH_2); 7.27 (д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.8, 1.9 Гц); 10.76 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ –158.99 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 7.8, 1.9 Гц); –145.07 (д.д, 1F, F_{Ar}, *J* 10.8, 7.8 Гц). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$, % (203.14): С, 47.30; Н, 3.47; N, 6.90; F, 18.70. Найдено, %: С, 47.23; Н, 3.37; N, 6.83; F, 18.64.

3.12 Синтез 4-аминополифторсалициловых кислот 2.13a,b.

Смесь аминоксидобензоата **2.12a,b** (2 ммоль), морфолина (6 ммоль, 0.52 г) и DIPEA (2 ммоль, 0.26 г) в MeCN (10 мл) кипятили в течение 8 ч с обратным холодильником. Смесь

охлаждали и добавляли 10%-ный раствор HCl (15 мл). Осадок отфильтровывали, промывали горячим *n*-гексаном и хлороформом и сушили.

4-Амино-2-гидрокси-3,5,6-трифторбензойная кислота (2.13a). Выход 0.27 г (65%), светло-коричневый порошок, т.пл. 200 °С возг. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 6.58 (с, 2H, NH₂); сигналы 2 OH не наблюдались из-за дейтерообмена с растворителем. Спектры ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -169.43 (д.м, 1F, F(2)_{Ar}, J 23.8 Гц); -163.96 (д.д, 1F, F(5)_{Ar}, J 9.5, 5.6 Гц); -140.59 (д.м, 1F, F(3)_{Ar}, J 23.8 Гц). Вычислено для C₇H₄F₃NO₃, % (207.11): C, 40.60; H, 1.95; N, 6.76; F, 27.52. Найдено, %: C, 40.68; H, 2.03; N, 6.97; F, 27.62.

4-Амино-2-гидрокси-3,5-дифторбензойная кислота (2.13b). Выход 0.25 г (67%), бежевый порошок, т.пл. 220 °С возг. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 6.25 (с, 2H, NH₂); 7.19 (д.д, 1H, H_{Ar}, J 11.4, 1.8 Гц); 11.35, 13.61 (оба уш. с, 2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -158.16 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, J 9.7, 1.8 Гц); -142.49 (д.д, 1F, F(5)_{Ar}, J 11.4, 9.7 Гц). Вычислено для C₇H₅F₂NO₃, % (189.12): C, 44.46; H, 2.67; N, 7.41; F, 20.09. Найдено, %: C, 44.41; H, 2.78; N, 7.37; F, 19.84.

3.13 Синтез соединений 2.15 и 2.14.

Смесь аминоэфира **2.12b** (1 ммоль, 0.20 г) и 25% NH₄OH (5 ммоль, 0.17 г) в MeOH (7 мл) кипятили в течение 8 ч. Затем добавляли 10%-ный раствор HCl (7 мл) и смесь нагревали при 60-80 °С в течение 1 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали *n*-гексаном и сушили. Продукт очищали перекристаллизацией из хлороформа.

3-Амино-2,4-дифторфенол (2.15). Выход 0.98 г (68%), белый порошок, т.пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 5.02 (с, 2H, NH₂); 6.07 (т.д, 1H, H(6)_{Ar}, J 9.1, 5.1 Гц); 6.64 (д.д.д, 1H, H(5)_{Ar}, J 10.9, 9.1, 2.1 Гц); 9.31 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -154.22 ... -154.17 (м, 1F, F(2)_{Ar}); -143.45 (д.д.д, 1F, F(4)_{Ar}, J 10.9, 7.8, 5.1 Гц). Вычислено для C₆H₃F₂NO, % (145.11): C, 49.66; H, 3.47; N, 9.65; F, 26.19. Найдено, %: C, 49.75; H, 3.35; N, 9.73; F, 26.39.

Смесь **4-амино-3,5-дифтор-2-гидроксибензойной кислоты (2.13b) and 4-амино-3,5-дифтор-2-гидроксибензамида (2.14) в соотношении 77:23.** Сигналы для **2.13b** Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 6.26 (с, 2H, NH₂); 7.19 (д.д, 1H, H_{Ar}, J 11.4, 1.9 Гц); 11.36, 13.73 (оба уш. с, 2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -158.17 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, J 9.7, 1.9 Гц); -142.52 ... -142.47 (м, 1F, F(5)_{Ar}). Сигналы для **2.14** Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 5.97 (с, 2H, NH₂); 7.47 (д.д, 1H, H_{Ar}, J 12.2, 1.9 Гц); 7.71, 8.09 (оба с, 2H, CONH₂); 13.46 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -158.35 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, J 8.9, 1.9 Гц); -143.68 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, J 12.2, 8.9 Гц).

3.14 Синтез соединений 2.17а-с, 2.21а, 2.25.

Смесь эфиров **2.7a,b,d**, **2.8c** (5 ммоль) и морфолина **2.16a** (15 ммоль, 1.30 г) или N-метилпиперазина **2.16b** (15 ммоль, 1.50 г) в ДМСО (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч (24 ч для **2.7d**), затем добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали или перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Метил-2-гидрокси-3,5,6-трифтор-4-(морфолин-4-ил)бензоат (2.17a). Выход 1.00 г (69 %), белый порошок, т.пл. 163–164 °С (промывали горячим гексаном). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 3.24...3.28, 3.67...3.71 (оба м, 8H, морфолин), 3.87 (с, 3H, Me), 10.63 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -158.7 (д, 1F, F(2)_{Ar}, J 22.5 Гц), -149.7 (д, 1F, F(5)_{Ar}, J 10.0 Гц), -142.3 (д,д, 1F, F(3)_{Ar}, J 22.5, 10.0 Гц). Вычислено для C₁₂H₁₂F₃NO₄, % (291.22): С, 49.49; Н, 4.15; N, 4.81; F, 19.57. Найдено, %: С, 49.32; Н, 4.34; N, 4.72; F, 19.99.

Метил-2-гидрокси-3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)бензоат (2.17b). Выход 0.71 г (52 %), белый порошок, т.пл. 128–130 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃): δ 3.35 (д,д, 4H, морфолин, J 6.0, 3.0 Гц), 3.78...3.83 (м, 4H, морфолин), 3.93 (с, 3H, Me), 7.26 (д,д, 1H, H_{Ar}, J 12.5, 2.0 Гц), 10.60 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃): δ -146.7 (неразрешенный д, 1F, F(4)_{Ar}, J 2.0 Гц), -133.0 (д,м, 1F, F(5)_{Ar}, J 12.5 Гц). Вычислено для C₁₂H₁₃F₂NO₄, % (273.23): С, 52.75; Н, 4.80; N, 5.13. Найдено, %: С, 52.48; Н, 4.85; N, 5.11.

Этил-2-гидрокси-5-фтор-4-(морфолин-4-ил)бензоат (2.17c). Выход 1.02 г (76%), белый порошок, т.пл. 101–103 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 1.32 (т, 3H, Me, J 7.1 Гц), 3.12...3.17, 3.69...3.76 (оба м, 8H, морфолин), 4.32 (к, 2H, OCH₂), 6.48 (д, 1H, H(3)_{Ar}, J 7.6 Гц), 7.42 (д, 1H, H(6)_{Ar}, J 13.9 Гц), 10.54 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -132.5 (д,д, F_{Ar}, J 13.9, 7.6 Гц). Вычислено для C₁₃H₁₆FNO₄, % (269.27): С, 57.99; Н, 5.99; N, 5.20; F, 7.06. Найдено, %: С, 58.17; Н, 5.88; N, 5.23; F, 7.16.

Метил-2-гидрокси-3,5,6-трифтор-4-(N-метилпиперазин-1-ил)бензоат (2.21a). Выход 0.88 г (58%), белый порошок, т.пл. 114–115 °С (промывали горячим гексаном). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 2.22 (с, 3H, NMe), 2.38...2.45, 3.23...3.28 (оба м, 8H, N-метилпиперазин), 3.86 (с, 3H, OMe), 10.60 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -158.8 (д, 1F, F(2)_{Ar}, J 22.4 Гц), -149.8 (д, 1F, F(5)_{Ar}, J 9.9 Гц), -142.3 (д,д, 1F, F(3)_{Ar}, J 22.4, 9.9 Гц). Вычислено для C₁₃H₁₅F₃N₂O₃, % (304.27): С, 51.32; Н, 4.97; N, 9.21; F, 18.73. Найдено, %: С, 51.22; Н, 4.85; N, 9.38; F, 18.63.

(2-Гидрокси-3,4-дифтор)-N-(морфолин-4-ил)бензамид (2.25). Выход 0.85 г (70 %), бежевый порошок, т.пл. 164–165 °С (из хлороформа). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 3.21, 3.57 (оба с, 8H, морфолин), 6.88...6.94 (м, 1H, 1H_{Ar}), 6.99 (ддд, 1H, 1H_{Ar}, J 8.3, 6.1, 2.0 Гц), 10.65 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -159.8 (д,д,д, 1F, F(3)_{Ar}, J 21.5, 6.9, 2.0 Гц),

–137.1 (ддд, 1F, F(4)_{Ag}, *J* 21.5, 10.0, 6.2 Гц). Вычислено для C₁₁H₁₁F₂NO₃, % (243.21): С, 54.32; Н, 4.56; N, 5.76; F, 15.62. Найдено, %: С, 54.11; Н, 4.62; N, 5.93; F, 15.41.

3.15 Синтез соединений **2.18a,b**, **2.19c,d**, **2.22a-c**, **2.23a,b**.

Метод А. Смесь эфиров **2.7a,b,d**, **2.8c** (5 ммоль) и морфолина **2.16a** (15 ммоль, 1.30 г) или N-метилпиперазина **2.16b** (15 ммоль, 1.50 г) в ДМСО (10 мл) нагревали при 80–90 °С в течение 24 ч. После охлаждения добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл) и выпавший осадок отфильтровывали, промывали или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

Метод Б. Смесь эфиров **2.7a,b** (5 ммоль), DIPEA (0.5 мл) и морфолина **2.16a** (15 ммоль, 1.30 г) или пирролидина **2.16c** (15 ммоль, 1.06 г) в MeCN (10 мл) кипятили в течение 24 ч. После охлаждения добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл) и выпавший осадок отфильтровывали, промывали или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

2-Гидрокси-3,5,6-трифтор-4-(морфолин-4-ил)бензойная кислота (2.18a). Выход 0.87 г (63%, метод А), выход 0.99 г (72%, метод Б), белый порошок, т.пл. 220 °С возг. (промывали горячим гексаном и метанолом). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆): δ 3.25...3.30, 3.66...3.71 (оба м, 8H, морфолин), 2 OH не наблюдаются. Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆): δ –159.6 (д, 1F, F(2)_{Ag}, *J* 22.3 Гц), –152.0 (д, 1F, F(5)_{Ag}, *J* 10.4 Гц), –140.4 (д-д, 1F, F(3)_{Ag}, *J* 22.3, 10.4 Гц). Вычислено для C₁₁H₁₀F₃NO₄, % (277.20): С, 47.66; Н, 3.64; N, 5.05; F, 20.56. Найдено, %: С, 47.81; Н, 3.45; N, 5.15; F, 20.44.

2-Гидрокси-3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил) бензойная кислота (2.18b). Выход 0.74 г (57 %, метод А), выход 0.88 г (68 %, метод Б), серый порошок, т.пл. 226 °С возг. (промывали горячим гексаном). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆): δ 3.21...3.28, 3.65...3.72 (оба м, 8H, морфолин), 7.30 (д-д, 1H, H_{Ag}, *J* 12.7, 2.0 Гц), 2 OH не наблюдаются. Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆): δ –145.79...–145.83 (м, 1F, F(3)_{Ag}), –132.22 (д, 1F, F(5)_{Ag}, *J* 12.6 Гц). Вычислено для C₁₁H₁₁F₂NO₄, % (259.51): С, 50.97; Н, 4.28; N, 5.40; F, 14.66. Найдено, %: С, 50.76; Н, 4.48; N, 5.22; F, 14.63.

[2-Гидрокси-5-фтор-4-(морфолин-4-ил)]N-(морфолин-4-ил)бензамид (2.19c). Выход 0.81 г (52 %, метод А), белый порошок, т.пл. 252–254 °С (промывали горячим метанолом). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆): δ 2.95...3.00, 3.35...3.44, 3.53...3.60, 3.69...3.75 (все м, 16H, 2 морфолин), 6.45 (д, 1H, H(3)_{Ag}, *J* 7.5 Гц), 6.93 (д, 1H, H(6)_{Ag}, *J* 12.9 Гц), 9.76 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆): δ –134.7 (д-д, F_{Ag} *J* 12.9, 7.5 Гц). Вычислено для C₁₅H₁₉FN₂O₄, % (310.32): С, 58.06; Н, 6.17; N, 9.03; F, 6.12. Найдено, %: С, 57.86; Н, 6.06; N, 8.91; F, 6.38.

Гидрохлорид гидрат 2-гидрокси-3,5,6-трифтор-4-(N-метилпиперазин-1-ил) бензойной кислоты (2.22a). Выход 1.22 г (71 %, метод А), белый порошок, т.пл. 209–210 °С (промывали горячим гексаном). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 2.81 (с, 3H, Me), 3.09...3.20, 3.44...3.45, 3.49...3.60 (все м, 8H, N-метилпиперазин), 10.85 (с, 2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -159.38... -159.75 (м, 1F, F(2)_{Ar}), -151.2 (д, 1F, F(5)_{Ar}, J 9.2 Гц), -140.82... -140.82 (м, 1F, F(3)_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$, % (344.71): С, 41.81; Н, 4.68; N, 8.13; Cl, 10.28; F, 16.53. Найдено, %: С, 41.59; Н, 4.71; N, 8.06, Cl, 10.51; F, 16.59.

Гидрохлорид гидрат 2-гидрокси-3,5-дифтор-4-(N-метилпиперазин-1-ил) бензойной кислоты (2.22b). Выход 1.21 г (74 %, метод А), белый порошок, т.пл. 221 °С возг (промывали горячим гексаном). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 2.80 (с, 3H, Me), 3.14 (уш.с, 2H, N-метилпиперазин), 3.40...3.46 (м, 2H, N-метилпиперазин), 3.54 (уш.с, 4H, N-метилпиперазин), 7.35 (д.д, 1H, H_{Ar}, J 12.4, 1.9 Гц), 11.14 (уш.с, 2H, 2 OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -145.11 (с, 1F, F(3)_{Ar}), -132.42 (д, 1F, F(5)_{Ar}, J 12.4 Гц). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$, % (326.72): С, 44.11; Н, 5.24; N, 8.57; Cl, 10.85. Найдено, %: С, 43.93; Н, 5.12; N, 8.34; Cl, 10.66.

Гидрохлорид 2-гидрокси-5-фтор-4-(N-метилпиперазин-1-ил) бензойной кислоты (2.22c). Выход 0.81 г (56 %, метод А), белый порошок, т.пл. 217 °С возг (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 2.80 (с, 3H, Me), 3.17-3.67 (м, 8H, N-метилпиперазин), 6.57 (д, 1H, H(3)_{Ar}, J 7.6 Гц), 7.43 (д, 1H, H(6)_{Ar}, J 13.5 Гц), 11.08 (уш.с, 2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -133.0 (д.д, F_{Ar}, J 13.5, 7.6 Гц). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_3$, % (290.72): С, 49.58; Н, 5.55; N, 9.64; Cl, 12.19; F, 6.53. Найдено, %: С, 49.43; Н, 5.69; N, 9.56; Cl, 12.14; F, 6.32.

2-Гидрокси-3,5,6-трифтор-4-(пирролидин-1-ил) бензойная кислота (2.23a). Выход 0.80 г (61 %, метод Б), коричневый порошок, т.пл. 174–175 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 1.84...1.88 (м, 4H, пирролидин), 3.63 (тт, 4H, пирролидин, J 6.3, 3.2 Гц), 2OH не наблюдаются. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -163.8 (д, 1F, F(2)_{Ar}, J 20.8 Гц), -158.12...-158.20 (м, 1F, F(5)_{Ar}), -140.0 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, J 20.8, 7.2 Гц). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$, % (261.20): С, 50.58; Н, 3.86; N, 5.36. Найдено, %: С, 50.79; Н, 3.90; N, 5.56.

2-Гидрокси-3,5-дифтор-4-(пирролидин-1-ил) бензойная кислота (2.23b). Выход 0.72 г (59 %, метод В), белый порошок, т.пл. 245 °С возг (из хлороформа). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 1.82...1.88, 3.54...3.64 (оба м, 8H, пирролидин), 7.18 (д.д, 1H, H_{Ar}, J 14.6, 1.9 Гц), 11.25 (уш.с, 2H, 2 OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -151.50...-151.58 (м, 1F, F(3)_{Ar}), -134.25...-134.36 (м, 1F, F(5)_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$, % (243.20): С, 54.32; Н, 4.56; N, 5.76; F, 15.62. Найдено, %: С, 54.35; Н, 4.78; N, 5.85; F, 15.71.

Смесь (2-гидрокси-3,4-дифтор)-N-(морфолин-4-ил) бензамида (2.25) и [2-гидрокси-3-фтор-4-(морфолин-4-ил)]N-(морфолин-4-ил) бензамида (2.19d) в соотношении 1 : 0.4. Смесь эфира **2.7d** (5 ммоль, 0.94 г) и морфолина **2.16a** (15 ммоль, 1.30 г) в ДМСО (10 мл) нагревали при 80–90 °С в течение 24 ч. После охлаждения добавляли 10 мл 10%-ный раствор HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим гексаном. Сигналы для **2.19d**- Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 3.12... 3.18, 3.25... 3.57, 3.69... 3.73 (все м, 16H, морфолин), 6.56 (т, 1H, H(5)_{Ar}, J 8.3 Гц), 7.50 (д.д, 1H, H(6)_{Ar}, J 8.9, 1.6 Гц), 11.40 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -149.14 (д.д, F_{Ar}, J 7.8, 1.6 Гц).

3.16 Синтез соединений 2.19a,b.

Смесь эфиров **2.7a,b** (5 ммоль) и морфолина **2.16a** (15 ммоль, 1.30 г) в ДМСО (10 мл) нагревали при 45–50 °С в течение 8 ч. После охлаждения добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл) и выпавший осадок отфильтровывали, промывали или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

[2-Гидрокси-3,5,6-трифтор-4-(морфолин-4-ил)]-N-(морфолин-4-ил) бензамид (2.19a). Выход 0.90 г (52 %), белый порошок, т.пл. 194–195 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 3.15...3.19, 3.20...3.28, 3.48...3.57, 3.65...3.72 (все м, 12 H, 2 морфолин), 3.61(уш.с, 4 H, морфолин), 10.30 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -157.9 (д, 1F, F(2)_{Ar}, J 24.0 Гц), -147.3 (д, 1F, F(5)_{Ar}, J 10.4 Гц), -146.8 (д.д, 1F, F(3)_{Ar}, J 24.0, 10.4 Гц). Вычислено для C₁₅H₁₇F₃N₂O₄, % (346.3): C, 52.02; H, 4.95; N, 8.09; F, 16.46. Найдено, %: C, 51.83; H, 4.98; N, 7.83; F, 16.42.

[2-Гидрокси-3,5-дифтор-4-(морфолин-4-ил)]-N-(морфолин-4-ил)бензамид (2.19b). Выход 0.90 г (55 %), белый порошок, т.пл. 235 °С возг. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 3.11...3.14, 3.30...3.47, 3.49...3.62, 3.66...3.70 (все м, 16 H, 2 морфолин), 6.85 (д.д, 1H, H_{Ar}, J 11.8, 2.0 Гц), 10.30 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -141.07 (уш.с, 1F, F(3)_{Ar}), -131.65 (д, 1F, F(5)_{Ar}, J 11.3 Гц). Вычислено для C₁₅H₁₈F₂N₂O₄, % (328.31): C, 54.87; H, 5.53; N, 8.53. Найдено, %: C, 54.81; H, 5.77; N, 8.63.

3.17 Синтез соединений 2.20a,c.

Кислоту **2.18a** или амид **2.19a,c** (5 ммоль) кипятили в 48%-ном растворе HBr (5 мл) в течение 3 ч. После охлаждения добавляли 10 мл воды и выпавший осадок отфильтровывали, промывали или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

2,4,5-Трифтор-3-(морфолин-4-ил)фенол (2.20a). Выход 0.59 г (51 %), белый порошок, т.пл. 151–152 °С (из гексана). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ 3.10...3.17, 3.65...3.71 (оба м, 8H, морфолин), 6.65 (д.т, 1H, H_{Ar}, J 11.8, 7.9 Гц), 10.10 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ -159.1 (д.д, 1F, F(2)_{Ar}, J 22.2, 7.9 Гц), -149.2 (тм, 1F, F(4)_{Ar}, J 13.7 Гц), -143.2

(д.д.д, 1F, F(5)_{Ar}, *J* 22.2, 11.8, 10.5 Гц). Вычислено для C₁₀H₁₀F₃NO₂, % (233.18): С, 51.51; Н, 4.32; N, 6.01; F, 24.44. Найдено, %: С, 51.30; Н, 4.23; N, 5.95; F, 24.38.

4-Фтор-3-(морфолин-4-ил)фенол (2.20с). Выход 0.50 г (58 %), розовый порошок, т.пл. 145–146 °С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 2.90...2.96, 3.68...3.75 (оба м, 8H, морфолин), 6.32 (д.д.д, 1H, H(6)_{Ar}, *J* 8.7, 3.2, 2.8 Гц), 6.39 (д.д, 1H, H(2)_{Ar}, *J* 7.5, 2.8 Гц), 6.89 (д.д, 1H, H(5)_{Ar}, *J* 12.8, 8.7 Гц), 9.35 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –135.9 (д.д.д, F_{Ar}, *J* 12.8, 7.5, 3.2 Гц). Вычислено для C₁₀H₁₂FNO₂, % (197.21): С, 60.90; Н, 6.13; N, 7.10. Найдено, %: С, 60.82; Н, 6.21; N, 7.05.

3.18 Синтез соединений 2.24a,b, 2.21d.

Смесь эфиров **2.7a,b** (5 ммоль), DIPEA (0.5 мл) и пролина **2.16d** (15 ммоль, 1.72 г) в MeOH (10 мл) кипятили 24 ч. После охлаждения добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл) и отфильтровывали выпавший осадок. Очистку проводили переосаждением из хлороформа гексаном.

1-[5-Гидрокси-2,3,6-трифтор-4-(метоксикарбонил)фенил]пирролидин-2-карбоновая кислота (2.24a). Выход 0.91 г (57 %), белый порошок, т.пл. 194–196 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 1.83...1.94, 2.26...2.35, 3.65...3.72, 3.74...3.82, 4.62...4.69 (все м, 7H, пролин), 3.86 (с, 3H, Me), 10.71, 12.73 (оба уш. с, 2H, OH, CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –162.1 (д, 1F, F(3)_{Ar}, *J* 21.1 Гц), –154.88... –154.94 (м, 1F, F(6)_{Ar}), –141.2 (д.д, 1F, F(2)_{Ar}, *J* 21.1, 7.8 Гц). Вычислено для C₁₃H₁₂F₃NO₅, % (319.20): С, 48.91; Н, 3.79; N, 4.39; F, 17.85. Найдено, %: С, 49.05; Н, 3.87; N, 4.30; F, 18.10.

1-[3-Гидрокси-2,6-дифтор-4-(метоксикарбонил)фенил]пирролидин-2-карбоновая кислота (2.24b). Выход 0.87 г (58 %), розовый порошок, т.пл. 157–159 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 1.82...1.94, 2.26...2.34, 3.62...3.69, 3.73...3.82, 4.61...4.67 (все м, 7H, пролин), 3.85 (с, 3H, Me), 7.22 (д.д, 1H, H_{Ar}, *J* 14.8, 1.8 Гц), 10.39, 12.63 (оба с, 2H, OH, CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –149.24...–149.32 (м, 1F, F(6)_{Ar}), –133.09... 133.19 (м, 1F, F(2)_{Ar}). Вычислено для C₁₃H₁₃F₂NO₅, % (301.24): С, 51.83; Н, 4.35; N, 4.65; F, 12.61. Найдено, %: С, 51.86; Н, 4.31; N, 4.82; F, 12.59.

Смесь 2-гидрокси-3,4-дифторбензойной кислоты (2.4d) и метил-2-гидрокси-3-фтор-4-(N-метилпиперазин-1-ил)бензоата (2.21d) в соотношении 1 : 0.1. Смесь эфира **2.7d** (5 ммоль, 0.94 г) и N-метилпиперазина (15 ммоль, 1.50 г) в MeCN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме и затем добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим гексаном. Сигналы для **2.4d** – Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 6.56 (д.д.д, 1H, H(5)_{Ar}, *J* 10.0, 8.8, 7.0 Гц), 7.65 (д.д.д, 1H, H(6)_{Ar}, *J* 8.8, 6.1, 2.1 Гц), 10.42 (уш. с, 2H, OH и CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –162.3 (д.д.д, 1F, F(3)_{Ar}, *J* 20.8, 7.0, 2.1 Гц), –

128.89...–129.05 (м, 1F, F(4)_{Ar}). Сигналы для **2.22b** – Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 2.84 (с, 3H, NMe), 3.12...3.28, 3.44...3.55, 3.65...3.77 (все м, 8H, N-метилпиперазин), 3.89 (с, 3H, OMe), 6.62...6.72 (м, 1H, H(5)_{Ar}), 7.54 (д,д, 1H, H(6)_{Ar}, *J* 8.9, 1.5 Гц), 10.57 (с, H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –147.8 (д,д, F_{Ar}, *J* 7.7, 1.5 Гц).

3.19 Синтез соединений **2.26** и **2.27**.

Метил-2-метокси-3,4,5-трифторбензоат (2.26). К раствору 2-метокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты **2.2b** (5 ммоль, 1.03 г) в метаноле (15 мл) прибавляли конц. H₂SO₄ (3 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После охлаждения добавляли 15 мл воды и экстрагировали 30 мл CHCl₃. Органический слой выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент – CHCl₃). Выход 0.83 г (75%), прозрачная жидкость. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 3.87 (с, 3H, CO₂Me), 3.91 (д, 3H, OMe, *J* 0.8 Гц), 7.30 (д,д,д, 1H, H_{Ar}, *J* 10.9, 8.6, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –152.2 (д,д,д, 1F, F(4)_{Ar}, *J* 22.5, 20.5, 8.6 Гц), –149.1 (д, 1F, F(5)_{Ar}, *J* 20.5 Гц), –140.1 (д,д,д, 1F, F(3)_{Ar}, *J* 22.5, 10.9, 3.1 Гц). Вычислено для C₉H₇F₃O₃, % (220.15): C, 49.10; H, 3.20. Найдено, %: C, 49.25; H, 3.07.

Метил-3,5-дифтор-2-метокси-4-(морфолин-4-ил)-бензоат (2.27). Смесь метил-2-метокси-3,4,5-трифторбензоата **2.26** (3 ммоль, 0.66 г) и морфолина **2.16a** (9 ммоль, 0.78 г) в MeCN (7 мл) кипятили 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме и затем добавляли 10%-ный раствор HCl (10 мл). Смесь экстрагировали CHCl₃ (20 мл). Органический слой выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент – CHCl₃). Выход 0.53 г (62%), светло-желтый порошок, т.пл. 43–44 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): δ 3.22...3.24, 3.65...3.72 (оба м, 8H, морфолин), 3.81 (уш.с, 6H, OMe и CO₂Me), 7.30 (д,д, 1H, H_{Ar}, *J* 12.9, 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆): δ –137.35...–137.41 (м, 1F, F(3)_{Ar}), –125.74...–125.83 (м, 1F, F(5)_{Ar}). Вычислено для C₁₃H₁₅F₂NO₄, % (287.26): C, 54.35; H, 5.26; N, 4.88. Найдено %: C, 54.27; H, 5.18; N, 4.92.

3.20 Синтез солей **2.28a,b**, **2.29a,b**, **2.30a**, **2.31a**.

Общая методика. К раствору ПФСК **2.4a,b** (5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор соли соответствующего металла (5 ммоль) в H₂O (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и MeOH (10 мл) и сушили.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилат меди(II) дигидрат (2.28a). Выход 1.32 г (86%, метод А, из кислоты **2.4a** (5 ммоль, 1.05 г) и моногидрата ацетата меди(II) (5 ммоль, 1.00 г)). Выход 1.28 г (83%, метод Б, из кислоты **2.4a** (5 ммоль, 1.05 г) и дигидрата хлорида меди(II) (5 ммоль, 0.85 г)), светло-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 3668 (ОН), 1652, 1607, 1548, 1475 (C=O, C=C), 1261 (C—F) см^{–1}. Вычислено для C₇CuF₄O₃ · 2H₂O, % (307.64). C, 27.33; H, 1.31; F, 24.70. Найдено, %: C, 27.39; H, 1.26; F, 24.91.

3,4,5-Трифторсалицилат меди(II) дигидрат (2.28b). Выход 1.21 г (84%, метод А, из кислоты **2.4b** (5 ммоль, 0.96 г) и моногидрата ацетата меди(II) (5 ммоль, 1.00 г)). Выход 1.18 г (82%, метод Б, из кислоты **2.4b** (5 ммоль, 0.96 г) и дигидрата хлорида меди(II) (5 ммоль, 0.85 г)), светло-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 3665 (ОН), 1642, 1586, 1518 (C=O, C=C), 1263, 1202 (C—F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_7\text{HCuF}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (289.65). С, 29.03; Н, 1.74; F, 19.68. Найдено %: С, 29.19; Н, 1.67; F, 19.77.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилат кобальта(II) дигидрат (2.29a). Выход 1.22 г (80%, из кислоты **2.4a** (5 ммоль, 1.05 г) и тетрагидрата ацетата кобальта(II) (5 ммоль, 1.24 г)), розовый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 3660 (ОН), 1641, 1605, 1584, 1572 (C=O, C=C), 1256 (C—F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_7\text{CoF}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (303.03). С, 27.74; Н, 1.33; F, 25.08. Найдено, %: С, 27.49; Н, 1.34; F, 24.81.

3,4,5-Трифторсалицилат кобальта(II) тригидрат (2.29b). Выход 1.26 г (83%, из кислоты **2.4b** (5 ммоль, 0.96 г) и тетрагидрата ацетата кобальта(II) (5 ммоль, 1.24 г)), розовый порошок, т.пл. > 250°С. ИК-спектр: ν 3648 (ОН), 1558 уш, 1526 (C=O, C=C), 1278, 1253 (C—F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_7\text{HCof}_3\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, % (303.06). С, 27.74; Н, 2.33; F, 18.81. Найдено, %: С, 28.04; Н, 2.51; F, 19.10.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилат марганца(II) тригидрат (2.30a). Выход 1.33 г (84%, из кислоты **2.4a** (5 ммоль, 1.05 г) и тетрагидрата ацетата марганца(II) (5 ммоль, 1.22 г)), серый порошок, т.пл. > 250°С. ИК-спектр: ν 3665 (ОН), 1644, 1607, 1559, 1521 (C=O, C=C), 1255 (C—F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_7\text{MnF}_4\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, % (317.05). С, 26.52; Н, 1.91; F, 23.97. Найдено, %: С, 26.79; Н, 1.86; F, 24.16.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилат марганца(II) монохлорид гидрат (2.31a). Выход 1.36 г (81%, из кислоты **2.4a** (5 ммоль, 1.05 г) и тетрагидрата хлорида марганца(II) (5 ммоль, 0.99 г) в присутствии 0,1 М раствора NaOH), коричневый порошок, т.пл. > 250°С. ИК-спектр: ν 3662 (ОН), 1607, 1580, 1532, 1520 (C=O, C=C), 1255 (C—F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_7\text{HClMnF}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (317.48). С, 26.48; Н, 0.95; Cl, 11.17; F, 23.94. Найдено, %: С, 26.64; Н, 1.02; Cl, 11.25; F, 24.00.

3.21 Синтез гетеролигандных комплексов **2.32a,b**, **2.33a,b**.

Смесь соли **2.28a,b** (3 ммоль) и трифенилфосфина (6 ммоль, 1.57 г) или пиридина (3 ммоль, 0.24 г) кипятили в этаноле (10 мл) в течение 3 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали этанолом (10 мл) и сушили.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис(трифенилфосфат-к²Р) меди(II) гидрат (2.32a). Выход 2.10 г (86%), бледно-зеленый порошок, т.пл. 152–154 °С. ИК-спектр: ν 1647, 1604, 1555, 1521 (C=O, C=C), 1261 (C—F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{30}\text{CuF}_4\text{O}_3\text{P}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (814.20). С, 63.43; Н, 3.96; F, 9.33. Найдено, %: С, 63.23; Н, 3.82; F, 9.43. Масс-спектр HRMS

(–), m/z : Рассчитано для $[C_7HF_4O_3]^-$: 208.9867, найдено 208.9866. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $[2PPh_3+Cu]^+$: 587.1113, найдено 587.1109.

3,4,5-Трифторсалицилато-к²О-бис(трифенилфосфат-к²Р) меди(II) гидрат (2.32b). Выход 2.11 г (88%), бледно-зеленый порошок, т.пл. 140–142 °С. ИК-спектр: ν 1630, 1605, 1586, 1547, 1519 (C=O, C=C), 1280 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{43}H_{31}CuF_3O_3P_2 \cdot H_2O$, % (796.21). С, 64.86; Н, 4.18; F, 7.16. Найдено, %: С, 64.98; Н, 4.42; F, 6.87. Масс-спектр HRMS (–), m/z : рассчитано для $[C_7H_2F_3O_3]^-$: 190.9962 [M][–], найдено 190.9961. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $[2PPh_3+Cu]^+$: 587.1113, найдено 587.1108.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-кО-пиридин-кN меди(II) гидрат (2.33a). Выход 0.89 г (81%), ярко-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1656, 1603, 1585, 1558, 1524 (C=O, C=C, C=N), 1259 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{12}H_5CuF_4NO_3 \cdot H_2O$, % (368.73). С, 39.09; Н, 1.91; N, 3.80, F, 20.61. Найдено, %: С, 39.18; Н, 1.69; N, 4.09, F, 20.91. Масс-спектр HRMS (–), m/z : рассчитано для $[C_7HF_4O_3]^-$: 208.9867, найдено 208.9867. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $[C_7HCuF_4O_3]^-$: 271.9163[–], найдено 271.9161.

3,4,5-Трифторсалицилато-кО-пиридин-кN меди(II) гидрат (2.33b). Выход 0.87 г (83%), ярко-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1642, 1610, 1585, 1549, 1523, 1508 (C=O, C=C, C=N), 1262 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{12}H_6CuF_3NO_3 \cdot H_2O$, % (350.74). С, 41.09; Н, 2.30; N, 3.99, F, 16.25. Найдено, %: С, 41.22; Н, 2.08; N, 4.14, F, 16.45. Масс-спектр HRMS (–), m/z : рассчитано для $[C_7H_2F_3O_3]^-$: 190.9962, найдено 190.9961. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $[C_7H_2CuF_3O_3]^-$: 253.9257, найдено 253.9259.

3.22 Синтез гетеролигандных комплексов 2.34a,b,c, 2.35a,b,c, 2.36a, 2.37a, 2.38a, 2.39a.

Смесь соли **2.28a,b, 2.29a, 2.30a, 2.31a** (3 ммоль) и *biру* (6 ммоль, 0.93 г) или *phen* (6 ммоль, 1.08 г) кипятили в 10 мл воды в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали водой (10 мл) и этанолом (10 мл) и сушили.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) (2.34a). Выход 1.17 г (91%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1644, 1610 уш, 1554, 1515, 1496 (C=O, C=C, C=N), 1247 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{17}H_8CuF_4N_2O_3$, % (427.80). С, 47.73; Н, 1.88; N, 6.55, F, 17.76. Найдено, %: С, 47.75; Н, 1.94; N, 6.63, F, 17.46. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $C_{17}H_9CuF_4N_2O_3$: 427.9840 [M+H]⁺, найдено 427.9840.

3,4,5-Трифторсалицилато-к²О-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) (2.34b). Выход 1.10 г (90%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1636, 1608, 1601, 1589, 1573, 1536, 1513, 1495 (C=O, C=C, C=N), 1271, 1262 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{17}H_9CuF_3N_2O_3$, % (409.81). С, 49.82; Н, 2.21; N, 6.84, F, 13.91. Найдено, %: С, 49.70; Н, 1.99; N, 6.80, F, 14.11. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $C_{17}H_{10}CuF_3N_2O_3$: 409.9934 [M+H]⁺, найдено 409.9934. Основные кристаллографические данные соединения **2.34b** (темно-синие

монокристаллы выращены из смеси MeCN : EtOH : 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (ГФИП) – 1:1:1 и включают кристаллизационную молекулу ГФИП): $C_{17}H_9CuF_3N_2O_3 \cdot C_3H_2F_6O$, $M = 577.85$, пространственная группа $P\bar{1}$, триклинная, $a = 7.0492(7)$, $b = 12.1129(10)$, $c = 13.8163(12)$ Å; $\alpha = 113.443(8)$, $\beta = 98.373(8)$, $\gamma = 92.384(7)^\circ$; $V = 1064.35(18)$ Å³; $Z = 2$; $D_{расч}$ = 1.803 г/см⁻³; $\mu = 1.137$ мм⁻¹. Всего собрано 5739 отражений, из них 3115 уникальных отражений, число уточненных параметров 357. R фактор составляет 0.07. Полные кристаллографические параметры соединения **2.34b** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 2018916).

Салицилато-к²О-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) (2.34c). Выход 0.98 г (92%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С (лит. т.пл. > 250 °С [241]). ЭА, ИК спектральные данные совпадают с литературными данными [241].

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-1,10-фенантролин-к²N меди(II) (2.35a). Выход 1.20 г (89%), зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1643, 1603, 1583, 1567, 1534, 1515, 1493 (C=O, C=C, C=N), 1268, 1255 (C–F) см⁻¹. Вычислено для $C_{19}H_8CuF_4N_2O_3$, % (451.82). С, 50.51; Н, 1.78; N, 6.20, F, 16.82. Найдено, %: С, 50.37; Н, 1.89; N, 6.23, F, 16.61. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $C_{19}H_9CuF_4N_2O_3$: 451.9840 [M+H]⁺, найдено 451.9837.

3,4,5-Трифторсалицилато-к²О-1,10-фенантролин-к²N меди(II) (2.35b). Выход 1.18 г (91%), зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1639, 1617, 1584, 1519, 1506, 1492 (C=O, C=C, C=N), 1269, 1247 (C–F) см⁻¹. Вычислено для $C_{19}H_9CuF_3N_2O_3$, % (433.83). С, 52.60; Н, 2.09; N, 6.46, F, 13.14. Найдено, %: С, 52.52; Н, 2.10; N, 6.60, F, 12.85. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $C_{19}H_{10}CuF_3N_2O_3$: 433.9934 [M+H]⁺, найдено 433.9926. Основные кристаллографические данные соединения **2.35b** (темно-синие монокристаллы выращены из смеси MeCN : EtOH : ГФИП – 1:1:1 и включают кристаллизационную молекулу ГФИП): $C_{19}H_9CuF_3N_2O_3 \cdot C_3H_2F_6O$, $M = 589.86$, пространственная группа $P\bar{1}$, триклинная, $a = 7.0091(5)$, $b = 11.6616(7)$, $c = 14.1174(8)$ Å; $\alpha = 101.574(5)$, $\beta = 102.247(6)$, $\gamma = 94.994(6)^\circ$; $V = 1094.56$ Å³; $Z = 2$; $D_{расч}$ = 1.826 г/см⁻³; $\mu = 1.110$ мм⁻¹. Всего собрано 5891 отражение, из них 3074 уникальных отражения, число уточненных параметров 385. R фактор составляет равен 0.07. Полные кристаллографические параметры соединения **2.35b** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 2011327).

Салицилато-к²О-1,10-фенантролин-к²N меди(II) (2.35c). Выход 10.9 г (91%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С (лит. т.пл. > 250 °С [242]). ЭА, ИК спектральные данные совпадают с литературными данными [242].

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис(2,2'-бипиридин-к²N) кобальта(II) дигидрат (2.36a). Выход 1.33 г (72%), темно-желтый порошок, т.пл. 249–250 °С. ИК-

спектр: ν 1637, 1604, 1591, 1502, 1487 (C=O, C=C, C=N), 1248 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{CoF}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (615.40). С, 52.70; Н, 3.28; N, 9.09, F, 12.35. Найдено, %: С, 52.70; Н, 3.19; N, 8.85, F, 12.19. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{CoF}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 579.0485 $[\text{M}]^+$, найдено 579.0481.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато- $\kappa^2\text{O}$ -бис(1,10-фенантролин- $\kappa^2\text{N}$) кобальта(II) дигидрат (2.37a). Выход 1.34 г (68%), желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1639, 1617, 1598 уш, 1513 (C=O, C=C, C=N), 1242 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{16}\text{CoF}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (663.45). С, 56.12; Н, 3.04; N, 8.84, F, 11.45. Найдено, %: С, 56.42; Н, 2.76; N, 8.53, F, 11.14. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{16}\text{CoF}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 627.0485 $[\text{M}]^+$, найдено 627.0481. Основные кристаллографические данные соединения **2.37a** (красные монокристаллы выращены из смеси MeCN : EtOH : бензол – 4 : 4 : 1): $\text{C}_{31}\text{H}_{16}\text{CoF}_4\text{N}_4\text{O}_3$, M 627.42, пространственная группа $C2/c$, моноклинная, $a = 29.481(4)$, $b = 14.741(2)$, $c = 13.8119(12)$ Å; $\beta = 99.754(11)^\circ$; $V = 5915.6$ Å³, $Z = 8$, $D_{\text{расч}} = 1.409$ г/см⁻³, $\mu = 0.644$ мм⁻¹. Всего собрано 6500 отражений, из них 3673 уникальных отражения, число уточняемых параметров 388. R фактор составляет 0.092. Полные кристаллографические параметры соединения **2.37a** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 1940910).

Бис(2,3,4,5-тетрафторсалицилато- $\kappa^2\text{O}$)-бис(2,2'-бипиридин- $\kappa^2\text{N}$) марганца(II) (2.38a). Выход 3.86 г (82%), бледно-желтый порошок, т.пл. 210–212 °С. ИК-спектр: ν 3419 (OH), 1615 уш, 1593 уш, 1598 уш, 1523, 1503 (C=O, C=C, C=N), 1263, 1246 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{F}_8\text{MnN}_4\text{O}_6$, % (785.46). С, 51.99; Н, 2.31; N, 7.13, F, 19.35. Найдено, %: С, 52.05; Н, 2.38; N, 7.40, F, 19.28. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_4\text{MnN}_2\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат+2,2'-бипиридин+Mn): 419.9924, найдено 419.9918; рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{MnN}_4\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат+2[2,2'-бипиридин]+Mn): 576.0612, найдено 576.0606. Основные кристаллографические данные соединения **2.38a** (желтые монокристаллы выращены из смеси MeCN : MeOH : толуол – 4 : 4 : 1 и включают кристаллизационную молекулу толуола): $\text{C}_{41}\text{H}_{26}\text{F}_8\text{MnN}_4\text{O}_6$, $M = 877.60$, пространственная группа $P2/c$, моноклинная, $a = 17.6728(11)$, $b = 13.7159(6)$, $c = 16.1185(12)$ Å; $\beta = 101.926(7)^\circ$, $V = 3822.8(4)$ Å³, $Z = 4$, $D_{\text{расч}} 1.525$ г/см⁻³, $\mu = 0.443$ мм⁻¹. Всего собрано 10357 отражений, из них 4496 уникальных отражения, число уточняемых параметров 557. R фактор составляет 0.073. Полные кристаллографические параметры соединения **2.38a** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 1917477).

Бис(2,3,4,5-тетрафторсалицилато- $\kappa^2\text{O}$)-бис(1,10-фенантролин- $\kappa^2\text{N}$) марганца(II) гидрат (2.39a). Выход 4.14 г (81%), бледно-желтый порошок, т.пл. 210–212 °С. ИК-спектр: ν 3153 (OH), 1617 ушг, 1517 уш, 1472 (C=O, C=C, C=N), 1262 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для

$C_{38}H_{18}F_4MnN_4O_6 \cdot H_2O$, % (851.52). С, 53.60; Н, 2.37; N, 6.58, F, 17.85. Найдено, %: С, 53.61; Н, 2.44; N, 6.77, F, 17.80. Масс-спектр HRMS (+), m/z : рассчитано для $C_{19}H_9F_4MnN_2O_3$ (тетрафторсалицилат+1,10-фенантролин+Mn): 443.9924, найдено 443.9928; рассчитано для $C_{31}H_{17}F_4MnN_4O_3$ (тетрафторсалицилат+2[1,10-фенантролин]+Mn): 624.0612, найдено 624.0614. Основные кристаллографические данные соединения **2.39a** (желтые монокристаллы выращены из смеси MeCN : MeOH : толуол – 4 : 4 : 1 и включают кристаллизационную молекулу толуола: $C_{45}H_{26}F_8MnN_4O_6$, $M = 925.64$, пространственная группа $C2/c$, моноклинная, $a = 20.6078(19)$, $b = 14.1071(8)$, $c = 15.9105(16)$ Å; $\beta = 120.943(13)^\circ$, $V = 3967.1(6)$ Å³, $Z = 4$, $D_{расч} = 1.550$ г/см⁻³, $\mu = 0.427$ мм⁻¹. Всего собрано 5448 отражений, из них 3501 уникальное отражение, число уточняемых параметров 299. R фактор составляет 0.052. Полные кристаллографические параметры соединения **2.39a** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 1917478).

3.23 Синтез арилбипиридинов 2.40a-g.

2,2'-Арилбипиридины **2.40e-g** были синтезированы как описано в литературе [274]. ЭА, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [274].

3.24 Синтез гетеролигандных комплексов 2.41a-g, 2.42a,b, 2.43a-g, 2.44a-g.

Смесь соответствующих солей полифторсалициловых кислот **2.28a,b**, **2.29a**, **2.31** (1 ммоль), 5-арил-2,2'-бипиридинов **2.40a-g** (1 ммоль) и 50%-ного раствора этанола (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и этанолом (5 мл) и сушили.

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²O-бис(5-фенил-2,2'-бипиридин-к²N) меди(II) дигидрат (2.41a). Выход 0.50 г (65%), зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1645 (C=O); 1604, 1579, 1563, 1516, 1466 уш. (C=C, C=N); 1249, 1158, 1104 (C-F) см⁻¹. Вычислено для $C_{39}H_{24}CuF_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$, % (772.20): С, 60.66; Н, 3.65; N, 7.26; F, 9.84. Найдено, %: С, 60.65; Н, 3.43; N, 7.41; F, 10.21. Масс-спектр, HRMS m/z : вычислено для $C_{39}H_{24}CuLiF_4N_4O_3$: 742.1235 [M+Li]⁺, найдено 742.1237.

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²O-бис[5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] меди(II) дигидрат (2.41b). Выход 0.49 г (61%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1644 (C=O); 1601, 1575, 1563 уш, 1514, 1466, 1445 (C=C, C=N); 1249, 1159, 1098 (C-F) см⁻¹. Вычислено для $C_{41}H_{28}CuF_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$, % (800.26): С, 61.54; Н, 4.03; N, 7.00; F, 9.50. Найдено, %: С, 61.29; Н, 3.75; N, 6.97; F, 9.65. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{41}H_{28}CuLiF_4N_4O_3$: 770.1548 [M+Li]⁺, найдено 770.1535.

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²O-бис[5-(4-хлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] меди(II) дигидрат (2.41c). Выход 0.49 г (59%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1646 (C=O); 1603, 1577, 1561 уш, 1517, 1464, 1444 (C=C, C=N); 1252, 1161, 1101

(C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{CuF}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (841.09): C, 55.69; H, 3.12; N, 6.66; Cl, 8.43; F, 9.04. Найдено, %: C, 55.76; H, 3.27; N, 6.68; Cl, 8.24; F, 9.20. Масс-спектр ESI-MS (POS), m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{ClCuF}_4\text{N}_2\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат + бипиридин + Cu): 537.9763 $[\text{M}]^+$, найдено 537.9754

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²О-бис[5-(3,4-дихлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] меди(II) дигидрат (2.41d). Выход 0.56 г (62%), серо-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: 1638 (C=O); 1602, 1560, 1515, 1473, 1444 (C=C, C=N); 1253, 1148, 1107 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{CuF}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (909.98): C, 51.48; H, 2.66; N, 6.16; Cl, 15.58; F, 8.35. Найдено, %: C, 51.57; H, 2.31; N, 6.29; Cl, 15.62; F, 8.18. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{CuF}_4\text{N}_4\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат + 2 бипиридин + Cu): 870.9516 $[\text{M}]^{*+}$, найдено: 870.9507; вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{CuF}_4\text{N}_2\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат + бипиридин + Cu): 571.9373 $[\text{M}]^{*+}$, найдено 571.9368.

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²О-5-(3-фторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.41e). Выход 0.44 г (81%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1642 (C=O); 1616 уш, 1561, 1514, 1463 (C=C, C=N); 1251, 1197, 1101 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{CuF}_5\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (539.90): C, 51.17; H, 2.43; N, 5.19; F, 17.59. Найдено, %: C, 51.17; H, 2.30; N, 4.97; F, 17.54. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{CuF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 522.0059 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 522.0057.

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²О-5-(2,4-дифторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.41f). Выход 0.44 г (78%), зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1644 уш. (C=O); 1602, 1517, 1494, 1478, 1445 (C=C, C=N); 1291, 1270, 1145, 1107 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{10}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (557.89): C, 49.52; H, 2.17; N, 5.02; F, 20.43. Найдено, %: C, 49.70; H, 1.95; N, 4.77; F, 20.45. Масс-спектр ESI-MS (POS), m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 539.9964 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 539.9957.

2,3,4,5-Тetraфторсалицилато-к²О-5-(4-трифторметоксифенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.41g). Выход 0.45 г (74%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1643 (C=O); 1603, 1579, 1555, 1515, 1474, 1462, 1445 (C=C, C=N); 1287, 1275, 1217, 1160, 1104 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{CuF}_7\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (605.91): C, 47.57; H, 2.16; N, 4.62; F, 21.95. Найдено, %: C, 47.49; H, 2.23; N, 4.40; F, 21.99. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{CuF}_7\text{N}_2\text{O}_4$: 587.9976 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 587.9966.

3,4,5-Трифторсалицилато-к²О-бис(5-фенил-2,2'-бипиридин-к²N) меди(II) дигидрат (2.42a). Выход 0.51 г (67%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1634 (C=O); 1596, 1577, 1544, 1511, 1475, 1461 (C=C, C=N); 1257, 1092 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{25}\text{CuF}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (754.20): C, 62.11; H, 3.88; N, 7.43; F, 7.56.

Найдено, %: С, 61.86; Н, 3.67; N, 7.30; F, 7.39. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{39}H_{25}CuLiF_3N_4O_3$: 724.1329 $[M+Li]^+$, найдено 724.1336.

3,4,5-Трифторсалицилато-к²О-бис[5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] меди(II) дигидрат (2.42b). Выход 0.49 г (62%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1634 (C=O); 1599, 1575, 1544, 1511, 1466, 1445 (C=C, C=N); 1257, 1193, 1110 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{41}H_{29}CuF_3N_4O_3 \cdot 2H_2O$, % (782.27): С, 62.95; Н, 4.25; N, 7.16; F, 7.29. Найдено, %: С, 62.88; Н, 4.42; N, 7.36; F, 7.53. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{41}H_{29}CuLiF_3N_4O_3$: 752.1642 $[M+Li]^+$, найдено 752.1652.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис(5-фенил-2,2'-бипиридин-к²N) кобальта(II) дигидрат (2.43a). Выход 0.50 г (65%), темно-желтый порошок, т.пл. 208–210 °С. ИК-спектр: ν 1636 (C=O); 1597 уш, 1579, 1504, 1461 (C=C, C=N); 1243, 1148, 1091 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{39}H_{24}CoF_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$, % (767.59): С, 61.02; Н, 3.68; N, 7.30; F, 9.90. Найдено, %: С, 61.04; Н, 3.70; N, 7.48; F, 9.83. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{39}H_{24}CoF_4LiN_4O_3$: 731.1111 $[M+Li]^+$, найдено 731.1103.

Бис[2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О]-бис[5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] кобальта(II) тригидрат (2.43b). Выход 0.59 г (58%), темно-бежевый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1637 (C=O); 1596, 1576, 1522, 1502, 1464 (C=C, C=N); 1248, 1149, 1092 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{48}H_{28}CoF_8N_4O_6 \cdot 3H_2O$, % (1021.73). С, 56.43; Н, 3.35; N, 5.48; F, 14.88. Найдено, %: С, 56.70; Н, 3.45; N, 5.71; F, 14.83. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{41}H_{28}CoF_8N_4O_3$ (тетрафторсалицилат + 2 бипиридина + Co): 759.1424 $[M]^+$, найдено 759.1412; вычислено для $C_{24}H_{14}CoF_4N_2O_3$ (тетрафторсалицилат + бипиридин + Co): 513.0267 $[M]^+$, найдено 513.0276.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-5-(4-хлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N кобальта(II) (2.43c). Выход 0.39 г (73%), желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1634 (C=O); 1594 уш, 1571, 1519, 1503, 1468 (C=C, C=N); 1245, 1152, 1093 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{23}H_{11}ClCoF_4N_2O_3$, % (533.73). С, 51.76; Н, 2.08; N, 5.25; Cl, 6.64; F, 14.24. Найдено, %: С, 51.45; Н, 2.10; N, 5.52; Cl, 6.54; F, 14.43. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{23}H_{11}ClCoF_4N_2O_3$: 532.9721 $[M]^+$, найдено 532.9724.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-5-(3,4-дихлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N кобальта(II) дигидрат(2.43d). Выход 0.47 г (77%), темно-желтый порошок, т.пл. 226–228 °С. ИК-спектр: ν 1641 (C=O); 1587 уш, 1571, 1519, 1464 (C=C, C=N); 1244, 1151, 1093 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{23}H_{10}Cl_2CoF_4N_2O_3 \cdot 2H_2O$, % (604.20). С, 45.72; Н, 2.34; N, 4.64; Cl, 11.74; F, 12.58. Найдено, %: С, 45.94; Н, 2.16; N, 4.69; Cl, 11.58; F, 12.41. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{23}H_{10}Cl_2CoF_4KN_2O_3$: 605.8968 $[M+K]^+$, найдено 605.8965.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-5-(3-фторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N

кобальта(II) (2.43e). Выход 0.43 г (83%), темно-желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1637 (C=O); 1589 уш, 1507, 1467 (C=C, C=N); 1243, 1192, 1164 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{CoF}_5\text{N}_2\text{O}_3$, % (517.27): C, 53.40; H, 2.14; N, 5.42; F, 18.36. Найдено, %: C, 53.27; H, 2.43; N, 5.57; F, 18.54. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{CoF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 518.0095 [M+H]⁺, найдено 518.0092.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-5-(2,4-дифторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N

кобальта(II) (2.43f). Выход 0.36 г (68%), темно-желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1634 (C=O); 1599 уш, 1563, 1513, 1489, 1462, 1439 (C=C, C=N); 1243, 1144, 1102 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{10}\text{CoF}_6\text{N}_2\text{O}_3$, % (535.26): C, 51.61; H, 1.88; N, 5.23; F, 21.30. Найдено, %: C, 51.67; H, 2.03; N, 5.44; F, 21.05. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{CoF}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 536.0000 [M+H]⁺, найдено 536.0005.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис(5-фенил-2,2'-бипиридин-к²N)

марганца(II) дигидрат (2.44a). Выход 0.57 г (74%), бледно-желтый порошок, т.пл. 138–140 °С. ИК-спектр: ν 1638 (C=O); 1592, 1574, 1529, 1506, 1464 (C=C, C=N); 1243, 1155, 1091 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{MnN}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (763.60): C, 61.34; H, 3.70; N, 7.34; F, 9.95. Найдено, %: C, 61.15; H, 3.61; N, 7.15; F, 9.87. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{MnN}_4\text{O}_3$: 728.1238 [M+H]⁺, найдено 728.1235.

Бис(2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О)-бис[5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] марганца(II) тригидрат (2.44b). Выход 0.42 г (82%), серо-желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1637 (C=O); 1596, 1571 уш, 1514, 1504, 1466 (C=C, C=N); 1247, 1150, 1107 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{30}\text{F}_8\text{MnN}_4\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, % (1019.75): C, 56.53; H, 3.56; N, 5.49; F, 14.90. Найдено, %: C, 56.29; H, 3.26; N, 5.45; F, 14.81. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{MnN}_2\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат + бипиридин + Mn + H): 510.0394 [M+H]⁺, найдено: 510.0392; вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{MnN}_4\text{O}_3$ (тетрафторсалицилат + 2 бипиридин + Mn): 756.1551 [M]⁺, найдено: 756.1544.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис[5-(4-хлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N]

марганца(II) гидрат (2.44c). Выход 0.59 г (72%), серо-желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1638 (C=O); 1596, 1580, 1504, 1466 (C=C, C=N); 1246, 1153, 1094 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{MnF}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (814.48): C, 57.51; H, 2.97; N, 6.68; Cl, 8.71; F, 9.33. Найдено, %: C, 57.26; H, 3.21; N, 6.64; Cl, 8.48; F, 9.34. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{MnF}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 796.0458 [M+H]⁺, найдено 796.0444.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис[5-(3,4-дихлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] марганца(II) гидрат (2.44d). Выход 0.61 г (69%), темно-бежевый порошок, т.пл. 194–196 °С. ИК-спектр: ν 1644 пл. (C=O); 1599, 1563, 1514, 1474 (C=C, C=N); 1254, 1139, 1109

(C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{MnF}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (883.36): C, 53.03; H, 2.51; N, 6.34; Cl, 16.05; F, 8.60. Найдено, %: C, 53.39; H, 2.79; N, 6.54; Cl, 16.58; F, 8.35. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{MnF}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 863.9679 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 863.9663.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис[5-(3-фторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] марганца(II) (2.44e). Выход 0.50 г (66%), желтый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК- спектр: ν 1640 (C=O); 1591, 1573, 1508, 1463 (C=C, C=N); 1244, 1155, 1092 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{22}\text{MnF}_6\text{N}_4\text{O}_3$, % (763.55): C, 61.35; H, 2.90; N, 7.34; F, 14.93. Найдено, %: C, 61.50; H, 2.95; N, 7.25; F, 14.65. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{23}\text{MnF}_6\text{N}_4\text{O}_3$: 764.1049 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 764.1034.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис[5-(2,4-дифторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N] марганца(II) дигидрат (2.44f). Выход 0.58 г (68%), бледно-желтый порошок, т.пл. 192–194 °С. ИК-спектр: ν 1638 (C=O); 1595, 1581, 1513, 1490, 1469 (C=C, C=N); 1269, 1248, 1143, 1102 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{20}\text{MnF}_8\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (835.56): C, 56.06; H, 2.90; N, 6.71; F, 18.19. Найдено, %: C, 55.87; H, 2.67; N, 6.44; F, 18.35. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{20}\text{MnF}_8\text{N}_4\text{O}_3$: 799.0783 $[\text{M}]^+$, найдено 799.0780.

2,3,4,5-Тетрафторсалицилато-к²О-бис[5-(4-трифторметоксифенил)-2,2'-бипиридин-к²N] марганца(II) гидрат (2.44g). Выход 0.59 г (64%), бледно-желтый порошок, т.пл. 244–246 °С. ИК-спектр: ν 1638 (C=O); 1596, 1581, 1520, 1507, 1465 (C=C, C=N); 1268, 1214, 1173, 1152, 1092 (C–F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{22}\text{MnF}_{10}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (913.57): C, 53.90; H, 2.65; N, 6.13; F, 20.80. Найдено, %: C, 53.80; H, 2.46; N, 5.90; F, 20.85. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{23}\text{MnF}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$: 896.0884 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 896.0876.

3.25 Синтез гетеролигандных комплексов 2.47a-g.

Смесь соли Cu(II) салициловой кислоты **2.46** (1 ммоль), *Ar-bipy* **2.40a–g** (1 ммоль) и 50%-ного раствора этанола (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и этанолом (5 мл) и сушили.

Салицилато-к²О-5-(фенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.47a). Выход 0.38 г (84%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1658 (C=O); 1596, 1568, 1544, 1465, 1452 (C=C, C=N) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{CuN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (449.95): C, 61.40; H, 4.03; N, 6.23. Найдено, %: C, 61.32; H, 3.82; N, 6.41. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{CuN}_2\text{O}_3$: 432.0530 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 432.0528.

Салицилато-к²О-5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) дигидрат (2.47b). Выход 0.36 г (75%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1657 (C=O); 1596, 1567, 1543, 1521, 1464, 1453 (C=C, C=N) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{CuN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, % (481.99): C, 59.81; H, 4.60; N, 5.81. Найдено, %: C, 59.98; H, 4.48; N,

5.72. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{24}H_{19}CuN_2O_3$: 446.0686 $[M+H]^+$, найдено 446.0690.

Салицилато-к²О-5-(4-хлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.47c). Выход 0.37 г (76%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1650 (C=O); 1594, 1567, 1543, 1488, 1464, 1451 (C=C, C=N) cm^{-1} . Вычислено для $C_{23}H_{15}ClCuN_2O_3 \cdot H_2O$, % (484.39): С, 57.03; Н, 3.54; N, 5.78; Cl, 7.32. Найдено, %: С, 57.31; Н, 3.76; N, 5.64; Cl, 7.12. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{23}H_{16}ClCuN_2O_3$: 466.0140 $[M+H]^+$, найдено 466.0134.

Салицилато-к²О-5-(3,4-дихлорфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.47d). Выход 0.37 г (79%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1650 пл. (C=O); 1598, 1566, 1541, 1464, 1449 (C=C, C=N) cm^{-1} . Вычислено для $C_{23}H_{14}Cl_2CuN_2O_3 \cdot H_2O$, % (518.84): С, 53.24; Н, 3.11; N, 5.40; Cl, 13.67. Найдено, %: С, 53.49; Н, 3.11; N, 5.42; Cl, 13.98. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{23}H_{15}Cl_2CuN_2O_3$: 499.9750 $[M+H]^+$, найдено 499.9742.

Салицилато-к²О-5-(3-фторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.47e). Выход 0.35 г (75%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1654 (C=O); 1597, 1568, 1544, 1466, 1452 (C=C, C=N); 1251 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{23}H_{15}CuFN_2O_3 \cdot H_2O$, % (467.94): С, 59.03; Н, 3.66; N, 5.99; F, 4.06. Найдено, %: С, 59.03; Н, 3.48; N, 6.05; F, 4.01. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{23}H_{16}CuFN_2O_3$: 450.0435 $[M+H]^+$, найдено 450.0421.

Салицилато-к²О-5-(2,4-дифторфенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.47f). Выход 0.36 г (74%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1655 пл. (C=O); 1597, 1567, 1540, 1516, 1492, 1463, 1452 (C=C, C=N); 1252, 1138, 1105 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{23}H_{14}CuF_2N_2O_3 \cdot H_2O$, % (485.93): С, 56.85; Н, 3.32; N, 5.76; F, 7.82. Найдено, %: С, 56.92; Н, 3.18; N, 5.77; F, 7.71. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{23}H_{15}CuF_2N_2O_3$: 468.0341 $[M+H]^+$, найдено 468.0336.

Салицилато-к²О-5-(4-трифторметоксифенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) гидрат (2.47g). Выход 0.39 г (73%), темно-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1655 (C=O); 1599, 1555, 1522, 1465, 1448 (C=C, C=N); 1259, 1213, 1162, 1139 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $C_{24}H_{15}CuF_3N_2O_4 \cdot H_2O$, % (533.94): С, 53.99; Н, 3.21; N, 5.25; F, 10.67. Найдено, %: С, 53.97; Н, 3.21; N, 5.19; F, 10.49. Масс-спектр HRMS, m/z : вычислено для $C_{24}H_{16}CuF_3N_2O_4$: 516.0353 $[M+H]^+$, найдено 516.0347.

3.26 Синтез соли 2.48.

К раствору 5-фенил-2,2'-бипиридина **2.40a** (1 ммоль, 0.232 г) в этаноле (5 мл) добавляли раствор гидрохлорида меди(II) (1 ммоль, 0.152 г) в воде (5 мл). Реакционную

смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. После охлаждения, осадок отфильтровывали, промывали горячей водой (5 мл) и этанолом (5 мл) и сушили.

5-(Фенил)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) дихлорид гидрат (2.48). Выход 0.330 г (86%), светло-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1602, 1563, 1470, 1453, 1443, 1377 (C=C, C=N) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{CuN}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, % (384.75): С, 49.95; Н, 3.67; N, 7.28; Cl, 18.43. Найдено, %: С, 50.29; Н, 3.41; N, 7.23; Cl, 18.01.

3.27 Синтез комплексов на основе эфиров ПФСК 2.49, 2.50.

К раствору метилтрифторсалицилата **2.7b** (5 ммоль, 1.03 г) в MeOH (10 мл) добавляли раствор соответствующей соли переходного металла (5 ммоль) в H₂O (10 мл). Затем добавляли 0.1 М раствор NaOH до тех пор, пока pH не станет равным 9. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и MeOH (10 мл) и сушили.

Бис(метил 3,4,5-трифторсалицилат) меди(II) моногидрат (2.49). Выход 2.04 г (83%), светло-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1660, 1627 (C=O); 1567, 1514, 1446 (C=C); 1238, 1220 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{CuF}_6\text{O}_7$, % (491.78): С, 39.08; Н, 2.05; F, 23.18. Найдено, %: С, 39.24; Н, 2.16; F, 23.08.

Бис(метил 3,4,5-трифторсалицилат) кобальта(II) дигидрат (2.50). Выход 1.97 г (78%), розовый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1667, 1638 (C=O); 1574, 1517, 1445 (C=C); 1235 уш. (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{CoO}_8$, % (505.20): С, 38.04; Н, 2.39; F, 22.56. Найдено, %: С, 38.35; Н, 2.44; F, 22.51.

3.28 Синтез гетеролигандных комплексов на основе эфиров ПФСК 2.51-2.56.

Смесь хелата **2.49, 2.50** (1 ммоль) и *bipy* или *phen* (1 ммоль) в 10 мл метанола (для **2.51-2.54**) или этанола (для **2.55-2.58**) кипятили в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и метанолом или этанолом (10 мл).

Бис(метил 3,4,5-трифторсалицилато-к²O)-2,2'-бипиридин-к²N меди(II) (2.51). Выход 0.45 г (71%), серо-зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1686, 1674, 1639, 1610, 1602, 1575, 1509, 1453, 1435 (C=O, C=C, C=N), 1201 уш. (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_6$, % (*M* 629.95): С, 49.57; Н, 2.56; N, 4.45, F, 18.09. Найдено, %: С, 49.57; Н, 2.52; N, 4.32, F, 18.14.

Бис(метил 3,4,5-трифторсалицилато-к²O)-2,2'-бипиридин-к²N кобальта(II) (2.52). Выход 0.43 г (69%), оранжевый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1666, 1650, 1634, 1605, 1560, 1510, 1457, 1442 (C=O, C=C, C=N), 1221, 1207 (C-F) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{CoF}_6\text{N}_2\text{O}_6$, % (*M* 625.34): С, 49.94; Н, 2.58; N, 4.48, F, 18.23. Найдено, %: С, 49.92; Н, 2.48; N, 4.44, F, 18.05. Основные кристаллографические данные соединения **2.52** (красные монокристаллы выращены из смеси MeCN : MeOH – 1 : 1): $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{CoF}_6\text{N}_2\text{O}_6$, *M* = 625.34,

пространственная группа $P\bar{1}$, триклинная, $a = 8.0365(6)$, $b = 9.8149(9)$, $c = 17.1288(15)$ Å; $\alpha = 81.287(8)$, $\beta = 85.132(6)$, $\gamma = 75.681(7)^\circ$; $V = 1292.41(19)$ Å³; $Z = 2$; $D_{расч} = 1.607$ г/см⁻³; $\mu = 0.752$ мм⁻¹. Всего собрано 6921 отражение, из них 3309 уникальных отражений, число уточняемых параметров 452. R фактор составляет 0.08. Полные кристаллографические параметры соединения **2.52** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 2009039).

Бис(метил 3,4,5-трифторсалицилато-к²O)-1,10-фенантролин-к²N меди(II) (2.53). Выход 0.44 г (67%), зеленый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1688, 1677, 1635, 1613, 1576, 1507, 1460, 1430 (C=O, C=C, C=N), 1203 уш. (C–F) см⁻¹. Вычислено для C₂₈H₁₆CuF₆N₂O₆, % (M 653.98): C, 51.42; H, 2.47; N, 4.28, F, 17.43. Найдено, %: C, 51.57; H, 2.36; N, 4.69, F, 17.51.

Бис(метил 3,4,5-трифторсалицилато-к²O)-1,10-фенантролин-к²N кобальта(II) (2.54). Выход 0.45 г (70%), оранжевый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1669, 1651, 1587, 1582, 1560, 1510, 1466, 1442 (C=O, C=C, C=N), 1220-1210 (C–F) см⁻¹. Вычислено для C₂₈H₁₆CoF₆N₂O₆, % (M 649.37): C, 51.79; H, 2.48; N, 4.31, F, 17.55. Найдено, %: C, 51.60; H, 2.47; N, 4.26; F, 17.59.

Бис(этил 3,4,5-трифторсалицилато-к²O)-2,2'-бипиридин-к²N кобальта(II) (2.55). Выход 0.44 г (67%), оранжевый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1666, 1650 уш., 1604, 1565, 1510, 1448 (C=O, C=C, C=N), 1213 уш. (C–F) см⁻¹. Вычислено для C₂₈H₂₀CoF₆N₂O₆, % (M 653.40): C, 51.47; H, 3.09; N, 4.29, F, 17.45. Найдено, %: C, 51.47; H, 3.10; N, 4.10, F, 17.23.

Бис(этил 3,4,5-трифторсалицилато-к²O)-1,10-фенантролин-к²N кобальта(II) (2.56). Выход 0.49 г (72%), оранжевый порошок, т.пл. > 250 °С. ИК-спектр: ν 1665, 1646, 1583, 1562, 1514, 1477, 1456, 1444 (C=O, C=C, C=N), 1210 уш. (C–F) см⁻¹. Вычислено для C₃₀H₂₀CoF₆N₂O₆, % (M 677.42): C, 53.19; H, 2.98; N, 4.14, F, 16.83. Найдено, %: C, 52.89; H, 2.71; N, 4.19, F, 16.70. Основные кристаллографические данные соединения **2.56** (красные монокристаллы выращены из смеси MeCN : EtOH : бензол – 4 : 4 : 1 и включают кристаллизационную молекулу бензола): C₃₀H₂₀CoF₆N₂O₆·C₆H₆, $M = 755.54$, пространственная группа $P\bar{1}$, триклинная, $a = 8.9422(5)$, $b = 12.7693(7)$, $c = 14.3571(8)$ Å; $\alpha = 74.122(5)$, $\beta = 77.934(5)$, $\gamma = 87.483(5)^\circ$; $V = 1541.84$ Å³; $Z = 2$; $D_{расч} = 1.543$ г/см⁻³; $\mu = 0.642$ мм⁻¹. Всего собрано 8354 отражения, из них 5204 уникальных отражения, число уточняемых параметров 452. R фактор составляет 0.06. Полные кристаллографические параметры соединения **2.56** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депонент CCDC 2009040).

Заключение

1. Разработан универсальный метод синтеза *ПФСК* на основе коммерчески доступных полифторбензойных кислот:
 - Найдены оптимальные условия для селективного *орто*-монометоксилирования полифторбензойных кислот, имеющих два *орто*-атома фтора, за счет варьирования соотношения исходной кислоты и метилата магния.
 - Показано, что предложенный подход применим для исчерпывающего *орто*-монометоксилирования полифторбензойных кислот, содержащих один *орто*-атом фтора.
 - Установлено, что *ПФСК* проявляют ярко выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие при умеренной острой токсичности.
 - Среди *ПФСК* обнаружены соединения, обладающие высокой туберкулостатической активностью, в т.ч. по отношению к резистентным штаммам.
2. Предложены методы химических модификации *ПФСК* по карбоксильной и/или гидроксильной группе, в результате чего получены фторсодержащие аналоги лекарственных препаратов семейства *Sal*, обладающие существенной противовоспалительной и анальгетической активностью. Лидером по анальгетическому действию является 3,4,5-трифторсалициламид.
3. Разработан подход к синтезу полифторсодержащих аналогов *пара*-аминосалициловой кислоты, при этом 4-амино-3,5-дифторсалициловая кислота показала ингибирующее действие в отношении 4 штаммов микобактерий в отличие от нефторированного аналога, активного только в отношении *M. tuberculosis H37Rv*.
4. Показано, что эфиры *ПФСК* могут вступать в реакции нуклеофильного ароматического замещения с циклическими аминами, образуя 4-замещенные полифторсалициловые эфиры, амиды или кислоты в зависимости от условий и структуры исходных реагентов. Установлен эффект внутримолекулярного основного катализа *орто*-гидроксильного заместителя на гидролиз соседней сложноэфирной/амидной группы полифторсалицилатных производных.
 - Определено, что введение остатка циклических аминов приводит к уменьшению острой токсичности полифторсалицилатов, при этом 4-морфолинилсодержащие производные сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства, а метил-4-пиперазинильные аналоги обладают выраженным обезболивающим действием.
5. Разработаны методы синтеза новых гетеролигандных металлокомплексов на основе *ПФСК*/их эфиров и солигандов бипиридинового типа, строение которых зависит от природы азотсодержащего лиганда и координирующего иона металла. Найдены

особенности строения комплексов на основе полифторсалицилатов по сравнению с нефторированными аналогами.

б. Обнаружено, что металлокомплексы обладают перспективным противогрибковым действием в отношении широкого ряда патогенных дерматофитов рода *Trichophyton* и дрожжеподобных микроорганизмов *C. albicans*, а также антимикробной активностью против штаммов бактерий *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *MRSA* и их моновидовых биопленок. Среди синтезированных соединений выявлены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего углубленного изучения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предложенные в работе методы синтеза и модификации ПФСК создают большие перспективы для создания новых соединений с широким спектром биологического действия. Выявленная биологическая активность послужит основой для дальнейшего поиска новых и эффективных кандидатных молекул в лекарственные препараты.

Перечень условных обозначений и сокращений

АХК – арахидоновая кислота

ВВС – внутримолекулярная водородная связь

в/бр – внутривнутрибрюшинное введение

д. – дублет

ДКФ – диклофенак

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ИК – инфракрасная спектроскопия

к. – квартет

pK_a – константа диссоциации

ЛФОС ИОС УрО РАН – лаборатория фторорганических соединений Института органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук

МВС – межмолекулярная водородная связь

м. д. – миллионная доля

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПАСК – *para*-аминосалициловая кислота

ПНИПУ – Пермский национальный исследовательский политехнический университет

ПФСК – *para*-фторсалициловая кислота

РСА – рентгеноструктурный анализ

с. – синглет

ТСХ – тонкослойная хроматография

т. – триплет

УрНИИ – Уральский научно-исследовательский институт

УрФУ – Уральский федеральный университет

УФИХ РАН – Уфимский Институт химии Российской академии наук

ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

AcSal – ацетилсалициловая кислота

Ar-bipy – 5-арил-2,2'-бипиридины

Tol-bipy – толил-бипиридин

Bipy – бипиридин

DIPEA – N,N-диизопропилэтиламин

DMSO – диметилсульфоксид

DRA – приставка диффузного отражения

phen – фенантролин

HFIP – 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения

in vitro

in vivo

LD₅₀ – полuletальная доза

Sal – салициловая кислота

δ – химический сдвиг

Библиографический список

1. Julian, D. G. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial / Julian D. G., Chamberlain D. A., Pocock S. J. // *BMJ*. – 1996. – Т. 313, № 7070. – P. 1429-1431.
2. Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly medicare beneficiaries / Krumholz H. M., Radford M. J., Ellerbeck E. F., Hennen J., Meehan T. P., Petrillo M., Wang Y., Kresowik T. F., Jencks S. F. // *Circulation*. – 1995. – Т. 92, № 10. – P. 2841-2847.
3. Vane, J. R. The mechanism of action of aspirin / Vane J. R., Botting R. M. // *Thrombosis Research*. – 2003. – Т. 110, № 5-6. – P. 255-258.
4. Donald, P. R. Para-aminosalicylic acid: the return of an old friend / Donald P. R., Diacon A. H. // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2015. – Т. 15, № 9. – P. 1091-1099.
5. Bergman, R. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease / Bergman R., Parkes M. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2006. – Т. 23, № 7. – P. 841-855.
6. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis / Sehgal P., Colombel J. F., Aboubakr A., Narula N. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – Т. 47, № 12. – P. 1597-1609.
7. Caley, C. F. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties / Caley C. F., Weber S. S. // *Annals of Pharmacotherapy*. – 1995. – Т. 29, № 2. – P. 152-160.
8. Evans, T. A. Hydrogen bonding in DNA – a return to the status quo / Evans T. A., Seddon K. R. // *Chemical Communications*. – 1997. – № 21. – P. 2023-2024.
9. Meyer, E. A. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition / Meyer E. A., Castellano R. K., Diederich F. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Т. 42, № 11. – P. 1210-1250.
10. Bégué, J.-P. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products / Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – Т. 127, № 8. – P. 992-101
11. Isanbor, C. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents / Isanbor C., O'Hagan D. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – Т. 127, № 3. – P. 303-319.
12. Kirk, K. L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules / Kirk K. L. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – Т. 127, № 8. – P. 1013-1029.
13. Hagmann, W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry / Hagmann W. K. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – Т. 51, № 15. – P. 4359-4369.

14. O'Hagan, D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs / O'Hagan D. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2010. – T. 131, № 11. – P. 1071-1081.
15. Next generation organofluorine containing blockbuster drugs / Han J., Remete A. M., Dobson L. S., Kiss L., Izawa K., Moriwaki H., Soloshonok V. A., O'Hagan D. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2020. – T. 239. – 109639.
16. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: New structural trends and therapeutic areas / Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J. L., Soloshonok V. A., Izawa K., Liu H. // *Chemical Reviews*. – 2016. – T. 116, № 2. – P. 422-518.
17. Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine / Han J., Kiss L., Mei H., Remete A. M., Ponikvar-Svet M., Sedgwick D. M., Roman R., Fustero S., Moriwaki H., Soloshonok V. A. // *Chemical Reviews*. – 2021. – T. 121, № 8. – P. 4678-4742.
18. Coe, L. M. Low dose aspirin therapy decreases blood glucose levels but does not prevent type I diabetes-induced bone loss / Coe L. M., Denison J. D., McCabe L. R. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2011. – T. 28, № 5. – P. 923-932.
19. Algra, A. M. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials / Algra A. M., Rothwell P. M. // *The Lancet Oncology*. – 2012. – T. 13, № 5. – P. 518-527.
20. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials / Rothwell P. M., Price J. F., Fowkes F. G. R., Zanchetti A., Roncaglioni M. C., Tognoni G., Lee R., Belch J. F. F., Wilson M., Mehta Z., Meade T. W. // *The Lancet*. – 2012. – T. 379, № 9826. – P. 1602-1612.
21. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials / Rothwell P. M., Wilson M., Price J. F., Belch J. F. F., Meade T. W., Mehta Z. // *The Lancet*. – 2012. – T. 379, № 9826. – P. 1591-1601.
22. Kirthi, V. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / Kirthi V., Derry S., Moore R. A. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – № 4. – CD008041.
23. Macdonald, S. Aspirin use to be banned in under 16 year olds / Macdonald S. // *BMJ*. – 2002. – T. 325, № 7371. – 988c.
24. Madan, R. K. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations / Madan R. K., Levitt J. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – T. 70, № 4. – P. 788-792.
25. Aspirin, in *Martindale: The complete drug reference*. 36th ed. / Sweetman S. C. – Pharmaceutical Press, London-Chicago. – 2009. – 3694 p.

26. Vlot, A. C. Salicylic acid, a multifaceted hormone to combat disease / Vlot A. C., Dempsey D. M. A., Klessig D. F. // *Annual Review of Phytopathology*. – 2009. – T. 47, № 1. – P. 177-206.
27. Salicylic acid-induced accumulation of biochemical components associated with resistance against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* in rice / Le Thanh T., Thumanu K., Wongkaew S., Boonkerd N., Teaumroong N., Phansak P., Buensanteai N. // *Journal of Plant Interactions*. – 2017. – T. 12, № 1. – P. 108-120.
28. Koo, Y. M. Salicylic acid as a safe plant protector and growth regulator / Koo Y. M., Heo A. Y., Choi H. W. // *The Plant Pathology Journal*. – 2020. – T. 36, № 1. – P. 1-10.
29. Hata, E. M. Induction of systemic resistance against bacterial leaf streak disease and growth promotion in rice plant by *Streptomyces shenzhenensis* TKSC3 and *Streptomyces* sp. SS8 / Hata E. M., Yusof M. T., Zulperi D. // *The Plant Pathology Journal*. – 2021. – T. 37, № 2. – P. 173-181.
30. Ekinci, D. Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools / Ekinci D., Şentürk M., Küfrevioğlu Ö. İ. // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2011. – T. 21, № 12. – P. 1831-1841.
31. Horning, E. C. 3-Carbethoxycoumarin / Horning E. C., Horning M. G., Dimmig D. // *Organic Syntheses*. – 1948. – T. 28. – P. 24.
32. Burgshtaler, A. W. Coumarone / Burgshtaler A. W., Worden L. R. // *Organic Syntheses*. – 1966. – T. 46. – P. 28.
33. Smalley, R. K. Product class 10: 1,2-benzisoxazoles and related compounds / Smalley R. K. // *Science of Synthesis*. – 2002. – T. 11. – P. 289-335.
34. An efficient synthesis of 1-H indazoles / Lokhande P. D., Raheem A., Sabale S. T., Chabukswar A. R., Jagdale S. C. // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, № 39. – P. 6890-6892.
35. Synthesis of isoxazole conjugates of 1,4-benzodioxane moiety via intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition / Vaidya V. V., Wankhede K. S., Nara S. J., Salunkhe M. M., Trivedi G. K. // *Synthetic Communications*. – 2009. – T. 39, № 21. – P. 3856-3866.
36. Skouta, R. Rapid syntheses of (±)-pterocarpan and isoflavones via the gold-catalyzed annulation of aldehydes and alkynes / Skouta R., Li C.-J. // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, № 47. – P. 8343-8346.
37. Hydrogen bonding in tungsten(VI) salicylate free acids. Dedicated to Professor Daryle Busch on the occasion of his 70th birthday / Baroni T. E., Bembenek S., Heppert J. A., Hodel R. R., Laird B. B., Morton M. D., Barnes D. L., Takusagawa F. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 1998. – T. 174, № 1. – P. 255-282.
38. Psomas, G. Copper(II) and zinc(II) coordination compounds of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Structural features and antioxidant activity / Psomas G. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2020. – T. 412. – P. 213259.

39. Analytical challenges and advantages of using flow-based methodologies for ammonia determination in estuarine and marine waters / Šraj L. O. C., Almeida M. I. G. S., Swearer S. E., Kolev S. D., McKelvie I. D. // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2014. – Т. 59. – P. 83-92.
40. The case for the use of unrefined natural reagents in analytical chemistry – A green chemical perspective / Grudpan K., Hartwell S. K., Lapanantnoppakhun S., McKelvie I. // *Analytical Methods*. – 2010. – Т. 2, № 11. – P. 83-92.
41. Development of analytical methods for ammonium determination in seawater over the last two decades / Zhu Y., Chen J., Yuan D., Yang Z., Shi X., Li H., Jin H., Ran L. // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2019. – Т. 119. – P. 115627.
42. Walford, G. L. Aza analogs of 5-(p-fluorophenyl)salicylic acid / Walford G. L., Jones H., Shen T.-Y. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Т. 14, № 4. – С. 339-344.
43. Recent developments in fluorine-containing agrochemicals. *Organofluorine Chemistry* / Cartwright D., Banks R. E. – Boston, MA, Springer US. – 1994. – P. 237-262.
44. Modern fluoroorganic chemistry. / Kirsch P. – Viley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. – 2013. – 321 p.
45. Functionalization of fluorinated molecules by transition-metal-mediated C–F bond activation to access fluorinated building blocks / Ahrens T., Kohlmann J., Ahrens M., Braun T. // *Chemical Reviews*. – 2014. – Т. 115, № 2. – P. 931-972.
46. Amii, H. C–F bond activation in organic synthesis / Amii H., Uneyama K. // *Chemical Reviews*. – 2009. – Т. 109, № 5. – P. 2119-2183.
47. Shteingarts, V. D. Recent advances in practice and theory of polyfluoroarene hydrodehalogenation / Shteingarts V. D. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2007. – Т. 128, № 7. – P. 797-805.
48. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии / Л.В. Политанская, Г.А. Селиванова, Е.В. Пантелеева, Е.В. Третьяков, В.Е. Платонов, П.В. Никульшин, А.С. Виноградов, Я.В. Зонов, В.М. Карпов, Т.В. Меженкова, А. В. Васильев, А.Б. Колдобский, О.С. Шилова, С.М. Морозова, Я.В. Бургарт, Е. В. Щегольков, В.И. Салоутин, В.Б. Соколов, А.Ю. Аксиненко, В.Г. Ненайденко, М.Ю. Москалик, В.В. Астахова, Б.А. Шаинян, А.А. Таболин, С.Л. Йоффе, В.М. Музалевский, Е.С. Баленкова, А.В. Шастин, А. А. Тютюнов, В.Э. Бойко, С.М. Игумнов, А.Д. Дильман, Н.Ю. Адонин, В.В. Бардин, С.М. Масоуд, Д.В. Воробьева, С.Н. Осипов, Э.В. Носова, Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Д.О. Прима, А.Г. Макаров, А.В. Зибарев, Б.А. Трофимов, Л.Н. Собенина, К.В. Беляева, В.Я. Сосновских, Д.Л. Обыденнов, С.А. Усачев // *Успехи химии*. – 2019. – Т. 88, № 5. – С. 425-569.
49. Lindsey, A. S. The Kolbe-Schmitt reaction / Lindsey A. S., Jeskey H. // *Chemical Reviews*. – 2002. – Т. 57, № 4. – P. 583-620.

50. Sambyal, K. Production of salicylic acid; a potent pharmaceutically active agent and its future prospects / Sambyal K., Singh R. V. // *Critical Reviews in Biotechnology*. – 2021. – T. 41, № 3. – P. 394-405.
51. Misaki, S. Direct fluorination of aryl oxygen compounds / Misaki S. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1982. – T. 21, № 2. – P. 191-199.
52. Posner, G. H. Phenoxide-directed ortho lithiation / Posner G. H., Canella K. A. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – T. 107, № 8. – P. 2571-2573.
53. Brooke, G. M. Partially fluorinated heterocyclic compounds. Part III. The preparation of 4,5,6,7-tetrafluorobenzo[b]furan / Brooke G. M., Furniss B. S. // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1967. – P. 869-873.
54. Patent GB 1227352 A. Fluorinated benzofuran derivatives. / Brooke G. M., Furniss B. S., Musgrave W. K. R.; заявл. 26.01.1967; опублик. 07.04.21971.
55. Sung, K. Synthesis of long chain alkyl and chloroalkyl esters of perfluorosalicic acid, new potential high temperature antifriction additives for advanced motor oils / Sung K., Lagow R. J. // *Journal of Materials Chemistry*. – 1996. – T. 6, № 6. – P. 917-918.
56. Brooke, G. M. Partially fluorinated heterocyclic compounds. Part VI. Some reactions of 4,5,6,7-tetrafluorobenzo[b]furan / Brooke G. M., Furniss B. S., Musgrave W. K. R. // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1968. – P. 580-584.
57. Schlosser, M. The Regioexhaustive functionalization of difluorophenols and trifluoro-phenols through organometallic intermediates / Schlosser M., Marzi E., Gorecka J. // *Synthesis*. – 2004. – T. 2004, № 10. – P. 1609-1618.
58. Fluorine analogs of dicamba and tricamba herbicides; synthesis and their pesticidal activity / Huras B., Zakrzewski J., Żelechowski K., Kielczewska A., Krawczyk M., Hupko J., Jaszczuk K. // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 2021. – T. 76, № 3-4. – P. 181-192.
59. Международная заявка WO 2019153080 A1. Inhibitors of the BCL6 BTB domain protein-protein interaction and uses thereof / Al-Awar R., Isaac M., Chau A. M., Mamai A., Watson I., Poda G., Subramanian P., Wilson B., Uehling D., Prakesch M., Joseph B., Morin J.-A.; заявл. 06.02.2018; опублик. 15.08.2019.
60. Luliński, S. Long-range effects in the metalation/boronation of functionalized 1,4-dihalobenzenes / Luliński S., Serwatowski J., Zaczek A. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 2006, № 22. – P. 5167-5173.
61. Международная заявка WO 2012106995 A1. Rorgammat inhibitors / Karstens W. F. J., Van der Stelt M., Cals J., Azevedo R. C. R. G., Barr K. J., Zhang H., Beresis R. T., Zhang D., Duan X.; заявл. 11.02.2011; опублик. 16.08.2012.

62. Международная заявка WO 2014052365 A1. Multiple kinase pathway inhibitors / Zeng Q., Faris M., Mollard A., Warner S. L., Flynn G. A.; заявл. 26.09.2011; опубл. 03.04.2014.
63. Weidner-Wells, M. A. An improved method for the preparation of 3,5-difluorosalicylaldehyde and 3,5-difluorosalicylic acid / Weidner-Wells M. A., Fraga-Spano S. A. // *Synthetic Communications*. – 1996. – Т. 26, № 14. – P. 2775-2781.
64. Patent US 20050124664 A1. Urea thiadiazole inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 / Sartori E., Maillet M., Paugam M. F., Nicolai E., Lawrence M.; заявл. 20.10.2004; опубл. 09.06.2005.
65. Ligand-enabled C–H hydroxylation with aqueous H₂O₂ at room temperature / Li Z., Park H. S., Qiao J. X., Yeung K.-S., Yu J.-Q. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2022. – Т. 144, № 39. – P. 18109-18116.
66. Patent JP 0977716 A. Method for producing 4-fluorosalicylic acids / Umezumi K.; заявл. 04.07.1996; опубл. 25.03.1997.
67. Международная заявка WO 199817620 A1. 4-Fluorosalicylic acid derivatives and process for producing the same / Umezumi K.; заявл. 17.10.1997; опубл. 30.04.1998.
68. Umezumi, K. Regio-selective hydroxysubstitution of fluorobenzoic acid derivatives: facile synthesis of fluorosalicylic acid derivatives / Umezumi K., Tabuchi F., Kimura Y. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2003. – Т. 121, № 1. – P. 97-99.
69. Международная заявка WO 2008036843 A2. Nitrogen containing substituted heterocycles as platelet ADP receptor inhibitors / Scarborough R. M., Bauer S. M., Pandey A.; заявл. 20.09.2006; опубл. 27.03.2008.
70. Patent US 7834023 B2. Substituted dihydroquinazolines as platelet ADP receptor inhibitors / Scarborough R. M., Crew C. A., Bauer S. M., Pandey A.; заявл. 17.09.2007; опубл. 16.11.2010.
71. Международная заявка WO 2019119145 A1. Tricyclic inhibitors of the BCL6 BTB domain protein-protein interaction and uses thereof / Al-Awar R., Isaac M., Chau A. M., Mamai A., Watson I., Poda G., Subramanian P., Wilson B., Uehling D.; заявл. 21.12.2017; опубл. 27.06.2019.
72. Design, synthesis and anticancer activity of functionalized spiro-quinolines with barbituric and thiobarbituric acids / Bhaskarachar R. K., Revanasiddappa V. G., Hegde S., Balakrishna J. P., Reddy S. Y. // *Medicinal Chemistry Research*. – 2015. – Т. 24, № 9. – P. 3516-3528.
73. Международная заявка WO 2019051265 A1. Apoptosis signal-regulating kinase inhibitors and uses thereof. / Jin B., Dong Q., Hung G.; заявл. 08.09.2017; опубл. 14.03.2019.
74. Discovery of OICR12694: A novel, potent, selective, and orally bioavailable BCL6 BTB Inhibitor / Mamai A., Chau A. M., Wilson B. J., Watson I. D., Joseph B. B., Subramanian P. R., Morshed M. M., Morin J. A., Prakesch M. A., Lu T., Connolly P., Kuntz D. A., Pomroy N. C.,

- Poda G., Nguyen K., Marcellus R., Strathdee G., Theriault B., Subramaniam R., Mohammed M., Abibi A., Chan M., Winston J., Kiyota T., Undzys E., Aman A., Austin N., Du Jardin M., Packman K., Phillippar U., Attar R., Edwards J., O'Meara J., Uehling D. E., Al-awar R., Privé G. G., Isaac M. B. // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2023. – Т. 14, № 2. – P. 199-210.
75. 3,4-Difluoro-2-hydroxybenzoic acid / Ravi Kiran B., Palakshamurthy B. S., Vijayakumar G. R., Bharath H. S. // *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. – 2014. – Т. 70, № 5. – o519.
76. Novel fluorinated pyrrolomycins as potent anti-staphylococcal biofilm agents: Design, synthesis, pharmacokinetics and antibacterial activities / Yang Z., Liu Y., Ahn J., Qiao Z., Endres J. L., Gautam N., Huang Y., Li J., Zheng J., Alnouti Y., Bayles K. W., Li R. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Т. 124. – P. 129-137.
77. Международная заявка WO 2017011725 A1. Pyrrolomycins and methods of using the same / Li R., Liu Y.; заявл. 16.07.2015; опубл. 19.01.2017.
78. Burdon, J. Aromatic polyfluoro-compounds. Part XXIX. Nucleophilic replacement reactions of pentafluorobenzoic acid / Burdon J., Hollyhead W. B., Tatlow J. C. 1178. // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1965. – P. 6336-6342.
79. Селективное орто-монометоксилирование пентафторбензойной кислоты / Базыль И. Т., Кисиль С. П., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Гейн А.Г., Салютин В.И. // *Журнал общей химии* – 1999. – Т. 69. – С. 613-619.
80. The selective ortho-methoxylation of pentafluorobenzoic acid – a new way to tetrafluorosalicic acid and its derivatives / Bazyl I. T., Kisil S. P., Burgart Y. V., Saloutin V. I., Chupakhin O. N. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1999. – Т. 94, № 1. – P. 11-13.
81. Кобрина, Л. С. Ароматическое нуклеофильное замещение. XIII. Реакции пентафторбензолов с этилатом натрия и метил- и диметиламинами / Кобрина Л. С., Фурин Г. Г., Якобсон Г. Г. // *Журнал общей химии*. – 1970. – Т. 6. – С. 512-520.
82. Ароматическое нуклеофильное замещение. XIV. Кинетика реакций метиловых и этиловых эфиров пентафторбензойной кислоты с алкоголями натрия / Кобрина Л. С., Фурин Г. Г., Коллегов В.Ф., Черток В. С., Якобсон Г. Г. // *Известия СО АН СССР, Серия химических наук*. – 1972. – С. 93-98.
83. Patent EP 0266947 A2. Halogenated esters / Robson M. J., Williams J.; заявл. 06.11.1986; опубл. 11.05.1988.
84. Patent US 10662204 B2. Substituted quinazoline and pyridopyrimidine derivatives useful as anticancer agents / Planken S., Cheng H., Collins M. R., Spangler J. E., Brooun A., Maderna A., Palmer C., Linton M. A., Nagata A., Chen P.; заявл. 31.01.2019; опубл. 26.05.2020.

85. Международная заявка WO 2006038112 A1. Use of kinase inhibitors to promote neochondrogenesis / Varagi V. M., Brammer D. W., Courtney C. L., Korniski B. C., Lesch C. A.; заявл. 01.10.2004; опубл. 13.04.2006.
86. Международная заявка WO 2021113462 A1. Derivatives of an FGFR inhibitor / Burn T. C., Liu P. C., Frieze W., Jia Z., Tao M., Wang D., Zhou J., Li Q., Tao M., Boer J.; заявл. 04.12.2019; опубл. 10.06.2021.
87. Polymer-assisted solution-phase library synthesis of 4-alkoxy-2-hydroxy-3,5,6-trifluorobenzoic acids / Hardcastle I. R., Moreno Barber A., Marriott J. H., Jarman M. // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Т. 42, № 7. – P. 1363-1365.
88. Synthesis of the farnesyl ether 2,3,5-trifluoro-6-hydroxy-4-[(E,E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yloxy]nitrobenzene, and related compounds containing a substituted hydroxytrifluorophenyl residue: novel inhibitors of protein farnesyltransferase, geranylgeranyltransferase I and squalene synthase / Marriott J. H., Barber A. M. M., Hardcastle I. R., Rowlands M. G., Grimshaw R. M., Neidle S., Jarman M. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. – № 24. – P. 4265-4278.
89. Международная заявка WO 2020146682 A1. Carboxamides as modulators of sodium channels / Thomson S. A.; заявл. 10.01.2019; опубл. 16.07.2020.
90. Some properties of polyfluorinated chromones / Prudchenko A. T., Vovdenko L. P., Barkhash V. A., Vorozhtsov N. N. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1968. – Т. 4, № 6. – P. 698-699.
91. Власов, В. М. Ароматические фторпроизводные / Власов В. М., Якобсон Г.Г. // *Известия Академии наук СССР, Серия химическая*. – 1969. – Т. 18, № 4. – С. 812-814.
92. Patent CN 106928046 A1. A kind of salicylic preparation method of 3,4,5,6 tetrafluorosalicic acid / Wang Z.; заявл. 24.04.2017; опубл. 07.07.2017.
93. Polyfluorinated heterocyclic compounds / Petrova T. D., Kann L. I., Barkhash V. A., Yakobson G. G. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1972. – Т. 5, № 5. – P. 574-575.
94. Молоснова, В. П. Некоторые превращения декафтор- α -фенилкоричной кислоты / Молоснова В. П., Бархаш В. А., Ворожцов Н.Н. // *Журнал общей химии*. – 1969. – Т. 39, № 8. – С. 1774-1777.
95. Петренко, Н. И. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение фтора в α -пентафторфенил-N-фенилнитроне / Петренко Н. И., Герасимова Т. Н. // *Известия Академии наук СССР, Серия химическая*. – 1987. – Т. 36, № 7. – С. 1458-1461.
96. 2,3,4,5-Tetrafluoro-N-(4-fluorophenyl)-6-hydroxybenzamide: an example of a combined inter- and intramolecular O–H–O bifurcated hydrogen bond / Banks R. E., DuBoisson R. A.,

- Pritchard R. G., Tipping A. E. // *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. – 1995. – Т. 51, № 7. – P. 1427-1429.
97. Patent US 20040116293 A1. Enhanced herbicide composition / Silverman F. P., Ju Z., Petracek P. D., Heiman D. F., Warrior P.; заявл. 14.07.2003; опубл. 07.06.2004.
98. Patent US 20050050587 A1. Inducers of plant disease resistance / Silverman F. P., Petracek P. D., Heiman D. F., Fledderman C. M., Warrior P.; заявл. 27.08.2004; опубл. 03.03.2005.
99. Salicylate activity. 3. Structure relationship to systemic acquired resistance / Silverman F. P., Petracek P. D., Heiman D. F., Fledderman C. M., Warrior P. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2005. – Т. 53, № 25. – P. 9775-9780.
100. Salicylate activity. 2. Potentiation of atrazine / Silverman F. P., Petracek P. D., Heiman D. F., Ju Z., Fledderman C. M., Warrior P. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2005. – Т. 53, № 25. – P. 9769-9774.
101. Salicylate activity. 1. Protection of plants from paraquat injury / Silverman F. P., Petracek P. D., Fledderman C. M., Ju Z., Heiman D. F., Warrior P. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2005. – Т. 53, № 25. – P. 9764-9768.
102. Петров, А. К. Исследования ИК-спектров декарбоксилирования полифторзамещенных бензойных кислот / Петров А. К., Макаров Б. В., Якобсон Г. Г. // *Доклады Академии наук СССР*. – 1968. – Т. 179. – С. 356-357.
103. Sun, Z.-M. Rh(I)-Catalyzed decarboxylative transformations of arenecarboxylic acids: ligand- and reagent-controlled selectivity toward hydrodecarboxylation or heck–mizoroki products / Sun Z.-M., Zhang J., Zhao P. // *Organic Letters*. – 2010. – Т. 12, № 5. – P. 992-995.
104. Международная заявка WO 2010043893 A1. Fused, spirocyclic heteroaromatic compounds for the treatment of bacterial infections / Barvian K., Basarab G. S., Gowravaram M. R., Hauck S. I., Zhou F.; заявл. 14.10.2008; опубл. 22.04.2010.
105. Международная заявка WO 2011121105 A1. Macrocyclic integrase inhibitors / Thuring J. W. J., Bonfanti J.- F.; заявл. 02.04.2010; опубл. 06.10.2011.
106. Discovery of HTL6641, a dual orexin receptor antagonist with differentiated pharmacodynamic properties / Christopher J. A., Aves S. J., Brown J., Errey J. C., Klair S. S., Langmead C. J., Mace O. J., Mould R., Patel J. C., Tehan B. G., Zhukov A., Marshall F. H., Congreve M. // *Medicinal Chemistry Communication*. – 2015. – Т. 6, № 5. – P. 947-955.
107. Международная заявка WO 2013091773 A1. Tetraaza-cyclopenta[a]indenyl and their use as positive allosteric modulators / Swinnen D., Montagne C., Pomel V., Quattropani A., Molette J., Gerber P.; заявл. 22.12.2011; опубл. 27.06.2013.
108. Patent EP 0227415 A2. Pyrimidine derivates / Whittle A. J., Salmon R., McDonald E.; заявл. 23.12.1985; опубл. 01.07.1987.

109. Международная заявка WO 2010011811 A2. 3-(Phenoxyphenylmethyl)pyrrolidine compounds / Stangeland E. L., Van Dyke P., Church T. J., Patterson L. J., Saito D. R.; заявл. 24.07.2008; опубл. 28.01.2010.
110. Международная заявка WO 9740006 A2. Phosphate mimics / Marriott J., Jarman M., Neidle S.; заявл. 19.04.1996; опубл. 30.10.1997.
111. Synthesis of certain 2'-deoxyuridine derivatives containing substituted phenoxy groups attached to C-5'; evaluation as potential dUTP analogues / Marriott J. H., Aherne G. W., Hardcastle A., Jarman M. // *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. – 2001. – Т. 20, № 9. – P. 1691-1704.
112. Use of oligosalicylates in the preparation of phenolic amido acids / Gschneidner D., Corvino J., Freeman J., O'Toole D., Shields L., Wang E. // *Synthetic Communications*. – 2006. – Т. 35, № 12. – P. 1567-1575.
113. Patent US 20060069093 A1. Substituted 2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-ones / Scarborough R. M., Venkatraman M. S., Zhang X., Pandey A.; заявл. 26.09.2005; опубл. 30.03.2006.
114. Международная заявка WO 2006120178 A1. New haloalkylsulfone substituted compounds useful for treating obesity and diabetes / Olesen P. H., Hansen H. C., Christiansen L. B., Nielsen F. E., Petersen A. K.; заявл. 11.05.2005; опубл. 16.11.2006.
115. Patent US 20210269454 A1. Cycloalkane-1,3-diamine derivative / Yoshikawa K., Haginoya N., Hamada T., Kanada R., Watanabe J., Kagoshima Y., Tokumaru E., Murata K., Baba T., Kitagawa M., Kurimoto A., Numata M., Shiroishi M., Shinozaki T.; заявл. 28.04.2021; опубл. 02.09.2021.
116. Международная заявка WO 2007062370 A2. Calcilytic compounds / Ku T. W. F., Lin H., Luengo J. I., Marquis Jr. R. W., Ramanjulu J. M., Trout R., Yamashita D. S.; заявл. 22.11.2005; опубл. 31.05.2007.
117. N-Substituted salicylamides as selective malaria parasite dihydroorotate dehydrogenase inhibitors / Fritzon I., Bedingfield P. T. P., Sundin A. P., McConkey G., Nilsson U. J. // *Medicinal Chemistry Communication*. – 2011. – Т. 2, № 9. – P. 895-898.
118. Conjugates of tacrine and salicylic acid derivatives as new promising multitarget agents for alzheimer's disease / Makhaeva G. F., Kovaleva N. V., Rudakova E. V., Boltneva N. P., Grishchenko M. V., Lushchekina S. V., Astakhova T. Y., Serebryakova O. G., Timokhina E. N., Zhilina E. F., Shchegolkov E. V., Ulitko M. V., Radchenko E. V., Palyulin V. A., Burgart Y. V., Saloutin V. I., Bachurin S. O., Richardson R. J. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 24, № 3. – 2285.
119. Международная заявка WO 2018098270 A1. Inhibitors of androgen receptor signaling / Wang G., Liu J., Zheng S., Guo S.; заявл. 25.11.2016; опубл. 31.05.2018.

120. Международная заявка WO 2010007561 A1. Novel compounds active as muscarinic receptor antagonists / Glossop P. A., Lane C. A. L.; заявл. 15.07.2008; опубл. 21.01.2010.
121. Patent US 20120046357 A1. Benzamide and naphthamide derivatives inhibiting nuclear Factor-Kappa (B) - (NK-kB) / Zhang J., Sliskovic D. R., Ducker C. E.; заявл. 29.04.2010; опубл. 23.02.2012.
122. Международная заявка WO 2014180562 A1. Novel compounds and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of cystic fibrosis / Van der Plas S., Mammoliti O., Menet C., Tricarico G., De Blicke A., Joanesse C., De Munck T., Kelgtermans H.; заявл. 07.05.2013; опубл. 13.11.2014.
123. Patent JP 2011219368 A. N-salicyl amino acid derivative / Kaneko S., Arita T., Masuda S.; заявл. 02.04.2010; опубл. 04.11.2011.
124. Fragment-based discovery of novel potent sepiapterin reductase inhibitors / Alen J., Schade M., Wagener M., Christian F., Nordhoff S., Merla B., Dunkern T. R., Bahrenberg G., Ratcliffe P. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Т. 62, № 13. – P. 6391-6397.
125. Международная заявка WO 2019222349 A1. Compounds for treating dengue virus infections and other infections / Yang P. L., Gray N. S., Jang J., Wang J., Kwiatkowski N. P., Lian W., Li Z.; заявл. 15.05.2018; опубл. 21.11.2019.
126. Международная заявка WO 2007105751 A1. Quinolone derivative or pharmaceutically acceptable salt thereof / Koga Y., Okuda T., Watanuki S.; заявл. 14.03.2007; опубл. 20.09.2007.
127. Международная заявка WO 2001000566 A2. Substituted phenoxyacetic acids / Van Zandt M. C.; заявл. 25.06.1999; опубл. 04.01.2001.
128. Международная заявка WO 2019014352 A1. Carboxamides as modulators of sodium channels / Ahmad N., Anderson C., Arumugam V., Asgian I. L., Camp J. L., Fanning L. T. D., Hadida Ruah S. S., Hurley D., Schmidt Y., Shaw D., Sheth U. J., Thomson S. A.; заявл. 11.07.2017; опубл. 17.01.2019.
129. Международная заявка WO 2018020357 A1. Indoline derivatives / Velthuisen E. J., Weatherhead J. G.; заявл. 25.07.2016; опубл. 01.02.2018.
130. Международная заявка WO 2007053082 A1. Novel 1-benzyl-4-piperidinamines that are useful in the treatment of COPD and asthma / Hemmerling M., Hossain N., Ivanova S., Mussie T., Shamovsky I., Sjoeholm A.; заявл. 02.11.2005; опубл. 10.05.2007.
131. Международная заявка WO 2008077009 A1. Calcilytic compounds / Marquis R. W., Ramanjulu J. M., Trout R.; заявл. 18.12.2006; опубл. 26.06.2008.
132. Patent EP 0556720 A1. 5-Aminoflavone derivatives / Akama T., Shida Y., Ikeda S., Kasai M., Ishida H., Kimura U., Gomi K., Saito H., Ueno K.; заявл. 11.02.1993; опубл. 25.08.1993.

133. Patent EP 0638566 A1. 5-Aminoflavone derivatives, their preparation and their use as antibacterial, anti-estrogenic and/or antitumor agent / Akama T., Ikeda S., Ishida H., Kimura U., Gomi K., Saito H.; заявл. 10.08.1994; опубл. 15.02.1995.
134. Patent US 5539112 A. 5-Aminoflavone derivatives / Akama T., Ikeda S., Shida Y., Kasai M., Ishida H., Kimura U., Gomi K., Saito H., Ueno K.; заявл. 05.06.1995; опубл. 23.07.1996.
135. Design and synthesis of potent antitumor 5,4'-diaminoflavone derivatives based on metabolic considerations / Akama T., Ishida H., Shida Y., Kimura U., Gomi K., Saito H., Fuse E., Kobayashi S., Yoda N., Kasai M. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1997. – Т. 40, № 12. – P. 1894-1900.
136. Synthesis of an ethyl 6-amino-3,5-difluorosalicylate derivative by sequential regioselective directed ortho-metalation; a practical synthesis of 4',5-diamino-3',6,8-trifluoroflavone, a potent antitumor agent / Akama T., Ueno K., Saito H., Kasai M. // *Synthesis*. – 1997. – Т. 1997, № 12. – P. 1446-1450.
137. Structure – activity relationships of the 7-substituents of 5,4'-diamino-6,8,3'-trifluoroflavone, a potent antitumor agent / Akama T., Ishida H., Kimura U., Gomi K., Saito H. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – Т. 41, № 12. – P. 2056-2067.
138. Chang, M.-Y. Cu(OAc)₂ mediated synthesis of 3-sulfonyl chromen-4-ones / Chang M.-Y., Chen Y.-H., Wang H.-S. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Т. 83, № 4. – P. 2361-2368.
139. Кисиль, С. П. Новые фторарилсодержащие β,β'-диоксоэфир в синтезе фторбензопиран-2(4)-онов / Кисиль С. П., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Журнал органической химии*. – 2001. – Т. 37, № 10. – С. 1455-1462.
140. Fluoroaryl containing β,β'-dioxoesters in the synthesis of fluorobenzopyran-4(2)-ones / Kisil' S. P., Burgart Y. V., Saloutin V. I., Chupakhin O. N. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2001. – Т. 108, № 2. – С. 125-131.
141. Patent CN 108997300 A. 7,8-Fluoro-1,3-dihydroxy xanthone and its preparation method and application / Zhou B., Weng Z., Wang X., Ruan Z.; заявл. 19.07.2018; опубл. 14.12.2018.
142. Patent US 20110313003 A1. Gpr120 receptor agonists and uses thereof / Shi D. F., Song J., Ma J., Novack A., Pham P., Nashashibi I. F., Rabbat C. J., Chen X.; заявл. 16.06.2010; опубл. 22.12.2011.
143. Synthesis and biological activity of 5-amino- and 5-hydroxyquinolones, and the overwhelming influence of the remote N1-substituent in determining the structure-activity relationship / Domagala J. M., Bridges A. J., Culbertson T. P., Gambino L., Hagen S. E., Karrick G., Porter K., Sanchez J. P., Sesnie J. A. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Т. 34, № 3. – С. 1142-1154.

144. Patent EP 0255908 A2. 7-[[3-(Aminomethyl)-3-alkyl]-1-pyrrolidinyl]-quinoline-carboxylic acid-derivatives and pharmaceutical compositions containing them / Domagala J. M., Hagen S. E., Sanchez J. P.; заявл. 27.07.1987; опубл. 17.02.1988.
145. Patent EP 0265230 B1. Substituted-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acids, derivatives thereof, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and processes for producing the compounds / Domagala J. M., Mich T. F., Sanchez J. P.; заявл. 20.10.1987; опубл. 27.04.1988.
146. Patent US 5097032 A. Antibacterial agents - II / Domagala J. M., Mich T. F., Sanchez J. P.; заявл. 13.06.1990; опубл. 17.03.1992.
147. Patent EP 0393400 A1. Novel quinolone derivatives, preparation processes thereof, and antibacterial agents containing the same / Kuramoto Y., Okuhira M., Yatsunami T.; заявл. 31.03.1989; опубл. 21.12.1994.
148. Международная заявка WO 9823592 A1. Novel pyridonecarboxylic acid derivatives or salts thereof and drugs containing the same as the active ingredient / Sakae N., Yazaki A., Kuramoto Y., Yoshida J., Niino Y., Oshita Y., Hirao Y., Hayashi N., Amano H.; заявл. 27.11.1997; опубл. 04.06.1998.
149. Международная заявка WO 2002048113 A1. Cyclization process step in the making of quinolones and naphthyridines / Mundla S. R., Randall J. L.; заявл. 14.09.2000; опубл. 20.06.2002.
150. An improved synthesis of levofloxacin / Kim Y., Bang Kang S., Park S., Hae Kim Y. // *Heterocycles*. – 1997. – Т. 45, № 1. – P. 137-145.
151. Международная заявка WO 2003028650 A2. Benzimidazolidinone derivatives as muscarinic agent / Kelly N. M., Koch K. N., Tolf B.; заявл. 02.10.2001; опубл. 10.04.2003.
152. Novel DNA gyrase inhibiting spiropyrimidinetrienes with a benzisoxazole scaffold: SAR and in vivo characterization / Basarab G. S., Brassil P., Doig P., Galullo V., Haines H. B., Kern G., Kutschke A., McNulty J., Schuck V. J. A., Stone G., Gowravaram M. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Т. 57, № 21. – P. 9078-9095.
153. Synthesis, evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of substituted 1,2-benzoxazolone and 3-chloro-1,2-benzoxazole derivatives / Kiran R., Vijayakumar G. R., Bharath H. S., Sivakumar R., Sindhu S., Prakash M. S. // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* . – 2015. – Т. 6. – P. 2918–2925.
154. Design, synthesis and biological evaluation of N-hydroxy-aminobenzyloxyarylamide analogues as novel selective κ opioid receptor antagonists / He G., Song Q., Wang J., Xu A., Peng K., Zhu Q., Xu Y. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Т. 30, № 13. – 127236.

155. Discovery of benzo[f]pyrido[4,3-b][1,4]oxazepin-10-one derivatives as orally available bromodomain and extra-terminal domain (BET) inhibitors with efficacy in an in vivo psoriatic animal model / Sato M., Kondo T., Kohno Y., Seto S. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2021. – Т. 34. – 116015.
156. Международная заявка WO 2020178282 A1. Fused tricyclic compounds useful as anticancer agents / Kettle J. G., Simpson I., Phillips C., Boyd S., Steward O. R., Bodnarchuk M. S., Cassar D. J., Pike K. G.; заявл. 05.05.2019; опубл. 10.09.2020.
157. Identification of the 2-benzoxazol-2-yl-phenol scaffold as new hit for JMJD3 inhibition / Giordano A., Forte G., Terracciano S., Russo A., Sala M., Scala M. C., Johansson C., Oppermann U., Riccio R., Bruno I., Di Micco S. // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 601-605.
158. Международная заявка WO 2013104613 A1. Macrocyclic amides as protease inhibitors / Anselm L., Banner D., Blanc J.-B., Gaufreteau D., Haap W., Hartmann G., Kuhn B., Luebbers T., Peters J.-U., Spinnler B.; заявл. 11.01.2012; опубл. 18.07.2013.
159. Repurposing a library of human cathepsin L ligands: identification of macrocyclic lactams as potent rhodesain and trypanosoma brucei inhibitors / Giroud M., Dietzel U., Anselm L., Banner D., Kuglstatter A., Benz J., Blanc J.-B., Gaufreteau D., Liu H., Lin X., Stich A., Kuhn B., Schuler F., Kaiser M., Brun R., Schirmeister T., Kisker C., Diederich F., Haap W. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Т. 61, № 8. – P. 3350-3369.
160. Международная заявка WO 2016149393 A1. Boronic acid derivatives and therapeutic uses thereof / Hecker S., Reddy R. K.; заявл. 17.03.2015; опубл. 22.09.2016.
161. Международная заявка WO 2018005662 A1. Boronic acid derivatives and therapeutic uses thereof / Hecker S., Reddy R. K., Glinka T., Rodny O.; заявл. 30.06.2016; опубл. 04.01.2018.
162. Международная заявка WO 2016003929 A1. Boronic acid derivatives and therapeutic uses thereof. / Reddy R. K., Glinka T., Totrov M., Hecker S., Rodny O.; заявл. 01.07.2014; опубл. 07.01.2016.
163. Международная заявка WO 2018218154 A1. Penicillin-binding protein inhibitors / Burns C. J., Daigle D., Chu G.-H., Jackson R. W., Hamrick J., Lucas M., Boyd S. A., Yao J., Mesaros E. F.; заявл. 26.05.2017; опубл. 29.11.2018.
164. Международная заявка WO 2015191907 A1. Beta-lactamase inhibitors / Burns C. J., Daigle D., Liu B., Jackson R. W., Hamrick J., McGarry D., Pevear D. C., Trout R. E. L.; заявл. 11.06.2014; опубл. 17.12.2015.
165. Международная заявка WO 2015179308 A1. Boronic acid derivatives and therapeutic uses thereof / Reddy R., Glinka T., Hecker S., Totrov M., Rodny O.; заявл. 19.05.2014; опубл. 26.11.2015.

166. Международная заявка WO 2019226931 A1. Penicillin-binding protein inhibitors / Burns C. J., Daigle D., Chu G.-H., Hamrick J., Boyd S. A., Zulli A. L., Mesaros E. F., Condon S. M., Trout R. E. L., Myers C. L., Xu Z.; заявл. 25.05.2018; опубл. 28.11.2019.
167. Международная заявка WO 2010129057 A2. Tetracycline compounds / Chen C.-L., Clark R. B., Deng Y., He M., Plamondon L., Sun C., Xiao X.-Y.; заявл. 08.05.2009; опубл. 11.11.2010.
168. CRC Handbook of chemistry and physics, 90th ed. / Lide D. R. – Taylor & Francis. – 2009. – 2643 p.
169. A convenient and efficient approach to polyfluorosalicyclic acids and their tuberculostatic activity / Shchegol'kov E. V., Shchur I. V., Burgart Y. V., Saloutin V. I., Solodnikov S. Y., Krasnykh O. P., Kravchenko M. A. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Т. 26, № 10. – P. 2455-2458.
170. Polyfluorinated salicylic acid derivatives as analogs of known drugs: Synthesis, molecular docking and biological evaluation / Shchegol'kov E. V., Shchur I. V., Burgart Y. V., Saloutin V. I., Trefilova A. N., Ljushina G. A., Solodnikov S. Y., Markova L. N., Maslova V. V., Krasnykh O. P., Borisevich S. S., Khursan S. L. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – Т. 25, № 1. – P. 91-99.
171. Characterization and solventless growth of salicylic acid macro-crystals involving a nitrogen gas flow / Mena B., Takahashi M., Tokuda Y., Yoko T. // *Crystal Research and Technology*. – 2010. – Т. 45, № 4. – P. 341-346.
172. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. / Ягупольский Л. М. – Наукова Думка, Киев. – 1988. – 319 с.
173. Mock, W. L. Low barrier hydrogen bonds within salicylate mono-anions / Mock W. L., Morsch L. // *Tetrahedron*. – 2001. – Т. 57, № 15. – P. 2957-2964.
174. Acidity constants of sparingly water-soluble drugs from potentiometric determinations in aqueous dimethyl sulfoxide / Fini A., De Maria P., Guarnieri A., Varoli L. // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1987. – Т. 76, № 1. – P. 48-52.
175. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Миронов А. – Гриф и К, Москва. – 2012. – 944 с.
176. Eagle, E. Toxicity, antipyretic and analgesic studies on 39 compounds including aspirin, phenacetin and 27 derivatives of carbazole and tetrahydrocarbazole. / Eagle E., Carlson A. J. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1950. – Т. 99, № 4. – P. 450-457.
177. Synthesis and biological activity of 1,5-diaryl-3-arylamino-4-carboxymethyl-2,5-dihydro-2-pyrrolones and 1,5-diaryl-4-carboxymethyltetrahydropyrrole-2, 3-diones / Gein V. L., Popov A. V., Kolla V. É., Popova N. A., Potemkin K. D. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1993. – Т. 27, № 5. – С. 343-346.

178. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. / Vogel H. – Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. – 2008. – 2068 p.
179. McCormack, K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects / McCormack K. // *Drugs*. – 1994. – T. 47, № 5. – P. 28-45.
180. Perrone, M. Selective COX-1 inhibition: A therapeutic target to be reconsidered / Perrone M. // *Current medicinal chemistry*. – 2010. – T. 17, № 32. – P. 3769-3805.
181. Rao, P. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond / Rao P., Knaus E. // *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. – 2008. – T. 11, № 2. – P. 81-110.
182. Velázquez, C. Novel nonsteroidal antiinflammatory drugs possessing a nitric oxide donor diazen-1-ium-1,2-diolate moiety: design, synthesis, biological evaluation, and nitric oxide release studies / Velázquez C., Praveen Rao P. N., Knaus E. E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – T. 48, № 12. – P. 4061-4067.
183. Collins, L. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* / Collins L., Franzblau S. G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1997. – T. 41, № 5. – P. 1004-1009.
184. Ratledge, C. Iron, mycobacteria and tuberculosis / Ratledge C. // *Tuberculosis*. – 2004. – T. 84, № 1-2. – P. 110-130.
185. Tsukamura, M. Differentiation of mycobacterium tuberculosis from other mycobacteria by sodium salicylate susceptibility / Tsukamura M. // *American Review of Respiratory Disease*. – 1962. – T. 86. – P. 81-83.
186. *Mycobacterium terrae*: case reports, literature review, and *in vitro* antibiotic susceptibility testing / Smith D. S., Lindholm-Levy P., Huitt G. A., Heifets L. B., Cook J. L. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2000. – T. 30, № 3. – P. 444-453.
187. Keana, J. New reagents for photoaffinity labeling: synthesis and photolysis of functionalized perfluorophenyl azides / Keana J., Cai S. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1990. – T. 55, № 11. – P. 3640-3647.
188. Международная заявка WO 2013037705 A2. Aniline derivatives, their preparation and their therapeutic application / Feutrill J., Leriche C., Middlemiss D.; заявл. 16.09.2011; опубл. 21.03.2013.
189. Newton, R. The discovery of 2-substituted phenol quinazolines as potent RET kinase inhibitors with improved KDR selectivity / Newton R. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – T. 112. – P. 20-32.

190. Zhang, J. o, o-Difluorination of aromatic azide yields a fast-response fluorescent probe for H₂S detection and for improved bioorthogonal reactions / Zhang J. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Т. 15, № 19. – P. 4212-4217.
191. Международная заявка WO 2008021388 A1. Heteroaryl derivatives as cytokine inhibitors / Boman E., Ernst J., Montalban A., Larson C., Lum C., Pei Y., Sebo L., Urban J., Wang Z., Zhu J.; заявл. 17.08.2006; опубли. 21.02.2008.
192. O'Hagan, D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids / O'Hagan D. // *Natural product reports*. – 2000. – Т. 17, № 5. – P. 435-446.
193. Kallstrom, S., Synthesis of pharmaceutically active compounds containing a disubstituted piperidine framework / Kallstrom S., Leino R. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – Т. 16, № 2. – P. 601-635.
194. Kourounakis, A. P. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules / Kourounakis A. P., Xanthopoulos D., Tzara A. // *Medicinal Research Reviews*. – 2020. – Т. 40, № 2. – P. 709-752.
195. Li Petri, G. Pyrrolidine in drug discovery: a versatile scaffold for novel biologically active compounds / Li Petri G. // *Topics in Current Chemistry*. – 2021. – Т. 379. – P. 1-46.
196. The piperazine scaffold for novel drug discovery efforts: the evidence to date / Romanelli M. N., Manetti D., Braconi L., Dei S., Gabellini A., Teodori E. // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2022. – Т. 17, № 9. – P. 969-984.
197. Hall, J. H. K. Correlation of the base strengths of amines¹ / Hall J. H. K. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1957. – Т. 79, № 20. – P. 5441-5444.
198. Khalili, F. pKa Values of some piperazines at 298, 303, 313 and 323 K / Khalili F., Henni A., East A. L. L. // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2009. – Т. 54, № 10. – P. 2914-2917.
199. *Organic Chemistry* / Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. – Oxford, University Press, New York, USA. – 2001. – 286 p.
200. *Biochemistry*, 4th Edition / Voet D., Voet J. – John Wiley & Sons Inc., New York, USA. – 2011. – 68 p.
201. Bender, M. L. Intramolecular catalysis in the hydrolysis of p-nitrophenyl salicylates / Bender M. L., Kezdy F. J., Zerner B. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1963. – Т. 85, № 19. – P. 3017-3024.
202. Bruice, T. C. Neighboring hydroxyl group assistance. VI. In amide hydrolysis / Bruice T. C., Tanner D. W. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1965. – Т. 30, № 5. – P. 1668-1669.
203. Gein, V. Synthesis and biological activity of 1,5-diaryl-3-arylamino-4-carboxymethyl-2,5-dihydro-2-pyrrolones and 1,5-diaryl-4-carboxymethyltetrahydropyrrole-2,3-diones / Gein V. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1993. – Т. 27. – P. 343-346.

204. para-Aminosalicylic acid Is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in mycobacterium tuberculosis / Zheng J., Rubin E. J., Bifani P., Mathys V., Lim V., Au M., Jang J., Nam J., Dick T., Walker J. R., Pethe K., Camacho L. R. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – T. 288, № 32. – P. 23447-23456.
205. Haas, K. L. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology / Haas K. L., Franz K. J. // *Chemical Reviews*. – 2009. – T. 109, № 10. – P. 4921-4960.
206. Azo-schiff base derivatives of transition metal complexes as antimicrobial agents / Pervaiz M., Sadiq S., Sadiq A., Younas U., Ashraf A., Saeed Z., Zuber M., Adnan A. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2021. – T. 447. – P. 214128.
207. Cota, I. Ln complexes as double faced agents: Study of antibacterial and antifungal activity / Cota I., Marturano V., Tylkowski B. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2019. – T. 396. – P. 49-71.
208. Medici, S. Noble metals in medicine: Latest advances / Medici S. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2015. – T. 284. – P. 329-350.
209. Nasiri Sovari, S. Recent studies on the antimicrobial activity of transition metal complexes of groups 6–12 / Nasiri Sovari S., Zobi F. // *Chemistry*. – 2020. – T. 2, № 2. – P. 418-452.
210. Frei, A. Metal complexes, an untapped source of antibiotic potential? / Frei A. // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – T. 9, № 2. – P. 90.
211. Sierra, M. A. Bio-organometallic derivatives of antibacterial drugs / Sierra M. A., Casarrubios L., de la Torre M. C. // *Chemistry*. – 2019. – T. 25, № 30. – P. 7232-7242.
212. Boerner, L. J. Metal complex-DNA interactions: from transcription inhibition to photoactivated cleavage / Boerner L. J., Zaleski J. M. // *Current Opinion Chemical Biology*. – 2005. – T. 9, № 2. – P. 135-144.
213. Liu, H. K. Metal complexes as DNA intercalators / Liu H. K., Sadler P. J. // *Accounts of Chemical Research*. – 2011. – T. 44, № 5. – P. 349-359.
214. Copper-related diseases: From chemistry to molecular pathology / Crisponi G., Nurchi V. M., Fanni D., Gerosa C., Nemolato S., Faa G. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2010. – T. 254, № 7-8. – P. 876-889.
215. Grubman, A. Copper as a key regulator of cell signalling pathways / Grubman A., White A. R. // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2014. – T. 16. – P. e11.
216. Synthesis of heterobimetallic complexes: in vitro DNA binding, cleavage and antimicrobial studies / Tabassum S., Zaki M., Arjmand F., Ahmad I. // *J Photochem Photobiol B*. – 2012. – T. 114. – P. 108-118.
217. Metal complexes of NSAIDs as potent anti-tumor chemotherapeutics: Mechanistic insights into cytotoxic activity via multiple pathways primarily by inhibition of COX-1 and COX-2

- enzymes / Yasir Khan H., Parveen S., Yousuf I., Tabassum S., Arjmand F. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2022. – T. 453. – P. 2143-2166.
218. Graddon, D. P. Copper(II) complexes of o-hydroxyarylcarbonyl compounds / Graddon D. P., Mockler G. M. // *Australian Journal of Chemistry*. – 1968. – T. 21, № 3. – P. 617-629.
219. Weber, J. H. Syntheses of Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) and Cr(III) complexes of ortho-substituted benzenes: model complexes of natural organic matter / Weber J. H. // *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. – 1977. – T. 7, № 3. – P. 243-252.
220. Biedermann, H. G. IR- and NMR-spectra of pseudo-octahedral cobalt(II) - and nickel (II) - complexes / Biedermann H. G., Rossmann G., Schwarzhans K. E. // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 1971. – T. 26, № 2. – P. 78-80.
221. Biedermann, H. G. Halogenation- and oxidation-reactions on metal-chelate compounds / Biedermann H. G., Schwarzhans K. E., Wiedemann W. // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 1972. – T. 27, № 11. – P. 1329-1331.
222. Biedermann, H. G. Transition metal complexes with vinyl- and cyanopyridines as ligands / Biedermann H. G., Leeb E., Schwarzhans K. E. // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 1974. – T. 29, № 5-6. – P. 371-375.
223. Biedermann, H. G. Anomalous magnetic behavior of pyrazine-bridged cobalt (II) -complexes / Biedermann H. G., Burkert P. K., Schwarzhans K. E. // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 1971. – T. 26, № 5. – P. 482-482.
224. Ma, S.-L. New binuclear complexes with mixed ligands and μ_2 -phenol oxygen bridges: synthesis crystal structures and magnetism / Ma S.-L., Ren S., Yang Y. // *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*. – 2010. – T. 20, № 1. – P. 104-109.
225. The pharmacologic activity of complexes and mixtures with copper and salicylates or aminopyrine following oral dosing in rats / Korolkiewicz Z., Hac E., Gagalo I., Gorczyca P., Lodzinska A. // *Agents Actions*. – 1989. – T. 26, № 3-4. – P. 355-359.
226. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized / Weder J. E., Dillon C. T., Hambley T. W., Kennedy B. J., Lay P. A., Biffin J. R., Regtop H. L., Davies N. M. // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2002. – T. 232, № 1-2. – P. 95-126.
227. Auer, D. E. Copper salicylate and copper phenylbutazone as topically applied anti-inflammatory agents in the rat and horse / Auer D. E., Ng J. C., Seawright A. A. // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. – 1990. – T. 13, № 1. – P. 67-75.
228. Beveridge, S. J. W. Anti-inflammatory activity of copper salicylates applied to rats percutaneously in dimethyl sulphoxide with glycerol / Beveridge S. J., Walker W. R., Whitehouse M. W. // *Journal Pharmacy and Pharmacology*. – 1980. – T. 32, № 6. – P. 425-427.

229. Sorenson, J. R. Copper chelates as possible active forms of the antiarthritic agents / Sorenson J. R. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1976. – T. 19, № 1. – P. 135-148.
230. Anjaneyulu, Y. Studies on some mixed-ligand complex of copper (II) with 8-hydroxyquinoline and salicylic acids-relation between stability-constants and antimicrobial activity / Anjaneyulu Y., Swamy R. Y., Rao R. P. // *Journal of Indian Chemical Society*. – 1985. – T. 62, № 5. – P. 346-351.
231. Copper(II) complexes of salicylic acid combining superoxide dismutase mimetic properties with DNA binding and cleaving capabilities display promising chemotherapeutic potential with fast acting in vitro cytotoxicity against cisplatin sensitive and resistant cancer cell lines / O'Connor M., Kellett A., McCann M., Rosair G., McNamara M., Howe O., Creaven B. S., McClean S., Foltyn-Arfa Kia A., O'Shea D., Devereux M. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – T. 55, № 5. – P. 1957-1968.
232. Saxena, C. P. Studies on the antifungal activity of some mixed ligand metallic complexes of salicylic acid / Saxena C. P., Mishra S. H., Khadikar P. V. // *Current Science*. – 1979. – T. 48, № 1. – P. 20-22.
233. Patent US 20180353539 A1. Metal complexes as pharmaceuticals for treatment and prevention of cancer and inflammatory diseases / Han B., Hoang B. X.; заявл. 12.06.2018; опубл. 13.12.2018.
234. Patent US 20190054011 A1. Compositions for treating infections / Shah A.; заявл. 16.08.2017; опубл. 21.02.2019.
235. Kaes, C. Bipyridine: the most widely used ligand. A review of molecules comprising at least two 2,2'-bipyridine units / Kaes C., Katz A., Hosseini M. W. // *Chemical Reviews*. – 2000. – T. 100, № 10. – P. 3553-3590.
236. Dwyer, F. P. The biological actions of 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine hydrochlorides, quaternary salts and metal chelates and related compounds. 1. Bacteriostatic action on selected gram-positive, gram-negative and acid-fast bacteria / Dwyer F. P., Reid I. K., Shulman A., Laycock G. M., Dixon S. // *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*. – 1969. – T. 47, № 2. – P. 203-218.
237. Complexes of Trypanosoma cruzi sterol 14 α -demethylase (CYP51) with two pyridine-based drug candidates for Chagas disease: structural basis for pathogen selectivity / Hargrove T. Y., Wawrzak Z., Alexander P. W., Chaplin J. H., Keenan M., Charman S. A., Perez C. J., Waterman M. R., Chatelain E., Lepesheva G. I. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – T. 288, № 44. – P. 31602-31615.
238. Identification of nicotinamide mononucleotide deamidase of the bacterial pyridine nucleotide cycle reveals a novel broadly conserved amidohydrolase family / Galeazzi L., Bocci P., Amici A.,

- Brunetti L., Ruggieri S., Romine M., Reed S., Osterman A. L., Rodionov D. A., Sorci L., Raffaelli N. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – T. 286, № 46. – P. 40365-40375.
239. Aramesh-Boroujeni, Z. Multispectroscopic DNA-binding studies of a terbium(III) complex containing 2,2'-bipyridine ligand / Aramesh-Boroujeni Z., Khorasani-Motlagh M., Noroozifar M. // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2016. – T. 34, № 2. – P. 414-426.
240. Experimental and computational interaction studies of terbium(III) and lanthanide(III) complexes containing 2,2'-bipyridine with bovine serum albumin and their in vitro anticancer and antimicrobial activities / Aramesh-Boroujeni Z., Aramesh N., Jahani S., Khorasani-Motlagh M., Kerman K., Noroozifar M. // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2020. – T. 39, № 14. – P. 5105-5116.
241. Synthesis and anti-Candida activity of copper(II) and manganese(II) carboxylate complexes / Geraghty M., Sheridan V., McCann M., Devereux M., McKee V. // *Polyhedron*. – 1999. – T. 18, № 22. – P. 2931-2939.
242. Synthesis, crystal structure, EPR properties, and anti-convulsant activities of binuclear and mononuclear 1,10-phenanthroline and salicylate ternary copper(II) complexes / Lemoine P., Viossat B., Morgant G., Greenaway F. T., Tomas A., Dung N.-H., Sorenson J. R. J. // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2002. – T. 89, № 1-2. – P. 18-28.
243. Synthesis, catalase, superoxide dismutase and antitumour activities of copper(II) carboxylate complexes incorporating benzimidazole, 1,10-phenanthroline and bipyridine ligands: X-ray crystal structures of $[\text{Cu}(\text{BZA})_2(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}(\text{SalH})_2(\text{BZDH})_2]$ and $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(5,6\text{-DMBZDH})_2]$ (SalH₂=salicylic acid; BZAH=benzoic acid; BZDH=benzimidazole and 5,6-DMBZDH=5,6-dimethylbenzimidazole) / Devereux M., O'Shea D., O'Connor M., Grehan H., Connor G., McCann M., Rosair G., Lyng F., Kellett A., Walsh M., Egan D., Thati B. // *Polyhedron*. – 2007. – T. 26, № 15. – P. 4073-4084.
244. Jagner, S. The crystal structure of diaquabis(salicylato)copper(II), $\text{Cu}[\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO}]_2(\text{H}_2\text{O})_2$ / Jagner S., Hazell R. G., Larsen K. P. // *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. – 1976. – T. 32, № 2. – P. 548-554.
245. A cobalt(II) bis(salicylate)-based ionic liquid that shows thermoresponsive and selective water coordination / Kohno Y., Cowan M. G., Masuda M., Bhowmick I., Shores M. P., Gin D. L., Noble R. D. // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 50. – P. 6633-6636.
246. Binuclear and polymeric manganese(II) salicylate complexes: synthesis, crystal structure and catalytic activity of $[\text{Mn}_2(\text{HSal})_4(\text{H}_2\text{O})_4]$ and $[\{\text{Mn}_2(\text{Sal})_2(\text{HSal})(\text{H}_2\text{O})-(\text{H}_3\text{O})(\text{py})_4 \cdot 2\text{py}\}_n](\text{H}_2\text{Sal})$ (Sal = salicylic acid, py = pyridine) / Devereux M., McCann M., Casey M. T., Curran M., Ferguson G., Cardin C., Convery M., Quillet V. // *Journal of Chemical Society*. – 1995. – № 5. – P. 771-776.

247. Kurnoskin, A. V. Polymers based on epoxy oligomers and hardeners. Chelates of metals with aromatic and heterocyclic amines / Kurnoskin A. // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2002. – Т. 31, № 2. – P. 524-529.
248. Mahajan, M. ESR study of Cu(II) complexes / Mahajan M., Saxena K. N., Saxena C. P. // *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. – 1981. – Т. 43, № 9. – P. 2148-2152.
249. Garribba, E. Monomeric versus dimeric structures in ternary complexes of manganese(II) with derivatives of benzoic acid and nitrogenous bases: structural details and spectral properties / Garribba E., Micera G., Zema M. // *Inorganica Chimica Acta*. – 2004. – Т. 357, № 7. – P. 2038-2048.
250. Manganese(II) salicylate complexes as H₂O₂ disproportionation catalysts: X-ray crystal structure of [Mn(HSal)₂(bipy)]·H₂O (H₂Sal = salicylic acid, bipy = 2,2'-bipyridine) / Devereux M., Curran M., McCann M., Casey M. T., McKee V. // *Polyhedron*. – 1996. – Т. 15, № 12. – P. 2029-2033.
251. Organic fluorine compounds: a great opportunity for enhanced materials properties / Berger R., Resnati G., Metrangolo P., Weber E., Hulliger J. // *Chemical Society Reviews*. – 2011. – Т. 40, № 7. – P. 3496-3508.
252. Hu, S. Synthesis and characterization of 2D coordination polymer [Cu(MDNS)]_n / Hu S., Xiao Z. // *Journal of Huaqiao University*. – 2013. – Т. 34. – P. 404-408.
253. Polyzos, A. Catalysis of aryl ester hydrolysis in the presence of metallomicelles containing a copper(II) diethylenetriamine derivative / Polyzos A., Hughes A. B., Christie J. R. // *Langmuir*. – 2007. – Т. 23, № 4. – P. 1872-1879.
254. Nakon, R. Copper(II)-catalyzed hydrolysis of the methyl esters of glycyglycine and glycylysarcosine / Nakon R., Angelici R. J. // *Journal American Chemical Society*. – 1973. – Т. 95, № 10. – P. 3170-3174.
255. Acetonitrile hydration and ethyl acetate hydrolysis by pyrazolate-bridged cobalt(II) dimers containing hydrogen-bond donors / Zinn P. J., Sorrell T. N., Powell D. R., Day V. W., Borovik A. S. // *Inorganic Chemistry*. – 2007. – Т. 46, № 24. – P. 10120-10132.
256. Otera, J. Transesterification / Otera J. // *Chemical Reviews*. – 1993. – Т. 93, № 4. – P. 1449-1470.
257. Салоутин, В. И. Переэтерификация β-кетозэфиратов и ацилпируватов меди(II) с борнеолом / Салоутин В. И., Кондратьев П. Н., Скрыбина З. Э. // *Известия Академии наук, Серия химическая*. – 1993. – Т. 42, № 5. – С. 858-860.
258. Bhattacharya, S. Synthesis of new Cu(II)-chelating ligand amphiphiles and their esterolytic properties in cationic micelles / Bhattacharya S., Snehalatha K., Kumar V. P. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – Т. 68, № 7. – P. 2741-2747.

259. MacLowry, J. D. Detailed methodology and implementation of a semiautomated serial dilution microtechnique for antimicrobial susceptibility testing / MacLowry J. D., Jaqua M. J., Selepak S. T. // *Applied Microbiology*. – 1970. – T. 20, № 1. – P. 46-53.
260. Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. / Rippon J. W. – W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA. – 1988. – 797 p.
261. Price, H. Trichophyton tonsurans (crateriforme) infection of the scalp / Price H., Taylor D. R. // *California Medicine*. – 1952. – T. 76, № 4. – P. 283-288.
262. Shafiee, S. Comparative study of *Microsporum canis* isolates by DNA fingerprinting / Shafiee S., Khosravi A. R., Ashrafi Tamai I. // *Mycoses*. – 2014. – T. 57, № 8. – P. 507-512.
263. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes / de Hoog G. S., Dukik K., Monod M., Packeu A., Stubbe D., Hendrickx M., Kupsch C., Stielow J. B., Freeke J., Göker M., Rezaei-Matehkolaei A., Mirhendi H., Gräser Y. // *Mycopathologia*. – 2017. – T. 182. – P. 5-31.
264. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance / Silva S., Negri M., Henriques M., Oliveira R., Williams D. W., Azeredo J. // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2012. – T. 36, № 2. – P. 288-305.
265. Mastromarino, P. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics / Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. // *New microbiologica*. – 2013. – T. 36, № 3. – P. 229-238.
266. Synthesis, characterization, and DNA binding of a novel ligand and its Cu(II) complex / Li M. J., Lan T. Y., Lin Z. S., Yi C., Chen G. N. // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2013. – T. 18, № 8. – P. 993-1003.
267. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – T. 42, № 2. – P. 339-341.
268. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / Sheldrick G. M. // *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*. – 2015. – T. 71, № 1. – P. 3-8.
269. The RCSB Protein Data Bank: views of structural biology for basic and applied research and education / Rose P. W., Prlić A., Bi C., Bluhm W. F., Christie C. H., Dutta S., Green R. K., Goodsell D. S., Westbrook J. D., Woo J., Young J., Zardecki C., Berman H. M., Bourne P. E., Burley S. K. // *Nucleic Acids Research*. – 2015. – T. 43, № D1. – P. D345-D356.
270. Schrödinger Release 2014-4: Schrödinger Suite 2014-4 Protein Preparation Wizard; Epik Version 3.0; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2014; Impact Version 6.5; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2014; Prime Version 3.8; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2014.
271. Schrödinger Release 2014-4: Jaguar, Version 8.6; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2014

272. Laev, S. S. Reductive dehalogenation of polyfluoroarenes by zinc in aqueous ammonia / Laev S. S., Shteingarts V. D. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1999. – T. 96, № 2. – P. 175-185.
273. Aromatic polyfluoro-compounds. Part VIII. Pentafluorobenzaldehyde and related pentafluorophenyl ketones and carboxylic acids / Barbour A. K., Buxton M. W., Coe P. L., Stephens R., Tatlow J. C. // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1961. – P. 808-817.
274. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact / Revie N. M., Iyer K. R., Robbins N., Cowen L. E. // *Current Opinion in Microbiology*. – 2018. – T. 45. – P. 70-76.