

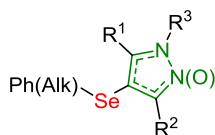
Селеносодержащие азолы: синтез и перспективы применения

Наиль С. Ахмадиев¹, Кешав Л. Амета², Внира Р. Ахметова^{1*}

¹ Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: vnirara@mail.ru

² Университет Сардара Пателя,
Валабх Видьянагар 388120, Гуджарат, Индия; e-mail: klameta77@hotmail.com

Поступило 9.09.2022
Принято после доработки 24.10.2022



В обзоре обобщены и проанализированы литературные сведения за последние двадцать лет по синтезу функционализированных селанилазолов, содержащих два фармакофорных центра, ответственных за различную фармакологическую активность. Дизайн подобных молекул с многоцелевым действием обусловлен усовершенствованием и разработкой новых методологий синтеза, в том числе с учетом фундаментальных принципов зеленой химии. Материал систематизирован по методам синтеза заявленных селанилазетероциклов. Обсуждены аспекты практического применения селанилазолов в качестве остова для дизайна новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: комплексы, селанилазолы, биологическая активность, зеленая химия, катализ, многокомпонентные реакции.

Селен как микроэлемент играет важную роль в метаболических процессах, а также в функционировании живых систем.¹ Органоселениды – это уникальные противоопухолевые агенты, используемые при химио- и радиотерапии онкологических заболеваний, а также нейропротекторы с антиоксидантными свойствами.² Органоселениды нашли широкое применение в качестве мультидентатных лигандов для конструирования супрамолекулярных синтонов.³ Наиболее известными представителями органоселенидов являются коммерчески доступный препарат эбселен и протеиногенная аминокислота – селеноцистеин. За последние пять лет был опубликован ряд исчерпывающих обзоров, охватывающих новые препаративные аспекты по синтезу селеносодержащих соединений и их терапевтическому потенциалу.⁴ Согласно статистике публикационной активности базы данных Scopus, имеется выраженная тенденция устойчивого роста численности работ соответствующих запросу "organoselenium compounds" (рис. 1), при этом лидирующую позицию по количеству опубликованных исследований занимают американские ученые (758 публикаций с 2000 по 2021 г.).⁵

Однако по синтезу селанилазамещенных азолов имеется ограниченное количество публикаций, несмотря на то, что органоселениды являются весьма привле-

кательными молекулами для дизайна лекарственных веществ путем дериватизирования широким спектром превращений (рис. 1).

Между тем азоловые скаффолды, являясь фармакофорными группами, представляют собой привилегированный класс пятичленных гетероциклических соединений из-за выявленного у них широкого спектра

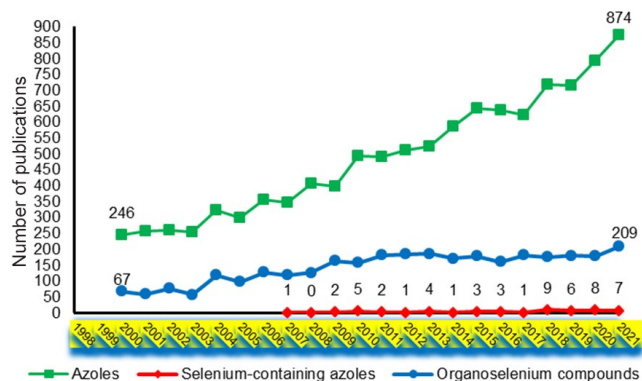


Рисунок 1. Динамика публикационной активности согласно запросам "azoles" (всего 10758 публикаций) и "organoselenium compounds" (всего 3158 публикаций) в мультисциплинарной реферативной базе данных Scopus с 2000 по 2021 г. Красным цветом выделены публикации, обсуждаемые в обзоре (всего 52 публикации).

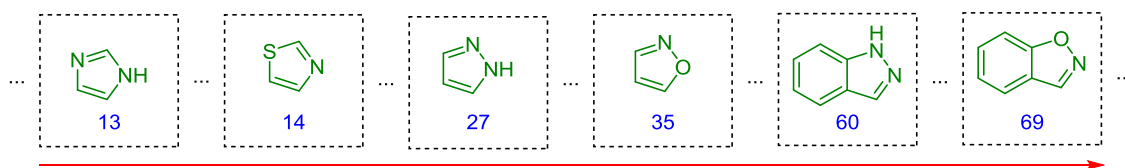


Рисунок 2. Места азоловых каркасов, согласно классификации Тейлора, в топ 100 по частоте встречаемости их в коммерчески доступных низкомолекулярных лекарственных препаратах.

биологической активности.⁶ Согласно классификации, приведенной Тейлором, азоловые кольцевые системы входят в топ 100 по частоте встречаемости данных каркасов в низкомолекулярных лекарственных препаратах (рис. 2). Например, пиразольные и изоксазольные циклы, входящие в состав коммерчески доступных препаратов, находятся на 27-м и 35-м местах соответственно.⁷

Ранее проведено структурирование сведений по синтезу серосодержащих пиразолов и их разнообразной биологической активности.⁸ В то же время в мировой литературе отсутствует анализ последних достижений по методам синтеза и перспективам применения селенсодержащих азолов.

В данном обзоре нами впервые предпринята попытка систематизации методологий синтеза селенсодержащих азолов и их практического применения в координационной и медицинской химии. Молекулярная структура селанилазолов сочетает комбинацию двух фармакофорных групп (азолового и органо-селенидного фрагментов) с эффектом синергизма, что делает возможным их использование в качестве синтонов в конструировании инновационных материалов, в том числе соединений с уникальной биологической и фармакологической активностью (рис. 3).

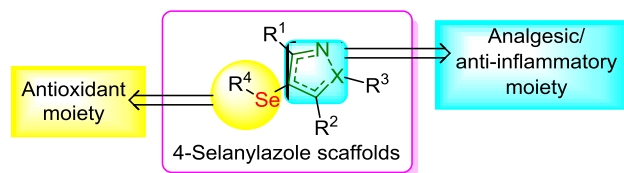


Рисунок 3. Структура обсуждаемых в обзоре 4-селанилазольных скелетов, содержащих комбинацию двух фармакофорных групп.

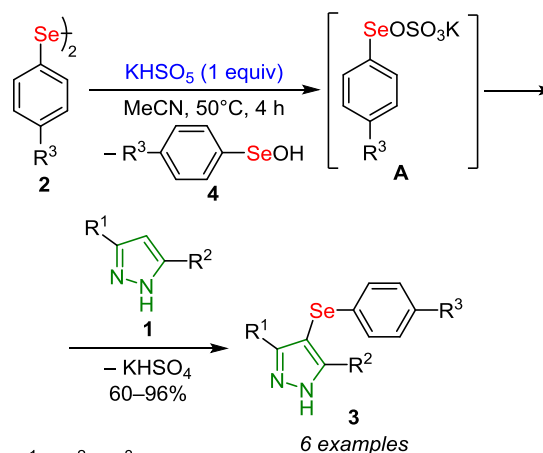
Двухкомпонентные реакции в синтезе 4-селанилпиразолов

Реакции функционализации связей $C(sp^2)-N$ в пиразолах широко используются химиками-синтетиками как универсальный инструмент диверсификации молекул. Исследования в этом направлении также проходят с учетом принципов зеленой химии, повышая тем самым экологичный потенциал предложенных методов.⁹

3,5-Замещенные пиразолы, являясь универсальными фармакофорными скелетами, имеют подвижный атом водорода в положении С-4, что весьма благоприятно для прямого селенирования. Причем дизайн новых 4-органилселанилпиразолов идет параллельно со скринингом фармакологической активности, с установлением влияния связи С–Se селена и гетероциклического ядра на биологическую активность.¹⁰

Разработан двухкомпонентный метод синтеза 4-арилселанил-1*H*-пиразолов **3** в условиях промотируемой оксоном ($KHSO_5$) реакции 1*H*-пиразола **1** с диарилдиселенидами **2** (схема 1).¹¹ Данная методика позволяет использовать широкий спектр диорганилдиселенидов, в том числе содержащих стерически затрудненные заместители. Следует отметить, что оксон, будучи коммерчески доступным, стабильным и нетоксичным окислителем, нашел широкое применение в синтезе азот-, кислород- и халькогенсодержащих гетероциклических систем,¹² что будет продемонстрировано далее. Высказано предположение,¹¹ что при взаимодействии диселенида **2** с пиразолами в условиях реакции происходит образование арилселанола **4** и электрофильного интермедиата **A**, который вступает в реакцию по положению С-4 пиразола **1** с образованием карбокатиона, стабилизированного селенорганической группой. Целевой продукт **3** образуется посредством элиминирования гидросульфата калия (схема 1).

Схема 1

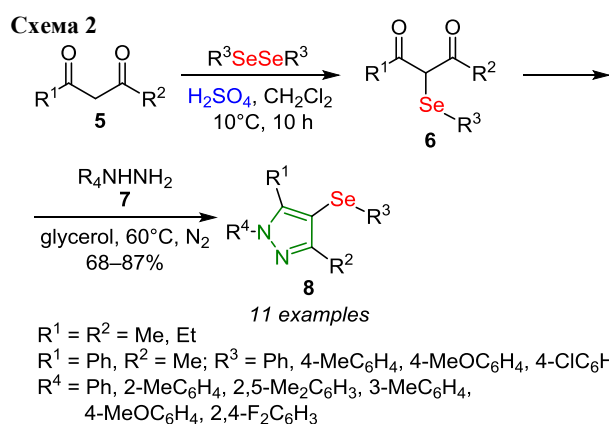


$R^1 = R^2 = R^3 = H$;
 $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe$; $R^1 = R^2 = H, R^3 = F$; $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H$;
 $R^1 = R^2 = Me, R^3 = OMe$; $R^1 = R^2 = Me, R^3 = F$

Другой эффективный метод синтеза 4-селанилпиразолов в условиях электрофильного замещения в пиразолах **1** при взаимодействии с диселенидами **2** заключается в использовании молекулярного йода в среде дихлорэтана в качестве инициатора реакции.¹³ Теми же учеными с учетом принципов зеленой химии разработана методика синтеза целевых азолов **3** в воде с использованием галоидных солей щелочных металлов NaBr, KCl или NaI в смеси с перекисью водорода в качестве окислителя.¹⁴ Не менее эффективным при прямом селенировании 1*H*-пиразолов и изоксазолов для конструирования азотных органилселанилгетеро-

циклов, является использование коммерчески доступного окислителя селектфлуора ((C₇H₁₄ClF₅N₂)²⁺(BF₄⁻)₂) с 1 экв. NaHCO₃ в среде ацетонитрила.¹⁵ Недавно Хи с сотр. предложили способ получения 4-замещенных селанил-1*H*-пиразолов **3** взаимодействием *N*-незамещенных пиразолов **1** с диорганилдиселенидами **2** на основе электрохимического кросс-дегидрирования.¹⁶

Удобным в препаративном плане является метод, основанный на использовании в качестве строительных блоков α -арилселанил-1,3-дикетонов **6** в конденсации по карбонильным группам с арилгидразинами **7**, содержащими электроноакцепторные и электронодонорные заместители, в среде глицерина в течение 2.5–5 ч.¹⁷ Синтез промежуточного соединения **6** осуществлен реакцией 1,3-дикарбонильных соединений **5** с диарилдиселенидом в присутствии H₂SO₄ (схема 2).

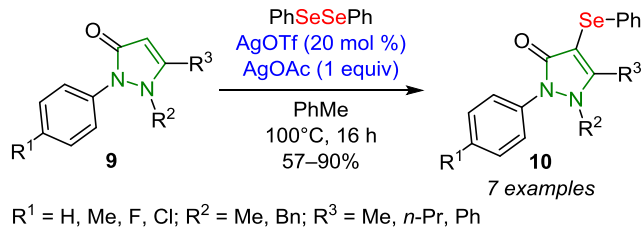


В литературе имеются два сообщения о комплексном изучении методом *in vivo* и *in silico* 3,5-диметил-1-фенил-4-(фенилселанил)-1*H*-пиразола (структура **8**, R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = Ph) при депрессивном болевом синдроме на стрептозотоциновой модели.^{18,19} Так как окислительный стресс вовлечен в патофизиологию нарушений центральной нервной системы, идея исследований заключалась в синтезе гибридной молекулы, содержащей пиразольный фрагмент (противовоспалительная активность) и атом селена (антиоксидантное действие), что генерирует взаимоусиливающий эффект в терапии депрессивного болевого синдрома. В продолжение исследований в группе Савеньяго проведены более масштабные исследования методом *in vivo* анксиолитической, антиаллодинической и антигипералгетической активности 3,5-диметил-1-фенил-4-(фенилселанил)-1*H*-пиразола в ответ на острый иммобилизационный стресс посредством модуляции окислительного стресса и нейроэндокринных реакций. Дополнительные исследования молекулы методом молекулярного докинга показали, что это соединение может взаимодействовать с активным участком глюкокортикоидного рецептора, а его антидепрессантоподобный эффект сопровождается снижением гипералгезии и механической аллодинии благодаря доказанному антиоксидантному действию.¹⁹

Разработана катализируемая серебром сайт-селективная функционализация по положению С-4 пиразо-

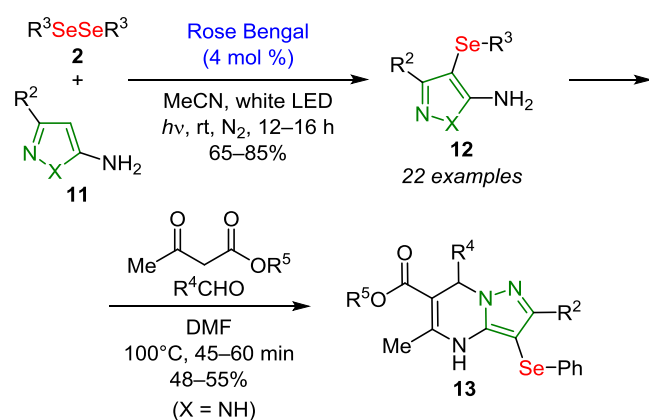
лонового цикла антипирина и его аналогов **9** посредством реакции селенирования дифенилдиселенидом с образованием продуктов **10** (схема 3). Следует отметить, что наличие объемных заместителей в положении С-5 пиразолонового цикла не снижало реакционной способности исходного соединения **9**.²⁰ Каталитическую активацию пиразолонов по положению С-4 в более мягких условиях можно осуществить в присутствии тандемных катализаторов DABCO–AgOAc в среде MeOH²¹ или KI–K₂S₂O₈ в MeCN.²²

Схема 3



Недавно предложен метод 4-С(sp²)-Н селенирования 5-аминопиразолов, 5-аминоизотиазолов и 5-амино-изоксазолов **11** без использования металлокатализаторов при облучении видимым светом (20 Вт) и в присутствии в качестве органофотокатализатора ксантенового красителя – бенгальского розового. Полученные селеноэфиры **12** с аминогруппой в азоловом цикле оказались удобными синтонами для конструирования 4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **13** в трехкомпонентной реакции дикарбонильных эфиров с ароматическими альдегидами по реакции Биджинелли (схема 4).²³

Схема 4



X = O, S, NR¹

R¹ = H, Me, Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2,6-Cl₂-4-F₃CC₆H₂

R² = H, *t*-Bu, Me, CN, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

R³ = *n*-Pr, Ph, Bn, 2-BrC₆H₄CH₂, 4-BrC₆H₄CH₂, 2-Br-5-MeOC₆H₃CH₂, 4-F₃CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

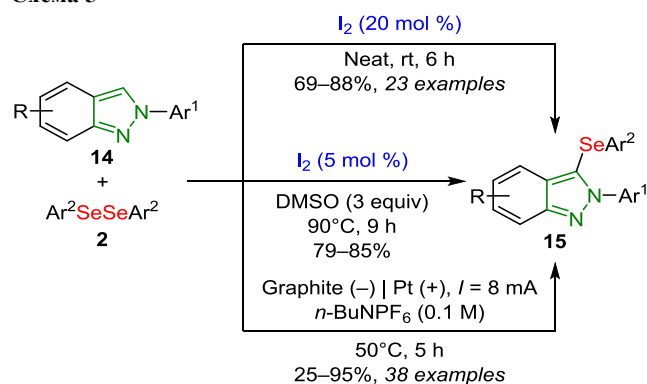
R⁴ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NCC₆H₄; R⁵ = Me, Et

Проведение реакции селенирования бензконденсированных пиразолов **14** в присутствии окислительной системы I₂–DMCO и при температуре 90°C приводило к продуктам **15** (3 примера).²⁴ Позднее Дей и Хайра

разработали катализируемое I_2 арилселанилирование по положению С-3 2*H*-индазола **14** с использованием диарилселенидов **2** при комнатной температуре в течение 6 ч при отсутствии растворителя (схема 5). В результате с высоким выходом (~80%) и селективностью получена библиотека 3-(арилселанил)-2*H*-индазолов **15** с широким набором различных функциональных групп в ароматических циклах.²⁵

Недавно предложена более эффективная методика синтеза библиотеки селенированных 2*H*-индазолов **15** без использования катализаторов, содержащих металлы и окислители, путем региоселективного электрохимического С–Н селенирования производных 2*H*-индазола **14** (схема 5).²⁶ Кроме того, имеются единичные примеры синтеза 3-(фенилселанил)-1*H*-индазола (**15**, R = Ar¹ = H, Ar² = Ph) с использованием оригинальных каталитических систем – NH₄I (выход 32%),²⁷ бис(трифторацетокси)иодбензола (PIFA) (выход 81%),²⁸ а также при активации реакции синим светом (21 Вт) в среде MeCN (выходы 81% и 65% в случае Ar² = Bn)²⁹ или при облучении синим светом в присутствии фотокатализатора бенгальского розового (выход 81%).³⁰

Схема 5



R = 5-OMe, 5-F, 5-Cl, 6-Me
 Ar¹ = Ph, 3-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-Cl-4-FC₆H₃, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CO₂Et, 1,3-benzodioxol-5-yl
 Ar² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

Атом-экономным способом получения 4-селанилпиразолов является реакция прямого дегидрогенативного кросс-сочетания 4-С(sp³)–Se пиразолонна **9a** с селенолами **16a,b** в присутствии каталитического количества хлорида железа(III) и молекулярного кислорода воздуха в качестве окислителя (схема 6).³¹ Очевидно, селенофенолы **16a,b** в окислительных условиях превращаются в диселениды **2** и далее реализуется кросс-сочетание по электрофильному механизму.

Имеется пример синтеза труднодоступных 4-(фенилселанил)пиразол-3(2*H*)-онов **19** на основе двухкомпонентной реакции селенофенола **16a** с гидразоновым производным **17** (схема 7). Селенофенол **16a** присоединяется к субстрату **17** по положениям 1 и 4 системы С=C–N=N– с образованием промежуточного соединения, селенсодержащего гидразона **18**, с последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии гидрида натрия.³²

Схема 6

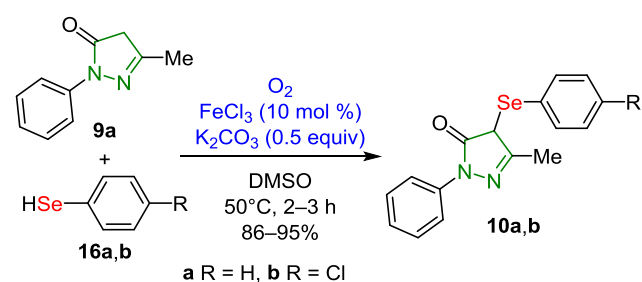
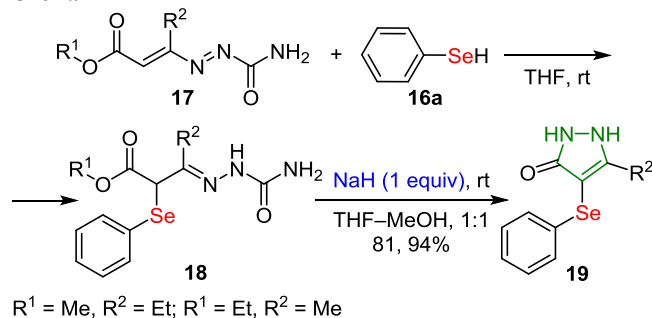


Схема 7

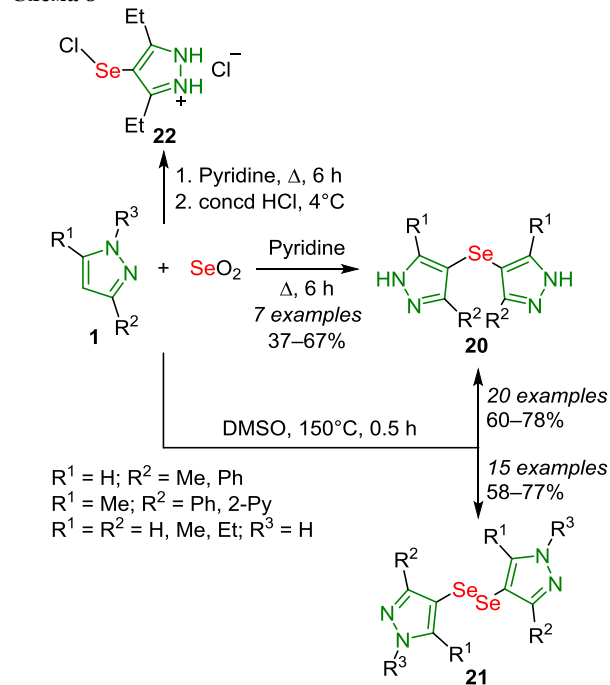


Синтез бис(пиразолил)селенидов

Важную роль в процессах связывания с мембрано-активными сайтами (рецепторами) играет строение биологически активных молекул. Известно, что моно- и биспиразолы, связанные сульфанильными мостиками, комплементарны с такими ферментами, как α -амилаза³³ и циклооксигеназа-2.³⁴

В 2010 г. был предложен однореакторный метод синтеза симметричных селанилзамещенных биспиразолов **20** реакцией 3- и 3,5-замещенных пиразолов **1** с диоксидом селена при кипячении в пиридине с выходом целевых гетероциклов **20** ~60% (схема 8).³⁵

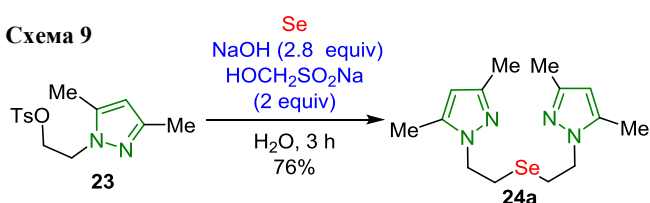
Схема 8



Полученные продукты **20** представляют практический интерес в качестве исходных лигандов в реакции комплексообразования с солями переходных металлов.³⁶ Более быстрым, но энергозатратным является метод конструирования селенированных биспиразолов **20** в ДМСО.³⁷ При использовании трехкратного избытка SeO_2 в разработанных условиях метод позволяет селективно получить биспиразольные диселениды **21**. Имеется единственный пример получения хлорида 4-хлорселанил-3,5-диэтил-1*H*-пиразол-2-ия **22** с исследованием его кристаллической структуры. Установлено, что этильные группы и фрагмент $\text{Se}-\text{Cl}$ принимают *цис*-конфигурацию с углом $\text{C}-\text{Se}-\text{Cl}$ 96.09° (схема 8).³⁸

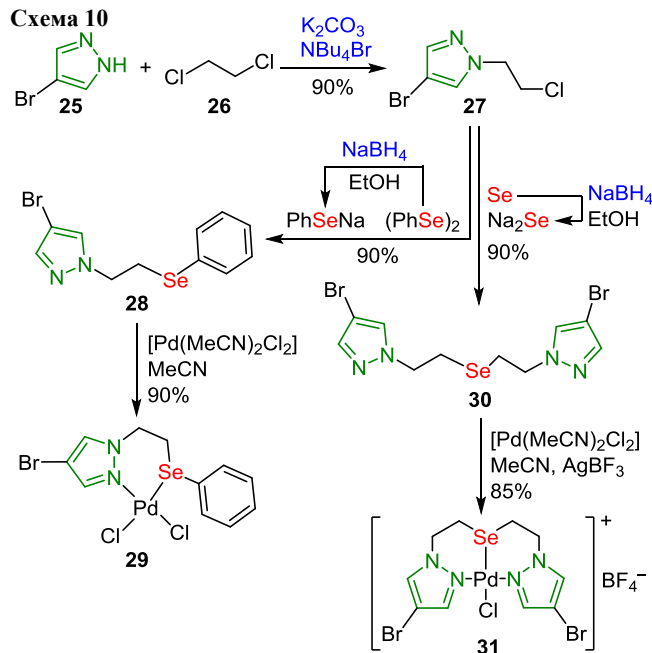
Биспиразольный селеноэфир **24a** с алкильным мостиком образуется взаимодействием тозилата пиразола **23** и селенида натрия, полученного *in situ* из ронгалита (гидроксиметансульфината натрия) и элементарного селена (схема 9).³⁹ Диорганилселенид **24a**, полученный при кипячении в колбе с обратным холодильником Na_2Se с 1-(2-бромэтил)-1*H*-пиразолом (**32a**) в смеси $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, испытан в качестве полидентатного лиганда по отношению к ионам $\text{Pd}(\text{II})$, $\text{Au}(\text{I})$ и $\text{Ag}(\text{I})$ в молярном соотношении 1:1.⁴⁰

Схема 9



Многостадийный синтез моно- и бис(пиразолил)-этилселенидов **28** и **30** предложен реакцией полученного на первой стадии 4-бром-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразола (**27**) с образующимся *in situ* PhSeNa или Na_2Se (схема 10). Стабильные комплексы $\text{Pd}(\text{II})$ **29** и **31** с синтези-

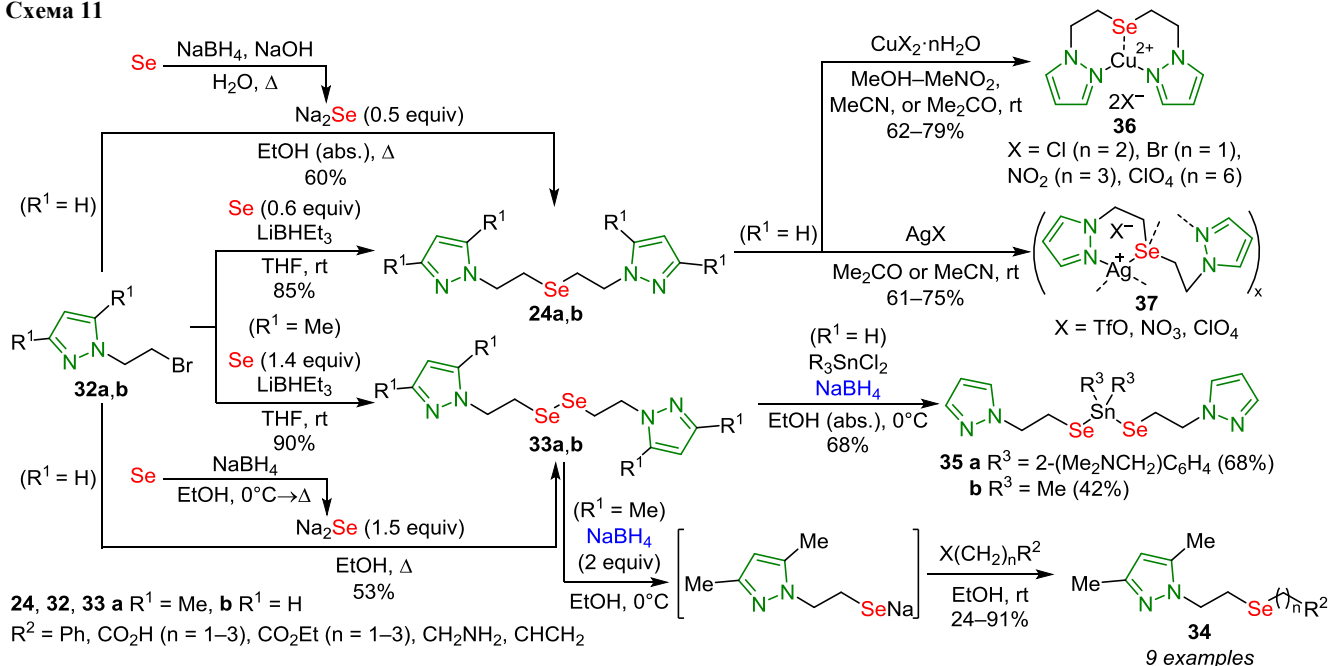
Схема 10



рованными лигандами **28** и **30** продемонстрировали высокую каталитическую активность в реакции сочетания Сузуки–Мияуры без дополнительного использования фосфиновых лигандов.⁴¹

Исходя из 1-(2-бромэтил)-1*H*-пиразолов **32a,b** осуществлен синтез ряда низкомолекулярных селеноорганических моно- и биспиразолов **24**, **33** и **34**, имитирующих активность глутатионпероксидазы (GPx). Причем 1,2-бис-[2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)этил]диселан (**33a**) подвергался восстановительному разрыву связи $\text{Se}-\text{Se}$ боргидридом натрия в этанольном растворе с последующей обработкой *in situ* различными органическими галогенсодержащими соединениями с образованием ряда моноселенидов **34** (схема 11). Оценка GPx-

Схема 11

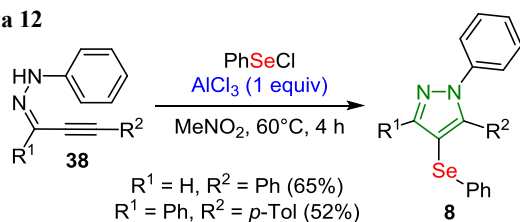


подобной активности с помощью спектроскопии ЯМР $^{77}\text{Se}(\text{H})$ показала, что лидером является моноселенид **34**, содержащий в молекуле фрагмент CH_2NH_2 , вследствие высокого индуктивного эффекта, который способствует образованию селеноксида.⁴² С целью усиления антипролиферативной активности в отношении клеточной линии C26 (карциномы толстой кишки) были получены оловоорганические комплексы **35** путем внедрения олова в связь Se–Se биспиразола **33b**.⁴³ Также проведено изучение комплексообразующей способности бис(пиразолил)селенида **24b** в отношении ионов Cu(II) и Ag(I).⁴⁴ Рентгеноструктурные исследования монокристаллов комплексов Cu(II) **36** показали, что лиганды формируют тридентатное хелатирование катиона металла атомами N/Se/N фрагмента $(\text{NNCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Se}$, в то время как в комплексах Ag(I) **37** образуется мостиковый тетраэвализующий фрагмент одномерных полимерных цепей катионов (схема 11).

Синтез 4-селенированных азолов гетероциклизацией α,β -алкиновых гидразонов или оксимов

Разработан оригинальный метод синтеза 4-селенированных пиразолов **8** посредством промотируемой хлоридом алюминия электрофильной циклизации α,β -алкиновых гидразонов **38** с фенилселанилхлоридом в среде нитрометана (схема 12). Присоединение по тройной связи PhSeCl сопровождается циклизацией в 4-селанилпиразол посредством элиминирования HCl . В итоге метод позволяет конструировать в одну препаративную стадию высокофункционализированные пиразолы, в том числе 4-халькогенилированные производные лекарственного препарата целекоксиба.⁴⁵

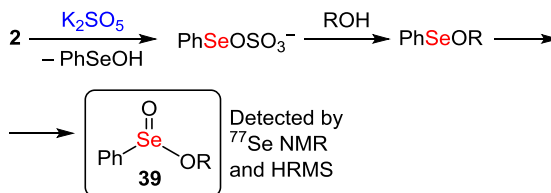
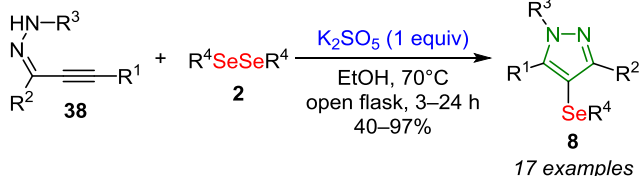
Схема 12



Аналогично циклоконденсация α,β -алкинилгидразонов **38** с диорганилдиселенидами **2** в присутствии промотора оксона (KHSO_5) селективно приводит к 4-органилселанил-1*H*-пиразолам **8** с выходами до 97% (схема 13). Дополнительно были проведены эксперименты, подтверждающие образование электрофильных форм селена $\text{PhSe}^+\text{OMe}(\text{Et})^-$ *in situ* в результате реакции диорганилдиселенидов **2** с оксоном в MeOH или EtOH. Полученные метил(этил)бензоселенилаты **39** были зафиксированы спектроскопией ЯМР ^{77}Se и масс-спектрометрией высокого разрешения.⁴⁶

Синтез 4-органилселанилизоксазолов **41** проходит в более мягких условиях (комнатная температура, короткий промежуток времени) и без металлосодержащих катализаторов. Метод синтеза базируется на электрофильной внутримолекулярной циклизации α,β -алкино-

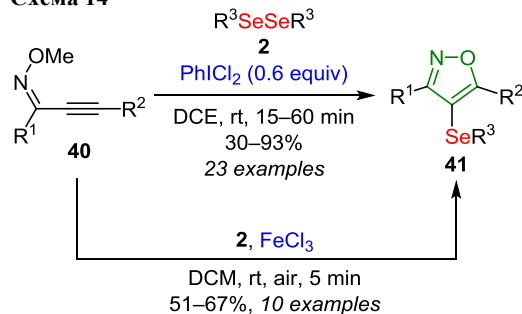
Схема 13



$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 2,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = n\text{-Bu}; \text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$
 $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}; \text{R}^1 = n\text{-Bu}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$
 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^2 = n\text{-Bu}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$

вых оксимов **40** с (дихлоридо)бензолом и органилдиселенидами **2** (схема 14). Предполагалось, что ключевой стадией вероятного механизма является образование электрофильного селенилхлорида R^3SeCl , который генерируется *in situ* в результате реакции PhICl_2 и диселенидов **2**.⁴⁷ Использование в качестве промотора безводного FeCl_3 позволило сократить время реакции до 5 мин, при этом выходы целевых 4-органилселанилизоксазолов **41** составили 51–67% (схема 14).⁴⁸

Схема 14

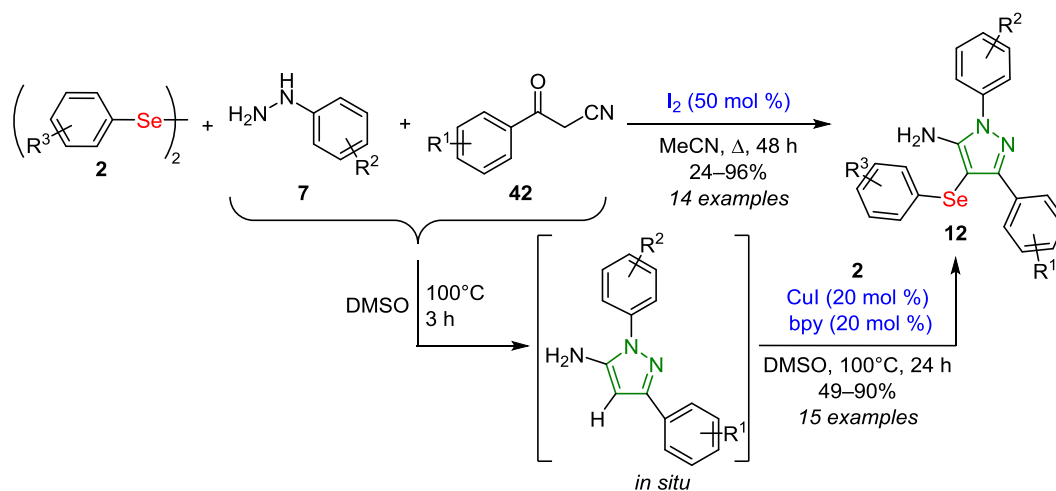


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2(3,4)\text{-MeOC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{cyclopropyl}; \text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9;$
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2\text{-thienyl}; \text{R}^1 = 2(3)\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{Ph};$
 $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^1 = 2\text{-furyl}, \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^1 = t\text{-Bu}, \text{R}^2 = \text{Ph};$
 $\text{R}^1 = t\text{-Bu}, \text{R}^2 = n\text{-Bu}; \text{R}^3 = i\text{-Pr}, \text{Ph}, 4\text{-}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 2\text{-thienyl}$

Многокомпонентные реакции в синтезе 4-селанилпиразолов

Использование однореакторной многокомпонентной сборки селеновых реагентов и гидразинов в синтезе селанилазолов является препаративно удобным и атом-экономным способом формирования связей C–Se с азоловыми скаффолдами. При этом в многокомпонентных реакциях (МКР) все большее применение

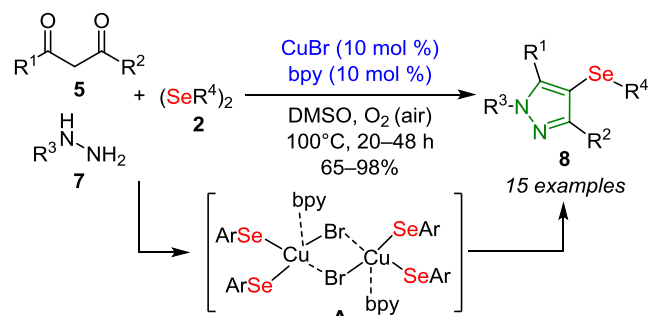
Схема 15



находит элементарный иод в качестве катализатора или промотора ввиду его дешевизны, доступности и безопасности для окружающей среды.⁴⁹ Так, катализируемая иодом однореакторная МКР бензоилацетонитрилов **42**, арилгидразинов **7** и диарилдиселенидов **2** селективно приводит к образованию 5-амино-4-(арилселанил)-1*H*-пиразолов **12** с выходами до 96% в течение 48 ч (схема 15).⁵⁰ Альтернативный метод синтеза целевых гетероциклов **12** на основе бензоилацетонитрилов **42** в условиях МКР заключается в синтезе *in situ* 1,3-дифенил-1*H*-пиразол-5-амина с последующим добавлением диселенидов **2** и каталитической системы CuI–2,2'-бипиридин (bpy) в среде ДМСО.⁵¹ Полученные 5-амино-4-(арилселанил)-1*H*-пиразолы **12** в опытах *in vitro* проявляли антиоксидантную активность, а именно ингибировали перекисное окисление линолевой кислоты и связывали радикалы на модели катион-радикала 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиоэолин-6-сульфокислоты).⁵¹

Для конструирования пиразольного каркаса **8** в реакции циклоконденсации гидразинов **7** использовали 1,3-дикетоны **5**.⁵² Так, синтез целевых 4-селанил-1*H*-пиразолов **8** протекает в условиях многокомпонентной реакции диорганодиселенидов **2**, 1,3-дикетонов **5** и гидразинов **7** в присутствии гомогенной каталитической системы Cu(I)Br–bpy и кислорода воздуха в качестве окислителя (схема 16). Предполагалось, что

Схема 16

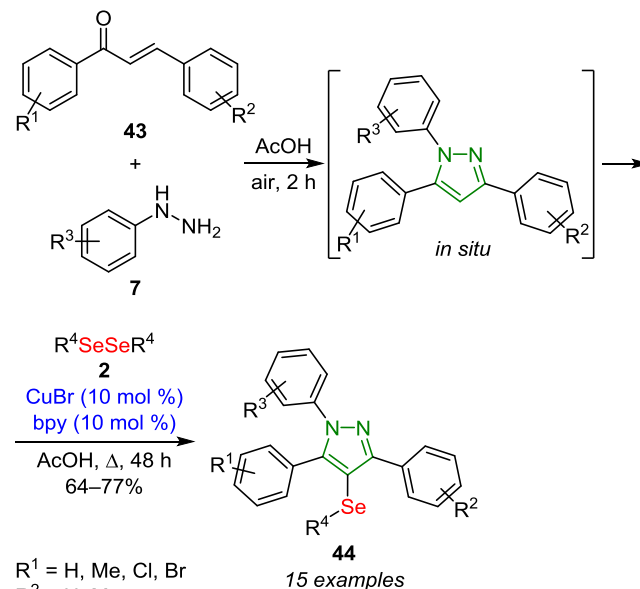


R¹ = R² = Me, Et, *t*-Bu, Ph; R¹ = Ph, R² = Me
 R³ = H, Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃, 2,4-F₂C₆H₃
 R⁴ = *n*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2,4,6-Me₃C₆H₂,
 3-F₃CC₆H₄, 4-ClC₆H₄

роль катализатора заключается в активации диорганодиселенида **2** с образованием тетраординированного Cu(III)-интермедиата **A**.⁵²

Следует отметить, что данный тандемный катализатор оказался эффективным в однореакторной МКР диорганодиселенидов **2**, арилгидразинов **7** и халконов **43**, что и привело к образованию труднодоступных 1,3,5-триарил-4-(органиселанил)пиразолов **44** в мягких условиях (схема 17).⁵³

Схема 17



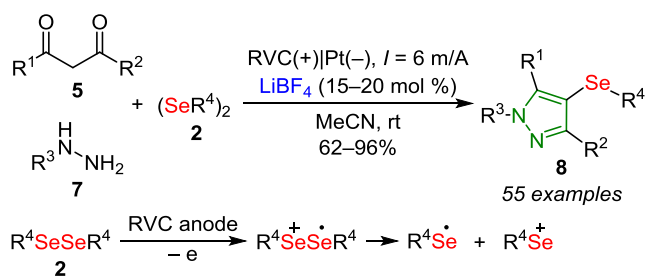
R¹ = H, Me, Cl, Br
 R² = H, Me
 R³ = H, 2-Me, 2,4-Me₂, 2,4-Cl₂, 2,4-F₂; R⁴ = *n*-Bu, Ph,
 2,4,6-Me₃C₆H₂, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-F₃CC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Применение гетерогенных катализаторов в условиях МКР приводит к очевидным преимуществам, таким как сокращение отходов и повышение безопасности процесса, стабильность, возможность восстановления и повторного использования в каталитическом цикле.⁵⁴ Так, показана высокая каталитическая активность гетерогенного катализатора на основе иммобилизованных ионов Cu²⁺ на альгинатных микросферах (Alg–Cu²⁺) в условиях однореакторного синтеза производных 4-селанил-1*H*-пиразолов **8**.⁵⁵ Следует отметить, что

катализатор Alg-Cu^{2+} сохранял каталитическую активность после пяти последовательных циклов. Использование в аналогичной циклоконденсации и реакции селенирования связи C–H бесхлорного окислителя оксона в среде уксусной кислоты позволяет сократить время реакции до 30 мин.⁵⁶

Более экологически чистым способом получения 4-селанилпиразолов в отсутствие металлических катализаторов и химических окислителей является проведение электрохимической реакции на поверхности электродов, а именно использование в качестве анода сетчатого стеклоглерида (RVC), в качестве катода – платиновой пластины, и в качестве электролита – LiBF_4 в MeCN, при комнатной температуре в течение 9 ч. Так, предложен синтез 4-селанил-1*H*-пиразолов **8**, основанный на МКР 1,3-дикетон**5**, гидразинов **7** и диселенидов **2** под действием электрохимической активации (схема 18).^{57,58} Согласно предложенному механизму, первоначально диселенид **2** на поверхности анода окисляется до свободнорадикального катиона, который распадается на радикал и катион фенилселена (схема 18).⁵⁸

Схема 18



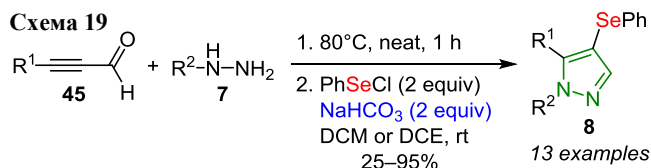
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^1 = i\text{-Pr}, \text{R}^2 = \text{Me}$

$\text{R}^3 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

$\text{R}^4 = \text{Me}, \text{Bn}, \text{Ph}, 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,6,4\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{COC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1\text{-naphthyl}$

Трехкомпонентный синтез 4-(фенилселанил)пиразолов **8**, содержащих объемные ферроцильные группы, а также электронодонорные и электроноакцепторные группы в ароматических циклах, осуществлен реакцией α,β -алкиновых альдегидов **45** с гидразинами **7** и избытком фенилселанилхлорида (схема 19). Очевидно, на первом этапе взаимодействуют α,β -алкиновые альдегиды **45** и гидразины **7** при нагревании с образованием *in situ* ацетиленовых гидразонов с последующей циклизацией. Далее функционализация проходит по положению 4 пиразола. На последней стадии добавляется селенид при комнатной температуре.⁵⁹

Схема 19



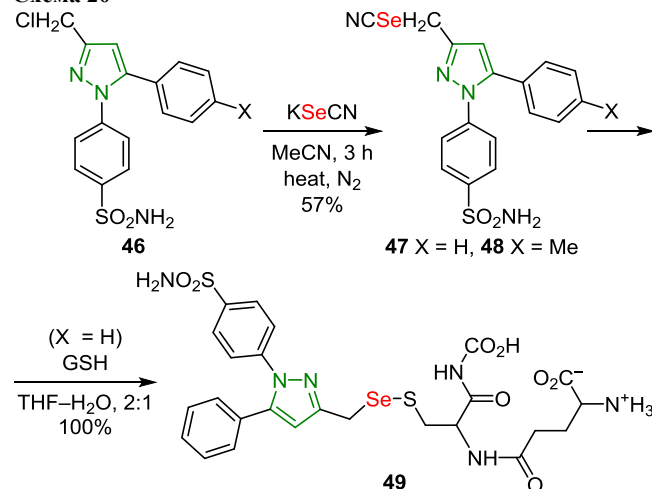
$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{ferrocenyl}$

$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-4-F-C}_6\text{H}_3, 2,5\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Синтез 3-селанил- и 5-(селанил(метил))азолов

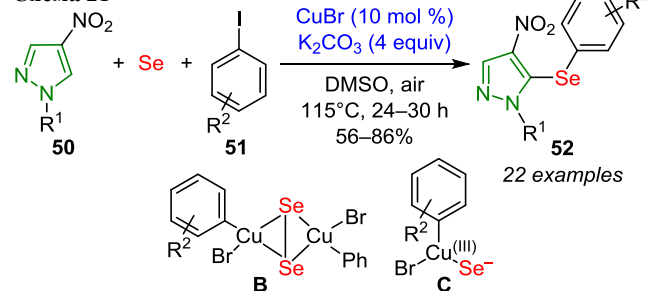
В группе Десаи осуществлен синтез селенококсиба-1 (**47**)⁶⁰ и селенококсиба-2 (**48**)⁶¹ модификацией молекул аналогов противовоспалительного препарата цефекоксиба **46** путем введения селеноцианатного фрагмента в положение С-3 пиразольного цикла (схема 20). Первичный скрининг противоопухолевой активности методом *in vitro* в отношении клеточных линий рака предстательной железы РАИИ и РС-3М показал значительное превосходство селенококсиба-1 (**47**) по сравнению с цефекоксибом. Следует так же отметить, что селенококсиб-1 (**47**) дозозависимо индуцировал апоптоз в клетках РАИИ.⁶⁰ Функционализация молекулы селенококсиба-1 (**47**) реакцией с глутатионом (GSH) в смеси ТГФ– H_2O , 2:1 позволила получить селенсодержащий селенококсиб-1-GSH (**49**), проявляющий индукцию апоптоза клеточных линий меланом с остановкой клеток в фазе G0–G1 клеточного цикла посредством одновременного ингибирования сигнальных путей ЦОГ-2 и PI3K/Akt.⁶²

Схема 20



Синтез несимметричных 5-селанилпиразолов **52** предложен на основе одnoreакторного катализируемого CuBr прямого C–H арилселенирования 4-нитропиразолов с использованием элементарного Se и арилйодидов **51** (схема 21).⁶³ Сделано предположение об

Схема 21

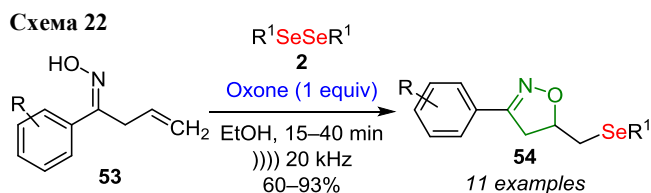


$\text{R}^1 = n\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}, (\text{CH}_2)_3\text{Ph}$

$\text{R}^2 = 2\text{-Me}, 2\text{-Br}, 2\text{-F}, 2\text{-CO}_2\text{Me}, 3\text{-Me}, 3\text{-CF}_3, 3\text{-F}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-Me}, 4\text{-Et}, 4\text{-CF}_3, 4\text{-F}, 4\text{-Br}, 4\text{-Cl}, 4\text{-OMe}$

образовании в каталитическом цикле двух возможных интермедиатов: медно-селенового комплекса квадратной плоской формы **В** или моноселенидного аниона **С**.

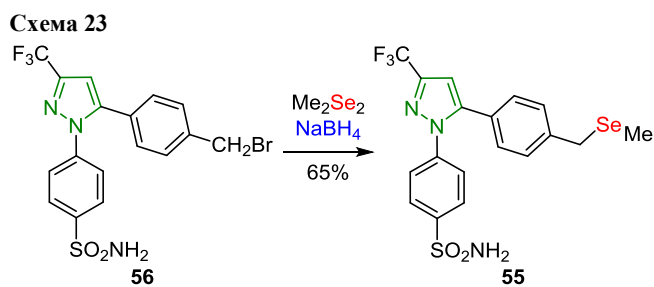
Использование ультразвукового облучения в сочетании с промотором оксоном позволило осуществить направленный синтез 5-метилселанил-4,5-дигидроизоксазолов **54**.⁶⁴ Методика базируется на реакции радикальной циклизации ненасыщенных оксимов **53** с диселенидами **2** с формированием метилселенидного фрагмента в положении С-5 изоксазольного цикла (схема 22). Ключевой стадией реакции является инициируемое ультразвуком гомолитическое расщепление HOOSO_3K , приводящее к образованию сульфатного ($\cdot\text{OSO}_3\text{K}$) и гидроксильного ($\cdot\text{OH}$) радикалов.



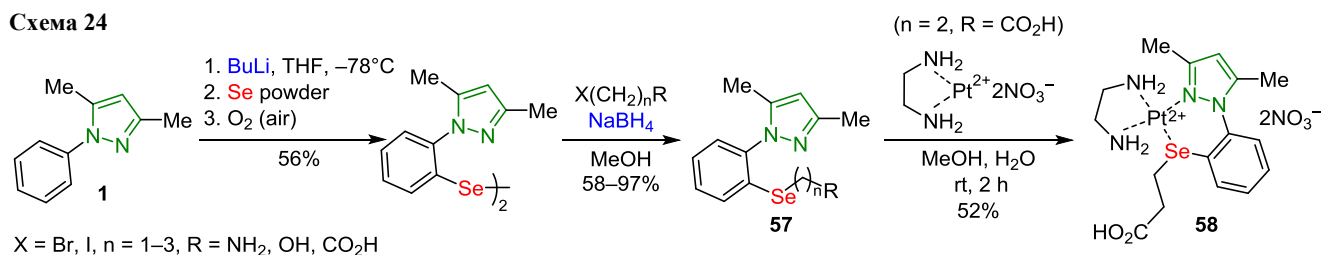
$\text{R} = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-Cl}, 4\text{-F}, 2\text{-naphthyl}$
 $\text{R}^1 = n\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-naphthyl}$

Селенирование пиразолов через фениленовые мостики

В продолжение исследований введения атома Se в структуру целекоксиба (селективного ингибитора циклооксигеназы ЦОГ-2) с целью усиления противовоспалительной активности был разработан метод синтеза селенококсиба-3 (**55**) путем замены метильной группы в *para*-положении 5-фенилгруппы на метилселенометиленовый фрагмент (схема 23). С этой целью был использован бромид **56**, который подвергался нуклеофильному селенированию под действием системы $\text{NaBH}_4\text{--Me}_2\text{Se}_2$.



Тестирование ингибирующей активности селенококсиба-2 (**48**) и селенококсиба-3 (**55**) методом *in vitro*

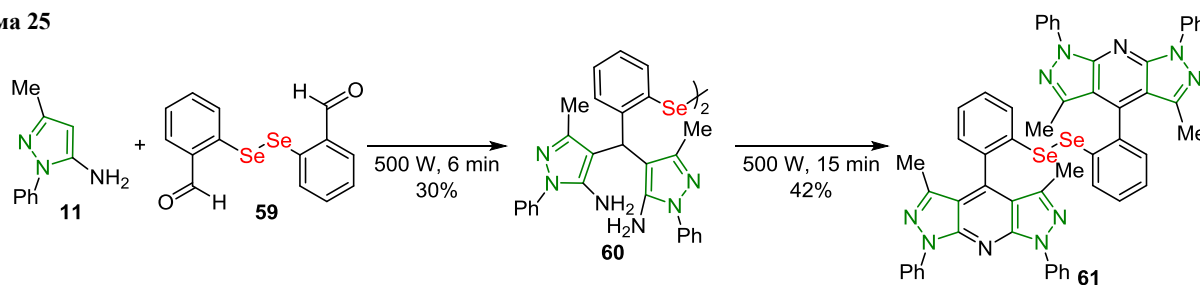


в отношении очищенной ЦОГ-2 человека показало, что наиболее выраженные противовоспалительные свойства проявлял селенококсиб-2 (**48**) (K_1 0.73 мкМ), в то время как противовоспалительная активность целекоксиба и селенококсиба-3 (**55**) была приблизительно одинаковой (K_1 2.3 и 2.4 мкМ соответственно). При этом дополнительные эксперименты для этих соединений в отношении овечьей циклооксигеназы ЦОГ-1 не показали зависящего от времени ингибирующего действия. Следует добавить, что соединение-лидер – селенококсиб-2 (**48**) – также ингибировало липополисахарид-индуцированную активацию фактора NF-κB в макрофагах RAW264.7 и клетках костного мозга мышей, в то время как селенококсиб-3 (**55**) не проявлял какого-либо заметного ингибирования.⁶¹ Напротив, недавно проведенные *in vivo* исследования продемонстрировали выраженную эффективность селенококсиба-3 (**55**), по сравнению с целекоксибом, при терапии язвенного колита, относящегося к тяжелым формам хронического воспалительного заболевания.⁶⁵

Джейн с сотр. осуществили направленный двустадийный синтез ряда 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)фенилселенидов **57**, потенциально обладающих GPx-подобной повышенной каталитической активностью, с использованием перекиси водорода в качестве субстрата и дитиотреитола в качестве тиолового кофактора. При этом соединением-лидером GPx-подобной активности стал моноселенид **57**, содержащий пропиламиноновый фрагмент в концевом положении у атома селена (схема 24).⁶⁶ Далее селендиметилпиразолы **57** были использованы в качестве лигандов в синтезе водорастворимых комплексов Pt(II). Первичный скрининг цитотоксической активности показал, что наибольшую активность, соизмеримую с активностью препарата сравнения цисплатина, проявил комплекс **58** в отношении клеточной линии рака мочевого пузыря T24. Между тем комплекс **58** не проявил активности в отношении клеточных линий HT29, Colo205 и A2780.⁶⁷

Синтез нового хемосенсора, чувствительного к гипохлориту, получен на основе двустадийной реакции при микроволновом облучении без катализатора и растворителя. На первой стадии реакции 5-амино-3-метил-1-фенил-1H-пиразол (**11**) взаимодействует с бис-(2-формилфенил)диселенидом (**59**) с образованием промежуточного соединения **60**, которое далее подвергается внутримолекулярной циклизации с получением димерного бисселенидопиразолопиридинового зонда **61**, приводящего к увеличению интенсивности флуоресценции в присутствии NaOCl примерно в 180 раз по сравнению с экспериментами в присутствии

Схема 25



других активных форм кислорода KO_2 , H_2O_2 , $t\text{-BuOOH}$, OH^\cdot , $t\text{-BuO}^\cdot$ (схема 25).⁶⁸

В обзоре представлены тенденции зеленого синтеза азолов, связанных с селеноорганическими группами в различных положениях азольного цикла. Среди экологических подходов к синтезу целевых селанилазетероциклов в первую очередь следует выделить использование методологий каталитических и многокомпонентных реакций. Для формирования пиразольных или изоксазольных циклов наиболее рациональным способом является гетероциклизация по группам $\text{C}=\text{O}$ 1,3-дикетонных и α,β -алкиналей с гидразинами или гидроксилaminaми. В качестве селенирующего реагента наиболее часто используются органодиселениды, отличающиеся коммерческой доступностью, стабильностью и лабильностью связи $\text{Se}-\text{Se}$, расщепление которой, в зависимости от активаторов, дают нуклеофильные (RSe^-), электрофильные (RSe^+) или радикальные (RSe^\cdot) интермедиаты. На сегодняшний день синтезирована обширная библиотека селанилазолов с использованием классических катализаторов на основе кислот и оснований Льюиса, tandemных систем $\text{CuHal}-\text{bpy}$, стабильного окислителя оксона, а также с использованием сочетания катализа с ультразвуковым или микроволновым излучением. Особый интерес представляют инновационные подходы, основанные на использовании органо-, фото- и электрокатализа, обеспечивающие окисление в мягких условиях, а простота светоизлучающих, электрохимических, микроволновых и ультразвуковых установок делает разработанные методы легко воспроизводимыми. Показана структурная уникальность селеносодержащих азоловых скаффолдов, заключающаяся в сочетании двух фармакофорных фрагментов, ответственных за антиоксидантную и противовоспалительную активность, что открывает путь к дизайну многофункциональных лекарственных агентов.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра РАН (FMRS-2022-0074 и FMRS-2022-0079) при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (СП-1691.2022.4) и Минобрнауки России (ФЦП № 2021-0291-ФП5-0001).

Список литературы

- Guo, T.; Li, Z.; Bi, L.; Fan, L.; Zhang, P. *Tetrahedron* **2022**, *112*, 132752.
- (a) Rocha, J. B. T.; Piccoli, B. C.; Oliveira, C. S. *ARKIVOC* **2017**, (ii), 457. (b) Shaaban, S.; Zarrouk, A.; Vervandier-Fasseu, D.; Al-Faiyz, Y. S.; El-Sawy, H.; Althagafi, I.; Andreoletti, P.; Cherkaoui-Malki, M. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14*, 103051.
- Tiekink, E. R. T. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *443*, 214031.
- (a) *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*; Jain, V. K.; Priyadarsini, K. I., Eds.; The Royal Society of Chemistry: London, 2018. (b) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*; Springer Nature: Cham, 2018, p. 99. (c) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardao, E. J.; Santi, C. *Molecules* **2022**, *27*, 1597. (d) Kundu, D. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 6682. (e) Barchielli, G.; Capperucci, A.; Tanini, D. *Antioxidants* **2022**, *11*, 251. (f) Chuai, H.; Zhang, S.-Q.; Bai, H.; Li, J.; Wang, Y.; Sun, J.; Wen, E.; Zhang, J.; Xin, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*, 113621.
- www.scopus.com
- Ertl, P.; Jelfs, S.; Mühlbacher, J.; Schuffenhauer, A.; Selzer, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4568.
- Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 8699.
- (a) Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Ibragimov, A. G. In *N-Heterocycles. Synthesis and Biological Evaluation*; Ameta, K. L.; Kant, R.; Penoni, A.; Maspero, A.; Scapinello, L., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2022, p. 275. (b) Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Ibragimov, A. G. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 1653.
- Akulov, A. A.; Varaksin, M. V.; Mampuy, P.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Maes, B. U. W. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 297.
- Penteado, F.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *26*, 100372.
- Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Perin, G.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4242.
- Goulart, H. A.; Araujo, D. R.; Penteado, F.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardao, E. J. *Molecules* **2021**, *26*, 7523.
- Wang, J.; Liu, Y.; Yan, J. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 13684.
- Fang, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Yan, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, e4921.
- Belladonna, A. L.; Cervo, R.; Alves, D.; Barcellos, T.; Cargnelutti, R.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152035.
- Yi, R.-N.; Wu, Z.-L.; Ouyang, W.-T.; Wang, W.-F.; He, W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *77*, 153257.
- Nascimento, J. E. R.; de Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 1533.
- Birmann, P. T.; Casaril, A. M.; Hartwig, D.; Jacob, R. G.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Savegnago, L. *Brain Res.* **2020**, *1741*, 146880.

19. Birmann, P. T.; Domingues, M.; Casaril, A. M.; Hartwig, D.; Jacob, R. G.; Savegnago, L. *Behav. Brain Res.* **2021**, 396, 112874.
20. Ma, W.; Dong, H.; Wang, D.; Ackermann, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 966.
21. Thupuyai, A.; Pimpasri, C.; Yotphan, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 424.
22. Kittikool, T.; Yotphan, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 961.
23. Ali, D.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 1230.
24. Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 11854.
25. Dey, A.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14904.
26. Lin, S.; Cheng, X.; Hasimujiang, B.; Xu, Z.; Li, F.; Ruan, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 117.
27. Bettanin, L.; Saba, S.; Doerner, C. V.; Franco, M. S.; Godoi, M.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2018**, 74, 3971.
28. Song, Z.; Ding, C.; Wang, S.; Dai, Q.; Sheng, Y.; Zheng, Z.; Liang, G. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1847.
29. Liu, J.; Tian, M.; Li, Y.; Shan, X.; Li, A.; Lu, K.; Fagnoni, M.; Protti, S.; Zhao, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7358.
30. Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 880.
31. Huang, L.-S.; Han, D.-Y.; Xu, D.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4016.
32. Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Mantellini, F.; Marini, F.; Nicolini, S.; Sternativo, S.; Tiecco, M. *Synlett* **2009**, 1118.
33. Akhmetova, V. R.; Akhmediev, N. S.; Zainullin, R. A.; Khayrullina, V. R.; Mescheryakova, E. S.; Glushkova, N. A. *Can. J. Chem.* **2020**, 98, 725.
34. (a) Akhmediev, N. S.; Mescheryakova, E. S.; Khairullina, V. R.; Akhmetova, V. R.; Ibragimov, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 473. (b) Akhmediev, N. S.; Mescheryakova, E. S.; Akhmetova, V. R.; Khairullina, V. R.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1228, 129734.
35. Seredyuk, M.; Fritsky, I. O.; Krämer, R.; Kozłowski, H.; Haukka, M.; Gütllich, P. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8772.
36. (a) Seredyuk, M.; Haukka, M.; Fritsky, I. O.; Kozłowski, H.; Krämer, R.; Pavlenko, V. A.; Gütllich, P. *Dalton Trans.* **2007**, 3183. (b) Seredyuk, M.; Haukka, M.; Pavlenko, V. A.; Fritsky, I. O. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, E65, m1396.
37. Kour, J.; Khajuria, P.; Verma, P. K.; Kapoor, N.; Kumar, A.; Sawant, S. D. *ACS Omega* **2022**, 7, 13000.
38. Seredyuk, M.; Znovjyuk, K. O.; Sliva, T. Yu.; Haukka, M.; Fritsky, I. O. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2011**, E67, o3083.
39. Potapov, A. S.; Chernova, N. P.; Ogorodnikov, V. D.; Petrenko, T. V.; Khlebnikov, A. I. *Sci. World J.* **2014**, 578762.
40. Pop, A.; Rosca, D.; Mitea, R.; Silvestru, A. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, 405, 235.
41. Sharma, K. N.; Joshi, H.; Singh, V. V.; Singh, P.; Singh, A. K. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 3908.
42. Hodage, A. S.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2992.
43. Popa, R. A.; Licarete, E.; Banciu, M.; Silvestru, A. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, 32, e4252.
44. Popa, R. A.; Lippolis, V.; Silvestru, A. *Inorg. Chim. Acta* **2021**, 520, 120272.
45. Yu, X.; Shang, Y.-Z.; Cheng, Y.-F.; Tian, J.; Niu, Y.; Gao, W.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 1806.
46. Perin, G.; Nobre, P. C.; Mailahn, D. H.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardao, E. J.; Santi, C.; Roehrs, J. A. *Synthesis* **2019**, 51, 2293.
47. Yu, Z.; Zhang, D.; Li, X.; Zhang, B.; Yang, Z.; Qian, Y.; Du, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 3015.
48. Speranca, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1630.
49. Ren, Y.-M.; Cai, C.; Yang, R.-C. *RSC Adv.* **2013**, 3, 7182.
50. Pires, C. S.; de Oliveira, D. H.; Pontel, M. R. B.; Kazmierczak, J. C.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 2789.
51. Jacob, R. G.; Hartwig, D.; Nascimento, J. E. R.; Abib, P. B.; Ebersol, C. P.; Nunes, P. P. P.; Birmann, P. T.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2022**, 103, 153992.
52. Oliveira, D. H.; Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4041.
53. de Aquino, T. F. B.; Seidel, J. P.; de Oliveira, D. H.; do Nascimento, J. E. R.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Schumacher, R. F.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 4090.
54. Bosica, G.; Abdilla, R. *Catalysts* **2022**, 12, 725.
55. Souza, J. F.; de Aquino, T. F. B.; Nascimento, J. E. R.; Jacob, R. G.; Fajardo, A. R. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, 10, 3918.
56. Jacob, R. G.; de Oliveira, D. H.; Peglow, T. J.; Nascimento, J. E. R.; Bartz, R. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 2144.
57. Han, Y.; Cui, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 2929.
58. Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, 23, 3950.
59. Zora, M.; Demirci, D.; Kivrak, A.; Kelgokmen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 993.
60. Desai, D.; Sinha, I.; Null, K.; Wolter, W.; Suckow, M. A.; King, T.; Amin, S.; Sinha, R. *Int. J. Cancer* **2010**, 127, 230.
61. Desai, D.; Kaushal, N.; Gandhi, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Chen, G.; Vunta, H.; El-Bayoumy, K.; Amin, S.; Prabhu, K. S. *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, 188, 446.
62. Gowda, R.; Madhunapantula, S. R. V.; Desai, D.; Amin, S.; Robertson, G. P. *Mol. Cancer Ther.* **2013**, 12, 3.
63. Jakubczyk, M.; Mkrtchyan, S.; Madura, I. D.; Marek, P. H.; Iaroshenko, V. O. *RSC Adv.* **2019**, 9, 25368.
64. Araujo, D. R.; Lima, Y. R.; Barcellos, A. M.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Perin, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 586.
65. Kaur, R.; Desai, D.; Amin, S.; Raza, K.; Bhalla, A.; Yadav, P.; Kaushal, N. *Mol. Cell. Biochem.* **2022**. DOI: 10.1007/s11010-022-04532-y.
66. Hodage, A. S.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, 187, 1419.
67. Chopade, S. M.; Phadnis, P. P.; Hodage, A. S.; Wadawale, A.; Jain, V. K. *Inorg. Chim. Acta* **2015**, 427, 72.
68. Kim, Y.; Choi, M.; Manjare, S. T.; Jon, S.; Churchill, D. G. *RSC Adv.* **2016**, 6, 32013.