

**А.В. Лаптев**  
аспирант,  
**А.Ю. Лукин**  
ассистент,  
**А.А. Ходонов**  
профессор,  
кафедра Биотехнологии  
МИТХТ им. М.В. Ломоносова

## СИНТЕЗ АНАЛОГОВ РЕТИНАЛЯ РЯДА СПИРОПИРАНОВ, ИЗУЧЕНИЕ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С БАКТЕРИООПСИНОМ ИЗ *H. salinarum*

УДК 547.381.057

**П**оказана возможность создания аналогов ретиналя, у которых триметилциклогексеновое кольцо молекулы ретиналя замещено на спиропирановый фрагмент. Исследован процесс взаимодействия синтезированных аналогов ретиналя с бактериоопсином в составе апомембран *Halobacterium salinarum* и их спектральные свойства образующихся пигментов.

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее время особый интерес представляет исследование реализации возможности обратимого фотоуправления определенными биологическими процессами (например, биокатализом или процессами распознавания в системах лиганд-рецептор), что может быть использовано для разработки нового поколения нанобиоустройств, осуществляющих трансформацию оптического сигнала в определенный тип биохимического ответа.

На сегодняшний день известно достаточно большое число классов фотохромных соединений: диазобензолы,

спиропираны и спироафтоксазины, хромены, фульгиды, бисгетероарилэтены, а также ряд представителей биофотохромов: фитохром, бактериородопсин, фотоактивный желтый белок и др. Множество современных публикаций касаются, в том числе, применений фотохромов в различных областях человеческой деятельности [1-8].

В качестве целевой биологической мишени нами была выбрана уникальная светозависимая протонная транслоказа – бактериородопсин из галофильной бактерии *Halobacterium salinarum*.

Задача настоящей работы состояла в создании путей синтеза и исследований свойств нового гибридного аналога ретиналя, объединившего в своей молекуле остаток спиропиранового ядра и полиеновый фрагмент природного ретиналя, а также процесса его взаимодействия с бактериоопсином в составе апомембран *Halobacterium salinarum* и спектральные свойства образующихся пигментов (рис 1).

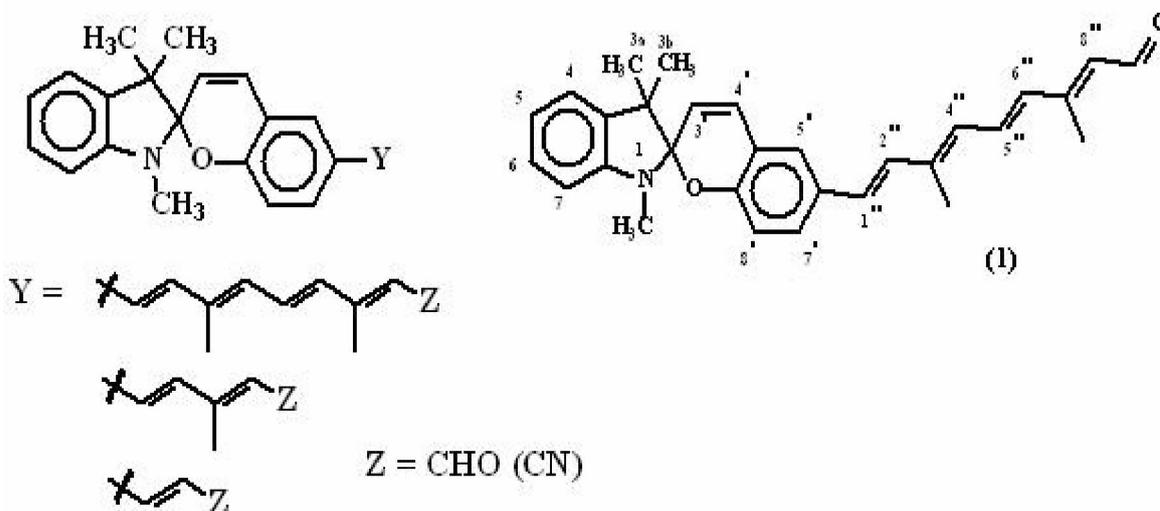


Рис. 1. Структуры целевых аналогов ретиналя и порядок нумерации атомов целевого соединения (1).

Бактериородопсин – хорошо изученный мембранный белок, для изучения механизма его работы применяют несколько основных методов: замена природного хромофора *all-E*-ретинала на аналог, замещение одного или нескольких аминокислотных остатков в определенных положениях молекулы белка методами сайт-специфического мутагенеза, использование химических добавок или физических воздействий различного рода. На предварительном этапе работы нами с помощью программы HyperChem v.7.1 (HyperCube, США) было проведено моделирование хромофорной области бактериородопсина. Полученная топография центра связывания хромофора, результаты ранних работ нашей кафедры и анализ известных данных о стерических ограничениях белковой части молекулы позволили сделать выбор серии целевых структур аналогов ретинала, показанных на рис. 1 [10-16].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале работы был осуществлен синтез предшественников спиропиранов –

производных 2-гидроксibenзальдегида (салициловый альдегид) (2). Был осуществлен синтез интермедиата (3), содержащего хлорметильную группу, которую затем трансформировали в формильную в условиях реакции Соммле с выходом 75%. Синтез производных салицилового альдегида производился по известным методикам [17].

Следующим этапом работы предстояло исследовать реакцию конденсации производных салицилового альдегида с 1,3,3-триметил-2-метилениндолином (индоленин или основание Фишера) (5) (схема 1).

Реакция конденсации простейших производных салицилового альдегида с основанием Фишера (5) достаточно хорошо исследована в литературе [9,18-21]. Так же в нашей лаборатории было проведено ряд работ по воспроизведению и оптимизации известных методик, чтобы затем использовать их для циклизации с полученными нами ранее производными салицилового альдегида.

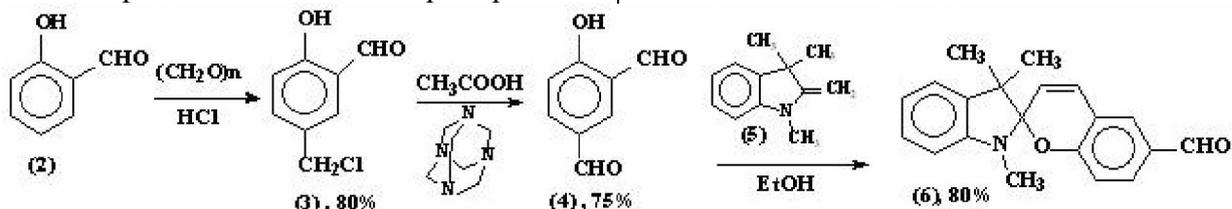


Схема 1. Синтез формильного спиропирана (6).

В качестве основной стратегии синтеза работы был выбран путь изображенный на схеме 2.

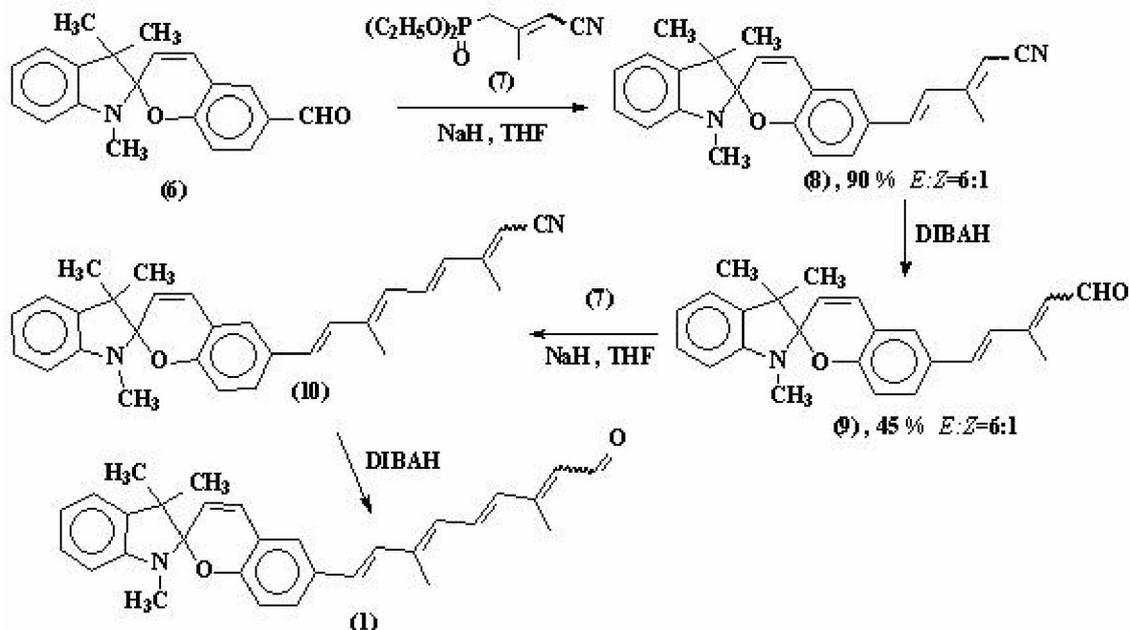


Схема 2. Синтез целевого соединения (1).

Дополнительно нами получены винилоги спиропиранов (схема 3).

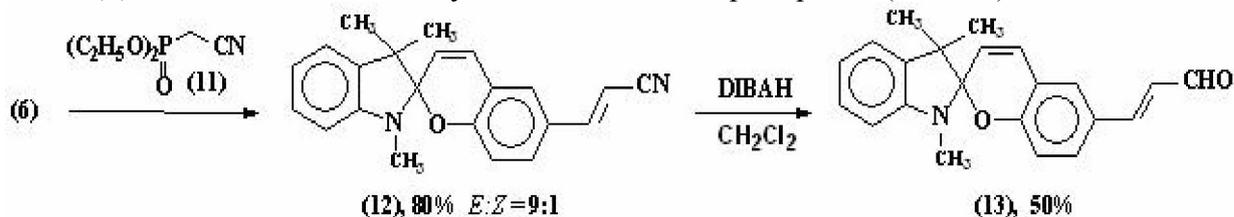


Схема 3. Получение спиропиранов (12) и (13).

В качестве исходного формильного производного для наращивания полиеновой цепи был выбран 1,3,3-триметил-6'-формилиндолин-2-спиро-2'-2Н-хромен (6). Олефинирование проводили C<sub>2</sub>- и C<sub>5</sub>-фосфонатами, C<sub>5</sub>-фосфонат (7) применялся в виде смеси E- и Z-изомеров с соотношением 60:40 по данным <sup>1</sup>H-ЯМР. Для генерации аниона фосфоната были использованы следующие условия NaH/THF/0°C и соотношение реагентов: альдегидный компонент / фосфонат / гидрид 1:1.2:1.5. В результате реакции был получен соответствующий нитрил (8) с выходом 90% в виде смеси 3''E- и 3''Z-изомеров 6:1, вновь образующаяся связь имела 1''E-конфигурацию с J 16.3 Гц. Соединение (12) было получено олефинированием C<sub>2</sub>-фосфонатом (11), конфигурация вновь образующейся связи была преимущественно E, реакционная масса содержала не более 10% Z-изомера продукта.

Для трансформации нитрильной группы в формильную была использована стандартная процедура ее восстановления с помощью диизобутилалюмогидрида (DIBALH) при -90 °C. Значительное охлаждение реакционной смеси производилось с целью избежания побочной реакции восстановления двойной 3'-4' связи пиранового цикла. В результате был получен целевой полиеналь (9) и соединение (13) с выходом 45% в виде смеси 3''E- и 3''Z-изомеров 6:1 для (9).

Далее планируется осуществить повторную процедуру олефинирования C<sub>5</sub>-фосфонатом (7) и восстановление DIBALH для (10). Таким образом, нами показана принципиальная возможность применимости предложенной схемы синтеза для получения гибридных фотохромных соединений, сочетающих в одной молекуле спиропирановый и полиеновый фрагменты, целевые и промежуточные соединений

получены в препаративных количествах и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Новые спиропирановые соединения, содержащие сопряженные кратные связи в 6'-положении спиропирана полученные нами были исследованы в Центре Фотохимии Российской академии наук.

Были исследованы винилоги спиропиранов, и наличие фотохромного поведения установлено. Следует отметить, что в условиях нашего опыта время жизни окрашенных форм было крайне мало относительно спиропиранов, содержащих сильные акцепторные заместители в пирановой части молекулы.

Дальнейшие исследования включали изучения взаимодействия полученных соединений с биологическими объектами. При спектрофотометрическом контроле взаимодействия аналогов ретиналя с бактериоопсином в составе апомембран *H. salinarum* было установлено, что образование ковалентного комплекса возможно для аналога (9) с максимумом поглощения 440 нм (рис. 2).

Для полиеналей с более короткой полиеновой цепью, например (13) не возможно образование ковалентного комплекса, как и для аналогов с нитрильными терминальными группами, неспособных к образованию альдиминной связи (рис. 2). Подобное явление ранее наблюдалось так же и для других ароматических аналогов ретиналя с укороченной полиеновой цепью.

Таким образом, на примере (9) минимальное количество сопряженных кратных связей (длина цепи) должно быть не менее 2, в противном случае образование ковалентного комплекса из бактериоопсина и аналога ретиналя становится невозможным.

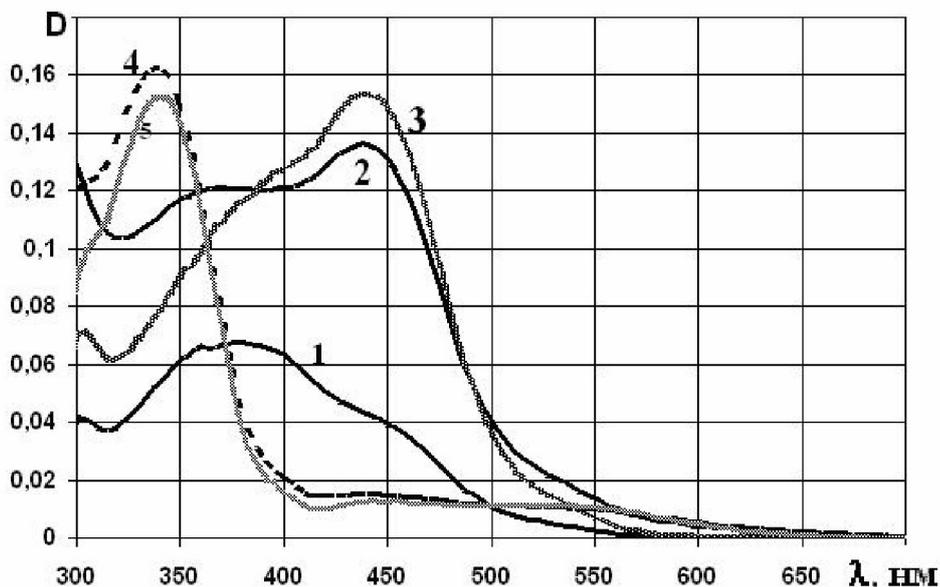


Рис. 2. Спектрофотометрический контроль образования комплекса из производных спиропиранов и апомембран из *H. salinarum*. Концентрация белка 1.9 мг/мл, 25 °С, рН 6.0, 5 мМ MES.  
1-3 - альдегид (9): 1 – 1 мин, 2 – 50 мин, 3 – 3 сут; 4-5 - альдегид (13): 4 – 1 мин, 5 – 3 сут.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### Стандартная методика конденсации производных салицилового альдегида со свежеперегнанным индолеином (5).

##### *1,3,3-Триметил-6'-формилиндолин-2-спиро-2'-2Н-хромен (6)*

В 250 мл колбу, снабженную обратным водяным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 3.0 г (19.98 ммоль) 5-формилсалицилового альдегида (4) и 60 мл этанола. В атмосфере аргона пипеткой добавили 3.2 мл (18.32 ммоль) свежеперегнанного индолеина (5). Колбу закрыли от воздействия света алюминиевой фольгой. Реакционный раствор нагревали при кипении в течение 2.5 ч. Затем реакционную смесь оставили при комнатной температуре на 12 ч.

Выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре этанолом. Маточный раствор хроматографировали на силикагеле хлористым метиленом.

Суммарный выход 4.4 г (14.40 ммоль) (80.0 %), белые кристаллы т.пл. 127÷128°C (лит. данные т.пл. 129÷130°C [19,21]).  $R_f$  0.73 (система А - хлористый метилен : петролейный эфир 3:2; детекция пятен – воздействием на проявленную пластинку естественного света или 2,4-динитрофенилгидразином).

$^1\text{H-NMR}$ -спектр [( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.]: 1.18 (3H, с, 3a –  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (3H, с, 3b –  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (3H, с, 1 –  $\text{CH}_3$ ), 5.79 (1H, д, J 10.2, 3' – H), 6.54 (1H, д, J 7.7, 7 – H), 6.82 (1H, д, J 8.5, 8' – H), 6.87 (1H, тд, J 7.3/0.85, 5 – H), 6.92 (1H, д, J 10.2, 4' – H), 7.08 (1H, дд, J 7.3/0.85, 4 – H), 7.19 (1H, тд, J 7.7/1.28, 6 – H), 7.61 (1H, с, 5' – H), 7.63 (1H, дд, J 8.5/2.13, 7' – H), 9.83 (1H, с, 6' – CHO).

Масс-спектр [ $m/z$ ,  $I_{\text{отн}}$ ]: 305 ( $\text{M}^+$ , 90).

#### Исследование олефинирования карбонильных соединений в условиях реакции Хорнера-Эммонса для производных спиропиранов

##### *Смесь (1E,3Z) и all-E-изомеров 6'-(3-метил-4-цианобута-1,3-диенил)-1,3,3-триметилиндолин-2-спиро-2'-2Н-хромена (8)*

В 3-х горлый реактор объемом 100 мл в атмосфере аргона загружали 240 мг (6.0 ммоль) 60% суспензии гидроксида натрия в минеральном масле и 5 мл абсолютного ТНФ.

После охлаждения на ледяной бане до 0 °С и при интенсивном перемешивании к смеси по каплям прибавляли при помощи шприца 0.7 мл (3.61 ммоль)  $\text{C}_5$ -фосфоната (7) и оставили при перемешивании на 1 ч до полного растворения гидроксида натрия. Затем при перемешивании по каплям добавили раствор 1.0 г (3.28 ммоль) 1,3,3-триметил-6'-формилиндолин-2-спиро-2'-2Н-хромена (6) в 5 мл ТНФ. Еще через 1 ч перемешивания к смеси добавили 8 мл дистиллированной воды (рН смеси 10), довели значение рН до 6 при помощи 0,1 М соляной кислоты. Экстрагировали хлористым метиленом в делительной воронке тремя порциями по 30 мл. Экстракты объединяли и сушили над безводным

сульфатом натрия, растворитель удаляли. Для выделения целевого продукта применяли колоночную хроматографию на окиси алюминия. Фракции, содержащие целевое соединение объединяли, растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме 1 ч при 0.2 мм рт. ст.

Выход: 1.1 г (2.99 ммоль) (92 %).  $R_f$  0.70 для (*1E,3Z*) и 0.74 *all-E*-изомера (система А; детекция пятен – воздействием на проявленную пластинку видимого света или паров йода). Соотношение изомеров (*1E,3Z*) : *all-E*- 1 : 6 (по данным  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров).

УФ-спектр [(MeOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (log  $\epsilon$ ): 230 (4.39); 245 (4.37); 285 пл. (4.44); 278 (4.44); 340 (4.55); 347 пл. (4.55).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр [(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д]:

*all-E*-изомер: 1.17 (3H, с, 3a – CH<sub>3</sub>), 1.30 (3H, с, 3b – CH<sub>3</sub>), 2.25 (3H, с, 3'' – CH<sub>3</sub>), 2.73 (3H, с, 1 – CH<sub>3</sub>), 5.29 (1H, д, J 7.9, 4'' – H), 5.74 (1H, д, J 10.4, 3' – H), 6.52 (1H, д, J 7.3, 7 – H), 6.68 (1H, д, J 15.9, 2'' – H), 6.70 (1H, д, J 8.6, 8' – H), 6.81 (1H, д, J 15.9, 1'' – H), 6.84 (1H, т, J 7.3, 5 – H), 6.85 (1H, д, J 10.4, 4' – H), 7.07 (1H, д, J 7.7, 4 – H), 7.17 (1H, с, 5' – H), 7.18 (1H, т, J 7.3, 6 – H), 7.22 (1H, дд, J 8.6/1.8, 7' – H).

(*1E,3Z*)-изомер: 2.16 (3H, с, 3'' – H).

Масс-спектр [ $m/z$ , I<sub>отн</sub>]: 368 (M<sup>+</sup>, 46).

#### **(E)-1,3,3-Триметил-6'-(2-циано-1-этенил)индолин-2-спиро-2'-2H-хромен (12)**

Соединение (12) было получено аналогично (8) из 1 г (3.28 ммоль) 1,3,3-триметил-6'-формилиндолин-2-спиро-2'-2H-хромена (6) и аниона, генерированного действием 23 мг (0.65 ммоль) 60% суспензии гидрида натрия в минеральном масле на 0.6 мл (3.4 ммоль) C<sub>2</sub>-фосфоната (11). Для выделения целевого продукта применяли колоночную хроматографию на окиси алюминия.

Выход: 0.9 г (2.70 ммоль) (83,3 %).  $R_f$  0.76 (система А; детекция пятен – воздействием на проявленную пластинку видимого света или паров йода).

УФ-спектр [(MeOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (log  $\epsilon$ ): 247 пл. (4.46); 265 (4.57); 320 (4.40).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр [(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д]: 1.27 (3H, с, 3a – CH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, с, 3b – CH<sub>3</sub>), 2.72 (3H, с, 1 – CH<sub>3</sub>), 5.67 (1H, д, J 16.6, 2'' – H), 5.77 (1H, д, J 10.2, 3' – H), 6.53 (1H, д, J 7.9, 7 – H), 6.72 (1H, д, J 8.4, 8' – H), 6.85 (1H, д, J 10.2, 4' – H), 6.86 (1H, тд, J 7.5/1.0, 5 – H), 7.07 (1H, дд, J 7.3/0.8, 4 – H), 7.14 (1H, д, J 2.2, 5' – H), 7.18 (1H, тд, J 7.7/1.4, 6 – H), 7.21 (1H, дд, J 8.6/2.2, 7' – H), 7.28 (1H, д, J 16.6, 1''-H).

Масс-спектр [ $m/z$ , I<sub>отн</sub>]: 328 (M<sup>+</sup>, 24).

#### **Исследование восстановления терминальной нитрильной группы при помощи DIBAH**

##### **Смесь (*1E,3Z*) и *all-E*-изомеров 6'-(3-метил-4-формилбута-1,3-диенил)-1,3,3-триметилиндолин-2-спиро-2'-2H-хромена (9)**

В 3-х горлыш "сухой" реактор объемом 100 мл в атмосфере аргона загружали при перемешивании на магнитной мешалке 250 мг (0.68 ммоль) соединения (8) в 3 мл свежеперегнанного хлористого метилена. Погружали реактор в ацетоновую баню и охлаждали ее до -100 °С при помощи жидкого азота. Добавляли в реактор при перемешивании по каплям при помощи шприца 0.60 мл 1.5 М раствора DIBAH в толуоле. Медленно повышали температуру бани до 0 °С, наблюдалось появление желтой пены над поверхностью раствора. Нейтрализацию реакционной смеси производили 1 г воды в 5 г окиси алюминия. Реакционную массу отфильтровали на стеклянном фильтре, промыли ее двумя порциями метанола по 10 мл, растворитель удаляли. Для выделения целевого продукта применяли колоночную хроматографию на окиси алюминия. Фракции, содержащие целевое соединение объединяли, растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме 1 ч при 0.2 мм рт. ст.

Выход: 180 мг (0.48 ммоль) (45 %).  $R_f$  0.54 (система А; детекция пятен – воздействием на проявленную пластинку видимого света или 2,4-динитрофенилгидразином). Исходный нитрил (8) имел такое же соотношение (*1E,3Z*)- : *all-E*- изомеров, как и продукт (9) (по данным  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров).

УФ-спектр [(MeOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (log  $\epsilon$ ): 246 (4.52); 274 (4.32); 290 (4.33); 365 (4.57).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр [(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д]:

*all-E*-изомер: 1.17 (3H, с, 3a – CH<sub>3</sub>), 1.30 (3H, с, 3b – CH<sub>3</sub>), 2.36 (3H, с, 3'' – CH<sub>3</sub>), 2.73 (3H, с, 1 – CH<sub>3</sub>), 5.74 (1H, д, J 10.4, 3' – H), 6.04 (1H, д, J 7.9, 4'' – H), 6.52 (1H, д, J 7.9, 7 – H), 6.71 (1H, д, J 8.6, 8' – H), 6.74 (1H, д, J 15.9, 2'' – H), 6.84 (1H, т, J 7.3, 5 – H), 6.86 (1H, д, J

10.1, 4' - H), 6.97 (1H, д, J 15.9, 1'' - H), 7.06 (1H, д, J 7.3, 4 - H), 7.17 (1H, т, J 7.3, 6 - H), 7.21 (1H, с, 5' - H), 7.22 (1H, дд, J 8.3/1.9, 7' - H), 10.13 (1H, д, J 7.9, 5'' - CHO).  
(1E,3Z)-изомер: 5.90 (1H, д, J 7.9, 4'' - H), 7.70 (1H, д, J 15.9, 2'' - H), 10.26 (1H, д, J 7.9, 5'' - CHO).

Масс-спектр [m/z, I<sub>отн</sub>]: 371 (M<sup>+</sup>, 16).

Анализ: найдено (%): C 79.90, H 6.79, N 3.90; C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> вычислено (%): C 80.83, H 6.78, N 3.77.

### (E)-1,3,3-Триметил-6'-(2-формил-1-этинил)индолин-2-спиро-2'-2H-хромен (13)

Соединение (13) было получено аналогично (9) из 25 мг (0.07 ммоль) соединения (12) действием 0.1 мл 1.5 М (20 % в.в.) раствора ДИВАН в толуоле.

Выход: 15 мг (0.05 ммоль) (60.0 %). R<sub>f</sub> 0.54 (система А; детекция пятен – воздействием на проявленную пластинку видимого света или 2,4-динитрофенилгидразином).

УФ-спектр [(MeOH), λ<sub>макс</sub>, нм, (log ε)]: 248 (4.52); 340 (4.42).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр [(CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д]: 1.18 (3H, с, 3a - CH<sub>3</sub>), 1.30 (3H, с, 3b - CH<sub>3</sub>), 2.74 (3H, с, 1 - CH<sub>3</sub>), 5.77 (1H, д, J 10.3, 3' - H), 6.54 (1H, д, J 7.7, 7 - H), 6.58 (1H, дд, J 15.8/7.7, 2'' - H), 6.75 (1H, д, J 8.1, 8' - H), 6.86 (1H, тд, J 8.5/1.3, 5 - H), 6.88 (1H, д, J 10.3, 4' - H), 7.08 (1H, дд, J 7.3/1.3, 4 - H), 7.19 (1H, тд, J 7.3/1.3, 6 - H), 7.28 (1H, д, J 2.1, 5' - H), 7.34 (1H, дд, J 8.1/2.1, 7' - H), 7.37 (1H, д, J 15.8, 1''-H), 9.64 (1H, д, J 7.7, 1''H).

Масс-спектр [m/z, I<sub>отн</sub>]: 331 (M<sup>+</sup>, 17).

### Получение искусственных пигментов

Методы выделения, обесцвечивания пурпурных мембран из *Halobacterium salinarum*, а также взаимодействие аналогов ретиналя с апомембранами были отработаны нами ранее (см. [22]) и с успехом применены в данной работе.

Работа частично финансировалась за счет средств грантов президента российской федерации по поддержке молодых ученых-кандидатов наук МК-2516.2005.4 и РФФИ № 04-03-32746.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Buas-Laurent H., Durr H. // Pure Appl. Chem. 2001. V. 73. N 4. P. 639-665.
2. Berkovic G., Krongauz V., Weiss V. // Chem. Rev. 2000. V. 100. P. 1741-1753.
3. Willner I., Rubin S., Shatzmiller B., Zor T. // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. P. 8690-8694.
4. Liondagan M., Willner I. // J. Photochem. Photobiol. A-Chem. 1997. V. 108. P. 247-252.
5. Inouye M. // Coordination Chemistry Reviews. 1996. V. 148. P. 265-283.
6. Arai K., Shitara Y., Ohyama T. // J. Materials Chem. 1996. V. 6. P. 11-14.
7. Inouye M., Akamatsu K., Nakazumi H. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. P. 9160-9165.
8. Ohya Y., Okuyama Y., Fukunaga A. Ouchi T. // Supramolecular Science. 1998. V. 5. P. 21-29.
9. Захс Э.Р., Мартынова В.П., Эфрос Л.С. // Химия гетероциклических соединений. 1979. N 4. С. 435-459.
10. Fang J.M., Carriker J.D., Balogh-Nair V., Nakanishi K. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. N 15. P. 5162-5164.
11. Balogh-Nair V., Nakanishi K. Synthetic analogs of retinal, bacteriorhodopsin, and bovine rhodopsin. // in: Methods in Enzymology. / Ed. Packer L. – N.Y.: Academic Press. V. 88 (Biomembranes), Part I, Visual pigments and purple membranes (II). 1982. P. 496-506.
12. Carotenoids. / Eds. Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H. Basel: Birkhauser. 1996. V. 1B.
13. Кирилова Ю.Г., Еремин С.В., Хитрина Л.В., Мицнер Б.И. // Биоорган. химия. 1993. T. 19. N. 8. С. 825-835.
14. Hoischen D., Steimmuller S., Buss V., Gartner W., Martin H.-D. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997. V. 36. N 15. P. 1630-1633.
15. Rao V.J., Derguini F., Nakanishi K., Tagushi T., Hosoda A., Hanzava Y., Kobayashi Y., Pande S.M., Callendar R.H. // J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. N. 19. P. 6077-6078.
16. Groesbeek M., de Vries E.F.J., Berden J.A., Lugtenburg J. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1993. V. 112. N 5. P. 303-308.
17. Crano J. C., Guglielmetti R. J. Organic Photochromic and Thermochromic Compounds. New York: Plenum Press. 1999.
18. Брауде Е.В., Гальберштам М.А. // Химия гетероциклических соединений. 1979. N 2. С. 207-213.
19. Hinnen A., Audic Ch., Gautron R. // Bull. Soc. Chim. France. 1968. N 5. P. 2066-2078.
20. Брауде Е.В., Гальберштам М.А. // Химия гетероциклических соединений. 1974. N 7. С. 943-945.
21. Чунаев Ю.М., Пржигловская Н.М., Гальберштам М.А. // Химия гетероциклических соединений. 1981. N. 5. С. 649-653.
22. Лукин А.Ю. Синтез полиеновых краунсодержащих соединений. // Диссертация, к.х.н., Москва, МИТХТ им. Ломоносова, 2004.