

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А. Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



На правах рукописи

ПАНЧЕНКО
Павел Александрович

**РАЗРАБОТКА ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ФОТОХРОМНЫХ, СЕНСОРНЫХ
СИСТЕМ И ТЕРАНОСТИКОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
1,8-НАФТАЛИМИДА**

1.4.3 – Органическая химия

1.4.4 – Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор
Федорова О. А.

Москва – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.....	11
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	21
2.1. Краткое описание спектрально-люминесцентных свойств и методов синтеза производных 1,8-нафталимида.....	22
2.2. Флуоресцентные и колориметрические хемосенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида.....	26
2.2.1. РЕТ-Сенсоры.....	29
2.2.2. ICT-Сенсоры.....	45
2.2.3. RET-Сенсоры.....	55
2.2.4. Сенсоры на основе других механизмов возникновения спектрального отклика.....	61
2.3. Флуоресцентные фотохромные соединения.....	66
2.3.1. Монохромные флуоресцентные фотохромы.....	67
2.3.2. Флуоресцентные фотохромы с несколькими фотоактивными фрагментами.....	69
2.3.3. Флуоресцентные фотохромы, содержащие фрагмент 1,8-нафталимида.....	74
2.4. Системы с направленной доставкой и препараты для флуоресцентной визуализации на основе производных 1,8-нафталимида.....	80
2.4.1. Системы с направленной доставкой.....	81
2.4.2. Препараты для флуоресцентной визуализации.....	84
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
3.1. Флуоресцентные хемосенсоры на основе производных 1,8-нафталимида.....	90
3.1.1. Синтез производных нафталимида, содержащих фрагмент бензо-15-краун-5- и <i>N</i> -фенилаза-15-краун-5-эфира.....	91
3.1.2. Изучение катионозависимых спектральных свойств производных нафталимида, содержащих фрагмент бензо-15-краун-5- и <i>N</i> -фенилаза-15-краун-5-эфира.....	98

3.1.3. Синтез производных 1,8-нафталимида, содержащих фрагмент бензодитиа-15-краун-5- и <i>N</i> -фенилазадитиа-15-краун-5-эфира.....	117
3.1.4. Изучение сенсорных свойств производных нафталимида, содержащих фрагмент бензодитиа-15-краун-5- и <i>N</i> -фенилазадитиа-15-краун-5-эфира, в растворе.....	119
3.1.5. Флуоресцентные гетерогенные хемосенсоры на основе дитиакраунсодержащих производных 1,8-нафталимида.....	131
3.1.6. Хемосенсоры, содержащие открытоцепной рецепторный фрагмент.....	138
3.1.7. Катионоуправляемый резонансный перенос энергии электронного возбуждения в бисхромофорных системах на основе краунсодержащих производных 4-амино- и 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида.....	157
3.2. Фотохромные и сольватофлуорохромные системы на основе производных 1,8-нафталимида: управление спектрально-люминесцентными характеристиками за счет использования конкуренции между процессами испускания флуоресценции, образования скрученных состояний с переносом заряда и протекания фотохимических реакций.....	172
3.2.1. Производные нафтопирана, содержащие нафталимидный фрагмент.....	175
3.2.2. Супрамолекулярная фотохромная система на основе 4-аминозамещенного нафталимида и краунсодержащего бензопирана.....	186
3.2.3. Флуорофоры ряда 4-стирил-1,8-нафталимида.....	195
3.3. Бисхромофорные системы на основе производных 1,8-нафталимида и бактериохлорина для комбинированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.....	214
3.3.1. Синтез конъюгатов производных 1,8-нафталимида и бактериохлорина.....	218
3.3.2. Изучение спектральных и фотофизических свойств бисхромофорных производных, сочетающих фрагменты 1,8-нафталимида и бактериохлорина.....	227
3.3.3. Биологические исследования конъюгатов 1,8-нафталимида и бактериохлорина.....	240

3.3.4. Гибридные наночастицы с ап-конверсионной люминесценцией для ФД и ФДТ.....	256
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	268
4.1. Общие положения.....	268
4.2. Синтез соединений.....	271
4.3. Изучение комплексообразования сенсоров с катионами металлов.....	336
4.3.1. Расчет констант устойчивости комплексов.....	337
4.3.2. Спектры ^1H ЯМР свободных лигандов и комплексов.....	338
4.4. Расчет квантовых выходов флуоресценции.....	342
4.5. Фотохимические превращения фотохромных производных 1,8-нафталимида.....	345
4.5.1. Расчет электронных спектров поглощения <i>Z</i> -изомеров производных 4-стирил-1,8-нафталимида.....	345
4.5.2. Измерение интенсивности света.....	346
4.5.3. Расчет квантовых выходов реакции <i>E,Z</i> -фотоизомеризации производных 4-стирил-1,8-нафталимида.....	348
4.5.4. Исследование <i>E,Z</i> -фотоизомеризации с помощью спектроскопии ^1H ЯМР.....	349
4.6. Расчет квантовых выходов генерации синглетного кислорода.....	350
4.7. Время-разрешенные оптические измерения.....	351
4.8. Методика изготовления полимерных сенсорных мембран на основе ПВХ.....	352
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	354
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	359

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКЛ – Ап-конверсионная люминесценция
- АКНЧ – Ап-конверсионная наночастица
- АТФ – Аденозинтрифосфат или аденозинтрифосфорная кислота
- АФК – Активные формы кислорода
- БПА – *N,N*-Бис(2-пиколил)аминогруппа
- БПФЭД – *N,N*-Бис(2-пиколил)-*N'*-фенилэтилендиамин
- БСА – Бычий сывороточный альбумин
- ВЗМО – Высшая занятая молекулярная орбиталь
- ГО – Граничные орбитали
- д – дублет
- дд – дублет дублетов
- ДМАП – 4-(Диметиламино)пиридин
- ДМСО – Диметилсульфоксид
- ДМФА – *N,N*-Диметилформамид
- ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДХМ – Дихлорметан
- ЗФ – Закрытая форма
- ИК – Инфракрасный
- ИК₅₀ – Полумаксимальная ингибирующая концентрация
- ИКП – Интеркомбинационный переход
- ИЭР – Ионизация при электрораспылении
- КГ – Контрольная группа
- КИ – Коэффициент излеченности
- КССВ – Константа спин-спинового взаимодействия
- ЛФС – Локальная флуоресцентная спектроскопия
- м – Мультиплет
- МАЛДИ – Матрично-активированная лазерная десорбция
- м. д. – Миллионная доля
- МО – Молекулярная орбиталь
- НПВО – Нарушенное полное внутреннее отражение
- НСМО – Низшая свободная молекулярная орбиталь
- НЭП – Неподделенная электронная пара
- НФ – Нормализованная флуоресценция
- ОГ – Опытная группа

ОФ – Открытая форма
ПАМАМ – поли(амидоамин)
ПДК – Предельно допустимая концентрация
ПВХ – Поливинилхлорид
ПО – Предел обнаружения
ПЭГ – Полиэтиленгликоль
РСА – Рентгеноструктурный анализ
с – синглет
СГСЭ – Электростатическая система единиц СГС (сантиметр-грамм-секунда)
СПЖ – Средняя продолжительность жизни
т – Триплет
ТРО – Торможение роста опухоли
ТТ – *Трансоид-транс* (форма)
ТГФ – Тетрагидрофуран
ТМС – Тетраметилсилан
ТСХ – Тонкослойная хроматография
ТФП – Теория функционала электронной плотности
ТЦ – *Трансоид-цис* (форма)
УФ – Ультрафиолетовый
уш. с – Уширенный синглет
ФД – Флуоресцентная диагностика
ФДТ – Фотодинамическая терапия
ФК – Флуоресцентный контраст
ФЛ – Флуорофор
ФС – Фотосенсибилизатор
ХА – Хромофор-акцептор
ХД – Хромофор-донор
ХИАД – Химическая ионизация при атмосферном давлении
Э – Эйнштейн, внесистемная единица измерения количества квантов монохроматического света ($1 \text{ Э} = 6.02 \cdot 10^{23}$ квантов)
ЭА – Электроноакцепторный
ЭД – Электронодонорный
ЭДТА – Этилендиаминтетрауксусная кислота (Трилон Б)
ЭСП – Электронный спектр поглощения
ЯМР – Ядерный магнитный резонанс

A – Оптическая плотность; Площадь, приходящаяся на одну молекулу в монослое;
Амплитуда

\vec{A} – вектор дипольного момента перехода хромофора-акцептора

a – Эффективный радиус полости Онзагера

Ac – Ацетильная группа

ACQ – *англ.*, Aggregation-Caused Quenching, Тушение (люминесценции), вызванное агрегацией

AIE – *англ.*, Aggregation-Induced Emission, Агрегационно-индуцированная эмиссия

Ar – Арильная группа

ВАРТА – *англ.* 1,2-Bis(*ortho*-AminoPhenoxy)-ethane-*N,N,N',N'*-Tetraacetic Acid,
1,2-бис(*орто*-аминофенокси)этан-*N,N,N',N'*-тетрауксусная кислота

Woc – Трет-Бутилоксикарбонильная группа

BODIPY – *англ.*, «BORon-DiPYromethene», хромофор, представляющий собой борфторидный комплекс дипиррометена

COSY – *англ.*, Correlation Spectroscopy, двумерная гомоядерная корреляционная спектроскопия

C – Молярная концентрация

$C_{\text{ПО}}$ – Концентрация, соответствующая пределу обнаружения (ПО)

c – скорость света в вакууме

\vec{D} – вектор дипольного момента перехода хромофора-донора

DIPEA – Диизопропилэтиламин

E_a – энергия активации

E – энергия

E° – стандартный окислительно-восстановительный потенциал

ESIPT – *англ.*, Excited State Intramolecular Proton Transfer, Внутримолекулярный перенос протона в возбужденном состоянии

ex vivo – *лат.*, «из жизни», в условиях эксперимента на живой ткани, перенесенной из организма в искусственную внешнюю среду

FE – *англ.*, Fluorescence Enhancement, Степень разгорания флуоресценции

FRET – *англ.*, Förster Resonance Energy Transfer, резонансный перенос энергии по механизму Ферстера

GFP – *англ.* Green Fluorescent Protein, зеленый флуоресцентный белок

h – Постоянная Планка

HEPES – *англ.*, 4-(2-HydroxyEthyl)-1-PiperazineEthaneSulfonic acid, 4-(2-Гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота

HMBC – *англ.*, Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy, двумерная гетероядерная корреляционная спектроскопия через несколько связей

HSQC – *англ.*, Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy, гетероядерная корреляционная спектроскопия через одну химическую связь

I – Интенсивность

ICT – *англ.*, Intramolecular Charge Transfer, внутримолекулярный перенос заряда

in vitro – *лат.* «в стекле», в искусственных условиях вне организма

in vivo – *лат.* «в (на) живом», в условиях эксперимента на живом организме

J – Константа спин-спинового взаимодействия; Интеграл перекрывания спектра поглощения хромофора-акцептора и спектра флуоресценции хромофора-донора

K – Константа устойчивости комплекса

$K_{\text{дисс}}$ – константа диссоциации комплекса

k – Константа скорости

k_B – постоянная Больцмана

l – Длина оптического пути

L – Лиганд; Линкер (спейсер)

LE – *англ.*, Locally Excited, Локально-возбужденный

M – Катион металла; Молекулярный ион (в масс-спектрах); Единица измерения концентрации (моль/л)

MNDO – *англ.*, Modified Neglect of Diatomic Overlap, Модифицированное пренебрежение двухатомным перекрыванием

m/z – Отношение массы к заряду (в масс-спектрах)

n – Показатель преломления; Обозначение несвязывающей орбитали с НЭП гетероатома

N_A – Число Авогадро

NI – Обозначение фрагмента 1,8-нафталимида

NOESY – *англ.*, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

PET – *англ.*, Photoinduced Electron Transfer, фотоиндуцированный перенос электрона

Pic – 2-Пиколил

Py – Пиридин

R – Отношение интенсивностей флуоресценции; Универсальная газовая постоянная

R_0 – Критический радиус Ферстера

r – Расстояние; Тангенс угла наклона прямой

RET – *англ.*, Resonance Energy Transfer, Резонансный перенос энергии

RIM – *англ.*, Restriction of Intramolecular Motions, Ограничение внутримолекулярных движений
 RIR – *англ.*, Restriction of Intramolecular Rotation, Ограничение внутримолекулярного вращения
 RIV – *англ.*, Restriction of Intramolecular Vibrations, Ограничение внутримолекулярных колебаний
 ROESY – *англ.*, Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy, Спектроскопия эффекта Оверхаузера во вращающейся системе координат
 S – Синглетное состояние; Площадь под спектральной кривой
 s – стандартное отклонение
 T – Абсолютная температура; Триpletное состояние
 t – Время
 TICT – *англ.* Twisted Intramolecular Charge Transfer, Внутримолекулярный перенос заряда, приводящий к скрученному состоянию с переносом заряда
 Tol – Толильная группа
 TRABS – *англ.*, Transient ABSorption Spectroscopy, Спектроскопия поглощения промежуточных состояний
 Ts – Тозильная группа
 Δf – Ориентационная поляризуемость растворителя
 $\Delta G^\circ_{\text{PET}}$ – термодинамическая движущая сила PET-процесса
 ΔH^\ddagger – Энтальпия активации
 ΔS^\ddagger – Энтропия активации
 $\Delta \tilde{\nu}$ – Стоксов сдвиг
 δ – Химический сдвиг
 ε – Диэлектрическая проницаемость; Коэффициент экстинкции
 κ^2 – ориентационный фактор
 λ – Длина волны
 $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ – длина волны максимума поглощения
 $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ – длина волны максимума флуоресценции
 $\lambda_{\text{возб}}$ – длина волны света возбуждения
 μ – Дипольный момент
 ν – Частота
 $\tilde{\nu}$ – Волновое число

π – Поверхностное давление; Тип химической связи (или орбитали) в ненасыщенных соединениях

τ – Время жизни возбужденного состояния; Характеристическое время процесса

$\varphi^{\text{фл}}$ – Квантовый выход флуоресценции

Φ_{RET} – Квантовая эффективность резонансного переноса энергии

Φ_{Δ} – Квантовый выход генерации синглетного кислорода

χ – Молярная доля; Вероятность

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В последние годы внимание значительного числа исследователей, работающих в области фотохимии и фотофизики органических соединений, сосредоточено на создании новых фотоактивных материалов для решения ряда важных практических задач в технике, медицине и биологии. Разработка подобных материалов предполагает детальное изучение процессов, происходящих при взаимодействии света с веществом. С этой точки зрения дизайн и синтез гибридных фоточувствительных систем представляет особый интерес в связи с возможностью реализации в них конверсии энергии поглощенного света параллельно по нескольким направлениям.

В качестве основной фотоактивной составляющей в данной работе были выбраны флуоресцентные производные имида нафталевой кислоты (1,8-нафталимида), что обусловлено чувствительностью спектральных свойств данного типа люминофоров к внешнему окружению и природе вводимых в состав их молекул заместителей, относительной простотой их синтеза, а также высокими показателями термической и фотохимической устойчивости. В действительности, производные 1,8-нафталимида за последние два десятилетия зарекомендовали себя как один из наиболее популярных классов функциональных красителей специального назначения.

Детектирование катионов металлов и анионов в объектах окружающей среды и биологических системах с помощью оптической спектроскопии является одним из активно развивающихся междисциплинарных научных направлений, в котором функциональные флуоресцентные красители играют определяющую роль. Анализ содержания ионов металлов в клетке позволяет изучать механизмы биохимических процессов и диагностировать наличие тех или иных заболеваний. Для этой цели широко применяются методы флуоресцентной визуализации. Они характеризуются высокой чувствительностью, неинвазивностью и небольшой сложностью проведения эксперимента. Развитие этих методов напрямую зависит от наличия широкого ассортимента сенсорных реагентов, способных при образовании комплекса с анализируемым субстратом изменять свои спектральные характеристики. С учетом сказанного актуальным представляется дизайн и синтез бифункциональных молекул, содержащих остаток 1,8-нафталимида и рецепторный фрагмент в таком сочетании, в котором связывание аналита приводило бы к возникновению флуоресцентного отклика.

Введение в состав молекул органических красителей-флуорофоров фрагментов, способных при облучении претерпевать фотохромные превращения открывает другой способ направленного изменения флуоресцентных характеристик системы под

воздействием внешнего стимула. Фотохромные системы с переключаемой флуоресценцией важны для современных оптических технологий. Например, это могут быть элементы оптической памяти или реагенты для конформационного анализа биомолекул. В рамках диссертационного исследования значительное внимание было уделено разработке гибридных хромофорных систем, содержащих остаток 1,8-нафталимидного флуорофора и фотохромные фрагменты стироловых красителей и нафтопиранов.

Достаточно новым направлением в области создания гибридных фотоактивных систем является разработка фотосенсибилизаторов для онкологической тераностики. Термин «тераностика» возник относительно недавно из сочетания двух слов «терапия» и «диагностика». Этот термин олицетворяет новый подход в медицине, заключающийся в создании лекарственных препаратов, которые с одной стороны являются терапевтическими агентами, а с другой – средством ранней диагностики. В отношении лечения онкологических заболеваний такой подход является актуальным и очень востребованным. В методе фотодинамической терапии (ФДТ) для подавления развития опухоли используются специальные красители-фотосенсибилизаторы, которые при облучении светом способны передавать свою энергию на молекулярный кислород, содержащийся в клетках и тканях, и переводить его в электронно-возбужденное синглетное состояние. Генерируемый таким образом синглетный кислород обладает цитотоксическими свойствами, т.е. способен разрушать опухолевые клетки. В качестве фотосенсибилизаторов (ФС) наиболее часто применяют природные порфирины, хлорины и бактериохлорины. Эти соединения способны селективно накапливаться в опухоли при введении в организм. Кроме того, они обладают некоторой люминесценцией, что может быть использовано в целях диагностики для установления места расположения опухоли перед облучением. Основным недостатком указанных ФС является невысокая эффективность флуоресценции и сопутствующая генерация синглетного кислорода в режиме флуоресцентной диагностики (ФД). Решением указанной проблемы может быть разработка конъюгатов флуоресцентных красителей с фотосенсибилизаторами. Число известных молекулярных конъюгатов ФС с флуорофорами различных классов в литературе ограничено несколькими примерами. В настоящей работе для создания бифункциональных конъюгатов производные 1,8-нафталимида были использованы в качестве флуоресцентного компонента.

Цели и задачи исследования

В ходе реализации диссертационной работы преследовалось три цели.

1. Разработка методов синтеза производных 1,8-нафталимида, содержащих различные рецепторные группы и изучение влияния комплексообразования на оптические характеристики. В качестве основного типа рецепторов были выбраны краун-

соединения, позволяющие связывать катионы металлов. Приоритетной задачей по данному направлению являлось получение молекулярных хемосенсоров и сенсорных материалов на их основе, которые способны к детектированию ионов в водных растворах (то есть в сильно «конкурентной» среде), а также к внутренней калибровке флуоресцентного отклика.

2. Синтез фотоуправляемых гибридных систем на основе 1,8-нафталимида, содержащих фрагменты нафтопиранов и стироловых красителей. Исследование спектральных свойств полученных систем. Для управления флуоресцентными характеристиками молекул с использованием обратимой фотохимической реакции в диссертационной работе планировалось получение соединений двух типов. Первый тип соединений сочетает в одной гибридной хромофорной системе флуорофор (1,8-нафталимид) и фотохром (нафтопиран, стироловый краситель). В соединениях второго типа фотохромная и флуоресцентная компоненты связаны посредством нековалентных взаимодействий.
3. Разработка препаратов-тераностиков для ФДТ и ФД на основе производных 1,8-нафталимида и бактериохлорина. Создание подобных систем является комплексной задачей, которая включает в себя: синтез флуорофоров, модифицированных функциональными группами для дальнейшей ковалентной сшивки с ФС; подробное изучение оптических свойств каждого из компонентов бисхромофорной системы в растворе; анализ фотофизических процессов, происходящих в конъюгатах при фотовозбуждении и влияния на них структуры спейсера, а также рассмотрение влияния флуорофора на фотодинамические характеристики исходного фотосенсибилизатора.

Научная новизна

Впервые синтезированы производные 4-амино-, 4-(ацил)амино-, 4-метокси и 4-пирозолин-1,8-нафталимида, содержащие при имидном атоме азота дикарбоксиимидной группировки фрагменты 15-краун-5-эфира с различным сочетанием N-, O- и S-гетероатомов в составе макроцикла, а также открытоцепные рецепторные фрагменты на основе 1,2-бис(*орто*-аминофеноксид)этан-*N,N,N',N'*-тетрауксусной кислоты, салицилиден-амин и дипирролилметана. Показано, что комплексообразование указанных соединений сопровождается возникновением флуоресцентного отклика на различные субстраты. В ходе исследований также было обнаружено, что дополнительные возможности для модуляции сенсорных свойств возникают при совместном использовании процессов фотоиндуцированного переноса электрона и резонансного переноса энергии поглощенного света в краунсодержащих бисхромофорных системах.

Разработаны методы синтеза неописанных ранее гибридных фоточувствительных систем на основе нафталимидного флуорофора и фрагментов нафтопирана и стирилового красителя. Показано, что данное сочетание фотоактивных фрагментов в одной структуре приводит к соединениям, в которых реакции фотохимической изомеризации могут быть использованы для фотоуправления флуоресценцией. Влияние фотохимических превращений на флуоресценцию красителя продемонстрировано также в супрамолекулярном ансамбле 18-краун-6-эфир-содержащего хромена и производного 4-амино-1,8-нафталимида.

Впервые подробно изучено влияние природы растворителя на спектральные характеристики 4-стирил-1,8-нафталимидов. С использованием время-разрешенной оптической спектроскопии обнаружена их склонность к образованию скрученных возбужденных состояний с переносом заряда. Показано, что в случае метоксизамещенных 4-стирил-1,8-нафталимида скрученные состояния являются флуоресцентными.

В рамках данной работы впервые получены и исследованы конъюгаты нафталимидных флуорофоров и фотосенсибилизатора бактериохлорина, а также показано, что конъюгация нафталимидных красителей и ФС не снижает фотодинамической эффективности последнего. Также впервые описаны гибридные наночастицы с ап-конверсионной люминесценцией, модифицированные ФС и нафталимидным флуорофором, для проведения диагностики и терапии при возбуждении светом ИК области.

Практическая и теоретическая значимость

Предложены методы синтеза производных 1,8-нафталимида, содержащих ионофорный фрагмент, фотохромных 4-стирил- и пирано-1,8-нафталимидов с гибридной хромофорной системой, бисхромофорных систем на основе производных нафталимида и бактериохлорина из коммерчески доступных реагентов. Полученные в рамках работы флуорофоры являются удобными модульными компонентами для синтеза на их основе конъюгатов типа «флуорофор – фотосенсибилизатор» и «флуорофор – флуорофор».

Синтезированные дитиакраун-эфирные производные 1,8-нафталимида являются селективными РЕТ-хемосенсорами по отношению к катионам ртути (II) и серебра в водном растворе на уровне их ПДК. Данный тип соединений был запатентован. Способность детектировать Ag^+ сохраняется при переходе к полимерным гетерогенным сенсорам. Это позволяет в перспективе использовать композиты на основе дитиакраунсодержащих производных нафталимида в качестве оптической платформы в миниатюрных оптоволоконных устройствах и сенсорных чипах. В случае краунсодержащих биснафталимидных производных имеется возможность ратиометрического определения концентрации ионов металлов, что открывает возможности для получения флуоресцентных

реagens, пригодных для проведения анализа в живых клетках (то есть в условиях, когда концентрация самого сенсора в среде неизвестна).

Обнаружена возможность обратимого фотопереключения излучения нафталимидного хромофора в составе гибридной системы, содержащей фрагмент нафтопирана. Такое переключение может быть использовано для создания новых фотоактивных материалов, в частности элементов оптической памяти, реагентов для флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения. Определены факторы, влияющие на эффективность флуоресценции 4-стирил-1,8-нафталимидов в растворах, которые в дальнейшем могут быть использованы при выборе подходящих флуорофоров для биологических исследований.

Получены бисхромофорные тераностики для ФДТ и ФД, эффективность которых исследована на биологических объектах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что конъюгаты бактериохлорина и нафталимида являются перспективными терапевтическими и диагностическими агентами, так как позволяют получать флуоресцентные изображения раковых клеток, опухолей у животных и обладают высокой фотодинамической активностью. Также было показано, что модификация наночастиц с ап-конверсионной люминесценцией 4-пиразолинил-1,8-нафталимидным флуорофором совместно с фотосенсибилизатором позволяет проводить ФД без сопутствующего токсического действия на клетки. Следует особо подчеркнуть важность разрабатываемых тераностиков как средств неинвазивной визуализации и терапии в онкологии. Сам по себе метод ФДТ является хорошей альтернативой консервативному хирургическому лечению, лучевой терапии и химиотерапии. Однако, даже применяемые сегодня в клинической практике фотосенсибилизаторы не могут в полной мере обеспечить отсутствие фототоксических эффектов при проведении флуоресцентной диагностики. В особенности это является очень критическим фактором при лечении новообразований головного мозга, в случае чего важно как можно более точно установить расположение пораженного участка без сопутствующего разрушения окружающей ткани.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных. Для получения целевых продуктов применялся широкий арсенал синтетических методов, включающий как классические реакции соединений ароматического ряда, так и современные приемы создания углерод – углеродных связей и ковалентной сшивки функциональных молекулярных фрагментов различного назначения (реакция Хека, Уги, клик-реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения «азид – алкин»). В отдельных случаях были задействованы методы органической фотохимии. Полученные

соединения были подробно охарактеризованы данными физико-химических методов установления строения и состава веществ, таких как ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H и ^{13}C (в том числе двумерная), масс-спектрометрия, ИК спектроскопия, элементный анализ. Для изучения комплексообразующих, фотохимических, фотофизических и фотобиологических свойств моно- и бисхромофорных систем широко использовалась оптическая электронная спектроскопия поглощения и испускания (стационарная и с временным разрешением), а также флуоресцентная микроскопия. Анализ результатов проводился с привлечением данных квантово-химических расчетов.

Апробация работы

Результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на следующих российских и международных конференциях: The 3-rd International Symposium «Molecular Photonics» (Репино, Санкт-Петербург, Россия, 2012 г.), Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, Россия, 2012 г.), International Conference of Young Researchers on Advanced Materials «ICYRAM-2012» (Сингапур, Сингапур, 2012 г.), XXIV IUPAC Symposium On Photochemistry (Коимбра, Португалия, 2012 г.), XIX Молодежная научная конференция «Ломоносов» (Москва, Россия, 2012 г.), V и VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 2012, 2019 гг.), IV, VI и VII Международная молодежная школа-конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, Россия, 2012, 2016, 2018 гг.), XIX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, Россия, 2012 г.), 7th PHENICS International Network Symposium (Нант, Франция, 2012 г.), International Symposium On Photochromism «ISOP 2013» (Берлин, Германия, 2013 г.), 13th Conference on Methods and Applications of Fluorescence (Генуя, Италия, 2013 г.), III, IV, V, VI и VII Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, Россия, 2013, 2015, 2017, 2019, 2021 гг.), XXV IUPAC Symposium on Photochemistry (Бордо, Франция, 2014 г.), Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers (Москва, Россия, 2014 г.), Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2014» (Москва, Россия, 2014 г.), XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, Россия, 2014 г.), X Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2014» (Москва, Россия, 2014 г.), IV Всероссийская конференция по органической химии (Москва, Россия, 2015 г.), Международный Конгресс «KOST-2015» (Москва, Россия, 2015 г.), IV Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Санкт-Петербург, Россия, 2015 г.), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC2016 (Красновидово,

Россия, 2016 г.), VIIIth International Symposium «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures» (Казань, Россия, 2016 г.), V Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Москва, Россия, 2016 г.), 2nd and 3rd International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials (Капарика, Португалия, 2016, 2018 гг.), The 4th International Symposium «Molecular Photonics» dedicated to academician A. N. Terenin (Санкт-Петербург, Россия, 2016 г.), Dombay organic conference cluster «DOCC-2016» (Домбай, Россия, 2016 г.), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, Россия, 2016 г.), 28th and 29th International conference on Photochemistry (Страсбург, Франция, 2017 г.; Боулдер, США, 2019 г.), XVIth International seminar on inclusion compounds «ISIC 16» and III^d Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Казань, Россия, 2017 г.), The 4th International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, Россия, 2017 г.), 8th International IUPAC Symposium «Macro- and Supramolecular Architectures and Materials» (Сочи, Россия, 2017 г.), XI конкурс проектов молодых ученых в рамках выставки «Химия-2017» (Москва, Россия, 2017 г.), XVIIIth International Symposium on Luminescence Spectrometry «ISLS 2018» (Брест, Франция, 2018 г.), VII Всероссийский конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Москва, Россия, 2018 г.), 1st Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry (Казань, Россия, 2018 г.), International Scientific Conference «ChemTrends-2018» (Москва, Россия, 2018 г.), XVI International Conference on Surface Forces (Казань, Россия, 2018 г.), IV Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма2018» (Новый свет, Республика Крым, Россия, 2018 г.), British Council Researcher Links Workshop «Macrocycles in Medicine» (Норвич, Великобритания, 2018 г.), International Symposium on Dyes & Pigments (Севилья, Испания, 2019 г.), International Conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019» (Москва, Россия, 2019 г.), XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019» (Москва, Россия, 2019 г.), XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (Санкт-Петербург, Россия, 2019 г.), XIV Конференция молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН «ФИЗИКОХИМИЯ – 2019» (Москва, Россия, 2019 г.), The XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «MENDELEEV 2021» (Санкт-Петербург, Россия, 2021 г.).

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных в работе результатов следует из *i*) надежного установления состава и структуры соединений с помощью комплекса физико-химических методов анализа; *ii*) отсутствия противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы, и известными литературными данными; *iii*) экспертной оценки редакцион-

ных коллегий высокоцитируемых журналов, в которых были опубликованы результаты данного диссертационного исследования.

Публикации по теме работы

По теме диссертационной работы за период с 2012 г. по 2021 г. опубликована 31 научная работа (1 обзор и 30 экспериментальных статей) в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 14 – в журналах первого квартиля, и 2 патента. Публикации автора представлены в общем списке литературы диссертации (раздел 6). Ссылки на собственные публикации приведены в начале каждого из трех подразделов (3.1, 3.2 и 3.3) раздела 3 (Обсуждение результатов).

Личный вклад автора

Выбор тематики исследований, постановка задач, интерпретация всех полученных результатов и их обобщение, формулировка выводов, которые выносятся на защиту принадлежат автору данной работы. Автор диссертации участвовал в подготовке и проведении экспериментов, написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня. По теме работы под руководством автора защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Захарко М. А., 2019), а также за период начиная с 2013 г. по 2020 г. защищены 11 выпускных квалификационных работ (ВКР) студентов Российского химико-технологического университета им. Д. И. Менделеева (5 ВКР бакалавра, 3 ВКР магистра, 3 дипломные работы специалиста).

Измерение спектров флуоресценции с временным разрешением и дифференциальных спектров поглощения промежуточных состояний были выполнены автором на оборудовании Лаборатории волн и материи Аквитании Университета Бордо 1 (Бордо, Франция) и Национального центра научных исследований (CNRS) Франции под руководством Dr. G. Jonusauskas. Получение и расшифровка рентгеноструктурных данных осуществлялась в Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН) д.х.н. проф. Лысенко К. А., д.х.н. Нелюбиной Ю. В. и к.х.н. Архиповым Д. Е. Изучение пленок Ленгмюра-Блоджетт было проведено в Институте физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН (ИФХЭ РАН) под руководством д.х.н. Селектор С. Л. Синтез и исследование флуоресцентного хемосенсора на сульфат-анион выполнено в Техническом университете Кемница (Кемниц, Германия) при участии автора под руководством профессора Катаева Е. А. Исследования фотохимических трансформаций фотохромных производных нафтопирана с помощью спектроскопии ЯМР проводилось Dr. S. Delbaere и J. Berthet в Университете Лилля (Лилль, Франция). Получение

фотосенсибилизаторов и проведение ковалентной пришивки флуорофорных фрагментов к ФС выполнялось в МИРЭА – Российском технологическом университете (РТУ МИРЭА) Притьмовым Д. А. под руководством д.х.н. проф. Грина М. А. и д.х.н. проф. Миронова А. Ф. Нафталимидный флуорофор, содержащий пептидный спейсер, был синтезирован на химическом факультете МГУ имени М. В. Ломоносова Зарезиным Д. П. под руководством д.х.н. проф. Ненайденко В. Г. Биологические исследования конъюгатов 1,8-нафталимида и бактериохлорина были выполнены в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН) Игнатовой А. А. под руководством д.б.н. Феофанова А. В., в Московском научном исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена (МНИОИ им. П. А. Герцена) к.б.н. Морозовой Н. Б., к.б.н. Плютинской А. Д., к.б.н. Панкратовым А. А. и в Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н. И. Пирогова к.б.н. Семкиной А. С. Синтез и исследования гибридных наночастиц с ап-конверсионной люминесценцией проводились научной группой Prof. J. Pérez-Prieto в Университете Валенсии (Валенсия, Испания).

Благодарности

Автор выражает благодарность всем перечисленным выше лицам (см. Личный вклад автора), а также сотрудникам лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН, в которой выполнялась диссертационная работа, д.х.н. Федорову Ю. В., к.х.н. Архиповой А. Н., к.х.н. Павловой М. А. за участие в постановке экспериментов и обсуждении полученных результатов. Особую благодарность выражаю своему научному консультанту, д.х.н. проф. Федоровой Ольге Анатольевне за ценные и важные советы и помощь в освоении химии фотоактивных органических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 12-03-00778, 13-03-93106, 14-03-31935, 15-03-04705, 16-33-00581, 16-53-12042, 18-33-20111, грантов Российского научного фонда № 16-13-10226, 18-73-00118, 20-73-10186, 21-73-20158, Программы Президиума РАН П-8, Соглашений № 14.616.21.0037 и 8533 (в рамках Федеральных целевых программ Министерства образования и науки РФ), Проекта DONOS-311 (в рамках программы ERA.Net RUS Plus), Гранта Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Договор № 13174), Гранта Национальной ассоциации инноваций и развития информационных технологий (Проект ИК-10), гранта Германской службы академических обменов DAAD (Проект № 331400431), Гранта Президента Российской Федерации МК-5702.2018.3. Спектральные исследования синтезированных соединений проводились при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Структура и объем диссертации

Диссертация общим объемом 406 страниц состоит из вводной части, содержащей общую характеристику работы, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, списка основных сокращений и обозначений и содержит 108 схем, 27 таблиц, 112 рисунков. Список литературы включает 551 наименование (с учетом собственных публикаций автора). Нумерация схем, рисунков, уравнений и таблиц в разделах 2 (Литературный обзор), 3 (Обсуждение результатов) и 4 (Экспериментальная часть), а также нумерация соединений в разделах 2 и 3 принята отдельной.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработка метода синтеза ранее неизвестных производных 1,8-нафталимида, содержащих краун-эфирный фрагмент в составе заместителя при имидном атоме азота, а также метода синтеза соединений с гибридной хромофорной системой, включающей нафталиimidный флуорофор и фрагмент нафтопирана или стирилового красителя.
2. Анализ возможности увеличения контраста в переключении флуоресцентного сигнала РЕТ- и РЕТ-хемосенсоров на основе краунсодержащих производных 1,8-нафталимида при комплексообразовании с катионом за счет изменения электронодонорных свойств рецепторного фрагмента и π -акцепторной способности нафталиimidного ядра.
3. Использование концепции флуоресцентного РЕТ-хемосенсора с «OFF \rightarrow ON» типом отклика для детектирования сульфат-аниона в водном растворе.
4. Разработка селективных флуоресцентных хемосенсоров, позволяющих определять катионы ртути (II) и серебра в воде на уровне их ПДК.
5. Применение молекулярного и супрамолекулярного подхода для модуляции спектрально-люминесцентных характеристик нафталиimidного хромофора путем направленного изменения конкуренции между процессами излучательной дезактивации, образования скрученных возбужденных состояний с переносом заряда и протекания фотохимических реакций.
6. Использование нафталиimidного флуорофора в качестве средства оптической визуализации и светособирающей антенны в условиях *in vitro* и *in vivo* в составе бисхромофорных тераностиков и наногибридных препаратов с целью повышения эффективности ФД и ФДТ.

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Производные 1,8-нафталимида, выбранные в качестве основной фотоактивной составляющей в представленной диссертационной работе, имеют большое практическое значение. Они применяются как лазерные красители [1], оптические отбеливатели [2], реагенты для люминесцентной дефектоскопии [3], компоненты солнечных батарей [4] и органических светодиодов [5,6]. Значительный интерес исследователей к люминофорам данного типа отчасти связан и с их разнообразными фотофизическими свойствами. Например, электроноакцепторный характер нафталимидного ядра в возбужденном состоянии объясняет способность к образованию эксимеров и эксиплексов с π -донорными ароматическими субстратами [7,8], а также к фотопереносу электрона [9,10]. На основе нафталимида получены и исследованы системы, в которых может реализоваться перенос энергии электронного возбуждения [11]. Спектрально-люминесцентные свойства 1,8-нафталимидов чувствительны к внешней среде: в подавляющем большинстве случаев для них характерен сольватохромный и сольватофлуорохромный эффект [12–14]. Интересные спектральные закономерности были найдены при изучении оптических свойств производных 1,8-нафталимида в микрогетерогенном окружении (мицеллы, циклодекстрины) [15].

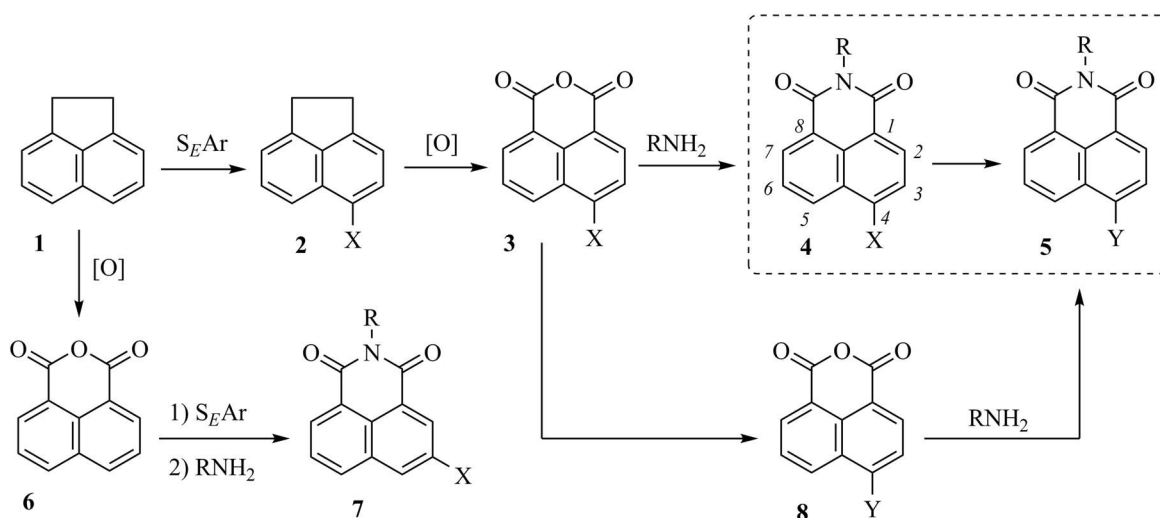
Настоящий литературный обзор посвящен использованию люминофоров на основе 1,8-нафталимида для создания оптических хемосенсоров на катионы, гибридных фотоактивных систем с фотоуправляемыми спектральными свойствами, сочетающих флуорофорные и фотохромные фрагменты, а также препаратов биомедицинского назначения, в которых нафталимидный хромофор выступает в роли средства флуоресцентной визуализации. Рассмотрение способности нафталимидного ядра связываться с нуклеиновыми кислотами, лежащей в основе разработки ряда противоопухолевых химиотерапевтических агентов, выходит за рамки настоящего литературного исследования (подробно этот вопрос обсуждается в работах [16,17]).

Структура обзора включает четыре раздела, в первом из которых приведено краткое рассмотрение спектральных свойств и методов синтеза производных 1,8-нафталимида. Во втором разделе описаны принципы дизайна оптических сенсоров, основные механизмы генерации оптического отклика и приведены примеры сенсорных устройств. Третий раздел посвящен флуоресцентным фотохромам, четвертый – функционализации оптических устройств на основе производных 1,8-нафталимида векторными группами, обеспечивающими накопление в тех или иных органеллах клетки, а также применению нафталимидных красителей в качестве флуоресцентных меток в системах направленной доставки лекарственных препаратов.

2.1. Краткое описание спектрально-люминесцентных свойств и методов синтеза производных 1,8-нафталимида

Основным методом синтеза 1,8-нафталимидов, содержащих различные заместители в 4-м положении нафталинового ядра, которые имеют наибольшее значение как красители-люминофоры (структуры **4** и **5**, схема 1), является окисление производных аценафтена **2** с последующим имидированием соответствующих нафталевого ангидрида **3** первичными ароматическими или алифатическими аминами RNH_2 . Замещенные по ароматическому ядру аценафтены в свою очередь могут быть получены по реакции электрофильного замещения из аценафтена **1**, который в промышленных масштабах выделяют из высококипящих фракций каменноугольной смолы [18]. За счет *мета*-ориентирующего влияния карбонильных групп в самом нафталево ангидриде **6** использование реакций окисления и электрофильного замещения в обратном порядке не является подходящей стратегией в данном случае, поскольку приводит к нафталимидам **7**, замещенным по третьему положению нафталинового ядра [19]. В литературе описаны и методы синтеза производных 1,8-нафталимида с заместителем при атоме углерода C(2) [20], однако они не имеют общего характера.

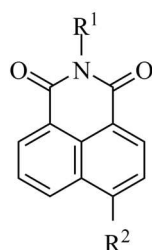
Схема 1



В синтезированных по представленной схеме 4-замещенных нафталимидах **4** заместитель X далее может подвергаться модификации тем или иным способом (реакции нуклеофильного замещения [21–25], окисления и восстановления [26–28], ацилирования [29], алкилирования [30], диазотирования [31,32], кросс-сочетания [33–35], конденсации [36,37] и др.), что позволяет получать широкий спектр производных нафталимида. Указанная модификация группы X возможна и в производных нафталевого ангидрида **3** до стадии образования *N*-алкил- или *N*-арилимида. В этом случае финальной стадией синтеза является стадия образования имидного цикла [38].

Длинноволновые полосы в электронных спектрах поглощения незамещенных по нафталимиднему ядру производных 1,8-нафталимида **9a** и **9b** (схема 2) располагаются в области 330 – 360 нм и обусловлены переходами $\pi \rightarrow \pi^*$ типа [39–42]. Подобные соединения обладают слабой флуоресценцией с максимумами при 340 – 460 нм. Квантовый выход флуоресценции *N*-метил-1,8-нафталимида **9b** в гексане составляет 0.005, а в этаноле – 0.22 [40]. Как было показано авторами работ [39,42–45], низшее излучательное состояние соединений данного типа имеет преимущественно π, π^* -природу, а низкий квантовый выход флуоресценции может быть объяснен относительно небольшой разницей в энергии между S_1^{π, π^*} и T_1^{n, π^*} возбужденными уровнями, вследствие чего имеет место интеркомбинационный переход (ИКП) $S_1^{\pi, \pi^*} \rightarrow T_1^{n, \pi^*}$ с последующей безызлучательной дезактивацией триплетного состояния.

Схема 2



- 9a** ($R^1 = H, R^2 = H$)
9b ($R^1 = Me, R^2 = H$)
10a ($R^1 = H, R^2 = Cl$)
10b ($R^1 = CH_3, R^2 = Br$)
11a ($R^1 = H, R^2 = NMe_2$)
11b ($R^1 = CH_3, R^2 = NMe_2$)
11в ($R^1 = n\text{-Bu}, R^2 = NH_2$)
12 ($R^1 = H, R^2 = NO_2$)
13 ($R^1 = n\text{-Bu}, R^2 = NHAc$)
14 ($R^1 = H, R^2 = SMe$)

Введение заместителей с +*M*-эффектом в четвертое положение нафталимидного ядра, сопряженное с карбонильными группами, приводит к появлению интенсивных длинноволновых полос переноса заряда, чувствительных к полярности растворителя и обусловленных электронным взаимодействием ЭД-заместителя с *пери*-дикарбоксиимидной группировкой [46,47]. При этом происходит понижение энергии S_1^{π, π^*} -состояния [48], сопровождающееся увеличением вероятности излучательного $S_0 \rightarrow S_1^{\pi, \pi^*}$ -перехода и уменьшением скорости ИКП в близлежащее триплетное состояние, что отражается также в значительном увеличении квантового выхода флуоресценции.

В случае, если в качестве донорного мезомерного заместителя выступает атом хлора, обладающий слабым +*M*-эффектом, величина батохромного сдвига при переходе от незамещенного нафталимида **9a** к 4-хлор-1,8-нафталимиду **10a** (схема 2) невелика и составляет 9 нм в спектре поглощения и 13 нм в спектре флуоресценции [49] (рис. 1). Аналогичная картина наблюдается при введении атома брома в положение 4 (соединение **10b**) [40]. Наличие диметиламиногруппы в соединениях **11a** и **11b** (схема 2) приводит к гораздо более значительному батохромному и батофлорному сдвигу в спектрах по сравнению с 4-галогензамещенными **10a** и **10b** (рис. 1). Одновременно наблюдается

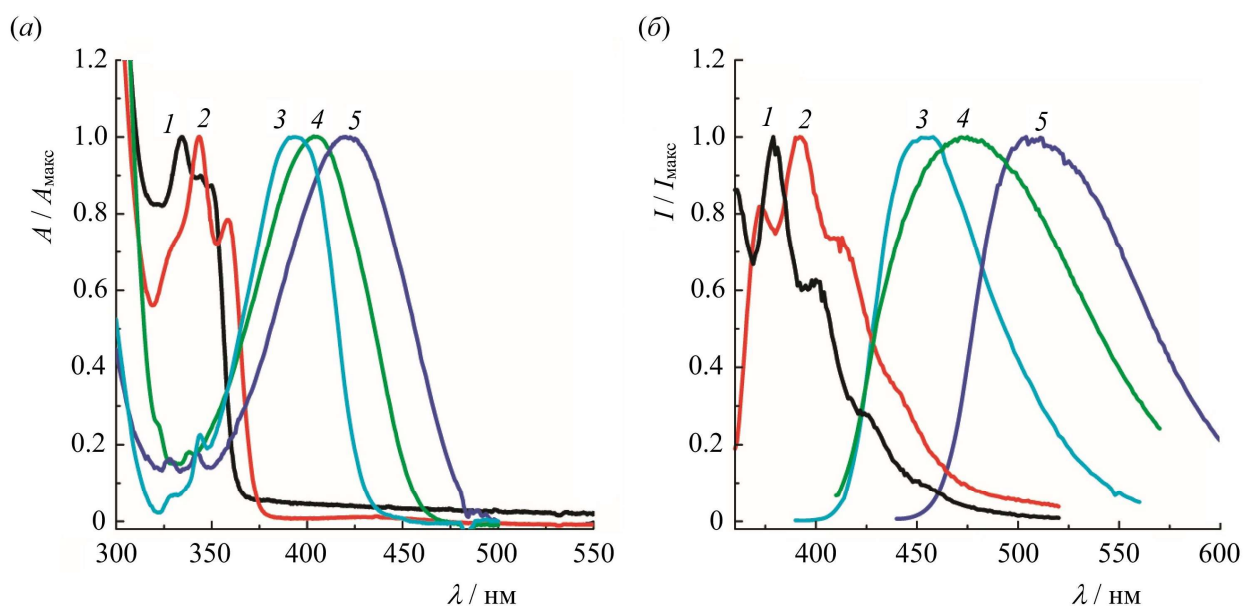


Рисунок 1. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) соединений **1a** (1), **2a** (2), **6** (3), **4** (4) и **3a** (5) в дихлорметане [49]. Концентрация растворов при записи спектров поглощения ~ 0.3 ммоль·л⁻¹. Для регистрации спектров флуоресценции использовались растворы соединений **1a**, **2a**, **3a**, **4** и **6** с такой концентрацией, что оптическая плотность в максимуме поглощения была в пределах 0.1 – 0.15.

увеличение интенсивности флуоресценции. Так, квантовый выход флуоресценции производного **11b** достигает значения 0.84 при использовании гексана в качестве растворителя [40].

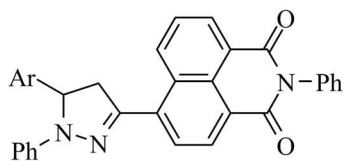
При введении нитрогруппы в четвертое положение незамещенного нафталимидного ядра (соединение **12**, схема 2) максимумы в спектрах поглощения и флуоресценции претерпевают заметное bathochromное смещение с одновременным исчезновением тонкой структуры соответствующих полос (рис. 1). Длинноволновое поглощение 4-нитро-производных, как и 1,8-нафталимидов, содержащих ЭД заместитель в положении 4 нафталинового ядра, обусловлено переносом заряда, однако в этом случае электронная плотность в нафталимидном остатке смещается в сторону NO₂-заместителя, обладающего сильным $-M$ -эффектом [49]. Квантовый выход флуоресценции при введении нитрогруппы значительно уменьшается. Это связано с низким по энергии расположением триплетного уровня T_1^{n,π^*} [48].

Замена аминогруппы на ацетиламиногруппу в положении 4 нафталимидного ядра сопровождается гипсохромным сдвигом максимумов поглощения и флуоресценции и уменьшением величины Стокса сдвига, что обусловлено менее выраженным ЭД характером NHCO_R-заместителя [13,46,50,51]. Так, ацилирование аминопроизводного **11b** с образованием 4-ацетамидонафталимиды **13** (схема 2) приводит к смещению полосы переноса заряда в УФ область ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}} = 363$ нм в этаноле) и появлению голубой флуоресценции с максимумом в этаноле при $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} = 465$ нм [46]. Интенсивной синей

флуоресценцией обладают имидазы 4-алкокси- и 4-ароксинафталевых кислот [12,52]. Спектральные свойства таких производных оказываются в значительной степени близки к свойствам 4-(ацил)аминонафталимидов [2,53].

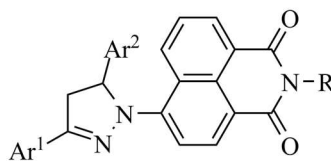
Значительное смещение максимумов поглощения и флуоресценции в красную область в ряду 1,8-нафталимидов также может быть достигнуто путем введения в молекулу гетероциклического фрагмента. Оранжевой флуоресценцией обладают 4-пиразолинил-производные **15** (схема 3) [54]. Длинноволновое поглощение соединений с общей формулой **15** обусловлено пиразолиновым фрагментом их молекул, который под влиянием электроноакцепторного нафталимидного остатка сильно поляризован: электронная плотность смещена от атома N(1) к атому C(3) гетероцикла. Введение пиразолинильного цикла в молекулу производного нафталимидов таким образом, что пиррольный атом азота соединяется с атомом углерода C(4) нафталинового ядра не приводит к столь значительному длинноволновому сдвигу полос в спектрах, как это наблюдается в случае соединений **15**. Так, нафталимиды **16** (схема 3), полученные и охарактеризованные авторами работы [55], обладают зеленой флуоресценцией в области 520 – 540 нм.

Схема 3



15

Ar = Ph, 4-Me₂NC₆H₄ и др.



16

R = Buⁿ, Bn; Ar¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-тиенил;
Ar² = Ph, 4-MeC₆H₄, 3-тиенил, 3,4-(OCH₂O)C₆H₃

Заместители при имидном азоте очень мало влияют на спектры поглощения, но в некоторых случаях заметно сказываются на спектрах флуоресценции. Максимумы поглощения и флуоресценции *N*-алкильных производных нафталимидов на 10 – 20 нм смещены в коротковолновую область относительно таковых для *N*-фенилимида [46]. В случае незамещенных по нафталиновому ядру нафталимидов переход от *N*-алкил- к *N*-фенилпроизводному сопровождается значительным уменьшением времени жизни и квантового выхода флуоресценции, что связано с увеличением эффективности процесса внутренней конверсии [44]. Для ряда *N*-арилпроизводных 1,8-нафталимидов наблюдалась двухполосная флуоресценция [44,56–59], обусловленная наличием двух различающихся по энергии излучательных состояний, в одном из которых *N*-арильный заместитель и нафталимидный фрагмент лежат в одной плоскости, а в другом – развернуты на определенный угол относительно друг друга.

Наличие электроноакцепторных гетероциклических фрагментов (пиридиновых, пиримидиновых, тиазолиновых) в качестве заместителя при имидном атоме азота в ряду производных 4-диалкиламинонафталимида приводит к увеличению акцепторных свойств дикарбоксиимидной группировки [60,61]. В результате такие производные характеризуются большими изменениями дипольного момента при переходе в возбужденное состояние по сравнению с аналогичными *N*-фенил- и *N*-алкилзамещенными, а, следовательно, большей чувствительностью фотофизических свойств к перемене природы растворителя. Так, в работе [60] было предложено использовать соединение **17** (схема 4) в качестве флуоресцентного индикатора для определения содержания воды в органических растворителях. Кватернизация пиридиновых атомов азота в составе *N*-гетероарильного фрагмента позволяет достичь значительного смещения полос флуоресценции в длинноволновую область. Например, максимумы флуоресценции соединения **18** (схема 4) в ацетонитриле и в воде располагаются при 584 и 604 нм соответственно [61].

Схема 4



Электронодонорные группы в составе заместителя при имидном атоме азота способны вызывать тушение флуоресценции нафталимидного хромофора, связанное с переносом электрона с ВЗМО этих групп на фотовозбужденный остаток нафталимида. Способность нафталимидного ядра выступать в качестве акцептора электрона в возбужденном состоянии является важным свойством, определяющим возможность использования данного типа люминофоров в разработке флуоресцентных хемосенсоров. Рассмотрение отмеченной особенности фотофизических свойств производных нафталимида будет представлено в разделе 2.2.1 данного обзора.

2.2. Флуоресцентные и колориметрические хемосенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида

В настоящее время существует два основных подхода к разработке структуры флуоресцентных и колориметрических сенсоров на катионы [62–66]. Первый состоит в соединении флуорофора и рецептора посредством спейсера (рис. 2), что обеспечивает разобщение между указанными компонентами в основном состоянии, и используется при создании флуоресцентных PET-сенсоров (*англ.*, Photoinduced Electron Transfer –

фотоиндуцированный перенос электрона) [64–66]. В роли спейсера наиболее часто выступает полиметиленовая цепочка. Рецептор у такого сенсора является донором электронов (D), а флуорофор – акцептором. При возбуждении флуорофора электрон с ВЗМО переходит на НСМО; это позволяет осуществиться переносу электрона (PET) с ВЗМО донора-рецептора на однократно занятую ВЗМО акцептора-флуорофора, что вызывает тушение флуоресценции последнего (рис. 2). После присоединения катиона к рецептору уровень энергии его ВЗМО становится ниже уровня ВЗМО флуорофора, в результате PET-эффект не реализуется и сенсор начинает флуоресцировать. Большинство PET-сенсоров действуют по этой схеме, однако в случае катионов переходных металлов возможен другой механизм изменения спектральных свойств, при котором электронный перенос направлен с флуорофора на связанный ион металла [67], либо наблюдается тушение флуоресценции за счет увеличения скорости ИКП во флуорофоре (в случае парамагнитных ионов) [68].

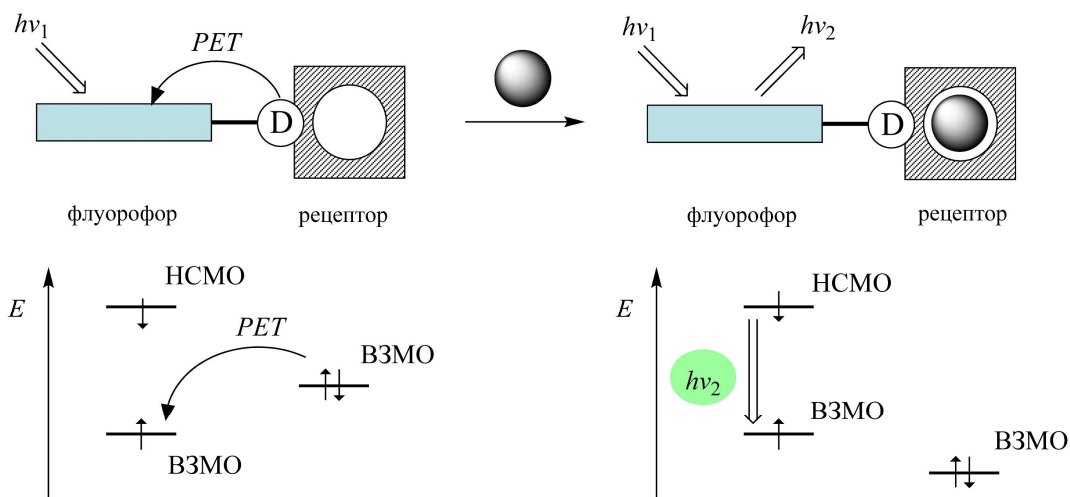


Рисунок 2. Принципиальная схема функционирования PET-сенсора для распознавания катионов. Анализируемый катион изображен в виде шарика.

Второй подход заключается в таком сочетании элементов сенсора, при котором один или несколько атомов рецептора, участвующих в связывании катиона, входят в состав π -системы фотоактивного фрагмента [62,63]. В данной модели, предполагающей отсутствие спейсера, наиболее часто используются хромофоры с ЭД и ЭА группами в сопряженных положениях. В зависимости от способа присоединения рецептора при связывании с катионом будет наблюдаться батохромное или гипсохромное смещение максимума поглощения с одновременным изменением интенсивности (рис. 3). Поскольку дипольный момент увеличивается в возбужденном состоянии (наиболее распространенная ситуация), связывание катиона в случае, показанном на рис. 3а, приводит к большей стабилизации основного состояния и гипсохромному сдвигу в спектре. В случае,

представленном на рис. 3б, увеличение частичного отрицательного заряда на ЭА заместителе в результате переноса заряда в большей степени понижает уровень энергии возбужденного состояния при комплексообразовании, что выражается в батохромном смещении полос в спектрах поглощения. Если используемый фотоактивный элемент является флуорофором, то изменение положения и интенсивности полос будет также иметь место и в спектрах флуоресценции. Поскольку наблюдаемые спектральные эффекты связаны с увеличением (уменьшением) энергии, требуемой для переноса электронной плотности между донорной (D) и акцепторной (A) группой в сопряженной системе флуорофора, данный тип сенсоров в литературе обозначают аббревиатурой ICT (Intramolecular Charge Transfer, *англ.* внутримолекулярный перенос заряда).

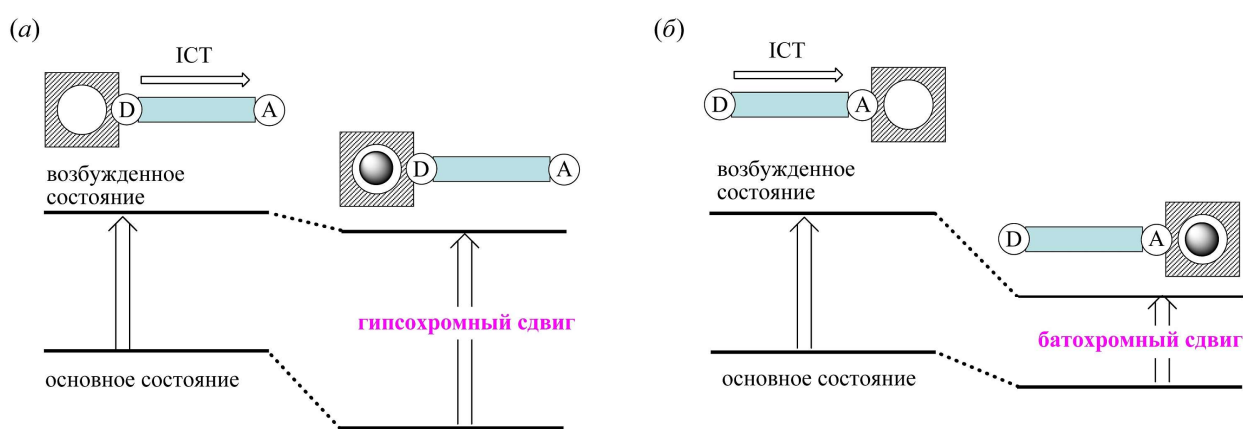


Рисунок 3. Энергетическая диаграмма, объясняющая спектральные сдвиги при связывании катионов ICT-сенсором: ЭД заместитель в структуре флуорофора входит в состав рецептора (а); ЭА заместитель в структуре флуорофора входит в состав рецептора (б). Диаграмма приведена для случая, когда дипольный момент в возбужденном состоянии больше, чем в основном.

Помимо использования процессов РЕТ и ICT существуют и другие подходы к разработке ион-активных оптических устройств. Дополнительные возможности для моделирования сенсорных свойств возникают при использовании способности хромофоров к образованию эксиплексов и к резонансному переносу энергии электронного возбуждения (RET, *англ.* Resonance Energy Transfer) [63,68]. Преимущества систем, механизм переключения оптических характеристик в которых подразумевает протекание отмеченных выше процессов, состоит в том, что при их использовании создаются условия для реализации ратиометрического метода определения концентрации анализируемого вещества. В соответствии с ратиометрической методикой измерений [69] интенсивность флуоресценции может быть измерена при различных длинах волн возбуждения или испускания, причем соотношение этих интенсивностей будет изменяться в зависимости от содержания определяемого субстрата. В таком случае, для расчета равновесной концентрации последнего не требуется знание концентрации молекул флуороионофора в исследуемой системе и

отсутствует необходимость калибровки детектируемого сигнала. По данной причине системы, для которых характерен ратиометрический оптический отклик, представляют огромный практический интерес с точки зрения разработки биосенсоров, функционирующих в условиях *in vivo* [69].

Большое распространение получили хемодозиметры – сенсоры, принцип работы которых основан на протекании быстрой необратимой реакции с анализируемым веществом. Наиболее часто хемодозиметры представляют собой системы, демонстрирующие разгорание флуоресценции, и являются альтернативой обычным флуоресцентным РЕТ и ИСТ сенсорам в тех случаях, когда комплексообразование с ионом *d*-металла понижает интенсивность флуоресценции хромофора.

Среди хемосенсоров на основе производных 1,8-нафталимида могут быть найдены примеры ион-активных соединений, построенных с использованием перечисленных подходов. Приведенный далее в разделах 2.2.1 – 2.2.4 материал по флуоресцентным и колориметрическим сенсорам на катионы классифицирован с позиции механизма изменения спектральных характеристик нафталиimidного фрагмента при взаимодействии молекулы сенсора с анализируемым субстратом.

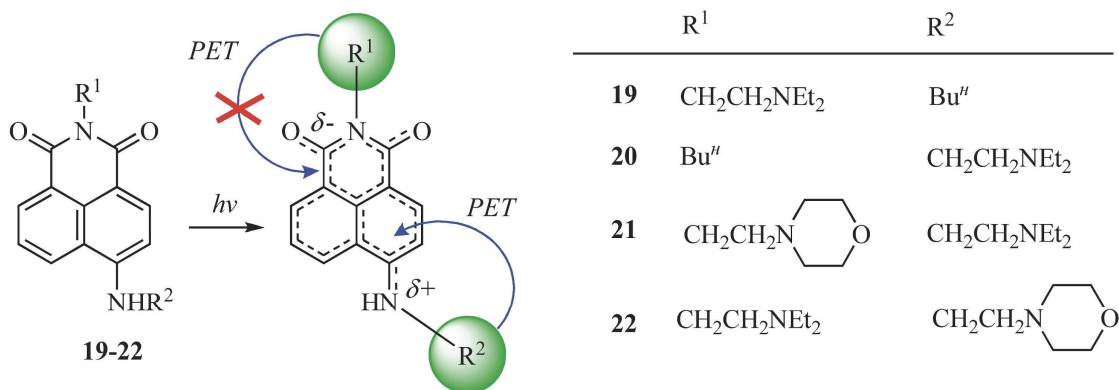
2.2.1. РЕТ-Сенсоры

Большой практический интерес для создания флуоресцентных сенсоров представляют производные нафталимида, в которых донорная группа, участвующая в РЕТ-взаимодействии, ковалентно связана с нафталиimidным остатком посредством спейсера. В роли последнего, как уже отмечалось в начале раздела 2.2, наиболее часто выступает олигометиленовая цепочка, обеспечивающая разделение компонентов системы в основном состоянии. В работах [70–72] исследован направленный перенос электрона в производных 4-аминонафталимида **19–22** (схема 5), содержащих донорные третичные аминогруппы в составе заместителей в положении 4 нафталиинового ядра (NHR^2) и при имидном атоме азота (R^1). Электронные спектры поглощения и флуоресценции представленных соединений были измерены в водно-метанольных растворах как функция рН среды. При этом предполагалось, что протонирование триалкиламиногрупп будет сопровождаться ингибированием РЕТ-процесса и, следовательно, разгоранием флуоресценции.

Ярко выраженная зависимость квантового выхода флуоресценции от рН среды была отмечена для соединений **20** [70], **21** и **22** [71], чего не наблюдалось в случае соединения **19** [70]. В интервале рН от 4 до 11 квантовый выход для последнего имел значение около 0.1 и практически не изменялся. В тоже время, в случае производных **21** и **22** квантовый выход был достаточно низкий ($\varphi^{\text{фл}} < 0.1$) в основных условиях, но значительно увеличился при подкислении раствора ($\varphi^{\text{фл}} > 0.5$). Разгорание флуоресценции наблюдалось при

значениях pH, соответствующих pK_a третичного атома азота в составе заместителя в положении 4 нафталинового ядра (при pH 8.7 и 5.7 для соединений **21** и **22** соответственно). Большая основность диэтиламиногруппы по сравнению с морфолинильной группой в изомерных производных **21**, **22**, таким образом, объясняет появление интенсивной флуоресценции соединения **21** при более высоких, чем в случае **22**, значениях pH [71].

Схема 5



Авторы работ [70,71] предположили, что состояние с разделенными зарядами, возникающее при фотовозбуждении, создает внутримолекулярное электростатическое поле, которое приводит к различным по величине (в зависимости от положения донорной группы) активационным барьерам для PET-процесса. Из схемы 5 видно, что перенос электрона со стороны заместителя в положении 4 нафталинового ядра будет более вероятен, поскольку в этом случае положительный конец фотоиндуцированного диполя, играющий роль электронной дырки, располагается ближе по отношению к данному заместителю. При этом следует сказать, что термодинамическая движущая сила для обоих направлений PET-взаимодействия остается одинаковой. Более глубокое теоретическое обоснование направленного переноса электрона в соединениях **21** и **22** с использованием расширенного метода Хюккеля было сделано авторами работы [72].

Наличие триалкиламиногруппы в составе заместителя при имидном атоме азота в 4-метоксипроизводном **23б** (схема 6), в отличие от рассмотренных 4-аминозамещенных **19**, **21**, **22**, приводило к эффективному тушению флуоресценции [1]. При переходе от соединения **23а** к нафталимиду **23б** квантовый выход в этаноле уменьшался от 0.35 до 0.02. В присутствии 5 об. % уксусной кислоты интенсивность флуоресценции раствора **23б** увеличивалась в 20 раз. Аналогичным низким уровнем флуоресценции обладало 4-(ацетил)-аминопроизводное нафталимида **24** (схема 6), также содержащее электронодонорный заместитель в *N*-алкильном фрагменте.

Примером флуоресцентных pH-сенсоров являются производные нафталимида, содержащие остаток пиперазина в 4-м положении нафталинового ядра **25а** и **25б** (схема 7).

Схема 6

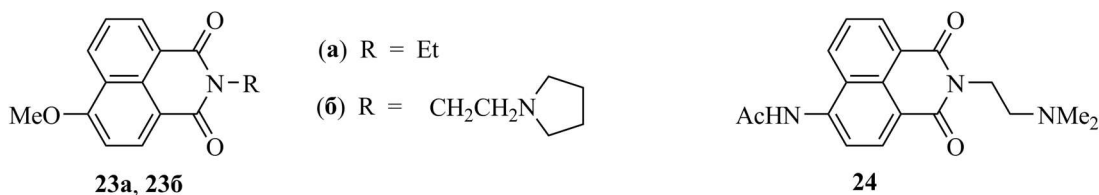
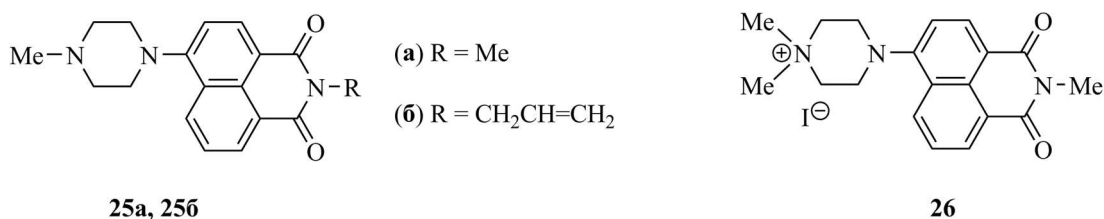


Схема 7



В водно-метанольном растворе при pH 11.0 соединение **25a** обнаруживает лишь слабую флуоресценцию (квантовый выход $\varphi^{\text{фл}} = 0.0086$) [73], что связано с переносом электрона с ВЗМО триалкиламиногруппы на фотовозбужденный нафталиимидный фрагмент. При увеличении кислотности среды происходит протонирование несопряженного с ароматическим ядром атома азота рецептора, которое приводит к исчезновению у последнего донорных свойств. В результате перенос электрона становится невозможным и интенсивность флуоресценции возрастает ($\varphi^{\text{фл}} = 0.66$ при pH 2.3). Кватернизация донорного атома азота в рецепторе при переходе от **25a** к **26** (схема 7) также блокирует PET-процесс. По этой причине соединение **26** имеет высокое значение квантового выхода флуоресценции, сопоставимое с тем, которое наблюдается для производного **25a** в кислой среде. При этом интенсивность флуоресценции соединения **26** практически не зависит от pH среды [73]. Аналогичная случаю производного **25a** pH-зависимая флуоресценция была найдена для соединения **25б** [74].

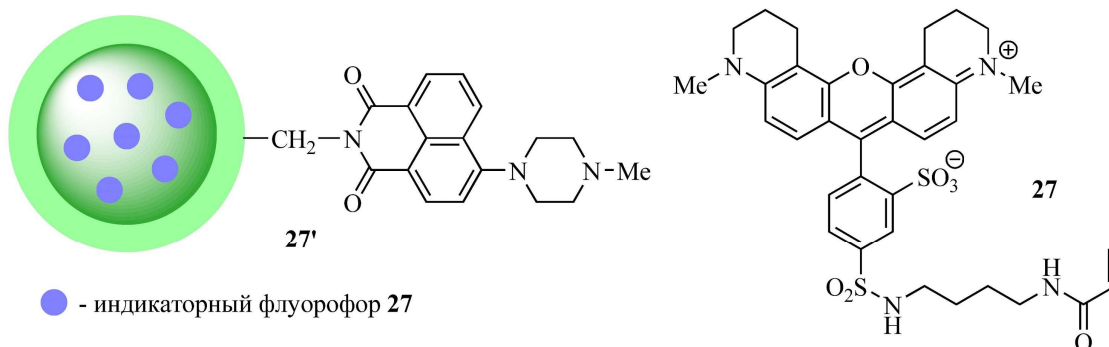
Пиперазиновый заместитель в 4-м положении нафталиимидного ядра в производных **25a** и **25б**, являясь бидентантным лигандом, способен координироваться с катионами металлов. Такая координация также затрудняет перенос электрона. Авторами работы [74] было показано, что связывание катионов меди(II), железа (III) и цинка соединением **25б** в ацетонитрильном растворе сопровождалось разгоранием флуоресценции, причем наибольший эффект наблюдался в случае Cu²⁺. Следует отметить, что при комплексообразовании происходило гипсохромное смещение максимума флуоресценции **25б**, что указывает на участие третичного атома азота, связанного с нафталиимидным ядром, в координации катиона.

Наличие двойной связи в заместителе при имидном атоме азота в пиперазинсодержащем производном нафталиимида **25б** позволяет использовать его в качестве мономера для

получения полимерных гетерогенных сенсоров, в которых нафталимидный фрагмент связан с полимерной цепочкой ковалентной связью. В работе [74] сопоставлены сенсорные свойства мономерного красителя **256** и пленок на основе сополимера, полученного радикальной полимеризацией стирола с соединением **256**. Эксперименты выявили значительные различия в свойствах. Поскольку связывание с катионом металла не сопровождалось сдвигом максимума флуоресценции, авторы предположили, что пиперазиновый рецептор не взаимодействует с катионом. При увеличении концентрации катиона металла в растворе, куда была погружена пленка, наблюдалось тушение флуоресценции, причем наибольшие изменения происходили при добавлении Fe^{3+} . Спад интенсивности свечения был объяснен авторами координацией катиона металла с карбонильными группами нафталимидного остатка.

Большие преимущества для создания ратиометрических сенсоров, способных детектировать катионы в живых клетках и тканях, открывает иммобилизация флуоресцентных комплексонов на поверхности наночастиц. Функционализация наночастиц различными способами позволяет осуществлять их транспорт через клеточные мембраны. В работе [75] предложен метод получения и изучены сенсорные характеристики наночастиц на основе полиакриламида, содержащих ковалентно иммобилизованные фрагменты чувствительного к pH 4-пиперазинилнафталимида **256** (схема 7). Наночастицы **27'** представляют собой полимерное ядро, содержащее индикаторный флуорофор **27**, которое заключено в оболочку из сополимера акриламида и соединения **256** (схема 8). При

Схема 8

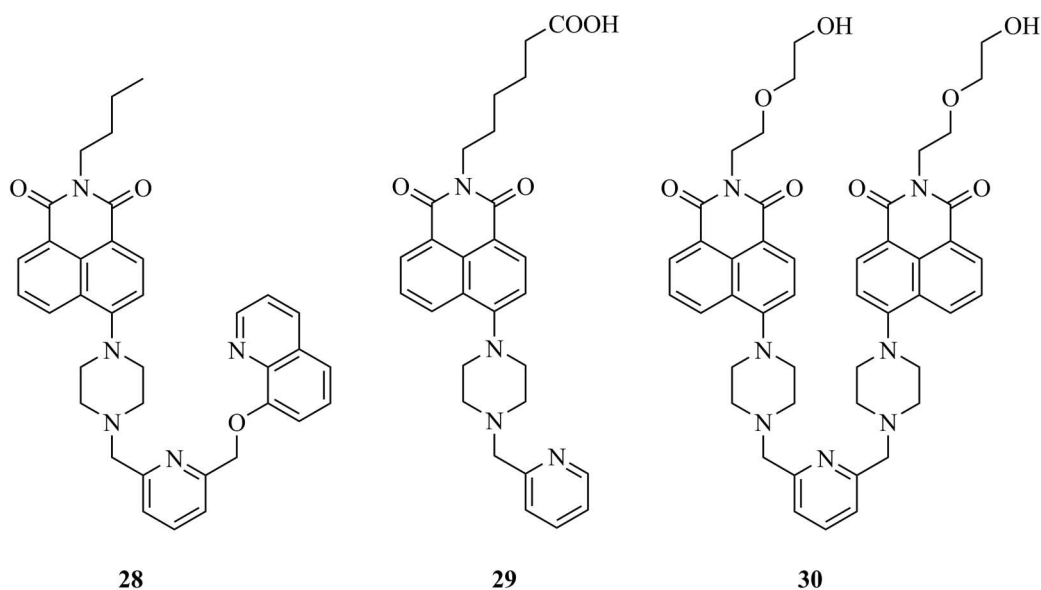


понижении pH среды интенсивность флуоресценции при 520 нм возрастала за счет протонирования третичного атома азота пиперазинового рецептора. Поскольку изменение кислотности среды практически не изменяло спектр флуоресценции инкапсулированного родаминового красителя **27** с максимумом в области 600 нм, то оказалось возможным использовать отношение интенсивностей флуоресценции при 520 и 604 нм для ратиометрического определения pH. Присутствие диметиламиногрупп в составе полимерного ядра, способных протонироваться в физиологических условиях, способствовало появлению

положительного заряда у частиц, в результате чего наблюдалось их проникновение через клеточную мембрану. Возможность создания ратиометрических сенсоров на основе 4-пиперазинилнафталимида и индикаторного родаминового красителя также была показана с использованием наночастиц силикагеля [76]. В работе [77] для внутренней калибровки флуоресцентного отклика на изменение рН производного 4-пиперазинилнафталимида, иммобилизованного на поверхности углеродных наноточек, использовалось испускание самих наноточек при 455 нм.

Введение фрагментов пиридина и хинолина в состав пиперазинового рецептора в положении 4 нафталимидного ядра позволяет получать селективные флуоресцентные сенсоры на катионы серебра (соединение **28**) [78] и ртути (соединения **29** и **30**) [79,80], работающие в водных и водно-спиртовых растворах (схема 9). Связывание катионов указанными производными сопровождалось образованием комплексов состава 1:1, в которых катион металла координирует два атомами азота пиперазинового фрагмента, атом азота пиридина (хинолина), а также атом кислорода, находящимся в положении 8 хинолинового ядра (при комплексообразовании соединения **28**). Во всех случаях было отмечено разгорание флуоресценции, связанное с блокированием фотоиндуцированного переноса электрона. При связывании ионов Hg^{2+} бис(нафталимидом) **30** наблюдалось образование внутримолекулярного эксимера в результате взаимодействия двух нафталимидных фрагментов в комплексе, что выражалось в смещении максимума флуоресценции на 8 нм в длинноволновую область [80].

Схема 9



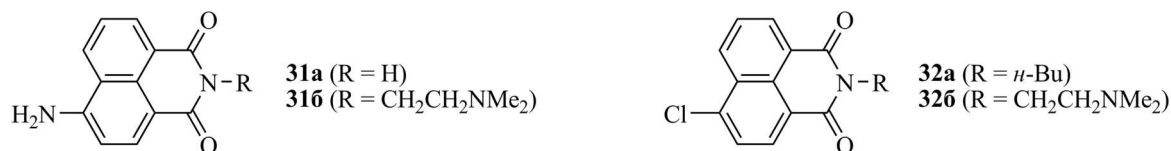
Производные 4-амино-1,8-нафталимида, наиболее часто используемые в разработке флуоресцентных РЕТ-сенсоров, не всегда оказываются пригодными для этой цели, если речь идет о детектировании катионов переходных металлов. Учитывая способность

последних снижать эффективность излучательной дезактивации флуорофора за счет участия в переносе электрона (или энергии) либо усиления спин-орбитального взаимодействия в комплексе ожидаемое увеличение интенсивности эмиссии может быть незначительным или не иметь место вовсе [81]. В отдельных случаях может наблюдаться тушение флуоресценции [82]. Следует сказать, что использование тушения флуоресценции в качестве аналитического сигнала является менее предпочтительным по сравнению с разгоранием флуоресценции, поскольку приводит к увеличению относительной ошибки анализа.

Исследования, направленные на поиск эффективных РЕТ-сенсоров на катионы переходных металлов привели к появлению двух подходов. Первый заключается в модификации используемого рецептора таким образом, что нежелательные взаимодействия флуорофор – катион металла сводятся к минимуму. Так, авторы работ [83,84] предложили использовать в качестве рецептора криптандалы. Несмотря на достигнутые положительные результаты, данный способ решения проблемы не всегда оказывается приемлемым, поскольку возникают значительные трудности при проведении синтеза. Второй подход состоит в использовании как можно более электронодефицитных флуорофоров. Понижение ЭД свойств π -системы с одной стороны увеличивает движущую силу РЕТ-процесса, что приводит к более значительному разгоранию флуоресценции при комплексообразовании, а с другой стороны, ухудшает взаимодействие флуорофора с катионом-тушителем, которое является донорно-акцепторным по своей природе. На примере производных нафталимида этот подход был реализован в работах [81,85–91].

Ярко выраженным электронодефицитным характером по сравнению с 4-амино-1,8-нафталимидами обладают производные, содержащие в положении 4 нафталимидного ядра атом хлора. Так, в то время, как потенциал окисления 4-аминонафталимида **31a** (схема 10)

Схема 10

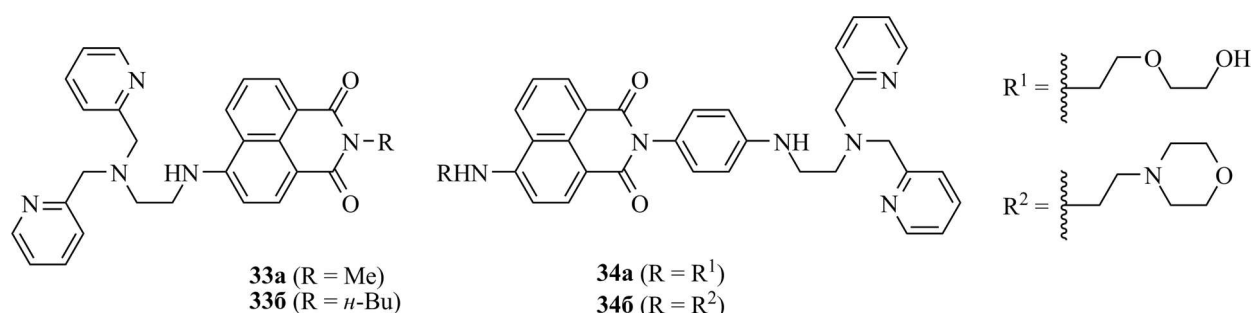


в ацетонитриле составил 1.27 В, окисления 4-хлорпроизводного **32a** в интервале 0 – 2 В в аналогичных условиях не наблюдалось [85]. Введение рецепторной диметиламиногруппы в молекулы **31a** ($\varphi^{\text{фл}} = 0.63$) и **32a** ($\varphi^{\text{фл}} = 0.06$) с образованием **31b** и **32b** (схема 10) сопровождалось тушением флуоресценции в CH₃CN за счет РЕТ-эффекта соответственно в 27 и 110 раз [81,85], что прогнозировало для обоих соединений **31b** и **32b** наличие сенсорных свойств. Тем не менее, значительное разгорание флуоресценции при добавлении

солей Cr(III), Fe(III), Co(II), Ni(II), Zn(II) было отмечено только в случае **326** [81,85], что демонстрирует преимущества использования электронодефицитного флуорофора. Интересен тот факт, что значения степени разгорания флуоресценции (отношение интенсивностей флуоресценции раствора после и до добавления катиона металла соответственно) 4-хлорпроизводного **326** оказались в 2–4 раза выше значения, ожидаемого при полном подавлении РЕТ-взаимодействия, т. е. превышали 110. Авторы работы [85] объясняют данный эффект увеличением полярности среды и ее протонодонорной способности вблизи флуорофора, что обусловлено присутствием гидратированных форм катионов металлов, поскольку использованные в исследованиях соли *d*-элементов в большинстве случаев были доступны в виде кристаллогидратов. Как было найдено при изучении фотофизических свойств незамещенных по нафталиновому ядру производных нафталимида [12], близких по орбитальной природе и расположению возбужденных уровней к 4-галогензамещенным, рост полярности растворителя и его способности к образованию водородных связей сопровождается значительным увеличением квантового выхода. По мнению авторов, аномально высокий оптический отклик **326** можно связать с указанным эффектом влияния среды, который усиливает разгорание флуоресценции флуорофора при блокировании РЕТ-взаимодействия.

На основе производных нафталимида разработаны селективные сенсоры на катион цинка [80,90,92–97], являющийся компонентом металлоферментов и играющий важную роль в процессах транскрипции генов. Интерес к сенсорам на катионы цинка обусловлен интенсивными исследованиями малоизученных на сегодняшний день его нейробиологических функций. Соединения **33a** [92] и **34a** [93] (схема 11) содержат в различных

Схема 11

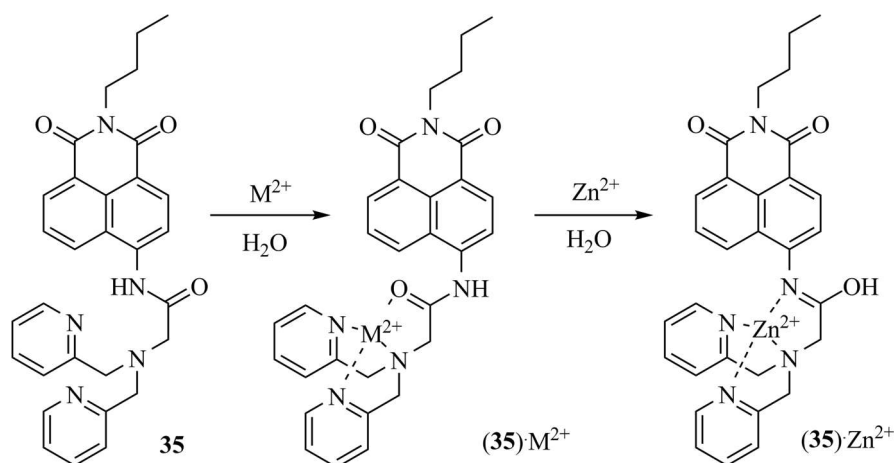


положениях нафталинового ядра *N,N*-бис(2-пиколил)этилендиаминовый рецептор, обладающий высоким сродством по отношению к Zn²⁺. Выбор 4-аминонафталимидного хромофора обусловлен его относительно длинноволновой флуоресценцией и низкой чувствительностью к рН среды, что важно для использования сенсоров в анализе биологических объектов. Присутствие фрагмента 2-(2-аминоэтокси)этанола в производном **34** способствует повышению растворимости сенсора в воде.

При добавлении катионов цинка в водные растворы соединений **33a** и **34a** интенсивность флуоресценции линейно возрастала вплоть до мольного соотношения металл – лиганд = 1:1, после чего оставалась на постоянном уровне. Независимая от pH среды степень разгорания флуоресценции для сенсоров **33a** и **34a** наблюдалась при pH > 7.0 и > 3.6 соответственно. Такая картина отвечала образованию прочных комплексов (константа устойчивости $(\mathbf{33a}) \cdot \text{Zn}^{2+} \approx 10^9$ [92]), более высокий уровень флуоресценции которых связан с ингибированием PET-взаимодействия между хромофором и атомом азота триалкиламиногруппы рецептора. В случае соединения **33a** в связывании катиона цинка принимал участие атом азота NHR-группы, находящийся в положении 4 нафталинового ядра, в результате чего максимумы поглощения и флуоресценции при комплексообразовании смещались на 10 нм в коротковолновую область. Разгорание флуоресценции соединения **34a** происходило при неизменном значении $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$. Изучение селективности комплексообразования показало, что в ряду катионов Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Cr^{3+} , Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} разгорание флуоресценции также вызывает добавление катиона кадмия, что является характерной чертой и для других сенсоров на Zn^{2+} . В присутствии Cu^{2+} наблюдалось тушение флуоресценции, по-видимому, связанное с переносом электрона (энергии) между флуорофором и координированным катионом металла. В работе [93] были проведены биологические испытания, показавшие, что в внутри клеток сенсорные свойства **34a** сохраняются. Производное **346** (схема 11), содержащее векторную морфолинильную группу, оказалось способным детектировать катион Zn^{2+} в лизосомах [94].

Введение карбонильной группы в состав углеродной цепи, соединяющей фрагмент 4-аминонафталимида с бис(2-пиколил)аминогруппой в соединении **336** (схема 11) с образованием соединения **35** (схема 12), позволило дифференцировать флуоресцентный отклик, наблюдаемый при связывании сенсором **35** катионов Zn^{2+} и Cd^{2+} [89,90]. Подобно

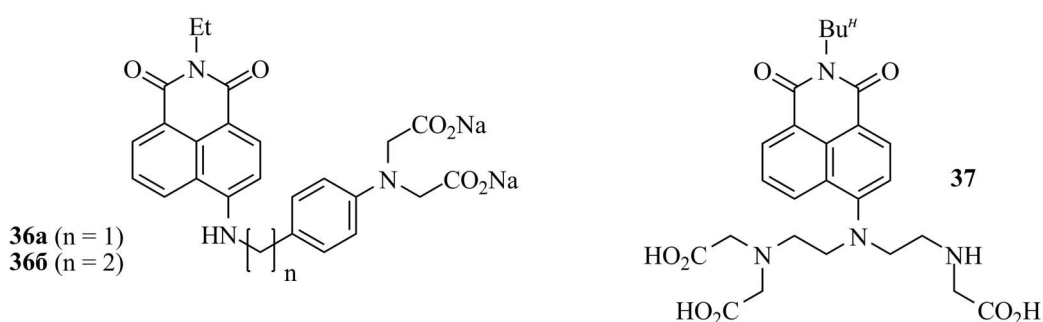
Схема 12



производным **33a** и **33b** комплексообразование **35** с указанными катионами в водном растворе сопровождалось разгоранием флуоресценции, однако направление смещения максимумов в спектрах оказалось различным: в случае катиона Zn^{2+} наблюдался батохромный сдвиг $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ от 483 до 514 нм, в то время как в присутствии Cd^{2+} полоса флуоресценции сдвигалась на 37 нм в коротковолновую область. Отмеченное различие в спектральном поведении объясняется тем, что комплексон **35** проявляет наибольшее сродство к катиону цинка, находясь в гидроксимидной таутомерной форме. Связывание же катионов других переходных металлов, в том числе кадмия, происходит с участием амидного таутомера (схема 12) [90].

Высокая селективность по отношению к катиону цинка в нейтральных водных растворах среди металлов I и II группы была найдена для производных 4-амино-нафталимида **36a**, **36b** и **37** (схема 13), содержащих аминокарбоксилатный хелатирующий рецептор [95–97]. Соединения **36a** и **36b** демонстрировали поведение, типичное для классических РЕТ-сенсоров: разгорание флуоресценции происходило на фоне отсутствия значительных изменений положения и интенсивности длинноволновых полос в спектрах поглощения. Увеличение длины алкильного спейсера при переходе от **36a** к **36b** несколько снижало эффективность РЕТ-процесса в свободном лиганде и понижало степень разгорания флуоресценции при комплексообразовании (отношение квантовых выходов флуоресценции комплекса и лиганда составило 56 и 20 для **36a** и **36b** соответственно), однако авторы отмечают, что фотостабильность сенсора **36b**, а также его устойчивость к клеточным метаболитам в условиях анализа *in vivo* должна быть выше.

Схема 13



В случае соединения **37** в образовании хелатного комплекса с катионом цинка состава 1:1 принимал участие центральный атом азота, связанный с нафталимидным ядром и три карбоксильные группы [97]. Как показали проведенные квантово-химические расчеты методом теории функционала электронной плотности (ТФП) в базе 6-31G* с использованием функционала B3LYP, длины связей $Zn - O(3)$ (2.02 Å), $Zn - O(1)$ (2.08 Å), $Zn - O(2)$ (2.09 Å), $Zn - N(1)$ (2.10 Å) в $(37) \cdot Zn^{2+}$ оказались значительно короче по сравнению с расстоянием между катионом цинка и атомами N(3) (4.02 Å) и N(2) (2.27 Å) (рис. 4). С

учетом геометрии комплекса разгорание флуоресценции при комплексообразовании было объяснено не только подавлением РЕТ-взаимодействия в лиганде между терминальными аминогруппами и флуорофором, но и влиянием координации на процесс переноса заряда в нафталимидном фрагменте.

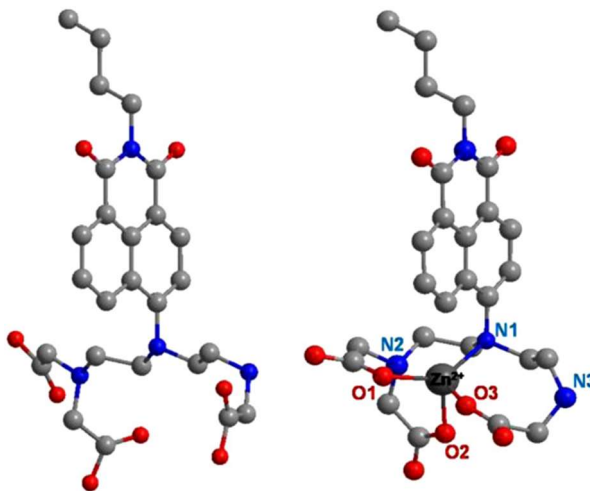


Рисунок 4. Оптимизированная методом ТФП геометрия соединения 37 (слева) и его комплекса с катионом Zn^{2+} (справа). Для упрощения восприятия рисунка атомы водорода не показаны. Рисунок взят из работы [97].

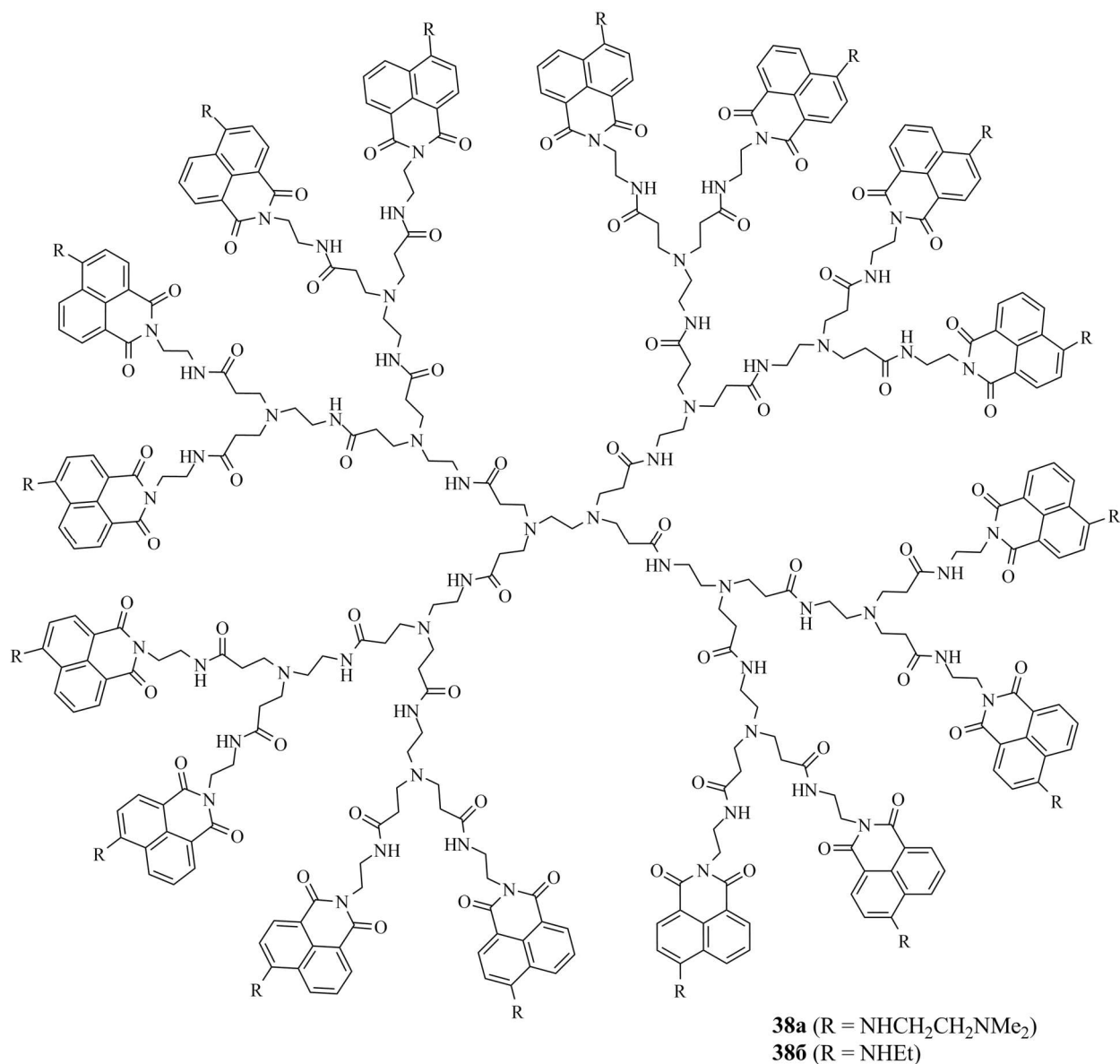
Значительный интерес привлекают макромолекулярные флуоресцентные сенсоры на основе дендримеров. Дендримеры (*греч.* dendros, дерево) представляют собой трехмерные сильно разветвленные макромолекулы, имеющие глобулярную форму [98]. Поли(амидоамины) (ПАМАМ) – коммерчески доступный класс дендримеров. Молекулы ПАМАМ-дендримеров гидрофильны и состоят из этилендиаминового ядра, от которого по всем направлениям расходятся полиамидаминные цепочки. Таким образом, ПАМАМ-дендример содержит третичные аминогруппы и амидные группы.

В результате присоединения нафталимидных фрагментов к концам ПАМАМ-цепочек получают высокочувствительные флуоресцентные сенсоры на катионы [99–104], например структуры **38a** и **38b** (схема 14). Связывание катионов такими макромолекулами может осуществляться путем комплексообразования как с внутренними донорными атомами, так и за счет взаимодействия с терминальными рецепторами (если таковые имеются), при этом возможно образование комплексов, в которых на одну молекулу дендримера приходится более одного катиона.

В соединении **38a** перенос электрона на фотовозбужденный нафталимидный фрагмент может происходить как с внутренних третичных атомов азота, так и с терминального аминного рецептора (R). Как отмечалось в начале данного раздела, последний процесс предпочтительней, поскольку в этом случае перенос электрона осуществляется через положительно поляризованный конец нафталимидного фрагмента. Изменение флуоресцентных характеристик соединения **38a** при добавлении катионов

металлов было исследовано в водном растворе [99]. Дендример **38a** предварительно был закреплен на полиамидной матрице (на которой удерживался за счет сил Ван-дер-Ваальса и водородных связей), т. е. использовался как гетерогенный сенсор. Добавление катионов металлов (Co^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} и Ni^{2+}) вызывало разгорание флуоресценции, в случае катиона Ni^{2+} оно было максимальным. Одновременно при связывании катионов наблюдался гипсохромный сдвиг в спектрах флуоресценции, что указывало на взаимодействие катионов с бидентантным рецептором, находящимся на периферии макромолекулы.

Схема 14

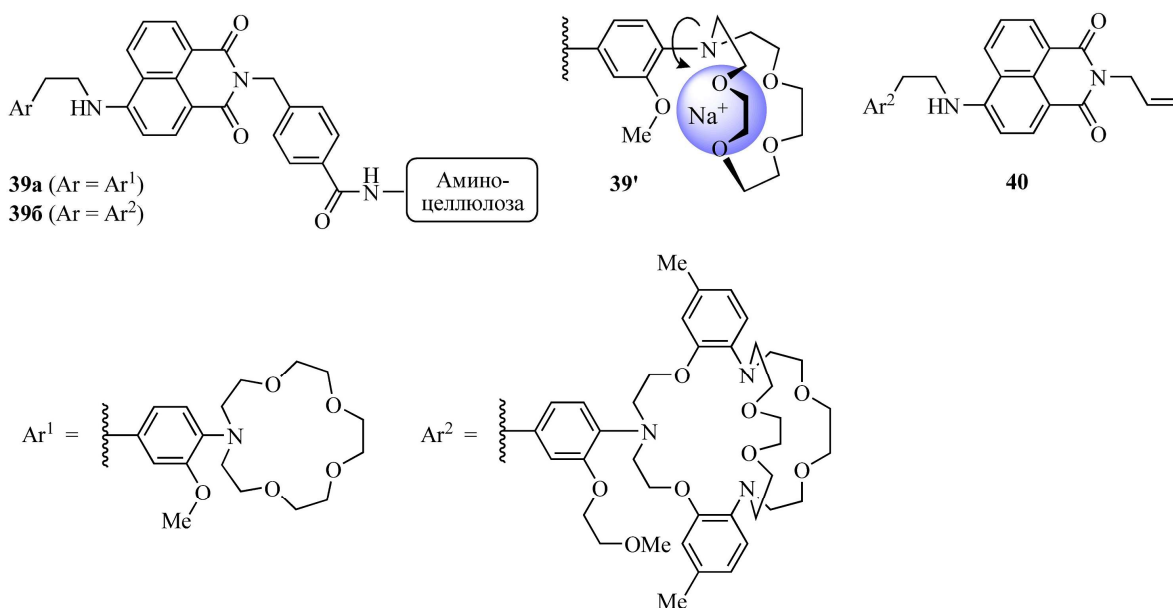


Добавление катионов к раствору дендримера **386** в ДМФА вызывало тушение флуоресценции [100]. Тот факт, что спектры поглощения и флуоресценции не сдвигались при комплексообразовании **386** с катионами металлов, указывает на то, что связывание осуществлялось за счет внутренней сферы глобулы. Тушение флуоресценции в этом случае, вероятно, обусловлено процессами переноса энергии (или переноса электрона) между

нафталимидным хромофором и комплексами металлов, локализованными внутри макромолекулы.

Описаны флуороионофорные системы на основе производных нафталимида, содержащие в своем составе макроциклический рецептор. Гетерогенный сенсор **39a** (схема 15) был предложен для определения содержания Na^+ в крови [105]. Увеличение концентрации хлорида натрия в водном буферном растворе (pH 7.4, HEPES-буфер), который прокачивался через кювету с сенсорной пластиной, от 0 до $200 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ сопровождалось разгоранием флуоресценции пластин при неизменном положении максимума $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$, что обусловлено подавлением РЕТ-взаимодействия между *орто*-анизидиновым фрагментом арилазакраун-эфирного рецептора и 4-аминонафталимидным остатком при комплексообразовании с катионом. Следует подчеркнуть, что спектральные изменения наблюдались в условиях, соответствующих клинически важному диапазону концентраций Na^+ ($100 - 180 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$) и pH (6.6 – 7.8).

Схема 15



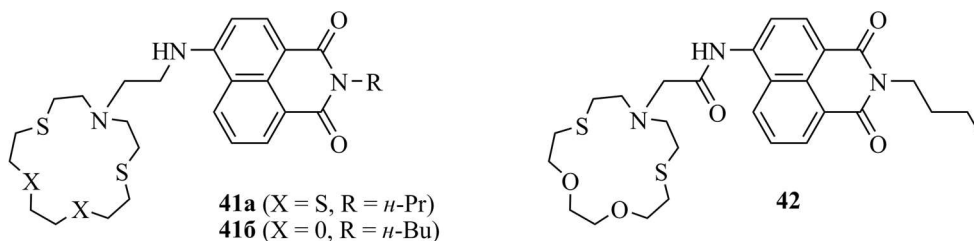
В работе [105] исследовано поведение сенсора **39a** при экстремально высоких концентрациях ионов натрия и водорода. Эксперименты показали, что интенсивность флуоресценции **39a** одинакова как в 6 М водном растворе NaCl, так и в 0.01 М растворе HCl (pH 2). Отмеченный результат является неожиданным, если учесть тот факт, что положительный заряд в комплексе Na^+ с аза-15-краун-5-эфиром распределен между шестью атомами, а в протонированной форме рецептора полностью локализован на атоме азота. С учетом этого можно предположить, что разгорание флуоресценции в результате связывания H^+ должно по крайней мере в шесть раз превышать аналогичный эффект при комплексообразовании с Na^+ . На практике же наблюдалось 18-кратное увеличение

интенсивности эмиссионного сигнала в обоих случаях. Авторы работы [105] полагают, что одинаковый уровень флуоресценции при высоких концентрациях ионов натрия и водорода может быть обусловлен различием физических свойств 6М раствора NaCl и 0.01 М раствора HCl, вследствие чего излучательная способность нафталимидного флуорофора в протонированном и насыщенном Na⁺ образце случайно совпадает. Альтернативное объяснение состоит в том, что катион натрия, находясь в краун-эфирной полости, способен образовывать дополнительную координационную связь с атомом кислорода метоксигруппы. Образование такой связи, по-видимому, сопровождается поворотом краун-эфирного фрагмента вокруг связи C—N (структура **39'**, схема 15) и полным нарушением сопряжения НЭП атома азота макроцикла с π -системой бензольного ядра.

Замена азакраун-эфирного рецептора в **39а** на остаток криптанда привела к гетерогенному РЕТ-сенсору **39б** (схема 15), пригодному для определения катионов калия в водном растворе [106]. Механизм изменения спектральных характеристик **39б** при комплексобразовании аналогичен таковому для **39а**. Сенсор **39б** демонстрировал быстрое и обратимое разгорание флуоресценции при увеличении концентрации K⁺ от 2 до 10 ммоль·л⁻¹ в присутствии 160 ммоль·л⁻¹ Na⁺. Данное обстоятельство позволило использовать **39б** в клиническом анализе цельной крови. Аналогичный триазакриптандсодержащий хемосенсор на катион калия был получен при сополимеризации 2-гидроксиэтилметакрилата с мономером **40** (схема 15) [107].

Достоинством флуоресцентных сенсоров с краун-эфирным рецептором является возможность управления селективностью связывания катионов путем изменения размеров макроцикла и варьирования природы гетероатомов в нем. Введение атомов серы в состав рецептора позволяет создавать селективные сенсоры на мягкие катионы переходных металлов. Производное 4-аминонафталимида **41а** (схема 16), содержащее фрагмент

Схема 16



азатетраиа-15-краун-5-эфира было предложено в качестве флуоресцентного хемосенсора на катион ртути (II) в водно-этанольном растворе [108]. При увеличении концентрации Hg²⁺ интенсивность флуоресценции возрастала по линейному закону, приводя к 5-ти кратному увеличению квантового выхода, что может быть объяснено в рамках РЕТ-механизма проявления сенсорных свойств. В то время как присутствие в растворе катионов щелочных

и щелочноземельных металлов, свинца, а также ряда *d*-металлов (Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) не приводило к значительным спектральным изменениям, добавление Ag^+ вызывало тушение флуоресценции как в случае свободного лиганда **41a**, так и его комплекса $(\mathbf{41a})\cdot\text{Hg}^{2+}$. Низкий уровень флуоресценции $(\mathbf{41a})\cdot\text{Ag}^+$, вероятно, обусловлен *d* – π -взаимодействием между флуорофором и катионом серебра.

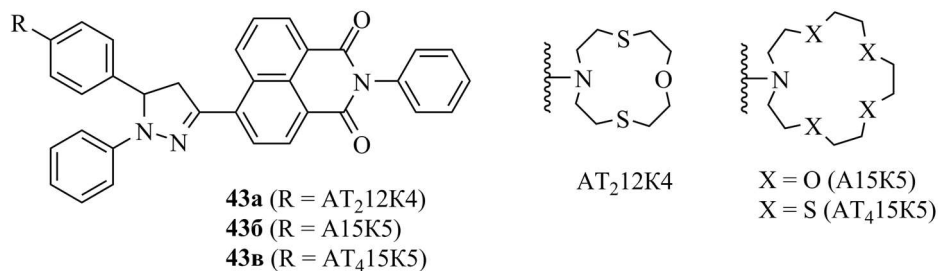
Меньшая устойчивость комплексов ртути по сравнению с комплексами серебра была подтверждена для азадитиа-15-краун-5-эфирных производных нафталимида **41b** и **42** (схема 16) при изучении комплексообразования в смеси вода – ацетонитрил калориметрическим методом [91]. При этом соединение **41b** подобно производному **41a** демонстрировало значительное разгорание флуоресценции только в присутствии Hg^{2+} , а добавление Ag^+ лишь незначительно повышало интенсивность в спектре. Сопоставляя результаты, полученные для 4-аминопроизводных нафталимида **41a** и **41b** [91,108], можно заключить, что рассматриваемые флуороионофоры не являются «идеальными» хемосенсорами на катион ртути (II), поскольку наибольшая селективность оптического отклика, наблюдаемая для Hg^{2+} , не соответствует наибольшей селективности комплексообразования (для Ag^+).

С целью улучшения сенсорных характеристик соединения **41b** было предложено заменить вторичную аминогруппу, связанную с нафталиимидным ядром, на амидную группу с образованием производного **42**. Наличие более электронодефицитного 4-(ацил)амино-1,8-нафталиимидного флуорофора в структуре **42** позволило преодолеть эффект тушения флуоресценции при комплексообразовании с катионом серебра и добиться приблизительно 14-кратного увеличения интенсивности эмиссии [91]. Предел обнаружения Ag^+ в водно-ацетонитрильном растворе с использованием сенсора **42** составил $1.0\cdot 10^{-8}$ М.

Наличие окраски у соединений некоторых переходных металлов способно вызывать определенные трудности при практическом применении оптических сенсоров, связанные с тем, что полосы, соответствующие поглощению комплексов *d*-металлов, могут попадать в интервал, в котором наблюдается поглощение выбранного флуорофора. С этой точки зрения использование более длинноволнового флуорофора иногда может оказаться предпочтительным. Так, краунсодержащее производное 4-пиразолинил-1,8-нафталимида **43a** (схема 17), обладающее оранжевой флуоресценцией ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} = 677$ нм, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} = 493$ нм в CH_3CN), было предложено в качестве РЕТ-сенсора на катионы Fe^{3+} (интенсивное поглощение FeCl_3 в CH_3CN наблюдается при 350 – 400 нм) [109]. При связывании **43a** с Fe^{3+} в растворе ацетонитрила происходило 30-кратное увеличение интенсивности флуоресценции. Аналогичные спектральные эффекты имели место в случае краунсодержащих производных **43b** и **43в** [54], причем **43b** селективно связывало жесткие

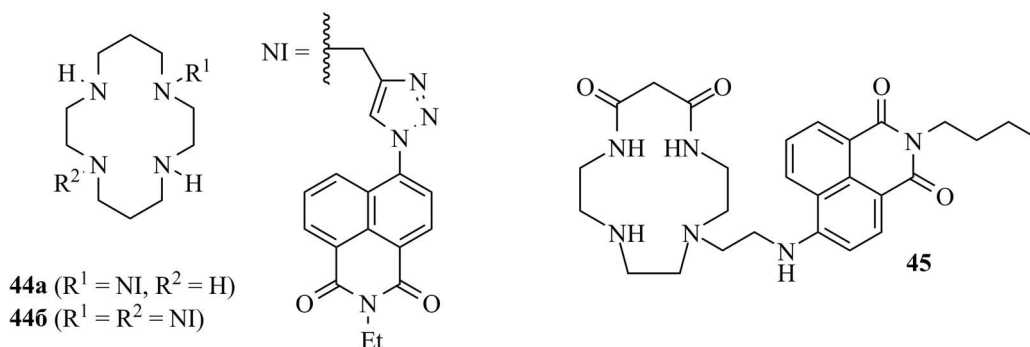
катионы щелочных и щелочноземельных металлов (последние предпочтительней), а соединение **43в** – катионы Ag^+ и Hg^{2+} .

Схема 17



Эффективное связывание ионов переходных металлов возможно с использованием азамacroциклических лигандов. На основе производных 1,8-нафталимида с по клик-реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения арилазида к тройной углерод-углеродной связи были получены флуоресцентные PЕТ-сенсоры **44a** [110] и **44b** [111], содержащие в качестве рецептора фрагмент циклама (схема 18). Разгорание флуоресценции при комплексообразовании **44a** и **44b** было связано с блокированием PЕТ-процесса между нафталиимидным фрагментом и атомами азота макроцикла. Соединение **44a** селективно связывало катион цинка в водном растворе в присутствии Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Fe^{3+} , однако наличие избытка Hg^{2+} , либо Cu^{2+} в растворе затрудняло определение. Авторы отмечают, что в связывании катиона сенсором **44a** помимо азамacroцикла принимает участие атом N(3) триазольного цикла, связанного с нафталиимидным ядром [110]. Наличие двух нафталиимидных фрагментов в **44b** позволило в два раза увеличить флуоресцентный отклик при комплексообразовании с Zn^{2+} . Тем не менее значительного увеличения селективности к катиону цинка в ряду Zn^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} достигнуто не было [111].

Схема 18



Определенный интерес в последнее время привлекают циклические диоксотетраамины, использование которых в качестве рецепторов позволяет создавать селективные оптические сенсоры на катионы Cu^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} . В работе [112] рассмотрено влияние комплексообразования с катионами металлов на спектральные свойства производного 4-аминонафталимида **45** (схема 18), содержащего диоксотетрааминомакроцикл. В при-

существовании ионов Cu^{2+} и Hg^{2+} цвет раствора менялся с желто-зеленого до почти бесцветного и оранжевого соответственно. Добавление других катионов металлов (Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} и Ag^+) не приводило к изменению цвета раствора. Изменение окраски при комплексообразовании с Cu^{2+} можно объяснить участием неподеленной пары атома азота 4-аминогруппы нафталимидного ядра в образовании дополнительной координационной связи с катионом меди, расположенным внутри полости макроциклического рецептора. Батохромный сдвиг при связывании Hg^{2+} , по мнению авторов работы [112], является результатом $d-\pi$ -взаимодействия между флуорофором и катионом, обладающим легко поляризуемой электронной оболочкой. Вследствие большего радиуса Hg^{2+} не может полностью поместиться в полости макроцикла. По этой причине связывание Hg^{2+} осуществляется при участии как рецептора, так и 4-аминонафталимидного фрагмента. Другое объяснение состоит в том, что при взаимодействии с Hg^{2+} происходит депротонирование атома азота, связанного с нафталимидным ядром, в результате чего увеличиваются его донорные свойства, а значит, и легкость смещения электронной плотности на СО-группы имидного фрагмента под действием света. Следует также отметить, что комплекс лиганда **45** с ионом меди является более устойчивым: добавление катионов Hg^{2+} в раствор, содержащий $(\mathbf{43})\cdot\text{Cu}^{2+}$, не вызывало изменений в спектре поглощения комплекса.

Связывание катионов Cu^{2+} и Hg^{2+} соединением **45** вызывало уменьшение интенсивности флуоресценции, обусловленное возможностью переноса электрона (энергии) между фотовозбужденным нафталимидным остатком и координированным катионом металла (в случае Cu^{2+}), а также наличием сильной спин-орбитальной связи (в случае Hg^{2+}). Присутствие других катионов (Ag^+ , Cd^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+}) оказывало гораздо меньший спектральный эффект. Сопоставление сенсорных свойств соединений **41a**, **41b**, **42** (схема 16) и **45** (схема 18) по отношению к катионам ртути (II) показывает, что изменение природы рецептора приводит не только к различной селективности комплексообразования, но также может драматическим образом сказываться на характере наблюдаемых спектральных эффектов. Так, соединения **41a**, **41b** и **42** являются типичными РЕТ-сенсорами. В случае **45** подавление РЕТ-процесса при комплексообразовании не оказывает существенного влияния на спектральный отклик, поскольку происходит взаимодействие катионов Cu^{2+} и Hg^{2+} с π -системой нафталимидного ядра. Несмотря на тот факт, что производное нафталимида **45** обладает типичной для РЕТ-сенсора структурой, заключающейся в наличии флуорофора, спейсера и рецептора, происходящие при координации катионов изменения фотофизических характеристик указывают на принадлежность **45** к сенсорам ICT-типа.

2.2.2. ICT-Сенсоры

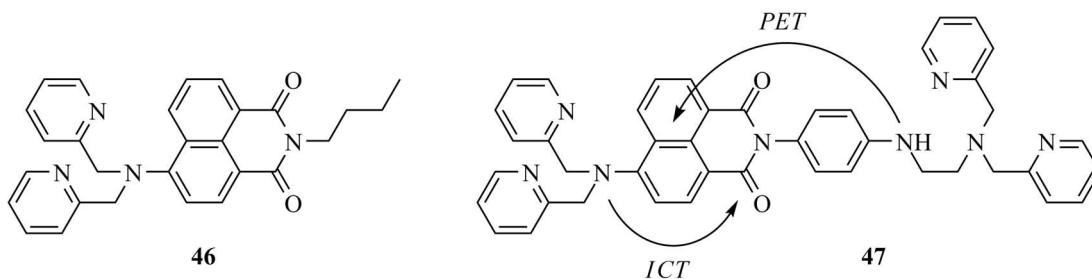
Примеры оптических сенсорных систем, в которых комплексообразование оказывало влияние на процесс переноса заряда в нафталимидном хромофоре, уже неоднократно встречались при рассмотрении флуоресцентных PET-сенсоров. Помимо флуороионофора **45** к таким системам можно отнести производные нафталимида **25a**, **25b**, **28**, **29**, **30**, **33a**, **33b**, **35**, **37**, **38a**. В указанных соединениях взаимодействие катиона с атомами кислорода и азота, входящими в состав сопряженной системы фотоактивного фрагмента, приводило к некоторому смещению максимумов в спектрах поглощения и флуоресценции в коротковолновую область, однако в основном спектральный отклик был обусловлен наличием PET-эффекта. В данном разделе обсуждаются флуоресцентные и колориметрические сенсоры, в которых ICT-взаимодействие играет определяющую роль при передаче информации о связывании с анализируемым ионом.

Как отмечалось в начале раздела 2.2, ICT-хемосенсор может быть сконструирован путем введения рецепторной группы в молекулу D–A хромофора как со стороны электронодонорного (D) так и со стороны электроноакцепторного (A) заместителя (рис. 3). В ряду производных нафталимида большинство ион-активных ICT-систем построено с использованием первого из двух упомянутых способов. Ионофоры, в которых координация катиона происходит по карбонильным группам дикарбоксиимидного фрагмента встречаются значительно реже. Первыми будут рассмотрены ICT-сенсоры, содержащие рецептор в 4-м положении нафталимидного ядра.

Соединение **46** (схема 19) является селективным сенсором на катион меди (II) в водно-ацетонитрильном растворе [113]. В качестве рецептора в производном **46** выступает *N,N*-бис(2-пиколил)аминогруппа (БПА). Поскольку НЭП центрального атома азота рецептора участвует в ICT-взаимодействии, то связывание катионов должно понижать степень переноса заряда во флуорофоре и сопровождаться гипсохромным сдвигом в спектрах поглощения и флуоресценции. Действительно, добавление Cu^{2+} вызывало исчезновение полосы в спектре поглощения с максимумом при 403 нм, отвечающей свободному лиганду **46**, и появление новой полосы комплекса $(\mathbf{46})\cdot\text{Cu}^{2+}$, которая имела тонкую структуру с максимумами при 330 и 346 нм. Сопровождающее спектральный сдвиг изменение цвета раствора от желтого до бесцветного было заметно невооруженным глазом. В спектре флуоресценции было отмечено уменьшение интенсивности более чем в 70 раз, обусловленное парамагнитной природой Cu^{2+} . Присутствие катионов других металлов (Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) не вызывало значительных спектральных изменений. Структура комплекса соединения **46** с хлоридом меди (II) была изучена в работе [113] методом РСА. Как показало исследование монокристаллического образца, атом меди

имеет координационное число равное 5 и связан с двумя пиридиновыми атомами азота, атомом азота, находящимся в положении 4 нафталимидного ядра, и двумя атомами хлора.

Схема 19

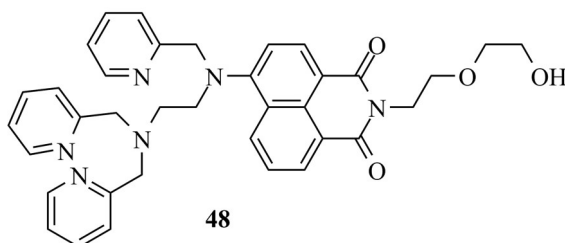


Интересные сенсорные свойства были найдены для производного **47** (схема 19), отличающегося от **46** наличием фрагмента *N,N*-бис(2-пиколил)-*N'*-фенилэтилендиамина (БПФЭД), который выступает в качестве второго рецептора и обеспечивает тушение флуоресценции нафталимидного хромофора за счет РЕТ-эффекта [114]. Соединение **47** селективно связывало катионы Cu^{2+} и Zn^{2+} в MeCN, при этом в обоих случаях первоначально (0–1 экв. M^{2+} в растворе) наблюдалось взаимодействие катиона с БПФЭД-рецептором, после чего (>1 экв. M^{2+}) происходила координация по 4-БПА-группе. В спектрах поглощения оптический эффект наблюдался при добавлении более 1 экв. Cu^{2+} или Zn^{2+} и заключался в гипсохромном смещении длинноволновой полосы на 48 нм (для Zn^{2+}) и 82 нм (для Cu^{2+}). Интенсивность флуоресценции при связывании Zn^{2+} БПФЭД-группой значительно возрастала, что связано с подавлением РЕТ-процесса. Дальнейшее увеличение концентрации Zn^{2+} (>1 экв.) сопровождалось небольшим уменьшением интенсивности свечения и гипсохромным сдвигом максимума. Комплексообразование с катионом меди (II) по обоим рецепторам вызывало тушение флуоресценции. Авторы данной работы отмечают, что сочетание РЕТ- и ICT-сенсорных свойств в одной молекуле позволяет рассматривать соединение **47** как молекулярное логическое устройство, в котором в качестве входного сигнала выступает присутствие в среде катионов Cu^{2+} и Zn^{2+} (по отдельности или в смеси), а в качестве выходного сигнала – изменения в спектре поглощения или спектре флуоресценции.

Примером ICT-сенсора на катион цинка в водном растворе, который проявляет разгорание флуоресценции при комплексообразовании, является соединение **48** (схема 20) [115]. Связывание Zn^{2+} сопровождалось увеличением квантового выхода лиганда **48** от 0.039 до 0.942, а также значительным гипсохромным сдвигом максимумов поглощения и флуоресценции (на 57 и 16 нм соответственно). Изучение селективности в ряду катионов щелочных, щелочно-земельных и переходных металлов показало, что сравнимый флуоресцентный отклик имеет место также и для катионов кадмия (II). Авторами работы было

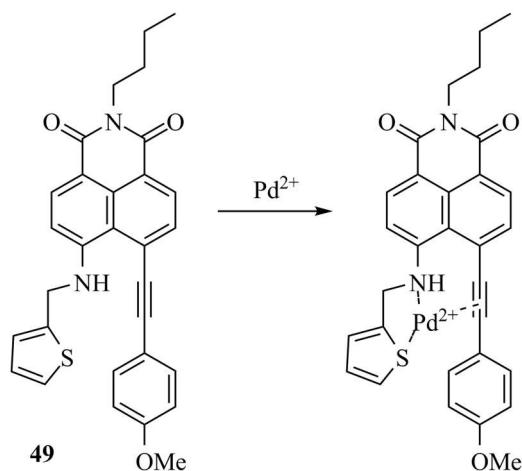
показано, что разгорание флуоресценции производного **48** обусловлено не подавлением РЕТ-процесса между третичным атомом азота, связанным с двумя 2-пико-лильными заместителями, подобно тому, как это наблюдалось для РЕТ-сенсоров **33а** и **33б** (схема 11) со структурно близким рецептором, а вызвано изменением фотофизических характеристик самого нафталимидного флуорофора вследствие ослабления ICT-взаимодействия.

Схема 20



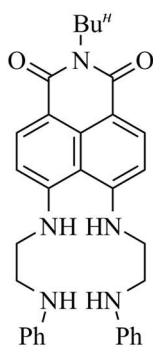
Введение в состав нафталимидного ядра фрагмента тиофена и (*пара*-метоксифенил)этильной группы позволило получить хемосенсор **49** (схема 21) на катион палладия (II) [116]. Как показало исследование комплексообразования методом спектроскопии ^1H ЯМР, координация катиона осуществлялась при участии тройной углерод-углеродной связи, атома серы и атома азота вторичной аминогруппы. В спектре поглощения лиганда **49** в нейтральном водно-этанольном растворе наблюдалось наличие двух полос с максимумами при 340 и 458 нм. При добавлении 5 экв. Pd^{2+} в течение 1 мин происходило увеличение коэффициента экстинкции полосы с $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} = 340$ нм, уширение длинноволновой полосы с $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} = 458$ нм, а также появление новой полосы поглощения в области 270 нм, что сопровождалось изменением цвета раствора с желтого на темно-красный. Одновременно интенсивность флуоресценции с максимумом при 536 нм значительно понижалась. Сенсор **49** демонстрировал высокую селективность по отношению к Pd^{2+} в присутствии других катионов металлов *d*-ряда, склонных координировать π -связи (Hg^{2+} , Pt^{2+} , Ag^+ , Co^{2+}).

Схема 21

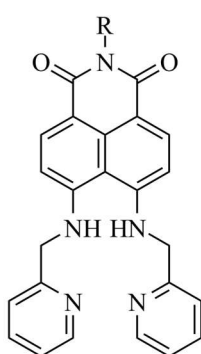


Определенные преимущества для создания флуоресцентных и колориметрических сенсоров возникают при использовании производных 1,8-нафталимида, содержащих две аминогруппы в составе нафталинового ядра (соединения **50–54**, схема 22) [117–124]. По сравнению с моноаминонафталимидами 4,5- и 2,3-дизамещенные обладают катионофильной внутримолекулярной полостью, которая включает два жестко фиксированных в пространстве атома азота аминогрупп нафталимидного остатка, а также ионофорные участки боковых цепей. Большинство из представленных на схеме 22 соединений является

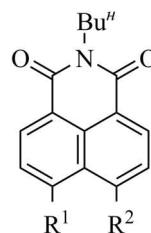
Схема 22



50

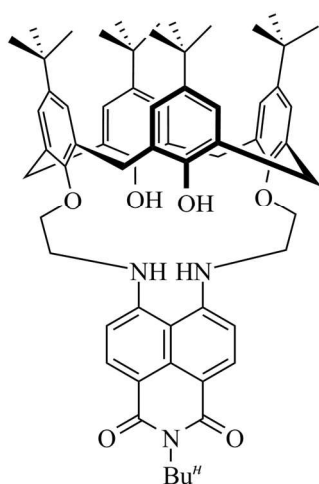


51a (R = *n*-Bu)
51b (R = CH₂CH=CH₂)

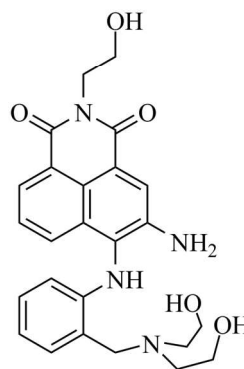


52a (R¹ = NH(CH₂CH₂O)₆H, R² = NHPic)
52b (R¹ = NH(CH₂CH₂O)₆H, R² = NPic₂)
52v (R¹ = N(CH₂CH₂OH)₂, R² = NHPic)
52г (R¹ = NHPic, R² = NPic₂)

Pic – 2-пиколил



53



54

селективными сенсорами на катион меди (II), что обусловлено высокой стабильностью комплексов Cu²⁺ с тетрадендантными рецепторами, содержащими амидные и пиридиновые атомы азота в качестве доноров [125,126]. Особенностью свойств подобных комплексонов является склонность аминогрупп нафталимидного ядра к депротонированию при образовании координационной связи с катионом металла. Поскольку в результате депротонирования электронная плотность на атоме азота существенно возрастает, то наблюдается значительный батохромный сдвиг максимумов в спектрах поглощения и

флуоресценции. Данное обстоятельство, во-первых, позволяет проводить ратиометрическое определение концентрации анализируемого катиона металла, а, во-вторых, создает благоприятные условия для проведения анализа в клетках и тканях, так как длинноволновая флуоресценция комплекса относительно слабо накладывается на коротковолновый флуоресцентный фон биологической среды. Следует отметить, что отрыв протона имеет место далеко не во всех случаях, а его возможность определяется структурой ионофорного фрагмента молекулы.

При связывании катионов Cu^{2+} соединением **50** (схема 22) цвет водно-этанольного раствора изменялся от бледно-желтого ($\lambda_{\text{макс},1}^{\text{погл}} = 419 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{макс},2}^{\text{погл}} = 458 \text{ нм}$) до розового, что сопровождалось образованием новой полосы поглощения с максимумом при 509 нм, соответствующей комплексу состава $(\mathbf{50}-2\text{H})^{2-} \cdot \text{Cu}^{2+}$ [117]. Проведенные исследования показали, что при избытке Cu^{2+} депротонирование обоих атомов азота происходит из комплекса $(\mathbf{50}) \cdot (\text{Cu}^{2+})_2$, в котором каждая из 2-(фениламино)этиламиногрупп удерживает по одному катиону. В присутствии менее 1 экв. Cu^{2+} образовывался комплекс $(\mathbf{50}) \cdot \text{Cu}^{2+}$ с аналогичной бидентантной координацией, также способный переходить в $(\mathbf{50}-2\text{H})^{2-} \cdot \text{Cu}^{2+}$. В последнем случае отщепление двух протонов требовало длительного времени (48 часов). В спектре флуоресценции длинноволновый сдвиг максимума в результате образования $(\mathbf{50}-2\text{H})^{2-} \cdot \text{Cu}^{2+}$ составил 74 нм.

Замена фениламиногрупп в **50** на пиридиновые остатки с образованием производного **51a** сохраняет селективность по отношению к Cu^{2+} , однако значительно сказывается на наблюдаемом спектральном отклике при комплексообразовании. Более высокая донорная способность неподеленной пары электронов пиридинового атома азота по сравнению с анилиновым приводит к ослаблению взаимодействия катиона меди с аминогруппами нафталимидного ядра, в результате чего депротонирования последних не наблюдается и максимумы в спектрах поглощения и флуоресценции смещаются в коротковолновую область [118].

На основе сополимера соединения **51b** и метилметакрилата был получен гетерогенный сенсорный материал, способный адсорбировать катионы меди (II) из водно-ацетонитрильного раствора [119]. Композит представлял собой наноразмерные полимерные волокна и обладал высокой чувствительностью по отношению к Cu^{2+} , что обусловлено большим значением его удельной поверхности. Связывание Cu^{2+} , как и в случае **51a**, приводило к гипсохромному сдвигу в спектре флуоресценции.

Несомненным достоинством производных **50** и **51a** по сравнению с другими ратиометрическими сенсорами на катион Cu^{2+} является тот факт, что сопровождающее спектральные сдвиги тушение флуоресценции за счет переноса электрона (энергии) между

связанным катионом металла и флуорофором практически отсутствует. Так, значения квантового выхода флуоресценции ϕ^{fl} для **50** и $(50-2H)^{2-} \cdot Cu^{2+}$ составили 0.0054 и 0.0046 соответственно [117]. Авторы работ [117,118] полагают, что образование прочных координационных связей между Cu^{2+} и тетрадендантными рецепторами в молекулах **50** и **51a** приводит к подавлению нежелательных взаимодействий металл – флуорофор.

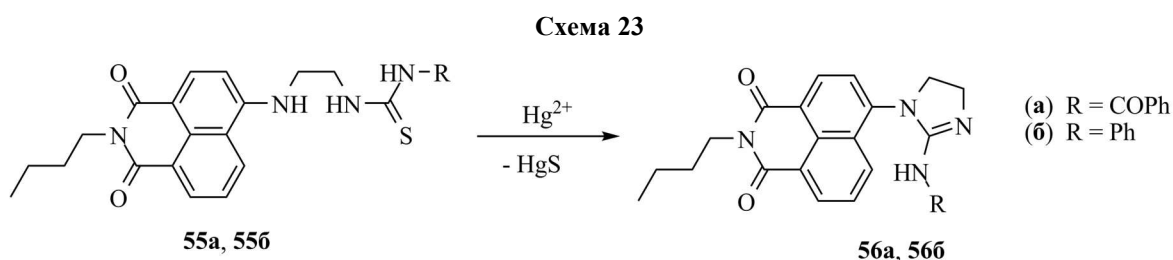
Особенностью структуры соединений **52a–52в** (схема 22) является наличие фрагмента гекса(этиленгликоля) и диэтанолamina в составе рецепторного участка молекулы. Указанные группы способны не только участвовать в образовании связи с катионом металла, но также способны обеспечивать хорошую растворимость **52a–52в** в водных растворах [120,121]. Подобно производному **50**, комплексообразование **52a** с катионом Cu^{2+} сопровождалось уменьшением интенсивности полосы флуоресценции свободного лиганда при 534 нм с одновременным ростом интенсивности полосы комплекса $(52a) \cdot Cu^{2+}$ с максимумом при 478 нм. В случае дипиколилзамещенного **52б** координация с Cu^{2+} приводила к батохромному сдвигу в спектре поглощения, что указывало на депротонирование вторичной аминогруппы нафталимидного ядра. По мнению авторов, легкость отрыва протона в **52б** обусловлена образованием внутримолекулярной водородной связи с атомом азота, несущим два пиколильных заместителя [120]. Аналогичная склонность к депротонированию при связывании Cu^{2+} наблюдалась для производных **52в** [121] и **52г** [122], в которых одна из аминогрупп остатка нафталимида также является диалкилированной. Интересно отметить, что батохромный сдвиг в спектре поглощения **52г** вызывало также присутствие в водно-ацетонитрильном растворе катионов Zn^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} , однако только в случае комплекса с Zn^{2+} не происходило значительного тушения флуоресценции [122].

Соединение **53** (схема 22) является первым примером каликсаренсодержащего производного нафталимида [123]. При изучении сенсорных свойств **53** по отношению к различным катионам металлов в ацетонитриле было обнаружено, что внутримолекулярная полость, образованная атомами кислорода фрагмента каликс[4]арена и азота нафталимидного остатка, способна избирательно вмещать катионы меди (II), в результате чего наблюдается уменьшение интенсивности поглощения и флуоресценции. Способность **53** к детектированию Cu^{2+} сохраняется при переходе к водно-ацетонитрильным растворам. Батохромный сдвиг максимума флуоресценции при комплексообразовании с Cu^{2+} можно объяснить депротонированием вторичных атомов азота, связанных с нафталимидным ядром. Наличие во внутримолекулярной полости OH- и NH-групп, способных к образованию водородных связей, определяет способность хемосенсора **53** связывать селективно фторид-анион в присутствии $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , CH_3COO^- , I^- , Cl^- , Br^- . Координация

с F^- была подтверждена данными спектроскопии 1H ЯМР и также сопровождалась депротонированием NH-групп, что выражалось в тушении флуоресценции и батохромном смещении $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$.

Депротонирование аминогрупп нафталимидного остатка возможно и в случае 3,4-диаминозамещенных производных нафталимида. Соединение **54** (схема 22) селективно связывало катион меди (II) в водном этаноле с образованием комплекса состава 1:1, максимум поглощения которого был батохромно смещен на 51 нм относительно максимума свободного лиганда [124]. Изучение комплексообразования показало, что в образовании координационной связи с Cu^{2+} принимают участие два атома азота, связанные с нафталимидным ядром, а также атомы азота и кислорода фрагмента диэтанолamina, при этом отрыв протона происходит от вторичной диариламиногруппы.

На основе производных 4-амино-1,8-нафталимида были получены хемодозиметры **55a** и **55b** (схема 23), в которых для переключения спектральных характеристик 4-аминонафталимидного флуорофора используется ICT-механизм [127,128]. Под действием катионов ртути (II) наблюдалось протекание необратимой внутримолекулярной циклизации с образованием 4-имидазолилпроизводных нафталимида **56a** и **56b**. Поскольку электронодонорные свойства атомов азота, связанных с нафталимидным ядром, в соединениях **55a** и **55b** понижаются при переходе к продуктам циклизации **56a** и **56b**, то последние характеризуются положением максимумов полос в спектрах поглощения и флуоресценции в более коротковолновой области.

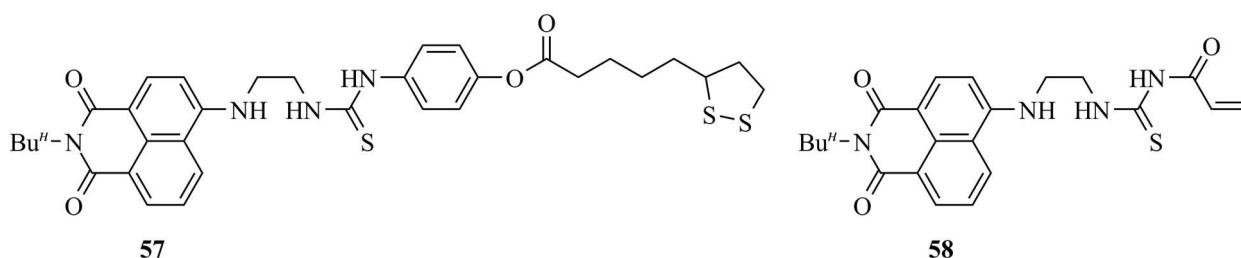


В работе [127] сенсорные свойства производного нафталимида **55a** были исследованы в водно-ацетонитрильном растворе. Изучение селективности в ряду катионов Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} показало, что по истечении 1 часа только раствор, содержащий Hg^{2+} , изменял цвет флуоресценции с желто-зеленого ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} = 530$ нм) до голубого ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} = 475$ нм), при этом интенсивность свечения увеличивалась в 1.37 раза. Протекание циклизации также вызывало присутствие катионов серебра, однако в этом случае время, требуемое для осуществления полного превращения, составляло 20 часов. Интересно отметить, что в случае соединения **55b**, содержащего в отличие от **55a** в качестве радикала R фенильную группу вместо бензоильной, десульфуризация сопровождалась

тушением флуоресценции нафталиimidного фрагмента [128]. Данное различие в свойствах авторы работ [127,128] объясняют возможностью фотоиндуцированного переноса электрона в **55b** между несущим высокую электронную плотность PhNH-заместителем и флуорофором.

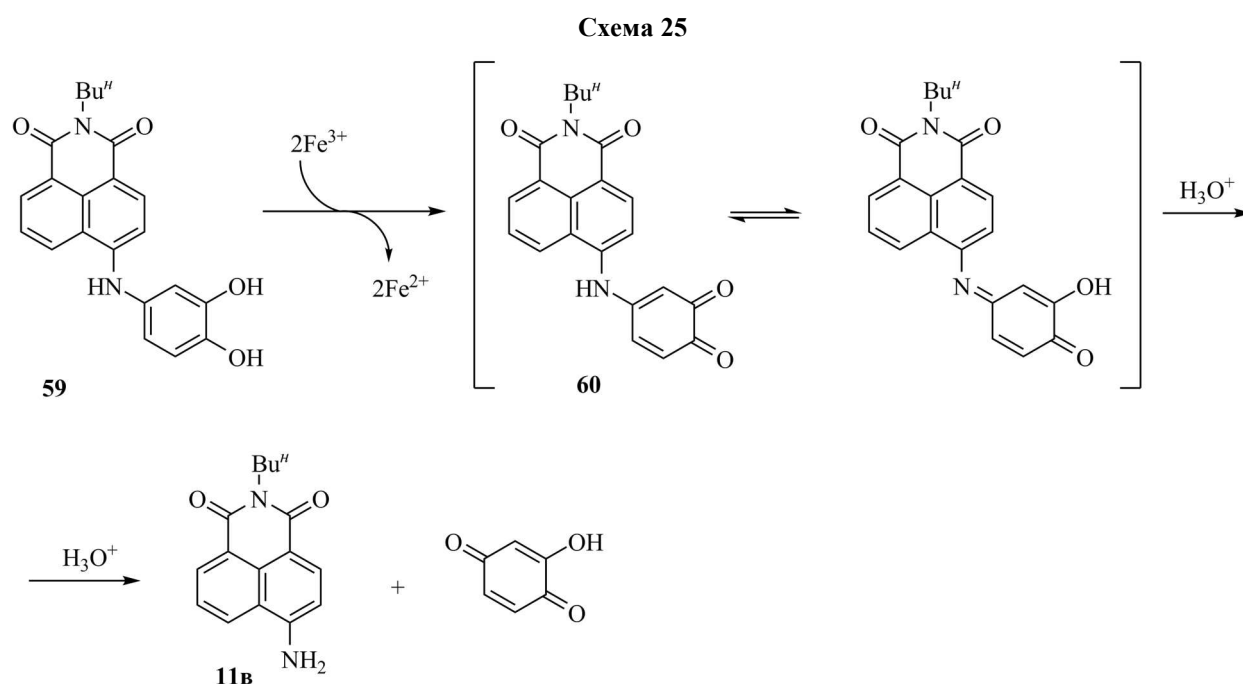
Как отмечается в работе [128], недостатком использования соединений **55a** и **55b** в качестве дозиметров является их низкая растворимость в водной среде, что существенно ограничивает их практическое применение. Для преодоления этого недостатка на основе производных **57** и **58** (схема 24) были получены наноразмерные сенсоры. В случае соединения **57** использовалась иммобилизация на поверхности наночастиц золота [128]. Образование связи с поверхностью металла происходило за счет дисульфидной группы в молекуле **57**. Соединение **58** подвергалось радикальной эмульсионной сополимеризации с *N*-изопропилакриламидом, что позволило получить термочувствительный наногель, размер частиц которого изменялся в зависимости от температуры [129]. При 25°C наногель позволял проводить ратиометрическое определение концентрации Hg²⁺ на наномолярном уровне. Нагревание суспензии выше температуры фазового перехода приводило к повышению чувствительности по отношению к катионам ртути (II).

Схема 24



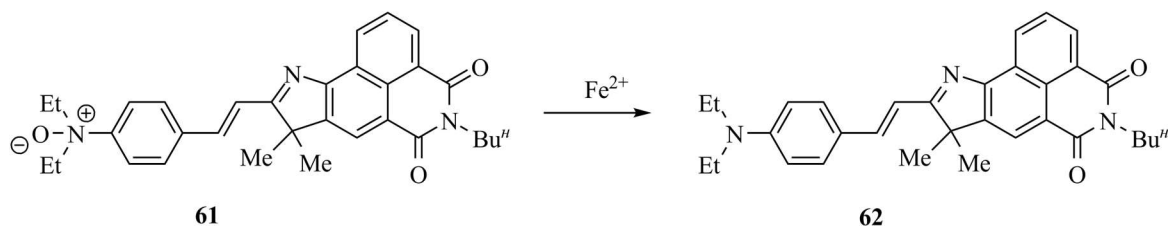
Большим преимуществом хемодозиметров перед рассмотренными выше РЕТ- и ICT-сенсорами является возможность создания систем, проявляющих разгорание флуоресценции при взаимодействии с теми катионами переходных металлов, которые, будучи связаны с рецептором ион-активной молекулы, во многих случаях способны вызывать снижение эффективности излучательной дезактивации флуорофора. Примером такого хемодозиметра является соединение **59** (схема 25) [130]. При добавлении в безводный ацетонитрильный раствор соединения **59** 2 экв. нитрата железа (III) в спектре поглощения наблюдался гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения от 441 до 368 нм, что было вызвано уменьшением π -донорных свойств НЭП атома азота в положении 4 нафталиimidного ядра в результате окисления катехольной группы катионом Fe³⁺. Постепенное увеличение интенсивности флуоресценции в области 520 нм происходило после добавления воды (в количестве равном 1 об. %) в ацетонитрильный раствор, содержащий продукт окисления **60**. Как было показано авторами работы [130],

изменения в спектре флуоресценции были обусловлены гидролизом аминокхинона **60**, протекающим через стадию образования таутомерной хинониминовой формы. Из схемы 25 видно, что одним из продуктов гидролиза является 4-амино-*N*-бутил-1,8-нафталиимид **11в**, обладающий более интенсивной по сравнению с соединением **59** флуоресценцией. Присутствие кислоты ускоряло процесс гидролиза. Аналогичные спектральные изменения имели место в случае, когда в качестве окислителя выступал катион меди (II), являющийся, как и Fe^{3+} , типичным катионом-тушителем флуоресценции. Присутствие катионов других металлов, не проявляющих сильных окислительных свойств по отношению к катехольной группе, либо являющихся окислителями, но не способных к комплексообразованию по указанному фрагменту, имело лишь небольшое влияние на спектры поглощения и флуоресценции соединения **59**. К недостаткам дозиметра **59** следует отнести низкую скорость гидролиза аминокхинона **60**, а также его непригодность для использования в водных растворах, поскольку квантовый выход флуоресценции 4-аминонафталимида **11в** существенно понижается при переходе к полярным протонным растворителям.



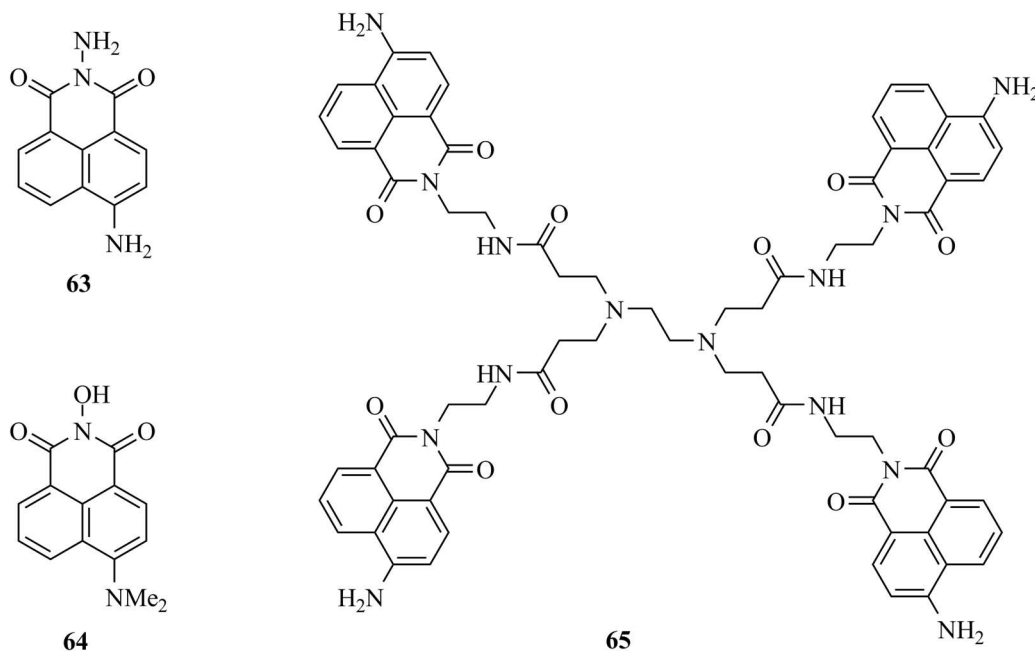
Авторами работы [131] предложен селективный ратиометрический хемодозиметр на ионы двухвалентного железа (соединение **61**, схема 26). При взаимодействии **61** с Fe^{2+} в смеси ДМСО – вода при рН 7.4 происходит восстановление *N*-оксидной группы, в результате чего наблюдается значительный батохромный и батофлорный сдвиг. Максимум флуоресценции восстановленной формы **62** располагается в области 700 нм, что делает хемодозиметр **61** перспективным для анализа биологических объектов. В работе [131] была продемонстрирована возможность использования **61** для детектирования катионов Fe^{2+} в клетках линии HeLa.

Схема 26



В приведенных выше примерах ICT-сенсоров рецептор присутствовал в молекуле в составе заместителя в положении 4 нафталимидного ядра. Гораздо реже ионофорный фрагмент включает карбонильные группы дикарбоксимидного остатка хромофра. В литературе описаны флуоресцентные хемосенсоры **63** [132], **64** [133] и **65** [134] на катионы Zn^{2+} , Au^{3+} и Ag^+ соответственно (схема 27). В работах [132–134] отмечается, что связывание ионов металлов (M^{n+}) производными **63–65** протекает путем образования координационных связей $C=O \rightarrow M^{n+}$. Тем не менее, существенных сдвигов максимумов полос в спектрах флуоресценции данных соединений не наблюдалось. Спектральные изменения заключались в разгорании флуоресценции, связанном с подавлением PET-процесса комплексах (в случае **63** и **64**), либо в уменьшении интенсивности эмиссионной полосы (при взаимодействии **65** с Ag^+).

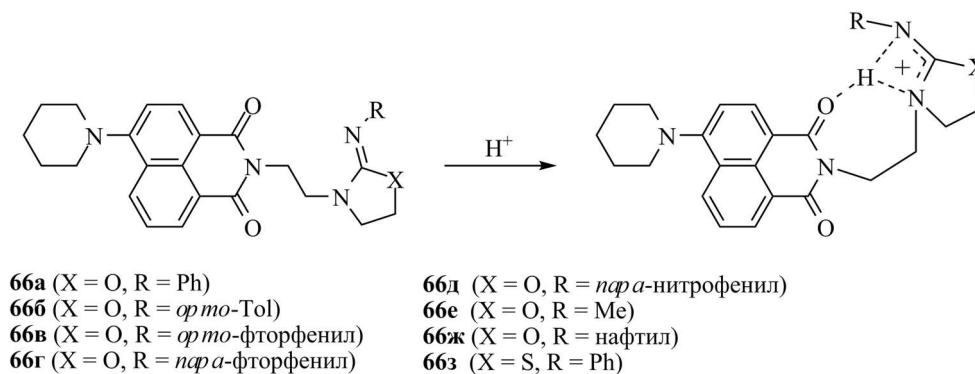
Схема 27



Образование водородных связей с участием $C=O$ -групп фрагмента нафталимида может быть использовано для разработки флуоресцентных pH-индикаторов. Данная идея была реализована в работе [135], авторы которой исходили из наблюдения де Сильва и соавт. [70,71], показавших, что в ряду 4-аминопроизводных нафталимида образование внутримолекулярной H -связи сопровождается уменьшением квантового выхода

флуоресценции. В качестве оптических сенсоров на ионы водорода были предложены соединения **66a–66з** (схема 28), содержащие 2-иминооксазолидиновый (**66a–66ж**) и 2-иминотиазолидиновый (**66з**) остаток [135]. Наличие двух близко расположенных атомов азота в рецепторе создает условия для эффективной координации иона H^+ , в которой задействуются НЭП атомов кислорода СО-групп флуорофора. Значения pK_a представленных на схеме 28 соединений в этанольных буферных растворах варьировались в пределах 6.4 – 7.5.

Схема 28



Исследование оптических свойств **66a–66з** показало, что рН-чувствительными флуоресцентными характеристиками обладают только соединения **66a**, **66б** и **66з**, содержащие в качестве заместителя R электронодонорную фенильную или *орто*-толильную группу. При увеличении кислотности среды (в диапазоне рН 10.34 – 4.60) наблюдалось значительное тушение флуоресценции **66a**, **66б** и **66з** (в 4.9, 31.7 и 32.1 раза соответственно) и батохромный сдвиг максимумов $\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$. Замена атома кислорода в оксазолидиновом фрагменте на менее электроотрицательный атом серы способствовала улучшению сенсорных свойств. Гораздо меньшие спектральные изменения в остальных случаях можно объяснить дестабилизацией структуры с водородной связью (схема 28) в результате уменьшения ЭД характера заместителя R.

2.2.3. RET-сенсоры

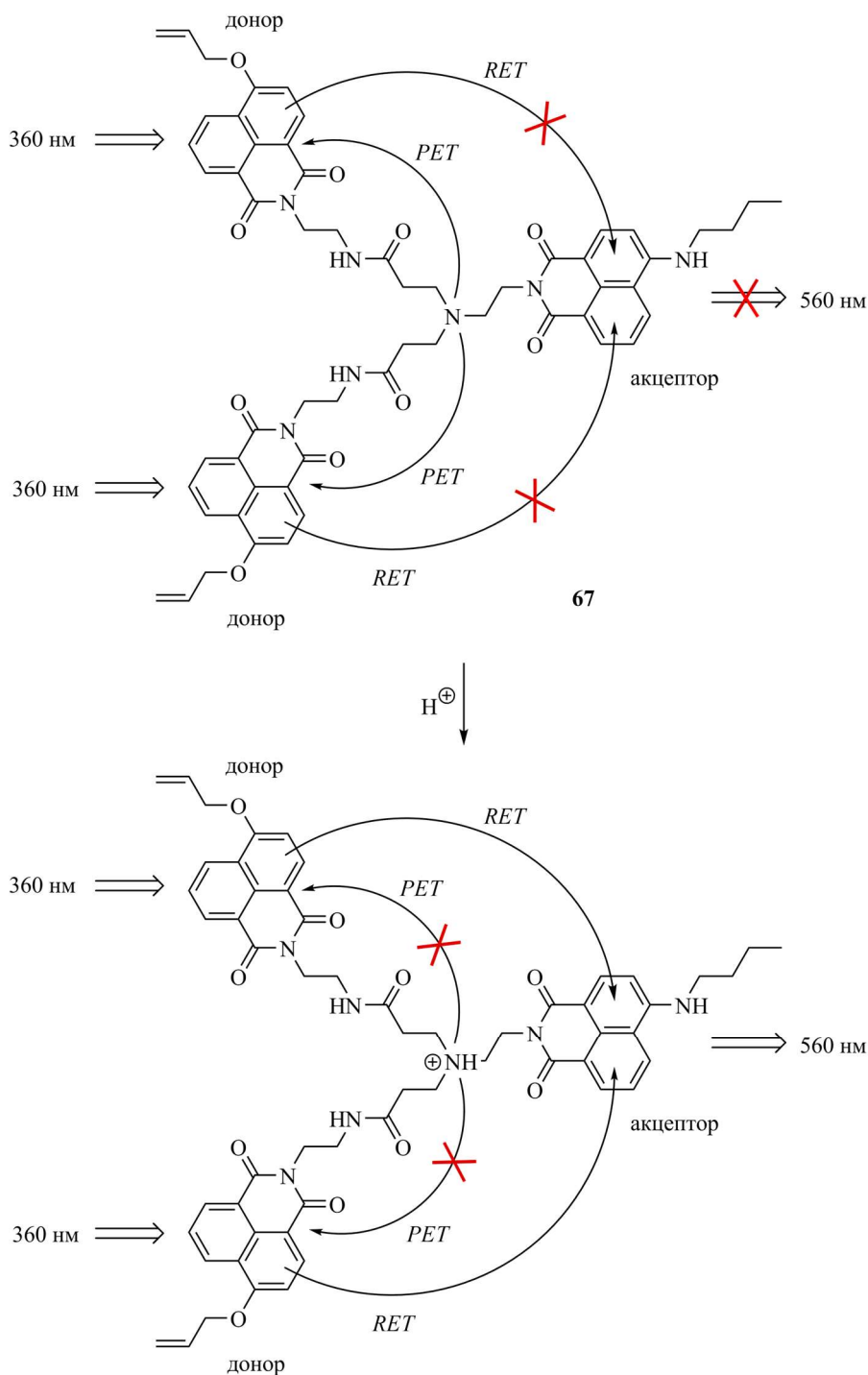
Обязательным элементом структуры флуоресцентного RET-хемосенсора является наличие двух пространственно сближенных хромофоров, один из которых является донором (D), а другой акцептором (A) энергии поглощенного света. Для осуществления эффективного безызлучательного переноса энергии необходима резонансная подстройка фрагментов D и A, а именно, спектр флуоресценции хромофора-донора должен в той или иной степени перекрываться со спектром поглощения акцептора. В общем случае механизм функционирования сенсорной RET-системы заключается в том, что связывание рецептора с анализируемым субстратом обеспечивает модуляцию эффективности переноса энергии

вследствие изменения степени перекрытия спектров поглощения и эмиссии двух хромофоров, расстояния между ними, а также за счет усиления или ингибирования других процессов, составляющих в фотовозбужденном состоянии конкуренцию RET-взаимодействию. Происходящее при комплексообразовании возмущение фотофизических параметров системы в свою очередь оказывает влияние на вид стационарных спектров флуоресценции, что используется в качестве аналитического сигнала. Ниже приведены примеры ион-активных систем на основе нафталимида, в которых механизм возникновения оптического отклика включает процесс переноса энергии.

Соединение **67** (схема 29) было предложено в качестве флуоресцентного рН-сенсора в водно-этанольном растворе [136]. В качестве донора энергии в **67** выступают остатки 4-алкоксинафталимида, обладающие максимумом флуоресценции при 465 нм. Поглощение акцепторного 4-аминонафталимидного фрагмента располагается в области 450 нм, что обеспечивает выполнение условия резонансного переноса энергии. Тем не менее, RET-процесс в непротонированной форме соединения **67** затруднен вследствие протекания фотоиндуцированного переноса электрона с третичной аминогруппы, расположенной в центре молекулы на фотовозбужденный донорный хромофор. В результате соединения **67** при возбуждении светом с длиной волны 360 нм, соответствующей поглощению 4-алкоксинафталимидного остатка, демонстрирует низкую интенсивность желто-зеленой флуоресценции при 560 нм, характерной для хромофора-акцептора. При протонировании третичного атома азота в интервале рН 6.9 – 3.3 происходило подавление RET-процесса и эффективность переноса энергии в системе возрастала на 29% (до 92%), что сопровождалось разгоранием флуоресценции с максимумом 560 нм в 2.2 раза. Следует отметить, что при использовании длины волны возбуждения 460 нм интенсивность флуоресценции с понижением уровня рН практически не изменялась, поскольку перенос электрона с рецепторного фрагмента наиболее термодинамически выгоден не на остаток 4-амино-1,8-нафталимида, а на более электронодефицитный 4-алкокси-1,8-нафталимидный хромофор.

Рассмотренная система **67** демонстрирует преимущество RET-систем перед классическими RET-сенсорами, заключающееся в том, что возможно добиться разгорания флуоресценции длинноволнового хромофора (в данном случае 4-аминонафталимида), который, будучи скомбинирован с рецептором в монохромофорной RET-системе, не способен обеспечить эффективный перенос электрона и, следовательно, проявление оптического отклика при комплексообразовании. Как уже было отмечено для производного **19** (раздел 2.2.1, схема 5), протонирование диэтиламиногруппы в составе заместителя при имидном атоме азота практически не изменяло его квантовый выход флуоресценции.

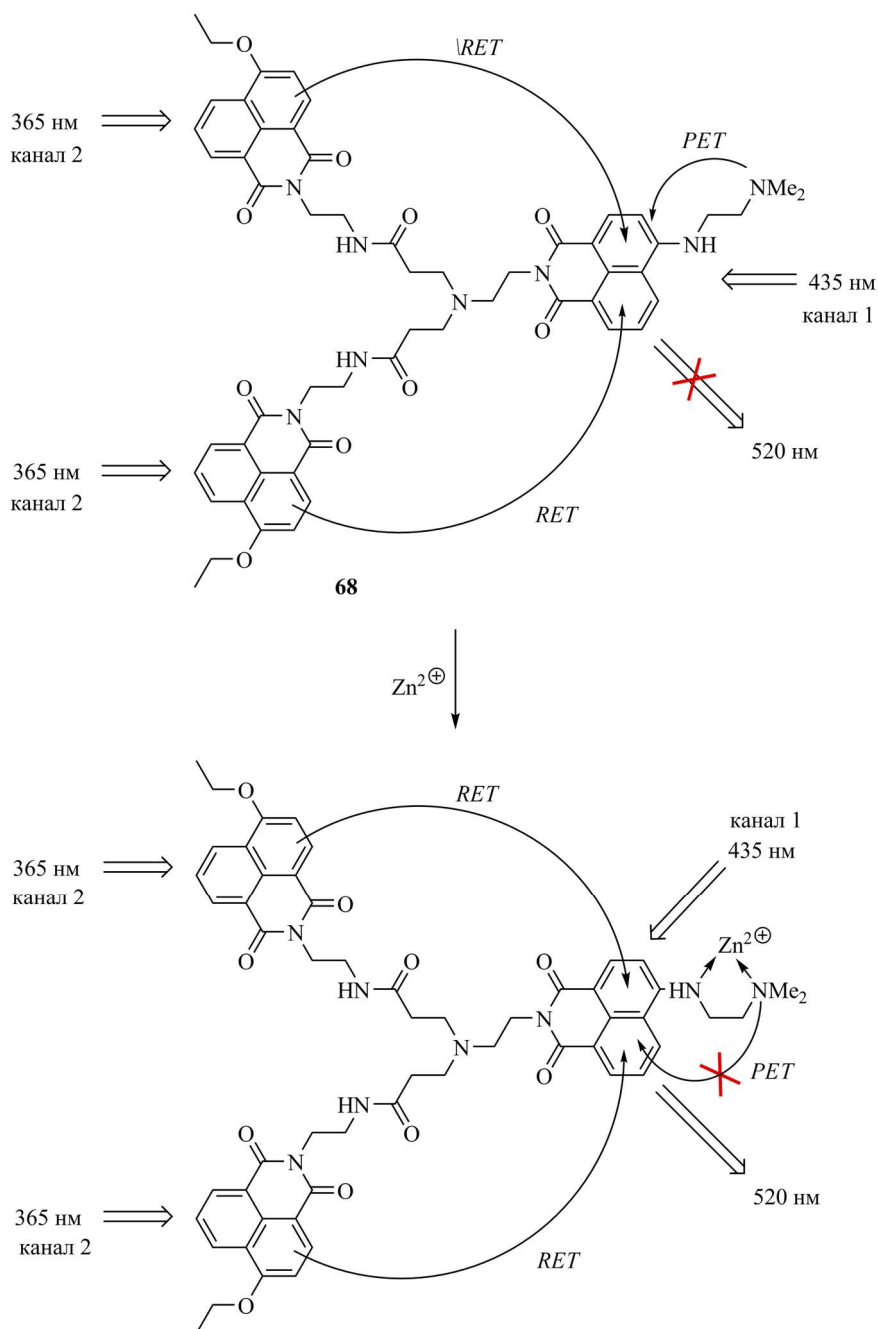
Схема 29



Использование резонансного переноса энергии при создании сенсорной системы позволяет увеличить оптический отклик при комплексообразовании. Наличие двух донорных хромофоров в соединении **67** (схема 29) и соединении **68** (схема 30) приводит к эффективному поглощению света возбуждения, что в итоге способствует увеличению генерируемого флуоресцентного сигнала и повышению чувствительности анализа. Так, при детектировании катиона цинка в растворе ацетонитрила соединением **68**, в котором рецептором является фрагмент *N,N*-диметилэтилендиамина, переключение длины волны возбуждения с 435 нм (канал 1) на 365 нм (канал 2) позволяет добиться при прочих равных

условиях большей степени разгорания флуоресценции в области 520 нм. Пределы обнаружения Zn^{2+} составили $1.66 \cdot 10^{-6}$ М ($\lambda_{\text{возб}} = 435$ нм) и $1 \cdot 10^{-7}$ М ($\lambda_{\text{возб}} = 365$ нм) [137].

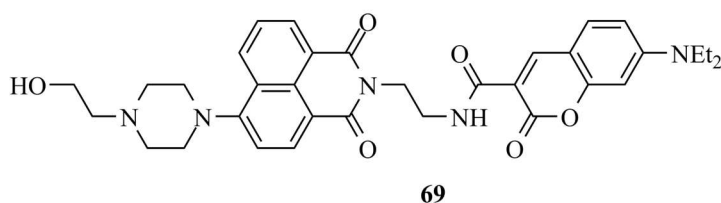
Схема 30



Наиболее значимым преимуществом флуоресцентных RET-сенсоров является возможность ратиометрического измерения концентрации анализируемых ионов. Примером подобной системы является водорастворимое производное **69** (схема 31), содержащее ковалентно связанные остатки чувствительного к pH 4-пиперазинил-1,8-нафталимида и кумарина [138]. В основных условиях спектр флуоресценции, полученный при использовании длины волны возбуждения 405 нм, демонстрировал интенсивный пик в области 467 нм, соответствующий испусканию фрагмента кумарина. При подкислении

водного раствора наблюдался рост интенсивности желто-зеленой флуоресценции с максимумом 525 нм, являющийся результатом переноса энергии на нафталиимидный хромофор, а также следствием подавления РЕТ-процесса при протонировании атома азота пиперазинового рецептора. Отношение интенсивностей флуоресценции на длинах волн 525 и 467 нм (I_{525} / I_{467}) изменялось от 2.62 до 0.22 при варьировании рН в пределах 3.0 – 10.0. Соединение **69** оказалось пригодным для определения кислотности среды в клетках.

Схема 31



Большие возможности для создания ратиометрических флуоресцентных хемосенсоров открываются при сочетании в одной молекуле нафталиимидного хромофора с фрагментом родаминового красителя, способного в кислой среде (или в присутствии катионов металлов) переходить в окрашенную форму за счет раскрытия спиролактамного цикла [139–152]. В работе [139] исследованы рН-зависимые флуоресцентные свойства бис(хромофорного) производного **70** в смеси растворителей вода – ДМФА, в котором аминафталиимидный фрагмент выступает в качестве донора, а остаток Родамина 6Ж – акцептора энергии поглощенного света (схема 32). При уменьшении рН среды от 8.22 до 5.89 протонированию подвергался пиперазиновый рецептор в **70**, что сопровождалось разгоранием флуоресценции при 516 нм за счет блокирования РЕТ-взаимодействия, при этом родаминовый фрагмент находился в нефлуоресцирующей спиролактамной форме. Дальнейшее подкисление раствора вплоть до рН 2.45 сопровождалось практически полным тушением флуоресценции нафталиимидного остатка и появлением новой длинноволновой полосы, соответствующей эмиссии открытой формы родаминового красителя при 562 нм, что обусловлено переносом энергии между двумя хромофорными фрагментами. Ввиду высокой степени перекрытия спектра поглощения акцептора со спектром испускания флуорофора-донора (более 90%) эффективность переноса энергии в данной системе составила 97%.

Катиоиндуцированное раскрытие спиролактамного цикла родаминовых красителей было использовано для создания селективного РЕТ-сенсора **71** (схема 33) на ионы трехвалентного хрома в водно-этанольных растворах, содержащего в качестве донорного хромофора остаток 4-морфолинилнафталимида [140]. Связывание Cr^{3+} мультихелатирующим рецепторным участком сенсора **71** сопровождалось образованием хинониминиевой

Схема 32

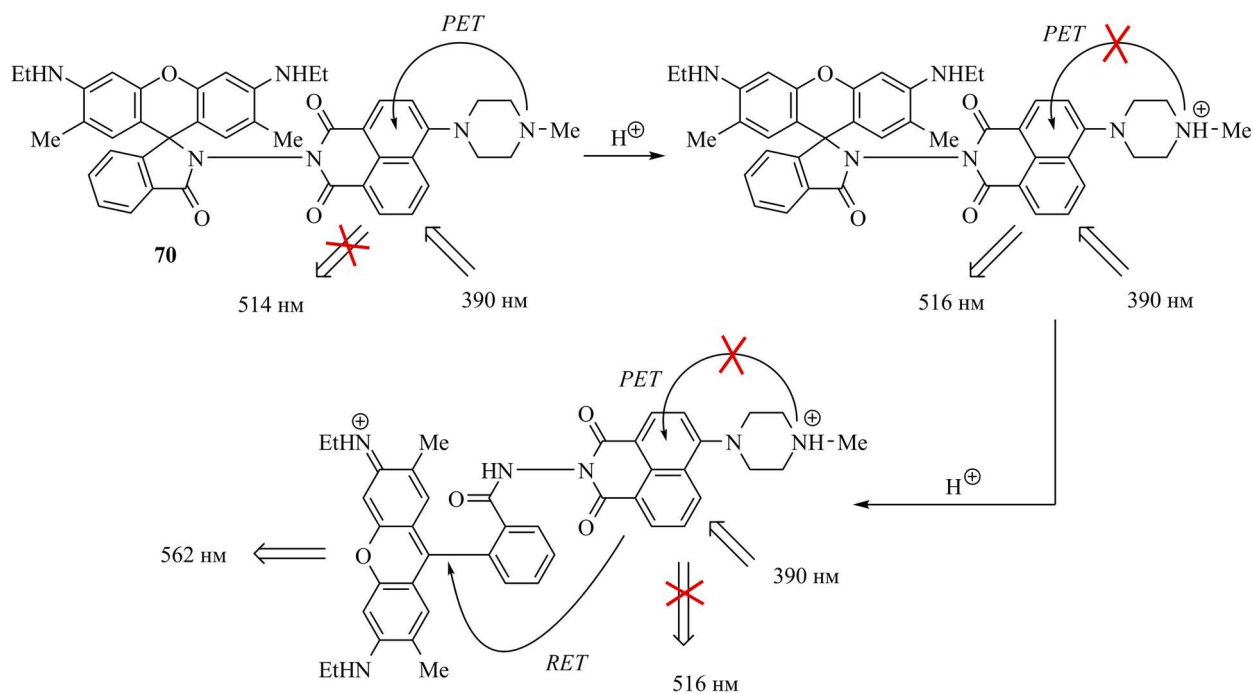
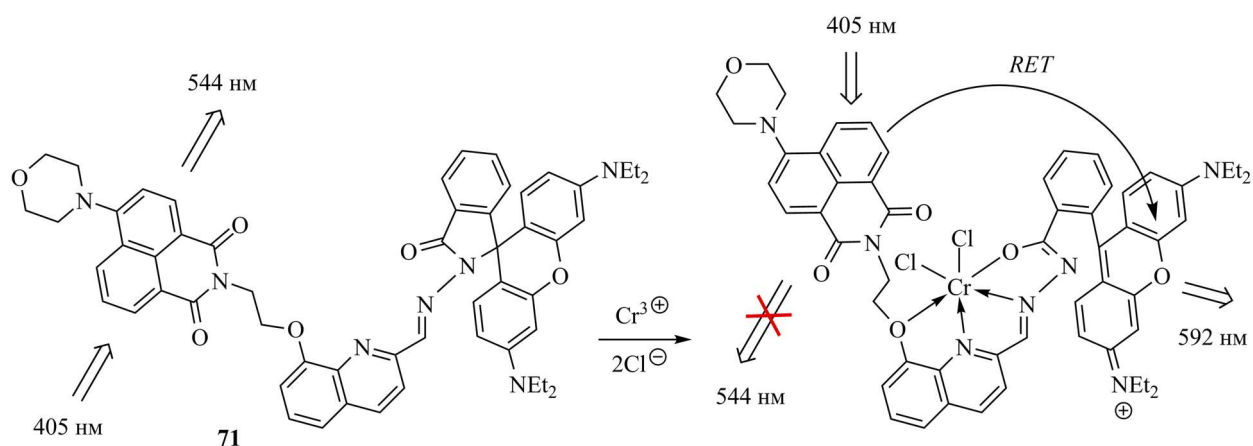


Схема 33



формы родамина и переключением канала флуоресценции с длины волны 544 нм на 592 нм, при этом отношение интенсивностей эмиссии I_{592} / I_{544} увеличивалось от 0.77 до 5.63. Авторами [140] с использованием метода флуоресцентной микроскопии было продемонстрировано, что соединение **71** может быть использовано для определения уровня содержания ионов Cr^{3+} в живых клетках. Варьирование структуры фрагмента молекулы **71**, связывающего нафталимидиный и родаминовый флуорофоры, позволило получить ратиометрические RET-сенсоры на катионы Sn^{4+} (соединение **72** [141], схема 34) и Hg^{2+} / Cr^{3+} (**73** [142] схема 34), принцип функционирования которых аналогичен таковому для **71**.

На основе 4-морфолилнафталимида и родамина был предложен хемодозиметр **74** (схема 35), пригодный для ратиометрического определения катионов ртути (II) в водно-метанольном растворе [143]. Селективность по отношению к Hg^{2+} была обусловлена

Схема 34

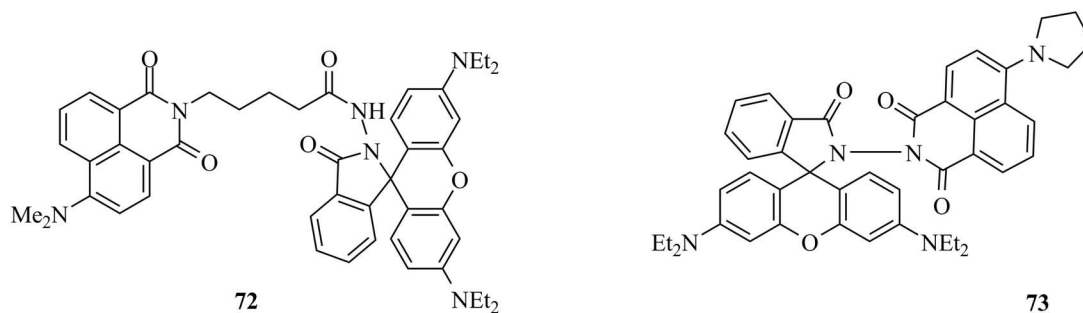
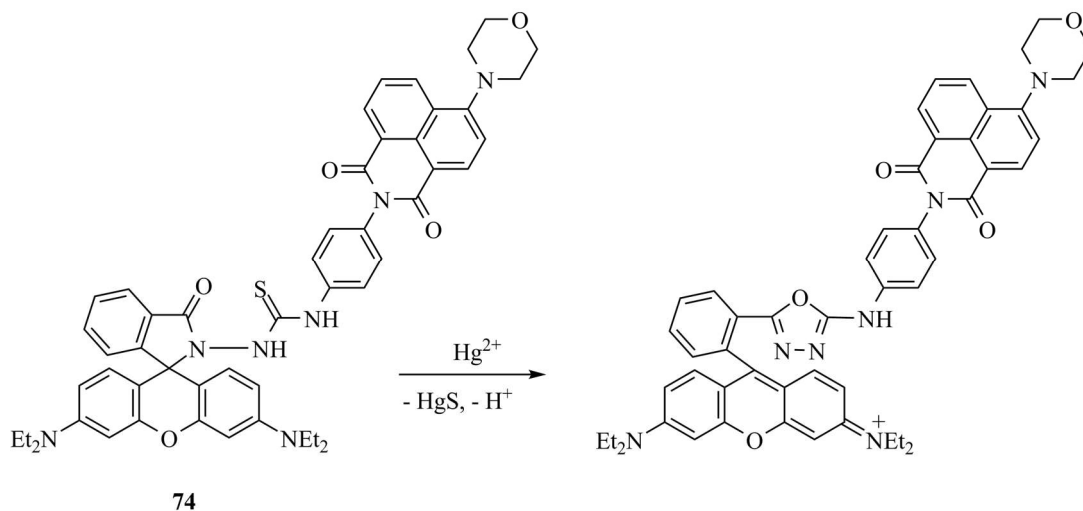


Схема 35



специфической особенностью данного катиона вызывать десульфуризацию тиокарбонильной группы, что в случае соединения **74** приводило к необратимому раскрытию спиролактаманного цикла фрагмента родамина. В результате образования окрашенной формы хромофора-акцептора энергии наблюдалось увеличение интенсивности RET-индуцированной эмиссии с максимумом в области 585 нм.

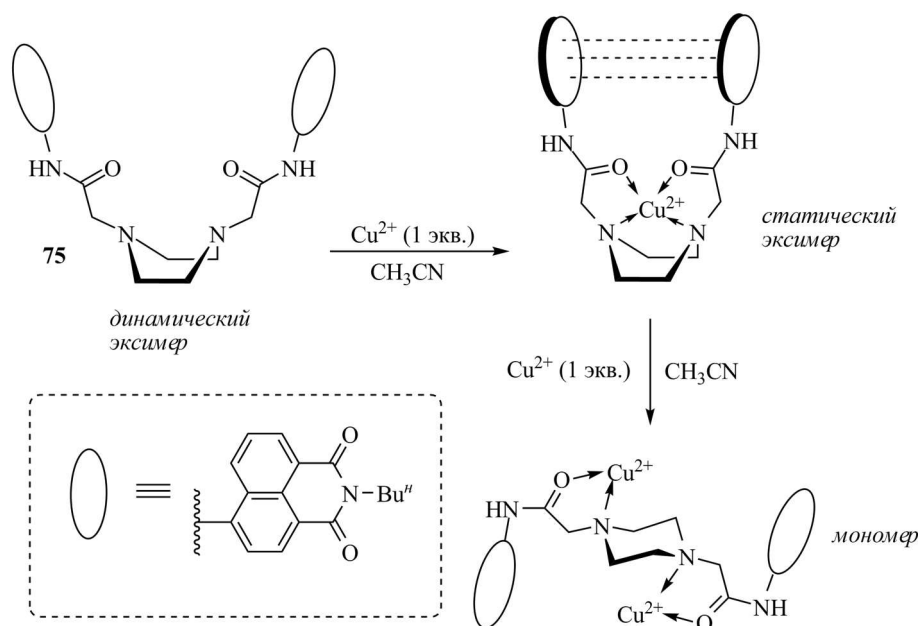
2.2.4. Сенсоры на основе других механизмов возникновения спектрального отклика

Использование способности хромофоров к образованию эксимеров при фотовозбуждении представляет собой еще один способ внутренней калибровки сенсорной системы, который создает условия для проведения ратиометрических измерений. Как известно, при образовании эксимера энергия возбуждения равномерно распределяется между двумя взаимодействующими π -системами, что приводит к выигрышу в энергии и сопровождается батохромным смещением максимума в спектре флуоресценции.

На основе производных нафталимида к настоящему времени известно очень небольшое число флуоресцентных сенсоров, механизм возникновения спектрального отклика в которых предполагает образование или разрушение эксимеров. В работе [153] предложен флуороионофор **75** (схема 36), содержащий два 4-(ацил)амино-1,8-нафталимид-

ных остатка, при комплексообразовании которого с катионом меди (II) наблюдается переключение флуоресцентного канала с испускания эксимера на эмиссию мономера. В отсутствие катиона в полярных растворителях соединение **75** имеет два максимума флуоресценции в области 450 и 550 нм. Длинноволновый максимум соответствует динамическому эксимеру, который образуется в результате внутри-молекулярного взаимодействия между возбужденным и невозбужденным нафталиimidным хромофором при условии конформации ванны пиперазинового цикла в молекуле **75**. Добавление Cu^{2+} в раствор в количестве менее одного эквивалента приводило к комплексу состава 1:1, при этом в спектре поглощения наблюдалось уширение длинноволновой полосы, что указывало на агрегацию двух хромофорных групп в основном состоянии. Значительное разгорание флуоресценции мономера при 450 нм с одновременным уменьшением интенсивности свечения статического эксимера имело место при дальнейшем росте концентрации катиона Cu^{2+} , сопровождающемся образованием комплекса $(\mathbf{75}) \cdot (\text{Cu}^{2+})_2$.

Схема 36



Высокая селективность по отношению к катиону меди (II) проявлялась при переходе от ацетонитрильных растворов соединения **75** к водным растворам. В присутствии Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , Ag^+ , Hg^{2+} и Pb^{2+} разгорания флуоресценции практически не наблюдалось. Увеличение отношения интенсивностей на длинах волн 461 и 558 нм (I_{461} / I_{558}) в процессе спектрофлуориметрического титрования позволяет применять ратиометрический метод для определения содержания Cu^{2+} в водном растворе.

Все рассмотренные выше оптические сенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида построены по принципу, предполагающему участие в формировании

спектрального отклика при взаимодействии сенсора с субстратом процессов фотоиндуцированного переноса электрона (PET), внутримолекулярного переноса заряда (ICT), резонансного переноса энергии (RET) и образования эксимеров. За последние 20 лет было опубликовано большое число работ, посвященных всестороннему изучению данных процессов, а также их применению для создания сенсорных систем. Вместе с тем, интенсивное развитие супрамолекулярной химии привело к тому, что в последние годы в научной литературе стали появляться оригинальные работы, в которых описаны хемосенсоры на основе новых механизмов переключения оптических характеристик. К таким механизмам относится агрегационно-индуцированная эмиссия (AIE, *англ.*, Aggregation-Induced Emission), внутримолекулярный перенос протона в возбужденном состоянии (ESIPT, *англ.*, Excited State Intramolecular Proton Transfer) и некоторые другие [154–157]. Проводимые в русле данного направления исследования, несомненно, позволяют осуществлять разработку оптических устройств с более сложным комплексом сенсорных свойств, чем при использовании только традиционных сигнальных механизмов, что, несомненно, создает огромный потенциал для решения широкого спектра аналитических задач. На сегодняшний день в литературе описано сравнительно небольшое число примеров катионных сенсоров на основе хромофорной системы 1,8-нафталимида, в которых используются механизмы ESIPT и AIE.

Для реализации ESIPT необходимо наличие в молекуле внутримолекулярной водородной связи (рис. 5) между протонодонорной группой ($-NH$ или $-OH$) и протоноакцептором ($-C=O$ или $-N=C-$) [155]. В основном электронном состоянии молекулы, для которых характерен ESIPT, находятся в форме енолов (E). Фотовозбуждение таких молекул вызывает перераспределение электронной плотности, что приводит к повышению кислотности протона амино- или гидроксигруппы и к усилению основного характера протоноакцептора. Благодаря этому в возбужденной молекуле с высокой скоростью ($\sim 10^{-12}$ с) протекает реакция переноса протона, в результате которой происходит таутомерное превращение возбужденной енольной формы (E^*) в возбужденную кетоформу (K^*). После излучательной релаксации K^* до K в молекуле реализуется обратный перенос протона, приводящий к регенерации E . Наиболее часто флуоресценция K^* оказывается существенно смещена в длинноволновую область относительно поглощения исходной молекулы E , за счет того, что возбужденное состояние K^* обладает меньшей энергией, чем E^* , а основное состояние K , напротив, находится выше на энергетической шкале (рис. 5). Протекание ESIPT в хромофорах, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью, позволяет получать молекулы, обладающие значениями Стоксова сдвига от 6000 до 12000 cm^{-1} [155].

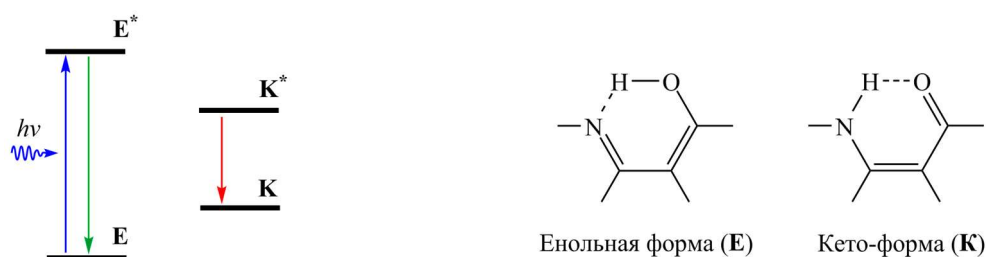
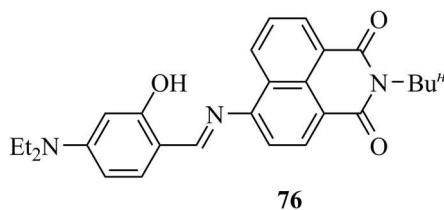


Рисунок 5. Структуры (справа) и расположение энергетических уровней (слева) енольной формы и кето-формы соединения, для которого в возбужденном состоянии возможно протекание ESИPT-процесса. Прямыми стрелками показаны излучательные электронные переходы.

Так как протоны NH и OH групп в ESИPT-хромофорах являются кислыми, они могут быть удалены под действием основания. Образующаяся при этом анионная форма молекулы будет представлять собой бидентатный лиганд для связывания катионов металлов. Так, хемосенсор **76** (схема 37), описанный в работе [158], демонстрирует спектральный отклик на ионы Al^{3+} и F^- . В спектре поглощения **76** наблюдаются две полосы. Первую из них, расположенную в области 340 нм, можно интерпретировать как полосу переходов $\pi \rightarrow \pi^*$ типа. Более длинноволновая полоса с максимумом 460 нм является полосой переноса заряда с ЭД диэтиламиногруппы на карбонильные группы нафталимидного ядра. Наличие салицилиденаминового фрагмента придает молекуле **76** свойства ESИPT-флуорофора: в эмиссионном спектре присутствуют две полосы, обусловленные испусканием кето-формы (в области 610 нм) и енольной формы (510 нм). Квантово-химические расчеты энергии основных и возбужденных состояний туатомеров **76** показали, что енольная форма в состоянии S_0 стабильнее кето-формы на 4.5 ккал/моль. В состоянии S_1 более низкой энергией (на 9.3 ккал/моль) обладает кето-форма, в которой фенильное и нафталинное ядро расположены практически перпендикулярно друг другу.

Схема 37



Соединение **76** в смеси ацетонитрил – вода ($v/v = 1:9$, pH 7.2) проявляет селективный оптический отклик на катион Al^{3+} . В спектре поглощения добавление Al^{3+} вызывает рост интенсивности полосы при 460 нм с одновременным уменьшением сигнала в области коротковолнового максимума (340 нм), что создает возможность проведения ратиометрических измерений концентрации катионов алюминия в растворе. В спектре флуоресценции соединения **76** в присутствии Al^{3+} появляется новая эмиссионная полоса в области 540 нм, при этом интенсивность флуоресценции на длине волны 635 нм снижается,

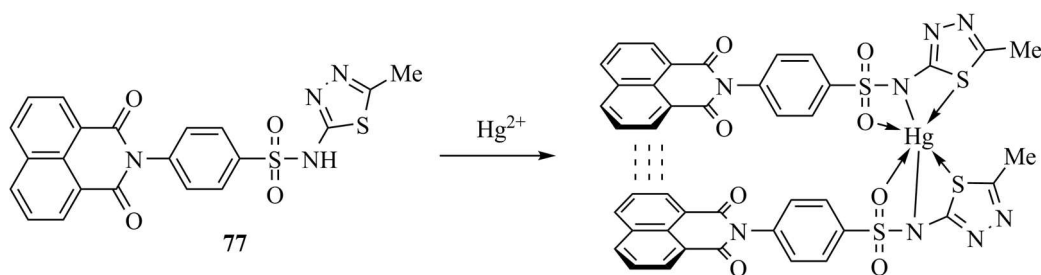
а цвет свечения раствора изменяется с красного на желтый. Предел обнаружения катионов алюминия с использованием **76** составил $3.2 \cdot 10^{-8}$ М. Как показало изучение сенсорных свойств **76** методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, наблюдаемые спектральные эффекты при взаимодействии с Al^{3+} объясняются расщеплением основания Шиффа с образованием 4-амино-*N*-бутил-1,8-нафталимида.

Другим новым механизмом, используемым для создания флуоресцентных хемосенсоров является агрегационно-индуцированная эмиссия. Большинство органических люминофоров представляют собой плоские сопряженные структуры, для которых характерна склонность к π -стэкинг взаимодействиям и образованию агрегатов. Обладая интенсивной флуоресценцией в растворе, в твердом состоянии или при слабой сольватации такие молекулы образуют прочные упаковки, в которых в большинстве случаев эмиссия флуорофоров эффективно тушится, так как преобладают безызлучательные пути релаксации возбужденных состояний. Такой эффект называется тушением эмиссии, вызванной агрегацией (ACQ, *англ.*, Aggregation-Caused Quenching) [154]. Наиболее часто он обусловлен формированием агрегатов Н-типа. С эффектом ACQ связаны некоторые ограничения для практического применения органических люминофоров, в том числе и в качестве биосенсоров. В частности, гидрофобный характер конденсированных ароматических колец в структуре люминофоров часто вызывает агрегацию красителя в биологической среде, сопровождающуюся тушением люминесценции.

В 2001 году на примере 1-метил-1,2,3,4,5-пентафенилсилола было обнаружено обратное ACQ явление – эмиссия, вызванная агрегацией (AIE) [159]. AIE-люминофоры не флуоресцируют в растворе, но интенсивно флуоресцируют в конденсированном состоянии, где создается плотная упаковка молекул. Соединения, обладающие таким свойством, найдены и в ряду производных 1,8-нафталимида [160]. На сегодняшний день показано, что основной причиной AIE является ограничение внутримолекулярных движений (RIM, *англ.*, Restriction of Intramolecular Motions), на которые расходуется энергия фотовозбуждения, при переходе от молекул в растворе к агрегату. Частным случаем RIM-механизма является подавление вращения молекулярных фрагментов друг относительно друга (RIR-механизм, *англ.* Restriction of Intramolecular Rotation) или колебаний (RIV-механизм, *англ.* Restriction of Intramolecular Vibrations). Следует отметить, что агрегаты, образуемые AIE-люминофорами, как правило, характеризуются неупорядоченным расположением молекул (в отличие, например, от Н-агрегатов, с образованием которых может быть связано ACQ).

На схеме 38 представлена структура производного нафталимида **77**, проявляющего эффект AIE в водных растворах [161] и являющегося ратиометрическим сенсором на катион Hg^{2+} . Соединение **77** практически не флуоресцирует в смеси растворителей ДМСО –

Схема 38



вода при содержании воды мене 30 об. %. Увеличение содержания воды приводит к разгоранию флуоресценции **77** в области 390 нм. В спектре поглощения при этом наблюдался небольшой батохромный сдвиг (10 нм) длинноволновой полосы и появление фонового сигнала, обусловленного рассеиванием света. Отмеченные спектральные изменения авторы связывают с образованием агрегатов (предположительно J-типа). Комплексообразование **77** с катионами Hg^{2+} изучалось в смеси ДМСО – вода ($v/v = 1:99$) при pH 7.2 (HEPES-буфер). Увеличение концентрации Hg^{2+} в растворе приводило к постепенному снижению интенсивности полосы флуоресценции при 390 нм с одновременным появлением новой полосы испускания с максимумом 483 нм. Батофлорный сдвиг авторы объясняют образованием эксимерных частиц, стабилизируемых как взаимодействием рецепторного фрагмента **77** с Hg^{2+} , так и за счет π -стэкинг взаимодействия двух сближенных нафталиimidных ядер (схема 38). Таким образом, механизм работы сенсора **77** в водной среде основан на использовании АIE-эффекта в сочетании переключением флуоресценции за счет образования эксимера.

2.3. Флуоресцентные фотохромные соединения

В течение последних нескольких десятилетий значительный интерес ученых в области химии фотоактивных хромофорных соединений привлекает изучение свойств бистабильных молекулярных систем, которые существуют в двух термодинамически устойчивых состояниях, способных переходить друг в друга под действием различных внешних факторов. Такой интерес мотивирован тем, что бистабильные молекулы и молекулярные системы могут выступать в качестве наноразмерных переключающих элементов, которые уже нашли разнообразные применения в молекулярной электронике и фотонике [162], а также в биологических исследованиях [163]. Обратимые переходы в органической молекуле между двумя формами, вызванные поглощением света в одном или обоих направлениях, приводят к изменениям спектральных и других физико-химических свойств (дипольный момент, поляризуемость, коэффициент преломления) и составляют основу такого широко изученного явления как фотохромизм [164].

Фотохимические превращения, связанные с фотохромными соединениями, могут быть использованы для переключения сигнала эмиссии соединения. Флуоресцентная и фотохромная компоненты могут быть интегрированы в рамках одной молекулы или супрамолекулярного ансамбля, а значительные изменения электронных свойств, связанные с фотоиндуцированным взаимопревращением одной компоненты, могут быть подобраны так, чтобы модулировать интенсивность и / или длину волны излучения. Кроме того, такой способ переключения флуоресценции может быть перенесен с относительно небольших молекулярных и супрамолекулярных ансамблей на макромолекулярные, наноструктурированные и биомолекулярные конструкции.

Управление флуоресцентными свойствами фотохромных соединений считается одним из самых перспективных направлений в изучении фотоактивных молекул и материалов на их основе вследствие повышенной чувствительности флуоресцентных методов детекции и быстрого времени отклика [165–167]. Фундаментальные исследования фотохимических и фотофизических многокомпонентных систем вполне могут привести к новому поколению материалов с уникальными свойствами для визуализации и зондирования в биомедицине, а также для обработки и хранения информации.

В литературе имеется относительно небольшое число примеров фотохромных соединений с переключаемой флуоресценцией на основе производных 1,8-нафталимида. С целью демонстрации общих подходов для разработки подобных систем первоначально будут рассмотрены флуоресцентные фотохромы, в которых за генерацию флуоресцентного отклика отвечают другие хромофоры.

2.3.1. Монохромофорные флуоресцентные фотохромы

Структурные изменения, которые сопровождают взаимопревращение фотохромных соединений, содержащих один фотоактивный фрагмент, в некоторых случаях могут приводить к значительным изменениям квантового выхода флуоресценции. Например, спиропиран **78a** и дигидроазулен **79a** (схема 39) не флуоресцируют, а их фотогенерируемые изомеры **78b** и **79b** испускают в видимой области [168,169]. Аналогичным образом, спироиндолизин **80a** и дигидропиран **81a** (схема 39) обладают флуоресценцией, в то время как их фотогенерируемые изомеры **80b** и **81b** – нет [170,171]. Таким образом, фотоиндуцированное и обратимое взаимопревращение этих четырех пар изомеров приводит к модуляции интенсивности флуоресценции.

Авторы работы [172] с использованием двухфотонной абсорбционной спектроскопии (схема 40) предложили применять соединения **82a** для трехмерной оптической записи информации. В методе двухфотонной спектроскопии энергия, необходимая для возбуждения закрытой формы в УФ диапазоне, передается двумя

Схема 39

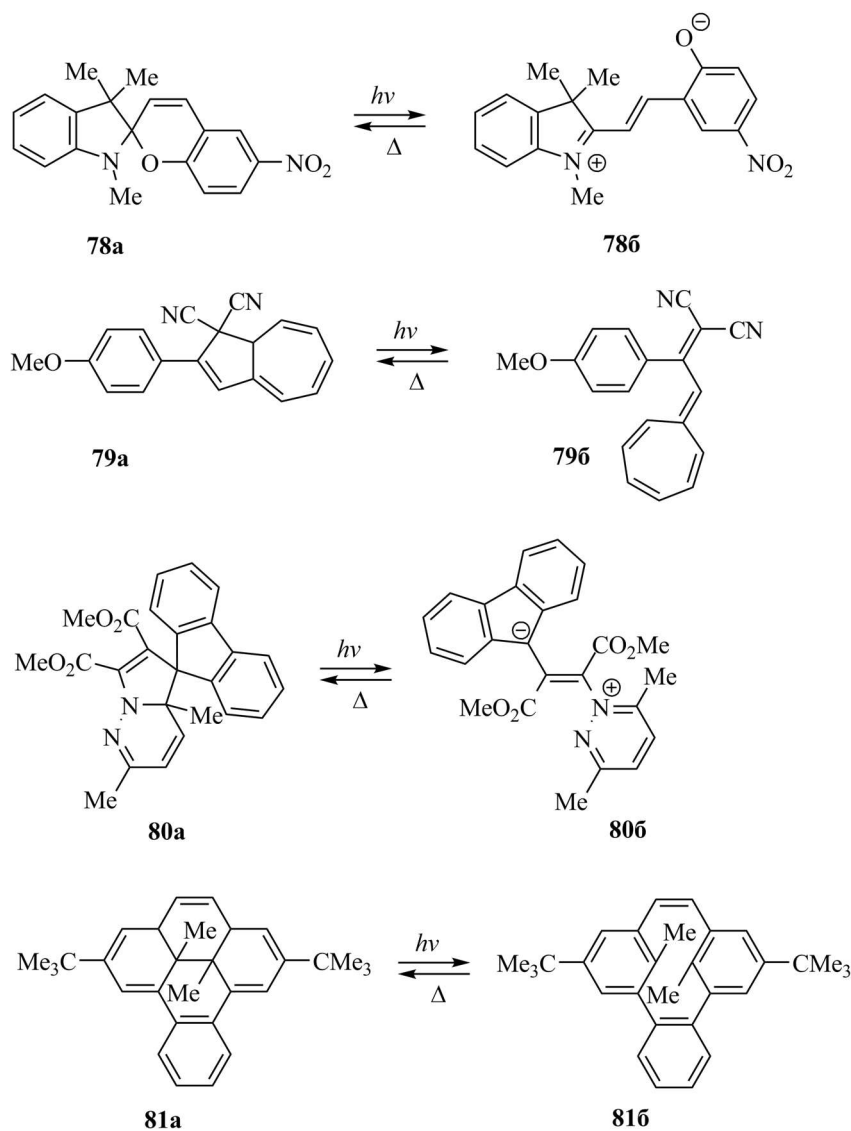
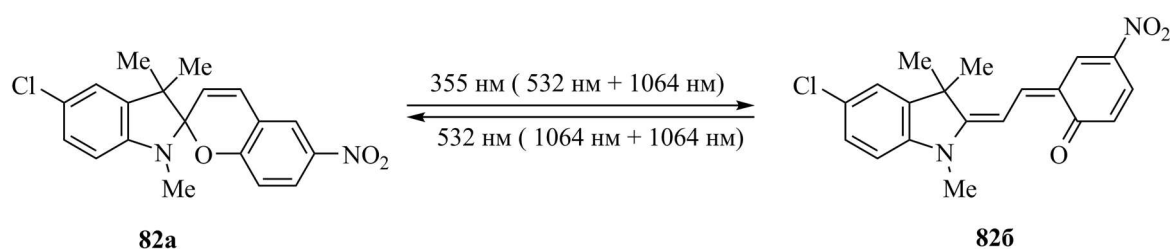
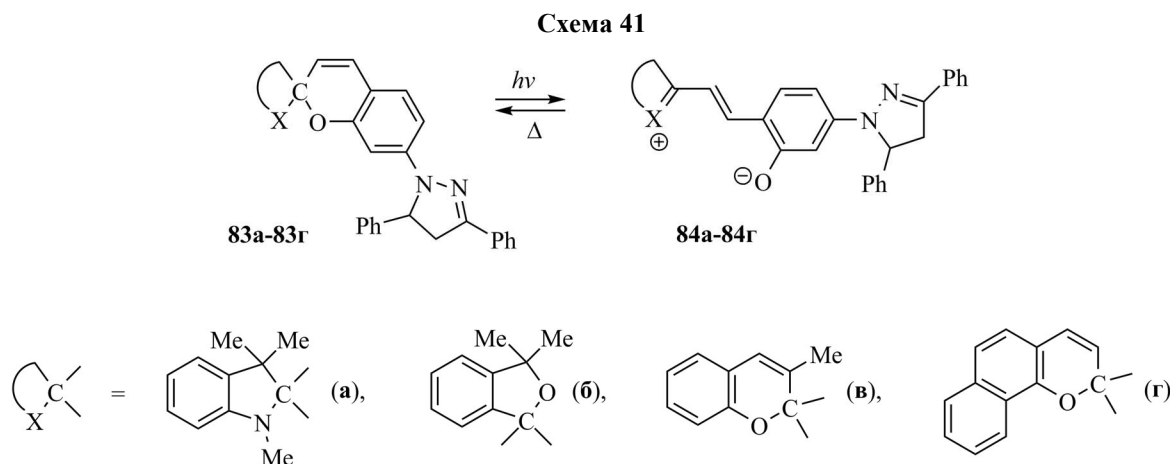


Схема 40



лазерными лучами, пересекающимися в некоторой точке объемного полимерного записывающего носителя. Полная энергия двух фотонов (которым соответствуют длины волн 532 и 1064 нм) должна быть равна или больше энергии света ($\lambda = 355$ нм), необходимого для фотоизомеризации спирооксазина **82a** во флуоресцирующую мероцианиновую форму **82b**. Флуоресценция открытой формы, возбуждаемая за счет фокусировки двух лазерных лучей с $\lambda = 1064$ нм на образовавшемся пикселе, используется для считывания данных.

Спиропираны **83a–83г** (схема 41), содержащие в своей структуре остаток 3,5-дифенилпиразолина, проявляют интенсивную зеленую флуоресценцию [173]. При облучении светом длиной волны 365 нм соединений **83a–83г** протекает фотоизомеризация, приводящая к более полярным мероцианиновым изомерам **84a–84г**, которые поглощают в



области 600 – 700 нм и не обладают флуоресценцией. Данные фотохромы могут использоваться для оптической записи информации, так как длина волны возбуждения флуоресценции (420 нм) сдвинута в более длинноволновую область по сравнению с максимумом в спектре поглощения закрытых форм **83a–83г** (около 360 нм) и, следовательно, при облучении видимым светом изомеризация в нефлуоресцентную открытую форму не наблюдается.

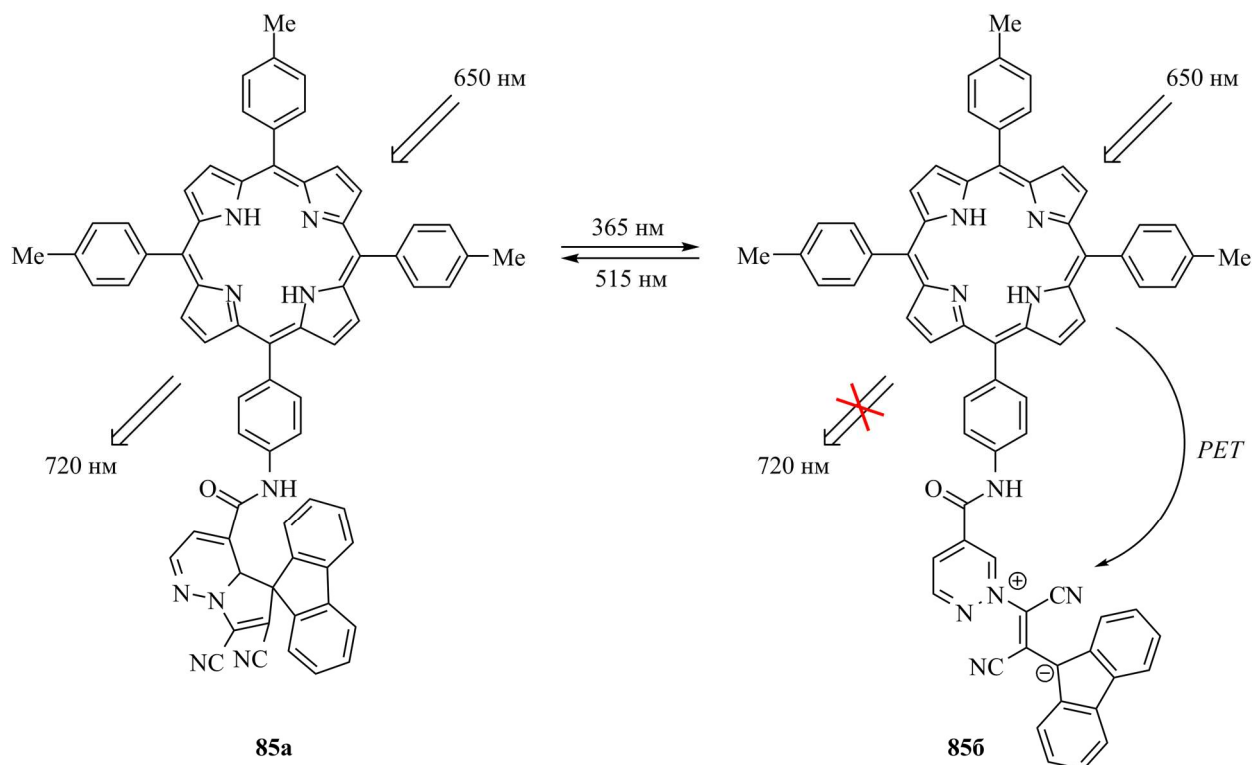
2.3.2. Флуоресцентные фотохромы с несколькими фотоактивными фрагментами

Для создания с систем фотоуправляемой флуоресценцией часто используют сочетание двух фотоактивных компонент, одна из которых является флуорофором, а другая – проявляет фотохромные свойства. При этом способность флуорофора к излучательной дезактивации можно изменять с помощью фотоиндуцированного переноса электрона (PET) или резонансного переноса энергии (RET). В первом случае механизм работы устройства основан на подавлении или ингибировании PET-процесса в паре «фотохром – флуорофор», которое достигается за счет изменения потенциала окисления или восстановления фотохромной составляющей в результате протекания фотохимической трансформации. Использование RET-процесса для переключения спектральных характеристик основано на том, что только одна из изомерных форм фотохрома имеет полосу в электронном спектре поглощения, значительно перекрывающуюся с полосой испускания флуорофора. В результате фотохромное превращение контролирует резонансный перенос энергии электронного возбуждения от одной фотоактивной компоненты к другой. Далее будут

приведены примеры переключения флуоресценции в бисхромофорных системах за счет использования PET- и RET-процессов.

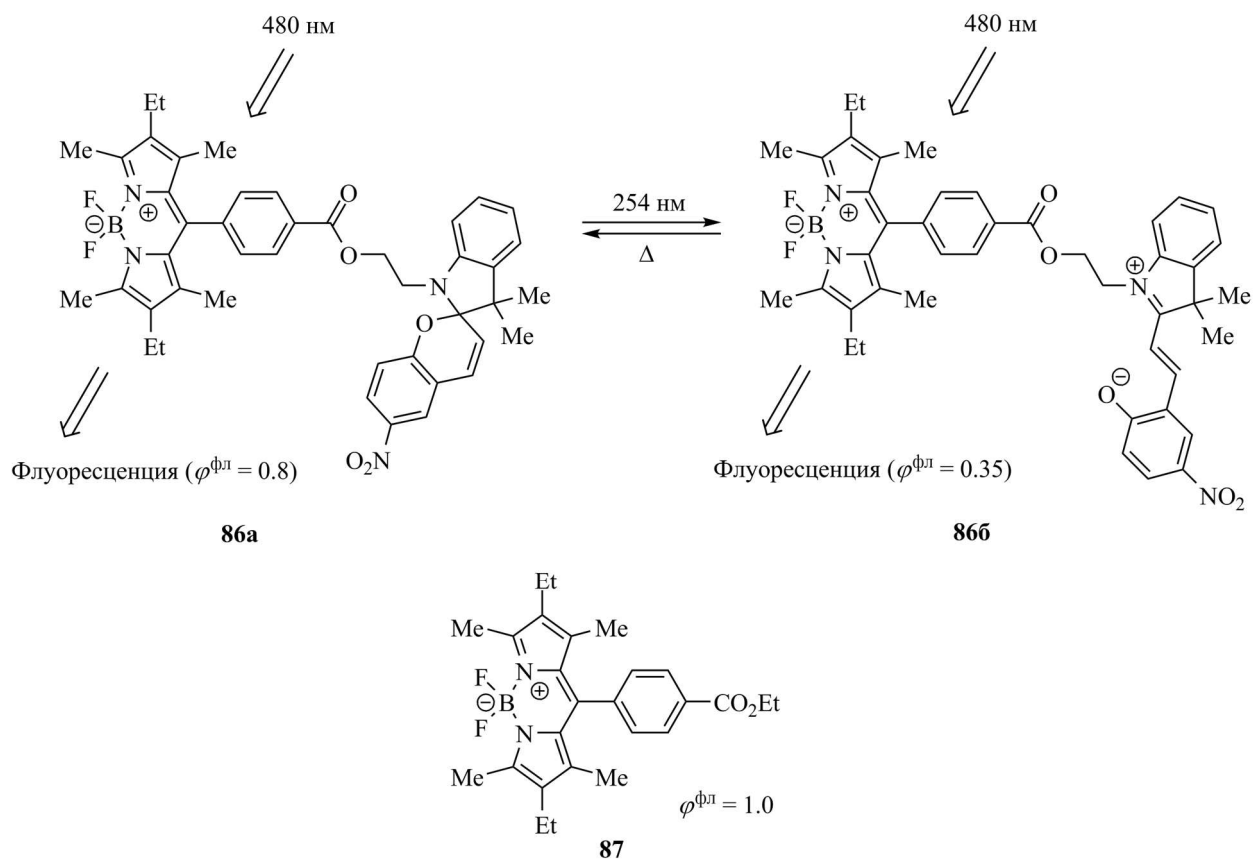
Структура соединения **85a** (схема 42) включает порфириновый флуорофор и спироиндолизиновый фотохром [174]. Локальное возбуждение порфирина светом с длиной волны 650 нм сопровождается интенсивным излучением с максимумом при 720 нм. При УФ облучении спироиндолизиновый фрагмент в **85a** переходит в цвиттер-ионную форму, что приводит к образованию изомера **85b**. Это превращение сопровождается уменьшением восстановительного потенциала фотохромной компоненты на 0.48 В, в результате чего перенос электрона с фотовозбужденного порфирина на спироиндолизин становится термодинамически выгодным (схема 42), и интенсивность флуоресценция порфиринового фрагмента подавляется. При облучении изомера **85b** видимым светом он переходит в исходную спиро-форму, в которой процесс переноса электрона подавляется, что сопровождается восстановлением первоначального уровня флуоресценции. Таким образом, излучение одной компоненты можно изменять, действуя на другую компоненту светом.

Схема 42



Авторами работы [175] был получен флуоресцентный переключатель **86a**, содержащий фрагменты BODIPY (англ., «Boron-Dipyrromethene», хромофор, представляющий собой борфторидный комплекс дипиррометена) и фотохромного спиропирана (схема 43). Спектр поглощения соединения **86a** является суперпозицией спектров поглощения красителя **87** (схема 43) и спиропирана **78a** (схема 39). При УФ облучении (254 нм)

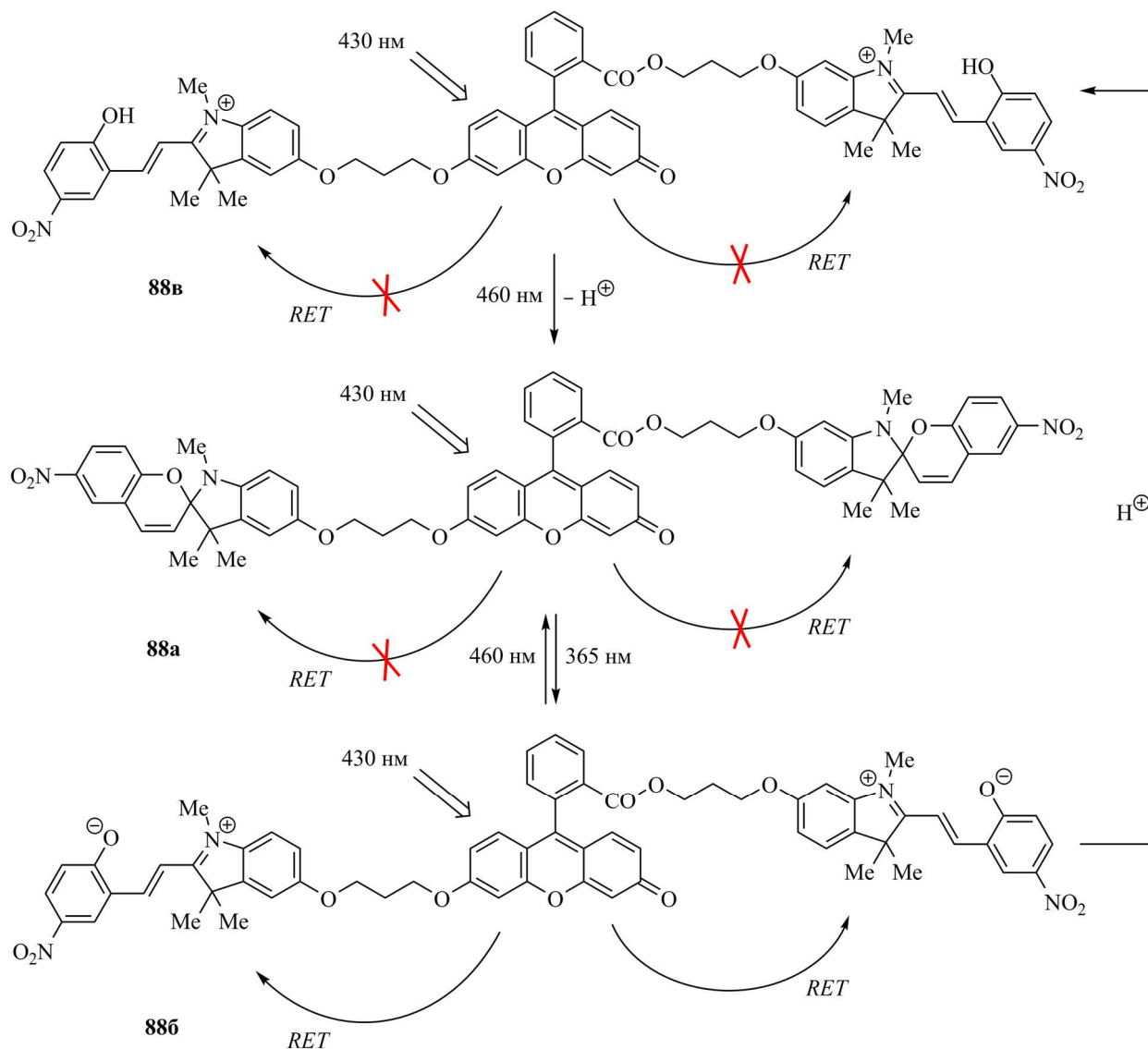
Схема 43



фотохромная компонента системы **86a** переходит в мероцианиновую форму с сопутствующим появлением характерной полосы поглощения в видимой области. Спектр флуоресценции конъюгата **86a** аналогичен по форме спектру эмиссии флуорофора **87**, имеющему максимум на длине волны 539 нм, однако квантовый выход флуоресценции в случае **86a** оказывается в 1.25 раза ниже по сравнению с соединением **87**. Уменьшение квантового выхода происходит вследствие фотоиндуцированного переноса электрона с фотохрома на возбужденный флуорофор. При переходе от **86a** к **86b** интенсивность флуоресценции фрагмента BODIPY уменьшается на 56%, что связано с фотоиндуцированной изомеризацией фотохромной компоненты. Предположительно, в изомере **86b** происходит перенос электрона (или энергии) с фотовозбужденного фрагмента BODIPY на мероцианиновую форму спиропирана. Первоначальная величина интенсивности эмиссии BODIPY-флуорофора в рассматриваемой системе восстанавливается после темновой релаксации **86b** в **86a**. Подобные спектральные изменения наблюдались и в полимерных пленках на основе полиметилметакрилата [176].

Вследствие резонансного переноса энергии в фотохромной системе **88a** (схема 44), состоящей из флуоресцеина и двух фрагментов 6-нитроспиропирана, реализуется возможность переключения флуоресценции первого [177]. Интенсивность флуоресценции соединения **88a** изменяется вследствие обратимого перехода закрытой спироциклической

Схема 44

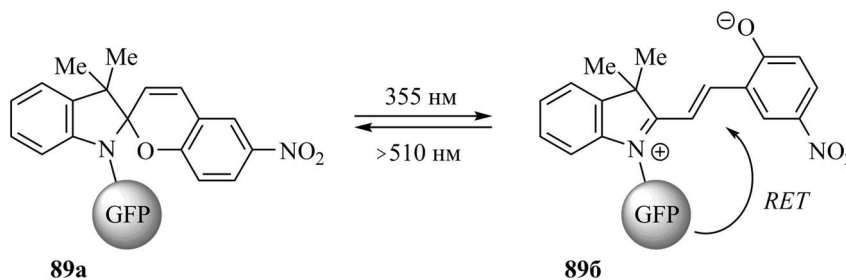


формы в открытую мероцианиновую **886**. Спектр флуоресценции **88a** в ТГФ представляет собой широкую полосу с максимумом при 550 нм, соответствующую излучению флуоресцеина. При ультрафиолетовом облучении образуется открытая форма **886**, спектр поглощения которой перекрывается со спектром флуоресценции флуоресцеина, что создает возможность для протекания RET с фрагмента флуоресцеина на мероцианиновые формы спиропирана. После УФ облучения интенсивность флуоресценции на длине волны 550 нм уменьшается на 45%, а в области 600 – 700 нм появляется новая полоса, соответствующая испусканию мероцианиновой формы спиропирана. Следует отметить, что бисхромофорная система, представленная на схеме 44, чувствительна не только к облучению УФ и видимым светом, но и к протонированию. При добавлении к раствору **886** 2 экв. трифторуксусной кислоты наблюдался полный переход **886** в **88в**. В результате интенсивность флуоресценции при 550 нм восстанавливалась до первоначального значения. Облучение полученного раствора видимым светом с длиной волны 460 нм вызывает переход

протонированного мероцианина **88в** в исходную закрытую форму **88а**. Таким образом, фотохромная система **88а** может «считывать» три внешних входных сигнала: облучение УФ светом, видимым светом и добавление в раствор кислоты.

Фотохромная компонента может быть соединена с флуоресцентными белками для того, чтобы контролировать при помощи света эмиссию полученной биомолекулы в живых клетках. Например, авторы работы [178] получили конъюгат зеленого флуоресцентного белка (GFP, *англ.* Green Fluorescent Protein) с фотохромным спиропираном **89а** (схема 45).

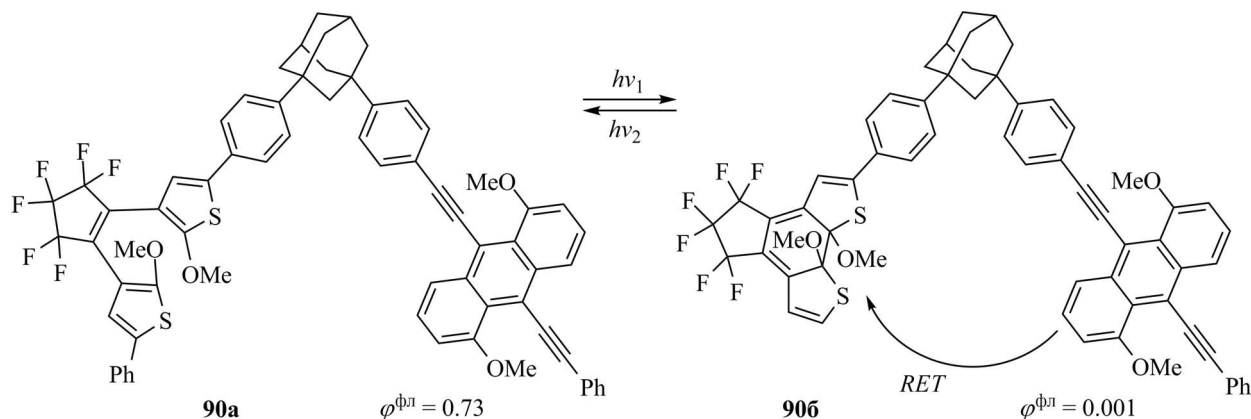
Схема 45



При фотовозбуждении GFP излучает в области 510 нм, где бесцветная форма спиропирана не поглощает. В результате УФ облучения соединение **89а** переходит в соответствующий мероцианиновый изомер **896**, поглощающий в области 540 нм. Перекрытие спектра испускания ФБ и спектра поглощения фотогенерированного мероцианина приводит к эффективному переносу энергии, сопровождающемуся тушением флуоресценции. Облучение **896** видимым светом переводит фотохромную компоненту в спироформу, подавляя тем самым RET и восстанавливая изначальную интенсивность флуоресценции. Авторами было показано, что фотопереключение эмиссионного сигнала GFP в **89а** может осуществляться многократно.

1,2-Диарилэтены благодаря своей термической и фотохимической стабильности очень популярны в качестве перспективных фотохромных молекул для создания оптических молекулярных устройств. Флуоресцентный фотохром **90а** (схема 46), в котором

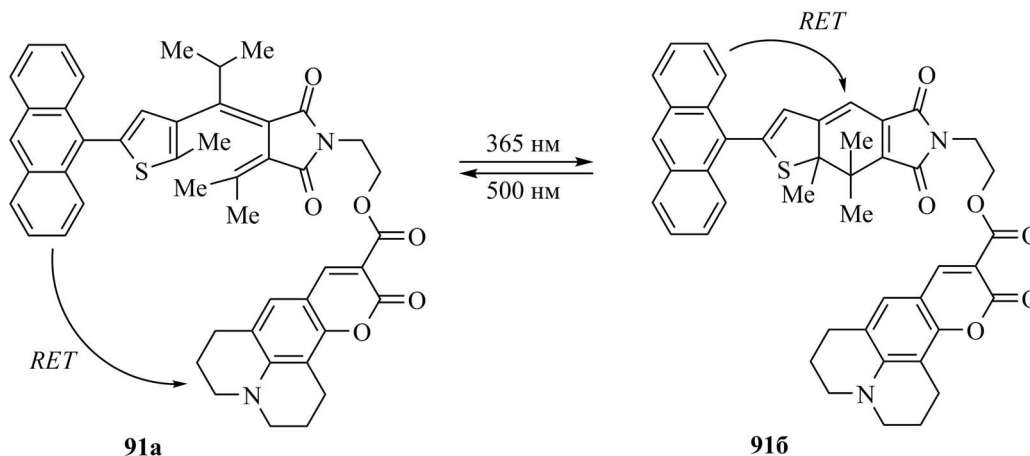
Схема 46



остаток диарилэтена связан с фрагментом антрацена через адамантановый спейсер был получен авторами работы [179]. Облучение **90a** УФ светом вызывает образование закрытой формы **90b**. Фотогенерированная форма фотохрома в структуре **90b** поглощает в диапазоне длин волн, где излучает антраценовый флуорофор. В результате активируется перенос энергии от флуорофора к фотохрому с сопутствующим снижением квантового выхода флуоресценции от 0.73 до 0.001. После облучения видимым светом, вызывающим обратный переход в **90a**, интенсивность флуоресценции восстанавливается.

Известно переключение флуоресценции в системах типа «флуорофор – фотохром – флуорофор» [180] и «фотохром – флуорофор – фотохром» [181]. Трисхромоформная система **91a** (схема 47) включает фрагменты донорного антрацена, акцепторного кумарина и фотохромного фульгида [180]. Возбуждение антраценового остатка сопровождается переносом его энергии возбуждения на фрагмент кумарина, который затем флуоресцирует в видимой

Схема 47



области. При УФ облучении фульгидный фрагмент подвергается фотоизомеризации с образованием структуры **91b**. Фотохромный компонент в системе **91b** способен принимать энергию возбуждения антрацена, что подавляет перенос энергии на кумарин. В результате, фотоиндуцированное превращение **91a** в **91b** приводит к значительному снижению интенсивности флуоресценции фрагмента кумарина. Процесс можно обратить путем облучения видимым светом. В этих условиях фульгидный фотохром переходит в исходное состояние с сопутствующим восстановлением первоначальной интенсивности флуоресценции.

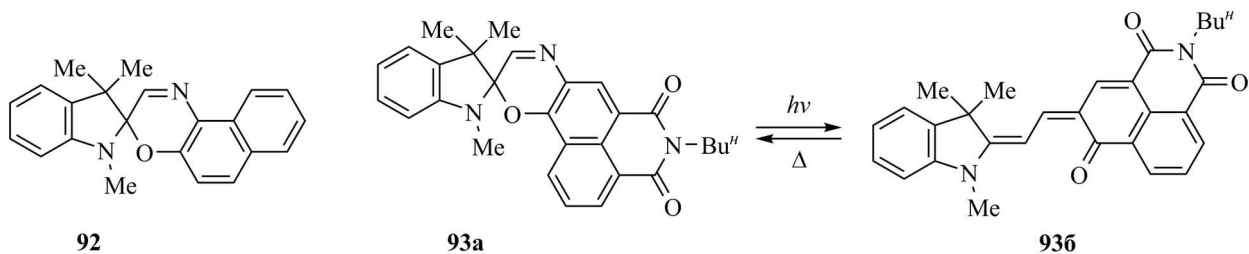
2.3.3. Флуоресцентные фотохромы, содержащие фрагмент 1,8-нафталимида

В последние годы производные 1,8-нафталимида привлекают значительный интерес как флуоресцентные красители в составе гибридных систем с фотопереключаемыми оптическими характеристиками. Использование нафталимидного хромофора, обладающего высокими показателями термической и фотохимической устойчивости, обеспечивает продолжительную работу устройства в условиях многократного облучения. Кроме того,

наличие интенсивной флуоресценции в видимой области у люминофоров данного типа позволяет добиться значительного контраста в переключении эмиссионного сигнала. В литературе описаны примеры молекулярных устройств «нафталимид – фотохром», в которых два фотоактивных компонента образуют единую хромфорную систему, либо обладают изолированными π -системами.

Авторы работы [182] модифицировали молекулу спиронафтоксазина **92** путем введения нафталимидного хромофора с образованием производного **93a** (схема 48). Наличие электроноакцепторных свойств у нафталимидного ядра приводило к увеличению термической устойчивости мероцианиновой формы. УФ облучение соединения **93a** светом с длиной волны 365 нм сопровождалось образованием **93б**, о чем свидетельствовало появление новой широкой полосы поглощения в области 550 – 700 нм. При этом открытая форма **93б** обладала большим временем жизни (407 с, циклогексан; 2355 с, толуол), чем открытая форма спиронафтоксазина **92** (3.8 с, циклогексан; 3.6 с, толуол). Закрытой форме **93a** присуща флуоресценция при 560 нм, характерная для нафталимидного флуорофора. В результате УФ облучения интенсивность эмиссии на длине волны 560 нм уменьшалась. В течение последующей темновой релаксации флуоресценция раствора медленно восстанавливалась.

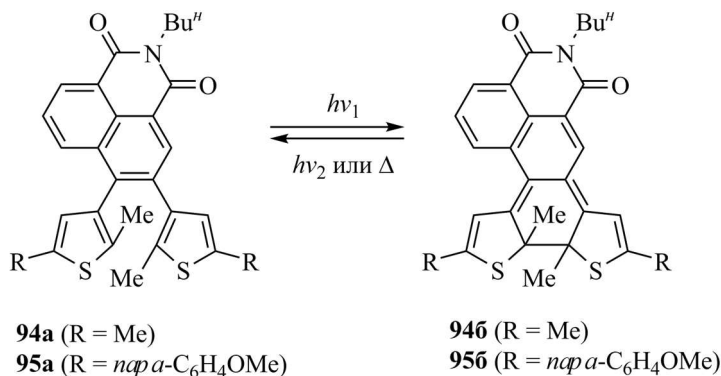
Схема 48



В работе [183] описано два фотохромных производных бистиенилэтена **94a** и **95a** (схема 49), содержащих этиленовый мостик в качестве фрагмента нафталимидного ядра. При УФ облучении растворы фотохромов **94a** и **95a** приобретают зеленый цвет, что связано с появлением новых полос поглощения в области 600 – 750 нм, которые обусловлены электронными переходами в образующихся фотопродуктах **94б** и **95б**. Максимум в спектре поглощения закрытой формы тиенилэтена **95б** bathochromно сдвинут на 92 нм по сравнению с максимумом закрытой формы **94б**. Такое различие объясняется более выраженным ЭД эффектом 4-метоксифенильного фрагмента в **95б** по сравнению с CH_3 -группой в **94б**. Устойчивость закрытых форм рассматриваемых тиенилэтенов оказалась различной. Так, закрытая форма **94б** в циклогексане характеризуется временем жизни 24 часа, а **95б** – 15 минут. В результате облучения светом с длиной волны 365 нм раствора фотохромного тиенилэтена **94a** в циклогексане наблюдалось образование фотостационарного состояния,

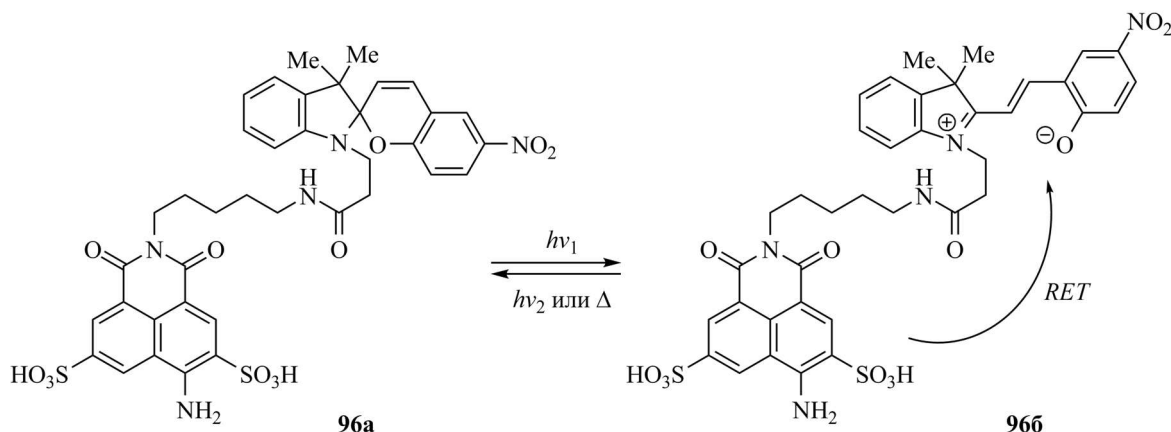
в котором интенсивность флуоресценции относительно первоначального уровня уменьшалась на 80% (аналогичный эффект имел место и в случае **956**).

Схема 49



Бисхромоформная фотохромная система **96a** (схема 50), содержащая ковалентно связанные остатки нафталимида и спироиндолилбензопирана, получена авторами работы [184]. При облучении ближним УФ светом (320 – 380 нм) происходит обратимое образование окрашенной мероцианиновой формы **96b**, которая в отличие от исходной

Схема 50

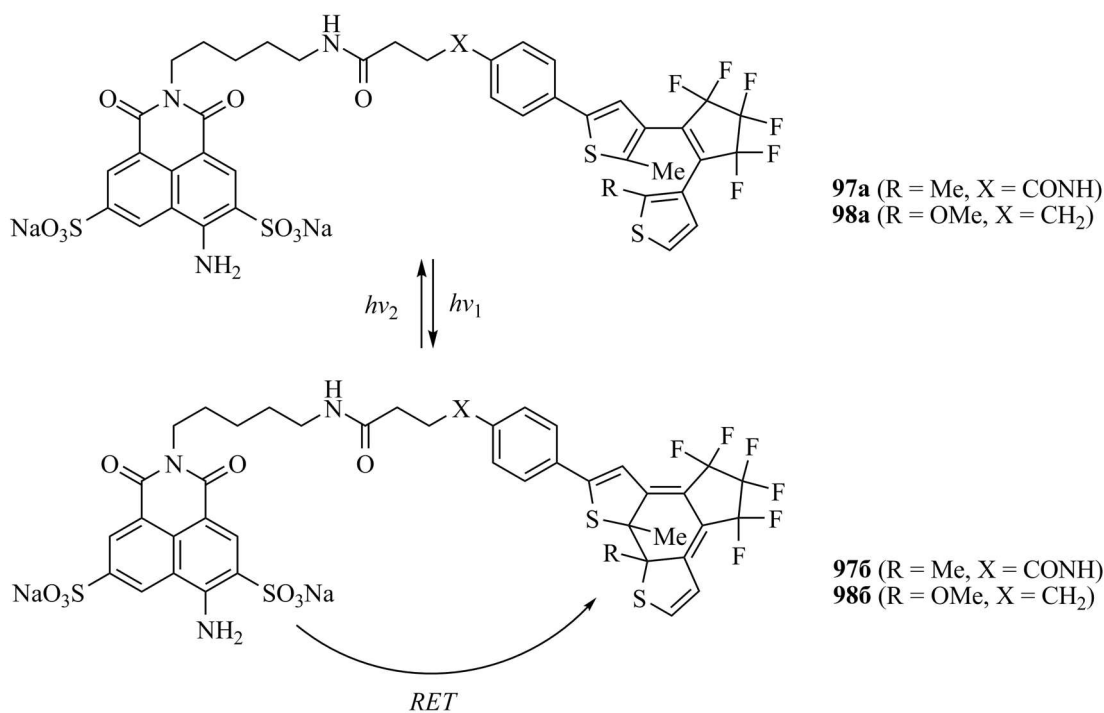


спиропирановой структуры имеет длинноволновую полосу поглощения, эффективно перекрывающуюся с полосой в эмиссионном спектре соответствующего производного 4-амино-1,8-нафталимида. Если одновременно проводить фотовозбуждение 1,8-нафталиimidного остатка (донора энергии) синим светом (430 нм), который плохо поглощается фотохромным фрагментом в закрытой и в открытой форме, то в системе наблюдается протекание RET-процесса, что в итоге приводит к постепенному тушению флуоресценции хромофора-донора в области 530 нм. Эффективность RET в **96b** оказалась близка к 100%. Последующее облучение зеленым светом (500 – 580 нм) индуцировало обратный переход соединения **96b** в спироформу **96a** с более коротковолновым поглощением, в результате чего перенос энергии становился невозможен. Авторами была продемонстрирована возможность многократного переключения флуоресценции нафтали-

мидного хромофора между состояниями «ON» и «OFF» при попеременном облучении ближним УФ и зеленым светом. Тем не менее, степень фотоиндуцированной конверсии **96a** в **96b** (и, следовательно, степень тушения флуоресценции) составила 34%. Невысокий контраст в переключении эмиссионного сигнала был связан с тем, что ближнее УФ излучение вызывает также и обратную фотореакцию (правда менее эффективно). Кроме того, фотовозбуждение мероцианиновой формы **96b** может происходить и в результате переноса энергии с нафталиimidного остатка, который в указанных условиях поглощает часть ближнего УФ света. Также следует принимать в расчет тот факт, что обратная реакция может протекать и без фотохимической активации (темновая реакция).

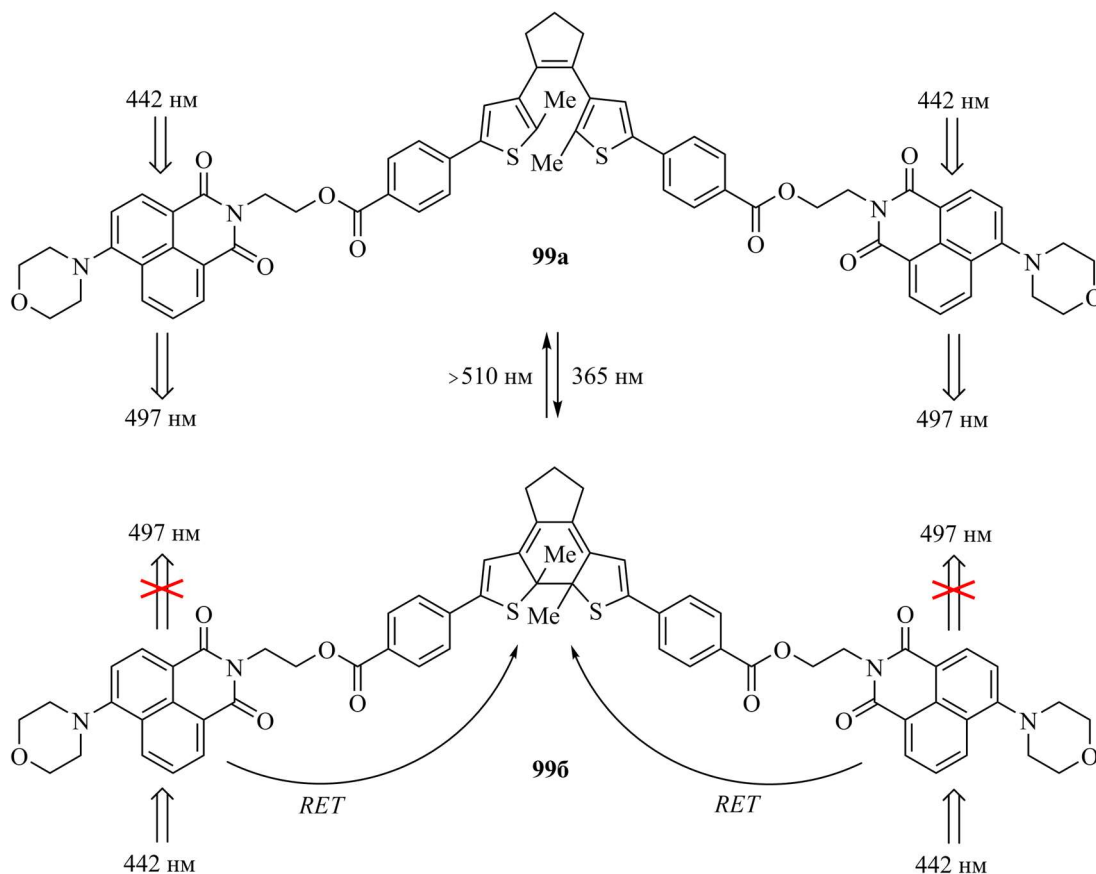
Подобные **96a** водорастворимые бисхромофорные производные **97a** и **98a** (схема 51), содержащие фрагмент замещенного бистиенилэтена в качестве фотохромной компоненты, рассмотрены в работе [185]. Авторы [185] также используют обратимую изомеризацию фотохромного акцептора и резонансный перенос энергии для модуляции флуоресцентных свойств хромофора-донора. При облучении соединений **97a** и **98a** УФ светом устанавливается фотостационарное состояние, в котором степень тушения флуоресценции фрагмента 1,8-нафталимида составила 65% (в случае **97a**) и 84% (в случае **98a**). Фотогенерируемые закрытые формы обоих соединений показали достаточную устойчивость при комнатной температуре в темноте (более 120 часов).

Схема 51



Авторами работ [186,187] были исследованы свойства полимерных пленок на основе производного бистиенилциклопентена **99a** (схема 52), содержащего два терминальных

Схема 52



фрагмента 4-амино-1,8-нафталимида. Если **99a** облучать светом с длиной волны 442 нм, то в спектре флуоресценции наблюдается одна полоса, соответствующая испусканию нафталимидных остатков. При воздействии УФ лучей (365 нм) бистиенилэтенонный фрагмент переходил в закрытую форму, что приводило к образованию фотопродукта **99b**, в котором флуоресценция 1,8-нафталимида эффективно подавлялась за счет протекания RET-процесса. Трансформация **99a** в **99b** оказалась фотообратимой: под действием видимого света ($\lambda > 510$ нм) изомер **99b** переходил в **99a**. Полученные на основе **99a** и полиметилметакрилата полимерные пленки позволяли записывать флуоресцентные изображения с высоким разрешением (рис. 6).

Новой тенденцией в дизайне фотопереключаемых фотохромных систем является использование полимерных наночастиц, содержащих фотоактивные компоненты в своих гидрофобных полостях. При этом фотохром и флуорофор, между которыми осуществляется резонансный перенос энергии, могут быть введены в состав композиционного полимерного материала в виде индивидуальных хромофоров [188], либо путем ковалентной пришивки к полимерной матрице [189,190]. Так, авторами работы [190] были получены гидрофильные сферические наночастицы на основе сополимера *N*-изопропилакриламида и содержащих акрилоильную группу производных периленидиимида и спиропирана (соединения **100** и **101a**, схема 53). Когда фотохром находится в закрытой форме **101a**, периленивый хромофор

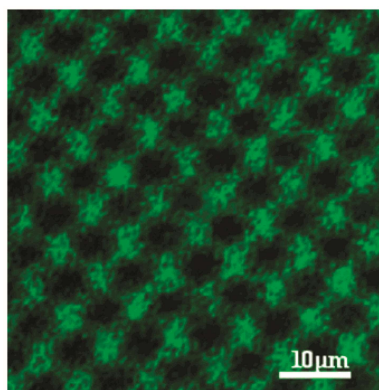
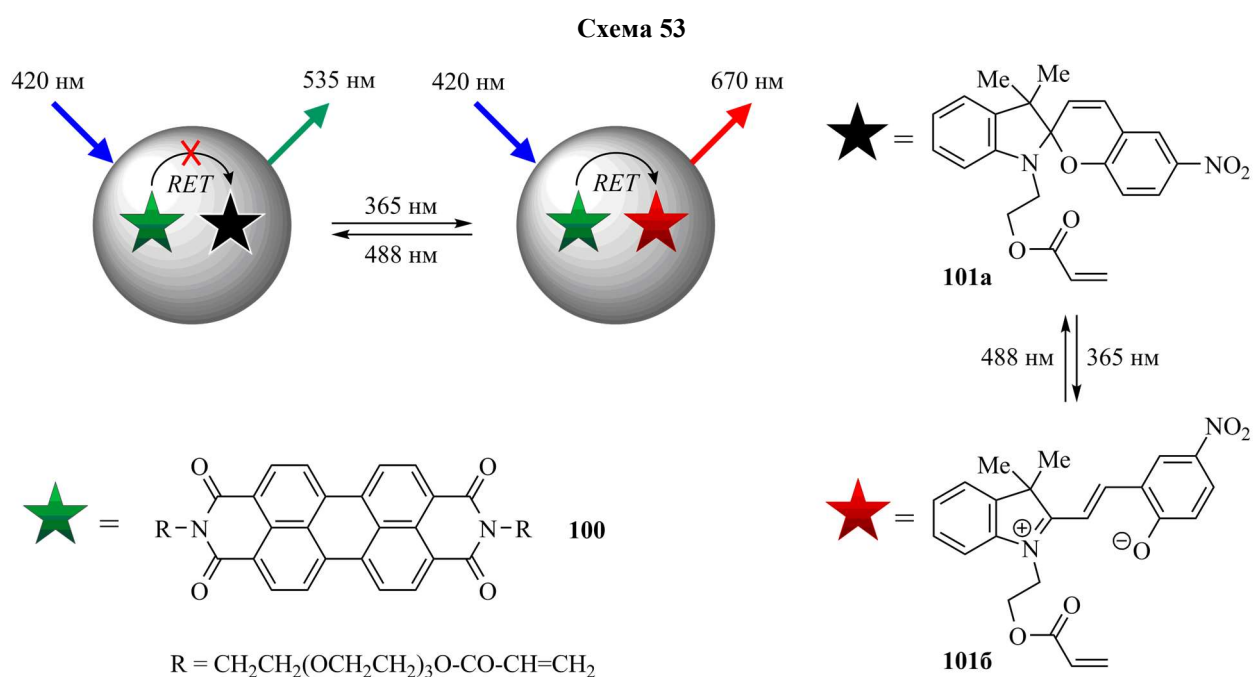


Рисунок 6. Флуоресцентная фотография полиметилметакрилатной пленки, содержащей бистиенилэтен **99a**, после 5 мин облучения светом с длиной волны 365 нм через шаблон маски с точечным рисунком [187]. Зеленая область показывает свечение, а темные области не люминесцируют. Длина волны возбуждения 442 нм.



демонстрирует интенсивную зеленую флуоресценцию. При УФ облучении (365 нм) происходит превращение спиросоединения **101a** в его открытую форму, которая характеризуется полосой поглощения в видимой области спектра с максимумом около 588 нм, перекрывающейся с полосой излучения перилендиимида. Следовательно, в результате RET с фотовозбужденного периленового хромофора **100** на мероцианиновую форму спиропирана **1016** флуоресценция первого значительно уменьшается. Мероцианиновая форма **1016** вследствие темновой релаксации или облучения видимым светом (488 нм) способна переходить в спироформу, что сопровождается восстановлением зеленой флуоресценции фрагмента перилендиимида (схема 53). Примечательно, что обе формы фотохрома не флуоресцируют в воде, хотя в гидрофобных полостях водорастворимых наночастиц **1016** приобретает интенсивную красную флуоресценцию. Таким образом, в результате фотохимической реакции изомеризации спиропирана **101a** в составе наночастиц зеленое

излучение от перилендиимида **100** меняется на красное от мероцианина **1016**. Авторами была показана возможность обратимого фотопереключения флуоресценции полученных наночастиц внутри живых клеток.

Представленный в данном разделе материал позволяет видеть, что фотохромная и флуоресцентная компоненты молекулярного устройства могут быть связаны посредством спейсера, либо могут составлять единую хромофорную систему. Способность нафталиimidного ядра выступать одновременно в качестве флуорофора и в качестве донора энергии электронного возбуждения открывает возможности использования производных 1,8-нафталиимида для разработки систем записи и хранения информации, молекулярных логических устройств, флуоресцентных реагентов для оптической визуализации в биологических исследованиях, что иллюстрируют приведенные примеры. При этом нафталиimidсодержащие фотохромы являются относительно малоизученными.

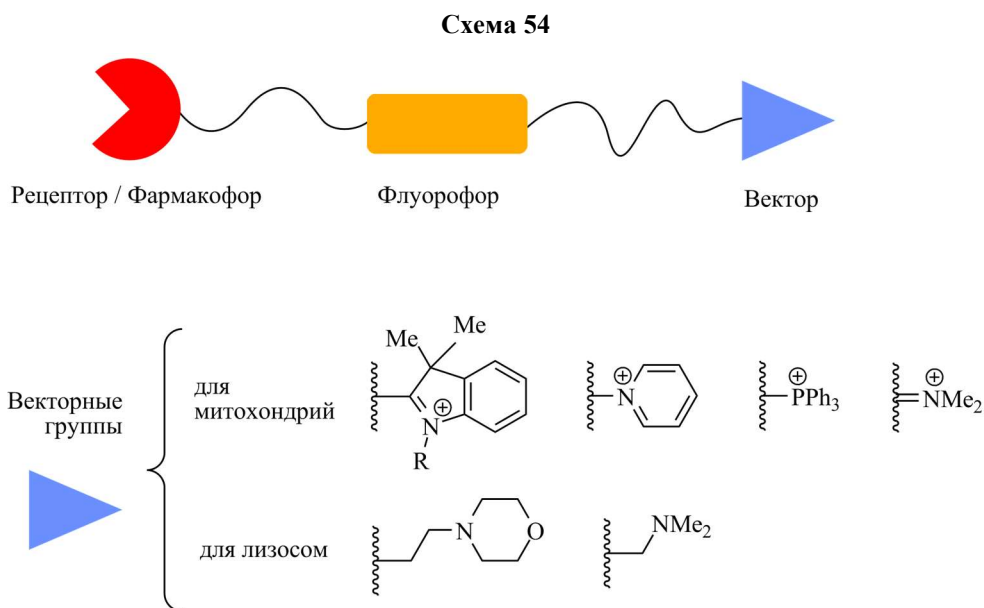
2.4. Системы с направленной доставкой и препараты для флуоресцентной визуализации на основе производных 1,8-нафталиимида

Анализ представленного в разделах 2.2 и 2.3 материала позволяет заключить, что на сегодняшний день производные 1,8-нафталиимида активно применяются в качестве флуоресцентных компонент оптических молекулярных устройств различного назначения, которые способны функционировать в водных растворах и в клеточных средах. В частности, на базе структуры 1,8-нафталиимида разработано множество ион-чувствительных молекул, в которых реализуются разнообразные фотофизические процессы (перенос энергии, электрона, образование эксимеров, внутримолекулярный перенос заряда и др.). Подавление или интенсификация этих процессов при добавлении анализируемого субстрата вызывает разгорание или тушение флуоресценции, сдвиг максимума полосы в эмиссионном спектре, либо появление новых полос. Среди большого разнообразия подобных соединений наиболее востребованными для применения в биологических исследованиях являются ратиометрические хемосенсоры как системы с внутренней калибровкой, а также флуороионофоры, обладающие свойством многофотонного поглощения, так как они открывают возможности для работы в терапевтическом окне прозрачности биологических тканей. Современное развитие данной области исследований направлено на разработку, во-первых, систем направленной доставки, которые позволяют осуществлять накопление вводимых в биологическую среду функциональных молекул (сенсоров, лекарственных препаратов, флуоресцентных маркеров) в определенных типах клеток и клеточных органелл, а, во-вторых, флуоресцентных реагентов, способных визуализировать биологически важные соединения в условиях *in vitro* и *in vivo*.

2.4.1. Системы с направленной доставкой

Создание систем с направленной доставкой различных функциональных соединений подразумевает использование векторных групп и транспортных белков, введение которых в состав рассматриваемой молекулы обеспечивает ее избирательное накопление в тех или иных клеточных компартментах: ядре, митохондриях, лизосомах, комплексе Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме [191]. В настоящее время активно развиваются стратегии направленной доставки флуоресцентных маркеров и лекарственных средств в опухолевые клетки. Опухолевые клетки склонны к быстрому делению, для осуществления которого им необходимы большие (по сравнению с нормальными клетками) количества углеводов как источников энергии и фолатов – кофакторов, участвующих в процессе репликации ДНК [192]. Ковалентная пришивка фрагментов фолиевой кислоты и глюкозы позволяет улучшать растворимость препаратов в воде, способность проникать сквозь клеточные мембраны, а также повышать избирательность их накопления в опухолевых клетках [193].

В рамках данного раздела будут рассмотрены некоторые примеры химической модификации флуоресцентных хемосенсоров на основе производных 1,8-нафталимида векторными группами. Принцип дизайна подобных молекул представлен на схеме 54. Они

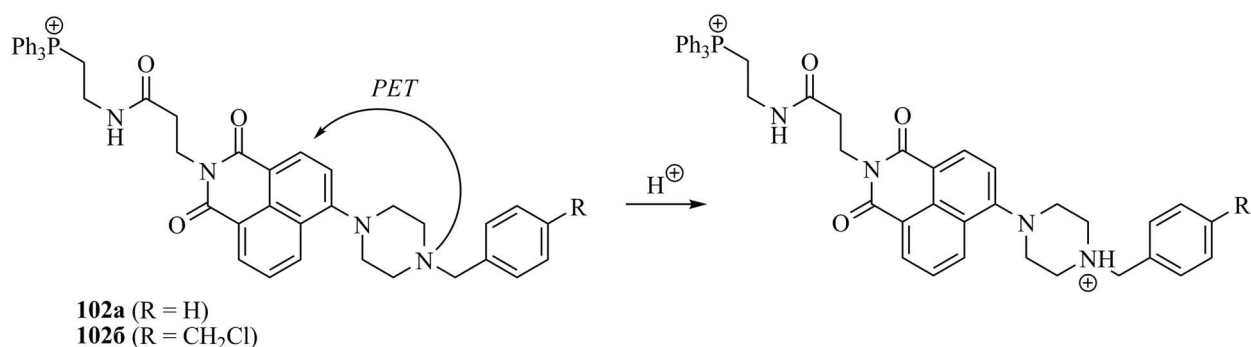


включают три функциональных компонента: *i*) векторную группу, выполняющую функцию направленной доставки; *ii*) рецепторный фрагмент, обеспечивающих связывание с аналитом (в случае разработки сенсорных устройств) или фармакофорную группу, выполняющую роль «контейнера» для инкапсуляции лекарства (при создании терапевтических агентов); *iii*) флуорофор, служащий сигнальной компонентой молекулярного устройства и позволяющий с помощью изменения оптических характеристик визуализировать распределение препарата в клетках, а также отслеживать

процессы связывания с аналитом или высвобождения лекарственной формы [194]. Производные нафталимида часто используются в качестве флуоресцентных маркеров при разработке систем направленной доставки [195].

Митохондрии – это органоиды эукариотических клеток, основной функцией которых является синтез АТФ. В процессе клеточного дыхания мембрана митохондрий приобретает отрицательный электрический потенциал. Поэтому для успешного проникновения через мембрану и накопления в митохондриях флуорофоры связывают с положительно заряженными липофильными фрагментами, такими как катион трифенилфосфония, метилпиридиния, катион 3*H*-индолия и др. В качестве примера соединений с трифенилфосфониевой группой можно привести производные нафталимида **102a** и **102b** (схема 55), которые могут применяться как флуоресцентные зонды для измерения pH среды внутри митохондрий [196]. Соединение **102b** также содержит фрагмент бензилхлорида для связывания сенсора в результате реакции нуклеофильного замещения с тиольными группами, входящими в состав митохондриальных протеинов. Соединения **102a** и **102b** проявляют свойства РЕТ-сенсоров: в щелочной среде их флуоресценция подавляется в результате переноса электрона с пиперазинового заместителя на нафталиимид (схема 55). При понижении pH среды атом азота фрагмента пиперазина подвергается протонированию, что приводит к блокировке РЕТ-процесса. При изменении уровня pH от 11 до 2 наблюдается разгорание флуоресценции **102a** на длине волны 525 нм в 21 раз. Соединение **102a** характеризуется значением pK_a равным 6.18 ± 0.05 и позволяет надежно определять значение pH в интервале от 5 до 7.5. По результатам испытаний **102b** на клетках линии HeLa авторами работы было показано, что сенсор **102b** не обладает цитотоксичностью и может быть использован для визуализации митохондрий и количественного измерения pH.

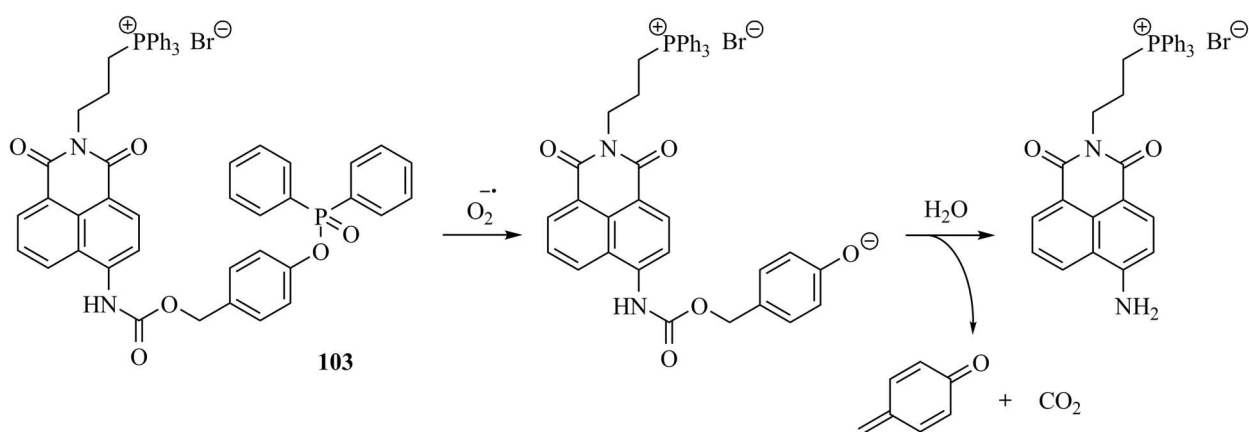
Схема 55



В работе [197] описан ратиометрический ИСТ-хемотодозиметр на основе 1,8-нафталимида **103** (схема 56), также содержащий трифенилфосфониевую группу. Первоначально в результате нуклеофильной атаки супероксидного анион-радикала от **103** удаление дифенилфосфинатной группы, затем образовавшийся интермедиат распадается с

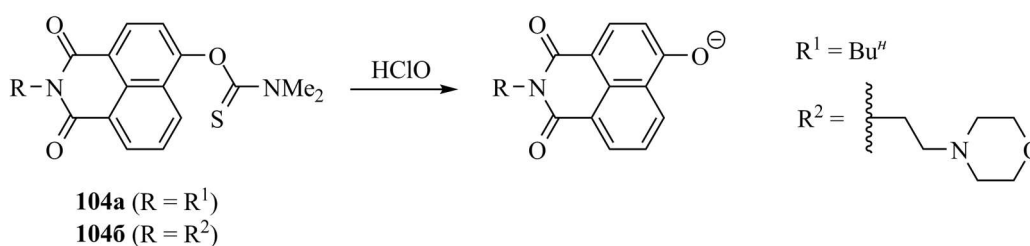
образованием 4-метиленициклогекса-2,5-диенона, углекислого газа и интенсивно флуоресцирующего производного 4-амино-1,8-нафталимида, что сопровождается появлением эмиссионной полосы при 540 нм в спектре. Зависимость логарифма отношения интенсивности флуоресценции на длине волны 540 нм к интенсивности пика с максимумом 475 нм от концентрации супероксид-аниона оказалась линейной. Это позволяет проводить количественное определение $O_2^{\cdot -}$ в растворе. Соединение **103** проявило высокую селективность к $O_2^{\cdot -}$ по сравнению с другими активными формами кислорода (АФК), биотиолами (цистеином, гомоцистеином, глутатионом) и некоторыми биологически важными ионами (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , HSO_3^- , SO_3^{2-}). Эффективность работы хемодозиметра **103** была протестирована не только на различных клеточных линиях, но и на живом организме, ракообразном *Daphnia magna*. По результатам испытаний было показано, что соединение **103** является биосовместимым флуоресцентным реагентом, позволяющим определять содержание супероксид-иона в митохондриях.

Схема 56



Авторами работы [198] был предложен флуоресцентный хемодозиметр **104a** (схема 57), позволяющий детектировать хлорноватистую в нейтральном водно-этанольном растворе (50 об. % EtOH) с высокой селективностью при низких концентрациях (предел обнаружения 7.6 нмоль/л). Было показано, что при взаимодействии $HClO$ с тиокарбаматной группой молекулы **104a** происходит образование депротонированной формы 4-гидрокси-*N*-бутил-1,8-нафталимида, обладающей интенсивной флуоресценцией с максимумом при 547 нм (аналог **104a**, содержащий карбаматную группу $Me_2N-COO-$, не вступал в подобную

Схема 57



реакцию). Добавление NaClO в раствор **104a** сопровождалось значительным разгоранием флуоресценции на указанной длине волны. Введение морфолильной группы в состав соединения **104a** позволило получить хемодозиметр **104б** (схема 57), способный проникать в лизосомы и визуализировать HClO в клетках и в опухолевых тканях мышей. В последнем случае для регистрации флуоресцентного сигнала удалось использовать двухфотонное возбуждение ИК лазером (800 нм), обладающим высокой проникающей способностью.

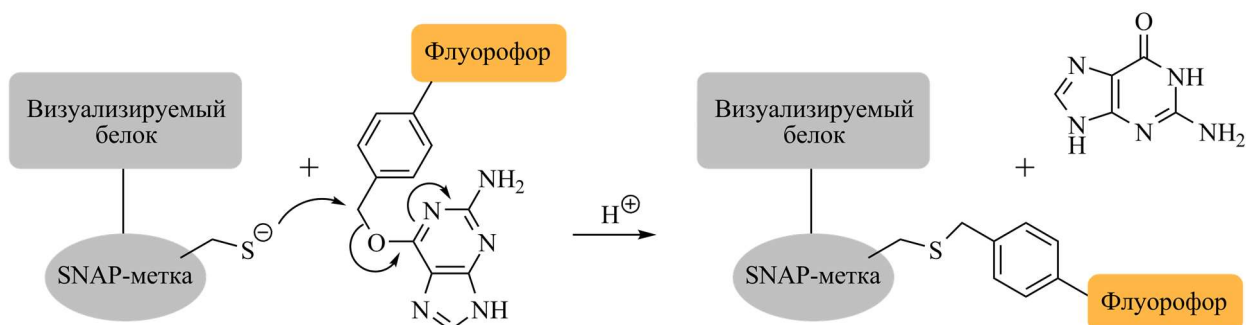
2.4.2. Препараты для флуоресцентной визуализации

Нобелевская премия 2008 года по химии была присуждена О. Симомуре, М. Чалфи и Р. Тсьеню за открытие и разработку методов использования зеленого флуоресцентного белка (GFP) [199]. Расшифровка нуклеотидной последовательности, а также установление гена, кодирующего синтез GFP, позволили проводить внедрение этого гена в клетки различных организмов, добиваясь экспрессии тех или иных белков, помеченных GFP. Данная процедура позволяет проводить флуоресцентную визуализацию отдельных белков клетки, отслеживать их расположение в живых клетках и происходящие с ними изменения. На сегодняшний день открыто множество флуоресцентных белков и их использование является важнейшим инструментом биологических исследований [200]. Тем не менее, флуоресцентные белки часто характеризуются невысокими квантовыми выходами флуоресценции, а также быстрым фотообесцвечиванием при воздействии лазерного излучения. Эти недостатки позволяет преодолеть подход, заключающийся в экспрессии белка, представляющего интерес для изучения, соединенного с белком-маркером, который сам по себе не является люминофором, но содержит функциональные группы для пришивки флуоресцентных красителей.

В рамках данного раздела будут рассмотрены примеры использования нафталимидных красителей в качестве флуоресцентных компонент SNAP-меток для белков, а также препаратов, сочетающих функции терапевтического агента и флуоресцентного индикатора. SNAP-метка представляет собой белок, полученный направленной модификацией человеческого фермента *O*⁶-алкилгуанин-ДНК-трансферазы, отвечающего за репарацию гуаниновых фрагментов ДНК. SNAP-белок способен взаимодействовать с фрагментом *O*⁶-бензилгуанина, при этом происходит образование ковалентной связи между бензильной и меркаптогруппой с выделением молекулы гуанина (схема 58). Введение остатка бензилгуанина в структуру флуоресцентных красителей позволяет проводить селективную пришивку к SNAP-метке [201–204].

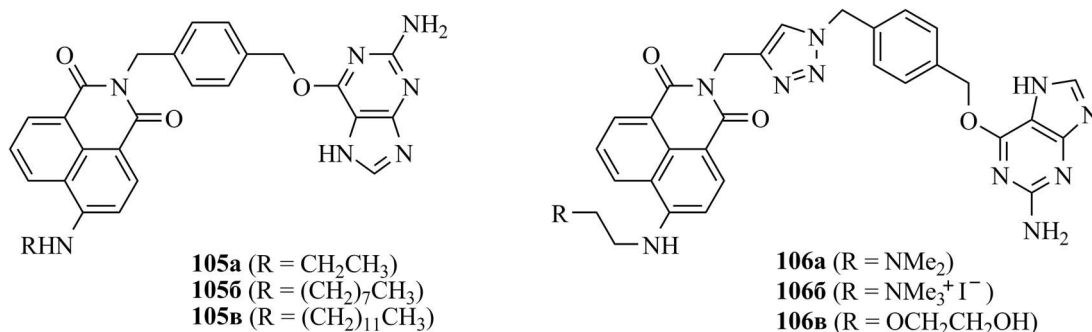
В литературе описаны флуоресцентные красители на основе 4-амино-1,8-нафталимида **105a–105в** [205] и **106a–106в** [206] (схема 59), содержащие бензилгуаниновые фрагменты для связывания со SNAP-меткой. Было установлено, что длина

Схема 58



алкильного заместителя при атоме азота в положении 4 нафталинового ядра в ряду производных **105a–105в** оказывает влияние на константу скорости взаимодействия с белком (k_{SNAP}). Так, величина k_{SNAP} в случае соединения **105a** составила $2031.7 \pm 63.7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, для **105б** – снизилась до $165.2 \pm 6.0 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, а реакция с **105в** была настолько медленной, что константу рассчитать не удалось. Авторы предполагают, что алкильные заместители занимают гидрофобные полости SNAP-белка, тем самым затрудняя взаимодействие бензилгуанинового сайта с SH-группой. Краситель **105a** при сшивке с меткой демонстрировал разгорание флуоресценции в 12 раз, что связано с изменением микроокружения красителя на более гидрофобное в результате ковалентного связывания с белком, а также с высвобождением гуанинового фрагмента, который способен тушить флуоресценцию 4-амино-1,8-нафталимидного хромофора по РЕТ-механизму. Биологические исследования на клетках эмбриональных почек человека НЕК 293Т показали, что краситель **105a** может применяться для мечения белков в митохондриях и ядрах без стадии промывки клеточных сред от раствора красителя, так как наблюдаемое разгорание флуоресценции при связывании со SNAP-белком достаточно для обеспечения приемлемого соотношения сигнал / шум.

Схема 59



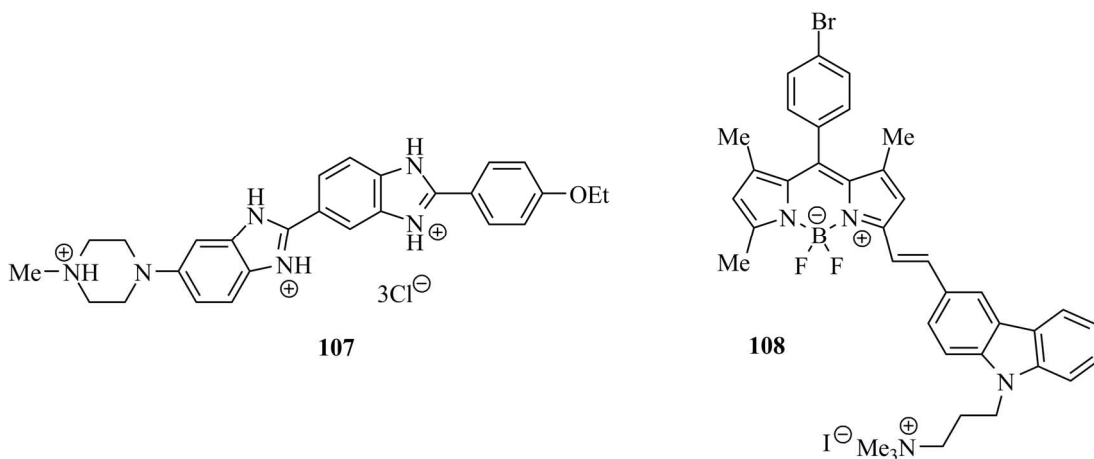
Производные нафталимида **106a–106в** при связывании со SNAP-меткой также демонстрировали значительное разгорание флуоресценции в водном растворе [206]. Способность **106a–106в** взаимодействовать со SNAP-белком сохранялась в экспериментах с клетками бактерий, однако только соединение **106в** оказалось пригодно для

использования на клетках млекопитающих (линия COS-7). Последнее авторы связывают с низкой способностью **106a** и **106b** проникать через мембраны.

Использование красителей, обладающих свойством двухфотонного поглощения, привлекательно для проведения одновременной флуоресцентной визуализации нескольких типов клеточных структур. Спектры двухфотонного поглощения большинства органических люминофоров характеризуются наличием широких полос вблизи границы видимой и ИК областей спектра (650 – 900 нм) [207]. Это позволяет ИК излучением с одной длиной волны переводить в возбужденное состояние одновременно несколько красителей-люминофоров. Применение светофильтров помогает разделить флуоресцентные отклики и получить многоцветное изображение.

Авторы работы [206] проводили инкубацию клеток COS-7, в митохондриях которых содержался SNAP-меченный белок, с **106в**, а затем с коммерчески доступными флуоресцентными красителями **107** (Hoechst 33342) [208] и **108** [209] (схема 60). Hoechst 33342 обладает способностью проникать в ядро клетки и связываться с ДНК. Комплекс **107**

Схема 60



с ДНК характеризуется наличием длинноволнового максимума поглощения в УФ области (355 нм) и обладает синей флуоресценцией при 460 – 490 нм, что позволяет визуализировать клеточное ядро. Производное BODIPY **108** ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} = 602$ нм, CH_2Cl_2) применяется в качестве флуоресцентного маркера для клеточных мембран. После инкубации клетки подвергались облучению импульсным лазером и длиной волны 850 нм (в случае **106в** и **108**) и 760 нм (в случае **107**). Регистрация флуоресценции в различных каналах детекции и наложение изображений позволила получить трехцветное изображение клеток, в которых клеточные структуры окрашены в различные цвета (рис. 7).

Значительный прогресс в развития методов флуоресцентной визуализации, а также успехи в области исследования возникновения и развития патологических процессов в организме на молекулярном уровне привели к появлению нового направления в медицине,

которое носит название «тераностика» (неологизм от слов «терапия» и «диагностика») [210]. Этот новый подход заключается в разработке препаратов, объединяющих в себе функции диагностического и терапевтического агентов, что позволяет существенно увеличить эффективность лечения. Люминофоры на основе производных 1,8-нафталимида нашли применение в тераностике в качестве флуоресцентных маркеров.

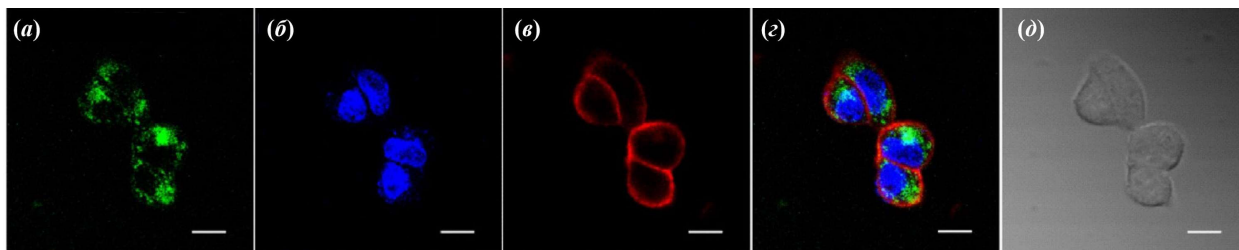
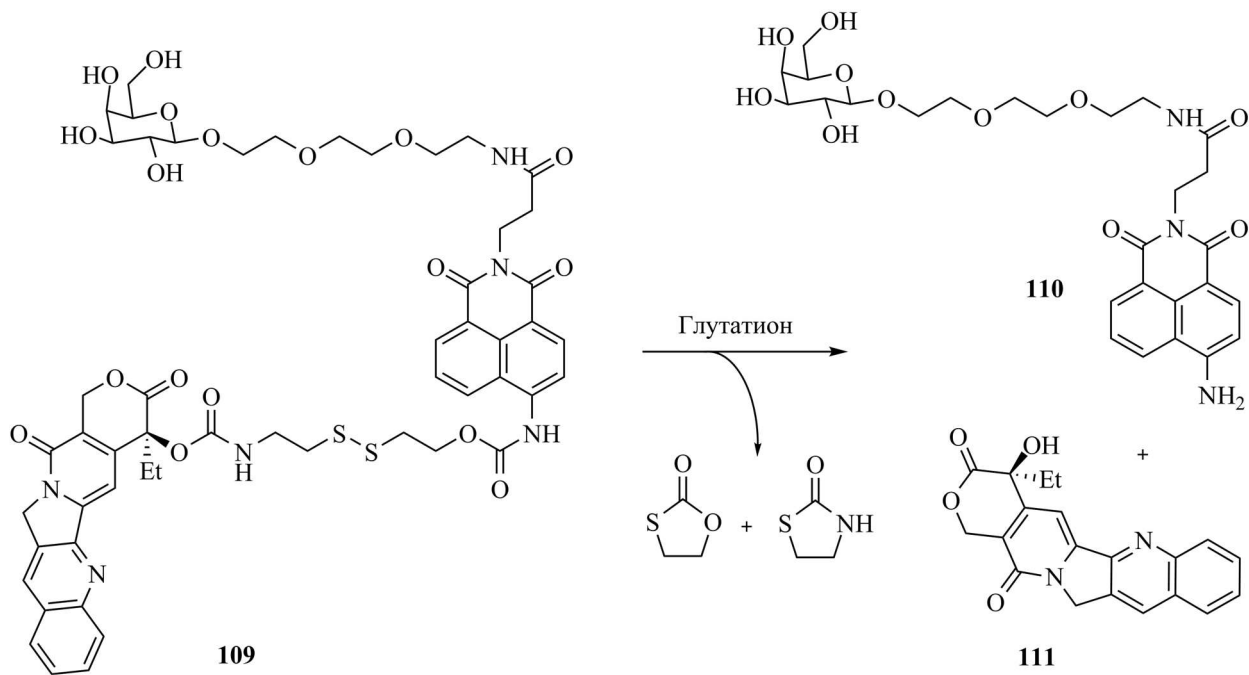


Рисунок 7. Изображения клеток линии COS-7, инкубированных с красителями **106в** (5 мкМ, 1 ч) (а), **107** (0.5 мкМ, 2 мин) (б) и **108** (0.5 мкМ, 2 мин) (в): (а) – изображение митохондрий (регистрация 520 – 560 нм), (б) – изображение ядер (регистрация 460 – 500 нм), (в) – изображение мембран (регистрация 575 – 630 нм), (г) – наложение изображений (а–в), (д) – изображение клеток в проходящем белом свете. Метка соответствует 10 мкм [206].

В работе [211] описана молекулярная система **109** для направленной доставки химиотерапевтического препарата камптотецина **111** (схема 61). Структура соединения **109** помимо остатка самого камптотецина включает несколько функциональных фрагментов: спейсер, содержащий дисульфидный мостик и подвергающийся расщеплению под действием пептида глутатиона в опухолевых клетках; остаток галактозы, выполняющий роль вектора, который обеспечивает доставку тераностика в клетки гепатоаденомы и нафталиimidный флуорофор, позволяющий визуализировать процесс высвобождения активной формы лекарства. Авторами было показано, что добавление глутатиона в раствор **109** вызывает bathochromic bathochromic shift максимума $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ от 370 нм до 430 нм, что соответствует образованию 4-аминопроизводного 1,8-нафталимида **110** (схема 61). Флуоресценция конъюгата **109** практически не изменяется в широком диапазоне pH среды (от 3 до 11), однако, при добавлении к раствору **109** глутатиона наблюдается значительное увеличение интенсивности испускания при pH выше 5. Таким образом, соединение **109** подходит для флуоресцентной визуализации высвобождения камптотецина, так как pH опухолевых клеток имеет значение около 6.4. Кроме того, авторами работы [211] было подтверждено отсутствие взаимодействий конъюгата **109** с различными природными аминокислотами. Биотиолы, цистеин, дитиотреиол и гомоцистеин вызвали разгорание флуоресценции **109** аналогично глутатиону, однако авторы сочли, что данные взаимодействия можно не учитывать в виду того, что концентрация глутатиона превышает концентрацию остальных тиолов в клетках более чем на два порядка. Клеточные

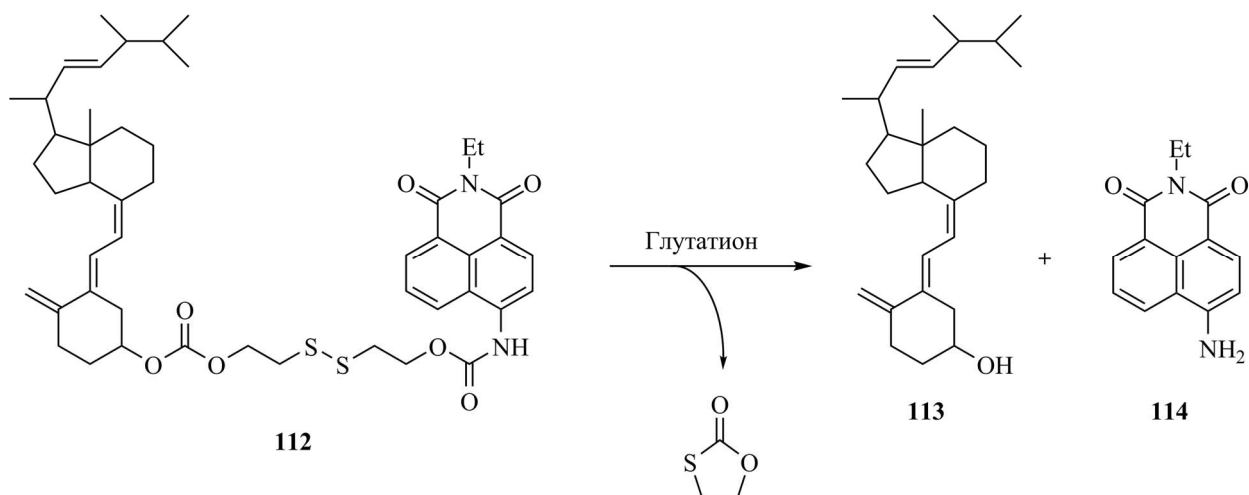
исследования препарата **109** показали, что он эффективно проникает в клетки путем эндоцитоза и накапливается в лизосомах. Флуоресценция нафталимида **110** в клетках позволяет проводить мониторинг высвобождения **111**. Тем не менее, камптотедин не проявил терапевтического действия, что было связано с его гидролизом лизосомальными ферментами.

Схема 61



Препарат **112** (схема 62) для визуализации доставки и высвобождения витамина D₂ (**113**) под действием глутатиона был разработан авторами работы [212]. Колориметрический и флуоресцентный отклик соединения **112** также основан на образовании в растворе интенсивно люминесцирующего 4-аминопроизводного 1,8-нафталимида **114** в результате восстановительного расщепления спейсерной группы. В течение 30 минут после добавления глутатиона флуоресценция раствора выходит на плато, при этом по уровню

Схема 62



наблюдаемого сигнала возможно определение его концентрации (предел обнаружения глутатиона составляет 1.98 мкмоль/л). Биологические исследования соединения **112** показали, что препарат позволяет успешно визуализировать процесс высвобождения витамина D₂ в живых клетках, при этом противоопухолевая эффективность витамина относительно клеток линии HeLa сохраняется.

Разработка флуоресцентных меток для белковых молекул, а также реагентов для визуализации доставки лекарственных препаратов является относительно новым направлением науки, стоящем на пересечении физической, органической химии и молекулярной биологии. Создание таких систем связано с решением целого комплекса научных задач и требует участия специалистов различных отраслей. В случае успеха в руках ученых оказываются тонко настроенные молекулярные системы, способные визуализировать отдельные химические превращения внутри клеток, проводить мониторинг доставки и высвобождения лекарств и даже следить за теми или иными участками ДНК в процессах деления. Люминофоры на основе 1,8-нафталимида перспективны с точки зрения применения в качестве флуоресцентных маркеров в биологии, так как в ряду люминофоров данного класса с помощью относительно простых химических превращений возможно в широких пределах варьировать структуру хромофорного фрагмента и получать производные с необходимыми для решения конкретной задачи спектральными характеристиками. Большинство из рассмотренных в разделе 2.4 систем проявляет хорошую биосовместимость, а также демонстрирует способность эффективно работать в клеточных средах.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Флуоресцентные хемосенсоры на основе производных 1,8-нафталимида

При подготовке данного раздела диссертации были использованы собственные публикации автора [213–233].

Как следует из анализа литературных данных, среди производных 1,8-нафталимида 4-аминозамещенные представляют собой наиболее распространенную основу для разработки оптических сенсорных устройств. В тоже время, было показано, что использование более электронодефицитных флуорофоров создает определенные преимущества при анализе катионов металлов *d*-ряда, способных вызывать тушение флуоресценции. Так, перспективными соединениями представляются производные 4-(ацил)амино- и 4-алкокси-1,8-нафталимида. Присутствие в составе их молекул заместителей -NHCOR и -OR с более слабым ЭД эффектом по сравнению с -NH₂ приводит к понижению энергии π -электронов нафталимидного ядра. С другой стороны, расширение сопряженной системы в ряду производных 1,8-нафталимида путем введения в четвертое положение нафталинового остатка гетероциклических фрагментов позволяет перейти к соединениям, испускающим относительно 4-амино-1,8-нафталимидов в более длинноволновой области видимого спектра, которые важны с точки зрения создания ионофоров для анализа биологических объектов. В силу отмеченных обстоятельств в качестве фотоактивных компонент флуоресцентных хемосенсоров нами были выбраны 4-амино-, 4-(ацетил)амино, 4-метокси и 4-пиразолинилпроизводные 1,8-нафталимида.

Соединения типа краун-эфиров представляют собой один из наиболее часто используемых типов рецепторов для разработки флуоресцентных и колориметрических хемосенсоров на катионы [234]. Тем не менее, на основе 1,8-нафталимида за период с начала 2000-х годов по настоящее время было получено и исследовано сравнительно небольшое число краунсодержащих флуороионофоров. Большинство из них было рассмотрено в литературном обзоре. В представленных примерах краун-эфирный фрагмент является частью заместителя, связанного с атомом углерода C(4) нафталимидного ядра и не сопряжен с хромофором. Ввиду этого определенный интерес представляет изучение катионозависимых спектральных свойств производных нафталимида, в которых макроциклические краун-эфирные рецепторы соединены с флуорофорным остатком посредством спейсера со стороны дикарбоксиимидной группировки, либо напрямую, являясь частью хромофорной системы. В качестве рецептора нами были использованы комплексоны на базе 15-краун-5-эфира с различным сочетанием N-, O- и S-гетероатомов в макроцикле. Ниже рассмотрен синтез подобных соединений, изучение их оптических свойств в присутствии и в отсутствие катионов металлов.

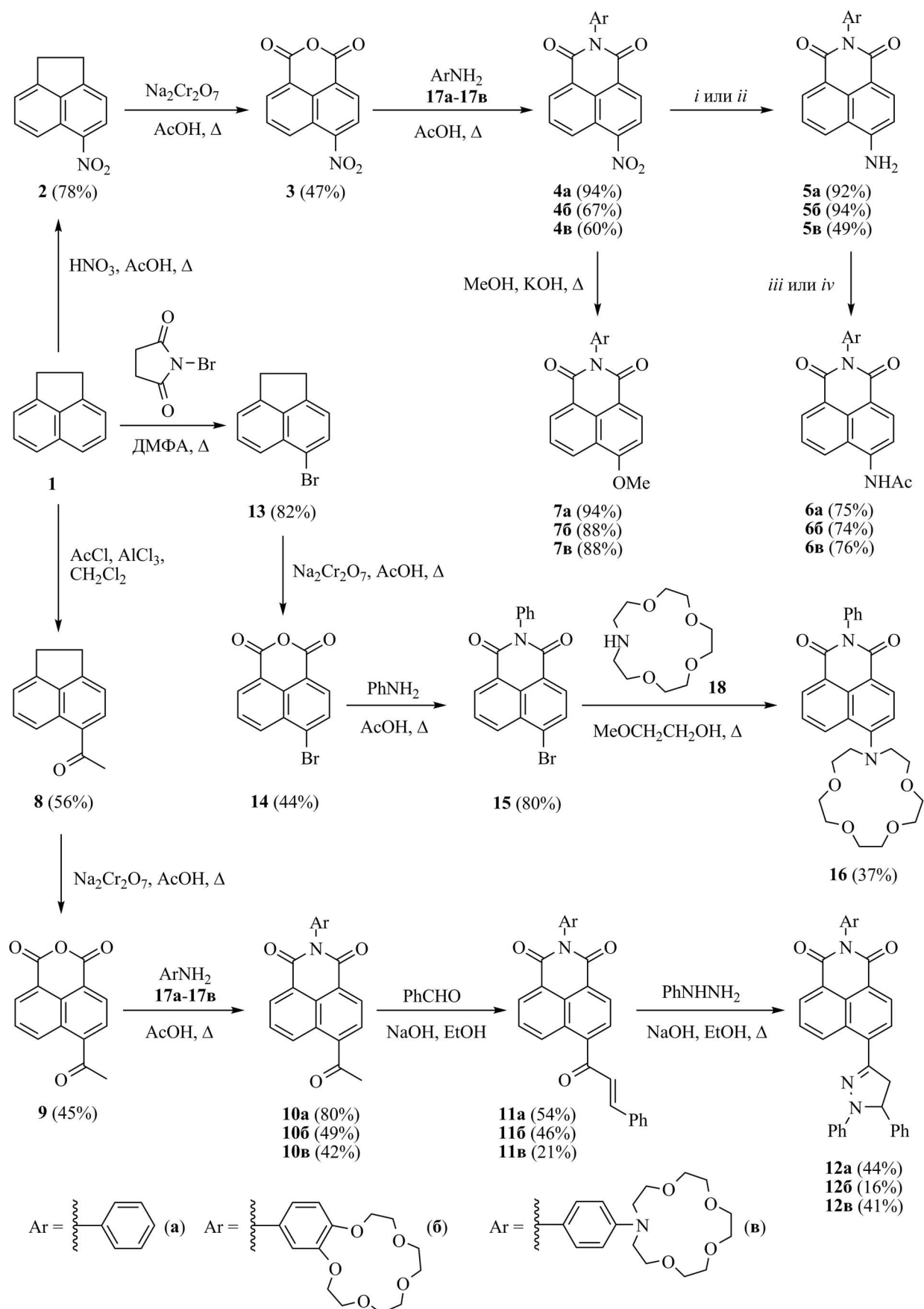
3.1.1. Синтез производных нафталимида, содержащих фрагмент бензо-15-краун-5- и *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира

На схеме 1 представлен синтез целевых 4-амино-, 4-(ацетил)амино-, 4-метокси и 4-(1,5-дифенил- Δ^2 -пиразолин-3-ил)-1,8-нафталимидов **5б–7б**, **5в–7в**, **12б** и **12в**, замещенных по *N*-фенильному ядру остатками бензо-15-краун-5- и *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира, а также хемосенсора **1б**, в котором азакраун-эфирная группа выступает в роли заместителя в 4-м положении нафталинового ядра. Производные **5а–7а** и **12а** были получены нами для сравнительного анализа спектрально-люминесцентных свойств (см. раздел 3.1.1.2). В качестве исходного соединения использовался аценафтен **1**, из которого на первом этапе были синтезированы нафталевые ангидриды **3**, **9** и **14**.

Нитрование аценафтена **1** (схема 1) осуществлялось действием концентрированной азотной кислоты (пл. 1.4 г/мл) в среде ледяной уксусной кислоты при 25°C [235,236]. В этих условиях с высоким выходом получалось только одно моонитропроизводное **2**. Ацилирование и бромирование **1** с образованием **13** и **8** также проводилось по описанным в литературе методикам [237,238] с некоторыми модификациями. Окисление 4-замещенных аценафтена **2**, **8** и **14** протекало в среде ледяной уксусной кислоты с использованием двуводного кристаллогидрата бихромата натрия как окислителя [235–238]. При синтезе 4-бром- и 4-нитронафталевого ангидрида из производных **13** и **2** реакционную массу выдерживали при кипячении 5 часов. В случае 4-ацетилнафталевого ангидрида оптимальной оказалась двухчасовая выдержка при температуре 90 – 100°C. В более жестких условиях (кипячение в течение 5 часов) образовывалась смесь 4-ацетил- и 4-карбоксонафталевого ангидрида в мольном соотношении 1:2.2.

Общей стадией в синтезе соединений **5а–5в**, **6а–6в**, **7а–7в** и **1б** являлось имидирование ангидридов **3** и **14** ароматическими аминами **17а–17в** (схема 1). Из литературных данных известно, что в общем случае при реакции нитро- и галогензамещенных нафталевых ангидридов с первичными аминами RNH₂ одновременно с образованием соответствующих имидов, может происходить нуклеофильное замещение (*S_N*) атома галогена или нитрогруппы на RNH-группу, что обусловлено активирующим влиянием электроноакцепторной *peri*-ангидридной группировки на заместитель, находящийся в сопряженном положении. Так, при нагревании *n*-бутиламина с 4,5-дихлорнафталевым ангидридом в хлорбензоле образуется смесь 4,5-дихлор-*N*-бутилнафталимида (45%), 4-(*N*-бутиламино)-5-хлор-*N*-бутилнафталимида (13%) и 4-(*N*-бутиламино)-5-хлорнафталевого ангидрида (17%) [239]. Если в качестве среды для проведения реакции первичных алифатических аминов с 4-бром- и 4-нитронафталевым ангидридом используются протонные растворители (метанол, этанол, уксусная кислота), то

Схема 1



i: SnCl₂, HCl (конц.), EtOH, Δ (для **4a** и **4b**); *ii*: N₂H₄·H₂O, Ni Реня, 1,4-диоксан, Δ (для **4в**); *iii*: Ac₂O, AcOH, Δ (для **5a** и **5b**); *iv*: AcCl, CH₂Cl₂, Δ (для **5в**).

единственным направлением реакции является ацилирование RNH_2 , приводящее к *N*-алкилимиду [240–244]. Протекание реакции только по пути нуклеофильного замещения может достигаться в том случае, когда замещенный нафталевый ангидрид взаимодействует со вторичным алифатическим амином. В подавляющем большинстве случаев для осуществления реакций S_N используются не замещенные нафталевые ангидриды, а соответствующие им производные нафталимида, при этом реакцию проводят в таких растворителях как диметилформамид, диметилсульфоксид и метоксиэтанол. В случае первичных и вторичных ароматических аминов нуклеофильное замещение протекает, как правило, только в присутствии медного катализатора при высокой температуре [245], либо в условиях палладий-катализируемого аминирования по Бухвальду [130,245,246]. При кипячении ариламинов с 4-нитро- или 4-бромнафталевым ангидридом в среде уксусной кислоты [247,248] или этилового спирта [249,250] наблюдается образование исключительно *N*-арилимидов соответствующих нафталевых кислот.

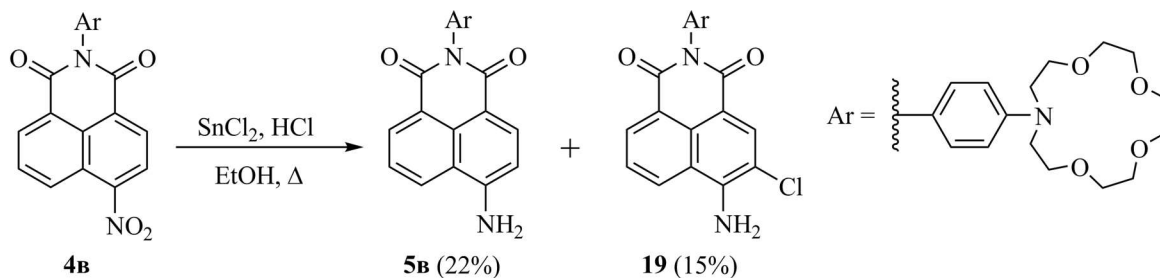
В работах [251,252] описан синтез 4-нитро- и 4-бром-*N*-фенил-1,8-нафталимида из анилина **17a** и соответствующих ангидридов (**3** и **14**) путем кипячения компонентов в ледяной уксусной кислоте. Предложенные условия были применены нами для ацилирования краунсодержащих ариламинов **17б** и **17в** ангидридом **3**. Во избежание побочного ацилирования аминогруппы под действием $AcOH$ в качестве растворителя использовалась 80%-ная водная уксусная кислота. При проведении реакции во всех случаях использовался избыток амина (1.4 – 2.0 экв.), что позволило избежать наличия непрореагировавшего ангидрида **3** в осадке продукта реакции. Краунсодержащие производные **4б** и **4в** были выделены с более низкими выходами по сравнению с **4а**, что, вероятно, связано с более высокой растворимостью **4б** и **4в** в уксусной кислоте.

Восстановление нитрогруппы в производных **4а** и **4б** протекало под действием хлорида олова (II) в кислой среде в соответствии с методикой, предложенной для **4а** [253] и было отмечено почти количественными выходами 4-аминонафталимидов **5а** и **5б** (схема 1). В случае азакраунсодержащего 4-нитрозамещенного **4в** в отличие от **4а** и **4б** при использовании данного восстановителя наблюдалось одновременное вступление атома хлора в *орто*-положение к аминогруппе (схема 2), выход целевого соединения **5в** при этом оказался существенно ниже. Разделение полученной смеси осуществлялось методом колоночной хроматографии, вывод о строении моноклорпроизводного **19** был сделан на основании данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

Следует сказать, что образование хлорзамещенных целевых аминов при восстановлении в среде концентрированной HCl ароматических нитросоединений такими металлами как магний, алюминий, олово, цинк является достаточно частым явлением, а в

ряде случаев – основным направлением процесса [254]. Образующийся промежуточно при восстановлении нитросоединения арилгидроксиламин, обладая повышенной реакционной способностью, способен к образованию *N*-хлорамина. При перегруппировке последнего образуется хлорзамещенный ароматический амин. Другим недостатком Sn и SnCl₂ как восстановителей является образование комплексных соединений олова и гидрохлоридов аминов [255], перевод которых в свободные амины может вызывать определенные трудности.

Схема 2



В силу указанных обстоятельств на стадии восстановления азакраунсодержащего нитропроизводного **4в** нами было решено использовать систему гидразин-гидрат – никель Ренея (схема 1). Как было показано авторами работы [256] применение этого восстановителя для получения 4-аминозамещенных нафталимидов приводит к умеренному (50 – 70%) выходу целевых соединений и требует хроматографической очистки продукта. В качестве растворителя для проведения реакции нами был выбран 1,4-диоксан. В отличие от предложенного в работе [256] этанола, в данном случае 1,4-диоксан обеспечивает полную растворимость исходного нитросоединения **4в** и продукта реакции **5в** в процессе проведения синтеза.

Ацилирование амина **5а** при кипячении в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты с высоким выходом привело к 4-(ацетил)амино-*N*-фенил-1,8-нафталимиду **6а** (схема 1) [257]. В аналогичных условиях удалось синтезировать бензокраунсодержащий амид **6б** исходя из **5б**, однако в случае азакраун-эфирного производного **5в** наблюдалось частичное осмоление реакционной массы и образование трудноразделимой смеси продуктов. Для получения **6в** амин **5в** ацилировали ацетихлоридом в дихлорметане.

Нуклеофильное замещение нитрогруппы в **4а–4б** и атома брома в 4-м положении нафталинового ядра в **15** на метокси группу действием метилата натрия в метаноле и на фрагмент аза-15-краун-5-эфира при взаимодействии с **18** в метоксиэтаноле позволило получить производные **7а–7в** и **16** (схема 1). Следует сказать, что для введения *NHR*- и *NR*₂- групп в 4-е положение нафталимидного ядра подходят не только 4-бромпроизводные, как показывает пример синтеза соединения **16** на схеме 1, но и 4-нитронафталимиды [258]. С

другой стороны, 4-нитронафталимиды могут быть заменены на соответствующие бромиды при получении 4-метоксизамещенных нафталимида [259].

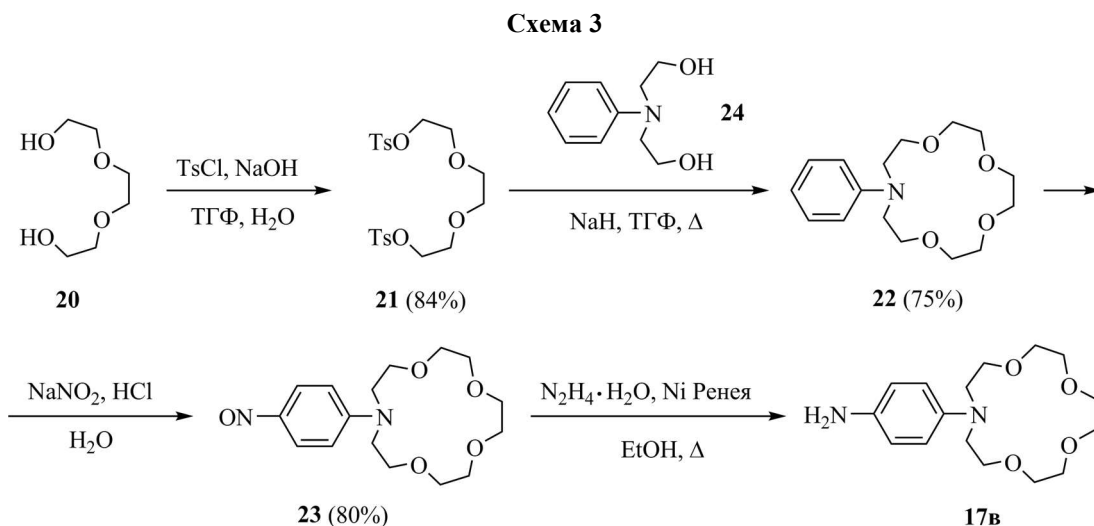
Краунсодержащие 4-пиразолинилпроизводные **12б** и **12в** получали аналогично 4-пиразолинил-*N*-фенилнафталимиду **12а**, синтез которого из ангидрида **9** и анилина **17а** описан в литературе [235]. Последовательность превращений включала стадию ацилирования аминов **17а–17в** 4-ацетилнафтальевым ангидридом, после чего проводилась конденсация полученных продуктов **10а–10б** с бензальдегидом в основных условиях при комнатной температуре с образованием циннамоильных производных **11а–11в** (схема 1). Далее **11а–11в** конденсировали с фенилгидразином при кипячении в этиловом спирте в присутствии гидроксида натрия. По альтернативной методике конденсация **10а** с бензальдегидом может быть осуществлена при использовании пиперидина в качестве основания, а циклизация **11а** и фенилгидразина – в кислой среде (кипячение **11а** с гидрхлоридом фенилгидразина в AcOH) [54]. В указанных условиях в отличие от описанного выше метода, в котором в качестве конденсирующего агента используется NaOH, выделение **11а** и **12а** требует хроматографической очистки, выходы продуктов оказываются ниже (50% для **11а** и 28% для **12а**). По этой причине метод получения 4-пиразолинилнафталимидов, описанной в работе [54], не использовался для синтеза производных **12а–12в**.

Синтез бензокраунсодержащего амина **17б** нами не проводился. Это соединение является коммерчески доступным реагентом, выпускаемым в виде солянокислой соли. Для генерации свободного основания **17б** в процессе получения производных нафталимида **14б** и **10б** (схема 1) в реакционную массу добавляли ацетат натрия. Соединение **17б** может быть синтезировано в три стадии исходя из пирокатехина [260,261].

На схеме 3 представлен синтез азокраунсодержащего ариламина **17в**. Введение аминогруппы в *para*-положение *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира **22** осуществлялось путем нитрозирования [262] с последующим восстановлением образовавшегося нитрозосоединения **23** никелем Ренея в спиртовом растворе гидразин-гидрата. Полученный после удаления скелетного катализатора и растворителя из реакционной массы амин **17в** представлял собой темный смолообразный остаток и без предварительной очистки был использован в реакциях с **3** и **9**.

Азокраун-эфир **22** был получен из бис(тозилата) триэтилгликоля **21** и *N*-фенилдиэтанолamina **24**. Синтез бис(тозилата) **21** осуществлялся исходя из TsCl и триэтиленгликоля [263]. Реакция макроциклизации проводилась в условиях высокого разбавления в присутствии гидроксида натрия в качестве основания. С использованием данного метода нам удалось достичь 75% выхода целевого соединения, что превышает

выход по описанной в работе [264] методике (45%). Авторы статьи [264] исходят из тех же реагентов и предлагают одновременно прибавлять суспензию NaN и раствор соединения **24** в тетрагидрофуране к раствору **21**. Нами был использован иной порядок смешения реагентов (см. экспериментальную часть); для очистки продукта использовалась не перекристаллизация комплекса **22** с перхлоратом натрия (см. [264]), а колоночная хроматография.



Интересной особенностью обладают спектры ^1H и ^{13}C ЯМР нитрозосоединения **23**, записанные в дейтерохлороформе. Было найдено, что положение сигналов протонов ароматического ядра сильно изменяется в зависимости от температуры (рис. 1). Так, при комнатной температуре в области 6.7 м.д. наблюдается уширенный синглет с интегральной интенсивностью около 2H, который при 40°C переходит в дублет. Одновременно при 7.79 м.д. появляется сильно уширенный сигнал, также соответствующий двум ароматическим протонам. Понижение температуры до -40°C (рис. 1) приводит к появлению четырех дублетов, соответствующих четырем протонам бензольного ядра в соединении **23**. Отсутствие эквивалентности протонов Н(3), Н(5) и Н(2), Н(6) указывает на несимметричность структуры **23**, которая может быть связана с замедлением вращения нитрозогруппы относительно σ -связи С(4)–N при низкой температуре. Сильное дезэкранирование протона Н(3) по сравнению с Н(5), по-видимому, является результатом анизотропного влияния двойной связи N=O, передающегося в большей степени на *орто*-заместитель, находящийся в *син*-положении. При повышении температуры за счет вращения NO-заместителя структура **23** становится симметричной, что отражается в появлении двух сигналов в ароматической области с интенсивностью 2H.

В спектрах ^{13}C ЯМР соединения **23** (см. экспериментальную часть) понижение температуры также приводит к появлению дополнительных сигналов. При комнатной температуре атомы углерода С(2), С(3), С(5) и С(6) проявляются в виде одного синглета

при 110.42 м.д., в то время как охлаждение до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ разрешает наблюдаемую картину: 141.71 м.д. соответствует C(3), 110.63 м.д. – C(6), 110.38 м.д. – C(5) и 109.92 м.д. – C(2). Отнесение сигналов протонов и атомов углерода ^{13}C в представленных спектрах было сделано на основании двумерных гетероядерных корреляций HMBC и HSQC.

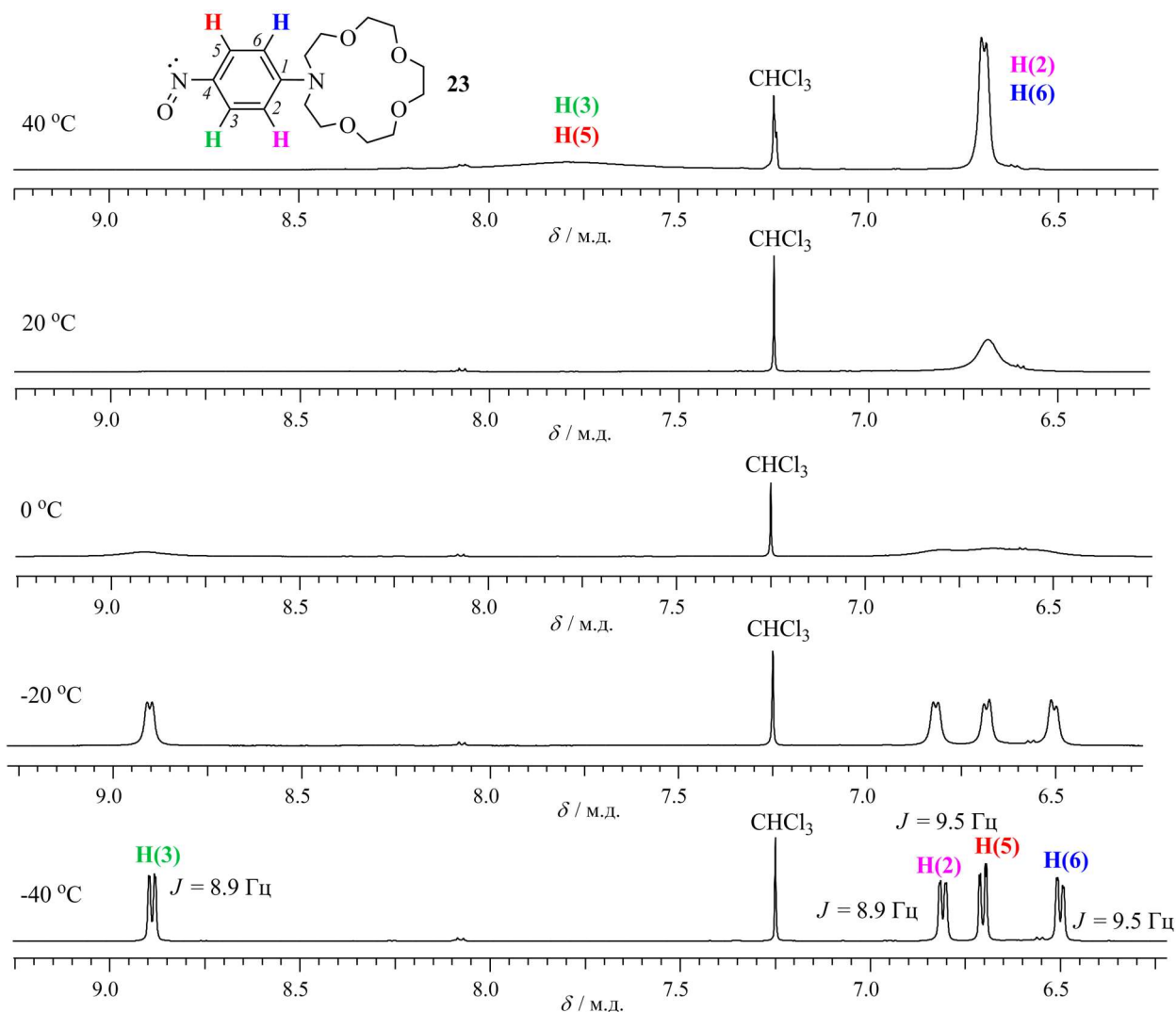


Рисунок 1. Ароматическая часть ^1H ЯМР спектра нитрозосоединения **23** при различной температуре. Растворитель – CDCl_3 . Рабочая частота спектрометра – 600.22 МГц.

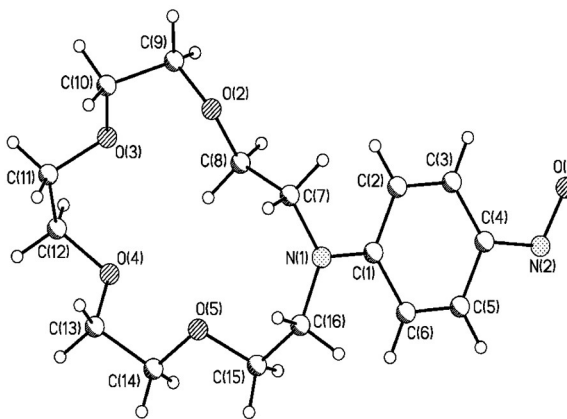


Рисунок 2. Данные РСА для соединения **23**. В кристалле нитрозогруппа разупорядочена. На приведенном рисунке минорная компонента, имеющая вклад около 30%, не показана.

Данные рентгеноструктурного анализа, полученные для нитрозопроизводного **23**, согласуются с представленными ЯМР-спектрами. Как видно из рис. 2, плоскость, в которой лежит нитрозогруппа, практически совпадает с плоскостью бензольного ядра (величина торсионного угла C(3)–C(4)–N(2)–O(1) составляет 4.5°). Подобное расположение N=O-заместителя приводит к определенной несимметричности распределения электронной плотности в ароматическом ядре и, как следствие, к небольшому различию длин связей C(2)–C(3) и C(5)–C(6): соответствующие значения составляют 1.374 Å и 1.370 Å. Поскольку уменьшение длины π -связи в сопряженной системе всегда сопровождается увеличением ее кратности, то для двух соседних атомов водорода, находящихся при более короткой связи, в спектре ЯМР должна наблюдаться более высокая константа спин-спинового взаимодействия. Как следует из приведенного на рис. 1 ^1H ЯМР-спектра соединения **23** при –40 °С, КССВ протонов Н(2), Н(3) и Н(5), Н(6) составляют 8.9 Гц и 9.5 Гц соответственно, что подтверждает описанную закономерность.

3.1.2. Изучение катинозависимых спектральных свойств производных нафталимида, содержащих фрагмент бензо-15-краун-5- и *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира

Спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений **5а–5в**, **6а–6в**, **7а–7в**, **12а–12в** и **16** (схема 1, раздел 3.1.1) были изучены в ацетонитрильных растворах. Первоначально нами было проанализировано влияние природы заместителя, находящегося в 4-м положении нафталимидного ядра, и природы *N*-арильного фрагмента на положение и интенсивность полос в спектрах поглощения и флуоресценции. Найденные закономерности использовались для интерпретации спектральных эффектов, наблюдаемых при комплексобразовании с катионами металлов.

Как уже отмечалось в литературном обзоре, длинноволновая полоса в спектрах поглощения производных 4-амино-, 4-(ацетил)амино-, 4-метокси- и 4-пиразолинил-1,8-нафталимида связана с переносом заряда с электронодонорной группы при атоме углерода C(4) на карбонильные группы дикарбоксиимидного остатка. В качестве примера на рис. 3 приведены спектры поглощения и флуоресценции **5а**, **6а**, **7а**, **12а** и **16** в ацетонитриле. Спектральные характеристики отмеченных соединений представлены в табл. 1.

Замена аминогруппы на ацетиламиногруппу при переходе от **5а** к **6а** снижает электронодонорные свойства атома азота, связанного с нафталимидным ядром, в результате в спектре поглощения наблюдается гипсохромный сдвиг полосы переноса заряда на 50 нм. Спектр флуоресценции также смещается в коротковолновую область от 518 до 454 нм (табл. 1). Близкие по величине сдвиги максимумов $\lambda_{\text{макс}}^{\text{полг}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ (56 и 84 нм соответственно)

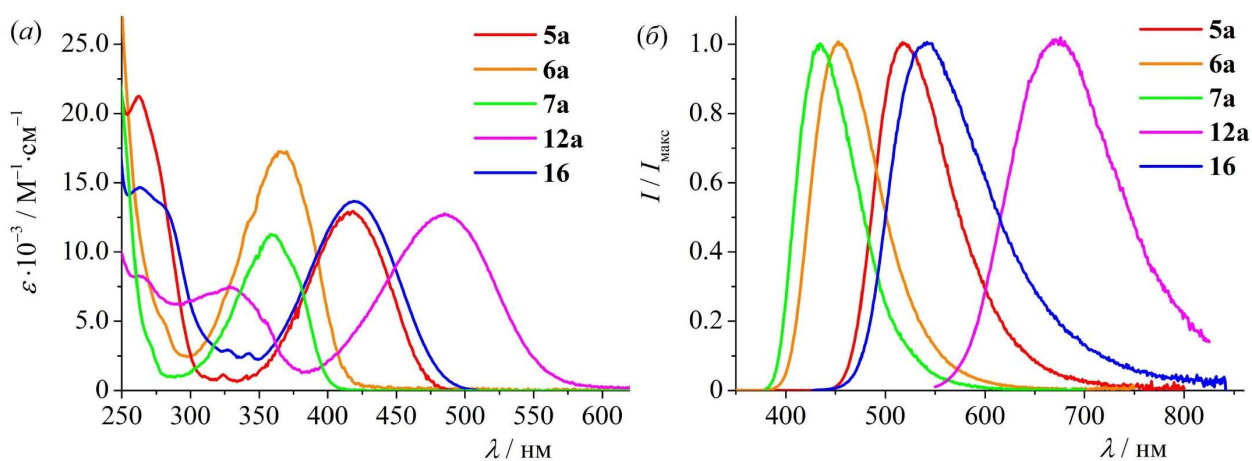


Рисунок 3. Электронные спектры поглощения (а) и нормализованные спектры флуоресценции (б) **5а**, **6а**, **7а**, **12а** и **16** в ацетонитриле. Концентрация соединений в растворе $10^{-6} - 10^{-5}$ М. Здесь и далее I и $I_{\text{макс}}$ – интенсивность флуоресценции при длинах волн $\lambda^{\text{фл}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ соответственно.

Таблица 1. Спектрально-люминесцентные характеристики и константы устойчивости соединений **5а–5в**, **6а–6в**, **7а–7в**, **12а–12в** и **16** и их комплексов с катионами Mg^{2+} , Ca^{2+} и H^+ в ацетонитриле.

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ / нм	$\lg \varepsilon^a$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} (\lambda_{\text{возб}}) / \text{нм}$	$\varphi^{\text{фл}}$	$\lg K^b$
5а	417	4.11	518 (420)	0.55	–
5б	414	4.23	519 (415)	0.43	–
(5б)·Mg²⁺	417	4.15	521 (415)	0.49	не определена
5в	415	4.17	518 (420)	0.0024	–
(5в)·Mg²⁺	420	4.02	520 (420)	0.31	5.30 ± 0.03
(5в)·Ca²⁺	420	4.16	520 (420)	0.43	4.94 ± 0.02
(5в)·H⁺	420	4.12	520 (420)	0.53	>7
6а	367	4.24	454 (365)	0.90	–
6б	366	4.18	454 (365)	0.0030	–
(6б)·Mg²⁺	368	4.18	454 (365)	0.61	5.33 ± 0.02
6в	366	4.20	454 (365)	0.0017	–
(6в)·Ca²⁺	369	4.19	456 (365)	0.067	4.85 ± 0.02
(6в)·H⁺	369	4.18	457 (365)	0.89	>7
7а	361	4.05	434 (375)	0.85	–
7б	363	4.05	437 (375)	0.0028	–
(7б)·Mg²⁺	363	4.03	437 (375)	0.52	6.57 ± 0.03
(7б)·Ca²⁺	361	4.06	434 (375)	0.30	6.12 ± 0.02
7в	361	4.11	434 (375)	0.0019	–
(7в)·Mg²⁺	363	4.10	437 (375)	0.44	5.61 ± 0.02
(7в)·Ca²⁺	361	4.10	435 (375)	0.35	5.34 ± 0.02
12а	484	4.10	671 (490)	0.11	–
12б	484	4.06	671 (490)	0.11	–
(12б)·Mg²⁺	490	4.14	681 (490)	0.056	6.54 ± 0.07
12в	481	4.13	664 (490)	0.021	–
(12в)·Ca²⁺	489	4.19	679 (490)	0.071	5.42 ± 0.01
16	420	4.14	540 (420)	0.012	–
(16)·Ca²⁺	352	4.06	513 (340)	0.26	2.38 ± 0.03
(16)·H⁺	329; 344	4.13; 4.09	–	–	>7

^aКоэффициент экстинкции ε имеет размерность $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

^bКонстанта устойчивости комплекса K имеет размерность M^{-1} .

имели место при замене аминогруппы в **5a** на метоксигруппу с образованием **7a**, что говорит о сопоставимой степени смещения электронной плотности в нафталиimidном хромофоре с участием NHAc- и OMe-заместителей при фотовозбуждении. Наиболее длинноволновое положение среди *N*-фенильных производных максимумы в спектрах поглощения и флуоресценции занимают в случае 4-пиразонилнафталимида **12a**. Квантовый выход флуоресценции уменьшается в следующей последовательности: **6a** \approx **7a** > **5a** > **12a** (табл. 1). По-видимому, уменьшение энергии длинноволнового электронного перехода с переносом заряда в указанном ряду соединений в соответствии с законом энергетического интервала [265] сопровождается увеличением вероятности внутренней конверсии, составляющей конкуренцию процессу испускания флуоресценции. Кроме того, с увеличением силы ЭД эффекта заместителя в 4-м положении нафталиimidного ядра происходит увеличение степени переноса заряда и, следовательно, дипольного момента возбужденного S_1 -состояния, что в итоге приводит к более эффективной его сольватации в полярном растворителе. В свою очередь повышение степени сольватации флуорофора способствует безызлучательной передаче энергии электронного возбуждения окружающим молекулам растворителя за счет колебаний.

Введение двух алкильных заместителей в состав аминогруппы соединения **5a**, приводящее к азакраунсодержащему производному *N*-фенилнафталимида **16**, также оказывает заметное влияние на спектрально-люминесцентные свойства. Принимая во внимание положительный индуктивный эффект алкильных групп, можно предположить, что атом азота азакраун-эфирного фрагмента в **16** будет проявлять более сильные ЭД свойства по сравнению с незамещенной аминогруппой, что в итоге должно сопровождаться уменьшением энергии длинноволнового перехода с переносом заряда. Как видно из рис. 1а, длинноволновая полоса в спектре поглощения **16** действительно смещена в красную область относительно максимума в спектре **5a**, однако величина батохромного сдвига достаточно мала и составляет 3 нм (табл. 1). Батофлорный сдвиг в спектре флуоресценции при переходе от **5a** к **16** составил 22 нм, что существенно больше чем в спектре поглощения.

Отмеченное влияние алкилирования аминогруппы в производных 4-аминонафталимида в полной мере согласуется с описанными в работе [14] закономерностями, в которой изучалось влияние структуры аминогруппы на спектральные свойства. В силу структурных особенностей данных систем стерическое взаимодействие объемных алкильных заместителей *N,N*-диалкиламиногруппы с атомами водорода нафталинового ядра, находящимися в *peri*-положении, приводит к нарушению копланарности π -системы путем вращения молекулярных фрагментов вокруг связи C(4)–N на определенный угол. Это ухудшает сопряжение и затрудняет смещение электронной плотности от ЭД к ЭА

заместителю при фотовозбуждении. Данный стерический эффект противодействует отмеченному выше электронному, согласно которому алкилирование аминогруппы должно облегчать перенос заряда и понижать энергию возбужденного состояния. Таким образом, близкое положение максимумов в спектре поглощения азакраун-эфирного производного нафталимида **16** и 4-амино-*N*-фенилнафталимида **5a** является результатом совместного влияния пространственных и электронных факторов. Оптимизированная методом РМ6 геометрия основного состояния соединения **16** (рис. 4) также однозначно указывает на частичное нарушение сопряжения между азакраун-эфирным заместителем и нафталимидным фрагментом. Величины двугранных углов C(3)–C(4)–N–C(15) и C(4a)–C(4)–N–C(24) составляют 21.5° и 37.1° соответственно (нумерация атомов углерода в нафталимидном фрагменте, бензольном ядре, связанным с имидным атомом азота, и краун-эфирном цикле в **16** аналогична нумерации в структуре **5b**, приведенной на рис. 5; см. также рис. 14) при атом азота, находящийся в 4-м положении нафталинового ядра, имеет уплощенную пирамидальную конфигурацию.

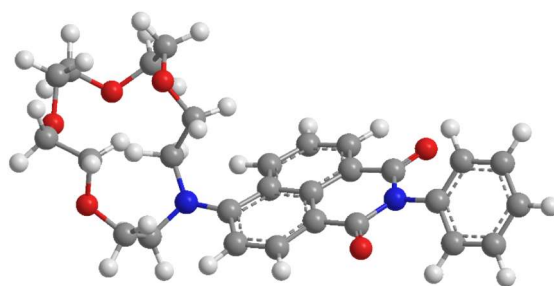


Рисунок 4. Структура соединения **16**, оптимизированная с помощью метода РМ6.

При введении азакраун-эфирного заместителя в нафталимидное ядро квантовый выход флуоресценции 4-амино-*N*-фенилнафталимида понижается от 0.55 до значения 0.012 (табл. 1). Уменьшение интенсивности в спектре флуоресценции, связанное с введением алкильных групп, авторы работы [14] также связывают с нарушением копланарности π -системы. Стерические напряжения в возбужденном состоянии алкилированных по аминогруппе производных 4-аминонафталимида приводят к увеличению скорости безызлучательной дезактивации в данных системах, обусловленной инверсией третичного атома азота аминогруппы. Поскольку в процессе инверсии атом азота переходит в плоское sp^2 -гибридное состояние, в котором создаются благоприятные условия для сопряжения с карбонильными группами, то энергетический барьер указанного конформационного перехода может существенно снижаться в результате электронного возбуждения. Систематическое исследование фотофизических свойств ряда алкилированных производных 4-аминонафталимида, опубликованное в статье [14], также указывает на то, что именно инверсия атома азота, а не вращение диалкиламиногруппы относительно

σ -связи C(4)–N является наиболее вероятным каналом безызлучательной деградации энергии возбуждения.

В ряду соединений **5a–5в**, **6a–6в**, **7a–7в** и **12a–12в** нами было проанализировано влияние природы *N*-арильного фрагмента на спектрально-люминесцентные свойства. Данные, представленные в табл. 1, позволяют видеть, что введение электронодонорных краун-эфирных заместителей в бензольное ядро практически не изменяет $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$. Это наблюдение позволяет предположить, что в основном состоянии существует лишь слабое π -электронное взаимодействие между *N*-арильным фрагментом и остатком нафталимида. На отсутствие сопряжения между указанными фрагментами также указывают данные рентгеноструктурного анализа, полученные для азакраунсодержащего аминопроизводного **5в** (рис. 5). Как видно из рис. 5, плоскость бензольного ядра *N*-арильного заместителя располагается практически под прямым углом относительно плоскости нафталимидного остатка (величина межплоскостного угла составляет 84.3°).

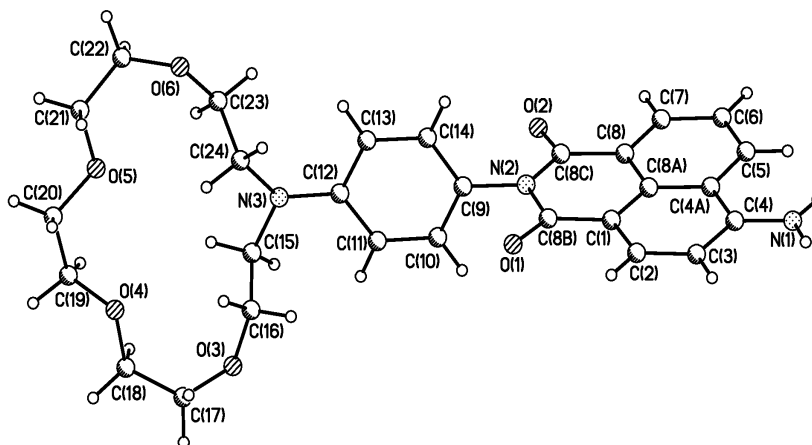


Рисунок 5. Данные РСА соединения **5в**. Атом N(1) – плоский; атом N(3) – уплощенный, выходит из плоскости заместителей на расстояние 0.15 Å; бензольное ядро *N*-арильного фрагмента развернуто на угол 84.3° относительно плоскости нафталимидного остатка.

Введение аза-15-краун-5-эфирной группы в *N*-фенильное ядро **5a**, **6a**, **7a** и **12a** понижает квантовый выход флуоресценции, в то время как аннелирование 15-краун-5-эфира вызывает значительное уменьшение интенсивности эмиссии только в случае **6a** и **7a** (табл. 1). На основании анализа литературных данных [54,72,73,87,93,266] эффект тушения флуоресценции, вызванный присутствием электронодонорных краун-эфирных заместителей, по всей вероятности, можно объяснить существованием в возбужденном состоянии конкурентного с флуоресценцией безызлучательного процесса, который связан с переносом электрона (PET) с *N*-арильного заместителя на нафталимидный хромофор. Увеличение электронодонорных свойств *N*-арильного фрагмента за счет наличия в нем алкокси- и диалкиламиногрупп, таким образом, будет приводить к увеличению вероятности

безызлучательной дезактивации S_1 -состояния и, следовательно, к уменьшению квантового выхода флуоресценции.

Для объяснения наблюдаемых различий в квантовых выходах флуоресценции краунсодержащих производных нафталимида, нами были проведены квантово-химические расчеты распределения электронной плотности в граничных орбиталях соединений **5а–5в**, **6а–6в**, **7а–7в** и **12а–12в**. Расчеты проводились с использованием программного комплекса МОРАС 2012 в рамках полуэмпирического метода PM6. Результаты расчетов представлены в табл. 2 и на рис. 6. Отметим, что метод PM6, использованный в данной работе, относится к группе методов приближения MNDO, которые на сегодняшний день являются наиболее приспособленными среди других полуэмпирических методов для расчета свойств органических и в меньшей мере – элементоорганических и неорганических соединений. PM6 представляет собой самую обширную параметризацию MNDO, включающую все элементы периодической системы от водорода до висмута, и позволяет с хорошей точностью рассчитывать геометрию и энергетические характеристики молекул, электронное распределение, энергию водородных связей и комплексообразования [267].

Таблица 2. Энергии граничных π -молекулярных орбиталей (эВ) в соединениях **5а–5в**, **6а–6в**, **7а–7в** и **12а–12в**, рассчитанные с использованием метода PM6.^а

	5а	5б	5в	6а	6б	6в	7а	7б	7в	12а^б	12б	12в
НСМО	-1.46	-1.45	-1.45	-1.83	-1.83	-1.82	-1.66	-1.67	-1.64	-1.93	-1.93	-1.91
ВЗМО	-8.85	-8.85	<u>-8.67</u>	-9.40	<u>-9.30</u>	<u>-8.53</u>	-9.39	<u>-9.15</u>	<u>-8.50</u>	-8.83	-8.84	<u>-8.49</u>
ВЗМО(-1)	<u>-9.86</u>	<u>-9.27</u>	-8.84	<u>-9.95</u>	-9.39	-9.39	<u>-9.94</u>	-9.40	-9.38	<u>-9.97</u>	<u>-9.15</u>	-8.80

^аЗначения энергии МО, локализованных на *N*-арильном фрагменте при имидном атоме азота нафталимидного ядра, подчеркнуты.

^бОрбиталь с энергией -9.97 эВ является ВЗМО(-4). ВЗМО(-1), ВЗМО(-2) и ВЗМО(-3) относятся к хромофору.

Вследствие практически полного разобщения π -систем нафталимидного ядра и *N*-арильного остатка, обусловленного стерическими и электронными факторами, молекулярные орбитали указанных фрагментов имеют локальный характер. В табл. 2 приведены энергии граничных π -МО нафталимидного хромофора (не выделены подчеркиванием) и *N*-арильной группы (подчеркнутые значения) в соединениях **5а–5в**, **6а–6в**, **7а–7в** и **12а–12в**. Принадлежность орбиталей к соответствующим молекулярным фрагментам определялась исходя из распределения электронной плотности, которая в зависимости от типа орбитали оказывалась локализованной на том или ином участке молекулы. В качестве примера использованных при этом изображений π -МО на рис. 6 приведены графические изображения граничных молекулярных орбиталей для 4-аминопроизводных **5а–5в**.

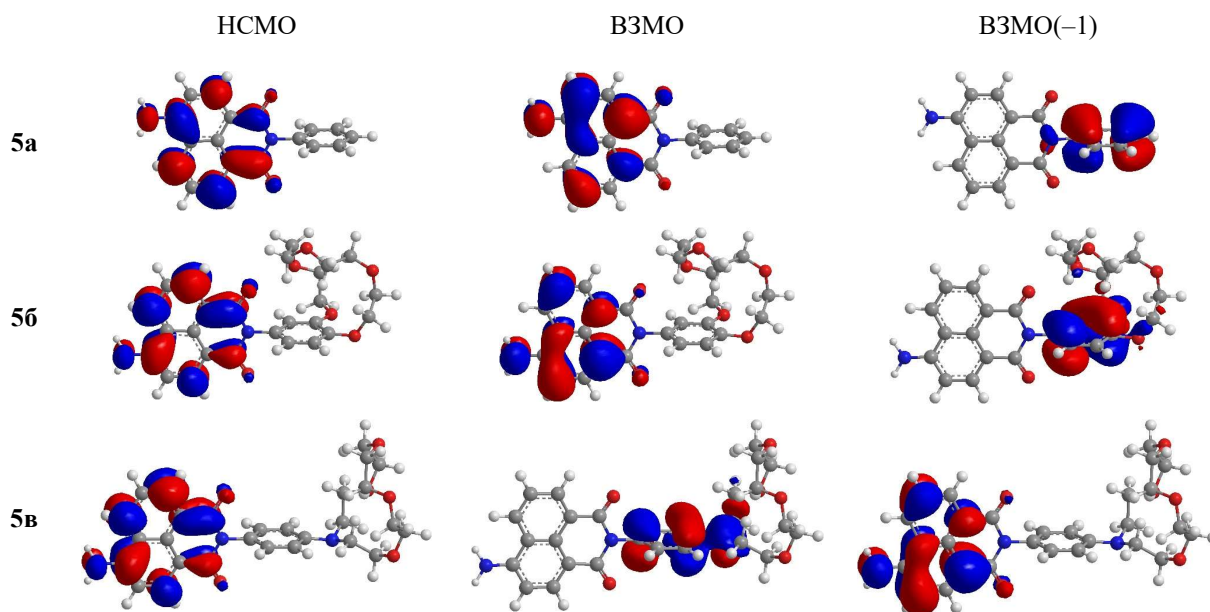


Рисунок 6. Графические изображения граничных молекулярных орбиталей соединений **5a–5в**, полученные с использованием метода РМ6.

Как видно из рис. 6, в случае **5a** и **5б** ВЗМО и НСМО молекулы локализованы на нафталимидном фрагменте. Поскольку поглощение света данными соединениями связано с промотированием электрона с высшей занятой на низшую вакантную орбиталь нафталимидного хромофора, то вид отмеченных орбиталей позволяет сделать вывод о природе электронного перехода, происходящего при фотовозбуждении. Уменьшение величины собственного коэффициента на атоме азота электронодонорной аминогруппы и одновременное увеличение электронной плотности на карбонильных группах в соединении **5a** и **5б** при переходе от ВЗМО к НСМО является типичным для π -систем, содержащих поляризующие ЭД и ЭА заместители по концам цепочки сопряженных связей, и указывает на то, что длинноволновое поглощение является следствием электронного перехода с переносом заряда. Переход с переносом заряда в соединении **5в** отвечает переносу электрона с ВЗМО(-1) на НСМО. Анализ распределения электронной плотности в ГО хромофорного фрагмента для производных 4-(ацетил)амино-, 4-метокси- и 4-пиразолинил-1,8-нафталимида позволяет сделать вывод об аналогичном направлении смещения электронной плотности при поглощении света от ЭД заместителя при атоме углерода С(4) на карбонильные группы.

Термодинамическая эффективность процесса переноса электрона ($\Delta G^{\circ}_{\text{PET}}$, В) между фотовозбужденным флуорофором-акцептором (А) и электроноизбыточной донорной группой (D), выступающей в роли тушителя флуоресценции, определяется уравнением Рэма-Уэллера (1) [268,269],

$$\Delta G^{\circ}_{\text{PET}} = E^{\circ}(\text{D}^{\cdot+}/\text{D}) - E^{\circ}(\text{A}/\text{A}^{\cdot-}) - \Delta E_{00}(\text{A}) \quad (1)$$

где $E^{\circ}(\text{D}^{\cdot+}/\text{D})$ и $E^{\circ}(\text{A}/\text{A}^{\cdot-})$ – стандартные окислительно-восстановительные потенциалы донора и акцептора соответственно в основном электронном состоянии $\Delta E_{00}(\text{A})$ – энергетическая разница между низшими колебательными уровнями основного и возбужденного состояния акцептора (энергия ноль-ноль перехода). Значения $E^{\circ}(\text{D}^{\cdot+}/\text{D})$, $E^{\circ}(\text{A}/\text{A}^{\cdot-})$ и $E^{\circ}(\text{A}/\text{A}^{\cdot-})$ могут быть получены из спектроскопических экспериментов, электрохимических данных или с использованием квантово-химических расчетов. Представленное уравнение относится к случаю, когда взаимодействие протекает в газовой фазе. При количественном анализе движущей силы PET-процесса в растворе необходимо учитывать энергию сольватации образующихся ион-радикалов и энергию кулоновского взаимодействия в ион-радикальной паре. Из уравнения (1) следует, что чем больше энергия ВЗМО донорной группы (D) и чем меньше энергия орбитали акцептора (A), на которую происходит перенос электрона, тем более эффективным будет PET-взаимодействие в D–A системе.

Молекулярно-орбитальная интерпретация процесса тушения флуоресценции нафталимидного хромофора для соединений, содержащих электронодонорные краун-эфирные заместители, схематически изображена на рис. 7. После поглощения кванта света ВЗМО нафталимидного фрагмента становится однократно занятой. Недостаток электронной плотности на указанной орбитали флуорофора приводит к появлению ЭА свойств в возбужденном состоянии. При наличии в молекуле локальной π -МО *N*-арильной группы, энергия пары электронов на которой превышает энергию однократно занятой орбитали нафталимидного остатка, в системе может наблюдаться перенос электрона, сопровождающийся образованием катион- и анион-радикала. Последующая релаксация ион-радикальной пары происходит тем или иным безызлучательным способом, например, может иметь место обратный перенос электрона с однократно занятой НСМО флуорофора на более низкую по энергии ВЗМО катион-радикала *N*-арильной группы, также несущую один неспаренный электрон (рис. 7).

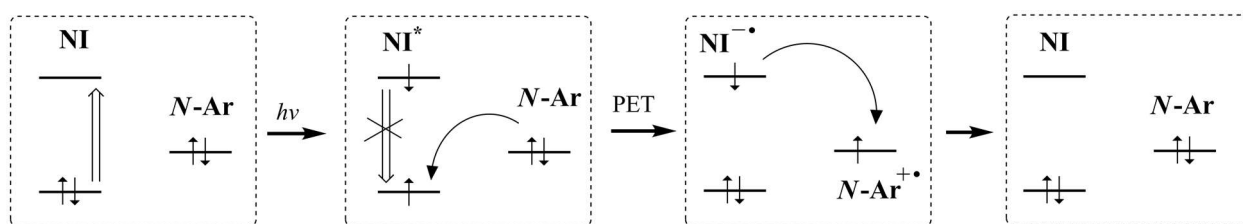


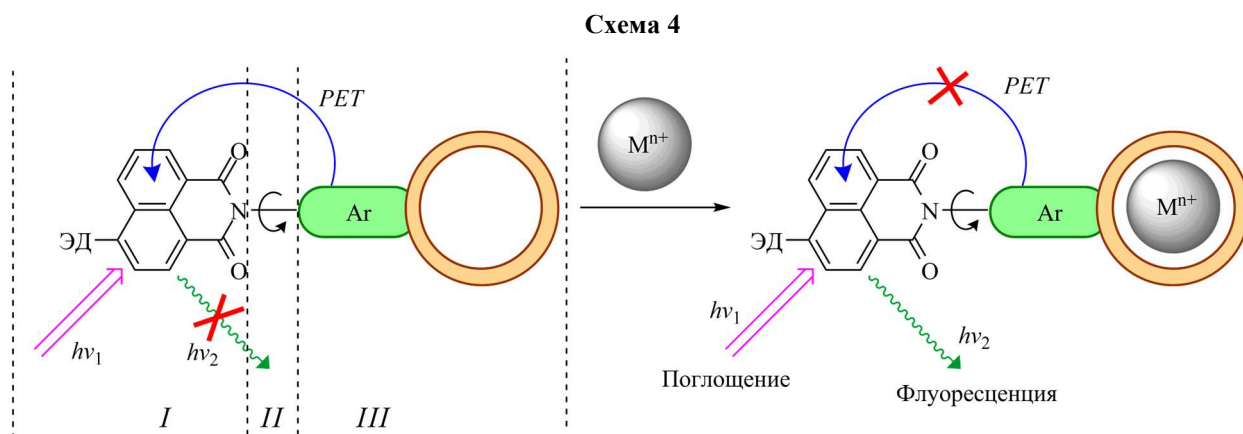
Рисунок 7. Фотофизические процессы безызлучательной дезактивации возбужденного состояния в краунсодержащих производных нафталимида. **NI** и **N-Ar** – обозначение нафталимидного остатка и *N*-арильной группы соответственно. Вертикальные стрелки указывают на переход электрона при поглощении света и флуоресценции.

С учетом сказанного становится понятным, что увеличение уровня энергии ВЗМО *N*-арильного фрагмента и понижение энергии граничных орбиталей нафталимидного ядра будет сопровождаться увеличением эффективности РЕТ-процесса и, следовательно, уменьшением квантового выхода флуоресценции. Из данных табл. 2 видно, что высшая заполненная молекулярная орбиталь фенильной группы ($-9.97 \dots -9.86$ эВ), связанной с имидным атомом азота, в **5а–7а** и **12а** располагается ниже по энергии, чем локальная ВЗМО хромофора ($-9.40 \dots -8.83$ эВ). Это делает процесс переноса электрона энергетически невыгодным. Как следствие **5а–7а** и **12а** интенсивно флуоресцируют (табл. 1). Фрагмент *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира в соединениях **5в–7в** и **12в** обладает достаточно высокой энергией π -электронов на верхней заполненной МО ($-8.67 \dots -8.49$ эВ), превышающей энергию ВЗМО любого из четырех использованных нафталимидных хромофоров. Поэтому все азакраунсодержащие производные характеризуются низкими значениями квантового выхода флуоресценции (табл. 1). В ряду соединений **5б–7б** и **12б**, содержащих фрагмент бензо-15-краун-5-эфира с энергией локальной ВЗМО $-9.30 \dots -9.15$ эВ (выше, чем у фенильной группы, но ниже, чем у *N*-фенилаза-15-краун-5-эфирной группы), возникает ситуация, при которой 4-аминонафталимид **5б** и 4-пиразолинилнафталимид **12б** обладают той же последовательностью расположения энергетических уровней ГМО, что и **5а–7а** и **12а**, а **6б** и **7б** – последовательностью, аналогичной случаю **5в–7в** и **12в**. В результате тушение флуоресценции за счет протекания РЕТ-процесса с участием бензо-15-краун-5-эфирного фрагмента оказывается возможным только для **6б** и **7б** (табл. 1), содержащих нафталимидные хромофоры с наиболее ярко выраженными ЭА свойствами.

На следующем этапе работы было изучено комплексообразование краунсодержащих производных **5б–7б**, **5в–7в**, **12б**, **12в** и **16** с катионами кальция и магния. Для исследований использовались безводные перхлораты металлов. Практически полное отсутствие нуклеофильных свойств у перхлорат-аниона позволило избежать усложнения схемы комплексообразования с органическими флуороионофорами за счет нежелательной координации аниона с катионом металла. В качестве растворителя использовался ацетонитрил, который с одной стороны обеспечивает хорошую растворимость перхлоратов металлов, а с другой – позволяет достичь высоких констант устойчивости образующихся комплексов, поскольку обеспечивает слабую конкуренцию краунсодержащим молекулам за связывание с катионом.

Как показало исследование спектрально-люминесцентных свойств полученных нафталимидов, введение краун-эфирного цикла в *N*-арильный фрагмент в некоторых случаях приводит к уменьшению квантового выхода флуоресценции, что обусловлено безызлучательной дезактивацией возбужденного состояния за счет фотоиндуцированного

переноса электрона на нафталимидный хромофор. Поскольку комплексообразование по краун-эфирной полости приводит к понижению донорных свойств *N*-арильного заместителя (и, следовательно, энергии локальной ВЗМО *N*-арильной группы), то мы предположили, что связывание катионов металлов данными молекулами будет подавлять PET-процесс и сопровождаться увеличением интенсивности флуоресценции (схема 4).



В структуре флуороинофорных молекул **5б–7б**, **5в–7в**, **12б** и **12в**, содержащих краун-эфирный фрагмент в составе *N*-арильного заместителя, можно выделить три элемента структуры, типичных для флуоресцентного PET-сенсора (схема 4) [64]: непосредственно сам флуорофор (*I*), рецептор (*III*), ответственный за связывание с ионом, и спейсер (*II*), в роли которого в случае рассматриваемых соединений выступает *N*-арильная σ -связь. В соответствии с общими принципами молекулярного дизайна флуоресцентных PET-сенсоров роль спейсера сводится с одной стороны к разобщению π -системы флуорофора и спейсера в основном электронном состоянии, благодаря чему исключаются все возможные способы передачи информации об акте связывания за исключением PET-взаимодействия. С другой стороны, известно, что эффективность переноса электрона тем больше, чем меньше расстояние между донором и акцептором, т. е. чем более короткий и жестко фиксированный в пространстве спейсер используется [64]. С этой точки зрения полученные нами краунсодержащие производные нафталимида представляются перспективными соединениями для создания систем с катионо-переключаемыми флуоресцентными характеристиками, поскольку *N*-арильная σ -связь, связывая кратчайшим способом рецептор и хромофор, обеспечивает необходимое разобщение указанных фрагментов вследствие их ортогонального расположения в пространстве (см. данные РСА для **5в**, рис. 5).

Принципиально иной механизм изменения спектральных характеристик при комплексообразовании предполагался нами для соединения **1б**, наличие краун-эфирного фрагмента в котором также приводит к снижению квантового выхода флуоресценции по

сравнению с 4-амино-*N*-фенилнафталимидом **5а**. Поскольку атом азота рецепторного азокраун-эфирного фрагмента в данной молекуле является частью π -системы нафталимидного хромофора, то, приступая к исследованию сенсорных свойств, мы предполагали, что основным процессом, ответственным за проявление оптических эффектов, будет не перенос электрона, как в рассмотренных выше системах, а внутримолекулярный перенос заряда (ICT).

Связывание катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} соединениями **5б–7б**, **5в–7в**, **12б** и **12в**, как и следовало ожидать ввиду отсутствия сопряжения между *N*-арильным фрагментом и нафталимидным ядром, не приводило к значительному изменению положения и интенсивности длинноволновых полос в спектрах поглощения (рис. 8а, табл. 1). Небольшой батохромный сдвиг величиной 2 – 8 нм (табл. 1) обусловлен опосредованным влиянием комплексообразования за счет ослабления $+I$ -эффекта *N*-арильного ядра, приводящего к некоторому увеличению электро-отрицательности атома азота имидной группировки. Сильнее всего данный эффект был выражен в случае 4-пиразолинил-нафталимидов **12б** и **12в**, в которых хромофор обладает наиболее подвижным π -электронным облаком.

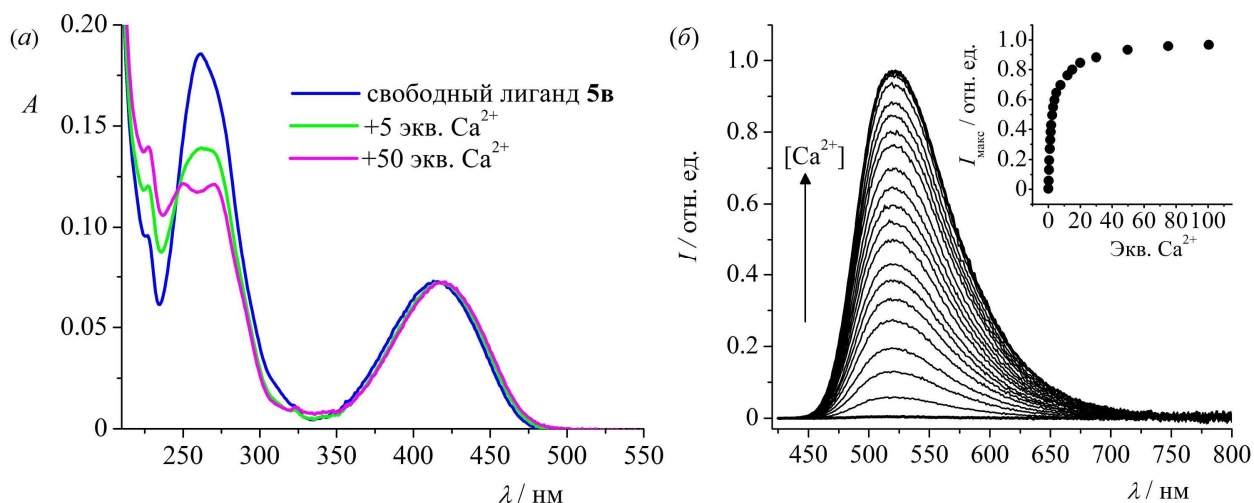


Рисунок 8. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) соединения **5в** ($5.0 \cdot 10^{-6}$ М) в ацетонитриле в присутствии и в отсутствие перхлората кальция. Длина волны возбуждения 420 нм. Верхняя вставка на правой половине рисунка (б) показывает зависимость интенсивности флуоресценции в точке максимума ($I_{\text{макс}}$) от добавленного количества эквивалентов Ca^{2+} .

В спектрах испускания соединений **5в**, **6б**, **6в**, **7б**, **7в** и **12в**, обладающих низким значением $\varphi^{\text{фл}}$ вследствие фотоиндуцированного переноса электрона с *N*-арильной группы на нафталимидный остаток, комплексообразование вызывало значительное разгорание флуоресценции. Положение максимума $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ при этом во всех случаях за исключением производного **12в** практически не изменялось (табл. 1). В качестве примера наблюдаемых

спектральных изменений на рис. 8б приведены данные спектрофлуориметрического титрования соединения **5в** перхлоратом кальция в ацетонитриле. Набор спектров, полученных при различных добавках перхлората металла использовался для расчета константы устойчивости K образующегося комплекса состава металл – лиганд 1:1 (табл. 1).

Устойчивость комплексов бензо-15-краун-5- и *N*-фенилаза-15-краун-5-содержащих лигандов **5в**, **6б**, **6в**, **7б**, **7в** и **12в** с Mg^{2+} и Ca^{2+} оказалась сопоставимой: найденные значения $\lg K$ варьировались в пределах 4.85–6.57 (табл. 1). Данные по величинам $\lg K$ для производных **5в**, **7б** и **7в** позволяют видеть, что устойчивость магниевых комплексов как бензо-15-краун-5-, так и аза-15-краун-5-эфирных комплексов оказывается несколько выше. В отношении соединений **5в** и **7в** отмеченное наблюдение может показаться странным, если принять во внимание тот факт, что радиус макроциклической полости аза-15-краун-5-эфира (0.85 – 1.10 Å [270]) лучше всего соответствует радиусу катиона кальция (0.99 Å [271]), а не катиона магния (0.65 Å [271]). По-видимому, решающим фактором является более высокая плотность заряда Mg^{2+} , благодаря чему жесткий катион Mg^{2+} эффективно координируется с кислородсодержащим фрагментом макроцикла.

Измеренные квантовые выходы флуоресценции комплексов **5в**, **6б**, **6в**, **7б**, **7в** и **12в** с Mg^{2+} и Ca^{2+} во всех случаях были меньше по сравнению с квантовыми выходами *N*-фенильных производных нафталимида **5а–7а** и **12а** (табл. 1). Наблюдаемые различия могут быть связаны с тем, что в комплексах краунсодержащих производных с катионами металлов НЭП атомов кислорода и азота, связанных с бензольным ядром, не в полной мере выключаются из сопряжения. В свою очередь это приводит к сохранению слабого электронодонорного эффекта алкокси- и диалкиламиногрупп в *N*-арильном фрагменте.

С целью проверки предположения о частичном подавлении фотоиндуцированного процесса переноса электрона при комплексообразовании азакраун-эфирных производных, нами были измерены спектральные характеристики протонированных форм **5в** и **6в**. Протонирование атома азота азакраун-эфирного заместителя сопровождается образованием σ -связи N–H, что приводит к полному выключению НЭП донорного атома из сопряжения с бензольным ядром. Как видно из представленных в табл. 1 данных, квантовые выходы флуоресценции комплексов **(5в)·H⁺** и **(6в)·H⁺** мало отличаются от квантовых выходов производных нафталимида **5а** и **6а**, не содержащих краун-эфирного заместителя. Таким образом, для протонированных форм имеет место полное подавление РЕТ-взаимодействия в случае обоих флуороионофоров **5в** и **6в**. Следует подчеркнуть, что несмотря на наличие двух аминогрупп в молекуле соединения **5в** протонированию подвергается именно атом азота краун-эфирного фрагмента, на что указывает отсутствие значительных изменений длинноволновой полосы в спектрах поглощения амино-

нафталимида **5в** при добавлении хлорной кислоты в его раствор в CH_3CN (см. значения $\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$ и $\lg \varepsilon$ для **5в** и $(\mathbf{5в})\cdot\text{H}^+$ в табл. 1).

Бензокраунсодержащие производные **5б** и **12б**, как и следовало ожидать, не обнаруживали разгорания флуоресценции при комплексообразовании. В случае **5б** добавление Mg^{2+} практически не изменяло интенсивности эмиссионной полосы (рис. 9а). Связывание Mg^{2+} соединением **12б** сопровождалось тушением флуоресценции (рис. 9б). Уменьшение интенсивности флуоресценции при образовании комплекса $(\mathbf{12б})\cdot\text{Mg}^{2+}$ можно объяснить тем, что присутствие катиона в краун-эфирной полости вызывает некоторую поляризацию нафталиимидного хромофора, вследствие которой происходит небольшое увеличение электроноакцепторных свойств карбонильных групп имидного остатка. Как уже отмечалось, такая поляризация выражается в том, что максимумы поглощения и флуоресценции комплекса $(\mathbf{12б})\cdot\text{Mg}^{2+}$ батохромно смещены относительно максимумов в спектрах соединения **12а** (табл. 1). Указанное перераспределение π -электронной плотности в нафталиимидном фрагменте снижает квантовый выход флуоресценции образующегося комплекса.

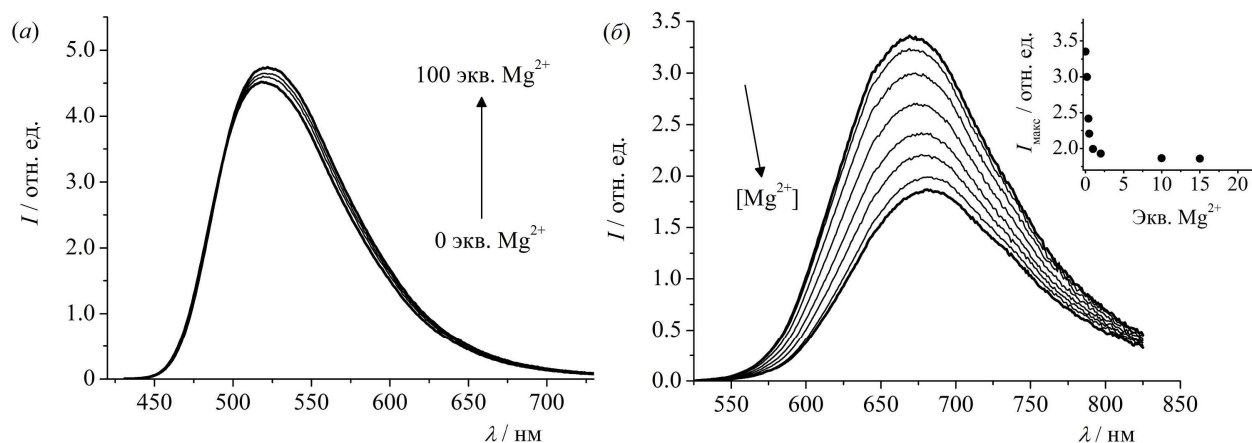


Рисунок 9. Изменения в спектрах флуоресценции соединений **5б** (а) и **12б** (б), происходящие при добавлении в их растворы в ацетонитриле добавок перхлората магния. Длины волн возбуждения 415 нм (а) и 490 нм (б). Верхняя вставка на правой половине рисунка (б) показывает зависимость интенсивности флуоресценции в точке максимума ($I_{\text{макс}}$) от добавленного количества эквивалентов Mg^{2+} . Концентрации соединений $1.3 \cdot 10^{-5}$ М (**5б**) и $2.0 \cdot 10^{-6}$ М (**12б**).

Связывание катионов Mg^{2+} и Ca^{2+} соединениями **5б–7б**, **5в–7в**, **12б** и **12в** в ацетонитрильном растворе отчетливо было зафиксировано с помощью спектроскопии ^1H ЯМР. При добавлении катиона металла наблюдался сдвиг сигналов протонов ($\Delta\delta$) бензольного ядра и краун-эфирного цикла в область слабого поля (табл. 3 и 4) в то время, как положение сигналов протонов нафталиимидного фрагмента практически не изменялось (см. описание спектров ^1H ЯМР в присутствии и отсутствие катионов в экспериментальной

части). В качестве примера на рис. 10 приведены спектры ^1H ЯМР соединения **5в** в CD_3CN до и после добавления $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$. Значения $\Delta\delta$ в табл. 3 и 4 рассчитывались по формуле (2),

$$\Delta\delta = \delta_{\text{M+L}} - \delta_{\text{L}} \quad (2)$$

где δ_{L} – химический сдвиг сигналов протонов свободного лиганда, $\delta_{\text{M+L}}$ – химический сдвиг сигналов протонов лиганда после добавления 2 – 3 экв. катиона металла. Концентрации лигандов **5б–7б**, **5в–7в**, **12б** и **12в**, использованные при записи спектров варьировались в пределах $1.2 \cdot 10^{-4} - 1.0 \cdot 10^{-2}$ М. С учетом известных констант устойчивости образующихся комплексов (табл. 1), в указанных условиях добавление 2 – 3 экв. Ca^{2+} и Mg^{2+} вызывало связывание в комплекс не менее 80% от исходного количества свободного лиганда.

Таблица 3. Изменения в ^1H ЯМР спектрах соединений **5б–7б** и **12б**, обусловленные добавлением перхлората магния в раствор **5б–7б** и **12б** в CD_3CN .

Обозначение атома водорода ^a		H(10)	H(13)	H(14)	H(15,22)	H(16,21)	H(17–20)
$\Delta\delta$ / м.д.	Соединение 5б	0.33	0.28	0.31	0.37	0.29	0.28
	Соединение 6б	0.33	0.30	0.32	0.42	0.34	0.31
	Соединение 7б	0.22	0.36	0.41	–	–	–
	Соединение 12б	0.27	0.32	0.30	0.38	0.53	0.24

^aНумерация атомов углерода в нафталимидном фрагменте и *N*-арильном заместителе, использованная для описания спектров ^1H ЯМР, представлена на рис. 11 на примере соединения **7в**.

Таблица 4. Изменения в ^1H ЯМР спектрах соединений **5в–7в** и **12в**, обусловленные добавлением перхлората кальция в раствор **5в–7в** и **12в** в CD_3CN .

Обозначение атома водорода ^a		H(10,14)	H(11,13)	H(15,24)	H(16,23)	H(17–22)
$\Delta\delta$ / м.д.	Соединение 5в	0.41	0.57	–0.14	0.19	0.31
	Соединение 6в	0.39	0.57	–0.13	0.20	0.32
	Соединение 7в	0.39	0.59	–0.15	0.18	0.32
	Соединение 12в	0.30	0.71	–0.11	0.18	0.30

^aНумерация атомов углерода в нафталимидном фрагменте и *N*-арильном заместителе, использованная для описания спектров ^1H ЯМР, представлена на рис. 10 на примере соединения **5в**.

Интересно отметить, что протоны краун-эфирного цикла, связанные с α -атомами углерода ($\text{CH}_2(15,24)$), в соединениях **5в–7в** и **12в** сдвигаются в область сильного поля при комплексообразовании (табл. 4, рис. 10). Вероятно, это связано со значительными конформационными изменениями в азакраун-эфирном рецепторе в процессе его координации с Ca^{2+} , в результате чего атомы Н α - CH_2 -групп попадают в область экранирования ароматического ядра.

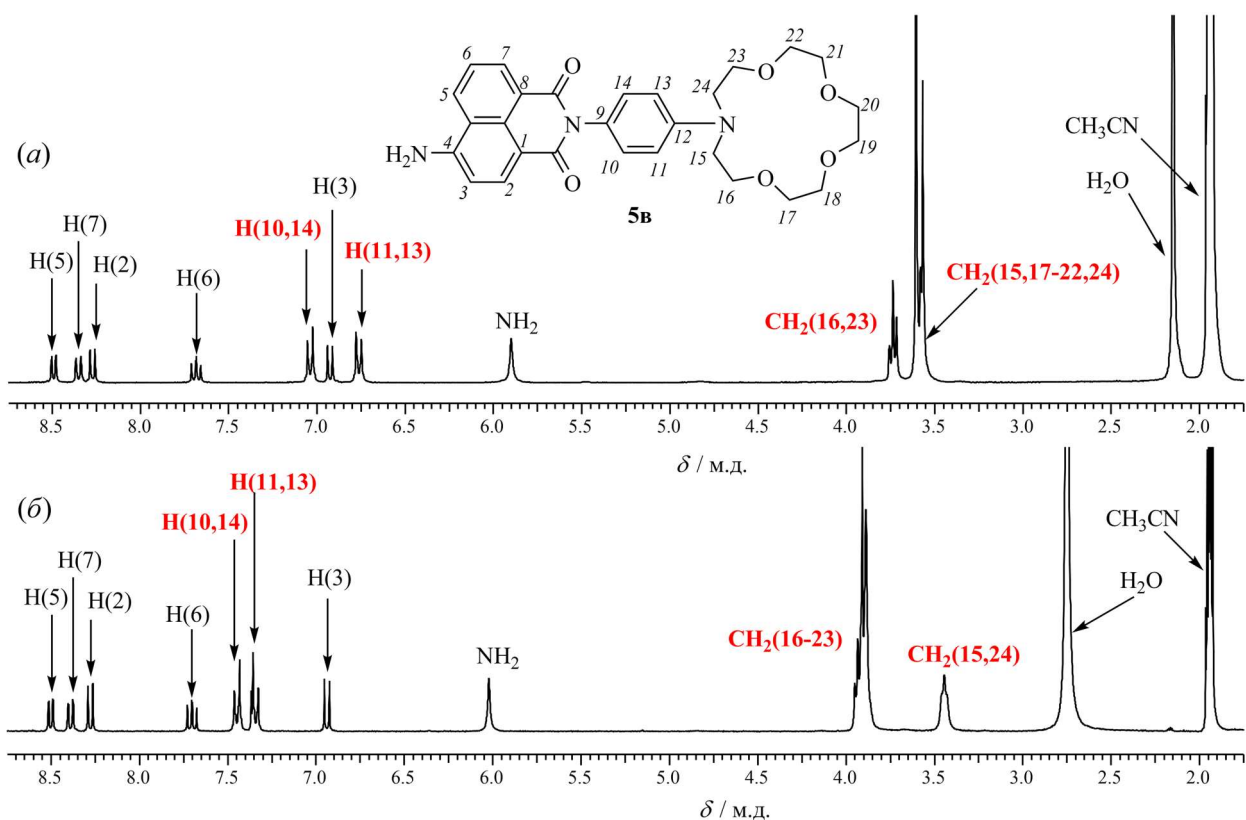


Рисунок 10. Спектры ^1H ЯМР соединения **5b** в отсутствие (а) и в присутствии (б) перхлората кальция (3 экв.) в CD_3CN при 21°C . Рабочая частота спектрометра 300.13 МГц. (а) Концентрация **5b** $6.8 \cdot 10^{-3}$ М. (б) Концентрация **5b** $1.0 \cdot 10^{-2}$ М. Красным цветом отмечены сигналы протонов бензольного ядра и краун-эфирного цикла.

Другая интересная особенность была найдена в спектре ^1H ЯМР бензокраун-содержащего 4-метоксипроизводного нафталимида **76** (рис. 11а). Сигналы протонов краун-эфирного фрагмента и нафталиимидного остатка оказались в значительной степени уширены. Данный эффект может быть связан с агрегацией молекул соединения **76** в растворе ацетонитрила, при которой, вероятно, происходит образование водородных связей между метоксигруппой одной молекулы и атомами кислорода краун-эфирного фрагмента другой. Подобное уширение сигналов (но в меньшей степени) наблюдалось в спектре ^1H ЯМР **76** в $\text{DMCO}-d_6$. В присутствии катионов металлов агрегаты разрушаются, что приводит к восстановлению нормального вида спектра. Из рис. 11 видно, что комплексообразование приводит к сдвигу сигналов протонов бензольного ядра и краун-эфирного заместителя в область слабого поля.

Как уже отмечалось, в случае соединения **16**, в котором азокраун-эфирный заместитель входит в состав молекулы таким образом, что атом азота макроцикла находится в сопряжении с нафталиимидным ядром, оптический отклик при комплексообразовании должен являться результатом изменения степени переноса заряда от аминогруппы на дикарбоксиимидный фрагмент в процессе фотовозбуждения. Это

означает, что наблюдаемые спектральные эффекты будут заключаться не только в изменении интенсивности флуоресценции, но и в гипсохромном смещении максимумов $\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$, поскольку при координации с катионом электроотрицательность атома азота краун-эфирного заместителя повышается.

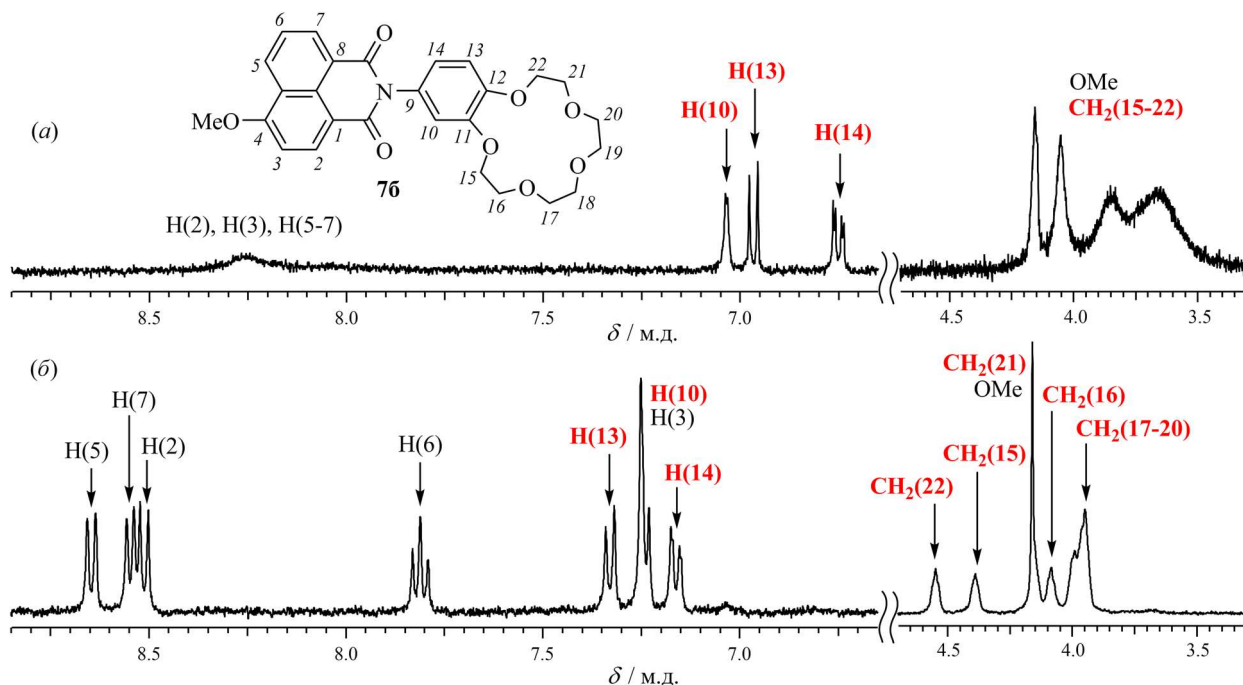


Рисунок 11. Спектры ^1H ЯМР соединения **7б** в отсутствие (а) и в присутствии (б) перхлората магния (2 экв.) в CD_3CN при 25°C . Рабочая частота спектрометра 400.23 МГц. Концентрация **5в** $2.0 \cdot 10^{-3}$ М. Красным цветом отмечены сигналы протонов бензольного ядра и краун-эфирного цикла.

На рис. 12 приведены результаты спектрофотометрического титрования соединения **16** перхлоратом кальция в ацетонитриле. Связывание Ca^{2+} сопровождается уменьшением интенсивности полосы поглощения свободного лиганда с одновременным появлением полосы в области 350 нм, соответствующей поглощению кальциевого комплекса **(16)·Ca²⁺**. Изобестические точки в процессе титрования проявлялись при 383, 305, 255 и 229 нм. По полученным данным было рассчитано значение константы устойчивости комплекса **(16)·Ca²⁺** (табл. 1) и его спектр поглощения, который изображен на рис. 12 с помощью жирной линии. Даже при тысячекратном избытке катиона кальция спектр поглощения исследуемого раствора имеет заметно более низкую оптическую плотность в районе 350 нм по сравнению с расчетным спектром поглощения раствора, содержащего индивидуальный комплекс (при одинаковой общей аналитической концентрации лиганда **16**). Отмеченное поведение системы связано с достаточно низкой константой устойчивости образующегося комплекса K ($\lg K = 2.38$), которая оказывается на два с лишним порядка меньше чем в случае производных **5в–7в** и **12в**. Уменьшение устойчивости комплекса обусловлено

сопряжением НЭП атома азота, образующего координационную связь с катионом кальция, с электроноакцепторными карбонильными группами.

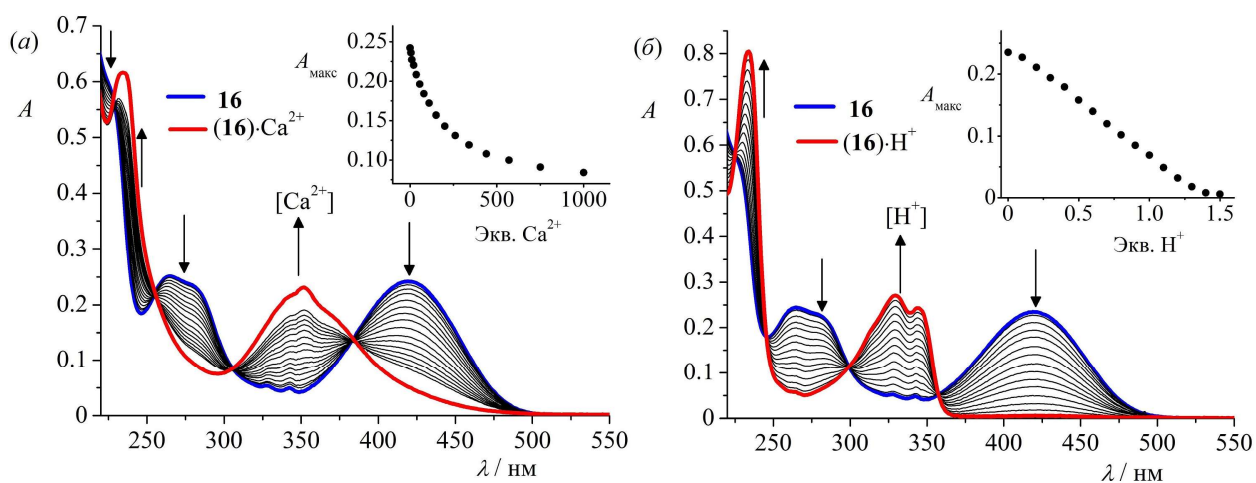


Рисунок 12. Спектрофотометрическое титрование соединения **16** перхлоратом кальция (а) и хлорной кислотой (б) в ацетонитриле. Концентрация **16** в исходных растворах $2.0 \cdot 10^{-5}$ М. Верхние графики показывают зависимость оптической плотности в точке, соответствующей максимуму поглощения свободного лиганда **16** (420 нм) от количества добавленных эквивалентов титранта ($\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ или HClO_4).

Добавление HClO_4 в раствор соединения **16** вызывало аналогичные изменения в спектре поглощения: наблюдалось появление коротковолновой полосы, соответствующей протонированной форме (рис. 12б). Как и в случае азакраун-эфирных производных **5в** и **6в**, комплексообразование завершалось при наличии 1 – 1.5 эквивалентов кислоты в растворе, что указывает на высокое значение константы устойчивости $(16) \cdot \text{H}^+$, которая не была определена нами ввиду больших погрешностей, возникающих при ее расчете. При протонировании **16** заместитель в 4-м положении нафталимидного ядра полностью утрачивает свои электронодонорные свойства, что приводит к структурированному виду полосы поглощения комплекса $(16) \cdot \text{H}^+$ (рис. 12б), характерному для незамещенных по нафталиновому ядру производных *N*-фенилнафталимида [44,272].

Значительные изменения при комплексообразовании были отмечены и в спектре флуоресценции азакраунсодержащего производного **16** (рис. 13). При титровании перхлоратом кальция наблюдалось разгорание флуоресценции и сдвиг максимума $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ в коротковолновую область. Величина сдвига составила 27 нм, что существенно меньше по сравнению с гипсохромным сдвигом в спектре поглощения (68 нм). Наблюдаемые различия могут быть объяснены рекоординацией катиона кальция в возбужденном состоянии, при которой происходит разрыв связи между катионом и атомом азота краун-эфирной полости (схема 5). Склонность хромоионофоров, содержащих ЭД азакраун-эфирную группу в сопряжении с π -акцепторным заместителем, к подобной рекоординации известна из литературы [273–275] и является характерной чертой такого типа систем. Поскольку

испускание кванта света комплексом $(16) \cdot Ca^{2+}$ происходит из состояния, в котором координационная связь катиона с атомом азотом макроцикла отсутствует, то излучательные характеристики нафталимидного хромофора оказываются в определенной степени близки к характеристикам свободного лиганда. Тем не менее, катион кальция, удерживаемый в краун-эфирной полости координационными связями с кислородными атомами, способен понижать электронодонорные свойства атома азота, связанного с нафталимидным ядром, за счет электростатического взаимодействия. Результатом такого влияния является поляризация π -системы нафталимидного ядра, заключающаяся в уменьшении степени переноса электронной плотности на дикарбоксиимидный фрагмент в возбужденном состоянии. Отмеченные изменения в электронной структуре низшего возбужденного уровня хромофора объясняют гипсофлорный сдвиг и увеличение интенсивности флуоресценции при переходе от лиганда **16** к его комплексу $(16) \cdot Ca^{2+}$. Представленные изменения в спектре флуоресценции **16** при комплексообразовании с катионами кальция были использованы для расчета константы устойчивости комплекса $(16) \cdot Ca^{2+}$. Рассчитанное значение константы ($\lg K = 2.38$) совпало со значением, полученным с использованием метода спектрофотометрического титрования.

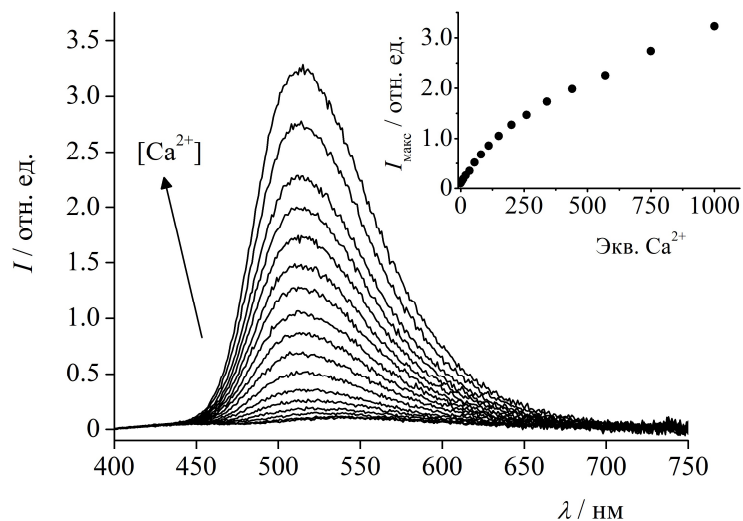
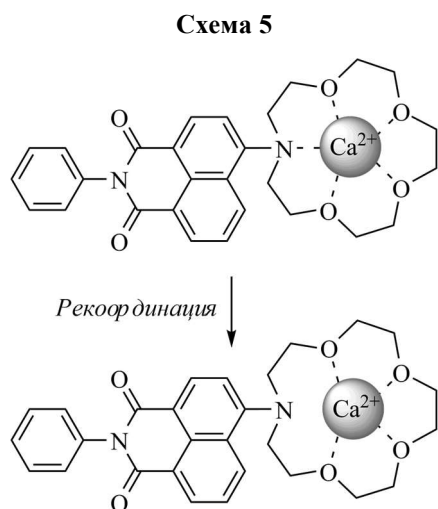


Рисунок 13. Спектрофлуориметрическое титрование соединения **16** ($5.0 \cdot 10^{-6}$ М) перхлоратом кальция в CH_3CN . Длина волны возбуждения 355 нм. Верхняя вставка показывает зависимость интенсивности флуоресценции в точке максимума от количества добавленных эквивалентов $Ca(ClO_4)_2$.

Связывание катионов кальция соединением **16** было подтверждено данными 1H ЯМР-спектроскопии. Как видно из рис. 14, при комплексообразовании происходит смещение сигналов протонов нафталимидного ядра и краун-эфирного цикла в область слабого поля, что указывает на участие НЭП атома азота рецептора в координации катиона. Положение сигналов протонов *N*-фенильной группы при этом практически не изменяется.

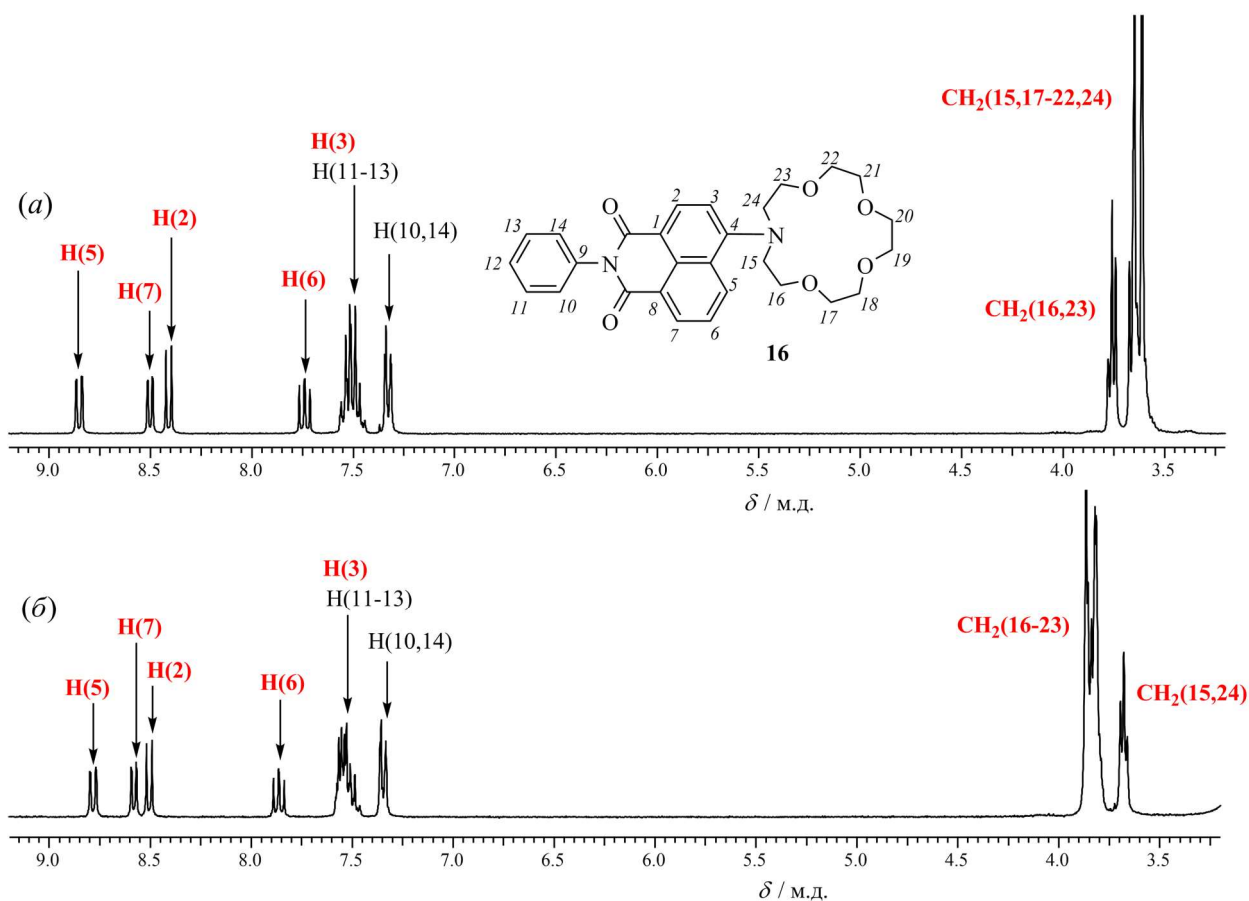


Рисунок 14. Спектры ^1H ЯМР соединения **16** в отсутствие (а) и в присутствии (б) перхлората кальция (5 экв.) в CD_3CN при 21°C . Рабочая частота спектрометра 300.13 МГц. Концентрация **16** $1.0 \cdot 10^{-2}$ М. Красным цветом отмечены сигналы протонов нафталимидного ядра и краун-эфирного цикла.

Представленный в данном разделе материал позволяет сделать следующие выводы относительно сенсорных свойств соединений **5б–7б**, **5в–7в**, **12б**, **12в** и **16**.

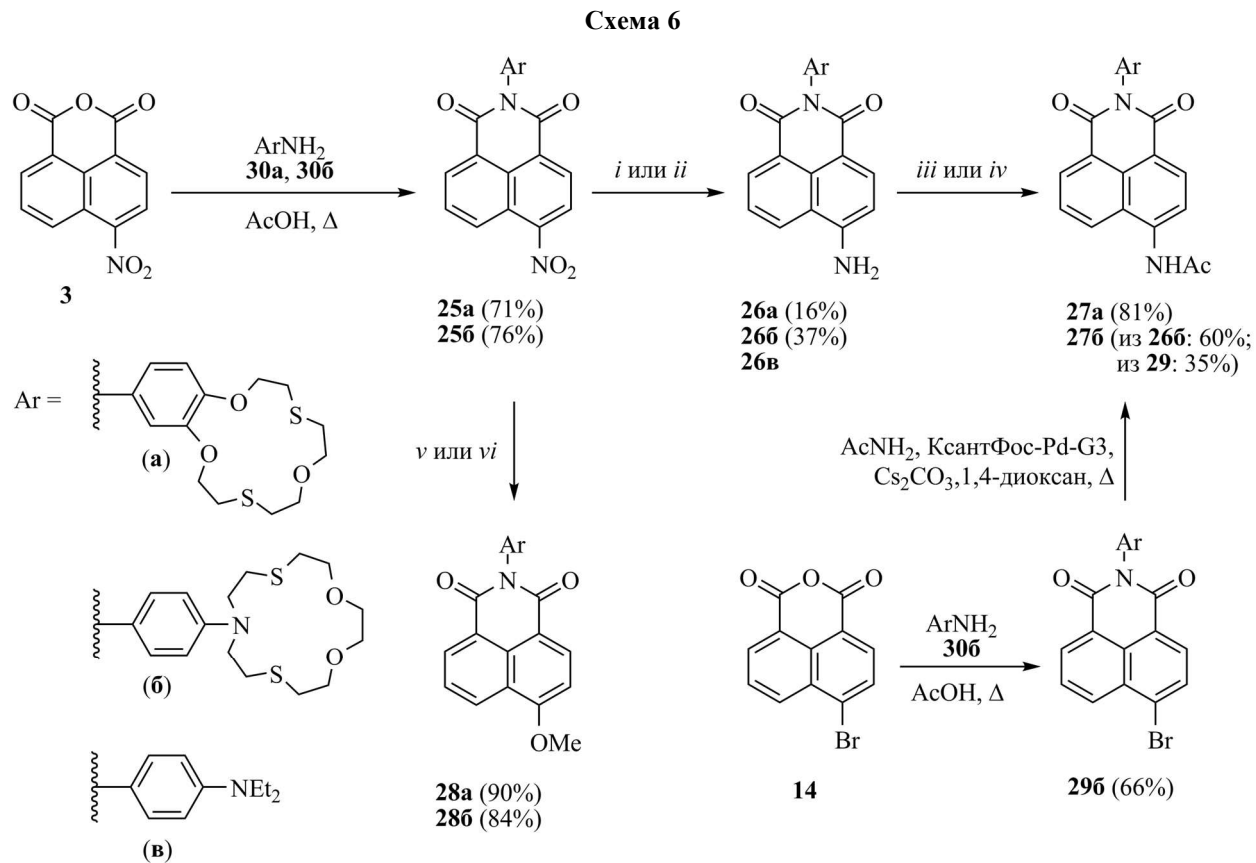
- Введение бензо-15-краун-5-эфирного рецептора в состав *N*-арильного заместителя при имидном атоме азота нафталимидного ядра приводит к возникновению флуоресцентного отклика на комплексообразование вида «OFF \rightarrow ON» за счет подавления РЕТ-процесса только в случае производных 4-метокси- и 4-(ацетил)-аминонафталимида. В то же время данный вид отклика достигается при комбинации фрагмента *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира с любым из четырех рассмотренных нафталимидных хромофоров. Оригинальный дизайн данных молекул заключается в соединении *N*-арильного рецептора и флуорофора посредством короткого спейсера (одинарная σ -связь N–Ar), обеспечивающего минимальное расстояние между взаимодействующими компонентами системы, что в итоге приводит к значительному изменению интенсивности флуоресценции в результате координации катиона по краун-эфирному фрагменту.
- Участие НЭП азакраун-эфирного цикла в сопряжении с ЭА карбонильными группами в соединении **16** приводит к гипсохромному сдвигу полос в спектрах поглощения и

флуоресценции при комплексообразовании (что характерно для ICT-сенсора), а также к понижению устойчивости комплекса.

- Среди РЕТ-сенсоров **5в–7в**, **12в**, **6б**, **7б** наименьший контраст в переключении флуоресцентного сигнала при связывании с катионом металла наблюдался для 4-пиразолинильного производного **12в** (см. различие в значениях $\varphi^{ФЛ}$ для свободных лигандов и соответствующих комплексов в табл. 1). Бензо-15-краун-5-содержащий 4-пиразолинилнафталимид **12б** демонстрировал тушение флуоресценции в присутствии Mg^{2+} , которое является менее предпочтительным (по сравнению с разгоранием) с точки зрения аналитических применений. В силу отмеченных причин пиразолинилнафталимидный хромофор далее не использовался для разработки сенсорных устройств.

3.1.3. Синтез производных 1,8-нафталимида, содержащих фрагмент бензодитиа-15-краун-5- и *N*-фенилазадитиа-15-краун-5-эфира

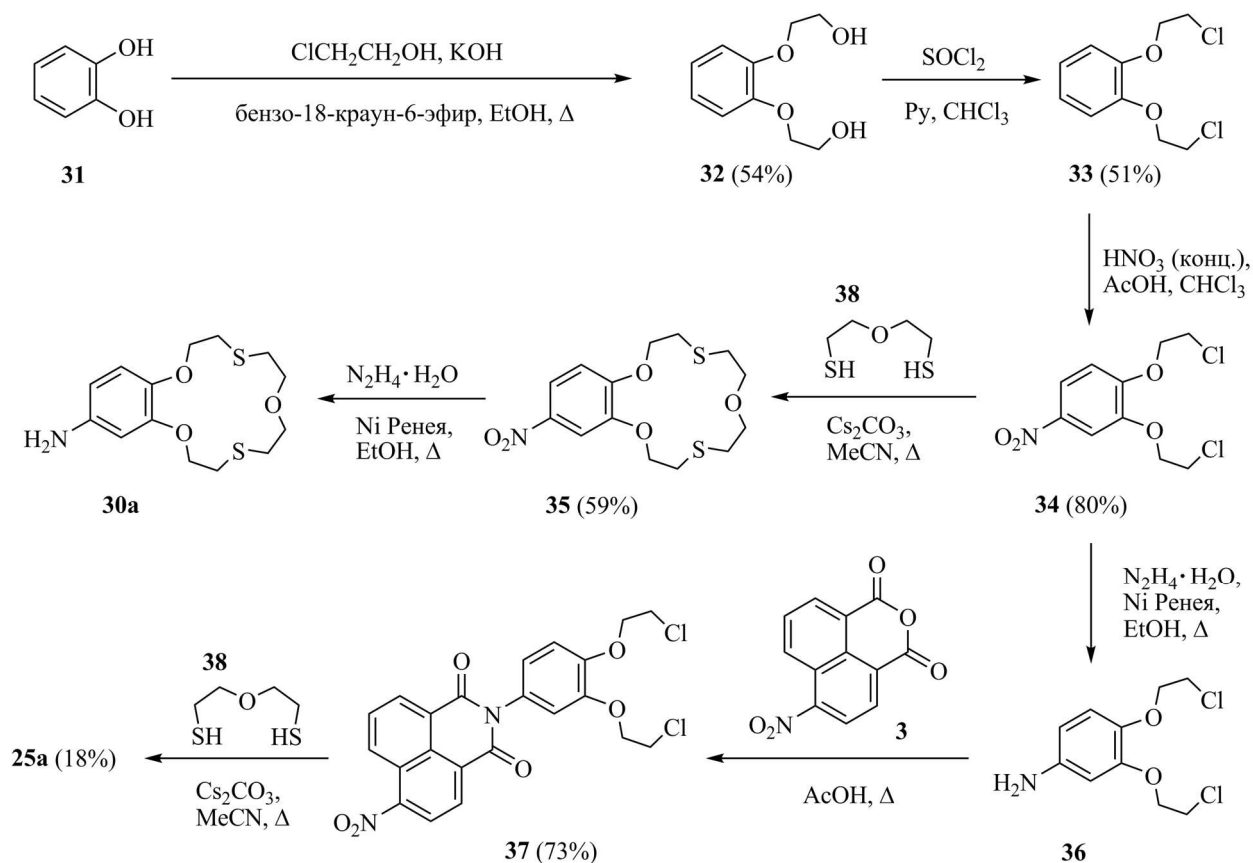
Нами была осуществлена модификация ионофорного фрагмента в краунсодержащих производных нафталимида **5б–7б** и **5в–7в** (схема 1, раздел 3.1.1) путем введения двух атомов серы в состав макроцикла вместо двух атомов кислорода. Получение производных 4-амино- и 4-(ацетил)амино- и 4-метокси-1,8-нафталимида **26а–28а** и **26б–28б** (схема 6),



i: $N_2H_4 \cdot H_2O$, Ni Ренея, ДМФА, Δ (для **25а**); *ii*: $N_2H_4 \cdot H_2O$, Ni Ренея, 1,4-диоксан, Δ (для **25б**); *iii*: Ac_2O , AcOH, Δ (для **26а**); *iv*: AcCl, Py (для **26б**); *v*: MeONa, MeOH, Δ (для **25а**); *vi*: MeOH, KOH, Δ (для **25б**).

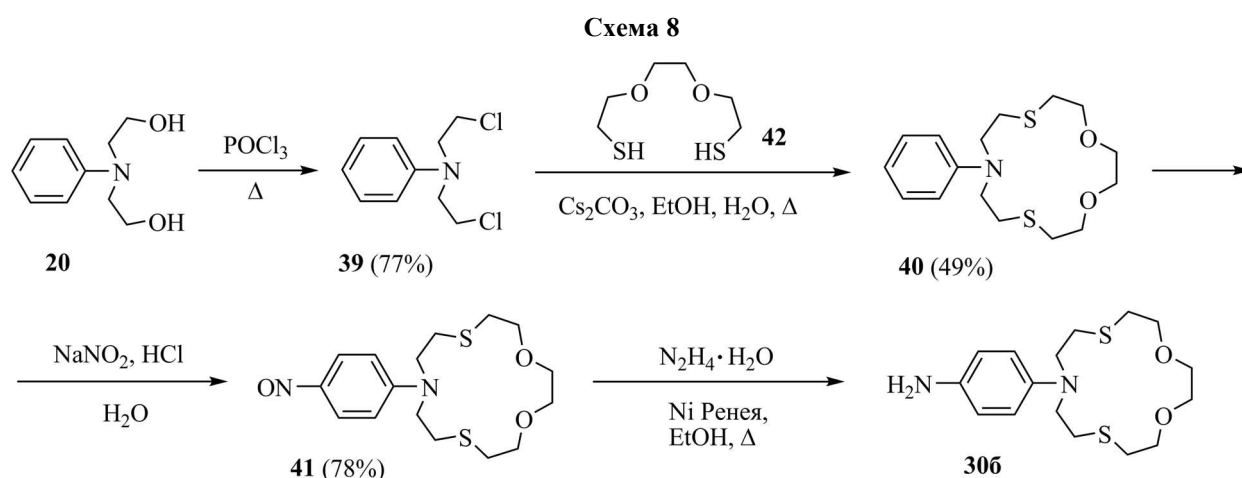
содержащих в качестве *N*-арильного заместителя фрагмент бензодитиа-15-краун-5- и *N*-фенилазодитиа-15-краун-5-эфира, проводилось исходя из 4-нитронафталинового ангидрида **3** и 4-бромнафталинового ангидрида **14** (схема 6, 7). Как видно, представленная на схеме 6 последовательность превращений, в которой используется ангидрид **3**, аналогична рассмотренным выше синтезам краунсодержащих производных нафталимида с *N*- и *O*-гетероатомами в макроцикле. Низкие выходы продуктов в реакциях восстановления соединений **25a** и **25б** гидразин-гидратом в присутствии никеля Ренея обусловлены с одной стороны низкой растворимостью целевых 4-аминонафталимидов **26a** и **26б** в большинстве растворителей, используемых для проведения хроматографии, что значительно осложняло их очистку, а с другой стороны – протеканием побочного гидронолиза связей C–S в краун-эфирном фрагменте. В частности, при синтезе **26б** в процессе хроматофирования остатка, полученного после отгонки растворителя из реакционной массы, была выделена фракция, представляющая собой смесь соединений **26б** с **26в**. Продукт гидронолиза **26в** не был выделен в индивидуальном виде, однако его образование было зафиксировано по ¹H ЯМР спектру (наличие сигналов диэтиламиногруппы при 1.10 – 1.16 м.д. (2×CH₂) и 3.45 – 3.50 м.д. (2×CH₃) в ДМСО-*d*₆) и масс-спектру электронного удара (наличие пика с *m/z* 359) полученной фракции.

Схема 7



На примере синтеза соединения **276** было показано, что введение (ацетил)амино-группы в четвертое положение нафталинового ядра может осуществлено через получение промежуточного бромида **296** (схема 6), минуя стадию образования соответствующего аминопроизводного. Для этого оказался подходящим общий метод палладий-катализируемого амидирования 4-бромнафталимидов с использованием прекатализатора КсантФос-Pd-G3 (CAS 1445085-55-1) [276].

Дитиакраунсодержащие ариламины **30a** и **30б**, использованные для имидирования 4-нитро- и 4-бромнафталевого ангидрида, были получены восстановлением производных **35** (схема 7) и **41** (схема 8) гидразин-гидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора. Синтез соединений **35** и **41** из пирокатехина **31** и *N*-фенилдиэтанолamina **20**



соответственно проводился по описанным в литературе методикам [277–283] с некоторыми модификациями (см. Экспериментальную часть). Следует отметить, что в случае бензодитиакраунсодержащего 4-нитронафталимида **25a** нами было предложено два подхода к его получению. Согласно первому стадия макроциклизации осуществлялась до пришивки рецепторного фрагмента к нафталимидному остатку, то есть первоначально синтезировался комплексон **30a** (схема 7), который далее взаимодействовал с 4-нитронафталевым ангидридом **3** (схема 6). По второму подходу макроциклизацию проводили с использованием нафталимидсодержащего прекурсора **37** (схема 7). В последнем случае макроциклизация протекала с гораздо меньшим выходом.

3.1.4. Изучение сенсорных свойств производных нафталимидов, содержащих фрагмент бензодитиа-15-краун-5- и *N*-фенилазидитиа-15-краун-5-эфира, в растворе

В данном разделе рассмотрено комплексообразование дитиакраунсодержащих 4-амино-, 4-(ацетил)амино- и 4-метокси-1,8-нафталимидов **26a–28a** и **26б–28б** (схема 6, раздел 3.1.3). От рассмотренных ранее соединений **5б–7б** и **5в–7в** (схема 1, раздел 3.1.1) данные молекулы отличаются наличием двух атомов серы в составе краун-эфирного цикла

вместо двух атомов кислорода. С одной стороны, такая модификация рецептора не приносит практически никаких изменений в π -электронную структуру нафталимидного хромофора и *N*-арильного ядра. Данное обстоятельство позволяет перенести установленные нами ранее закономерности спектрального поведения на изучаемые соединения. С другой стороны, введение атомов серы в макроциклический ионофорный фрагмент позволяет управлять селективностью комплексообразования и делает возможным связывание некоторых катионов металлов указанными молекулами в водных растворах, что имеет большое значение для их практического использования в качестве флуоресцентных сенсоров на катионы металлов.

Спектральные характеристики флуороионофоров **26a–28a** и **266–286**, а также не содержащих краун-эфирных групп *N*-фенилнафталимидов **5a–7a** (схема 1, раздел 3.1.1) приведены в табл. 5. Как видно из представленных данных, положение максимумов поглощения и флуоресценции и квантовые выходы флуоресценции в растворе ацетонитрила в ряду дитиакраун-эфирных производных мало отличаются от соответствующих параметров кислородсодержащих краун-эфирных аналогов **5b–7b** и **5в–7в** (табл. 1, раздел 3.1.1). Тушение флуоресценции, обусловленное присутствием краун-эфирного заместителя, имело место для соединений **266–286**, **27a** и **28a**, в случае которых перенос электрона в возбужденном состоянии протекает с достаточно высокой эффективностью. Бензодитиакраун-эфирный фрагмент в соединении **26a**, обладающий такими же ЭД свойствами, как и *N*-арильный заместитель в **5b**, не способен обеспечить эффективное РЕТ-взаимодействие, что отражается в высоком квантовом выходе флуоресценции **26a** по сравнению с нафталимидами **266–286**, **27a** и **28a**.

Таблица 5. Спектрально-люминесцентные характеристики соединений **5a–7a**, **26a–28a** и **266–286** в ацетонитрильном и в водном растворе.

Соединение	Ацетонитрил			Вода ^а / Вода – метанол (40 об. % MeOH) ^б		
	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} / \text{нм}$	$\varphi^{\text{фл}}$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} / \text{нм}$	$\varphi^{\text{фл}}$
5a	417	518	0.55	436	545	0.18
26a	417	520	0.59	–	–	–
266	415	522	0.0011	439	526	0.015
6a	367	454	0.90	356	482	0.73
27a	366	457	0.0060	–	–	–
276	365	455	0.0007	358	476	0.0014
7a	361	434	0.85	376	464	0.76
28a	361	437	0.0015	372	480	0.0012
286	361	438	0.0009	374	458	0.0002

^аВ случае **6a**, **7a**, **276**, **28a** и **286**.

^бВ случае **5a** и **266**.

Переход от ацетонитрильных растворов к водным сопровождается сдвигом максимумов полос в спектрах флуоресценции представленных в табл. 5 соединений в длинноволновую область. Данное наблюдение согласуется с тем, что возбужденное S_1 -состояние обладает более высоким дипольным моментом (по сравнению с S_0) и образуется в результате переноса заряда с ЭД заместителя в 4-м положении нафталинового ядра на карбонильные группы. Гипсохромный сдвиг полос поглощения 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимидов (см. величины $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ для **6a** и **276** в табл. 5) можно объяснить эффективной специфической сольватацией их молекул за счет образования водородных связей в протонном растворителе, что приводит к значительной стабилизации основного состояния. Отмеченный эффект, по всей вероятности, имеет место и для аминопроизводных (**5a**, **266**), однако в силу того, что молекулы 4-амино-1,8-нафталимидов обладают более высоким дипольным моментом, доминирующим фактором, по всей вероятности, является рост полярности среды, приводящий к уменьшению энергии электронного перехода. Данный фактор доминирует и в ряду 4-метоксизамещенных (**7a**, **28a**, **286**), в случае которых из-за отсутствия кислых атомов водорода в составе ЭД заместителя в 4-м положении нафталинового ядра образование межмолекулярных водородных связей с молекулами воды не столь эффективно.

Спектр поглощения соединения **266** в водном метаноле оказался значительно уширенным (рис. 15a). Отмеченное уширение может быть объяснено агрегацией молекул **266**, вызванной повышением полярности среды при переходе от ацетонитрила к смеси MeOH – H₂O. Предположительно, агрегаты могут стабилизироваться за счет формирования

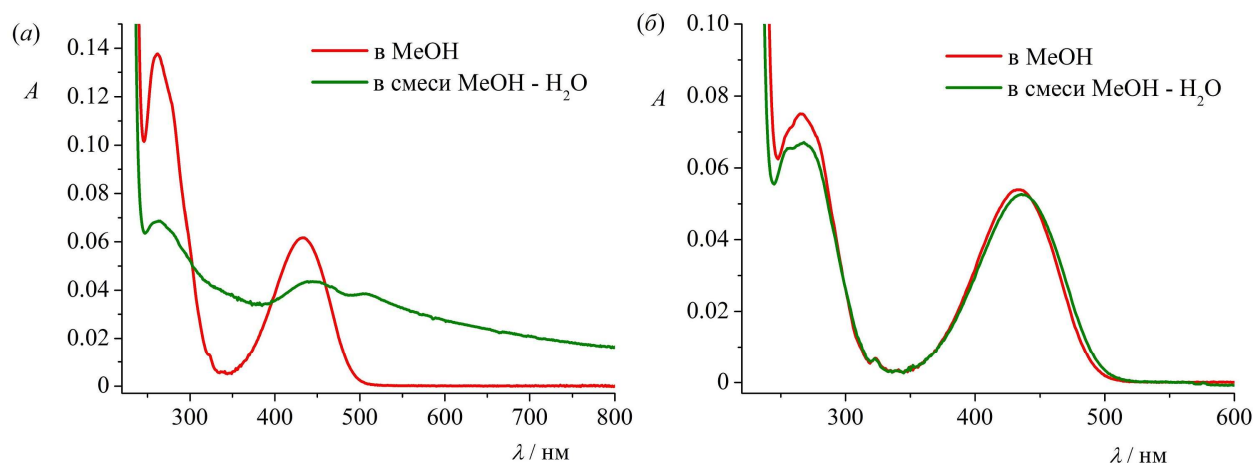


Рисунок 15. Спектры поглощения соединения **266** (a) и **5a** (б) в метаноле и в смеси метанол – вода (40 об. % MeOH), содержащей 1 об. % ДМСО. Концентрации **266** и **5a** равны 4 мкмоль/л.

водородной связи между атомами водорода аминогруппы, находящейся в 4-м положении нафталинового ядра, одной молекулы и атомами кислорода / азота макроциклического фрагмента другой молекулы. Агрегация полностью подавляется в чистом метаноле, о чем

говорит восстановление нормального вида спектральной полосы (рис. 15а), а также при замене краун-эфирного фрагмента на атом водорода с образованием *N*-фенильного производного **5а** (рис. 15б). Разрушение агрегатов **266** происходило также при протонировании атома азота макроцикла и при комплексообразовании (см. далее, рис. 19а). Для других краунсодержащих ионофоров (**276**, **28а**, **286**), для которых проводилось изучение сенсорных свойств в водном растворе, подобного искажения спектров поглощения обнаружено не было.

Перемена растворителя по-разному сказывается на интенсивности флуоресценции в ряду соединений **5а–7а** (табл. 5). В случае 4-амино-*N*-фенил-1,8-нафталимида **5а** наблюдается уменьшение $\varphi^{\text{фл}}$ в три раза от 0.55 в MeCN до 0.18 в смеси MeOH – H₂O (40 об. % MeOH). В воде $\varphi^{\text{фл}}$ соединения **5а** составляет 0.091. Такое поведение является характерной чертой многих флуорофоров ICT-типа [284–287]; как правило, оно связано с возрастанием вероятности процесса внутренней конверсии с уменьшением энергетической разницы между уровнями S_1 и S_0 в более полярном растворителе (закон энергетического интервала [288]), а также с увеличением сольватации полярного возбужденного состояния. 4-(Ацетил)амино- и 4-метокси-*N*-фенил-1,8-нафталимиды **6а** и **7а**, характеризующиеся большей энергией длинноволнового электронного перехода и меньшей полярностью молекул, демонстрируют лишь незначительное уменьшение $\varphi^{\text{фл}}$ (табл. 5).

Величины квантовых выходов флуоресценции *N*-фенильных производных **5а–7а** важны с позиции того, что они позволяют оценить предел, до которого может происходить увеличение интенсивности эмиссионного сигнала при комплексообразовании соответствующих краун-эфирных аналогов с катионами металлов в рассматриваемом растворителе. Так, например, используя представленные в табл. 5 значения $\varphi^{\text{фл}}$ в MeCN для **5а** (0.55) и **266** (0.0011), можно предположить, что в растворе ацетонитрила **266** способно увеличивать интенсивность флуоресценции в 500 раз при связывании катионов металлов за счет подавления РЕТ-взаимодействия. В действительности, такого порядка оптические эффекты и наблюдались при координации азакраун-эфирного производного 4-амино-нафталимида **5в**, не содержащего атомов серы в составе рецептора, с Mg²⁺, Ca²⁺ и H⁺ (см. раздел 3.1.2). В тоже время, в смеси вода – метанол величины $\varphi^{\text{фл}}$ **5а** и **266** составляют 0.18 и 0.015 соответственно, что позволяет предположить лишь 12-кратное разгорание флуоресценции при комплексообразовании.

Для изучения сенсорных свойств дитиакраунсодержащих производных использовались перхлораты переходных и непереходных металлов: Cu(ClO₄)₂, AgClO₄, Hg(ClO₄)₂, Pb(ClO₄)₂, Ni(ClO₄)₂, Fe(ClO₄)₂, Zn(ClO₄)₂, Cd(ClO₄)₂, Mg(ClO₄)₂, Ca(ClO₄)₂. Представленный ряд включает соли, содержащие катионы как с жесткой электронной

оболочкой (Ca^{2+} , Mg^{2+}), так и мягкие катионы (Hg^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+}). Все представленные катионы за исключением Ca^{2+} и Mg^{2+} при определенных концентрациях являются известными токсикантами, поэтому их детектирование является актуальной задачей. В частности, катион ртути (II) обладает выраженным токсическим действием на клетки человека за счет блокировки сульфгидрильных ($-\text{SH}$) групп тиоловых ферментов [289]. Главными загрязнителями окружающей среды соединениями ртути (II) являются различные промышленные производства и сжигание каменного угля. При попадании в морскую среду Hg^{2+} трансформируется микроорганизмами в катион метилртути (II) CH_3Hg^+ , форму, которая отличается высокой нейротоксичностью и способностью к биоаккумуляции [290]. Накапливаясь, в организмах промысловых рыб, «метилртуть» достигает вершины пищевой цепи, что в итоге может представлять угрозу для здоровья человека. Такие катионы как Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} содержатся в малом количестве в организме и входят в состав ферментов различного действия [291–293]. Например, известно около 300 ферментных систем, которые содержат в своем составе цинк. По содержанию Zn^{2+} можно диагностировать болезнь Альцгеймера [294].

При исследовании комплексообразования соединений **26a–28a** и **266–286** с одной стороны ставилась задача выявить катионы, присутствие которых в анализируемом растворе вызывает наибольшие спектральные изменения у данного флуороионофора, а с другой стороны – отобрать соединения, проявляющие наиболее ярко выраженный спектральный отклик на рассматриваемый катион. Для решения указанных задач проводился «скрининг» катионов, представляющий собой эксперимент, в ходе которого сопоставляют спектры поглощения и флуоресценции исследуемого соединения в присутствии определенного избытка перхлората металла. Величина избытка подбиралась экспериментально и сохранялась при переходе от одного металла к другому. В качестве растворителя сначала использовался ацетонитрил (в случае **28a** и **286**) и смесь ацетонитрил – ДМСО, содержащая 1 об. % ДМСО (в случае **26a**, **266**, **27a** и **276**). Наличие небольшого количества ДМСО в растворах **26a**, **266**, **27a** и **276** было связано с тем, что данные соединения обладают низкой растворимостью в чистом ацетонитриле (ниже 10^{-3} М), что затрудняет приготовление их концентрированных растворов, которые необходимы для проведения оптических исследований. В результате производные **26a**, **266**, **27a** и **276** растворяли в ДМСО. Полученные растворы с концентрацией $\sim 10^{-3}$ М перед регистрацией спектра разбавляли в 100 раз ацетонитрилом.

Характер катионоиндуцированных изменений в абсорбционных и эмиссионных спектрах **26a–28a** и **266–286**, как и следовало ожидать, оказался аналогичным наблюдаемому для соответствующих производных нафталимида, содержащих остаток

бензо-15-краун-5- и аза-15-краун-5-эфира **5б–7б** и **5в–7в**. Добавление катионов металлов в растворы не приводило к значительному изменению положения и интенсивности длинноволновых полос в спектрах поглощения, но в некоторых случаях сопровождалось разгоранием флуоресценции, связанным с ингибированием РЕТ-взаимодействия между флуорофором и рецептором при комплексообразовании. В качестве примера на рис. 16 приведены изменения в спектрах поглощения и флуоресценции соединения **27а** в ацетонитриле при добавлении десяти эквивалентов катионов меди, ртути и серебра.

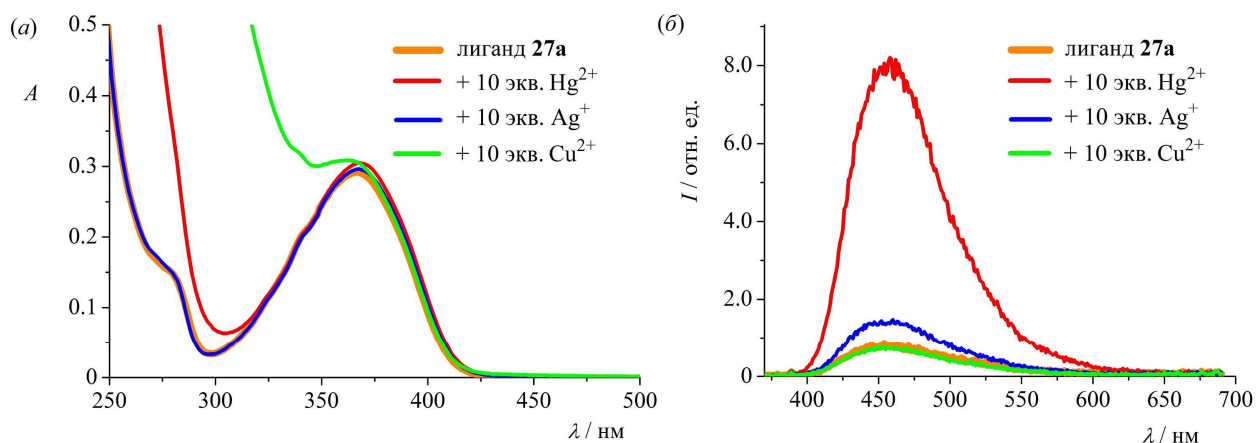


Рисунок 16. Изменения в спектрах поглощения (а) и флуоресценции (б) соединения **27а** (20 мкмоль/л), обусловленные добавлением в его раствор в смеси ацетонитрил – ДМСО (1 об. % ДМСО) перхлоратов ртути (II), серебра (I) и меди (II). Длина волны возбуждения 350 нм.

Количественно спектральный отклик соединений **26а–28а** и **26б–28б** на присутствие того или иного иона металла в растворе был охарактеризован с помощью степени разгорания флуоресценции *FE* (англ. Fluorescence Enhancement). Величина *FE* рассчитывалась как отношение интенсивности флуоресценции раствора лиганда в точке максимума $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ после добавления рассматриваемого катиона металла к интенсивности до добавления на той же длине волны. Значения *FE*, полученные при добавлении десяти эквивалентов перхлоратов различных металлов, представлены в табл. 6. Как показывают приведенные данные, в случае 4-аминопроизводного нафталимида **26а**, содержащего фрагмент бензодитиакраун-эфира, разгорания флуоресценции не наблюдалось, что находится в полном соответствии с рассмотренными в разделе 3.1.2 закономерностями. Бензокраунсодержащий ацетамид **27а** демонстрировал разгорание флуоресценции в 10 раз с катионами ртути и в меньшей степени серебра (в 1.8 раза). Комплексообразование азадитиакраун-эфирных производных 4-амино- и 4-(ацетил)аминонафталимида **26б** и **27б** протекало с наибольшей селективностью по отношению к катионам ртути (II). При этом интенсивность эмиссионного сигнала в спектре возрастала более, чем на два порядка. Заметное разгорание флуоресценции лигандов **26б** и **27б** происходило при добавлении

перхлоратов меди и серебра, что обусловлено способностью катионов данных металлов образовывать прочные координационные связи с аммиаком и органическими аминами. Интересно отметить, что в отсутствие добавки ДМСО в растворе (см. данные *FE* для **28a** и **28б** в табл. 6) наблюдалась менее узкая селективность комплексообразования: азадиакраун-эфирное производное **28б** обладало значительным флуоресцентным откликом на катионы Pb^{2+} и Fe^{2+} (помимо Hg^{2+} , Ag^+ и Cu^{2+}), а бензокраунсодержащий 4-метоксинафталимид **28a** демонстрировал относительно большое разгорание флуоресценции в присутствии Cu^{2+} и Pb^{2+} (помимо Hg^{2+}). Данное наблюдение указывает на то, что ДМСО выступает как конкурентный лиганд по отношению к краун-эфирному рецептору, а его присутствие снижает стабильность образующихся комплексов исследуемых соединений с катионами металлов. Для проверки этого предположения были проведены дополнительные исследования на примере производного **5в** (схема 1, раздел 3.1.1). Как показала обработка данных спектрофлуориметрического титрования раствора **5в** в ацетонитриле, содержащем 0.2 об. % ДМСО, перхлоратом кальция, десятичный логарифм константы устойчивости $(\mathbf{5в}) \cdot \text{Ca}^{2+}$ ($\lg K$) составляет 2.78 ± 0.01 . Найденное значение $\lg K$ существенно ниже значения, полученного из проведенного ранее эксперимента (4.94 ± 0.02), в котором в качестве растворителя использовался чистый ацетонитрил (см. табл. 1, раздел 3.1.2).

Таблица 6. Степень разгорания флуоресценции (*FE*) соединений **26a–28a** и **26б–28б** в ацетонитриле^а и в смеси ацетонитрил – ДМСО (1 об. % ДМСО)^б при добавлении 10 экв. перхлоратов различных металлов.

Соединение	<i>FE</i>									
	Hg^{2+}	Ag^+	Cu^{2+}	Zn^{2+}	Pb^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cd^{2+}	Ni^{2+}	Fe^{2+}
26a	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
26б	327.4	86.7	49.4	2.1	1.9	1.2	1.4	1.2	1.1	3.8
27a	10.0	1.8	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9
27б	860.1	52.5	19.5	1.3	1.2	1.1	1.1	1.2	1.0	3.9
28a	22.2	1.2	5.1	1.0	45.2	1.0	1.0	2.5	1.0	1.3
28б	511.0	11.7	84.2	10.7	415.2	1.7	1.0	29.4	1.0	247.7

^аВ случае **28a** и **28б**. Концентрация соединений в растворе 6.4 мкмоль/л.

^бВ случае **26a**, **26б**, **27a** и **27б**. Концентрация соединений в растворе 20.0 мкмоль/л.

Представленные в табл. 6 данные позволяют видеть, что наиболее ярко сенсорные свойства у соединений **26б–28б**, **27a** и **28a** выражены по отношению к катионам Hg^{2+} и Ag^+ . При этом при одинаковом избытке $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ и AgClO_4 (10 эквивалентов) азадиакраун-эфирные производные **26б–28б** демонстрируют гораздо большую степень разгорания флуоресценции по сравнению с бензодиадиакраунсодержащими флуороионофорами **27a** и **28a**. В то время как значения *FE* для **26б–28б** при добавлении Hg^{2+} (327.4 – 860.1) достаточно близки к отношению квантовых выходов соответствующих *N*-фенильных

производных и их краун-эфирных аналогов (500 – 1286, см. $\varphi^{\text{фл}}$ в ацетонитриле для **5а–7а** и **266–286**, табл. 5), в случае **27а** и **28а** наблюдается не столь значительное увеличение интенсивности флуоресценции (FE равны 10.0 и 22.2) по сравнению с ожидаемым (FE , рассчитанные через отношение квантовых выходов составляют 150 и 567). Такое поведение нафталимидов **27а** и **28а** можно объяснить меньшей устойчивостью их комплексов с катионом Hg^{2+} и / или неполным подавлением РЕТ-процесса при комплексообразовании. Последнее предположение становится понятным, если принять во внимание тот факт, что атомы кислорода макроциклического рецептора, связанные с бензольным ядром, в соединениях **27а** и **28а** обладают меньшей основностью по сравнению с атомом азота азадитиакраун-эфирной группы в **266–286**. Это делает возможной координацию Hg^{2+} в случае **27а** и **28а** преимущественно по атомам серы рецепторного фрагмента, в результате чего электронодонорный характер N -арильного заместителя понижается в меньшей степени. С учетом сказанного бензодитиакраунсодержащие производные далее не рассматривались в качестве основы для создания сенсорных устройств. Исследование комплексообразования в водном растворе было проведено для **266–286**, содержащих остаток N -фенилазадитиа-15-краун-5-эфира.

Общей проблемой, которая возникает при разработке флуоресцентных хемосенсоров для анализа ионов тяжелых и переходных металлов в водной среде, является гидролиз солей по катиону, приводящий к закислению раствора и снижению связывающей способности рецепторного фрагмента. Кроме того, очевидно, что в случае соединений с азкараун-эфирной группой регистрируемый аналитический сигнал, разгорание флуоресценции за счет подавления РЕТ-процесса, будет одним и тем же как при протонировании рецептора, так и при его координации с ионом металла. По этой причине предварительно было проанализировано влияние рН на оптические характеристики исследуемых соединений.

Для приготовления растворов с рН в интервале 2.0 – 12.0 использовалась фосфат-цитратная буферная система [295], раствор с рН 1.0 получали подкислением образца соляной кислотой. На рис. 17 приведена зависимость интенсивности флуоресценции соединения **276** на длине волны 475 нм (I_{475}) от рН среды. Величина I_{475} практически не изменяется при понижении рН от 12.0 к 6.0. Начиная с рН 6.0 до 4.0 происходит увеличение I_{475} приблизительно в 2.5 раза, после чего при дальнейшем понижении рН наблюдается резкий рост интенсивности эмиссионной полосы. Представленные наблюдения позволяют сделать вывод, что азадитиакраун-эфирный рецептор в 4-(ацетил)аминопроизводном **276** (а также, принимая во внимание отсутствие сопряжения между N -арильным фрагментом и нафталимидным ядром, в 4-амино- и 4-метоксипроизводных **266** и **286**) подвергается

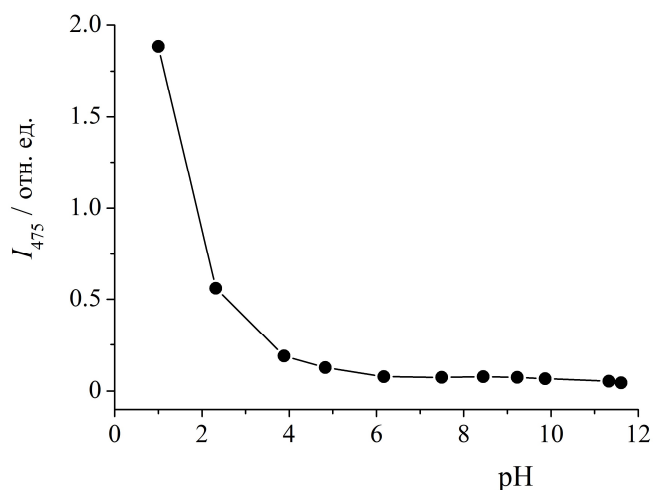


Рисунок 17. Зависимость интенсивности флуоресценции на длине волны 475 нм (I_{475}) соединения **276** (5 мкмоль/л) от pH в фосфат-цитратном буфере (6.7 ммоль/л). Растворитель – смесь MeOH – H₂O (40 об. % MeOH). Длина волны возбуждения 375 нм.

заметному протонированию при значениях pH ниже 4.0. Следовательно, соединения **276–286** могут использоваться в качестве флуоресцентных PET-хемосенсоров на катионы металлов в условиях, когда pH составляет 4.0 и более. Таким образом, для исследований комплексообразования азадитиакраунсодержащих производных **266–286** были выбраны ацетатные буферные растворы с pH 4.7, 6.0 и HEPES-буфер с pH 7.3 (большие значения pH не рассматривались, поскольку в щелочной среде катионы тяжелых и переходных металлов образуют гидроксиды и анионные гидроксокомплексы, что существенно снижает эффективность комплексообразования).

В кислой среде исследуемые соединения проявляли селективный флуоресцентный отклик на катионы ртути (II) и в меньшей степени на катионы серебра. Так, добавление 1 эквивалента Hg²⁺ в раствор 4-(ацетил)-амино-1,8-нафталимида **276** при pH 6.0 в воде вызывало шестидесятикратное увеличение интенсивности эмиссионной полосы, а в присутствии такого же количества Ag⁺ степень разгорания флуоресценции составила 12.8 (рис. 18а). В случае катионов Cu²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Pb²⁺, Cd²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺ изменения были незначительными. Высокая селективность связывания Hg²⁺ также была продемонстрирована на примере аминопроизводного **266** при pH 4.7 в смеси вода – метанол (40 об. % MeOH), однако в этом случае переключение флуоресцентного сигнала оказалось менее контрастным: для раствора, содержащего 2 мкмоль/л Hg(ClO₄)₂ и 2 мкмоль/л **266**, величина FE оказалась равной 8.1.

В ходе работы также было исследована возможность детектирования Hg²⁺ в присутствии различных конкурентных ионов. В типичном эксперименте спектр испускания записывали до и после добавления 5 эквивалентов Cu²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Pb²⁺, Cd²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺ и Ag⁺ в раствор, содержащий тестируемый хемосенсор и 1 эквивалент Hg²⁺. Как видно

из представленных на рис. 18а данных для соединения **276**, все катионы за исключением Ag^+ не вызывают существенного снижения аналитического сигнала. По всей вероятности, **276** с Ag^+ образует достаточно устойчивый комплекс, однако интенсивность его флуоресценции ниже по сравнению с комплексом **276** с Hg^{2+} .

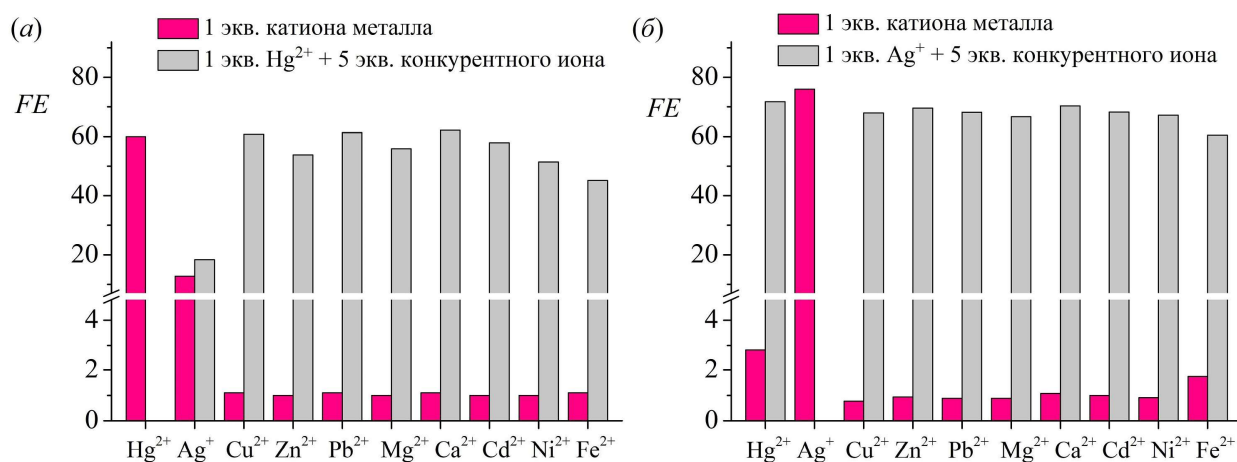


Рисунок 18. Степень разгорания флуоресценции (FE) соединения **276** (а) и **286** (б) в воде в присутствии перхлоратов различных металлов при (а) рН 6.0 (ацетатный буфер, 0.05 моль/л) и (б) рН 7.3 (HEPES-буфер, 0.01 моль/л). Концентрации **276** и **286** равны 5 мкмоль/л. Длина волны возбуждения 365 нм (а) и 375 нм (б).

При переходе к нейтральной среде профиль селективности комплексообразования изменялся. Исследования, проведенные для 4-метокси-1,8-нафталимида **286** в HEPES-буфере при рН 7.3, показали, что в указанных условиях наблюдается значительное разгорание флуоресценции в присутствии 1 эквивалента Ag^+ ($FE = 76.0$), в то время как добавление $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ вызывает меньший спектральный эффект ($FE = 2.8$, рис. 18б). По-видимому, в нейтральном водном растворе эффективность комплексообразования с катионами ртути (II) снижается вследствие практически полного гидролиза $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, приводящего к образованию $\text{Hg}(\text{OH})_2$ [296]. В свою очередь соли серебра в гораздо меньшей степени подвергаются гидролизу по катиону. Подобная избирательность связывания Ag^+ азадитиа-15-краун-5-эфирным рецептором в 50%-ном водном этаноле при рН 7.2 известна в литературе [297].

Комплексообразование соединений **266–286** с катионами Hg^{2+} и Ag^+ в водном растворе было исследовано более подробно. Было проведено спектрофлуориметрическое титрование лигандов перхлоратами указанных металлов. По полученным данным были рассчитаны константы устойчивости образующихся комплексов. Во всех случаях спектральные изменения, происходящие при добавлении соли металла в раствор, соответствовали образованию комплексов состава металл – лиганд 1:1, что также подтверждалось с помощью метода изомолярных серий Остромысленского – Жоба [298]: зависимость разности интенсивностей флуоресценции раствора лиганда до и после

добавления катиона металла от мольной доли катиона (χ) в его смеси с лигандом имела максимум при $\chi = 0.5$. Значения констант устойчивости и условия, в которых проводилось их определение, представлены в табл. 7. На рис. 19 в качестве примера приведены изменения в спектрах поглощения и флуоресценции водно-метанольного раствора соединения **266** (40 об. % MeOH), вызванные постепенным добавлением перхлората ртути (II) при pH 4.7, а также график Жоба, подтверждающий состав комплекса.

Таблица 7. Константы устойчивости (K) комплексов состава металл – лиганд 1:1 азадитиакраунсодержащих производных нафталимида **266–286** с Hg^{2+} и Ag^+ и пределы обнаружения ($C_{\text{ПО}}$) ионов.

Лиганд (концентрация)	266 (2.0 мкМ)	276 (2.5 мкМ)	286 (5.0 мкМ)
Определяемый катион	Hg^{2+}	Hg^{2+}	Ag^+
Растворитель	MeOH (40 об. %) – H_2O	H_2O	H_2O
pH / Буферная система	4.7 / Ацетатная, 5 мМ	6.0 / Ацетатная, 50 мМ	7.3 / HEPES, 10 мМ
$\lg K^a$	5.74 ± 0.01	6.51 ± 0.03	6.39 ± 0.07
$C_{\text{ПО}}$	25 нМ	28 нМ	0.38 мкМ

^aКонстанта устойчивости комплекса K имеет размерность M^{-1} .

Зависимость интенсивности флуоресценции сенсора **266** на длине волны 550 нм обнаруживала хорошую линейную корреляцию (корреляционный коэффициент 0.96) с концентрацией Hg^{2+} в интервале 0.1 – 1.2 мкмоль/л (рис. 19в). По тангенсу угла наклона r представленной калибровочной прямой (рис. 19в) и стандартному отклонению аналитического сигнала s (интенсивности флуоресценции при 550 нм) в соответствии с уравнением (3) [299] было найдено, что значение предела обнаружения ($C_{\text{ПО}}$) катионов Hg^{2+} с использованием сенсора **266** в заданных условиях составляет 25 нмоль/л. Аналогичным образом были найдены значения $C_{\text{ПО}}$ катионов Hg^{2+} и Ag^+ с использованием **276** и **286**, которые составили 28 нмоль/л и 0.38 мкмоль/л соответственно (табл. 7). Полученные значения близки к значениям ПДК ртути (30 нмоль/л [300]) и серебра (0.1 мг/л или 0.93 мкмоль/л [301]) в питьевой воде.

$$C_{\text{ПО}} = \frac{3s}{r} \quad (3)$$

Таким образом, изучение сенсорных свойств дитиакраунсодержащих производных нафталимида показало, что соединения **266–286** с N -фенилазадитиакраун-эфирной группой могут выступать в качестве селективных РЕТ-хемосенсоров на катионы Hg^{2+} и Ag^+ в водном растворе на уровне их ПДК. В кислой среде (pH 4.7, 6.0) наибольшая чувствительность наблюдается по отношению к катионам ртути (II), при этом присутствие

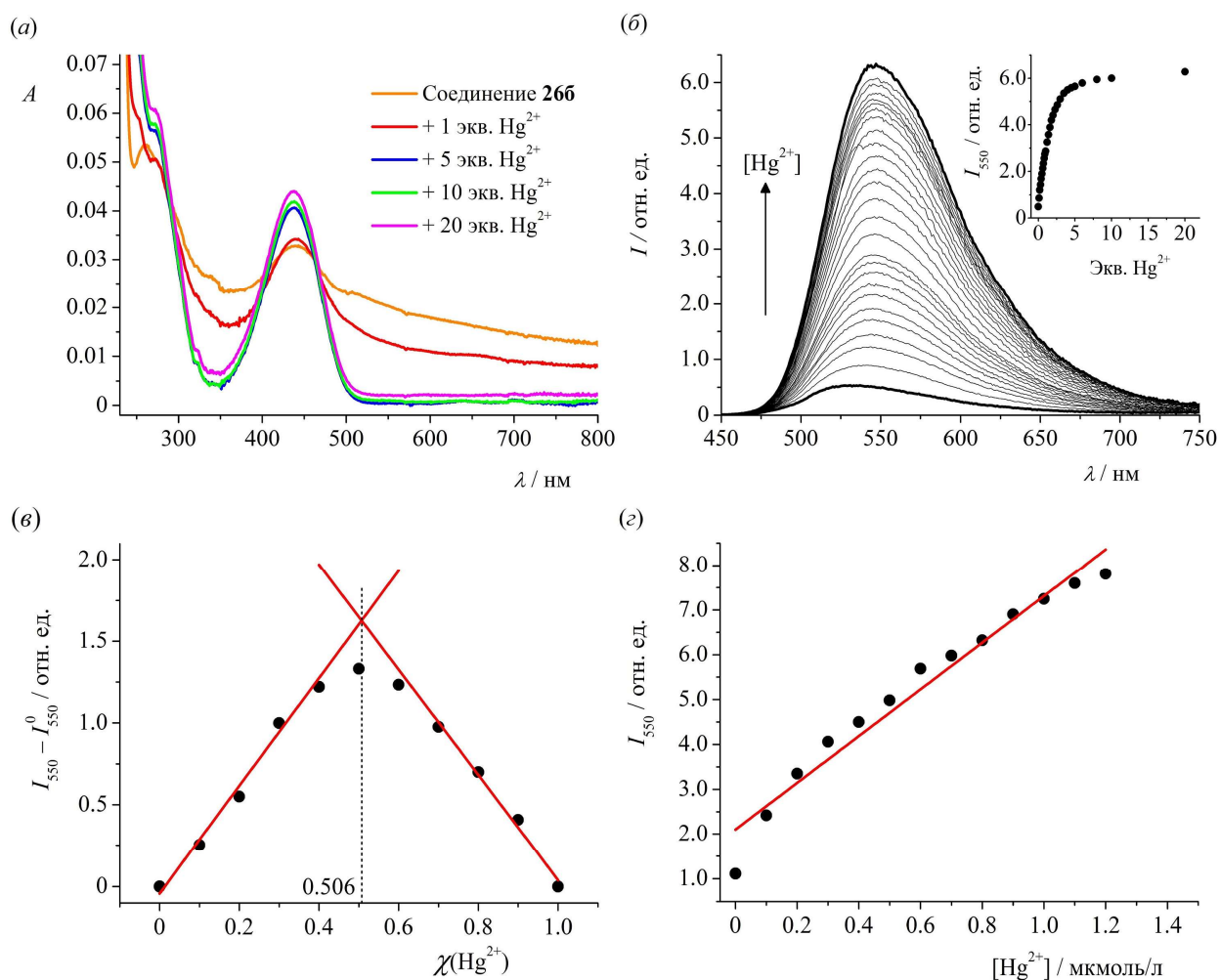


Рисунок 19. Изменения в спектре поглощения (а) и флуоресценции (б) раствора соединения **266** (2.0 мкмоль/л), происходящие при добавлении $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, график Жоба (в), показывающий зависимость разности интенсивностей флуоресценции на длине волны 550 нм до (I_{550}^0) и после (I_{550}) добавления Hg^{2+} от мольной доли Hg^{2+} χ равной $[\text{Hg}^{2+}] / ([\text{Hg}^{2+}] + [\text{266}])$ при постоянном значении суммы $[\text{Hg}^{2+}] + [\text{266}]$ (2 мкмоль/л), и зависимость интенсивности флуоресценции на длине волны 550 нм (I_{550}) от концентрации Hg^{2+} (г). Растворитель – смесь $\text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$ (40 об. % MeOH), pH 4.7 (ацетатный буфер, 5 ммоль/л). Длина волны возбуждения 420 нм. Точки на рисунках (в) и (г) соответствуют экспериментальным данным, прямые – линейной аппроксимации методом наименьших квадратов. Для построения корреляционных прямых на рисунке (в) использовались первые четыре ($\chi = 0, 0.1, 0.2$ и 0.3 , корреляционный коэффициент 0.97) и последние четыре ($\chi = 0.7, 0.8, 0.9$ и 1 , корреляционный коэффициент 0.99) точки. Верхняя вставка на верхней правой части рисунка (б) показывает зависимость интенсивности флуоресценции на длине волны 550 нм (I_{550}) от добавленного количества эквивалентов Hg^{2+} .

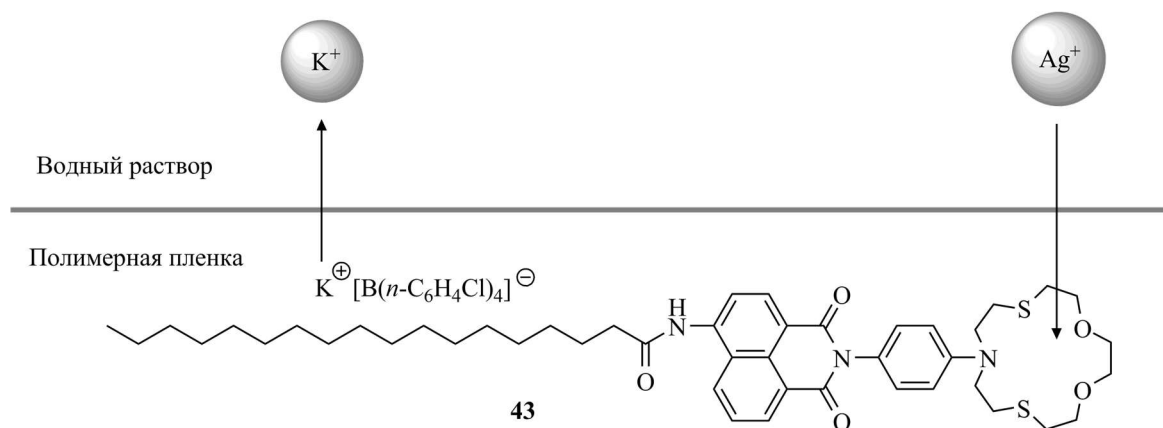
Ag^+ мешает определению Hg^{2+} . В нейтральном буферном растворе с pH 7.3 создаются подходящие условия для детектирования катионов серебра. Среди азакраунсодержащих флуороионофоров **266–286** 4-амино-1,8-нафталимид **266** при комплексообразовании с Hg^{2+} в демонстрировал наименьшую степень разгорания флуоресценции, что связано с низкой эффективностью излучательной дезактивации 4-аминонафталимидного хромофора в полярных протонных растворителях.

3.1.5. Флуоресцентные гетерогенные хемосенсоры на основе дитиакраунсодержащих производных 1,8-нафталимида

Все многообразие известных на сегодняшний день оптических хемосенсоров условно может быть разделено на два вида, к первому из которых относятся молекулярные сенсоры [302,303], а ко второму – гетерогенные сенсорные материалы, в которых флуороионофорный компонент либо вводится в состав полимерной матрицы [304–308], либо иммобилизуется на поверхности органических или неорганических субстратов путем образования ковалентной связи, адсорбции или формирования пленок Ленгмюра – Блоджетт [75,309–311]. До настоящего времени внимание большинства исследователей было сфокусировано в большей степени на молекулярных сенсорах, способных к детектированию анализируемого вещества в растворе, чем на подобных гетерогенных сенсорных материалах. Введение флуороионофорных групп в состав полимерной матрицы представляется перспективным с практической точки зрения, поскольку позволяет избежать загрязнения исследуемого раствора токсичными реагентами [312], создает условия для проведения анализа водных растворов без специальной химической модификации структуры ион-активного соединения, необходимой для придания ему растворимости, позволяет избежать снижения интенсивности флуоресценции, характерного для многих органических люминофоров в водной и водно-органической среде [313], а также отвечает современным требованиям миниатюризации и автоматизации анализа [241,314]. Большие преимущества флуоресцентные гетерогенные сенсоры имеют для создания матриц сенсорных элементов с перекрестной чувствительностью, работающих по принципу «электронный нос» и «электронный язык» [315–317].

Для получения полимерного сенсорного материала на основе пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ) использовалось производное 4-(ацил)амино-1,8-нафталимида **43** (схема 9). Как было показано в разделе 3.1.4 на примере близких по структуре соединений **266–286** (схема 6, раздел 3.1.3), присутствие азадитиа-15-краун-5-эфирного рецептора в составе *N*-арильного фрагмента при имидном атоме азота обеспечивает наличие свойств флуоресцентного сенсора, демонстрирующего разгорание флуоресценции при образовании комплексов с катионами Hg^{2+} и Ag^{+} в водном растворе. С другой стороны, структура флуороионофора **43** включает липофильный фрагмент – остаток стеариновой кислоты, присутствие которого увеличивает растворимость в полимерной матрице и препятствует переходу сенсора из композита в водный раствор. Соединение **43** было получено ацилированием 4-аминопроизводного нафталимида **266** хлорангидридом стеариновой кислоты $n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}\text{COCl}$ в среде безводного пиридина. Ангидрид $n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}\text{COCl}$ синтезировали обработкой стеариновой кислоты тионилхлоридом (см. Экспериментальную часть).

Схема 9



В состав полимерного композиционного материала помимо флуороионофора **43** входили следующие компоненты: поливинилхлорид (ПВХ), пластификатор (диоктиловый эфир себациновой кислоты $C_8H_{16}OOC(CH_2)_8COOC_8H_{16}$) и тетра(*para*-хлорфенил)борат калия ($K[B(n-C_6H_4Cl)_4]$). Тетра(*para*-хлорфенил)борат калия, входящий в состав сенсорной мембраны, является добавкой, обеспечивающей экстракцию катионов из водного раствора в пленку по ионообменному механизму (схема 9). При связывании катиона органическим комплексом полимерный материал приобретает положительный заряд, что тормозит дальнейшее протекание процесса экстракции. При наличии указанной добавки возникающий положительный заряд уменьшается за счет противотока ионов калия из полимерной пленки в раствор, при этом гидрофобный тетра(*para*-хлорфенил)боратный анион прочно удерживается в органической фазе. Следует отметить, что для получения полимерных сенсорных мембран оказалось пригодно только соединение **43**, которое за счет протяженного липофильного заместителя обладало хорошей растворимостью в полимерной среде и в отличие от 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида **276** не вымывалось из пленки в водный раствор.

Получение пластифицированных поливинилхлоридных сенсорных мембран сводится к нанесению раствора всех компонентов мембраны в легколетучем органическом растворителе (тетрагидрофуране) на поверхность инертной подложки и последующем испарении растворителя (см. методику в экспериментальной части). В качестве инертной подложки нами использовались полиэстеровые прозрачные пленки размером 35 мм × 11 мм × 0.1 мм, обладающие высокой адгезией к поливинилхлоридным слоям, сформированным на их поверхности. Достоинством такого метода является простота, быстрое получение мембран, небольшой расход компонентов и возможность быстро менять композицию сенсорного материала. Предположительно, полученный композит представляет собой полимерную сетку, построенную из молекул ПВХ, внутри которой содержится раствор

флуороионофора в пластификаторе. Концентрация молекул **43** в композите составляет около 10^{-3} М.

При выдерживании сенсорного материала на основе производного **43** в водном растворе AgClO_4 в течение 30 мин происходило разгорание флуоресценции (рис. 20). Видимые изменения наблюдались вплоть до концентрации катионов в растворе 10^{-5} М. В случае катионов Hg^{2+} , неожиданно, аналогичная обработка не приводила к появлению флуоресценции. Последнее обстоятельство, вероятно, связано с гидролизом перхлората ртути (II) в воде, приводящим к образованию $\text{Hg}(\text{OH})_2$, для которого ион-обменный механизм экстракции не реализуется, а эффективность комплексообразования с лигандом существенно ниже по сравнению с Hg^{2+} и $\text{Hg}(\text{OH})^+$. Далее нами было проведено более детальное изучение флуоресцентного отклика мембраны на присутствие катионов Ag^+ и оптимизация условий их детектирования.

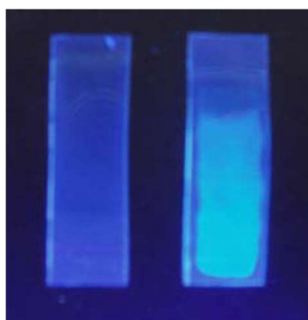


Рисунок 20. Фотография сенсорных пленок на основе соединения **43**, сделанная в свете УФ лампы. Слева – чистый образец, справа – пленка, обработанная в течение 30 мин 10^{-2} М водным раствором AgClO_4 .

В качестве среды для изучения оптического отклика сенсорной мембраны был выбран ацетатный буферный раствор с рН 6.0 (1 ммоль/л, приготовлен смешиванием растворов AcOH и AcONa). Было найдено, что выдерживание пленки в растворе с данным рН, не вызывает заметного изменения спектра флуоресценции (рис. 21а). Следует сказать, что в более кислой среде при рН 4.8 (ацетатный буфер, 1 ммоль/л) наблюдалось заметное разгорание флуоресценции пленки, обусловленное протонированием лиганда **43** (рис. 21б). Сложный вид спектра флуоресценции, имеющего несколько максимумов, связан с флуоресценцией самой подложки, на которую наносилась сенсорная мембрана (рис. 21в).

На рис. 21г представлены изменения в спектре флуоресценции сенсорной пленки, происходящие при ее выдерживании в водном растворе перхлората серебра с концентрацией $10.0 \cdot \mu\text{M}$ при рН 6.0 в течение 17 минут. На длине волны 485 нм интенсивность эмиссионного сигнала в спектре увеличивалась в 2.4 раза. Для определения оптимального времени выдержки мембраны в анализируемом растворе нами были измерены кинетики роста интенсивности флуоресценции при различной концентрации

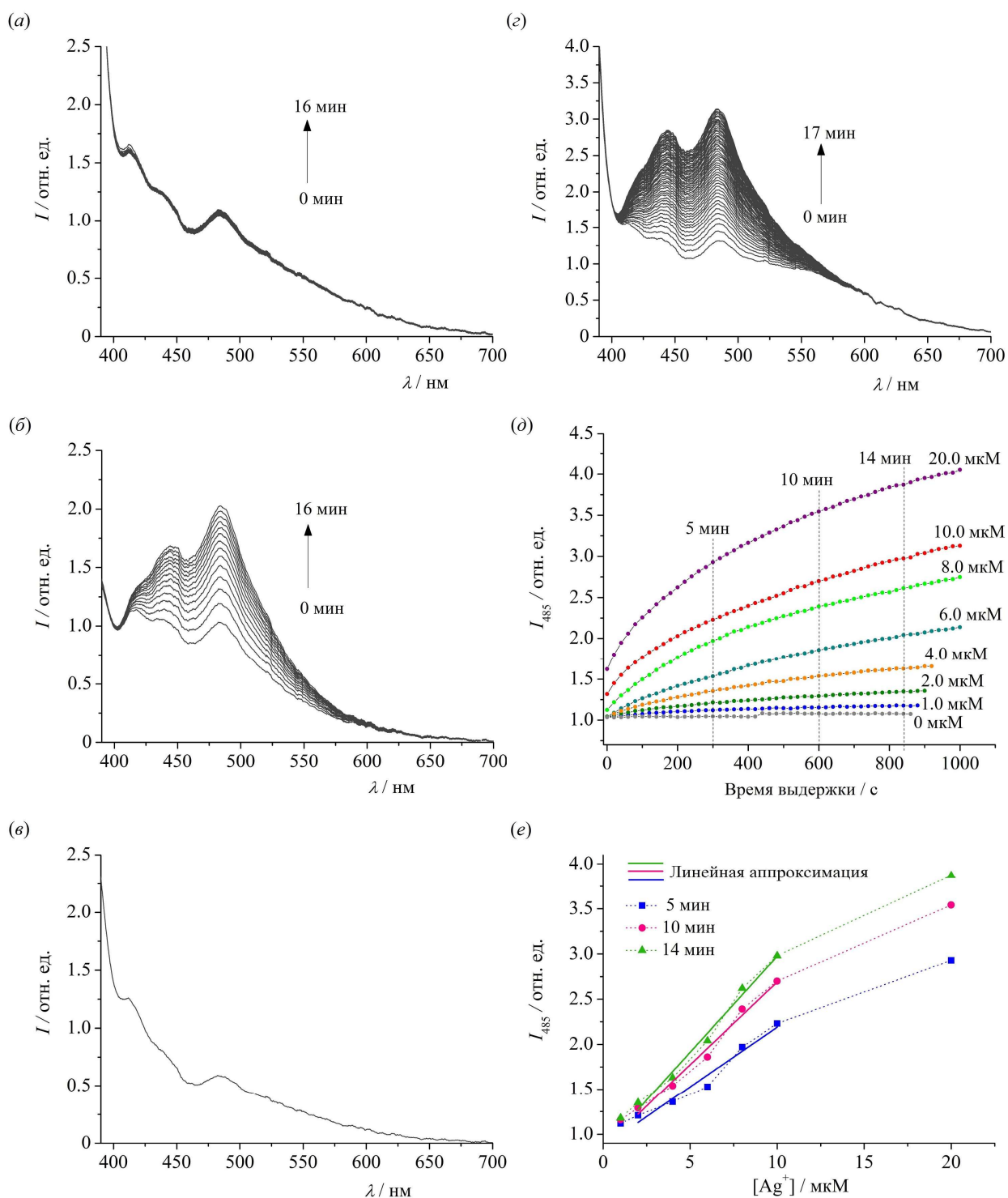


Рисунок 21. Сенсорные свойства полимерной пленки на основе соединения **43**. Изменения в спектре флуоресценции пленки, модифицированной **43**, происходящие при ее выдерживании в ацетатном буферном растворе (1 ммоль/л) с рН 6.0 (*а,з*) и с рН 4.8 (*б*) в отсутствие (*а,б*) и в присутствии (*з*) AgClO_4 (10.0 мкмоль/л). Спектр флуоресценции мембраны, не содержащей **43**, записанный после выдержки в ацетатном буферном растворе (1 ммоль/л, рН 6.0) в течение 16 мин (*в*). Зависимость интенсивности флуоресценции мембраны на основе **43** при 485 нм (I_{485}) от времени при различных концентрациях AgClO_4 (*д*) и от концентрации AgClO_4 при различных временах выдержки пленки в растворе (*е*). Сплошные прямые соответствуют линейной аппроксимации методом наименьших квадратов. Корреляционные коэффициенты составляют 0.949, 0.980 и 0.983 для времен 5, 10 и 14 минут соответственно. Длина волны возбуждения 365 нм.

катионов серебра (рис. 21d). Как и следовало ожидать, с увеличением концентрации Ag^+ изменения были более контрастными, особенно в начальные моменты времени. Тем не менее, экстракция Ag^+ в пленку не завершалась полностью по истечении даже 14–17 минут, о чем говорит отсутствие плато у кинетических кривых. Нами было проведено сравнение трех времен выдержки: 5 мин, 10 мин и 14 мин (большие времена не рассматривались, поскольку длительный отклик неудобен при практическом использовании сенсорного материала). Во всех трех случаях была отмечена хорошая линейная корреляция интенсивности сигнала с концентрацией аналита в диапазоне 2.0 – 10.0 мкмоль/л (рис. 21e). По тангенсам углов наклона построенных прямых (r) и величине стандартного отклонения аналитического сигнала (s) в соответствии с уравнением (3) были рассчитаны пределы обнаружения катионов серебра, которые для времен выдержки 5, 10 и 14 минут составили 3.4, 2.5 и 2.1 мкмоль/л соответственно. Выдерживание пленки в анализируемом растворе в течение 14 минут является оптимальным при детектировании ионов Ag^+ . Найденный в указанных условиях предел обнаружения достаточно близок к уровню ПДК катионов Ag^+ в питьевой воде (0.1 мг/л или 0.93 мкмоль/л) [301].

В результате проведенной работы нами был предложен оригинальный сенсорный материал на основе азакраун-содержащего производного нафталимида **43** и оптимизирована методика его изготовления. Изучение катионозависимых флуоресцентных свойств материала показало, что он способен детектировать ионы серебра в водном растворе при низкой концентрации. Для практического использования оптимальным является слабокислый уровень pH анализируемого раствора (около 6.0), а также четырнадцатиминутная выдержка мембраны в нем, предшествующая записи спектра. Приведенные данные указывают на перспективность полученного композита с точки зрения разработки сенсорных устройств для проведения мониторинга объектов окружающей среды и биологических систем.

Как отмечалось в начале данного раздела, еще одним способом создания гетерогенных флуоресцентных хесосенсоров является иммобилизация флуорофора на поверхности твердой подложки с использованием с использованием технологии Ленгмюра-Блоджетт. В основе данного подхода лежит формирование молекулярных слоев на границе раздела вода – воздух с точно контролируемой толщиной (вплоть до образования мономолекулярного слоя) и направленной ориентацией молекул в пространстве. В отношении разработки элементов сенсорных устройств это с одной стороны позволяет существенно снизить расход используемого флуороионофора, а с другой – создает дополнительные возможности для модуляции спектрального отклика, поскольку оптические характеристики компонентов слоя оказываются в значительной степени

чувствительными к изменениям в его супрамолекулярной организации, которые могут происходить в результате внешних воздействий на систему (например, при растяжении или сжатии слоя).

Для получения монослоев использовалось производное 4-(ацил)амино-1,8-нафталимида **43**, содержащие фрагмент стеариновой кислоты. Дифильный характер молекул **43**, заключающийся в наличии гидрофобного стеарилового остатка в сочетании с полярной флуороионофорной группировкой, обуславливает его способность к единообразной ориентации относительно границы раздела вода / воздух в процессе образования монослоя. В результате такой ориентации молекулы располагаются гидрофобными «хвостами» вверх относительно поверхности водной субфазы.

Первоначально была исследована возможность формирования стабильных монослоев Ленгмюра краунсодержащего флуороионофора **43** на поверхности воды. На рис. 22 показаны изотермы сжатия монослоя, сформированного на деионизированной воде, при нанесении 40 мкл и 100 мкл раствора **43** в хлороформе. По-видимому, во втором случае уже

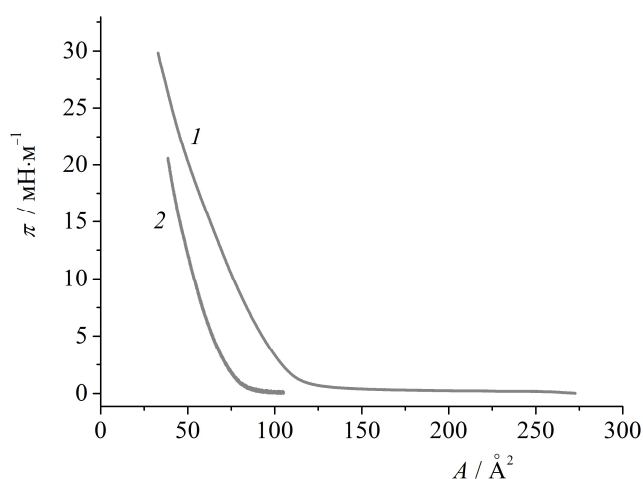
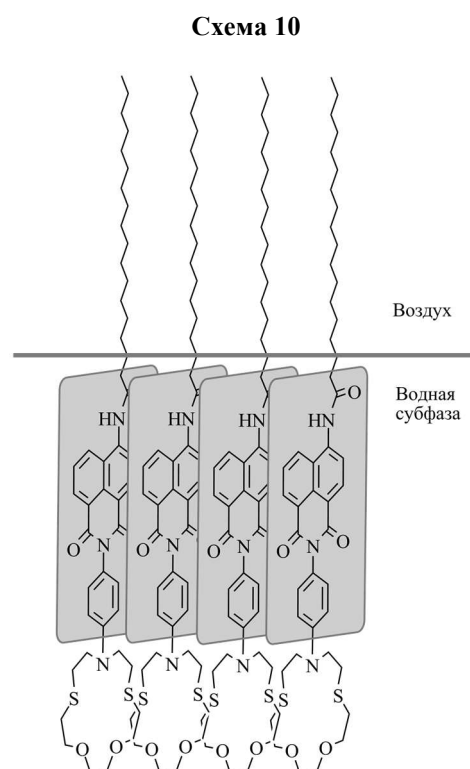


Рисунок 22. Изотермы сжатия монослоя соединения **43** на водной субфазе, показывающие зависимость поверхностного давления (π) от площади, приходящейся на одну молекулу (A). Наносимый объем формирующего монослой раствора **43** в хлороформе (0.37 ммоль/л) равен 40 мкл (1) и 100 мкл (2) для ванны площадью 243 см².



при растекании монослоя по поверхности водной субфазы имеет место агрегация молекул флуорофора, приводящая к существенному снижению его молекулярной площади. Полученные результаты позволили выбрать условия нанесения формирующего раствора (40 мкл раствора флуорофора с концентрацией 0.37 ммоль/л для ванны площадью 243 см²), обеспечивающие формирование истинного монослоя флуорофора, что было необходимо для дальнейших экспериментов. Воспроизводимость изотерм, полученных при варьирова-

нии концентрации и количества формирующего раствора, свидетельствует о полном растекании компонентов раствора по поверхности субфазы и формировании в рассматриваемых условиях истинного монослоя. Высокие значения давления разрушения и относительно большая предельная площадь монослоев свидетельствуют об упорядоченности этих планарных систем.

В спектрах поглощения **43** при двумерном сжатии наблюдали постепенное гипсохромное смещение длинноволновой полосы в область примерно 350 – 355 нм (рис. 23а), что можно объяснить образованием Н-агрегатов, характеризующихся расположением молекул по типу «голова к голове» (схема 10) [318]. Агрегация начинается

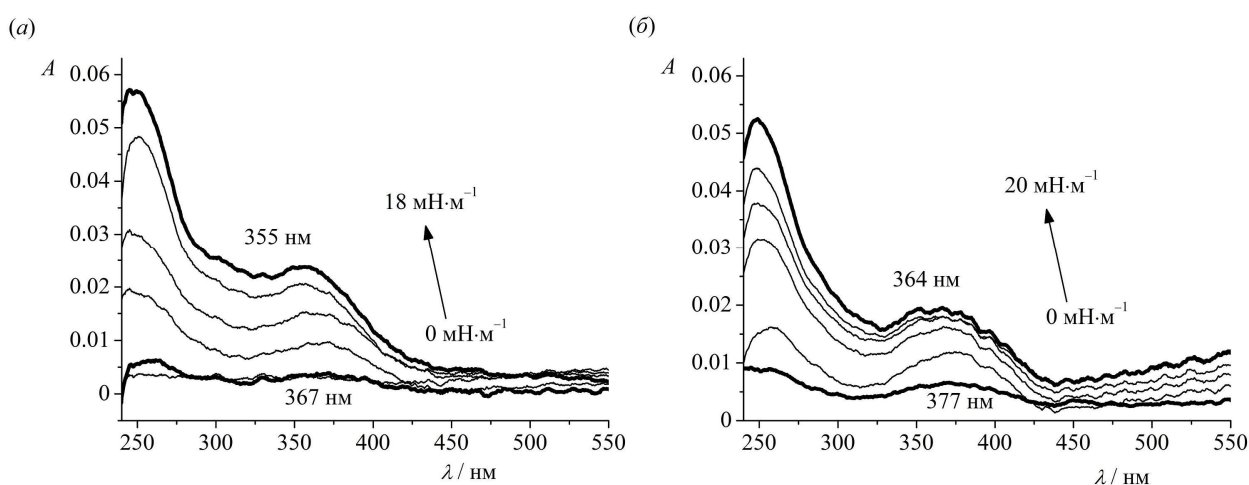


Рисунок 23. Электронные спектры поглощения при отражении монослоя **43** на водной субфазе (а) и на субфазе, содержащей $2 \cdot 10^{-4}$ М AgClO_4 (б) в процессе сжатия монослоя.

при поверхностном давлении монослоя 5 – 8 мН/м, при котором уже наблюдается заметное смещение спектров поглощения. Аналогичный сдвиг происходил и при сжатии монослоя на субфазе, содержащей AgClO_4 (рис. 23б). По всей вероятности, комплексообразование не препятствует образованию структур, представленных на схеме 10: ион Ag^+ вполне может координироваться с двумя краун-эфирными фрагментами, принадлежащими двум соседним молекулам. Данное предположение согласуется с тем фактом, что присутствие Ag^+ в пленках Ленгмюра – Блоджетт, перенесенных с раствора перхлората серебра, было подтверждено методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии по наличию характерных пиков $\text{Ag}3d_{5/2}$ и $\text{Ag}3d_{3/2}$ при 368 и 374 эВ соответственно. Кроме того, участие катионов металлов в стабилизации Н-агрегатов краунсодержащих флуороионофоров известно в литературе [319].

Анализ спектров испускания показал, что при связывании **43** с катионами Ag^+ интенсивность флуоресценции расширенного монослоя флуороионофора незначительно возрастает по сравнению с таким же монослоем на деионизированной воде, но в процессе сжатия она падает. Данное наблюдение также косвенно подтверждает предполагаемый тип

агрегации (как известно, Н-агрегаты в большинстве случаев являются нефлуоресцентными [320]). Интересно отметить, что в случае модельного соединения **44** (схема 11), не содержащего краун-эфирной группы (получено ацилированием 4-амино-*N*-фенил-1,8-нафталимида **5a** (схема 1, раздел 3.1.1) хлорангидридом стеариновой кислоты в среде 1,4-диоксана при кипячении, см. экспериментальную часть), монослой обладали интенсивной флуоресценцией (рис. 24), а положение максимума в их спектрах поглощения (366 нм) практически не изменялось при сжатии. Отмеченное различие в свойствах производных **43** и **44** можно объяснить тем, что полярная краун-эфирная группа усиливает дифильный характер **43** по сравнению с **44**, способствуя более упорядоченному расположению молекул **43** на границе раздела вода – воздух.

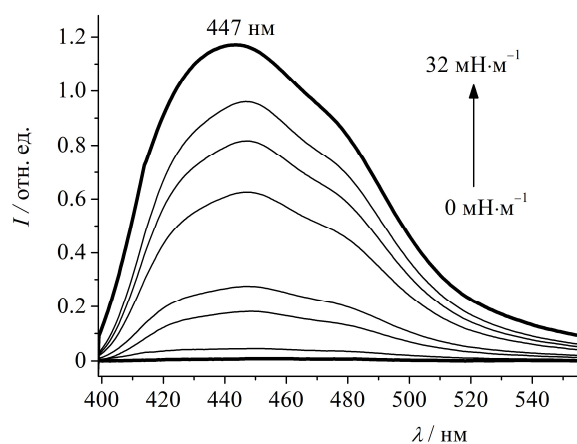
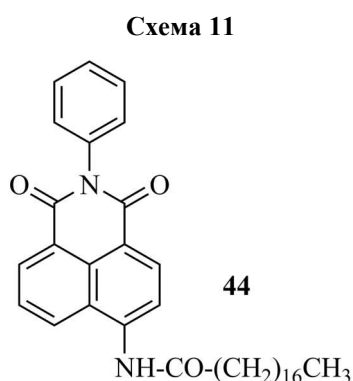


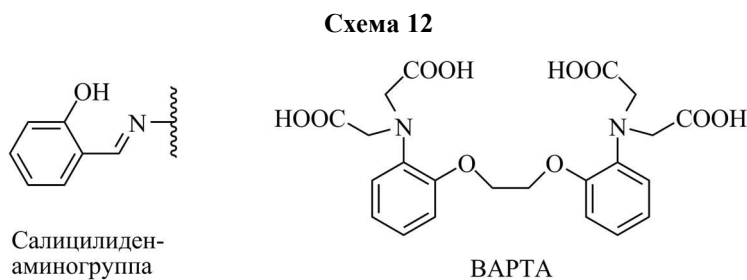
Рисунок 24. Спектры флуоресценции монослоя **44** при сжатии на деионизированной воде.

Проведенные исследования оптических свойств монослоев на основе соединения **43** позволяют сделать вывод, что агрегация молекул препятствует возникновению флуоресцентного отклика на комплексообразование. С целью подавить образование Н-агрегатов в монослои **43** вводились органические разбавители (*n*-C₂₁H₄₃ОН, *n*-C₁₈H₃₇NH₂), однако интенсивность флуоресценции монослоя при этом оставалась слишком низкой для использования в сенсорных устройствах. Изучение пленок производных нафталимида **43** и **44** было проведено в Институте физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина под руководством д.х.н. Селектор С. Л. Более подробная информация о методиках проведения экспериментов и полученных результатах представлена в публикациях [216,225,226,228].

3.1.6. Хемосенсоры, содержащие открытоцепной рецепторный фрагмент

Представленный в разделах 3.1.4 и 3.1.5 материал позволяет видеть, что макроциклический *N*-фенилазидитиа-15-краун-5-эфирный рецептор обладает достаточно узкой селективностью комплексообразования: его комбинация с нафталиimidным флуоро-

фором приводит к сенсорам, способным детектировать в водном растворе только катионы ртути и серебра. С целью расширения ряда определяемых катионов металлов в качестве ионофорной составляющей были использованы открытоцепные рецепторные группы, представленные на схеме 12: салицилиденаминогруппа и остаток 1,2-бис(*орто*-аминофенокси)этан-*N,N,N',N'*-тетра-уксусной кислоты (ВАРТА, *англ.* 1,2-bis(*ortho*-amino-phenoxy)-ethane-*N,N,N',N'*-tetraacetic acid).



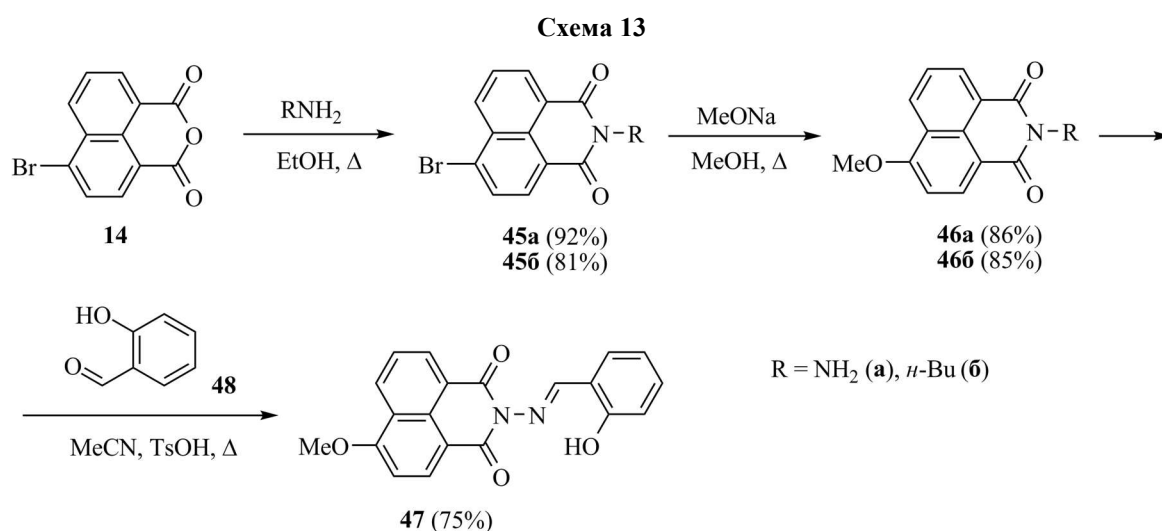
ВАРТА – один из самых известных хелаторов для ионов кальция. Разработка высокоселективных и чувствительных сенсоров на Ca^{2+} представляет собой актуальную задачу в связи с их высокой востребованностью для нужд медицинской и биологической химии. Ионы кальция играют важнейшую роль в биохимических процессах, протекающих в организме человека [321]. В частности, они участвуют в процессах свертывания крови, регулируют мышечные сокращения и передачу нервных импульсов. Нарушение кальциевого обмена может служить индикатором серьезных заболеваний [322,323]. ВАРТА с высокой эффективностью связывает ионы кальция в водных растворах, а также мало-чувствительна к кислотности среды в физиологическом диапазоне pH, благодаря чему используется для создания сенсорных устройств [324–330]. Кроме того, данный рецептор обладает высокой селективностью по отношению к Ca^{2+} в паре $\text{Ca}^{2+} / \text{Mg}^{2+}$ [324], что важно, учитывая высокую распространенность обоих катионов в живых организмах и их близкие свойства.

Салицилиденаминогруппа обеспечивает образование комплексов хелатного типа с катионами переходных металлов и достаточно часто выступает в роли рецептора в молекулярных флуоресцентных хемосенсорах [331–334]. Сочетание нафталимидного хромофора и салицилиденаминогруппы в качестве рецептора известно в литературе [335–339], однако, в большинстве случаев оптический отклик либо заключается в изменении при связывании катиона только характеристик спектров поглощения (без возможности флуориметрического определения) [335,336], либо представляет собой тушение флуоресценции [337,338]. Последнее менее предпочтительно для решения аналитических задач вследствие меньшего отношения сигнал / шум.

В качестве фотоактивного компонента хемосенсоров с открытоцепным рецептором был выбран 4-метокси-1,8-нафталимид, обладающий относительно высоким электроно-

дефицитным характером в возбужденном состоянии (по сравнению с 4-аминонафталимидным флуорофором). Как было показано ранее на примере краунсодержащих производных, выбор метоксигруппы (и ацетиламиногруппы) в качестве ЭД заместителя в 4-м положении нафталинового ядра делает переключение флуоресценции по РЕТ-механизму при комплексообразовании более контрастным (4-(ацетил)аминозамещенные не рассматривались в качестве флуорофора поскольку их получение представляется более трудоемким).

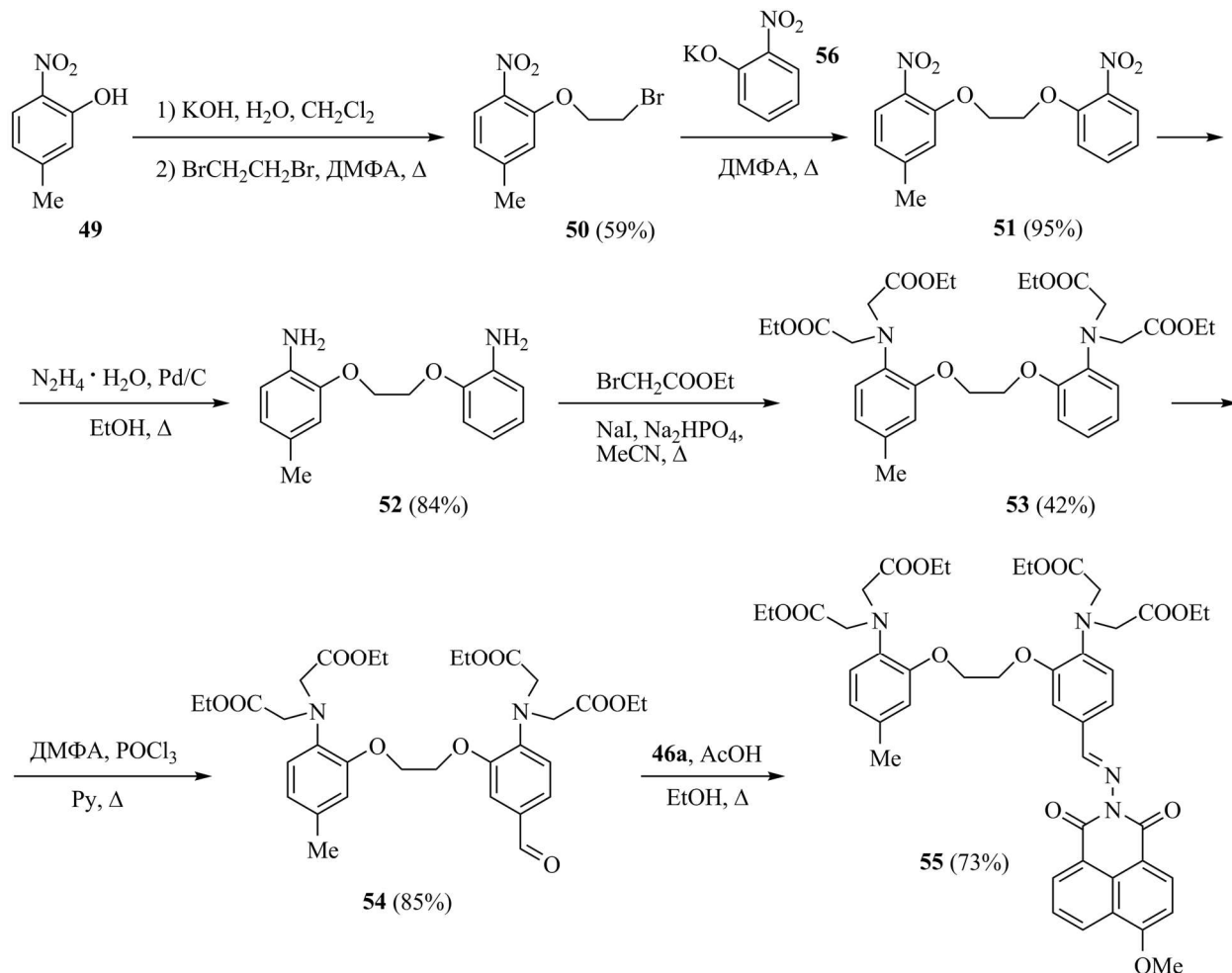
Синтез 4-метоксинафталимидов **47** и **55**, содержащих салицилиденаминогруппу и ВАРТА-фрагмент в составе заместителя при имидном атоме азота нафталимидного ядра, представлен на схемах 13 и 14. Первоначально имидированием 4-бромнафталевого ангидрида **14** гидразином с последующем замещением атома брома на метоксигруппу был получен 4-метокси-*N*-амино-1,8-нафталимид **46a** [338,142] (схема 13), который далее



вводили в кислотно-катализируемую конденсацию с салициловым альдегидом **48** (схема 13) и с формильным производным ВАРТА **54** (схема 14) с образованием целевых продуктов. Соединение **54** было синтезировано из доступных исходных реагентов (схема 14) по известным методикам [326,330,340] с некоторыми модификациями (см. Экспериментальную часть). Описанный в литературе 4-метокси-*N*-бутил-1,8-нафталимид **46b** (схема 13) подобно **46a** был получен из ангидрида **14** [341,342] и использовался для сравнительного анализа спектральных характеристик в дальнейших исследованиях. Отметим, что в ходе работы была предпринята попытка присоединения рецептора **53** (схема 14) к нафталимидному хромофору посредством введения аминогруппы в незамещенное *para*-положение по отношению к третичному атому азота подобно тому, как это было показано ранее на примере синтеза *N*-фенилаза-15-краун-5-содержащих производных нафталимида, однако получить промежуточное нитрозосоединение в условиях аналогичных синтезу **23** и **41** (см. разделы 3.1.1 и 3.1.3), а также нитрозосоединение

по методике, которая была предложена авторами работы [343] для нитрования производного ВАРТА, отличающегося от **53** наличием четырех групп COOMe вместо COOEt, не удалось.

Схема 14



В электронном спектре поглощения **47** в ацетонитриле присутствует длинноволновая полоса переноса заряда с максимумом 363 нм. Полоса флуоресценции **47** располагается при 437 нм. Сопоставление величин $\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$ и $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ для **47** и **46б** ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$ 362 нм, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ 432 нм) позволяет заключить, что введение рецепторного фрагмента в состав молекулы не оказывает существенного влияния на перенос заряда в нафталиimidном хромофоре, происходящий при поглощении / испускании света. Тем не менее, интенсивность флуоресценции **47** и **46б** значительно отличается: квантовый выход **46б** ($\varphi^{\text{фл}} = 0.41$) оказался более чем на порядок выше по сравнению с $\varphi^{\text{фл}}$ **47** (0.0096). По-видимому, низкая эффективность излучательной дезактивации в возбужденной молекуле **47**, как и в случае краунсодержащих производных 4-метоксинафталимида **7б**, **7в**, **28а**, **28б** (см. разделы 3.1.2 и 3.1.4), связана с протеканием PET-процесса.

Для подтверждения возможности реализации фотоиндуцированного переноса электрона в **47** нами были проведены квантово-химические расчеты его граничных молекулярных орбиталей методом РМ6. Как показано на рис. 25, ВЗМО **47** локализована на рецепторном салицилиденовом фрагменте, в то время как ВЗМО(-1) и НСМО принадлежат нафталимиидному хромофору. Подобное расположение энергетических уровней π -МО фрагментов указывает на высокую эффективность РЕТ-процесса в рассматриваемой системе и потенциальную способность **47** выступать в качестве РЕТ-хемосенсора на катионы металлов.

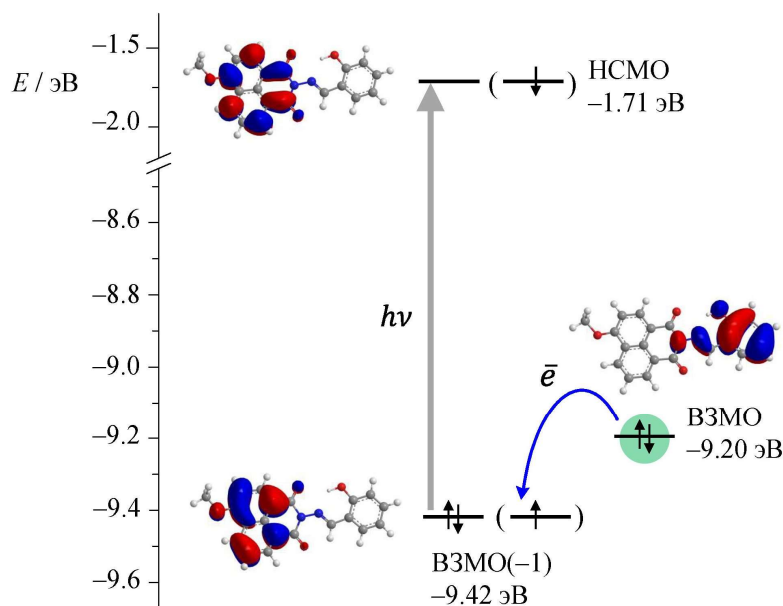


Рисунок 25. Энергетическая диаграмма граничных молекулярных орбиталей соединения **47**. Локальная МО рецепторной группы помечена зеленым цветом. Вертикальная стрелка показывает электронный переход, отвечающей длинноволновой полосе в спектре поглощения.

В ряду катионов Ni^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} только присутствие Zn^{2+} вызывало значительное увеличение интенсивности полосы в эмиссионном спектре, что видно из диаграммы на рис. 26, показывающей степень разгорания флуоресценции FE при добавлении 10 эквивалентов перхлоратов металлов в ацетонитрильный раствор **47**. Следует отметить, что небольшие значения FE в некоторых случаях не означают отсутствия комплексообразования. Так, на связывание Ni^{2+} и Co^{2+} с сенсором **47** косвенно указывали изменения в спектре поглощения, которые заключались в bathochromic сдвиге максимума длинноволновой полосы. Флуоресцентный отклик на Zn^{2+} был достаточно селективным, о чем свидетельствует слабое влияние добавок конкурентных ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Pb^{2+} к раствору, содержащему **47** и Zn^{2+} , на интенсивность его флуоресценции (рис. 26). В тоже время, было найдено, что присутствие Ni^{2+} мешает детектированию Zn^{2+} , так как уменьшает величину FE (рис. 26).

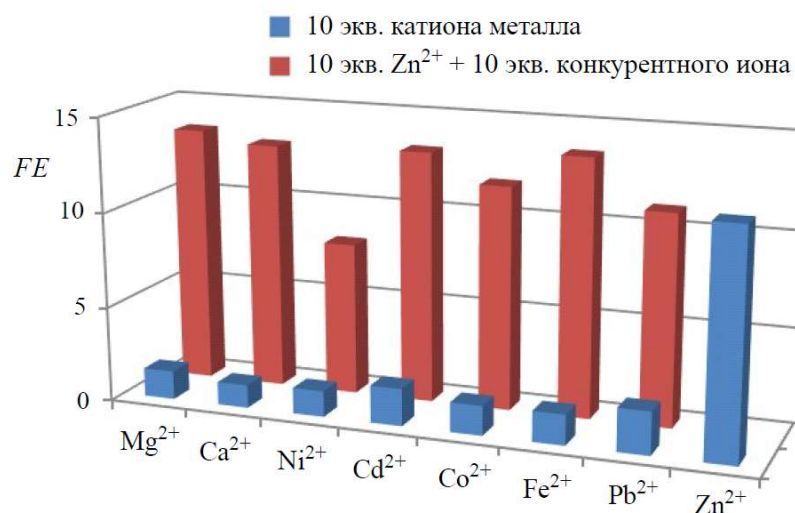
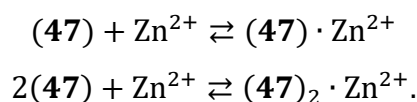


Рисунок 26. Степень разгорания флуоресценции (FE) соединения **47** ($4 \cdot 10^{-6}$ М) в ацетонитриле в присутствии катионов различных металлов. Длина волны возбуждения 375 нм.

Комплексообразование **47** с катионами Zn^{2+} было изучено более подробно с использованием метода спектрофлуориметрического титрования. Спектры флуоресценции **47** регистрировались при постепенном добавлении перхлората цинка в ацетонитрильный раствор (рис. 27б). Было найдено, что экспериментальные данные по зависимости интенсивности флуоресценции при 461 нм от концентрации Zn^{2+} (показаны в виде точек на верхней вставке на рис. 27б) лучше всего согласуются с расчетом в программе SPECFIT/32 (показан в виде кривой красного цвета на верхней вставке на рис. 27б) при учете образования двух типов комплексов согласно уравнениям:



Расчетные значения логарифмов констант устойчивости комплексов состава лиганд – металл 1:1 и 2:1 ($\lg K_{(47) \cdot Zn^{2+}}$ и $\lg K_{(47)_2 \cdot Zn^{2+}}$) составили 2.63 ± 0.15 и 8.20 ± 0.29 . Близкие значения констант ($\lg K_{(47) \cdot Zn^{2+}} = 2.75 \pm 0.15$, $\lg K_{(47)_2 \cdot Zn^{2+}} = 7.77 \pm 0.26$) были найдены по данным спектрофотометрического титрования (рис. 27а). Выбор длины волн 379 нм и 461 нм для построения кривых спектрофотометрического и спектрофлуориметрического титрования (верхние вставки на рис. 27а и 27б) связан с тем, что на данных длинах волн изменения в спектрах поглощения и флуоресценции при комплексообразовании оказываются наиболее значительными. Сложный характер зависимости оптической плотности при 379 нм (рис. 27а) от концентрации Zn^{2+} обусловлен одновременным образованием комплексов $(47) \cdot Zn^{2+}$ и $(47)_2 \cdot Zn^{2+}$, а также различием в их спектрах поглощения (рис. 27в и 27г). Образование двух типов комплексов также было подтверждено данными ИЭР-масс-спектра (рис. 28), в котором присутствовали интенсив-

ные пики, отвечающие частицам $[\text{Zn}(\mathbf{47}\text{-H})\text{MeCN}]^+$ (m/z , найдено: 449.82; вычислено: 450.03) и $[\text{Zn}(\mathbf{47}\text{-H})\text{L}]^+$ (m/z , найдено: 755.03; вычислено: 755.11).

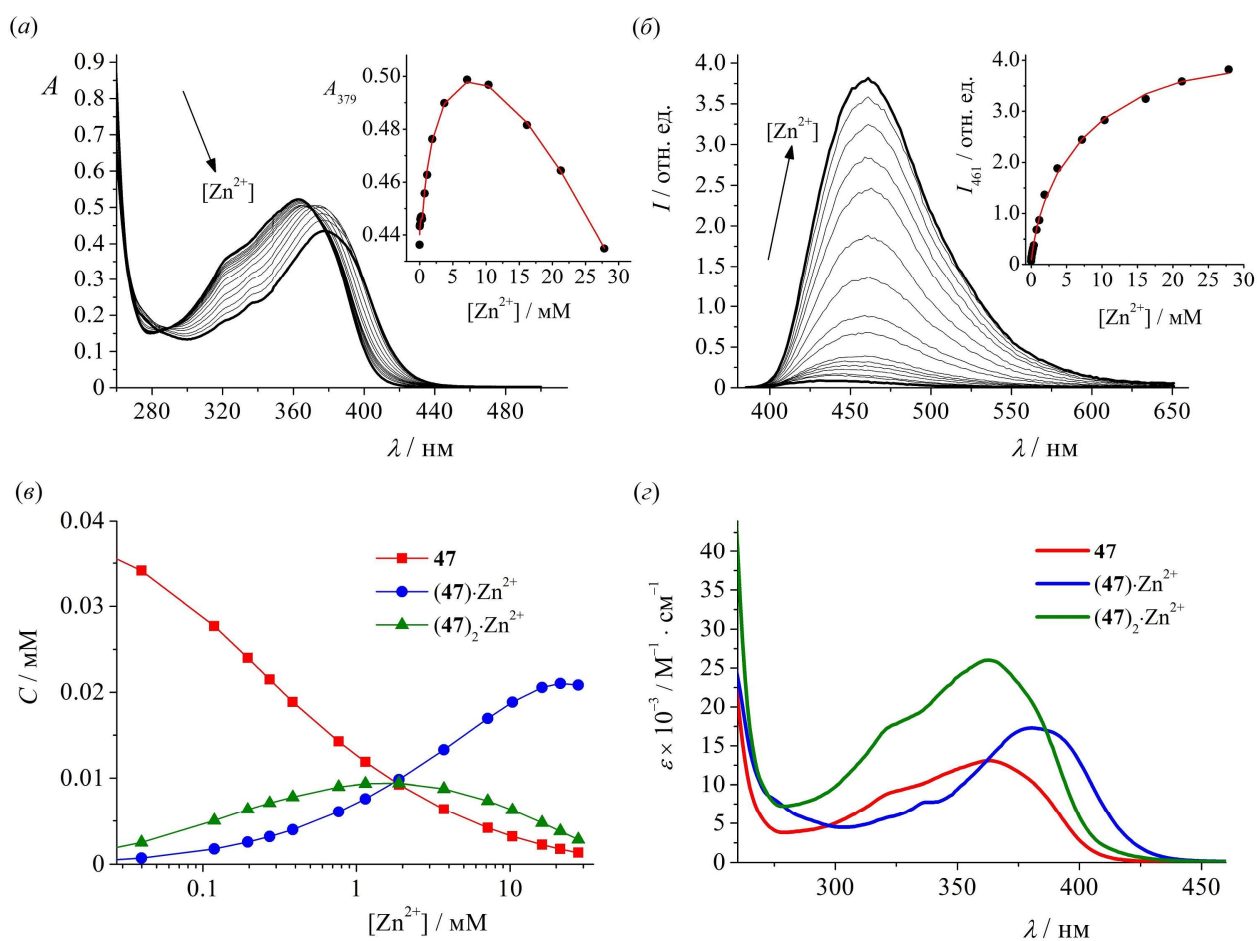


Рисунок 27. Изменения в спектре поглощения (а) и флуоресценции (б) раствора соединения **47** ($4 \cdot 10^{-5}$ М) в ацетонитриле при добавлении перхлората цинка, зависимость концентрации свободного лиганда **47** и его комплексов от концентрации Zn^{2+} в растворе (в) и спектры поглощения **47**, $(\mathbf{47}) \cdot \text{Zn}^{2+}$ и $(\mathbf{47})_2 \cdot \text{Zn}^{2+}$, рассчитанные на основе данных спектрофотометрического титрования. Длина волны возбуждения 375 нм. Верхние вставки на рисунках (а) и (б) показывают зависимость оптической плотности и интенсивности флуоресценции на длинах волн 379 и 461 нм (A_{379} и I_{461} соответственно) от концентрации Zn^{2+} (точки – экспериментальные данные, кривые – расчет).

В ^1H ЯМР спектре лиганда **47** в CD_3CN добавление 1 экв. перхлората цинка вызывало значительный сдвиг сигналов протонов нафталимидного фрагмента и салицилиден-аминогруппы в область слабого поля (рис. 29), что, предположительно, можно связать с образованием комплекса $(\mathbf{47}) \cdot \text{Zn}^{2+}$, в котором катион металла участвует в координации как с рецепторным фрагментом молекулы, так и с атомом кислорода одной из карбонильных групп хромофора (схема 15). Указанный способ координации катиона согласуется с батохромным смещением максимума длинноволновой полосы в спектре поглощения при добавлении Zn^{2+} (рис. 27а). В то же время, в спектре ^1H ЯМР в присутствии 1 экв. Zn^{2+} наблюдалось появление и второго набора сигналов при меньших значениях химического

сдвига, чем в случае $(47) \cdot Zn^{2+}$. Второй набор сигналов пропал при 11-кратном избытке Zn^{2+} в растворе и, следовательно, соответствовал резонансам протонов $(47)_2 \cdot Zn^{2+}$.

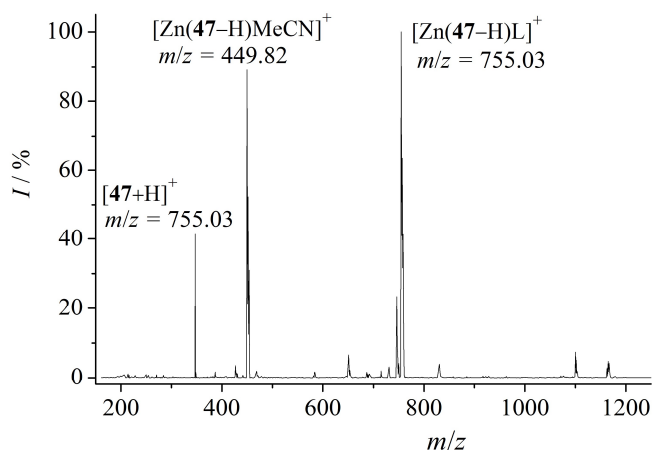


Рисунок 28. ИЭР-масс-спектр раствора соединения **47** (29 мкмоль/л) в MeCN, содержащего 1 экв. $Zn(ClO_4)_2$.

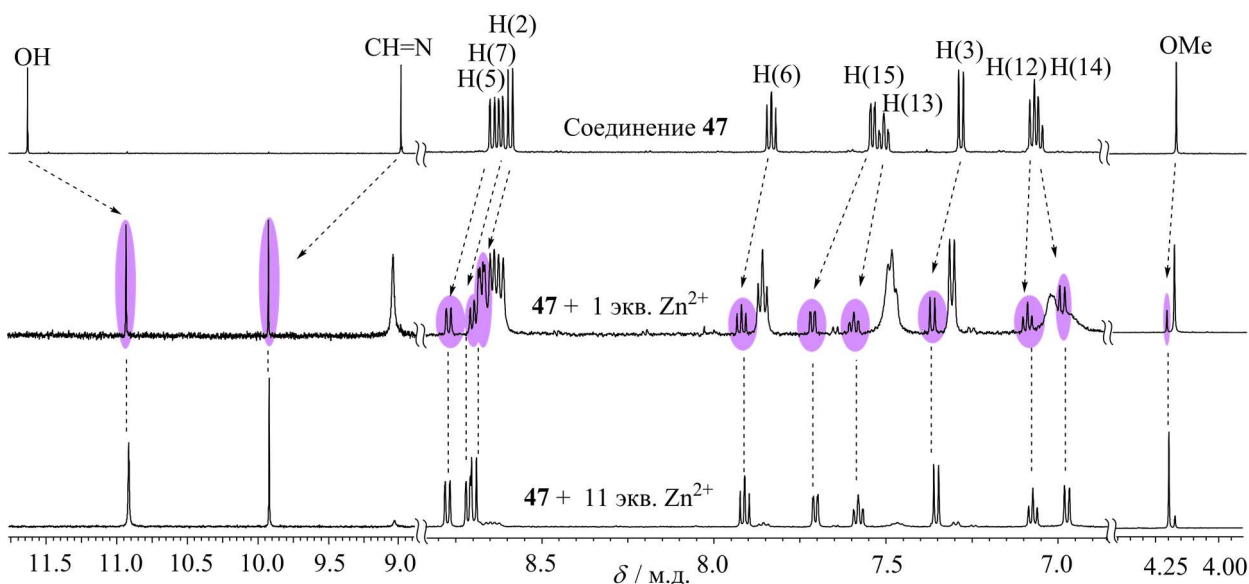
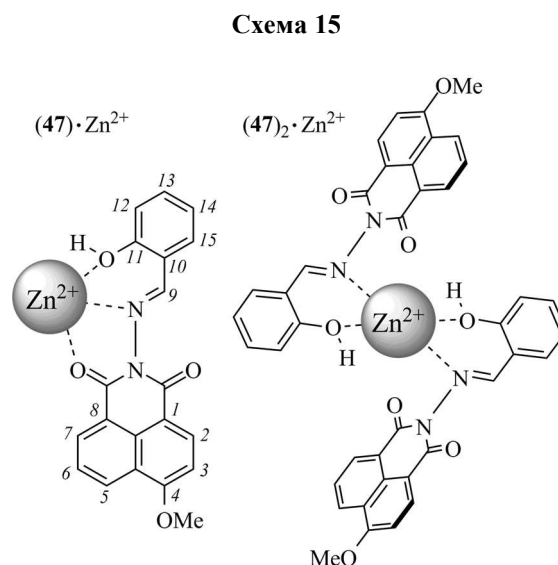


Рисунок 29. Спектры 1H ЯМР соединения **47** в ацетонитриле- d_3 присутствии и отсутствии перхлората цинка при 21°C. Концентрация **47** равна $1.0 \cdot 10^{-3}$ М (для спектров при 0 и 1 экв. Zn^{2+}) и $1.0 \cdot 10^{-3}$ М (для спектра при 11 экв. Zn^{2+}). Рабочая частота спектрометра 600.22 МГц. Нумерация атомов в соединении **47**, использованная для отнесения сигналов приведена на схеме 15. Пунктирные стрелки обозначают сдвиги сигналов протонов при переходе от свободного лиганда в комплекс $(47) \cdot Zn^{2+}$. Сигналы $(47) \cdot Zn^{2+}$ помечены фиолетовым цветом.

Таким образом, полученное производное 4-метокси-1,8-нафталимида **47** демонстрирует свойства селективного флуоресцентного РЕТ-сенсора на катион Zn^{2+} в растворе ацетонитрила. С использованием масс-спектрометрии, оптической и ЯМР-спектроскопии установлено образование двух типов комплексов различного состава. Изучение комплексообразования соединения **47** в водной среде показало, что добавление катионов металлов разгорания флуоресценции не вызывает (табл. 8). Вероятно,

это связано с понижением устойчивости комплексов при переходе из ацетонитрильного в водный раствор.

Таблица 8. Степень разгорания флуоресценции (*FE*) соединения **47** (4.0 мкмоль/л) в ацетонитриле и в воде (рН 7.3, НЕРЕС-буфер, 10 ммоль/л) на длине волны 455 нм (MeCN) и 465 нм (H₂O) в присутствии 10 экв. катионов различных металлов. Длина волны возбуждения 375 нм.

	<i>FE</i>						
	Mg ²⁺	Zn ²⁺	Ni ²⁺	Co ²⁺	Fe ²⁺	Pb ²⁺	Cd ²⁺
Ацетонитрил	1.5	11.8	1.4	1.6	1.6	2.3	2.0
Вода	0.9	0.9	0.9	1.00	0.9	0.9	0.9

Далее было проведено изучение сенсорных свойств флуороионофора **55**. Сравнение квантовых выходов флуоресценции **55** ($\varphi^{\text{фл}} = 0.0022$) и *N*-этил-4-метокси-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{фл}} = 0.64$ [344]) в воде позволяет предположить, что флуоресценция нафталимидного хромофора в составе сенсора эффективно тушится в результате протекания в системе процесса переноса электрона. О наличии РЕТ-взаимодействия также свидетельствуют данные квантово-химических свободного лиганда (табл. 9, рис. 30), согласно которым высшей заполненной МО в молекуле **55** является орбиталь рецепторной группы, а локальные МО фотоактивного фрагмента располагаются ниже на энергетической шкале.

Таблица 9. Энергии граничных π -молекулярных орбиталей (эВ) в соединении **55** и его комплексах с Ca²⁺, рассчитанные с использованием метода РМ6.^a

	ВЗМО(-2)	ВЗМО(-1)	ВЗМО	НСМО
55	-9.44	<u>-9.26</u>	<u>-9.18</u>	-1.72
(55)·Ca ²⁺	<u>-9.66</u>	-9.46	<u>-9.34</u>	-1.74
(55)·(Ca ²⁺) ₂	<u>-9.63</u>	-9.48	<u>-9.35</u>	-1.76

^aЗначения энергии МО, локализованных на рецепторном фрагменте, подчеркнуты.

В отличие от производного **47** хемосенсор **55** проявлял флуоресцентный отклик в водном растворе. Связывание катионов кальция соединением **55** в H₂O практически не изменяло положения и интенсивности длинноволновой полосы в спектре поглощения (рис. 31а), но сопровождалось увеличением интенсивности эмиссии в 2.3 раза (рис. 31б). Аналогичный по величине эффект наблюдался и в MeCN. Спектральные изменения, представленные на рис. 31б, лучше всего соответствовали образованию двух комплексов состава (**55**)·Ca²⁺ и (**55**)·(Ca²⁺)₂ (см. оптимизированную методом РМ6 геометрию комплексов на рис. 30) со значениями логарифмов констант устойчивости 6.9 ± 0.3 и 10.9 ± 0.3 соответственно. Так, при добавлении Ca²⁺ в раствор лиганда **55** с концентрацией 4 мкмоль/л в количестве 0 – 2 экв. наблюдалось образование в основном (**55**)·Ca²⁺ (рис. 31в), что отвечало резкому возрастанию интенсивности флуоресценции на длине волны 471 нм

(I_{471} , рис. 31б, верхняя вставка). Дальнейшее увеличение концентрации Ca^{2+} вызывало постепенный сдвиг равновесия в сторону комплекса $(55) \cdot (\text{Ca}^{2+})_2$, который характеризуется более интенсивной флуоресценцией по сравнению с $(55) \cdot \text{Ca}^{2+}$ (рис. 31г). В результате кривая зависимости I_{471} от $[\text{Ca}^{2+}]$ не выходила на плато даже при больших избытках перхлората кальция в растворе.

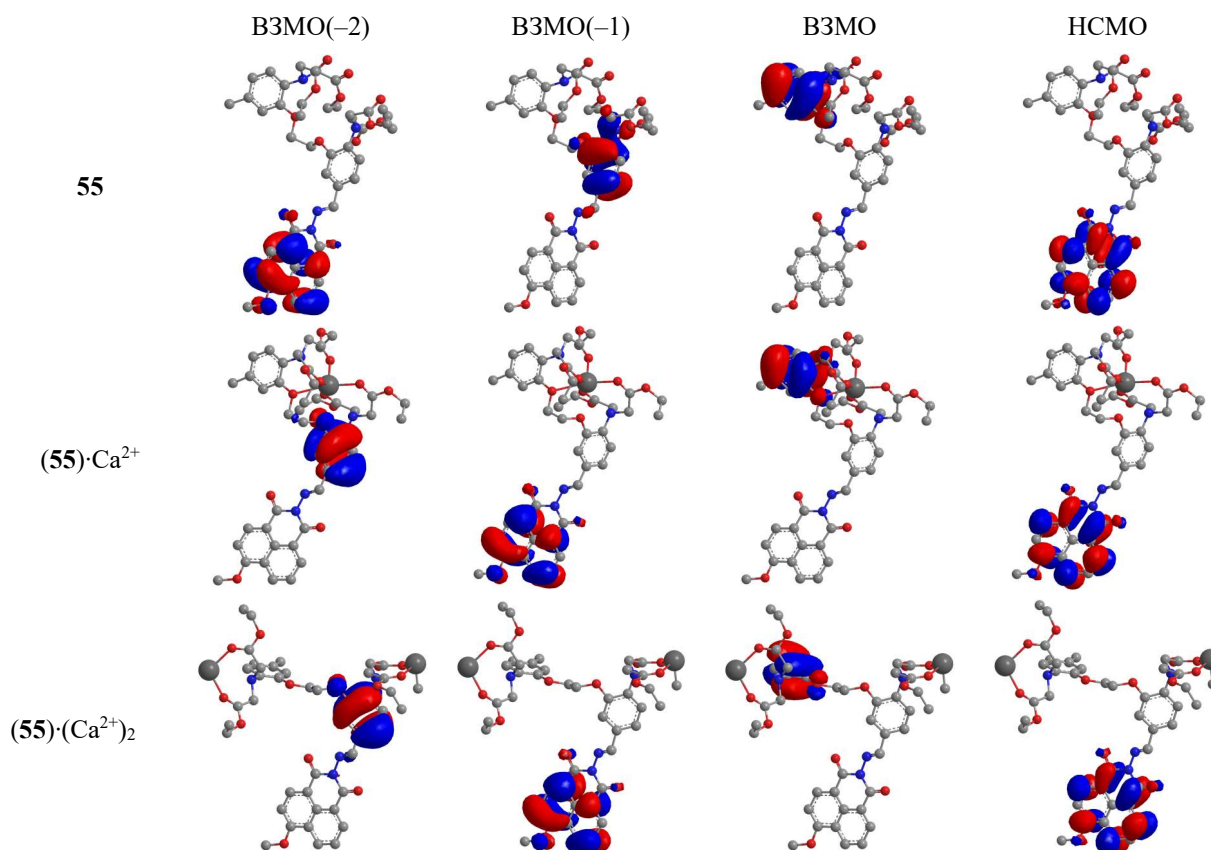


Рисунок 30. Графические изображения граничных молекулярных орбиталей соединения **55** и его комплексов с Ca^{2+} , полученные с использованием метода РМ6. Для большей наглядности атомы водорода не показаны.

Небольшие спектральные изменения при связывании соединением **55** катионов Ca^{2+} (экспериментальное значение FE и теоретически ожидаемое FE , рассчитанное как отношение $\varphi^{\text{фл}}$ *N*-этил-4-метокси-1,8-нафталимида (0.64) к $\varphi^{\text{фл}}$ лиганда **55** (0.0022) составляют 2.3 и 291 соответственно), по всей вероятности, связаны с неполным блокированием РЕТ-процесса при комплексообразовании. Как показывают квантово-химические расчеты кальциевых комплексов **55** высшей заполненной МО как в $(55) \cdot \text{Ca}^{2+}$, так и в $(55) \cdot (\text{Ca}^{2+})_2$ является МО рецепторного фрагмента, локализованная на наиболее удаленном от флуорофора ароматическом ядре. Это указывает на возможность переноса электрона в возбужденном состоянии с данной орбитали на однократно занятую ВЗМО(-1), принадлежащую нафталимидному остатку. Неполное подавление РЕТ-процесса может быть объяснено недостаточным участием атомов азота рецептора в координации катиона.

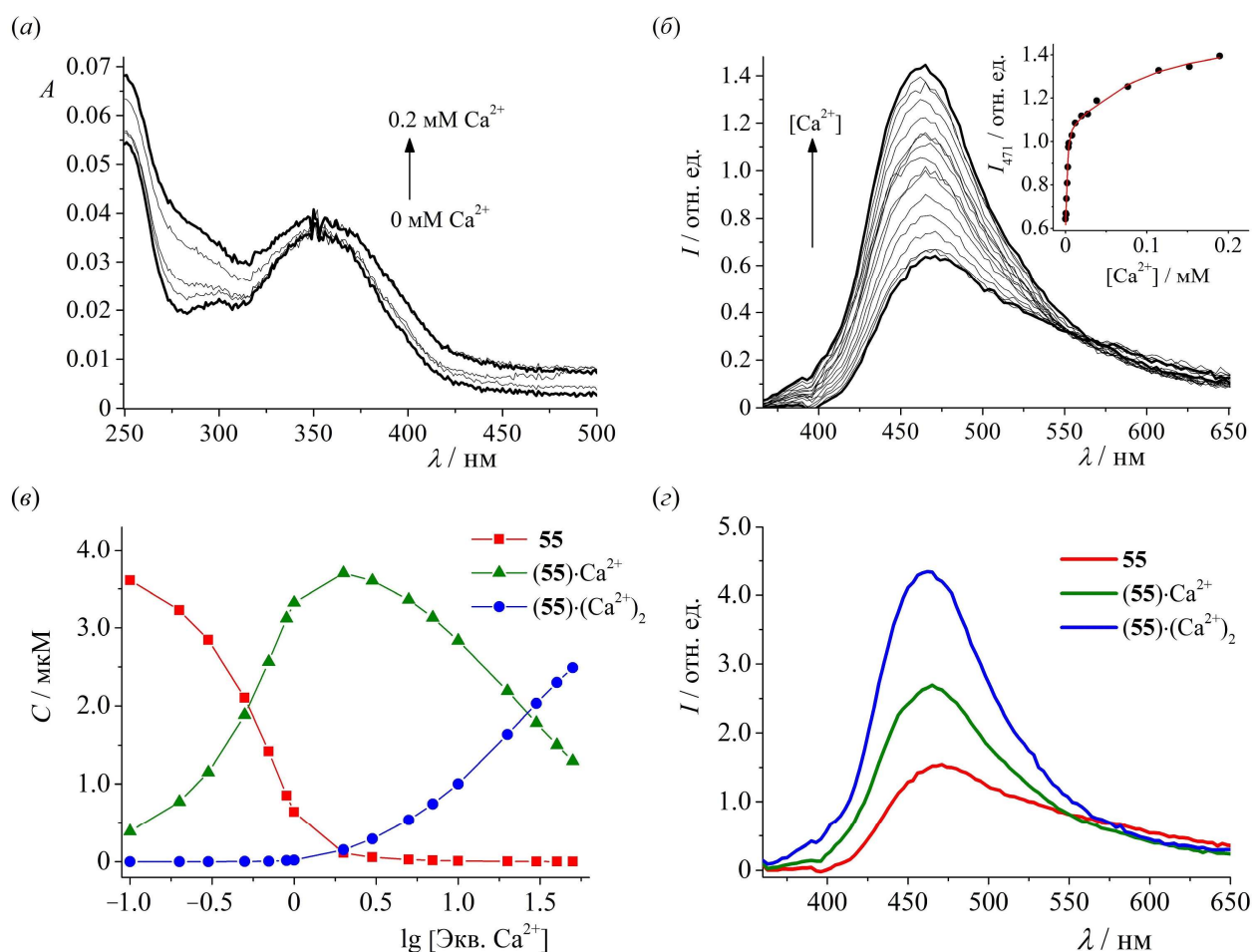


Рисунок 31. Изменения в спектре поглощения (а) и флуоресценции (б) раствора соединения **55** ($4 \cdot 10^{-6}$ М) в воде при добавлении перхлората кальция, зависимость концентрации свободного лиганда **55** и его комплексов от концентрации Ca^{2+} в растворе (в) и спектры флуоресценции **55**, $(\mathbf{55}) \cdot \text{Ca}^{2+}$ и $(\mathbf{55}) \cdot (\text{Ca}^{2+})_2$, рассчитанные на основе данных спектрофлуориметрического титрования. Длина волны возбуждения 350 нм. Верхняя вставка на рисунке (а) показывает зависимость интенсивности флуоресценции на длине волны 471 нм (I_{471}) от концентрации Ca^{2+} (точки – экспериментальные данные, кривая – расчет).

Несмотря на небольшое разгорание флуоресценции при комплексообразовании сенсор **55** характеризовался довольно высокой константой связывания Ca^{2+} ($\lg K = 6.9 \pm 0.3$ для $(\mathbf{55}) \cdot \text{Ca}^{2+}$). В результате в интервале концентраций катиона 0 – 3.6 мкмоль/л интенсивность флуоресценции раствора **55** (4.0 мкмоль/л) на длине волны 471 нм с ростом $[\text{Ca}^{2+}]$ возрастала практически по линейному закону (коэффициент корреляции 0.98). По тангенсу угла наклона построенной калибровочной прямой и стандартному отклонению аналитического сигнала в соответствии с уравнением (3) (см. раздел 3.1.4) было найден предел обнаружения Ca^{2+} , который составил 0.4 мкмоль/л. Представленные результаты позволяют заключить, что соединение **55** можно рассматривать в качестве чувствительного флуоресцентного реагента на катион кальция в водном растворе.

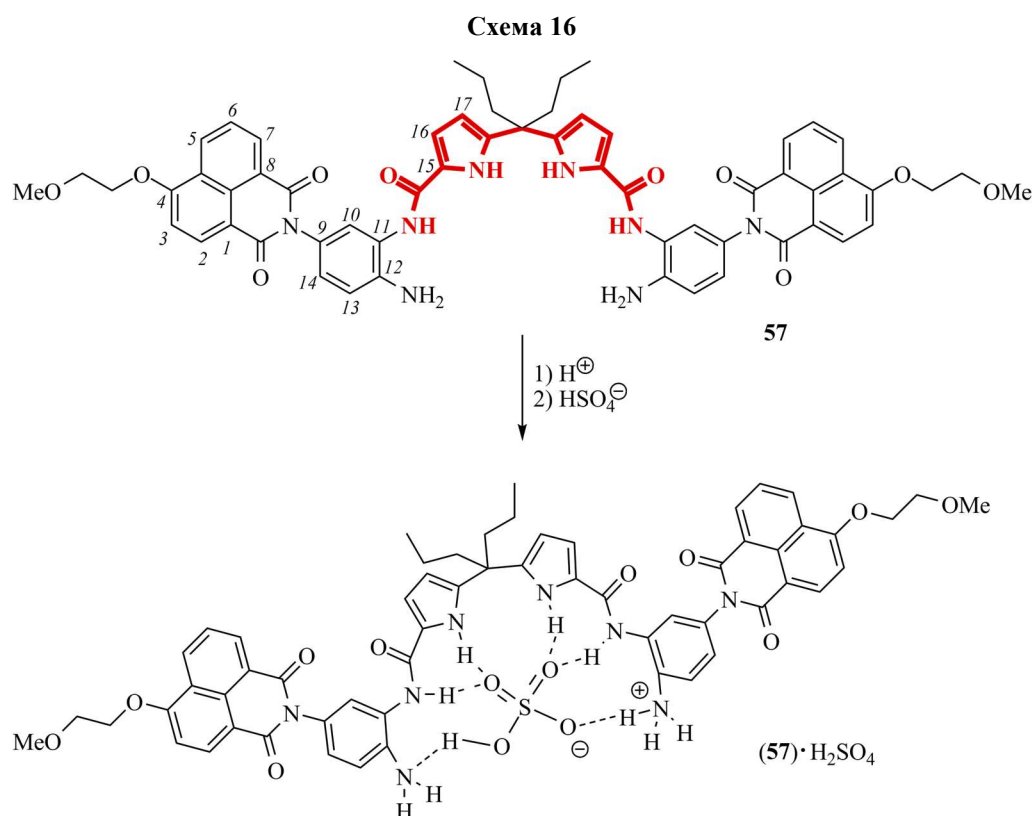
В рамках работ по созданию ион-активных хромофорных систем с открытоцепным рецептором была проверена возможность получения на основе производных нафталимида

флуоресцентных РЕТ-хемосенсоров на анионы в водном растворе. Селективное распознавание анионов синтетическими рецепторами представляет собой одну из наиболее трудных и интересных фундаментальных задач супрамолекулярной химии [345]. В общем случае при разработке комплексонов, связывающих анионы, необходимо учитывать, что последние по сравнению с катионами имеют сложную геометрию и во многих случаях более низкую плотность заряда. Связывание анионов осуществляется, как правило, за счет образования водородных или ионных связей. В водном окружении координация посредством указанных типов взаимодействий вследствие конкуренции между рецептором и присутствующими в огромном избытке молекулами H_2O оказывается малоэффективной [346], поэтому большинство известных на сегодняшний день анионных рецепторов способны работать только в органических растворителях [347]. В то же время с точки зрения практического использования рецептора для создания сенсорных устройств, позволяющих проводить анализ природных объектов, важна его способность к связыванию анионов именно в водных растворах.

Другая проблема в области создания флуоресцентных хемосенсоров на анионы связана с передачей информации о связывании на хромофор и ее трансформации в оптический сигнал. Анализ литературы показывает, что большинство анионов вызывает тушение флуоресценции, которое обусловлено переносом электрона (РЕТ) с аниона, координированного с рецептором, на возбужденный фотоактивный фрагмент [348,349]. Как уже отмечалось, тушение флуоресценции является менее предпочтительным видом отклика по сравнению с разгоранием, поскольку обычно оно характеризуется менее контрастным изменением интенсивности эмиссионной полосы, а также меньшим отношением сигнал / шум при количественном определении аналита. Кроме того, в случае тушения флуоресценции наблюдаемая селективность спектрального отклика может и не соответствовать селективности комплексообразования. Так, некоторые анионы способны выступать в роли сильных РЕТ-тушителей, вызывающих безызлучательную дезактивацию флуорофора при столкновениях (в частности это касается бромид- и йодид-анионов [350], которые обладают низкими потенциалами окисления), в то время как другие анионы, проявляющие высокое сродство к рассматриваемому рецептору, оказывают меньший спектральный эффект.

В качестве ионофора для создания анионного хемосенсора был выбран фрагмент дипирролилметана, содержащий две амидные группы в составе пиррольных ядер (см. выделенный красный цветом фрагмент структуры на схеме 16). Из литературы известно, что производные 5,5'-дикарбоксамидо-дипирролилметана способны селективно связывать тетраэдрические анионы, такие как сульфат и ортофосфат в среде ДМСО с небольшим

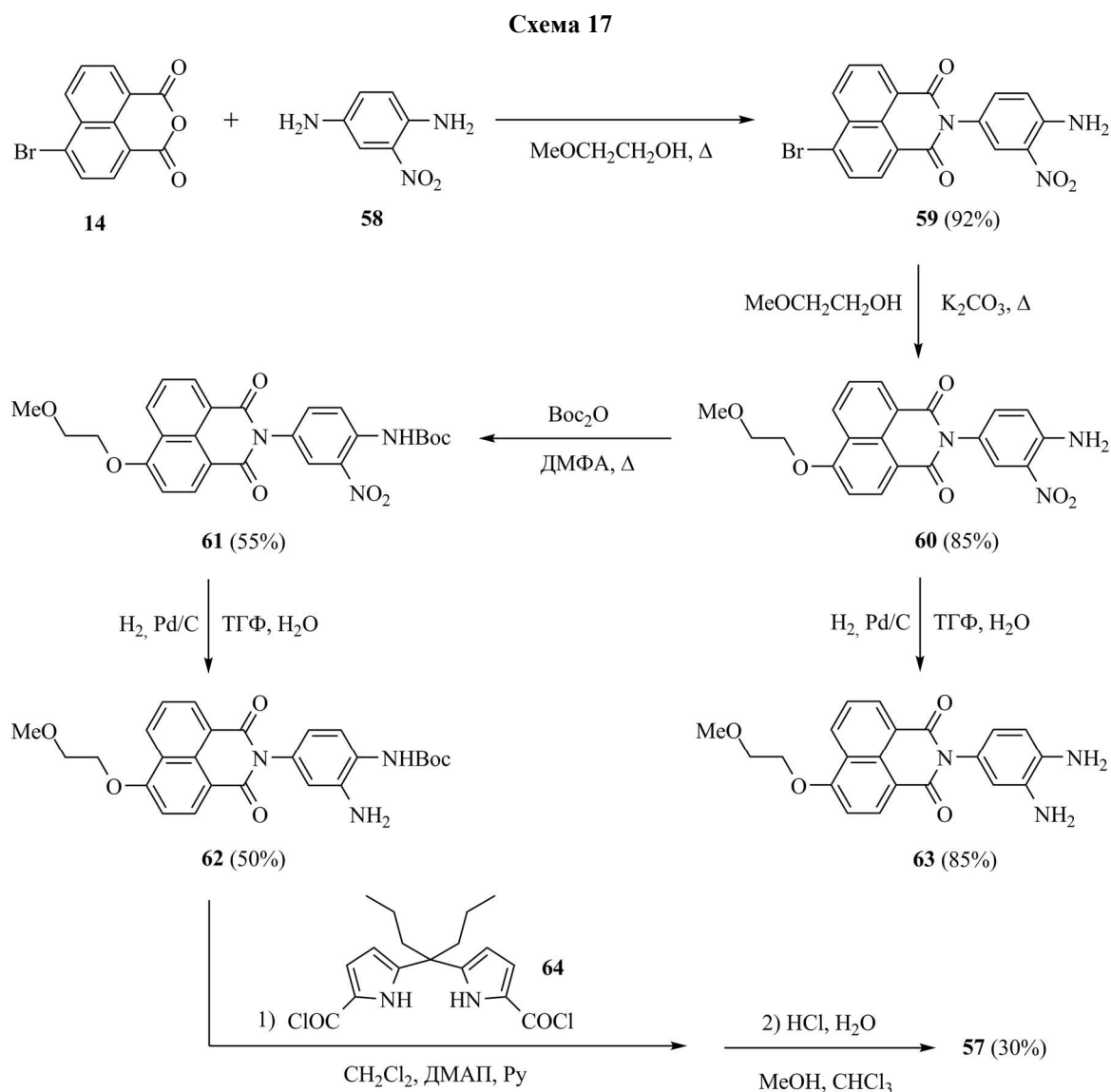
содержанием воды [351,352]. Сульфат широко распространен в окружающей среде, участвует в процессах метаболизма в живых организмах [353]. Присутствие сульфат-анионов в жидких радиоактивных отходах создает трудности при их переработке методом витрификации [354]. В последнем случае стоит задача определять сульфат в воде присутствии нитрат-аниона. Фосфор в виде фосфатов участвует во внутриклеточных биохимических процессах, обеспечивающих питание клетки и выполнение возложенных на неё функций [355]. По недавним прогнозам, в последующие 40 лет будет происходить значительное снижение количества или даже истощение фосфорсодержащих минералов [356], являющихся сырьем для производства минеральных удобрений. В силу этих причин детектирование и фиксация фосфатов в водных растворах также представляет собой актуальную задачу.



Для придания дипирролилметановому рецептору способности связывать анионы в воде была использована стратегия, согласно которой ионофор помимо «кислых» атомов водорода, обеспечивающих образование водородных связей с анионом, должен содержать положительно заряженные группировки [357–359]. Эффективность данной стратегии в ряду производных дипирролилметана была продемонстрирована авторами работы [360] на примере введения в структуру комплексона гуанидиниевых фрагментов. С учетом сказанного для детектирования тетраэдрических оксианионов в водном растворе был предложен хемосенсор **57** (схема 16). Присутствующие в молекуле **57** аминогруппы

способны протонироваться в водных растворах, что обеспечивает появление благоприятных электростатических взаимодействий при координации аниона. Логично предположить, что протонирование одной NH_2 -группы в **57** должно сопровождаться блокированием переноса электрона с бензольного ядра, с которым она связана, на возбужденный нафталимидный хромофор и, следовательно, некоторым разгоранием флуоресценции. Последующее связывание HSO_4^- или H_2PO_4^- будет приводить к увеличению степени протонирования рецептора (см. предполагаемую структуру комплекса **57** с HSO_4^- на схеме 16) и дальнейшему росту интенсивности полосы испускания, который может быть использован в качестве аналитического сигнала. Роль объемных алкильных групп (C_3H_7) в *мезо*-положении (при мостиковом $\text{C}(\text{sp}^3)$ -атоме) ионофорного фрагмента сводится к тому, что они способствуют принятию конформации, в которой оба пиррольных фрагмента ориентированы в пространстве в направлении аниона [360].

Хемосенсор **57** был синтезирован путем ацилирования монобокированного производного диамина **63** (соединение **62**) дихлорангидридом **64** (схема 17) с последующим



снятием защитной группы. Ангидрид **64** получали обработкой соответствующей дикислоты оксалилхлоридом в безводном дихлорметане по описанной в литературе методике [360]. Промежуточный продукт **62** не может быть получен из **63** в классических условиях, в которых проводится введение *трет*-бутилоксикарбонильной защиты, поскольку процесс, как следует ожидать, будет осложняться образованием значительного количества продукта с двумя NH₂-группами. По этой причине было решено сначала синтезировать Вос-производное нитроamina **60** (соединение **61**), который легко получался в две стадии из 4-бромнафталяевого ангидрида **14** и 1,4-диамино-2-нитробензола **58**, а далее провести восстановление нитрогруппы. Следует сказать, что ацилирование слабоосновных аминов ангидридом Вос₂O протекает с низкими выходами, либо не идет вовсе. Тем не менее, нагреванием соединения **60** с Вос₂O в ДМФА данное превращение с умеренным выходом осуществить удалось.

Первоначально было изучено влияние pH среды на интенсивность флуоресценции сенсора **57** и диамина **63**. Подобно рассмотренным ранее производным 4-метокси-1,8-нафталимида (см. раздел 3.1.4) оба соединения демонстрируют флуоресценцию с максимумами в области 450 – 460 нм в водном растворе, интенсивность которой, как и следовало ожидать, возрастает с понижением уровня pH (рис. 32). Значения pK_a, найденные

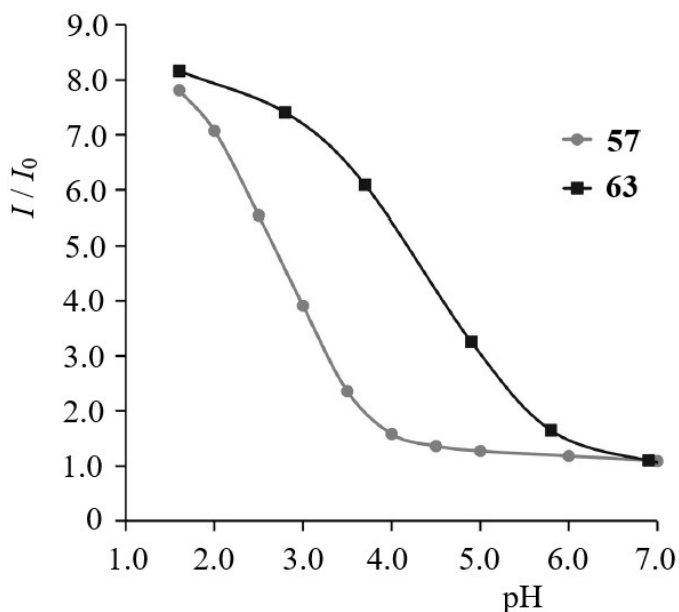


Рисунок 32. Влияние pH на интенсивность флуоресценции соединений **57** и **63** в смеси вода – ДМСО (10 об. % ДМСО). I и I_0 – интенсивности флуоресценции в точке максимума при рассматриваемом pH и при pH 7.0 соответственно. Длина волны возбуждения 360 нм. Концентрация соединений $\sim 10^{-5}$ М.

из представленной зависимости, составили 2.8 и 4.5 для **57** и **63** соответственно. Таким образом, интервал pH, в котором возможно изучение комплексообразования с анионами, имеет границы 2.5–4.0. При такой кислотности среды рецептор в соединении **57**, по всей вероятности, находится в протонированной форме, способной связывать анион.

Исследование комплексообразования соединения **57** проводилось с использованием оптической флуоресцентной спектроскопии, спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. В спектре ^1H - ^1H ROESY, записанном в $\text{DMCO-}d_6$ (рис. 33), присутствуют кросс-пики протонов NH пиррольных фрагментов с протонами амидных групп. Последние также характеризуются наличием кросс-пика с NH_2 . Кроме того, ароматические протоны пиррольных ядер имеют кросс-пик с протонами одного из метиленовых звеньев в составе пропильного заместителя в *мезо*-положении. Данные наблюдения позволяют предположить, что аминокетильные рецептора располагаются в *цис*-положении так, как это изображено на схеме 16, что создает необходимую предорганизацию для образования комплекса с анионом.

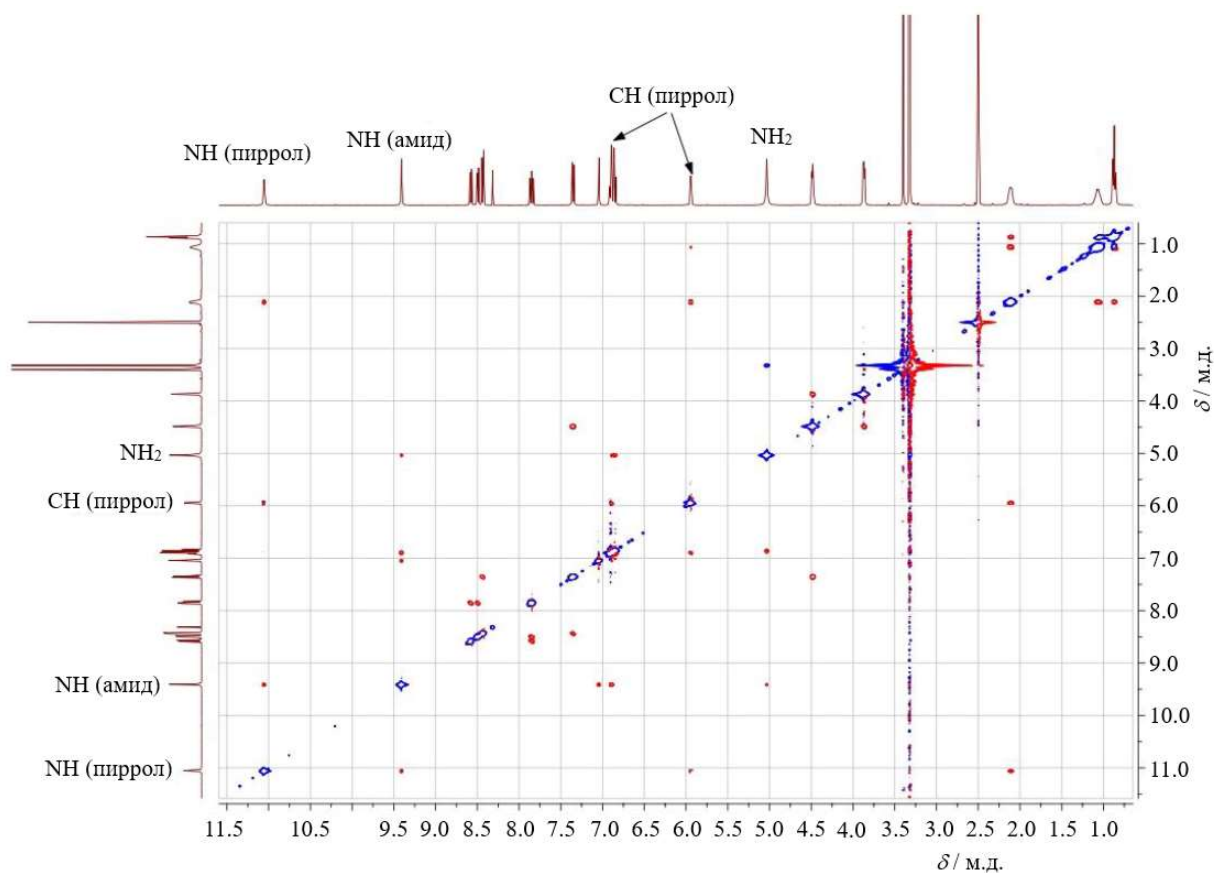


Рисунок 33. Спектр ^1H - ^1H ROESY соединения **57** в $\text{DMCO-}d_6$. Рабочая частота спектрометра – 400.13 МГц.

Влияние присутствия различных анионов на спектр ^1H ЯМР соединения **57** изучалось в смеси $\text{DMCO-}d_6$ – D_2O с объемной долей $\text{DMCO-}d_6$ равной 80%. Высокое содержание органического растворителя связано с тем, что для проведения ЯМР-титрования требуется хорошая растворимость лиганда, обеспечивающая его концентрацию в растворе не менее 10^{-4} моль/л. Для создания необходимого уровня pH (около 3.0), при котором должно наблюдаться связывание аниона, добавляли 2 экв. HClO_4 . Поскольку при сильной сольватации органических комплексов полярными растворителями наблюдаемые изменения химических сдвигов сигналов протонов в ходе ЯМР-титрования

как правило небольшие, для поддержания постоянной ионной силы в раствор также добавляли 0.15 моль/л NaClO_4 .

Добавление $\text{Vu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$ сопровождалось сдвигом сигналов ароматических протонов **57** (находящегося частично в форме $(\text{57})\cdot\text{H}^+$) в слабое поле (см. рис. 34, показывающий изменение положения сигнала протона Н(6) нафталимидного ядра). С использованием программы HyperNMR было показано, что наблюдаемые изменения в ^1H ЯМР спектре соответствуют ступенчатому образованию комплексов состава лиганд – анион 1:1 и 1:2. причем для комплекса 1:1 величина логарифма константы устойчивости выше 4. Связывание HSO_4^- комплексом 1:1 сопровождалось дальнейшим слабopольным сдвигом (рис. 34), однако константа комплексообразования по второй ступени оказалась достаточно низкой, что не позволило оценить ее значение данным методом. Присутствие 1 экв. ацетат- и фосфат-анионов вызывало сдвиг сигналов протонов в сильное поле (рис. 34). Это позволяет предположить, что анионы AcO^- и H_2PO_4^- , являясь более основными по сравнению с сульфатом, вызывают депротонирование $(\text{57})\cdot\text{H}^+$. Депротонирование особенно отчетливо прослеживается в изменении положения сигналов протонов бензольных колец, связанных с аминогруппами (рис. 35). После добавления 1 экв. ацетата или фосфата

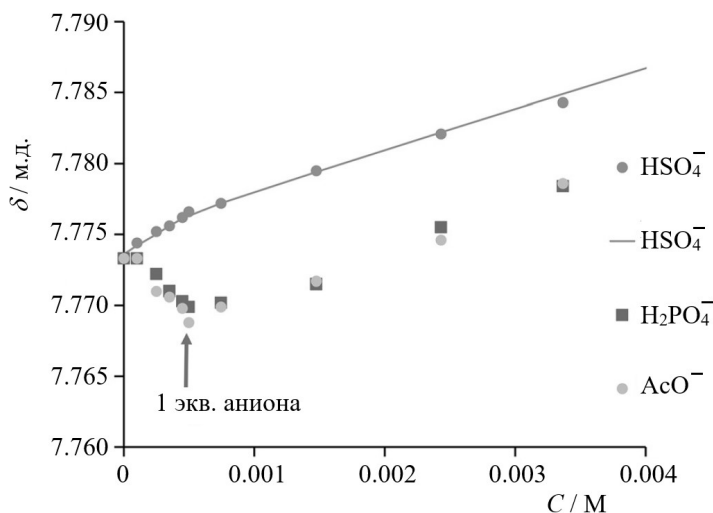


Рисунок 34. Зависимость химического сдвига сигнала протона Н(6) в ^1H ЯМР- спектре соединения **57** (0.5 мМ) от концентрации добавленной соли ($\text{Vu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, $\text{Vu}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{PO}_4^-$, $\text{Vu}_4\text{N}^+\text{AcO}^-$). Растворитель – смесь ДМСО- d_6 – D_2O (80 об. % ДМСО- d_6), содержащая NaClO_4 (0.15 М) и HClO_4 (1 мМ). Точки – экспериментальные данные, кривая – расчет. Рабочая частота спектрометра – 400.13 МГц. Нумерация атомов в соединении **57**, использованная для отнесения сигналов, приведена на схеме 16.

положение сигналов в спектре становилось таким же как у непротонированного лиганда **57**. Последнее утверждение было подкреплено с помощью дополнительных экспериментов, в которых свободный лиганд **57** титровали сначала хлорной кислотой, а затем NaOH . Изменений в спектре ^1H ЯМР при добавлении NaOH были такими же, как и в случае $\text{Vu}_4\text{N}^+ \text{AcO}^-$ и $\text{Vu}_4\text{N}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$.

ИЭР-Масс-спектр высокого разрешения раствора хемосенсора **57** в водном ацетонитриле, содержащего 10 экв. $\text{V}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$, характеризовался наличием пика, который соответствовал катиону $[(\mathbf{57})+2\text{H}+\text{SO}_4+\text{K}]^+$ (m/z , найдено: 1173.3388; вычислено: 1173.3425). Аналогичный эксперимент с использованием $\text{V}_4\text{N}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ не позволил обнаружить сигнала комплекса **57** с фосфатом.

Для изучения связывания HSO_4^- спектрофлуориметрическим методом, а также для оценки сенсорных свойств флуороионофора **57** в качестве среды использовался водный ацетатный буферный раствор (50 мМ) с рН 3.6, содержащий 10 об. % ДМСО. Как показали представленные выше результаты ЯМР-исследований комплексообразования **57**, анион AcO^- не способен составить существенной конкуренции сульфат-аниону, а, следовательно, может быть использован в роли компонента буферной системы.

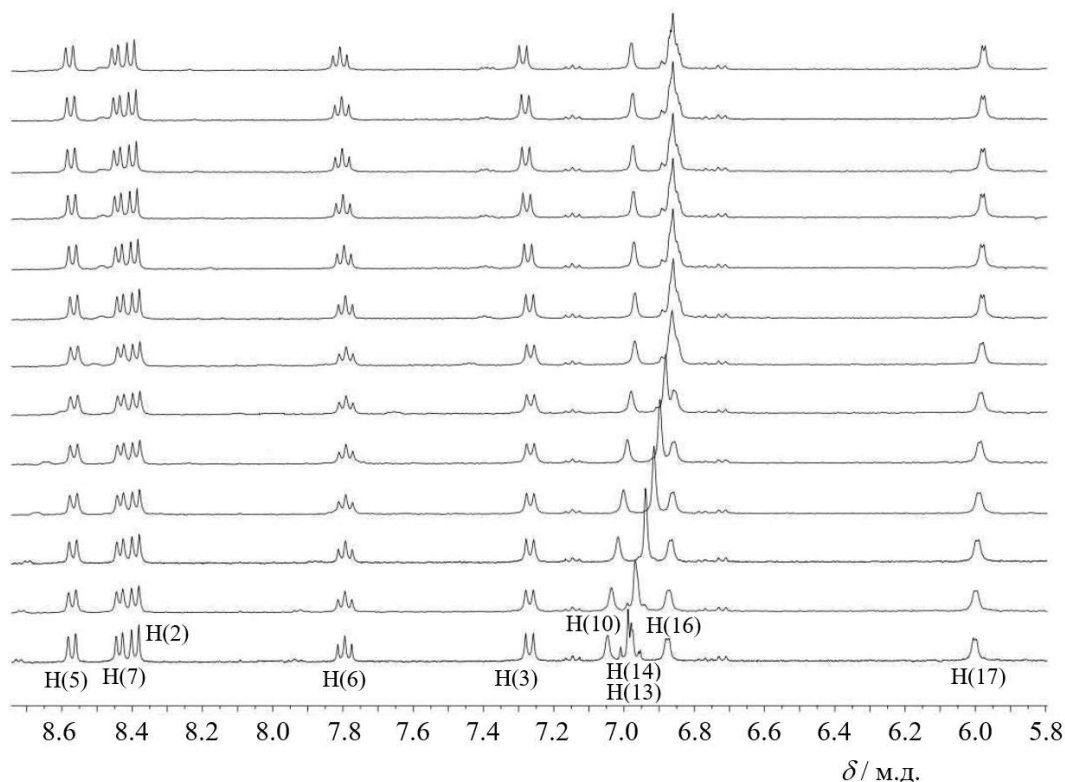


Рисунок 35. Спектры ^1H ЯМР соединения **57** (0.5 мМ) в присутствии 0, 0.2, 0.5, 0.7, 0.9, 1.0, 1.5, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0, 10.0 и 15.0 экв. $\text{V}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{PO}_4^-$ (снизу вверх). Растворитель – смесь ДМСО- d_6 – D_2O (80 об. % ДМСО- d_6), содержащая NaClO_4 (0.15 М) и HClO_4 (1 мМ). Рабочая частота спектрометра – 400.13 МГц. Нумерация атомов в соединении **57**, использованная для отнесения сигналов, приведена на схеме 16.

Интенсивность флуоресценции **57** в результате добавления Na_2SO_4 в его водный раствор при рН 3.6 увеличивалась (рис. 36). Большинство других анионов не вызывало каких-либо значительных спектральных изменений. Анализ данных спектрофлуориметрического титрования с помощью программы HyperSpec [361] позволил установить, что сенсор **57** связывает сульфат с образованием комплекса состава лиганд – анион 1:1 с константой устойчивости $1025 \pm 20 \text{ M}^{-1}$. Дополнительно состав образующегося комплекса

был подтвержден методом изомолярных серий Жоба. Рост интенсивности флуоресценции при добавлении Na_2SO_4 происходил вплоть до 1000 кратного избытка соли в растворе (при концентрации лиганда 14 мкмоль/л), при этом степень разгорания флуоресценции оказалась меньше, чем в эксперименте с рН-титрованием. Предел обнаружения сульфат-аниона с использованием сенсора **57** в описанных условиях составил 1 ммоль/л. Контрольный эксперимент с использованием диамина **63** также выявил увеличение интенсивности эмиссионной полосы при росте концентрации Na_2SO_4 (рис. 36), хотя спектральные изменения были менее контрастными, чем в случае **57** (константа устойчивости комплекса **63** с сульфатом составила 57 M^{-1}). Интересно отметить, что добавление NaBr и NaI сопровождалось уменьшением интенсивности флуоресценции **57**, вызванным динамическим тушением флуоресценции при столкновениях флуорофора с галогенид-анионами с константами Штерна-Фольмера $27 \pm 1 \text{ M}^{-1}$ и $46 \pm 1 \text{ M}^{-1}$ для Br^- и I^- соответственно.

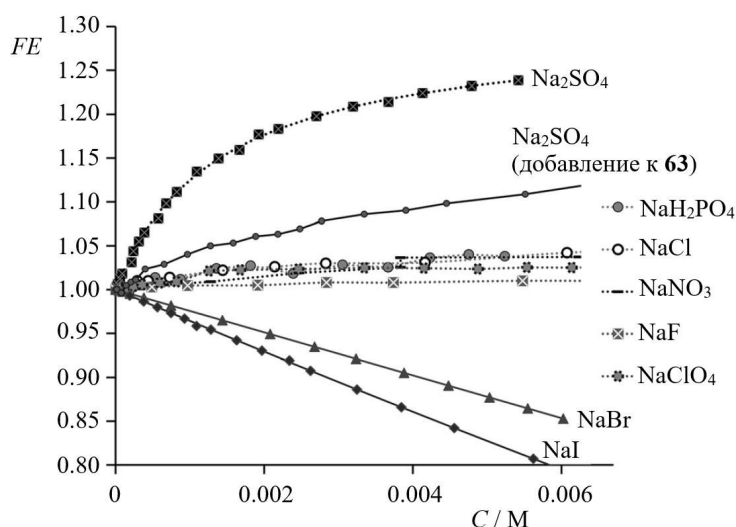


Рисунок 36. Зависимость степени разгорания флуоресценции (FE) соединения **57** (14 мкМ) от концентрации различных солей в смеси в водном растворе, содержащем 10 об. % ДМСО, при рН 3.6 (ацетатный буфер, 50 мМ). Длина волны возбуждения 360 нм. Кривая « Na_2SO_4 (добавление к **63**)» соответствует зависимости FE соединения **63** от концентрации сульфата натрия, полученной в аналогичных условиях.

Наличие селективного флуоресцентного отклика на сульфат у соединения **57** не означает, что рассматриваемый сенсор не имеет сродства к фосфат-аниону. Из полученных в ходе флуориметрического титрования результатов можно лишь сказать, что координация с фосфатом (если она и, действительно, имеет место быть) протекает без увеличения степени протонирования лиганда-рецептора и поэтому не сопровождается возрастанием интенсивности эмиссионного сигнала. Для того, чтобы понять, связывается ли **57** с фосфатом, мы провели изучение селективности комплексообразования. Титрование раствора **57** (14 мкмоль/л) сульфатом натрия проводилось в присутствии 10 экв. NaH_2PO_4 . Степень разгорания флуоресценции в этих условиях оказалась несколько ниже ($FE = 1.20$

для точки, соответствующей 385 экв. Na_2SO_4 в растворе), чем в отсутствие фосфата ($FE = 1.24$ при таком же количестве Na_2SO_4 , см. рис. 36), при этом спектральные изменения соответствовали константе связывания сульфата $630 \pm 10 \text{ M}^{-1}$. Данный эксперимент позволил заключить, что фосфат выступает как конкурент по отношению к сульфату, снижая эффективность связывания последнего. Тем не менее достаточно близкие значения констант, полученных в присутствии (630 M^{-1}) и в отсутствие NaH_2PO_4 (1025 M^{-1}), указывают на то, что фосфат имеет гораздо более низкое сродство к **57**. Аналогичное титрование было проведено и в присутствии других анионов. Большинство анионов вели себя подобно фосфату и вызывали только небольшие изменения в наблюдаемом спектральном отклике на сульфат. В случае бромид- и иодид-анионов динамическое тушение флуоресценции приводило к наибольшим отличиям в результатах титрования (наблюдались меньшие значения FE).

Разработанный флуоресцентный комплексон **57** является примером сенсора на анион, способного в водном растворе демонстрировать разгорание флуоресценции по РЕТ-механизму. Решить поставленную задачу, заключающуюся в получении флуоресцентного отклика типа «OFF \rightarrow ON» на отрицательно заряженный аналит в сочетании с возможностью работы сенсора в сильно конкурентной среде (H_2O), позволил рациональный дизайн молекулы **57**, который был спланирован с учетом координационных особенностей выбранного рецептора. С одной стороны, присутствие в структуре **57** способных протонироваться аминогрупп обеспечило электростатическую стабилизацию комплекса с сульфат-анионом, а с другой стороны наличие двух одинаковых флуорофорных фрагментов, чувствительных к рН, обеспечило дополнительный эффект увеличения интенсивности флуоресценции. Этот эффект проявлялся в результате присоединения приходящего вместе с оксианионом второго протона и выступал в качестве аналитического сигнала. Предложенная стратегия разработки анионного хемосенсора открывает перспективы использования других флуоресцентных красителей для получения систем с «OFF \rightarrow ON»-откликом на сульфат- или фосфат-анион в водной среде, а также в перспективе может быть распространена и на другие анионные рецепторы.

3.1.7. Катионоуправляемый резонансный перенос энергии электронного возбуждения в бисхромофорных системах на основе краунсодержащих производных 4-амино- и 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида

Безызлучательный резонансный перенос энергии (RET) поглощенного света между двумя хромофорами является наряду с фотоиндуцированным переносом электрона одним из наиболее важных фотофизических процессов, используемых при создании оптических молекулярных устройств. RET служит уникальным инструментом, позволяющим генериро-

вать флуоресцентный сигнал, интенсивность которого зависит от расположения хромофоров в пространстве и взаимного соответствия их спектрально-люминесцентных характеристик [362–364]. Процесс может протекать по обменному, либо по кулоновскому (индукционно-резонансному) механизму. Последний (механизм Ферстера, FRET) реализуется в чистом виде, когда донор и акцептор энергии удалены друг от друга на 10 – 100 Å. Поскольку размеры биомолекул попадают в указанный интервал, FRET находит широкое применение для изучения явлений в биологических объектах, обусловленных изменением расстояний на макромолекулярном уровне [365–367]. В тоже время, как уже отмечалось в разделе 2, использование FRET (в общем случае RET) для создания флуоресцентных хемосенсоров видится перспективным, поскольку предоставляет возможность ратиометрического определения концентрации аналита [368–370]. В современной литературе имеется сравнительно небольшое число публикаций, посвященных бисхромофорным RET-хемосенсорам на катионы; в подавляющем большинстве случаев подобные системы основаны на использовании катионо-индуцированного раскрытия спиролактамного цикла родаминовых красителей, которые выступают в них в качестве акцепторов энергии возбуждения (см. примеры, представленные в [370] и в литературном обзоре). В настоящей работе нами была предпринята попытка сочетать в одной молекуле фрагменты, способные участвовать как в RET-, так и в RET-взаимодействии, что позволило бы за счет комплексообразования увеличивать или уменьшать эффективность резонансного переноса энергии, приводя, таким образом, к переключению спектральных характеристик и возникновению ратиометрического флуоресцентного отклика.

Как известно, для осуществления эффективного безызлучательного переноса энергии между двумя пространственно сближенными хромофорами необходима резонансная подстройка молекул, заключающаяся в том, что спектр флуоресценции ХД должен в той или иной степени перекрываться со спектром поглощения ХА [362–364]. Данное правило было использовано нами в качестве основы при разработке структур биснафталимидных производных **65a–65b** (схема 18). На рис. 37 приведен спектр поглощения 4-амино-*N*-фенил-1,8-нафталимида **5a** (схема 1, раздел 3.1.1.) и спектр флуоресценции 4-(ацетил)амино-*N*-фенил-1,8-нафталимида **6a** (схема 1, раздел 3.1.1), хромофорные системы которых входят в состав **65a–65b**. Значительное перекрывание спектров поглощения **5a** и флуоресценции **6a** (заштрихованная область на рис. 37) позволяют предположить, что при благоприятной пространственной ориентации соответствующих фрагментов в соединениях **65a–65b** будет наблюдаться RET, при котором в качестве донорного фрагмента будет выступать остаток 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида, а в качестве акцепторного хромофора – 4-аминонафталимидная группировка (схема 18). Чтобы в возбужденном состоянии проявлялась

конкуренция между PET и RET, краун-эфирные рецепторы вводились в *N*-арильный фрагмент, связанный с ХД.

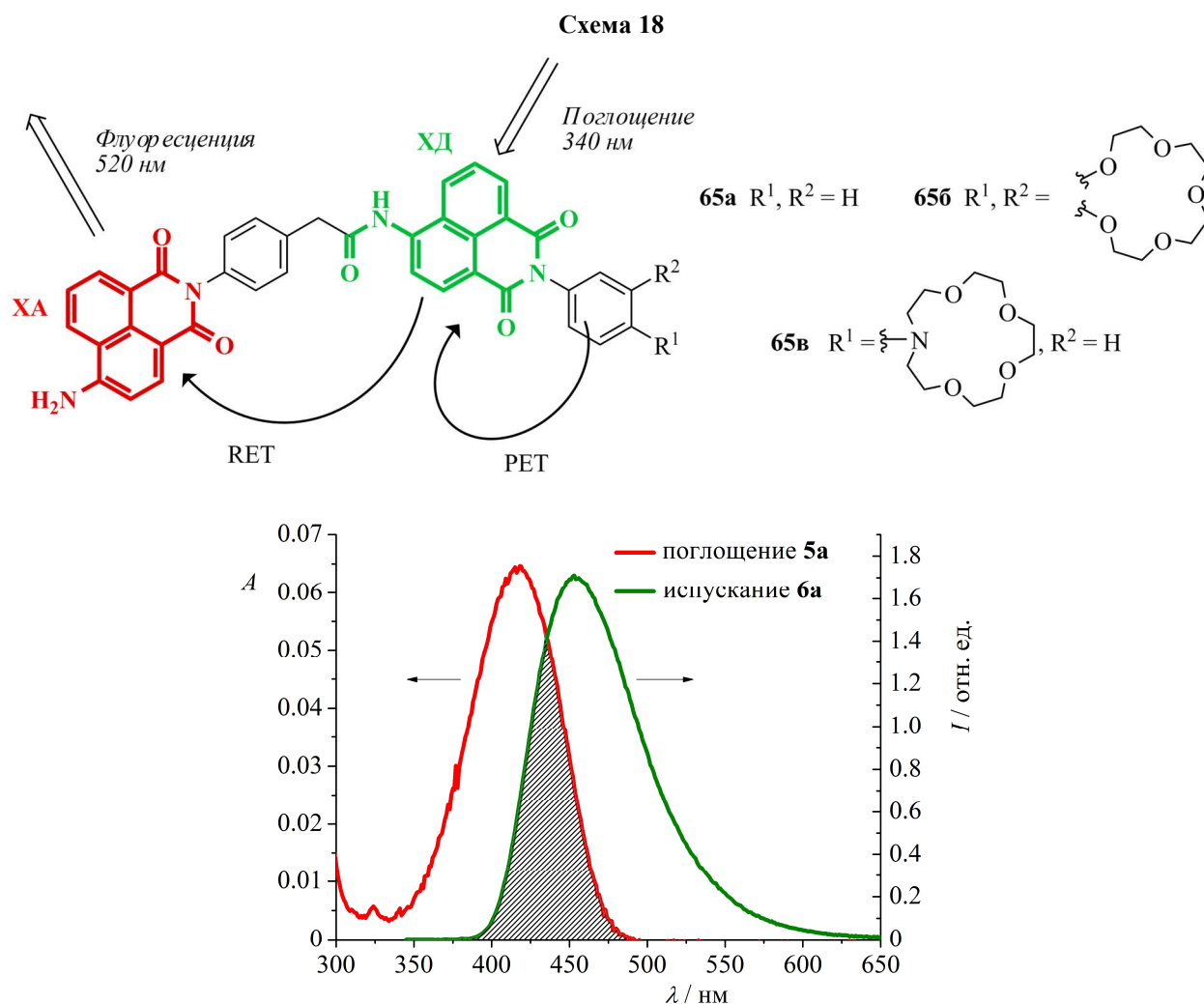
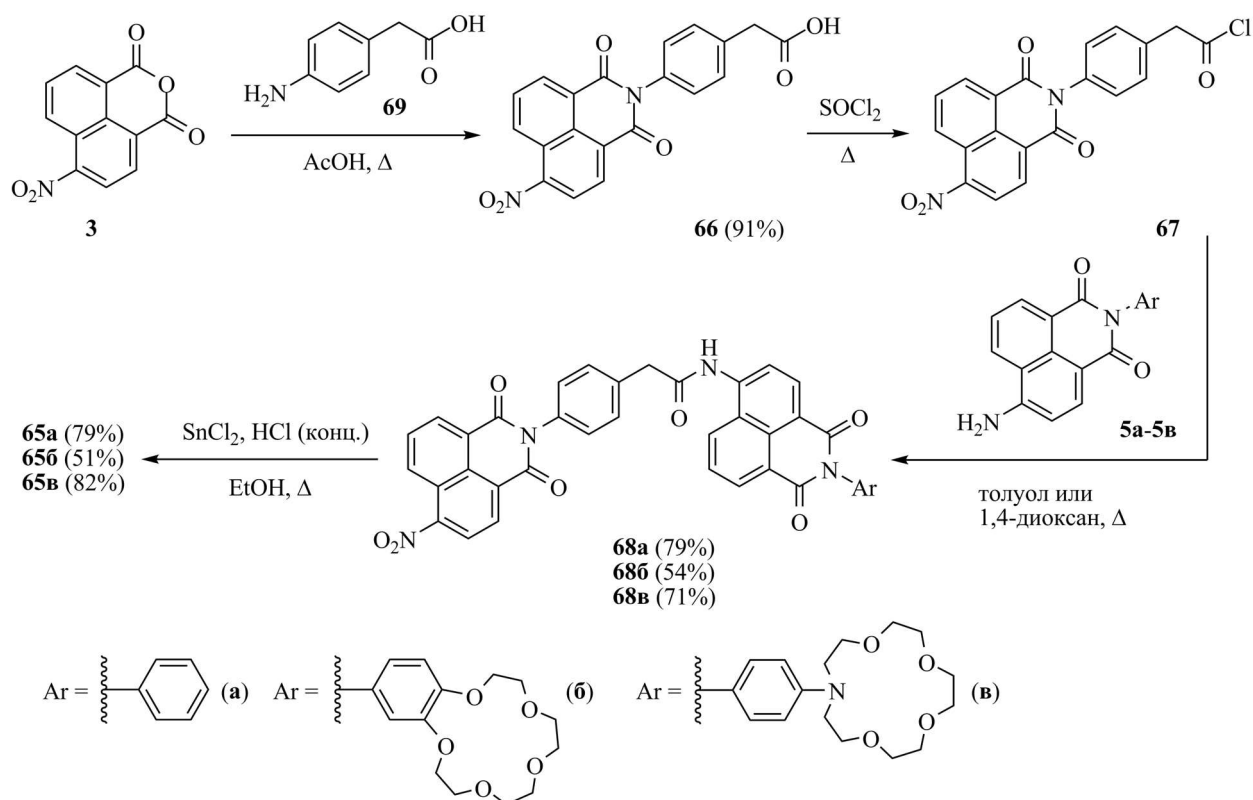


Рисунок 37. Спектр поглощения соединения **5a** (5.0 мкмоль/л) и спектр флуоресценции соединения **6a** (5.0 мкмоль/л) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения 340 нм.

Синтез соединений **65a–65b** представлен на схеме 19. Ковалентная сшивка двух нафталимидных фрагментов осуществлялась путем ацилирования полученных ранее 4-аминопроизводных **5a–5b** (схема 1, раздел 3.1.1) хлорангидридом **67** в среде безводного 1,4-диоксана или толуола при нагревании, после чего проводилось восстановление нитрогруппы в **68a–68b** хлоридом олова (II) в кислой среде. Карбоксизамещенный нафталимид **66** был получен из 4-нитронафтаlevым ангидрида **3** и *para*-аминофенилуксусной кислоты **69** (синтезирована по известной методике восстановлением соответствующего нитропроизводного [371]) в среде ледяной AsOH (схема 19). Для перевода кислоты **66** в соответствующий хлорангидрид **67** нами был использован метод, описанный в работе [372] для аналогичного превращения *para*-карбоксизамещенного по *N*-фенильному ядру производного 3-нитронафталимида. Предложенная процедура заключалась в длительном кипячении карбоновой кислоты с хлористым тионилем, высту-

Схема 19



пающим одновременно в роли растворителя и реагента. Полнота протекания реакции **66** с SOCl_2 контролировалась в ходе холостого опыта по ^1H ЯМР-спектру этилового эфира кислоты **66** (соединение **70**), который образуется при обработке абсолютным этанолом остатка, полученного после удаления тионилхлорида из реакционной массы. Из рис. 38 видно, что продукт алкоголиза состоит из смеси эфира **70** с кислотой **66** в мольном соотношении приблизительно 10 : 1, на что указывает отношение интегральных интенсивностей сигналов протонов CH_2 -групп отмеченных соединений при 3.78 и 3.69 м.д. соответственно. Наличие примеси исходной карбоновой кислоты в полученном этиловом эфире **70** позволяет предположить, что в условиях синтеза хлорангирида **67** конверсия кислоты **66** не является полной и, как следует из представленного ЯМР-спектра, составляет не менее 91%. Образование хлорангирида также было показано с помощью ИК-спектроскопии. В спектре остатка, полученного после отгонки тионилхлорида из реакционной массы, в отличие от спектра исходного соединения **66**, наблюдалась интенсивная полоса поглощения при 1810 см^{-1} , характерная для валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ в ацилгалогенидах.

Таким образом, были получены хемосеноры **65b** и **65v**. Бисхромофор **65a**, не содержащий рецепторной группы, использовался далее для сравнительного анализа оптических характеристик. Для этой же цели в круг исследуемых соединений были включены монохромофорные производные **5a**, **6a–6v** (схема 1, раздел 3.1.1) и **73** (схема 20). Последнее

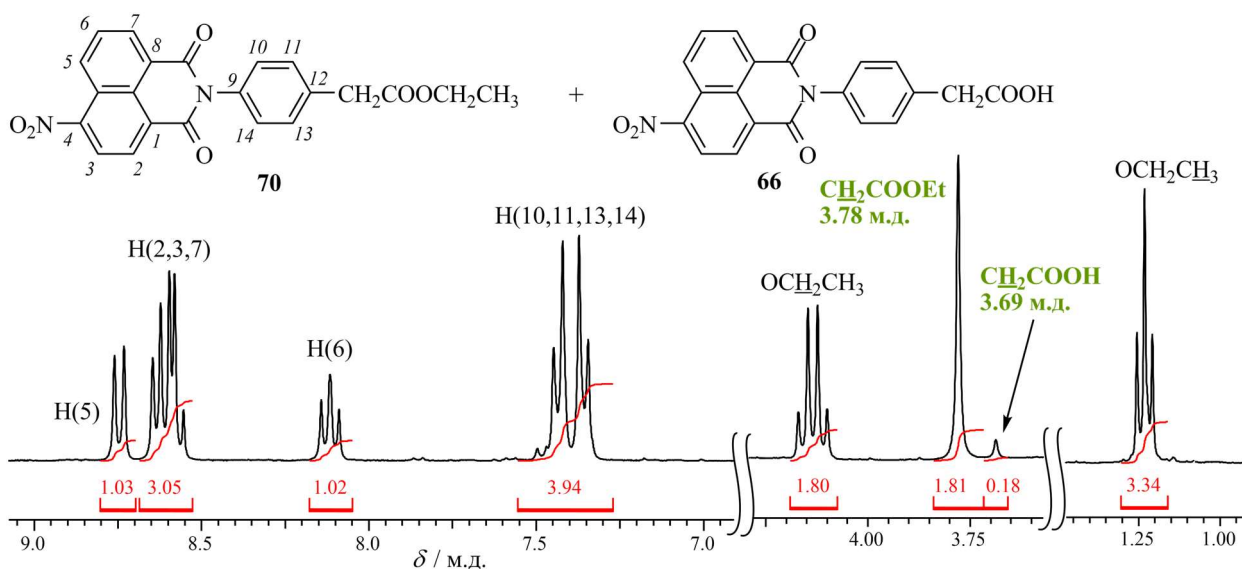
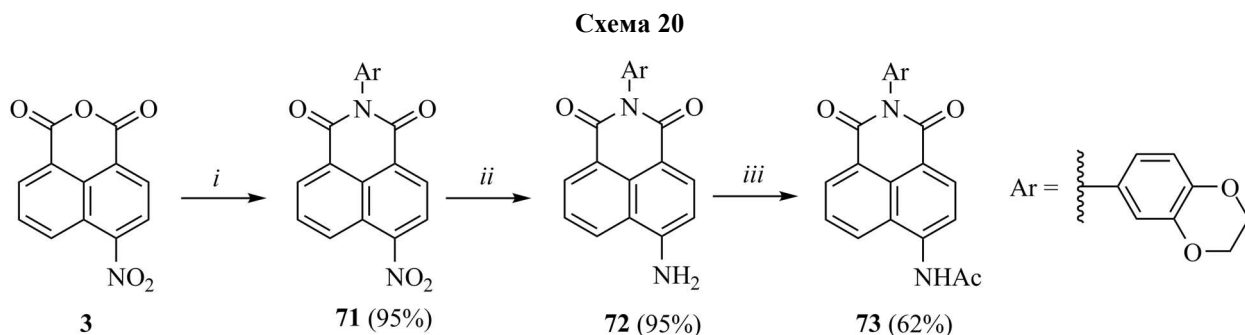


Рисунок 38. ^1H ЯМР-спектр (300.13 МГц) смеси соединений **66** и **70** в ДМСО- d_6 при 22°C.

синтезировали путем имидирования 4-нитронафталяного ангидрида **3** 6-амино-1,4-бензодиксаном **74** с последующим восстановлением нитрогруппы в нафталимиде **71** и ацилированием амина **72** уксусным ангидридом. Соединение **74** было получено в результате трехстадийного синтеза из пирокатехина и 1,2-дибромэтана как описано в литературе [373].



i: ArNH_2 (**74**), AcOH , Δ ; *ii*: SnCl_2 , HCl (конц.), EtOH , Δ ; *iii*: Ac_2O , AcOH , Δ .

Спектральные свойства биснафталиמידных производных **65a–65в** изучались в ацетонитрильном растворе, результаты экспериментов представлены в табл. 10. Прежде всего нами было проведено исследование резонансного переноса энергии в соединении **65a**. Длинноволновое поглощение **65a** складывается из двух полос, соответствующих индивидуальным хромофорам **5a** и **6a** (рис. 39а). Высокая степень аддитивности спектра **65a** указывает на слабое взаимодействие между π -электронными системами ковалентно связанных остатков 4-амино- и 4-(ацил)амино-1,8-нафталимида в основном состоянии.

Спектр флуоресценции соединения **65a** (рис. 39б) представлен в сравнении со спектром флуоресценции эквимольярной смеси люминофоров **5a** и **6a**. При записи спектра использовался свет возбуждения с длиной волны 340 нм, что соответствует избирательному поглощению энергии 4-(ацил)аминонафталиמידным фрагментом. Из рис. 39б видно, что в

Таблица 10. Фотофизические характеристики и константы устойчивости соединений **5a**, **6a–6b**, **65a–65b**, **73** и их комплексов с Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+ в ацетонитриле при комнатной температуре.

	$\lambda_{\text{погл}}^{\text{макс}} / \text{нм}$	$\varepsilon \cdot 10^{-3} / M^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} (\lambda_{\text{возб}}) / \text{нм}$	$\varphi^{\text{фл}}$	$\Phi_{\text{RET}} / \%$	$\lg K^a$
5a	417	12.9	518 (420)	0.55	–	–
6a	367	17.3	454 (365)	0.90	–	–
73	366	17.0	454 (365)	0.0048	–	–
6b	366	17.4	454 (365)	0.0030	–	–
6b	366	15.9	456 (365)	0.0017	–	–
65a	371	20.2	520 (340)	0.47	99.997	–
65b	368	16.2	520 (340)	0.28	64	–
(65b)·Mg²⁺	370	16.9	520 (340)	0.50	–	5.69 ± 0.03
65b	368	16.3	519 (340)	0.059	34	–
(65b)·Ca²⁺	372	16.6	520 (340)	0.36	–	5.04 ± 0.01
(65b)·H⁺	372	15.1	520 (340)	0.45	99	не определена

^aКонстанта устойчивости комплекса K имеет размерность M^{-1} .

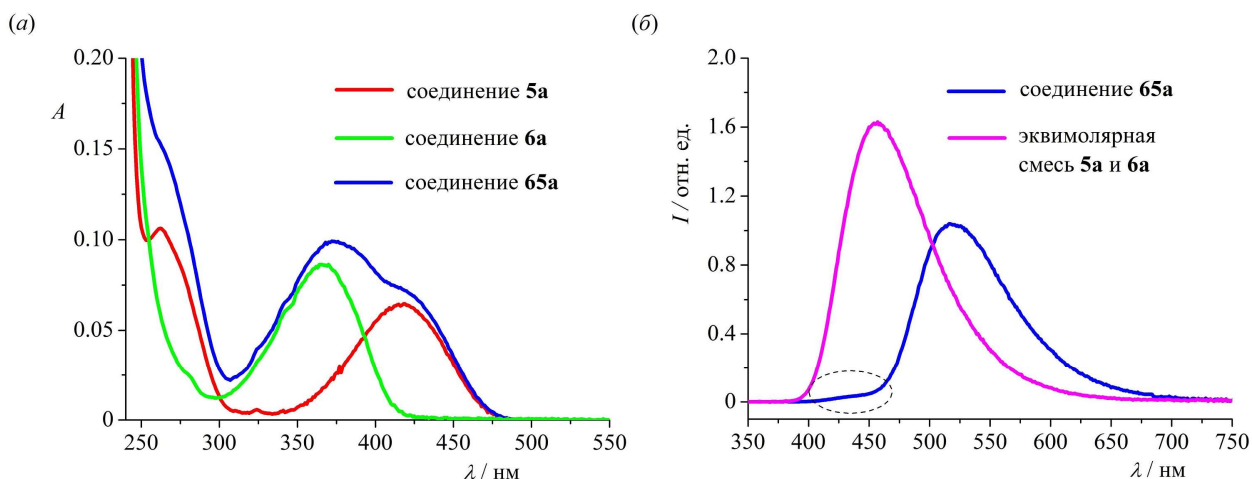


Рисунок 39. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) соединений **5a**, **6a**, **65a** и эквимольной смеси **5a** и **6a** в ацетонитриле. Концентрации всех соединений $5.0 \cdot \mu\text{кмоль/л}$. Длина волны возбуждения 340 нм .

случае смеси **5a** и **6a** возбуждение образца сопровождалось появлением в спектре полосы флуоресценции **6a** с максимумом в области 450 нм . В отличие от эквимольной смеси, спектр испускания **65a** содержал полосу с максимумом в области 520 нм , соответствующую свечению 4-аминонафталимидного остатка. Таким образом, отмеченные наблюдения указывают на перенос энергии возбуждения в соединении **65a** между ХД и ХА, при этом в случае, когда два хромофора не связаны метиленовым мостиком, а находятся на значительном удалении друг от друга в виде индивидуальных молекул в разбавленном растворе, RET не наблюдается.

Следует отметить, что спектр флуоресценции соединения **65a**, полученный при возбуждении светом с длиной волны 340 нм , помимо полосы ХА содержит небольшое плечо в области 450 нм , обусловленное остаточным испусканием ХД (показано пунктиром

на рис. 39б). По значению квантового выхода флуоресценции ХД в присутствии ($\varphi_{\text{ХД}}^{\text{фл}}$) и в отсутствие ХА ($\varphi_{\text{ХД},0}^{\text{фл}}$) в соответствии с уравнением (4) [363]

$$\Phi_{\text{RET}} = 1 - \frac{\varphi_{\text{ХД}}^{\text{фл}}}{\varphi_{\text{ХД},0}^{\text{фл}}} \quad (4)$$

была рассчитана эффективность резонансного переноса энергии (Φ_{RET}). В качестве $\varphi_{\text{ХД},0}^{\text{фл}}$ был взят квантовый выход флуоресценции соединения **6a** (0.90, табл. 10). Для оценки $\varphi_{\text{ХД}}^{\text{фл}}$ использовалось часть площади в спектре испускания **65a** (рис. 39б), приходящаяся на коротковолновое плечо (1.8% от площади под всей спектральной кривой) и оптическая плотность, создаваемая фрагментом 4-(ацил)амино-1,8-нафталимида на выбранной длине волны возбуждения (93.4% от A при 340 нм в спектре поглощения **65a**, см. рис. 39а). С учетом этого значение $\varphi_{\text{ХД}}^{\text{фл}}$ составило 0.0090, а $\Phi_{\text{RET}} = 0.99$ (99%).

Более строго высокая эффективность переноса энергии возбуждения в соединении **65a** подтверждается экспериментами с разрешением во времени. С использованием TRABS-спектроскопии было найдено, что время жизни возбужденного состояния ХД в **65a** ($\tau_{\text{ХД}}$) равно 0.31 пс. Данное значение оказалось на четыре порядка меньше по сравнению со временем релаксации $\tau_{\text{ХД},0}$ 4-(ацетил)амино-*N*-фенил-1,8-нафталимида **6a** (10.2 нс), которое было получено из анализа кинетики затухания его флуоресценции. Значительное уменьшение времени жизни S_1 -состояния указывает на то, что перенос энергии в соединении **65a** происходит безызлучательным способом, а не за счет перепоглощения, когда имеет место испускание кванта света флуоресценции хромофором-донором. Значение Φ_{RET} , рассчитанное через времена $\tau_{\text{ХД}}$ и $\tau_{\text{ХД},0}$ по уравнению (5) [363],

$$\Phi_{\text{RET}} = 1 - \frac{\tau_{\text{ХД}}}{\tau_{\text{ХД},0}} \quad (5)$$

также оказалось близко к единице (0.99997). Кроме того, по экспериментальным данным было найдено значение константы скорости резонансного переноса энергии (k_{RET}) в **65a**. Поскольку величина $(\tau_{\text{ХД},0})^{-1}$ приближенно равна сумме констант скоростей всех фотофизических процессов релаксации ХД в молекуле **65a** за исключением переноса энергии, то можно заключить, что:

$$k_{\text{RET}} = \frac{1}{\tau_{\text{ХД}}} - \frac{1}{\tau_{\text{ХД},0}} \quad (6)$$

С учетом соотношения (6) значение константы скорости k_{RET} в бисхромофорной системе **65a** составляет $3.2 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$.

Для теоретической оценки эффективности RET использовалась индукционно-резонансная модель Ферстера. В рамках этой модели величины Φ_{RET} и k_{RET} могут быть найдены в соответствии с уравнениями (7) и (8) [363],

$$\Phi_{\text{RET}} = \frac{R_0^6}{R_0^6 + r^6} = \frac{k_{\text{RET}}}{k_{\text{RET}} + (\tau_{\text{хд},0})^{-1}} \quad (7)$$

$$k_{\text{RET}} = \frac{1}{\tau_{\text{хд},0}} \left(\frac{R_0}{r} \right)^6 \quad (8)$$

в которых r – расстояние между хромофорами, а R_0 – критический радиус Ферстера, представляющий собой расстояние, на котором 50% возбужденных доноров дезактивируются путем резонансного переноса энергии (то есть $\Phi_{\text{RET}} = 0.5$). Значение r было получено из данных по оптимизированной геометрии соединения **65a** (рис. 40, $r = 12.0 \text{ \AA}$). Критический радиус R_0 определяется выражением (9) [363],

$$R_0^6 = \frac{9000 \ln 10 \kappa^2 \varphi_{\text{хд},0}^{\text{фл}}}{128\pi^5 N_A n^4} J(\lambda) \quad (9)$$

где κ^2 – ориентационный фактор, который определяет взаимное расположение дипольных моментов переходов донора и акцептора энергии; $\varphi_{\text{хд},0}^{\text{фл}}$ – квантовый выход флуоресценции ХД в отсутствие ХА; n – показатель преломления растворителя; N_A – число Авогадро ($6.02 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$). $J(\lambda)$ – интеграл перекрытия скорректированного по площади спектра испускания ХД со спектром поглощения ХА ($\text{м}^6 / \text{моль}$, см. ниже). С учетом констант выражение (9) можно переписать в более удобном для расчетов виде (10),

$$R_0^6 = 8.79 \cdot 10^{-5} [\kappa^2 \cdot n^{-4} \cdot \varphi_{\text{хд},0}^{\text{фл}} \cdot J(\lambda)] \quad (10)$$

где $J(\lambda)$ выражается в единицах $\text{М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{нм}^4$, при этом рассчитанное значение R_0^6 имеет размерность \AA^6 . При использовании уравнения (10) интеграл $J(\lambda)$ вычисляли следующим образом [363]:

$$J(\lambda) = \int_0^{\infty} I_{\text{хд}}(\lambda) \varepsilon_{\text{ха}}(\lambda) \lambda^4 d\lambda \Big/ \int_0^{\infty} I_{\text{хд}}(\lambda) d\lambda. \quad (11)$$

В выражении (11) $I_{\text{хд}}(\lambda)$ – спектр флуоресценции ХД (соединение **6a**), $\varepsilon_{\text{ха}}(\lambda)$ – спектр поглощения ХА (соединение **5a**) в единицах коэффициента экстинкции ($\text{М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), λ – длина волны (нм). Расчетное значение $J(\lambda)$ составило $1.61 \cdot 10^{14} \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{нм}^4$.

Ориентационный фактор κ^2 ($0 \leq \kappa^2 \leq 4$) определяется взаимным расположением векторов дипольных моментов переходов двух хромофоров в пространстве. Значение κ^2

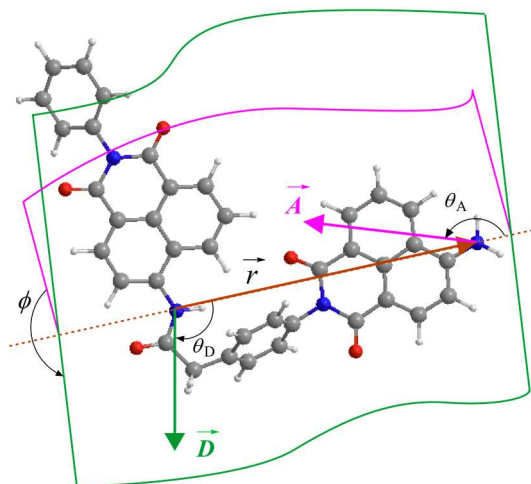


Рисунок 40. Взаимное расположение дипольных моментов переходов донора и акцептора энергии в соединении **65a**. Представленная структура отражает оптимизированную методом РМ6 геометрию **65a**.

определялось по уравнению (12):

$$\kappa^2 = (\sin \theta_D \sin \theta_A \cos \phi - 2 \cos \theta_D \cos \theta_A)^2. \quad (12)$$

Углы θ_D , θ_A и ϕ , задающие ориентацию данных векторов, изображены на рис. 40. В качестве расстояния r между донором и акцептором энергии возбуждения было выбрано расстояние между атомами азота амино- и (ацил)аминогрупп флуорофоров (12.0 Å). Координаты изображенных на рис. 40 векторов диполя испускания донора (\vec{D}), диполя поглощения акцептора (\vec{A}) и вектора \vec{r} были определены из данных квантово-химических расчетов соединения **65a** методом РМ6. Значения косинусов углов θ_D , θ_A и ϕ рассчитывались по формулам (13)–(15),

$$\cos \theta_D = \frac{\vec{r} \times \vec{D}}{|\vec{r}| \cdot |\vec{D}|} = \frac{r_x D_x + r_y D_y + r_z D_z}{\sqrt{r_x^2 + r_y^2 + r_z^2} \cdot \sqrt{D_x^2 + D_y^2 + D_z^2}} \quad (13)$$

$$\cos \theta_A = \frac{\vec{r} \times \vec{A}}{|\vec{r}| \cdot |\vec{A}|} = \frac{r_x A_x + r_y A_y + r_z A_z}{\sqrt{r_x^2 + r_y^2 + r_z^2} \cdot \sqrt{A_x^2 + A_y^2 + A_z^2}} \quad (14)$$

$$\cos \phi = \frac{\vec{r} \cdot \vec{D} \times \vec{r} \cdot \vec{A}}{|\vec{r} \cdot \vec{D}| \cdot |\vec{r} \cdot \vec{A}|} \quad (15)$$

где $\vec{r} \cdot \vec{D}$ и $\vec{r} \cdot \vec{A}$ – векторные произведения соответствующих векторов, $\vec{r} \times \vec{D}$ и $\vec{r} \times \vec{A}$ – скалярные произведения. Ориентационный фактор κ^2 для соединения **65a** составил 1.36.

С учетом полученных значений κ^2 , r и $J(\lambda)$ в соответствии с (8) и (9) критический радиус R_0 и теоретическая константа скорости резонансного переноса энергии k_{RET} оказались равными 41.8 Å и $2.0 \cdot 10^{11} \text{ c}^{-1}$ соответственно. Нетрудно видеть, что вычисленная с использованием индукционно-резонансной модели константа k_{RET} на один порядок меньше полученной экспериментально ($3.2 \cdot 10^{12} \text{ c}^{-1}$). Такое расхождение связано с тем, что

формулы (8) и (9) лишь приближенно описывают безызлучательный перенос энергии возбуждения, механизм которого не совсем корректно сводить к чисто диполь-дипольному взаимодействию. В работе [374] отмечается, что при расстоянии между хромофорами, сравнимом с их размерами, ошибка в расчете k_{RET} по ряду причин может быть достаточно большой. Тем не менее, проведенные расчеты указывают на высокую скорость переноса энергии в соединении **65a**, которая значительно превышает скорость излучательной дезактивации донорного 4-(ацил)амино-1,8-нафталимидного хромофора. Несмотря на отмеченное расхождение в константе скорости эффективность переноса энергии, рассчитанная по уравнению (7) (0.9994), вполне согласуется с экспериментальным значением (0.99997).

Часто для приближенной оценки R_0 в бисхромофорных системах со структурно нежестким спейсером используют допущение, согласно которому положение векторов дипольных переходных моментов ХД и ХА в образце усредняется за счет вращательной диффузии до переноса энергии. В такой ситуации ориентационный фактор κ^2 принимают равным 2/3 [365], что отвечает равновероятной ориентации диполей. Даже, если последнее условие выполняется не в полной мере, функция R_0^6 такова, что как бы ни велика была ошибка в расчете κ^2 , величина R_0 изменяется мало. Например, изменение κ^2 от 1 до 4 приводит к погрешности в определении R_0 всего лишь 26%. Соединение **65a** в некоторой степени можно рассматривать как структурно нежесткое, поскольку возможны вращения молекулярных фрагментов относительно σ -связей Ph-N, CH₂C₆H₄-N, CH₂-C₆H₄ и CH₂-CONH. Считая, что фактор κ^2 равен 2/3, теоретический расчет Φ_{RET} и R_0 для **65a** по уравнениям (7) и (9) дает похожие результаты ($\Phi_{\text{RET}} = 0.9989$ и $R_0 = 37.1 \text{ \AA}$). Найденная высокая эффективность RET в соединении **65a** связана с небольшим расстоянием между ХД и ХА, которое в 3.1 – 3.5 раза меньше, чем критический Ферстеровский радиус.

Введение краун-эфирных заместителей в молекулу **65a** приводит к тому, что в производных **65б** и **65в** эффективность переноса энергии снижается. В разделе 3.1.2 было показано, что наличие электронодонорных краун-эфирных групп в состав *N*-арильного фрагмента производных 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида приводит к тушению флуоресценции, которое связано с протеканием в возбужденном состоянии RET-процесса с ВЗМО *N*-арильных фрагментов на нафталимидный остаток. По этой причине в случае краунсодержащих бисхромофорных систем дезактивация возбужденного состояния ХД может происходить не только за счет RET, как это имело место в соединении **65a**, но и за счет фотоиндуцированного переноса электрона. Кроме того, необходимо учитывать излучательную дезактивацию (флуоресценцию) ХД, характеризуемую мономолекулярной константой k_{R} , и возможные для него безызлучательные каналы релаксации (кроме

переноса энергии), такие как внутренняя конверсия и интеркомбинационная конверсия, суммарная константа скорости которых может быть обозначена как k_{NR} . Величина равная сумме $k_R + k_{NR}$ для ХД в ряду соединений **65a–65в** была найдена исходя из измеренного времени жизни флуоресценции нафталимида **6a** ($\tau_{ХД,0} = 10.2$ нс) по уравнению (16).

$$k_R + k_{NR} = \frac{1}{\tau_{ХД,0}} \quad (16)$$

Все перечисленные каналы дезактивации и соответствующие им константы скорости первого порядка представлены на энергетической диаграмме (рис. 41). Эффективность переноса энергии в случае краунсодержащих производных **65б** и **65в** может быть выражена отношением константы скорости переноса (k_{RET}) к сумме констант скоростей всех отмеченных на рис. 41 фотофизических процессов в соответствии с (17).

$$\Phi_{RET} = \frac{k_{RET}}{k_{RET} + k_{PET} + k_R + k_{NR}} \quad (17)$$

Действительно, из уравнения (17) нетрудно видеть, что увеличение скорости РЕТ-процесса будет приводить к снижению Φ_{RET} .

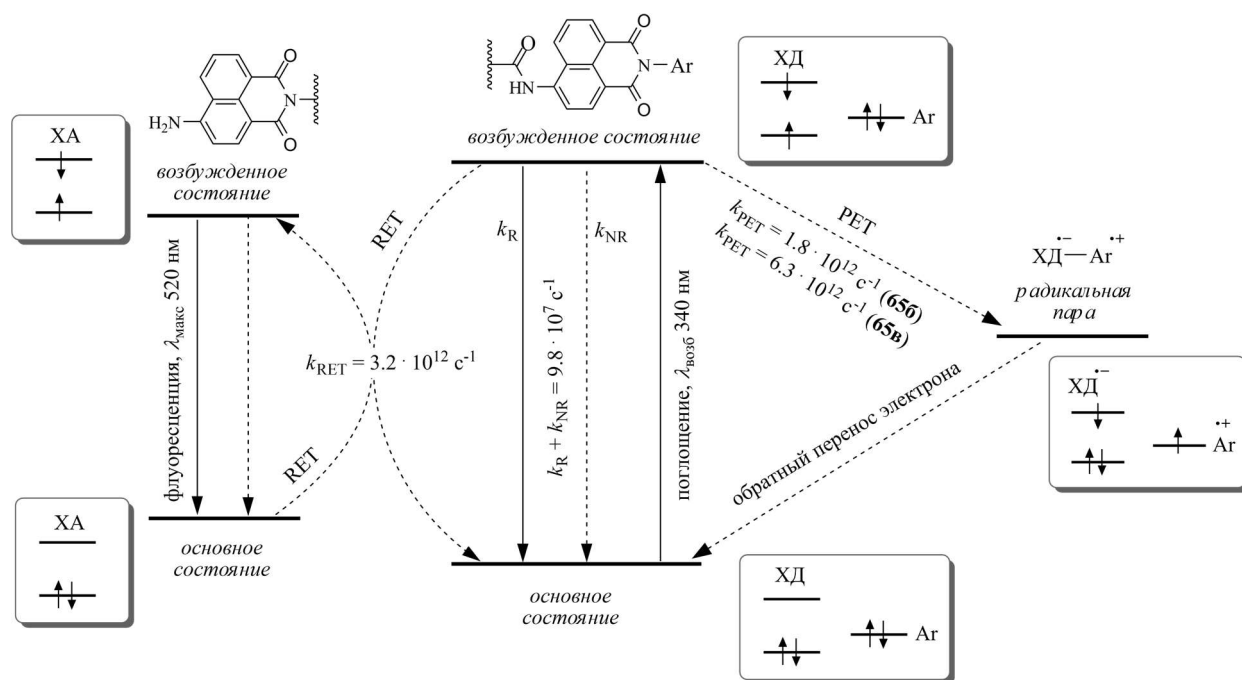


Рисунок 41. Пути релаксации возбужденных состояний хромофора-донора (XD) и хромофора-акцептора (XA) в биснафталимидных производных **65б** и **65в**. Сплошные стрелки обозначают процессы, протекающие с участием кванта света, пунктирные – соответствуют безызлучательным процессам.

Для количественной оценки k_{RET} в **65б** и **65в** были использованы данные по кинетике релаксации сигналов в спектрах поглощения промежуточных состояний (TRABS-спектрах, *англ.* TRAnsient ABSorption spectra) [375] 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимидов **73** и **6в**, в которых фотоиндуцированный перенос электрона является основным дезактивацион-

ным каналом (в **73** так же как и в бензокраунсодержащем аналоге **66** РЕТ приводит к тушению флуоресценции нафталиimidного остатка, что следует из сопоставления квантовых выходов φ^{fl} для **6a**, **66** и **73**, см. табл. 10). В качестве примера на рис. 42а приведены TRABS-спектры соединения **73** при различных временных задержках между сканирующим и возбуждающим импульсом. Как видно, исчезновение сигнала поглощения возбужденного синглетного состояния S_1 протекает с одновременным появлением двух новых полос, по всей вероятности, соответствующих ион-радикальным интермедиатам. Интенсивный сигнал с максимумом при 426 нм был приписан катион-радикалу бензодиоксанового фрагмента, поскольку область 400 – 480 нм является характерной для поглощения катион-радикалов изомерных диметоксибензолов [376], а также катион-радикала *N,N*-диметиланилина [377]. Анализ кинетики релаксации возбужденного состояния **73** (рис. 42б) позволил рассчитать константу скорости процесса переноса электрона. Значение k_{PET} для соединения **73** составило $1.8 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$. Аналогичные изменения в спектре поглощения возбужденных состояний наблюдались в случае азакраунсодержащего производных **6в**, для которого рассчитанное значение k_{PET} оказалось равным $6.3 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$.

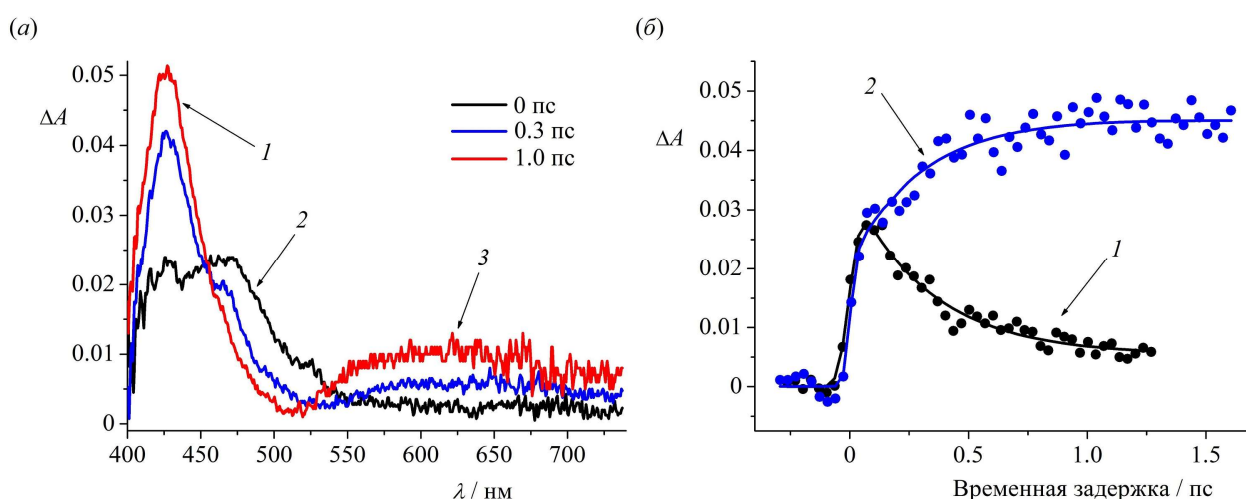


Рисунок 42. Спектры поглощения возбужденного состояния соединения **73** при различном времени задержки между импульсами (а) и временной профиль интенсивности сигнала на различных длинах волн (б) в растворе ацетонитрила. Рисунок (а): 1 – поглощение катион-радикала бензодиоксанового фрагмента молекулы; 2 – поглощение S_1 -состояния хромофора; 3 – возможное положение полосы поглощения анион-радикала 4-(ацетил)амино-1,8-нафталиimidного остатка. Рисунок (б): 1 – временной профиль на длине волны 480 нм (поглощение S_1 -состояния); 2 – временной профиль на длине волны 420 нм (поглощение катион-радикала).

Как показывает сравнение полученных значений k_{PET} и k_{RET} , процессы переноса электрона и энергии в **65a–65в** протекают с сопоставимыми скоростями. Расчет по уравнению (17) с использованием данных время-разрешенных экспериментов позволяет заключить, что эффективность РЕТ в **65a** снижается от 99.997% до 64% при введении в состав молекулы бензо-15-краун-5-эфирного остатка, в то время как присутствие более

сильного РЕТ-донора, *N*-фенилаза-15-краун-5-эфирной группы, приводит к переносу энергии лишь у 34% фотовозбужденных фрагментов 4-(ацил)амино-1,8-нафталиimidного хромофора (табл. 10). Различия между **65а–65в** в способности переносить энергию возбуждения от донора к акцептору находят отражение в значениях квантовых выходов флуоресценции в данном ряду соединений, рассчитанных при использовании света возбуждения с длиной волны 340 нм (табл. 10). Также, для наглядности на рис. 43 приведены спектры флуоресценции растворов **65а–65в** с одинаковой концентрацией.

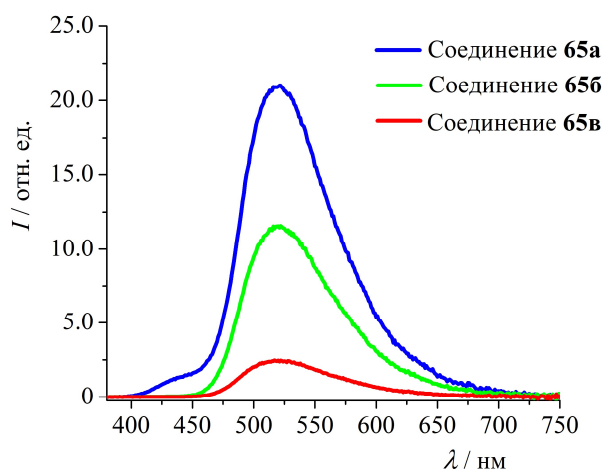


Рисунок 43. Спектры флуоресценции соединений **65а–65в** (6.5·мкмоль/л) в растворе ацетонитрила. Длина волны света возбуждения 340 нм.

Следует отметить, что коротковолновое плечо в области 450 нм не проявляется для краунсодержащих производных **65б** и **65в** (рис. 43), поскольку в этих случаях флуоресценция ХД подавляется не только за счет переноса энергии возбуждения, но и за счет РЕТ-процесса. В силу отмеченной особенности спектров флуоресценции **65б** и **65в** расчет $\Phi_{\text{РЕТ}}$ для этих соединений с использованием данных стационарных измерений по формуле (4) не проводился.

Далее были исследованы сенсорные свойства соединений **65б** и **65в**. Поскольку связывание катионов металлов краунсодержащими монохромофорными производными нафталимида сопровождается частичным или полным блокированием РЕТ-процесса (см. раздел 3.1.2), то мы предположили, что комплексообразование в случае **65б** и **65в** будет приводить к увеличению эффективности переноса энергии и разгоранию флуоресценции акцепторного 4-аминонафталиimidного хромофора. Описанная ситуация реально имела место на практике. Изменения в спектрах флуоресценции соединений **65б** и **65в**, вызванные добавлением в их раствор в ацетонитриле перхлората магния и кальция соответственно представлены на рис. 44. По данным спектрофлуориметрического титрования были определены константы устойчивости образующихся комплексов состава 1:1. Рассчитанные значения констант (табл. 10) находятся в соответствии со значениями, полученными для

комплексов краунсодержащих 4-амино- и 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимидов (табл. 1, раздел 3.1.2). Как и следовало ожидать, координация Ca^{2+} и Mg^{2+} по краун-эфирным фрагментам лигандов **65б** и **65в** не вызывала изменений в положении и интенсивности длинноволновых полос в спектрах поглощения (рис. 44).

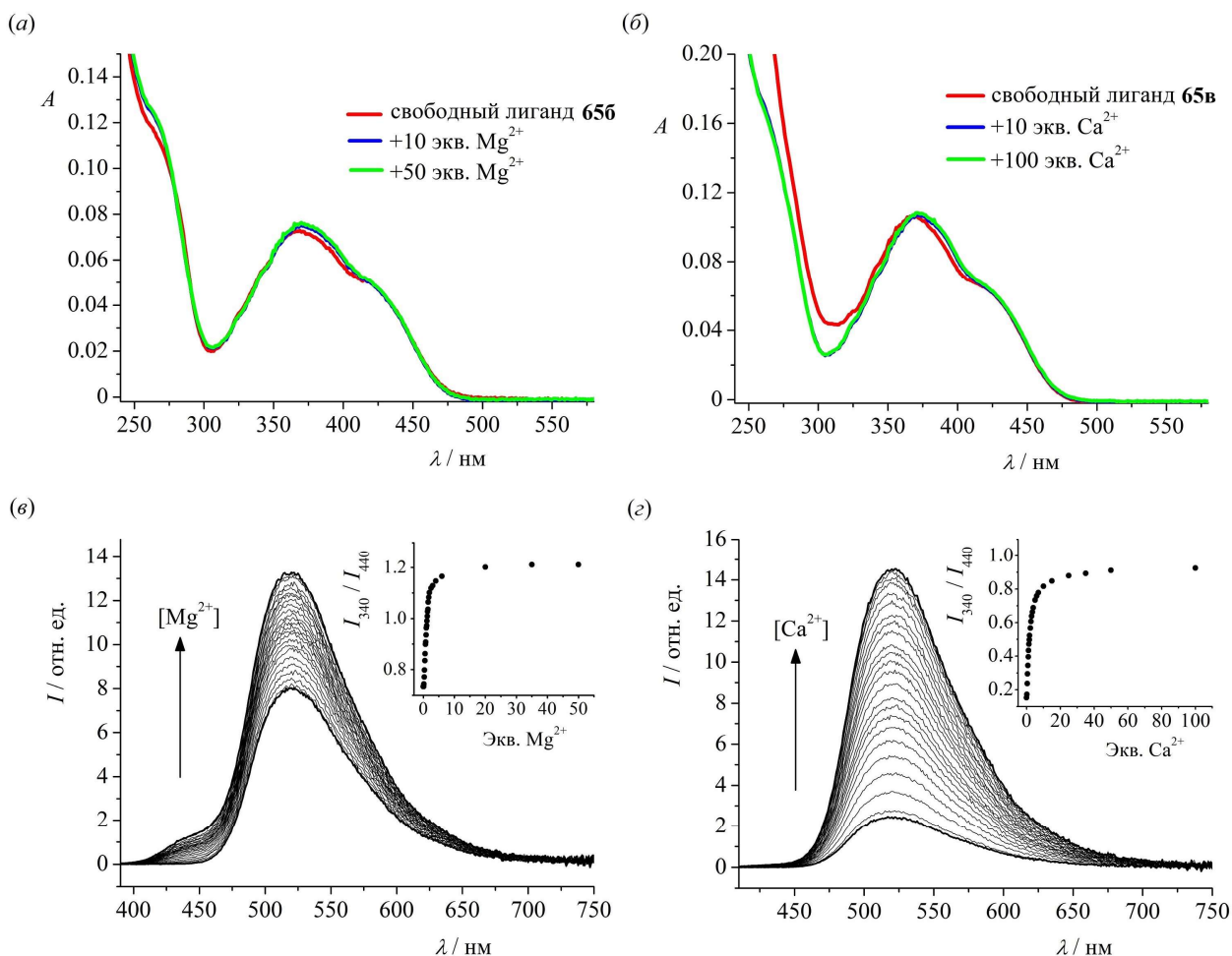


Рисунок 44. Изменения в спектрах поглощения (а,б) и флуоресценции (в,д) соединения **65б** (а,в) и **65в** (б,д), вызванные добавлением перхлората магния (в случае **65б**) и перхлората кальция (в случае **65в**) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения 340 нм. Концентрации соединений в растворе равны 4.5 мкмоль/л (а) и 6.5 мкмоль/л (б–д). Верхние вставки на рисунках (в) и (д) показывают зависимость отношения интенсивностей флуоресценции на длине волны 520 нм, измеренных при использовании света возбуждения с $\lambda_{\text{возб}} = 340$ нм (I_{340}) и $\lambda_{\text{возб}} = 440$ нм (I_{440}).

Как видно из значений квантовых выходов флуоресценции комплексов $(\mathbf{65б}) \cdot \text{Mg}^{2+}$ и $(\mathbf{65в}) \cdot \text{Ca}^{2+}$ (табл. 10), соединения **65б** и **65в** различаются между собой по степени разгорания флуоресценции при комплексообразовании. Азакраунэфирное производное демонстрирует больший спектральный эффект, что связано с более эффективным переносом электрона в свободном лиганде **65в** по сравнению с **65б**. По всей вероятности, комплексообразование сенсора **65в** с Ca^{2+} , как и в случае аза-15-краун-5-содержащего 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида **6в** (см. раздел 3.1.2), не приводит к полному блокированию РЕТ-взаимодействия. Это выражается в том, что квантовый выход флуоресценции комплекса $(\mathbf{65в}) \cdot \text{Ca}^{2+}$

(0.36) оказывается несколько ниже квантового выхода производного **65a** (0.47), а также в том, что в спектре $(\mathbf{65b}) \cdot \text{Ca}^{2+}$ (см. спектр на рис. 44z, который отвечает присутствию 100 экв. катиона Ca^{2+} в растворе) коротковолновое плечо, соответствующее испусканию ХД, не проявляется.

При титровании азакраунсодержащего биснафталимида **65b** хлорной кислотой наблюдалось образование протонированной формы $(\mathbf{65b}) \cdot \text{H}^+$. Флуоресцентные характеристики $(\mathbf{65b}) \cdot \text{H}^+$ оказались практически полностью идентичны характеристикам соединения **65a** (табл. 10). Полное подавление переноса электрона в $(\mathbf{65b}) \cdot \text{H}^+$ привело к появлению коротковолнового плеча в спектре флуоресценции в области 450 нм, что позволило рассчитать квантовый выход ХД ($\varphi_{\text{ХД}}^{\text{фл}} = 0.011$) и, используя уравнение (4), определить эффективность переноса энергии ($\Phi_{\text{РЕТ}} = 0.99$). При расчете $\Phi_{\text{РЕТ}}$ в $(\mathbf{65b}) \cdot \text{H}^+$ качестве $\varphi_{\text{ХД},0}^{\text{фл}}$ был взят квантовый выход флуоресценции $(\mathbf{6b}) \cdot \text{H}^+$ (0.89, табл. 1, раздел 3.1.2).

В заключении отметим, каким образом бисхромофорные производные **65б** и **65в** могут быть использованы для ратиометрического определения концентрации ионов металлов. В основе ратиометрических измерений лежит идея внутренней калибровки сенсорной системы. Это означает, что спектральный отклик сенсора должен состоять не только из сигнала, по которому можно судить о связывании аналита с рецептором. Должен быть дополнительный сигнал (или сигналы), позволяющий учесть или компенсировать влияние на флуоресцентные характеристики других факторов (помимо комплексообразования), таких как, например, концентрация используемого флуорофора-индикатора. Последнюю не удастся установить, когда сенсор применяется для анализа биологических объектов, в частности для определения ионов металлов в живых клетках. В случае соединений **65б** и **65в** возбуждение хромофора-акцептора видимым светом ($\lambda_{\text{возб}} = 440$ нм) приводит к появлению в эмиссионном спектре полосы с максимумом 520 нм. Данный сигнал (интенсивность флуоресценции на длине волны 520 нм при $\lambda_{\text{возб}} = 440$ нм, I_{440}) не зависит от того, присутствует ли катион в краун-эфирной полости или нет, следовательно, его можно использовать для калибровки флуоресцентного отклика. Интенсивность флуоресценции лигандов **65б** и **65в**, регистрируемая при возбуждении хромофора-донора УФ светом с $\lambda_{\text{возб}} = 340$ нм (I_{340}), напротив, получается катионозависимой. В результате отношение интенсивностей флуоресценции R равно I_{340} / I_{440} увеличивается с ростом концентрации катионов Mg^{2+} и Ca^{2+} в растворе (см. верхние вставки на рис. 44в и 44z), что позволяет в соответствии с уравнением (18) [368]

$$[\text{M}^{n+}] = K_{\text{дисс}} \frac{R - R_{\text{min}}}{R_{\text{max}} - R} \quad (18)$$

рассчитать концентрацию катиона металла ($[M^{n+}]$) в условиях, когда концентрация сенсора неизвестна. В уравнении (18) R_{\max} и R_{\min} отвечают отношениям I_{340} / I_{440} , полученным для связанного и свободного лиганда соответственно, $K_{\text{дисс}}$ – константа диссоциации комплекса. К примеру, отношение интенсивностей флуоресценции R для раствора сенсора **65в** с концен-трацией 6.5 мкмоль/л, содержащего 2 экв. перхлората кальция, составляет 0.54. Принимая, что значения R_{\max} и R_{\min} равны 0.92 и 0.15 (найденно с использованием зависимости R от числа экв. Ca^{2+} , см. рис. 44з), а $K_{\text{дисс}} = 1 / K = 1 / 10^{5.04}$ М ($\lg K = 5.04$ для комплекса (**65в**)· Ca^{2+} , см. табл. 10), равновесная концентрация катионов кальция $[Ca^{2+}]$ оценивается в 9.4 мкмоль/л. Найденное значение $[Ca^{2+}]$ достаточно близко к тому, которое получается при расчете состава рассматриваемого раствора с помощью программы SPECFIT/32 (9.7 мкмоль/л свободных ионов Ca^{2+}).

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что сочетание в одной молекуле двух структурно близких нафталимидных хромофоров создает условия для эффективного резонансного переноса энергии электронного возбуждения. При этом введение краун-эфирных заместителей в молекулу делает указанный перенос катионоуправляемым за счет конкуренции между PET- и RET-процессами в возбужденном состоянии. Среди изученных соединений биснафталимид, содержащий азкараун-эфирную группировку, демонстрировал наибольшие изменения в спектре флуоресценции при связывании с катионом металла. Наблюдаемые при комплексообразовании спектральные эффекты делают представленные краунсодержащие бисхромофорные системы перспективными с точки зрения создания ратиометрических флуоресцентных хемосенсоров на катионы металлов в растворах.

3.2. Фотохромные и сольватофлуорохромные системы на основе производных 1,8-нафталимида: управление спектрально-люминесцентными характеристиками за счет использования конкуренции между процессами испускания флуоресценции, образования скрученных состояний с переносом заряда и протекания фотохимических реакций

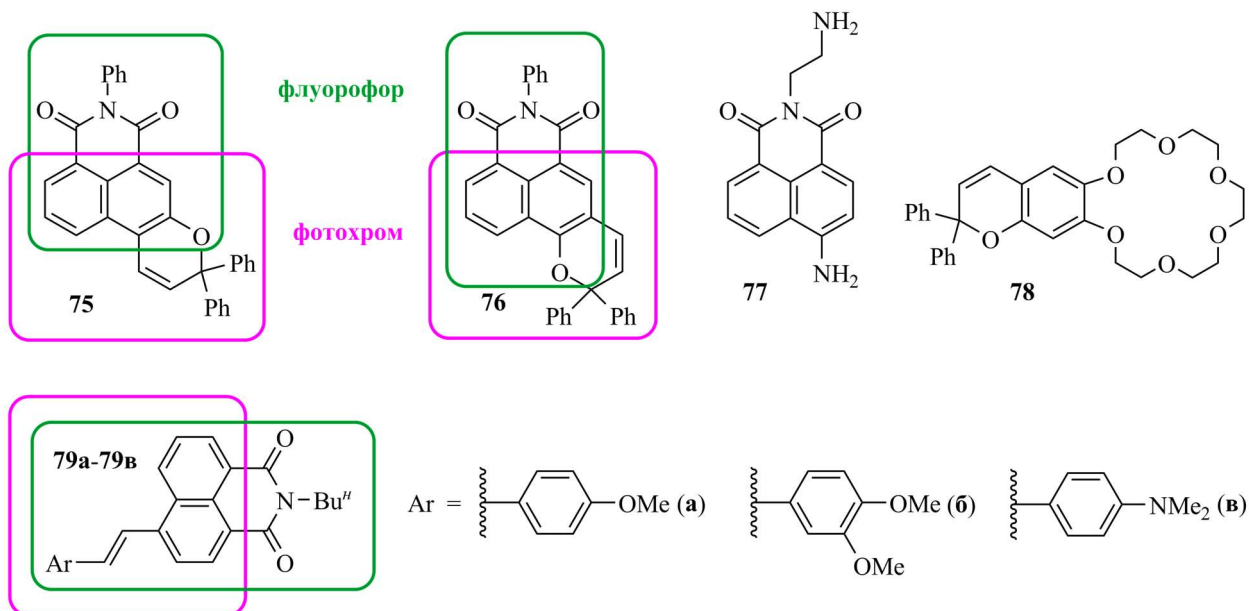
При подготовке данного раздела диссертации были использованы собственные публикации автора [378–382].

В последние годы проводятся интенсивные фундаментальные исследования, направленные на разработку новых люминесцентных соединений для использования в составе фотоактивных молекулярных и супрамолекулярных устройствах различного назначения: оптических хемосенсоров, элементов оптической памяти, лекарственных препаратов, имиджинговых реагентов для биологии и медицины. Принцип функционирования подобных устройств основан на возможности направленного изменения (модуляции)

спектрально-люминесцентных свойств под влиянием внешнего стимула, например, облучения, присутствия в растворе определенного иона или молекулы, изменения уровня pH, температуры, полярности среды [63,157,383–385]. Так, сочетание флуорофорного и ионофорного фрагмента в одной молекуле обеспечивает возможность управления флуоресцентными характеристиками за счет комплексообразования и открывает путь к разработке сенсорных систем (см. раздел 3.1). Как следует из Литературного обзора (см. раздел 2.3), другим подходом к модуляции флуоресцентного сигнала является использование фотохромных превращений.

С целью создания флуорофоров с фотоуправляемыми свойствами в настоящей работе были получены нафтопираны **75** и **76** (схема 21). Соединения **75** и **76** характеризуются гибридной хромофорной системой: в их структуре сочетается два фотоактивных фрагмента, флуоресцентный нафталимидный и фотохромный нафтопирановый. Выбор послед-

Схема 21



него обусловлен тем, что производные нафтопирана обладают превосходными фотохромными откликами, хорошей окрашиваемостью и быстрой обесцвечиваемостью [386,387]. С одной стороны, наличие нафталимидного хромофора, содержащего в 3-м и 4-м положении нафталинового ядра электронодонорную алкоксигруппу, обуславливает поглощение в видимой области и интенсивную флуоресценцию при фотовозбуждении. С другой стороны, фотохимическое раскрытие цикла, свойственное нафтопиранам, как ожидается, должно вызывать значительные изменения в электронной структуре молекулы, влияющие на излучательные свойства рассматриваемых соединений.

Проведенный анализ литературы показывает (см. раздел 2.3), что большинство известных флуоресцентных фотохромофоров содержат флуоресцентную и фотохромную

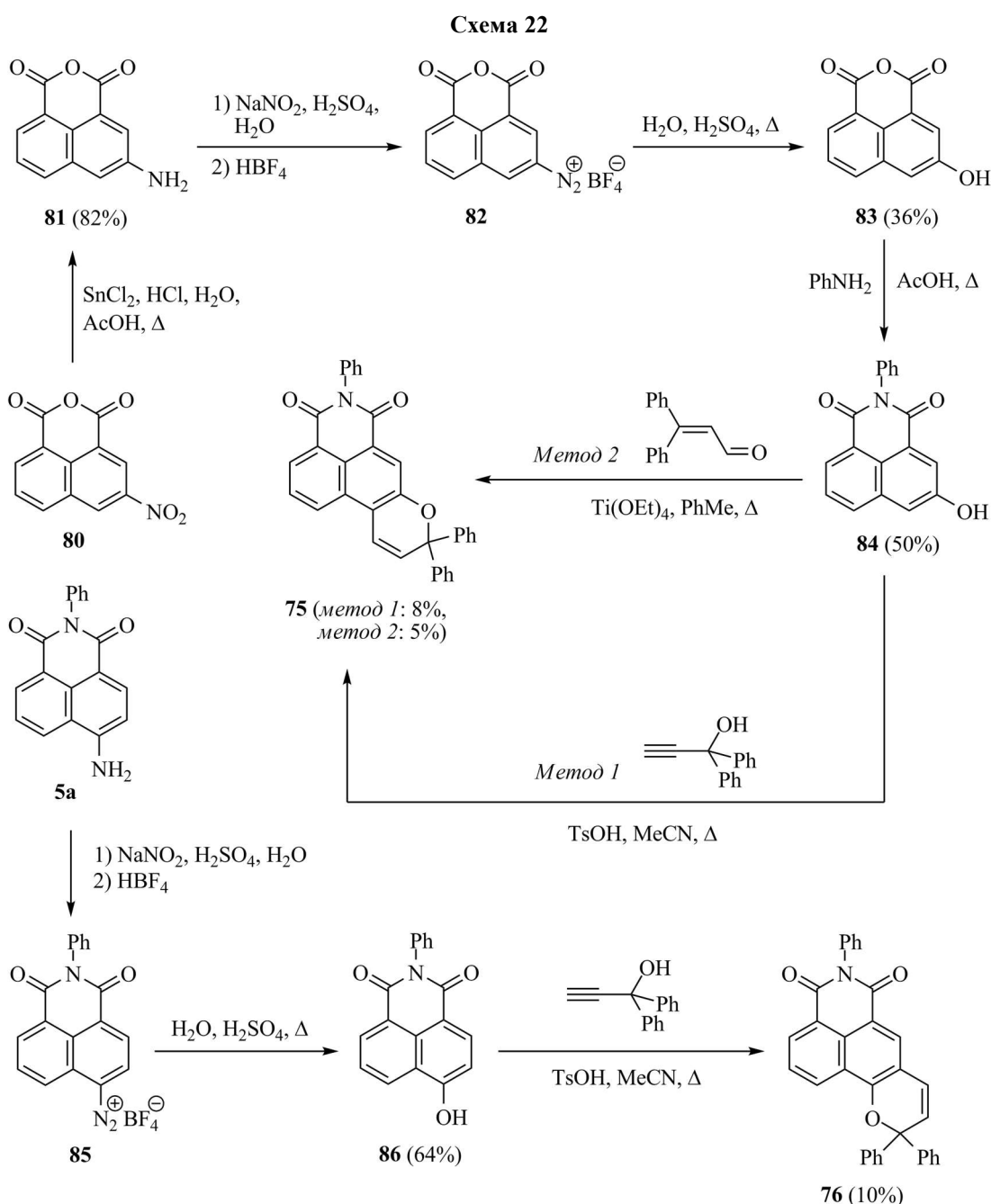
составляющую в составе гибридной хромофорной системы, как в соединениях **75** и **76**, либо представляют собой бисхромофорные производные, в которых молекулярные фотоактивные фрагменты соединяются посредством спейсерной группы. В тоже время большие перспективы в разработке устройств с фотопереключаемой флуоресценцией открываются при использовании супрамолекулярной организации. В этом случае компоненты устройства образуют супрамолекулярный комплекс. Достоинством такого подхода является значительно более простой синтез монохромофорных компонент (по сравнению с синтезом бисхромофоров), а также возможность легко варьировать эти компоненты. Представленные на схеме 21 соединения **77** и **78** были получены с целью изучения взаимного влияния флуоресцентного 4-аминонафталимидного и фотохромного бензопиранового фрагмента в супрамолекулярном комплексе, который образуется при координации протонированной аминогруппы в *N*-алкильном заместителе **77** с 18-краун-6-эфирным рецептором в **78**.

Структура производных 4-стирил-1,8-нафталимида **79а–79в** (схема 21) также была спланирована с учетом возможности переключения флуоресцентных характеристик посредством протекания фотохимического превращения, в данном случае – фотоиндуцированной *E,Z*-изомеризации. Таким образом, **79а–79в** подобно **75** и **76** также обладают хромофорной системой гибридного типа, включающей флуорофор (4-стирил-1,8-нафталимид) и фотохром (1,2-диарилэтилен). Отличительной особенностью соединений **79а–79в** является присутствие стирилового фрагмента в 4-м положении нафталинового ядра, который благодаря наличию метокси- и диалкиламиногрупп обладает сильно выраженным электронодонорным характером. В результате поглощение и флуоресценция **79а–79в**, обусловленные электронным переходом с переносом заряда в хромофоре, должны располагаться в длинноволновой области видимого спектра, что делает данные соединения перспективными для использования в качестве флуоресцентных реагентов в биологических исследованиях. Кроме того, значительное смещение электронной плотности с электронодонорного стирилового фрагмента на карбонильные группы дикарбоксиимидного остатка при поглощении света позволяет предположить в случае соединений **79а–79в** образование скрученных состояний с переносом заряда и, как следствие, наличие значительного сольватохромного и сольватофлуорохромного эффектов. Изменение полярности среды и свойств микроокружения флуорофора представляет собой еще один способ тонкой подстройки фотофизических характеристик такого типа систем.

Ниже рассмотрен синтез соединений **75–78** и **79а–79в**, а также представлены результаты исследования их фотохромных и спектрально-люминесцентных свойств в различных растворителях.

3.2.1. Производные нафтопирана, содержащие нафталимидный фрагмент

Синтез изомерных нафтопиранов **75** и **76**, различающихся положением пиранового атома кислорода по отношению к дикарбоксиимидной группировке нафталимида, представлен на схеме 22. Сначала были получены нафтолы **84** и **86** исходя из коммерчески доступного 3-нитронафталяного ангидрида **80** и 4-амино-*N*-фенил-1,8-нафталимида **5a** (схема 1, раздел 3.1.1) соответственно. В случае соединения **84** первой стадией было восстановление нитрогруппы хлоридом олова (II) в кислых условиях [388], далее проводили получение соли диазония **82**, которую без очистки подвергали термическому разложению в среде разбавленной серной кислоты [389]. Заключительной стадией синтеза 3-гидрокси-*N*-фенил-нафталимида **84** являлось имидирование ангидрида **83** анилином в уксусной кислоте при



кипячении, протекающее с умеренным выходом. Отметим, что по литературным данным последнее превращение можно осуществлять в среде ДМФА при 70°C. В этом случае выход продукта оказывается выше [390].

При проведении реакции восстановления 4-нитронафталевого ангидрида **3** (схема 1, раздел 3.1.1) хлоридом олова (II) в условиях аналогичных синтезу соединения **81** образования 4-аминонафталевого ангидрида не наблюдалось. Как было установлено авторами работы [391], взаимодействие **3** с SnCl₂/HCl в среде EtOH сопровождается декарбоксилированием, приводящим к этиловому эфиру 5-амино-1-нафталинкарбоновой кислоты. Поэтому для получения 4-гидрокси-*N*-фенилнафталимида **86** в качестве исходного соединения использовалось 4-аминопроизводное **5a**, которое подвергли diazотрированию с последующей заменой диазогруппы на гидроксигруппу (схема 22).

Для получения целевого нафтопирана **75** были использованы два метода (схема 22). Первый (*метод 1*) заключался во взаимодействии нафтола **84** с дифенилпропаргильным спиртом в присутствии кислоты [392,393]. В ходе реакции промежуточно образующийся путем кислотнокатализируемого *O*-алкилирования исходного нафтола арилалкиниловый эфир подвергается перегруппировке Кляйзена с последующим [1,5]-сигматропным сдвигом и электроцилизацией. Второй метод (*метод 2*) представлял собой взаимодействие нафтола **84** с β-фенилкоричным альдегидом в присутствии этоксида титана (IV) [394,395]. Данная реакция также имеет сложный механизм, включающий стадию *C*-алкилирования нафтола активированным карбонильным соединением. Оба метода характеризуются невысокими выходами целевых соединений. По *методу 2* выход **75** оказался несколько ниже. Нафтопиран **76** получали по реакции нафтола **86** с дифенилпропаргильным спиртом.

Фотохромные свойства нафтопиранов **75** и **76** были изучены в ацетонитриле, метилхлориде и толуоле с использованием флэш-фотолиза и стационарных оптических экспериментов. Полученные характеристики соединений представлены в табл. 11. В электрон-

Таблица 11. Спектральные свойства нафтопиранов **75** и **76** в различных растворителях.^a

Растворитель	Закрытая форма			Открытая форма			
	$\lambda_{\text{полг}}^{\text{полг}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{полг}}^{\text{фл}} / \text{нм}$	$\varphi^{\text{фл}}$	$\lambda_{\text{полг}}^{\text{полг}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{полг}}^{\text{фл}} / \text{нм}$	$\tau / \text{с}$	$\varphi^{\text{фл}}$
Нафтопиран 75							
Ацетонитрил	352, 412	461	0.09	495	–	0.098	–
Дихлорметан	355, 415	458	0.14	505	–	0.176	–
Толуол	355, 415	446	0.04	501	–	0.153	–
Нафтопиран 76							
Ацетонитрил	341, 388	476	0.12	336, 386, 505	534	532.3	0.005
Дихлорметан	352, 392	471	0.20	336, 391, 515	–	10.3	–
Толуол	345, 387	461	0.09	343, 387, 520	525	2.7	0.003

ных спектрах поглощения **75** в указанных растворителях максимумы располагаются в интервалах 352 – 355 нм и 412 – 415 нм, в случае **76** – в интервалах 341 – 352 и 387 – 392 нм. В качестве примера на рис. 45а и рис. 45б приведены спектры **75** и **76** в MeCN. Более длинноволновое положение максимумов производных **75** и **76** по сравнению с нафтопирановым хромофором, обладающим поглощением около 320 нм [387], является следствием расширения сопряженной системы за счет введения дикарбоксиимидного фрагмента.

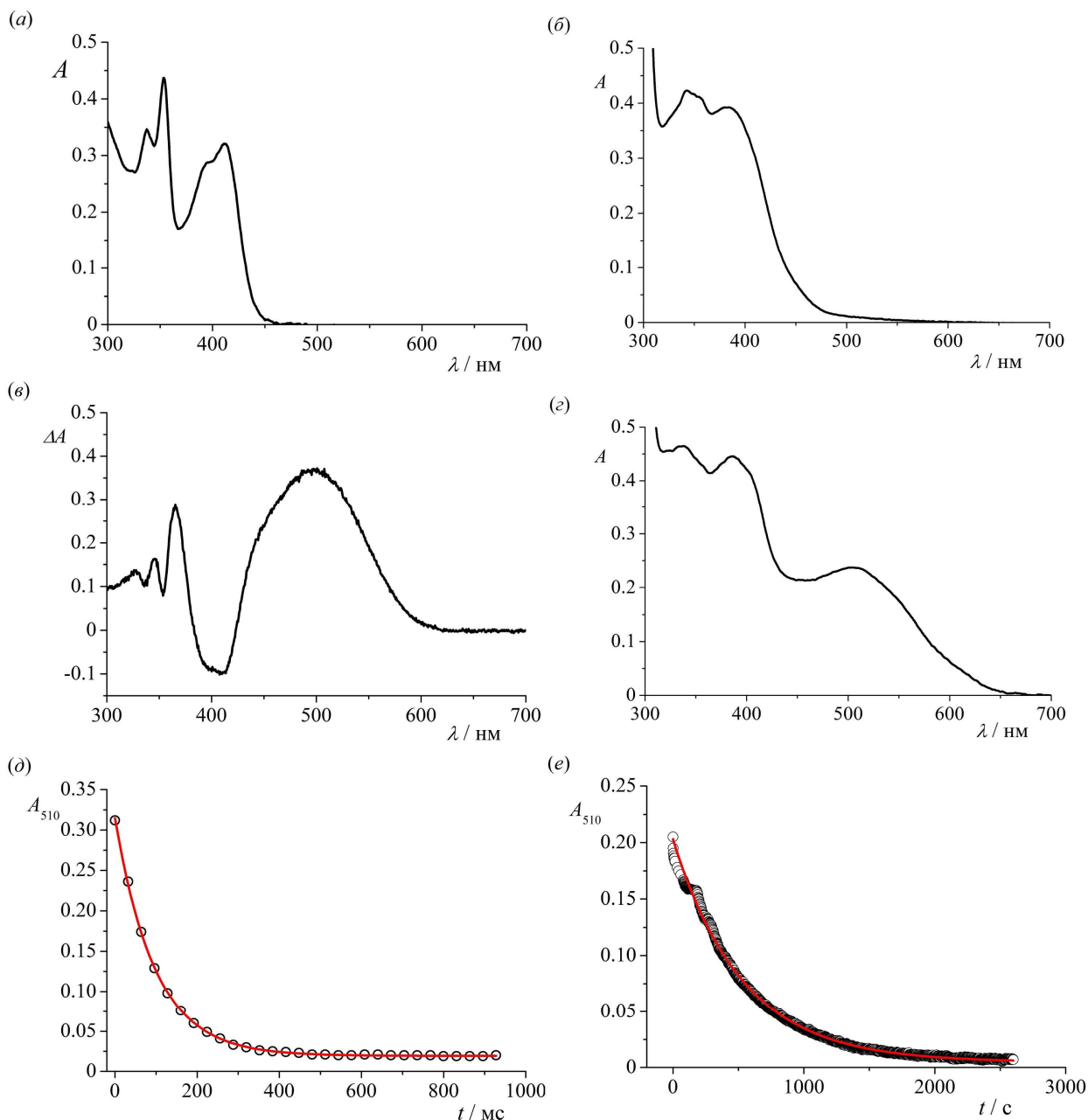
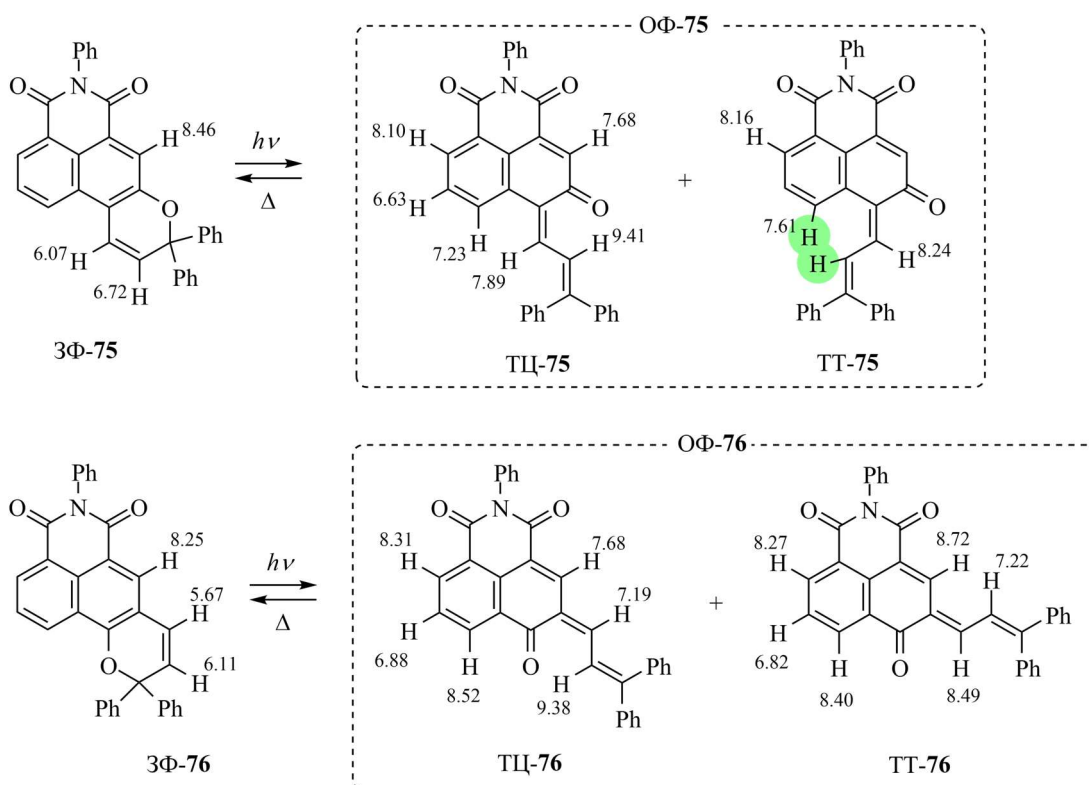


Рисунок 45. Спектр поглощения закрытой формы (а, б) и открытой формы (в) **75** (а) и **76** (б, в), дифференциальный спектр поглощения **75** после облучения (г) и зависимость оптической плотности на длине волны 510 нм (A_{510}) от времени после облучения нафтопирана **75** (д) и **76** (е). Растворитель – ацетонитрил. Концентрации соединений в растворе $4.0 \cdot 10^{-6}$ М (а) и $1.0 \cdot 10^{-4}$ М (б – е). Величина ΔA на рисунке (г) равна $A_{\text{обл}} - A_{\text{исх}}$, где $A_{\text{исх}}$ и $A_{\text{обл}}$ – оптические плотности образца до и после облучения соответственно. Точки на рисунках (д) и (е) соответствуют экспериментальным данным, кривые – моноэкспоненциальной аппроксимации.

При облучении **75** ультрафиолетовым светом (365 нм) наблюдается образование новой полосы поглощения с максимумом 495 нм и уменьшение оптической плотности коротковолновых полос при 352 и 412 нм (рис. 45в), что свидетельствует об образовании открытой мероцианиновой формы **75** (ОФ-**75**, схема 23). Спектр, полученный после облучения **76**, включает пики при 336 и 386 нм, а также пик в длинноволновой области (505 нм), соответствующие ОФ-**76** (рис. 45г, схема 23).

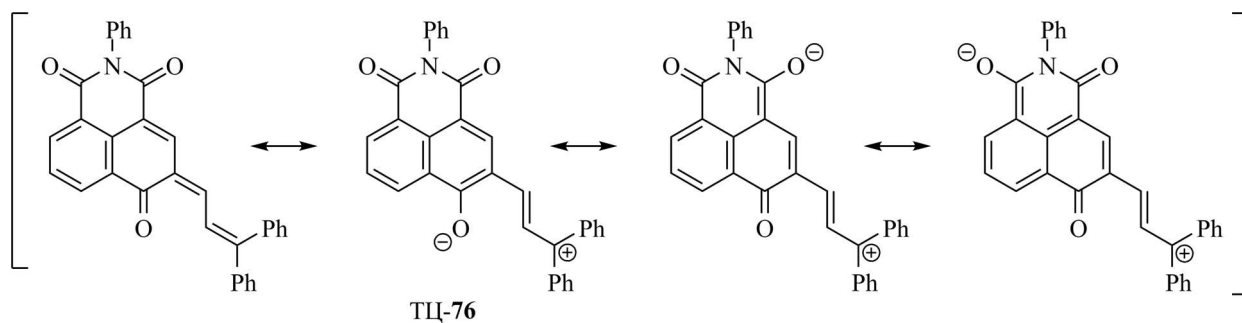
Схема 23



Окрашенные формы нафтопиранов **75** и **76** термически переходят обратно в неокрашенные закрытые формы (3Ф-**75** и 3Ф-**76**, схема 23), когда фотооблучение прекращается. Кинетика темновой релаксации, определяемая из набора спектров поглощения, которые соответствуют различному времени задержки между моментом регистрации спектра и моментом прекращения облучения, имеет моноэкспоненциальный характер в случае соединения **75** во всех выбранных растворителях (MeCN, CH₂Cl₂, PhMe), а в случае **76** – только в MeCN и CH₂Cl₂, (см. в качестве примера рис. 45д и рис. 45е). Открытая форма нафтопирана **76** достаточно стабильна: в ацетонитриле ее время жизни (τ) составляет 532 с. Время жизни ОФ-**75** в том же растворителе оказывается более чем на три порядка короче и составляет 0.098 с (табл. 11). Различие во временах жизни открытых форм **75** и **76** можно объяснить тем, что в случае нафтопирана **76** фотопродукт ОФ-**76** стабилизируется за счет сопряжения между атомом кислорода в 4-м положении нафталимидного ядра, несущим частичный отрицательный заряд, за счет вклада бетаино-

вой структуры, и карбонильными группами дикрабоксиимидного фрагмента (схема 24). Отметим, что в случае соединения **76** наблюдается выраженное уменьшение времени жизни открытой формы с уменьшением полярности растворителя (табл. 11). По-видимому, это связано с тем, что полярная бетаиновая структура открытой формы **76** эффективно стабилизируется в полярном растворителе.

Схема 24



Процесс термической релаксации открытой формы нафтопирана **76** в толуоле оказался более сложным: после прекращения облучения окрашенная форма **76** быстро обесцвечивается, однако процесс не протекает до конца: по истечении 10 – 15 с оптическая плотность на длине волны 515 нм уменьшается приблизительно до половины от исходного значения, после чего практически не изменяется на протяжении времени эксперимента (около 120 с, рис. 46а). Известно, что фотопревращение нафтопиранов под действием света может привести к образованию двух открытых форм, различающихся по пространственному расположению заместителей при одной из двойных углерод-углеродных связей открыто-цепного участка мероцианиновой цепи: *трансoid-транс*- (ТТ-) и *трансoid-цис*- (ТЦ-) изомера (схема 23). ТЦ-Изомер (является первичным фотопродуктом) термически неустойчив и быстро переходит в ЗФ, либо в ТТ-форму, в то время как ТТ-изомер сначала медленно

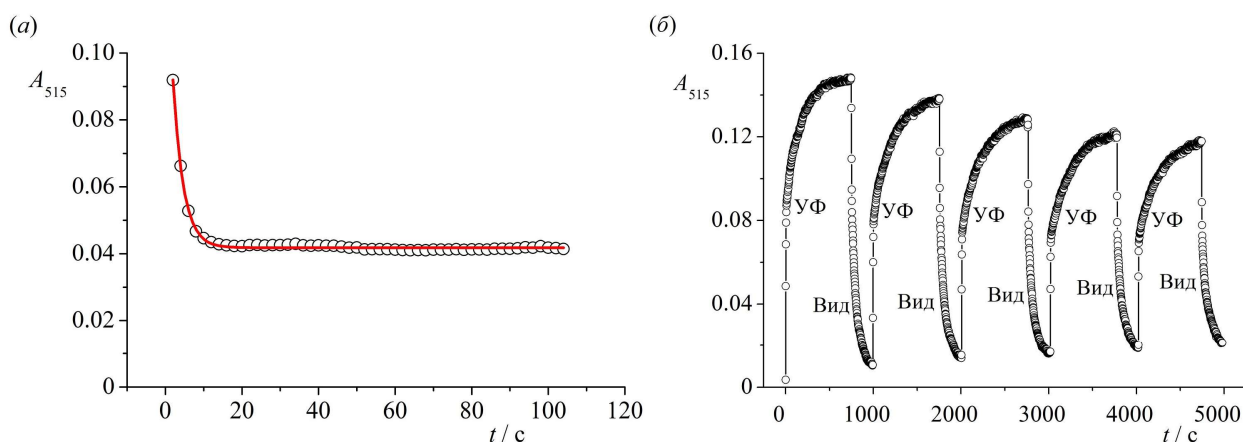


Рисунок 46. Зависимость оптической плотности на длине волны 515 нм (A_{515}) раствора **76** от времени после облучения (а) и изменение величины A_{515} при последовательном облучении УФ (365 нм) и видимым («Вид», 525 нм) светом (б). Концентрация **76** – $4.2 \cdot 10^{-5}$ М. Растворитель – толуол. Точки на рисунках (а) и (б) соответствуют экспериментальным данным, кривая на рисунке (а) – моноэкспоненциальной аппроксимации.

переходит в ТЦ-изомер, а затем – в ЗФ. Более продолжительное воздействие света и/или увеличение его интенсивности способствует накоплению ТТ-формы в получаемой смеси. Скорее всего, при УФ облучении нафтопирана **76** образуются оба окрашенных стерео-изомера в сопоставимых количествах. Время жизни ТЦ-**76** составляет 2.7 сек. Форма ТТ-**76** стабильна в течение как минимум нескольких часов (точное время жизни определено не было), поэтому полного обесцвечивания образца не наблюдалось. Тем не менее, было обнаружено, что воздействие на фотостационарную смесь, содержащую ТТ-**76**, желтого света (525 нм) вызывает уменьшение оптической плотности на 515 нм практически до первоначального уровня (рис. 46б). Подобное явление было отмечено авторами работы [396] для соединений, схожих по структуре с нафтопираном **76**.

Важным фактором для оценки практической применимости фотохромного соединения является его устойчивость к фотодеградации. В случае нафтопирана **76** после каждого цикла облучения – фотообесцвечивания наблюдалось остаточное поглощение открытой формы и снижение оптической плотности фотостационарного состояния (рис. 46б), что может быть связано как с накоплением термически устойчивого ТТ-изомера в системе, так и с фотодеструкцией **76**. Чтобы снизить содержание ТТ-изомера в смеси мы сократили время облучения УФ светом до 10 с. Образующийся при этом фотостационар, преимущественно состоящий из ТС-изомера, демонстрировал хорошую термическую обратимость (рис 47).

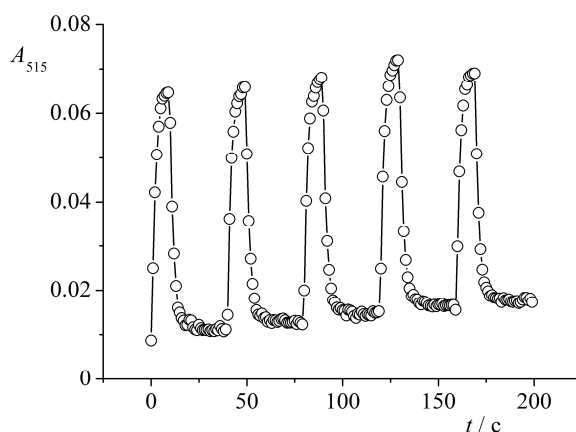


Рисунок 47. Изменение оптической плотности при 515 нм (A_{515}) раствора **76** ($4.2 \cdot 10^{-5}$ М) в толуоле во времени при проведении циклов «облучение УФ светом (365 нм, 10 с) – термическая релаксация».

Для более детального изучения процессов темновой релаксации соединений **75** и **76** была использована спектроскопия ЯМР. Облучение раствора **75** в толуоле- d_8 осуществлялось в течение 10 мин светом с длиной волны 365 нм при температурах -80 , -70 , -60 , -50 и -40°C , после чего регистрировали изменение интенсивности сигналов протонов образовавшихся фотопродуктов и исходной закрытой формы во времени. Отнесение сигналов было основано на одномерных и двумерных NOESY и TOCSY экспериментах (см. значения химических сдвигов на схеме 23). На рис. 48 представлен ^1H ЯМР спектр **75** после облучения

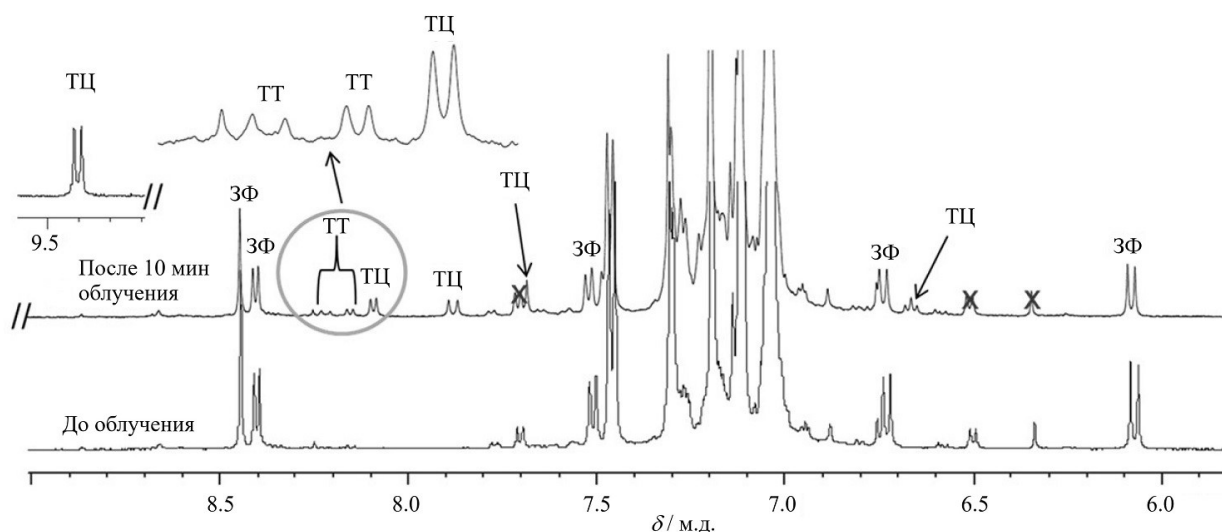


Рисунок 48. Спектры ^1H ЯМР (ароматическая область) нафтопирана **75** до и после облучения светом (365 нм) в течение 10 мин при -70°C в толуоле-*d*₈.

при -70°C . Дублет в области слабого поля при 9.41 м.д. ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}$) с высокой константой спин-спинового взаимодействия (11.4 Гц), характерной для трансoidного расположения вицинальных атомов водорода, по всей вероятности, можно отнести к ТЦ-изомеру, по аналогии с тем, как это было сделано в работе [397] для соединения, близкого по структуре к **75**. Значительное дезэкранирование указанного протона связано с его близким расположением по отношению к карбонильной группе. Второй набор сигналов с низкой интенсивностью отвечает резонансам протонов ТТ-изомера. В частности, $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}$ проявляется при 8.24 м.д. в виде дублета с КССВ 11.4 Гц. Анализ кинетики темновой релаксации **75** при различных температурах (см. изменения в спектре ^1H ЯМР после облучения и кинетику при -80°C на рис. 49 и рис. 50 в качестве примера) позволил определить константы скорости (k_1) перехода ТЦ-**75** в ЗФ-**75** (табл. 12). В свою очередь, из полученной зависимости k_1 от температуры были найдены энергия, энтальпия и энтропия активации (E_a , ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger соответственно, табл. 13) по уравнениям Аррениуса (19) и Эйринга (20),

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{E_a}{RT} \quad (19)$$

$$\ln \frac{k}{T} = \frac{-\Delta H^\ddagger}{RT} + \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (20)$$

где k – константа скорости, k_0 – предэкспоненциальный множитель, R – универсальная газовая постоянная ($8.31 \text{ Дж}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{моль}^{-1}$), T – абсолютная температура, k_B – постоянная Больцмана ($1.38\cdot 10^{-23} \text{ Дж}\cdot\text{K}^{-1}$), h – постоянная Планка ($6.63\cdot 10^{-34} \text{ Дж}\cdot\text{с}$). Активационные параметры для переходов ТЦ-**75** → ТТ-**75** и ТТ-**75** → ТЦ-**75** определить не удалось ввиду того, что концентрация ТТ-изомера **75** была достаточно низкой и слабо изменялась на протяжении времени эксперимента.

Таблица 12. Константы скорости процессов, происходящих при темновой релаксации открытых форм соединений **75** и **76** в толуоле-*d*₈ при различных температурах.

Температура / °С	-80	-70	-60	-50
$k_1(\text{ТЦ-75} \rightarrow \text{3Ф-75}) / \text{с}^{-1}$	$2.5 \cdot 10^{-5}$	$1.9 \cdot 10^{-4}$	$9.0 \cdot 10^{-4}$	$3.1 \cdot 10^{-3}$
Температура / °С	-60	-50	-45	-40
$k_1(\text{ТЦ-76} \rightarrow \text{3Ф-76}) / \text{с}^{-1}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$4.2 \cdot 10^{-5}$	$8.8 \cdot 10^{-5}$	$1.8 \cdot 10^{-4}$
$k_2(\text{ТЦ-76} \rightarrow \text{ТТ-76}) / \text{с}^{-1}$	$4.4 \cdot 10^{-5}$	$6.9 \cdot 10^{-5}$	$8.2 \cdot 10^{-5}$	$1.5 \cdot 10^{-4}$
$k_3(\text{ТТ-76} \rightarrow \text{ТЦ-76}) / \text{с}^{-1}$	$8.5 \cdot 10^{-6}$	$1.8 \cdot 10^{-5}$	$2.3 \cdot 10^{-5}$	$4.7 \cdot 10^{-5}$

Таблица 13. Термодинамические параметры активации процессов, происходящих при темновой релаксации соединений **75** и **76** в толуоре-*d*₈.

Процесс	$E_a / \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\Delta H^\ddagger / \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger / \text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}$
ТЦ-75 → 3Ф-75	56.6	59.9	-43.6
ТЦ-76 → 3Ф-76	54.9	53.1	-87.7
ТЦ-76 → ТТ-76	23.3	21.4	-225.7
ТТ-76 → ТЦ-76	33.3	31.5	-192.1

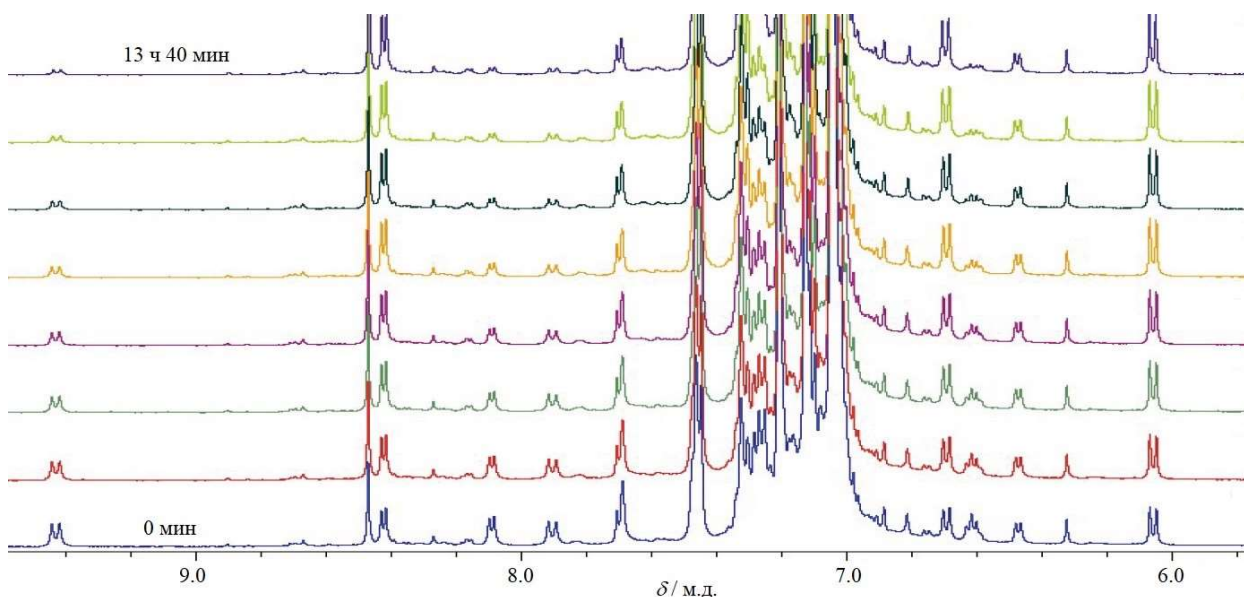


Рисунок 49. Изменения в спектре ¹Н ЯМР при переходе ОФ-75 в 3Ф-75 при -80°С в толуоле-*d*₈.

Облучение (365 нм) нафтопирана **76** при температурах -60°С, -55°С, -50°С и -40°С также приводило к образованию двух стереоизомерных открытых форм, однако продукты реакции оказались термически более стабильными. Сигнал протона Ph₂C=CH ТЦ-изомера **76** располагается при 9.38 м.д. (³*J* = 11.4 Гц), ТТ-76 характеризуется наличием синглета при 8.72 м.д., соответствующего протону Н(2) во 2-м положении нафталиimidного ядра (рис. 51, схема 23). Отличительной особенностью фотолиза **76** является то, что содержание ТТ-формы в растворе после облучения оказывается заметно выше, чем в случае **75**. На основании литературных данных [398] данное наблюдение можно объяснить меньшей

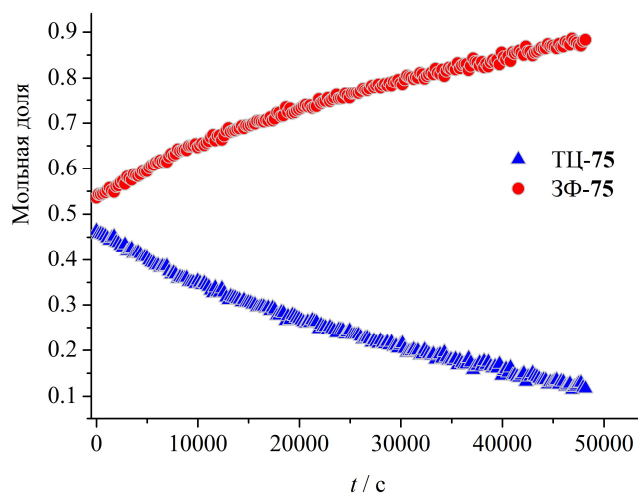


Рисунок 50. Кинетика темновой релаксации нафтопирана **75** в толуоле- d_8 при -80°C .

дестабилизацией структуры ТТ-**76**, так как стерическое отталкивание между атомом водорода $\text{Ph}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ открытоцепного фрагмента и атомом водорода Н(5) более слабое по сравнению с ТТ-**75** (для наглядности указанные атомы Н в ТЦ-**75** помечены зеленым цветом на схеме 23). Значительное количество ТТ-изомера в смеси фотопродуктов позволило отследить изменение его концентрации во времени после прекращения облучения при различных температурах (см. кинетику при -40°C на рис. 52). Из полученных данных были рассчитаны константы скорости (табл. 12) и термодинамические параметры активации (табл. 13) процессов, происходящих при термической релаксации открытых форм **76** согласно схеме 25.

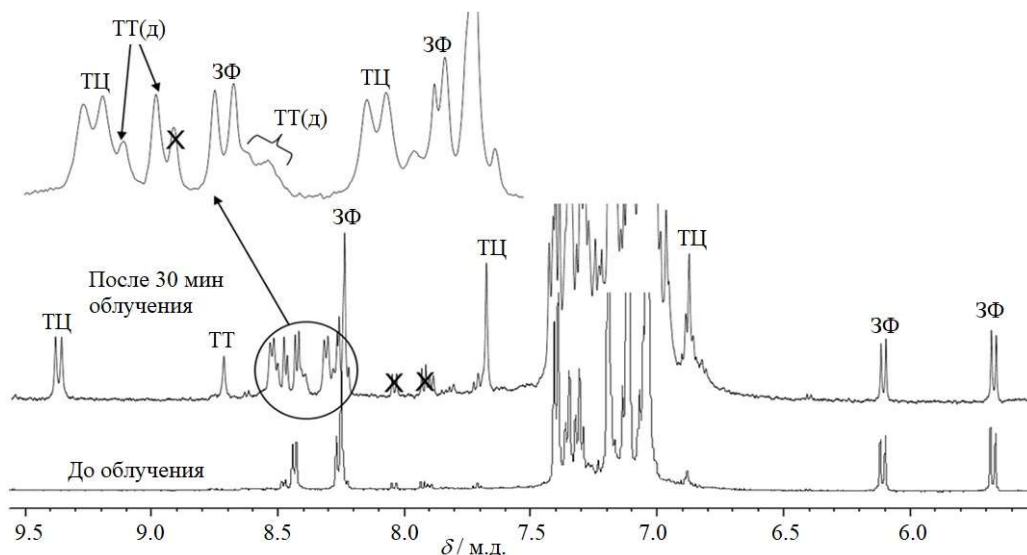
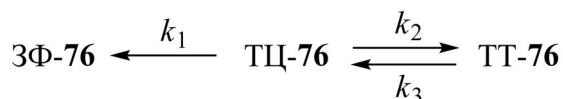


Рисунок 51. Спектры ^1H ЯМР (ароматическая область) нафтопирана **76** до и после облучения светом (365 нм) в течение 30 мин при -60°C в толуоле- d_8 .

Схема 25



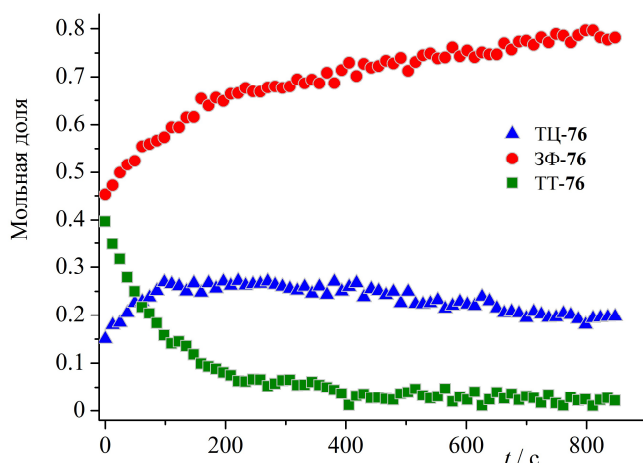
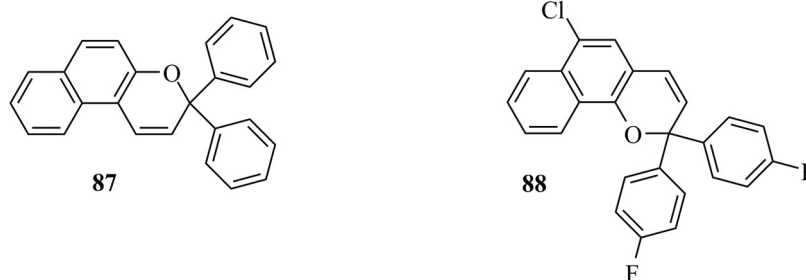


Рисунок 52. Кинетика темновой релаксации нафтопирана **76** в толуоле- d_8 при -40°C .

Для обоих исследованных соединений **75** и **76** найденные значения величин E_a , ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger (табл. 13) оказались ниже чем обычно наблюдаемые для нафтопиранов [399,400]. Сравнение производного **75** с 3,3-дифенил-3*H*-нафто[2,1-*b*]пираном **87** (схема 26) [401] позволят видеть, что основным продуктом фотолиза в обоих случаях является ТЦ-изомер. Изменение положения пиранового атома кислорода в нафталиновом фрагменте при переходе к производному 2,2-дифенил-2*H*-нафто[1,2-*b*]пирана **88** (схема 26) приводит к ситуации, когда среди фотопродуктов преобладает ТТ-форма [402]. Аналогичная закономерность наблюдалась и для соединения **76**. Отличие **75** и **76** от соответствующих производных нафтопирана, не содержащих электроноакцепторной *пери*-дикарбоксимидной группировки, состоит в том, что последние характеризуются более высокой стабильностью открытых форм. Это находит отражение в значениях констант скоростей процессов, происходящих при темновой релаксации.

Схема 26



Далее была проведена оценка способности соединений **75** и **76** к фотоуправляемой флуоресценции. Как уже отмечалось, молекулы **75** и **76** сочетают в своей структуре фотохромный пирановый и флуорофорный нафталимидный фрагменты. При поглощении фотона образуется синглетное возбужденное состояние S_1 , из которого происходит раскрытие пиранового кольца. Флуоресценция также происходит из S_1 -состояния и, таким образом, конкурирует с электроциклической реорганизацией связей, приводящей к

образованию открытой мероцианиновой формы. Нафтопираны **75** и **76** демонстрируют характерную для алкоксинафталиimidного фрагмента флуоресценцию с максимумами в области 440 – 480 нм с умеренным квантовым выходом 0.04 – 0.20 (табл. 11, рис. 53а). Для сравнения значение $\varphi^{\text{фл}}$ 4-метокси-*N*-фенил-1,8-нафталиimidа **7а** (схема 1, раздел 3.1.1) в ацетонитриле составляет 0.85 (табл. 1, раздел 3.1.2). Данное различие в эффективности излучательной дезактивации говорит о том, что флуоресценция и фотохимическая реакция в состоянии S_1 могут реализовываться с сопоставимыми скоростями.

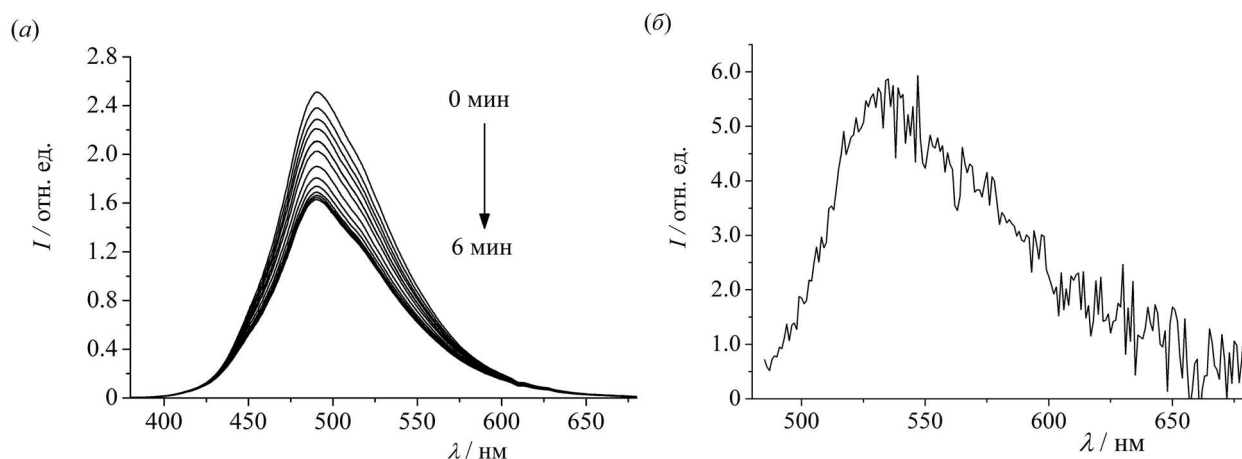


Рисунок 53. Изменения в спектре флуоресценции раствора **76** ($4.2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в ацетонитриле при облучении (365 нм) при комнатной температуре (а) и спектр флуоресценции открытой формы **76** в ацетонитриле (б), записанный после УФ облучения раствора ЗФ-76. Длина волны возбуждения 365 нм (а) и 480 нм (б).

В случае соединения **76**, открытая форма которого имеет достаточно продолжительное время жизни, удалось зарегистрировать спектры испускания ОФ-76 в толуоле и ацетонитриле (рис. 53б), а также измерить значения квантовых выходов $\varphi^{\text{фл}}$. Как видно из данных табл. 11, значения $\varphi^{\text{фл}}$ оказались низкими на уровне нескольких тысячных. Слабая флуоресценция открытых форм может быть следствием их относительно высокой полярности, а также образования скученных возбужденных состояний с переносом заряда, склонных к безызлучательной релаксации.

При облучении УФ светом (365 нм) растворов нафтопирана **76** в ацетонитриле, толуоле и хлористом метиле флуоресценция уменьшалась на приблизительно на 20% в течение нескольких секунд. Более продолжительное облучение (6 мин) приводит к образованию фотостационарного состояния, в котором уменьшение интенсивности эмиссионного сигнала составляет 36% от первоначального значения (рис. 53а). Во время облучения видимым светом (515 нм) или после темновой релаксации флуоресценция закрытой формы **76** восстанавливается.

Проведенные исследования свойств соединений **75** и **76** позволяют сделать следующие выводы.

- Относительное расположение пиранового и нафталимидного фрагмента не оказывает существенного влияния на спектральные характеристики открытых и закрытых форм, однако сильно воздействует на протекание процессов фотохимического раскрытия цикла и термической релаксации. Наличие пиранового атома кислорода в 4-м положении нафталимидного ядра приводит к значительной стабилизации открытой формы фотохрома **76** (по сравнению с **75**), что выражается в уменьшении скорости обратной темновой реакции.
- Анализ ЯМР спектров показал, что в случае **75** при фотооблучении образуется большое количество ТЦ-изомера, способного быстро переходить в ЗФ, в то время как основным продуктом фотолиза **76** является ТТ-**76**. Данное обстоятельство также согласуется с высокой скоростью перехода ОФ-**75** в ЗФ-**75**, а также с продолжительным временем жизни ОФ-**76**.
- Флуоресценция нафталимидного фрагмента в соединении **76** может переключаться между состояниями «ON» и «OFF» за счет переходов между закрытой и открытыми формами, которые индуцируются облучением или нагреванием.

3.2.2. Супрамолекулярная фотохромная система на основе 4-аминозамещенного нафталимида и краунсодержащего бензопирана

Для создания фотохромной супрамолекулярной системы с переключаемыми флуоресцентными характеристиками использовались соединения **90** (схема 27) и **78** (схема 28). В соответствии со схемой 27 первоначально имидированием 4-нитронафталевого ангидрида **3** моно-Вос-замещенным этилендиамином **91** был синтезирован

Схема 27

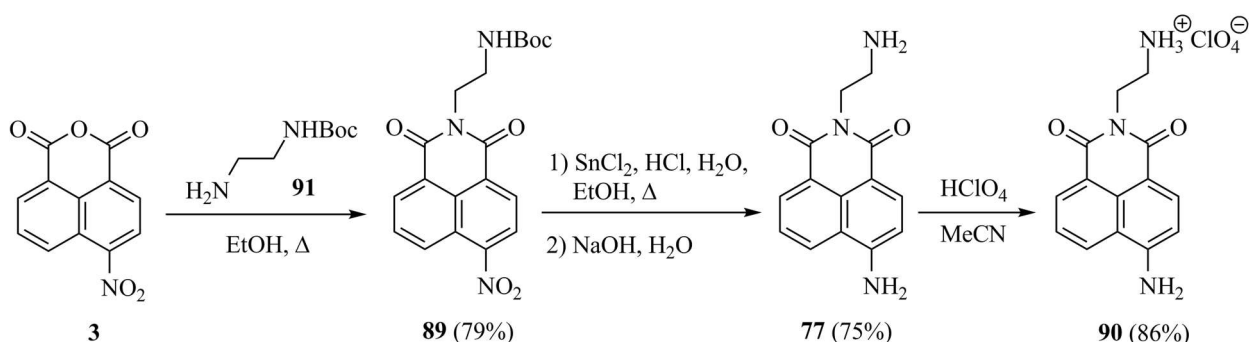
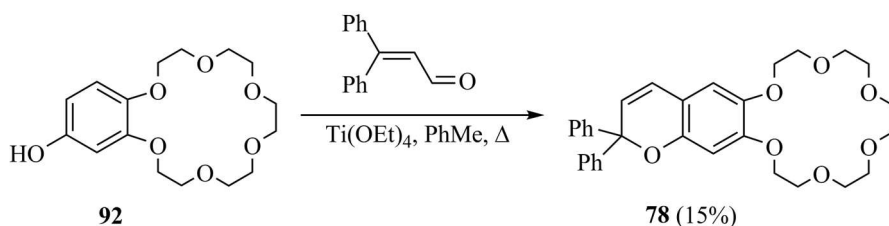


Схема 28



4-нитронафталимид **89** [23]. Последующее восстановление **89** протекало в кислой среде под действием хлорида олова (II) и сопровождалось одновременным снятием защитной *трет*-бутилоксикарбонильной группы, что позволило получить **77** (по альтернативной схеме **77** может быть получен с выходом 50% взаимодействием 4-аминонафталевого ангидрида с избытком этилендиамина [403]). Обработка **77** хлорной кислотой в ацетонитриле с количественным выходом привела к перхлорату **90**. Вводимое в реакцию с **3** производное **91** синтезировали взаимодействием этилендиамина с ангидридом Vos_2O по известной методике [11]. Получение бензопирана **78** из коммерчески доступных β -фенилкоричного альдегида и 18-краун-6-содержащего фенола **92** осуществляли путем нагревания указанных реагентов в толуоле в присутствии этоксида титана (IV), как описано в работе [404].

Соединение **77**, подобно другим производным 4-амино-1,8-нафталимида (см. раздел 3.1.2), характеризуется наличием максимума в электронном спектре поглощения в ацетонитриле при 416 нм (рис. 54а). Добавление в раствор **77** хлорной кислоты вызывает образование соли **90**, для которой максимум $\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ оказывается смещен на 6 нм в длинноволновую область ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} = 424$ нм). Полоса флуоресценции **77** располагается при 514 нм, а квантовый выход $\phi^{\text{фл}}$ составляет 0.48. Протонирование **77** сопровождается батифлорным сдвигом на 19 нм ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} = 533$ нм для **90**) и уменьшением величины $\phi^{\text{фл}}$ до значения 0.31 (рис. 54б). На основании литературных данных [70] наблюдаемые спектральные сдвиги, происходящие с одновременным тушением флуоресценции, при переходе от **77** к **90** можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между аммонийной и карбонильной группами (схема 29), что усиливает поляризацию нафталимидного хромофора. Длинноволновая полоса поглощения бензопирана **78** в растворе ацетонитрила располагается в УФ области ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} = 325$ нм, рис. 54а). Флуоресценция у **78** отсутствует.

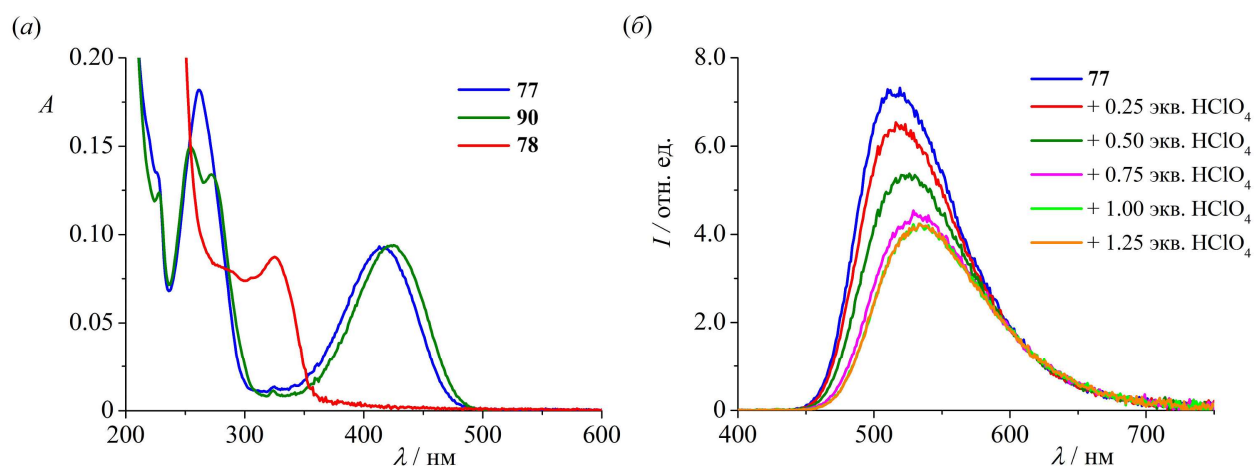
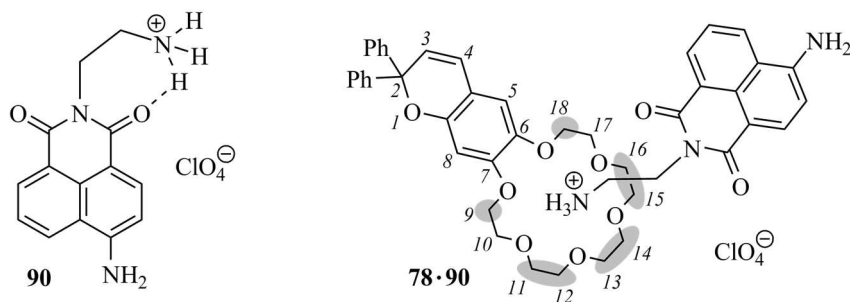


Рисунок 54. Спектры поглощения соединений **77** (11.4 мкМ), **90** (11.4 мкМ) и **78** (22.9 мкМ) в MeCN (а) и спектры флуоресценции **77** (11.4 мкМ) в отсутствие и в присутствии различных количеств хлорной кислоты в ацетонитрильном растворе (б). Длина волны возбуждения 380 нм.

Схема 29



Из проведенных ранее в нашей лаборатории исследований известно, что соединения, содержащие протонированную моноалкиламиногруппу, способны связываться с фрагментом 18-краун-6-эфира бензопирана **78** в ацетонитриле с образованием комплексов состава 1:1, для которых значения логарифмов констант устойчивости ($\lg K_{11}$) находятся в пределах 4.4 – 4.7 [405]. С учетом сказанного в случае производного нафталимида **90** можно предположить аналогичную координацию с **78**. Как следует ожидать, в супрамолекулярном комплексе **78·90** (схема 29) будет достигаться сближение флуорофорной и фотохромной компонент, в результате чего их оптические характеристики могут изменяться по сравнению с индивидуальными хромофорами в растворе за счет реализации процессов фотоиндуцированного переноса энергии и/или электрона.

Образование супрамолекулярного комплекса **78·90** было подтверждено с использованием спектроскопии ЯМР. Так, добавление аммонийной компоненты **90** в раствор краунсодержащего бензопирана **78** в CD₃CN приводит к изменениям в положении сигналов протонов СН₂-групп макроциклического рецептора (рис. 55). Кроме того, одномерный NOESY спектр (рис. 56) подтверждает взаимодействие двух протонов алкиламмонийного заместителя нафталимида **90** (СН₂НН₃⁺) практически со всеми протонами краун-эфирного фрагмента **78** (соответствующие атомы углерода помечены серым цветом на схеме 29). Это доказывает представленный на схеме 29 способ координации **78** и **90**.

Спектр поглощения смеси ЗФ-**78** и **90** (рис. 57а) оказался достаточно близок к сумме спектров индивидуальных компонент (рис. 54а), что указывает на отсутствие каких-либо значительных взаимодействий между π-системами двух хромофоров в основном электронном состоянии. В спектре флуоресценции **90** (10.1 мкмоль/л), записанном при использовании длины волны возбуждения 340 нм, добавление ЗФ-**78** (33.8 мкмоль/л) вызывало уменьшение интенсивности эмиссионной полосы (рис. 57б). Квантовый выход флуоресценции раствора при этом понижался от 0.31 (соединение **90**) до 0.02 (табл. 14). Указанное уменьшение интенсивности свечения отчасти связано с тем, что нефлуоресцентный бензопиран **78** обладает значительным поглощением при 340 нм. С

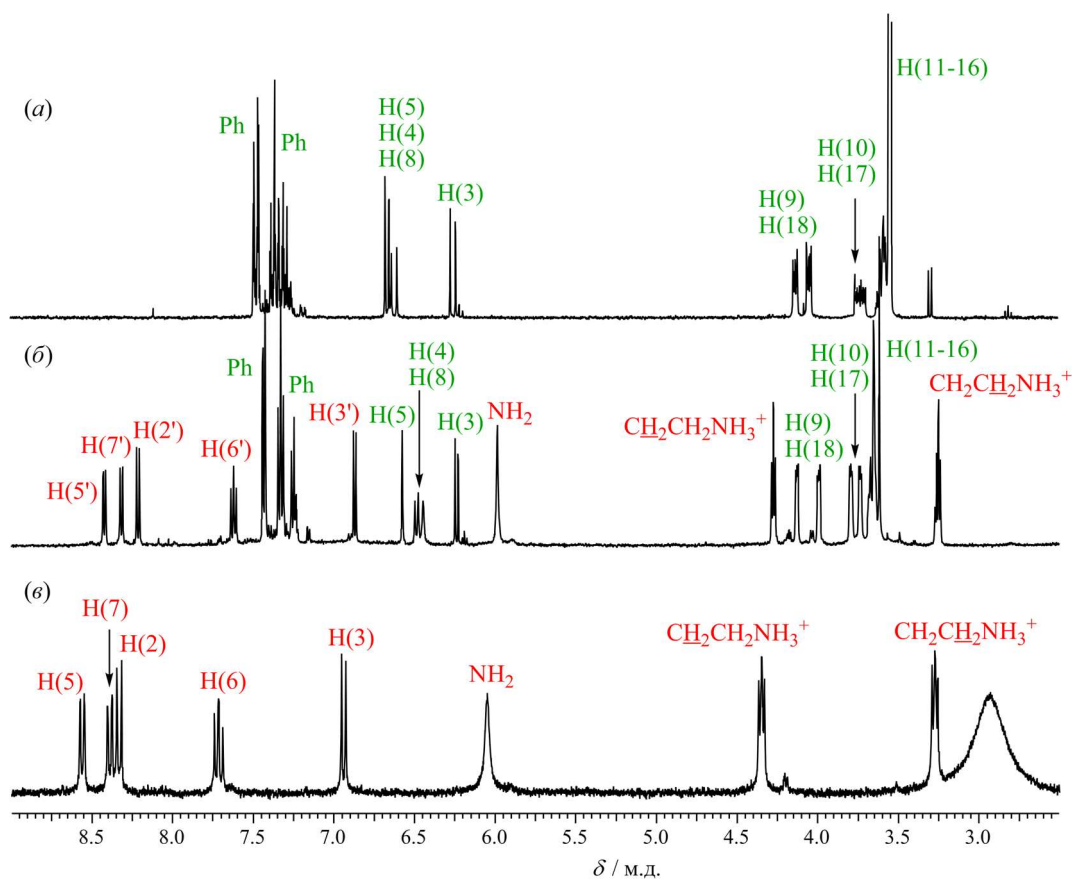


Рисунок 55. Спектры ^1H ЯМР растворов бензопирана **78** (а), нафталимида **90** (б) и эквимольярной смеси **78** и **90** (в) в CD_3CN при 25°C . Нумерация атомов углерода в соединении **78** представлена на схеме 29, нафталиимидном фрагменте – на рис. 10 (см. раздел 3.1.2). Сигналы протонов **78** выделены зеленым цветом, сигналы протонов **90** выделены красным и помечены штрихом (для спектра эквимольярной смеси **78** и **90**).

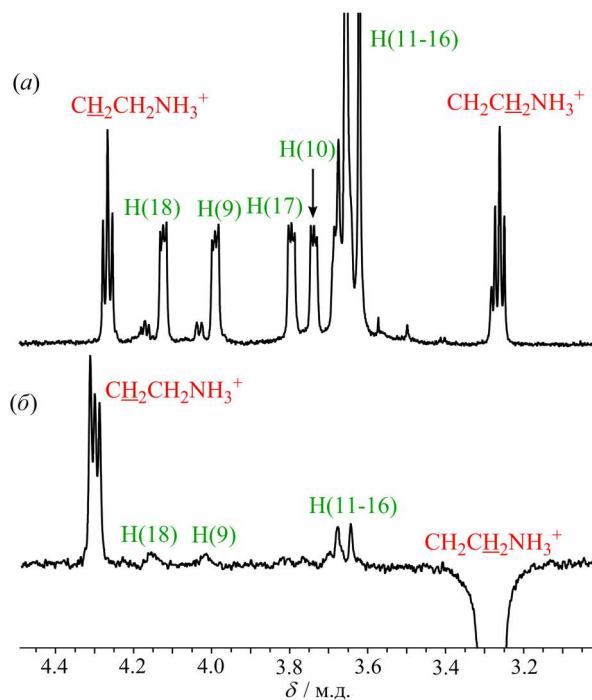


Рисунок 56. Алифатическая часть ^1H ЯМР спектра (а) и одномерного NOESY спектра (б) эквимольярной смеси **78** и **90** в CD_3CN при 25°C . Нумерация атомов углерода в **78** представлена на схеме 29. Сигналы протонов соединения **78** выделены зеленым цветом, нафталиимидного фрагмента – красным.

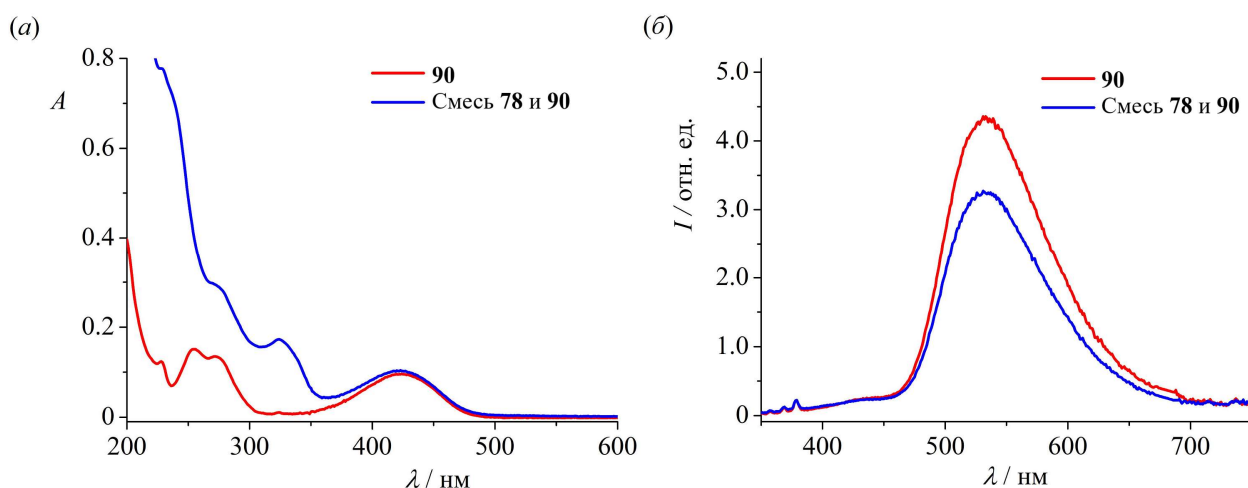


Рисунок 57. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) соединения **90** (10.1 мкМ) и смеси **78** (33.8 мкМ) и **90** (10.1 мкМ) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения 340 нм.

Таблица 14. Спектральные свойства супрамолекулярного комплекса **78·90** и его индивидуальных компонентов и время жизни открытой формы бензопирана **78** в свободном виде и в составе **78·90** в ацетонитриле и дихлорметане при комнатной температуре.

	Ацетонитрил				Дихлорметан		
	$\lambda_{\text{погл}}^{\text{макс}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{фл}}^{\text{макс}} / \text{нм}$	$\varphi^{\text{фл}}$	$\tau / \text{с}$	$\lambda_{\text{погл}}^{\text{макс}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{фл}}^{\text{макс}} / \text{нм}$	$\tau / \text{с}$
ЗФ- 78	325	–	–	–	326	–	–
ОФ- 78	384; 470	–	–	174	383; 464	–	3200
90	424	533	0.31	–	421	537	–
ЗФ- 78 + 90 ^а	423	532	0.02 (0.05 ^е ; 0.24 ^з)	–	415	513	–
ОФ- 78 + 90 ^б	423	532	–	87	408	520	408

^аКонцентрация **78** –33.8 мкМ, **90** – 10.1 мкМ

^бКонцентрация **78** –23.0 мкМ, **90** – 92.0 мкМ

^еКвантовый выход флуоресценции комплекса ЗФ-**78·90**

^зКвантовый выход флуоресценции нафталимидного хомофора в комплексе ЗФ-**78·90**

другой стороны, проведенный анализ стационарных спектров поглощения и испускания соединений **78**, **90** и их смеси (см. Экспериментальную часть) показывает, что квантовый выход флуоресценции нафталимидного хромофора понижается от 0.31 до 0.24 при переходе от **90** к комплексу ЗФ-**78·90** (табл. 14). Для объяснения наблюдаемого эффекта были проведены квантово-химические расчеты граничных МО ЗФ-**78·90** методом РМ6 (рис. 58). Расчеты показывают, что ВЗМО локализована на бензопирановом фрагменте, а орбиталь ВЗМО(–1) является высшей занятой МО нафталимидного остатка. При таком расположении энергетических уровней π -МО РЕТ-процесс с ВЗМО бензопирана на однократно занятую ВЗМО(–1) нафталимида в возбужденном состоянии оказывается термодинамически выгодным, что ведет к некоторому понижению эффективности излучательной дезактивации нафталимидного хромофора в супрамолекулярном комплексе.

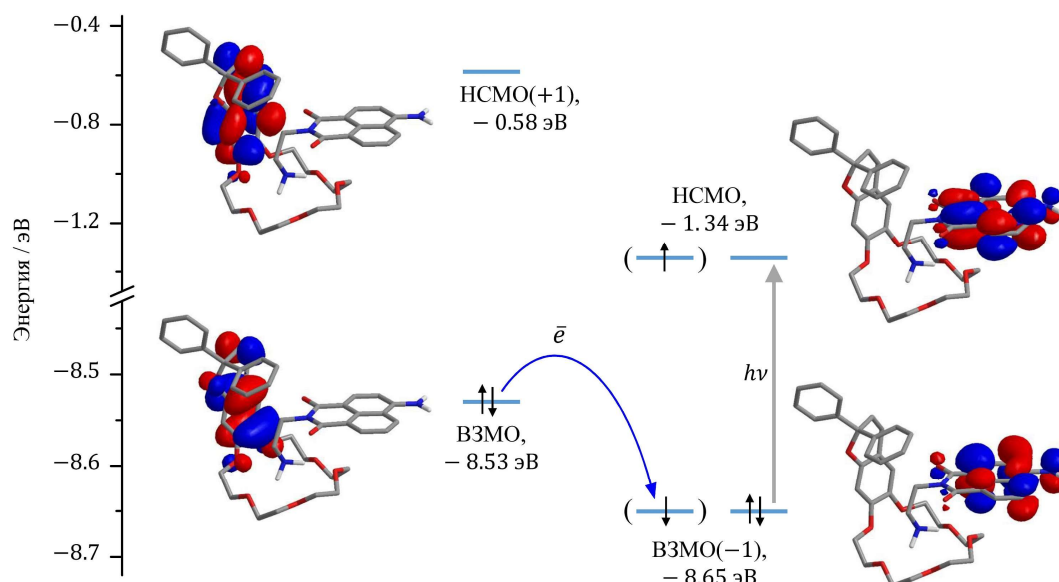
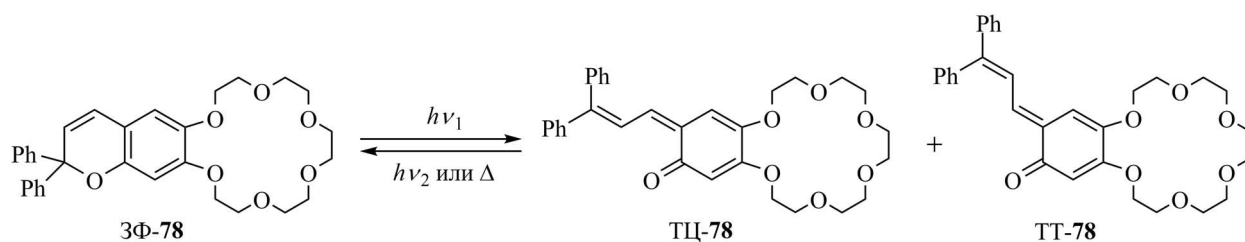


Рисунок 58. Энергетическая диаграмма граничных МО комплекса **78·90**

Далее были изучены фотохромные свойства **78** и **78·90** в ацетонитриле и дихлорметане. Дихлорметан был выбран в качестве растворителя, поскольку в нем устойчивость комплексов производных 18-краун-6-эфира с соединениями, содержащими аммонийную группу, выше, чем в MeCN [405,406]. В тоже время, соединения **78**, **90** и комплекс **78·90** оказались хорошо растворимы в ацетонитриле, что позволило использовать спектроскопию ЯМР для установления строения продуктов фотохимического превращения. Растворимость **78·90** в CH_2Cl_2 для этого была недостаточной. Поэтому оптические исследования были проведены в обоих растворителях.

Как показано на схеме 30, УФ облучение бензопирана **78** приводит к образованию открытой мероцианиновой формы, которая может существовать в виде ТЦ- и ТТ-изомеров. Происходящие при воздействии света изменения в спектре поглощения **78** заключаются в появлении длинноволновой полосы в области 470 нм (в MeCN), отвечающей ОФ-**78** (рис. 59а, табл. 14). Кинетика темновой релаксации ОФ-**78** в ацетонитриле является моноэкспоненциальной с характеристическим временем равным 174 с (рис. 59б), что, по всей вероятности, соответствует времени жизни ТЦ-изомера. Тот факт, что процесс термического обесцвечивания не протекает до конца даже спустя 15 мин после прекращения облучения и у образца сохраняется остаточное поглощение, которое превы-

Схема 30



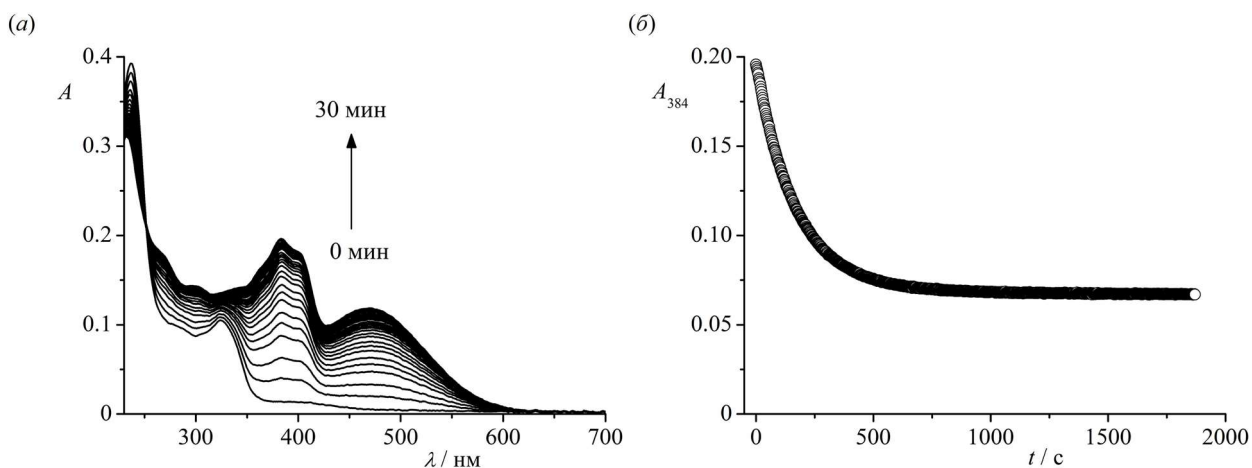


Рисунок 59. Изменения в спектре поглощения бензопирана **78** (23.0 мкМ) при облучении светом с длиной волны 313 нм (а) и кинетика темновой релаксации открытой формы **78** в ацетонитриле (б), показывающая зависимость оптической плотности при 384 нм (A_{384}) от времени, при комнатной температуре.

пает поглощение исходного раствора ЗФ-**78** на выбранной длине волны (384 нм, см. рис. рис. 59б), указывает на образование некоторого количества стабильной ТТ-формы. При облучении **78** в дихлорметане в спектре поглощения наблюдаются аналогичные изменения, однако время темновой релаксации ОФ-**78** возрастает до 3200 с.

В спектре ^1H ЯМР соединения **78** (рис. 60), записанном после УФ облучения (313 нм) в ацетонитриле- d_3 при -30°C , присутствуют сигналы как ТЦ-**78** (имеет характерный дублет в слабом поле в области 8.6 м.д. с КССВ 12.2 Гц, который соответствует протону Н(3), находящемуся в непосредственной близости от карбонильной группы), так и ТТ-**78** (идентифицируется по наличию синглета с химическим сдвигом 5.7 м.д., отвечающего Н(5))

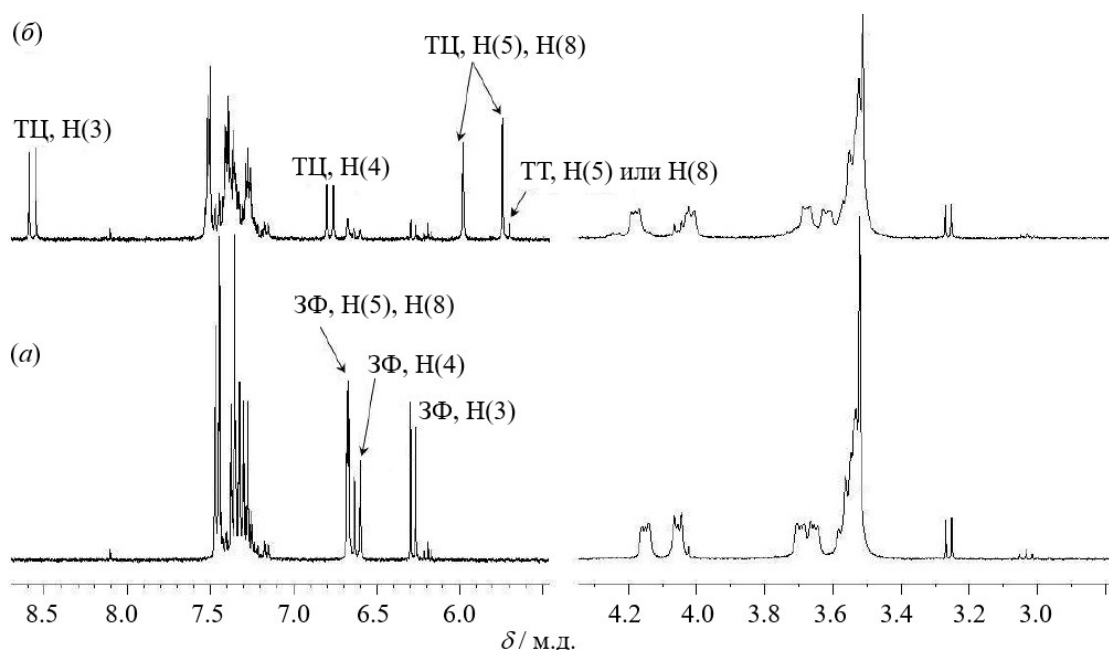


Рисунок 60. Спектры ^1H ЯМР бензопирана **78** до облучения (а) и после облучения (б) светом с длиной волны 313 нм в течение 60 мин при -30°C в ацетонитриле- d_3 .

или Н(8)), причем ТЦ-изомер преобладает в смеси фотопродуктов. Проведенный по данным спектроскопии ЯМР анализ кинетики релаксации открытой формы бензопирана **78** позволил определить время жизни ТЦ-**78**, которое составило 77 часов при -30°C и 6 часов при -10°C (табл. 15). Стабильность ТТ-**78** оказывается гораздо выше, чем ТЦ-**78**: при комнатной температуре ТТ-**78** «живет» нескольких дней.

Таблица 15. Времена жизни открытой формы бензопирана **78** в свободном виде и в составе комплекса **78·90** в ацетонитриле- d_3 .

	Температура / $^{\circ}\text{C}$	τ / ч
Соединение 78	-30	77
	-10	6
Комплекс 78·90	-30	17
	-10	1

При облучении супрамолекулярного комплекса **78·90** фильтрованным светом ртутной лампы (313 нм) в ацетонитриле и дихлорметане образование открытой окрашенной формы фотохрома также наблюдалось (рис. 61а). Было найдено, что комплексообразование значительно изменяет время жизни ОФ-**78**. Изучение кинетики термического обесцвечивания показало, что зависимость оптической плотности раствора, содержащего бензопиран **78** и нафталимид **90** в соотношении соответственно 1:4 (в случае, когда растворитель – MeCN) и 1:1 (CH_2Cl_2), на длине волны 384 нм имеет моноэкспоненциальный характер (рис. 61б), а времена релаксации составляют 87 с (MeCN) и 408 с (CH_2Cl_2). Аналогичные наблюдения были сделаны и с использованием спектроскопии ЯМР. Анализ спектра ^1H ЯМР после облучения при -30°C в CD_3CN позволил определить наличие фрагмента фотохрома преимущественно в форме ТЦ-изомера (рис. 62), что хорошо согласуется с моноэкспоненциальной кривой обесцвечивания ОФ-**78·90** при комнатной температуре. Найденные времена жизни при -30°C и -10°C (табл. 15) позволяют заключить, что процесс обесцвечивания в ОФ случае **78·90** протекает в 5 – 6 раз быстрее по сравнению с **78**.

Для объяснения различия в скоростях темновой релаксации ОФ-**78** и ОФ-**78·90** с использованием метода РМ6 были рассчитаны заряды на карбонильном атоме кислорода О(1) и атоме углерода С(2) фрагмента Ph_2C в ТЦ-изомерах свободного бензопирана и комплекса, которые ответственны за превращение ОФ в ЗФ. В случае ТЦ-**78** оба указанных заряда являются отрицательными: -0.026 для С(2) и -0.597 для О(1). Координация положительно заряженной аммонийной группы **90** с краун-эфирным заместителем **78** вызывает перераспределение электронной плотности в сопряженной системе открытой мероцианиновой формы фотохрома, в результате чего отрицательный заряд на атоме О(1) несколько понижается по абсолютной величине и становится равным -0.588 в ТЦ-**78·90**, а заряд на

атоме С(2) оказывается положительным (+0.010). Следовательно, циклизация открытой формы путем нуклеофильной атаки карбонильного атома кислорода по атому С(2) будет протекать с большим трудом в случае индивидуального бензопирана **78**, что согласуется с описанными выше закономерностями.

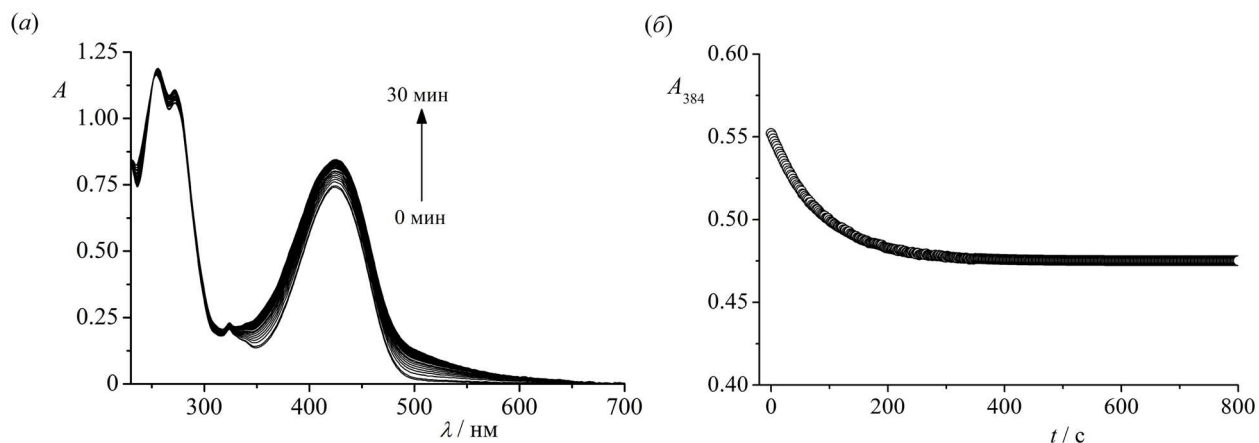


Рисунок 61. Изменения в спектре поглощения супрамолекулярного комплекса **78·90** при облучении светом с длиной волны 313 нм (а) и кинетика темновой релаксации открытой формы **78·90** в ацетонитриле (б), показывающая зависимость оптической плотности при 384 нм (A_{384}) от времени, при комнатной температуре. Концентрация бензопирана **78** в растворе равна 23.0 мкМ, нафталимида **90** – 92.0 мкМ.

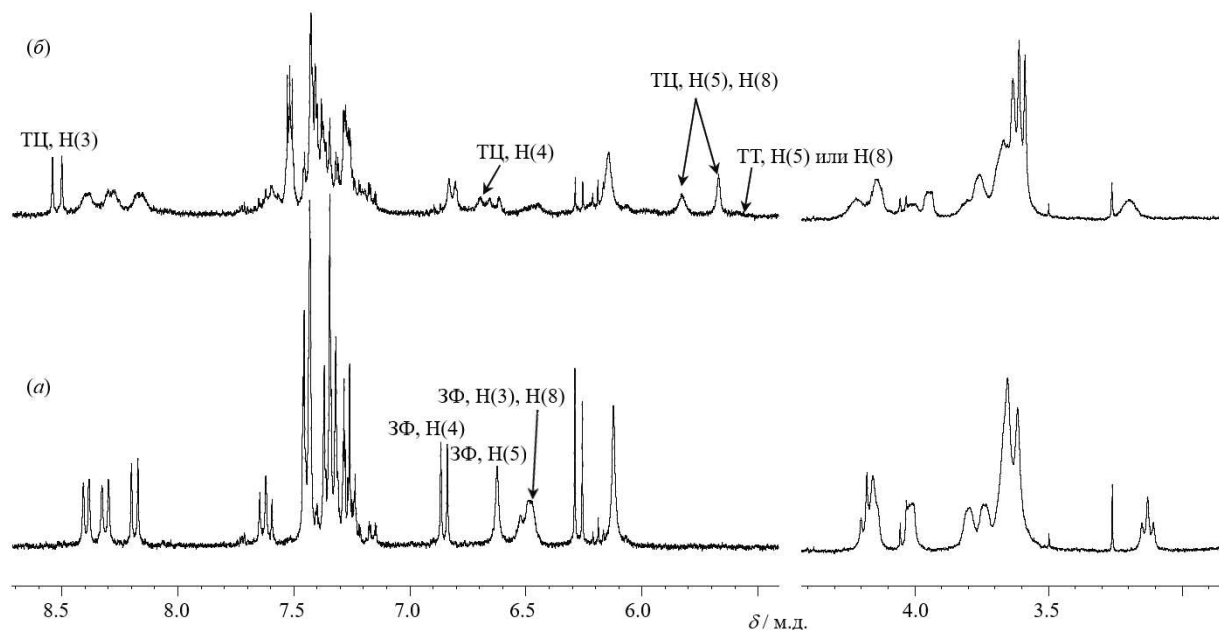


Рисунок 62. Спектры ^1H ЯМР супрамолекулярного комплекса **78·90** до облучения (а) и после облучения (б) светом с длиной волны 313 нм в течение 60 мин при -30°C в ацетонитриле- d_3 .

Флуоресценция нафталиimidного фрагмента в **78·90** может переключаться за счет переходов между ОФ и ЗФ бензопирана. Спектры испускания ЗФ-**78·90** в MeCN и CH_2Cl_2 характеризуются наличием полос флуоресценции 4-аминонафталимида с максимумами в области 520–540 нм, интенсивность которых быстро уменьшается под действием УФ облучения (рис. 63а). В ходе темновой реакции обесцвечивания флуоресценция раствора вос-

становливается. Фотопереключение эмиссионного сигнала оказывается более контрастным в малополярном дихлорметане. Это может быть связано с более высокой устойчивостью ОФ бензопирана **78** в данном растворителе по сравнению с ацетонитрилом. С учетом высокой степени перекрытия спектра поглощения ОФ-**78** и спектра испускания **90** (рис. 63б) наблюдаемое тушение флуоресценции может быть обусловлено RET с возбужденного фрагмента нафталимида на мероцианиновый хромофор в ОФ-**78**·**90**.

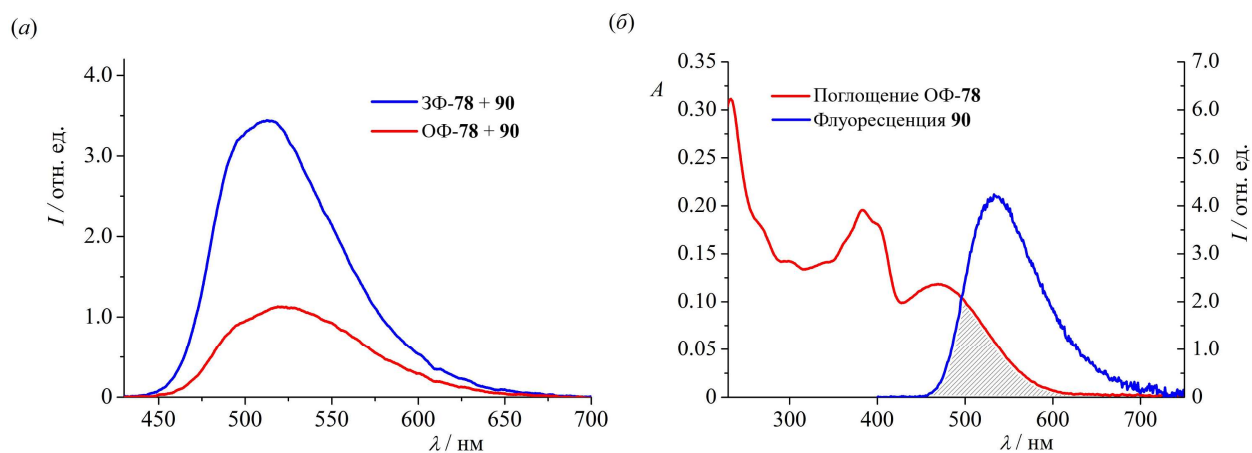


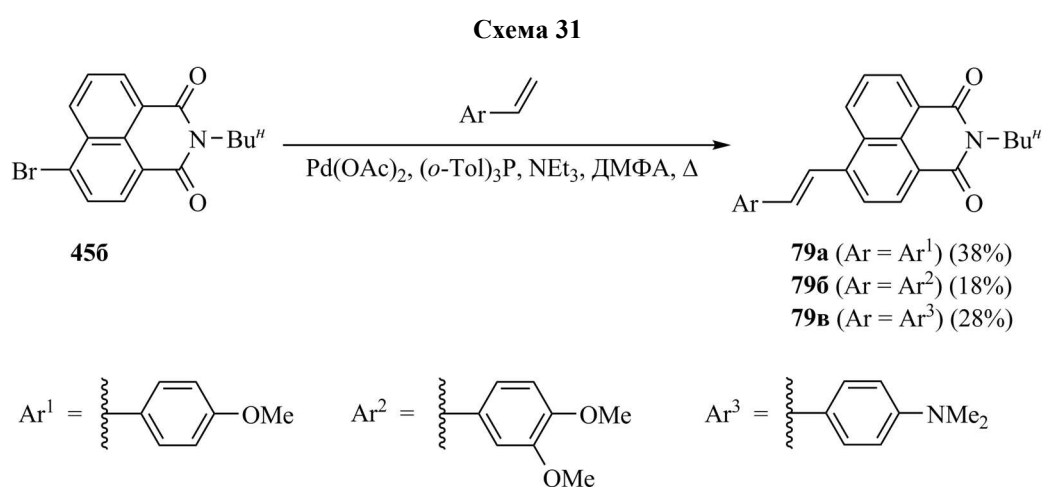
Рисунок 63. Спектр флуоресценции раствора **78**·**90** в ДХМ (концентрации **78** и **90** равны 23.0 мкМ) до (обозначен как «3Ф-**78** + **90**») и после («ОФ-**78** + **90**») облучения светом (313 нм) в течение 25 мин (а) и перекрытие спектра поглощения ОФ-**78** в MeCN (записан после 30 мин УФ облучения 23.0 мкМ раствора 3Ф-**78**) со спектром флуоресценции **90** (11.4 мкМ) в том же растворителе. $\lambda_{\text{возб}}$ равна 355 нм (а) и 380 нм (б).

В результате проведенной работы было показано, что комбинация двух фотоактивных компонент в супрамолекулярном комплексе **78**·**90** приводит к изменению как их фотохромных, так и флуоресцентных характеристик. Так, некоторое уменьшение интенсивности флуоресценции нафталимидного хромофора обусловлено протеканием в возбужденном состоянии процесса переноса электрона с 3Ф-**78**, а увеличение скорости термического обесцвечивания связано с перераспределением электронной плотности в сопряженной системе мероцианиновой формы бензопирана, происходящим при координации краун-эфирного фрагмента **78** с аммонийной группой **90**. Фотоиндуцированная конверсия 3Ф фотохрома в ОФ и обратный термический процесс открывают возможность для модуляции интенсивности флуоресценции нафталимидного остатка, что достигается за счет резонансного переноса энергии в ОФ-**78**·**90**.

3.2.3. Флуорофоры ряда 4-стирил-1,8-нафталимида

Как уже было отмечено во введении к разделу 3.2, присутствие стирилового фрагмента в структурах соединений **79a–79v** (схема 21, схема 31) с одной стороны позволяет предположить способность к обратимому изменению флуоресцентных свойств за счет протекания фотохимической *E,Z*-изомеризации, а с другой стороны – добиться значительного смещения максимума эмиссионной полосы в длинноволновую область

спектра. Действительно, в ранних работах, посвященных спектроскопическому исследованию производных 1,8-нафталимида, было показано, что введение поляризующих заместителей, обладающих сильными электронодонорными свойствами (например, NH₂-, NHAc- и OMe-групп), в положения 4 и 5 нафталинового ядра приводит к батифлорному сдвигу [12,46]. В большинстве случаев образующиеся при этом 4-замещенные демонстрируют голубое или желто-зеленое свечение (величины $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ находятся в пределах 450 – 550 нм). Гораздо реже встречаются соединения, в которых нафталимидный хромофор испускает в более длинноволновой области спектра ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} > 600$ нм) [54,407–411]. Именно такие производные представляют наибольший практический интерес для исследования биологических образцов флуоресцентными методами.



В рамках работы, результаты которой рассмотрены в настоящем разделе, был осуществлен синтез и проведено детальное исследование спектрально-люминесцентных и фотохимических характеристик 1,8-нафталимидов **79a–79v**, содержащих стироловый фрагмент при атоме С(4) и различающихся по числу и природе электронодонорных групп в фенильном заместителе. Следует отметить, что подобные соединения способны проникать в живые клетки и обладают потенциалом использования в качестве флуоресцентных имиджинговых реагентов *in vivo* [410,411], однако их оптические свойства исследованы в меньшей степени, чем свойства 4-амино- и 4-(ацил)амино- и 4-алкокси-1,8-нафталимидов.

Целевые 4-стирилпроизводные **79a–79v** были получены из 4-бром-*N*-бутил-1,8-нафталимида **456** (раздел 3.1.6) по реакции Хека [412] с использованием коммерчески доступных стиролов (схема 31) в соответствии с адаптированной из литературы методикой [410]. Выходы продуктов **79a–79v** оказались умеренными, что согласуется с литературными данными для подобного типа субстратов [410,411] и может быть связано с наличием ЭД метокси- и диметиламиногрупп в составе бензольного ядра стиролов (для реакции Хека

наиболее предпочтительными являются использование электронодефицитных алкенов). Согласно данным ЯМР-спектроскопии вицинальная КССВ для протонов экзоциклической двойной связи соединений **79а–79в** составляет 16.0 Гц (см. спектры ^1H ЯМР **79а–79в** в CDCl_3 в Экспериментальной части). Данное наблюдение указывает на то, что стироловые производные **79а–79в** получены в виде *E*-изомеров. Другим доказательством структуры синтезированных соединений были данные рентгеноструктурного анализа (рис. 64).

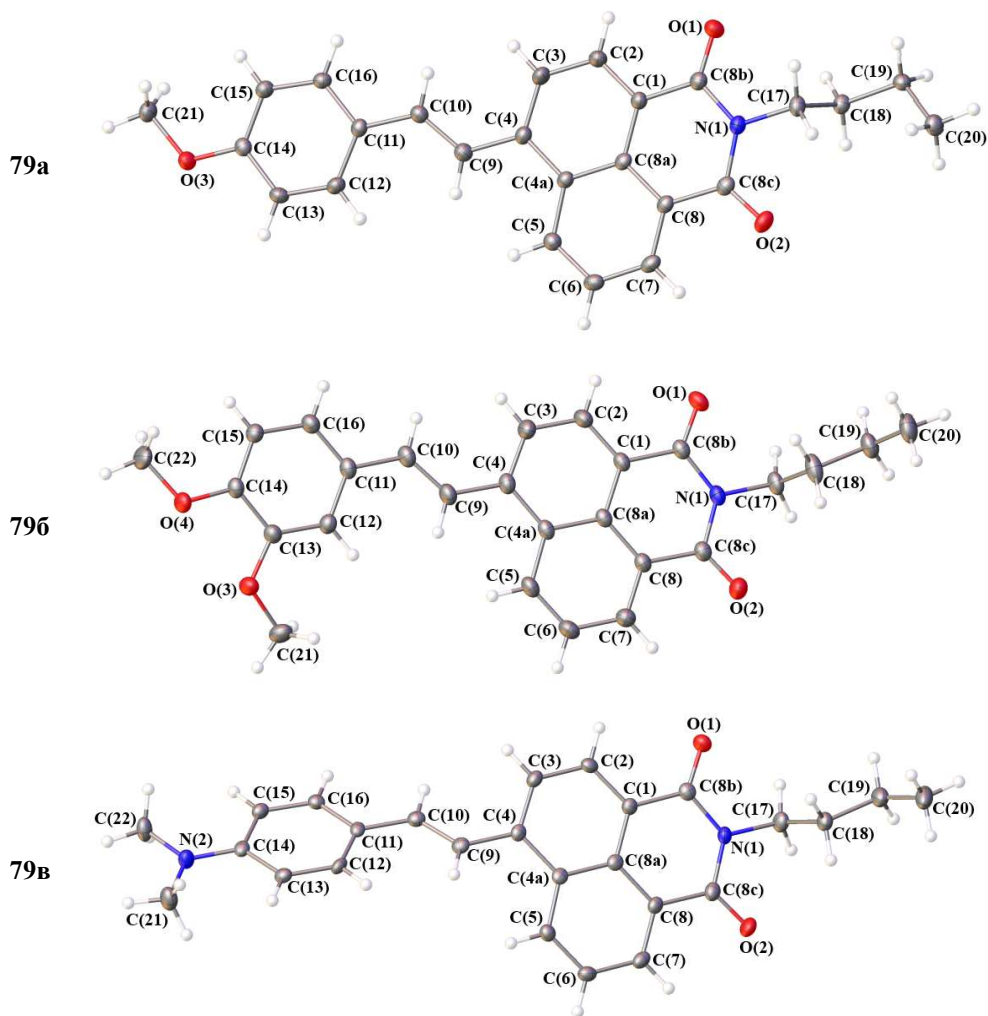


Рисунок 64. Данные рентгеноструктурного анализа соединений **79а–79в**.

Спектры поглощения и испускания флуоресценции **79а–79в** были записаны в шестнадцать различных растворителях, среди которых пять протонных и одиннадцать апротонных. Также были определены значения Стоксовых сдвигов ($\Delta\tilde{\nu}$), квантовых выходов флуоресценции ($\varphi^{\text{фл}}$) и времен жизни возбужденных состояний (τ). Данные представлены в табл. 16.

Длинноволновая полоса в спектрах поглощения исследуемых соединений связана с внутримолекулярным переносом заряда (ICT) с ЭД стиролового фрагмента на карбонильные группы дикарбоксимидного остатка, о чем свидетельствует распределение электронной плотности в граничных молекулярных орбиталях (ВЗМО и НСМО) *E*-изоме-

Таблица 16. Спектрально-люминесцентные характеристики соединений 79а–79в в различных растворителях.

	Растворитель (ϵ)	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}} /$ нм	$\epsilon \cdot 10^{-3} /$ $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} (\lambda_{\text{возб}}) /$ нм	$\Delta\tilde{\nu} /$ cm^{-1}	$\varphi^{\text{фл}}$	$\tau /$ нс	$k_{\tau} /$ нс^{-1}
Соединение 79а	Пропиленкарбонат (65.0)	411	22.1	579 (370)	7060	0.33	2.51	0.131
	Диметилсульфоксид (46.7)	421	23.1	589 (420)	6775	0.41	3.05	0.134
	Ацетонитрил (37.5)	406	22.8	570 (365)	7087	0.33	2.35	0.140
	Ацетон (20.7)	408	23.9	557 (400)	6556	0.28	2.10	0.133
	3-Метилбутанон-2 (16.1)	409	22.9	549 (400)	6235	0.25	1.95	0.128
	4-Метилпентанон-2 (13.1)	410	21.9	544 (435)	6008	0.24	1.80	0.133
	1,2-Диметоксиэтан (7.2)	408	22.7	544 (350)	6127	0.26	1.85	0.141
	Этилацетат (6.0)	405	23.2	527 (365)	5716	0.25	1.45	0.172
	Диэтиловый эфир (4.3)	402	23.5	504 (365)	5034	0.21	1.08	0.194
	Толуол (2.4)	405	21.9	495 (415)	4489	0.23	1.04	0.221
	Циклогексан (1.9)	398	21.8	450 (365)	2903	0.33	1.02	0.324
	Метанол (32.7)	413	23.2	603 (350)	7629	0.79	2.67	0.296
	Этанол (24.6)	413	23.7	588 (350)	7206	0.57	2.87	0.199
	<i>n</i> -Бутанол (17.5)	415	22.2	577 (350)	6765	0.44	2.62	0.168
	<i>n</i> -Гексанол (13.3)	415	22.7	585 (350)	7002	0.44	2.53	0.174
	<i>n</i> -Деканол (8.1)	415	21.8	568 (350)	6491	0.41	2.48	0.165
Соединение 79б	Пропиленкарбонат (65.0)	418	30.2	610 (400)	7530	0.51	3.06	0.167
	Диметилсульфоксид (46.7)	429	28.0	620 (400)	7181	0.40	3.15	0.127
	Ацетонитрил (37.5)	412	28.3	606 (380)	7770	0.43	3.80	0.113
	Ацетон (20.7)	415	28.5	592 (350)	7204	0.50	4.02	0.124
	3-Метилбутанон-2 (16.1)	416	28.2	579 (370)	6767	0.51	3.83	0.133
	4-Метилпентанон-2 (13.1)	417	27.4	574 (370)	6559	0.54	3.70	0.146
	1,2-Диметоксиэтан (7.2)	416	28.1	574 (360)	6617	0.50	3.43	0.146
	Этилацетат (6.0)	413	28.6	551 (400)	6064	0.41	3.13	0.131
	Диэтиловый эфир (4.3)	408	30.1	523 (360)	5389	0.42	2.08	0.202
	Толуол (2.4)	412	27.1	510 (415)	4664	0.35	1.73	0.202
	Циклогексан (1.9)	405	33.3	461 (400)	2999	0.27	1.29	0.209
	Метанол (32.7)	417	29.2	638 (390)	8307	0.040	0.33	0.121
	Этанол (24.6)	419	28.1	621 (400)	7763	0.16	1.22	0.131
	<i>n</i> -Бутанол (17.5)	421	27.8	619 (400)	7598	0.30	2.04	0.147
	<i>n</i> -Гексанол (13.3)	420	27.0	605 (390)	7281	0.47	2.81	0.167
	<i>n</i> -Деканол (8.1)	421	26.7	578 (400)	6452	0.57	3.20	0.178
Соединение 79в	Пропиленкарбонат (65.0)	469	30.7	755 (469)	8077	0.021	0.27	0.078
	Диметилсульфоксид (46.7)	485	32.1	776 (480)	7732	0.019	0.29	0.066
	Ацетонитрил (37.5)	462	31.3	743 (400)	8186	0.032	0.38	0.084
	Ацетон (20.7)	465	31.3	721 (400)	7636	0.092	1.05	0.088
	3-Метилбутанон-2 (16.1)	468	31.0	705 (400)	7183	0.18	1.90	0.095
	4-Метилпентанон-2 (13.1)	468	29.9	695 (400)	6979	0.25	2.56	0.098
	1,2-Диметоксиэтан (7.2)	465	30.0	689 (400)	6992	0.19	1.68	0.113
	Этилацетат (6.0)	460	31.3	660 (425)	6588	0.38	3.65	0.104
	Диэтиловый эфир (4.3)	453	32.4	608 (510)	5628	0.36	3.03	0.119
	Толуол (2.4)	460	28.2	585 (460)	4645	0.33	2.15	0.153
	Циклогексан (1.9)	446	27.9	511 (450)	2852	0.21	0.88	0.239
	Метанол (32.7)	470	27.9	746 (430)	7872	0.0063	0.025	0.252
	Этанол (24.6)	473	29.3	736 (470)	7555	0.019	0.082	0.232
	<i>n</i> -Бутанол (17.5)	476	26.6	750 (470)	7675	0.037	0.20	0.185
	<i>n</i> -Гексанол (13.3)	476	27.8	702 (470)	6763	0.13	0.44	0.295
	<i>n</i> -Деканол (8.1)	475	28.5	668 (470)	6083	0.15	1.05	0.143

ров **79a–79в** (рис. 65). В качестве примера на рис. 66 приведены спектры поглощения и флуоресценции **79a–79в** в растворе этилацетата. Как видно из рис. 66, увеличение ЭД свойств заместителя в 4-м положении нафталинового ядра при переходе от монометокси-производного **79a** к диметоксистирилнафталимиду **79б**, и далее к **79в** приводит к батохромному сдвигу, что соответствует сближению уровней энергии S_0 и S_1 и повышению эффективности образования ИСТ-состояния.

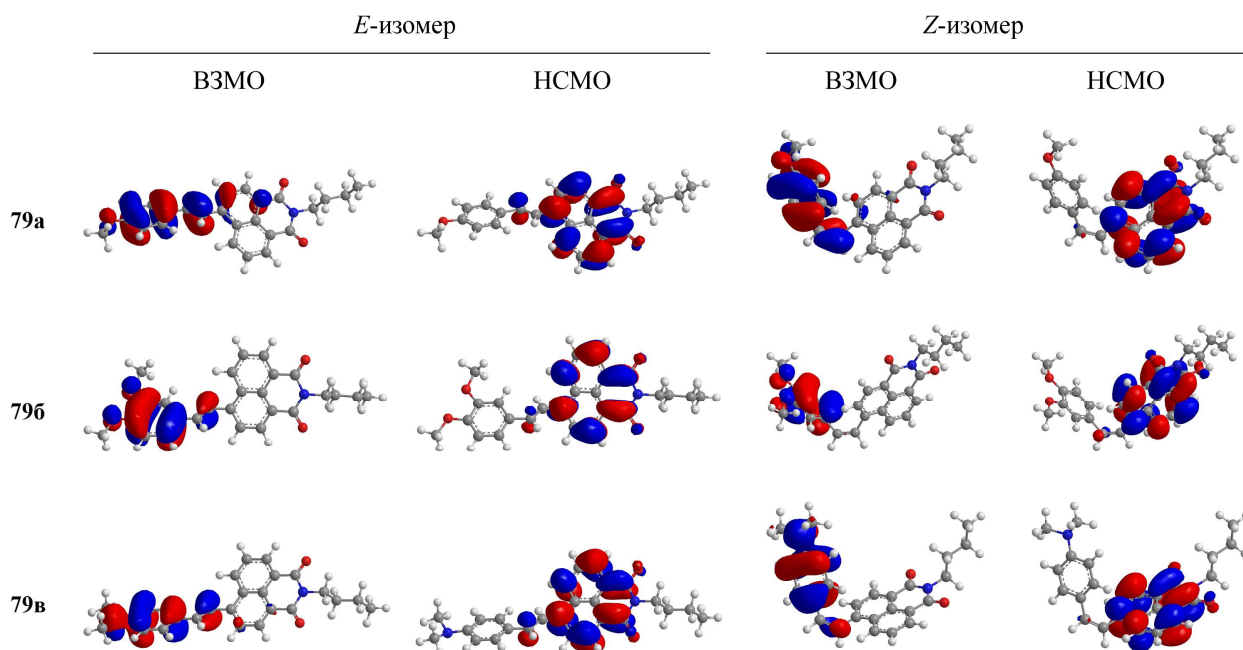


Рисунок 65. Графические изображения граничных молекулярных орбиталей соединений **79a–79в**, полученные с использованием метода РМб.

Повышение полярности растворителя и его способности к образованию водородных связей также вызывает смещение максимумов полос поглощения ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$) и флуоресценции ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$) в длинноволновую область с одновременным ростом значения $\Delta\tilde{\nu}$ (табл. 16). Заметная сольватохромия и сольватофлуорохромия производных 4-стирилнафталимида позволила нам оценить изменение дипольного момента данных молекул при переходе в возбужденное состояние. Для анализа влияния растворителя на спектры испускания исследуемых соединений использовалось уравнение Липперта-Матаги [413,414], которое в системе единиц СГСЭ может быть записано следующим образом:

$$\Delta\tilde{\nu} = \tilde{\nu}_{\text{полгл}} - \tilde{\nu}_{\text{фл}} = \frac{2(\mu_{\text{возб}} - \mu_{\text{осн}})^2}{hca^3} \Delta f + \text{const}, \quad (21)$$

$$\Delta f = \frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}. \quad (22)$$

В представленных выражениях (21) и (22): $\Delta\tilde{\nu}$ – Стоксов сдвиг, см^{-1} ; $\tilde{\nu}_{\text{полгл}}$, $\tilde{\nu}_{\text{фл}}$ – волновые числа, соответствующие максимумам в спектрах поглощения и флуоресценции соответственно, см^{-1} ; $\mu_{\text{возб}}$ и $\mu_{\text{осн}}$ – дипольные моменты растворенного вещества в возбужденном

и основном состоянии соответственно, $\text{см}^{5/2} \cdot \Gamma^{1/2} \cdot \text{с}^{-1}$ ($1 \text{ Д} = 1.000 \cdot 10^{-18} \text{ см}^{5/2} \cdot \Gamma^{1/2} \cdot \text{с}^{-1}$); h – постоянная Планка, эрг·с ($h = 6.626 \cdot 10^{-27} \text{ эрг} \cdot \text{с}$); c – скорость света, см/с ($c = 2.998 \cdot 10^{10} \text{ см/с}$); a – эффективный радиус полости Онзагера, см (радиус полости, внутри которой находится флуорофор); ϵ и n – диэлектрическая проницаемость и показатель преломления растворителя соответственно, Δf – ориентационная поляризуемость растворителя.

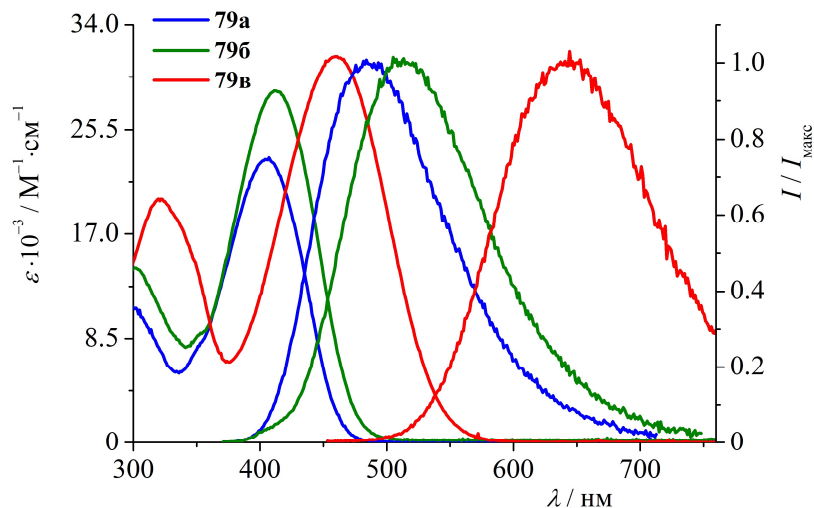


Рисунок 66. Спектры поглощения и нормализованные спектры испускания флуоресценции соединений **79а–79в** (10.0 мкМ) в этилацетате.

Значения параметра Δf для использованных нами протонных и апротонных растворителей и соответствующие им величины Стоксовых сдвигов для соединений **79а–79в** представлены в виде графической зависимости на рис. 67. В рассматриваемых случаях как протонные, так и апротонные растворители демонстрировали хорошую линейную корреляцию. Исключение составлял толуол (№ 10). Точки, соответствующие толуолу, значительно отклонялись от корреляционных прямых и поэтому были отброшены при их построении. Очевидно, что характер сольватации молекул флуорофора в толуоле носит достаточно сложный характер и не укладывается в рамки упрощенной модели, учитывающей только неспецифические взаимодействия между растворенным веществом и растворителем, которая используется при выводе уравнения (21). Другим интересным наблюдением является то, что в толуоле ($\epsilon = 2.4$) полосы в спектрах флуоресценции всех трех стирилнафталимидов **79а–79в** не имеют колебательной структуры, в то время как в растворителе с очень близкой полярностью, циклогексане ($\epsilon = 1.9$), вибронные максимумы отчетливо проявляются (рис. 68). Похожие закономерности были отмечены авторами работы [7], посвященной изучению фотофизических свойств *N*-алкил-1,8-нафталимидов в различных растворителях, включая алкилбензолы. Как отмечается в [7], последние способны образовывать донорно-акцепторные комплексы (эксиплексы) при взаимодействии с

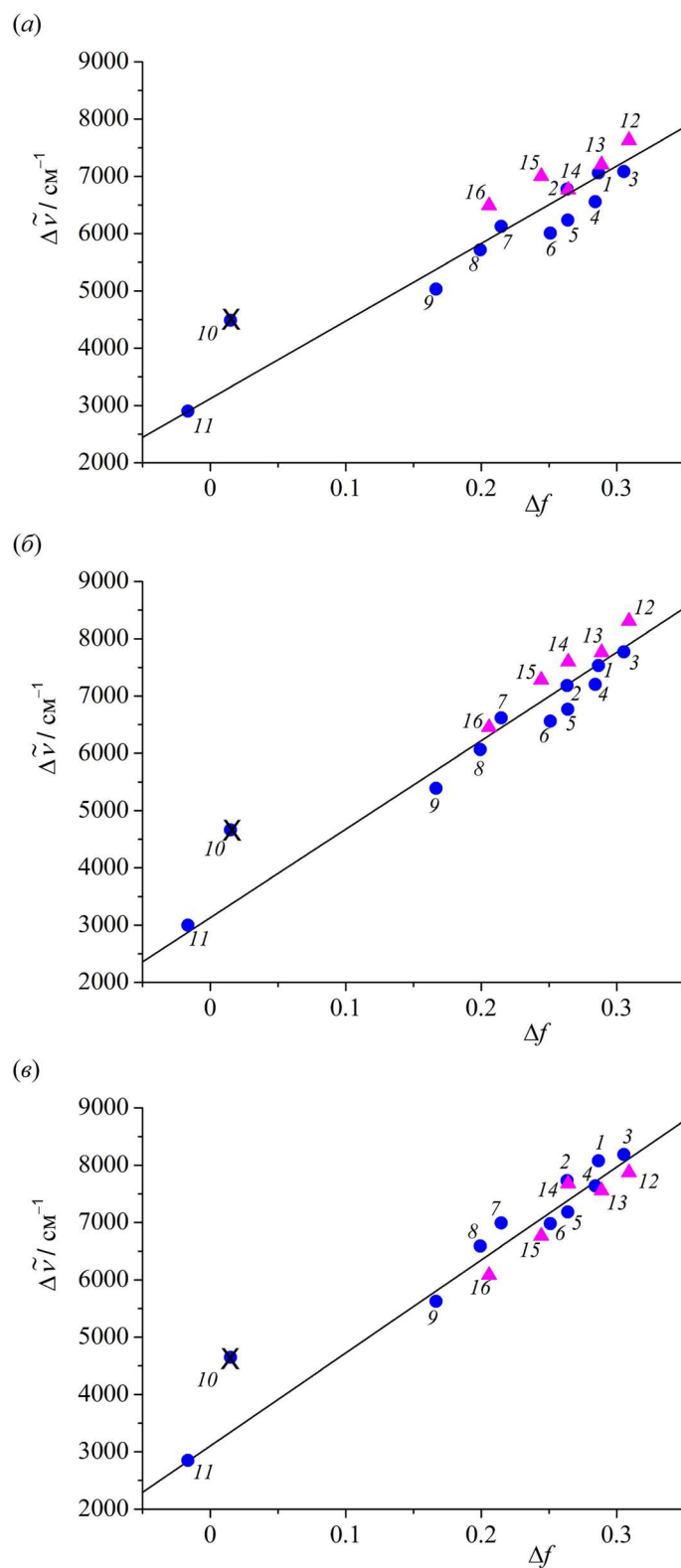


Рисунок 67. Зависимость Стоксова сдвига от функции полярности растворителя Δf для соединений **79а** (а), **79б** (б) и **79в** (в). Прямые соответствуют линейной корреляции между указанными параметрами. Аппроксимация данных осуществлялась методом наименьших квадратов, коэффициенты корреляции составляют 0.955, 0.974 и 0.978 для **79а**, **79б** и **79в** соответственно. Обозначения растворителей: 1 – пропиленкарбонат, 2 – диэтилсульфоксид, 3 – ацетонитрил, 4 – ацетон, 5 – 3-метилбутанон-2, 6 – 4-метилпентанон-2, 7 – 1,2-диметоксиэтан, 8 – этилацетат, 9 – диэтиловый эфир, 10 – толуол, 11 – циклогексан, 12 – метанол, 13 – этанол, 14 – *n*-бутанол, 15 – *n*-гексанол, 16 – *n*-деканол.

фотовозбужденным нафталиimidным хромофором. По всей вероятности, специфическая сольватация соединений **79a–79в** в толуоле также обусловлена образованием экспиплексов.

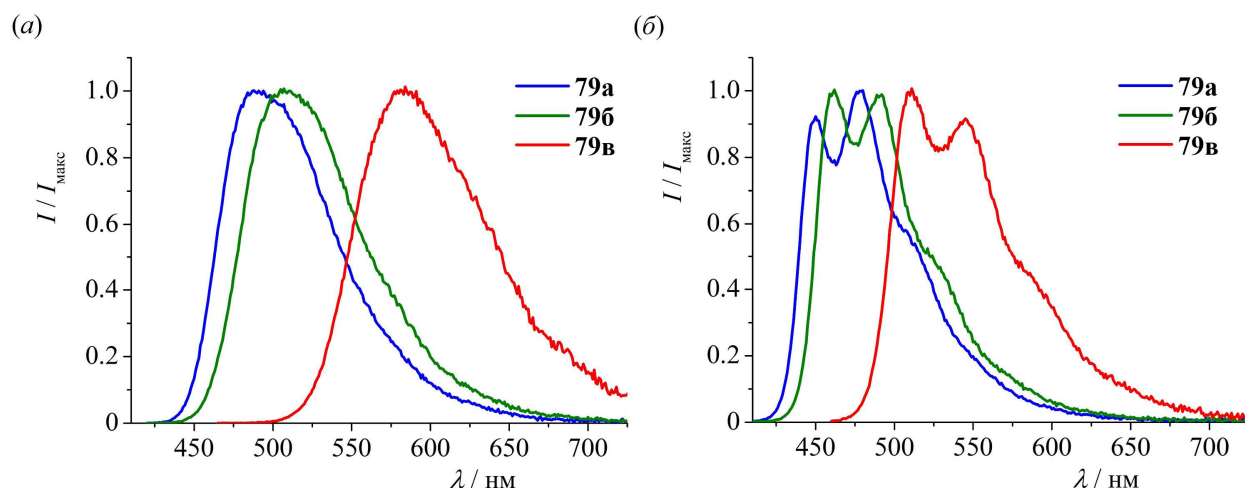


Рисунок 68. Нормализованные спектры испускания флуоресценции соединений **79a–79в** (10 мкМ) в толуоле (а) и циклогексане (б).

Используя значения тангенсов углов наклона прямых на рис. 67, были определены изменения дипольных моментов при переходе в возбужденное состояние. Рассчитанные величины ($\mu_{\text{возб}} - \mu_{\text{осн}}$) составили 10.16, 7.46 и 22.86 Д для **79a**, **79б** и **79в** соответственно. В качестве радиуса полости Онзагера была принята половина расстояния между атомом азота или кислорода, находящимся в *пара*-положении по отношению к двойной связи в стироловом фрагменте, и атомом кислорода наиболее удаленной от С(4)-заместителя карбонильной группы подобно тому, как это было сделано для 4-замещенных нафталимида в работе [14]. Для определения указанного расстояния использовались данные по оптимизированной геометрии соединений **79a–79в**, полученные путем квантово-химических расчетов методом РМ6. Значения a для исследуемых флуорофоров в *E*-конфигурации составили 6.85 Å (**79a**), 6.80 Å (**79б**) и 6.89 Å (**79в**).

Известно, что величина 4.8 Д соответствует дипольному моменту, возникающему при разделении единичных зарядов на расстояние 1 Å. Следовательно, изменение дипольного момента молекул **79a**, **79б** и **79в** при возбуждении на 10.16, 7.46 и 22.86 Д соответствует разделению единичных зарядов на 2.12, 1.55 и 4.76 Å. Подобный характер перераспределения электронной плотности при поглощении света свидетельствует об образовании возбужденных состояний с переносом заряда и согласуется со значениями ($\mu_{\text{возб}} - \mu_{\text{осн}}$), полученными в работах [14,60,258,410,415] для производных нафталимида, содержащих различные ЭД группы в 4-м положении нафталиimidного ядра.

Квантовый выход флуоресценции соединений **79a–79в** при варьировании природы растворителя изменяется по-разному. В случае **79a** и **79б** эффективность излучательной дезактивации приближенно одинакова как в полярных, так и в неполярных растворителях,

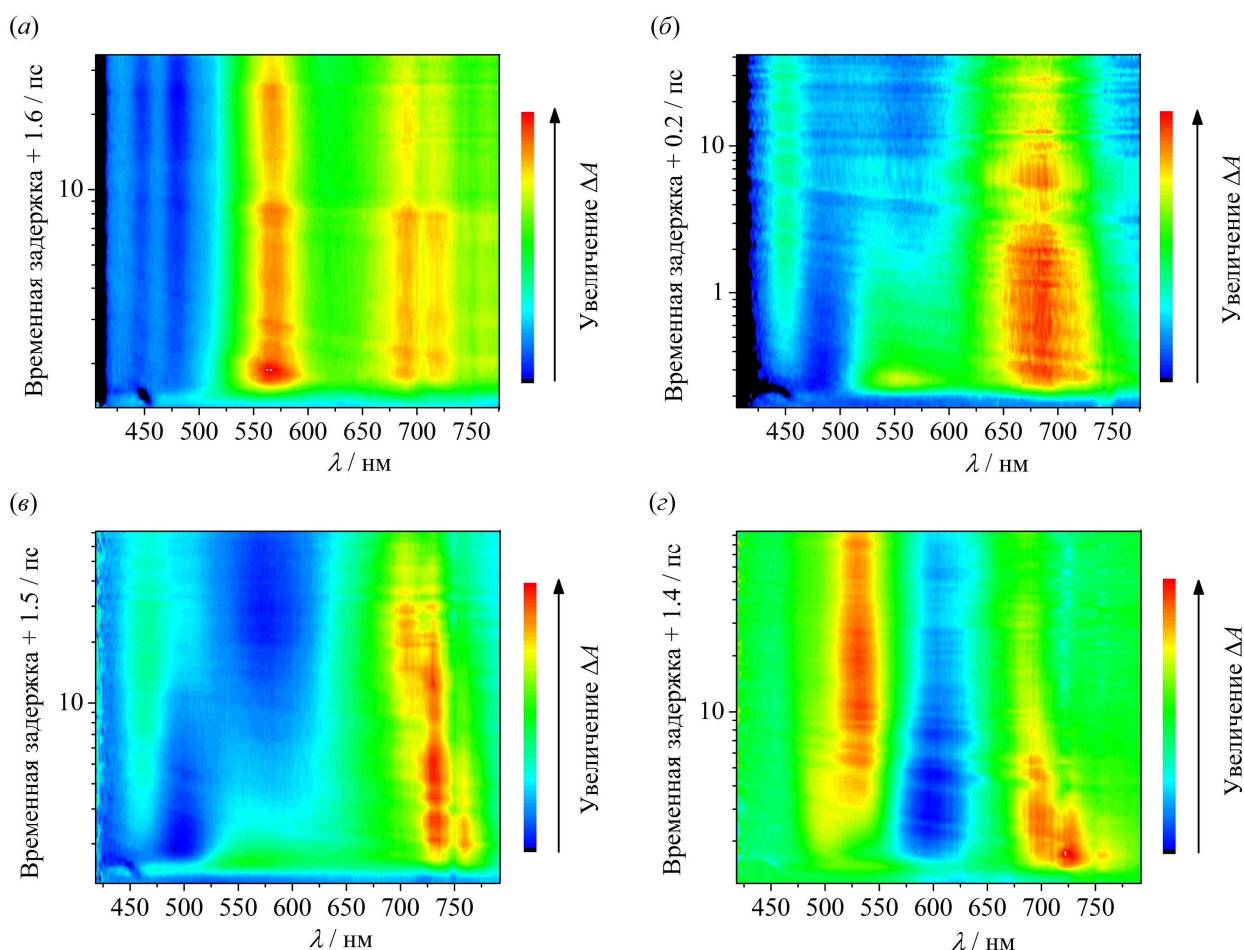


Рисунок 69. Спектрально-временные TRABS-карты соединений **79а–79в**: (а) **79а** в циклогексане; (б) **79а** в диэтиловом эфире; (в) **79б** в диэтиловом эфире; (з) **79в** в диэтиловом эфире. Для лучшей визуализации кинетики фото процессов на логарифмической временной шкале добавлены сдвиги +1.6, +0.2, +1.5 и +1.4 пс.

в то время как для **79в** рост полярности растворителя и его протонодонорных свойств вызывает тушение флуоресценции (табл. 16). Для более полного понимания природы процессов, происходящих после фотофозбуждения, были проанализированы TRABS-спектры флуорофоров **79а–79в**.

Спектрально-временная TRABS-карта 4-метоксистирил-1,8-нафталимида **79а** в циклогексане представлена на рис. 69а. Как видно, профиль интенсивности отрицательного сигнала в области 425 – 500 нм имеет выраженную колебательную структуру, подобную той, которая наблюдается для полосы флуоресценции **79а** в том же растворителе (рис. 68б). Это позволяет отнести рассматриваемый сигнал к вынужденному испусканию локально-возбужденного состояния хромофора (LE-состояния, *англ.* Locally Excited state), имеющего уплощенную геометрию. LE-Характер флуоресцентных S_1 -состояний можно предположить и в случае 4-диметоксистирил- и 4-*N,N*-диметиламиностирил-1,8-нафталимидов (**79б** и **79в**), стационарные спектры испускания которых в циклогексане также демонстрируют хорошее сходство с полосами вынужденной эмиссии (данные представлены в работе [380]).

Увеличение полярности растворителя при переходе от циклогексана к диэтиловому эфиру вызывает появление в TRABS-спектрах всех трех соединений **79a–79в** новой bathochромно смещенной полосы при 575 – 600 нм, имеющей отрицательную интенсивность (рис. 69б – 69г). Данная полоса связана с образованием излучательного состояния с более низкой по сравнению с LE-уровнем энергией. Из литературы известно, что дезактивация LE-состояний ICT-флуорофоров на основе производных стильбена может протекать путем вращения молекулярных фрагментов вокруг одной из формально простых связей C–Ar открытоцепного участка сопряженной системы Ar–CH=CH–Ar', которое приводит к формированию скрученного состояния с переносом заряда (TICT-состояния, *англ.* Twisted Intramolecular Charge Transfer state), характеризующегося высоким значением дипольного момента и неплоской геометрией [416–418]. Возможность образования TICT-состояний в случае **79a–79в** подтверждается достаточно выраженным локальным характером граничных молекулярных орбиталей исследуемых соединений (рис. 65), а также характером зависимости энергии первого возбужденного синглетного состояния S_1 от двугранного угла C(3)–C(4)–C(9)–C(10) (см. нумерацию атомов на рис. 64), полученной в результате квантово-химических расчетов методом РМ6 на примере соединения **79a** (рис. 70а). В неполярном растворителе ($\epsilon = 1$) вращение нафталимидного остатка вокруг σ -связи C(4)–C(9) на угол 90° вызывает увеличение энергии молекулы. В случае, когда $\epsilon = 20$ энергия достигает максимума при значении угла 40° . Дальнейшее искажение геометрии оказывает стабилизирующий эффект, который, по всей вероятности, является следствием эффективной сольватации TICT-состояния в более полярном окружении.

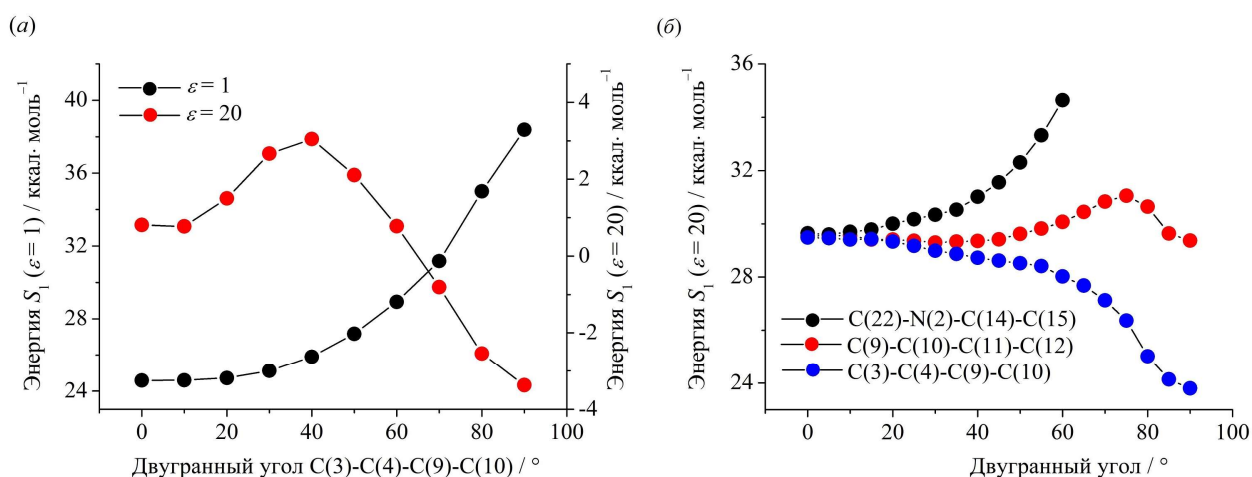


Рисунок 70. Зависимость энергии первого возбужденного синглетного состояния S_1 соединения **79a** (а) и **79в** (б) от угла поворота вокруг различных одинарных связей.

В общем случае для соединений **79a–79б** следует предполагать несколько способов образования скрученных состояний с переносом заряда. Так, например, скручивание молекулы 4-*N,N*-диметиламиностирил-1,8-нафталимида **79в** может происходить не только

вокруг связи σ -связи C(4)–C(9), но и вокруг σ -связей C(10)–C(11) и N(2)–C(14). Для оценки того, какой из указанных способов реализуется в действительности, были проведены расчеты энергии возбужденного S_1 -состояния при различных значениях трех двугранных углов C(3)–C(4)–C(9)–C(10), C(9)–C(10)–C(11)–C(12) и C(22)–N(2)–C(14)–C(15) в полярном растворителе ($\epsilon = 20$). Как видно из рис. 70б, вращение диметиламиногруппы вокруг связи N(2)–C(14) приводит к повышению энергии молекулы. Это сразу позволяет отбросить данный вариант из рассмотрения. Из дальнейшего анализа следует, что образование ТИСТ-состояний возможно как при повороте бензольного ядра (изменение угла C(9)–C(10)–C(11)–C(12)), так и нафталимидного остатка (изменение угла C(3)–C(4)–C(9)–C(10)), причем последний процесс вызывает большую энергетическую стабилизацию системы. Кроме-того, в первом случае образование скрученной формы требует преодоление некоторого энергетического барьера, что должно приводить к снижению скорости перехода $S_1^{LE} \rightarrow S_1^{ТИСТ}$. Таким образом, наиболее вероятным процессом, приводящим к образованию ТИСТ-состояния является вращение фрагментов молекулы относительно углерод-углеродной связи C(4)–C(9).

Изучение кинетики релаксации сигналов в TRABS-спектрах показало, что исчезновение LE-состояния соединений **79a** и **79b** в различных растворителях происходит с таким же характеристическим временем (τ_2), как и появление поглощения ТИСТ-состояния (τ_1), при этом рост полярности растворителя сопровождался увеличением скорости образования скрученной формы (табл. 17). Небольшое различие между временами τ_1 и τ_2 объясняется динамической сольватацией ТИСТ-состояния, которая приводит к постепенному сдвигу его сигнала поглощения в длинноволновую область.

Таблица 17. Характеристические времена исчезновения сигнала LE-состояния (τ_2) и появления сигналов ТИСТ-состояния (τ_1) в TRABS-спектрах **79a** и **79b** в различных растворителях.

Растворитель	Соединение 79a		Соединение 79b	
	τ_1 / пс	τ_2 / пс	τ_1 / пс	τ_2 / пс
Диэтиловый эфир	1.90	2.20	2.32	2.13
1,2-диметоксиэтан	1.23	1.46	1.10	0.83
Ацетонитрил	0.14	0.14	нет данных ^a	0.14

^aне определено, так как полоса ТИСТ-состояния перекрывается положительным сигналом поглощения возбужденного состояния.

Интересная особенность была найдена в TRABS-спектрах производных **79a** и **79b** в диэтиловом эфире. Сигналы LE-состояний не исчезали полностью в течение времени релаксации ТИСТ-форм (рис. 69б и 69в). Данное наблюдение указывает на существование

квазиравновесия между скрученной и уплощенной конфигурацией **79a** и **79б**, что может быть связано с небольшим энергетическим интервалом, разделяющим ТИСТ- и LE-уровни указанных соединений, за счет относительно слабой сольватации в Et₂O. Как показывает сопоставление рис. 69б и 69в, доля LE-состояния в случае **79б** оказывается меньше. По-видимому, это обусловлено более высоким значением дипольного момента фотовозбужденного флуорофора **79б** по сравнению с **79a** и, как следствие, более высокой энергией его сольватации. В растворителях, полярность которых выше, чем у диэтилового эфира, наблюдалось полное исчезновение сигналов LE-состояний со 100%-ной конверсией $S_1^{LE} \rightarrow S_1^{ТИСТ}$ (см. данные, опубликованные в работе [380]).

Спектрально-временная TRABS-карта соединения **79в** (рис. 69з) имела существенные отличия. Возбуждение **79в** напрямую приводило к ТИСТ-состоянию, а образования квазиплоского LE-состояния не наблюдалось. Об этом свидетельствует появление полосы вынужденного испускания с отрицательной интенсивностью в области 600 нм сразу после возбуждающего импульса. Отмеченные наблюдения находятся в полном соответствии с данными рентгеноструктурного анализа соединений **79a–79в** (рис. 64), согласно которым молекула **79в** в основном электронном состоянии предорганизована для быстрого образования ТИСТ-формы, так как двугранный угол C(3)–C(4)–C(9)–C(10) для **79в** оказывается значительно выше (32.5°), чем для **79б** (1.6°) и **79a** (9.8°). Следует отметить, что ТИСТ-состояние в случае **79в** вследствие сильно выраженного электронодонорного характера *N,N*-диметиламиностирилового фрагмента обладает наибольшей полярностью. Экспериментально это выражается в том, что полоса вынужденного испускания при 600 нм имеет заметный наклон, который возникает вследствие динамической сольватации ТИСТ-состояния. Одновременно со смещением рассматриваемой полосы в длинноволновую область в TRABS-спектре появляется небольшой отрицательный сигнал при 720 нм. Данный сигнал также относится к скрученной форме. Последняя, по всей вероятности, обладает широкой полосой вынужденной эмиссии, которая частично скрыта за счет наложения положительных полос поглощения возбужденного состояния **79в**.

Таким образом, в растворителях, более полярных, чем диэтиловый эфир, квази-плоское LE-состояние эффективно преобразуется в ТИСТ-состояние с более низкой энергией, которое далее может флуоресцировать или дезактивироваться без испускания кванта света. Наличие двух излучательных состояний у соединений **79a–79в** подтверждается видом зависимостей квантового выхода флуоресценции от времени жизни возбужденного состояния (рис. 71), построенных по данным табл. 16. Представленные зависимости позволяют видеть, что увеличение времени жизни возбужденного состояния (τ) при пере-

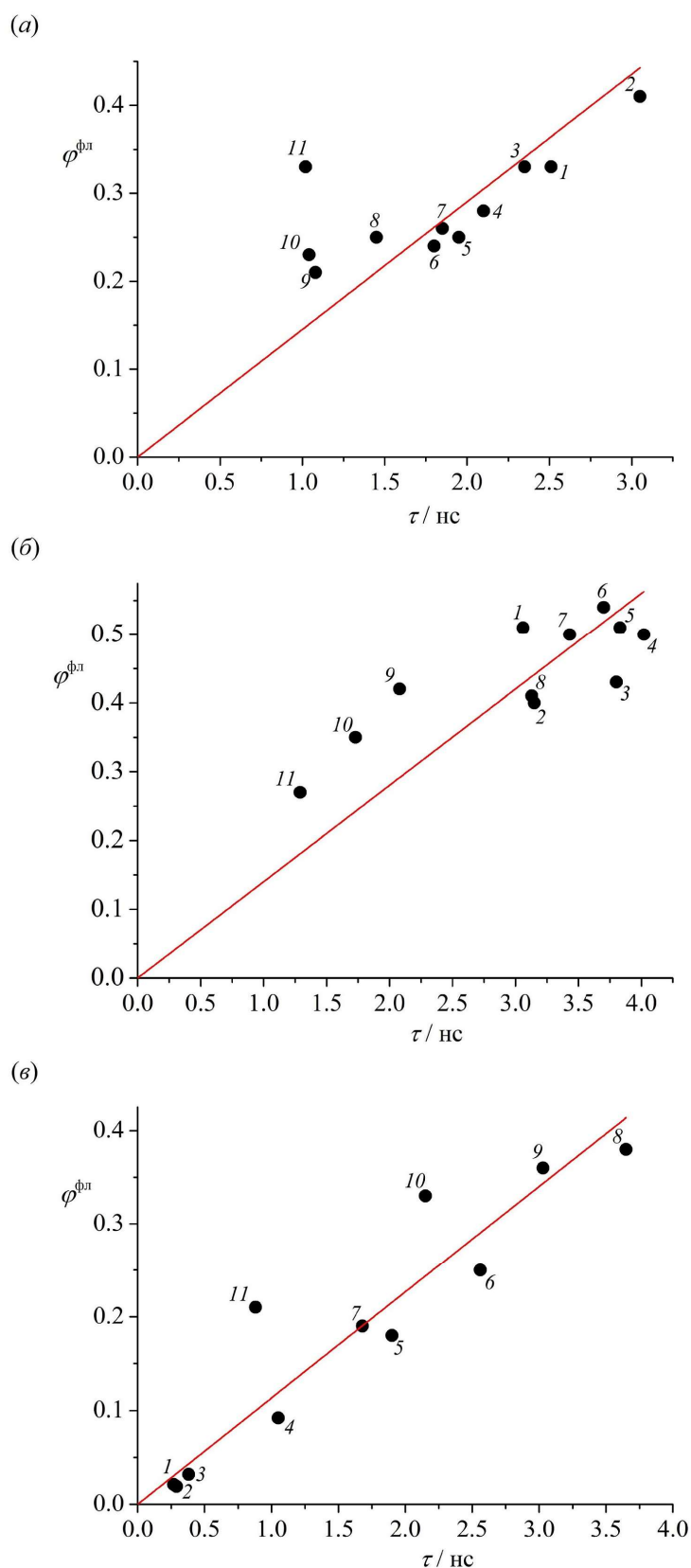


Рисунок 71. Корреляция квантового выхода флуоресценции **79а** (а), **79** (б) и **79в** (в) и времени жизни возбужденного состояния указанных соединений при варьировании растворителя. Прямые соответствуют линейной аппроксимации методом наименьших квадратов, коэффициенты корреляции составляют 0.973, 0.986 и 0.978 для **79а**, **79б** и **79в** соответственно. Обозначения растворителей: 1 – пропиленкарбонат, 2 – ди-иетилсульфоксид, 3 – ацетонитрил, 4 – ацетон, 5 – 3-метилбутанон-2, 6 – 4-метилпентанон-2, 7 – 1,2-диметоксиэтан, 8 – этилацетат, 9 – диэтиловый эфир, 10 – толуол, 11 – циклогексан.

мене растворителя вызывает увеличение квантового выхода ($\varphi^{\text{фл}}$), причем отношение $\varphi^{\text{фл}}/\tau$, равное константе скорости излучательной релаксации (k_r), остается приблизительно постоянным для большинства апротонных растворителей. Хорошая линейная корреляция имела место для всех апротонных растворителей за исключением циклогексана и толуола (также диэтилового эфира в случае **79а** и **79б**), что указывает на присутствие второго излучательного состояния с другим значением константы k_r .

Чтобы объяснить влияние природы растворителя на величину квантового выхода флуоресценции и времени жизни возбужденного состояния в тех случаях, когда испускание света происходит преимущественно из ТІСТ-формы, была предложена модель, учитывающая наличие двух факторов, которые оказывают противоположное влияние на параметры $\varphi^{\text{фл}}$ и τ . Первый фактор заключается в стабилизации скрученного состояния с переносом заряда за счет увеличения сольватации при переходе к более полярному растворителю, что приводит к росту $\varphi^{\text{фл}}$ и τ . С другой стороны, сильная сольватация в полярных растворителях (в особенности специфическая, заключающаяся в образовании межмолекулярных водородных связей в воде и спиртах) приводит к эффективному превращению энергии электронного возбуждения в колебательную энергию в результате ускорения процесса внутренней конверсии $S_1 \rightarrow S_0$ (второй фактор). Это уменьшает квантовый выход флуоресценции и время жизни ТІСТ-состояния.

Противоположные спектральные эффекты, обусловленные действием отмеченных факторов, наблюдались для производных **79а** и **79в** в апротонных растворителях. В случае 4-метоксистирил-1,8-нафталимида **79а** имело место почти линейное увеличение $\varphi^{\text{фл}}$ с ростом τ при перемене растворителя от этилацетата до пропиленкарбоната (рис. 71а, табл. 16), что объясняется действием в основном первого фактора. Хорошая линейная корреляция была отмечена для зависимости $\varphi^{\text{фл}}$ от τ для соединения **79в**, однако увеличение полярности растворителя сопровождалось понижением времени жизни флуоресценции и ее квантового выхода (рис. 71в, табл. 16), указывая на доминирующую роль второго фактора в рассматриваемом примере. С учетом сказанного можно заключить, что конкуренция между двумя факторами зависит от степени разделения зарядов в ТІСТ-состоянии. Высокий дипольный момент ТІСТ-формы **79в** обуславливает протекание быстрой внутренней конверсии в S_0 , в то время, как менее полярное скрученное состояние **79а** за счет взаимодействия с молекулами растворителя стабилизируется. В случае 4-ди-метоксистирил-1,8-нафталимида **79б**, в котором электронодонорные свойства выше, чем в **79а**, но ниже, чем в **79в**, имеет место промежуточная ситуация, в которой проявляется действие обоих факторов. В результате квантовый выход флуоресценции соединения **79б** и время жизни его возбужденного состояния изменяются не столь значительно при переходе

от одного апротонного растворителя к другому (табл. 16). Подобная промежуточная ситуация реализуется и в случае соединения **79a**, если в качестве среды используются протонные растворители. За счет образования водородных связей эффекты сольватации в них усиливаются до такой степени, что дезактивация возбужденных молекул **79a** путем внутренней конверсии становится достаточно эффективной. Таким образом проведенный анализ позволяет выделить три типа спектрального поведения **79a–79в** при варьировании природы растворителя: *i*) случай, когда доминирует первый фактор (**79a** в апротонных растворителях); *ii*) оба фактора оказывают сопоставимое влияние на релаксацию ТІСТ-форм (**79a** в протонных и **79б** в апротонных растворителях); *iii*) доминирует второй фактор (**79б** в протонных и **79в** в протонных и апротонных растворителях).

Далее проводилось изучение фотохимической *E,Z*-изомеризации в ряду соединений **79a–79в** и ее влияния на флуоресцентные характеристики. Для исследований использовались растворители, в которых природа низшего возбужденного состояния различна. Так, толуол и циклогексан были выбраны потому, что в этих растворителях LE-состояние является доминантным и определяет характер релаксационных процессов у всех трех стирилнафталимидов **79a–79в**. С другой стороны, представлялось интересным проверить, будет ли *E,Z*-изомеризация происходить в том случае, когда низшим возбужденным состоянием, ответственным за флуоресценцию, является ТІСТ-состояние. По этой причине также был взят полярный апротонный растворитель ацетонитрил.

Облучение растворов **79a–79в** в толуоле и циклогексане фильтрованным светом ртутной лампы (436 нм) вызывало значительное уменьшение оптической плотности длинноволновых полос поглощения с одновременным гипсохромным сдвигом на 5 – 21 нм. В качестве примера на рис. 72a представлены изменения в ЭСП производного **79б** в толуоле и зависимость *A* на длине волны 412 нм от времени в процессе засветки. Отмеченные наблюдения являются характерными для перехода *E*-изомера в *Z*-изомер. При использовании ацетонитрила в качестве растворителя изменения в спектрах поглощения **79a–79в**, вызванные облучением, были незначительными. Принимая во внимание полученные из анализа TRABS-спектров (см. выше) закономерности, можно заключить, что в растворителях, в которых у соединений **79a–79в** доминирующими являются ТІСТ-состояния (все растворители кроме толуола и циклогексана в случае **79в**, а также толуола, циклогексана и диэтилового эфира в случае **79a** и **79б**), *E,Z*-изомеризация не происходит.

Для подтверждения возможности протекания фотохимической *E,Z*-изомеризации была использована спектроскопия ¹H ЯМР. Было найдено, что в толуоле-*d*₈ соединения **79a–79в** находятся в виде термодинамически стабильных *E*-изомеров, для которых величина КССВ протонов при экзоциклической двойной связи Н(9) и Н(10) (³*J*_{Н(9)–Н(10)})

составляет 15.3 – 16.0 Гц. После облучения интенсивность сигналов *E*-изомеров уменьшалась. Одновременно наблюдалось появление второго набора сигналов с более низкой константой ${}^3J_{\text{H}(9)-(10)}$ равной 12.3 – 12.4 Гц, соответствующего *Z*-изомеру. Описание сигналов протонов *E*- и *Z*-форм **79а–79в** приведено в Экспериментальной части. Происходящие при фотооблучения в спектре ${}^1\text{H}$ ЯМР 4-*N,N*-диметиламиностирил-1,8-нафталимида **79в** изменения представлены на рис. 73.

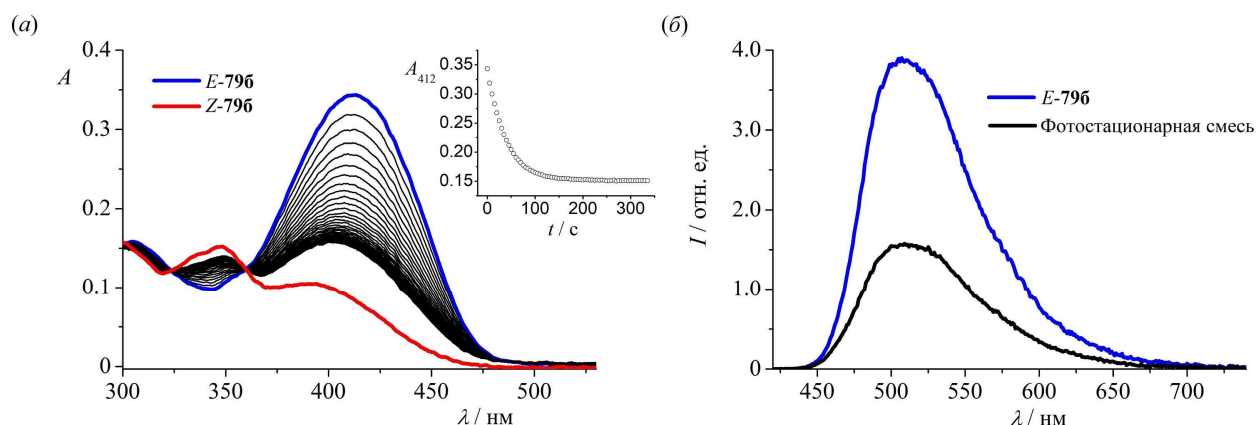


Рисунок 72. Изменения в спектре поглощения (а) и флуоресценции (б) соединения **79б** (12.0 мкМ), обусловленные протеканием фотохимической *E,Z*-изомеризации в результате облучения фильтрованным светом ртутной лампы (436 нм) в толуоле при комнатной температуре. Длина волны возбуждения, использованная при записи спектра флуоресценции, 415 нм. Верхняя вставка на правой части рисунка (б) показывает зависимость оптической плотности при 412 нм (A_{412}) от времени облучения.

С помощью метода Фишера [419] было найдено относительное содержание фотопродуктов (*Z*-изомеров) в образующихся смесях, а также вид их спектров поглощения (табл. 18, рис. 72а). В качестве исходных данных использовались спектры поглощения *E*-изомеров и двух фотостационарных состояний, полученных при облучении **79а–79в** в толуоле и циклогексане светом с длинами волн 436 и 365 нм. Кроме того, были рассчитаны квантовые выходы прямой ($\varphi^{E \rightarrow Z}$) и обратной ($\varphi^{Z \rightarrow E}$) фотореакции.

При облучении светом с длиной волны 436 нм растворов соединений **79а–79в** в PhMe наблюдалось тушение флуоресценции в 1.7 – 3.0 раза (рис. 72б). Отмеченный эффект скорее всего связан с уменьшением интенсивности длинноволновой полосы поглощения вследствие образования *Z*-изомера. Действительно, состав фотостационарных смесей характеризуется наличием 60 – 80% *Z-79а–79в*, однако квантовые выходы флуоресценции *E-79а–79в* и фотостационарных состояний ($\varphi_{E+Z}^{\text{фл}}$), образующихся при их облучении, различаются незначительно (табл. 18). Это позволяет заключить, что *E,Z*-изомеризация слабо влияет на излучательные характеристики 4-стирил-1,8-нафталимидного хромофора. Последнее утверждение согласуется с данными квантово-химических расчетов: граничные молекулярные орбитали *E-79а–79в* и *Z-79а–79в*, между которыми происходит электронный

переход, ответственный за появление флуоресценции, имеют близкое распределение электронной плотности и близкие значения энергии (рис. 65, табл. 19) несмотря на значительные различия в копланарности π -систем E - и Z -форм.

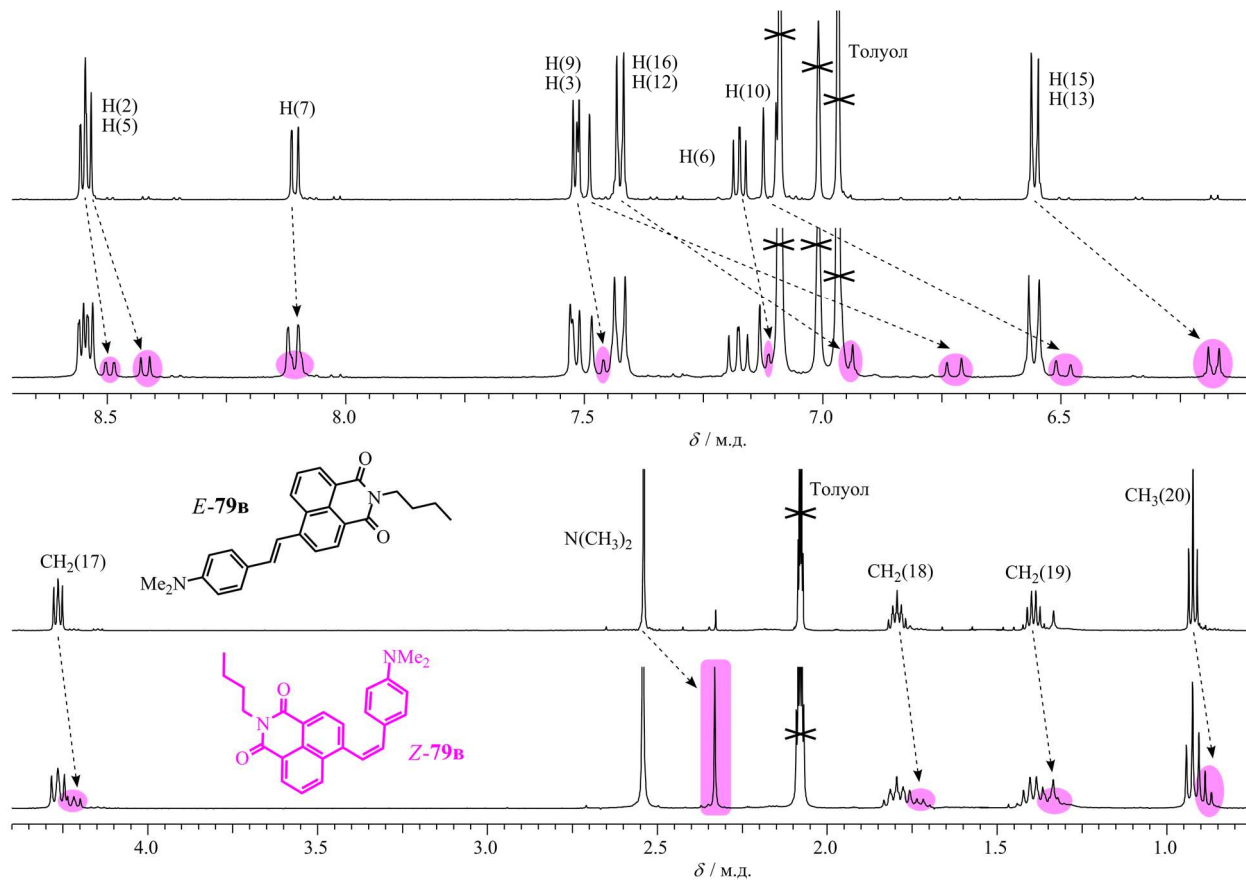


Рисунок 73. Ароматическая и алифатическая часть ^1H ЯМР спектра соединения **79b** (20.0 мМ) в толуоле- d_8 до (сверху) и после (снизу) облучения светом с длиной волны 436 нм. Сигналы Z -изомера помечены розовым цветом. Стрелки показывают сдвиг сигналов в область сильного поля при фотоизомеризации. Нумерация атомов, использованная для отнесения сигналов, представлена на рис. 64.

Таблица 18. Квантовые выходы E,Z -фотоизомеризации и спектральные характеристики E - и Z -изомеров соединений **79a–79b** в толуоле и циклогексане.

	Толуол			Циклогексан		
	79a	79б	79в	79a	79б	79в
$\lambda_{\text{макс}}^{\text{полг}} / \text{нм} (\epsilon \cdot 10^{-3} / \text{M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}), E$	405 (21.9)	412 (27.1)	460 (28.2)	398 (21.8)	405 (33.3)	446 (27.9)
$\lambda_{\text{макс}}^{\text{полг}} / \text{нм} (\epsilon \cdot 10^{-3} / \text{M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}), Z$	382 (11.9)	395 (9.3)	438 (6.2)	376 (15.2)	386 (10.3)	436 (7.7)
$[Z] / [E]$	0.86 / 0.14	0.76 / 0.24	0.61 / 0.39	0.67 / 0.33	0.75 / 0.25	0.71 / 0.29
$\varphi^{E \rightarrow Z}$	0.33	0.22	0.22	0.25	0.23	0.30
$\varphi^{Z \rightarrow E}$	0.44	0.40	0.53	0.49	0.49	0.40
$\varphi_E^{\text{из}}$	0.77	0.62	0.75	0.74	0.72	0.70
$\varphi_E^{\text{фл}}$	0.23	0.35	0.33	0.33	0.27	0.21
$\varphi_E^{\text{из}} + \varphi_E^{\text{фл}}$	~1	~1	~1	~1	~1	~1
$\varphi_{E+Z}^{\text{фл}}$	0.18	0.28	0.32	–	–	–

Таблица 19. Энергии граничных π -молекулярных орбиталей E - и Z -изомеров соединений **79a–79в**, рассчитанные с использованием метода РМ6.

	E -изомер		Z -изомер	
	ВЗМО	НСМО	ВЗМО	НСМО
79a	-8.94 эВ	-1.74 эВ	-8.84 эВ	-1.80 эВ
79б	-8.75 эВ	-1.76 эВ	-8.70 эВ	-1.79 эВ
79в	-8.40 эВ	-1.72 эВ	-8.35 эВ	-1.79 эВ

Рассчитанные квантовые выходы прямой и обратной фотореакции (табл. 18) были использованы для оценки доли молекул E -изомера в LE-состоянии ($\varphi_E^{\text{из}}$), которые дезактивируются по пути E,Z -изомеризации. Если обозначить вероятность распада промежуточного состояния с двугранным углом C(4)–C(9)–C(10)–C(11), близким к 90° , с образованием Z -**79a–79в** как χ (см. графическую интерпретацию процесса на рис. 74), то квантовый выход прямого превращения $\varphi^{E \rightarrow Z}$ будет равен:

$$\varphi^{E \rightarrow Z} = \varphi_E^{\text{из}} \chi. \quad (23)$$

Аналогично для обратной фотореакции с учетом эффективности изомеризации из LE-состояния Z -формы $\varphi_Z^{\text{из}}$ можно записать:

$$\varphi^{Z \rightarrow E} = \varphi_Z^{\text{из}} (1 - \chi). \quad (24)$$

Так как E -**79a–79в** характеризуются сопоставимым с Z -**79a–79в** уровнем флуоресценции (см. выше), то логично предположить, что $\varphi_E^{\text{из}} \approx \varphi_Z^{\text{из}}$. С учетом данного допущения из соотношений (23) и (24) можно выразить χ следующим образом:

$$\chi = \frac{\varphi^{E \rightarrow Z}}{\varphi^{E \rightarrow Z} + \varphi^{Z \rightarrow E}} \quad (25)$$

Подставляя (25) в (23) получаем:

$$\varphi_E^{\text{из}} = \varphi^{E \rightarrow Z} + \varphi^{Z \rightarrow E} \quad (26)$$

Рассчитанные по уравнению (26) квантовые эффективности $\varphi_E^{\text{из}}$ приведены в табл. 18. Как показывают значения $\varphi_E^{\text{из}}$, изомеризация является основным релаксационным процессом LE-состояний E -**79a–79в** в толуоле и циклогексане.

В заключение было показано, что потеря энергии фотовозбуждения соединениями **79a–79в** протекает путем флуоресценции, образования скрученных состояний с переносом заряда и E,Z -изомеризации. Соотношение между указанными каналами изменяется при варьировании как природы растворителя, так и ЭД свойств стирилового фрагмента в 4-м положении нафталимидного ядра. Изомеризация протекает эффективно только в неполярных растворителях, таких как циклогексан ($\varepsilon = 1.9$) и толуол ($\varepsilon = 2.4$), в которых доминируют квазиплоские LE-состояния. В этом случае фотооблучение вызывает переключение эмиссионного сигнала, выражающееся в тушении флуоресценции, за счет

уменьшения оптической плотности образца на длине волны возбуждения. Образованию ТИСТ-состояний способствует введение второй метоксигруппы в стироловый фрагмент **79a** или замена OMe- на NMe₂-группу (т.е. усиление ICT-взаимодействия в хромофоре – первый способ), а также рост полярности среды (второй способ). Начиная с этилацетата ($\epsilon = 6.0$), испускание флуоресценции происходит преимущественно из ТИСТ- S_1 , причем модуляция эффективности излучательной дезактивации ТИСТ- S_1 также может осуществляться двумя отмеченными способами.

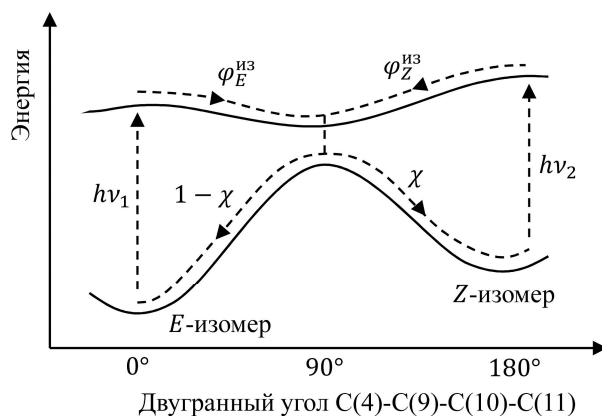


Рисунок 74. Энергетический профиль E,Z -фотоизомеризации соединений **79a–79в**.

Применение органических красителей для флуоресцентной визуализации биологических процессов требует выполнение определенных требований, важнейшими из которых являются высокие значения Стоксовых сдвигов, наличие поглощения и испускания вблизи границы видимой и ИК области спектра и относительно высокие значения квантовых выходов флуоресценции. Очень часто соединения, демонстрирующие большой Стоксов сдвиг и флуоресценцию в длинноволновом диапазоне, относятся к ICT-хромофорам. Это означает, что сольватация возбужденного состояния таких систем в полярном протонном растворителе (вода, спирты) будет сопровождаться тушением флуоресценции вследствие увеличения скорости процесса внутренней конверсии. Последнее связано как с уменьшением энергетического зазора $S_0 - S_1$ (закон энергетического интервала) при сольватации полярного возбужденного состояния, так и с ростом числа колебательных степеней свободы в образующихся сольватах, включающих огромное число молекул растворителя. Отмеченный эффект является общим недостатком флуорофоров ICT-типа. Представленные выше результаты исследований показывают, что в случае **79a** и **79б** ТИСТ-состояния могут стабилизироваться в полярном окружении, обеспечивая достаточно эффективную излучательную дезактивацию. Так, весьма необычной выглядит интенсивная длинноволновая флуоресценция (максимум в области 620 нм) производного **79б**, являющегося типичным ICT-флуорофором, в ДМСО ($\phi^{фл} = 0.40$) или этаноле ($\phi^{фл} = 0.16$). В отличие от большинства нафталимидных красителей, соединения **79a–79в**

демонстрировали достаточно интенсивную флуоресценцию из ТІСТ-состояний. Как показывает анализ литературы, скрученные возбужденные состояния с переносом заряда 4-амино-1,8-нафталимидов в подавляющем числе случаев не флуоресцируют или характеризуются крайне низким значением $\varphi^{фл}$ – особенность соединений данного типа, которая часто рассматривается в качестве причины тушения их флуоресценции в полярных протонных растворителях [258,273,415]. С этой точки зрения соединения **79a** и **79b** представляются интересными, поскольку интенсивность полос в эмиссионных спектрах **79a** и **79b** остается приблизительно на постоянном уровне при повышении полярности протонного (в случае **79a**) или апротонного (в случае **79b**) растворителя.

3.3. Бисхромофорные системы на основе производных 1,8-нафталимида и бактериохлорина для комбинированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии

При подготовке данного раздела диссертации были использованы собственные публикации автора [420–426].

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее щадящих и эффективных методов лечения онкологических заболеваний [427–429]. В методе ФДТ задействовано три компонента: свет, фотосенсибилизатор (ФС) и молекулярный кислород, содержащийся в организме в растворенном в воде виде. Методика проведения ФДТ подразумевает введение пациенту раствора ФС, способного в течение определенного времени селективно накапливаться в патологических тканях, после чего для достижения терапевтического эффекта следует облучение пораженного участка светом с длиной волны, соответствующей или близкой к одному из максимумов поглощения поглощения ФС.

Существует два базовых механизма работы фотосенсибилизаторов [430]. При фотооблучении ФС переходит в короткоживущее возбужденное синглетное состояние S_1 , которое быстро претерпевает интеркомбинационную конверсию (ИКП) в триплет T_1 , характеризующийся более продолжительным временем жизни (рис. 75). Триплетно-возбужденный фотосенсибилизатор $^3\text{ФС}^*$ может акцептировать электрон или отрывать атом водорода от различных субстратов, давая интермедиаты, которые взаимодействуют с молекулами O_2 и H_2O с образованием $\text{HO}\cdot$, $\text{HO}_2\cdot$ и других реакционноспособных радикалов (механизм типа I). По альтернативной схеме (механизм типа II) $^3\text{ФС}^*$ путем столкновений передает энергию возбуждения молекулам O_2 ($^3\Sigma_g^-$). В этом случае образуется электронно-возбужденная форма молекулы кислорода – синглетный кислород $^1\text{O}_2^*$ ($^1\Delta_g$). Частицы $^1\text{O}_2^*$, $\text{HO}\cdot$ и $\text{HO}_2\cdot$, называемые активными формами кислорода (АФК), проявляют свойства сильных окислителей. Кроме того, $^1\text{O}_2^*$ обладает способностью взаимодействовать с

непредельными соединениями за счет протекания реакций $(\pi2+\pi2)$ -фотоциклоприсоединения, Дильса-Альдера и еновой реакции Альдера. Химические процессы, протекающие с участием АФК и биомолекул, вызывают у раковых клеток окислительный стресс, который в итоге ведет к некрозу опухоли. Необходимо также отметить, что механизм типа II обычно преобладает при ФДТ и синглетный кислород является доминирующей АФК.

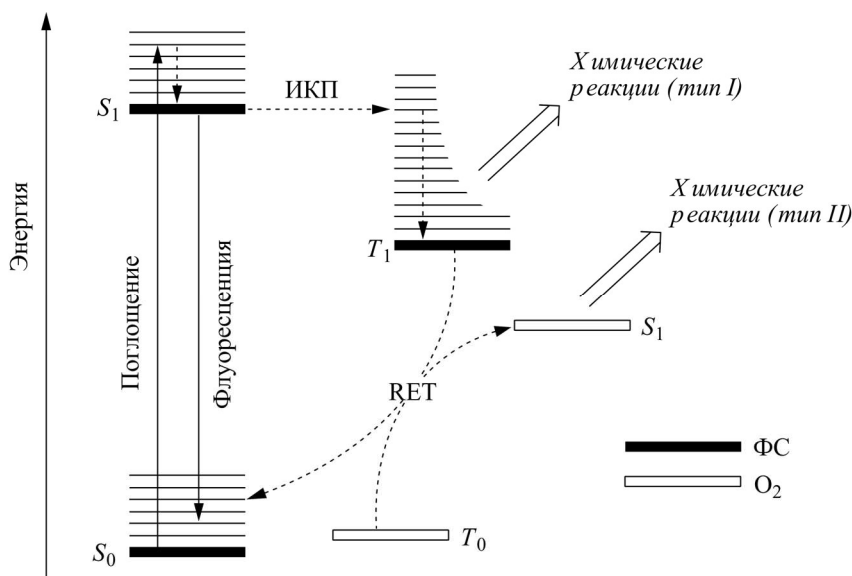
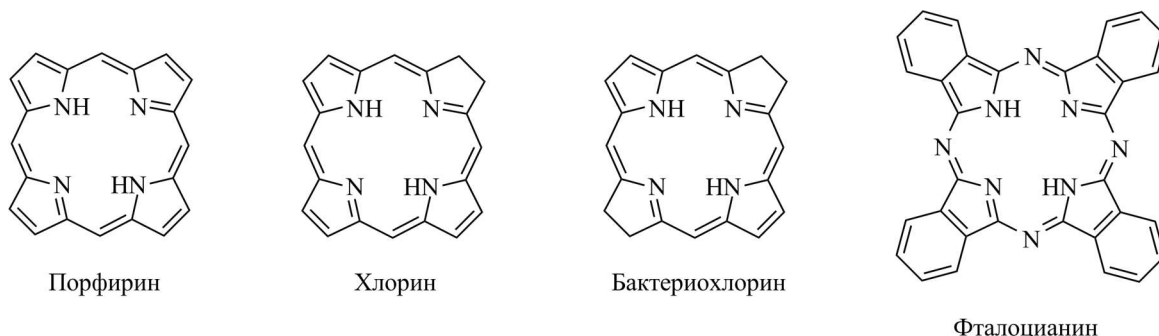


Рисунок 75. Модифицированная диаграмма Яблонского, поясняющая механизмы работы фотосенсибилизаторов в ФДТ. Пунктирные стрелки обозначают безызлучательные процессы, сплошные – процессы с участием кванта света.

В большинстве случаев в качестве фотосенсибилизаторов в ФДТ выступают различные производные тетрапиррольных макроциклов (схема 32) [431–436]. Помимо способности к генерации $^1\text{O}_2^*$, обусловленной достаточно низкой энергией возбужденного триплетного уровня T₁ (80 – 140 кДж/моль) [437], близкой к энергии синглетного состояния S₁ молекулы O₂ (94 кДж/моль), при введении в организм указанные соединения демонстрируют высокую тропность к злокачественным новообразованиям. Сегодня в медицинской практике активно используются ФС первого поколения на основе производных порфирина – Фотофрин (США, Канада), Фотосан (Германия), НрD (Китай),

Схема 32



Фотогем (Россия). Недостатком данных препаратов является невысокая интенсивность полосы поглощения, максимум которой ($\lambda_{\text{погл макс}} \sim 630 \text{ нм}$) располагается вблизи левой границы окна прозрачности (600 – 1300 нм) – спектрального интервала длин волн, в котором ткани организма демонстрируют наиболее высокую способность пропускать электромагнитное излучение оптического диапазона (рис. 76) [438,439]. В течение последних лет внимание ученых привлекает синтез и разработка ФС второго поколения на основе хлоринов, бактериохлоринов и фталоцианинов, обладающих поглощением в более длинноволновой области ($\geq 650 \text{ нм}$). Отметим, что на практике в отношении ФДТ правая граница терапевтического окна располагается при $\lambda < 1300 \text{ нм}$ (рис. 76а), так как у многих ФС, имеющих максимумы в спектрах поглощения при длинах волн более 850 нм, энергия триплетного состояния T_1 оказывается слишком низкой для того, чтобы сенсбилизация образования $^1\text{O}_2^*$ протекала эффективно [439,440].

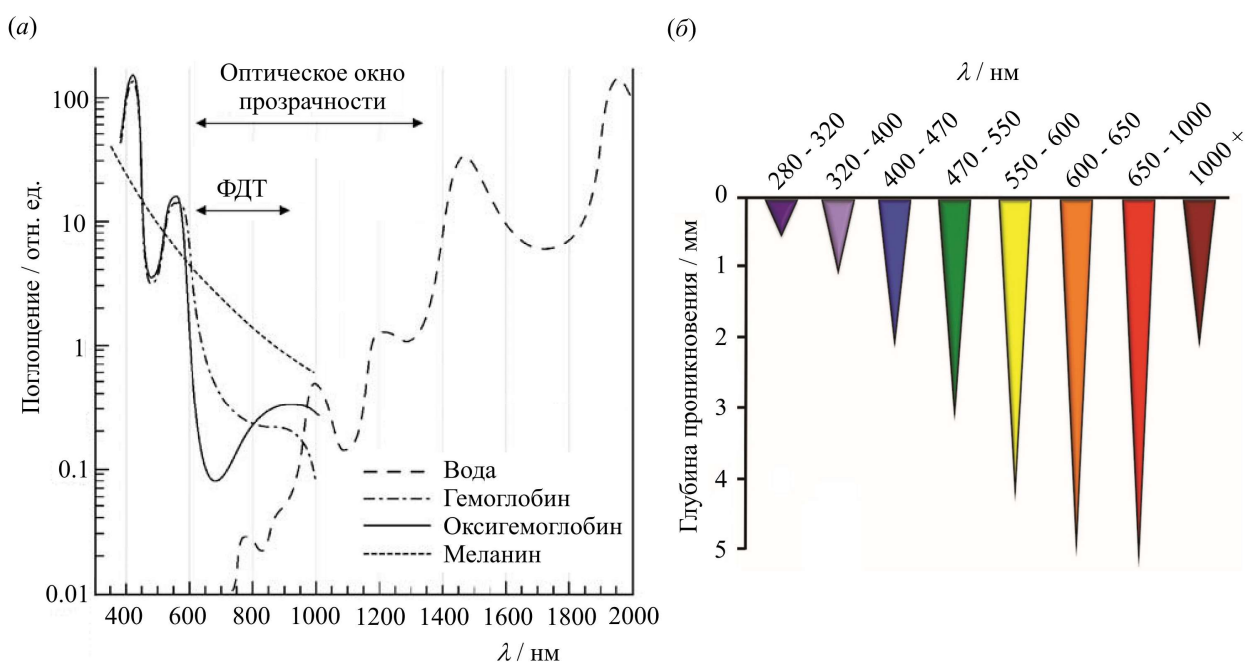


Рисунок 76. Спектры поглощения различных компонентов биологических тканей, показывающие приблизительное положение оптического окна прозрачности (а) [439] и глубина проникновения различных спектральных лучей через кожу (б) [438].

С помощью метода флуоресцентной спектроскопии возможно проводить визуализацию процессов, протекающих в клетках и измерять концентрации веществ-биомаркеров патологических процессов. В приложении к ФДТ флуоресцентная визуализация помогает определять локализацию очагов опухолевого процесса и отслеживать эффективность лечения [441]. Большинство ФС характеризуются невысокими значениями Стоксова сдвига [442–444], что затрудняет выделение флуоресцентного сигнала на фоне рассеянного света возбуждения при флуоресцентной навигации. Кроме того, генерация АФК и флуоресценция являются конкурентными процессами для молекулы

ФС в возбужденном состоянии. Препараты, совмещающие в себе свойства терапевтического и диагностического агентов, так называемые тераностики (*греч.* *therapeia* – забота, уход, лечение и *diagnostikos* – способный распознавать) [445,446], относятся к третьему поколению фотосенсибилизаторов. Их разработка является актуальной задачей.

На рис. 77 показан принцип работы препарата-тераностика, который представляет собой бисхромофорную систему, где функциональные фрагменты связаны посредством спейсера. Сочетание в одной молекуле двух фотоактивных компонентов позволяет проводить избирательно лечение или флуоресцентную диагностику, варьируя длину волны возбуждения. В качестве примера можно привести тераностики на основе цианиновых красителей и тетрапиррольных фотосенсибилизаторов [447–451]. Благодаря наличию длинной цепи сопряженных метиновых групп, цианиновые красители обладают поглощением на границе видимой и ближней ИК-области [452]. К их недостаткам можно отнести невысокую фотостабильность, а также низкие значения Стоксова сдвига (около 25 нм). В научной литературе описано несколько примеров конъюгатов производных фталоцианина с флуоресцентными родаминовыми красителями [453,454] и производными BODIPY [455–459], которые отличаются более высокой фотостабильностью по сравнению с цианиновыми хромофорами, однако также демонстрируют небольшую разницу длин волн поглощения и флуоресценции.

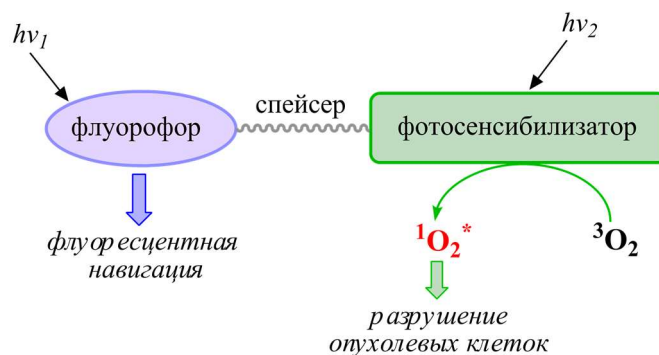


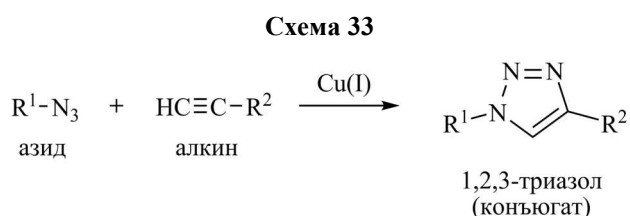
Рисунок 77. Принцип работы препарата-тераностика, представляющего собой конъюгат красителя-фотосенсибилизатора и красителя-флуорофора.

Производные 1,8-нафталимида, предложенные в качестве флуорофоров для создания бифункциональных конъюгатов в данной работе, обладают в большинстве случаев высокими показателями фотохимической устойчивости и в тоже время, как флуорофоры ICT-типа, характеризуются высоким значением Стоксова сдвига. Нами использовались 4-стирил- и 4-пиразолинил-1,8-нафталимиды, поскольку их максимумы поглощения и флуоресценции занимают наиболее длинноволновое положение по сравнению с 4-амино-, 4-(ацил)амино- и 4-метоксизамещенными (см. разделы 3.1.2 и 3.2.3). Как уже отмечалось, 4-стирил-1,8-нафталимиды могут быть использованы как флуорес-

центные маркеры для клеток, так как обладают способностью проникать через мембрану и интенсивно люминесцировать во внутриклеточной среде. Кроме того, 1,8-нафталимиды, замещенные по четвертому положению нафталинового ядра, в целом показывают более низкую цитотоксичность по сравнению с производными, имеющими заместитель при атоме углерода C(3) [460,461]. В роли компонента, отвечающего за терапевтические свойства конъюгата, были выбраны фотосенсибилизаторы второго поколения, относящиеся в группе бактериохлоринов, для которых характерно наличие в абсорбционном спектре длинноволновых Q-полос с максимумами в области 700 – 800 нм, попадающих в оптическое окно прозрачности, относительно низкая кожная и темновая токсичность, а также быстрое выведение из организма [462,463].

3.3.1. Синтез конъюгатов производных 1,8-нафталимида и бактериохлорина

Получение бисхромофорных систем было основано на реакции медь-катализируемого 1,3-диполярного азид-алкинового циклоприсоединения (схема 33). Данное превращение относится к так называемым «клик-процессам» и часто используется в современном органическом синтезе, так как протекает с высокой скоростью и селективностью в мягких условиях [463–466]. Продуктом взаимодействия исходных реагентов, несущих азидную и этинильную функциональные группы, является конъюгат, представляющий собой 1,4-замещенное производное 1,2,3-триазола. Важное достоинство

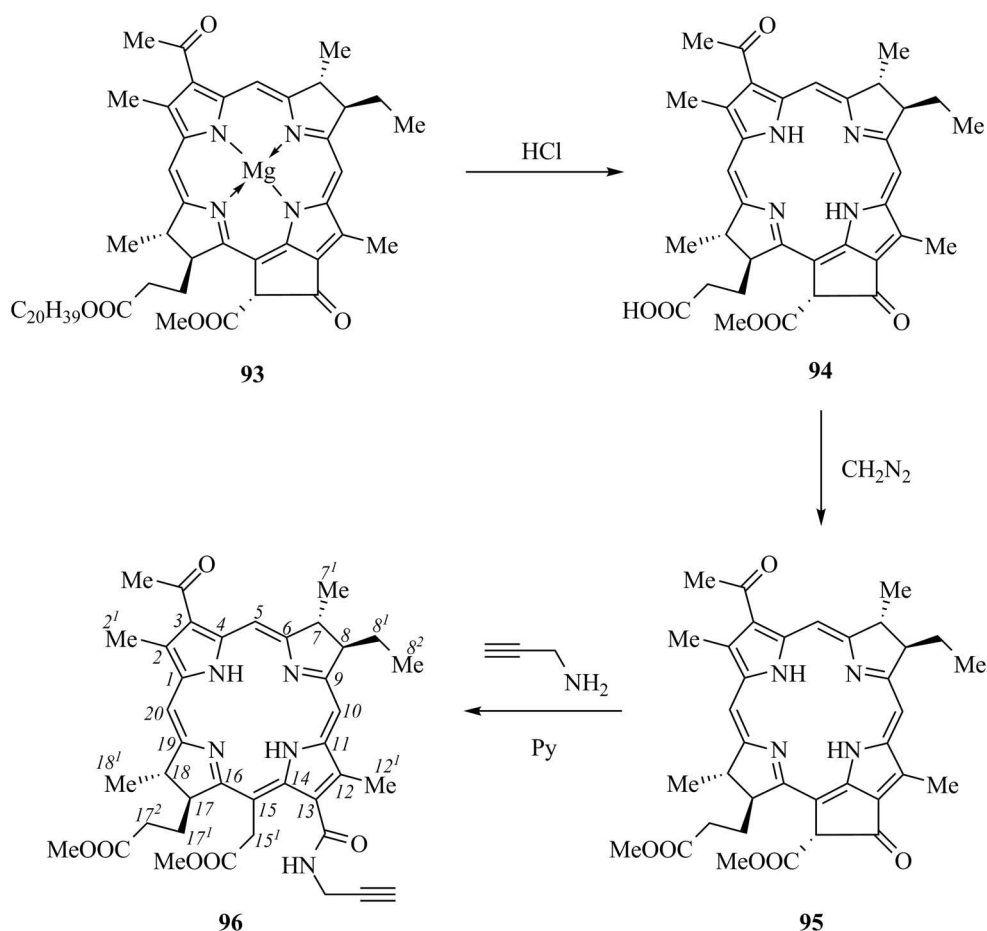


рассматриваемой реакции заключается в возможности ее осуществления в растворителях различной природы (полярных и неполярных, протонных и апротонных), в двухфазных системах растворителей, а также в водных смесях. Для проведения реакции в органическом растворителе наиболее широко используется катализ CuI, CuBr или CuOAc в присутствии оснований (NEt₃, DIPEA). В случае смесей ТГФ, ДМСО, ДМФА, Bu'OH с водой возможно применение солей меди (II) как прекатализаторов в присутствии восстановительного агента (обычно аскорбата натрия).

В соответствии со схемой 33 при планировании синтеза конъюгатов фрагмент ФС может быть введен как в состав «азида», так и в состав «алкина». Было принято решение использовать второй вариант, поскольку в нашем распоряжении имелось относительно легкодоступное производное бактериохлорина **96**, содержащее пропаргильную группу (пропаргил-15²,17³-диметокси-13¹-амид бактериохлорина *e*, схема 34). Процедура выде-

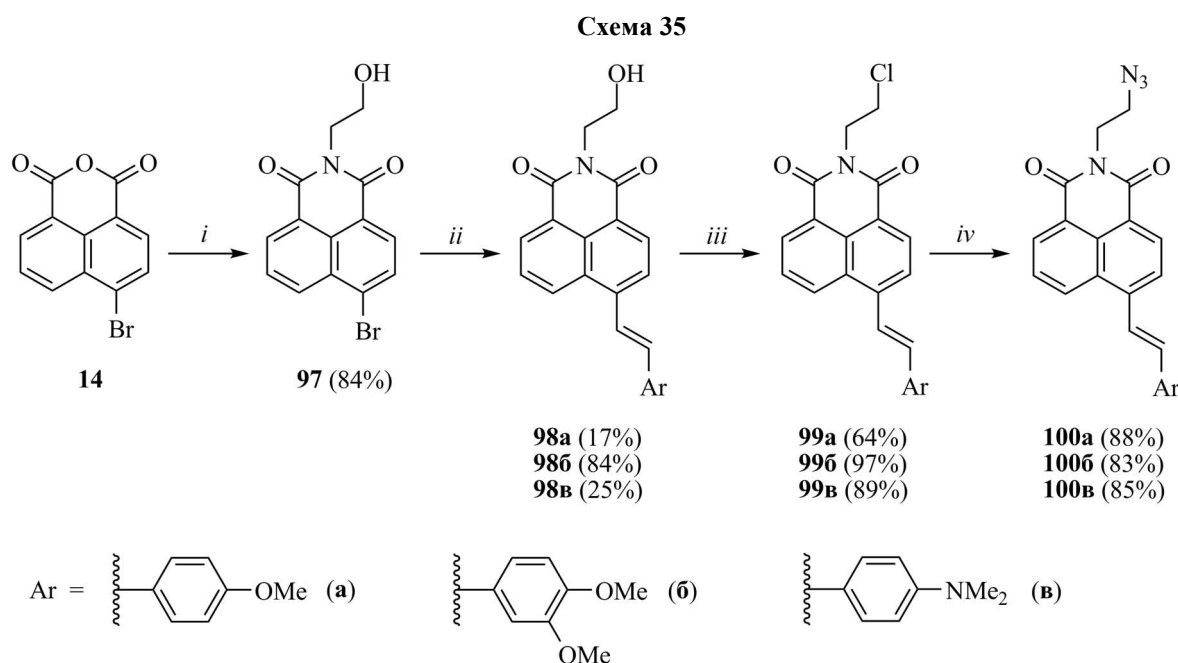
ления предшественника **96**, бактериохлорофилла *a* **93**, из биомассы пурпурных бактерий *Rhodobater capsulatus* экстракцией изопропанолом и его последующей химической модификации, включающей стадии демеаллирования и гидролиза с образованием бактериофеофорбида **94**, алкилирования **94** диазометаном и нуклеофильного раскрытия пятичленного цикла в метиловом эфире **95** под действием пропаргиламина (схема 34), хорошо отработана [421,467,468]. Получение соединения **96** и конъюгатов бактериохлорофиллина с производными нафталимида, содержащими азидную группу, по реакции азид-алкинового циклоприсоединения (см. далее) было проведено аспирантом кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии РТУ МИРЭА Притьмовым Д. А. под руководством д.х.н. проф. Грина М. А. и д.х.н. проф. Миронова А. Ф.

Схема 34



На первом этапе работы был осуществлен синтез 4-стирил- и 4-пиразолинил-1,8-нафталимидов, в которых заместитель при имидном атоме азота функционализирован азидной группой с целью дальнейшей ковалентной пришивки фрагментов фотосенсибилизатора. Для получения стириловых производных **100a–100b** использовалась реакция Хека, в которой в качестве исходного соединения выступал 4-бром-*N*-(2-гидроксиэтил)-1,8-наф-

талиimid **97** (схема 35). Последний синтезировали путем имидирования 4-бромнафталевого ангидрида **14** этаноламином в среде EtOH. Взаимодействие со стиrolами протекало в условиях аналогичных синтезу соединений **79a–79b** (см. раздел 3.2.3) и сопровождалось образованием *E*-изомеров. Замена гидроксильной группы соединений **98a–98b** на азидную проводилась через стадию получения хлорпроизводных **99a–99b** действием хлорокиси фосфора по адаптированным из литературы методикам [469,470]. Заключительной стадией синтеза стало проведение реакций **99a–99b** с азидом натрия в среде ДМФА, которые с высокими выходами привели к **100a–100b**. Следует отметить, что проведение реакции **98b** с тионилхлоридом в хлороформе сопровождалось осмолением реакционной массы. Взаимодействие же **98b** с бромидом фосфора (III) в присутствии пиридина в смеси растворителей ДМФА с CHCl₃ не привело к образованию целевого бромпроизводного.



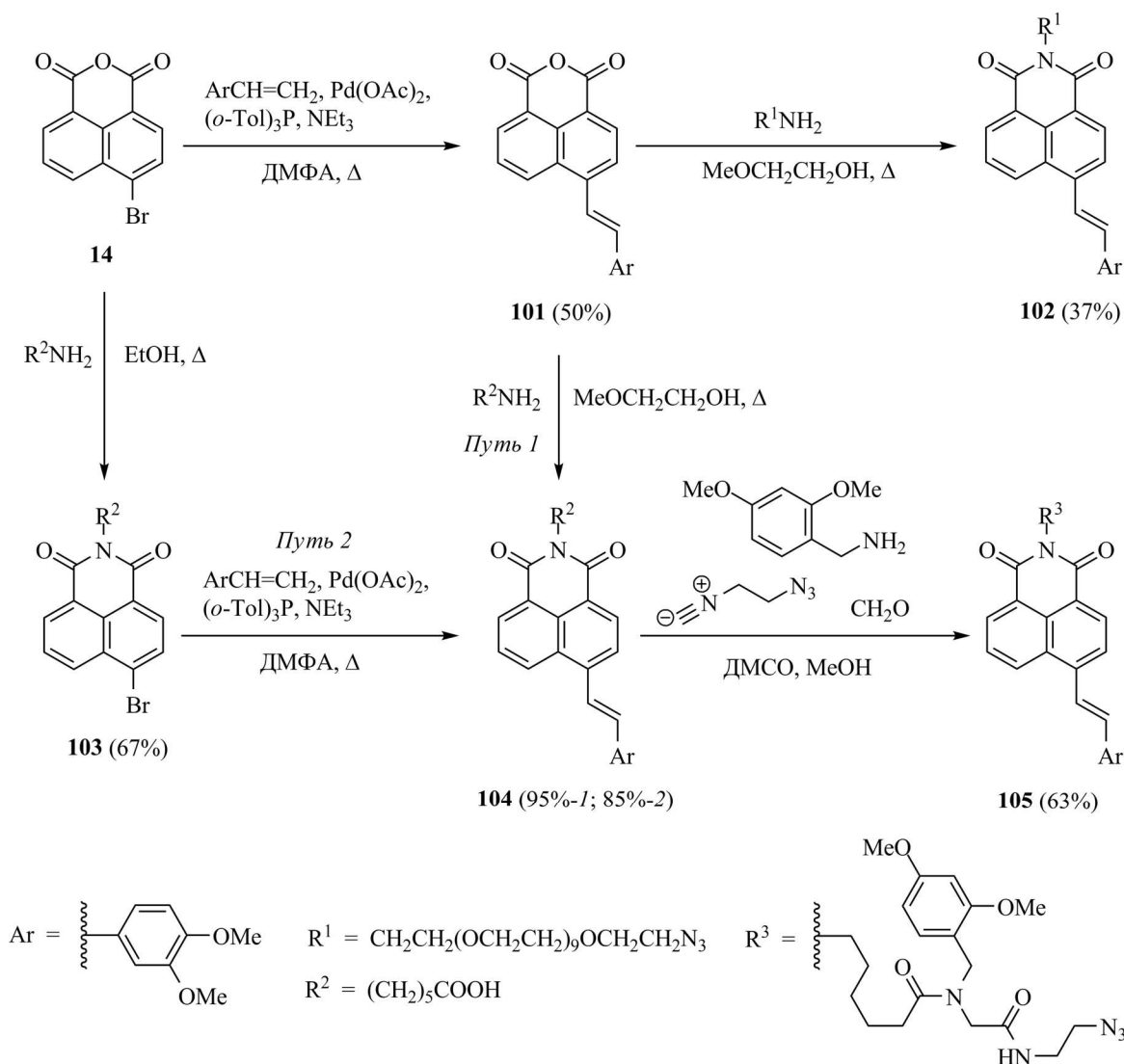
i: H₂NCH₂CH₂OH, EtOH, Δ; *ii*: ArCH=CH₂, Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, NEt₃, ДМФА, Δ; *iii*: POCl₃, Δ; *iv*: NaN₃, ДМФА, Δ.

На оптические характеристики бисхромофорных систем могут влиять процессы, происходящие после фотовозбуждения хромофоров, в частности, процесс резонансного переноса энергии (RET), который может подавлять флуоресценцию нафталиimidного фрагмента. Так как эффективность RET-процесса зависит от расстояния между хромофорами, в рамках данной работы были получены производные нафталиimиды, содержащие различные спейсерные группы.

Одной из стратегий по повышению растворимости и биодоступности лекарственных препаратов является введение в их молекулы полиэтиленгликольных (ПЭГ) фрагментов [471,472]. С целью увеличения расстояния между хромофорами в конъюгате, а также получения водорастворимого (за счет наличия большого числа гидрофильных оксиметиленовых

групп) тераностика, нами был синтезирован нафталимидный флуорофор **102** (схема 36) с ПЭГ-спейсером при имидном атоме азота. Нафталевый ангидрид **101**, содержащий стирильный заместитель в 4-м положении нафталинового ядра, был получен по реакции Хека исходя из 3,4-диметоксистирола и бромпроизводного **14**. Имидрование **101** *O*-(2-аминоэтил)-*O'*-(2-азидоэтил)нонаэтиленгликолем (N₃-ПЭГ-NH₂) проводилось при кипячении в среде 2-метоксиэтанола (т. кип. 125°C), а не в среде EtOH (т. кип. 78°C), как это имело место в случае синтеза **97** из **14** и этаноламина (см. выше). Причиной использования более высококипящего растворителя была с одной стороны плохая растворимость исходного ангидрида **101** в этиловом спирте, а с другой стороны – его более низкая реакционная способность по сравнению с **14**, обусловленная присутствием ЭД стирильного остатка, находящегося в сопряжении с *peri*-ангидридной группировкой.

Схема 36



В ходе работы также было получено производное 4-стирил-1,8-нафталимида **104** (схема 36), содержащее остаток 6-аминогексановой кислоты, который использовался для дальнейшего введения пептидного спейсера по реакции Уги (превращение **104** в **105**).

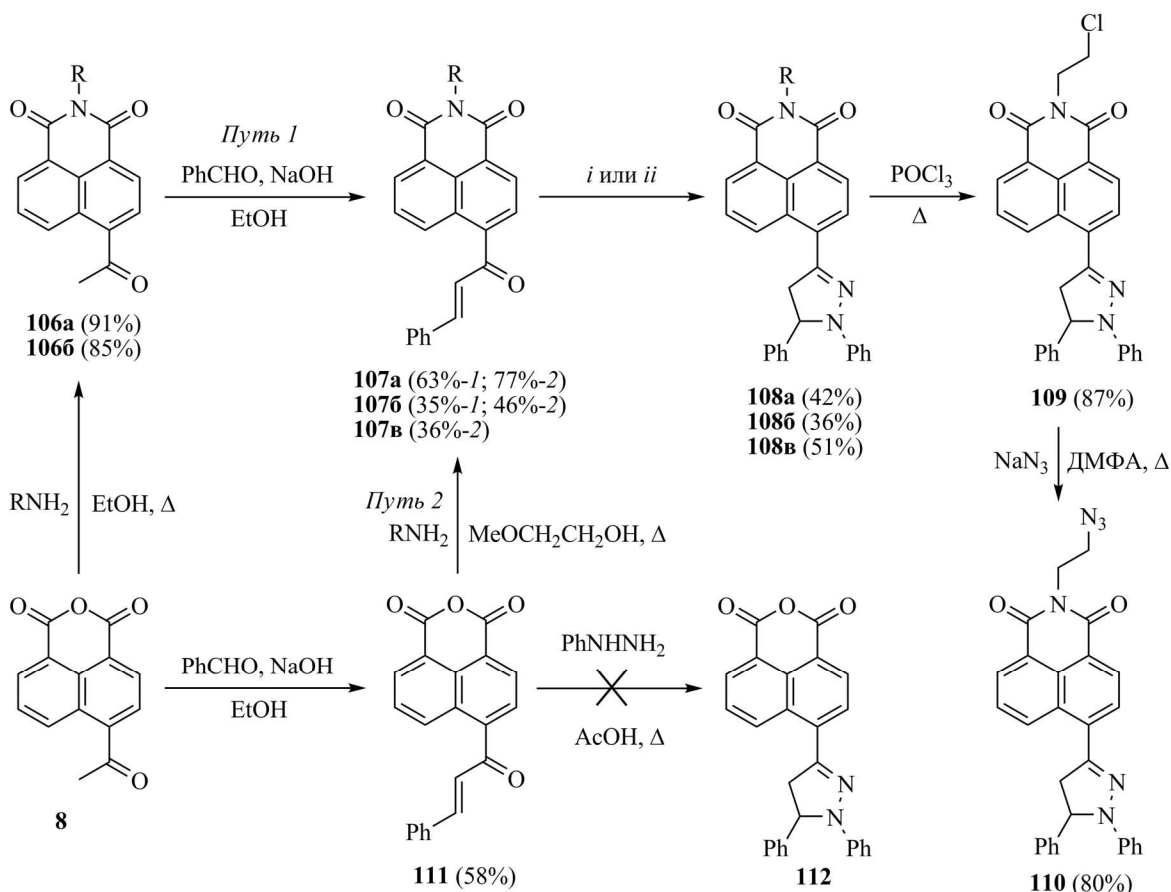
Реакция Уги представляет собой четырехкомпонентную конденсацию изоцианида, карбонильного соединения, амина и неорганической или органической кислоты [473,474]. Сегодня реакции этого типа широко используются в комбинаторной химии для синтеза биологически активных соединений, так как позволяют в одну стадию в мягких условиях и с использованием доступных исходных реагентов получать большое разнообразие продуктов, по строению подобных пептидам [475]. Наличие молекулярного фрагмента, включающего амидные связи, предположительно, должно повышать сродство конъюгата на основе соединения **105** к биомолекулам [476]. Такое сродство может увеличивать растворимость соединения в биологической среде, подавляя агрегацию молекул, способствовать более легкому проникновению сквозь клеточные мембраны, а также препятствовать сближению хромофоров в пространстве за счет понижения конформационной подвижности спейсера. Получение продукта **105** из производного **104** проводилось сотрудником кафедры органической химии химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова Зарезиным Д. П. под руководством д.х.н. проф. Ненайденко В. Г.

Нами было опробовано два пути синтеза кислоты **104**, которые различаются последовательностью проведения реакции Хека и имидирования (путь 1 и путь 2 на схеме 36). Путь 1 позволяет упростить синтетическую процедуру в случае, когда требуется получить ряд производных 4-диметоксистирил-1,8-нафталимида с различными спейсерами при имидном атоме азота, делая возможным их синтез в одну стадию из заранее приготовленного в необходимом количестве ангидрида **101**. Кроме того, в рамках пути 1 спейсерный фрагмент вводится в молекулу флуорофора на заключительном этапе синтеза, что важно при наличии в его составе малоустойчивых функциональных групп (например, в азидной группы, как в соединении **102**). Тем не менее, в отношении производного **104** оптимальным из указанных путей является второй, так как он обеспечивает несколько больший суммарный выход продукта по двум стадиям, а также позволяет использовать меньшие количества 3,4-диметоксистирола – более дорогого реагента по сравнению с 6-аминогексановой кислотой.

Синтез 4-пиразолинил-1,8-нафталимидов, функционализированных по заместителю при имидном атоме азота азидной и карбоксильной группами представлен на схеме 37. Взаимодействие 4-ацетилнафталевого ангидрида **8** с этаноламином или 6-аминогексановой кислотой с образованием ацетилзамещенных **106а** и **106б** протекало в среде EtOH при кипячении. Циннамоильные производные **107а** и **107б** были получены в результате конденсации **106а** и **106б** с бензальдегидом в щелочной среде (путь 1). Смешивание реагентов при комнатной температуре подобно тому, как это имело место в ходе синтеза *N*-фенил-1,8-нафталимидов **11а–11в** (см. раздел 3.1.1), сопровождалось осмолением

реакционной массы (наблюдалось для реакции **1066** с PhCHO). Поэтому в начале процесса температуру поддерживали на уровне 0 – 5°C. По альтернативному варианту (путь 2) для получения **107a** и **1076** использовали 4-циннамоилнафталевый ангидрид **111**, который синтезировали из **8** и бензальдегида. Выход по двум стадиям для соединения **107a** оказался несколько выше, если использовался путь 1 (**107a**, путь 1: $0.91 \cdot 0.63 = 0.57$, путь 2: $0.58 \cdot 0.77 = 0.45$; **1076**, путь 1: $0.85 \cdot 0.35 = 0.30$, путь 2: $0.58 \cdot 0.46 = 0.27$).

Схема 37



i: PhNHNH₂, AcOH, Δ (для **107a** и **1076**); *ii*: PhNHNH₂, NaOH, EtOH, Δ (для **107b**).

R = CH₂CH₂OH (**a**), (CH₂)₅COOH (**б**), CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₉OCH₂CH₂N₃ (**в**).

Для получения пиразолинильных производных **108a** и **1086** 4-циннамоил-1,8-нафталимиды **107a** и **1076** кипятили с двукратным избытком фенилгидразина в ледяной уксусной кислоте (схема 37). Соединение **108a** далее подвергалось замене гидроксигруппы на азидную по методу, описанному выше для 4-стирил-1,8-нафталимидов, что позволило получить флуорофор **110**.

С целью изучения влияния длины спейсерного фрагмента на эффективность переноса энергии в конъюгатах по схеме 37 был синтезирован нафталиimid **108в**, содержащий спейсер, в составе которого присутствует 11 остатков этиленгликоля. При получении **108в** стадию ацилирования N₃-ПЭГ-NH₂ предполагалась проводить последней (как и в

случае синтеза **102**, схема 36), используя ангидрид **112**. Осуществить превращение **111** в **112** не удалось: в условиях, аналогичных использованным для конверсии **107а** и **107б** в **108а** и **108б**, наблюдалось образование продукта ацилирования PhNHNH₂ ангидридом **111**, который затем частично вступал в конденсацию по циннамоильной группе с избытком фенилгидразина (более подробно – см. работу [477]). По этой причине первоначально из **111** получали циннамоильное производное **107в**, которое на заключительной стадии подвергали конденсации с образованием **108в**.

Интересная особенность была найдена в спектрах ¹H ЯМР соединений **108а–108в**, **109** и **110**. В области резонанса ароматических протонов нафталимидного флуорофора наблюдалось два набора сигналов, причем набор, имеющий большую интенсивность, отвечал структуре полученного пиразолинильного производного. В качестве примера на рис. 78 представлен ¹H ЯМР-спектр **108а**. В масс-спектрах электронного удара продуктов

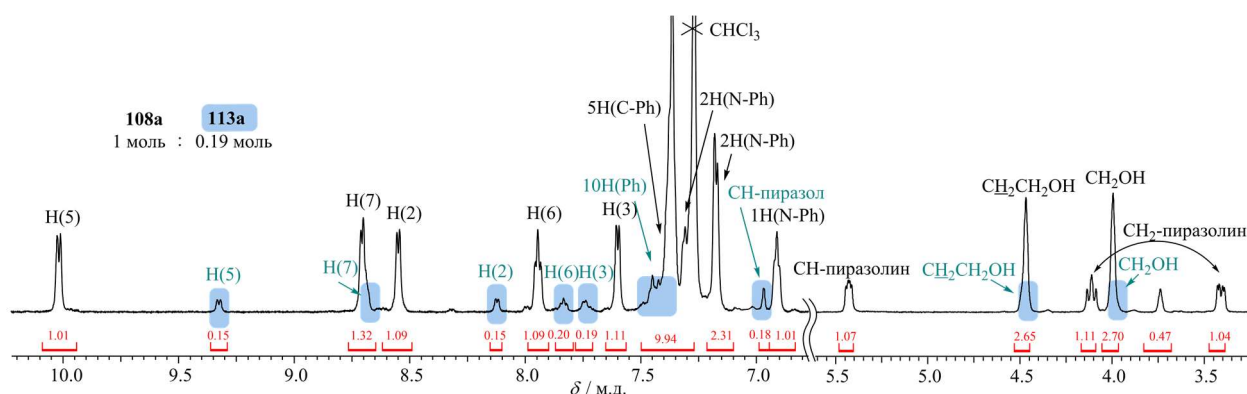
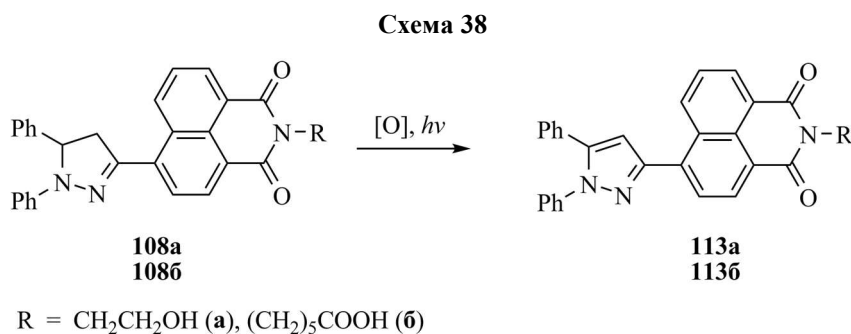


Рисунок 78. Спектр ¹H ЯМР соединения **108а** в CDCl₃ при 19°C. Сигналы окисленной формы (соединение **113а**) выделены голубым цветом. Частота спектрометра 600.22 МГц.

108а и **109** были обнаружены пики, соответствующие частицам [M – 2]⁺. Чтобы объяснить эти наблюдения, мы предположили, что пятичленный гетероциклический фрагмент, находящийся в 4-м положении нафталинового ядра, подвергается окислению с отрывом двух атомов водорода. В результате получают производные 4-пиразолил-1,8-нафталимида (схема 38). Подобные превращения, протекающие при фотооблучении в растворе в



присутствии кислорода или в дегазированном растворителе, ранее были описаны в литературе для 1,3-диарил- и 1,3,5-триарилпиразолинов [478–481], а также кумаринов, содер-

жащих пиразолинильный фрагмент [482–484]. Механизм окисления может быть основан на сенсбилизации образования синглетного кислорода красителем, либо на фотопереносе электрона от возбужденного хромофора к молекуле растворителя (особенно при использовании таких растворителей, как CCl_4 , C_2Cl_6). К сожалению, нам не удалось во всех случаях выделить пиразолинильные производные нафталимида в чистом виде. Поэтому для проведения как последующих синтетических операций, так и спектральных исследований использовались смеси неокисленной и окисленной форм. По данным ЯМР-спектроскопии содержание продуктов окисления в образцах нафталимидных красителей и конъюгатов на их основе (см. далее) варьировалось в пределах 5 – 29 мол. %.

Возможность фотоокисления была продемонстрирована на примере соединения **1086**. Раствор **1086** (10.0 мкМ) в хлороформе облучали полным светом ртутной лампы высокого давления (120 Вт) в течение 90 с. Спектры поглощения раствора регистрировали через промежутки времени равные 3, 5 и 10 с. Было найдено, что облучение вызывает выцветание полосы поглощения 4-пиразолинилнафталимидного хромофора ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}}$ 495 нм) с одновременным появлением новой полосы с максимумом на длине волны 365 нм (рис. 79). Процесс фотоокисления можно было наблюдать и невооруженным глазом: при

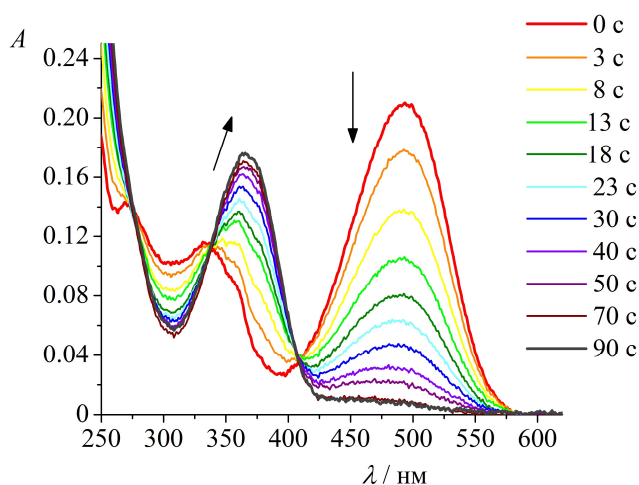


Рисунок 79. Изменения в спектре поглощения соединения **1086** (10.0 мкмоль/л) в хлороформе, вызванные УФ облучением полным светом ртутной лампы в течение 90 с.

больших концентрациях **1086** в CHCl_3 окраска раствора на свету изменялась с интенсивно-красной на бледно-желтую. Наличие в спектре поглощения изобестической точки (409 нм, рис. 79) свидетельствует о том, что в растворе присутствует только два типа поглощающих свет соединений, а, значит, 4-пиразолил-1,8-нафталимид **1136** является единственным продуктом окисления **1086**. В спектре ^1H ЯМР соединения **1086** (7.6 мМ) в CDCl_3 при УФ облучении в аналогичных условиях наблюдалось увеличение интенсивности сигналов протонов окисленной формы **1136** (рис. 80), сигналы **1086** полностью исчезали по истечении 40 мин. Отметим также, что производное **1136** образуется при окислении **1086**

бихроматом калия в среде ледяной уксусной кислоты. В этом случае продукт **113б** был выделен методом колоночной хроматографии и охарактеризован набором данных физико-химических методов анализа (см. Экспериментальную часть). Сигналы протонного спектра, полученного после 40 мин облучения раствора **108б**, полностью совпадали с сигналами протонов соединения **113б**, синтезированного по реакции с $K_2Cr_2O_7$.

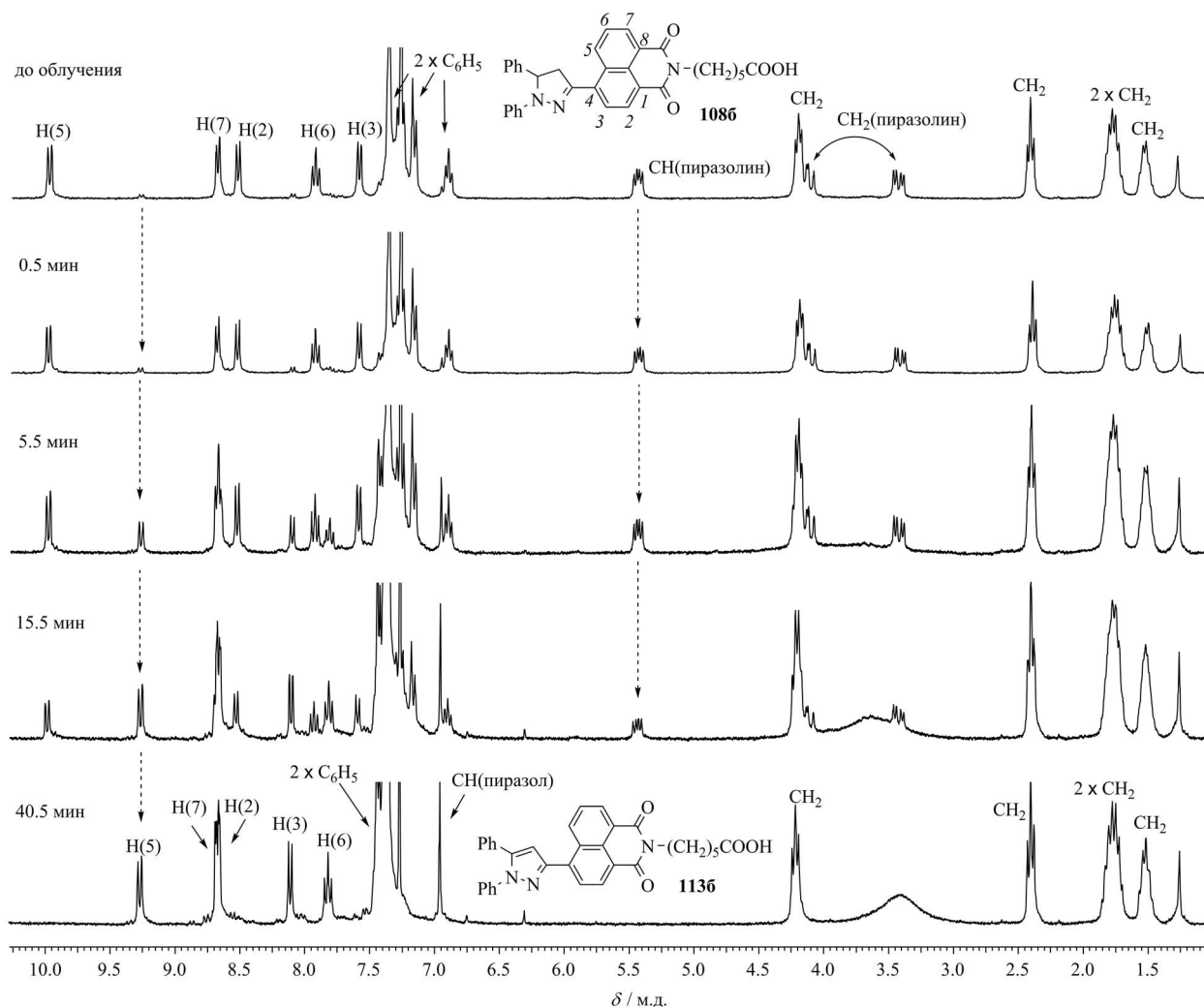
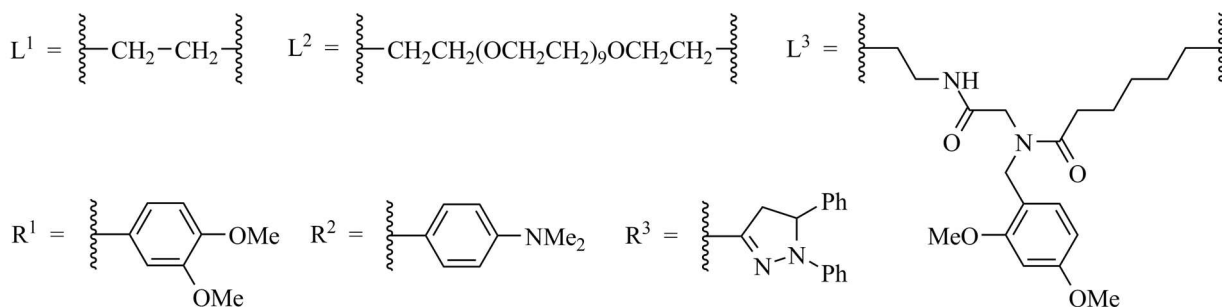
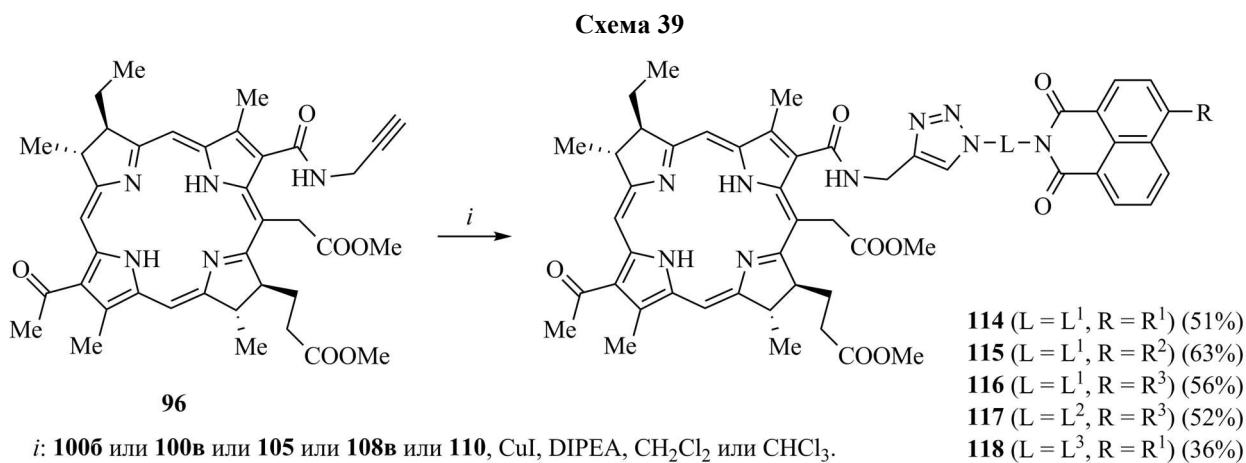


Рисунок 80. Спектры 1H ЯМР соединения **108б** (7.3 ммоль/л) до и после облучения полным светом ртутной лампы в течение 0.5, 5.5, 15.5 и 40.5 мин соответственно в $CDCl_3$. Частота спектрометра 300.13 МГц.

Для синтеза конъюгатов бактериохлорина *e* с нафталиimidными красителями использовались соединения **100б**, **100в**, **105**, **108в** и **110** (схема 35 – 37). Проведение реакции азид-алкинового циклоприсоединения в среде органического растворителя (дихлорметана или хлороформа) в присутствии CuI и органического основания (DIPEA) между указанными флуорофорами и фотосенсибилизатором **96** с умеренными выходами (36 – 63%) привело к бисхромороформам **114–118** (схема 39), различающимся по структуре нафталиimidного фрагмента и спейсерной группы (линкера, L). Далее мы приступили к изучению фотохимических и фотофизических свойств конъюгатов **114–118**. Монохромороформные производные **98б**, **98в**, **105**, **108а**, **108б**, **113б** (схема 35 – 37), **79б** и **79в** (схема 21,



раздел 3.2) также были включены в круг исследуемых соединений с целью сравнительного анализа спектральных характеристик.

3.3.2. Изучение спектральных и фотофизических свойств бисхромофорных производных, сочетающих фрагменты 1,8-нафталимида и бактериохлорина

Конъюгаты бактериохлоина и производных нафталимида представляют собой бисхромофорные системы, в которых между двумя фотоактивными компонентами могут протекать такие фотофизические процессы как перенос энергии, электрона и образование эксиплексов. Вышеназванные процессы могут значительно повлиять на принципиально важные для применения в фотодинамической терапии параметры: эффективность генерации синглетного кислорода фрагментом-фотосенсибилизатором и интенсивность флуоресценции остатка красителя-люминофора.

В разделе 3.1.7 уже упоминалось, что резонансный перенос энергии возбуждения в бисхромофорной системе может происходить при выполнении условия перекрытия спектра флуоресценции ХД со спектром поглощения ХА. На рис. 81 представлено взаимное расположение электронного абсорбционного спектра бактериохлорина **96** (схема 34) и спектров испускания нафталимидов **98б**, **98в** (схема 35) и **108а** (схема 37). Как видно, между спектром поглощения **96** и широкими полосами эмиссии нафталимидных красителей наблюдается частичное перекрытие даже в случае соединений **98б** и **108а**, максимумы люминесценции которых расположены в области минимального поглощения

бактериохлорина. Таким образом, для серии конъюгатов **114–118** (схема 39) при возбуждении в максимум поглощения нафталимидных компонент можно ожидать появления как флуоресценции самих нафталимидов, так и реализации процесса резонансного переноса энергии на бактериохлориновый хромофор.

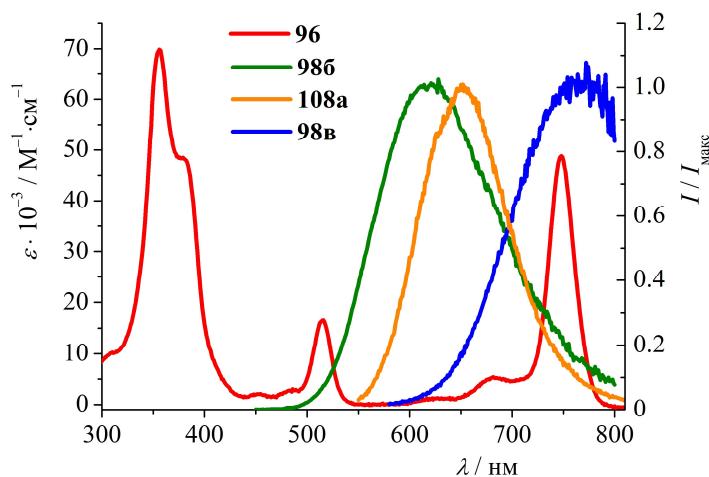


Рисунок 81. Спектр поглощения бактериохлорина **96** и нормализованные спектры флуоресценции производных нафталимида **98b**, **98v** и **108a** в ацетонитриле. Концентрации соединений в растворе $\sim 10^{-6}$ М.

Исследование фотофизических свойств **114–118** проводилось в ацетонитрильном растворе. Полученные характеристики конъюгатов приведены в табл. 20. Первоначально нами были проанализированы данные для соединений **114–116**, в которых нафталимидный остаток соединен с триазольным циклом с помощью линкера, состоящего из двух метиленовых групп. Было найдено, что бисхромофорные системы **114–116** обладают близкими оптическими свойствами. В частности, как показали проведенные эксперименты, вне зависимости от природы заместителя в 4-м положении нафталимидного ядра RET-процесс в **114–116** реализуется с высокой эффективностью. Далее в качестве примера будут подробно рассмотрены результаты, полученные для конъюгата **115**.

На рис. 82a–82г представлены электронные спектры поглощения и флуоресценции соединений **79v**, **96**, **115** и эквимольной смеси **79v** и **96**. Спектр поглощения конъюгата **115** в высокой степени похож на спектр эквимольной смеси **79v** и **96** (рис. 82в), что указывает на слабое взаимодействие двух фотоактивных фрагментов в основном состоянии. Максимум поглощения нафталимидного остатка в составе конъюгата претерпевает незначительное батохромное смещение относительно спектра индивидуального красителя **79v**. Это можно объяснить акцепторным влиянием триазольной группы, появление которой в структуре конъюгата приводит к некоторому усилению ICT-взаимодействия в нафталимидном хромофоре. Максимумы флуоресценции **79v** и **96** расположены в области 760 нм (рис. 82б), однако спектр испускания **79v** представляет собой более широкую полосу, частично попадающую в ИК область. В случае эквимольной смеси соединений

79в и **96** (рис. 82*в* и 82*г*) возбуждение светом с длиной волны 490 нм, который поглощается в основном **79в**, приводит к появлению широкой полосы испускания, по форме похожей на спектр флуоресценции индивидуального нафталимидного красителя, но имеющей небольшой острый пик при 760 нм. Данный пик обусловлен прямым фотовозбуждением бактериохлорина **96**.

Таблица 20. Фотофизические характеристики монохромоформных производных **96**, **79б**, **98б**, **79в**, **105**, **108а**, **108б**, **113б** и конъюгатов **114–115** в ацетонитриле и рассчитанное из данных по оптимизированной методом РМб геометрии основного состояния расстояние между ХД и ХА (r) в **114–115**.

	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{полгл}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} (\lambda_{\text{возб}}) / \text{нм}$	$\varphi_{\text{фл}}$	$J(\lambda)[\text{ХА}, \text{ХД}] / \text{М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{нм}^4$	$r / \text{Å}$	$R_0 / \text{Å}$	Φ_{RET}	$\Phi_{\Delta} (\lambda_{\text{возб}} / \text{нм})$
96	353; 515; 746	743 (460)	0.016	–	–	–	–	0.79 (510)
79б	412	606 (380)	0.43	–	–	–	–	–
98б	419	618 (420)	0.21	–	–	–	–	–
105	413	608 (420)	0.34	–	–	–	–	–
79в	462	743 (400)	0.032	–	–	–	–	–
108а	482	651 (470)	0.071	–	–	–	–	–
108б	494	684 (490)	0.12	–	–	–	–	–
113б	355	483 (360)	0.49	–	–	–	–	–
114	355; 515; 748	755 (420)	0.034	$1.0 \cdot 10^{15}$ [96,98б]	10.8	39.6	0.9996; ^a	0.65 (510)
115	354; 481; 515; 747	755 (460)	0.023	$4.4 \cdot 10^{15}$ [96,79в]	15.1	36.9	0.995; ^a 0.999 ^б	0.82 (510)
116	355; 515; 749	757 (470)	0.028	$6.8 \cdot 10^{14}$ [96,108а]	11.3	30.8	0.998 ^a	0.67 (510)
117	355; 515; 749	753 (470)	0.021	$6.8 \cdot 10^{14}$ [96,108а]	48.0	30.8	0.065; ^a 0.929; ^б 0.930 ^б	0.83 (510)
118	356; 520; 753	760 (420)	0.037	$1.0 \cdot 10^{15}$ [96,98б]	–	39.6	0.978 ^б	0.49 (510)

^aТеоретический расчет в рамках индукционно-резонансной модели RET Ферстера.

^бРассчитано по данным стационарных спектров флуоресценции

^вРассчитано с использованием данных оптической спектроскопии с временным разрешением.

При облучении ($\lambda_{\text{возб}}$ 460 нм) конъюгата **115** наблюдаемый спектр флуоресценции резко отличается от спектра эквимольной смеси **79в** и **96**: в области 760 нм проявляется узкий пик, соответствующий бактериохлорину, в то время как флуоресценция нафталимидного красителя тушится полностью (рис. 82*г*). Это свидетельствует о том, что нафталимидный флуорофор после перехода в возбужденное состояние принимает участие

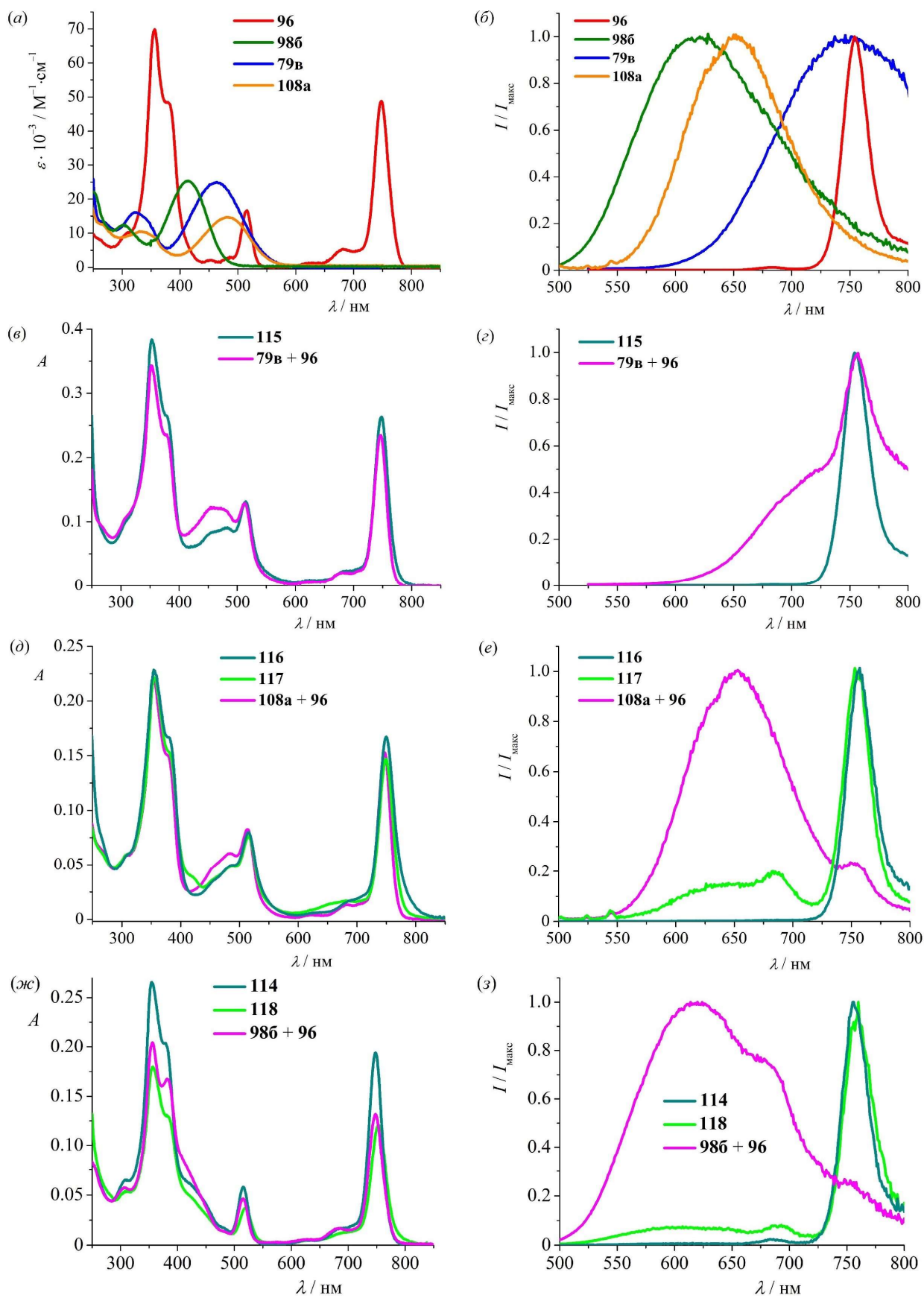


Рисунок 82. Спектры поглощения (а,в,д,ж) и нормализованные спектры флуоресценции (б,г,е,з) **79в, 96, 98б, 108а, 114–118** и эквимольярных смесей **79в + 96, 108а + 96, 98б + 96** в MeCN при концентрациях 4.7 мкМ (**79в, 96** (в,г), **115**), 3.1 мкМ (**108а, 96** (д,е), **116, 117**), 2.6 мкМ (**98б, 96** (а,б,ж,з), **114, 118**) и $\lambda_{\text{возб}}$ 460 нм (**79в, 79в + 96, 115**), 470 нм (**108а, 108а + 96, 116, 117**), 420 нм (**98б, 98б + 96, 114, 118**) и 515 нм (**96**).

в быстром безызлучательном процессе. Наиболее вероятно протекание в системе внутримолекулярного резонансного переноса энергии с донорного нафталиimidного фрагмента на акцептор (бактериохлорин). Аналогичная ситуация имеет место в случае конъюгатов **114** и **116** (рис. 82д–82з). Следует также отметить, что при переходе от органического растворителя (ацетонитрила) к биологическим жидкостям (сыворотке крови кролика и раствору бычьего сывороточного альбумина) тушение флуоресценции ХД сохраняется (см. данные для **115**, представленные в работе [421]).

Природа фотофизических процессов, происходящих в электронно-возбужденном состоянии конъюгата **115**, была исследована с помощью TRABS-спектроскопии. Как видно из спектрально-временной TRABS-карты **115** (рис. 83а), сразу после воздействия импульса света с длиной волны 470 нм, соответствующей поглощению 4-(диметиламино)стирил-1,8-нафталиimidного хромофора, происходит формирование отрицательного сигнала в области 750 нм. Данный процесс является быстрым и протекает за 0.53 пс (см. временной профиль отрицательного сигнала на рис. 83б). Поскольку в интервале 730 – 780 нм располагается полоса поглощения **96**, этот отрицательный был отнесен нами к выцветанию

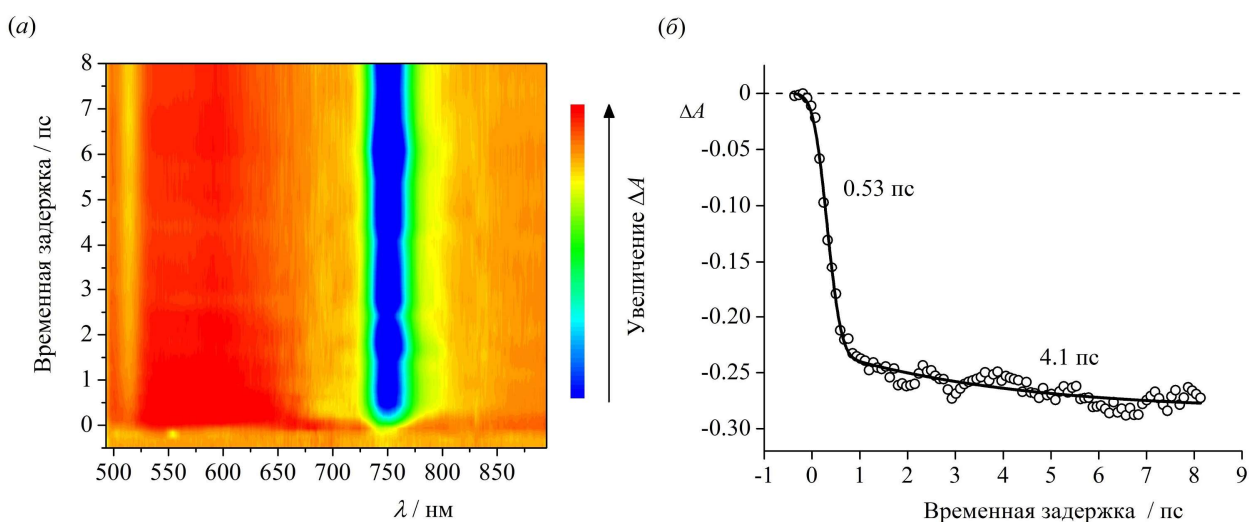


Рисунок 83. Спектрально-временная TRABS-карта с пикосекундным разрешением (а) и кинетика релаксации сигнала на длине волны 750 нм (б) конъюгата **115** в ацетонитриле. Длина волны возбуждения 470 нм.

основного состояния бактериохлорина в конъюгате. Известно, что появление отрицательных сигналов в TRABS-спектрах может быть связано как с выцветанием основного состояния (т.е. с уменьшением числа невозбужденных молекул в результате облучения), так и с вынужденным испусканием возбужденных состояний [485]. При этом максимум полосы вынужденного испускания располагается в интервале длин волн, соответствующем флуоресценции (в общем случае люминесценции) исследуемого соединения. Как правило, обе отрицательные полосы в значительной степени перекрываются (особенно это характерно для флуорофоров с небольшим Стоксовым сдвигом, как, например, у соеди-

нения **96**). В рассматриваемом случае (рис. 83а) вклад вынужденного испускания в отрицательный сигнал при 750 нм скорее всего будет незначительный из-за достаточно большого излучательного времени жизни (τ_r) бактериохлорина. Действительно, величина τ_r равна отношению времени жизни возбужденного синглетного состояния S_1 к квантовому выходу флуоресценции. Релаксация S_1 -состояния бактериохлорина в **115** протекает с характеристическим временем 2 нс (см. рис. 84в и текст ниже), а квантовый выход ϕ^{fl} для **96** составляет 0.016 (табл. 20). С учетом сказанного $\tau_r = 2 \text{ нс} / 0.016 = 125 \text{ нс}$. Такое высокое значение τ_r соответствует низкой константе скорости излучательной дезактивации ($k_r = 1/\tau_r$) и, как следствие, низкой вероятности процесса вынужденного испускания.

Другой характерной чертой TRABS-карты, представленной на рис. 83а, является широкая полоса с положительной интенсивностью в области 500 – 680 нм, которая, по видимому, соответствует поглощению возбужденных состояний обоих хромофоров в молекуле **115**. Эта полоса также перекрывается с отрицательным сигналом выцветания основного состояния бактериохлорина (т.е. имеет ненулевую интенсивность при 750 нм). В пользу последнего утверждения говорит тот факт, что эволюция отрицательного сигнала при 750 нм после завершения быстрого процесса с характеристическим временем 0.53 пс заключается не в росте интенсивности, как это следовало бы ожидать, а в том, что сигнал с течением времени становится все более отрицательным (рис. 83б).

Резюмируя сказанное, можно заключить, что образование отрицательного сигнала, обусловленного уменьшением числа невозбужденных фрагментов бактериохлорина в образце, при облучении нафталиimidного хромофора свидетельствует о протекании переноса энергии в системе. При этом нетрудно видеть, что перенос является безызлучательным (резонансным), поскольку происходит гораздо быстрее (0.53 пс), чем дезактивация S_1 -состояния индивидуального хромофора-донора (соединения **79в**), для которого время жизни составляет 0.38 нс (см. табл. 16, раздел 3.2.3). Принимая значения $\tau_{хд}$ и $\tau_{хд,0}$ равными 0.53 пс и 0.38 нс соответственно, по уравнению (5) (см. раздел 3.1.7) была рассчитана эффективность переноса энергии Φ_{RET} для конъюгата **115**. Значение Φ_{RET} составило 0.999 (табл. 20).

Высокая эффективность RET в **115**, а также в **114** и **116**, была подтверждена теоретическими расчетами в рамках индукционно-резонансной модели Ферстера. Для этого из данных по оптимизированной геометрии конъюгатов **114–116** были определены расстояния между фотоактивными фрагментами (r), а из спектроскопических характеристик индивидуальных хромофоров по уравнениям (10) и (11) (см. раздел 3.1.7) – значения интеграла перекрывания $J(\lambda)$ спектра поглощения ХА со спектром испускания ХД

и критического радиуса R_0 (при учете $\kappa^2 = 2/3$). Далее, исходя из r и R_0 , по формуле (7) рассчитывали Φ_{RET} . Найденные величины r , R_0 , $J(\lambda)$ и Φ_{RET} представлены в табл. 20.

Для соединения **115** также была получена спектрально-временная TRABS-карта с наносекундным разрешением, позволяющая проследить следующие за переносом энергии между хромофорными фрагментами фотофизические процессы (рис. 84а). Сечения карты по горизонтали дают спектры поглощения возбужденных состояний при определенном времени задержки между сканирующим импульсом света и импульсом накачки (рис. 84б).

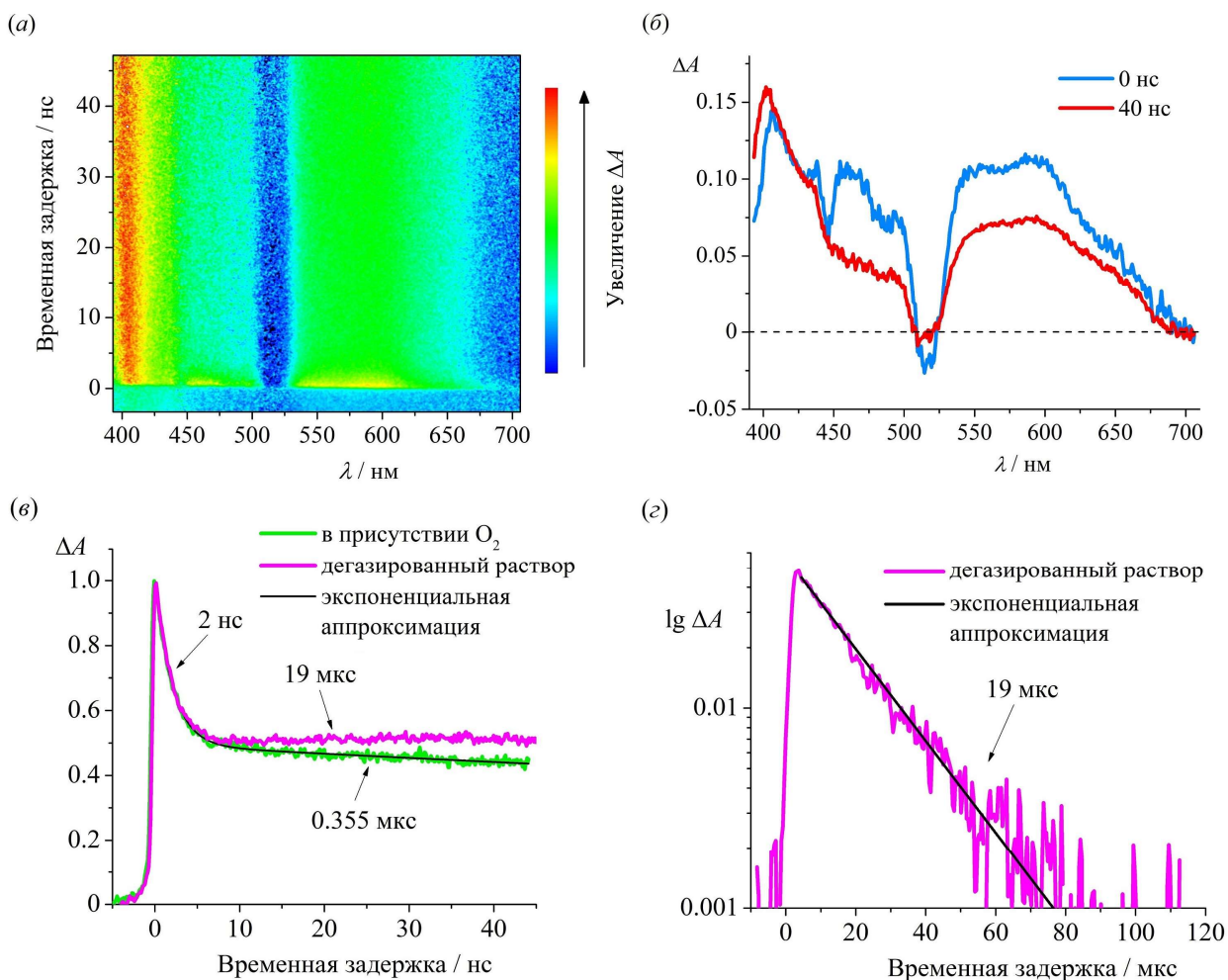


Рисунок 84. Спектрально-временная TRABS-карта конъюгата **115** с наносекундным разрешением (а), TRABS-спектры **115** при различных временных задержках (б) и кинетика релаксации сигнала поглощения **115** на длине волны 600 нм в присутствии и в отсутствие кислорода (в,г) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения 440 нм.

В спектре, полученном сразу же после возбуждения (задержка 0 нс), наблюдается широкая полоса поглощения S_1 -состояния бактериохлорина в области 400 – 650 нм (в неё могут вносить вклад несколько переходов $S_1 \rightarrow S_n$). Данная полоса появляется в результате переноса энергии с нафталимидного остатка. На карте также наблюдаются отрицательные сигналы в области 515 и 700 нм, относящиеся к выцветанию основного состояния бактериохлорина. Из кинетики поглощения на длине волны 600 нм (рис. 84в) можно

заклучить, что молекулы из S_1 -состояния релаксируют за 2 нс, превращаясь в долгоживущие частицы, предположительно, триплеты. Таким образом, спектр поглощения при временной задержке 40 нс (рис. 84б) отражает поглощение возбужденного состояния T_1 .

При изучении процессов релаксации **115** было обнаружено, что на время жизни T_1 -состояния фрагмента бактериохлорина значительное влияние оказывает присутствие кислорода в растворе. В то время как в дегазированном ацетонитриле имеет место моноэкспоненциальная кинетика спада поглощения возбужденного состояния с характеристическим временем 19 мкс (τ_T), в случае раствора, насыщенного воздухом, наблюдаемое время жизни триплетного состояния ($\tau_T^{O_2}$) составляет 0.355 нс (рис. 84в и 84г). Значительная разница во временах жизни триплетов свидетельствует о том, что энергия возбуждения передается от фотосенсибилизатора молекулам кислорода (резонансный перенос энергии по механизму Декстера). Это приводит к образованию в растворе синглетного кислорода и ФС в основном электронном состоянии. Эффективность переноса энергии между триплетно-возбужденными фрагментами бактериохлорина в частицах конъюгата **115** и молекулами кислорода (Φ'_{RET}) была рассчитана по уравнению (27)

$$\Phi'_{RET} = 1 - \frac{\tau_T^{O_2}}{\tau_T} \quad (27)$$

и составила 0.981. Такое высокое значение Φ'_{RET} указывает на то, что бактериохлорин в составе **115** служит эффективным фотосенсибилизирующим агентом и может генерировать синглетный кислород с высоким квантовым выходом.

На следующем этапе работы для пар конъюгатов **114**, **118** и **116**, **117** было проанализировано влияние спейсерного фрагмента, соединяющего нафталимидный хромофор и ФС. Константа скорости переноса энергии по индукционно-резонансному механизму обратно пропорциональна расстоянию между хромофорами r в шестой степени (см. уравнение (8), раздел 3.1.7). Поэтому одним из наиболее эффективных способов подавления RET-процесса в системе является удлинение спейсера между хромофорами. Эта идея была реализована в конъюгате **117**, содержащем фрагмент ПЭГ в качестве спейсера между ХД и ХА.

Геометрия основного состояния молекулы соединения **117** была оптимизирована в программном комплексе МОРАС с использованием метода РМ6. Значение r в конъюгате составило 48.0 Å, что существенно больше, чем в случае соединения **116** (рис. 85). С использованием значения критического радиуса Ферстера R_0 для пары хромофоров **96**, **108a** (30.8 Å) по формуле (7) (см. раздел 3.1.7) нами была оценена теоретическая эффективность переноса энергии в конъюгате **117**, которая составила 6.5% (табл. 20). Для

экспериментальной проверки снижения величины Φ_{RET} при переходе от **116** к **117** были зарегистрированы электронные спектры поглощения и флуоресценции **117** (представлены на рис. 82*d* и 82*e* в сравнении со спектрами **116** и эквимольной смеси **96** и **108a**).

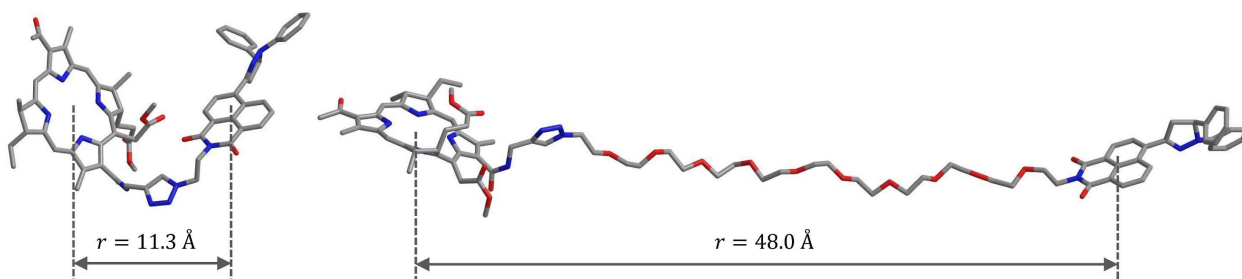


Рисунок 85. Оптимизированная методом РМ6 геометрия основного состояния конъюгата **116** (слева) и **117** (справа). Атомы водорода для упрощения рисунка не показаны.

При записи спектров флуоресценции пиразолильных производных **108a**, **116** и **117** использовалась длина волны возбуждения 470 нм. По всей вероятности, в таких условиях не происходит фотовозбуждения 4-пиразолил-1,8-нафталимидного хромофора. Последний обладает поглощением в УФ области и присутствует в составе примесей, содержащихся, как уже упоминалось в разделе 3.3.1, в указанных продуктах в результате окисления основного соединения. Поэтому в спектры **108a**, **116** и **117**, приведенные на рис. 82*b* и 82*e*, эмиссия окисленных форм не вносит какого-либо вклада. Для подтверждения этого предположения были записаны спектры испускания флуоресценции неочищенного продукта **108a** при длинах волн возбуждения 360 и 470 нм. Из рис. 86*b* видно, что в случае, когда $\lambda_{\text{возб}} = 360$ нм, в спектре наблюдается интенсивная полоса с максимумом 475 нм, имеющая длинноволновое плечо. В то же время облучение **108a** видимым светом ($\lambda_{\text{возб}} = 470$ нм) приводит к появлению только одной полосы с $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ равным 651 нм. В спектрах

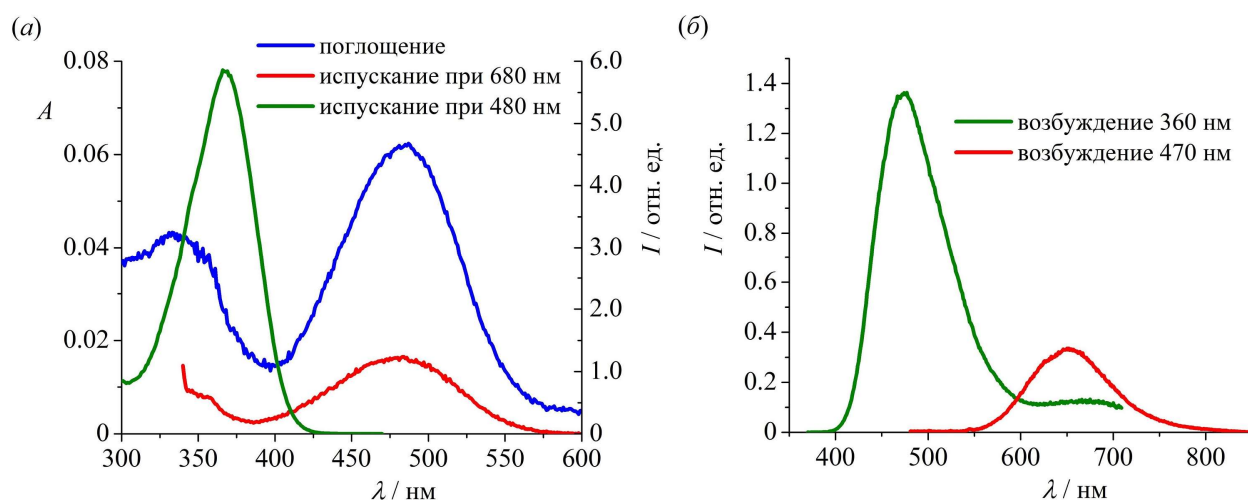


Рисунок 86. Спектр поглощения (а), спектры возбуждения флуоресценции на длинах волн регистрации 480 нм и 680 нм (а) и спектры испускания флуоресценции при длинах волн возбуждения 360 нм и 470 нм (б) раствора неочищенного продукта **108a** (6.4 мкМ) в ацетонитриле.

возбуждения флуоресценции **108a** (рис. 86a), которые были записаны на длинах волн регистрации 480 и 680 нм, отчетливо видны различные эмиссионные пики при 367 и 480 нм соответственно. Отмеченные наблюдения указывают на то, что окисленная форма **108a** поглощает свет в области 350 – 370 нм и обладает интенсивной флуоресценцией при 475 нм (см. также значения $\lambda_{\text{погл}}^{\text{макс}}$, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ и $\varphi^{\text{фл}}$ для синтезированного производного 4-пиразолил-1,8-нафталимида **1136** в табл. 20 и его спектры в работе [425]).

В случае эквимольной смеси соединений **96** и **108a** (рис. 82d и 82e) возбуждение светом с длиной волны 470 нм, который поглощается в основном нафталиимидным красителем (рис. 82a), приводит к появлению широкой полосы эмиссии, соответствующей спектру флуоресценции **108a**, с небольшим пиком в области 760 нм, который обусловлен испусканием бактериохлорина. При облучении конъюгатов **116** и **117** в аналогичных условиях ($\lambda_{\text{возб}}$ 470 нм) наблюдается узкий пик флуоресценции ФС с максимумом 760 нм, в то время как эмиссия нафталиимидного хромофора подавляется (рис. 82e). Тем не менее, в случае конъюгата **117**, в котором два фотоактивных фрагмента разделены ПЭГ-спейсером, флуоресценция нафталимида тушится не полностью. Это свидетельствует о том, что в молекуле **117** процесс внутримолекулярного переноса энергии протекает менее эффективно по сравнению с конъюгатом **116**. Наличие остаточной флуоресценции нафталиимидного фрагмента в спектре **117** (рис. 82e) позволило оценить Φ_{RET} экспериментально на основе данных стационарных оптических измерений в соответствии с уравнением (28),

$$\Phi_{\text{RET}} = 1 - \frac{I_{\text{XD}}}{I_{\text{XD},0}} \quad (28)$$

где I_{XD} и $I_{\text{XD},0}$ – интенсивность флуоресценции XD в присутствии и в отсутствие ХА соответственно. В качестве $I_{\text{XD},0}$ использовали значение ненормализованной интенсивности флуоресценции раствора эквимольной смеси красителей **96** и **108a** (концентрация каждого компонента 5.0 мкМ) на длине волны 650 нм при $\lambda_{\text{возб}} = 470$ нм ($I_{\text{XD},0} = 10.92$ отн. ед.), а в качестве I_{XD} – значение ненормализованной интенсивности флуоресценции раствора конъюгата **117** ($I_{\text{XD}} = 0.78$ отн. ед.), измеренное в аналогичных условиях (длина волны регистрации – 650 нм, возбуждения – 470 нм, концентрация **117** – 5.0 мкМ). Рассчитанное значение эффективности RET в **117** составило 0.929 (табл. 20). Относительно невысокая скорость дезактивации возбужденных фрагментов XD в **117** по сравнению с **116** позволила зарегистрировать кинетику затухания его флуоресценции, из которой было найдено время жизни возбужденного состояния нафталиимидного хромофора (τ_{XD}). Полученное значение τ_{XD} (65 пс) оказалось меньше, чем время жизни индивидуального красителя **108a** ($\tau_{\text{XD},0} = 0.93$ нс), также полученное с помощью время-разрешенной флуоресцентной

спектроскопии. Исходя из значений $\tau_{\text{зд}}$ и $\tau_{\text{зд},0}$ по уравнению (5) (см. раздел 3.1.7) было найдено, что эффективность резонансного переноса энергии в бисхромофорной системе **117** составляет 0.930 (табл. 20). Существенное различие в величинах Φ_{RET} , полученных для конъюгата **117** из теоретических расчетов (0.065) и экспериментальных данных (0.929 и 0.930) может быть объяснено тем, что для ПЭГ-спейсера в силу его высокой конформационной подвижности в растворе преобладают «скрученные» конформации, обеспечивающие сближенное расположением хромофоров в пространстве. Переход от конъюгата **114** к **118** также сопровождался появлением флуоресценции нафталимидного остатка в спектре (рис. 82з). Оценка Φ_{RET} для системы **118** по данным стационарных оптических измерений в соответствии с уравнением (28) показала, что перенос энергии наблюдается у 97.8% (табл. 20) возбужденных нафталимидных фрагментов.

Наличие в структуре конъюгата **118** пептидного спейсерного фрагмента предположительно должно приводить к тому, что рассматриваемый тераностик будет способен при введении в организм взаимодействовать с компонентами биологических жидкостей. Одним из самых распространённых классов белков-переносчиков плазмы крови являются альбумины. Оптические свойства, биораспределение и метаболизм препаратов могут меняться при связывании с сывороточными альбуминами [486,487]. Поэтому люминесцентные свойства конъюгата **118** также были изучены в растворе бычьего сывороточного альбумина (БСА). БСА является легко доступным белком с хорошо изученным строением и структурой и широко используется в биохимии в качестве модельного соединения при разработке биологически активных веществ [488,489].

Электронные абсорбционные спектры флуорофора **105** (схема 36, раздел 3.3.1), фотосенсибилизатора **96** и их эквимольной смеси в 10%-ном (масс.) растворе БСА в воде в высокой степени соответствуют спектрам поглощения этих соединений в ацетонитриле (рис. 87а). В случае конъюгата **118** наблюдается уширение полос поглощения, а также их bathochromное смещение на 7 – 8 нм по сравнению с эквимольной смесью хромофоров. При этом эмиссия конъюгата **118** в БСА эффективно тушится (рис. 87б). Индивидуальные монохромофорные компоненты конъюгата **118** (соединения **105** и **96**) в БСА сохраняют способность интенсивно люминесцировать (рис. 87б). Наблюдаемые спектральные эффекты можно связать с протеканием процесса комплексообразования молекул **118** с БСА главным образом за счет образования водородных связей между функциональными группами спейсерного фрагмента **118** и альбумина, а также с координацией ароматических аминокислотных остатков белка с хромофорами в составе конъюгата посредством π -стэкинг взаимодействия. В литературе описан ряд примеров комплексообразования флуоресцентных маркеров с БСА [490–492], сопровождающегося изменением их

оптических характеристик. Авторами работы [492] было доказано, что тушение эмиссии флуорофора на основе производного BODIPY в растворе БСА объясняется образованием нефлуоресцентного комплекса, стабилизированного специфическими нековалентными взаимодействиями.

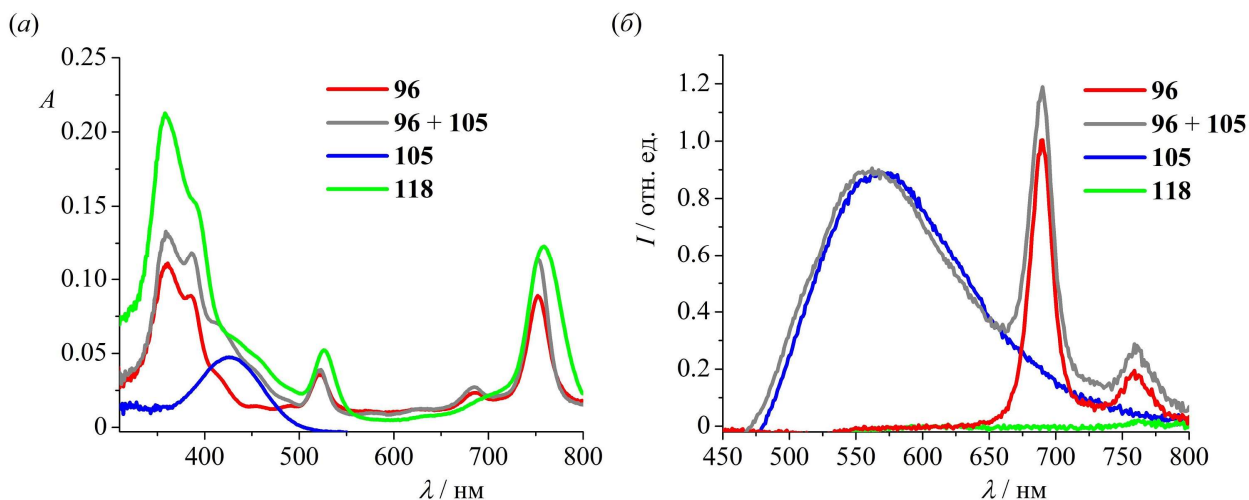
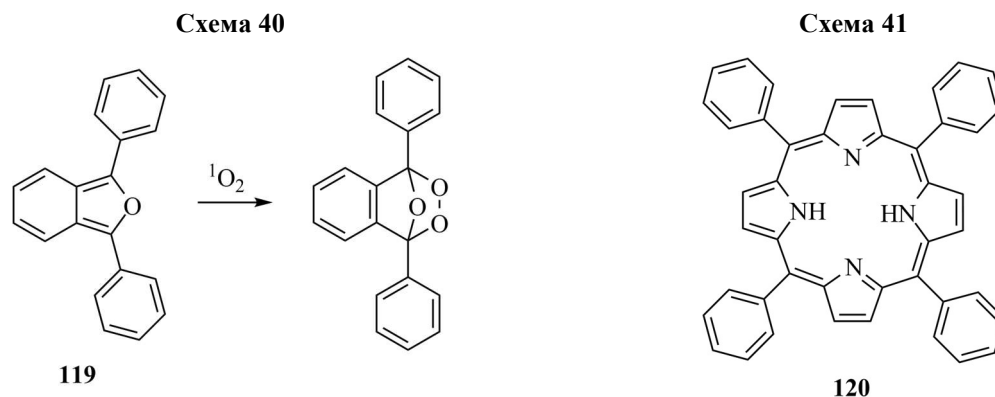


Рисунок 87. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) соединений **96**, **105**, **118** и эквимольной смеси **96** и **105** (обозначена как «**96 + 105**») в 10%-ном (масс.) растворе БСА в воде. Концентрация всех соединений 2.6 мкМ. Длина волны возбуждения 420 нм.

На заключительном этапе работы было проведено изучение генерации синглетного кислорода конъюгатами **114–118**. Квантовый выход синглетного кислорода (Φ_{Δ}) является одним из важнейших параметров, определяющих эффективность потенциального тераностика. Наиболее простым подходом к его определению для реализации на практике является метод химической ловушки [493]. Он основан на добавлении к раствору фотосенсибилизатора ловушек синглетного кислорода – органических соединений, способных мгновенно и количественно реагировать с частицами $^1\text{O}_2$ и образовывать при этом только продукты, не мешающие спектрофотометрическому определению концентрации неокисленной ловушки в растворе.

Для определения квантовых выходов генерации синглетного кислорода конъюгатов **114–118** мы использовали дифенилизобензофуран **119** (схема 40), который под действием $^1\text{O}_2$ окисляется до эндопероксида, не поглощающего в видимой области. Таким образом, по выцветанию полосы **119** ($\lambda_{\text{погл макс}}^{\text{погл}}$ 410 нм, ацетон) в спектре смеси фотосенсибилизатора и ловушки можно судить об образовании активных форм кислорода в растворе [494]. Проведение эксперимента со стандартом, для которого известен квантовый выход синглетного кислорода, позволяет рассчитать этот параметр и для исследуемого фотосенсибилизатора (см. методику определения Φ_{Δ} в Экспериментальной части). В качестве стандарта был использован тетрафенилпорфирин **120** (схема 41), для которого Φ_{Δ}

в ацетоне составляет 0.7 [495,496]. Данный стандарт удобен тем, что один из максимумов в его ЭСП совпадает с пиком поглощения бактериохлорина, расположенным в области 510 – 520 нм. Это позволяет проводить возбуждение растворов стандарта и исследуемых фотосенсибилизаторов светом с одинаковой длиной волны.



Кратковременное облучение перемешиваемых растворов **114–118** и **96** в ацетоне, содержащих ловушку **119**, сопровождалось уменьшением интенсивности ее полосы поглощения при 410 нм. На рис. 88 в качестве примера приведены спектры при различном времени засветки и зависимость оптической плотности при 410 нм от продолжительности облучения для конъюгата **114** (для **96** и **115–118** соответствующие данные представлены в работах [421,424,425]). Рассчитанные значения квантовых выходов генерации синглетного кислорода **114–117** варьировались в пределах 0.67 – 0.83 (табл. 20) и оказались близки к значению Φ_{Δ} бактериохлорина **96** (0.79). Это позволяет заключить, что пришивка к молекуле бактериохлорина нафталимидных флуорофоров с образованием **114–117** не проводит

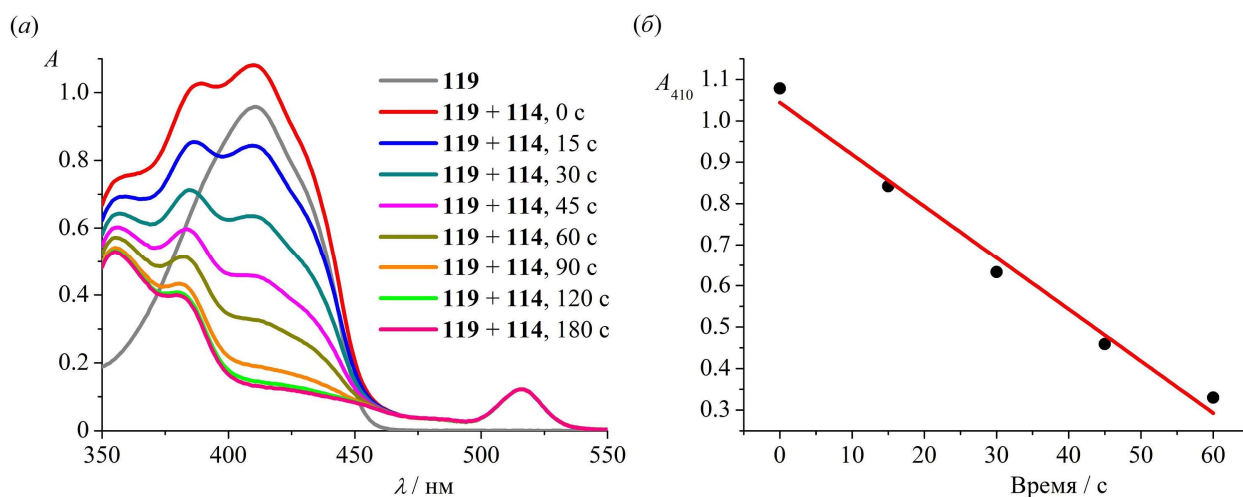


Рисунок 88. Электронные спектры поглощения растворов соединения **119** (40.0 мкМ) и смеси **114** (5.0 мкМ) и **119** (40.0 мкМ) в начальный момент времени (0 с) и после 15, 30, 45, ... 180 с облучения светом с длиной волны 510 нм в ацетоне (а) и линейный участок графика зависимости оптической плотности раствора на длине волны 410 нм (A_{410}) от времени облучения (б). Точки на рисунке (б) соответствуют экспериментальным данным, прямая – линейной аппроксимации методом наименьших квадратов.

к снижению эффективности генерации фотосенсибилизатором синглетного кислорода. В то же время для конъюгата **118** величина Φ_{Δ} оказалась самой низкой из рассмотренных соединений ($\Phi_{\Delta} = 0.49$, табл. 20). Это можно объяснить наличием в спейсерном фрагменте **118** π -избыточного бензольного ядра с двумя метоксигруппами, что повышает вероятность участия выделяющихся АФК в процессе окисления самих молекул конъюгата. Стоит отметить, что при облучении растворов нафталимидных красителей **98б**, **98в** и **108а** светом с длиной волны 510 нм в присутствии ловушки **119** наблюдалось лишь незначительное снижение оптической плотности в области 410 нм (данные приведены в работе [477]).

3.3.3. Биологические исследования конъюгатов 1,8-нафталимида и бактериохлорина

В рамках работ по данному направлению первоначально были подробно изучены флуоресцентные и фотодинамические свойства конъюгата **115** (схема 39, раздел 3.3.1), содержащего фрагмент 4-(*N,N*-диметиламиностирил)-1,8-нафталимида, в живых клетках. Исследования были выполнены в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН Игнатовой А. А. под руководством д.б.н. Феофанова А. В. на клеточной линии аденокарциномы легкого человека А549. Флуоресцентные изображения клеток, инкубированных с раствором конъюгата **115** (2 мкмоль/л) в течение 3-х часов, получали с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа Leica SP2 (Leica, Германия). Оборудование, материалы и методы, которые были использованы при проведении биологических экспериментов, описаны в работе [421].

Облучение клеток светом с длиной волны 488 нм, который преимущественно поглощается нафталимидным фрагментом (см. рис. 82, раздел 3.3.2), проводилось в двух режимах. В первом было задействовано низкоинтенсивное лазерное излучение, подобное тому, которое используется для целей флуоресцентной диагностики, а во втором – высокоинтенсивное излучение, применяемое для достижения терапевтического эффекта. Полученные до и после высокоинтенсивного облучения флуоресцентные изображения клеток и внутриклеточные спектры флуоресценции конъюгата **115** приведены на рис. 89.

При кратковременном низкоинтенсивном облучении клеток ($\lambda_{\text{возб}} 488$ нм) флуоресценции нафталимидного красителя не наблюдалось (рис. 89а), но интенсивно флуоресцировал бактериохлорин (рис. 89б). Это наблюдение подтверждает, что перенос энергии с фрагмента нафталимида на фотосенсибилизатор происходит и в условиях *in vitro*. В спектре флуоресценции **115** на рис. 89д наблюдается сигнал в области 760 нм, что соответствует испусканию бактериохлорина. Изображение клеток, представленное на рис. 89б, позволяет видеть, что конъюгат **115** проникает в клетки А549, накапливается в цитоплазме, вызывая диффузное ее окрашивание, и не проникает в ядра. Характер

внутриклеточного распределения сохраняется при изменении концентрации **115** во внешней среде и времени инкубации клеток (рис. 90). Повышение концентрации раствора конъюгата от 2 до 8 мкмоль/л и увеличение времени инкубации от 1 до 3 часов приводило к умеренному увеличению интенсивности флуоресценции. Это позволяет предположить, что при концентрациях раствора выше 4 мкмоль/л и выдержке в течение трех часов наступает насыщение внутриклеточной среды конъюгатом **151**.

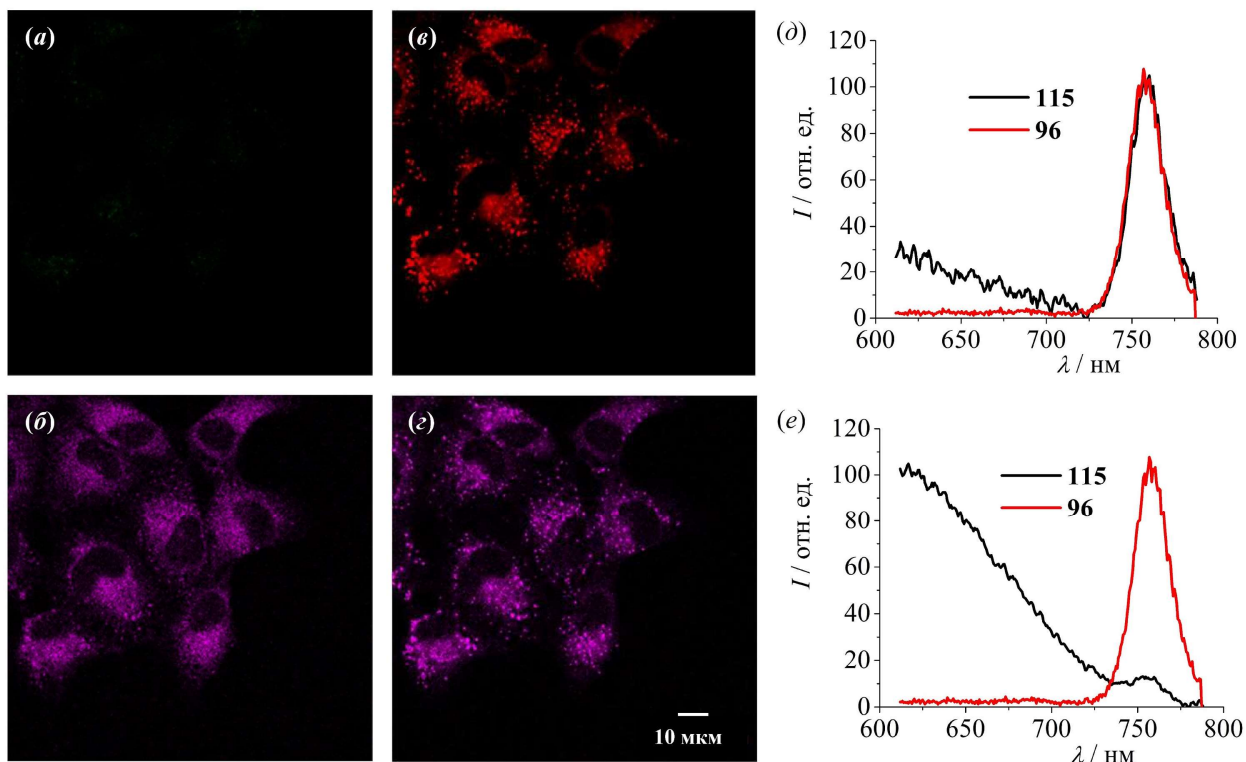


Рисунок 89. Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие распределение конъюгата **115** в клетках A549 (*a–c*), и внутриклеточные спектры флуоресценции **115** (*d,e*). Детекция флуоресценции проводилась в области испускания нафталимидного красителя (550 – 650 нм, рисунок (*a,e*)) и бактериохлорина (более 730 нм, (*b,c*)) до (*a,b,d*) и после (*c,e*) продолжительного высокоинтенсивного облучения клеток лазером с длиной волны 488 нм. Красная линия на рисунках (*d*) и (*e*) соответствует спектру флуоресценции бактериохлорина **96** в 1%-ном водном растворе солюбилизатора Chromophor® EL. Спектры были нормализованы на наибольшую интенсивность. Клетки инкубировали 3 часа с 2.0 мкмоль/л **115**.

После высокоинтенсивного облучения на изображении, соответствующем каналу детекции 550 – 650 нм (рис. 89*e*), можно наблюдать проявление флуоресцентного изображения клеток, а в эмиссионном спектре образца появляется широкая полоса (600 – 730 нм), характерная для 4-(*N,N*-диметиламиностирил)-1,8-нафталимида. Интенсивность люминесценции на 750 нм при этом значительно снижается. Данные спектральные эффекты свидетельствуют о фотохимическом разрушении фрагмента бактериохлорина, вероятно, под действием активных форм кислорода [497]. При кратковременном малоинтенсивном облучении светом с длиной волны 488 нм энергия возбуждения эффективно передается

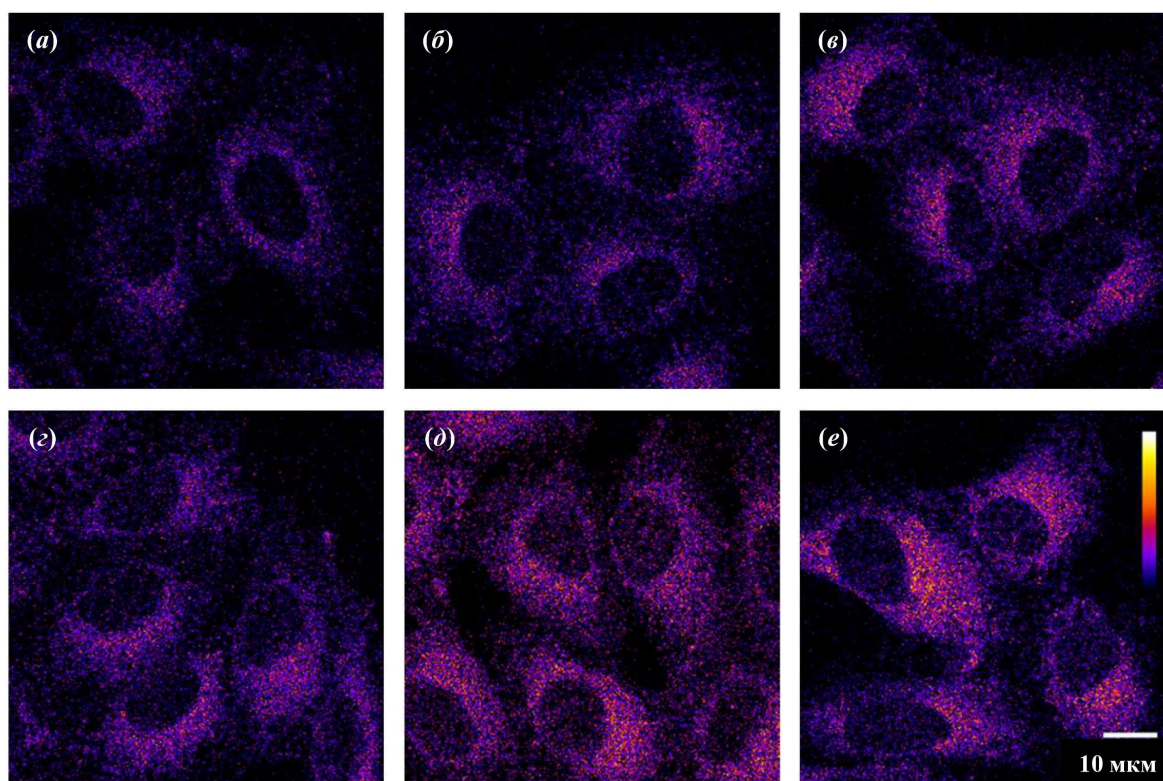


Рисунок 90. Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие распределение конъюгата **115** в клетках линии A549 (возбуждение 514 нм, детекция флуоресценции при длинах волн более 730нм). Клетки инкубировались с раствором **115** с концентрацией 2 мкмоль/л (*a,z*), 4 мкмоль/л (*b,d*) и 8 мкмоль/л (*c,e*) в течение одного часа (*a–c*) и трех часов (*z–e*).

с нафталимида на бактериохлорин, что приводит к появлению флуоресцентного сигнала последнего с максимумом 760 нм. Одновременно другая часть возбужденных фрагментов ФС претерпевает ИКП в триплетное состояние, которое обеспечивает в системе генерацию АФК. Длительное интенсивное облучение вызывает фотодинамический эффект – разрушение компонентов клеток (об этом косвенно свидетельствует изменение распределения флуоресцирующих областей в клетках с диффузного (рис. 89б) на гранулярное (рис. 89в и 89z)), а также самого бактериохлоринового хромофора. В результате деструкции фрагментов ХА в молекулах **115** перенос энергии в системе становится невозможен и фотовозбужденные остатки ХД дезактивируются излучательно.

Интересно отметить, что максимум флуоресценции нафталимида в составе **115** в клеточной среде располагается около 600 нм (рис. 89e), то есть сдвинут гипсохромно относительно полосы испускания индивидуального красителя **79в** (схема 21, раздел 3.2) в ацетонитриле ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ 743 нм, табл. 16, раздел 3.2.3), выступавшем в качестве растворителя при проведении спектральных исследований (см. раздел 3.3.2). Используя данные табл. 16, можно сделать вывод о том, что полярность микроокружения молекул конъюгата в клетках сравнима с полярностью диэтилового эфира ($\epsilon = 4.3$), в котором $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$ для **79в** составляет

608 нм. Сдвиг полос поглощения и эмиссии 4-(*N,N*-диметиламиностирил)-1,8-нафтали-мидного хромофора в коротковолновую область также наблюдался в растворе БСА и в сыворотке крови кролика (данные представлены в работе [477]). Тем не менее, переход от ацетонитрила ($\epsilon = 37.5$) к биологическим средам не изменял существенно эффективности переноса энергии между хромофорами.

Для изучения механизма проникновения конъюгата **115** в клетку использовались ингибиторы клатрин- и кавеолин-зависимого эндоцитоза, хлорпромазин и метил- β -циклодекстрин соответственно [498]. Было найдено, что процесс проникновения **115** не подавляется в случаях, когда клетки предварительно обрабатывали хлорпромазином (ингибитор, который вызывает отщепление клатрина от клеточной мембраны) или метил- β -циклодекстрином (удаляет холестерин, которым обогащен наружный мембранный слой в области кавеол) (рис. 91). Следовательно, клатрин- и кавеолин-зависимый эндоцитоз не играют существенной роли при накоплении **115** клетками A549. Понижение температуры инкубации от 37 до 8°C приводило к уменьшению внутриклеточного содержания **115** приблизительно в три раза (рис. 91). Последнее наблюдение может быть объяснено

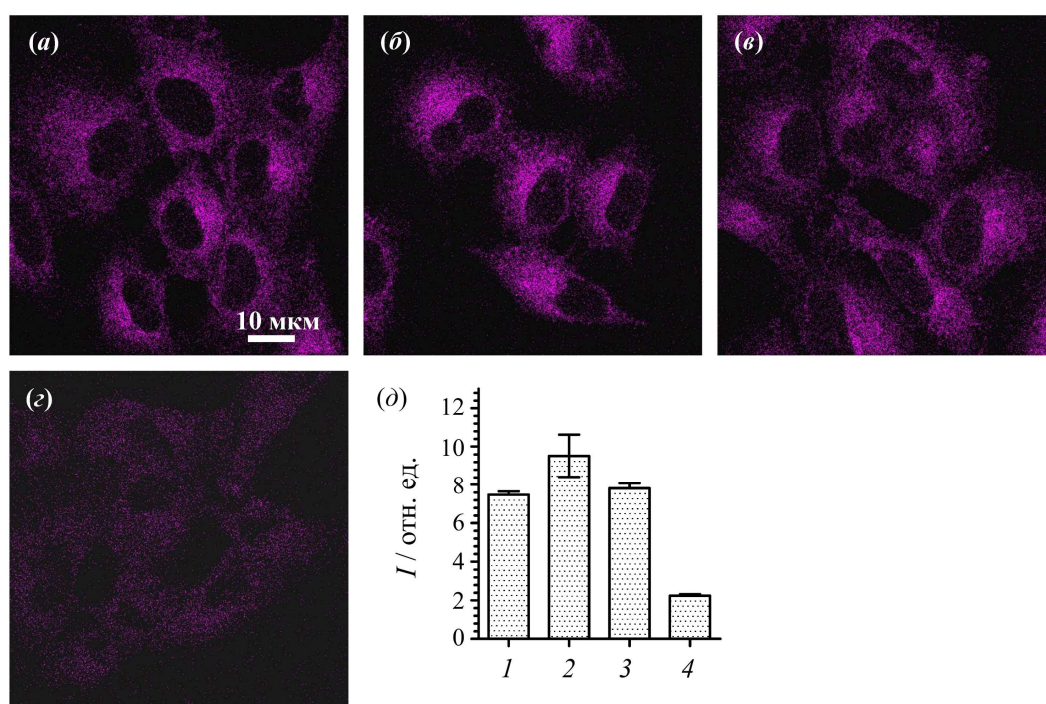


Рисунок 91. Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие распределение конъюгата **115** в контрольных клетках линии A549 (а), клетках, предварительно инкубированных в течение 30 мин с 30.0 мкмоль/л хлорпромазина (б) или с 4.0 ммоль/л метил- β -циклодекстрина (в), клетках при температуре 8°C (г) и усредненная внутриклеточная интенсивность флуоресценции **115** после инкубации описанными выше способами: 1 – контрольные клетки, 2 – инкубация с хлорпромазином, 3 – инкубация с метил- β -циклодекстрином, 4 – клетки при 8°C. Инкубацию с конъюгатом **115** проводили при 37 или 8°C в течение 70 минут при концентрации **115** во внешней среде 4 мкмоль/л.

пассивной диффузией **115** через плазматическую мембрану, которая, как следует ожидать, замедляется при более низкой температуре из-за снижения текучести мембраны.

При возбуждении фрагмента фотосенсибилизатора конъюгат **115** демонстрировал фотодинамическую активность по отношению к клеткам линии A549 (рис. 92). Облучение в области длинноволнового максимума поглощения бактериохлорина вызывало гибель 90% клеток при концентрации конъюгата 0.7 ммоль/л. В ряду исследованных концентраций (до 8 мкмоль/л) темновая токсичность у **115** практически отсутствовала. Выживаемость клеток определяли с помощью цитологических флуоресцентных красителей: красителя Хехста 33342 (метит все клетки) и йодида пропидия (метит мертвые клетки) как описано в опубликованных работах [499,500].

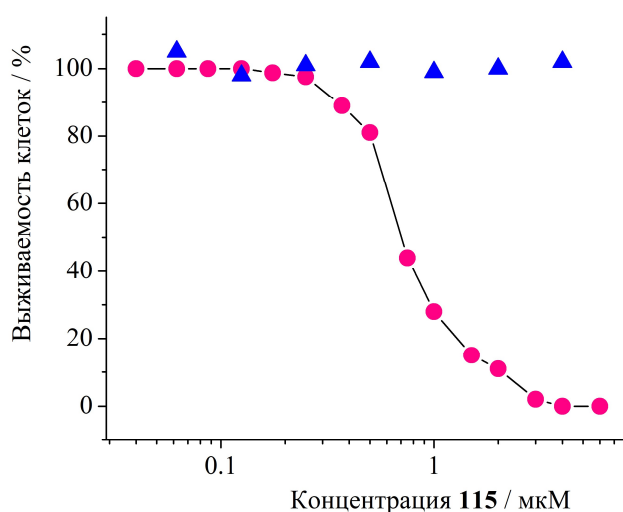
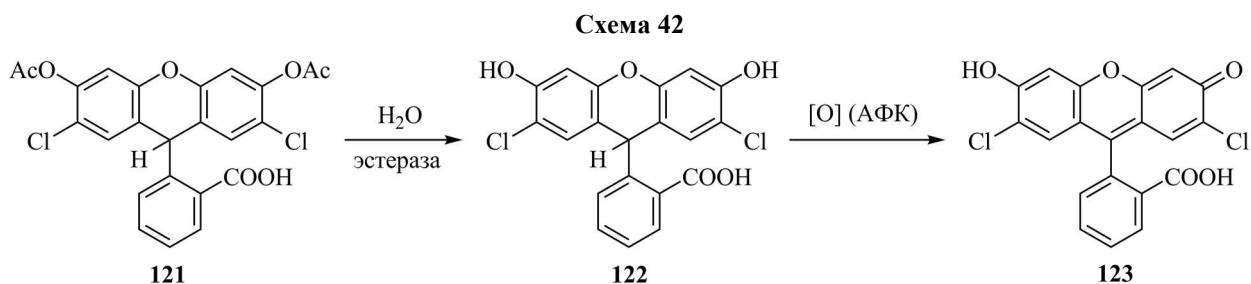


Рисунок 92. Зависимость выживаемости клеток линии A549 от концентрации **115** (экспериментальные точки показаны в виде кругов). Клетки инкубировались в растворе конъюгата в течение трех часов, затем облучались светом. Выживаемость определялась через три часа после облучения. Контрольная линия (треугольники) инкубировалась раствором конъюгата **115** в течение 6 ч без последующего облучения.

Способность конъюгата **115** образовывать АФК в клетках была доказана с использованием реагента для определения окислительного стресса, диацетата 2',7'-дихлороди-гидрофлуоресцеина **121** (схема 42). Индикатор **121** не флуоресцирует, однако обладает способностью проникать через клеточную мембрану благодаря невысокой полярности молекулы [501]. Попадая внутрь клетки, **121** подвергается реакции деацетилирования под действием клеточных ферментов эстераз с образованием гидроксипроизводного **122** (схема 42), также нефлуоресцирующего. Соединение **122** чувствительно к присутствию в среде активных форм кислорода. Вступая с ними в реакцию, **122** количественно переходит продукт **123**, обладающий интенсивной зеленой флуоресценцией. Таким образом, появление свечения в области желто-зеленых спектральных лучей (530 нм) при возбуждении образца видимым светом с длиной волны 485 нм может служить доказательством образования АФК.



После облучения клеток A549, инкубировавшихся с растворами конъюгата **115** и реагента **121**, красным светом наблюдалась интенсивная зеленая флуоресценция окисленной формы **123** (500 – 540 нм), а также испускание нафталиimidного компонента конъюгата (600 – 650 нм) (рис. 93в и 93е). В контрольных экспериментах, при инкубации клеток только с соединением **121** (рис. 93а и 93з) и только с конъюгатом **115** (рис. 93б и 93д) появления сигнала в области, в которой флуоресцирует **123**, не наблюдалось.

Таким образом, было показано, что конъюгат **115** является эффективным терапевтическим агентом для ФДТ. При этом флуоресцентная диагностика (ФД) может осуществляться с использованием обоих хромофорных фрагментов конъюгата. Длинноволновое поглощение и флуоресценция остатка бактериохлорина делают **115** пригодным для проведения оптической визуализации *in vivo*. В то же время, эмиссия **115**

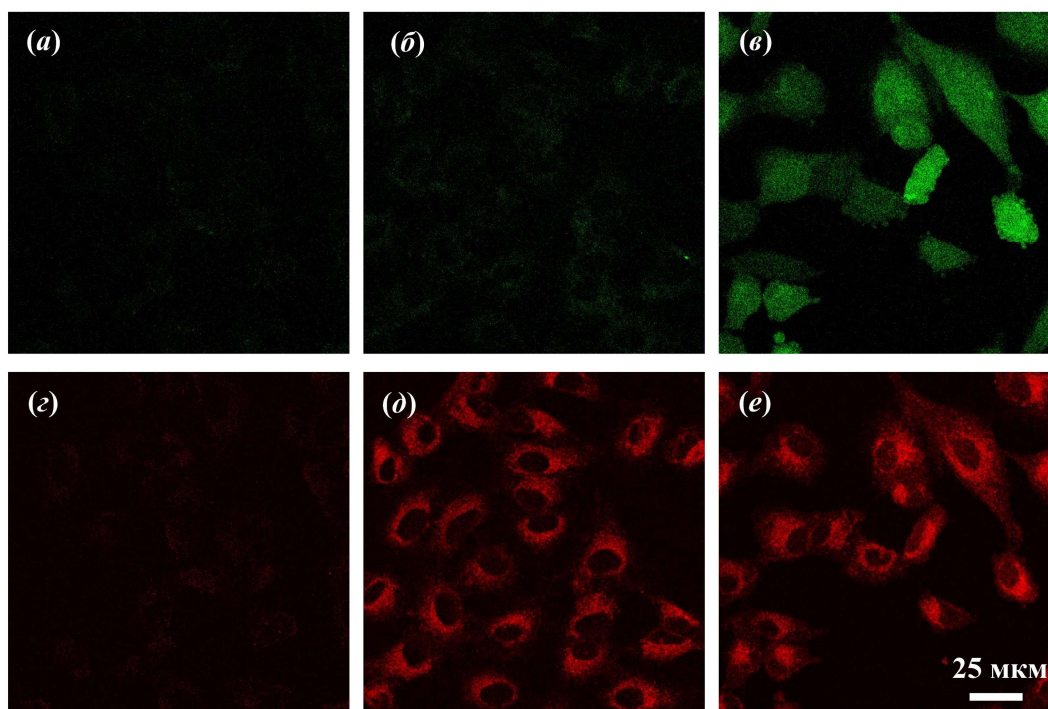


Рисунок 93. Снимки клеток A549, полученные с использованием конфокального флуоресцентного микроскопа. Детекция в канале 500 – 540 нм (а–в) соответствует области флуоресценции **123**, в канале 600 – 650 нм (з–е) – флуоресценции нафталиimidного хромофора в составе конъюгата **115**. Снимки были получены в условиях, когда клетки инкубировались с **121**, но без **115** (а,з), с **115**, но без **121** (б,д), с **115** и **121** (в,е), после чего проводилось облучение образцов красным светом.

вблизи границы видимой и ИК области спектра плохо подходит для проведения экспериментов на клеточных культурах. Это связано с тем, что большинство конфокальных флуоресцентных микроскопов обладают невысокой чувствительностью в диапазоне 700 – 900 нм. С этой точки зрения флуоресценция нафталимидного компонента, возникающая в результате фотохимической деструкции фрагмента ФС, может служить удобной альтернативой. Кроме того, переключение сигнала испускания с канала $\lambda > 730$ нм на канал 550 – 650 нм является индикатором того, что облучение вызывает разрушение фрагментов ФС в **115**, а значит может быть использовано для подбора мощности источника света и продолжительности светового воздействия при проведении ФД и ФДТ.

Далее мы приступили к изучению фотоиндуцированной противоопухолевой активности, биораспределения и флуоресцентной контрастности серии конъюгатов **114–116** (схема 39, раздел 3.3.1). Исследования проводились *in vivo* и *ex vivo* на мышах с привитой саркомой мягких тканей S37, а также *in vitro* с использованием опухолевых клеток мышей S37. Данная часть работы была выполнена в Московском научном исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена к.б.н. Морозовой Н. Б., к.б.н. Плютинской А. Д., к.б.н. Панкратовым А. А. и в Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н. И. Пирогова к.б.н. Семжиной А. С. Для растворения соединений **96**, **114–116** в 0.9%-ном (масс.) растворе NaCl в качестве солиubilизатора использовали Chromophor® ELP, конечная концентрация которого в готовых образцах составляла 10% (масс.). Во всех опытах *in vivo* и *ex vivo* применяли однократное внутривенное введение фотосенсибилизаторов в дозе 7.5 ммоль/кг (подбиралась по бактериохлорину **96**). Детальное описание использованного в работе оборудования, экспериментальных методик и протоколов обращения с животными представлено в публикации [426].

Изучение биораспределения и оценку флуоресцентной контрастности конъюгатов **114–116** и бактериохлорина **96** проводили *ex vivo* на мышах с развитой опухолью S37 с целью определения времени их максимального накопления в опухолевой, окружающей ткани, а также в сыворотке крови и основных внутренних органах в течение 24 часов. Для оценки содержания указанных соединений в тканях мышей использовали метод локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). Измерения проводили на лазерной установке для флуоресцентной диагностики и контроля ФДТ «ЛЭСА-01» («БИОСПЕК», Россия). Через различные интервалы времени (15 минут, 1, 2, 24 часа) после введения препарата животных помещали в CO₂-бокс для эвтаназии. Затем у мышей забирали кровь, извлекали образцы печени, почек, селезенки, тканей опухоли, кожи, мышцы для оценки в них флуоресценции. Измерение экзогенной флуоресценции проводили с использованием в качестве источника

света гелий-неонового лазера ($\lambda_{\text{возб}}$ 633 нм), возбуждающего бактериохлориновый хромофор. Интегральную интенсивность флуоресценции в интервале длин волн 648 – 850 нм в ткани (I_1) нормировали на интегральную интенсивность сигнала обратного диффузного рассеяния возбуждающего лазерного излучения (I_2), после чего определяли нормированную флуоресценцию (НФ) в биологических образцах как отношение I_1/I_2 . Полученные результаты представлены в табл. 21.

Как видно из данных, приведенных в табл. 21, существенная разница в характере накопления бактериохлорина **96** и его конъюгатов **114–116** в органах и тканях мышей отсутствует. В сыворотке крови все исследуемые соединения регистрировались спустя 24 часа на уровне фона, однако через 15 минут после введения НФ конъюгатов оказалась выше чем НФ **96** на 40 – 60%. И **96**, и **114–116** быстро накапливались в опухолевой ткани, причем максимальное их содержание достигалось через 1 час после введения. Через 24 часа в опухолевой ткани **96** не обнаруживался, а конъюгаты определялись на уровне фона. Это свидетельствовало о более длительном удержании конъюгатов опухолевой тканью. В окружающей коже и мышце **96** и **114–116** накапливались быстро, максимальное их содержание наблюдалось спустя 2 часа после введения, а через 24 часа они определялись только на уровне фона. В печени значительное количество фотосенсибилизаторов определялось в течение 2 часов после введения, остаточное количество регистрировалось более 24 часов. Через сутки НФ в печени снижалась на 91% (для **96**), 99% (**114**), 91% (**115**) и 77% (**116**) от максимального. В почках нормированная флуоресценция ФС на значительном уровне регистрировалась в течение 2 часов после введения, затем для **96** и **114** быстро снижалась и к 24 часам не определялась. Остаточное количество конъюгатов **115** и **116** в почках регистрировалось более суток, по истечению 24 часов их НФ оставалась на уровне 50% и 52% соответственно от максимального значения. В селезенке значительная флуоресценция ФС регистрировалась в течение 2 часов после введения, затем она быстро снижалась и через 24 часа в случае **96** и **114** не регистрировалась. Значение НФ конъюгатов **115** и **116** в селезенке через 24 часа снижалось на 75%, остаточное их количество определялось более суток. Представленные наблюдения позволяют сделать вывод о быстром накоплении и быстрой элиминации **96** и **114–116** из организма мышей. Конъюгаты **115** и **116** более длительно аккумулируются во внутренних органах (печени, почках и селезенке), чем **96** и **114**.

В ходе работы также была определена флуоресцентная контрастность (ФК) **96** и **114–115** в опухоли относительно окружающей кожи и относительно мышцы (табл. 21). Величина ФК рассчитывалась как отношение НФ опухоли к НФ кожи (или к НФ мышцы). Максимальная ФК для всех соединений регистрировалась через 15 минут – 1 час после

Таблица 21. Распределение бактериохлорина 96 и конъюгатов 114–116 в органах и тканях мышей с саркомой S37 по данным ЛФС при $\lambda_{\text{возб}}$ 633 нм и ФК указанных соединений соединений в опухоли.^a

	Показатель	Сроки измерения НФ и ФК				Контроль (фон) ^b
		15 минут	1 час	2 часа	24 часа	
Бактериохлорин 96	НФ в опухоли	4.5 ± 1.1	7.0 ± 2.0	5.6 ± 2.1	2.4 ± 0.3	2.6 ± 0.3
	НФ в коже	1.3 ± 0.1	2.1 ± 0.8	2.7 ± 0.4	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2
	НФ в мышце	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.6	4.3 ± 0.5	3.6 ± 0.4	2.9 ± 0.5
	НФ в печени	24.0 ± 5.8	16.3 ± 0.5	11.9 ± 0.7	9.3 ± 0.5	7.7 ± 0.4
	НФ в почках	19.3 ± 3.8	16.9 ± 0.9	12.5 ± 1.7	7.4 ± 0.6	7.4 ± 0.8
	НФ в селезенке	17.2 ± 2.2	13.9 ± 0.9	12.2 ± 1.8	8.4 ± 0.9	9.0 ± 1.6
	НФ в сыворотке крови	47.3 ± 2.2	17.4 ± 0.6	12.8 ± 0.2	10.2 ± 0.3	6.0 ± 1.2
	ФК опухоль/кожа	3.5	3.3	2.1	2.0	–
	ФК опухоль/мышца	1.1	1.7	1.3	0.7	–
Конъюгат 114	НФ в опухоли	5.7 ± 1.8	6.6 ± 1.5	3.6 ± 0.7	3.1 ± 1.0	2.6 ± 0.3
	НФ в коже	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.3	2.2 ± 0.5	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2
	НФ в мышце	3.3 ± 0.8	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.4	3.3 ± 0.2	2.9 ± 0.5
	НФ в печени	24.6 ± 1.4	19.3 ± 0.8	16.9 ± 0.9	7.9 ± 1.0	7.7 ± 0.4
	НФ в почках	15.2 ± 0.8	15.8 ± 0.5	15.7 ± 0.6	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.8
	НФ в селезенке	21.7 ± 1.9	16.1 ± 2.1	14.5 ± 3.0	8.5 ± 1.6	9.0 ± 1.6
	НФ в сыворотке крови	73.7 ± 12.4	33.7 ± 9.7	13.6 ± 0.6	7.4 ± 0.3	6.0 ± 1.2
	ФК опухоль/кожа	3.8	4.1	1.6	2.4	–
	ФК опухоль/мышца	1.7	1.7	0.9	0.9	–
Конъюгат 115	НФ в опухоли	6.1 ± 1.5	7.5 ± 2.0	4.5 ± 0.2	3.5 ± 1.0	2.6 ± 0.3
	НФ в коже	1.4 ± 0.1	1.7 ± 0.3	2.4 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.2 ± 0.2
	НФ в мышце	2.6 ± 0.3	4.2 ± 0.3	6.7 ± 0.8	4.8 ± 1.8	2.9 ± 0.5
	НФ в печени	29.5 ± 1.9	32.5 ± 2.4	24.6 ± 0.7	10.0 ± 0.6	7.7 ± 0.4
	НФ в почках	15.2 ± 1.5	15.8 ± 0.9	17.0 ± 1.0	12.2 ± 0.8	7.4 ± 0.8
	НФ в селезенке	23.9 ± 2.6	20.7 ± 3.3	18.2 ± 1.9	12.7 ± 1.4	9.0 ± 1.6
	НФ в сыворотке крови	77.2 ± 4.8	36.4 ± 9.4	12.4 ± 0.3	8.7 ± 0.3	6.0 ± 1.2
	ФК опухоль/кожа	4.4	4.4	1.9	1.9	–
	ФК опухоль/мышца	2.3	1.8	0.7	0.7	–
Конъюгат 116	НФ в опухоли	5.4 ± 0.6	6.6 ± 1.6	4.6 ± 0.8	3.2 ± 0.6	2.6 ± 0.3
	НФ в коже	1.5 ± 0.1	2.0 ± 0.2	2.4 ± 0.5	1.4 ± 0.3	1.2 ± 0.2
	НФ в мышце	2.8 ± 0.5	3.8 ± 0.3	6.1 ± 1.7	3.3 ± 0.4	2.9 ± 0.5
	НФ в печени	12.8 ± 0.4	16.5 ± 1.0	23.2 ± 1.7	11.2 ± 0.4	7.7 ± 0.4
	НФ в почках	10.5 ± 1.2	10.0 ± 0.9	14.1 ± 1.2	10.9 ± 0.7	7.4 ± 0.8
	НФ в селезенке	17.3 ± 2.2	16.5 ± 1.5	17.6 ± 1.0	11.6 ± 1.7	9.0 ± 1.6
	НФ в сыворотке крови	65.8 ± 10.5	34.0 ± 0.5	24.9 ± 3.2	7.5 ± 0.1	6.0 ± 1.2
	ФК опухоль/кожа	3.6	3.3	1.9	2.3	–
	ФК опухоль/мышца	1.9	1.7	0.8	1.0	–

^aПолужирным шрифтом выделены значения ФН, достоверно превышающие уровень фона (p -уровень значимости менее 0.05); курсивом – недостоверно превышающие уровень фона ($p \geq 0.05$), обычный шрифт соответствует значениям ФН на уровне фона. На каждую точку использовали биологический материал от трех животных и проводили не менее трех измерений в каждом образце.

^bПредставлена НФ у мышей, которым вводили растворитель (0.9%-ный раствор NaCl, содержащий 10% Chremophor® ELP).

введения и варьировалась в интервале 3.3 – 4.4 (ФК опухоль/кожа) и 1.7 – 2.3 (ФК опухоль/мышца). При этом наиболее высокий уровень ФК наблюдалась для **115**.

Данные, приведенные в табл. 21, послужили основой для выбора интервала времени между введением соединений и световым воздействием в течение, которого целесообразно проводить оценку фотоиндуцированной противоопухолевой активности ФС и флуоресцентную диагностику опухолей у мышей в системе *in vivo*. Для всех рассмотренных соединений (**96**, **114–116**) этот интервал составил 1 час.

При возбуждении флуоресценции в красной области спектра ($\lambda_{\text{возб}}$ 633 нм), значения НФ конъюгатов **114–116** и бактериохлорина **96** для различных органов и тканей не имели статистически значимых отличий, так как в бисхромофорных системах **114–116** фотовозбуждению подвергался только фрагмент ФС (см. спектры поглощения на рис. 82, раздел 3.3.2). Для подтверждения протекания процесса резонансного переноса энергии с остатка нафталимида на бактериохлорин в составе конъюгатов в условиях *in vivo* была проведена сравнительная оценка нормированной флуоресценции **114–116** и **96** в ткани опухоли S37 через 1 час после введения препаратов. Флуоресценцию возбуждали красным ($\lambda_{\text{возб}}$ 633 нм), зеленым ($\lambda_{\text{возб}}$ 532 нм) и синим ($\lambda_{\text{возб}}$ 405 нм) лазером. Результаты исследования представлены на рис. 94.

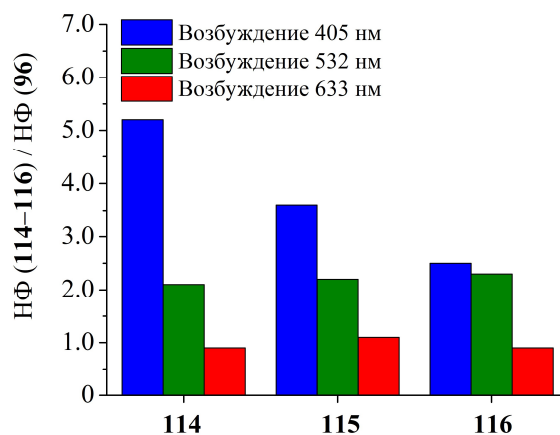


Рисунок 94. Отношение НФ конъюгатов **114–116** к НФ бактериохлорина **96** в ткани саркомы мышей S37 при различных длинах волн возбуждения. На каждую точку использовали биологический материал от троих животных и проводили не менее трех измерений в каждом образце.

Принимая во внимание положение полос в спектрах поглощения бактериохлорина **96** и нафталиimidных красителей **98б** (схема 35, раздел 3.3.1), **79в** (схема 21, раздел 3.2) и **108а** (схема 37, раздел 3.3.1), приведенных на рис. 82а, можно заключить, что синий свет (405 нм) в основном поглощается ХД в **114**, в то время как зеленый (532 нм) в значительной мере возбуждает ХД в **115** и **116**. Как видно из рис. 94, отношение НФ (**114–116**) / НФ (**96**) для всех конъюгатов при возбуждении синим и зеленым лазером выше, чем полученное при использовании $\lambda_{\text{возб}}$ 633 нм. Это указывает на то, что нафталиimidные остатки в **114–116**

играют роль светособирающей антенны, которая за счет RET обеспечивает дополнительную (помимо прямого фотовозбуждения) накачку энергией фрагментов бактериохлорина. Из рис. 94 также следует, что возбуждение синим лазером позволяет, используя отмеченный «эффект антенны», более тонко проследить отличия между бактериохлорином **96** и конъюгатами **114–116** в их способности к биовизуализации. Поэтому для дальнейшего изучения флуоресцентных свойств рассматриваемых соединений использовался синий лазер. Отметим, что облучение светом с длиной волны 405 нм не вызывало прямого повреждения опухолевых клеток в условиях проводимых экспериментов.

Спектры флуоресценции **96** и **114–116** в ткани саркомы S37 при $\lambda_{\text{возб}} 405$ нм представлены на рис. 95. Характеристические эмиссионные полосы для всех соединений располагаются в области 600 – 800 нм. Наиболее интенсивный максимум ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} 775$ нм) соответствует испусканию бактериохлоринового хромофора. Более коротковолновые пики ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}} 635$ нм и 685 нм) могут быть обусловлены присутствием окисленной формы (форм)

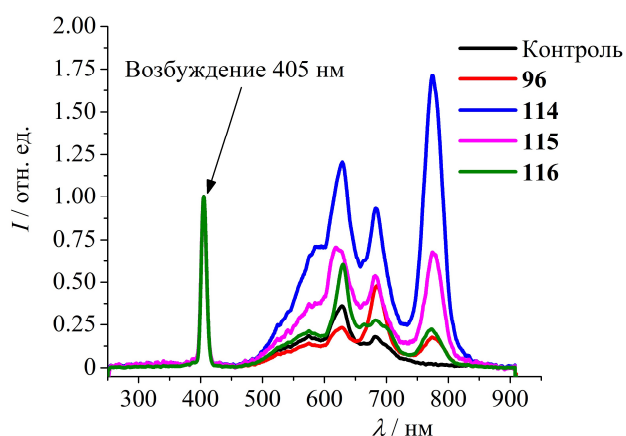


Рисунок 95. Спектры флуоресценции **114–116** и **96** в опухолевой ткани саркомы мышей S37 через 1 час после внутривенного введения препаратов. Контроль – опухолевая ткань, полученная от животного, которому вводили водный раствор, содержащий Chremophor® ELP (10 масс. %) и NaCl (0.9 масс. %).

фотосенсибилизатора [502]. Значения нормированной флуоресценции **96** и **114–116** в условиях возбуждения синим лазером в опухоли, окружающих тканях (кожа, мышца), а также в печени и сыворотке крови были определены по пикам при 685 нм (интегрирование в диапазоне 665 – 705 нм) и 775 нм (интегрирование в диапазоне 730 – 830 нм) спустя 1 час после внутривенного введения препаратов (табл. 22) подобно тому, как это было сделано при использовании $\lambda_{\text{возб}} 633$ нм (см. выше). Самый высокий уровень НФ наблюдался для конъюгата **114** во всех биологических образцах, самый низкий – для **116**. Различие в НФ в опухолевой ткани между **114** и **115** не является статистически достоверным, однако интенсивность флуоресценции **114** оказалась заметно выше, чем в случае **116** ($p < 0.05$). Конъюгат **114** также демонстрировал значительную ФК по отношению к коже (табл. 22).

Таблица 22. Значения НФ и ФК бактериохлорина **96** и конъюгатов **114–116** в органах и тканях мышей с саркомой S37 по данным ЛФС при $\lambda_{\text{возб}}$ 405 нм.^a

Препарат	НФ в опухоли	НФ в коже	НФ в мышце	НФ в печени	НФ в сыворотке крови	ФК опухоль/кожа	ФК опухоль/мышца
Максимум флуоресценции при 775 нм							
Контроль ^b	0.19 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.30 ± 0.03	1.72 ± 0.11	0.82 ± 0.09	1.06	0.63
96	0.55 ± 0.32	0.36 ± 0.02	0.84 ± 0.26	8.09 ± 0.69	5.88 ± 1.56	1.53	0.65
114	4.30 ± 2.37	0.35 ± 0.05	2.31 ± 1.62	50.21 ± 2.90	79.53 ± 7.71	12.29	1.86
115	1.99 ± 0.63	0.27 ± 0.01	1.45 ± 0.41	5.46 ± 2.31	59.25 ± 7.20	7.37	1.37
116	1.35 ± 0.44	0.28 ± 0.11	0.64 ± 0.07	7.18 ± 1.61	53.67 ± 8.86	2.15	2.11
Максимум флуоресценции при 685 нм							
Контроль ^b	0.50 ± 0.05	0.36 ± 0.05	0.36 ± 0.02	3.32 ± 0.49	0.76 ± 0.18	1.39	1.39
96	1.05 ± 0.30	0.63 ± 0.07	1.19 ± 0.33	10.14 ± 0.15	8.35 ± 2.73	1.67	0.88
114	1.96 ± 0.83	0.47 ± 0.08	0.95 ± 0.63	15.95 ± 0.63	22.72 ± 2.67	4.17	2.06
115	1.17 ± 0.38	0.39 ± 0.03	0.78 ± 0.19	1.54 ± 0.61	9.90 ± 0.16	3.00	1.50
116	0.99 ± 0.08	0.46 ± 0.14	0.44 ± 0.03	3.22 ± 0.62	5.69 ± 0.97	2.15	2.25

^a**Полужирным** шрифтом выделены значения ФН, достоверно превышающие уровень фона ($p < 0.05$); обычный шрифт соответствует значениям ФН на уровне фона. Уровень флуоресценции фона измерялся в контрольном эксперименте, в котором животному вводился растворитель (0.9%-ный водный раствор NaCl, содержащий 10% Chremophor® ELP) без ФС. На каждую точку использовали биологический материал от трех животных и проводили не менее трех измерений в каждом образце.

^bРастворитель (0.9%-ный водный раствор NaCl, содержащий 10% Chremophor® ELP).

Приведенные данные по флуоресцентным свойствам соединений **114–116 ex vivo** позволяют заключить, что бисхромофор **114** по сравнению с **115** и **116** обладает наилучшими характеристиками для проведения ФД. По этой причине **114** был использован для визуализации целого организма мыши. В этом эксперименте животное по истечении 30 минут после введения раствора **114** обезболивали изофлураном и облучали синим светом (430 нм) на установке для проведения оптического имиджинга IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, США). Флуоресценцию регистрировали в диапазоне 760 – 780 нм. Контрольная мышь с привитой саркомой S37 инъекции препарата на получала. На рис. 96 представлены полученные изображения двух животных, цветная шкала показывает энергетическую яркость испускаемого излучения. Как видно из рис. 96, флуоресцентный сигнал отчетливо показывает место локализации опухоли.

На следующем этапе работы проводилось изучение фотоиндуцированной (специфической) противоопухолевой активности конъюгатов **114–116** и бактериохлорина **96**. Для

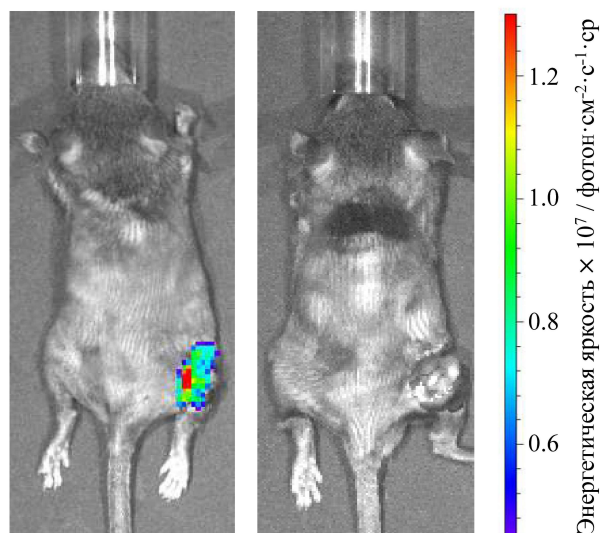


Рисунок 96. Флуоресцентное изображение мыши с саркомой мягких тканей S37 после внутривенного введения конъюгата **114** (слева) и контрольной мыши (справа) при облучении синим светом (430 нм). Регистрация флуоресценции проводилась при 760 – 780 нм. Для лучшей визуализации кожа в области опухоли у обоих животных была удалена.

сравнения в серию соединений также были включены нафталимидные красители **98б**, **98в** и **108а** (схема 35 и 37, раздел 3.3.1). Исследования были проведены в условиях *in vitro* и *in vivo*. В экспериментах *in vitro* клетки саркомы мягких тканей мыши S37 в течение 2 часов инкубировали с растворами **96**, **114–116**, **98б**, **98в** и **108а** различной концентрации, после чего проводили облучение. В качестве источника света использовалась галогеновая лампа, снабженная широкополосным светофильтром «КС-19» (пропускание в области 695 – 2500 нм) или «СЗС-15» (360 – 600 нм) в комбинации с водяным светофильтром (≤ 1000 нм). Плотность мощности составляла 21.0 ± 1.0 мВт/см², световая доза – 10 Дж/см². Критерием оценки цитотоксического эффекта служила полумаксимальная ингибирующая концентрация ИК₅₀, которая представляет собой концентрацию лекарственного средства, вызывающую гибель 50% опухолевых клеток [503]. Было установлено, что конъюгаты **114–116** и бактериохлорин **96** без облучения в диапазоне концентраций от 15 до 25 000 нмоль/л не обладали цитотоксическим действием, о чем свидетельствуют высокие значения ИК₅₀ (табл. 23). В то же время после облучения в зависимости от использованного светофильтра величина ИК₅₀ соединений **114–116** и **96** снижалась в 16 – 58 раз. Это указывает на выраженную фотоиндуцированную активность исследуемых фотосенсибилизаторов. Красители **98б**, **98в** и **108а** фотоактивностью не обладали, так как для них отличия по параметру ИК₅₀ после светового воздействия и без него были статистически не значимы (табл. 23). Наиболее высокую фотоиндуцированную активность в отношении клеток саркомы S37 проявляли конъюгаты **114**, **115** и бактериохлорин **96**. Значения ИК₅₀ для трех указанных соединений сопоставимы и в среднем составляли 181 ± 65 нМ, что достаточно

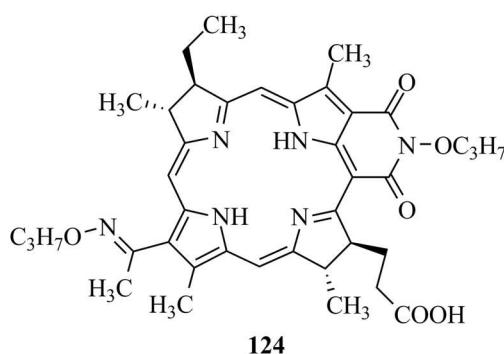
Таблица 23. Специфическая противоопухолевая активность (IK_{50})^a конъюгатов **114–116**, бактериохлорина **96**, бактериопурпуринимида **124** и нафталимидных красителей **98б**, **98в** и **108а** по отношению к клеткам саркомы мягких тканей мыши S37.

Соединение	IK_{50} при световом воздействии / нМ		IK_{50} в контрольном эксперименте / нМ
	695 – 1000 нМ («КС-19», водяной светофильтр)	360 – 600 нМ («СЗС-15», водяной светофильтр)	
114	175 ± 85	205 ± 70	7 240 ± 220
115	188 ± 60	218 ± 53	8 320 ± 195
116	246 ± 30	463 ± 90	7 350 ± 270
96	180 ± 50	265 ± 25	10 440 ± 150
98б	14 200 ± 201	17 300 ± 190	16 800 ± 205
98в	14 500 ± 150	13 600 ± 300	15 700 ± 210
108а	16 700 ± 320	13 500 ± 410	19 900 ± 240
124	200 ± 60	–	20 000 ± 130

^a**Полужирным** шрифтом отмечены значения IK_{50} после светового воздействия, которые статистически достоверно ($p < 0.05$) отличаются от соответствующих значений, полученных в контрольном эксперименте (без облучения).

близко к IK_{50} (129 ± 24 нМ) *O*-пропилосим-*N*-пропоксибактерио-пурпуринимида **124** (схема 43) [504], похожего по структуре на ФС **96** и являющегося основой для ряда запатентованных препаратов для ФДТ [505–507]. В случае конъюгата **116** величина IK_{50} при использовании фильтра «КС-19» (246 ± 30 нМ, табл. 23) статистически недостоверно отличалась от IK_{50} **114**, **115** и **96** ($p \geq 0.05$), однако, когда облучение проводилось с фильтром «СЗС-15», полученное значение оказалось почти в два раза выше (463 ± 90 нМ).

Схема 43



Исследование фотоиндуцированной противоопухолевой активности конъюгатов **114–116** и бактериохлорина **96** *in vivo* было проведено на развитой саркоме S37, когда опухоль достигала объема 205 ± 21 мм³. Однопозиционное облучение с полным захватом опухоли и окружающей ткани проводили через 1 час после введения фотосенсибилизаторов с использованием терапевтического аппарата для онкологии «АТО-1-150» (Россия). В качестве источника излучения выступала галогеновая лампа мощностью 150 Вт со светофильтрами «КС-19» (695 – 2500 нМ) и «СЗС-21» (350 – 550 нМ). Размеры опухолей у

животных фиксировали до лечения и в течение 20 суток после воздействия. Наблюдение за выжившими животными проводили до девятых суток после ФДТ. В ходе исследования оценивали динамику роста опухолевого узла и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) животных в группе. Критериями оценки эффективности являлись: торможение роста опухоли (ТРО), и коэффициент излеченности (КИ) [503]. ФС считали высокоэффективным, если один из критериев удовлетворял требованиям: ТРО $\geq 70\%$, КИ $\geq 50\%$. Результаты исследований представлены на рис. 97 и в табл. 24.

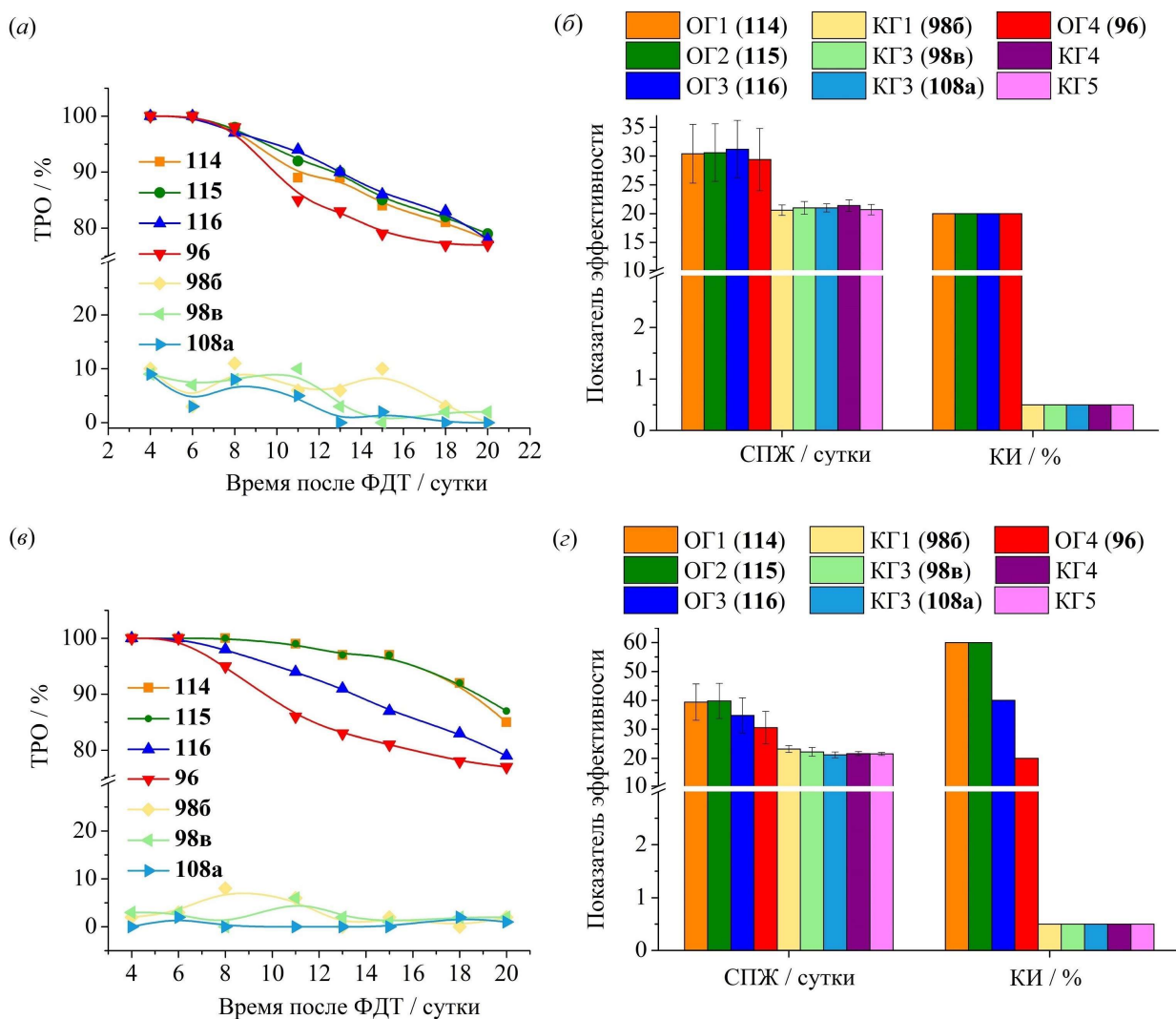


Рисунок 97. Торможение роста опухоли (ТРО) (а,в), средняя продолжительность жизни (СПЖ) и коэффициент излеченности (КИ) (б,г) в опытных и контрольных группах ОГ1–ОГ4 и КГ1–КГ5, показывающие фотоиндуцированную противоопухолевую активность конъюгатов **114–116** и бактериохлорина **96** при облучении со светофильтрами «КС-19» (а,б) и «СЗС-21» (в,г) по отношению к саркоме мягких тканей мышей S37.

Анализ полученных данных показал, что конъюгаты **114–116** и бактериохлорин **96** обладали выраженным противоопухолевым эффектом относительно саркомы мыши S37 при облучении светом, проходящим через фильтр «КС-19» (табл. 24, рис. 97а и 97б). Объем

Таблица 24. Динамика роста первичного опухолевого узла саркомы S37 после ФДТ с **114–116** и **96** при облучение со светофильтрами «СЗС-21» и «КС-19».

ОГ / КГ (Соединение)	ОГ1 (114)	ОГ2 (115)	ОГ3 (116)	ОГ4 (96)	КГ1 (98б)	КГ2 (98в)	КГ3 (108а)	КГ4	КГ5
До облучения	202 ± 19 (203 ± 28)	210 ± 30 (204 ± 16)	205 ± 28 (204 ± 16)	203 ± 17 (202 ± 24)	202 ± 35 (206 ± 17)	199 ± 25 (204 ± 36)	210 ± 31 (208 ± 25)	202 ± 26 (203 ± 9)	202 ± 21 (207 ± 15)
Объем опухоли ^а / мм ³ Время после облучения / сутки	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	293 ± 85 (308 ± 67)	295 ± 53 (305 ± 51)	295 ± 33 (311 ± 78)	306 ± 23 (310 ± 35)	324 ± 55 (314 ± 35)
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	452 ± 78 (457 ± 50)	431 ± 80 (458 ± 94)	452 ± 54 (459 ± 103)	442 ± 57 (466 ± 71)	464 ± 88 (470 ± 88)
	14 ± 13 (0)	11 ± 10 (0)	20 ± 9 (13 ± 13)	16 ± 15 (34 ± 23)	579 ± 90 (628 ± 144)	591 ± 66 (689 ± 111)	596 ± 37 (690 ± 142)	587 ± 89 (680 ± 56)	649 ± 136 (685 ± 184)
	112 ± 78 (6 ± 6)	82 ± 54 (13 ± 12)	62 ± 38 (74 ± 56)	162 ± 135 (156 ± 53)	995 ± 129 (1080 ± 403)	945 ± 191 (1089 ± 207)	1001 ± 175 (1154 ± 318)	1009 ± 227 (1100 ± 237)	1053 ± 280 (1153 ± 321)
	186 ± 128 (46 ± 33)	169 ± 70 (44 ± 30)	174 ± 56 (159 ± 82)	289 ± 187 (302 ± 89)	1618 ± 336 (1736 ± 560)	1666 ± 312 (1706 ± 296)	1698 ± 145 (17432 ± 391)	1538 ± 398 (1734 ± 510)	1723 ± 400 (1738 ± 396)
	354 ± 166 (75 ± 51)	335 ± 130 (78 ± 54)	319 ± 111 (306 ± 130)	462 ± 247 (442 ± 122)	2431 ± 416 (2255 ± 576)	2218 ± 434 (2288 ± 329)	2156 ± 180 (2296 ± 364)	2185 ± 252 (2289 ± 302)	2203 ± 424 (2300 ± 451)
603 ± 218 (246 ± 202)	570 ± 211 (246 ± 204)	526 ± 159 (516 ± 207)	725 ± 270 (661 ± 198)	3033 ± 539 (3116 ± 365)	3053 ± 339 (3069 ± 294)	3115 ± 446 (3043 ± 469)	3259 ± 301 (3098 ± 363)	3126 ± 491 (3116 ± 576)	
850 ± 260 (579 ± 365)	803 ± 284 (518 ± 312)	853 ± 290 (792 ± 318)	886 ± 403 (903 ± 271)	3878 ± 263 (3846 ± 266)	3764 ± 317 (3821 ± 302)	3844 ± 239 (3854 ± 502)	3925 ± 622 (3879 ± 341)	3829 ± 357 (3905 ± 547)	

^аВ скобках показаны значения, полученные при облучении со светофильтром «СЗС-21», без с кобок – со светофильтром «КС-19». Полужирный шрифт соответствует значениям, которые являются статистически достоверными при сравнении с контрольной группой КГ4 ($p < 0.05$).

опухоли в течение всего срока наблюдения (20 суток) в четырех опытных группах (ОГ), в которых животным вводили **114** (ОГ1), **115** (ОГ2), **116** (ОГ3), **96** (ОГ4), статистически достоверно ($p < 0.05$) отличался от объема опухоли в пяти контрольных группах (КГ), где осуществляли введение нафталимидных красителей **98б** (КГ1), **98в** (КГ2), **108а** (КГ3), «растворителя» (0.9%-ного раствора NaCl, содержащего 10% Chremophor® ELP) с последующим облучением (КГ4) и «растворителя» без последующего облучения (КГ5). Количество животных в каждой группе было равно пяти. Значения критериев эффективности для конъюгатов **114–116** и бактериохлорина **96** оказались схожи: ТРО варьировалось от 77 до 100% в зависимости от срока наблюдения, а КИ составлял 20%. При проведении ФДТ с использованием светофильтра «СЗС-21» конъюгаты **114–116** и бактериохлорин **96** также демонстрировали значительный противоопухолевый эффект (табл. 24, рис. 97*в* и 97*г*), который в случае **114** и **115** (ТРО 85 – 100%, КИ 60%) и в меньшей степени в случае **116** (ТРО 79 – 100%, КИ 40%) оказался выше, чем при облучении в красной области спектра, а для **96** – сохранялся на прежнем уровне (ТРО 77 – 100%; КИ 20%). Указанные различия согласуются с тем, что нафталимидный хромофор в **114** и **115** при облучении в спектральном диапазоне 360 – 600 нм выступает в роли «антенны», передающей энергию электронного возбуждения на фрагмент фотосенсибилизатора.

В результате работы нами было проведено сравнение конъюгатов **114–116** с бактериохлорином **96** по способности к накоплению в ткани саркомы мышей S37, эффективности ФДТ и возможности осуществления ФД. Подобно соединению **96**, конъюгаты **114–116** быстро аккумулируются в пораженном участке. Вместе с тем их удерживание опухолью оказывается более продолжительным. С использованием флуоресцентной спектроскопии *ex vivo* было показано, что эмиссионный сигнал фрагмента-фотосенсибилизатора в **114–116** усиливается по сравнению с **96** за счет резонансного переноса энергии с нафталимидных остатков. Протекание RET-процесса при одновременном возбуждении обоих хромофоров в **114–116** также позволяет увеличить показатели фотоиндуцированной противоопухолевой активности по сравнению с **96**. Таким образом, на примере изученных соединений было показано, что резонансный перенос энергии между фотоактивными фрагментами в конъюгатах флуоресцентных красителей с фотосенсибилизаторами может использоваться как инструмент, который позволяет как повысить эффективность ФДТ, так и улучшить флуоресцентные характеристики тераностиков рассматриваемого типа.

3.3.4. Гибридные наночастицы с ап-конверсионной люминесценцией для ФД и ФДТ

Хорошо известно, что большинство люминофоров испускает свет большей длины волны, чем поглощенное излучение, то есть обладает положительным Стоксовым сдвигом.

Ап-конверсионной люминесценцией (АКЛ) называют излучение фотона с более высокой энергией при возбуждении люминофора несколькими фотонами с более низкой энергией [508], в результате чего наблюдаемое значение Стоксова сдвига оказывается отрицательным. Явление АКЛ в настоящее время привлекает значительный интерес благодаря широким перспективам, открывающимся в области создания фотовольтаических устройств, преобразующих солнечную энергию в энергию электрического тока, фотокатализаторов, люминесцентных хемо- и биосенсоров, функционирование которых основано на изменении эффективности переноса энергии в системе при взаимодействии с аналитом [438]. Особое место занимают исследования, связанные с применением АКЛ в биологии и медицине для оптической визуализации и проведения фототерапии. Последнее связано с тем, что ап-конверсия позволяет получать терапевтический эффект, либо люминесцентный отклик в видимой области спектра, используя для возбуждения ближнее ИК излучение, которое, как уже отмечалось в начале раздела 3.3, характеризуется наибольшей глубиной проникновения в ткани организма. Кроме того, при регистрации АКЛ может наблюдаться только анти-стоксова автофлуоресценция биомолекул, вероятность которой мала. Это приводит к практически полному отсутствию фоновой люминесценции и снижению погрешности измерений.

Наночастицы, обладающие свойством АКЛ (ап-конверсионные наночастицы, АКНЧ), приобрели большую популярность в биологических исследованиях [509–511]. Такие частицы состоят из инертного неорганического материала, допированного ионами редкоземельных элементов, благодаря присутствию которых реализуется процесс ап-конверсии энергии поглощенного излучения. АКНЧ обладают высокой фотохимической стабильностью, демонстрируют узкие полосы излучения в видимом диапазоне при возбуждении ИК светом. В данной работе нами были выбраны наночастицы на основе тетрафториттрата натрия (NaYF_4), в которых в качестве легирующих примесей содержатся ионы трехвалентных лантаноидов: эрбия (Er), иттербия (Yb) и тулия (Tm). Матрица NaYF_4 при создании АКНЧ на сегодняшний день по ряду причин является наиболее часто используемой [438]. Механизм возникновения АКЛ в частицах $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}, \text{Tm}$ (далее АКНЧ $_{\text{ErYbTm}}$) проиллюстрирован на рис. 98. Ион иттербия поглощает световое излучение на длинах волн 975 – 980 нм, переходя в возбужденное состояние, в котором он способен передавать энергию на ионы эрбия и тулия. В результате в ионах Er^{3+} и Tm^{3+} реализуются переходы электронов на верхние энергетические уровни, соответствующие их возбужденным состояниям. Возбужденные состояния эрбия и тулия релаксируют до основного с испусканием фотонов большей энергии, чем поглощаемое излучение.

Использование фотосенсибилизаторов для ФД перед проведением ФДТ всегда сопровождается сопутствующим токсическим действием на опухолевые клетки, так как

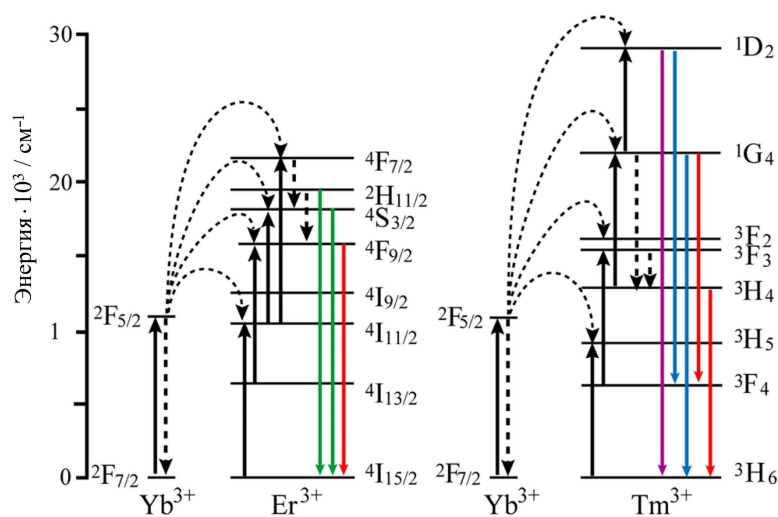


Рисунок 98. Энергетическая диаграмма, поясняющая механизм возникновения АПЛ для пары ионов Yb^{3+} , Er^{3+} (слева) и Yb^{3+} , Tm^{3+} (справа) [438]. Пунктирные стрелки соответствуют безызлучательным процессам, сплошные – процессам, протекающим с поглощением или испусканием фотона.

большую часть энергии возбуждения эффективный ФС расходует на генерацию АФК. Актуальной задачей является разработка препаратов, позволяющих проводить диагностику без сопутствующей токсичности. Это связано с тем, что интенсивность света, применяемая для оптической визуализации, гораздо ниже необходимой для получения терапевтического эффекта (уничтожения значительной части опухолевых клеток). Поэтому при проведении ФД сопутствующая токсичность в некоторых случаях может спровоцировать рост опухоли. Предлагаемый нами способ применения АКНЧ для ФДТ основан на получении гибридной системы, в которой с поверхностью частицы связаны флуорофор (ФЛ) и ФС. В такой системе имеется возможность реализации процесса переноса энергии с АКНЧ на ФС, что приводит к генерации $^1\text{O}_2$ и других АФК при облучении ИК светом, в то время как более коротковолновый канал возбуждения будет служить для получения флуоресцентного отклика только от флуоресцентного красителя (рис. 99). Предполагается, что уменьшению фототоксичности в процессе ФД (по сравнению с рассмотренными ранее молекулярными конъюгатами) может способствовать подавление переноса энергии с ФЛ на ФС при их иммобилизации на поверхности частицы на достаточно большом расстоянии друг от друга, значительно превышающем расстояние в бисхромофорных системах, в которых фотоактивные фрагменты соединены спейсером.

В качестве фотосенсибилизатора был выбран *N*-аминобактериопурпуринимид **125** (схема 44), а флуорофора – производное 4-пиразолинил-1,8-нафталимида **1086** (схема 37, раздел 3.3.1). Органические составляющие содержали amino- и карбоксильную группы, с помощью которых проводилась ковалентная «пришивка» к поверхности неорганической частицы. Фотосенсибилизатор **125** был получен в РТУ МИРЭА Притьмовым Д. А. под

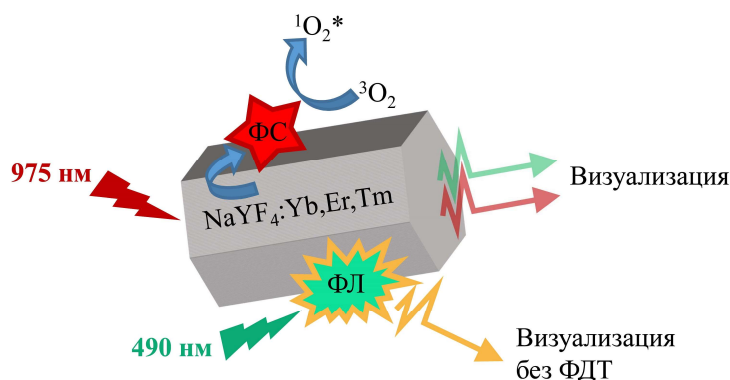
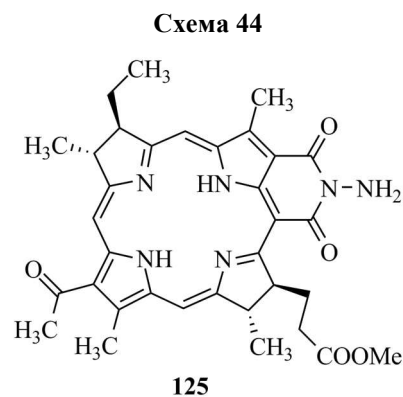


Рисунок 99. Принцип работы гибридной АКНЧ для ФД и ФДТ.



руководством д.х.н. проф. Грина М. А. и д.х.н. проф. Миронова А. Ф. из бактериохлорофилла *a* по описанной методике [512,513]. Синтез и исследования гибридных АКНЧ_{ErYbTm} проводились научной группой проф. J. Pérez-Prieto в Университете Валенсии (Испания). Помимо частиц, которые содержат на поверхности **1086** и **125** (далее обозначаются как АКНЧ_{YbErTm@1086/125}), для сравнительного анализа спектральных свойств были получены наночастицы, модифицированные только флуорофором **1086** (АКНЧ_{YbErTm@1086}) и только фотосенсибилизатором **125** (АКНЧ_{YbErTm@125}). Экспериментальные подробности данной работы, а также более полные сведения о свойствах полученных систем содержатся в [422].

Компоненты наногрида АКНЧ_{YbErTm@1086/125} подбирались по их спектральным характеристикам. Например, полосы в спектре испускания АКНЧ_{YbErTm} с максимумами при 475, 520, 540, 650 и 808 нм (рис. 100а) очень удачно перекрываются со спектром поглощения **125** (рис. 101), что должно способствовать переносу энергии с частицы на ФС и генерации синглетного кислорода при возбуждении ИК светом. В тоже время, в области поглощения красителя **1086** ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{погл}}$ 494 нм, табл. 20, раздел 3.3.2) сама частица оптически прозрачна, а поглощение ФС минимально. Это должно обеспечивать флуоресцентную навигацию без применения терапии. С использованием термogrавиметрического анализа и значений коэффициентов молярной экстинкции соединений **1086** и **125** в ацетонитриле, было установлено, что на поверхности одной наночастицы в среднем располагается 325 молекул красителя **1086** и 5789 молекул **125**, что соответствует 0.1 мг (0.19 мкмоль) **1086** и 0.2 мг (3.3 мкмоль) **125** на 1 мг наногридного материала. Размер немодифицированных АКНЧ_{YbErTm} по данным электронной трансмиссионной микроскопии составляет $17.6 \pm 1.1 \times 23.1 \pm 1.1$ нм. Отметим, что при синтезе АКНЧ_{YbErTm@1086/125} во избежание агрегации макрогетероциклических остатков ФС исходные АКНЧ_{YbErTm} обрабатывали сначала раствором нафталимидного красителя **1086** в водном этаноле в присутствии триэтанолamina, а затем проводили ковалентную пришивку **125** в аналогичных условиях. Частицы выделяли с помощью центрифугирования с последующей многократной промывкой ацетонитрилом.

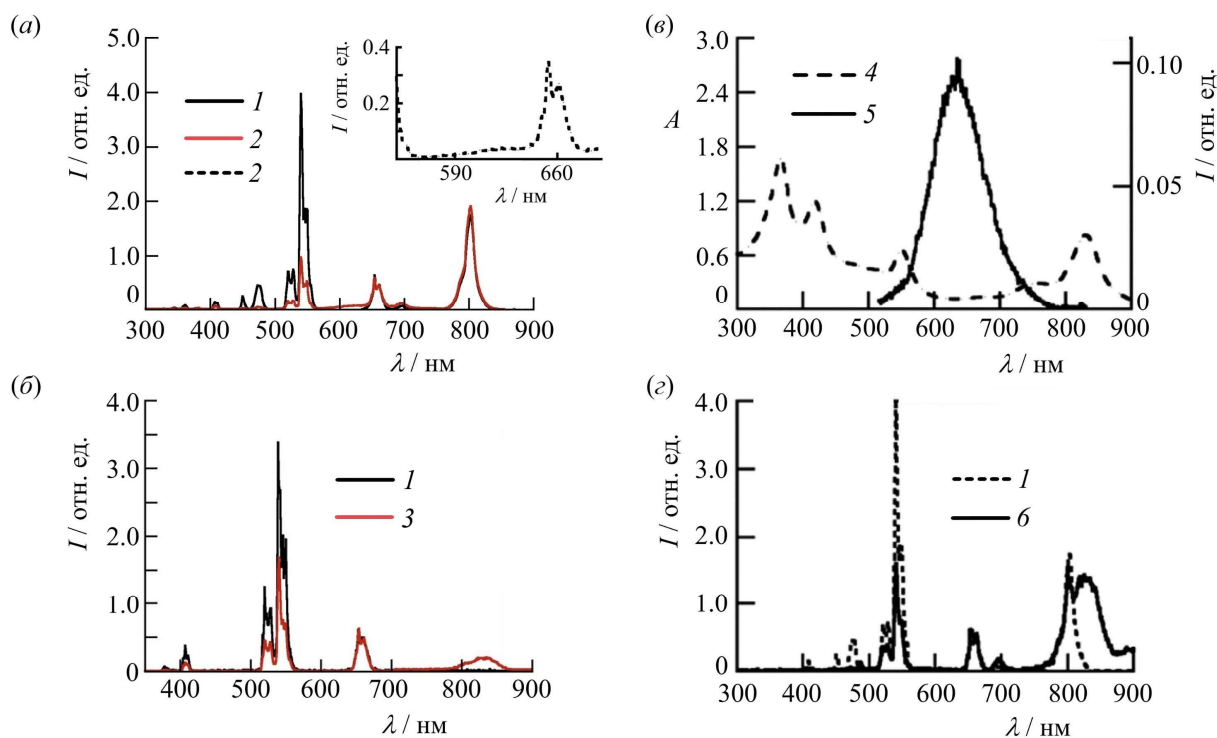


Рисунок 100. Спектры люминесценции (1,2,3,5,6) и поглощения (4) АКНЧ_{YbErTm} (1), АКНЧ_{YbErTm@1086} (2), АКНЧ_{YbErTm@125} (3) и АКНЧ_{YbErTm@1086/125} (4,5,6) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения 975 нм (а,б,г) и 490 нм (в). Верхняя вставка на рисунке (а) показывает увеличенную область спектра испускания АКНЧ_{YbErTm@1086}. Спектры на рисунках (а,б,г) нормализованы на интенсивность на длине волны 650 нм. Концентрация частиц в растворе 1.0 мг/мл.

Из представленных на рис. 100а и 100б спектров флуоресценции видно, что возбуждение растворов АКНЧ_{YbErTm@1086} и АКНЧ_{YbErTm@125} светом с длиной волны 975 нм приводит к снижению интенсивности зеленой люминесценции лантаноидов в области 520 – 550 нм по сравнению с АКНЧ_{YbErTm} на 80% и 55% соответственно, а также к появлению низкоинтенсивных полос при 550 – 600 нм (рис. 100а) и 830 нм (рис. 100б), которые обусловлены испусканием **1086** и **125**. Данный спектральный эффект свидетельствует о том, что на поверхности частиц реализуется перенос энергии поглощенного света не только на фотосенсибилизатор **125**, но и на нафталимидный хромофор. При ИК облучении АКНЧ_{YbErTm@1086/125} (рис. 100г) также наблюдается тушение люминесценции в зеленой области спектра (на 40%) и появление эмиссионной полосы *N*-аминобактериохлорина с максимумом 830 нм. Интересно отметить, что интенсивность флуоресценции **125** при 830 нм в случае АКНЧ_{YbErTm@1086/125} оказалась значительно более высокая по сравнению с АКНЧ_{YbErTm@125}. Это связано с тем, что на поверхности АКНЧ_{YbErTm@1086/125} реализуется сразу несколько процессов переноса энергии. Так, энергия фотовозбуждения иттрия (975 нм) переносится на ионы эрбия и тулия, а от них передается молекулам ФС **125** и ФЛ **1086**, при этом возбужденный ФЛ может участвовать в переносе энергии на ФС, что и приводит к разгоранию флуоресценции последнего. Протекание безызлучательного

переноса энергии с ионов лантаноидов на органические хромофоры также выразилось в двукратном уменьшении времени жизни люминесценции в области 515 – 580 нм (от 60.2 мкс до 28.5 мкс) при переходе от немодифицированных наночастиц АКНЧ_{YbErTm} к АКНЧ_{YbErTm}@1086/125.

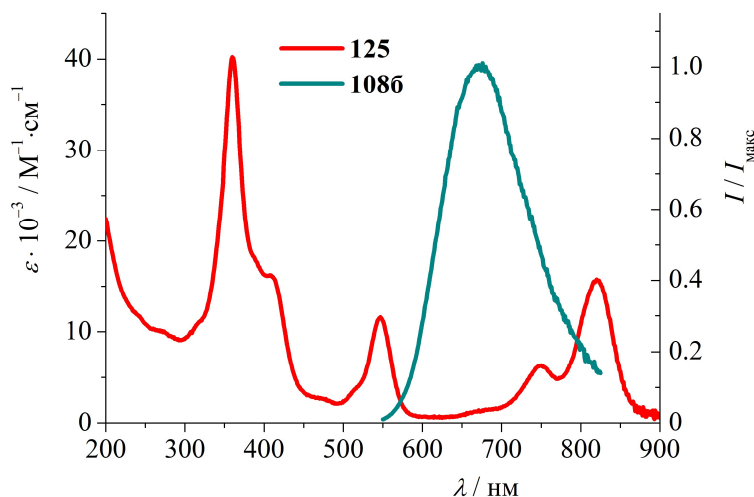
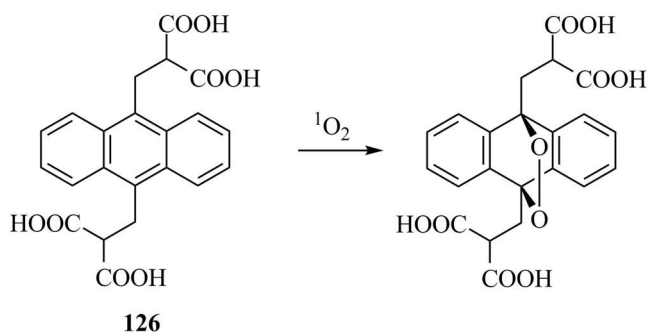


Рисунок 101. Спектр поглощения *N*-аминобактериопурпуринида **125** и нормализованный спектр флуоресценции производного 4-пиразолинил-1,8-нафталимида **1086** в ацетонитриле. Концентрации соединений в растворе $\sim 10^{-6}$ М.

Возбуждение АКНЧ_{YbErTm}@1086/125 видимым светом с длиной волны 490 нм приводит к появлению в спектре испускания широкой полосы с максимумом 637 нм, соответствующей флуоресценции нафталиimidного красителя (рис. 100в). Данное наблюдение свидетельствует о том, что нежелательный процесс переноса энергии с нафталимида на ФС в определенной мере подавляется на поверхности наночастиц. Интеграл перекрывания $J(\lambda)$ спектра флуоресценции **1086** (рис. 101) со спектром поглощения **125** составляет $8.79 \cdot 10^{14} \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{nm}^4$, что сопоставимо со значениями $J(\lambda)$ для других RET-пар «нафталиimid – фотосенсибилизатор», представленных в табл. 20 (см. раздел 3.3.2). Критический радиус Ферстера R_0 для рассматриваемой пары хромофоров (ХД **1086**, ХА **125**), рассчитанный при учете $\kappa^2 = 2/3$ по уравнению (10) (см. раздел 3.1.7) исходя из представленного значения $J(\lambda)$ и данных табл. 20, оказался равен 31 Å. В то же время, как уже было отмечено выше, немодифицированные АКНЧ_{YbErTm} имеют размер около 23 нм (230 Å). Можно предположить, что в случае неравномерного распределения молекул **1086** и **125** по поверхности наночастицы (что вполне вероятно, так как пришивка ФЛ и ФС к поверхности проводилась последовательно) процесс переноса энергии будет эффективно протекать не для всех RET-пар. Нафталиimidные фрагменты, находящиеся на значительном расстоянии от ФС (сопоставимом с R_0 или превышающем его) за счет неполного переноса энергии, таким образом, будут обеспечивать наличие флуоресцентного сигнала.

Способность композита АКНЧ_{YbErTm}@1086/125 к генерации ¹O₂ в растворе была подтверждена с использованием ловушки синглетного кислорода, 9,10-антрацендиил-бис(метилен)дималоновой кислоты **126** (схема 45), которая при взаимодействии с частица-

Схема 45



ми ¹O₂ способна образовывать нефлуоресцирующий аддукт [514]. Для этого было приготовлено 7 ацетонитрильных дисперсий, содержащих АКНЧ_{YbErTm}@1086/125 (1.3 мг/л) и соединение **126** ($4.2 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Образцы облучали непрерывным диодным лазером с длиной волны генерации 975 нм в течение 1, 3, 5, 10, 20, 40 и 90 минут. Далее дисперсии подвергали центрифугированию, после чего регистрировали спектры флуоресценции надосадочных жидкостей. Как видно из рис. 102а и 102б увеличение продолжительности светового воздействия сопровождалось тушением флуоресценции **126**. Раствор фотосенсибилизатора **125** (0.4 мг/мл) в CH₃CN, содержащий ловушку **126** ($4.2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), в аналогичных условиях облучения (975 нм), а также в условиях, когда использовался УФ свет с длиной волны 365 нм, соответствующей интенсивному коротковолновому пику в спектре поглощения **125** (рис. 101), демонстрировал менее выраженные спектральные эффекты (рис. 102в и 102г).

Далее нами была проанализирована возможность осуществления ФД и ФДТ с использованием АКНЧ_{YbErTm}@1086/125 в условиях *in vitro*. Исследования проводились на клеточной линии нейробластомы человека SH-SY5Y. Первоначально была проверена темновая токсичность гибридных наночастиц (рис. 103а и 103б). Оказалось, что при 24-х часовой инкубации значительное снижение выживаемости клеток (определялась с использованием ХТТ-теста [515]) наблюдается при высоких дозах АКНЧ_{YbErTm}@1086/125 (около 500 мкг/мл). Для последующих экспериментов была выбрана доза 100 мкг/мл, при которой цитотоксический эффект практически не проявлялся (рис. 103а).

На рис. 104 представлены люминесцентные изображения клеток SH-SY5Y после инкубации в культуральной среде с АКНЧ_{YbErTm}@1086/125 (100 мкг/мл), полученные с помощью инвертированного микроскопа Zeiss Axiovert 40 CFL (Carl Zeiss, Германия). Облучение светом с длиной волны 975 нм приводит к испусканию как самих частиц в

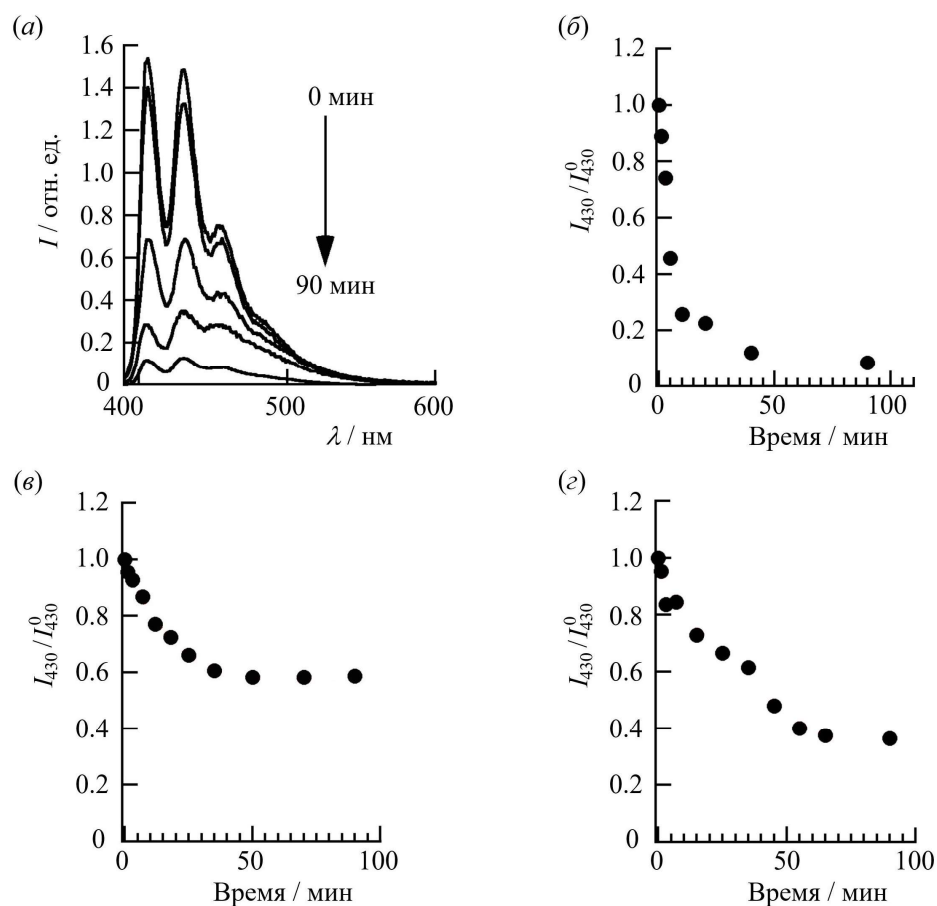


Рисунок 102. Спектры флуоресценции надосадочных жидкостей, которые были получены после ИК облучения светом с длиной волны 975 нм в течение 0 – 90 мин ацетонитрильных дисперсий композита АКНЧ $_{YbErTm@1086/125}$ (1.3 мг/л), содержащих ловушку **126** ($4.2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) (а), и зависимость отношения интенсивности флуоресценции на длине волны 430 нм (I_{430}) к интенсивности до облучения (I_{430}^0) от времени засветки в случае полученной надосадочной жидкости (б) и в случае раствора смеси соединений **125** (0.4 мг/мл) и **126** ($4.2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) при ИК (975 нм) (в) и УФ (365 нм) (г) облучении.

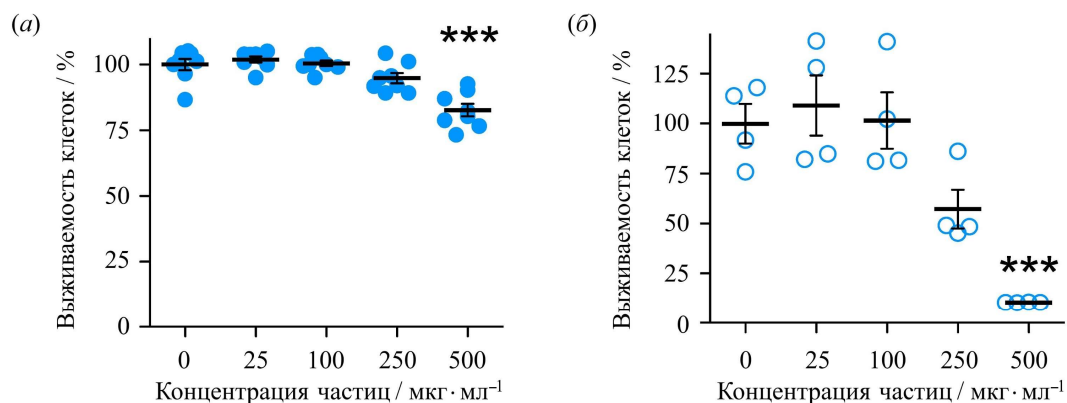


Рисунок 103. Жизнеспособность клеток нейробластомы SH-SY5Y после инкубации с разными концентрациями АКНЧ $_{YbErTm@1086/125}$ в течение 24 (а) и 48 (б) часов. Данные представлены как среднее из 8 (а) или 4 (б) измерений \pm стандартная ошибка среднего; ***соответствует достоверному отличию ($p < 0.001$) от контроля (клетки, которые не инкубировались с АКНЧ $_{YbErTm@1086/125}$).

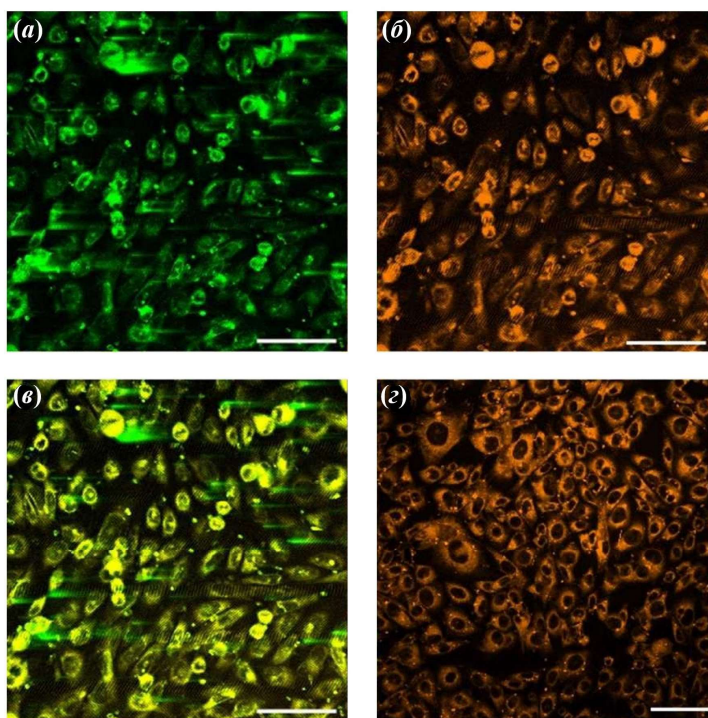


Рисунок 104. Флуоресцентные снимки клеток SH-SY5Y, полученные с использованием конфокального микроскопа, после инкубации с АКНЧ $_{YbErTm@1086/125}$ (100 мкг/мл, 4 часа). Возбуждение / регистрация: 975 нм / 515 – 580 нм (а), 975 нм / 590 – 650 нм (б), 488 нм / 570 – 670 нм (в). На рисунке (г) показано наложение изображений (а) и (б). Масштабная метка соответствует 50 мкм.

области 515 – 580 нм (рис. 104а), так и нафталиimidного фрагмента при 590 – 650 нм в результате частичного переноса энергии на него (рис. 104б). Перекрывание двух указанных каналов детекции (рис. 104в) подтверждает солокализацию ап-конверсионных наночастиц и нафталиimidного красителя внутри клетки. Свечение в диапазоне 590 – 650 нм наблюдается и при прямом возбуждении **1086** ($\lambda_{\text{возб}}$ 488 нм) в составе наногбрида видимым светом ($\lambda_{\text{возб}}$ 488 нм, рис. 104г), а также ИК лазером с длиной волны 880 нм, на которой АКНЧ $_{YbErTm}$ оптически прозрачны, за счет двухфотонного поглощения (см. подробности в работе [422]). Это указывает на возможность проведения флуоресцентной диагностики с использованием АКНЧ $_{YbErTm@1086/125}$ без сопутствующего терапевтического эффекта.

На заключительном этапе работы была проанализирована фотодинамическая эффективность АКНЧ $_{YbErTm@1086/125}$ по отношению к клеткам SH-SY5Y. Выживаемость клеток оценивалась с использованием набора красителей LIVE/DEAD Kit, в состав которого входят кальцеин АМ **127** и гомодимер этидия-1 **128** (схема 46). Соединение **127** способно проникать через клеточную мембрану и подвергаться деацетилированию под действием клеточных эстераз, превращаясь в интенсивно флуоресцирующий зеленым цветом продукт. Краситель **128** является маркером для ДНК. Частицы **128** в отличие от **127** не способны проникать через мембраны, однако, при их разрушении **128** образует с ДНК

комплекс, обладающий красным свечением. Таким образом, использование данного набора индикаторов позволяет отличить живые клетки от мертвых по цвету флуоресценции [516].

Схема 46

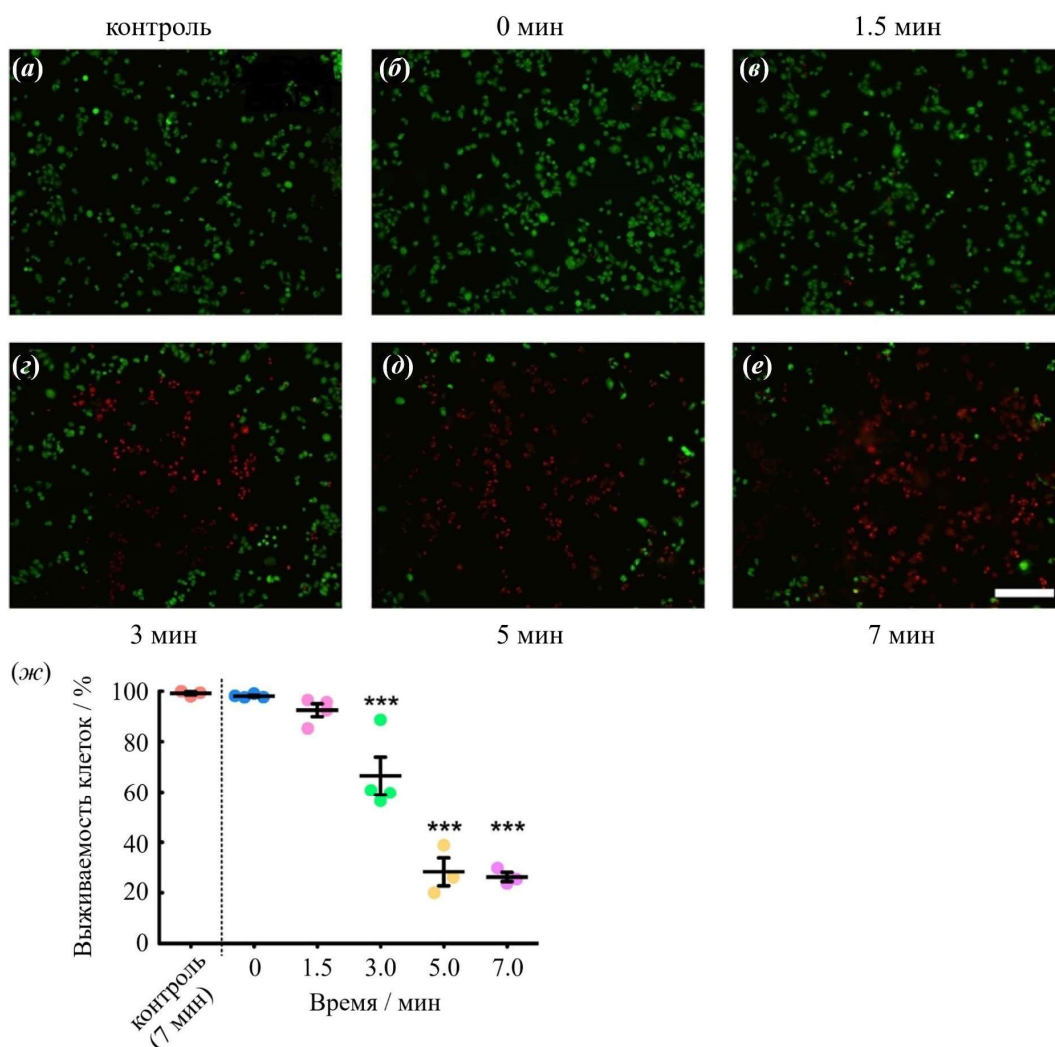
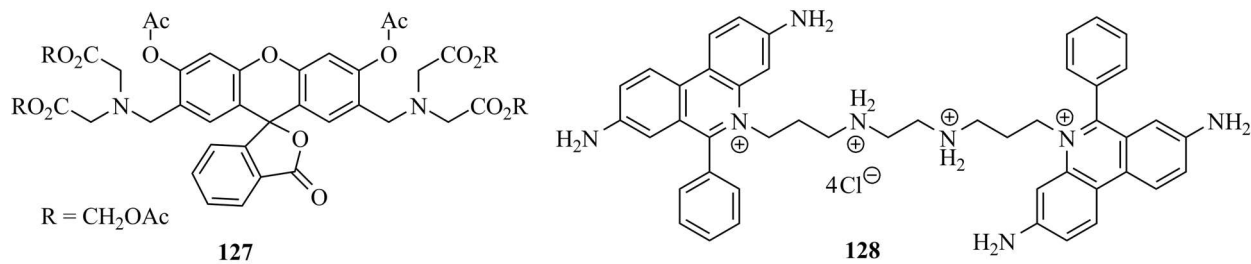


Рисунок 105. Результаты изучения выживаемости клеток нейробластомы SH-SY5Y после облучения светом с длиной волны 975 нм в присутствии и в отсутствие АКНЧ_{YbErTm@1086/125} с использованием красителей **127** и **128**. Представлены флуоресцентные изображения клеток, которые подвергались световому воздействию в течение 0 (**б**), 1.5 (**в**), 3 (**г**), 5 (**д**) и 7 (**а,е**) минут с предварительной инкубацией с АКНЧ_{YbErTm@1086/125} (100 мкг/мл) (**б–е**) и без предварительной инкубации с наночастицами (**а**). Зеленые клетки – живые, красные – разрушенные. Масштабная метка соответствует 200 мкм. График на рисунке (**ж**) показывает зависимость выживаемости клеток от времени облучения. Данные на рисунке (**ж**) представлены как среднее из 3 – 4 измерений ± стандартная ошибка среднего; ***соответствует достоверному отличию ($p < 0.001$) от контроля (клетки, которые облучались в течение 7 минут, но не инкубировались с АКНЧ_{YbErTm@1086/125}).

Результаты исследования терапевтических свойств АКНЧ_{YbErTm@1086/125} по отношению к опухолевым клеткам SH-SY5Y приведены на рис. 105. Клетки инкубировали в культуральной среде с концентрацией частиц 100 мкг/мл в течение 4 часов, а затем проводили облучение лазером с длиной волны 975 нм (плотность мощности 20.75 мВт/см², доза 8.7 Дж/см²). После семи минут облучения выживаемость клеток оказалась равной 26%, что говорит о высокой фотодинамической эффективности наногибридного материала. В свою очередь в контрольном эксперименте, который заключался в облучении клеток в течение 7 минут без предварительной инкубации с АКНЧ_{YbErTm@1086/125}, данный показатель составил 99%. Это указывает на то, что наблюдаемый терапевтический эффект связан с фототоксическим действием исследованных наночастиц. Сопоставление предложенного нами тераностика с другими наногибридными препаратами для ФДТ на основе различных ФС, которые были разработаны в последние годы [517–523], указывает на способность АКНЧ_{YbErTm@1086/125} проявлять высокую противоопухолевую активность *in vitro* при достаточно низких дозах облучения (табл. 25).

Таблица 25. Сравнение характеристик ряда наногибридных препаратов (I–VII) на основе АКНЧ и ФС для проведения ФДТ в условиях *in vitro* с характеристиками АКНЧ_{YbErTm@1086/125} (препарат VIII).

Препарат, Литературная ссылка	I, [517]	II, [518]	III, [519]	IV, [520]	V, [521]	VI, [522]	VII, [523]	VIII, [422]
Ион-эмиттер	Er ³⁺	Er ³⁺	Er ³⁺	Er ³⁺	Er ³⁺	Er ³⁺	Er ³⁺ , Tm ³⁺	Er ³⁺ , Tm ³⁺
Фотосенсибилизатор ^б	PpIX	MC540	ZnPc	SPCD	RB	RB, ZnPc	RB	125
Плотность мощности облучения / Вт·см ⁻²	1	1.5	1	1.5	4	0.25	0.5	0.02
Доза наногибридного препарата / мкг·мл ⁻¹	200	100	200	10	200	100	166	100
Время облучения клеток / мин	15	20	10	10	5	120	10	7
Доза света / Дж·см ⁻²	900	1800	600	900	1200	1800	300	8.7
Эффективность ^а / %	60–70	40–80	72	50–80	50–60	10	26	70–76

^аРассчитывалась как доля погибших после облучения клеток.

^бPpIX – Фотопорфирин IX, MC540 – Мерицианин 540, ZnPc – Фталоцианин цинка, SPCD – Дигидроксид фталоцианина кремния, RB – Бенгальский розовый.

Таким образом, было продемонстрировано, что предложенные нами гибридные ап-конверсионные наночастицы на основе NaYF₄:Yb,Er,Tm, фотосенсибилизатора *N*-амино-бактериопурпуринамида **125** и флуоресцентного производного 4-пиразолнил-1,8-нафтали-

мидного **1086** обладают высокой фототоксичностью по отношению к раковым клеткам нейробластомы человека SH-SY5Y, индуцируемой ИК светом (975 нм). При этом наличие в составе АКНЧ YbErTm@1086/125 нафталимидного красителя, поглощающего в области, где неорганическая частица спектрально прозрачна (488 нм, 880 нм), позволяет осуществлять флуоресцентную навигацию без цитотоксических последствий. Рассмотренная стратегия создания гибридного препарата может быть применена для разработки других систем подобного типа, перспективных для использования в качестве неинвазивных средств диагностики и лечения.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Общие положения

Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C были зарегистрированы на спектрометрах Avance-300, Avance-400, Avance-500, Avance-600 фирмы Bruker. Использовали растворы образцов в дейтерированных хлороформе, дихлорметане, диметилсульфоксиде, толуоле и ацетонитриле. Химические сдвиги ядер ^1H и ^{13}C определялись с точностью 0.01 м. д. относительно остаточных сигналов растворителей и пересчитывались к внутреннему стандарту (TMS). КССВ измерялись с точностью 0.1 Гц. Нумерация атомов, использованная для описания ^1H и ^{13}C ЯМР спектров синтезированных соединений и их комплексов, приведена в разделе 3 диссертации «Обсуждение результатов» на рис. 1, 2, 5, 10, 11, 12, 38, 64 и 80, а также на схемах 15, 16, 29 и 34. В случае биснафталимидных производных **65а–65в** и **68а–68в** (схема 19, раздел 3.1.7) использовался аналогичный порядок нумерации в ароматических ядрах и краун-эфирных заместителях, при этом соответствующие атомы углерода в *N*-арил-4-амино-1,8-нафталимидном и *N*-арил-4-нитро-1,8-нафталимидном остатке помечались штрихом ('), а в *N*-арил-4-(ацил)амино-1,8-нафталимидном остатке – обозначались цифрами без штриха. В случае конъюгатов «нафталимид – бактериохлорин» **114–118** (схема 39, раздел 3.3.1) штрихом помечались номера атомов углерода в нафталимидных фрагментах. Для отнесения сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР использовались двумерные методики HSQC, HMBC и ^1H COSY с импульсными полевыми градиентами.

Масс-спектры электронного удара были записаны на приборе Finnigan Polaris Q (ионная ловушка). Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Образцы соединений в виде 1 масс. % раствора в CH_2Cl_2 или CHCl_3 загружались в кварцевые микроампулы, которые вставлялись в обогреваемый наконечник штанги прямого ввода. Съемка термомасс-спектрограмм осуществлялась в процессе ступенчатого (через 50°C) нагрева ампул от 50 до 150°C. Перед проведением нагрева образцов в том же диапазоне температур обычно снималась термомасс-спектрограмма пустой ампулы, подтверждающая отсутствие каких-либо загрязнений ампулы и штанги.

Масс-спектры в условиях электрораспыления при атмосферном давлении (метод ИЭР) регистрировали в режиме полного сканирования масс положительных ионов на tandemном динамическом масс-спектрометре Finnigan LCQ Advantage (США), оборудованном масс-анализатором с октапольной ионной ловушкой, насосом MS Surveyor, автосамплером Surveyor, генератором азота Schmidlin-Lab (Германия) и системой сбора и обработки данных с использованием программы Xcalibur Version 1.3 фирмы Finnigan. Температура трансферного капилляра 200°C, напряжение поля между иглой и противо-

электродом 3 кВ. Образцы с концентрацией порядка 10^{-4} – 10^{-5} М в растворе ацетонитрила (Panerac, HPLC-gradient grade), дихлорметана или метанола вводили в ионный источник (прямой ввод) со скоростью потока 50 мкл/мин через инжектор Reodyne с петлей на 20 мкл. Когда анализируемое соединение содержало основные группы, в некоторых случаях в раствор добавляли эквивалентное количество хлорной кислоты. Для соединений, содержащих краун-эфирный фрагмент, при необходимости использовались добавки перхлоратов бария и серебра. Теоретический расчет масс-спектров производился с использованием программы IsotopeViewer Version 1.0, встроенной в программный пакет Xcalibur.

Масс-спектры конъюгатов бактериохлорина и производных 1,8-нафталимида (соединения **114–118**) получали методом MALDI на времяпролетном масс-спектрометре Bruker Ultraflex TOF/TOF с использованием дигидроксibenзолевой матрицы ($m/z = 1997.68$ [M]⁺). В отдельных случаях (соединения **102** и **105**) использовали масс-спектрометрию высокого разрешения (прибор MicroTOF-Q) и метод ХИАД.

Электронные спектры поглощения измеряли на двухканальном спектрофотометре Cary-300 (фирма Agilent) и оптоволоконном спектрофотометре AvaSpec-2048 (Avantes), спектры флуоресценции – на спектрофлуориметрах FluoroLog-3 (Horiba Jobin Yvon) и Avantes AvaSpec-ULS2048L (Avantes). Наблюдаемая флуоресценция детектировалась под прямым углом относительно пучка возбуждения. Спектры флуоресценции, записанные на FluoroLog-3, были скорректированы по отношению к чувствительности измеряющего фотоэлектронного умножителя. Для снятия спектров поглощения и флуоресценции использовались спектроскопически чистые растворители фирм Aldrich и Acros.

ИК спектры образцов в виде таблеток KBr регистрировали на фурье-спектрометре Magna IR (Nicolet).

Элементный анализ был проведен на оборудовании лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН.

Температуры плавления определялись в капиллярах на приборе Mel-temp и не корректировались.

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 (фирма Merck) и Sorbfil UV-254 (тип сорбента – силикагель СТХ-1ВЭ). Колоночная хроматография проводилась с использованием силикагеля Kieselgel 60 (размер частиц 40 – 60 мкм, Acros Organics) и нейтрального оксида алюминия (50 – 200 мкм, Acros Organics) в системах растворителей бензол – этанол, дихлорметан – метанол, петролейный эфир – этилацетат и

др. Очистку соединений также производили на препаративном жидкостном флэш-хроматографе низкого давления Isolera Prime (Biotage).

Квантово-химические расчеты были проведены в программном комплексе MOPAC 2012 и MOPAC 2016 с использованием полуэмпирического метода PM6 [267]. Конфигурационное взаимодействие включало 8 высших занятых и 8 низших вакантных молекулярных орбиталей. Итерационная процедура продолжалась до тех пор, пока разница в энергии молекулы для двух соседних итераций не стала превышать 0.01 ккал / моль. Влияние природы растворителя учитывалось в соответствии с моделью COSMO (COnductorlike Screening Model), встроенной в MOPAC. При расчетах принималось, что растворитель имеет диэлектрическую проницаемость ϵ равную 40 и показатель преломления n , такой, что $n^2 = 2$.

Пригодные для PCA кристаллы были получены путем выпаривания при комнатной температуре растворов соединений **23**, **5в**, **79а**, **79б**, **79в** в этаноле, смеси бензол – этанол (v/v = 10:1), бензол – этанол (v/v = 1:1), этилацетат – этанол (v/v = 1:1) соответственно. Рентгенодифракционные исследования проводили на дифрактометрах SMART 1000 CCD и SMART APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном полноматричном приближении по F_{hkl}^2 . Атомы водорода NH группы в **5в** локализованы из разностных Фурье синтезов электронной плотности, положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Все атомы водорода уточнены в изотропном приближении по модели наездника. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [524]. Данные PCA соединений **5в**, **79а–79в** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 916219, 1037166–1037168).

Применяемые в синтетической части работы растворители при необходимости очищались и абсолютизировались в соответствии со стандартными методиками. Дополнительная очистка исходных веществ для синтеза целевых соединений (коммерчески доступные реагенты фирм Aldrich, Acros и др.) не проводилась.

Для приготовления скелетного никелевого катализатора в стакане на 250 мл суспендировали 11.0 г сплава Ni – Al (массовая доля Ni – 50%) в 110 мл воды. В суспензию без внешнего охлаждения вносили твердый КОН с такой скоростью, чтобы не возникало чрезмерного вспенивания. Реакция протекала бурно и начиналась после короткого индукционного периода. Добавление КОН продолжали до тех пор, пока очередная его порция не переставала вызывать видимую реакцию (всего около 22 – 25 г). По окончании реакции реакционной массе давали постоять 10 – 15 минут, далее стакан помещали на 30 минут в водяную баню, нагретую до 70°C, после чего декантировали воду, промывали

осадок три раза дистиллированной водой, затем три раза этиловым спиртом. Катализатор оставляли под слоем спирта.

4.2. Синтез соединений

5-Нитро-1,2-дигидроаценафтилен (4-нитроаценафтен) (2). Аценафтен **1** (40.0 г, 0.260 моль) растворяют в 200 мл горячей (~70°C) уксусной кислоты. Полученный раствор при интенсивном перемешивании медленно охлаждают до комнатной температуры, добиваясь получения как можно более мелкой суспензии аценафтена. Не прекращая перемешивания, в реакционную массу в течение одного часа прикапывают 20 мл 72%-ный азотной кислоты (0.625 моль), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 25°C, при этом образуется желтый кристаллический осадок 4-нитропроизводного **2**. По окончании прибавления всей азотной кислоты продолжают перемешивание при 25°C еще один час, затем за 30 мин нагревают реакционную массу до 70°C, после чего охлаждают до комнатной температуры. Продукт **2** отфильтровывают, промывают на фильтре этиловым спиртом и высушивают при 60°C. Выход 40.5 г (78%). Т.пл. 99 – 101°C (из 85%-ной AcOH). Лит. [236]: т.пл. 101 – 102°C. ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.38 – 3.55 (м, 4H, 2×CH₂), 7.31 (д, 1H, H(7), ³ J = 7.8), 7.45 (д, 1H, H(2), ³ J = 7.7), 7.65 – 7.78 (м, 1H, H(6)), 8.47 (д, 1H, H(5), ³ J = 8.6), 8.54 (д, 1H, H(3), ³ J = 7.7).

6-Нитробензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-нитронафталевый ангидрид) (3). 40.0 г (0.201 моль) 4-нитроаценафтена **2** растворяют в 400 мл горячей уксусной кислоты. К перемешиваемому раствору при 65 – 70°C в течение 3 часов прибавляют 255.0 г (0.856 моль) Na₂Cr₂O₇·2H₂O. После того, как прибавлен весь бихромат натрия, реакционную массу за 30 мин нагревают до кипения, кипятят 5 часов, а затем выливают в 1 л воды, при этом продукт выпадает в осадок. Охлажденную до комнатной температуры суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают разбавленной соляной кислотой, затем водой. Далее осадок суспендируют в 320 мл 5%-ного раствора Na₂CO₃ и кипятят в течение получаса. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и профильтровывают от нерастворившегося кирпично-красного осадка. Фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой, выделившийся осадок 4-нитронафталевой кислоты отфильтровывают, промывают водой и для перевода в ангидрид высушивают при 120°C в течение 4 часов. Выход 23.2 г (47%). Т. пл. 227 – 229°C (из AcOH). Лит. [525]: т.пл. 228 – 229°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 8.12 (дд, 1H, H(6), ³ J = 7.5, ³ J = 8.6), 8.57 (д, 1H, H(3), ³ J = 8.1), 8.63 (д, 1H, H(2), ³ J = 8.1), 8.66 (д, 1H, H(7), ³ J = 7.6), 8.75 (д, 1H, H(5), ³ J = 8.6).

6-Нитро-2-фенил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-нитро-N-фенил-1,8-нафталимид) (4a). К суспензии 6.0 г (0.025 моль) 4-нитронафталевого ангидрида **3** в 75 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 4.6 мл (0.050 моль) анилина (**17a**). Реакционную

массу нагревают до кипения, выдерживают при кипении 1.5 часа, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок 4-нитропроизводного **4a** отфильтровывают, промывают на фильтре 5%-ной соляной кислотой, затем горячим 10%-ным раствором Na₂CO₃, водой и этиловым спиртом. Продукт высушивают при 80°C. Выход 7.5 г (94%). Т.пл. 291 – 293°C (лит. [251]: т.пл. 280 – 282°C). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 7.38 – 7.45 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.45 – 7.59 (м, 3H, H(11), H(12), H(13)), 8.13 (дд, 1H, H(6), ³*J* = 7.2, ³*J* = 8.6), 8.59 (д, 1H, H(3), ³*J* = 8.0), 8.62 (д, 1H, H(2), ³*J* = 8.0), 8.65 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.2), 8.77 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.6). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 318 ([M]⁺) (76), 317 (100), 287 (25), 271 (42), 227 (21), 214 (8), 195 (9), 179 (11), 151 (9), 125 (9).

6-Нитро-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (4б). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **4a**, из 0.38 г (1.6 ммоль) 4-нитронафталяного ангидрида **3**, 1.00 г (3.2 ммоль) солянокислой соли краунсодержащего ариламина **176**, 0.28 г ацетата натрия (добавляли в реакционную массу до начала нагревания для генерации свободного основания **176**) и 4 мл 80%-ной водной уксусной кислоты получено 0.53 г (выход 67%) 4-нитропроизводного **4б**. Промывка осадка, отфильтрованного из реакционной массы горячим 10%-ным раствором Na₂CO₃ (как это имело место в синтезе соединения **4a**) не осуществлялась. Т.пл. 258 – 261°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.60 – 3.70 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.73 – 3.86 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 3.96 – 4.04 (м, 2H, CH₂OAr), 4.10 – 4.17 (м, 2H, CH₂OAr), 6.93 (дд, 1H, H(14), ⁴*J* = 2.3, ³*J* = 8.5), 7.04 (д, 1H, H(10), ⁴*J* = 2.3), 7.08 (д, 1H, H(13), ³*J* = 8.5), 8.13 (дд, 1H, H(6), ³*J* = 7.4, ³*J* = 8.7), 8.59 (д, 1H, H(3), ³*J* = 8.0), 8.62 (д, 1H, H(2), ³*J* = 8.0), 8.65 (дд, 1H, H(7), ⁴*J* = 0.7, ³*J* = 7.4), 8.77 (дд, 1H, H(5), ⁴*J* = 0.7, ³*J* = 8.7). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м. д.): 68.67 (CH₂), 68.70 (CH₂), 68.79 (CH₂), 68.89 (CH₂), 69.86 (CH₂), 70.57 (CH₂), 113.40 (C(13)), 114.48 (C(10)), 121.43 (C(14)), 122.91 (C(4a)), 123.45 (C(8)), 124.35 (C(3)), 127.35 (C(1)), 128.31 (C(9)), 128.79 (C(8a)), 128.90 (C(5)), 129.68 (C(2)), 130.21 (C(6)), 131.78 (C(7)), 148.56 (C(12)), 148.64 (C(11)), 149.30 (C(4)), 162.58 (C(8b)), 163.39 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 531.14; найдено: 531.09 ([M+Na]⁺), 1038.94 ([2M+Na]⁺), 1054.92 ([2M+K]⁺). Найдено (%): C, 61.47; H, 4.72; N, 5.41. C₂₆H₂₄N₂O₉. Вычислено (%): C, 61.41; H, 4.76; N, 5.51.

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-6-нитро-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (4в). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **4a**, из 304 мг (1.251 ммоль) 4-нитронафталяного ангидрида **3**, 554 мг азакраунсодержащего ариламина **176** (получен непосредственно перед синтезом, введен в реакцию без предварительной очистки) и 1.3 мл 80%-ной водной уксусной кислоты

получено 428 мг 4-нитропроизводного **4в**. Промывка осадка, отфильтрованного из реакционной массы горячим 10%-ным раствором Na_2CO_3 и 5%-ным раствором HCl (как это имело место в синтезе соединения **4а**) не осуществлялась. Загрязненный примесями продукт далее был подвергнут хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – смесь $\text{PhH} - \text{EtOH}$, $v/v = 50:1$). Выход 401 мг (60%). Т.пл. 227 – 229°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 50°C, $\delta / \text{м.д.}, J / \text{Гц}$): 3.49 – 3.62 (м, 16H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.65 – 3.74 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 6.73 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.7$), 7.13 (д, 1H, H(10), H(14), $^3J = 8.7$), 8.08 – 8.17 (м, 1H, H(6)), 8.58 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.2$), 8.61 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.2$), 8.63 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.76 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 21°C, $\delta / \text{м.д.}$): 52.12 ($\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$), 67.88 ($\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 69.10 ($\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 69.48 ($\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(22)$), 70.38 ($\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(18)$), 110.94 (C(11), C(13)), 122.85 (C(4a)), 122.99 (C(8)), 123.50 (C(9)), 124.28 (C(3)), 127.42 (C(1)), 128.32 (C(8a)), 128.72 (C(5)), 129.33 (C(10), C(14)), 129.57 (C(2)), 130.14 (C(6)), 131.69 (C(7)), 147.15 (C(12)), 149.15 (C(4)), 162.73 (C(8b)), 163.55 (C(8c)). ИК спектр (KBr), $\nu / \text{см}^{-1}$: 3085, 2865 (ν_{CH}); 1715, 1680 ($\nu_{\text{N-C=O}}$); 1525, 1350 (ν_{NO_2}). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 536.20; найдено: 536.13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 558.15 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Найдено (%): C, 63.01; H, 5.49; N, 7.81. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено (%): C, 62.80; H, 5.46; N, 7.85.

6-Амино-2-фенил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-амино-N-фенил-1,8-нафталимид) (5а). К перемешиваемой суспензии 2.30 г (7.2 ммоль) 4-нитро-N-фенил-1,8-нафталимида **4а** в 34 мл этилового спирта при 50°C прикапывают раствор 11.24 г (49.7 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 8.0 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл). Смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 1.5 часа. Реакционную массу выливают в 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, 1%-ным водным раствором NaOH (для удаления соединений олова), затем снова водой и спиртом. Продукт высушивают при 80°C. Выход продукта 1.90 г (92%). Т.пл. 310 – 312°C (лит. [253]: т.пл. 302 – 304°C). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 24°C, $\delta / \text{м.д.}, J / \text{Гц}$): 6.87 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.5$), 7.26 – 7.35 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.37 – 7.57 (м, 5H, H(11), H(12), H(13), NH_2), 7.63 – 7.72 (м, 1H, H(6)), 8.19 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.5$), 8.42 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$), 8.66 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$). Масс-спектр, m/z (I, %): 289 (16), 288 ($[\text{M}]^+$) (81), 287 (100), 244 (9), 243 (29), 242 (9), 216 (6), 195 (18), 167 (6), 140 (11).

6-Амино-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (5б). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза **5а**, из 0.53 г (1.0 ммоль) 4-нитронафталимида **4б**, 1.68 г (49.7 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.2 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и 5 мл этилового спирта получено 0.47 г (выход 94%) соединения **5б**. Т.пл. 308 – 311°C. Спектр ^1H

ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 50°C, δ / м.д., J / Гц): 3.59 – 3.71 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.72 – 3.87 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 4.00 – 4.08 (м, 2H, CH₂OAr), 4.10 – 4.19 (м, 2H, CH₂OAr), 6.80 (дд, 1H, H(14), $^4J = 2.1$, $^3J = 8.3$), 6.89 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 6.91 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.1$), 7.04 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.3$), 7.32 (уш. с, 2H, NH₂), 7.67 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.5$, $^3J = 8.2$), 8.20 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.43 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.5$), 8.65 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.2$). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 68.62 (CH₂), 68.73 (CH₂), 68.80 (CH₂), 68.92 (CH₂), 69.85 (CH₂), 69.87 (CH₂), 70.52 (CH₂), 70.55 (CH₂), 107.93 (C(1)), 108.21 (C(3)), 113.39 (C(13)), 114.87 (C(10)), 119.49 (C(4a)), 121.56 (C(14)), 122.33 (C(8)), 124.04 (C(6)), 129.44 (C(9)), 129.51 (C(5)), 130.16 (C(8a)), 131.13 (C(7)), 134.01 (C(2)), 148.10 (C(12)), 148.58 (C(11)), 152.78 (C(4)), 163.31 (C(8b)), 164.17 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 547.12; найдено: 547.09 ([2M+Ba]²⁺). Найдено (%): C, 65.39; H, 5.34; N, 5.85. C₂₆H₂₆N₂O₇. Вычислено (%): C, 65.26; H, 5.48; N, 5.85.

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азацклопентадекан-13-ил)фенил)-6-амино-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (5в). *Метод 1.* К раствору 242 мг (0.452 ммоль) 4-нитропроизводного нафталимида **4в** в 10.3 мл 1,4-диоксана, нагретому до 90°C, прибавляют 1.8 мл 100%-ного гидразин-гидрата. В полученный раствор при интенсивном перемешивании порциями в течение 30 мин вносят скелетный никелевый катализатор, приготовленный из 180 мг сплава никеля с алюминием (50 масс. % Ni). Реакционную массу выдерживают при 90°C в течение 1.5 часа, после чего катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке (носитель – силикагель), используя в качестве элюента градиентную смесь PhH – EtOH. Полученный продукт массой 159 мг перекристаллизовывают из 2.0 мл этанола. Выход 112 мг (49%). *Метод 2.* К суспензии 68 мг (0.127 ммоль) нитропроизводного нафталимида **4в** в 1 мл этилового спирта прикапывают раствор 100 мг SnCl₂·2H₂O (0.442 ммоль) в 0.5 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре дистиллированной водой. При промывании осадка большая его часть растворилась с образованием прозрачного оранжевого раствора, нерастворившийся остаток представлял собой непрореагировавшее исходное соединение. Фильтрат был объединен с промывными водами и упарен. Полученный остаток был обработан 5%-ным водным раствором NaOH (при этом цвет осадка изменился с оранжевого на темно-коричневый), после чего подвергнут хроматографированию на силикагеле в системе бензол – этанол при градиентном повышении полярности элюента. В результате было выделено две фракции: фракция 1 (10 мг) и фракция 2 (14 мг). Фракция 1 представляла собой хлорзамещенный по нафталиновому ядру 4-аминонафталимид **19** (данные физико-химических методов анализа

для **19** – см. ниже), фракция 2 – целевой продукт реакции **5в** (выход 22%). Т.пл. 282 – 284°C (Метод 1); 264 – 272°C (Метод 2). Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, ДМСО- d_6 , 31°C, δ / м.д., J / Гц): 3.51 – 3.60 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.67 – 3.72 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 6.70 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.9$), 6.87 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.5$), 7.01 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.40 (уш. с, 2H, NH₂), 7.67 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.6$), 8.18 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.5$), 8.41 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.64 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д.): 52.10 (CH₂(15), CH₂(24)), 67.93 (CH₂(16), CH₂(23)), 69.12 (CH₂(19), CH₂(20)), 69.45 (CH₂(17), CH₂(22)), 70.38 (CH₂(21), CH₂(18)), 108.05 (C(1)), 108.16 (C(3)), 110.86 (C(11), C(13)), 119.49 (C(4a)), 122.40 (C(8)), 124.00 (C(6)), 124.18 (C(9)), 129.31 (C(5)), 129.56 (C(10), C(14)), 130.08 (C(8a)), 131.07 (C(7)), 133.95 (C(2)), 146.70 (C(12)), 152.65 (C(4)), 163.51 (C(8b)), 164.35 (C(8c)). ИК спектр (KBr), ν / см⁻¹: 3355, 3415, 3255 (ν_{NH_2}); 3080, 2865 (ν_{CH}), 1680, 1635 ($\nu_{\text{N-C=O}}$). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 506.23; найдено: 506.19 ([M+H]⁺), 528.22 ([M+Na]⁺) (Метод 1). Масс-спектр, m/z (I , %): 506 (19), 505 ([M]⁺) (59), 449 (29), 386 (34), 360 (46), 330 (54), 316 (100), 303 (34), 196 (36), 195 (81) (Метод 2). Найдено (%): C, 66.56; H, 6.10; N, 8.27 (Метод 1). C₂₈H₃₁N₃O₆. Вычислено (%): C, 66.53; H, 6.14; N, 8.32.

***N*-(1,3-Диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)ацетамид (4-(ацетил)амино-*N*-фенилнафталимид) (6а).** К перемешиваемой суспензии 0.90 г (3.1 ммоль) 4-амино-*N*-фенилнафталимида **5а** в 8 мл ледяной уксусной кислоты при 80°C прикапывают 4.0 мл уксусного ангидрида. Реакционную массу нагревают до кипения и кипятят в течение 1.5 часа. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, этиловым спиртом и высушивают при 80°C. Выход 0.77 г (75%). Т.пл. 318 – 320°C (лит. [257]: т.пл. 292°C с разл.). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 30°C, δ / м.д., J / Гц): 2.28 (с, 3H, CH₃), 7.31 – 7.38 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.42 – 7.48 (9м, 1H, H(12)), 7.49 – 7.56 (м, 2H, H(11), H(13)), 7.91 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.6$), 8.27 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.1$), 8.47 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.1$), 8.53 (дд, 1H, H(7), $^4J = 0.7$, $^3J = 7.3$), 8.70 (дд, 1H, H(5), $^4J = 0.7$, $^3J = 8.6$), 10.46 (уш. с, 1H, NHCO). Масс-спектр, m/z (I , %): 331 (7), 330 ([M]⁺) (32), 289 (21), 288 (100), 287 (81), 244 (6), 243 (15), 195 (13), 140 (7), 113 (6).

***N*-(2-(2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[*b*][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)ацетамид (6б).** По методике, предложенной для синтеза соединения **6а**, из 0.15 г (3.1 ммоль) 4-аминонафталимида **5б**, 1.0 мл уксусного ангидрида и 0.5 мл ледяной уксусной кислоты получено 0.12 г (выход 74%) продукта **6б**. Т.пл. 308 – 311°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 50°C, δ / м.д., J / Гц): 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.60 – 3.71 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.74 – 3.86 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 4.00 – 4.08 (м, 2H, CH₂OAr), 4.11 – 4.19 (м,

2H, CH₂OAr), 6.88 (дд, 1H, H(14), ⁴J = 2.3, ³J = 8.6), 7.00 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.3), 7.07 (д, 1H, H(13), ³J = 8.6), 7.91 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.3, ³J = 8.6), 8.33 (д, 1H, H(3), ³J = 8.3), 8.48 (д, 1H, H(2), ³J = 8.3), 8.54 (д, 1H, H(7), ³J = 7.3), 8.74 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6), 10.32 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ¹³C ЯМР (100.62 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 24.15 (CH₃CO), 68.63 (CH₂), 68.69 (CH₂), 68.80 (CH₂), 68.90 (CH₂), 69.86 (2×CH₂), 70.56 (2×CH₂), 133.37 (C(13)), 114.71 (C(10)), 118.07 (C(1)), 119.48 (C(3)), 121.52 (C(14)), 122.94 (C(8)), 124.18 (C(4a)), 126.47 (C(6)), 128.79 (C(8a)), 128.87 (C(9)), 129.35 (C(5)), 130.96 (C(7)), 131.67 (C(2)), 140.38 (C(4)), 148.33 (C(12)), 148.60 (C(11)), 163.34 (C(8b)), 163.90 (C(8c)), 169.70 (CH₃CO). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 589.13; найдено: 589.09 ([2M+Ba]²⁺). Найдено (%): C, 64.61; H, 5.27; N, 5.42. C₂₈H₂₈N₂O₈. Вычислено (%): C, 64.61; H, 5.42; N, 5.38.

***N*-(2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)ацетамид (6в).** К перемешиваемой суспензии 40 мг (0.079 ммоль) 4-аминопроизводного нафталимида **5в** в 1.0 мл безводного дихлорметана добавляют 60 мкл (0.844 ммоль) ацетилхлорида. Реакционную массу нагревают до кипения и кипятят в течение 3 часов. Спустя некоторое время после добавления ацетилхлорида оранжевый осадок аминопроизводного **5в** растворяется с образованием прозрачного раствора. По окончании выдержки реакционную массу разбавляют 1 мл этилового спирта и упаривают в вакууме. К полученному остатку прибавляют 5 мл 10%-ного водного раствора карбоната натрия (для удаления HCl), раствор переносят в делительную воронку и экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают дистиллированной водой, отгоняют дихлорметан, высушивают в вакууме, используя азеотропную отгонку воды с бензолом. Остаток массой 38 мг перекристаллизовывают из 0.5 мл этанола. Выход 33 мг (76%). Т.пл. 114 – 117°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.48 – 3.64 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.64 – 3.75 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 6.71 (д, 2H, H(11), H(13), ³J = 8.9), 7.09 (д, 2H, H(10), H(14), ³J = 8.9), 7.85 – 7.97 (м, 1H, H(6)), 8.33 (д, 1H, H(3), ³J = 8.2), 8.47 (д, 1H, H(2), ³J = 8.2), 8.52 (д, 1H, H(7), ³J = 7.3), 8.74 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6), 10.44 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ¹³C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д.): 24.09 (CH₃), 52.12 (CH₂(15), CH₂(24)), 67.91 (CH₂(16), CH₂(23)), 69.12 (CH₂(19), CH₂(20)), 69.47 (CH₂(17), CH₂(22)), 70.38 (CH₂(18), CH₂(21)), 110.93 (C(11), C(13)), 118.12 (C(1)), 119.44 (C(3)), 122.96 (C(8)), 123.54 (C(9)), 124.16 (C(4a)), 126.40 (C(6)), 128.71 (C(8a)), 129.23 (C(5)), 129.47 (C(10), C(14)), 130.88 (C(7)), 131.61 (C(2)), 140.26 (C(4)), 146.96 (C(12)), 163.51 (C(8b)), 164.07 (C(8c)), 169.62 (CH₃CO). ИК спектр (KBr), ν / см⁻¹: 3350 (ν_{NH}); 2920, 2855 (ν_{CH}); 1705, 1660 (ν_{N-C=O}); 1520 (δ_{NH}). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 548.24; найдено: 548.18 ([M+H]⁺), 570.20

([M+Na]⁺). Найдено (%): С, 65.71; Н, 6.06; N, 7.62. С₃₀Н₃₃Н₃О₇. Вычислено (%): С, 65.80; Н, 6.07; N, 7.67.

6-Метокси-2-фенил-1*H*-бензо[de]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (4-метокси-*N*-фенил-1,8-нафталимид) (7а). Смесь метанола (3.0 мл), 4-нитро-*N*-фенилнафталимида **4а** (100 мг, 0.314 ммоль) и гидроксида калия (80 мг, 1.429 ммоль) выдерживают при кипячении в течение 6 ч. Реакционную массу разбавляют 6 мл воды, избыток щелочи нейтрализуют уксусной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают на воздухе. Выход 89 мг (94%). Т.пл. 234 – 238°C (лит. [56]: 235 – 239°C). Спектр ¹Н ЯМР (300.13 МГц, ацетон-*d*₆, 21°C, δ / м. д., *J* / Гц): 4.22 (с, 3Н, ОСН₃), 7.32 – 7.42 (м, 3Н, Н(11), Н(12), Н(13)), 7.45 (д, 1Н, Н(3), ³*J* = 8.0), 7.48 – 7.56 (м, 2Н, Н(10), Н(14)), 7.85 (дд, 1Н, Н(6), ³*J* = 7.3, ³*J* = 8.6), 8.50 – 8.58 (м, 2Н, Н(5), Н(7)), 8.64 (д, 1Н, Н(2), ³*J* = 8.0).

6-Метокси-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[*b*][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (7б). Смесь метанола (1.0 мл), гидроксида калия (12 мг, 0.21 ммоль) и 4-нитропроизводного **4б** (20 мг, 0.039 ммоль) выдерживают при кипячении в токе аргона в течение 8 часов. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой, этиловым спиртом и высушивают на воздухе. Выход 17 мг (88%). Т.пл. 292 – 295°C. Спектр ¹Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.60 – 3.71 (м, 8Н, СН₂), 3.71 – 3.77 (м, 2Н, СН₂), 3.79 – 3.85 (м, 2Н, СН₂), 3.91 (уш. с, 2Н, СН₂), 4.09 – 4.19 (м, 5Н, СН₂, СН₃), 6.86 (дд, 1Н, С₆Н₃, ⁴*J* = 2.4, ³*J* = 8.6), 6.99 (д, 1Н, С₆Н₃, ⁴*J* = 2.4), 7.05 (д, 1Н, С₆Н₃, ⁴*J* = 8.6), 7.29 (уш. с, 1Н, Н(3)), 7.75 – 7.87 (м, 1Н, Н(6)), 8.35 – 8.51 (м, 2Н, Н(2), Н(7)), 8.55 (д, 1Н, Н(5), ³*J* = 8.1). Спектр ¹³С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, 23°C, δ / м.д.): 56.65 (ОСН₃), 68.25 (2×СН₂О), 68.42 (2×СН₂О), 69.47 (2×СН₂О), 70.19 (2×СН₂О), 106.20 (С(3)), 113.06 (С(13)), 114.65 (С(10)), 114.71 (С(1)), 121.52 (С(14)), 122.40 (С(4а)), 122.82 (С(8)), 126.38 (С(6)), 128.33 (С(8а)), 128.91 (С(5)), 128.93 (С(9)), 131.03 (С(7)), 133.21 (С(2)), 148.05 (С(12)), 148.30 (С(11)), 160.31 (С(4)), 163.30 (С(8б)), 163.93 (С(8с)). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 493.1 ([M]⁺) (51), 493.1 (36), 405.1 (24), 361.2 (100), 360.3 (12), 335.2 (6), 277.1 (8), 262.1 (18), 210.1 (68). Найдено (%): С, 65.63; Н, 5.57; N, 2.80. С₂₇Н₂₇NO₈. Вычислено (%): С, 65.71; Н, 5.51; N, 2.84.

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (7в). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **7б**, из 33 мг (0.062 ммоль) нитропроизводного **4в**, 17 мг (0.304 ммоль) гидроксида калия и 1.0 мл метанола получено 28 мг (выход 88%) продукта **7в**. Т.пл. 250 – 253°C. Спектр ¹Н ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 19°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.45 – 3.64 (м, 16Н, СН₂), 3.64 – 3.77 (м, 4Н, СН₂), 4.15 (с, 3Н, СН₃), 6.71 (д, 2Н, С₆Н₄, ³*J* = 7.0), 7.08 (д, 2Н, С₆Н₄,

$^3J = 7.0$), 7.37 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.2$), 7.77 – 7.92 (м, 1H, H(6)), 8.40 – 8.55 (м, 2H, H(7), H(2)), 8.59 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.0$). Спектр ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- d_6 , 13°C, δ / м.д.): 52.10 (2×CH₂O), 56.66 (OCH₃), 67.92 (2×CH₂O), 69.12 (2×CH₂O), 69.47 (2×CH₂O), 70.37 (2×CH₂O), 106.29 (C(3)), 110.92 (C(13), C(11)), 114.90 (C(1)), 122.62 (C(9)), 122.92 (C(8)), 123.66 (C(4a)), 126.45 (C(6)), 128.26 (C(8a)), 128.99 (C(5)), 129.49 (C(10), C(14)), 131.11 (C(7)), 133.28 (C(2)), 146.91 (C(12)), 160.30 (C(4)), 163.54 (C(8b)), 164.17 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 520.2 ([M]⁺) (51), 489.2 (16), 464.2 (28), 433.2 (14), 401.2 (30), 375.2 (44), 345.3 (58), 331.3 (100), 316.3 (26), 210.2 (58). Найдено (%): C, 66.87; H, 6.22; N, 5.41. C₂₉H₃₂N₂O₇. Вычислено (%): C, 66.91; H, 6.20; N, 5.38.

1-(1,2-дигидроаценафтилен-5-ил)этанон (4-ацетилаценафтен) (8). К смеси 3.12 г (23 ммоль) хлорида алюминия и 75.0 мл сухого дихлорметана, охлажденной до 0°C, прикапывают раствор 1.44 мл (20 ммоль) ацетилхлорида в 15.0 мл CH₂Cl₂ с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 5 – 7°C, затем также прикапывают раствор 3.0 г (19 ммоль) аценафтена **1** в 20.0 мл CH₂Cl₂. Реакционную массу выдерживают 2.5 часа при перемешивании при комнатной температуре, затем выливают на 50 мл льда и добавляют 6 мл концентрированной соляной кислоты для разложения комплекса хлорида алюминия с кетоном. Органический слой отделяют в делительной воронке, промывают последовательно дистиллированной водой (20 мл), 5%-ным раствором NaHCO₃ (2 раза по 20 мл) и снова водой (2 раза по 20 мл), выдерживают над слоем осушителя MgSO₄. После отгонки растворителя в вакууме водоструйного насоса получают маслообразный продукт, который подвергают очистке методом колоночной хроматографии (носитель – SiO₂, элюент – смесь петролейный эфир – этилацетат, градиентное элюирование от 0 до 10% этилацетата). Выход 1.10 г (56%). Т.пл. 68 – 70°C (лит. [237]: т.пл. 63 – 65°C). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.69 (с, 3H, CH₃), 3.39 (с, 4H, CH₂-CH₂), 7.39 – 7.45 (м, 2H, H(2), H(7)), 7.60 (дд, 1H, H(6), $^3J = 6.8$, $^3J = 8.6$), 8.25 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.4$), 8.60 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$).

6-Ацетилбензо[d,e]изохромен-1,3-дион (4-ацетилнафталевый ангидрид) (9). Смесь 2.4 г (10 ммоль) 4-ацетилаценафтена **8** и 60 мл уксусной кислоты нагревают до 90°C, в полученный раствор небольшими порциями в течение получаса прибавляют 20.7 г (69 ммоль) двуводного бихромата натрия, реакционную массу перемешивают 2 часа при 90 – 100°C, после чего охлаждают до комнатной температуры. Содержимое колбы выливают в 60 мл ледяной воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Для очистки продукт растворяют при нагревании в 60 мл раствора, содержащего 1.8 г Na₂CO₃ и 0.3 г NaOH, полученный раствор фильтруют. После охлаждения фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3 – 4. Осадок дикарбоновой кислоты отфильтро-

вывают, промывают водой и для перевода в ангидрид высушивают в вакууме при 120°C. Выход 1.3 г (45%). Т.пл. 189 – 193°C (лит. [235]: т.пл. 194 – 198°C). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.22 (с, 3H, CH₃), 8.39 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.7, ³J = 8.7), 8.80 (д, 1H, H(3), ³J = 7.7), 8.99 (д, 1H, H(2), ³J = 7.7), 9.01 (д, 1H, H(7), ³J = 7.7), 9.27 (д, 1H, H(5), ³J = 8.7). Найдено (%): C, 70.03; H, 3.38. C₁₄H₈O₄. Вычислено (%): C, 69.99; H, 3.36.

6-Ацетил-2-фенил-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (4-ацетил-*N*-фенил-1,8-нафталимид) (10a). К суспензии 4-ацетилнафталевого ангидрида **9** (200 мг, 0.833 ммоль) в 7 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 150 мкл (1.645 ммоль) анилина. Реакционную массу нагревают до кипения, выдерживают при кипячении 6 часов, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5%-ной соляной кислотой, затем 10%-ным раствором Na₂CO₃, водой и этиловым спиртом. Продукт высушивают при 80°C. Выход 211 мг (80%). Т.пл. 242 – 245°C (лит. [235]: т.пл. 242 – 243°C). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 2.57 (с, 3H, CH₃), 7.30 – 7.44 (м, 2H, H(11), H(13)), 7.50 – 7.63 (м, 3H, H(10), H(12), H(14)), 7.91 (дд, 1H, H(6), ³J = 8.6, ³J = 7.5), 8.17 (д, 1H, H(3), ³J = 7.7), 8.67 – 8.75 (м, 2H, H(2), H(7)), 9.03 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6). Найдено (%): C, 76.19; H, 4.18; N, 4.46. C₂₀H₁₃NO₃. Вычислено (%): C, 76.17; H, 4.16; N, 4.44.

2-(2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[b][1,4,7,10,13]пентаоксацикло-пентадецин-15-ил)-6-ацетил-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (10b). К суспензии 4-ацетилнафталевого ангидрида **9** (200 мг, 0.833 ммоль) в 7 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 292 мг (0.914 ммоль) солянокислой соли ариламина **176** и 728 мг ацетата натрия. Реакционную массу нагревают до кипения, выдерживают при кипячении 5 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 5 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре последовательно 5%-ной соляной кислотой и дистиллированной водой. Продукт высушивают при 80°C. Выход 209 мг (49%). Т.пл. 234 – 238°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 2.85 (с, 3H, CH₃), 3.75 – 3.85 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.89 – 4.00 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 4.11 – 4.25 (м, 4H, CH₂(15), CH₂(22)), 6.83 (с, 1H, H(10)), 6.87 (д, 1H, H(14), ³J = 8.5), 7.04 (д, 1H, H(13), ³J = 8.5), 7.90 (дд, 1H, H(6), ³J = 8.5, ³J = 7.7), 8.12 (д, 1H, H(3), ³J = 7.7), 8.68 (д, 1H, H(7), ³J = 7.7), 8.71 (д, 1H, H(2), ³J = 7.7), 9.01 (д, 1H, H(5), ³J = 8.5). Спектр ¹³C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО-*d*₆, 23°C, δ / м.д.): 31.01 (CH₃), 68.62 (CH₂), 68.73 (CH₂), 68.80 (CH₂), 68.92 (CH₂), 70.05 (CH₂), 70.17 (CH₂), 70.97 (CH₂), 71.15 (CH₂), 113.69 (C(13)), 114.87 (C(10)), 121.96 (C(14)), 123.13 (C(8)), 125.59 (C(1)), 127.99 (C(4a)), 128.33 (C(8a)), 128.44 (C(9)), 128.54 (C(6)), 128.61 (C(3)), 129.96 (C(2)), 131.03 (C(7)), 132.21 (C(5)), 140.12 (C(4)), 148.14 (C(12)),

148.18 (C(11)), 163.61 (C(8b)), 163.69 (C(8c)), 202.01 (CH₃CO). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 528.16; найдено: 528.19 ([M+Na]⁺), 1033.39 ([2M+Na]⁺). Найдено (%): С, 66.34; Н, 5.32; N, 2.83. C₂₈H₂₇NO₈. Вычислено (%): С, 64.53; Н, 5.38; N, 2.77.

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-6-ацетил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3-(2H)-дион (10в). Раствор смеси 331 мг (1.379 ммоль) 4-ацетил-нафталевого ангидрида **9** и 514 мг неочищенного *N*-(4-аминофенил)аза-15-краун-5-эфира **17в** в 4.0 мл уксусной кислоты выдерживают при кипячении в течение 5 часов. Реакционную массу охлаждают, выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой. Продукт высушивают при 80°C. Выход 305 мг (42%). Т. пл. 226 – 228°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 25°C, δ / м.д., *J* / Гц): 2.84 (с, 3H, CH₃), 3.60 – 3.73 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18),(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.77 – 3.85 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 6.73 (д, 2H, H(11), H(13), *J* = 9.0), 7.11 (д, 2H, H(10), H(14), ³*J* = 9.0), 7.86 (дд, 1H, H(6), ³*J* = 8.4, ³*J* = 7.5), 8.13 (д, 1H, H(3), ³*J* = 7.5), 8.68 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.5), 8.70 (д, 1H, H(2), ³*J* = 7.5), 8.98 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.4). Спектр ¹³C ЯМР (150.93 МГц, DMSO-*d*₆, 23°C, δ / м.д.): 31.01 (CH₃), 52.10 (CH₂(15), CH₂(24)), 68.98 (CH₂(16), CH₂(23)), 70.27 (CH₂(19), CH₂(20)), 70.48 (CH₂(17), CH₂(22)), 71.08 (CH₂(21), CH₂(18)), 111.41 (C(11), C(13)), 123.27 (C(9)), 125.86 (C(1)), 128.13 (C(4a)), 128.65 (C(6)), 129.11 (C(8a)), 129.45 (C(3)), 129.58 (C(8)), 129.92 (C(10), C(14)), 130.02 (C(2)), 131.15 (C(7)), 132.19 (C(5)), 140.51 (C(4)), 147.46 (C(12)), 163.98 (C(8b)), 164.02 (C(8c)), 201.95 (CH₃CO). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 533.23; найдено: 533.29 ([M+H]⁺). Найдено (%): С, 64.75; Н, 6.21; N, 4.95. C₃₀H₃₂N₂O₇·1.3H₂O. Вычислено (%): С, 64.81; Н, 6.27; N, 5.04.

6-Циннамоил-2-фенил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (11а). К перемешиваемой смеси, состоящей из 100 мг (0.317 ммоль) 4-ацетил-*N*-фенил-1,8-нафталимида **10а**, 42 мкл (0.412 ммоль) бензальдегида и 360 мкл этанола, прибавляют 220 мкл 10%-ного водного раствора NaOH, перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч в атмосфере аргона. Осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, высушивают на воздухе. Выход 70 мг (54%). Т.пл. 178 – 180°C (лит. [235]: т. пл. 179 – 180°C). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 23°C, δ / м.д., *J* / Гц): 7.27 – 7.64 (м, 12H, 2×Ph, C_H=C_H-Ph), 7.85 (дд, 1H, H(6), ³*J* = 8.7, ³*J* = 7.5), 7.99 (д, 1H, H(3), ³*J* = 7.5), 8.62 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.7), 8.72 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.5), 8.74 (д, 1H, H(2), ³*J* = 7.5). Найдено (%): С, 80.45; Н, 4.33; N, 3.51. C₂₇H₁₇NO₃. Вычислено (%): С, 80.38; Н, 4.25; N, 3.47.

6-Циннамоил-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (11б). По методике, предложенной для синтеза производного **11а**, из 339 мг (0.671 ммоль) 4-ацетил-*N*-арил-1,8-нафталимида **10б**, 90 мкл (0.883 ммоль) бензальдегида, 400 мкл 10%-ного водного раствора

NaOH и 2.0 мл этанола получено 183 мг (выход 46%) соединения **11б**. Т.пл. 200°C с разложением. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.58 – 3.70 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.74 – 3.86 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 3.97 – 4.10 (м, 4H, CH₂(15), CH₂(22)), 6.94 (д, 1H, H(14), $J = 8.0$), 7.06 (с, 1H, H(10)), 7.09 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.2$), 7.42 – 7.52 (м, 3H, Ph), 7.61 (с, 2H, CH=CH–Ph), 7.79 – 7.84 (м, 2H, Ph), 7.97 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.7$, $^3J = 8.5$), 8.24 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.2$), 8.54 – 8.64 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 616.19; найдено: 616.27 ([M+Na]⁺), 1209.45 ([2M+Na]⁺). Найдено (%): C, 61.08; H, 5.78; N, 1.70. C₃₅H₃₁NO₈·3.3C₂H₅ONa. Вычислено (%): C, 61.05; H, 5.85; N, 1.71.

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азацклопентадекан-13-ил)фенил)-6-циннамоил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (11в). Синтез проводился в соответствии с методикой, предложенной для соединения **11а**, исходя из 300 мг (0.564 ммоль) 4-ацетил-*N*-арил-1,8-нафталимида **10в**, 60 мкл (0.589 ммоль) бензальдегида, 440 мкл 10%-ного водного раствора NaOH и 5.0 мл этанола. Для выделения продукта реакцию массу выливают в 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой, высушивают на воздухе. Выход 73 мг (21%). Т.пл. 210 – 213°C. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 3.45 – 3.62 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.65 – 3.75 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 6.73 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.4$), 7.12 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.4$), 7.38 – 7.51 (м, 3H, Ph), 7.61 (с, 2H, CH=CH–Ph), 7.75 – 7.83 (м, 2H, Ph), 7.95 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.0$, $^3J = 7.2$), 8.21 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.7$), 8.56 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$), 8.58 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.7$), 8.58 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.0$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м. д.): 52.10, 68.98, 71.27, 71.48, 72.08, 111.96, 123.27, 123.85, 123.99, 124.29, 126.12, 127.42, 127.84, 128.03, 128.97, 129.14, 129.62, 130.72, 131.57, 132.02, 134.15, 149.25, 162.73, 163.55, 194.79. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 621.26; найдено: 621.37 ([M+H]⁺). Найдено (%): C, 55.19; H, 6.98; N, 3.37. C₃₇H₃₆N₂O₇·10.3H₂O. Вычислено (%): C, 55.10; H, 7.08; N, 3.47.

6-(1,5-Дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-2-фенил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (12а). К смеси 70 мг (0.174 ммоль) циннамоильного производного **11а** и 1.0 мл этанола прибавляют 17 мкл (0.173 ммоль) фенилгидразина и 70 мкл 10%-ного водного раствора NaOH. Реакционную массу кипятят 5 ч в атмосфере аргона, после чего охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод. Для очистки продукт промывают два раза горячим этанолом. Выход 37 мг (44%). Т.пл. 244 – 246°C (лит. [235]: т.пл. 235 – 236°C). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 23°C, δ / м.д., J / Гц): 3.42 (дд, 1H, CH₂CHPh, $^3J = 6.8$, $^2J = 16.8$), 4.13 (дд, 1H, CH₂CHPh, $^3J = 12.7$, $^2J = 16.8$), 5.44 (дд, 1H, PhCH, $^3J = 6.8$, $^3J = 12.7$),

6.87 – 6.90 (м, 1Н, Ph), 7.13 – 7.16 (м, 2Н, Ph), 7.27 – 7.58 (м, 12Н, Ph), 7.61 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 7.8$), 7.95 (дд, 1Н, Н(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 7.7$), 8.55 (д, 1Н, Н(2), $^3J = 7.8$), 8.72 (д, 1Н, Н(7), $^3J = 7.7$), 10.05 (д, 1Н, Н(5), $^3J = 8.6$). Найдено (%): С, 80.45; Н, 4.55; N, 8.47. $C_{33}H_{23}N_3O_2$. Вычислено (%): С, 80.31; Н, 4.70; N, 8.51.

2-(2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[*b*][1,4,7,10,13]пентаоксацикло-пентадецин-15-ил)-6-(1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (12б). Синтез проводился в соответствии с методикой, предложенной для производного **12а**, исходя из 168 мг (0.283 ммоль) соединения **11б**, 6.0 мл этанола, 28 мкл (0.285 ммоль) фенилгидразина и 160 мкл 10%-ного водного раствора NaOH. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры в нее добавляют 0.2 мл уксусной кислоты (для нейтрализации NaOH), после чего смесь упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на окиси алюминия с использованием в качестве элюента градиентной смеси бензол – этанол. Полученный продукт перекристаллизовывают из этанола. Выход 31 мг (16%). Т.пл. 220 – 224°C. Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 3.41 (дд, 1Н, $\underline{CH_2}CHPh$, $^3J = 6.4$, $^2J = 16.9$), 3.59 – 3.70 (м, 8Н, $CH_2(17)$, $CH_2(18)$, $CH_2(19)$, $CH_2(20)$), 3.74 – 3.86 (м, 4Н, $CH_2(16)$, $CH_2(21)$), 3.95 – 4.17 (м, 4Н, $CH_2(15)$, $CH_2(22)$), 4.25 (дд, 1Н, $\underline{CH_2}CHPh$, $^3J = 11.8$, $^2J = 16.9$), 5.68 (дд, 1Н, $Ph\overset{\underline{C}}{H}$, $^3J = 6.4$, $^3J = 11.8$), 6.85 (д, 1Н, Н(14), $^3J = 8.7$), 6.90 (д, 1Н, Н(10), $^4J = 2.6$), 7.01 – 7.10 (м, 2Н, Ph), 7.17 (м, 2Н, Ph), 7.22 – 7.43 (м, 7Н, Ph), 7.91 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 7.7$), 8.08 (дд, 1Н, Н(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.6$), 8.43 (д, 1Н, Н(2), $^3J = 7.7$), 8.57 (д, 1Н, Н(7), $^3J = 7.2$), 9.95 (д, 1Н, Н(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м. д.): 68.62, 68.73, 68.80, 68.92, 69.85, 69.87, 70.52, 70.55, 70.31, 70.83, 107.93, 113.39, 114.87, 119.49, 121.56, 122.33, 125.16, 125.98, 129.44, 130.16, 137.11, 137.94, 138.01, 138.13, 139.65, 140.01, 148.10, 148.58, 152.78, 163.31, 164.17. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 706.25; найдено: 706.34 ($[M+Na]^+$), 1389.59 ($[2M+Na]^+$). Найдено (%): С, 70.88; Н, 5.49; N, 5.58. $C_{41}H_{37}N_3O_7 \cdot 0.6H_2O$. Вычислено (%): С, 70.90; Н, 5.54; N, 6.05.

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азацклопентадекан-13-ил)фенил)-6-(1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (12в). По методике, предложенной для синтеза соединения **12а**, из 60 мг (0.097 ммоль) соединения **11в**, 2.0 мл этанола, 10 мкл (0.102 ммоль) фенилгидразина и 60 мкл 10%-ного водного раствора NaOH получено 28 мг (выход 41%) продукта **12в**. Т.пл. 223 – 226°C. Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 3.40 (дд, 1Н, $\underline{CH_2}CHPh$, $^3J = 6.8$, $^2J = 16.8$), 3.43 – 3.62 (м, 16Н, $CH_2(15)$, $CH_2(17)$, $CH_2(18)$, $CH_2(19)$, $CH_2(20)$, $CH_2(21)$, $CH_2(22)$, $CH_2(24)$), 3.65 – 3.75 (м, 4Н, $CH_2(16)$, $CH_2(23)$), 4.25 (дд, 1Н, $\underline{CH_2}CHPh$, $^3J = 12.7$, $^2J = 16.8$), 5.69 (дд, 1Н, $Ph\overset{\underline{C}}{H}$, $^3J = 6.8$, $^3J = 12.7$), 6.70 (д, 2Н, Н(11), Н(13), $^3J = 8.6$), 6.81 – 6.84 (м, 1Н, Ph), 7.10 (д, 2Н,

H(10), H(14), $^3J = 8.6$), 7.12 – 7.41 (м, 9H, Ph), 7.91 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.07 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 6.8$), 8.42 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.55 (д, 1H, H(7), $^3J = 6.8$), 9.95 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м. д.): 52.10, 68.98, 70.31, 70.83, 71.27, 71.48, 72.08, 107.93, 111.96, 119.49, 122.33, 123.27, 125.16, 125.98, 128.97, 130.16, 137.11, 137.94, 138.01, 138.13, 139.65, 140.01, 147.46, 152.78, 163.31, 164.17. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 711.32; найдено: 711.39 ([M+H]⁺). Найдено (%): С, 66.03; Н, 6.39; N, 7.11. С₄₃H₄₂N₄O₆·4H₂O. Вычислено (%): С, 65.95; Н, 6.44; N, 7.16.

5-Бром-1,2-дигидроаценафтилен (4-бромацетафтен) (13). К перемешиваемой суспензии 10.0 г (65 ммоль) аценафтена **1** в 35 мл ДМФА при комнатной температуре прикапывают раствор 11.5 г (65 ммоль) *N*-бромсукцинимид в 35 мл ДМФА. Реакционную массу выдерживают 2 часа при перемешивании при комнатной температуре, затем выливают в 750 мл воды. Образовавшийся желтый осадок продукта отфильтровывают, промывают водой на фильтре и сушат. Выход 12.4 г (82%). Т.пл. 50 – 52°C (лит. [238]: т.пл. 51 – 52°C). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, 19°C, δ / м.д., J / Гц): 3.25 – 3.42 (м, 4H, CH₂-CH₂), 7.25 (д, 1H, $^3J = 7.3$, H(2)), 7.41 (д, 1H, $^3J = 6.4$, H(7)), 7.58 – 7.68 (м, 2H, H(6), H(5)), 7.73 (д, 1H, $^3J = 7.3$, H(3)).

6-Бромбензо[d,e]изохромен-1,3-дион (4-бромнафталевый ангидрид) (14). К раствору 12.4 г (53 ммоль) 4-бромаценафтена в 125 мл ледяной уксусной кислоты при 70°C прибавляют 78.0 г (264 ммоль) Na₂Cr₂O₇·2H₂O в течение 1.5 часов, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 90°C. Затем реакционную массу выдерживают 5 часов при кипячении с обратным холодильником, охлаждают до комнатной температуры и выливают в 700 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, переносят в колбу с 500 мл 10%-ного водного раствора Na₂CO₃, кипятят 15 минут, удаляют не растворившиеся примеси горячим фильтрованием, затем охлаждают фильтрат и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3 – 4. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Выход 6.6 г (44%). Т.пл. 218 – 220°C (лит. [238]: т.пл. 218 – 220°C). Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, 20.6°C, δ / м.д., J / Гц): 8.06 (дд, 1H, $^3J = 8.5$, $^3J = 7.4$, H(6)), 8.08 (д, 1H, $^3J = 7.9$, H(3)), 8.38 (д, 1H, $^3J = 7.9$, H(2)), 8.60 – 8.67 (м, 2H, H(5), H(7)).

6-Бром-2-фенил-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (4-бром-*N*-фенил-1,8-нафталимид) (15). По методике, предложенной для синтеза **4a**, из 0.50 г (1.8 ммоль) 4-бромнафталевого ангидрида **14**, 3 мл ледяной уксусной кислоты и 0.33 мл (3.6 ммоль) анилина получено 0.51 г (выход 80%) 4-бромпроизводного **15**. Т.пл. 231 – 233°C (лит. [252]: т.пл. 239 – 240°C). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м. д., J / Гц): 7.36 – 7.43 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.43 – 7.58 (м, 3H, H(11), H(12), H(13)), 8.04 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.5$, 3J

= 8.4), 8.27 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 7.9$), 8.36 (д, 1Н, Н(2), $^3J = 7.9$), 8.56 – 8.65 (м, 2Н, Н(5), Н(7)). Масс-спектр, m/z (I , %): 353 ($[M+2]^+$) (98), 351 ($[M]^+$) (100).

2-Фенил-6-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (16). Синтез проводили в атмосфере аргона. Смесь 422 мг (1.199 ммоль) 4-бром-*N*-фенилнафталимида **15**, 788 мг (3.598 ммоль) аза-15-краун-5-эфира и 3 мл метоксиэтанола выдерживали при кипячении и перемешивании 5.5 часов. По истечении данного срока анализ методом ТСХ показал, что реакционная масса содержит значительное количество исходного арилбромида **15**. В реакционную массу было добавлено 200 мг (0.913 ммоль) аза-15-краун-5-эфира, после чего нагревание продолжали еще 3 часа. В конце выдержки содержимое колбы охладили до комнатной температуры, метоксиэтанол отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле в системе бензол – этанол, используя градиентное повышение полярности элюента (v/v от 100:1 до 30:1). Выход 220 мг (37%). Т.пл. 149 – 150°C. Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.52 – 3.67 (м, 16Н, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.68 – 3.77 (м, 4Н, CH₂(16), CH₂(23)), 7.30 – 7.38 (м, 2Н, Н(10), Н(14)), 7.41 – 7.58 (м, 4Н, Н(3), Н(11), Н(12), Н(13)), 7.79 (дд, 1Н, Н(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.5$), 8.36 (д, 1Н, Н(2), $^3J = 8.2$), 8.46 (дд, 1Н, Н(7), $^4J = 0.7$, $^3J = 7.3$), 8.81 (дд, 1Н, Н(5), $^4J = 0.7$, $^3J = 8.5$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д.): 52.76 (CH₂(15), CH₂(24)), 68.66 (CH₂(16), CH₂(23)), 69.85 (2×CH₂), 69.97 (2×CH₂), 70.42 (2×CH₂), 114.93 (C(1)), 116.59 (C(3)), 122.86 (C(8)), 125.42 (C(6)), 126.22 (C(4a)), 128.04 (C(12)), 128.81 (C(11), C(13)), 129.18 (C(10), C(14)), 130.09 (C(8a)), 130.69 (C(7)), 131.67 (C(2) или C(5)), 131.76 (C(5) или C(2)), 136.27 (C(9)), 155.41 (C(4)), 163.28 (C(8b)), 163.91 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 491.22; найдено: 491.29 ($[M+H]^+$), 513.33 ($[M+Na]^+$). Масс-спектр, m/z (I , %): 490 ($[M]^+$) (32), 357 (34), 341 (37), 316 (49), 315 (91), 314 (100), 313 (66), 301 (59), 299 (52), 288 (47), 208 (34), 196 (34). Найдено (%): С, 68.49; Н, 6.19; N, 5.68. C₂₈H₃₀N₂O₆. Вычислено (%): С, 68.56; Н, 6.16; N, 5.71.

4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)анилин (17в). К нагретому до кипения раствору 432 мг (1.333 ммоль) нитрозосоединения **23** в 6.0 мл этанола добавляют 0.7 мл 100%-ного гидразин-гидрата, после чего порциями при перемешивании вносят скелетный никелевый катализатор, приготовленный из 70 мг г сплава никеля с алюминием (50 масс. % Ni). После добавления всего катализатора реакционную массу выдерживают при кипении 1 час, катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Выход сырого продукта 396 мг. Спектр 1H ЯМР (600.22 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.19 – 3.25 (м, 4Н, 2×CH₂), 3.36 – 3.49 (м, 16Н, 8×CH₂), 4.20 (уш. с, 2Н, NH₂), 6.29 – 6.42 (м, 4Н, ArH).

2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-6-амино-5-хлор-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (19). По методу 2 восстановления нитрогруппы в соединении **4в** (см. синтез **5в**) из 68 мг **4в**, 100 мг $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.5 мл концентрированной соляной кислоты и 1 мл этанола было получено 10 мг (выход 15%) соединения **19** (фракция 1). Т.пл. 288 – 291°C. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 23°C, δ / м.д., J / Гц): 3.49 – 3.63 (м, 16H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.64 – 3.75 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 6.69 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.9$), 7.03 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.55 (уш. с, 2H, NH_2), 7.76 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.6$), 8.21 (с, 1H, H(2)), 8.44 (дд, 1H, H(7), $^4J = 0.7$, $^3J = 7.3$), 8.78 (дд, 1H, H(5), $^4J = 0.7$, $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25 °C, δ / м.д.): 52.10 ($\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$), 67.91 ($\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 69.12 ($\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 69.47 ($\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(22)$), 70.38 ($\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(21)$), 109.48 (C(1)), 110.89 (C(11), C(13)), 111.71 (C(3)), 120.29 (C(4a)), 122.74 (C(8)), 123.76 (C(9)), 125.40 (C(6)), 128.35 (C(8a)), 129.37 (C(5)), 129.48 (C(10), C(14)), 131.04 (C(7)), 132.65 (C(2)), 146.82 (C(12)), 147.51 (C(4)), 162.85 (C(8b)), 164.03 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 541 ($[\text{M}+2]^+$) (20), 539 ($[\text{M}]^+$) (55), 486 (26), 420 (29), 394 (49), 380 (37), 364 (59), 350 (100), 337 (38), 231 (28), 229 (75). Найдено (%): C, 62.34; H, 5.65; N, 7.74. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 62.28; H, 5.60; N, 7.78.

2,2'-(Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(4-метилбензолсульфонат) (бис(тозилат) триэтиленгликоля) (21). В перемешиваемую смесь 1.69 мл (12.7 ммоль) триэтиленгликоля **20**, 1.78 г гидроксида натрия, 8.4 мл тетрагидрофурана и 8.4 мл дистиллированной воды при температуре 0°C в течение 2-х часов прикапывают раствор 5.31 г (27.9 ммоль) тозилхлорида в 12.5 мл ТГФ, после чего продолжают перемешивание при 0°C еще 2 часа. Реакционную массу выливают в равный объем 10%-ной соляной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой, разбавленным раствором Na_2CO_3 и снова водой. Продукт высушивают на воздухе. Выход 4.89 г (84%). Т.пл. 79 – 81°C (лит. [263]: т.пл. 80 – 81°C). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 20°C, δ / м. д., J / Гц): 2.41 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.37 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.48 – 3.58 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2$), 4.03 – 4.14 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2$), 7.47 (д, 4H, C_6H_4 , $^3J = 8.3$), 7.78 (д, 4H, C_6H_4 , $^3J = 8.3$).

13-Фенил-1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан (N-фенилаза-15-краун-5-эфир) (22). Синтез проводят в атмосфере аргона. Используемый в качестве растворителя тетрагидрофуран абсолютизируют следующим способом: сначала ТГФ кипятят 5 – 6 часов с твердым гидроксидом натрия, перегоняют над NaOH, затем кипятят с металлическим натрием (5 – 6 часов), перегоняют над натрием. Непосредственно перед синтезом растворитель перегоняют над гидридом натрия, используемым в реакции в качестве основания. В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную обратным холодильником с

хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой (3-е горло – для подвода инертного газа), помещают 800 мл абсолютизированного ТГФ и вносят гидрид натрия, полученный в результате трехкратного промывания 1.28 г суспензии NaH в минеральном масле (массовая доля NaH 60%, количество NaH – 32.1 ммоль) тетрагидрофураном на фильтре. Суспензию гидроксида натрия в ТГФ нагревают до кипения и при интенсивном перемешивании в течение 2-х часов прикапывают раствор смеси 4.89 г (10.7 ммоль) бис(тозилата) триэтиленгликоля **21** и 1.93 г (10.7 ммоль) *N*-фенилдиэтанолamina **24** в 150 мл ТГФ, после чего продолжают перемешивание в заданных условиях в течение 17 часов. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают от выпавшего в осадок тозилата натрия, из фильтрата в вакууме отгоняют растворитель, остаток хроматографируют на колонке (носитель – SiO₂, элюент – градиентная смесь гексан – этилацетат, v/v от 10:1 до 1:1). Выход 2.38 г (75%). Т.пл. 40 – 42°C (лит. [264]: т.пл. 44 – 46°C). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆, 26°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.43 – 3.58 (м, 16H, 8×CH₂), 3.58 – 3.67 (м, 4H, 2×CH₂), 6.56 (т, 1H, Ph, ³*J* = 7.3), 6.62 (д, 2H, Ph, ³*J* = 8.4), 7.08 – 7.19 (м, 2H, Ph).

13-(4-Нитрозофенил)-1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан (*N*-(4-нитрозофенил)аза-15-краун-5-эфир) (23). К охлажденному в бане со льдом раствору 1.05 г (3.6 ммоль) *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира **22** в смеси 1.0 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и 2.7 мл воды при перемешивании в течение часа прикапывают раствор 0.27 г (3.9 ммоль) нитрита натрия в 0.8 мл воды, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 0 – 5°C. При этом реакционная масса приобретает темно-оранжевый оттенок. После того, как прибавлен весь раствор NaNO₂, продолжают перемешивание при заданной температуре еще 1 час. Далее, для выделения свободного основания нитрозосоединения в реакционную массу добавляют раствор 0.5 г карбоната натрия в 6 мл воды при энергичном перемешивании. Выпавший зеленый осадок экстрагируют хлористым метилом, экстракт промывают водой, отгоняют растворитель, остаток высушивают в вакууме, используя азеотропную отгонку воды с бензолом. Полученный продукт перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 0.92 г (80%). Т.пл. 126 – 127°C. Спектр ¹H ЯМР (600.22 МГц, CDCl₃, –41°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.57 – 3.88 (м, 20H, 10×CH₂), 6.50 (дд, 1H, H(6), ⁴*J* = 1.9, ³*J* = 9.5), 6.70 (дд, 1H, H(5), ⁴*J* = 2.1, ³*J* = 9.5), 6.81 (дд, 1H, H(2), ⁴*J* = 1.9, ³*J* = 8.9), 8.89 (дд, 1H, H(3), ⁴*J* = 2.1, ³*J* = 8.9). Спектр ¹H ЯМР (600.22 МГц, CDCl₃, 40°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.60 (уш. с, 4H, CH₂(11), CH₂(12)), 3.65 (уш. с, 8H, CH₂(9), CH₂(10), CH₂(13), CH₂(14)), 3.70 – 3.75 (м, 4H, 2×CH₂), 3.78 – 3.84 (м, 4H, 2×CH₂), 6.70 (д, 2H, H(2), H(6), ³*J* = 7.5), 7.79 (уш. с, 2H, H(3), H(5)). Спектр ¹³C ЯМР (150.93 МГц, CDCl₃, –40°C, δ / м.д.): 53.59 (2×CH₂), 66.96 (CH₂), 67.28 (CH₂), 69.25 (2×CH₂), 69.86 (2×CH₂), 71.04 (2×CH₂), 109.92

(C(2)), 110.38 (C(5)), 110.63 (C(6)), 141.71 (C(3)), 153.59 (C(1)), 162.57 (C(4)). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CDCl_3 , 22°C, δ / м.д.): 53.39 (2 \times CH₂), 68.02 (2 \times CH₂), 69.91 (2 \times CH₂), 70.35 (2 \times CH₂), 71.21 (2 \times CH₂), 110.42 (C(2), C(3), C(5), C(6)), 153.76 (C(1)), 162.98 (C(4)). ИК спектр (KBr), ν / см⁻¹: 2870 (ν_{CH}); 1520 ($\nu_{\text{N=O}}$). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 325.18; найдено: 325.21 ([M+H]⁺), 347.09 ([M+Na]⁺).

6-Нитро-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,10,7,13]триоксидитиациклопентадецин-15-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (25a). *Метод 1.* По методике, предложенной для синтеза **4a**, из 85 мг (0.350 ммоль) 4-нитронафталяевого ангидрида **3**, 110 мг ариламина **30a** (получен непосредственно перед синтезом, введен в реакцию без предварительной очистки) и 2.0 мл 80%-ной уксусной кислоты получено 159 мг 4-нитропроизводного **25a**. Промывка осадка, отфильтрованного из реакционной массы горячим 10%-ным раствором Na_2CO_3 (как это имело место в синтезе соединения **4a**) не осуществлялась. Для очистки полученный продукт хроматографировали на окиси алюминия, используя в качестве элюента градиентную смесь бензол – этанол. Выход 134 мг (71%). *Метод 2.* К перемешиваемой смеси дихлорпроизводного **37** (143 мг, 0.310 ммоль), карбоната цезия (358 мг, 1.098 ммоль) и ацетонитрила (30 мл) по каплям был добавлен раствор 46 мг дитиола **38** (0.333 ммоль) в 30 мл ацетонитрила. Реакционную массу нагрели до кипения, выдерживали при кипячении в течении 78 часов, после чего упарили в вакууме. К остатку было добавлено 150 мл воды. Из полученной смеси продукт экстрагировали хлороформом. Органические вытяжки промывали водой, затем упаривали в вакууме. Остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентную смесь бензол – этанол в качестве элюента. Выход 30 мг (18%). Т.пл. 228 – 230°C (Метод 1). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 23°C, δ / м.д., J / Гц): 2.85 – 3.11 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(20), CH₂(21)), 3.68 – 3.78 (м, 4H, CH₂(18), CH₂(19)), 4.08 – 4.17 (м, 2H, CH₂OAr), 4.22 – 4.30 (м, 2H, CH₂OAr), 6.95 (дд, 1H, H(14), $^4J = 2.2$, $^3J = 8.6$), 7.08 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.2$), 7.11 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.6$), 8.13 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.4$, $^3J = 8.6$), 8.58 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.0$), 8.62 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.0$), 8.64 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.4$), 8.76 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.62 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 27 °C, δ / м.д.): 30.28 (CH₂S), 30.40 (CH₂S), 30.74 (2 \times CH₂S), 70.65 (CH₂O), 70.69 (CH₂O), 70.98 (2 \times CH₂O), 112.96 (C(13)), 114.04 (C(10)), 121.51 (C(14)), 122.85 (C(4a)), 123.38 (C(8)), 124.31 (C(3)), 127.27 (C(1)), 128.44 (C(9)), 128.71 (C(8a)), 128.86 (C(5)), 129.62 (C(2)), 130.17 (C(6)), 131.72 (C(7)), 148.08 (C(12)), 148.21 (C(11)), 149.23 (C(4)), 162.53 (C(8b)), 163.33 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z (I , %): 647.01 ([M+Ag]⁺) (92), 649.00 ([M+Ag+2]⁺) (100); найдено: 647.02 ([M+Ag]⁺) (88), 648.94 ([M+Ag+2]⁺) (100) (Метод 1). Найдено (%): C, 57.79; H, 4.46; N, 5.14; S, 11.62 (Метод 1). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$. Вычислено (%): C, 57.76; H, 4.47; N, 5.18; S, 11.86.

2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)фенил)-6-нитро-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (256). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **4а**, из 298 мг (1.226 ммоль) 4-нитронафталяного ангидрида **3**, 600 мг ариламина **30б** (получен непосредственно перед синтезом, введен в реакцию без предварительной очистки) и 4.0 мл 80%-ной водной уксусной кислоты получено 528 мг (выход 76%) 4-нитропроизводного **25б**. Промывка осадка, отфильтрованного из реакционной массы горячим 10%-ным раствором Na₂CO₃ и 5%-ным раствором HCl (как это имело место в синтезе соединения **4а**) не осуществлялась. Т.пл. 259 – 262°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 24°C, δ / м.д., J / Гц): 2.72 – 2.93 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(22), CH₂(23)), 3.56 – 3.77 (м, 12H, CH₂(15), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(24)), 6.71 (д, 1H, H(11), H(13), ³J = 8.9), 7.15 (д, 1H, H(10), H(14), ³J = 8.9), 8.12 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.3, ³J = 6.8), 8.58 (д, 1H, H(3), ³J = 8.1), 8.60 (д, 1H, H(2), ³J = 8.1), 8.63 (д, 1H, H(7), ³J = 7.3), 8.75 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6). Спектр ¹³C ЯМР (100.62 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 29.01 (2×CH₂S), 30.58 (2×CH₂S), 51.36 (2×CH₂N), 70.04 (2×CH₂O), 73.01 (2×CH₂O), 111.30 (C(11), C(13)), 122.84 (C(4a)), 123.42 (C(9) или C(8)), 123.47 (C(8) или C(9)), 124.29 (C(3)), 127.40 (C(1)), 128.71 (C(5), C(8a)), 129.57 (C(2), C(10), C(14)), 130.14 (C(6)), 131.69 (C(7)), 146.53 (C(12)), 149.15 (C(4)), 162.73 (C(8b)), 163.53 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 568.16; найдено: 568.04 ([M+H]⁺), 590.06 ([M+Na]⁺). Найдено (%): C, 59.32; H, 5.19; N, 7.39. C₂₈H₂₉N₃O₆S₂. Вычислено (%): C, 59.24; H, 5.15; N, 7.40.

6-Амино-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,10,7,13]триоксидитиациклопентадецин-15-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (26а). В соответствии с методикой, предложенной для восстановления нитрогруппы в соединении **4в** (см. синтез **5в**, метод 1), из 150 мг (0.278 ммоль) 4-нитропроизводного нафталимида **25а**, 4.0 мл ДМФА (использовался в качестве растворителя вместо 1,4-диоксана), 1.2 мл 100%-ного гидразин-гидрата и скелетного никелевого катализатора, приготовленного из 120 мг сплава Ni–Al с массовой долей никеля 50%, получено 23 мг (выход 16%) продукта **26а**. Т.пл. 249 – 250°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 19°C, δ / м.д., J / Гц): 2.85 – 3.10 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(20), CH₂(21)), 3.67 – 3.79 (м, 4H, CH₂(18), CH₂(19)), 4.07 – 4.17 (м, 2H, CH₂OAr), 4.19 – 4.29 (м, 2H, CH₂OAr), 6.82 (дд, 1H, H(14), ⁴J = 2.2, ³J = 8.6), 6.86 (д, 1H, H(3), ³J = 8.4), 6.95 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.2), 7.05 (д, 1H, H(13), ³J = 8.6), 7.49 (уш. с, 2H, NH₂), 7.63 – 7.72 (м, 1H, H(6)), 8.18 (д, 1H, H(2), ³J = 8.4), 8.42 (д, 1H, H(7), ³J = 7.3), 8.65 (д, 1H, H(5), ³J = 8.5). Спектр ¹³C ЯМР (100.62 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 30.31 (CH₂S), 30.40 (CH₂S), 30.72 (2×CH₂S), 70.66 (CH₂O), 70.69 (CH₂O), 70.94 (CH₂O), 70.98 (CH₂O), 107.92 (C(1)), 108.20 (C(3)), 112.95 (C(13)), 114.48 (C(10)), 119.48 (C(4a)), 121.67 (C(14)), 122.33 (C(8)), 124.03 (C(6)), 129.43 (C(9)), 129.66 (C(5)), 130.17 (C(8a)), 131.10 (C(7)), 133.99 (C(2)), 147.64

(C(12)), 148.16 (C(11)), 152.76 (C(4)), 163.29 (C(8b)), 164.15 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z (I , %): 617.03 ($[M+Ag]^+$) (92), 619.02 ($[M+Ag+2]^+$) (100); найдено: 617.08 ($[M+Ag]^+$) (92), 618.97 ($[M+Ag+2]^+$) (100). Найдено (%): С, 61.32; Н, 5.18; N, 5.45. $C_{26}H_{26}N_2O_5S_2$. Вычислено (%): С, 61.16; Н, 5.13; N, 5.49.

2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)фенил)-6-амино-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (26б). В соответствии с методикой, предложенной для восстановления нитрогруппы в соединении **4в** (см. синтез **5в**, метод 1), из 200 мг (0.353 ммоль) 4-нитропроизводного нафталимида **25б**, 13.0 мл 1,4-диоксана, 1.5 мл 100%-ного гидразин-гидрата и скелетного никелевого катализатора, приготовленного из 150 мг сплава Ni–Al с массовой долей никеля 50%, получено 69 мг (выход 37%) продукта **26а**. Т.пл. 279°C с разл. Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 24°C, δ / м.д., J / Гц): 2.68 – 2.94 (м, 8H, $CH_2(16)$, $CH_2(17)$, $CH_2(22)$, $CH_2(23)$), 3.52 – 3.79 (м, 12H, $CH_2(15)$, $CH_2(18)$, $CH_2(19)$, $CH_2(20)$, $CH_2(21)$, $CH_2(24)$), 6.67 (д, 1H, H(11), H(13), $^3J = 8.7$), 6.86 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.04 (д, 1H, H(10), H(14), $^3J = 8.7$), 7.44 (уш. с, 2H, NH_2), 7.61 – 7.72 (м, 1H, H(6)), 8.18 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.41 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.64 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д.): 29.03 ($2 \times CH_2S$), 30.56 ($2 \times CH_2S$), 51.38 ($2 \times CH_2N$), 70.05 ($2 \times CH_2O$), 73.04 ($2 \times CH_2O$), 108.02 (C(1)), 108.18 (C(3)), 111.24 (C(11), C(13)), 119.49 (C(4a)), 122.39 (C(8)), 124.02 (C(6)), 124.62 (C(9)), 129.36 (C(5)), 129.81 (C(10), C(14)), 130.09 (C(8a)), 131.10 (C(7)), 133.99 (C(2)), 146.09 (C(12)), 152.69 (C(4)), 163.51 (C(8b)), 164.36 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 538.18; найдено: 538.08 ($[M+H]^+$), 560.09 ($[M+Na]^+$). Найдено (%): С, 62.61; Н, 5.83; N, 7.76. $C_{28}H_{31}N_3O_4S_2$. Вычислено (%): С, 62.54; Н, 5.81; N, 7.81.

N-(2-(2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[b][1,4,10,7,13]триоксадитиацклопентадецин-15-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)ацетамид (27а). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **6а**, из 25 мг (0.049 ммоль) 4-аминопроизводного **26а**, 0.5 мл ледяной уксусной кислоты и 0.2 мл уксусного ангидрида получено 22 мг (выход 81%) продукта **27а**. Т.пл. 264 – 267°C. Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 19°C, δ / м. д., J / Гц): 2.30 (с, 3H, CH_3), 2.84 – 3.11 (м, 8H, $CH_2(16)$, $CH_2(17)$, $CH_2(20)$, $CH_2(21)$), 3.65 – 3.81 (м, 4H, $CH_2(18)$, $CH_2(19)$), 4.06 – 4.18 (м, 2H, CH_2OAr), 4.19 – 4.31 (м, 2H, CH_2OAr), 6.91 (дд, 1H, H(14), $^4J = 1.8$, $^3J = 8.6$), 7.05 (д, 1H, H(10), $^4J = 1.8$), 7.08 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.6$), 7.86 – 7.98 (м, 1H, H(6)), 8.34 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.2$), 8.48 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.2$), 8.53 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.75 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$), 10.46 (уш. с, 1H, $NHCO$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 22°C, δ / м. д.): 24.11 ($\underline{C}H_3CO$), 30.30 (CH_2S), 30.40 (CH_2S), 30.72 (CH_2S), 30.74 (CH_2S), 70.64 (CH_2O), 70.69 (CH_2O), 70.95 (CH_2O), 70.97 (CH_2O), 112.98 (C(13)), 114.34 (C(10)), 118.04 (C(1)), 119.44 (C(3)), 121.63 (C(14)), 122.90 (C(8)), 124.16 (C(4a)), 126.42 (C(6)), 128.77 (C(8a)), 129.02 (C(9)), 129.33 (C(5)), 130.90 (C(7)), 131.64

(C(2)), 140.36 (C(4)), 147.87 (C(12)), 148.19 (C(11)), 163.31 (C(8b)), 163.87 (C(8c)), 169.95 (CH₃CO). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z (I , %): 659.04 ([M+Ag]⁺) (92), 661.03 ([M+Ag+2]⁺) (100); найдено: 659.11 ([M+Ag]⁺) (84), 661.00 ([M+Ag+2]⁺) (100). Найдено (%): C, 60.90; H, 5.14; N, 5.03. C₂₈H₂₈N₂O₆S₂. Вычислено (%): C, 60.85; H, 5.11; N, 5.07.

***N*-(2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азацклопентадекан-10-ил)фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)ацетамид (276).** *Метод 1.* К перемешиваемой при комнатной температуре суспензии 30 мг (0.056 ммоль) 4-аминопроизводного **266** в 0.4 мл безводного пиридина прибавляют 0.1 мл раствора ацетилхлорида в ДМФА, полученного смешением 1 мл ДМФА и 0.1 мл AcCl. Через некоторое время после прибавления ацетилхлорида осадок аминопроизводного растворяется с образованием прозрачного раствора. Перемешивание при комнатной температуре продолжают в течение 2 часов. По окончании выдержки реакционную массу разбавляют 1.0 мл этанола и оставляют на несколько часов в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают и подвергают очистке методом колоночной хроматографии (носитель – SiO₂; элюент – градиентная смесь PhH – EtOH, v/v от 100:1 до 30:1). Выход 19 мг (выход 60%). *Метод 2.* Смесь бромпроизводного **29** (35 мг, 0.058 ммоль), ацетамида (4 мг, 0.068 ммоль), Cs₂CO₃ 27 мг (0.083 ммоль), палладиевого катализатора КсантФос-Pd-G3 (1 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) нагревали при 90°C в течение 10 часов в атмосфере аргона. По завершении выдержки в реакционную массу было добавлено 5 мл воды, образовавшийся осадок был отфильтрован, промыт водой и перекристаллизован из этанола. Выход 12 мг (35%). Т.пл. 244 – 246°C (Метод 1); 252 – 253°C (Метод 2). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.68 – 2.94 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(22), CH₂(23)), 3.54 – 3.78 (м, 12H, CH₂(15), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(24)), 6.69 (д, 1H, H(11), H(13), ³ J = 8.7), 7.11 (д, 2H, H(10), H(14), ³ J = 8.7), 7.85 – 7.96 (м, 1H, H(6)), 8.32 (д, 1H, H(3), ³ J = 8.3), 8.47 (д, 1H, H(2), ³ J = 8.3), 8.52 (д, 1H, H(7), ³ J = 7.3), 8.74 (д, 1H, H(5), ³ J = 8.5), 10.43 (уш. с, 1H. NHCO). Спектр ¹³C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д.): 24.11 (CH₃CO), 29.03 (2×CH₂S), 30.58 (2×CH₂S), 51.38 (2×CH₂N), 70.05 (2×CH₂O), 73.01 (2×CH₂O), 111.28 (C(11), C(13)), 118.12 (C(1)), 119.45 (C(3)), 122.96 (C(8)), 123.98 (C(9)), 124.17 (C(4a)), 126.42 (C(6)), 128.73 (C(8a)), 129.26 (C(5)), 129.72 (C(10), C(14)), 130.90 (C(7)), 131.63 (C(2)), 140.29 (C(4)), 146.34 (C(12)), 163.52 (C(8b)), 164.08 (C(8c)), 169.64 (CH₃CO). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 580.19; найдено: 580.13 ([M+H]⁺) (Метод 1). Найдено (%): C, 62.21; H, 5.78; N, 7.16. C₃₀H₃₃N₃O₅S₂. Вычислено (%): C, 62.15; H, 5.74; N, 7.25 (Метод 1).

6-Метокси-2-(4-(1,4-диокса-7,13-дитиа-10-азацклопентадекан-10-ил)фенил)-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (28a). К раствору 100 мг (1.852 ммоль) метилата натрия в 7.0 мл метанола добавляют при перемешивании 100 мг (0.185 ммоль) 4-нитро-

производного **25a**. Реакционную массу выдерживают при кипячении в течение 30 часов и охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой и этиловым спиртом. Выход 87 мг (90%). Т.пл. 227 – 230°C. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.87 – 3.09 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(20), CH₂(21)), 3.70 – 3.75 (м, 4H, CH₂(18), CH₂(19)), 4.11 – 4.15 (м, 2H, CH₂(22)), 4.19 (с, 3H, OCH₃), 4.24 – 4.28 (м, 2H, CH₂(15)), 6.89 (д, 1H, H(14), $^3J = 8.6$), 7.03 (с, 1H, H(10)), 7.07 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.6$), 7.35 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.4$), 7.85 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.7$, $^3J = 8.4$), 8.44 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.4$), 8.48 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.7$), 8.57 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.4$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д.): 30.31 (CH₂S), 30.40 (CH₂S), 30.72 (2×CH₂S), 55.66 (OCH₃), 70.69 (2×CH₂O), 70.94 (2×CH₂O), 106.92 (C(3)), 113.85 (C(13)), 114.98 (C(10)), 115.23 (C(1)), 122.07 (C(14)), 122.99 (C(4a)), 123.33 (C(8)), 127.03 (C(6)), 129.42 (C(5)), 129.97 (C(9)), 130.17 (C(8a)), 131.95 (C(7)), 133.99 (C(2)), 147.64 (C(12)), 148.16 (C(11)), 160.02 (C(4)), 163.29 (C(8b)), 164.15 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 632.03 ([M+Ag]⁺), 634.00 ([M+Ag+2]⁺); найдено: 632.07 ([M+Ag]⁺), 633.97 ([M+Ag+2]⁺). Найдено (%): C, 61.73; H, 5.21; N, 2.69. C₂₇H₂₇NO₆S₂. Вычислено (%): C, 61.69; H, 5.18; N, 2.66.

6-Метокси-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,10,7,13]триоксидитиациклопентадецин-15-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (286). Смесь гидроксида калия (85 мг, 1.518 ммоль), 4-нитропроизводного **25b** (100 мг, 0.176 ммоль) и метанола (3.0 мл) выдерживали при кипячении в течение 20 часов в токе аргона. В охлажденную до комнатной температуры реакционную массу добавляют 86 мкл ледяной уксусной кислоты (для нейтрализации избытка KOH), растворитель упаривают в вакууме. К полученному остатку было добавлено 2 мл воды. Образовавшийся осадок был отфильтрован, промыт на фильтре дистиллированной водой, после чего высушен на воздухе. Для очистки продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиентную смесь петролейный эфир – этилацетат. Выход 81 мг (84%). Т.пл. 233 – 235°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 2.70 – 2.93 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(22), CH₂(23)), 3.53 – 3.78 (м, 12H, CH₂(15), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(24)), 4.15 (с, 3H, OMe), 6.68 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.9$), 7.10 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.36 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.79 – 7.90 (м, 1H, H(6)), 8.47 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.50 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.0$), 8.59 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$). Спектр ^{13}C NMR (125.76 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ / м.д.): 29.07 (2×CH₂S), 30.62 (2×CH₂S), 51.42 (2×CH₂N), 56.72 (OCH₃), 70.08 (2×CH₂O), 73.04 (2×CH₂O), 106.35 (C(3)), 111.32 (C(11), C(13)), 114.91 (C(1)), 122.63 (C(4a)), 122.96 (C(8)), 124.13 (C(9)), 126.52 (C(6)), 129.04 (C(5)), 129.78 (C(10), C(14)), 131.19 (C(8a)), 133.39 (C(7)), 136.70 (C(2)), 146.34 (C(12)), 160.39 (C(4)), 163.60 (C(8b)), 164.23 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено,

m/z : 661.09; найдено: 661.13 ($[M+Ag]^+$). Найдено (%): С, 62.94; Н, 5.79; N, 5.09. $C_{29}H_{32}N_2O_5S_2$. Вычислено (%): С, 63.02; Н, 5.84; N, 5.07.

***N*-2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)фенил)-6-бром-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (296)**. К суспензии 150 мг (0.542 ммоль) 4-бром-нафталевого ангидрида **14** в 3 мл 80%-ной водной уксусной кислоты прибавляют 65 мг (приблизительно 0.19 ммоль) ариламина **306** (получен непосредственно перед синтезом, введен в реакцию без предварительной очистки). Реакционную массу нагревают до кипения, выдерживают при кипячении 10 часов, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок 4-бромпроизводного *N*-арилнафталимида **296** отфильтровывают, промывают водой и этиловым спиртом. Осадок подвергают очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюирования смесью PhH – MeOH. Выход продукта 75 мг (66%). Т.пл. 237 – 238°C. Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, DMSO- d_6 , 26°C, δ / м.д., J / Гц): 2.71 – 2.80 (м, 4H, CH₂(17), CH₂(22)), 2.82 – 2.91 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 3.55 – 3.67 (м, 8H, CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21)), 3.69 – 3.75 (м, 4H, CH₂(15), CH₂(24)), 6.7 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.8$), 7.13 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.8$), 7.99 – 8.07 (м, 1H, H(6)), 8.25 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.8$), 8.34 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.8$), 8.55 – 8.63 (м, 2H, H(5), H(7)). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, DMSO- d_6 , 22°C, δ / м.д.): 24.11 (CH₃CO), 29.03 (2×CH₂S), 30.58 (2×CH₂S), 51.38 (2×CH₂N), 70.05 (2×CH₂O), 73.01 (2×CH₂O), 111.83 (C(11), C(13)), 123.06 (C(1)), 123.8 (C(8)), 129.23 (C(6)), 129.33 (C(4)), 129.66 (C(8a)), 130.4 (C(4a)), 130.18 (C(10), C(14)), 131.47 (C(2)), 131.86 (C(3)), 132.08 (C(7)), 133.24 (C(5)), 136.25 (C(9)), 163.73 (C(8b)), 163.79 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 602 (13) ($[M+2]^+$), 600 (17) ($[M]^+$), 439 (60), 426 (19), 407(26), 395 (31), 393 (44), 380 (49), 379 (84), 204 (100). Найдено (%): С, 55.97; Н, 5.07; N, 4.79. $C_{28}H_{29}BrN_2O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено (%): С, 55.81; Н, 5.02; N, 4.66.

2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[*b*][1,4,10,7,13]триоксадитиациклопентадецин-15-амин (30a). В соответствии с методикой, предложенной для восстановления **23** (см. синтез **17в**), из 53 мг (0.153 ммоль) нитросоединения **35**, 1.0 мл этанола, 100 мкл 100%-ного гидразин-гидрата и скелетного никелевого катализатора, приготовленного из 10 мг сплава никеля с алюминием (50% масс. % Ni), получено 43 мг сырого продукта. Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 2.90 (т, 2H, CH₂S, $^3J = 6.1$), 2.96 (т, 2H, CH₂S, $^3J = 6.6$), 3.04 – 3.08 (м, 4H, 2×CH₂S), 3.78 – 3.83 (м, 4H, 2×CH₂O), 4.14 – 4.17 (м, 2H, CH₂OAr), 4.20 – 4.24 (м, 2H, CH₂OAr), 6.25 (дд, 1H, ArH, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.4$), 6.30 (д, 1H, ArH, $^4J = 2.4$), 6.74 (д, 1H, ArH, $^3J = 8.5$).

4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)анилин (*N*-(4-аминофенил)азадитиа-15-краун-5-эфир) (30б). В соответствии с методикой, предложенной для восстановления **23** (см. синтез **17в**), из 700 мг (1.966 ммоль) нитрозосоединения **41**, 1.0 мл

100%-ного гидразин-гидрата, 100 мг сплава никеля с алюминием (50 масс. % Ni), и 13 мл этилового спирта было получено 600 мг неочищенного продукта **306**. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , 20°C , δ / м.д., J / Гц): 2.70 – 2.79 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{S}$), 2.81 – 2.91 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{S}$), 3.45 – 3.56 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.63 (с, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.75 – 3.83 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 6.55 (д, 2H, ArH, $^3J = 8.9$), 6.64 (д, 2H, ArH, $^3J = 8.9$).

2,2'-(1,2-Фениленбис(окси))диэтанол (32). К раствору пирокатехина **31** (10.0 г, 0.091 моль) в этаноле (30 мл) добавляли KOH (17.8 г, 0.318 моль) и бензо-18-краун-6-эфир (66 мг, 0.212 ммоль). Смесь нагревали до кипения и добавляли по каплям раствор 2-хлорэтанола (22.0 г, 0.273 моль) в этаноле (15 мл). Реакционную смесь кипятили 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок. Фильтрат упаривали, остаток перекристаллизовывали из бензола. Выход 9.7 г (54%). Т.пл. $83 - 86^\circ\text{C}$ (лит. [277]: $78 - 80^\circ\text{C}$). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.93 (т, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{OH}$, $^3J = 4.3$), 4.12 (т, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $^3J = 4.3$), 6.95 (с, 4H, ArH).

1,2-Бис(2-хлорэтокси)бензол (33). К раствору диола **32** (20.0 г, 0.101 моль) и пиридина (8.1 мл, 0.101 моль) в хлороформе (60 мл) на ледяной бане добавляли раствор SOCl_2 (15.4 мл, 0.212 моль) в хлороформе (40 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь кипятили 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли равный объем 3%-ной соляной кислоты. Органический слой отделяли и промывали 5%-ным раствором Na_2CO_3 , водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Продукт экстрагировали из остатка кипящим гексаном. Получено 12.1 г (выход 51%) продукта **33** в виде желтого порошка. Т.пл. $51 - 53^\circ\text{C}$ (лит. [278]: т.пл. $50 - 52^\circ\text{C}$). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.82 (т, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{Cl}$, $^3J = 6.0$), 4.27 (т, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$, $^3J = 6.0$), 6.95 (с, 4H, ArH).

3,4-Бис-(2-хлорэтокси)нитробензол (34). К раствору 3.7 г (0.016 моль) 1,2-бис(2-хлорэтокси)бензола **33** в 40 мл хлороформа при перемешивании добавляли по каплям смесь 10 мл азотной кислоты (пл. 1.41 г/мл) и 35 мл ледяной уксусной кислоты в течение 30 мин. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 30 часов, после чего нейтрализовывали добавлением 15%-ного водного раствора Na_2CO_3 . Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получено 3.6 г продукта **34** в виде желтого порошка. Выход 80%. Т.пл. $84 - 85^\circ\text{C}$ (лит. [279]: $82 - 84^\circ\text{C}$). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.87 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.36 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 6.96 (д, 1H, ArH, $^3J = 9.0$), 7.80 (д, 1H, ArH, $^4J = 2.7$), 7.93 (дд, 1H, ArH, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.7$).

15-Нитро-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,10,7,13]триоксадитиациклопентадецин (35). К перемешиваемой смеси 358 мг Cs_2CO_3 (1.098 ммоль), 84 мг дихлорида

34 (0.300 ммоль) и 30 мл ацетонитрила прикапывают раствор 46 мг дитиола **38** (0.333 ммоль) в 30 мл MeCN. Реакционную массу нагревают до кипения, выдерживают при кипячении в течение 78 часов, после чего охлаждают до комнатной температуры и упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 150 мл воды. Полученную смесь экстрагируют хлороформом, органический слой отделяют, упаривают в вакууме. Остаток подвергают очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь бензол – этилацетат (v/v = 5:1). Выход 61 мг (59%). Т.пл. 128 – 130°C (лит. [280]: т.пл. 129 – 131°C). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 2.97 – 3.01 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{S}$), 3.03 – 3.07 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{S}$), 3.80 – 3.85 (м, 2H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.24 – 4.28 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{OAr}$), 6.82 (д, 1H, ArH, $^3J = 8.7$), 7.69 (д, 1H, ArH, $^4J = 2.3$), 7.82 (дд, 1H, ArH, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.3$).

3,4-Бис(2-хлорэтокси)анилин (36). В соответствии с методикой, предложенной для восстановления **23** (см. синтез **17в**), из 200 мг (0.153 ммоль) нитросоединения **35**, 4.5 мл этанола, 450 мкл 100%-ного гидразин-гидрата и скелетного никелевого катализатора, приготовленного из 45 мг сплава никеля с алюминием (50% масс. % Ni), получено 170 мг сырого продукта **36**. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.79 – 3.83 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.28 – 4.32 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 6.24 (дд, 1H, ArH, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.4$), 6.29 (д, 1H, ArH, $^4J = 2.4$), 6.81 (д, 1H, ArH, $^3J = 8.5$).

2-(3,4-Бис(2-хлорэтокси)фенил)-6-нитро-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (37). Получен по методике, предложенной для синтеза **4а**, из 85 мг (0.350 ммоль) 4-нитронафталяного ангидрида **3**, 88 мг ариламина **36** (получен непосредственно перед синтезом, введен в реакцию без предварительной очистки) и 2.0 мл ледяной уксусной кислоты. Для очистки выделенный из реакционной массы продукт хроматографировали на колонке с окисью алюминия, используя в качестве элюента градиентную смесь бензол – этанол. Выход 120 мг (73%). Т.пл. 205 – 207°C (из AcOH). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.76 – 3.78 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.23 – 4.32 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 6.82 (с, 1H, H(10)), 6.86 (д, 1H, H(14), $^3J = 8.4$), 7.07 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.4$), 7.97 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.6$, $^3J = 8.6$), 8.37 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.1$), 8.66 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.1$), 8.70 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.6$), 8.81 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ / м.д.): 42.11 ($2\times\text{CH}_2\text{Cl}$), 70.16 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 115.58 (C(13)), 115.66 (C(10)), 121.99 (C(14)), 122.80 (C(4a)), 123.56 (C(8)), 123.67 (C(3)), 126.75 (C(1)), 129.15 (C(9), C(8a)), 129.47 (C(5)), 129.79 (C(2), C(6)), 132.66 (C(7)), 148.40 (C(12)), 148.52 (C(11)), 149.63 (C(4)), 162.46 (C(8b)), 163.26 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z (I , %): 474.04 ($[\text{M}]^+$) (100), 476.04 ($[\text{M}+2]^+$) (65); найдено: 474.10 ($[\text{M}]^+$) (100), 476.09 ($[\text{M}+2]^+$) (62). Найдено (%): C, 55.56; H, 3.41; N, 14.90. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 55.60; H, 3.39; N, 14.94.

***N,N*-Бис(2-хлорэтил)анилин (39).** *N*-фенилдиэтаноламин **20** (20.0 г, 0.110 ммоль) добавляли порциями при перемешивании к хлорокиси фосфора (28.0 мл, 0.300 моль) при 5°C. Реакционную массу нагрели до 100°C и выдерживали при указанной температуре в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавили 60 мл бензола. Бензольный раствор был вылит на 100 г льда. Органический слой отделили, водную фазу проэкстрагировали бензолом. Объединенные органические вытяжки высушивали над безводным Na₂SO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 18.6 г (77%). Т.пл. 44 – 45°C (лит. [281]: т.пл. 41 – 45°C). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 19°C, δ / м.д., J / Гц): 3.71 (с, 8H, 4×CH₂), 6.63 – 7.15 (м, 3H, ArH), 7.15 – 7.26 (м, 2H, ArH).

10-Фенил-1,4-диокса-7,13-дитиа-10-азацклопентадекан (40). К кипящему раствору Cs₂CO₃ (8.70 г, 26.7 ммоль) в 560 мл водного этанола (50 об.% EtOH) в течение 1 ч прибавляли раствор смеси дитиола **42** (1.07 г, 5.9 ммоль) и дихлорида **39** (1.29 г, 5.9 ммоль) в 100 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов, концентрировали в вакууме, к остатку прибавляли 35 мл воды. Продукт реакции экстрагировали бензолом. После отгонки растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя градиентную смесь петролейный эфир – этилацетат в качестве элюента. Выход 0.95 г (49%). Т.пл. 84 – 86°C (лит. [282]: т.пл. 62°C). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 19°C, δ / м.д., J / Гц): 2.69 – 2.83 (м, 8H, 4×CH₂), 3.50 – 3.61 (м, 4H, 2×CH₂), 3.50 – 3.61 (м, 8H, 4×CH₂), 6.53 – 6.64 (м, 3H, ArH), 7.10 – 7.21 (м, 2H, ArH).

10-(4-Нитрозофенил)-1,4-диокса-7,13-дитиа-10-азацклопентадекан (*N*-(4-нитрозофенил)азадитиа-15-краун-5-эфир) (41). Получен в соответствии с методикой, предложенной для синтеза *N*-(4-нитрозофенил)аза-15-краун-5-эфира **23**, исходя из 1.22 г (3.7 ммоль) соединения **40** и 0.28 г (4.1 ммоль) NaNO₂. Остаток после отгонки дихлорметана из экстракта подвергали очистке на колонке с силикагелем, используя смесь CH₂Cl₂ – MeOH (v/v =30:1) в качестве элюента. Выход 1.04 г (78%). Т.пл. 117 – 118°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.69 – 2.80 (м, 4H, 2×CH₂S), 2.82 – 2.93 (м, 4H, 2×CH₂S), 3.58 (с, 4H, CH₂(11), CH₂(12)), 3.63 – 3.73 (м, 4H, 2×CH₂), 3.74 – 3.86 (м, 4H, 2×CH₂), 6.82 (д, 2H, H(2), H(6), ³J = 7.4), 8.05 (уш. с, 2H, H(3), H(5)). Спектр ¹³C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д.): 29.15 (2×CH₂S), 31.07 (2×CH₂S), 51.80 (2×CH₂N), 69.94 (2×CH₂O), 72.79 (2×CH₂O), 110.88 (C(2), C(3), C(5), C(6)), 153.36 (C(1)), 162.81 (C(4)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 357.13; найдено: 357.14 ([M+H]⁺). Найдено (%): C, 53.94; H, 6.79; N, 7.88. C₁₆H₂₄N₂O₃S₂. Вычислено (%): C, 53.90; H, 6.79; N, 7.86.

***N*-(2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азацклопентадекан-10-ил)фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)стеарамид (43).** Смесь 25 мг (0.088

ммоль) стеариновой кислоты и 0.5 мл тионилхлорида кипятят в течение 2 часов, после чего SOCl_2 отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 0.6 мл безводного пиридина. В полученный раствор при перемешивании вносят 26 мг (0.048 ммоль) 4-аминопроизводного нафталимида **266**. Реакционную массу перемешивают 3 часа при 60°C , разбавляют дистиллированной водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и этиловым спиртом. Полученный продукт подвергают очистке методом колоночной хроматографии (носитель – SiO_2 , элюент – градиентная смесь PhH – EtOH, v/v от 200:1 до 100:1). Выход 14 мг (36%). Т.пл. $159 - 162^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J = 6.6$), 1.24 (уш. с, 28H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$), 1.73 – 1.89 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.54 (т, 2H, CH_2CO , $^3J = 7.5$), 2.70 – 2.81 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$), 2.82 – 2.96 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$), 3.54 – 3.70 (м, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.75 – 3.87 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 6.67 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.8$), 7.10 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.8$), 7.66 – 7.78 (м, 1H, H(6)), 8.06 (уш. с, 1H, NHCO), 8.19 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.4$), 8.40 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.4$), 8.55 – 8.66 (м, 2H, H(5), H(7)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 804.44; найдено: 804.60 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Найдено (%): C, 68.75; H, 8.14; N, 5.27. $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено (%): C, 68.70; H, 8.15; N, 5.23.

***N*-(1,3-Диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)стеарамид (4-(стеароил)амино-*N*-фенилнафталимид) (44)**. Стеароилхлорид, полученный способом, представленным в методике синтеза соединения **43** из 0.151 мг (0.532 ммоль) стеариновой кислоты и 1.0 мл тионилхлорида, растворяют в 2.0 мл свежеперегнанного над натрием 1,4-диоксана. В полученный раствор при перемешивании вносят 51 мг (0.177 ммоль) 4-амино-*N*-фенилнафталимида **12a**. Реакционную массу выдерживают при кипячении в течение 4-х часов, после чего охлаждают до комнатной температуры. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре три раза этиловым спиртом, высушивают при 80°C . Выход 62 мг (выход 63%). Т.пл. $207 - 208^\circ\text{C}$ (из бензола). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 21°C , δ / м.д., J / Гц): 0.84 (т, 3H, CH_3 , $^3J = 6.4$), 1.22 (уш. с, 28H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$), 1.62 – 1.74 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.59 (т, 2H, CH_2CO , $^3J = 7.5$), 7.34 – 7.41 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.43 – 7.56 (м, 3H, H(11), H(12), H(13)), 7.88 – 7.97 (м, 1H, H(6)), 8.33 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 8.49 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.54 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$), 8.73 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$), 10.40 (уш. с, 1H, NHCO). Масс-спектр, m/z (I , %): 555 (6), 554 ($[\text{M}]^+$) (18), 553 (5), 329 (10), 289 (33), 288 (100), 287 (35), 243 (5), 195 (5), 170 (4). Найдено (%): C, 77.92; H, 8.33; N, 5.01. $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 77.94; H, 8.36; N, 5.05.

2-Амино-6-бром-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (4-бром-*N*-амино-1,8-нафталимид) (45a). К кипящей суспензии 300 мг (1.083 ммоль) 4-бромнафталевого ангидрида **14** в 15.0 мл этанола в течение 40 минут в атмосфере аргона добавляют по каплям

раствор 53 мкл (1.092 ммоль) 100%-ного гидразин-гидрата в 5.0 мл этанола, после чего реакционную массу продолжают кипятить еще в течение 3 часов, затем дают остыть до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным этанолом, высушивают на воздухе. Выход 290 мг (92%). Т.пл. 215 – 218°C (лит. [526]: т.пл. 218 – 220°C). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д., J / Гц): 5.81 (уш. с, 2H, NH₂), 8.02 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.4$, $^3J = 7.4$), 8.24 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.37(д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.51 – 8.66 (м, 2H, H(5), H(7)).

6-Бром-2-бутил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-бром-N-бутил-1,8-нафталимид) (45б). По методике, предложенной для синтеза соединения **45а**, из 1.314 г (4.744 ммоль) 4-бромнафталевого ангидрида **14**, 609 мкл бутиламина (6.173 ммоль) и 66.0 мл EtOH (40.0 мл использовалось для приготовления суспензии ангидрида **14** и 26 мл – для приготовления раствора бутиламина) было получено 1.272 г продукта **45б** (выход 81%). Время выдержки реакционной массы при кипячении после прибавления бутиламина – 5 часов. Т.пл. 98 – 99°C (лит. [527]: т.пл. 108 – 110°C). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 0.93 (т, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃, $^3J = 7.3$), 1.29 – 1.41 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.56 – 1.66 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.03 (т, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, $^3J = 7.3$), 8.01 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.5$, $^3J = 7.9$), 8.22 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.33 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.51 – 8.63 (м, 2H, H(5), H(7)).

2-Амино-6-метокси-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-метокси-N-амино-1,8-нафталимид) (46а). По методике, предложенной для синтеза соединения **28а**, из 282 мг (0.969 ммоль) 4-бром-N-амино-1,8-нафталимида **45а**, 1.00 г MeONa (18.5 ммоль) и 25 мл метанола было получено 202 мг продукта **46а** (выход 86%). Время выдержки реакционной массы при кипячении – 5.5 часов. Т. пл. 243 – 245°C. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 22°C, δ / м.д., J / Гц): 4.12 (с, 3H, CH₃), 5.76 (с, 2H, NH₂), 7.33 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.6$), 7.82 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 7.3$), 8.42 – 8.67 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 45°C, δ / м.д.): 56.73 (OCH₃), 106.47 (C(8a)), 113.88 (C(4a)), 121.58 (C(2)), 122.85 (C(8)), 126.56 (C(1)), 127.24 (C(6)), 128.43 (C(5)), 131.11 (C(7)), 131.50 (C(3)), 133.47 (C(4)), 160.17 (C(8b)), 160.59 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 243 (13), 242 (81) ([M]⁺), 227 (51), 213 (100), 199 (18), 198 (35), 182 (25), 156 (13), 114 (22), 113 (18).

2-Бутил-6-метокси-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-метокси-N-бутил-1,8-нафталимид) (46б). По методике, предложенной для синтеза соединения **28а**, из 1.80 г (5.4 ммоль) 4-бром-N-бутил-1,8-нафталимида **46а**, 2.93 г MeONa (54.3 ммоль) и 50.0 мл метанола было получено 1.30 г продукта **46б** (выход 85%). Время выдержки реакционной массы при кипячении – 6 часов. Т.пл. 111 – 113°C (из MeOH). Лит. [528]: т.пл. 114 – 115°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 0.94 (т, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃,

$J = 7.3$), 1.27 – 1.41 (м, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 – 1.64 (м, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.01 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.4$), 4.12 (с, 3Н, OCH_3), 7.29 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 8.3$), 7.78 (дд, 1Н, Н(6), $^3J = 7.5$, $^3J = 7.9$), 8.39 – 8.52 (м, 3Н, Н(2), Н(5), Н(7)).

2-Гидроксibenзилденамино-6-метокси-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (4-метокси-N-(салицилиден)амино-1,8-нафталимид) (47). Смесь 150 мг (0.620 ммоль) 4-метокси-N-амино-1,8-нафталимида, 272 мкл салицилового альдегида **48** (2.555 ммоль), 118 мг (0.621 ммоль) моногидрата *n*-толуолсульфокислоты и 83.0 мл ацетонитрила кипятят в течение 28 часов. Реакционную массу упаривают, остаток перекристаллизовывают из метанола. Выход 162 мг (75%). Т.пл. 248 – 250°C. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 4.15 (с, 3Н, CH_3), 7.00 – 7.06 (м, 2Н, Н(12), Н(14)), 7.38 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 8.4$), 7.47 – 7.51 (м, 1Н, Н(13)), 7.81 (дд, 1Н, Н(15), $^3J = 7.8$, $^4J = 1.3$), 7.84 – 7.89 (м, 1Н, Н(6)), 8.52 (д, 1Н, Н(2), $^3J = 8.4$), 8.55 (дд, 1Н, Н(7), $^3J = 7.3$, $^2J = 1.0$), 8.60 (д, 1Н, Н(5), $^3J = 8.3$, $^2J = 1.0$), 8.99 (с, 1Н, Н(9)), 11.05 (с, 1Н, ОН). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 21°C, δ / м.д.): 57.23 (OCH_3), 107.00 (C(3)), 114.81 (C(1)), 117.24 (C(14)), 118.22 (C(12)), 120.08 (C(10)), 122.65 (C(8)), 123.38 (C(4a)), 127.08 (C(6)), 128.58 (C(8a)), 129.12 (C(7)), 130.62 (C(13)), 131.97 (C(5)), 134.28 (C(2)), 134.63 (C(15)), 159.23 (C(11)), 160.56 (C(4)), 161.05 (C(8b) или C(8a)), 161.15 (C(8a) или C(8b)), 170.42 (C(9)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 347.10; найдено: 347.16 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Найдено (%): С, 68.17; Н, 4.07; N, 8.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 69.36; Н, 4.07; N, 8.09.

2-(2-Бромэтокси)-4-метил-1-нитробензол (50). К раствору 10.00 г (65.4 ммоль) 5-метил-2-нитрофенола **49** в 30 мл дихлорметана прикапывают раствор 3.66 г (65.4 ммоль) КОН в 20 мл воды. Реакционную массу выдерживают при 40°C в течение 2 часов, затем охлаждают до комнатной температуры. Растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. К полученной калиевой соли **49** добавляют 35 мл ДМФА и 18.5 мл (0.215 моль) 1,2-дибромэтана. Реакционную массу нагревают до 120°C, выдерживают при указанной температуре 3 часа, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Продукт экстрагируют дихлорметаном, экстракт промывают водой, высушивают над MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме, остаток остаток перекристаллизовывают из метанола. Выход 9.96 г (59 %). Т.пл. 44 – 45°C (лит. [340]: т.пл. 44 – 45°C). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.38 (с, 3Н, CH_3), 3.80 (т, 2Н, CH_2 , $^3J = 5.4$), 4.48 (т, 2Н, CH_2 , $^3J = 5.4$), 6.95 (д, 1Н, ArH, $^3J = 8.3$), 7.21 (с, 1Н, ArH), 7.79 (д, 1Н, ArH, $^3J = 8.3$).

4-Метил-1-нитро-2-(2-(2-нитрофенокси)этокси)бензол (51). Смесь 4.64 г (17.8 ммоль) соединения **50**, 3.47 г (19.6 ммоль) 2-нитрофенолята калия **56**, полученного из 2-нитрофенола и КОН по методике, аналогичной синтезу калиевой соли соединения **49** (см.

описание синтеза **50**) и 9 мл ДМФА, нагревают до 130°C и выдерживают при указанной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную массу охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и высушивают на воздухе. Выход 5.40 г (95%). Т. пл. 150 – 151°C (лит. [340]: т.пл. 150 – 152°C). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 2.39 (с, 3H, CH₃), 4.49 – 4.55 (м, 4H, 2×CH₂), 6.94 (д, 1H, ArH, ³*J* = 8.2), 7.07 – 7.21 (м, 1H, ArH), 7.26 (с, 1H, ArH), 7.44 (дд, 1H, ArH, ³*J* = 8.5, ⁴*J* = 0.9), 7.59 – 7.74 (м, 1H, ArH), 7.77 (д, 1H, ArH, ³*J* = 8.2), 7.85 (дд, 1H, ArH, ³*J* = 8.0, ⁴*J* = 1.7).

2-(2-(2-Аминофенокси)этокси)-4-метиланилин (52). К нагретой до кипения суспензии 5.40 г (17.0 ммоль) нитросоединения **51** и 437 мг палладия на угле (10 масс. % Pd) в 70 мл этилового спирта по каплям добавляют 37 мл гидразин-гидрата в атмосфере азота. Реакционную массу кипятят в течении 2 часов, затем охлаждают, и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.30 г (75%). Т.пл. 117 – 118°C (лит. [340]: т.пл. 118 – 119°C). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 2.16 (с, 3H, CH₃), 4.26 (уш. с, 4H, 2×CH₂), 4.47 (уш. с, 2H, NH₂), 4.68 (уш. с, 2H, NH₂), 6.46 – 6.56 (м, 3H, ArH), 6.60 – 6.75 (м, 3H, ArH), 6.85 (д, 1H, ArH, ³*J* = 7.9).

Диэтил-2,2'-((2-(2-(2-(бис(2-этокси-2-оксоэтил)амино)-5-метилфенокси)этокси)-фенил)азандиил)диацетат (53). Смесь 3.65 г (14.1 ммоль) соединения **52**, 7.8 мл (70.3 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты, 9.70 г Na₂HPO₄, 0.86 г NaI и 12 мл безводного MeCN выдерживали при кипячении в атмосфере аргона в течение 18 часов. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, упарили в вакууме, остаток растворили в хлористом метиле. Полученный раствор промыли водой, органический слой упарили, остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 3.57 г (42%). Т.пл. 109 – 110°C (лит. [529]: т.пл. 110 – 110.5°C). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 1.00 – 1.10 (м, 12H, 4×CH₂CH₃), 2.21 (с, 3H, CH₃Ar), 3.86 – 4.21 (м, 8H, 4×CH₂CH₃), 4.04 (уш. с, 4H, 2×CH₂N), 4.08 (уш. с, 4H, 2×CH₂N), 4.17 (уш. с, 4H, CH₂CH₂), 6.57 – 6.66 (м, 2H, ArH), 6.67 – 6.73 (м, 1H, ArH), 6.76 (с, 1H, ArH), 6.79 – 6.89 (м, 2H, ArH), 6.90 – 6.98 (м, 1H, ArH).

Диэтил-2,2'-((2-(2-(2-(бис(2-этокси-2-оксоэтил)амино)-5-формил-фенокси)этокси)-4-метилфенил)азандиил)диацетат (54). К смеси 400 мг (0.664 ммоль) соединения **53**, 75 мкл пиридина и 1.0 мл ДМФА по каплям при 0°C добавляют 550 мкл POCl₃, смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре 5 часов. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выливают в 2%-ный водный раствор NaOH, смешанный со льдом. Продукт экстрагируют хлористым метиленом, органический

экстракт промывают водным раствором NaHCO_3 , затем водой, после чего упаривают растворитель. Остаток высушивают, используя азеотропную отгонку воды с бензолом. Выход 354 мг (85%). Т.пл. 99 – 100°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 20°C, δ / м.д., J / Гц): 0.98 – 1.14 (м, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.22 (с, 3H, CH_3Ar), 3.87 – 4.28 (м, 20H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$, $4 \times \text{CH}_2\text{N}$, CH_2CH_2), 6.57 – 6.68 (м, 2H, ArH), 6.72 (д, 1H, ArH, $^3J = 8.3$), 6.76 (с, 1H, ArH), 7.38 (с, 1H, ArH), 7.43 (д, 1H, ArH, $^3J = 8.3$), 9.76 (с, 1H, CHO). Масс-спектр, m/z (I , %): 630 (4) ($[\text{M}]^+$), 585 (16), 584 (56), 557 (93), 529 (31), 336 (69), 249 (60), 234 (50), 220 (36), 176 (100), 148 (83), 162 (72).

(E)-Диэтил-2,2'-((2-(2-(2-(бис(2-этокси-2-оксоэтил)амино))-5-(((6-метокси-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)имино)метил)фенокси)этокси)-4-метилфенил)азанедил)диацетат (55). К смеси 50 мг (0.079 ммоль) соединения **54**, 20 мг (0.083 ммоль) соединения **46a** и 2 мл EtOH добавляют 25 мкл AcOH. Реакционную массу выдерживают при кипячении в течение 12 часов, затем охлаждают до комнатной температуры. Выпавший из реакционной массы осадок отфильтровывают, промывают холодным EtOH и высушивают на воздухе. Выход 49 мг (73%). Т.пл. 161 – 162°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 20°C, δ / м.д., J / Гц): 0.97 – 1.14 (м, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.22 (с, 3H, CH_3), 3.87 – 4.31 (м, 23H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$, $4 \times \text{CH}_2\text{N}$, CH_2CH_2 , OCH_3), 6.60 (д, 1H, C_6H_3 , $^3J = 8.0$), 6.64 (д, 1H, C_6H_3 , $^3J = 8.0$), 6.73 – 6.80 (м, 2H, C_6H_3), 7.33 – 7.41 (м, 2H, H(3), C_6H_3), 7.54 (с, 1H, C_6H_3), 7.83 – 7.91 (м, 1H, H(6)), 8.47 – 8.57 (м, 3H, H(5), H(7), $\text{CH}=\text{N}$), 8.61 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 20°C, δ / м.д.): 13.85 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.90 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.52 (CH_3Ar), 53.16 ($2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 53.40 ($2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 56.77 (OCH_3), 60.09 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.40 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 66.73 (CH_2CH_2), 67.37 (CH_2CH_2), 106.54 (C(3)), 110.58 (C(4)), 111.20 (C_6H_3), 114.03 (C_6H_3), 114.53 (C(1)), 116.63 (C_6H_3), 118.10 (C_6H_3), 121.73 (C_6H_3), 122.74 (C(8)), 123.36 (C(4a)), 124.41 (C_6H_3), 124.86 (C_6H_3), 127.04 (C(6)), 128.45 (C(2) или C(7)), 128.92 (C(8a)), 130.92 (C_6H_3), 131.79 (C(2) или C(7)), 134.07 (C(5)), 136.79 (C_6H_3), 143.29 (C_6H_3), 149.35 (C_6H_3), 149.83 (C_6H_3), 160.53 (C(8b) или C(8c)), 160.99 (C(8b) или C(8c)), 170.85 ($4 \times \text{COOEt}$), 171.30 ($\text{CH}=\text{N}$). Масс-спектр (ИЭР), вычислено m/z : 877.33; найдено: 877.70 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

5,5'-((Гептан-4,4-диил)бис(N-(2-амино-5-(6-(2-метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)фенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид) (57). К раствору 477 мг (1.000 ммоль) соединения **62** в 25 мл сухого ТГФ, содержащему 25 мг *N,N*-диметил-аминопиридина (ДМАП) и 0.4 мл пиридина, при 0°C в токе азота прикапывали раствор дихлорангидрида **64** (0.600 ммоль) в дихлорметане (получен непосредственно перед синтезом, введен в реакцию без предварительной очистки). Реакционную массу перемешивали 30 мин при указанной температуре, затем 12 часов при комнатной

температуре, после чего вылили в 150 мл дистиллированной воды. Продукт реакции экстрагировали хлороформом (3 раза по 40 мл), органический слой высушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента градиентную смесь хлороформ – метанол (v/v от 50:1 до 10:1). Полученный после хроматографирования продукт аминолита далее растворили в 100 мл смеси MeOH – CHCl₃ (v/v = 3:2). К образовавшемуся раствору добавили 1.7 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и оставили при перемешивании при комнатной температуре на 5 дней. По истечении указанного времени реакционную массу нейтрализовали до pH 7 добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Продукт гидролиза выделяли экстракцией хлороформом с последующей хроматографической очисткой как описано выше для продукта аминолита. Выход 156 мг (30%). Т.пл. 255 – 258°C. ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 0.87 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J = 7.2), 1.00 – 1.14 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.01 – 2.20 (м, 2H, CH₃CH₂CH₂), 3.40 (с, 3H, OCH₃), 3.80 – 3.94 (м, 2H, CH₂OCH₃), 4.40 – 4.56 (м, 2H, CH₂CH₂OCH₃), 5.05 (уш. с, 2H, NH₂), 5.90 – 5.98 (м, 1H, H(17)), 6.80 – 6.96 (м, 3H, H(13), H(14), H(16)), 7.04 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.2), 7.35 (д, 1H, H(3), ³J = 8.5), 7.80 – 7.90 (м, 1H, H(6)), 8.43 (д, 1H, H(2), ³J = 8.5), 8.49 (дд, 1H, H(7), ³J = 7.3, ⁴J = 1.1), 8.57 (дд, 1H, H(5), ³J = 8.4, ⁴J = 1.1), 9.43 (уш. с, 1H, NHCO), 11.10 (уш. с, 1H, NH (пиррол)). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д.): 14.44, 16.87, 58.46, 68.54, 70.13, 106.46, 106.95, 111.71, 114.89, 116.07, 122.60, 122.94, 123.57, 124.53, 125.22, 126.44, 126.52, 126.64, 128.33, 129.02, 131.11, 133.18, 141.89, 143.14, 159.10, 159.50, 163.44, 164.09. Масс-спектр (ИЭР), вычислено *m/z*: 1059.4012; найдено: 1059.4022 ([M+Na]⁺).

2-(4-Амино-3-нитрофенил)-6-(2-метоксиэтокси)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (60). Смесь 1.86 г (13.5 ммоль) карбоната калия, 0.50 г (1.2 ммоль) соединения **59** (получено из 4-бромнафталяевого ангидрида **14** и 2-нитро-1,4-диаминобензола **58** по методике, опубликованной в работе [530]) и 26 мл 2-метоксиэтанола выдерживают при перемешивании при температуре 115°C в течение 6 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой и этанолом. Продукт высушивают в вакууме. Выход 0.42 г (85%). Т.пл. 306 – 308°C. ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 23°C, δ / м.д., J / Гц): 3.40 (с, 3H, OCH₃), 3.87 (т, 2H, CH₂, ³J = 4.2), 4.50 (т, 2H, CH₂, ³J = 4.2), 7.11 (д, 1H, H(3), ³J = 8.4), 7.37 – 7.41 (м, 2H, H(13), H(14)), 7.61 (уш. с, 2H, NH₂), 7.83 – 7.92 (м, 1H, H(6)), 8.02 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.0), 8.46 (д, 1H, H(2), ³J = 8.4), 8.52 (дд, 1H, H(7), ³J = 7.2, ⁴J = 0.4), 8.61 (дд, 1H, H(5), ³J = 8.0, ⁴J = 0.4). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 20°C, δ / м.д.): 58.44, 68.57, 70.11, 106.98, 114.82, 119.29, 122.58, 122.98, 123.48, 125.88, 126.47, 128.48, 129.14, 129.71,

131.19, 133.29, 136.89, 145.94, 159.64, 163.39, 164.07. Масс-спектр (ИЭР), вычислено m/z : 407.1117; найдено: 407.1114 ($[M+H]^+$). Найдено (%): С, 61.47; Н, 4.01; N, 10.05. $C_{21}H_{17}N_3O_6$. Вычислено (%): С, 61.91; Н, 4.21; N, 10.31.

трет-Бутил-4-(6-(2-метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)-2-нитрофенилкарбамат (61). Соединение **60** (2.05 г, 5.0 ммоль) при нагревании растворяют в 70 мл ДМФА. К полученному раствору при 75°C было добавлено 1.08 г Woc_2O (5.0 ммоль). Реакционную массу перемешивали при указанной температуре 12 часов. Растворитель был упарен в вакууме, к остатку было добавлено 100 мл хлороформа, полученную смесь нагрели до кипения и профильтровали в горячем состоянии, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на колонке из силикагеля в системе хлороформ – метанол. Выход 1.39 г (55%). Т.пл. 173 – 177°C. 1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 22°C, δ / м.д., J / Гц): 1.48 (с, 9H, $(CH_3)_3C$), 3.40 (с, 3H, OCH_3), 3.82 – 3.94 (м, 2H, CH_2), 4.45 – 4.55 (м, 2H, CH_2), 7.39 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.69 – 7.77 (м, 2H, H(13), H(14)), 7.84 – 7.93 (м, 1H, H(6)), 8.11 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.1$), 8.48 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 8.54 (дд, 1H, H(7), $^3J = 7.3$, $^4J = 1.0$), 8.62 (дд, 1H, H(5), $^3J = 8.4$, $^4J = 1.0$), 9.78 (уш. с, 1H, CONH). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д.): 27.88, 58.40, 68.57, 70.06, 80.66, 106.96, 114.57, 122.34, 122.95, 124.21, 126.10, 126.42, 128.60, 129.13, 131.19, 131.54, 132.34, 133.32, 135.10, 141.03, 152.40, 159.73, 163.14, 163.83. Масс-спектр (ИЭР), вычислено m/z : 530.1534; найдено: 530.1529 ($[M+Na]^+$).

трет-Бутил-2-амино-4-(6-(2-метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)фенилкарбамат (62). Суспензию 230 мг Pd/C (10 масс. % Pd) в 100 мл ТГФ насыщали водородом в течение 30 мин, после чего к катализатору добавили последовательно раствор 2.35 г (4.6 ммоль) соединения **61** в 100 мл ТГФ и 25 мл дистиллированной воды. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 12 часов. По окончании реакции катализатор отфильтровывали, фильтрат упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента сначала смесь $CHCl_3 - MeCN$ ($v/v = 10:1$), а затем смесь $CHCl_3 - MeOH$ ($v/v = 10:1$). Выход 1.10 г (50%). Т.пл. 212 – 217°C. 1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 22°C, δ / м.д., J / Гц): 1.49 (с, 9H, $(CH_3)_3C$), 3.40 (с, 3H, OCH_3), 3.81 – 3.93 (м, 2H, CH_2), 4.41 – 4.54 (м, 2H, CH_2), 5.00 (уш. с, 2H, NH_2), 6.48 (дд, 1H, H(14), $^3J = 8.4$, $^4J = 2.3$), 6.61 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.3$), 7.30 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.4$), 7.37 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.5$), 7.86 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.4$, $^3J = 8.4$), 8.44 (уш. с, 1H, CONH), 8.51 (дд, 1H, H(7), $^3J = 7.4$, $^4J = 1.2$), 8.59 (дд, 1H, H(5), $^3J = 8.4$, $^4J = 1.2$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 23°C, δ / м.д.): 28.15, 58.39, 68.50, 70.06, 78.81, 106.92, 114.69, 115.99, 116.62, 122.40, 122.91, 123.46, 124.42, 126.38, 128.35,

128.97, 131.08, 132.55, 133.17, 141.53, 153.60, 159.53, 163.10, 163.75. Масс-спектр (ИЭР), вычислено m/z : 478.1973; найдено: 478.1979 ($[M+H]^+$).

2-(3,4-Диаминофенил)-6-(2-метоксиэтокси)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (63). Получен по методике, предложенной для синтеза соединения **62**, из 1.53 г (3.8 ммоль) нитропроизводного **60**, 300 мл ТГФ и 50 мл воды. Остаток, полученный после удаления катализатора и отгонки растворителя из реакционной, массы был перекристаллизован из 550 мл этилацетата. Выход продукта 1.22 г (85%). Т.пл. 152 – 154°C. 1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.40 (с, 3H, OCH₃), 3.86 (т, 2H, CH₂, $^3J = 4.2$), 4.47 (т, 2H, CH₂, $^3J = 4.2$), 4.58 (уш. с, 2H, NH₂), 4.62 (уш. с, 2H, NH₂), 6.29 (дд, 1H, H(14), $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$), 6.39 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.2$), 6.57 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.2$), 7.34 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.4$), 7.79 – 7.87 (м, 1H, H(6)), 8.42 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.4$), 8.48 (дд, 1H, H(7), $^3J = 7.2$, $^4J = 1.2$), 8.56 (дд, 1H, H(5), $^3J = 8.4$, $^3J = 1.2$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 22°C, δ / м.д.): 58.45, 68.50, 70.11, 106.93, 113.94, 114.68, 114.89, 117.26, 122.58, 122.90, 125.30, 126.42, 128.23, 128.93, 131.08, 133.13, 134.84, 135.15, 159.42, 163.42, 164.05. Масс-спектр (ИЭР), вычислено m/z : 402.1424; найдено: 402.1418 ($[M+Na]^+$). Найдено (%): С, 66.74; Н, 5.24; N, 10.88. C₂₁H₁₉N₃O₄. Вычислено (%): С, 66.83; Н, 5.07; N, 11.13.

5,5'-(Гептан-4,4-диил)бис(1H-пиррол-2-карбонил хлорид) (64). К перемешиваемой смеси 68 мг (0.214 ммоль) 5,5'-(Гептан-4,4-диил)бис(1H-пиррол-2-карбоновой кислоты) (получена исходя из гептанона-4 и этилового эфира пиррол-2-карбоновой кислоты по методике, предложенной для синтеза 5,5'-(пропан-2,2-диил)бис(4-метил-3-фенил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты) [531]) и 5.4 мл безводного дихлорметана при комнатной температуре в токе сухого азота прикапывают раствор 0.53 мл оксалилхлорида в 3.3 мл дихлорметана. В реакционную массу добавляют 4 капли ДМФА и оставляют при перемешивании в указанных условиях 3.5 часа. По окончании выдержки растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняют в вакууме, остаток высушивают при 50°C в течение 1 часа при 3 – 5 мм Hg и без предварительной очистки используют для дальнейшего аминолиза (см. синтез соединения **57**).

2-(4-(6-Амино-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)фенил)-N-(1,3-диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)ацетамид (65a). По методике, предложенной для восстановления нитрогруппы в соединении **4a** (см. синтез **5a**), из 68 мг (0.105 ммоль) 4-нитропроизводного **68a**, 237 мг (1.049 ммоль) SnCl₂·2H₂O, 0.3 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и 1.0 мл этанола было получено 51 мг соединения **65a** (выход 79%). Т.пл. 312 – 316°C. Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21 °C, δ / м.д., J / Гц): 4.05 (с, 1H, CH₂CO), 6.87 (д, 1H, H(3'), $^3J = 8.4$), 7.25 – 7.34 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.35 – 7.61 (м, 9H, H(11), H(12), H(13), NC₆H₄CH₂, NH₂), 7.63 – 7.72 (м, 1H,

H(6')), 7.92 – 8.02 (м, 1H, H(6)), 8.19 (д, 1H, H(2')), $^3J = 8.4$), 8.35 (д, 1H, H(3)), $^3J = 8.2$), 8.43 (д, 1H, H(7')), $^3J = 7.3$), 8.50 (д, 1H, H(2)), $^3J = 8.2$), 8.55 (д, 1H, H(7)), $^3J = 7.3$), 8.66 (д, 1H, H(5')), $^3J = 8.6$), 8.79 (д, 1H, H(5)), $^3J = 8.6$), 10.75 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 19°C, δ / м.д.): 42.68 (CH₂), 107.80 (C(1')), 108.26 (C(3')), 118.38 (C(1)), 119.53 (C(4a')), 120.00 (C(3)), 122.25 (C(8')), 122.94 (C(8)), 124.09 (C(6')), 124.51 (C(4a)), 126.65 (C(6)), 128.22 (C(12)), 128.87 (C(8a)), 128.91 (C(11), C(13)), 129.18 (C(10), C(14)), 129.23 (NC₆H₄CH₂), 129.40 (C(5)), 129.56 (C(5')), 129.75 (NC₆H₄CH₂), 130.25 (C(8a')), 131.01 (C(7)), 131.22 (C(7')), 131.62 (C(2)), 134.10 (C(2')), 135.27 (NC₆H₄CH₂), 135.29 (NC₆H₄CH₂), 136.11 (C(9)), 140.22 (C(4)), 152.91 (C(4')), 163.27 (2×C=O–N–C=O), 163.82 (C=O–N–C=O), 164.14 (C=O–N–C=O), 170.39 (CONH). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 617.18; найдено: 617.23 ([M+H]⁺). Найдено (%): С, 74.05; Н, 3.93; N, 9.06. С₃₈H₂₄N₄O₅. Вычислено (%): С, 74.02; Н, 3.92; N, 9.09.

2-(4-(6-Амино-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)фенил)-N-(2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)ацетамид (656). По методике, предложенной для восстановления нитрогруппы в соединении **4a** (см. синтез **5a**), из 69 мг (0.083 ммоль) 4-нитропроизводного **686**, 187 мг (0.827 ммоль) SnCl₂·2H₂O, 0.2 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и 1.0 мл этанола было получено 34 мг соединения **656** (выход 51%). Т.пл. 257 – 260°C (из этанола). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.57 – 3.71 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.71 – 3.86 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 3.93 – 4.19 (м, 6H, 2×CH₂OAr, CH₂CO), 6.87 (д, 1H, H(3')), $^3J = 8.2$), 6.89 (дд, 1H, H(14)), $^4J = 2.1$, $^3J = 8.6$), 7.02 (д, 1H, H(10)), $^4J = 2.1$), 7.06 (д, 1H (13), $^3J = 8.6$), 7.30 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, $^3J = 8.2$), 7.51 (уш. с, 2H, NH₂), 7.55 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, $^3J = 8.2$), 7.63 – 7.73 (м, 1H, H(6')), 7.90 – 8.01 (м, 1H, H(6)), 8.19 (д, 1H, H(2')), $^3J = 8.2$), 8.35 (д, 1H, H(3)), $^3J = 8.2$), 8.43 (д, 1H, H(7')), $^3J = 7.3$), 8.49 (д, 1H, H(2)), $^3J = 8.2$), 8.54 (д, 1H, H(7)), $^3J = 7.3$), 8.66 (д, 1H, H(5')), $^3J = 8.5$), 8.78 (д, 1H, H(5)), $^3J = 8.6$), 10.75 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д.): 42.84 (C=O), 68.77 (CH₂O), 68.83 (CH₂O), 68.87 (CH₂O), 68.99 (CH₂O), 69.91 (2×CH₂O), 70.59 (2×CH₂O), 107.97 (C(1')), 108.50 (C(3')), 113.58 (C(13)), 114.84 (C(10)), 118.38 (C(1)), 119.69 (C(4a')), 120.42 (C(3)), 121.72 (C(14)), 122.35 (C(8')), 123.02 (C(8)), 124.37 (C(6')), 124.77 (C(4a)), 126.89 (C(6)), 128.92 (C(8a)), 128.99 (C(9)), 129.39 (NC₆H₄CH₂), 129.49 (C(5)), 129.75 (C(5')), 129.97 (NC₆H₄CH₂), 130.39 (C(8a')), 131.24 (C(7)), 131.50 (C(7')), 131.77 (C(2)), 134.30 (C(2')), 135.41 (NC₆H₄CH₂), 135.46 (NC₆H₄CH₂), 140.29 (C(4)), 148.49 (C(12)), 148.76 (C(11)), 153.10 (C(4')), 163.53 (C=O–N–C=O), 163.56 (C=O–N–C=O), 164.12 (C=O–N–C=O), 164.39 (C=O–N–C=O), 170.67 (CONH). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 829.25; найдено: 829.58 ([M+Na]⁺), 1636.33 ([2M+Na]⁺).

Найдено (%): С, 68.53; Н, 4.72; N, 6.98. С₄₆Н₃₈Н₄О₁₀. Вычислено (%): С, 68.48; Н, 4.75; N, 6.94.

N-(2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азацклопентадекан-13-ил)фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)-2-(4-(6-амино-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)фенил)ацетамид (65в). По методике, предложенной для восстановления нитрогруппы в соединении **4а** (см. синтез **5а**), из 54 мг (0.063 ммоль) 4-нитропроизводного **68в**, 141 мг (0.624 ммоль) SnCl₂·2H₂O, 0.2 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и 1.0 мл этанола было получено 43 мг соединения **65в** (выход 82%). Т.пл. 257 – 260°C (из этанола). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 3.48 – 3.64 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.64 – 3.75 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 4.04 (с, 1H, CH₂CO), 6.71 (д, 2H, H(11), H(13), ³J = 8.7), 6.87 (д, 1H, H(3'), ³J = 8.4), 7.10 (д, 2H, H(10), H(14), ³J = 8.7), 7.30 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, ³J = 8.1), 7.51 (уш. с, 2H, NH₂), 7.55 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, ³J = 8.1), 7.63 – 7.72 (м, 1H, H(6')), 7.90 – 8.01 (м, 1H, H(6)), 8.20 (д, 1H, H(2'), ³J = 8.4), 8.34 (д, 1H, H(3), ³J = 8.3), 8.43 (д, 1H, H(7'), ³J = 7.2), 8.48 (д, 1H, H(2), ³J = 8.3), 8.54 (д, 1H, H(7), ³J = 7.2), 8.66 (д, 1H, H(5'), ³J = 8.6), 8.77 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6), 10.74 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 42.68 (CH₂CO), 52.16 (CH₂(15), CH₂(24)), 67.95 (CH₂(16), CH₂(23)), 69.16 (CH₂(19), CH₂(20)), 69.52 (CH₂(17), CH₂(22)), 70.41 (CH₂(18), CH₂(21)), 107.83 (C(1')), 108.27 (C(3')), 110.98 (C(11), C(13)), 118.54 (C(1)), 119.54 (C(4a')), 120.05 (C(3)), 122.27 (C(8')), 123.05 (C(8)), 123.57 (C(9)), 124.11 (C(6')), 124.52 (C(4a)), 126.64 (C(6)), 128.77 (C(8a)), 129.23 (C(5), NC₆H₄CH₂), 129.51 (C(10), C(14), C(5')), 129.73 (NC₆H₄CH₂), 130.25 (C(8a')), 130.99 (C(7)), 131.23 (C(7')), 131.57 (C(2)), 134.10 (C(2')), 135.26 (NC₆H₄CH₂), 135.30 (NC₆H₄CH₂), 140.06 (C(4)), 147.02 (C(12)), 152.91 (C(4')), 163.27 (C=O–N–C=O), 163.57 (C=O–N–C=O), 164.12 (C=O–N–C=O), 164.15 (C=O–N–C=O), 170.36 (CONH). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 834.31; найдено: 834.22 ([M+H]⁺), 856.58 ([M+Na]⁺). Найдено (%): С, 69.08; Н, 5.17; N, 8.35. С₄₈Н₄₃Н₅О₉. Вычислено (%): С, 69.14; Н, 5.20; N, 8.40.

2-(4-(6-нитро-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)фенил)уксусная кислота (66). По методике имидирования 4-нитронафталяного ангидрида **3** анилином (см. синтез **4а**) из 200 мг (0.823 ммоль) **3**, 186 мг (1.232 ммоль) (4-аминофенил)уксусной кислоты **69** и 2.5 мл ледяной уксусной кислоты было получено 282 мг (выход 91%) 4-нитропроизводного **66**. В отличие от методики синтеза **4а** промывка отфильтрованного из реакционной массы продукта реакции горячим раствором Na₂CO₃ не проводилась. Т.пл. 293 – 295 °C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.69 (с, 2H, CH₂), 7.31 – 7.47 (м, 4H, ArH), 8.12 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.5, ³J = 8.6), 8.58 (д, 1H, H(3), ³J = 8.1), 8.62 (д, 1H, H(2), ³J = 8.1), 8.64 (дд, 1H, H(7), ⁴J = 0.7, ³J = 7.5), 8.76 (дд, 1H, H(5), ⁴J = 0.7, ³J = 8.6),

12.47 (уш. с, 1H, COOH).). Спектр ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д.): 40.14 (CH₂, перекрыт сигналом растворителя ДМСО- d_6), 122.87 (C(4a)), 123.39 (C(8)), 124.30 (C(3)), 127.29 (C(1)), 128.72 (NC₆H₄CH₂), 128.80 (C(8a)), 128.89 (C(5)), 129.63 (C(2)), 130.03 (NC₆H₄CH₂), 130.17 (C(6)), 131.74 (C(7)), 134.03 (NC₆H₄CH₂), 135.33 (NC₆H₄CH₂), 149.27 (C(4)), 162.49 (C(8b)), 163.30 (C(8c)), 172.62 (COOH). ИК спектр (KBr), ν / см⁻¹: 3425, 3075, 2930, 2750, 2650 (ν_{CH} , ν_{OH}); 1715, 1675 ($\nu_{\text{N-C=O}}$, $\nu_{\text{C=O}}$); 1530, 1360 (ν_{NO_2}). Масс-спектр, m/z (I , %): 377 (16), 376 ([M]⁺) (70), 375 (22), 332 (54), 331 (71), 225 (100), 195 (21), 179 (31), 151 (22), 139 (15). Найдено (%): C, 63.84; H, 3.12; N, 7.30. C₂₀H₁₂N₂O₆. Вычислено (%): C, 63.83; H, 3.21; N, 7.44.

2-(4-(6-Нитро-1,3-диоксо-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-2(3*H*)-ил)фенил)ацетил-хлорид (67). Кислоту **66** (50 мг, 0.133 ммоль) кипятят в течение четырех часов в 4.0 мл тионилхлорида, после чего SOCl₂ отгоняют в вакууме. Полученный остаток массой 52 мг без очистки используют на следующих стадиях. Т.пл. 238°C с разл. ИК спектр (KBr), ν / см⁻¹: 3075, 2925 (ν_{CH}); 1810 ($\nu_{\text{C=O}}$, хлорангидрид); 1715, 1675 ($\nu_{\text{N-C=O}}$); 1525, 1350 (ν_{NO_2}). Масс-спектр, m/z (I , %): 394 ([M]⁺) (0.5), 359 ([R-C=O]⁺) (23), 358 (100), 346 (20), 345 (25), 301 (14), 272 (13), 255 (22), 225 (29), 195 (11), 179 (17).

***N*-(1,3-Диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-6-ил)-2-(4-(6-нитро-1,3-диоксо-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-2(3*H*)-ил)фенил)ацетамид (68a).** К хлорангидриду **67**, полученному из 50 мг (0.133 ммоль) кислоты **66** и 4.0 мл тионилхлорида, прибавляют 3.0 мл абсолютного толуола. В полученную смесь при перемешивании вносят 30 мг (0.104 ммоль) 4-амино-*N*-фенилнафталимида **5a**. Реакционную массу выдерживают при кипячении в течение пяти часов. Образовавшийся светло-желтый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этиловым спиртом, перекристаллизовывают из метанола. Масса полученного продукта 53 мг (выход 79%). Т.пл. 326 – 328°C. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 4.08 (с, 2H, CH₂CO), 7.36 – 7.65 (м, 9H, H(10), H(11), H(12), H(13), H(14), H(10'), H(11'), H(13'), H(14')), 7.93 – 8.03 (м, 1H, H(6)), 8.09 – 8.18 (м, 1H, H(6')), 8.36 (д, 1H, H(3), ³ J = 8.1), 8.46 – 8.59 (м, 5H, H(2), H(7), H(2'), H(3'), H(7')), 8.73 – 8.83 (м, 2H, H(5), H(5')), 10.77 (уш. с, 1H, CONH). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м.д.): 42.68 (CH₂), 118.46 (C(1)), 120.10 (C(3)), 122.98 (C(8), C(4a')), 123.45 (C(8')), 124.37 (C(4a)), 124.58 (C(3')), 126.71 (C(6)), 127.35 (C(1')), 128.28 (C(12)), 128.78 – 129.08 (C(8a), C(11), C(13), C(5'), C(8a'), NC₆H₄CH₂), 129.21 (C(10), C(14)), 129.45 (C(5)), 129.74 (C(2')), 130.03 (NC₆H₄CH₂), 130.25 (C(6')), 131.08 (C(7)), 131.67 (C(2)), 131.84 (C(7')), 134.25 (NC₆H₄CH₂), 136.02 (NC₆H₄CH₂), 136.12 (C(9)), 140.24 (C(4)), 149.37 (C(4')), 162.61 (C=O-N-C=O), 163.31 (C=O-N-C=O), 163.43 (C=O-N-C=O), 163.87 (C=O-N-C=O), 170.37 (CONH). Масс-спектр, m/z (I , %): 646 ([M]⁺) (0.5), 315 (18), 314(59), 313

(100), 288 ($[\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{12}\text{H}_5\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_5]^+$) (79), 287 ($[\text{HN}-\text{C}_{12}\text{H}_5\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_5]^+$) (92), 243 (31), 228 (19), 221 (22), 195 (22). Найдено (%): С, 70.52; Н, 3.41; N, 8.62. $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено (%): С, 70.59; Н, 3.43; N, 8.66.

2-(4-(6-Нитро-1,3-диоксо-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-2(3*H*)-ил)фенил)-*N*-(2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[*b*][1,4,7,10,13]пентаоксациклопентадецин-15-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)ацетамид (68б). К хлорангидриду **67**, полученному из 25 мг (0.067 ммоль) кислоты **66** и 2.0 мл тионилхлорида, прибавляют 1.5 мл свежеперегнанного над натрием 1,4-диоксана. В полученную смесь при перемешивании вносят 28 мг (0.059 ммоль) 4-аминопроизводного нафталимида **5б**. Реакционную массу выдерживают при кипячении в течение пяти часов. Образовавшийся светло-желтый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этиловым спиртом, высушивают при 80°C. Масса полученного продукта 30 мг (выход 54%). Т.пл. 298°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 26°C, δ / м.д., J / Гц): 3.59 – 3.70 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 3.72 – 3.87 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(21)), 3.96 – 4.19 (м, 6H, 2×CH₂OAr, CH₂CO), 6.89 (дд, 1H, H(14), $^4J = 2.0$, $^3J = 8.6$), 7.02 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.0$), 7.06 (д, 1H (13), $^3J = 8.6$), 7.42 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, $^3J = 8.2$), 7.60 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, $^3J = 8.2$), 7.92 – 8.01 (м, 1H, H(6)), 8.09 – 8.19 (м, 1H, H(6')), 8.36 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.2$). 8.50 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.2$), 8.55 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.59 (д, 1H, H(3'), $^3J = 8.1$), 8.63 (д, 1H, H(2'), $^3J = 8.1$), 8.66 (д, 1H, H(7'), $^3J = 7.2$), 8.77 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$), 8.79 (д, 1H, H(5'), $^3J = 8.6$), 10.74 (уш. с, 1H, CONH). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д.): 42.65 (C=CH₂CO), 68.64 (CH₂O), 68.71 (CH₂O), 68.79 (CH₂O), 68.90 (CH₂O), 69.85 (2×CH₂O), 70.54 (2×CH₂O), 113.38 (C(13)), 114.71 (C(10)), 118.43 (C(1)), 119.97 (C(3)), 121.51 (C(14)), 122.91 (C(4a')), 122.97 (C(8)), 123.40 (C(8')), 124.31 (C(4a)), 124.45 (C(3')), 126.61 (C(6)), 127.30 (C(1')), 128.78 (C(8a)), 128.84 (C(8a')), 128.94 (C(9), C(5')), NC₆H₄CH₂, 129.30 (C(5)), 129.67 (C(2')), 129.97 (NC₆H₄CH₂), 130.19 (C(6')), 130.99 (C(7)), 131.58 (C(2)), 131.77 (C(7')), 134.19 (NC₆H₄CH₂), 135.97 (NC₆H₄CH₂), 140.10 (C(4)), 148.33 (C(12)), 148.61 (C(11)), 149.31 (C(4')), 162.54 (C=O–N–C=O), 163.32 (C=O–N–C=O), 163.35 (C=O–N–C=O), 163.87 (C=O–N–C=O), 170.29 (CONH). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 859.22; найдено: 859.19 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Найдено (%): С, 65.97; Н, 4.29; N, 6.72. $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}$. Вычислено (%): С, 66.02; Н, 4.34; N, 6.70.

***N*-(2-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)-2-(4-(6-нитро-1,3-диоксо-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-2(3*H*)-ил)фенил)ацетамид (68в).** К хлорангидриду **67**, полученному из 24 мг (0.064 ммоль) кислоты **66** и 2.0 мл тионилхлорида, прибавляют 1.1 мл свежеперегнанного над натрием 1,4-диоксана. В полученную смесь при перемешивании вносят 29 мг (0.057 ммоль) 4-аминопроизводного нафталимида **5в**. Реакционную массу выдерживают при

кипячении в течение пяти часов, в конце выдержки разбавляют 2.0 мл этанола, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом, высушивают на воздухе. Полученный осадок массой 45 мг (хорошо растворим в хлороформе) подвергают очистке методом колоночной хроматографии (носитель – SiO₂, элюент – градиентная смесь PhH – EtOH, v/v от 50:1 до 20:1). Масса выделенного продукта 35 мг (выход 71%). Т.пл. 287°C с разл. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.48 – 3.64 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(24)), 3.67 – 3.74 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 4.08 (с, 1H, CH₂CO), 6.72 (д, 2H, H(11), H(13), ³J = 8.9), 7.10 (д, 2H, H(10), H(14), ³J = 8.9), 7.42 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, ³J = 8.3), 7.60 (д, 2H, NC₆H₄CH₂, ³J = 8.3), 7.91 – 7.99 (м, 1H, H(6)), 8.08 – 8.16 (м, 1H, H(6')), 8.34 (д, 1H, H(3), ³J = 8.1). 8.48 (д, 1H, H(2), ³J = 8.1), 8.54 (д, 1H, H(7), ³J = 7.2), 8.58 (д, 1H, H(3'), ³J = 8.0), 8.62 (д, 1H, H(2'), ³J = 8.0), 8.65 (д, 1H, H(7'), ³J = 7.3), 8.76 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6), 8.77 (д, 1H, H(5'), ³J = 8.6), 10.74 (уш. с, 1H, CONH). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 42.62 (C=O), 52.10 (CH₂(15), CH₂(24)), 67.91 (CH₂(16), CH₂(23)), 69.12 (CH₂(19), CH₂(20)), 69.46 (CH₂(17), CH₂(22)), 70.36 (CH₂(18), CH₂(21)), 110.93 (C(11), C(13)), 118.47 (C(1)), 119.90 (C(3)), 122.86 (C(4a')), 123.00 (C(8)), 123.35 (C(8')), 123.51 (C(9)), 124.26 (C(4a)), 124.41 (C(3')), 126.55 (C(6)), 127.25 (C(1')), 128.70 (C(8a)), 128.78 (C(8a')), 128.89 (C(5')), NC₆H₄CH₂, 129.16 (C(5)), 129.46 (C(10), C(14)), 129.62 (C(2')), 129.91 (NC₆H₄CH₂), 130.14 (C(6')), 130.91 (C(7)), 131.50 (C(2)), 131.72 (C(7')), 134.14 (NC₆H₄CH₂), 135.94 (NC₆H₄CH₂), 139.98 (C(4)), 146.97 (C(12)), 149.26 (C(4')), 162.49 (C=O–N–C=O), 163.29 (C=O–N–C=O), 163.48 (C=O–N–C=O), 164.02 (C=O–N–C=O), 170.22 (CONH). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 864.29; найдено: 864.39 ([M+H]⁺), 886.52 ([M+Na]⁺). Найдено (%): C, 66.41; H, 4.82; N, 7.69. C₄₈H₄₁N₅O₁₁. Вычислено (%): C, 66.54; H, 4.78; N, 7.79.

(4-Аминофенил)уксусная кислота (69). К кипящему раствору 10.74 г (38.6 ммоль) железного купороса (FeSO₄·7H₂O) в 30 мл воды при перемешивании по каплям прибавляют раствор 1.00 г (5.5 ммоль) (4-нитрофенил)уксусной кислоты в 3 мл 2 н. водного раствора аммиака. В полученную смесь прикапывают 8.0 мл 25%-го водного раствора NH₃, реакционную массу кипятят 7 – 10 мин, после чего фильтруют в горячем состоянии через бумажный фильтр. Фильтрат упаривают на 2/3 в вакууме, подкисляют уксусной кислотой (около 5 мл), оставляют кристаллизоваться на несколько часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством воды, высушивают на воздухе. Выход 0.48 г (58%). Т.пл. 145 – 147°C (лит. [371]: т.пл. 151°C). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.35 (с, 2H, CH₂), 5.01 (уш. с, 2H, NH₂), 6.49 (д, 2H, ArH, ³J = 8.2), 6.88 (д, 2H, ArH, ³J = 8.2), 11.95 (уш. с, 1H, COOH).

Этил-2-(4-(6-нитро-1,3-диоксо-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-2(3*H*)-ил)фенил)ацетат (70). К хлорангидриду **67**, полученному из 10.0 мг (0.027 ммоль) кислоты **66** и 1.0 мл тионилхлорида, прибавляют 5 мл абсолютного этанола. Смесь нагревают до кипения, после чего этанол отгоняют в вакууме. Описанную операцию повторяют еще три раза. Масса полученного остатка 10.6 мг. Т.пл. 204 – 207°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д., *J* / Гц): 1.23 (т, 3H, CH₃, ³*J* = 7.0), 3.78 (с, 2H, CH₂CO), 4.14 (к, 2H, OCH₂, ³*J* = 7.0), 7.31 – 7.48 (м, 4H, ArH), 8.07 – 8.17 (м, 1H, H(6)), 8.57 (д, 1H, H(3), ³*J* = 8.2), 8.61 (д, 1H, H(2), ³*J* = 8.2), 8.63 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.4), 8.75 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.6).

2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-6-нитро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (71). По методике имидирования 4-нитронафталяного ангидрида **3** анилином (см. синтез **4a**) из 1.60 г (6.6 ммоль) **3**, 2.00 г (13.2 ммоль) 6-аминобензодиоксана **74** и 12 мл 80%-ной водной уксусной кислоты было получено 2.36 г (выход 95%) **71**. Т.пл. 300 – 302°C. Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 26°C, δ / м.д., *J* / Гц): 4.31 (уш. с, 4H, CH₂CH₂), 6.85 (дд, 1H, H(14), ⁴*J* = 2.3, ³*J* = 8.6), 6.96 (д, 1H, H(10), ⁴*J* = 2.3), 6.99 (д, 1H, H(13), ³*J* = 8.6), 8.12 (дд, 1H, H(6), ³*J* = 7.3, ³*J* = 8.6), 8.58 (д, 1H, H(3), ³*J* = 8.3), 8.60 (д, 1H, H(2), ³*J* = 8.3), 8.63 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.3), 8.75 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.6). Спектр ¹³C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м.д.): 64.08 (CH₂), 64.15 (CH₂), 117.05 (C(13)), 117.77 (C(10)), 121.74 (C(14)), 122.83 (C(4a)), 123.39 (C(8)), 124.29 (C(3)), 127.30 (C(1)), 128.36 (C(9)), 128.71 (C(8a)), 128.79 (C(5)), 129.56 (C(2)), 130.14 (C(6)), 131.68 (C(7)), 143.37 (C(12)), 143.43 (C(11)), 149.18 (C(4)), 162.49 (C(8b)), 163.29 (C(8c)). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 376 ([M]⁺) (100), 346 (20), 330 (13), 292 (26), 262 (14), 246 (15), 235 (8), 225 (22), 195 (21), 179 (15). Найдено (%): C, 63.73; H, 3.05; N, 7.44. C₂₀H₁₂N₂O₆. Вычислено (%): C, 63.83; H, 3.21; N, 7.44.

6-Амино-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (72). По методике, предложенной для восстановления нитрогруппы в соединении **4a** (см. синтез **5a**), из 2.36 г (6.3 ммоль) нитропроизводного **71**, 10.16 г (45.0 ммоль) SnCl₂·2H₂O, 7.5 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл) и 30 мл этанола было получено 2.07 г (выход 95%) соединения **72**. Т.пл. 350 – 352°C. Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 30°C, δ / м.д., *J* / Гц): 4.30 (уш. с, 4H, CH₂CH₂), 6.73 (дд, 1H, H(14), ⁴*J* = 2.1, ³*J* = 8.6), 6.82 (д, 1H, H(10), ⁴*J* = 2.1), 6.87 (д, 1H, H(3), ³*J* = 8.4), 6.93 (д, 1H, H(13), ³*J* = 8.6), 7.42 (уш. с, 2H, NH₂), 7.62 – 7.71 (м, 1H, H(6)), 8.18 (д, 1H, H(2), ³*J* = 8.4), 8.41 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.2), 8.64 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.4). Спектр ¹³C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д.): 64.05 (CH₂), 64.11 (CH₂), 107.89 (C(3)), 108.18 (C(1)), 116.81 (C(13)), 118.03 (C(10)), 119.48 (C(4a)), 121.99 (C(14)), 122.30 (C(8)), 123.98 (C(6)), 129.30 (C(5)), 129.52 (C(9)), 130.14 (C(8a)), 131.08 (C(7)), 133.99 (C(2)), 142.95 (C(12)), 143.25 (C(11)), 152.75 (C(4)), 163.25 (C(8b)), 164.11 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*:

347.10; найдено: 347.08 ($[M+H]^+$). Найдено (%): С, 69.32; Н, 3.92; N, 8.09. $C_{20}H_{14}N_2O_4$. Вычислено (%): С, 69.36; Н, 4.07; N, 8.09.

***N*-(2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-6-ил)ацетамид (73)**. По методике ацилирования аминогруппы уксусным ангидридом в соединении **5a** (см. синтез **6a**) из 0.50 г (1.4 ммоль) 4-аминонафталимида **72**, 1.8 мл уксусного ангидрида и 3.5 мл ледяной уксусной кислоты было получено 0.35 г соединения **73** (выход 62%). Т.пл. 310 – 313°C. Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 50°C, δ / м.д., *J* / Гц): 2.30 (с, 3H, CH₃), 4.31 (уш. с, 4H, CH₂CH₂), 6.80 (дд, 1H, H(14), $^4J = 2.4$, $^3J = 8.5$), 6.90 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.4$), 6.96 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.5$), 7.90 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.5$), 8.32 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 8.47 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.52 (дд, 1H, H(7), $^4J = 0.7$, $^3J = 7.3$), 8.73 (дд, 1H, H(5), $^4J = 0.7$, $^3J = 8.5$), 10.31 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д.): 24.13 (CH₃CO), 64.06 (CH₂), 64.12 (CH₂), 116.93 (C(13)), 117.95 (C(1)), 118.02 (C(10)), 119.36 (C(3)), 121.89 (C(14)), 122.90 (C(8)), 124.11 (C(4a)), 126.37 (C(6)), 128.75 (C(8a)), 128.91 (C(9)), 129.28 (C(5)), 130.86 (C(7)), 131.61 (C(2)), 140.32 (C(4)), 143.20 (C(12)), 143.32 (C(11)), 163.27 (C(8b)), 163.84 (C(8c)), 169.63 (CH₃CO). ЭСП (CH₃CN), λ_{max} / нм (lg ϵ): 366 (4.23). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 389 (25), 388 ($[M]^+$) (100), 347 (20), 346 (84), 345 (21), 261 (22), 237 (9), 196 (16), 195 (81), 140 (8). Найдено (%): С, 68.11; Н, 4.10; N, 7.46. $C_{22}H_{16}N_2O_5$. Вычислено (%): С, 68.04; Н, 4.15; N, 7.21.

6-Амино-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (6-аминобензодиоксан-1,4) (74). К раствору 10.97 г (60.6 ммоль) 6-нитробензодиоксана-1,4 (получен как описано в [373]) в 70 мл этилового спирта добавляют 8 мл 100%-ного гидразингидрата (0.165 моль), смесь нагревают до кипения. При постоянном перемешивании постепенно прибавляют скелетный никелевый катализатор, приготовленный из 11.0 г сплава Ni – Al с массовой долей Ni равной 50%. После того, как хроматограмма покажет полное отсутствие нитросоединения в реакционной смеси, продолжают кипячение еще 1 час, охлаждают смесь до комнатной температуры и отфильтровывают катализатор. Спирт отгоняют в вакууме водоструйного насоса, маслообразный остаток подвергают очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюирования смесью PhH – EtOH. Выход продукта 2.90 г (32%). Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 26°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.36 (уш. с, 2H, NH₂), 4.13 – 4.17 (м, 2H, CH₂(2)), 4.17 – 4.21 (м, 2H, CH₂(3)), 6.18 (дд, 1H, H(7), $^4J = 2.6$, $^3J = 8.6$), 6.22 (д, 1H, H(5), $^4J = 2.6$), 6.66 (д, 1H, H(8), $^3J = 8.6$).

5,10,10-Трифенилбензо[*d,e*]пирано[2,3-*f*]изохинолин-4,6-(5*H*,10*H*)-дион (75).

Метод 1. К перемешиваемой смеси 120 мг (0.415 ммоль) 3-гидрокси-*N*-фенил-1,8-нафталимида **84**, 87 мг (0.418 ммоль) 1,1-дифенилпроп-2-ин-1-ола и 7.0 мл толуола добавляют 7 мг (0.041 ммоль) *пара*-толуолсульфокислоты. Реакционную массу нагревают

до 50 – 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение 1 часа, после чего поднимают температуру до 50 – 60°C и продолжают перемешивание еще 4 часа. Для выделения продукта реакции растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке из силикагеля, используя в качестве элюента смесь бензол – этанол ($v/v = 10:1$). Получено 17 мг (выход 8%) соединения **75** в виде желтого порошка. *Метод 2.* К перемешиваемой смеси 120 мг (0.415 ммоль) 3-гидрокси-*N*-фенил-1,8-нафталимида **84**, 87 мг (0.418 ммоль) β -фенилкоричного альдегида и 3.3 мл толуола прибавляли раствор 142 мг (0.623 ммоль) тетраэтоксид титана в 0.8 мл толуола. Реакционную массу перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 6 часов, после чего охлаждали до 30 – 40°C, прибавляли 4.2 мл толуола, 0.2 г силикагеля и 0.4 мл воды, нагревали до 80°C и перемешивали при указанной температуре 30 минут. Растворитель упаривали, остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир – этилацетат ($v/v = 40:1$). Получено 9 мг (выход 5%) соединения **75** в виде масла. Т.пл. 204 – 207°C (Метод 1). Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, толуол- d_8 , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 6.80 (д, 1H, $\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$, $^3J = 10.0$), 7.30 – 7.42 (м, 10H, $2 \times \text{Ph}$), 7.51 – 7.60 (м, 6H, $\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$, Ph), 7.84 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 7.3$), 8.25 (с, 1H, H(2)), 8.42 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.52 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, толуол- d_8 , 25°C, δ / м.д.): 82.65 (CPh_2), 119.13 ($\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$), 121.19 (C(4)), 121.98 (C(2)), 123.49 (C(4a)), 124.59 (C(8a)), 126.64 (Ph), 127.93 (C(6)), 128.24 (Ph), 128.31 (C(1)), 128.36 (C(8)), 128.38 (C(5)), 128.42 (Ph), 128.63 (Ph), 128.93 (C(7)), 128.95 (Ph), 129.09 (Ph), 133.24 ($\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$), 144.09 (Ph), 150.84 (C(3)), 163.56 (C(8b)), 164.03 (C(8c)). Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 6.80 (д, 1H, $\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$, $^3J = 10.0$), 7.30 – 7.42 (м, 10H, $2 \times \text{Ph}$), 7.51 – 7.60 (м, 6H, $\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$, Ph), 7.84 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 7.3$), 8.25 (с, 1H, H(2)), 8.42 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.52 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CD_3CN , 25°C, δ / м.д.): 82.60 (CPh_2), 119.28 ($\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$), 121.10 (C(4)), 121.86 (C(2)), 123.41 (C(8)), 124.46 (C(8a)), 127.77 (C(6)), 128.24 (C(4a)), 128.29 (C(5)), 128.69 (C(7)), 133.08 ($\text{Ph}_2\text{C}-\text{C}_2\text{H}_2$), 150.79 (C(3)), 163.43 (C(8b)), 163.98 (C(8c)). Найдено (%): C, 82.68; H, 4.47; N, 2.99 (Метод 1). $\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено (%): C, 82.65; H, 4.42; N, 2.92. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 479.52; найдено: 479.47 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (Метод 1).

5,10,10-Трифенилбензо[d,e]пирано[2,3-g]изохинолин-4,6-(5H,10H)-дион (76). По аналогии с методом 1 синтеза нафтопирана **75** из 100 мг (0.346 ммоль) 4-гидрокси-*N*-фенил-1,8-нафталимида **86**, 72 мг (0.346 ммоль) 1,1-дифенилпроп-2-ин-1-ола и 6 мг (0.035 ммоль) *пара*-толуолсульфокислоты после хроматографирования остатка, полученного после упаривания реакционной массы, на колонке из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси петролейный эфир – этилацетат ($v/v = 10:1$) было получено 16 мг (выход

10%) нафтопирана **76** в виде желтого масла. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 23°C , δ / м.д., J / Гц): 6.32 (д, 1H, $\text{Ph}_2\text{C}-\underline{\text{C}}_2\text{H}_2$, $^3J = 10.0$), 6.88 (д, 1H, $\text{Ph}_2\text{C}-\underline{\text{C}}_2\text{H}_2$, $^3J = 10.0$), 7.25 – 7.43 (м, 10H, $2\times\text{Ph}$), 7.48 – 7.55 (м, 5H, Ph), 7.75 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 7.3$), 8.36 (с, 1H, H(2)), 8.60 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 8.68 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CDCl_3 , 23°C , δ / м.д.): 85.64 (CPh_2), 115.61 ($\text{Ph}_2\text{C}-\underline{\text{C}}_2\text{H}_2$), 117.19 (C(4)), 122.98 (C(2)), 123.21 (C(4a)), 126.84 (C(8a)), 127.24 (Ph), 128.39 (C(6)), 128.84 (CPh), 129.18 (C(1)), 129.58 (C(8)), 129.98 (C(5)), 131.02 (Ph), 131.23 (Ph), 132.21 (C(7)), 133.19 (Ph), 134.79 (Ph), 136.04 ($\text{Ph}_2\text{C}-\underline{\text{C}}_2\text{H}_2$), 144.01 (Ph), 153.64 (C(3)), 163.96 (C(8b)), 164.53 (C(8c)). Найдено (%): C, 82.71; H, 4.51; N, 2.97. $\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено (%): C, 82.65; H, 4.42; N, 2.92. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 479.52; найдено: 479.48 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

6-Амино-2-(2-аминоэтил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-амино-N-аминоэтилнафталимид) (77). К перемешиваемой суспензии 200 мг (0.519 ммоль) 4-нитро-N-алкилнафталимида **89** в 10.0 мл этанола при 50°C прикапывают раствор 780 мг (3.451 ммоль) двуводного кристаллогидрата хлорида олова (II) в 5.0 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл). Смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 2.5 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой, подщелачивают 5%-ным водным раствором NaOH до слабощелочной реакции (для выделения свободного амина) и экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Масса полученного продукта 100 мг (выход 75%). Т.пл. $170 - 173^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 21°C , δ / м.д., J / Гц): 2.73 – 2.79 (м, 2H, CH_2NH_2), 4.03 (т, 2H, CH_2N , $^3J = 6.0$), 6.83 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.43 (уш. с, 2H, ArNH_2), 7.64 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.5$, $^3J = 8.6$), 8.18 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.42 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.5$), 8.61 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Найдено (%): C, 65.91; H, 5.19; N, 16.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 65.86; H, 5.14; N, 16.47.

19,19-Дифенил-3,5,6,8,9,11,12,14,15,19-декагидро-2H-[1,4,7,10,13,16]гексаоксациклооктадека[2,3-g]хромен (78). По аналогии с методом 2 синтеза нафтопирана **75** из 0.33 г (1.0 ммоль) краунсодержащего фенола **92**, 0.21 г (1.0 ммоль) β -фенилкоричного альдегида и 0.34 г (1.5 ммоль) тетраоксида титана после хроматографирования остатка от упаривания реакционной массы на колонке с силикагелем при использовании в качестве элюента смеси хлористый метилен – метанол ($v/v = 10:1$) было получено 80 мг (выход 15%) соединения **78**. Т.пл. $75 - 78^\circ\text{C}$ (лит. [405]: $76 - 78^\circ\text{C}$). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 3.67 – 3.77 (м, 12H, $\text{CH}_2(11)$, $\text{CH}_2(12)$, $\text{CH}_2(13)$, $\text{CH}_2(14)$, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(16)$), 3.85 – 3.92 (м, 4H, $\text{CH}_2(10)$, $\text{CH}_2(17)$), 4.05 – 4.14 (м, 4H, $\text{CH}_2(9)$, $\text{CH}_2(18)$), 6.02 (д, 1H, H(4), $^3J = 9.7$), 6.48 – 6.53 (м, 2H, H(8), H(3)), 6.58 (с, 1H, H(5)), 7.25 – 7.34 (м, 6H, Ph),

7.39 – 7.44 (м, 4Н, Ph). Найдено (%): С, 67.68; Н, 6.96. $C_{31}H_{34}O_7 \times 2H_2O$. Вычислено (%): С, 67.13; Н, 6.91.

2-Бутил-6-(4-метоксистирил)-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (79а).

Смесь 100 мг (0.301 ммоль) 4-бром-*N*-бутилнафталимида **456**, 1 мг (0.004 ммоль) ацетата палладия (II), 7 мг (0.023 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 1.0 мл триэтиламина, 48 мкл (0.358 ммоль) 4-метоксистирола и 5.0 мл ДМФА выдерживают при перемешивании в атмосфере аргона при температуре 105°C в течение 15 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают над безводным сульфатом магния, упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле в системе растворителей гексан – этилацетат, используя градиентное повышение полярности элюента. Полученный продукт перекристаллизовывают из этанола. Выход 44 мг (38%). Т.пл. 140 – 143°C. Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 0.99 (т, 3Н, Н(20), $^3J = 8.4$), 1.43 – 1.50 (м, 2Н, Н(19)), 1.69 – 1.77 (м, 2Н, Н(18)), 3.88 (с, 3Н, OCH_3), 4.20 (т, 2Н, Н(17), $^3J = 8.4$), 6.98 (д, 2Н, Н(13), Н(15), $^3J = 8.6$), 7.31 (д, 1Н, Н(10), $^3J = 16.0$), 7.59 (д, 2Н, Н(12), Н(16), $^3J = 8.6$), 7.72 – 7.81 (м, 2Н, Н(9), Н(6)), 7.98 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 7.7$), 8.56 – 8.61 (м, 2Н, Н(2), Н(5)), 8.63 (д, 1Н, Н(7), $^3J = 8.3$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $CDCl_3$, 22°C, δ / м.д.): 13.98 (C(20)), 20.89 (C(19)), 30.56 (C(18)), 40.45 (C(17)), 55.16 (OCH_3), 114.56 (C(13), C(15)), 121.56 (C(1)), 121.76 (C(9)), 123.68 (C(8)), 123.97 (C(3)), 126.84 (C(8a)), 127.23 (C(6)), 129.63 (C(12), C(16)), 129.79 (C(11)), 130.06 (C(4a)), 130.11 (C(5)), 130.23 (C(7)), 131.81 (C(2)), 135.67 (C(10)), 142.16 (C(4)), 161.07 (C(14)), 163.97 (C(8b)), 164.08 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 385.17; найдено: 385.21 ($[M]^+$). Найдено (%): С, 77.94; Н, 6.11; N, 3.70. $C_{25}H_{23}NO_3$. Вычислено (%): С, 77.89; Н, 6.02; N, 3.64.

2-Бутил-6-(3,4-диметоксистирил)-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (79б).

В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79а**, из 200 мг (0.602 ммоль) бромпроизводного **456**, 107 мкл (0.724 ммоль) 3,4-диметоксистирола, 2 мг (0.009 ммоль) ацетата палладия (II), 10 мг (0.033 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 1.2 мл триэтиламина и 10.0 мл ДМФА получено 44 мг (выход 18%) соединения **79б**. Время выдержки реакционной массы при 105°C составило 20 часов. Т.пл. 155 – 157°C. Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 0.99 (т, 3Н, Н(20), $^3J = 8.4$), 1.43 – 1.52 (м, 2Н, Н(19)), 1.70 – 1.78 (м, 2Н, Н(18)), 3.96 (с, 3Н, OCH_3), 4.02 (с, 3Н, OCH_3), 4.20 (т, 2Н, Н(17), $^3J = 8.4$), 6.94 (д, 1Н, Н(15), $^3J = 8.2$), 7.18 – 7.24 (м, 2Н, Н(12), Н(16)), 7.30 (д, 1Н, Н(10), $^3J = 16.0$), 7.72 – 7.82 (м, 2Н, Н(9), Н(6)), 7.98 (д, 1Н, Н(3), $^3J = 7.7$), 8.56 – 8.62 (м, 2Н, Н(2), Н(5)), 8.65 (д, 1Н, Н(7), $^3J = 8.3$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $CDCl_3$, 21°C, δ / м.д.): 13.98 (C(20)), 20.89 (C(19)), 30.56 (C(18)), 40.45 (C(17)), 55.26 ($2 \times OCH_3$), 109.78 (C(16)), 112.01 (C(15)),

121.63 (C(12)), 121.86 (C(1)), 122.06 (C(9)), 123.88 (C(8)), 123.97 (C(3)), 127.44 (C(6)), 129.83 (C(8a)), 130.69 (C(11)), 130.86 (C(4a)), 131.11 (C(5)), 131.89 (C(7)), 131.91 (C(2)), 136.07 (C(10)), 142.16 (C(4)), 149.75 (C(13)), 150.07 (C(14)), 164.37 (C(8b)), 164.48 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 415.18; найдено: 415.22 ($[M]^+$). Найдено (%): С, 75.21; Н, 6.13; N, 3.43. $C_{26}H_{25}NO_4$. Вычислено (%): С, 75.15; Н, 6.07; N, 3.37.

2-Бутил-6-(4-(диметиламино)стирил)-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (79в). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79а**, из 150 мг (0.452 ммоль) бромпроизводного **45б**, 83 мкл (0.542 ммоль) 3,4-диметоксистирирола, 1 мг (0.004 ммоль) ацетата палладия (II), 7 мг (0.023 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 1.0 мл триэтиламина и 7.0 мл ДМФА получено 50 мг (выход 28%) соединения **79в**. Время выдержки реакционной массы при 105°C составило 24 часа. Т.пл. 181 – 184°C. Спектр 1H ЯМР (400.13 МГц, CD_3Cl , 23°C, δ / м.д., J / Гц): 0.98 (т, 3H, H(20), $^3J = 8.4$), 1.42 – 1.51 (м, 2H, H(19)), 1.69 – 1.78 (м, 2H, H(18)), 3.07 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 4.19 (т, 2H, H(17), $^3J = 8.4$), 6.73 – 7.00 (м, 2H, H(13), H(15)), 7.33 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.58 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.6$), 7.69 – 7.80 (м, 2H, H(6), H(9)), 7.99 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.7$), 8.55 – 8.65 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $CDCl_3$, 22°C, δ / м.д.): 13.02 (C (20)), 20.03 (C (19)), 29.16 (C(18)), 38.76 (C(17)), 38.94 ($2 \times N(CH_3)_2$), 112.06 (C(13), C(15)), 117.96 (C(9)), 119.87 (C(1)), 122.12 (C(3)), 122.97 (C(8)), 124.84 (C(8a)), 126.23 (C(6)), 129.07 (C(12)), C(16)), 129.79 (C(11)), 130.39 (C(4a)), 130.56 (C(5)), 130.81 (C(7)), 130.89 (C(2)), 136.07 (C(10)), 142.01 (C(4)), 144.07 (C(14)), 161.97 (C(8b)), 162.08 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 398.20; найдено: 398.27 ($[M]^+$). Найдено (%): С, 78.43; Н, 6.56; N, 7.08. $C_{26}H_{26}N_2O_2$. Вычислено (%): С, 78.35; Н, 6.58; N, 7.03.

5-Аминобензо[d,e]изохромен-1,3-дион (3-аминонафталевый ангидрид) (81). К перемешиваемой суспензии 300 мг (1.235 ммоль) 3-нитронафталевого ангидрида **80** в 6.0 мл уксусной кислоты при 50°C прикапывают раствор 880 мг (3.894 ммоль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 6.0 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1.18 г/мл). Смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 2 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции и спиртом, после чего высушивают на воздухе. Выход 216 мг (выход 82%). Т.пл. 296 – 298°C (лит. [532]: выше 300°C). Спектр 1H ЯМР (300.13 МГц, $DMSO-d_6$, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 6.10 (с, 2H, NH_2), 7.35 (д, 1H, H(4), $^4J = 2.2$), 7.65 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.5$, $^3J = 7.4$), 7.94 (д, 1H, H(2), $^4J = 2.2$), 8.05 – 8.15 (м, 2H, H(5), H(7)). Найдено (%): С, 67.62; Н, 3.34; N, 6.61. $C_{12}H_7NO_3$. Вычислено (%): С, 67.59; Н, 3.31; N, 6.57.

5-Гидроксибензо[d,e]изохромен-1,3-дион (3-гидроксинафталевый ангидрид) (83). К раствору 150 мг (0.704 ммоль) 3-аминонафталевого ангидрида **81** в 1.5 мл

концентрированной серной кислоты (пл. 1.84 г/мл) при 0 – 5°C добавляют 150 мг (2.174 ммоль) нитрита натрия и затем 0.1 мл воды. Реакционную массу перемешивают в течение полчаса при 0 – 5°C, после чего прибавляют 2.4 мл водной 48%-ной HBF_4 и перемешивают еще полчаса. Затем реакционную массу выливают на лед. Выпавшую соль диазония **82** отфильтровывают, суспендируют в смеси 1.5 мл концентрированной серной кислоты и 7.7 мл воды и кипятят в течение 3 часов. Затем реакционную массу выливают на лед, выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре водой. Выход 55 мг (36%). Т.пл. 298 – 299°C (лит. [533]: 277 – 279°C). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 24°C, δ / м.д., J / Гц): 7.74 (д, 1H, H(4), $^4J = 2.2$), 7.78 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.4$, $^3J = 8.5$), 8.00 (д, 1H, H(2), $^4J = 2.2$), 8.25 – 8.36 (м, 2H, H(5), H(7)), 10.54 (с, 1H, OH). Найдено (%): C, 67.32; H, 2.85. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 67.28; H, 2.83.

5-Гидрокси-2-фенил-1H-бензо[de]изохинолин-1,3-(2H)-дион (3-гидрокси-N-фенил-1,8-нафталимид) (84). Получен по методике, предложенной для имидирования 4-нитронафталяевого ангидрида анилином (см. синтез соединения **4a**), из 500 мг (2.336 ммоль) 3-гидрокси-нафталяевого ангидрида **83**, 14 мл ледяной уксусной кислоты и 426 мкл (3.672 ммоль) анилина. Время выдержки реакционной массы при кипячении составило 6 часов. При выделении продукта отфильтрованный из реакционной массы осадок раствором соды не промывали. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 338 мг (50%). Т.пл. 297 – 299°C. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 7.34 – 7.40 (м, 2H, H(11), H(13)), 7.45 – 7.54 (м, 3H, H(10), H(12), H(14)), 7.69 (с, 1H, H(4)), 7.87 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.6$, $^3J = 8.0$), 8.03 (с, 1H, H(2)), 8.22 – 8.31 (м, 2H, H(5), H(7)), 10.54 (с, 1H, OH). Найдено (%): C, 74.75; H, 3.86; N, 4.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено (%): C, 74.72; H, 3.84; N, 4.84.

6-Гидрокси-2-фенил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (4-гидрокси-N-фенил-1,8-нафталимид) (86). По методике, предложенной для замены аминогруппы на гидроксигруппу в соединении **81** (см. синтез соединения **83**), из 150 мг (0.521 ммоль) 4-амино-N-фенил-1,8-нафталимида **5a**, 1.5 мл концентрированной серной кислоты, 110 мг (1.594 ммоль) нитрита натрия, 0.1 мл воды и 2.5 мл водной 48%-ной HBF_4 была получена соль диазония **85**, гидролиз которой в смеси 1.1 мл концентрированной серной кислоты и 6.0 мл воды привел к 97 мг (выход 64%) 4-гидрокси-N-фенил-1,8-нафталимида **86**. Т.пл. 296 – 298°C (лит. [534]: 274 – 276°C). Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 24°C, δ / м.д., J / Гц): 7.18 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.1$), 7.30 – 7.38 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.44 – 7.55 (м, 3H, H(11), H(12), H(13)), 7.78 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.5$), 8.35 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.1$), 8.47 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$), 8.57 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$), 11.95 (с, 1H, OH). Найдено (%): C, 74.76; H, 3.89; N, 4.86. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено (%): C, 74.72; H, 3.84; N, 4.84.

Трет-бутил-2-(6-нитро-1,3-диоксо-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-2(3*H*)-ил)этил-карбамат (89). Смесь 530 мг (2.181 ммоль) 4-нитронафталевого ангидрида **3**, 350 мг (2.188 ммоль) соединения **91** и 5.0 мл этанола выдерживают при кипячении в течение четырех часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным этанолом, высушивают на воздухе. Выход 665 мг (79%). Т.пл. 223 – 226°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 22°C, δ / м.д., J / Гц): 1.19 (с, 9H, 3×CH₃), 3.22 – 3.28 (м, 2H, CH₂NH), 4.13 (т, 2H, NHCH₂CH₂N, ³J = 6.0), 6.90 (с, 1H, NH), 8.08 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.5, ³J = 8.6), 8.54 (д, 1H, H(3), ³J = 8.1), 8.57 – 8.65 (м, 2H, H(2), H(7)), 8.69 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6). Найдено (%): C, 59.32; H, 5.02; N, 10.97. C₁₉H₁₉N₃O₆. Вычислено (%): C, 59.20; H, 4.97; N, 10.91.

Перхлорат 2-(6-амино-1,3-диоксо-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-2(3*H*)-ил)этиламмония (90). К раствору 50 мг (0.196 ммоль) соединения **77** в 15.0 мл ацетонитрила добавляют 14 мкл 70%-ной хлорной кислоты (0.163 ммоль). Выпавшую соль отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и сушат при температуре 60°C. Масса полученного продукта 60 мг (выход 86%). Т.пл. 88°C (с разл.). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.73 – 2.79 (м, 2H, CH₂NH₃⁺), 4.03 (т, 2H, CH₂N, ³J = 6.0), 6.83 (д, 1H, H(3), ³J = 8.3), 7.43 (уш. с, 2H, NH₂), 7.64 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.5, ³J = 8.6), 8.18 (д, 1H, H(2), ³J = 8.3), 8.42 (д, 1H, H(7), ³J = 7.5), 8.61 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6). Найдено (%): C, 47.34; H, 4.00; N, 11.86. C₁₄H₁₄ClN₃O₆. Вычислено (%): C, 47.27; H, 3.97; N, 11.81.

Трет-бутил-2-аминоэтилкарбамат (91). К раствору 2.18 мл (32.7 ммоль) этилендиамина в 15.0 мл хлороформа в течение часа при 0°C по каплям прибавляют раствор 0.75 мл (3.3 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната в 10.0 мл хлороформа. Затем реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 24 часа, после чего отгоняют в вакууме избыток этилендиамина. Остаток разбавляют водой, продукт экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, затем упаривают. Масса полученного маслообразного остатка 357 мг (выход 68%). Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, 23°C, δ / м.д., J / Гц): 1.44 (с, 9H, 3×CH₃), 2.81 (уш. с, 2H, NH₂), 3.20 – 3.28 (м, 2H, CH₂NH₂), 2.89 (т, 2H, CH₂NH₂, ³J = 6.0), 5.09 (уш. с, 1H, NH).

6-Бром-2-(2-гидроксиэтил)-1*H*-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2*H*)-дион (97). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **45a**, из 2.00 г (7.2 ммоль) 4-бромнафталевого ангидрида **14**, 0.65 мл (10.8 ммоль) этаноламина и 40.0 мл EtOH (30.0 мл использовалось для приготовления суспензии ангидрида **14** и 10.0 мл – для приготовления раствора этаноламина) было получено 1.94 г продукта **97** в виде белого порошка (выход 84%). Время выдержки реакционной массы при кипячении после прибавления этаноламина – 6 часов. Т.пл. 202 – 204°C (лит. [535]: т. пл. 203 – 204°C). Спектр

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 2.26 (уш. с, 1H, OH), 3.90 – 4.10 (м, 2H, CH_2), 4.38 – 4.58 (м, 2H, CH_2), 7.82 – 7.94 (м, 1H, H(6)), 8.07 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.8$), 8.45 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.8$), 8.61 (д, 1H, H(7), $^3J = 8.6$), 8.68 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.0$).

2-(2-Гидроксиэтил)-6-(4-метоксистирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (98a). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79a**, из 500 мг (1.563 ммоль) бромпроизводного **45б**, 252 мкл (1.881 ммоль) 4-метоксистирола, 4 мг (0.018 ммоль) ацетата палладия (II), 26 мг (0.086 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 3.0 мл триэтиламина и 20.0 мл ДМФА получено 648 мг неочищенного продукта. После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование смесью растворителей хлороформ – метанол (от чистого CHCl_3 до $v/v = 10:1$), и перекристаллизации из метилового спирта (3 мл) было получено 102 мг **98a** (выход 17%). Т.пл. $178 - 181^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 27°C , δ / м.д., J / Гц): 3.59 – 3.67 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 4.16 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $^3J = 6.3$), 4.79 – 4.86 (м, 1H, OH), 7.02 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.7$), 7.57 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.82 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.7$), 7.86 – 7.94 (м, 1H, H(6)), 8.07 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 8.21 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.0$), 8.47 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.8$), 8.53 (д, 1H, H(5), $^3J = 6.7$), 8.99 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.0$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 19°C , δ / м.д.): 42.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 55.40 (OCH_3), 61.66 (CH_2OH), 114.39 (C(13), C(15)), 120.61 (C(1)), 121.13 (C(9)), 122.78 (C(8)), 123.55 (C(3)), 126.61 (C(6)), 128.57 (C(12), C(16)), 129.02 (C(8a)), 129.31 (C(11)), 129.45 (C(4a)), 130.42 (C(5)), 131.50 (C(2), C(7)), 125.26 (C(10)), 142.22 (C(4)), 160.35 (C(14)), 164.45 (C(8b)), 164.48 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 373 ($[\text{M}]^+$) (32), 343 (14), 331 (23), 330 (100), 312 (19), 278 (11), 276 (11), 258 (26), 243 (14), 215 (18). Найдено (%): C, 73.90; H, 5.20; N, 3.765. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено (%): C, 73.98; H, 5.13; N, 3.75.

2-(2-гидроксиэтил)-6-(3,4-диметоксистирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (98б). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79a**, из 446 мг (1.394 ммоль) бромпроизводного **45б**, 249 мкл (1.684 ммоль) 3,4-метоксистирола, 4 мг (0.018 ммоль) ацетата палладия (II), 23 мг (0.076 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 2.7 мл триэтиламина и 18.0 мл ДМФА получено 600 мг неочищенного продукта. После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси растворителей дихлорметан – метанол ($v/v = 50:1$) было получено 472 мг **98б** (выход 84%). Т.пл. $199 - 200^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 27°C , δ / м.д., J / Гц): 3.62 – 3.68 (м, 2H, CH_2OH), 3.82 (с, 3H, C(14)- OCH_3), 3.89 (с, 3H, C(13)- OCH_3), 4.16 (т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $^3J = 6.4$), 4.80 (т, 1H, OH, $^3J = 6.0$), 7.02 (д, 1H, H(15), $^3J = 8.3$), 7.32 (дд, 1H, H(16), $^3J = 8.3$, $^4J = 1.9$), 7.51 – 7.57 (м, 2H, H(10), H(12)), 7.91 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.7$, $^3J = 7.2$), 8.08 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.1$), 8.21 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.48 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.54 (д, 1H,

H(7), $^3J = 7.2$), 9.01 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.7$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 30.0°C, δ / м.д.): 41.77 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 55.54 (C(13)-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 55.72 (C(14)-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 57.80 (CH $_2$ OH), 109.94 (C(12)), 111.67 (C(15)), 120.34 (C(1)), 120.75 (C(9)), 121.72 (C(16)), 122.50 (C(8)), 122.95 (C(3)), 126.78 (C(6)), 128.18 (C(8a)), 128.93 (C(4a)), 129.53 (C(11)), 130.53 (C(2)), 130.71 (C(7)), 130.84 (C(5)), 135.33 (C(10)), 141.41 (C(4)), 149.04 (C(13)), 149.77 (C(14)), 163.32 (C(8b)), 163.61 (C(8c)). ИК спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 3498 (ν_{OH}); 2935, 2882 (ν_{CH}); 1690, 1652 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 404 (16), 403 ($[\text{M}]^+$) (59), 401 (13), 373 (15), 361 (22), 360 (100), 359 (21), 342 (12), 328 (16), 284 (11). Найдено (%): С, 71.50; Н, 5.17; N, 3.34. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено (%): С, 71.45; Н, 5.25; N, 3.47.

2-(2-Гидроксиэтил)-6-(4-(диметиламино)стирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (98в). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79а**, из 900 мг (2.813 ммоль) бромпроизводного **45б**, 517 мкл (3.373 ммоль) 4-*N,N*-диметиламиностирола, 8 мг (0.036 ммоль) ацетата палладия (II), 47 мг (0.155 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 5.4 мл триэтиламина и 30.0 мл ДМФА получено 678 мг неочищенного продукта. После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента градиентной смеси растворителей дихлорметан – метанол (от чистого CH_2Cl_2 до $v/v = 50:1$) было получено 270 мг **98в** (выход 25%). Т.пл. 217°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д., J / Гц): 2.99 (с, 6H, N(CH $_3$) $_2$), 3.58 – 3.69 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 4.16 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.82 (м, 1H, OH), 6.77 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.2$), 7.54 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 7.70 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.5$), 7.84 – 7.90 (м, 2H, H(6)), 7.94 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 8.19 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.5$), 8.44 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.7$), 8.53 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.1$), 8.99 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.5$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д.): 40.12 (N(CH $_3$) $_2$), 41.79 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 57.83 (CH $_2$ OH), 112.00 (C(13), C(15)), 117.49 (C(9)), 119.54 (C(1)), 122.21 (C(3)), 122.51 (C(8)), 124.42 (C(11)), 126.57 (C(6)), 128.34 (C(8a)), 128.78 (C(4a)), 128.98 (C(12), C(16)), 130.61 (C(2)), 130.70 (C(7)), 130.78 (C(5)), 135.77 (C(10)), 141.97 (C(4)), 150.76 (C(14)), 163.38 (C(8b)), 163.69 (C(8c)). ИК спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 3489 (ν_{OH}); 2923, 2865 (ν_{CH}); 1695, 1646 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 387 (27), 386 (100) ($[\text{M}]^+$), 387 (27), 355 (17), 343 (58), 341 (29), 327 (15), 255 (19), 228 (16), 162 (16). Найдено (%): С 74.30, Н 5.82, N 7.06. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: С 74.59, Н 5.74, N 7.25.

2-(2-Хлорэтил)-6-(4-метоксистирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (99а). Смесь 85 мг (0.228 ммоль) соединения **98а** и 2.0 мл оксихлорида фосфора выдерживают при перемешивании при 90°C 1.5 часа. Избыток POCl_3 отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя хлороформ в качестве элюента. Выход 57 мг (64%). Т.пл. 227 – 228°C. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CDCl_3 , 19°C, δ / м.д., J / Гц): 3.84 – 3.88 (м, 2H, CH_2Cl), 3.89 (с, 1H, OCH $_3$), 4.56 – 4.60 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 6.98 (д,

2H, H(13), H(15), $^3J = 8.5$), 7.33 (д, 1H, H(10), $^3J = 15.9$), 7.60 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.5$), 7.77 (д, 1H, H(9), $^3J = 15.9$), 7.72 – 7.88 (м, 1H, H(6)), 7.99 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.8$), 8.58 – 8.64 (м, 2H, H(2), H(5)), 8.65 д, 1H, H(7), $^3J = 7.1$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CDCl_3 , 19.0°C, δ / м.д.): 40.50 (CH_2Cl), 41.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 55.42 (OCH_3), 114.43 (C(13), C(15)), 120.61 (C(1)), 121.09 (C(9)), 122.71 (C(8)), 123.63 (C(3)), 126.63 (C(6)), 128.57 (C(12), C(16)), 128.89 (C(8a)), 129.35 (C(11)), 129.58 (C(4a)), 130.48 (C(5)), 131.50 (C(2), C(7)), 135.31 (C(10)), 142.28 (C(4)), 160.39 (C(14)), 163.98 (C(8b)), 164.25 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 393 ($[\text{M}+2]^+$) (41), 391 ($[\text{M}]^+$) (100), 356 (23), 329 (50), 328 (21), 312 (15), 298 (16), 258 (23), 215 (16), 149 (13). Найдено (%): С, 70.55; Н, 4.75; N, 3.50. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$. Вычислено (%): С, 70.50; Н, 4.63; N, 3.57.

2-(2-Хлорэтил)-6-(3,4-диметоксистирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (99б). По методике, предложенной для синтеза соединения **99а**, из 192 мг (0.476 ммоль) гидроксипроизводного **98б** и 3.0 мл POCl_3 получено 195 мг продукта **99б** (выход 97%). Хроматографирование остатка после отгонки POCl_3 проводили на колонке с силикагелем, используя дихлорметан в качестве элюента. Т.пл. 195 – 197°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 27°C, δ / м.д., J / Гц): 3.82 (с, 3H, C(14)- OCH_3), 3.84 – 3.96 (м, 5H, CH_2Cl , C(13)- OCH_3), 4.41 (т, 2H, $^3J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 7.03 (д, 1H, H(15), $^3J = 8.3$), 7.33 (д, 1H, H(16), $^3J = 8.3$, $^4J = 1.7$), 7.52 – 7.62 (м, 2H, H(10), H(12)), 7.90 – 7.96 (м, 1H, H(6)), 8.10 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.2$), 8.23 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.0$), 8.50 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.0$), 8.57 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 9.04 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.0$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 27°C, δ / м.д.): 40.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 55.58 (C(13)- OCH_3 (13)), 55.78 (C(14)- OCH_3), 109.93 (C(12)), 111.69 (C(15)), 119.98 (C(1)), 120.70 (C(9)), 121.89 (C(16)), 122.18 (C(8)), 123.09 (C(3)), 126.95 (C(6)), 128.27 (C(8a)), 129.02 (C(4a)), 129.52 (C(11)), 130.88 (C(2)), 131.09 (C(7)), 131.28 (C(5)), 135.65 (C(10)), 141.86 (C(4)), 149.08 (C(13)), 149.84 (C(14)), 163.25 (C(8b)), 163.54 (C(8c)). ИК спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 2980, 2918 (ν_{CH}); 1690, 1652 ($\nu_{\text{C=O}}$), 795 ($\nu_{\text{C-Cl}}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 423 ($[\text{M}+2]^+$) (35), 422 (27), 421 ($[\text{M}]^+$) (100), 386 (14), 359 (28), 328 (20), 312 (15), 284 (22), 273 (17), 202 (16). Найдено (%): С, 68.25; Н, 4.69; N, 3.50. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$. Вычислено (%): С, 68.33; Н, 4.78; N, 3.32.

2-(2-Хлорэтил)-6-(4-(диметиламино)стирил)-1H-бензо[d,e]ихохинолин-1,3(2H)-дион (99в). По методике, предложенной для синтеза соединения **99а**, из 151 мг (0.391 ммоль) гидроксипроизводного **98в** и 3.0 мл POCl_3 получено 140 мг продукта **99в** (выход 89%). Хроматографирование остатка после отгонки POCl_3 проводили на колонке с силикагелем, используя градиентную смесь дихлорметан – метанол в качестве элюента. Т.пл. 187 – 189°C. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 30°C, δ / м.д., J / Гц): 3.00 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.87 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.41 (м, 2H, CH_2Cl), 6.78 (д, 2H, H(12), H(14), $^3J = 8.8$),

7.56 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.71 (д, 2H, H(11), H(15), $^3J = 8.8$), 7.86 – 7.93 (м, 2H, H(6)), 7.95 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 8.21 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.1$), 8.46 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.1$), 8.55 (д, 1H, H(7), $^3J = 6.8$), 9.02 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.7$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 30°C, δ / м.д.): 40.03 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 40.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 112.13 (C(13), C(15)), 117.51 (C(9)), 119.13 (C(1)), 122.09 (C(3)), 122.30 (C(8)), 124.42 (C(11)), 126.70 (C(6)), 128.38 (C(8a)), 128.81 (C(4a)), 129.01 (C(12), C(16)), 130.86 (C(2)), 130.97 (C(7)), 131.12 (C(5)), 135.97 (C(10)), 142.32 (C(4)), 149.39 (C(14)), 163.19 (C(8b)), 163.53 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 406 (35) ($[\text{M}+2]^+$), 404 (100) ($[\text{M}]^+$), 386 (22), 369 (16), 342 (41), 341 (25), 298 (12), 255 (15), 162 (18), 113 (32). Найдено (%): C, 70.92; H, 5.28; N, 6.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено: C, 71.19; H, 5.23; N, 6.92.

2-(2-Азидоэтил)-6-(4-метоксистирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион

(100a). Раствор 40 мг (0.102 ммоль) хлорпроизводного **99a** и 33 мг (0.508 ммоль) азида натрия в 2.7 мл ДМФА выдерживают при перемешивании при 100°C в течение 6 часов. По окончании выдержки реакционную массу разбавляют водой и экстрагируют продукт хлористым метиленом, промывают объединенные органические экстракты водой и оставляют на ночь над слоем осушителя (Na_2SO_4), после чего отгоняют растворитель в вакууме. Выход 36 мг (88%). Т.пл. 159°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CDCl_3 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 3.65 – 3.71 (м, 2H, CH_2N_3), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.42 – 4.48 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 6.98 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.5$), 7.32 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.60 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.5$), 7.76 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 7.78 – 7.82 (м, 1H, H(6)), 7.99 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.8$), 8.59 – 8.63 (м, 2H, H(2), H(5)), 8.65 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CDCl_3 , 20.2°C, δ / м.д.): 38.79 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 48.87 (CH_2N_3), 55.40 (OCH_3), 114.39 (C(13), C(15)), 120.54 (C(1)), 121.01 (C(9)), 122.63 (C(8)), 123.56 (C(3)), 126.61 (C(6)), 128.57 (C(12), C(16)), 128.84 (C(8a)), 129.30 (C(11)), 129.51 (C(4a)), 130.41 (C(5)), 131.47 (C(7), C(2)), 135.24 (C(10)), 142.21 (C(4)), 160.34 (C(14)), 164.06 (C(8b)), 164.33 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 398 ($[\text{M}]^+$) (17), 370 ($[\text{M} - \text{N}_2]^+$) (37), 368 (32), 353 (37), 352 (100), 343 (82), 329 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3]^+$) (36), 321 (31), 258 (42), 243 (30). Найдено (%): C, 69.19; H, 4.66; N, 13.43. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 69.34; H, 4.55; N, 14.06.

2-(2-Азидоэтил)-6-(3,4-диметоксистирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион

(100b). По методике, предложенной для синтеза соединения **100a**, из 118 мг (0.280 ммоль) хлорпроизводного **99b**, 109 мг (1.677 ммоль) NaN_3 и 5.5 мл ДМФА было получено 100 мг продукта **100b** (выход 83%). Т.пл. 173°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 30°C, δ / м.д., J / Гц): 3.63 (т, 2H, CH_2N_3 , $^3J = 6.2$), 3.81 (с, 3H, C(14)- OCH_3), 3.89 (с, 3H, C(13)- OCH_3), 4.29 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $^3J = 6.2$), 7.02 (д, 1H, H(15), $^3J = 8.4$), 7.33 (дд, 1H, H(16), $^4J = 2.0$, $^3J = 8.4$), 7.52 – 7.58 (м, 2H, H(9), H(12)), 7.93 (дд, 1H, H(6)), $^3J = 7.3$,

$^3J = 8.8$), 8.08 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 8.22 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.50 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.58 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 9.03 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.8$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 30°C, δ / м.д.): 38.50 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 48.29 (CH_2N_3), 55.55 (C(14)- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 55.73 (C(13)- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 109.96 (C(12)), 111.68 (C(15)), 119.94 (C(1)), 120.69 (C(9)), 121.79 (C(16)), 122.14 (C(8)), 123.04 (C(3)), 126.88 (C(6)), 128.22 (C(8a)), 128.97 (C(4a)), 129.51 (C(11)), 130.80 (C(2)), 131.01 (C(7)), 131.19 (C(5)), 135.56 (C(10)), 141.78 (C(4)), 149.04 (C(13)), 149.82 (C(14)), 163.29 (C(8b)), 163.59 (C(8c)). ИК спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 2956, 2923 (ν_{CH}); 2102 (ν_{N_3}); 1696, 1654 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 428 ($[\text{M}]^+$) (26), 400 ($[\text{M} - \text{N}_2]^+$) (51), 382 (34), 373 (100), 342 (40), 298 (35), 273 (31), 227 (21), 213 (20), 202 (36). Найдено (%): С, 67.66; Н, 4.64; N, 13.01. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 67.28; Н, 4.71; N, 13.08.

2-(2-Азидоэтил)-6-(4-(диметиламино)стирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (100в). По методике, предложенной для синтеза соединения **100а**, из 50 мг (0.124 ммоль) хлорпроизводного **99в**, 48 мг (0.738 ммоль) NaN_3 и 3.5 мл ДМФА было получено 43 мг продукта **100в** (выход 85%). Т.пл. 148 – 150°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д., J / Гц): 3.00 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.61 – 3.65 (м, 2H, CH_2N_3), 4.30 (т, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $^3J = 6.4$), 6.78 (д, 2H, H(15), H(13), $^3J = 9.0$), 7.54 (д, 1H, H(10), $^3J = 15.9$), 7.71 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 9.0$), 7.86 – 7.83 (м, 1H, H(6)), 7.92 – 7.96 (д, 1H, H(9), $^3J = 15.9$), 8.20 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.46 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.55 (д, 1H, H(7), $^3J = 6.4$), 9.00 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.1$). Спектр ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м.д.): 38.53 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 40.05 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 48.35 (CH_2N_3), 112.02 (C(13), C(15)), 117.44 (C(9)), 119.12 (C(1)), 122.10 (C(3)), 122.31 (C(8)), 124.39 (C(11)), 126.74 (C(6)), 128.39 (C(8a)), 128.83 (C(4a)), 129.04 (C(12), C(16)), 130.90 (C(2)), 131.00 (C(7)), 131.12 (C(5)), 136.03 (C(10)), 142.36 (C(4)), 150.83 (C(14)), 163.35 (C(8b)), 163.69 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 411 (9) ($[\text{M}]^+$), 353 (66), 352 (100), 342 (69), 341 (43), 328 (36), 327 (28), 253 (28), 226 (28), 57 (31). Найдено (%): С 70.17, Н 5.22, N 16.98. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено (%): С 70.06, Н 5.14, N 17.02.

6-(3,4-диметоксистирил)бензо[d,e]изохромен-1,3-дион (101). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79а**, из 250 мг (0.903 ммоль) 4-бром-нафталевого ангидрида **14**, 160 мкл (1.082 ммоль) 3,4-метоксистирила, 2 мг (0.009 ммоль) ацетата палладия (II), 15 мг (0.049 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 1.5 мл NEt_3 и 10.0 мл ДМФА после очистки методом колоночной хроматографии на колонке с SiO_2 при использовании в качестве элюента смеси CHCl_3 – MeOH ($v/v = 100:1$) получено 164 мг продукта **101** (выход 50%). Т.пл. 231°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (400.22 МГц, ДМСО- d_6 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 3.83 (с, 3H, C(14)- OCH_3), 3.90 (с, 3H, C(13)- OCH_3), 7.04 (д, 1H, , H(15), $^3J = 8.3$), 7.36 (дд, 1H, , H(16), $^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$), 7.56 (д, 1H, H(12), $^4J = 1.8$), 7.64 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.1$), 7.97 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.5$, $^3J = 7.1$), 8.13 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.1$), 8.28 (д, 1H,

H(3), $^3J = 7.9$), 8.51 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.58 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.1$), 9.13 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.5$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д.): 55.39 (C(14)-OCH₃), 55.57 (C(13)-OCH₃), 109.73 (C(12)), 111.45 (C(15)), 116.59 (C(1)), 119.14 (C(9)), 120.15 (C(16)), 121.94 (C(8)), 123.02 (C(3)), 127.01 (C(6)), 128.84 (C(8a)), 129.20 (C(4a)), 130.45 (C(11)), 132.05 (C(2)), 132.19 (C(7)), 132.43 (C(5)), 136.19 (C(10)), 142.61 (C(4)), 148.87 (C(13)), 149.80 (C(14)), 160.48 (C(8b)), 160.86 (C(8c)). Масс-спектр, m/z (I , %): 361, 360 (100) ([M]⁺), 329 (8), 301 (11), 286 (12), 285 (48), 273 (22), 245 (12), 213 (11), 202 (18). Найдено: С, 73.36; Н, 4.65. С₂₂Н₁₆О₅. Вычислено: С, 73.33; Н, 4.48.

2-(32-Азидо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтил)-6-(3,4-диметокси-стирил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (102). Смесь 78 мг (0.148 ммоль) *O*-(2-аминоэтил)-*O'*-(2-азидоэтил)нонаэтиленгликоля, 44 мг (0.122 ммоль) ангидрида **101** и 1.4 мл 2-метоксиэтанола выдерживают при кипячении 19 часов. Растворитель отгоняют в вакууме, продукт из остатка выделяют методом колоночной хроматографии (носитель – Al₂O₃, элюент – CH₂Cl₂). Получено 40 мг (выход 37%) соединения **102** в виде желтого масла. Спектр ^1H ЯМР (500.13 МГц, CDCl₃, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.51 – 3.88 (м, 40H, (CH₂CH₂O)₁₀), 3.80 – 3.85 (м, 2H, CH₂CH₂N(имид)), 3.94 (с, 3H, C(14)-OCH₃), 3.99 (с, 3H, C(13)-OCH₃), 4.44 (т, 2H, CH₂N(имид), $^3J = 6.2$), 6.93 (д, 1H, H(15), $^3J = 8.2$), 7.16 – 7.22 (м, 2H, H(12), H(16)), 7.29 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.74 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 7.80 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.2$), 7.97 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.4$), 8.57 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.4$), 8.59 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.2$), 8.62 (д, 1H, H(7), $^3J = 6.97$). Спектр ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CDCl₃, 25°C, δ / м.д.): 39.05 (CH₂N(имид)), 50.66 (CH₂N₃), 56.00 (2×OCH₃), 67.91 (CH₂CH₂N(имид)), 70.01 (CH₂), 70.12 (CH₂), 70.54 – 70.67 (17×CH₂), 109.30 (C(12)), 111.28 (C(15)), 120.88 (C(16)), 121.03 (C(1)), 121.45 (C(9)), 123.01 (C(8)), 123.65 (C(3)), 126.57 (C(6)), 128.79 (C(11)), 129.48 (C(4a)), 129.69 (C(5)), 130.12 (C(8a)), 131.19 (C(2), C(7)), 135.35 (C(10)), 141.77 (C(4)), 149.30 (C(13)), 150.00 (C(14)), 164.05 (C(8b)), 164.29 (C(8c)). Масс-спектр (ХИАД), вычислено, m/z : 868.41; найдено: 886.7 ([M+H₃O]⁺). Найдено: С, 60.68; Н, 6.86; N, 6.55. С₄₄Н₆₀Н₄О₁₄. Вычислено: С, 60.82; Н, 6.96; N, 6.45.

6-(6-Бром-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)гексановая кислота (103). В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **45a**, из 1.50 г (5.4 ммоль) 4-бромнафталяевого ангидрида **14**, 0.71 г (5.4 ммоль) 6-аминокапроновой кислоты и 50.0 мл EtOH было получено 1.41 г продукта **103** в виде белого порошка (выход 67%). Время выдержки реакционной массы при кипячении после прибавления 6-аминокапроновой кислоты – 4 часа. Т.пл. 159 – 161°C (лит. [536]: т. пл. 161°C). Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 1.27 – 1.43 (м, 2H, CH₂(CH₂)₂COOH), 1.45 – 1.58 (м, 2H, CH₂CH₂COOH), 1.58 – 1.71 (м, 2H, CH₂(CH₂)₃COOH), 2.15 – 2.26 (CH₂COOH),

3.96 – 4.06 (м, 2H, CH₂N), 7.96 – 8.04 (м, 1H, H(6)), 8.23 (д, 1H, H(3), ³J = 7.9), 8.35 (д, 1H, H(2), ³J = 7.9), 8.51 – 8.62 (м, 2H, H(5), H(7)), 11.99 (уш. с, OH). Найдено: С, 55.04; Н, 4.20; N, 3.63. C₁₈H₁₆BrNO₄. Вычислено: С, 55.40; Н, 4.13; N, 3.59.

6-(6-(3,4-Диметоксистирил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)гексановая кислота (104). *Метод 1.* По аналогии с методикой синтеза соединения **102** продукт **104** был получен из 268 мг (0.744 ммоль) ангидрида **101**, 392 мг (2.992 ммоль) 6-аминокапроновой кислоты и 8.0 мл 2-метоксиэтанола. Время выдержки реакционной массы при кипячении – 7 часов. Для выделения **104** остывшую до комнатной температуры реакционную массу разбавляли водой, продукт экстрагировали дихлорметаном, органический экстракт промывали последовательно дистиллированной водой, 5%-ной соляной кислотой и снова водой, после чего высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Выход 333 мг (95%). *Метод 2.* В соответствии с методикой, предложенной для синтеза соединения **79a**, из 100 мг (0.256 ммоль) бромпроизводного **103**, 46 мкл (0.311 ммоль) 3,4-метоксистиrolа, 1 мг (0.004 ммоль) ацетата палладия (II), 4 мг (0.013 ммоль) трис(*орто*-толил)фосфина, 0.6 мл NEt₃ и 4.0 мл ДМФА после очистки методом колоночной хроматографии на колонке с SiO₂ при использовании в качестве элюента градиентной смеси CHCl₃ – MeOH (от чистого CHCl₃ до v/v = 200:1) получено 103 мг продукта **104** (выход 85%). Т.пл. 153°C с разл. (Метод 1). Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, DMSO-d₆, 20°C, δ / м.д., J / Гц): 1.30 – 1.43 (м, 1H, CH₂(CH₂)₂COOH), 1.53 – 1.60 (м, 1H, CH₂CH₂COOH), 1.62 – 1.69 (м, 1H, CH₂CH₂N), 2.22 (т, 1H, CH₂COOH, ³J = 7.3), 3.83 (с, 3H, C(14)-CH₃), 3.91 (с, 3H, C(13)-CH₃), 4.05 (т, 2H, CH₂N, ³J = 7.4), 7.03 (д, 1H, H(15), ³J = 8.4), 7.33 (д, 1H, H(16), ³J = 8.4), 7.53 – 7.57 (м, 2H, H(12), H(10)), 7.86 – 7.98 (м, 1H, H(6)), 8.09 (д, 1H, H(9), ³J = 16.0), 8.22 (д, 1H, H(3), ³J = 7.8), 8.48 (д, 1H, H(2), ³J = 7.8), 8.55 (д, 1H, H(7), ³J = 7.4), 9.02 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6). Спектр ¹³C ЯМР (150.93 МГц, DMSO-d₆, 25°C, δ / м.д.): 24.12 (CH₂CH₂COOH), 25.91 (CH₂(CH₂)₂COOH), 27.14 (CH₂(CH₂)₃COOH), 33.48 (CH₂COOH), 39.79 (CH₂N), 55.43 (C(14)-OCH₃), 55.60 (C(13)-OCH₃), 109.78 (C(12)), 111.53 (C(15)), 120.07 (C(1)), 120.61 (C(9)), 121.64 (C(16)), 122.24 (C(8)), 122.87 (C(3)), 126.71 (C(6)), 128.00 (C(8a)), 128.84 (C(4a)), 129.41 (C(11)), 130.51 (C(2)), 130.70 (C(5), C(7)), 135.27 (C(10)), 141.40 (C(4)), 148.92 (C(13)), 149.65 (C(14)), 163.07 (C(8c)), 163.35 (C(8b)), 175.21 (COOH). Масс-спектр, m/z (I, %): 474 (32), 473 (100) ([M]⁺), 414 (17), 456 (19), 360 (35), 359 (74), 373 (31), 372 (20), 328 (27), 284 (21) (Метод 1). Найдено: С, 70.79; Н, 5.13 (Метод 1). C₂₈H₂₇NO₆. Вычислено: С, 71.02; Н, 5.75.

N-(2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)-6-(6-(3,4-диметоксистирил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(2H)-ил)гексанамид (105). К смеси 100 мг (0.599 ммоль) 2,4-диметоксибензиламина, 45 мкл 37%-ного раствора

формальдегида (0.555 ммоль) и 8.0 мл метанола добавили раствор 237 мг (0.501 ммоль) кислоты **104** в 1.5 мл ДМСО и 58 мг (0.604 ммоль) 2-азидоэтилизотиоцианида. Реакционную массу выдержали 24 часа при перемешивании при комнатной температуре. По окончании реакции растворители отогнали в вакууме, сухой остаток растворили в дихлорметане. Раствор промыли рассолом и высушили над безводным Na_2SO_4 , после чего CH_2Cl_2 отогнали в вакууме водоструйного насоса. После очистки продукта методом колоночной хроматографии (SiO_2 , CH_2Cl_2 – MeOH) получили 236 мг (выход 63%) соединения **105** в виде масла желтого цвета. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , δ / м.д., J / Гц): 1.41 – 1.51 (м, 2H), 1.69 – 1.82 (м, 4H), 2.25 – 2.35 (м, 1H), 2.47 – 2.54 (м, 2H), 2.98 (с, 1H), 3.32 – 3.43 (м, 5H), 3.77 – 4.07 (м, 11H), 4.16 (т, 2H, $^3J = 7.3$); 4.49 (с, 1H), 4.74 – 4.81 (м, 1H), 6.42 – 6.61 (м, 2H), 6.74 (уш. с, 1H), 6.90 – 6.97 (м, 2H), 7.16 – 7.28 (м, 3H), 7.66 – 7.76 (м, 2H), 7.93 (д, 1H, $^3J = 7.8$ Гц), 8.38 – 8.48 (м, 1H), 8.51 – 8.59 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ / м.д., продукт представляет собой смесь ротамеров, сигналы второго ротамера указаны в скобках): 24.8 (24.6), 26.9 (26.6), 27.8 (27.7), 29.6, 32.7 (32.4), 38.7 (38.8), 40.1(40.1), 48.2, 50.6 (50.2), 55.3 (55.2), 55.9 (55.6), 81.3, 98.6, 103.8, 109.2, 111.2, 115.8, 120.8, 121.0, 121.3, 122.9, 123.5, 126.5, 128.6, 129.1, 129.3, 129.6 (129.9), 131.0 (131.0), 135.2, 141.6, 149.2, 149.9, 158.3, 160.8, 163.9, 164.2, 169.8 (169.5), 174.6 (174.3). ИК спектр (НПВО, ZnSe), ν / cm^{-1} : 1638, 1653, 1691, 2108, 2940, 3219. Масс-спектр высокого разрешения (ИЭР), вычислено, m/z : 749.3293; найдено: 749.3301 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

6-Ацетил-2-(2-гидроксиэтил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (106a).

Раствор 150 мкл (2.484 ммоль) этаноламина в 4.0 мл этилового спирта по каплям прибавляют к перемешиваемой смеси 400 мг (1.667 ммоль) 4-ацетилнафталяного ангидрида **8** в 15.0 мл этанола при температуре 60°C. Затем реакционную массу выдерживают при кипячении в течение 6 часов. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, отгоняют этиловый спирт в вакууме водоструйного насоса. После очистки остатка методом колоночной хроматографии (SiO_2 , CHCl_3 – MeOH) получено 431 мг (выход 91%) соединения **106a**. Т.пл. 165 – 167°C. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 600.22 МГц, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 2.80 (с, 3H, CH_3), 3.59 – 3.69 (м, 2H, CH_2OH), 4.12 – 4.18 (м, 2H, CH_2N), 4.78 – 4.84 (м, 1H, OH), 7.89 – 7.97 (м, 1H, H(6)), 8.36 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.8$), 8.48 – 8.58 (м, 2H, H(2), H(7)), 8.82 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.7$). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 150.93 МГц, 201°C, δ / м.д.): 30.25 (CH_3), 42.00 (CH_2OH), 57.72 (CH_2N), 122.49 (C(8)), 124.92 (C(1)), 127.70 (C(4a)), 127.97 (C(8a)), 128.53 (C(6), C(3)), 129.59 (C(7)), 130.71 (C(2)), 131.95 (C(5)), 140.10 (C(4)), 162.94 (C(8b)), 163.42 (C(8c)), 201.65 (CH_3CO). Масс-спектр, m/z (I , %): 252 (16) ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{OH}]^+$), 241 (16), 240 (100), 238 (21), 222 (51), 210 (13), 238 (21), 194 (12). Найдено: C, 66.45; H, 4.70; N, 4.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено: C, 67.84; H, 4.63; N, 4.94.

6-(6-Ацетил-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)гексановая кислота (1066). К перемешиваемой суспензии 200 мг (0.833 ммоль) 4-ацетилнафталевого ангидрида **8** в 7.0 мл этанола прибавляют 174 мг (1.328 ммоль) 6-аминогексановой кислоты и выдерживают при кипячении 13.5 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают выпавший осадок. Продукт промывают на фильтре 5%-ным раствором соляной кислоты, дистиллированной водой и этанолом, после чего высушивают на воздухе. Выход 250 мг (85%). Т.пл. 122 – 124°C. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 500.13 МГц, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 1.31 – 1.39 (м, 2H, CH₂(CH₂)₂COOH), 1.51 – 1.59 (м, 2H, CH₂CH₂COOH), 1.60 – 1.68 (м, 2H, CH₂CH₂N), 2.21 (т, 2H, ³J = 7.3, CH₂COOH), 2.80 (с, 3H, CH₃CO), 4.03 (т, 2H, ³J = 7.0, CH₂N), 7.89 – 7.97 (м, 1H, H(6)), 8.37 (д, 1H, H(3), ³J = 7.6), 8.52 – 8.57 (м, 2H, H(7), H(2)), 8.82 (д, 1H, ³J = 8.8, H(5)). Спектр ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆, 125.76 МГц, 25°C, δ / м.д.): 24.21 (CH₂CH₂COOH), 25.99 (CH₂(CH₂)₂COOH), 27.16 (CH₂(CH₂)₃COOH), 30.26 (CH₃), 33.50 (CH₂COOH), 40.26 (CH₂(CH₂)₄COOH), 122.36 (C(8)), 124.78 (C(1)), 127.72 (C(4a)), 127.93 (C(8a)), 128.52 (C(6), C(3)), 129.68 (C(7)), 130.79 (C(2)), 132.03 (C(5)), 140.20 (C(4)), 162.79 (C(8c)), 163.28 (C(8b)), 174.43 (COOH), 201.67 (CH₃CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 353 (50) ([M]⁺), 294 (44), 253 (30), 252 (41), 240 (76), 238 (59), 225 (42), 224 (100), 222 (57), 153 (23). Найдено: C, 67.89; H, 5.32; N, 3.92. C₂₀H₁₉NO₅. Вычислено: C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96.

6-Циннамоил-2-(2-Гидроксиэтил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (107a).
Метод 1. К перемешиваемой смеси 300 мг (1.060 ммоль) соединения **106a** и 3.0 мл этанола при 0 – 5°C в токе аргона прибавляют 145 мкл (1.423 ммоль) бензальдегида и 635 мкл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия, после чего продолжают перемешивание при указанной температуре в течение 3 часов. Реакционную массу разбавляют водой, продукт экстрагируют хлороформом. Органический экстракт промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток подвергают очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента градиентную смесь CHCl₃ – MeOH (от 0 до 3 об. % MeOH). Выход 271 мг (69%).
Метод 2. К перемешиваемой суспензии 250 мг (0.762 ммоль) ангидрида **111** в 3.5 мл 2-метоксиэтанола добавляют 69 мкл (1.142 ммоль) этаноламина. Реакционную массу выдерживают при 85°C в течение 7 часов, дают остыть до комнатной температуры, разбавляют 5%-ным раствором соляной кислоты (5 мл) и экстрагируют продукт хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод и оставляют на ночь над слоем осушителя (MgSO₄). После отгонки растворителя в вакууме продукт очищают методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентная смесь CHCl₃ – MeOH). Выход 219 мг (77%). Т.пл. 146 – 148°C. Спектр ¹H ЯМР

(600.22 МГц, ДМСО-*d*₆, 20°C, δ / м.д., J / Гц): 3.62 – 3.68 (м, 2H, CH₂OH), 4.15 – 4.23 (м, 2H, CH₂CH₂OH), 4.84– 4.89 (м, 1H, OH), 7.39 – 7.51 (м, 3H, Ph), 7.59 (д, 1H, Ph-C₂H₂-CO, $^3J = 16.3$), 7.62 (д, 1H, Ph-C₂H₂-CO, $^3J = 16.3$), 7.81 (д, 2H, Ph, $^3J = 6.8$), 7.91 – 7.96 (м, 1H, H(6)), 8.21 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.5$), 8.53 – 8.61 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Спектр ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆, 150.93 МГц, 21°C, δ / м.д.): 42.00 (CH₂CH₂OH), 57.75 (CH₂OH), 122.64 (C(8)), 124.29 (C(1)), 126.40 (C(10)), 127.60 (C(3)), 127.95 (C(8a)), 128.37 (C(4a), C(6)), 129.05 (C(14), C(16)), 129.10 (C(13), C(17)), 129.76 (C(2)), 130.93 (C(5)), 131.26 (C(15)), 131.61 (C(7)), 134.11 (C(12)), 141.52 (C(4)), 147.14 (C(11)), 163.09 (C(8b)), 163.43 (C(8c)), 194.10 (Ph-C=O). Масс-спектр, m/z (I , %): 342 (5), 341 (24), 340 (36) ([M – CH₂OH]⁺), 328 (100), 310 (18), 300 (8), 282 (13), 256 (15), 228 (12), 131 (9). Найдено: С, 74.09; Н, 4.72; N, 3.70. С₂₃Н₁₇NO₄. Вычислено: С, 74.38; Н, 4.61; N, 3.77.

6-(6-Циннамоил-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)гексановая кислота (1076). *Метод 1.* По аналогии с методом 1 синтеза соединения **107a** из 600 мг (1.700 ммоль) 4-ацетилпроизводного **1066**, 230 мкл (2.26 ммоль) бензальдегида и 1020 мкл 10%-ного водного раствора NaOH получено 265 мг (выход 35%) продукта **1076**. Время выдержки реакционной массы при 0 – 5°C составило 12 часов. Перед экстракцией реакционную массу подкисляли 5%-ным раствором соляной кислоты до pH 3. *Метод 2.* По аналогии с методом 2 синтеза соединения **107a** из 473 мг (1.442 ммоль) ангидрида **111**, 254 мг (1.939 ммоль) 6-аминогексановой кислоты и 8.0 мл 2-метоксиэтанола получено 290 мг (выход 46%) продукта **1076**. Экстракт перед упариванием высушивали, используя азеотропную отгонку воды с бензолом. Т.пл. 124 – 126°C. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 500.13 МГц, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 1.33 – 1.41 (м, 2H, CH₂(CH₂)₂COOH), 1.51 – 1.61 (м, 2H, CH₂CH₂COOH), 1.61 – 1.71 (м, 2H, CH₂CH₂N), 2.23 (т, 2H, CH₂COOH, $^3J = 7.5$), 4.06 (т, 2H, CH₂N, $^3J = 7.5$), 7.43 – 7.50 (м, 3H, Ph), 7.58 (д, 1H, Ph-C₂H₂-CO, $^3J = 16.3$), 7.63 (д, 1H, Ph-C₂H₂-CO, $^3J = 16.3$), 7.79 – 7.84 (м, 2H, Ph), 7.94 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.4$), 8.20 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.5$), 8.54 – 8.58 (м, 2H, H(5), H(7)), 8.59 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.5$), 11.99 (уш. с, 1H, COOH). Спектр ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆, 125.76 МГц, 25°C, δ / м.д.): 24.20 (CH₂CH₂COOH), 25.99 (CH₂(CH₂)₂COOH), 27.19 (CH₂(CH₂)₃COOH), 33.46 (CH₂COOH), 40.07 (CH₂N), 122.51 (C(8)), 124.11 (C(1)), 126.44 (C(10)), 127.55 (C(3)), 127.91 (C(8a)), 128.37 (C(6), C(4a)), 129.03 (C(13), C(14), C(16), C(17)), 129.83 (C(2)), 131.00 (C(5)), 131.24 (C(15)), 131.68 (C(7)), 134.10 (C(12)), 141.63 (C(4)), 147.21 (C(11)), 162.95 (C(8b)), 163.29 (C(8c)), 174.41 (COOH), 194.15 (Ph-CH=CH-C=O). Масс-спектр, m/z (I , %): 441 (100) ([M]⁺), 383 (17), 382 (60), 340 (87), 326 (78), 310 (25), 282 (23), 256 (47), 228 (31), 226 (18). Найдено: С, 73.35; Н, 5.23; N, 3.11. С₂₇Н₂₃NO₅. Вычислено: С, 73.46; Н, 5.25; N, 3.17.

2-(32-Азидо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтил)-6-циннамоил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (107в). Смесь 153 мг (0.291 ммоль) *O*-(2-аминоэтил)-*O'*-(2-азидоэтил)нонаэтиленгликоля, 95 мг (0.290 ммоль) ангидрида **111** и 2.7 мл 2-метоксиэтанола выдерживают при 60°C 6 часов. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток подвергают очистке методом колоночной хроматографии (SiO₂, CH₂Cl₂). Получено 87 мг (выход 36%) соединения **107в** в виде желтого масла. Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 3.30 – 3.41 (м, 2H, CH₂), 3.46 – 3.76 (м, 38H, CH₂), 3.75 – 3.89 (м, 2H, CH₂CH₂N), 4.36 – 4.48 (м, 2H, CH₂N), 7.27 (д, 1H, Ph-C₂H₂-CO, ³J = 16.1), 7.36 – 7.44 (м, 3H, Ph), 7.51 – 7.60 (м, 3H, C₆H₅, Ph-C₂H₂-CO), 7.75 – 7.81 (м, 1H, H(6)), 7.94 (д, 1H, H(3), ³J = 7.5), 8.54 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6), 8.59 – 8.66 (м, 2H, H(2), H(7)). Спектр ¹³C ЯМР (125.76 МГц, CDCl₃, 25°C, δ / м.д.): 39.29 (CH₂N(имид)), 50.69 (CH₂N₃), 67.88 (CH₂CH₂N(имид)), 70.05 (1×CH₂), 70.14 (1×CH₂), 70.57 – 70.70 (17×CH₂), 122.83 (C(8)), 124.55 (C(1)), 126.27 (C(10)), 126.87 (C(3)), 128.12 (C(6)), 128.71 (C(8a)), 128.78 (C(13), C(17)), 129.02 (C(4a)), 129.18 (C(14), C(16)), 130.11 (C(2)), 131.44 (C(15)), 131.77 (C(7)), 132.09 (C(5)), 134.02 (C(12)), 142.38 (C(4)), 148.08 (C(11)), 163.68 (C(8b)), 164.01 (C(8c)), 194.57 (Ph-CH=CH-C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 648 (100) ([C₂₁H₁₂NO₃-(CH₂CH₂O)₇CH₂]⁺), 592 (38), 535 (48), 479 (36), 442 (32), 441 (97), 423 (33), 367 (31), 149 (39), 57 (91). Найдено: С, 61.95; Н, 6.68; N, 6.49. С₄₃H₅₆N₄O₁₃. Вычислено: С, 61.71; Н, 6.74; N, 6.69.

6-(1,5-Дифенил-4,5-дигидро-1H-пирозол-3-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (108а). Синтез проводят в токе аргона. К раствору 240 мг (0.647 ммоль) циннамоильного производного **107а** в 3.0 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 130 мкл (1.323 ммоль) фенилгидразина. Реакционную массу нагревают до 100°C и выдерживают при этой температуре 11 часов. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Выпавший темно-красный осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5%-ным раствором соляной кислоты и водой. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия, используя градиентную смесь бензол – этанол (от чистого PhH до v/v = 40:1) в качестве элюента, и последующей перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты. Выход 125 мг (42%). Т.пл. 195°C с разл. Спектр ¹H ЯМР (600.22 МГц, CDCl₃, 19°C, δ / м.д., J / Гц): 3.44 (дд, 1H, PhCHCH₂, ³J = 6.5, ²J = 16.7), 4.01 (с, 2H, CH₂OH), 4.09 – 4.17 (м, 1H, PhCHCH₂), 4.49 (с, 2H, CH₂CH₂OH), 5.45 (дд, 1H, PhCH, ³J = 12.6, ³J = 6.5), 6.91 (т, 1H, Ph-N, ³J = 7.5), 7.17 (д, 2H, Ph-N, ³J = 7.4), 7.22 – 7.32 (м, 3H, Ph-N, Ph-C), 7.32 – 7.40 (м, 4H, Ph-C), 7.61 (д, 1H, H(3), ³J = 7.7), 7.89 – 7.97 (м, 1H, H(6)), 8.55 (д, 1H, H(2), ³J = 7.7), 8.70 (д, 1H, H(7), ³J = 6.8), 10.01 (д, 1H, H(5), ³J = 8.4). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, 150.93 МГц, 19°C, δ / м.д.): 42.87 (CH₂CH₂OH), 45.03 (PhCHCH₂), 62.01 (CH₂OH), 63.53 (PhCH), 113.88 (Ph-N),

120.49 (Ph-N), 121.39 (C(1)), 122.40 (C(8)), 125.75 (C-C₆H₅), 126.23 (C(3)), 127.84 (C(6)), 127.98 (C-C₆H₅), 128.80 (C(4a)), 129.10 (C(8a)), 129.20 (N-Ph), 129.37 (C-C₆H₅), 130.97 (C(2)), 131.57 (C(7)), 134.83 (C(5)), 135.32 (C(4)), 141.57 (C-C₆H₅), 143.37 (N-Ph), 145.21 (C=N), 164.78 (C(8b)), 165.28 (C(8c)). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 462 (32), 461 (100) ([M]⁺), 459 (13), 429 (16), 418 (52), 417 (38), 416 (55), 384 (27), 340 (15), 180 (16). Найдено: С, 75.25; Н, 4.92; N, 9.01. С₂₉Н₂₃Н₃О₃. Вычислено: С, 75.47; Н, 5.02; N, 9.10.

6-(6-(1,5-Дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)гексановая кислота (108б). К раствору 250 мг (0.567 ммоль) соединения **107б** в 3.0 мл уксусной кислоты добавляют 110 мкл (1.119 ммоль) фенилгидразина и выдерживают при перемешивании 6 часов при 100°C в атмосфере аргона. Затем реакционную массу разбавляют водой и экстрагируют продукт дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой и сушат над Na₂SO₄. Остаток после отгонки растворителя очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиентную смесь хлороформ – этанол. Полученный после хроматографирования продукт перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Выход 108 мг (36%). Т.пл. 207°C с разл. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400.13 МГц, 22°C, δ / м.д., *J* / Гц): 1.31 – 1.40 (м, 2H, CH₂(CH₂)₂COOH), 1.51 – 1.59 (м, 2H, CH₂CH₂COOH), 1.61 – 1.68 (м 2H, CH₂(CH₂)₃COOH), 2.20 – 2.23 (м, 2H, CH₂COOH), 3.37 – 3.43 (м, 1H, PhCHCH₂), 4.02 – 4.08 (м, 2H, CH₂N), 4.23 (дд, 1H, ³*J* = 12.3, ²*J* = 17.3, PhCHCH₂), 5.68 (дд, 1H, ³*J* = 6.1, ³*J* = 12.3, PhCH), 6.83 (т, 1H, N-Ph, ³*J* = 7.5), 7.15 (д, 2H, N-Ph, ³*J* = 7.9), 7.29 – 7.23 (м, 3H, N-Ph, C-Ph), 7.43 – 7.33 (м, 2H, C-Ph), 7.51 – 7.44 (м, 2H, C-Ph), 7.90 (д, 1H, H(3), ³*J* = 8.2), 8.03 – 8.07 (м, 1H, H(6)), 8.45 (д, 1H, H(2), ³*J* = 8.2), 8.58 (д, 1H, H(7), ³*J* = 7.9), 9.92 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.4), 11.99 (уш. с, 1H, COOH). Спектр ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆, 150.93 МГц, 21°C, δ / м.д.): 24.21 (CH₂CH₂COOH), 26.03 (CH₂(CH₂)₂COOH), 27.24 (CH₂(CH₂)₃COOH), 33.48 (CH₂COOH), 40.04 (CH₂N), 44.50 (PhCHCH₂), 62.25 (PhCH), 113.59 (N-Ph), 119.87 (N-Ph), 121.30 (C(1)), 122.44 (C(8)), 125.48 (C-C₆H₅), 125.94 (C-C₆H₅), 127.39 (C(3)), 127.64 (C-C₆H₅), 128.08 (C(6)), 128.21 (C(4a)), 128.32 (C(8a)), 129.14 (N-Ph), 130.36 (C(7)), 130.60 (C(2)), 133.67 (C(5)), 134.17 (C(4)), 142.00 (C-C₆H₅), 143.10 (N-Ph), 146.33 (C=N), 162.94 (C(8c)), 163.45 (C(8b)), 174.44 (COOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 532 (36), 531 (100) ([M]⁺), 429 (23), 416 (24), 415 (32). Найдено: С, 74.33; Н, 5.52; N, 8.01. С₃₃Н₂₉Н₃О₄. Вычислено: С, 74.56; Н, 5.50; N, 7.90.

2-(32-Азидо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтил)-6-(1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (108в). Соединение **107в** (100 мг, 0.120 ммоль) растворяют в 1.5 мл этанола при небольшом нагревании. Добавляют 15 мкл (0.153 ммоль) фенилгидразина и 110 мкл 10%-ного раствора NaOH. Реакционную массу выдерживают при кипении 5 часов. По окончании выдержки

реакционную массу упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , используя в качестве элюента градиентную смесь дихлорметан – метанол (от 0 до 1 об. % MeOH). Получено 57 мг (выход 51%) продукта **108в** в виде темно-красного масла. Спектр ^1H ЯМР (500.13 МГц, CD_2Cl_2 , 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.35 – 3.40 (м, 2H, CH_2N_3), 3.42 (дд, 1H, PhCHCH_2 , $^2J = 16.9$, $^3J = 6.7$), 3.48 – 3.68 (м, 38H, $19 \times \text{CH}_2$), 3.76 – 2.80 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.14 (дд, 1H, PhCHCH_2 , $^2J = 16.9$, $^3J = 12.6$), 4.39 (т, 2H, CH_2N , $^3J = 6.2$), 5.46 (дд, 1H, PhCH , $^3J = 6.7$, $^3J = 12.6$), 6.87 (т, 1H, N-Ph, $^3J = 7.2$), 7.17 (д, 2H, N-Ph, $^3J = 7.7$), 7.24 (д, 2H, N-Ph, $^3J = 7.2$), 7.34 – 7.49 (м, 5H, C-Ph), 7.63 (д, 2H, H(3), $^3J = 7.8$), 7.93 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.6$, $^3J = 7.3$), 8.51 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.8$), 8.65 (дд, H(7), $^3J = 7.3$, $^4J = 1.1$), 10.00 (дд, H(5), $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$). Спектр ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CD_2Cl_2 , 25°C, δ / м.д.): 39.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 45.61 (PhCHCH_2), 51.36 (CH_2N_3), 63.95 (PhCH), 68.39 (CH_2N (имид)), 70.43 – 71.17 ($19 \times \text{CH}_2$), 114.38 (N-Ph), 120.76 (N-Ph), 122.43 (C(1)), 123.39 (C(8)), 126.45 (C- C_6H_5), 127.03 (C(3)), 128.28 (C(6)), 128.43 (C- C_6H_5), 129.36 (C(4a)), 129.51 (C(8a)), 129.65 (N-Ph), 129.79 (C- C_6H_5), 131.03 (C(2)), 131.55 (C(7)), 134.90 (C(5)), 125.49 (C(4)), 142.46 (C- C_6H_5), 144.12 (N-Ph), 146.25 (C=N), 164.23 (C(8b)), 164.73 (C(8c)). ИК-спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 2103 (ν_{N_3}); 1698, 1660 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 518 (23) ($[\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2]^+$), 490 (25), 442 (100) ($[\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2]^+$), 415 (68), 398 (30), 366 (67), 180 (49), 85 (48), 71 (54), 57 (53). Найдено: С, 63.35; Н, 6.67; N, 8.87. $\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_{12}$. Вычислено: С, 63.48; Н, 6.74; N, 9.07; O, 20.71.

2-(2-Хлорэтил)-6-(1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (109). Смесь 100 мг (0.217 ммоль) гидроксипроизводного **108а** и 2.2 мл POCl_3 выдерживают при перемешивании при температуре 50°C в течение 2.5 часов. По окончании выдержки реакционную массу выливают на лед и экстрагируют продукт хлороформом. Объединенные органические экстракты промывают водой до нейтральной реакции промывных вод и оставляют на ночь над осушителем (MgSO_4). После удаления осушителя и отгонки хлороформа в вакууме получено 91 мг продукта **109** (выход 87%). Т.пл. 59 – 61°C. Спектр ^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 23°C, δ / м.д., J / Гц): 3.35 – 3.48 (м, 1H, PhCHCH_2), 3.83 – 3.93 (м, 2H, CH_2Cl), 4.23 (дд, 1H, PhCHCH_2 , $^2J = 16.8$, $^3J = 12.5$), 4.36 – 4.46 (м, 2H, CH_2N), 5.68 (дд, 1H, PhCH , $^3J = 12.5$, $^3J = 6.1$), 6.84 (т, 1H, N-Ph, $^3J = 7.2$), 7.16 (д, 2H, N-Ph, $^3J = 8.0$), 7.21 – 7.50 (м, 7H, N-Ph, C-Ph), 7.90 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.8$), 8.05 – 8.12 (м, 1H, H(6)), 8.46 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.8$), 8.60 (д, 1H, H(7), $^3J = 8.6$), 9.93 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150.93 МГц, 25°C, δ / м.д.): 38.72 (CH_2N), 41.27 (CH_2Cl), 45.05 (PhCHCH_2), 63.59 (PhCH), 113.91 (N-Ph), 120.51 (N-Ph), 121.32 (C(1)), 122.33 (C(8)), 125.87 (C- C_6H_5), 126.21 (C(3)), 127.82 (C(6)), 127.96 (C- C_6H_5), 128.81 (C(4a)), 129.08 (C(8a)), 129.19 (N-Ph), 129.41 (C- C_6H_5), 131.20 (C(2)), 131.59 (C(7)), 134.79 (C(5)), 135.34 (C(4)), 141.59

(C-C₆H₅), 143.41 (N-Ph), 145.20 (C=N), 163.67 (C(8b)), 164.01 (C(8c)). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 481 (27) ([M+2]⁺), 480 (23), 479 (45) ([M]⁺), 478 (39), 477 (100), 415 (97), 414 (80), 398 (26), 240(38), 180 (67). Найдено: С, 72.50; Н, 4.57; N, 8.68. C₂₉H₂₂ClN₃O₂. Вычислено: С, 72.57; Н, 4.62; N, 8.75.

2-(2-Азидоэтил)-6-(1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразолил-3-ил)-1H-бензо[d,e]-изохинолин-1,3(2H)-дион (110). По методике, предложенной для синтеза соединения **100a**, из 85 мг (0.177 ммоль) хлорпроизводного **109**, 68 мг (1.046 ммоль) NaN₃ и 3.0 мл ДМФА было получено 69 мг продукта **110** (выход 80%). Т.пл. 70°C с разл. (600.22 МГц, CDCl₃, 19°C, δ / м.д., *J* / Гц): 3.42 (дд, 1H, PhCHCH₂, ²*J* = 16.6, ³*J* = 6.8), 3.63 – 3.75 (м, 2H, CH₂N₃), 4.13 (дд, 1H, PhCHCH₂, ²*J* = 16.6, ³*J* = 12.6), 4.40 – 4.52 (м, 2H, CH₂N), 5.45 (дд, 1H, PhCH, ³*J* = 12.6, ³*J* = 6.8), 6.90 (т, 1H, N-Ph, ³*J* = 7.3), 7.17 (д, 2H, N-Ph, ³*J* = 7.9), 7.23 – 7.33 (м, 3H, N-Ph, C-Ph), 7.33 – 7.46 (м, 4H, C-Ph), 7.61 (д, 1H, H(3), ³*J* = 7.9), 7.92 – 7.97 (м, 1H, H(6)), 8.56 (д, 1H, H(2), ³*J* = 7.9), 8.70 (д, 1H, H(7), ³*J* = 8.6), 10.02 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.6). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, 150.93 МГц, 18°C, δ / м.д.): 38.85 (CH₂N), 45.04 (PhCHCH₂), 48.85 (CH₂N₃), 63.53 (PhCH), 113.87 (N-Ph), 120.48 (N-Ph), 121.31 (C(1)), 122.31 (C(8)), 125.75 (C-C₆H₅), 126.23 (C(3)), 127.97 (C-C₆H₅), 127.84 (C(6)), 128.80 (C(4a)), 129.09 (C(8a)), 129.20 (N-Ph), 129.37 (C-C₆H₅), 130.97 (C(2)), 131.55 (C(7)), 134.79 (C(5)), 135.28 (C(4)), 141.57 (C-C₆H₅), 144.43 (N-Ph), 145.20 (C=N), 163.86 (C(8b)), 164.35 (C(8c)). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 458 (34) ([M – N₂]⁺), 454 (58), 440 (50), 439 (44), 438 (100), 429 (51), 428 (30), 415 (29), 180 (95), 77 (30). Найдено: С, 71.40; Н, 4.47; N, 17.15. C₂₉H₂₂N₆O₂. Вычислено: С, 71.59; Н, 4.56; N, 17.27.

6-Циннамоилбензо[d,e]изохромен-1,3-дион (111). 4-Ацетилнафталевый ангидрид **8** (500 мг, 2.083 ммоль) добавляют при перемешивании к раствору 234 мг (5.850 ммоль) NaOH в 6.2 мл дистиллированной воды. После растворения ангидрида прикапывают 250 мкл (2.453 ммоль) бензальдегида и продолжают перемешивание при комнатной температуре 12 часов. По окончании выдержки реакционную массу подкисляют 5%-ным раствором соляной кислоты до pH 4 и экстрагируют продукт хлороформом. Объединенные органические экстракты промывают водой до нейтральной реакции и оставляют над слоем осушителя (Na₂SO₄) на ночь. Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Полученный остаток хроматографируют на колонке с SiO₂, используя градиентную смесь CHCl₃ – MeOH в качестве элюента. Выход 400 мг (58%). Т.пл. 204°C с разл. Спектр ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 21°C, δ / м.д., *J* / Гц): 7.30 (д, 1H, Ph-C₂H₂, ³*J* = 16.2), 7.37 – 7.53 (м, 3H, Ph), 7.54 – 7.66 (м, 3H, C₆H₅-C₂H₂), 7.85 – 7.93 (м, 1H, H(6)), 8.02 (д, 1H, H(3), ³*J* = 7.5), 8.63 – 8.75 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). ¹³C ЯМР (100.61 МГц, CDCl₃, 18°C, δ / м.д.): 119.00 (C(8)), 120.66 (C(1)), 125.85 (Ph-C₂H₂), 127.02 (C(3)), 128.55 (C(6)), 128.80 (Ph), 129.20 (Ph), 129.23 (C(8a)), 130.71 (C(4a)), 131.64 (C(2)), 132.26 (Ph), 133.51

(C(7)), 133.80 (Ph), 133.88 (C(5)), 143.71 (C(4)), 148.51 (Ph-C₂H₂), 159.95 (C(8c), C(8b)), 193.74 (Ph-C₂H₂-C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 329 (11), 328 (56) ([M]⁺), 327 (100), 256 (23), 255 (13), 228 (17), 226 (14) 153 (8), 125 (7), 103 (10). Найдено: С, 76.75; Н, 3.58. C₂₁H₁₂O₄. Вычислено: С, 76.82; Н, 3.68.

6-(6-(1,5-Дифенил-1*H*-пиразол-3-ил-1,3-диоксо-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-2(3*H*)-ил)гексановая кислота (113б). Смесь исходного пиразолинил-производного нафталимида **108б** (60 мг, 0.113 ммоль) и бихромата калия (13 мг, 0.044 ммоль) в 3.0 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при кипячении в течение 30 минут. Затем реакционную массу выливают в 10 мл ледяной воды и экстрагируют продукт хлористым метиленом (3×10 мл). Экстракт промывают дистиллированной водой (2×10 мл) и оставляют на ночь над осушителем (MgSO₄). Растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO₂, используя градиентную смесь CHCl₃ – MeOH в качестве элюента (от 0 до 5 об. % MeOH). Получено 20 мг (выход 33%) продукта **113б** в виде желтого порошка. Т.пл. 58 – 60°C. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 600.22 МГц, 25°C, δ / м.д., *J* / Гц): 1.47 – 1.55 (м, 2H, CH₂(CH₂)₂COOH), 1.70 – 1.77 (м, 2H, CH₂CH₂COOH), 1.77 – 1.84 (м, 2H, CH₂(CH₂)₃COOH), 2.39 (т, 2H, CH₂COOH, ³*J* = 6.7.), 4.18 – 4.24 (м, 2H, CH₂N), 6.94 (с, 1H, CH (пиразол)), 7.32 – 7.46 (м, 10H, Ph), 7.81 (дд, 1H, H(6), ³*J* = 7.3, ³*J* = 8.7), 8.11 (д, 1H, H(3), ³*J* = 7.7), 8.64 – 8.68 (м, 2H, H(7), H(2)), 9.28 (д, 1H, H(5), ³*J* = 8.7). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125.76 МГц, 25°C, δ / м.д.): 24.38 (CH₂CH₂COOH), 26.54 (CH₂(CH₂)₂COOH), 27.71 (CH₂(CH₂)₃COOH), 33.69 (CH₂COOH), 40.15 (CH₂N), 109.01 (CH (пиразол)), 122.01 (C(1)), 122.72 (C(8)), 125.29 (Ph), 127.14 (C(6)), 127.54 (C(3)), 127.91 (Ph), 128.65 (Ph), 128.69 (Ph), 128.81 (Ph), 128.94 (C(4)), 129.07 (Ph), 129.50 (C(4a)), 130.89 (C(2)), 131.29 (C(7)), 133.49 (C(5)), 137.31 (C(8a)), 139.79 (Ph), 144.39 (Ph), 150.40 (C(4)-C=N), 164.12 (C(8b)), 164.39 (C(8c)), 178.50 (COOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 530 (36), 529 (95) ([M]⁺), 512 (23), 470 (48), 430 (22), 429 (77), 415 (100), 414 (46), 398 (24), 180 (55). Найдено: С, 74.82; Н, 5.26; N, 7.86. C₃₃H₂₇N₃O₄. Вычислено: С, 74.84; Н, 5.14; N, 7.93.

(1-(2-(6-(3,4-Диметоксистирил)-1,3-диоксо-1*H*-бензо[*d,e*]изохинолин-2(3*H*)-ил)-этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил-15²,17³-диметокси-13¹-амид бактериохлорина *e* (114). Синтез проводят в атмосфере аргона. В раствор 30 мг (0.044 ммоль) соединения **9б** в 3.0 мл дихлорметана добавляют 3 мг (0.016 ммоль) иодида меди (I), 200 мкл (1.150 ммоль) DIPEA и 20 мг (0.047 ммоль) производного нафталимида **100б**. Реакционную массу выдерживают при перемешивании при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего разбавляют дихлорметаном, переносят в делительную воронку, промывают дистиллированной водой. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток подвергают очистке методом тонкослойной

хроматографии на силикагеле с использованием смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ в качестве элюента. Выход 25 мг (51%). Т. пл. 105°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (500.13 МГц, CD_2Cl_2 , 25°C , δ / м.д., J / Гц): -1.37 (с, 1H, NH(пиррол)), -1.34 (с, 1H, NH(пиррол)), 1.06 (т, 3H, $\text{CH}_3(8^2)$, $^3J = 7.3$), 1.61 (д, 3H, $\text{CH}_3(18^1)$, $^3J = 7.2$), $1.64 - 1.74$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^1)$), 1.87 (д, 3H, $\text{CH}_3(7^1)$, $^3J = 7.2$), $2.00 - 2.17$ (м, 2H, $\text{CH}_2(8^1)$, $\text{CH}_2(17^1)$), $2.17 - 2.24$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), $2.33 - 2.44$ (м, 1H, $\text{CH}_2(8^1)$), $2.50 - 2.60$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), 3.15 (с, 3H, COCH_3), 3.19 (с, 3H, $\text{CH}_3(12^1)$), 3.56 (с, 3H, $\text{CH}_3(2^1)$), 3.57 (с, 3H, COOCH_3), 3.68 (с, 3H, COOCH_3), 3.88 (с, 3H, $\text{C}(14')$ - OCH_3), 3.90 (с, 3H, $\text{C}(13')$ - OCH_3), $4.10 - 4.20$ (м, 2H, H(8), H(17)), $4.21 - 4.29$ (м, 1H, H(7)), $4.29 - 4.37$ (м, 1H, H(18)), $4.52 - 4.64$ (м, 2H, N(триазол)- CH_2CH_2), $4.70-4.78$ (м, 2H, N(триазол)- CH_2CH_2), $4.78 - 4.86$ (м, 1H, CH_2NHCO), $4.96 - 5.04$ (м, 1H, CH_2NHCO), 5.06 (д, 1H, $\text{CH}_2(15^1)$, $^2J = 18.8$), 5.29 (д, 1H, $\text{CH}_2(15^1)$, $^2J = 18.8$), 6.84 (д, 2H, H(15'), $^3J = 8.2$), $6.93 - 7.04$ (м, 3H, H(12'), H(10'), H(16')), 7.16 (т, 1H, NHCO , $^3J = 5.4$), 7.42 (д, 1H, H(9'), $^3J = 16.0$), $7.54 - 7.65$ (м, 2H, H(3'), H(6')), 7.98 (с, 1H, CH(триазол)), 8.29 (д, 1H, H(2'), $^3J = 7.3$), 8.37 (д, 1H, H(5'), $^3J = 8.3$), 8.41 (д, 1H, H(7'), $^3J = 7.0$), 8.52 (с, 1H, H(10)), 8.72 (с, 1H, H(5)), 9.28 (с, 1H, H(20)). Спектр ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CD_2Cl_2 , 25°C , δ / м.д.): 11.08 ($\text{CH}_3(8^2)$), 12.00 ($\text{CH}_3(12^1)$), 13.99 ($\text{CH}_3(2^1)$), 23.49 ($\text{CH}_3(18^1)$), 23.92 ($\text{CH}_3(7^1)$), 29.83 ($\text{CH}_2(17^1)$), 30.46 ($\text{CH}_2(8^1)$), 31.44 ($\text{CH}_2(17^2)$), 33.54 (CH_3CO), 36.56 (CH_2NHCO), 38.11 ($\text{CH}_2(15^1)$), 40.21 (N(триазол)- CH_2CH_2), 47.20 (C(7)), 48.37 (C(18)), 48.50 (N(триазол)- CH_2CH_2), 51.96 (COOCH_3), 52.69 (COOCH_3), 53.50 (C(17)), 56.38 (OCH_3 (стирил)), 56.41 (OCH_3 (стирил)), 57.77 (C(8)), 96.83 (C(10)), 98.02 (C(5)), 98.59 (C(20)), 105.19 (C(14)), 109.91 (12'), 111.88 (C(15')), 120.65 (C(1')), 121.18 (C(9')), 121.40 (C(16')), 122.81 (C(8')), 123.68 (C(3')), 123.85 (CH(триазол)), 126.94 (C(6')), 126.59 (C(6')), 129.08 (C(3)), 129.12 (C(8a')), 129.76 (C(11')), 129.80 (C(11)), 129.93 (C(4a')), 130.77 (C(5')), 131.60 (C(2')), 131.64 (C(7')), 132.27 (C(12)), 132.33 (C(2)), 132.64 (C(4)), 133.91 (C(15)), 134.33 (C(13)), 135.67 (C(10')), 142.36 (C(4')), 144.81 (NH- CH_2C (триазол)), 149.93 (C(13')), 150.78 (C(14')), 163.84 (C(8b')), 164.18 (C(19)), 164.47 (C(8c')), 165.90 (C(9)), 166.56 (C(16)), 168.75 (C(6)), 169.22 (NHCO), 173.89 (COOCH_3), 173.94 (COOCH_3), 198.76 (CH_3CO). Масс-спектр (MALDI), вычислено, m/z : 1107.49; найдено: 1108.12 ($[\text{M}]^+$). ИК-спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 1733 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1695 ($\nu_{\text{C=C}}$, триазол); 1652, 1513 ($\nu_{\text{NH-C=O}}$); 1434 ($\nu_{\text{N=N}}$, триазол).

(1-(2-(6-(4-(Диметиламино)стирил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)-этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-15²,17³-диметокси-13¹-амид бактериохлорина e (115). Получен по методике, предложенной для синтеза конъюгата **114**, из 20 мг (0.029 ммоль) соединения **96**, 14 мг (0.034 ммоль) производного нафталимида **100в**, 1 мг (0.005 ммоль) CuI , 10.5 мкл (0.06 ммоль) DIPEA и 3.0 мл хлороформа (использовался вместо дихлорметана). Время выдержки реакционной массы составило 3 часа. Для выделения

продукта реакционную массу упаривали в вакууме, а остаток хроматографировали как описано в методике синтеза **114**. Выход продукта 20 мг (63%). Т.пл. 135°C с разл. Спектр ^1H ЯМР (600.13 МГц, CD_2Cl_2 , 23°C, δ /м.д., J / Гц): -1.36 (с, 1H, NH(пиррол)), -1.34 (с, 1H, NH(пиррол)), 1.06 (т, 3H, $\text{CH}_3(8^2)$, $^3J = 7.2$), 1.61 (д, 3H, $\text{CH}_3(18^1)$, $^3J = 7.2$), 1.64 – 1.72 (м, 1H, $\text{CH}_2(17^1)$), 1.87 (д, 3H, $\text{CH}_3(7^1)$, $^3J = 7.3$), 2.01 – 2.16 (м, 2H, $\text{CH}_2(8^1)$, $\text{CH}_2(17^1)$), 2.17 – 2.26 (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), 2.35 – 2.42 (м, 1H, $\text{CH}_2(8^1)$), 2.52 – 2.58 (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), 3.01 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.16 (с, 6H, CH_3CO , $\text{CH}_3(12^1)$), 3.56 (с, 3H, $\text{CH}_3(2^1)$), 3.57 (с, 3H, COOCH_3), 3.68 (с, 3H, COOCH_3), 4.11 – 4.19 (м, 2H, H(8), H(17)), 4.26 (кв, 1H, H(7), $^3J = 7.3$), 4.29 – 4.36 (м, 1H, H(18)), 4.53 – 4.67 (м, 2H, N(триазол)- CH_2CH_2), 4.71 – 4.80 (м, 2H, N(триазол)- CH_2CH_2), 4.80 – 4.84 (м, 1H, CH_2NHCO), 4.98 – 5.02 (м, 1H, CH_2NHCO), 5.06 (д, 1H, $\text{CH}_2(15^1)$, $^2J = 19.2$), 5.29 (д, 1H, $\text{CH}_2(15^1)$, $^2J = 19.2$), 6.66 (д, 2H, H(13'), H(15'), $^3J = 8.3$), 7.02 (д, 1H, H(10'), $^3J = 15.3$), 7.15 – 7.17 (м, 1H, NHCO), 7.31 – 7.37 (м, 3H, H(9'), H(12'), H(16')), 7.50 – 7.60 (м, 1H, H(6')), 7.60 – 7.70 (м, 1H, H(3')), 7.98 (с, 1H, CH(триазол)), 8.23 – 8.34 (м, 1H, H(2')), 8.38 – 8.44 (м, 2H, H(5'), H(7')), 8.52 (с, 1H, H(10)), 8.72 (с, 1H, H(5)), 9.27 (с, 1H, H(20)). Спектр ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, CD_2Cl_2 , 25°C, δ /м.д.): 11.08 ($\text{CH}_3(8^2)$), 12.41 ($\text{CH}_3(12^1)$), 14.00 ($\text{CH}_3(2^1)$), 23.49 ($\text{CH}_3(18^1)$), 23.89 ($\text{CH}_3(7^1)$), 29.85 ($\text{CH}_2(17^1)$), 30.43 ($\text{CH}_2(8^1)$), 32.11 ($\text{CH}_2(17^2)$), 33.54 (CH_3CO), 36.52 (CH_2NHCO), 38.08 ($\text{CH}_2(15^1)$), 40.12 (N(триазол)- CH_2CH_2), 40.58 (N(CH_3) $_2$), 47.17 (C(7)), 48.38 (C(18)), 48.48 (N(триазол)- CH_2CH_2), 51.95 (COOCH_3), 52.68 (COOCH_3), 53.55 (C(17)), 57.75 (C(8)), 96.77 (C(10)), 98.03 (C(5)), 98.54 (C(20)), 105.20 (C(14)), 112.46 (C(13'), C(15')), 117.88 (C(9')), 119.72 (C(1')), 122.67 (C(8')), 122.81 (C(3')), 123.86 (CH(триазол)), 124.86 (C(11')), 126.59 (C(6')), 128.84 (C(3)), 128.92 (C(12'), C(16')), 129.01 (C(8a')), 129.55 (C(11)), 129.83 (C(4a')), 130.73 (C(7')), 131.49 (C(5')), 131.58 (C(2')), 132.22 (C(12)), 132.33 (C(2)), 132.59 (C(1)), 133.93 (C(15)), 134.34 (C(13)), 135.18 (C(4)), 136.10 (C(10')), 143.02 (C(4')), 144.82 (NH- CH_2C (триазол)), 151.50 (C(14')), 163.79 (C(8b')), 164.19 (C(19)), 164.54 (C(8c')), 165.92 (C(9)), 166.60 (C(16)), 168.69 (C(6)), 169.21 (NHCO), 173.87 (COOCH_3), 173.93 (COOCH_3), 198.73 (CH_3CO). Масс-спектр (МАЛДИ), вычислено, m/z : 1091.51; найдено: 1091.32 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ИК-спектр (KBr), ν / cm^{-1} : 1733 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$); 1695 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, триазол); 1524 ($\nu_{\text{NH}-\text{C}=\text{O}}$); 1434 ($\nu_{\text{N}=\text{N}}$, триазол). Найдено: C, 69.25; H, 6.18; N, 12.76. $\text{C}_{63}\text{H}_{66}\text{N}_{10}\text{O}_8$. Вычислено: C, 69.34; H, 6.10; N, 12.84.

(1-(2-(6-(1,5-Дифенил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]-изохинолин-2(3H)-ил)-этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-15²,17³-диметокси-13¹-амид бактериохлорина *e* (**116**). Получен по методике, предложенной для синтеза конъюгата **114**, из 20 мг (0.029 ммоль) соединения **96**, 16 мг (0.033 ммоль) производного нафталимида **110**, 2 мг (0.010 ммоль) CuI, 50 мкл (0.288 ммоль) DIPEA и 4.0 мл дихлорметана. Время выдержки реакционной массы составило 1 час. Выход 19 мг (56%). Т.пл. 130°C с разл.

Спектр ^1H ЯМР (600.13 МГц, CD_2Cl_2 , 25°C , δ / м.д., J / Гц): -1.29 (уш. с, 2H, NH(пиррол)), $1.02 - 1.10$ (м, 3H, $\text{CH}_3(8^2)$), 1.48 (д, 3H, $\text{CH}_3(18^1)$, $^3J = 6.9$), $1.52 - 1.78$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^1)$), 1.87 (д, 3H, $\text{CH}_3(7^1)$, $^3J = 7.2$), $2.02 - 2.16$ (м, 2H, $\text{CH}_2(8^1)$, $\text{CH}_2(17^1)$), $2.17 - 2.26$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), $2.34 - 2.44$ (м, 1H, $\text{CH}_2(8^1)$), $2.50 - 2.58$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), $2.85 - 2.95$ (м, 1H, PhNCHCH_2), $3.02 - 3.09$ (м, 1H, PhCHCH_2), 3.18 (с, 6H, CH_3CO , $\text{CH}_3(12^1)$), $3.53 - 3.64$ (м, 3H, $\text{CH}_3(2^1)$), 3.65 (с, 3H, COOCH_3), 3.69 (с, 3H, COOCH_3), $4.09 - 4.21$ (м, 2H, H(8), H(17)), $4.21 - 4.36$ (м, 2H, H(7), H(18)), $4.56 - 4.78$ (м, 3H, PhCH , N(триазол)- CH_2CH_2), $4.79 - 4.90$ (м, 3H, N(триазол)- CH_2CH_2 , CH_2NHCO), $4.96 - 5.10$ (м, 2H, CH_2NHCO , $\text{CH}_2(15^2)$), $5.20 - 5.30$ (м, 1H, $\text{CH}_2(15^2)$), 6.83 (т, 1H, N-Ph, $^3J = 7.6$), $6.94 - 7.06$ (м, 2H, N-Ph), 7.08 (д, 2H, N-Ph, $^3J = 7.6$), $7.11 - 7.16$ (м, 1H, C-Ph), $7.18 - 7.30$ (м, 4H, C-Ph), $7.73 - 7.81$ (м, 1H, H(3')), $7.81 - 7.87$ (м, 1H, H(6')), 8.03 (с, 1H, CH(триазол)), $8.23 - 8.31$ (м, 1H, H(2')), $8.49 - 8.61$ (м, 2H, H(7'), H(10)), 8.75 (с, 1H, H(5)), 9.29 (с, 1H, H(20)), $9.76 - 9.87$ (м, 1H, H(5')). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CD_2Cl_2 , 18°C , δ / м.д.): 10.50, 11.39, 13.46, 23.21, 23.36, 29.07, 30.84, 32.77, 35.72, 39.42, 41.93, 47.94, 48.83, 51.34, 52.23, 52.96, 53.41, 56.81, 62.57, 68.58, 70.95, 96.26, 97.18, 98.09, 103.41, 113.76, 120.23, 123.55, 124.64, 125.69, 127.43, 128.00, 128.44, 128.51, 129.16, 129.59, 130.75, 131.11, 134.71, 139.22, 140.74, 142.21, 144.18, 169.25, 171.07, 173.42, 198.20. Масс-спектр (МАЛДИ), вычислено, m/z : 1166.53; найдено: 1166.56 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1-(32-(6-(1,5-Дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]-изохинолин-2(3H)-ил)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-15²,17³-диметокси-13¹-амид бактериохлорина e (117). Получен по методике, предложенной для синтеза конъюгата **114**, из 20 мг (0.029 ммоль) соединения **96**, 31 мг (0.033 ммоль) производного нафталимида **108в**, 2 мг (0.010 ммоль) CuI , 50 мкл (0.288 ммоль) DIPEA и 4.0 мл дихлорметана. Время выдержки реакционной массы составило 1 час. Выход 24 мг (52%). Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_2Cl_2 , 21°C , δ / м.д., J / Гц): -1.40 (с, 1H, NH(пиррол)), -1.38 (с, 1H, NH(пиррол)), 1.04 (т, 3H, $\text{CH}_3(8^2)$, $^3J = 7.3$), $1.57 - 1.71$ (м, 4H, $\text{CH}_3(18^1)$, $\text{CH}_2(17^1)$), 1.75 (д, 3H, $\text{CH}_3(7^1)$, $^3J = 7.3$), $1.96 - 2.06$ (м, 1H, $\text{CH}_2(8^1)$), $2.06 - 2.28$ (м, 2H, $\text{CH}_2(17^1)$, $\text{CH}_2(17^2)$), $2.28 - 2.40$ (м, 1H, $\text{CH}_2(8^1)$), $2.49 - 2.61$ (м, 1H, $\text{CH}_2(17^2)$), 3.13 (с, 3H, COCH_3), 3.20 (с, 3H, $\text{CH}_3(12^1)$), $3.42 - 3.76$ (м, 50H, $\text{CH}_3(2^1)$, $20 \times \text{CH}_2(\text{ПЭГ})$, $2 \times \text{COOCH}_3$, PhCHCH_2), $3.89 - 3.96$ (м, 2H, N(нафталимид)- CH_2CH_2), $4.05 - 4.19$ (м, 2H, H(8), H(17)), $4.21 - 4.37$ (м, 4H, H(18), H(7), PhCHCH_2), $4.59 - 4.69$ (м, 2H, N(нафталимид)- CH_2CH_2), $4.84 - 4.94$ (м, 1H, CH_2NHCO), $4.98 - 5.15$ (м, 2H, CH_2NHCO , $\text{CH}_2(15^1)$), $5.26 - 5.38$ (м, 1H, H(15¹)), 6.87 (т, 1H, N-Ph, $^3J = 7.5$), 7.01 (д, 2H, N-Ph, $^3J = 8.7$), $7.13 - 7.32$ (м, 7H, N-Ph, C-Ph), $7.44 - 7.55$ (м, 1H, H(3')), $7.55 - 7.63$ (м, 1H, NHCO), $7.73 - 7.80$ (м, 1H, H(6')), 8.08 (с, 1H, CH(триазол)), $8.26 - 8.32$ (м, 1H, H(2')), $8.44 - 8.52$ (м, 2H, H(10), H(7')), 8.73 (с, 1H, H(5)), 9.24 (с, 1H, H(20)), 9.73 (д, 1H, (5'), $^3J = 7.9$). Спектр ^{13}C ЯМР (150.93 МГц, CD_2Cl_2 ,

18°C, δ / м.д.): 11.08 (CH₃(8²)), 11.98 (CH₃(12¹)), 14.02 (CH₃(2¹)), 23.48 (CH₃(18¹)), 23.93 (CH₃(7¹)), 29.80 (CH₂(8¹)), 30.43 (CH₂(17¹)), 31.42 (CH₂(17²)), 33.53 (CH₃CO), 36.51 (CH₂NHCO), 38.83 (CH₂(15¹)), 45.03 (PhCHCH₂), 46.52 (C(7)), 48.41 (C(18)), 50.83 (N(нафталимид)-CH₂CH₂O), 52.01 (COOCH₃), 52.72 (COOCH₃), 53.33 (C(17)), 57.65 (C(8)), 63.50 (PhCH), 68.87 – 70.61 (20×CH₂(ПЭГ), N(нафталимид)-CH₂CH₂O), 95.95 (C(10)), 97.53 (C(5)), 98.08 (C(20)), 104.47 (C(14)), 114.29 (N-Ph), 120.77 (N-Ph), 121.64 (C(1')), 123.44 (CH(триазол)), 126.28 (C-C₆H₅), 127.48 (C(3')), 128.08 (C(6')), 128.22 (C(2)), 128.49 (C(4a') или C(8'), C-C₆H₅), 128.75 (C(4a') или C(8')), 129.61 (N-Ph), 129.70 (C-C₆H₅), 131.68 (C(11) или C(12)), 131.73 (C(3)), 131.87 (C(11) или C(12)), 132.00 (C(4)), 132.24 (C(2')), 133.09 (C(13), C(15)), 133.87 (C(7')), 134.11 (C(1)), 134.43 (C(8a')), 134.66 (C(5')), 142.31 (C(4')), 141.80 (C-C₆H₅), 143.29 (N-Ph), 144.28 (C=N(пиразолин)), 145.62 (NH-CH₂C(триазол)), 163.27 (C(19) или C(8c')), 163.25 (C(19) или C(8c')), 164.78 (C(8b')), 165.34 (C(9)), 168.20 (C(6)), 166.24 (C(16)), 169.23 (NHCO), 173.96 (2×COOCH₃), 198.55 (COCH₃). Масс-спектр (МАЛДИ), вычислено, m/z : 1605.78; найдено: 1605.95 ([M+H]⁺).

(1-(2-(2-(N-(2,4-Диметоксибензил)-6-(6-(3,4-диметоксистирил)-1,3-диоксо-1H-бензо[d,e]изохинолин-2(3H)-ил)гексанамидо)ацетамидо)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метил-15²,17³-диметокси-13¹-амид бактериохлорина e (118). По методике, предложенной для синтеза конъюгата **114**, из 30 мг (0.044 ммоль) соединения **96**, 32 мг (0.043 ммоль) производного нафталимида **105**, 3 мг (0.016 ммоль) CuI, 200 мкл (1.150 ммоль) DIPEA и 3.0 мл дихлорметана получено 22 мг (выход 36%) продукта **118**. Т.пл. 100°C с разл. Спектр ¹H ЯМР (600.22 МГц, CD₂Cl₂, 18°C, δ / м.д., J / Гц): -1.70 (с, 1H, NH(пиррол)), -1.57 (с, 1H, NH(пиррол)), 1.01 (т, 3H, CH₃(8²), ³ J = 7.3), 1.45 – 1.64 (м, 8H, N(нафталимид)-CH₂(CH₂)₃, CH₂(17¹)), 1.69 (д, 3H, CH₃(18¹), ³ J = 7.3), 1.84 – 1.99 (м, 4H, CH₂(8¹), CH₃(7¹)), 2.09 – 2.17 (м, 2H, CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 2.18 – 2.38 (м, 4H, CH₂(8¹), N(нафталимид)-(CH₂)₄CH₂CO, CH₂(17²)), 2.53 – 2.62 (м, 1H, CH₂(17²)), 3.06 (с, 3H, COCH₃), 3.13 (с, 3H, CH₃(12¹)), 3.42 (с, 3H, CH₃(2¹)), 3.52 – 3.84 (м, 4H, CH₂CONH, N(триазол)-CH₂CH₂), 3.60 (с, 3H, COOCH₃), 3.66 (с, 3H, CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 3.69 (с, 3H, CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 3.78 (с, 3H, COOCH₃), 3.86 – 3.92 (м, 2H, N(нафталимид)-CH₂), 3.93 (с, 3H, OCH₃(стирил)), 3.94 (с, 3H, OCH₃(стирил)), 4.14 – 4.32 (м, 4H, H(8), H(17), H(7), H(18)), 4.50 (т, 2H, N(триазол)-CH₂CH₂), 4.92 (дд, 1H, C(триазол)-CH₂NHCO, ² J = 14.7, ³ J = 5.4), 5.01 – 5.18 (м, 2H, CH₂(15¹), C(триазол)-CH₂NHCO), 5.40 – 5.49 (м, 1H, H(15¹)), 6.22 – 6.37 (м, 3H, H(10')), CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 6.36 – 6.52 (м, 2H, CH₂C₆H₃(OCH₃)₂, H(3')), 6.70 (с, 1H, H(12')), 6.75 (д, 1H, H(16')), ³ J = 8.2), 6.78 – 6.86 (м, 2H, H(9'), NHCO)), 6.89 (д, 1H, H(15')), ³ J = 8.2), 7.08 – 7.14 (м, 1H, H(6')), 7.55 (д, 1H, H(5')), ³ J = 7.6), 7.58 (д, 1H, H(2')), ³ J = 7.1), 7.98 (с, 1H, CH(триазол)), 8.04 (д, 1H, H(7')), ³ J = 7.0), 8.21 (с, 1H, H(10)), 8.33 (т, 1H, NHCO, ³ J = 5.0), 8.66 (с, 1H, H(5)), 9.27 (с, 1H, H(20)). Спектр ¹³C

ЯМР (150.93 МГц, CD₂Cl₂, 19°C, δ / м.д.): 11.09 (CH₃(8²)), 11.98 (CH₃(12¹)), 14.01 (CH₃(2¹)), 22.71 (N(нафталимид)-(CH₂)₃CH₂), 23.54 (CH₃(18¹)), 23.85 (CH₃(7¹)), 24.98 (N(нафталимид)-(CH₂)₂CH₂), 29.04 (N(нафталимид)-CH₂CH₂), 29.76 (CH₂(17¹)), 30.18 (CH₂(8¹)), 31.45 (CH₂(17²)), 32.46 (N(нафталимид)-(CH₂)₄CH₂), 33.46 (CH₃CO), 36.65 (C(триазол)-CH₂NHCO), 37.82 (CH₂(15¹)), 39.71 (CH₂CONH), 40.47 (N(нафталимид)-CH₂), 46.96 (C(7)), 47.42 (N(триазол)-CH₂CH₂), 48.61 (C(18)), 50.08 (N(триазол)-CH₂CH₂), 50.32 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 52.01 (COOCH₃), 52.73 (COOCH₃), 53.66 (C(17)), 55.75 (OCH₃(стирил)), 55.80 (OCH₃(стирил)), 56.34 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 56.38 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 57.54 (C(8)), 96.09 (C(10)), 98.07 (C(5)), 98.47 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 98.92 (C(20)), 104.37 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 105.14 (C(14)), 109.57 (C(12')), 111.71 (C(15')), 116.61 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 120.12 (C(1')), 121.07 (C(16')), 122.46 (C(3'), C(8')), 124.55 (CH(триазол)), 126.24 (C(6')), 128.00 (C(4a'), C(1)), 128.29 (C(8a')), 128.54 (C(2)), 129.41 (C(7')), 129.62 (C(11')), 129.99 (C(9')), 130.24 (C(13), C(15)), 130.37 (C(2')), 130.65 (C(5')), 132.03 (C(3)), 132.43 (C(12)), 133.87 (C(4)), 134.03 (C(11)), 134.26 (C(10')), 140.55 (C(4')), 145.06 (NHCH₂C(триазол)), 149.68 (C(13')), 150.52 (C(14')), 158.98 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 161.38 (CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 163.22 (C(19)), 164.13 (C(8c')), 164.24 (C(8b')), 165.91 (C(9)), 166.81 (C(16)), 168.25 (C(6)), 169.49 (NHCO), 170.04 (NHCO), 174.02 (2×COOCH₃), 174.67 (CH₂CH₂CON), 198.42 (COCH₃). Масс-спектр (МАЛДИ), вычислено, *m/z*: 1427.66; найдено: 1428.02 ([M]⁺).

4.3. Изучение комплексообразования сенсоров с катионами металлов

Связывание катионов металлов ионофорными производными 1,8-нафталимида изучалось в растворе ацетонитрила, а также в воде и в смеси метанол – вода (40 об. % MeOH). В двух последних случаях для поддержания уровня pH использовали буферные растворы, которые готовили на деионизированной воде (удельное сопротивление 18.2 МОм·см⁻¹). Ацетатный буфер был получен смешиванием водных растворов AcOH и AcONa [537], HEPES-буфер – растворением 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (HEPES) в воде с последующим добавлением небольшого количества раствора NaOH (30 масс. %) для достижения значения pH около 7.5, фосфат-цитратные буферные растворы – по методике, представленной в справочном руководстве [295]. Контроль уровня pH осуществлялся с помощью pH-метра Эксперт-001 (Эконикс-Эксперт).

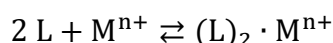
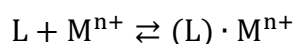
Перхлораты кальция, магния и бария высушивали в вакууме (7 – 8 мм Hg) при температуре не выше 240°C до постоянной массы (перхлорат кальция при нагревании до 270°C разлагается со взрывом [538]). Cu(ClO₄)₂, Pb(ClO₄)₂, AgClO₄, Hg(ClO₄)₂, Ni(ClO₄)₂, Fe(ClO₄)₂, Zn(ClO₄)₂, Cd(ClO₄)₂ использовались в виде кристаллогидратов. В случае необходимости концентрацию растворов (в деионизированной воде или в ацетонитриле) уточняли прямым комплексонометрическим титрованием раствора соли соответствующего металла

Трилоном Б (ЭДТА) в присутствии индикатора (ксиленоловый оранжевый, мурексид). Для стабилизации водного раствора $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ в него добавляли 0.5 экв. хлорной кислоты. Перхлорат железа (II) растворяли в ацетонитриле.

4.3.1. Расчет констант устойчивости комплексов

Для определения констант устойчивости комплексов ионофорных производных нафталимида (**5б–7б**, **5в–7в**, **12б**, **12в**, **16**, **26б–28б**, **47**, **55**, **65б**, **65в**) с катионами Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} и Ag^+ использовались методы спектрофотометрического и спектрофлуориметрического титрования [539,540]. В кварцевой кювете ($l = 1$ см) готовили раствор лиганда в выбранном растворителе с точно известной концентрацией ($10^{-5} - 10^{-6}$ М) путем разбавления более концентрированного раствора и записывали спектр поглощения (или флуоресценции). В полученный раствор далее небольшими порциями (5 – 20 мкл) прибавлялся раствор соли металла в том же растворителе (также с известной концентрацией). После каждой добавки записывался спектр поглощения (флуоресценции). Титрование считалось оконченным тогда, когда спектр переставал меняться при добавлении очередной порции титранта.

В присутствии катионов металлов в растворе устанавливается равновесие, результирующее поглощение или флуоресценция раствора определяются равновесными концентрациями присутствующих в нем частиц. При проведении анализа экспериментальных данных учитывалась возможность образования комплексов по следующим уравнениям (в расчет принималось или одно из двух, или оба равновесия),



где символ L обозначает лиганд, M^{n+} – катион металла.

Обработку результатов титрования и расчет констант устойчивости комплексов $K_{(\text{L}) \cdot \text{M}^{n+}}$ и $K_{(\text{L})_2 \cdot \text{M}^{n+}}$, соответствующих представленным равновесиям и выражаемых через концентрации $[\text{L}]$, $[\text{M}^{n+}]$, $[(\text{L}) \cdot \text{M}^{n+}]$ и $[(\text{L})_2 \cdot \text{M}^{n+}]$ по уравнениям (1) и (2),

$$K_{(\text{L}) \cdot \text{M}^{n+}} = \frac{[(\text{L}) \cdot \text{M}^{n+}]}{[\text{L}][\text{M}^{n+}]} \quad (1)$$

$$K_{(\text{L})_2 \cdot \text{M}^{n+}} = \frac{[(\text{L})_2 \cdot \text{M}^{n+}]}{[\text{L}]^2[\text{M}^{n+}]} \quad (2)$$

проводили с привлечением численных методов, с помощью которых итерационными приближениями удастся получить необходимые параметры с заданной точностью для выбранной схемы комплексообразования. Такими возможностями обладает пакет

программ SPECFIT/32® (Spectrum Software Associates, PMB 361, 197M Boston Post Road, West Marlborough, MA 01752, USA) [541], с использованием которого были получены значения констант устойчивости комплексов, а также спектры поглощения и флуоресценции индивидуальных компонентов раствора, участвующих в комплексообразовании.

4.3.2. Спектры ^1H ЯМР свободных лигандов и комплексов

Методом спектроскопии ^1H ЯМР было изучено комплексообразование производных 1,8-нафталимида **5б–7б**, **5в–7в**, **12б**, **12в**, **16** и **47** с перхлоратами магния, кальция и цинка. В качестве растворителя использовался ацетонитрил- d_3 . Ниже представлены спектры ^1H ЯМР свободных лигандов и их комплексов с катионами металлов.

Соединение **5б** ($1.6 \cdot 10^{-4}$ М). ^1H ЯМР (400.13 МГц, CD_3CN , 45°C , δ / м.д., J / Гц): 3.62 – 3.71 (м, 8H, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 3.75 – 3.80 (м, 2H, $\text{CH}_2(16)$), 3.81 – 3.86 (м, 2H, $\text{CH}_2(21)$), 4.01 – 4.06 (м, 2H, $\text{CH}_2(15)$), 4.14 – 4.18 (м, 2H, $\text{CH}_2(22)$), 5.82 (уш. с, 2H, NH_2), 6.82 (дд, 1H, H(14), $^4J = 2.3$, $^3J = 8.3$), 6.88 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.3$), 6.92 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.02 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.3$), 7.64 – 7.70 (м, 1H, H(6)), 8.27 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.34 (д, 1H, H(7), $^3J = 8.6$), 8.49 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.3$).

Соединение **5б** ($1.6 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии 2 экв. $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиганд 1:1). ^1H ЯМР (400.13 МГц, CD_3CN , 22°C , δ / м.д., J / Гц): 3.89 – 4.01 (м, 8H, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 4.03 – 4.09 (м, 2H, $\text{CH}_2(16)$), 4.09 – 4.17 (м, 2H, $\text{CH}_2(21)$), 4.35 – 4.44 (м, 2H, $\text{CH}_2(15)$), 4.49 – 4.56 (м, 2H, $\text{CH}_2(22)$), 6.01 (уш. с, 2H, NH_2), 6.93 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.13 (дд, 1H, H(14), $^4J = 2.2$, $^3J = 8.3$), 7.21 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.2$), 7.30 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.3$), 7.67 – 7.73 (м, 1H, H(6)), 8.27 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.39 (д, 1H, H(7), $^3J = 8.6$), 8.50 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.3$).

Соединение **5в** ($6.8 \cdot 10^{-3}$ М). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 3.50 – 6.64 (м, 16H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 3.69 – 3.78 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 5.90 (уш. с, 2H, NH_2), 6.77 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.9$), 6.93 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.04 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.69 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.3$), 8.27 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.35 (д, 1H, H(7), $^3J = 8.3$), 8.49 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.3$).

Соединение **5в** ($1.0 \cdot 10^{-2}$ М) в присутствии 3 экв. $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиганд 1:1). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 3.39 – 3.49 (м, 4H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.82 – 3.98 (м, 16H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(23)$), 6.02 (уш. с, 2H, NH_2), 6.94 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.34 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.9$), 7.45 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.70 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.4$), 8.28 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.39 (дд, 1H, H(7), $^4J = 1.0$, $^3J = 8.4$), 8.50 (дд, 1H, H(5), $^4J = 1.0$, $^3J = 7.3$).

Соединение **6б** ($1.2 \cdot 10^{-4}$ М). ^1H ЯМР (400.13 МГц, CD_3CN , 30°C , δ / м.д., J / Гц): 2.29 (с, 1H, CH_3CO), 3.62 – 3.71 (м, 8H, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 3.74 – 3.79 (м, 2H,

CH₂(16)), 3.81 – 3.85 (м, 2H, CH₂(21)), 3.97 – 4.05 (м, 2H, CH₂(15)), 4.14 – 4.18 (м, 2H, CH₂(22)), 6.85 (дд, 1H, H(14), ⁴J = 2.3, ³J = 8.3), 6.91 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.3), 7.03 (д, 1H, H(13), ³J = 8.3), 7.79 – 7.87 (м, 1H, H(6)), 8.27 – 8.35 (м, 1H, H(3)), 8.46 – 8.58 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)), 8.82 (уш. с, 1H, NHCO).

Соединение **6б** (1.2·10⁻³ М) в присутствии 2 экв. Mg(ClO₄)₂ (комплекс состава металл – лиган 1:1). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CD₃CN, 45°C, δ / м. д., J / Гц): 2.30 (с, 1H, CH₃CO), 3.93 – 4.03 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 4.09 – 4.13 (м, 2H, CH₂(16)), 4.13 – 4.19 (м, 2H, CH₂(21)), 4.41 – 4.45 (м, 2H, CH₂(15)), 4.53 – 4.58 (м, 2H, CH₂(22)), 7.17 (дд, 1H, H(14), ⁴J = 2.3, ³J = 8.6), 7.24 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.3), 7.33 (д, 1H, H(13), ³J = 8.6), 7.86 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.3, ³J = 8.6), 8.35 (д, 1H, H(3), ³J = 8.1), 8.52 (д, 1H, H(2), ³J = 8.1), 8.56 (д, 1H, H(7), ³J = 7.3), 8.57 (д, 1H, H(5), ³J = 8.6), 8.79 (уш. с, 1H, NHCO).

Соединение **6в** (1.0·10⁻² М). ¹H ЯМР (300.13 МГц, CD₃CN, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.30 (с, 3H, CH₃CO), 3.53 – 6.65 (м, 16H, CH₂(15), CH₂(24), CH₂(17), CH₂(22), CH₂(18), CH₂(21), CH₂(19), CH₂(20)), 3.70 – 3.78 (м, 4H, CH₂(16), CH₂(23)), 6.79 (д, 2H, H(11), H(13), ³J = 8.9), 7.08 (д, 2H, H(10), H(14), ³J = 8.9), 7.83 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.2, ³J = 8.5), 8.31 (д, 1H, H(3), ³J = 8.2), 8.49 (д, 1H, H(2), ³J = 8.2), 8.52 (д, 1H, H(7), ³J = 8.5), 8.55 (д, 1H, H(5), ³J = 7.2), 8.88 (уш. с, 1H, NHCO).

Соединение **6в** (1.0·10⁻² М) в присутствии 3 экв. Ca(ClO₄)₂ (комплекс состава металл – лиган 1:1). ¹H ЯМР (300.13 МГц, CD₃CN, 21°C, δ / м.д., J / Гц): 2.33 (с, 3H, CH₃CO), 3.41 – 3.50 (м, 4H, CH₂(15), CH₂(24)), 3.84 – 3.99 (м, 16H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), CH₂(23)), 7.36 (д, 2H, H(11), H(13), ³J = 8.9), 7.47 (д, 2H, H(10), H(14), ³J = 8.9), 7.88 (дд, 1H, H(6), ³J = 7.4, ³J = 8.4), 8.30 (д, 1H, H(3), ³J = 8.1), 8.48 – 8.64 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)), 9.06 (уш. с, 1H, NHCO).

Соединение **7б** (2.0·10⁻³ М). Спектр ¹H ЯМР (400.23 МГц, CD₃CN, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.32 – 4.29 (м, 19H, CH₂(15), CH₂(16), CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(22), OCH₃), 6.75 (дд, 1H, H(14), ⁴J = 2.2, ³J = 8.6), 7.97 (д, 1H, H(13), ³J = 8.6), 7.03 (д, 1H, H(10), ⁴J = 2.2). 8.26 (уш. с, 5H, H(2), H(3), H(5), H(6), H(7)).

Соединение **7б** (2.0·10⁻³ М) в присутствии 2 экв. Mg(ClO₄)₂ (комплекс состава металл – лиган 1:1). Спектр ¹H ЯМР (400.23 МГц, CD₃CN, 25°C, δ / м.д., J / Гц): 3.91 – 4.04 (м, 8H, CH₂(17), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20)), 4.04 – 4.12 (м, 2H, CH₂(16)), 4.12 – 4.20 (м, 2H, CH₂(21)), 4.16 (с, 3H, OCH₃), 4.35 – 4.44 (м, 2H, CH₂(15)), 4.51 – 4.60 (м, 2H, CH₂(22)), 7.16 (дд, 1H, H(14), ⁴J = 1.7, ³J = 8.6), 7.24 (д, 1H, H(3), ³J = 8.3), 7.25 (с, 1H, H(10)), 7.33 (д, 1H, H(13), ³J = 8.6), 7.77 – 7.85 (м, 1H, H(6)), 8.51 (д, 1H, H(2), ³J = 8.3), 8.55 (д, 1H, H(7), ³J = 7.5), 8.65 (д, 1H, H(5), ³J = 8.3).

Соединение **7в** ($2.0 \cdot 10^{-3}$ М). Спектр ^1H ЯМР (400.23 МГц, CD_3CN , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.53 – 3.67 (м, 16H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.69 – 3.78 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 4.15 (с, 3H, OCH_3), 6.78 (д, 2H, H(13), H(11), $^3J = 8.9$), 7.07 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.23 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.79 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.4$, $^3J = 7.4$), 8.50 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.54 (дд, 1H, H(7), $^3J = 7.4$, $^4J = 1.1$), 8.61 (дд, 1H, H(5), $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$).

Соединение **7в** ($2.0 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии 2 экв. $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиган 1:1). Спектр ^1H ЯМР (400.23 МГц, CD_3CN , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.40 – 3.50 (м, 4H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.86 – 3.97 (м, 16H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(23)$), 4.16 (с, 3H, OCH_3), 7.26 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.3$), 7.37 (д, 2H, H(13), H(11), $^3J = 8.9$), 7.46 (д, 2H, H(10), H(14), $^3J = 8.9$), 7.82 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.4$, $^3J = 7.4$), 8.52 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.55 (дд, 1H, H(7), $^3J = 7.4$, $^4J = 1.2$), 8.65 (дд, 1H, H(5), $^3J = 8.4$, $^4J = 1.2$).

Соединение **12б** ($2.0 \cdot 10^{-3}$ М). Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.40 (дд, 1H, CH_2CHPh , $^3J = 6.4$, $^2J = 16.9$), 3.75 – 3.85 (м, 8H, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 3.91 – 3.99 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(21)$), 4.15 – 4.17 (м, 4H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(22)$), 4.19 (дд, 1H, CH_2CHPh , $^3J = 11.8$, $^2J = 16.9$), 5.55 (дд, 1H, PhCH , $^3J = 6.4$, $^3J = 11.8$), 6.87 (д, 1H, H(14), $^3J = 8.7$), 6.92 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.7$), 7.04 – 7.13 (м, 2H, Ph), 7.17 – 7.27 (м, 2H, H(13), Ph), 7.25 – 7.46 (м, 7H, Ph), 7.76 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.7$), 8.01 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.6$), 8.45 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.7$), 8.62 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$), 10.04 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$).

Соединение **12б** ($2.0 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии 2 экв. $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиган 1:1). Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.40 (дд, 1H, CH_2CHPh , $^3J = 6.4$, $^2J = 16.9$), 3.96 – 4.09 (м, 8H, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 4.19 (дд, 1H, CH_2CHPh , $^3J = 11.8$, $^2J = 16.9$), 4.44 – 4.52 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(21)$), 4.53 – 4.55 (м, 4H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(22)$), 5.55 (дд, 1H, PhCH , $^3J = 6.4$, $^3J = 11.8$), 7.04 – 7.13 (м, 2H, Ph), 7.17 (д, 1H, H(14), $^3J = 8.7$), 7.19 (д, 1H, H(10), $^4J = 2.7$), 7.22 (д, 1H, Ph, $^3J = 8.0$), 7.25 – 7.46 (м, 7H, Ph), 7.54 (д, 1H, H(13), $^3J = 8.7$), 7.76 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.7$), 8.01 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.6$), 8.45 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.7$), 8.62 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.2$), 10.04 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$).

Соединение **12в** ($2.0 \cdot 10^{-3}$ М). Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.40 (дд, 1H, CH_2CHPh , $^3J = 6.8$, $^2J = 16.8$), 3.55 – 3.62 (м, 16H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.65 – 3.75 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 4.15 (дд, 1H, CH_2CHPh , $^3J = 12.6$, $^2J = 16.8$), 5.55 (дд, 1H, PhCH , $^3J = 6.8$, $^3J = 12.6$), 6.80 (д, 2H, H(11), H(13), $^3J = 8.8$), 6.83 – 6.89 (м, 1H, Ph), 7.08 – 7.12 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.17 – 7.42 (м, 9H, Ph), 7.72 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 7.95 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.0$, $^3J = 7.7$), 8.42 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.55 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.0$), 9.98 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.7$).

Соединение **12в** ($2.0 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии 2 экв. $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиган 1:1). Спектр ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 25°C , δ / м.д., J / Гц): 3.40 (дд, 1H, CH_2CPh , $^3J = 6.8$, $^2J = 16.8$), 3.40 – 3.55 (м, 4H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.71 – 4.05 (м, 16H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(23)$), 4.15 (дд, 1H, CH_2CPh , $^3J = 12.6$, $^2J = 16.8$), 5.62 (дд, 1H, PhCH , $^3J = 6.8$, $^3J = 12.6$), 6.83 – 6.86 (м, 1H, Ph), 7.17 – 7.44 (м, 9H, Ph), 7.38 – 7.42 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.51 (д, 2H, H(11), H(13), $J = 9.0$), 7.77 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.9$), 8.00 (дд, 1H, H(6), $^3J = 6.4$, $^3J = 7.7$), 8.45 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.9$), 8.60 (д, 1H, H(7), $^3J = 6.4$), 10.02 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.7$).

Соединение **16** ($1.0 \cdot 10^{-2}$ М). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 3.55 – 3.70 (м, 16H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$), 3.71 – 3.80 (м, 4H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(23)$), 7.27 – 7.38 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.42 – 7.59 (м, 4H, H(3), H(11), H(12), H(13)), 7.74 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.6$), 8.41 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.3$), 8.50 (дд, 1H, H(7), $^4J = 1.1$, $^3J = 7.2$), 8.85 (дд, 1H, H(5), $^4J = 1.1$, $^3J = 8.6$).

Соединение **16** ($1.0 \cdot 10^{-2}$ М) в присутствии 5 экв. $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиган 1:1). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 3.64 – 3.73 (м, 4H, $\text{CH}_2(15)$, $\text{CH}_2(24)$), 3.76 – 3.91 (м, 16H, $\text{CH}_2(16)$, $\text{CH}_2(17)$, $\text{CH}_2(18)$, $\text{CH}_2(19)$, $\text{CH}_2(20)$, $\text{CH}_2(21)$, $\text{CH}_2(22)$, $\text{CH}_2(23)$), 7.30 – 7.39 (м, 2H, H(10), H(14)), 7.45 – 7.60 (м, 4H, H(3), H(11), H(12), H(13)), 7.86 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.2$, $^3J = 8.6$), 8.51 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.2$), 8.58 (дд, 1H, H(7), $^4J = 1.0$, $^3J = 7.2$), 8.78 (дд, 1H, H(5), $^4J = 1.0$, $^3J = 8.6$).

Соединение **47** ($1.0 \cdot 10^{-3}$ М). ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 4.16 (с, 3H, OCH_3), 7.03 – 7.10 (м, 2H, H(12), H(14)), 7.27 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.1$), 7.47 – 7.52 (м, 1H, H(13)), 7.53 (д, 1H, H(15), $^3J = 6.6$), 7.83 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.7$, $^3J = 7.9$), 8.60 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.1$), 8.63 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.7$), 8.66 (д, 1H, H(5), $^3J = 7.9$), 9.00 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.64 (с, 1H, OH).

Соединение **47** ($1.0 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии 11 экв. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиган 1:1). ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 4.20 (с, 3H, CH_3), 6.97 (д, 1H, H(12), $^3J = 8.4$), 7.05 – 7.10 (м, 1H, H(14)), 7.35 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.6$), 7.56 – 7.61 (м, 1H, H(13)), 7.70 (д, 1H, H(15), $^3J = 7.7$), 7.90 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.5$, $^3J = 8.1$), 8.69 (д, 1H, H(2), $^3J = 8.6$), 8.71 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.5$), 8.77 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.1$), 9.93 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.92 (с, 1H, OH).

Соединение **47** ($6.3 \cdot 10^{-3}$ М) в присутствии 1 экв. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (комплекс состава металл – лиганд 1:2). ^1H ЯМР (600.22 МГц, CD_3CN , 21°C , δ / м.д., J / Гц): 4.17 (с, 3H, CH_3), 6.90 – 7.04 (м, 2H, H(12), H(14)), 7.29 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.4$), 7.43 – 7.52 (м, 2H, H(13), H(15)), 7.83 – 7.88 (м, 1H, H(6)), 8.60 – 8.70 (м, 3H, H(7), H(5), H(2)), 9.05 (уш. с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

4.4. Расчет квантовых выходов флуоресценции

Квантовые выходы флуоресценции определялись в насыщенных воздухом растворах при комнатной температуре. Для расчета квантовых выходов использовалась соотношение (3) [542],

$$\varphi^{\text{фл}} = \varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} \frac{S}{S_{\text{R}}} \cdot \frac{(1 - 10^{-A_{\text{R}}})n^2}{(1 - 10^{-A})n_{\text{R}}^2} \quad (3)$$

где $\varphi^{\text{фл}}$ и $\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}}$ – квантовые выходы флуоресценции анализируемого раствора и стандарта соответственно, A и A_{R} – поглощение анализируемого раствора и стандарта соответственно, S и S_{R} – площади под кривыми спектров флуоресценции анализируемого раствора и стандарта соответственно, n и n_{R} – показатели преломления растворителей исследуемого вещества и стандартного соединения. В качестве стандарта для расчета квантовых выходов использовался кумарин 481 в ацетонитриле ($\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} = 0.08$) [543], бисульфат хинина в 1н. серной кислоте ($\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} = 0.55$) [544], родамин 6G в этаноле ($\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} = 0.95$) [545] и кумарин 6 в этаноле ($\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} = 0.78$) [546].

Квантовые выходы флуоресценции комплексов состава $(L) \cdot M^{n+}$ определялись в присутствии избытка катиона металла M^{n+} в растворе лиганда L , при котором степень закомплексованности лиганда составляла 90 – 95 %. Необходимый избыток катиона рассчитывался исходя из известного значения константы устойчивости образующегося комплекса и значения общей аналитической концентрации лиганда в растворе с помощью программы SPECFIT/32.

Для определения квантового выхода флуоресценции комплекса **ЗФ-78·90** использовался ацетонитрильный раствор, содержащий 33.8 мкМ бензопирана **78** и 10.1 мкМ нафталимида **90**. С учетом того, что значения логарифмов констант устойчивости ($\log K$) комплексов **78** с протонированными формами ряда алифатических аминокислот $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ (γ -аминомасляной ($n = 3$), ε -аминокапроновой ($n = 5$) и ω -аминокаприловой ($n = 7$) кислотой) в MeCN находятся в пределах 4.4 – 4.7 [405], концентрация частиц **ЗФ-78·90** в растворе должна быть около 4.8 мкМ (получено при условии $\log K = 4.5$), а концентрация свободного нафталимида **90** и бензопирана **78** – около 5.3 и 29 мкМ соответственно. Квантовый выход флуоресценции комплекса **ЗФ-78·90** ($\varphi_{\text{78·90}}^{\text{фл}}$) был рассчитан по уравнению (4),

$$\varphi_{\text{78·90}}^{\text{фл}} = \varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} \frac{S}{S_{\text{R}}} \cdot \frac{(1 - 10^{-A_{\text{R}}})n^2}{(1 - 10^{-A})n_{\text{R}}^2} \cdot \frac{A}{A_2} - \frac{A_1}{A_2} \cdot \varphi_{\text{90}}^{\text{фл}} \quad (4)$$

в котором $\varphi_{90}^{\text{фл}}$ – квантовый выход флуоресценции нафталимида **90**; A – оптическая плотность на длине волны 340 нм раствора смеси **78** и **90** ($A = A_1 + A_2 + A_3$, где A_1 , A_2 и A_3 – оптические плотности комплекса ЗФ-**78**·**90**, свободного нафталимида **90** и свободного бензопирана **78** соответственно); S – площадь под кривой в спектре флуоресценции исследуемого раствора, содержащего смесь **78** и **90**. Значения A_2 и A_3 были рассчитаны по закону Ламберта – Бугера – Бэра исходя из известных концентраций свободного нафталимида **90** и бензопирана **78** (5.3 мкМ и 29 мкМ соответственно, см. выше) и значений их коэффициентов экстинкции на длине волны 340 нм $\varepsilon_{340}(\mathbf{90})$ and $\varepsilon_{340}(\mathbf{78})$ (780 and 2970 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Значение A_1 рассчитывалось как разность $A - A_2 - A_3$. Вывод уравнения (4) приведен ниже.

Квантовый выход флуоресценции нафталиimidного хромофора в составе комплекса ЗФ-**78**·**90** ($\varphi_{\text{NI}}^{\text{фл}}$) рассчитывали по формуле (5),

$$\varphi_{\text{NI}}^{\text{фл}} = \varphi_{\mathbf{78}\cdot\mathbf{90}}^{\text{фл}} \frac{A_1}{A_{\text{NI}}} \quad (5)$$

где A_{NI} – оптическая плотность на длине волны 340 нм, создаваемая нафталиimidным хромофором в комплексе ЗФ-**78**·**90**. Значение A_{NI} рассчитывали в предположении, что величины $\varepsilon_{340}(\mathbf{90})$ and $\varepsilon_{340}(\mathbf{78})$ не изменяются при переходе от индивидуальных компонентов **78** и **90** к комплексу ЗФ-**78**·**90**, т.е. $A_{\text{NI}} = A_1 \cdot \varepsilon_{340}(\mathbf{90}) / (\varepsilon_{340}(\mathbf{90}) + \varepsilon_{340}(\mathbf{78}))$.

Вывод уравнения (4)

Квантовый выход флуоресценции раствора, содержащего смесь хромена **78**, нафталимида **90** и комплекса ЗФ-**78**·**90** ($\varphi^{\text{фл}}$) может быть выражен через отношение его интенсивностей флуоресценции ($I^{\text{фл}}$) и поглощения ($I^{\text{погл}}$) по уравнению (6).

$$\varphi^{\text{фл}} = \frac{I^{\text{фл}}}{I^{\text{погл}}} \quad (6)$$

В соответствии с законом Ламберта – Бугера – Бэра интенсивность $I^{\text{погл}}$ связана с начальной интенсивностью света (I_0) и оптической плотностью исследуемого раствора на длине волны возбуждения (A) следующим образом:

$$I^{\text{погл}} = I_0(1 - 10^{-A}). \quad (7)$$

Множитель $1 - 10^{-A}$ в (7) соответствует доле света, поглощаемого образцом. Из уравнений (6) и (7) получаем:

$$I^{\text{фл}} = \varphi^{\text{фл}} I_0(1 - 10^{-A}). \quad (8)$$

Если в растворе присутствуют три фотоактивных компонента (комплекс ЗФ-78-90, нафталимид 90 и хромен 78), которые характеризуются значениями оптических плотностей на длине волны возбуждения A_1 , A_2 , A_3 (такими, что $A_1 + A_2 + A_3 = A$) и значениями квантовых выходов флуоресценции $\varphi_{78-90}^{\text{фл}}$, $\varphi_{90}^{\text{фл}}$, $\varphi_{78}^{\text{фл}}$, то

$$I^{\text{фл}} = \frac{A_1}{A} \varphi_{78-90}^{\text{фл}} I_0 (1 - 10^{-A}) + \frac{A_2}{A} \varphi_{90}^{\text{фл}} I_0 (1 - 10^{-A}) + \frac{A_3}{A} \varphi_{78}^{\text{фл}} I_0 (1 - 10^{-A}). \quad (9)$$

В уравнении (9) третье слагаемое равно нулю, поскольку хромен 78 не флуоресцирует ($\varphi_{78}^{\text{фл}} = 0$), следовательно,

$$I^{\text{фл}} = \frac{A_1}{A} \varphi_{78-90}^{\text{фл}} I_0 (1 - 10^{-A}) + \frac{A_2}{A} \varphi_{90}^{\text{фл}} I_0 (1 - 10^{-A}). \quad (10)$$

По аналогии с уравнением (9), можно записать, что интенсивность испускания раствора стандартного соединения ($I_{\text{R}}^{\text{фл}}$) с известным значением квантового выхода флуоресценции ($\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}}$) будет равна

$$I_{\text{R}}^{\text{фл}} = \varphi_{\text{R}}^{\text{фл}} I_0 (1 - 10^{-A_{\text{R}}}). \quad (11)$$

В уравнении (11) A_{R} – оптическая плотность раствора стандартного соединения на длине волны возбуждения, которая использовалась для записи его спектра флуоресценции. Разделив (11) на (10), получаем:

$$\frac{I_{\text{R}}^{\text{фл}}}{I^{\text{фл}}} = \frac{A(1 - 10^{-A_{\text{R}}})\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}}}{(1 - 10^{-A})(A_1\varphi_{78-90}^{\text{фл}} + A_2\varphi_{90}^{\text{фл}})}. \quad (12)$$

При условии, что растворы стандарта и исследуемого соединения приготовлены с использованием разных растворителей с показателями преломления n (для исследуемого раствора) и n_{R} (для стандарта), уравнение (12) приобретает следующий вид:

$$\frac{I_{\text{R}}^{\text{фл}} n_{\text{R}}^2}{I^{\text{фл}} n^2} = \frac{A(1 - 10^{-A_{\text{R}}})\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}}}{(1 - 10^{-A})(A_1\varphi_{78-90}^{\text{фл}} + A_2\varphi_{90}^{\text{фл}})}. \quad (13)$$

Отношение интенсивностей флуоресценции $I_{\text{R}}^{\text{фл}}/I^{\text{фл}}$ в (13) может быть заменено на отношение площадей S_{R}/S под кривыми спектров испускания стандарта (S_{R}) и исследуемого раствора (S). С учетом этого:

$$\frac{S_{\text{R}} n_{\text{R}}^2}{S n^2} = \frac{A(1 - 10^{-A_{\text{R}}})\varphi_{\text{R}}^{\text{фл}}}{(1 - 10^{-A})(A_1\varphi_{78-90}^{\text{фл}} + A_2\varphi_{90}^{\text{фл}})}. \quad (14)$$

Выражая из (14) $\varphi_{78-90}^{\text{фл}}$ получаем соотношение (4).

4.5. Фотохимические превращения фотохромных производных 1,8-нафталимида

Фотохимические превращения осуществляли, облучая растворы соединений в толуоле, ацетонитриле или хлористом метиле светом ртутной лампы ДРК-120 (мощность 120 Вт). Отдельные линии спектра ртутной лампы выделяли при помощи стеклянных фильтров из стандартного набора цветных оптических стекол. При проведении флэш-фотолиза соединения **75** использовали импульсный свет от лампы-вспышки Fil-105. Исследование фотопроцессов проводили в кварцевой кювете толщиной 1 см с фторопластовой пробкой.

Облучение в условиях ЯМР-экспериментов с соединениями **75** и **76** проводили светом короткодуговой ртутно-ксеноновой лампы высокого давления фирмы Oriel (мощность 1000 Вт), пропущенным через полосовой стеклянный фильтр и / или через интерференционный фильтр (365 нм / 313 нм). Температура образца контролировалась с помощью блока температурной стабилизации В-VT 1000 (фирма Bruker, 123 – 423 К).

4.5.1. Расчет электронных спектров поглощения Z-изомеров производных 4-стирил-1,8-нафталимида

Для расчета спектров поглощения Z-изомеров используется метод Фишера [419]. Первоначально записывали спектр поглощения раствора E-изомера красителя с известной концентрацией C_0 и спектры этого раствора в E,Z-фотостационарных состояниях, полученных при облучении светом с $\lambda = 365$ и 436 нм (в случае соединения **79в** использовались длины волн 405 и 436 нм). Используя предположение, что отношение $\varphi^{E \rightarrow Z} / \varphi^{Z \rightarrow E}$ не зависит от длины волны облучения, из этих спектров вычисляли долю Z-изомера в фотостационарном состоянии (α_{436}), полученном при облучении светом с $\lambda = 436$, по формуле (15),

$$\alpha_{436} = \frac{\frac{\Delta_{365}}{A_{365}^E} - \frac{\Delta_{436}}{A_{436}^E}}{1 + \frac{\Delta_{365}}{A_{365}^E} - n \left(1 + \frac{\Delta_{436}}{A_{436}^E} \right)} \quad (15)$$

где Δ_{365} (Δ_{436}) – разность между оптической плотностью A_{365}^{365} (A_{436}^{436}) раствора в фотостационарном состоянии, полученном при использовании света с $\lambda = 365$ нм (436 нм), на длине волны 365 нм (436 нм) и оптической плотностью исходного раствора E-изомера A_{365}^E (A_{436}^E) при 365 нм (436 нм); n – параметр, определяемый по уравнению (16),

$$n = \frac{A_{436}^{365} - A_{436}^E}{A_{436}^{436} - A_{436}^E} \quad (16)$$

в котором A_{436}^{365} – оптическая плотность раствора на длине волны 436 нм в фотостационарном состоянии, созданном светом с длиной волны 365 нм. Определив значение α_{436} , в соответствии с уравнением (17) рассчитывали оптическую плотность чистого *Z*-изомера на различных длинах волн ($A^Z(\lambda)$).

$$A^Z(\lambda) = \frac{A^{436}(\lambda) - (1 - \alpha_{436})A^E(\lambda)}{\alpha_{436}} \quad (17)$$

В уравнении (17) $A^E(\lambda)$ – спектр исходного раствора *E*-изомера, $A^{436}(\lambda)$ – спектр раствора в фотостационарном состоянии, полученном с использованием света с $\lambda = 436$ нм. Рассчитанный спектр *Z*-изомера $A^Z(\lambda)$ соответствовал концентрации C_0 . Далее по известному значению α_{436} вычисляли отношение квантовых выходов прямой и обратной реакции фотоизомеризации $\varphi^{E \rightarrow Z} / \varphi^{Z \rightarrow E}$, используя выражение (18),

$$\frac{\varphi^{E \rightarrow Z}}{\varphi^{Z \rightarrow E}} = \frac{(1 - \alpha_{436})\varepsilon_E^{436}}{\alpha_{436}\varepsilon_Z^{436}} \quad (18)$$

где ε_E^{436} и ε_Z^{436} – молярные коэффициенты поглощения *E*- и *Z*-изомера соответственно на длине волны 436 нм.

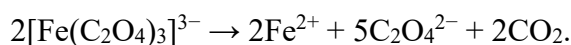
4.5.2. Измерение интенсивности света

Измерение абсолютной интенсивности света было произведено с помощью химического ферриоксалатного актинометра [547–549]. Количество квантов света с помощью химического актинометра определяется по количеству продукта фотохимической реакции с заранее известным квантовым выходом по уравнению (19),

$$I = \frac{N}{\Phi \cdot t \cdot \int_0^t (1 - 10^{-A(t)}) dt} \approx \frac{N}{\Phi \cdot t} \quad (19)$$

где N – число образовавшихся молей продукта; Φ – квантовый выход образования продукта; t – время облучения; $A(t)$ – зависящая от времени облучения оптическая плотность раствора актинометра (так как концентрация актинометра чаще всего выбирается такой, что величину $1 - 10^{-A(t)}$, представляющую собой долю поглощенного света, приближенно можно считать постоянной и равной 1).

Ферриоксалатный актинометр представляет собой раствор комплексной соли $K_3Fe(C_2O_4)_3 \cdot 3H_2O$ в 0.1 н. серной кислоте. Под действием света в нем протекает реакция согласно уравнению:



Механизм данной реакции достаточно сложный и включает радикальные стадии. Значения квантового выхода разложения ферриоксалата калия меняются с изменением длины волны облучения. Двухвалентное железо, которое образуется при фотолизе, дает окрашенный комплекс с 1,10-фенантролином. Образование этого комплекса протекает относительно медленно при рН 2.5, однако процесс значительно ускоряется при рН 3.5 – 4.2. В указанном диапазоне рН образующийся комплекс стабилен к действию УФ и видимого света и его поглощение при 510 нм линейно изменяется с изменением концентрации ионов Fe^{2+} . Измеряя интенсивность поглощения этого комплекса, можно определить количество образовавшихся ионов Fe^{2+} , а затем по формуле (19) – интенсивность источника света. Для измерения интенсивности света используют раствор ферриоксалата калия такой концентрации, которая обеспечивает, как правило, полное поглощение света на длине волны облучения.

Для проведения измерений готовили следующие растворы: *i*) раствор А – раствор ферриоксалата калия в 0.1 н. серной кислоте (необходимую концентрацию ферриоксалата калия выбирают в зависимости от длины волны облучения по табл. 1 [547]); *ii*) раствор Б – 0.1%-ный (масс.) водный раствор 1,10-фенантролина; *iii*) раствор В – ацетатный буферный раствор (600 мл 1 н. водного раствора ацетата натрия смешивали с 300 мл 1 н. серной кислоты, довели до объема 1000 мл добавлением воды). Определение интенсивности света проводили следующим образом. Заданный объем V_1 (например, 2.0 мл) раствора актинометра (раствор А) облучали при перемешивании в течение различных промежутков времени t , т.е. проводили серию опытов, в которых t составляло, например, 60, 120, 240, 480 с. При этом времена облучения подбирали в зависимости от мощности источника света, исходя из условия, что изменение оптической плотности на длине волны 510 нм в каждом опыте должно составлять 0.1 – 0.6. Затем объем V_2 (например, 1.5 мл) облученного раствора переносили в мерную колбу объемом V_3 (например, 20 мл), куда добавляли $(8 - V_2)$ мл 0.1 н. серной кислоты, 1.6 мл раствора Б и 4 мл раствора В. Объем раствора в колбе довели до метки водой, перемешивали и выдерживали в темноте в течение 30 мин для того, чтобы реакция комплексообразования прошла полностью. Далее измеряли оптическую плотность раствора образовавшегося комплекса двухвалентного железа с 1,10-фенантролином на длине волны 510 нм (A_{510}). Те же операции проводили с V_1 мл раствора необлученного актинометра, находили значение A_{510} для случая, когда $t = 0$. По полученным данным методом наименьших квадратов строили линейную зависимость оптической плотности A_{510} от времени облучения t , после чего определяли тангенс угла наклона полученной прямой ($r, \text{с}^{-1}$).

Таблица 1. Доля поглощенного света и квантовые выходы фотолиза $K_3[Fe(C_2O_4)_3]$ для различных длин волн.

Концентрация $K_3[Fe(C_2O_4)_3] / M$	Длина волны облучения / нм	Доля поглощенного света (при условии $l = 1.0$ см)	Квантовый выход
0.006	254	1.0	1.25
0.006	302	1.0	1.24
0.006	313	1.0	1.24
0.006	334	1.0	1.23
0.006	366	1.0	1.21
0.15	366	1.0	1.15
0.006	405	0.887	1.14
0.006	436	0.470	1.11
0.15	436	0.979	1.01
0.15	468	0.717	0.93
0.15	480	0.436	0.94

Количество ионов двухвалентного железа в молях (N), образовавшихся при фотолизе может вычислено по уравнению (20),

$$N = 10^{-3} \frac{V_1 \cdot V_3 \cdot A_{510}}{V_2 \cdot l \cdot \varepsilon_{510}} \quad (20)$$

где объемы V_1 , V_2 и V_3 (см. выше) выражаются в мл; l – длина оптического пути в см; ε_{510} – коэффициент экстинкции комплекса 1,10-фенантролина и Fe^{2+} при 510 нм, равный $1.11 \cdot 10^4$ $M^{-1} \cdot cm^{-1}$. Подставляя (20) в (19), получаем уравнение (21) для расчета интенсивности света (в единицах $\mathcal{E} \cdot c^{-1}$):

$$I = 10^{-3} \frac{V_1 \cdot V_3 \cdot A_{510}}{V_2 \cdot l \cdot \varepsilon_{510} \cdot \Phi \cdot t} = 10^{-3} \frac{V_1 \cdot V_3 \cdot r}{V_2 \cdot l \cdot \varepsilon_{510} \cdot \Phi} \quad (21)$$

При расчете по уравнению (21) значение Φ ферриоксалатного актинометра берется по табл. 1 в зависимости от длины волны облучения.

4.5.3. Расчет квантовых выходов реакции *E,Z*-фотоизомеризации производных 4-стирил-1,8-нафталимида

Расчет квантовых выходов реакции *E,Z*-фотоизомеризации проводился по методу, разработанному в нашей лаборатории, на основании экспериментальной зависимости оптической плотности раствора на длине волны облучения от времени облучения. Данный метод учитывает прямую и обратную реакцию фотоизомеризации и основан на численном решении соответствующих дифференциальных уравнений [550].

Для обратимой фотохимической реакции $A \rightleftharpoons B$ выражения для скорости образования веществ A и B можно записать в виде (22) и (23),

$$\frac{d[A]}{dt} = -\varphi^{A \rightarrow B} \cdot I_{\text{погл}}^A + \varphi^{B \rightarrow A} \cdot I_{\text{погл}}^B \quad (22)$$

$$\frac{d[B]}{dt} = +\varphi^{A \rightarrow B} \cdot I_{\text{погл}}^A - \varphi^{B \rightarrow A} \cdot I_{\text{погл}}^B \quad (23)$$

где $I_{\text{погл}}^A$ ($I_{\text{погл}}^B$) – количество поглощенных квантов излучения веществом A (B) за время dt ; $\varphi^{A \rightarrow B}$ и $\varphi^{B \rightarrow A}$ – квантовые выходы прямой и обратной реакций соответственно; $d[A]$ ($d[B]$) – изменение числа молекул A (B) за время dt . Количество поглощенных квантов света каждым из веществ можно определить исходя из уравнений (24) – (26),

$$I_{\text{погл}}^A = I_{\text{погл}}^{\Sigma} \cdot \frac{A_A}{A_{\Sigma}} \quad (24)$$

$$I_{\text{погл}}^B = I_{\text{погл}}^{\Sigma} \cdot \frac{A_B}{A_{\Sigma}} \quad (25)$$

$$I_{\text{погл}}^{\Sigma} = I_0(1 - 10^{-A_{\Sigma}}) \quad (26)$$

в которых A_A (A_B) – оптическая плотность вещества A (B), линейно связанная с $[A]$ ($[B]$) по закону Ламберта – Бугера – Бэра; A_{Σ} – суммарная оптическая плотность всех компонент ($A_{\Sigma} = A_A + A_B$), $I_{\text{погл}}^{\Sigma}$ – общее количество поглощенных квантов излучения за время dt , I_0 – интенсивность облучения. Расчет $\varphi^{A \rightarrow B}$ и $\varphi^{B \rightarrow A}$ проводился итерационным способом при помощи программы на языке Visual Basic, встроенном в Microsoft Excel. В расчете также использовалось отношение квантовых выходов обратной и прямой реакции фотоизомеризации $\varphi^{A \rightarrow B} / \varphi^{B \rightarrow A}$, полученное при расчете спектра Z -изомера (вещество B) по методу Фишера ($\varphi^{E \rightarrow Z} / \varphi^{Z \rightarrow E}$, см. раздел 4.5.1).

4.5.4. Исследование E,Z -фотоизомеризации с помощью спектроскопии ^1H ЯМР

При изучении фотохимической E,Z -изомеризации производных 4-стирил-1,8-нафталимида **79a–79в** регистрацию спектров ^1H ЯМР осуществляли в растворе толуола- d_8 . Сигналы протонов Z -изомеров идентифицировали, используя предварительно записанные спектры E -изомеров и спектры фотостационарных состояний, которые были получены в результате облучения растворов **79a–79в** фильтрованным светом ртутной лампы ДРК-120 (длина волны 436 нм) в течение 20 минут.

E -изомер **79a** (E -**79a**). ^1H ЯМР (600.22 МГц, толуол- d_8 , 21°C, δ / м.д., J / Гц): 0.92 (т, 3H, H(20), $^3J = 7.3$), 1.35 – 1.43 (м, 2H, H(19)), 1.75 – 1.83 (м, 2H, H(18)), 3.33 (с, 3H, OCH₃), 4.25 (т, 2H, H(17), $J = 7.9$), 6.80 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.7$), 6.98 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.18 (дд, 1H, H(6), $^3J = 8.5$, $^3J = 7.3$), 7.32 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.7$), 7.44 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 7.46 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.0$), 8.03 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$), 8.51 – 8.56 (м, 2H, H(2), H(7)).

Z-изомер **79a** (*Z*-**79a**). ^1H ЯМР (600.22 МГц, толуол- d_8 , 23°C, δ / м.д., J / Гц): 0.89 (т, 3H, H(20), $^3J = 7.3$), 1.30 – 1.37 (м, 2H, H(19)), 1.69 – 1.76 (м, 2H, H(18)), 3.13 (с, 3H, OCH₃), 4.20 (т, 2H, H(17), $^3J = 7.9$), 6.42 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.7$), 6.54 (д, 1H, H(10), $^3J = 12.3$), 6.64 (д, 1H, H(9), $^3J = 12.3$), 6.87 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.7$), 7.11 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.4$, $^3J = 8.4$), 7.29 – 7.32 (м, 1H, H(3)), 8.01 (дд, 1H, H(5), $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$), 8.37 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.6$), 8.50 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.4$).

E-изомер **79б** (*E*-**79б**). ^1H ЯМР (600.22 МГц, толуол- d_8 , 22°C, δ / м.д., J / Гц): 0.92 (т, 3H, H(20), $^3J = 7.3$), 1.31 – 1.46 (м, 2H, H(19)), 1.72 – 1.86 (м, 2H, H(18)), 3.44 (с, 3H, OCH₃), 3.54 (с, 3H, OCH₃), 4.26 (т, 2H, H(17), $^3J = 7.6$), 6.62 (д, 1H, H(15), $^3J = 8.3$), 6.93 – 7.13 (м, 3H, H(10), H(12), H(16)), 7.14 – 7.21 (м, 1H, H(6)), 7.50 (д, 1H, H(3), $^3J = 8.0$), 7.51 (д, 1H, H(9), $^3J = 15.3$), 8.08 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.6$), 8.49 – 8.59 (м, 2H, H(2), H(7)).

Z-изомер **79б** (*Z*-**79б**). ^1H ЯМР (600.22 МГц, толуол- d_8 , 22°C, δ / м.д., J / Гц): 0.88 (т, 3H, H(20), $^3J = 7.4$), 1.28 – 1.37 (м, 2H, H(19)), 1.69 – 1.76 (м, 2H, H(18)), 3.04 (с, 3H, OCH₃), 3.22 (с, 3H, OCH₃), 4.20 (т, 2H, H(17), $^3J = 7.4$), 6.24 (д, 1H, H(15), $^3J = 8.4$), 6.48 (с, 1H, H(12)), 6.53 – 6.59 (м, 2H, H(10), H(16)), 6.66 (д, 1H, H(9), $^3J = 12.3$), 7.07 – 7.13 (м, 1H, H(6)), 7.36 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.6$), 8.04 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.4$), 8.39 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.6$), 8.49 (д, 1H, H(7), $^3J = 7.4$).

E-изомер **79в** (*E*-**79в**). ^1H ЯМР (600.22 МГц, толуол- d_8 , 23°C, δ / м.д., J / Гц): 0.92 (т, 3H, H(20), $^3J = 7.3$), 1.35 – 1.43 (м, 2H, H(19)), 1.76 – 1.83 (м, 2H, H(18)), 2.54 (с, 6H, N(CH₃)₂), 4.26 (т, 2H, H(17), $^3J = 7.8$), 6.55 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.7$), 7.11 (д, 1H, H(10), $^3J = 16.0$), 7.17 (дд, 1H, H(6), $^3J = 7.3$, $^3J = 8.3$), 7.42 (д, 2H, H(12), H(16), $^3J = 8.7$), 7.50 (д, 1H, H(9), $^3J = 16.0$), 7.52 (д, 1H, H(3), $^3J = 7.3$), 8.11 (д, 1H, H(5), $^3J = 8.3$), 8.52 – 8.57 (м, 2H, H(2), H(7)).

Z-изомер **79в** (*Z*-**79в**). ^1H ЯМР (600.22 МГц, толуол- d_8 , 20°C, δ / м.д., J / Гц): 0.89 (т, 3H, H(20), $^3J = 7.4$), 1.28 – 1.36 (м, 2H, H(19)), 1.68 – 1.77 (м, 2H, H(18)), 2.33 (с, 6H, N(CH₃)₂), 4.22 (т, 2H, H(17), $^3J = 7.7$), 6.18 (д, 2H, H(13), H(15), $^3J = 8.9$), 6.50 (д, 1H, H(10), $^3J = 12.4$), 6.72 (д, 1H, H(9), $^3J = 12.4$), 6.92 – 6.97 (м, 2H, H(12), H(16)), 7.09 – 7.13 (м, 1H, H(6)), 7.44 – 7.48 (м, 1H, H(3)), 8.07 – 8.14 (м, 1H, H(5)), 8.42 (д, 1H, H(2), $^3J = 7.7$), 8.50 (дд, 1H, H(7), $^3J = 7.4$, $^4J = 1.0$).

4.6. Расчет квантовых выходов генерации синглетного кислорода

Для определения квантового выхода генерации синглетного кислорода бактериохлорина **96** и конъюгатов **114–118** методом химической ловушки [493] были использованы свежеприготовленные растворы указанных соединений, а также стандарта-фотосенсибилизатора (тетрафенилпорфирина **120**) и дифенилизобензофурана **119** в ацетоне. Облучение смеси исследуемого соединения и ловушки **119** проводили в кварцевой

кювете ($l = 1$ см) на спектрофлуориметре FluoroLog-3 с использованием ксеноновой лампы в качестве источника света. Образцы облучались светом с длиной волны 510 нм. Оптическую плотность ловушки определяли по спектрам поглощения раствора, записанным на спектрофотометре Cary-300, на длине волны 410 нм. Квантовый выход синглетного кислорода исследованных образцов (Φ_{Δ}) определяли по формуле (27) [551],

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^R \cdot \frac{V}{V_R} \cdot \frac{1 - 10^{-A_R}}{1 - 10^{-A}} \quad (27)$$

где A_R (A) – оптическая плотность, приходящаяся на фотосенсибилизатор-стандарт (исследуемый ФС) на длине волны возбуждения; Φ_{Δ}^R – квантовый выход синглетного кислорода фотосенсибилизатора-стандарта в использованном для проведения эксперимента растворителе (значение Φ_{Δ}^R для соединения **120** в ацетоне составляет 0.7 [495,496]), V_R (V) – скорость фотообесцвечивания раствора, содержащего ловушку **119** и ФС-стандарт **120** (ловушку **119** и исследуемый ФС). Отношение V / V_R определялось как отношение тангенса угла наклона линейного участка графика зависимости оптической плотности при 414 нм от времени облучения раствора, содержащего **119** и исследуемый ФС, к тангенсу угла наклона аналогичного графика, полученного для раствора смеси соединений **119** и **120**. Погрешность определения Φ_{Δ} описанным методом составляет 10%.

4.7. Время-разрешенные оптические измерения

Спектры флуоресценции с временным разрешением измерены на системе, состоящей из спектрографа Chromex 250, соединенного со стрик-камерой C5680 (фирма Hamamatsu), оснащенной модулем быстрой развертки M5676 с временным разрешением 2 пс. Импульсы, возбуждающие флуоресценцию, генерировали при помощи параметрического генератора света, который накачивался фундаментальным излучением фемто-секундной лазерной системы Ti:Sapphire Femtopower Compact Pro. Все значения времен жизни возбужденных состояний получены при использовании деполяризованного света возбуждения. Максимальная энергия импульса возбуждения флуоресценции не превышала 100 нДж, средняя мощность составила 0.1 мВт, частота повторения импульсов 1 кГц. Пучок возбуждения диаметром 0.1 мм фокусировали на кварцевую кювету ($l = 10$ мм). Анализ кинетики флуоресценции проводился подбором кривых методом наименьших квадратов Левенберга – Марквардта с использованием решения дифференциальных уравнений, описывающих поведение одного возбужденного состояния во времени без учета изменения заселенности основного состояния по уравнению (28),

$$\frac{dI}{dt} = \text{Gauss}(t_0, \Delta t, A) - \frac{I(t)}{\tau} \quad (28)$$

где $I(t)$ – интенсивность флуоресценции, τ – время жизни возбужденного состояния, Gauss – Гауссовый профиль возбуждающего импульса, t_0 – временное положение его максимума, Δt – ширина импульса, A – его амплитуда. Начальные условия: $I(-\infty) = 0$. При выборе решений значение критерий Пирсона всегда было меньше 10^{-4} , а коэффициент корреляции был больше 0.999. Ошибка расчета времени жизни не превышала 1%. Время накопления флуоресценции в экспериментах не превышало 90 с.

Дифференциальные спектры поглощения промежуточных состояний с фемтосекундным разрешением измерены на установке, состоящей из лазерной системы Ti:Sapphire Femtopower Compact Pro, параметрического генератора света Topas-C, двухканального оптоволоконного спектрометра AvaSpec-2048-2 (Avantes) и построенного силами лаборатории оптического монтажа, включающего разную оптику, оптические узлы и нелинейные кристаллы. Разрешающая способность системы составляла 40 фс. Пучок возбуждения фокусировали на проточную кварцевую кювету ($l = 2$ мм). Измерение спектров, цифровая обработка измеренных сигналов, а также автоматизированное управление экспериментом проводилось при помощи разработанной в лаборатории компьютерной программы на языке программирования LabView.

Для записи TRABS-спектров с наносекундным разрешением импульсы возбуждения генерировали с помощью оптического параметрического генератора PG 401 (фирма Ekspla, диапазон длин волн 410 – 2300 нм), который накачивался излучением лазерной системы Nd:YAG (30 пс, 30 мДж@1064 нм, 20 Гц, PL 2143, Ekspla). Сканирующие импульсы белого света получали, используя остаточное фундаментальное лазерное излучение, которое фокусировалось в заполненную ксеноном ячейку. Оптические сигналы анализировались с помощью спектрографа Acton SP2300 (Princeton Instruments), соединенного со стрик-камерой C7700 (Hamamatsu) с широким динамическим диапазоном (1 нс – 1 мс). Обработка результатов проводилась с использованием программы HPDTA (Hamamatsu). Ошибка в измерении оптической плотности была не выше, чем 10^{-3} .

4.8. Методика изготовления полимерных сенсорных мембран на основе ПВХ

Оптически прозрачные мембраны на основе соединения **43** были получены при медленном испарении тетра-гидрофурана (образцы высушивались 1 час в закрытой чашке Петри при комнатной температуре, затем 1 час на воздухе). Состав растворов для приготовления мембран приведен в табл. 2. Раствор, используемый для получения пленок (раствор Б, табл. 2), готовился путем добавления к раствору А определенных количеств раствора флуороинофора **43** в бензоле и тетра(*para*-хлорфенил)бората калия ($K[B(n-C_6H_4Cl)_4]$) в ТГФ. В процессе приготовления раствора А поливинилхлорид сначала смешивали с с диоктиловым эфиром себаценовой кислоты ($C_8H_{16}OOC(CH_2)_8COOC_8H_{16}$),

Таблица 2. Состав растворов для приготовления сенсорных мембран.

Раствор А		Раствор Б	
Компонент	Количество	Компонент	Количество
Поливинилхлорид	400 мг	Раствор А	800 мкл
Диоктилсебакат (пластификатор)	0.87 мл	Раствор флуороионофора 43 в бензоле, 0.2 масс. %	40 мкл
Тetraгидрофуран	8 мл	Раствор $K[n-B(C_6H_4Cl)_4]$ в ТГФ, 0.23 масс. %	40 мкл

в полученную суспензию добавляли ТГФ. Для изготовления образцов сенсорных мембран 200 мкл раствора Б равномерно наносилось на подложку площадью 3 см². Расчетная толщина полученных мембран составила 40 мкм.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Разработаны методы получения неизвестных ранее производных 4-амино-, 4-(ацетил)-амино-, 4-метокси- и 4-пиразолинилпроизводных 1,8-нафталимида, содержащих фрагменты краун-эфиров с различным сочетанием N-, O- и S-гетероатомов и открытоцепные рецепторные группы (соединения вида «нафталимид – рецептор»). Найдены синтетические подходы к соединениям с гибридной хромофорной системой, в которых нафталимидный флуорофор является частью нафтопиранового или диарилэтенового фотохрома, а также к бисхромофорным производным «нафталимид – нафталимид» и «нафталимид – бактериохлорин» с изолированными спейсером π -системами фотоактивных фрагментов.
2. Установлено, что комплексообразование с катионами металлов по рецепторному фрагменту хемосенсоров «нафталимид – рецептор» вызывает разгорание флуоресценции нафталимидного остатка, которое обусловлено подавлением процесса фотоиндуцированного переноса электрона (PET). При этом величина наблюдаемого эффекта может быть изменена за счет варьирования ЭД свойств рецептора и π -дефицитного характера флуорофорного остатка. Способность проявлять разгорание флуоресценции по PET-механизму для синтезированных флуороионофоров сохраняется при переходе от растворов в органическом растворителе (MeCN) к водным растворам и к полимерным композитам, что было продемонстрировано на примере дитиакраунсодержащих производных нафталимида. Было также показано, что флуоресцентный отклик типа «OFF \rightarrow ON» при переключении PET-процесса может быть достигнут и в случае детектирования аниона.
3. Обнаружено, что сочетание в молекуле двух структурно близких нафталимидных хромофоров создает условия для реализации эффективного резонансного переноса энергии (RET) электронного возбуждения. При этом введение краун-эфирных групп в молекулу делает указанный перенос катионоуправляемым за счет конкуренции между PET- и RET-процессами в возбужденном состоянии. Более быстрый PET в свободном лиганде способствует более контрастному переключению RET и, следовательно, флуоресценции хромофора-акцептора. Бисхромофорные производные, подобные предложенным, обладают потенциалом использования в качестве ратиометрических флуоресцентных сенсоров для детектирования ионов металлов в биологических средах.
4. Предложено два подхода к созданию флуоресцентных фотохромных систем: в первом из них флуорофор (1,8-нафталимид) и фотохром (нафтопиран, стироловый краситель) объединены в составе одной хромофорной системы, во втором – компоненты устройства образуют супрамолекулярный комплекс. В обоих случаях было обнаружено, что протекание фотохимической реакции вызывает изменение флуоресцентных характеристик

нафталимидного остатка. Для производных нафтопирана показано, что наличие пиранового атома кислорода в 4-м положении нафталимидного ядра приводит к значительной стабилизации открытой формы фотохрома.

5. Установлено, что *N*-бутил-4-стирил-1,8-нафталимиды в растворителях высокой полярности при фотовозбуждении образуют ПИСТ-состояния, для которых возможна излучательная дезактивация. Найдено, что образованию скрученных состояний способствует увеличение ЭД характера стирилового фрагмента в 4-м положении нафталинового ядра, а также увеличение полярности растворителя и его способности к образованию водородных связей. Эффективность флуоресценции скрученных состояний также зависит от перечисленных факторов.
6. Показано, что конъюгация нафталимидных красителей с фотосенсибилизатором не снижает фотодинамической эффективности последнего: бисхромофорные системы сохраняют способность проникать в клетки, демонстрируют низкую темновую токсичность и высокую фотодинамическую эффективность в клеточных испытаниях и опытах *in vivo*. Установлено, что в конъюгатах нафталимидных флуорофоров и фотосенсибилизатора бактериохлорина с высокой эффективностью реализуется процесс резонансного переноса энергии, ухудшающий их флуоресцентные характеристики. Тем не менее, в результате клеточных исследований *in vitro* было установлено, что флуоресцентный отклик нафталимидного фрагмента, проявляющийся в результате разрушения бактериохлорина под действием активных форм кислорода, может быть использован для подбора оптимальных значений мощности и дозы облучения для терапии. Кроме того, нафталимидный хромофор в составе конъюгатов выполняет роль светособирающей антенны, которая обеспечивает дополнительную (помимо прямого фотовозбуждения) накачку энергией фрагмента фотосенсибилизатора, что увеличивает фотоиндуцированную токсичность.
7. Показано, что снижение эффективности RET-процесса за счет введения в конъюгат «нафталимид – бактериохлорин» полигликолиевого спейсера приводит к незначительному снижению эффективности переноса энергии и проявлению флуоресцентного отклика нафталимидного остатка. Имобилизация на поверхности ап-конверсионных наночастиц является эффективным способом улучшения имиджинговых свойств систем на основе бактериохлорина и нафталимида и позволяет проводить диагностику без сопутствующего фотодинамического эффекта.

Перспективы дальнейшего развития темы диссертационной работы

Органические флуоресцентные материалы, разработке которых посвящена диссертация, в настоящее время рассматриваются как чрезвычайно важные элементы оптических молекулярных устройств. Применение органических люминофоров и других фотоактивных

соединений в новых областях, объединяемых общим термином «HighTech» (высокие технологии), к которым относится создание имиджинговых реагентов для биологических исследований, элементов солнечных батарей, лекарственных препаратов, флуоресцентных хемосенсоров, электролюминесцентных устройств, систем записи и хранения информации является одним из приоритетных научных направлений во всем мире.

В практическом плане проведенные в работе исследования являются значимыми в отношении использования флуорофоров для оптической визуализации протекающих в организме процессов. По направлению, связанному с получением комбинированных препаратов для ФД и ФДТ, было показано, что существенным недостатком молекулярных конъюгатов состава «фотосенсибилизатор – спейсер – флуорофор» является перенос энергии электронного возбуждения между хромофорами. Дальнейшие исследования могут быть направлены на разработку систем, в которых указанный процесс подавляется различными способами. В частности, представляет интерес использование спейсеров, способных к расщеплению во внутриклеточной среде (например, дисульфидный спейсер, в котором происходит восстановительный разрыв связи S–S в присутствии глутатиона). Другим приемом может служить введение спейсера, включающего фрагмент с несколькими положительно заряженными группами (например, алкиламмониевыми группами), что должно понижать его конформационную подвижность и препятствовать сближению фотоактивных фрагментов.

Важным направлением для практической медицины является расширение круга используемых для создания тераностиков фотосенсибилизаторов. Так, интересным примером фотосенсибилизаторов являются гетероароматические катионы на основе производных хинозалиния. Они характеризуются средними значениями квантовых выходов генерации синглетного кислорода, однако демонстрируют высокую аффинность к нуклеиновым кислотам, встраиваясь между пар оснований и нарушая физиологический цикл ДНК. Такое сочетание двух механизмов воздействия на ткани также обеспечивает высокую цитотоксичность препарата. Отмеченные фотосенсибилизаторы в отличие от производных порфирина, хлорина и бактериохлорина не обладают тропностью к опухолям, поэтому при создании на их основе тераностиков необходимо присутствие третьего компонента (помимо ФС и ФЛ) – векторной группы, обеспечивающей селективное накопление препарата в опухолевой ткани. В качестве последней могут выступать фрагменты фолиевой кислоты, биотина, углеводные остатки. Введение векторов в случае макрогетероциклических ФС также может повысить эффективность работы тераностика. Таким образом, в перспективе развитие данного направления диссертационной работы может предполагать синтез и изучение сложных трехмодальных систем, которые сочетают функции

терапевтического агента, флуоресцентного навигатора и фрагмента, обеспечивающего возможность адресной доставки. Продвижение по такому сложному, но перспективному пути конструирования лекарственных препаратов позволит совершенствовать логику проведения последовательной сборки молекулярного устройства с целью бережного сохранения функций каждого компонента. Найденные в результате изучения спектрально-люминесцентных свойств бисхромофорных систем на основе нафталимида и бактериохлорина закономерности, а также подходы к их получению могут служить хорошим научным заделом для последующих исследований и разработок.

В отношении направления, связанного с визуализацией ионов в водных растворах и в биологических объектах, интересным представляется варьирование структуры рецепторного фрагмента на базе предложенных фотоактивных составляющих с РЕТ- и РЕТ-механизмом возникновения оптического отклика. Это связано с тем, что в последние годы проблема создания флуоресцентных сенсоров приобрела несколько иной характер. Стандартный подход к дизайну молекулы химического сенсора основан на широко известной в супрамолекулярной химии парадигме «ключ – замок». Он заключается в том, что под каждый конкретный аналит подбирается сенсор со строго определенным рецептором. Понятно, что такой подход имеет существенные недостатки. Во-первых, разработка высокоселективных реагентов уже представляет собой весьма трудную задачу. Сначала на основе анализа данных литературы требуется тщательно продумать структуру рецептора, с использованием методов компьютерного моделирования подтвердить целесообразность его синтеза, наконец, осуществить сам синтез, который в большинстве случаев бывает достаточно сложным, изучить селективность связывания и подобрать оптимальные условия анализа. Во-вторых, число субстратов, которые нужно детектировать постоянно растет. Следовательно, можно ожидать точно такого же роста числа хемосенсоров для их определения. В действительности, именно такая тенденция и наблюдается в последние два десятилетия, о чем говорит огромное количество публикаций по данной тематике. Таким образом, важной проблемой в области разработки оптических сенсорных устройств является поиск принципиально новых подходов к селективному аналитическому определению близких по природе субстратов, позволяющих избежать стихийного роста числа синтезируемых реагентов-индикаторов.

Одним из способов преодоления указанной трудности является разработка мультикомпонентных оптических систем с перекрестной чувствительностью. Идея данного подхода заключается в следующем. Для создания устройства используют матрицу, составленную из некоторого (не очень большого) числа сенсорных элементов, каждый из которых различается по структуре рецепторного фрагмента. Важно, что каждый элемент по отдель-

ности не обязательно должен проявлять высокую селективность по отношению к тому или иному субстрату. Поскольку каждый элемент продуцирует свой уникальный оптический отклик, то регистрируемый в процессе анализа множественный сигнал от всей матрицы является высокоспецифичным для данного субстрата подобно тому, как отпечатки пальцев специфичны для каждого человека. Создание сенсорных матриц с перекрестной чувствительностью представляет собой перспективное направление, в котором могут быть использованы результаты по исследованию свойств ион-активных соединений на основе производных 1,8-нафталимида.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Martin E., Weigand R., Pardo A. Solvent dependence of the inhibition of intramolecular charge-transfer in N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives as dye lasers // *J. Luminesc.* – 1996. – Vol. 68. – P. 157-164.
- [2] Grabchev I., Konstantinova T. Synthesis of some Polymerisable 1,8-Naphthalimide Derivatives for use as Fluorescent Brighteners // *Dyes Pigm.* – 1997. – Vol. 33. – P. 197-203.
- [3] May B., Poteau X., Yuan D., Brown R. G. A study of a highly efficient resonance energy transfer between 7-*N,N*-diethylamino-4-methylcoumarin and 9-butyl-4-butylamino-1,8-naphthalimide // *Dyes Pigm.* – 1999. – Vol. 42. – P. 79-84.
- [4] Siegers C., Oláh B., Würfel U., Hohl-Ebinger J., Hinsch A., Haag R. Donor–acceptor-functionalized polymers for efficient light harvesting in the dye solar cell // *Solar Energ. Mater. Solar Cells.* – 2009. – Vol. 93. – P. 552-563.
- [5] Coya C., Blanco R., Juárez R., Gómez R., Martínez R., de Andrés A., Álvarez Á. L., Zaldo C., Ramos M. M., de la Peña A., Seoane C., Segura J. L. Synthesis and tunable emission of novel polyfluorene co-polymers with 1,8-naphthalimide pendant groups and application in a single layer–single component white emitting device // *Eur. Polym. J.* – 2010. – Vol. 46. – P. 1778-1789.
- [6] Kagatkar S., Sunil D. A systematic review on 1,8-naphthalimide derivatives as emissive materials in organic light-emitting diodes // *J. Mater. Sci.* – 2022. – Vol. 57. – P. 105-139.
- [7] Cho D. W., Fujitsuka M., Yoon U. C., Majima T. Intermolecular exciplex formation and photoinduced electron transfer of 1,8-naphthalimide dyads in methylated benzenes // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2007. – Vol. 190. – P. 101-109.
- [8] Cho D. W., Fujitsuka M., Sugimoto A., Majima T. Intramolecular Excimer Formation and Photoinduced Electron-Transfer Process in Bis-1,8-Naphthalimide Dyads Depending on the Linker Length // *J. Phys. Chem. A.* – 2008. – Vol. 112. – P. 7208-7213.
- [9] Le T. P., Rogers J. E., Kelly L. A. Photoinduced Electron Transfer in Covalently Linked 1,8-Naphthalimide/Viologen Systems // *J. Phys. Chem. A.* – 2000. – Vol. 104. – P. 6778-6785.
- [10] Cho D. W., Fujitsuka M., Sugimoto A., Yoon U. C., Mariano P. S., Majima T. Photoinduced Electron Transfer Processes in 1,8-Naphthalimide-Linker-Phenothiazine Dyads // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110. – P. 11062-11068.
- [11] McKenna M. D., Grabchev I., Bosch P. The synthesis of a novel 1,8-naphthalimide based PAMAM-type dendron and its potential for light-harvesting // *Dyes Pigm.* – 2009. – Vol. 81. – P. 180-186.

- [12] Magalhães J. L., Pereira R. V., Triboni E. R., Filho P. B., Gehlen M. H., Nart F. C. Solvent effect on the photophysical properties of 4-phenoxy-*N*-methyl-1,8-naphthalimide // *J. Photochem. Photobiol. A* – 2006. – Vol. 183. – P. 165-170.
- [13] Yuan D., Brown R. G., Hepworth J. D., Alexiou M. S., Tyman J. H. P. The Synthesis and Fluorescence of Novel *N*-Substituted-1,8-naphthylimides // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 397-404.
- [14] Saha S., Samanta A. Influence of the Structure of the Amino Group and Polarity of the Medium on the Photophysical Behavior of 4-Amino-1,8-naphthalimide Derivatives // *J. Phys. Chem. A*. – 2002. – Vol. 106. – P. 4763-4771.
- [15] Brochsztain S., Rodrigues M. A., Politi M. J. Inclusion complexes of naphthalimide derivatives with cyclodextrins // *J. Photochem. Photobiol. A*. – 1997. – Vol. 107. – P. 195-200.
- [16] Banerjee S., Veale E.B., Phelan C.M., Murphy S.A., Tocci G.M., Gillespie L.J., Frimannsson D.O., Kelly J.M., Gunnlaugsson T. Recent advances in the development of 1,8-naphthalimide based DNA targeting binders, anticancer and fluorescent cellular imaging agents // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – Vol. 42. – P. 1601–1618.
- [17] Tandon R., Luxami V., Kaur H., Tandon N., Paul K. 1,8-Naphthalimide: A Potent DNA Intercalator and Target for Cancer Therapy // *Chem. Rec.* – 2017. – Vol.17. – P. 1–39.
- [18] Дашевский М. М. Аценафтен. – Москва: Химия, 1966. – 460 с.
- [19] Fed'ko N. F., Anikin V. F. A convenient way of 3-fluoro-1,8-naphthalimide synthesis // *J. Org. Pharm. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – P. 12-15.
- [20] Wang L., Fujii M., Yamaji M., Okamoto H. Fluorescence behaviour of 2-, 3- and 4-amino-1,8-naphthalimides: effects of the substitution positions of the amino functionality on the photophysical properties // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2018. – Vol. 17. – P. 1319-1328.
- [21] Луговский А. П., Рачкевич В. С., Эрдман М. В. Синтез 4-алкиламинонафталимидов и изучение их люминесцентных и ориентационных свойств в жидкокристаллической матрице // *Журн. орган. химии.* – 1988. – Т. XXIV. – Вып. 3. – С. 625-628.
- [22] Cao X., Wu Y., Liu K., Yu X., Wu B., Wu H., Gong Z., Yi T. Iridium complex triggered white-light-emitting gel and its response to cysteine // *J. Mater. Chem.* – 2012. – Vol. 22. – P. 2650-2657.
- [23] Makki M. S. I., Staneva D., Sobahi T. R., Bosch P., Abdel-Rahman R. M., Grabchev I. Design and synthesis of a new fluorescent tripod for chemosensor applications // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70. – P. 9366-9372.
- [24] Johnson A. D., Paterson K. A., Spiteri J. C., Denisov S. A., Jonusauskas G., Tron A., McClenaghan N. D., Magri D. C. Water-soluble naphthalimide-based 'Pourbaix sensors':

- pH and redox-activated fluorescent AND logic gates based on photoinduced electron transfer // *New J. Chem.* – 2016. – Vol. 40. – P. 9917-9922.
- [25] Tang X., Sun H., Nie J., Han X., Zhao Y., Zhang R., Ni Z. An o-hydroxyl aldehyde structure based naphthalimide derivative: Reversible photochromic properties and its application in ClO⁻ detection in living cells // *Spectrochim. Acta A.* – 2019. – Vol. 219. – P. 154-163.
- [26] Sun W., Li W., Li J., Zhang J., Du L., Li M. Naphthalimide-based fluorescent off/on probes for the detection of thiols // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 5363-5367.
- [27] Wang C., Zheng X., Huang R., Yan S., Xie X., Tian T., Huang S., Weng X., Zhou X. 4-Amino-1,8-Naphthalimide Derivative for Selective Fluorescent Detection of Palladium(II) Ions // *Asian J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 1. – P. 259-263.
- [28] Xu S. D., Fang C. H., Tian G. X., Chen Y., Dou Y. H., Kou J. F., Wu X. H. Reduction of 4-azidonaphthalimide with different phosphine ligands and exploration of their spectroscopic properties // *J. Mol. Struct.* – 2015. – Vol. 1102. – P. 197-202.
- [29] Hao Y., nguyen K. H., Zhang Y., Zhang G., Fan S., Li F., Guo C., Lu Y., Song X., Qu P., Liu Y.-N., Xu M. A highly selective and ratiometric fluorescent probe for cyanide by rationally altering the susceptible H-atom // *Talanta.* – 2018. – Vol. 176. – P. 234-241.
- [30] Jiang H., Jiang J., Cheng J., Dou W., Tang X., Yang L., Liu W., Bai D. A sensitive colorimetric and ratiometric fluorescent chemodosimeter for Hg²⁺ and its application for bioimaging // *New J. Chem.* – 2014. – Vol. 38. – P. 109-114.
- [31] Nejad M. H., Khosravi A., Gharanjig K., Maradian S. Synthesis of Some Monoazo Acid Dyes Based on Naphthalimides // *Asian J. Chem.* – 2009. – Vol. 21. – P. 4812-4820.
- [32] Hoang M.-D., Bodin J.-B., Savina F., Steinmetz V., Bignon J., Durand P., Clavier G., Méallet-Renault R., Chevalier A. “CinNapht” dyes: a new cinnoline/naphthalimide fused hybrid fluorophore. Synthesis, photophysical study and use for bio-imaging // *RSC Adv.* – 2021. – Vol. 11. – P. 30088-30092.
- [33] Liu M., Deng J., Lai C., Chen Q., Zhao Q., Zhang Y., Li H., Yao S. Synthesis, characterization of conjugated oligo-phenylene-ethynylenes and their supramolecular interaction with β -cyclodextrin for salicylaldehyde detection // *Talanta.* – 2012. – Vol. 100. – P. 229-238.
- [34] Fleming C. L., Ashton T. D., Pfeffer F. M. Synthesis of 4-amino substituted 1,8-naphthalimide derivatives using palladium-mediated amination // *Dyes Pigm.* – 2014. – Vol. 109. – P. 135-143.

- [35] Yang S., Liu J., Cao Z., Li M., Luo Q., Qu D. Fluorescent photochromic donor-acceptor Stenhouse adduct controlled by visible light // *Dyes Pigm.* – 2018. – Vol. 148. – P. 341-347.
- [36] Goel R., Sharma S., Paul K., Luxami V. Naphthalimide based chromofluorescent sensor and DNA intercalator: Triggered by $\text{Hg}^{2+}/\text{HSO}_4^-$ cleavage reaction // *Sens. Actuators B.* – 2017. – Vol. 246. – P. 776-782.
- [37] Bao Z., Qin C., Wang J., Sun J., Dai L., Chen G., Mei F. A sensitive and selective probe for visual detection of Cu^{2+} based on 1,8-naphthalimidederivative // *Sens. Actuators B.* – 2018. – Vol. 265. – P. 234-241.
- [38] Красовицкий Б. М., Шевченко Э. А., Дистанов В. Б. Синтез и люминесцентные свойства 4-замещенных нафталевого ангидрида и нафталимида // *Журн. орган. химии.* – 1983. – Т. XIX. – Вып. 6. – С. 1305-1308.
- [39] Белайц И. Л., Нурмухаметов Р. Н., Шигорин Д. Н. Природа электронных полос и строение молекул α -нафтойной кислоты, нафталевого ангидрида и нафталимида // *Журн. физ. химии.* – 1969. – Т. 43. – № 4. – С. 869-874.
- [40] Королькова Н. В., Валькова Г. А., Шигорин Д. Н., Шигалевский В. А., Вострова В. Н. Спектрально-люминесцентные свойства молекул ряда производных нафталимида // *Журн. физ. химии.* – 1990. – Т. 64. – № 2. – С. 393-398.
- [41] Wintgens V., Valat P., Kossanyi J. Spectroscopic Properties of Aromatic Dicarboximides. Part 1: N-H and N-Methyl-substituted Naphthalimides // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* – 1994. – Vol. 90. – P. 411-421.
- [42] Нурмухаметов Р. Н., Семенова Л. И., Королькова Н. В., Валькова Г. А., Пономарев И. И. Орбитальная природа низших возбужденных состояний и люминесцентные свойства ароматических иминов // *Журн. физ. химии.* – 1990. – Т. 64. – № 11. – С. 2972-2977.
- [43] Нурмухаметов Р. Н. Поглощение и люминесценция ароматических соединений. – Москва: Химия, 1971. – 216 с.
- [44] Demeter A., Bérces T., Biczók L. Comprehensive Model of the Photophysics of N-Phenyl-naphthalimides: The Role of Solvent and Rotational Relaxation // *J. Phys. Chem.* – 1996. – Vol. 100. – P. 2001-2011.
- [45] Bigotto A., Galasso V., Distefano G., Modelli A. Photoelectron and Electronic Spectra of Acenaphthenequinone, Naphthalic Anhydride, and Naphthalimide // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1979. – P. 1502-1506.

- [46] Alexiou M. S., Tychopoulos V., Ghorbani S., Tyman J. H. P. Brown R. G., Brittain P. I. The UV-Visible Absorption and Fluorescence of some Substituted 1,8-Naphthalimide and Naphthalic Anhydrides // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1990. – P. 837-842.
- [47] Mitina V. G., Ivanov V. V., Ponomarev O. A., Sleta L. A. Nature of Electronic Transitions in N-Phenyl-1,8-Naphthalimide and Some of Its Derivatives // *Mol. Eng.* – 1996. – Vol. 6. – P. 249-259.
- [48] Patsenker L. D., Artyukhova Y. Ye. Molecular structure and spectral properties of thionaphthalimides // *J. Mol. Struct.* – 2003. – Vol. 655. – P. 311-320.
- [49] Kucheryavy P., Li G., Vyas S., Hadad C., Glusac K. D. Electronic Properties of 4-Substituted Naphthalimides // *J. Phys. Chem. A.* – 2009. – Vol. 113. – P. 6453-6461.
- [50] Shaki H., Gharanjig K., Rouhani S., Khosravi A. Synthesis and photophysical properties of some novel fluorescent dyes based on naphthalimide derivatives // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2010. – Vol. 216. – P. 44-50.
- [51] Grabchev I. Photophysical Characteristics of Polymerizable 1,8-Naphthalimide Dyes and their Copolymers with Styrene or Methylmethacrylate // *Dyes Pigm.* – 1998. – Vol. 38. – P. 219-226.
- [52] Demets G. J.-F., Triboni E. R., Alvarez E. B., Arantes G. M., Filho P. B., Politi M. J. Solvent influence on the photophysical properties of 4-methoxy-*N*-methyl-1,8-naphthalimide // *Spectrochim. Acta A.* – 2006. – Vol. 63. – P. 220-226.
- [53] Martin E., Coronado J. L. G., Camacho J. J., Pardo A. Experimental and theoretical study of the intramolecular charge transfer on the derivatives 4-methoxy and 4-acetamide 1,8-naphthalimide *N*-substituted // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2005. – Vol. 175. – P. 1-7.
- [54] Rurack K., Resch-Genger U., Bricks J. L., Spies M. Cation-triggered 'switching on' of the red/near infra-red (NIR) fluorescence of rigid fluorophore-spacer-receptor ionophores // *Chem. Commun.* – 2000. – P. 2103-2104.
- [55] Bian B., Ji S.-J., Shi H.-B. Synthesis and fluorescent property of some novel bischromophore compounds containing pyrazoline and naphthalimide groups // *Dyes Pigm.* – 2008. – Vol. 76. – P. 348-352.
- [56] Cao H., Chang V., Hernandez R., Heagy M. D. Matrix Screening of Substituted *N*-Aryl-1,8-naphthalimides Reveals New Dual Fluorescent Dyes and Unusually Bright Pyridine Derivatives // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 4929-4934.
- [57] Nandhikonda P., Begaye M. P., Cao Z., Heagy M. D. Discovery of dual fluorescent 1,8-naphthalimide dyes based on balanced seesaw photophysical model // *Chem. Commun.* – 2009. – P. 4941-4943.

- [58] Paudel S., Nandhikonda P., Heagy M. D. A Comparative Study into Two Dual Fluorescent Mechanisms via Positional Isomers of N-hydroxyarene-1,8-naphthalimides // *J. Fluoresc.* – 2009. – Vol. 19. – P. 681-691.
- [59] Nandhikonda P., Begaye M. P., Cao Z., Heagy M. D. Frontier molecular orbital analysis of dual fluorescent dyes: predicting two-color emission in *N*-Aryl-1,8-naphthalimides // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8. – P. 3195-3201.
- [60] Li Z., Yang Q., Chang R., Ma G., Chen M., Zhang W. *N*-Heteroaryl-1,8-naphthalimide fluorescent sensor for water: Molecular design, synthesis and properties // *Dyes Pigm.* – 2011. – Vol. 88. – P. 307-314
- [61] Nandhikonda P., Paudel S., Heagy M. D. Minimal modification approach to red-shifted absorption and fluorescence in 1,8-naphthalimides // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 2173-2177.
- [62] de Silva A. P., Gunaratne H. Q. N., Gunlaugsson T., Huxley A. J. M., McCoy C. P., Rademacher J. T., Rice T. E. Signaling Recognition Events with Fluorescent Sensors and Switches // *Chem. Rev.* – 1997. – Vol. 97. – P. 1515-1566.
- [63] Callan J. F., de Silva A. P., Magri D. C. Luminescent sensors and switches in the early 21st century // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 8551-8588.
- [64] Bissell R. A., de Silva A. P., Gunaratne H. Q. N., Lynch P. L. M., Maguire G. E.M., McCoy C. P., Sandanayake K. R. A. S. Fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) Sensors // *Top. Curr. Chem.* – 1993. – Vol. 168. – P. 223-264.
- [65] de Silva A. P., Fox D. B., Huxley A. J. M., Moody T. S. Combining luminescence, coordination and electron transfer for signalling purposes // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – Vol. 205. – P. 41-57.
- [66] de Silva A. P., Moody T. S., Wright G. D. Fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) sensors as potent analytical tools // *Analyst.* – 2009. – Vol. 134. – P. 2385-2393.
- [67] Bergonzi R., Fabbrizzi L., Licchelli M., Mangano C. Molecular switches of fluorescence operating through metal centred redox couples // *Coord. Chem. Rev.* – 1998. – Vol. 170. – P. 31-46.
- [68] Formica M., Fusi V., Giorgi L., Micheloni M. New fluorescent chemosensors for metal ions in solution // *Coord. Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 256. – P. 170-192.
- [69] Gui R., Jin H., Bu X., Fu Y., Wang Z., Liu Q. Recent advances in dual-emission ratiometric fluorescence probes for chemo/biosensing and bioimaging of biomarkers // *Coord. Chem. Rev.* – 2019. – Vol. 383. – P. 82-103.
- [70] de Silva A. P., Gunaratne H. Q. N., Habib-Jiwan J.-L., McCoy C. P., Rice T. E., Soumillion J.-P. New Fluorescent Model Compounds for the Study of Photoinduced Electron Transfer:

- The Influence of a Molecular Electric Field in the Excited State // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. – Vol. 34. – P. 1728-1731.
- [71] de Silva A. P., Rice T. E. A small supramolecular system which emulates the unidirectional, path-selective photoinduced electron transfer (PET) of the bacterial photosynthetic reaction centre (PRC) // *Chem. Commun.* – 1999. – P. 163-164.
- [72] Gao Y. Q., Marcus R. A. Theoretical Investigation of the Directional Electron Transfer in 4-Aminonaphthalimide Compounds // *J. Phys. Chem. A.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1956-1960.
- [73] Gan J., Chen K., Chang C.-P., Tian H. Luminescent properties and photo-induced electron transfer of naphthalimides with piperazine substituent // *Dyes Pigm.* – 2003. – Vol. 57. – P. 21-28.
- [74] Grabchev I., Sali S., Betcheva R., Gregoriou V. New green fluorescent polymer sensors for metal cations and protons // *Eur. Polym. J.* – 2007. – Vol. 43. – P. 4297-4305.
- [75] Schulz A., Wotschadlo J., Heinze T., Mohr G. J. Fluorescent nanoparticles for ratiometric pH-monitoring in the neutral range // *J. Mater. Chem.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1475-1482.
- [76] Doussineau T., Trupp S., Mohr G. J. Ratiometric pH-nanosensors based on rhodamine-doped silica nanoparticles functionalized with a naphthalimide derivative // *J. Colloid Interface Sci.* – 2009. – Vol. 339. – P. 266-270.
- [77] He Y., Li Z., Jia Q., Shi B., Zhang H., Wei L., Yu M. Ratiometric fluorescent detection of acidic pH in lysosome with carbon nanodots // *Chin. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1969-1974.
- [78] Xu L., Xu Y., Zhu W., Yang C., Han L., Qian X. A highly selective and sensitive fluorescence “turn-on” probe for Ag⁺ in aqueous solution and live cells // *Dalton Trans.* – 2012. – Vol. 41. – P. 7212-7217.
- [79] Li C.-Y., Xu F., Li Y.-F., Zhou K., Zhou Y. A fluorescent chemosensor for Hg²⁺ based on naphthalimide derivative by fluorescence enhancement in aqueous solution // *Anal. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 717. – P. 122-126.
- [80] Guo X., Qian X., Jia L. A Highly Selective and Sensitive Fluorescent Chemosensor for Hg²⁺ in Neutral Buffer Aqueous Solution // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – P. 2272-2273.
- [81] Ramachandram B., Samanta A. Modulation of metal–fluorophore communication to develop structurally simple fluorescent sensors for transition metal ions // *Chem. Commun.* – 1997. – P. 1037-1038.

- [82] Liu Z., Zhang C., Wang X., He W., Guo Z. Design and Synthesis of a Ratiometric Fluorescent Chemosensor for Cu(II) with a Fluorophore Hybridization Approach // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 4378-4381.
- [83] Ghos P., Bharadwaj P. K., Mandal S., Ghosh S. Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Cryptate-Enhanced Fluorescence of a Trianthrylcryptand: A Potential Molecular Photonic OR Operator // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – Vol. 118. – P. 1553-1554.
- [84] Banthia S., Samanta A. Photophysical and Transition-Metal Ion Signaling Behavior of a Three-Component System Comprising a Cryptand Moiety as the Receptor // *J. Phys. Chem. B.* – 2002. – Vol. 106. – P. 5572-5577.
- [85] Ramachandram B., Sankaran N. B., Karmakar R., Saha S., Samanta A. Fluorescence Signalling of Transition Metal Ions by Multi-Component Systems Comprising 4-Chloro-1,8-naphthalimide as Fluorophore // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56. – P. 7041-7044.
- [86] Ramachandram B., saroja G., Sankaran N. B., Samanta A. Unusually High Fluorescence Enhancement of Some 1,8-Naphthalimide Derivatives Induced by Transition Metal Salts // *J. Phys. Chem. B.* – 2000. – Vol. 104. – P. 11824-11832.
- [87] Ramachandram B. Fluorescence Sensor Design for Transition Metal Ions: The Role of the PIET Interaction Efficiency // *J. Fluoresc.* – 2005. – Vol. 15. – P. 71-83.
- [88] Wen G.-T., Zhu M.-Z., Wang Z., Meng X.-M., Hu H.-Y., Guo Q.-X. Studies on the Transition Metal Ion Induced Fluorescence Enhancement of 1,8-Naphthalimide Derivatives // *Chin. J. Chem.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1230-1237.
- [89] Xu Z., Han S. J., Lee C., Yoon J., Spring D. R. Development of off–on fluorescent probes for heavy and transition metal ions // *Chem. Commun.* – 2010. – Vol. 46. – P. 1679-1681.
- [90] Xu Z., Beak K.-H., Kim H. N., Cui J., Qian X., Spring D. R., Shin I., Yoon J. Zn²⁺-Triggered Amide Tautomerization Produces a Highly Zn²⁺-Selective, Cell-Permeable, and Ratiometric Fluorescent Sensor // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132. – P. 601-610.
- [91] Xu Z., Zheng S., Yoon J., Spring D. R. Discovery of a highly selective turn-on fluorescent probe for Ag⁺ // *Analyst.* – 2010. – Vol. 135. – P. 2554-2559.
- [92] Fan J., Peng X., Wu Y., Lu E., Hou J., Zhang H., Zhang R., Fu X. A new PET fluorescent sensor for Zn²⁺ // *J. Luminesc.* – 2005. – Vol. 114. – P. 125-130.
- [93] Wang J., Xiao Y., Zhang Z., Qian X., Yang Y., Xu Q. A pH-resistant Zn(II) sensor derived from 4-aminonaphthalimide: design, synthesis and intracellular applications // *J. Mater. Chem.* – 2005. – Vol. 15. – P. 2836-2839.
- [94] Duan H., Ding Y., Huang C., Zhu W., Wang R., Xu Y. A lysosomal targeting fluorescent probe and its zinc imaging in SH-SY5Y human neuroblastoma cells // *Chin. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 30. – P. 55-57.

- [95] Gunnlaugsson T., Lee T. C., Parkesh R. A highly selective and sensitive fluorescent PET (photoinduced electron transfer) chemosensor for Zn(II) // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1. – P. 3265-3267.
- [96] Parkesh R., Lee T. C., Gunnlaugsson T. Highly selective 4-amino-1,8-naphthalimide based fluorescent photoinduced electron transfer (PET) chemosensors for Zn(II) under physiological pH conditions // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – Vol. 5. – P. 310-317.
- [97] Lee S., Lee J. H., Pradhan T., Lim C. S., Cho B. R., Bhuniya S., Kim S., Kim J. S. Fluorescent turn-on Zn²⁺ sensing in aqueous and cellular media // *Sens. Actuators B.* – 2011. – Vol. 160. – P. 1489-1493.
- [98] Abbasi E., Aval S. F., Akbarzadeh A., Milani M., Nasrabadi H. T., Joo S. W., Hanifehpour Y., Nejati-Koshki K., Pashaei-Asl R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties // *Nanoscale Res. Lett.* – 2014. – Vol. 9. – Art. № 247.
- [99] Grabchev I., Staneva D., Betcheva R. Sensor activity, photodegradation and photostabilisation of a PAMAM dendrimer comprising 1,8-naphthalimide functional groups in its periphery // *Polym. Degrad. Stab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2257-2264.
- [100] Grabchev I., Chovelon J.-M., Bojinov V., Ivanova G. Poly(amidoamine) dendrimers peripherally modified with 4-ethylamino-1,8-naphthalimide. Synthesis and photophysical properties // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59. – P. 9591-9598.
- [101] Yang S.-P., Lin L., Yang L.-Z., Chen J.-M., Chen Q.-Q., Cao D., Yu X.-B. The fluorescence of polyamidoamine dendrimers peripherally modified with 1,8-naphthalimide groups: Effect of the rare earth ions and protons // *J. Luminesc.* – 2007. – Vol. 126. – P. 515-530.
- [102] Sali S., Grabchev I., Chovelon J.-M., Ivanova G. Selective sensors for Zn²⁺ cations based on new green fluorescent poly(amidoamine) dendrimers peripherally modified with 1,8-naphthalimides // *Spectrochim. Acta A.* – 2006. – Vol. 65. – P. 591-597.
- [103] Grabchev I., Guittonneau S. Sensors for detecting metal ions and protons based on new green fluorescent poly(amidoamine) dendrimers peripherally modified with 1,8-naphthalimides // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2006. – Vol. 179. – P. 28-34.
- [104] Grabchev I., Bosch P., McKenna M., Staneva D. A new colorimetric and fluorimetric sensor for metal cations based on poly(propylene amine) dendrimer modified with 1,8-naphthalimide // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2009. – Vol. 201. – P. 75-80.
- [105] He H., Mortellaro M. A., Leiner M. J. P., Young S. T., Fraatz R. J., Tusa J. K. A Fluorescent Chemosensor for Sodium Based on Photoinduced Electron Transfer // *Anal. Chem.* – 2003. – Vol. 75. – P. 549-555.

- [106] He H., Mortellaro M. A., Leiner M. J. P., Fraatz R. J., Tusa J. K. A Fluorescent Sensor with High Selectivity and Sensitivity for Potassium in Water // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1468-1469.
- [107] Zhou X., Su F., Gao W., Tian Y., Youngbull C., Johnson R. H., Meldrum D. R. Triazacryptand-based fluorescent sensors for extracellular and intracellular K⁺ sensing // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32. – P. 8574-8583.
- [108] 117. Chen T., Zhu W., Xu Y., Zhang S., Zhang X., Qian X. A thioether-rich crown-based highly selective fluorescent sensor for Hg²⁺ and Ag⁺ in aqueous solution // *Dalton Trans.* – 2010. – Vol. 39. – P. 1316-1320.
- [109] Bricks J. L., Kovalchuk A., Trieflinger C., Nofz M., Büschel M., Tolmachev A. I., Daub J., Rurack K. On the Development of Sensor Molecules that Display Fe^{III}-amplified Fluorescence // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – P. 13522-13529.
- [110] Tamanini E., Katewa A., Sedger L. M., Todd M. H., Watkinson M. A Synthetically Simple, Click-Generated Cyclam-Based Zinc(II) Sensor // *Inorg. Chem.* – 2009. – Vol. 48. – P. 319-324.
- [111] Tamanini E., Flavin K., Motevalli M., Piperno S., Gheber L. A., Todd M. H., Watkinson M. Cyclam-Based “Clickates”: Homogeneous and Heterogeneous Fluorescent Sensors for Zn(II) // *Inorg. Chem.* – 2010. – Vol. 49. – P. 3789-3800.
- [112] Mu H., Gong R., Ma Q., Sun Y., Fu E. A novel colorimetric and fluorescent chemosensor: synthesis and selective detection for Cu²⁺ and Hg²⁺ // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 5525-5529.
- [113] Wang H., Yang L., Zhang W., Zhou Y., Zhao B., Li X. A colorimetric probe for copper(II) ion based on 4-amino-1,8-naphthalimide // *Inorg. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 381. – P. 111-116.
- [114] Wang H., Wu H., Xue L., Shi Y., Li X. A naphthalimide fluorophore with efficient intramolecular PET and ICT Processes: Application in molecular logic // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 5436-5444.
- [115] Hanaoka K., Muramatsu Y., Urano Y., Terai T., Nagano T. Design and Synthesis of a Highly Sensitive Off–On Fluorescent Chemosensor for Zinc Ions Utilizing Internal Charge Transfer // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 16. – P. 568-572.
- [116] Duan L., Xu Y., Qian X. Highly sensitive and selective Pd²⁺ sensor of naphthalimide derivative based on complexation with alkynes and thio-heterocycle // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 6339-6341.
- [117] Xu Z., Qian X., Cui J. Colorimetric and Ratiometric Fluorescent Chemosensor with a Large Red-Shift in Emission: Cu(II)-Only Sensing by Deprotonation of Secondary Amines as

- Receptor Conjugated to Naphthalimide Fluorophore // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – P. 3029-3032.
- [118] Xu Z., Xiao Y., Qian X., Cui J., Cui D. Ratiometric and Selective Fluorescent Sensor for Cu^{II} Based on Internal Charge Transfer (ICT) // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – P. 889-892.
- [119] Wang W., Yang Y., Sun L., Wang H., Zhang C., Fei X. Preparation of fluorescent nanofibrous film as a sensing material and adsorbent for Cu²⁺ in aqueous solution via copolymerization and electrospinning // *J. Hazard. Mater.* – 2011. – Vol. 194. – P. 185-192.
- [120] Xu Z., Pan J., Spring D. R., Cui J., Yoon J. Ratiometric fluorescent and colorimetric sensors for Cu²⁺ based on 4,5-disubstituted-1,8-naphthalimide and sensing cyanide via Cu²⁺ displacement approach // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 1678-1683.
- [121] Huang J., Xu Y., Qian X. A red-shift colorimetric and fluorescent sensor for Cu²⁺ in aqueous solution: unsymmetrical 4,5-diaminonaphthalimide with N-H deprotonation induced by metal ions // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1299-1303.
- [122] Xu Z., Kim S., Kim H. N., Han S. J., Lee C., Kim J. S., Qian X., Yoon J. Exploiting the deprotonation mechanism for the design of ratiometric and colorimetric Zn²⁺ fluorescent chemosensor with a large red-shift in emission // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62. – P. 10117-10122.
- [123] Xu Z., Kim S., Kim H. N., Han S. J., Lee C., Kim J. S., Qian X., Yoon J. A naphthalimide-calixarene as a two-faced and highly selective fluorescent chemosensor for Cu²⁺ or F⁻ // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 9151-9154.
- [124] Huang J., Xu Y., Qian X. A colorimetric sensor for Cu²⁺ in aqueous solution based on metal ion-induced deprotonation: deprotonation/protonation mediated by Cu²⁺-ligand interactions // *Dalton Trans.* – 2009. – P. 1761-1766.
- [125] Comba P., Goll W., Nuber B., Várnagy K. Transition Metal Coordination Compounds of Bisamidobispyridyl Ligands // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 1998. – P. 2041-2049.
- [126] Benschafut R., Haran A., Shvarts D., Schneider B. Synthesis and Characterization of a New Tetradentate Ligand for Cu(II) Metal Ions // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 4040-4044.
- [127] Liu B., Tian H. A selective fluorescent ratiometric chemodosimeter for mercury ion // *Chem. Commun.* – 2005. – P. 3156-3158.
- [128] Leng B., Zou L., Jiang J., Tian H. Colorimetric detection of mercuric ion (Hg²⁺) in aqueous media using chemodosimeter-functionalized gold nanoparticles // *Sens. Actuators B.* – 2009. – Vol. 140. – P. 162-169.

- [129] Li C., Liu S. Responsive nanogel-based dual fluorescent sensors for temperature and Hg²⁺ ions with enhanced detection sensitivity // *J. Mater. Chem.* – 2010. – Vol. 20. – P. 10716-10723.
- [130] Jackson R. K., Shi Y., Yao X., Burdette S. C. FerriNaphth: A fluorescent chemodosimeter for redox active metal ions // *Dalton Trans.* – 2010. Vol. 39. – P. 4155-4161.
- [131] Huang L., Chen Y., Zhao Y., Wang Y., Xiong J., Zhang J., Wu X., Zhou Y. A ratiometric near-infrared naphthalimide-based fluorescent probe with high sensitivity for detecting Fe²⁺ *in vivo* // *Chin. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 31. – P. 2941-2944.
- [132] Mohan B., Balakrishnan P., Umadevi D., Shanmugaraju S. A simple 4-amino-1,8-naphthalimide hydrazine based “turn-on” fluorescent chemosensor for selective and reversible detection of Zn(II) ion // *Inorg. Chim. Acta.* – 2022. – Vol. 533. – Art. № 120798.
- [133] Li Y., Qiu Y., Zhang J., Zhu X., Zhu B., Liu X., Zhang X., Zhang H. Naphthalimide derived fluorescent probes with turn-on response for Au³⁺ and the application for biological visualization // *Biosens. Bioelectron.* – 2016. – Vol. 83. – P. 334-338.
- [134] Dodangeh M., Gharanjig K., Arami M. A novel Ag⁺ cation sensor based on polyamidoamine dendrimer modified with 1,8-naphthalimide derivatives // *Spectrochim. Acta A.* – 2016. – Vol. 154. – P. 207-214.
- [135] Cui D., Qian X., Liu F., Zhang R. Novel Fluorescent pH Sensors Based on Intramolecular Hydrogen Bonding Ability of Naphthalimide // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6. – P. 2757-2760.
- [136] Ceorgiev N. I., Bojinov V. B., Nikolov P. S. Design and synthesis of a novel pH sensitive core and peripherally 1,8-naphthalimide-labeled PAMAM dendron as light harvesting antenna // *Dyes Pigm.* – 2009. – Vol. 81. – P. 18-26.
- [137] Grabchev I., Bosch P., Staneva D. A new detector for metal cations based on the combined effect of photoinduced electron transfer and a light harvesting system // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2011. – Vol. 222. – P. 288-292.
- [138] Zhou X., Su F., Lu H., Senechal-Willis P., Tian Y., Johnson R. H., Meldrum D. R. An FRET-based ratiometric chemosensor for *in vitro* cellular fluorescence analyses of pH // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – P. 171-180.
- [139] Bojinov V. B., Venkova A. I., Georgiev N. I. Synthesis and energy-transfer properties of fluorescence sensing bichromophoric system based on Rhodamine 6G and 1,8-naphthalimide // *Sens. Actuators B.* – 2009. – Vol. 143. – P. 42-49.
- [140] Zhou Z., Yu M., Yang H., Huang K., Li F., Yi T., Huang C. FRET-based sensor for imaging chromium(III) in living cells // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 3387-3389.

- [141] Wang Q., Li C., Zou Y., Wang H., Yi T., Huang C. A highly selective fluorescence sensor for Tin (Sn^{4+}) and its application in imaging live cells // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 6740-6746.
- [142] Mahato P., Saha S., Suresh E., Liddo R. D., Parnigotto P. P., Conconi M. T., Kesharwani M. K., Ganguly B., Das A. Ratiometric Detection of Cr^{3+} and Hg^{2+} by a Naphthalimide-Rhodamine Based Fluorescent Probe // *Inorg. Chem.* – 2012. – Vol. 51. – P. 1769-1777.
- [143] Liu Y., Lv X., Zhao Y., Chen M., Liu J., Wang P., Guo W. A naphthalimide–rhodamine ratiometric fluorescent probe for Hg^{2+} based on fluorescence resonance energy transfer // *Dyes Pigm.* – 2012. – Vol. 92. – P. 909-915.
- [144] Yu C., Chen L., Zhang J., Li J., Liu P., Wang W., Yan B. “Off-On” based fluorescent chemosensor for Cu^{2+} in aqueous media and living cells // *Talanta.* – 2011. – Vol. 85. – P. 1627-1633.
- [145] Kumar M., Kumar N., Bhalla V., Singh H., Sharma P. R., Kaur T. Naphthalimide Appended Rhodamine Derivative: Through Bond Energy Transfer for Sensing of Hg^{2+} Ions // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 1422-1425.
- [146] Fan J., Zhan P., Hu M., Sun W., Tang J., Wang J., Sun S., Song F., Peng X. A Fluorescent Ratiometric Chemodosimeter for Cu^{2+} Based on TBET and Its Application in Living Cells // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15. – P. 492-495.
- [147] Wang C., Zhang D., Huang X., Ding P., Wang Z., Zhao Y., Ye Y. A ratiometric fluorescent chemosensor for Hg^{2+} based on FRET and its application in living cells // *Sens. Actuators B.* – 2014. – Vol. 198. – P. 33-40.
- [148] Song J., Huai M., Wang C., Xu Z., Zhao Y., Ye Y. A new FRET ratiometric fluorescent chemosensor for Hg^{2+} and its application in living EC 109 cells // *Spectrochim. Acta A.* – 2015. – Vol. 139. – P. 549-554.
- [149] Tang J., Ma S., Zhang D., Liu Y., Zhao Y., Ye Y. Highly sensitive and fast responsive ratiometric fluorescent probe for Cu^{2+} based on a naphthalimide-rhodamine dyad and its application in living cell imaging // *Sens. Actuators B.* – 2016. – Vol. 236. – P. 109-115.
- [150] Wen J., Xia P., Zheng Z., Xu Y., Li H., Liu F., Sun S. Naphthalimide-rhodamine based fluorescent probe for ratiometric sensing of cellular pH // *Chin. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 28. – P. 2005-2008.
- [151] Yao S.-k., Qian Y., Qi Z.-q., Lv C.-g., Cui Y.-p. A smart two-photon fluorescent platform based on desulfurization-cyclization: phthalimide-rhodamine chemodosimeter for Hg^{2+} , NIR emission at 746 nm and throughbond energy transfer // *New J. Chem.* – 2017. – Vol. 41. – P. 13495-13503.

- [152] Liu C., Jiao X., He S., Zhao L., Zeng X. A highly selective and sensitive fluorescent probe for Cu²⁺ based on a novel naphthalimide–rhodamine platform and its application in live cell imaging // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – P. 3947-3954.
- [153] Xu Z., Yoon J., Spring D. R. A selective and ratiometric Cu²⁺ fluorescent probe based on naphthalimide excimer–monomer switching // *Chem. Commun.* – 2010. – Vol. 46. – P. 2563-2565.
- [154] Mei J., Hong Y., Lam J. W. Y., Qin A., Tang Y., Tang B. Z. Aggregation-Induced Emission: The Whole Is More Brilliant than the Parts // *Adv. Mater.* – 2014. – Vol. 26. – P. 5429-5479.
- [155] Kwon J. E., Park S. Y. Advanced Organic Optoelectronic Materials: Harnessing Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) Process // *Adv. Mater.* – 2011. – Vol. 23. – P. 3615-3642.
- [156] Wu J., Liu W., Ge J., Zhang H., Wang P. New sensing mechanisms for design of fluorescent chemosensors emerging in recent years // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – Vol. 40. – P. 3483-3495.
- [157] Mako T. L., Racicot J. M., Levine M. Supramolecular Luminescent Sensors // *Chem. Rev.* – 2019. – Vol. 119. – P. 322-477.
- [158] Kumar G., Singh I., Goel R., Paul K., Luxami V. Dual-channel ratiometric recognition of Al³⁺ and F⁻ ions through an ESIPT-ESICT signalling mechanism // *Spectrochim. Acta A.* – 2021. – Vol. 247. – Art. № 119112.
- [159] Luo J., Xie Z., Lam J. W. Y., Cheng L., Chen H., Qiu C., Kwok H. S., Zhan X., Liu Y., Zhu D., Tang B. Z. Aggregation-induced emission of 1-methyl-1,2,3,4,5-pentaphenyl-silole // *Chem. Commun.* – 2001. – P. 1740-1741.
- [160] Gopikrishna P., Meher N., Iyer P. K. Functional 1,8-Naphthalimide AIE/AIEEgens: Recent Advances and Prospects // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2018. – Vol. 10. – P. 12081-12111.
- [161] Bahta M., Ahmed N. An AIEE active 1, 8-naphthalimide- sulfamethizole probe for ratiometric fluorescent detection of Hg²⁺ ions in aqueous media // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2020. – Vol. 391. – Art. № 112354.
- [162] Green J. E., Choi J. W., Boukai A., Bunimovich Y., Johnston-Halpern E., Delonno E., Luo Y., Sheriff B. A., Xu K., Shin Y. S., Tseng H.-R., Stoddard J. F. and Heath J. R. A 160-kilobit molecular electronic memory patterned at 10¹¹ bits per square centimeter // *Nature.* – 2007. – Vol. 445. – P. 414-417.
- [163] Chai X., Han H.-H., Sedgwick A. C., Li N., Zang Y., James T. D., Zhang J., Hu X.-L., Yu Y., Li Y., Wang Y., Li J., He X.-P., Tian H. Photochromic Fluorescent Probe Strategy

- for the Super-resolution Imaging of Biologically Important Biomarkers // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – Vol. 142. – P. 18005-18013.
- [164] Bouas-Laurent H., Dürr H. Organic photochromism (IUPAC Technical Report) // *Pure Appl. Chem.* – 2001. – Vol. 73. – P. 639-665.
- [165] Raymo F. M., Tomasulo M. Fluorescence Modulation with Photochromic Switches // *J. Phys. Chem. A.* – 2005. – Vol. 109. – P. 7343-7352.
- [166] Cusido J., Deniz E., Raymo F. M. Fluorescent Switches Based on Photochromic Compounds // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 2031-2045.
- [167] Gulati G. K., Gulati L. K., Kumar S. Recent progress in multi-stimulable photochromic oxazines with their wide-ranging applications // *Dyes Pigm.* – 2021. – Vol. 192. – Art. № 109445.
- [168] Görner H., Fischer C., Gierisch S., Daub J. Dihydroazulene/vinylheptafulvene photochromism: effects of substituents, solvent, and temperature in the photorearrangement of dihydroazulenes to vinylheptafulvenes // *J. Phys. Chem.* – 1993. – Vol. 97. – P. 4110-4117.
- [169] Chibisov A. K., Görner H. Photoprocesses in Spiropyran-Derived Merocyanines // *J. Phys. Chem. A.* – 1997. – Vol. 101. – P. 4305-4312.
- [170] Weber C., Rustemeyer F., Dürr H. A Light-Driven Switch Based on Photochromic Dihydroindolizines // *Adv. Mater.* – 1998. – Vol. 10. – P. 1348-1351.
- [171] Sheepwash M., Mitchell R. H., Bohne C. Mechanistic Insights into the Photochromism of trans-10b,10c-Dimethyl-10b,10c-dihydropyrene Derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 4693-4700.
- [172] Parthenopoulos D. A., Rentzepis P. M. Three-Dimensional Optical Storage Memory // *Science.* – 1989. – Vol. 245. – P. 843-845.
- [173] Minkin V. I. Structural Variation and Responses in Photochromic Properties of Spirocyclic Molecular Systems Related to Spirobenzopyrans // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 1994. – Vol. 246. – P. 9-16.
- [174] Straight S. D., Andréasson J., Kodis G., Bandyopadhyay S., Mitchell R. H., Moore T. A., Moore A. L., Gust D. Molecular AND and INHIBIT Gates Based on Control of Porphyrin Fluorescence by Photochromes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – P. 9403-9409.
- [175] Tomasulo M., Deniz E., Alvarado R. J., Raymo F. M. Photoswitchable Fluorescent Assemblies Based on Hydrophilic BODIPY–Spiropyran Conjugates // *J. Phys. Chem. C.* – 2008. – Vol. 112. – P. 8038-8045.

- [176] Deniz E., Tomasulo M., DeFazio R. A., Watson B. D., Raymo F. M. Fluorescence patterning in films of a photoswitchable BODIPY–spiropyran dyad // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010. – Vol. 12. – P. 11630-11634.
- [177] Guo X., Zhang D., Zhou Y., Zhu D. Synthesis and Spectral Investigations of a New Dyad with Spiropyran and Fluorescein Units: Toward Information Processing at the Single Molecular Level // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 5681-5687.
- [178] Mao S., R. Benninger K. P., Yan Y., Petchprayoon C., D. Jackson, Easley C. J., Piston D. W., Marriott G. Optical Lock-In Detection of FRET Using Synthetic and Genetically Encoded Optical Switches // *Biophys. J.* – 2008. – Vol. 94. – P. 4515-4524.
- [179] Fukaminato T., Sasaki T., Kawai T., Tamai N., Irie M. Digital Photoswitching of Fluorescence Based on the Photochromism of Diarylethene Derivatives at a Single-Molecule Level // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – P. 14843-14849.
- [180] Straight S. D., Liddell P. A., Terazono Y., Moore T. A., Moore A. L., Gust D. All-Photonic Molecular XOR and NOR Logic Gates Based on Photochemical Control of Fluorescence in a Fulgimide–Porphyrin–Dithienylethene Triad // *Adv. Funct. Mater.* – 2007. – Vol. 17. – P. 777-785.
- [181] Ramsteiner I. B., Hartschuh A., Port H. Relaxation pathways and fs dynamics in a photoswitchable intramolecular D→A energy transfer system // *Chem. Phys. Lett.* – 2001. – Vol. 343. – P. 83-90.
- [182] Meng X., Zhu W., Guo Z., Wang J., Tian H. Highly stable and fluorescent switching spirooxazines // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62. – P. 9840-9845.
- [183] Q. Zhang, Y. L. Feng, W. J. Tan, H. J. Tian. Novel bithienylethenes containing naphthalimide as the center ethene bridge: photochromism and solvatochromism for combined NOR and INHIBIT logic gates // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – Vol. 112. – P. 15636-15645.
- [184] Song L., Jares-Erijman E. A., Jovin T. M. A photochromic acceptor as a reversible light-driven switch in fluorescence resonance energy transfer (FRET) // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2002. – Vol. 150. – P. 177-185.
- [185] Giordano L., Jovin T. M., Irie M., Jares-Erijman E. A. Diheteroarylethenes as Thermally Stable Photoswitchable Acceptors in Photochromic Fluorescence Resonance Energy Transfer (pcFRET) // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 7481-7489.
- [186] Jiang G., Wang Sh., Yuan W., Zhao Z., Duan A., Xu Ch., Jiang L., Song Y., Zhu D. Photo- and Proton-Dual-Responsive Fluorescence Switch Based on a Bithienylethene-Bridged Naphthalimide Dimer and Its Application in Security Data Storage // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 2064-2067.

- [187] Jiang G., Wang Sh., Yuan W., Jiang L., Song Y., Tian H., Zhu D. Highly Fluorescent Contrast for Rewritable Optical Storage Based on Photochromic Bisthiénylene-Bridged Naphthalimide Dimer // *Chem. Mater.* – 2006. – Vol. 18. – P. 235-237.
- [188] Hu Z., Zhang Q., Xue M., Sheng Q., Liu Y. Spirobenzopyran-based photochromic nanohybrids with photoswitchable fluorescence // *Opt. Mater.* – 2008. – Vol. 30. – P. 851-856.
- [189] Chen J., Zhang P., Fang G., Yi P., Zeng F., Wu Sh. Design and Synthesis of FRET-Mediated Multicolor and Photoswitchable Fluorescent Polymer Nanoparticles with Tunable Emission Properties // *J. Phys. Chem. B.* – 2012. – Vol. 116. – P. 4354-4362.
- [190] Zhu L., Wu W., Zhu M.-Q., Han J. J., Hurst J. K., Li A. D. Q. Reversibly Photoswitchable Dual-Color Fluorescent Nanoparticles as New Tools for Live-Cell Imaging // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129. – P. 3524-3526.
- [191] Sakhrani N. M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P.585-599.
- [192] Calvaresi E. C., Hergenrother P. J. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer // *Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 4. – P. 2319-2333.
- [193] Calatrava-Perez E., Bright S. A., Achermann S., Moylan C., Senge M. O., Veale E. B., Williams D. C., Gunnlaugsson T., Scanlan E. M. Glycosidase Activated Release of Fluorescent 1,8-Naphthalimide Probes for Tumor Cell Imaging from Glycosylated ‘Pro-probes’ // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. – P. 13086-13089.
- [194] Ren M., Zhou K., He L., Lin W. Mitochondria and lysosome-targetable fluorescent probes for HOCl: recent advances and perspectives // *J. Mater. Chem. B.* – 2018. – Vol. 6. – P. 1716-1733.
- [195] Jia X., Yang Y., Xu Y., Qian X. Naphthalimides for labeling and sensing applications // *Pure Appl. Chem.* – 2014. – Vol. 86. – P. 1237–1246.
- [196] Lee M. H., Park N., Yi C., Han J. H., Hong J. H., Kim K. P., Kang D. H., Sessler J. L., Kang C., Kim J. S. Mitochondria-Immobilized pH-Sensitive Off–On Fluorescent Probe // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136. – P. 14136–14142.
- [197] Zhang Z., Fan J., Zhao Y., Kang Y., Du J., Peng X. A Mitochondria-accessing Ratiometric Fluorescent Probe for Imaging Endogenous Superoxide Anion in live cells and *Daphnia magna* // *ACS Sens.* – 2018. – Vol. 3. – P. 735-741.
- [198] Zhu B., Li P., Shu W., Wang X., Liu C., Wang Y., Wang Z., Wang Y., Tang B. Highly Specific and Ultrasensitive Two-photon Fluorescence Imaging of Native HOCl in Lysosomes and Tissues Based on Thiocarbamate Derivatives // *Anal. Chem.* – 2016. – Vol. 88. – P.12532–12538.

- [199] Shimomura O. The discovery of aequorin and green fluorescent protein // *J. Microsc.* – 2005. – Vol. 217. – P. 3-15.
- [200] Kremers G.-J., Gilbert S. G., Granfill P. J., Davidson M. W., Piston D. W. Fluorescent proteins at a glance // *J. Cell Sci.* – 2011. – Vol. 124. – P. 157-160.
- [201] Keppler A., Gendreizig S., Gronemeyer T., Pick H., Vogel H., Johnson K. A general method for the covalent labeling of fusion proteins with small molecules *in vivo* // *Nat. Biotechnol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 86-89.
- [202] Hussain A. F., Amoury M., Barth S. SNAP-Tag Technology: A Powerful Tool for Site Specific Conjugation of Therapeutic and Imaging Agents // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5437-5442.
- [203] Xue L., Karpenko I. A., Hiblot J., Johnson K. Imaging and manipulating proteins in live cells through covalent labeling // *Nat. Chem. Biol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 917-923.
- [204] Мартынов В. И., Пахомов А. А., Попова Н. В., Деев И. Е., Петренко А. Г. Синтетические флуорофоры для визуализации биомолекул в живых системах // *Acta Nature.* – 2016. – Т. 8. – № 4 (31). – С. 37-51.
- [205] Qiao Q., Liu W., Chen J., Zhou W., Yin W., Miao L., Cui J., Xu Z. A naphthalimide-derived fluorogenic probe for SNAP-Tag with a fast record labeling Rate // *Dyes and Pigments.* – 2017. – Vol.147. – P. 327-333.
- [206] Wang C., Song X., Xiao Y. SNAP-tag based subcellular proteins labeling and fluorescent imaging with naphthalimides // *ChemBioChem.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1762-1769.
- [207] Makarov N. S., Drobizhev M., Rebane A. Two-photon absorption standards in the 550-1600 nm excitation wavelength range // *Opt. Express.* – 2008. – Vol. 16. – P. 4029-4047.
- [208] Gryczynski I., Malak H., Lakowicz J. R. Multiphoton excitation of the DNA stains DAPI and Hoechst // *Bioimaging.* – 1996. – Vol. 4. – P. 138-148.
- [209] Zhang X., Wang C., Jin L., Han Z., Xiao Y. Photostable Bipolar Fluorescent Probe for Video Tracking Plasma Membranes Related Cellular Processes // *Appl. Mater. Interfaces.* – 2014. – Vol. 6. – P. 12372-12379.
- [210] Деев С. М., Лебеденко Е. Н. Супрамолекулярные агенты для тераностики // *Биоорг. химия.* – 2015. – Т. 41. – № 5. – С. 539-552.
- [211] Dongbang S., Jeon H. M., Lee M. H., Shin W. S., Kwon J. K., Kang C., Kim J. S. Camptothecin delivery into hepatoma cell line by galactose-appended fluorescent drug delivery system // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4. – P.18744-18748.
- [212] Zhang H., Fang Z. A novel glutathione-triggered theranostic prodrug for anticancer and imaging in living cells // *RSC Adv.* – 2018. – Vol.8. – P.11419-11423.

- [213] Сергеева А. Н., **Панченко П. А.**, Федоров Ю. В., Федорова О. А. Синтез и сенсорные свойства краунсодержащих производных 4-(1,5-дифенил- Δ^2 -пиразолин-3-ил)-1,8-нафталимида // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2012. – Т. 48. – С. 440-449.
- [214] **Panchenko P. A.**, Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Jonusauskas G. Comparative analysis of the PET and ICT sensor properties of 1,8-naphthalimides containing aza-15-crown-5 ether moiety // *Dyes Pigm.* – 2013. – Vol. 98. – P. 347-357.
- [215] **Панченко П. А.**, Федорова О. А., Федоров Ю. В. Флуоресцентные и колориметрические хемосенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида: принципы дизайна и механизмы возникновения оптического сигнала // *Успехи химии.* – 2014. – Т. 83. – С. 155-182.
- [216] Селектор С. Л., Богданова Л. Б., Шокуров А. В., **Панченко П. А.**, Федорова О. А., Арсланов В. В. Внутри- и межслойный перенос энергии в планарных системах на основе дифильных производных нафталимида // *Макрогетероциклы.* – 2014. – Т. 7. – С. 311-320.
- [217] 4-Замещенные *N*-арил-1,8-нафталимида, проявляющие свойства флуоресцентных сенсоров на катионы металлов, и способы их получения // Патент РФ 2515195 (С1). 10.05.2014 / Федорова О. А., Федоров Ю. В., **Панченко П. А.**, Сергеева А. Н., Ощепков М. С., Ощепков А. С.
- [218] **Панченко П. А.**, Пак В. В., Федорова О. А., Федоров Ю. В., Катаев Е. А. Катионозависимые спектральные свойства флуоресцентного комплексона на основе 1,8-нафталимида с PET-механизмом оптического отклика // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2015. – № 8. – С. 1871-1876.
- [219] **Panchenko P. A.**, Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Jonusauskas G. FRET *versus* PET: ratiometric chemosensors assembled from naphthalimide dyes and crown ethers // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – Vol. 17. – P. 22749-22757.
- [220] Agafontsev A. M., Shumilova T. A., **Panchenko P. A.**, Janz S., Fedorova O. A., Kataev E. A. Utilizing a pH-Sensitive Dye in the Selective Fluorescent Recognition of Sulfate // *Chem. Eur. J.* – 2016. – Vol. 22. – P. 15069-15074.
- [221] Arkhipova A. N., **Panchenko P. A.**, Schepel N. E., Fedorov Yu. V., Rumyantseva M. N., Marikutsa A. V., Gaskov A. M., Fedorova O. A. Synthesis, Optical Characteristics and Complex Formation of Molecular Receptors Based on 1,8-Naphthalimide Derivatives in Solution and in Composition of Hybrid Tin Dioxide Nanoparticles // *Macroheterocycles.* – 2017. – Vol. 10. – P. 84-93.

- [222] Oshchepkov A. S., Oshchepkov M. S., Arkhipova A. N., **Panchenko P. A.**, Fedorova O. A. Synthesis of 4-Nitro-*N*-phenyl-1,8-naphthalimide Annulated to Thia- and Azacrown Ether Moieties // *Synthesis*. – 2017. – Vol. 49. – P. 2231-2240.
- [223] **Panchenko P. A.**, Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Selective fluorometric sensing of Hg²⁺ in aqueous solution by the inhibition of PET from dithia-15-crown-5 ether receptor conjugated to 4-amino-1,8-naphthalimide fluorophore // *J. Photochem. Photobiol. A*. – 2018. – Vol. 364. – P. 124-129.
- [224] Азакраунсодержащие *N*-арил-1,8-нафталимиды и способ их получения // Патент РФ 2656106 (С1). 31.05.2018 / Федорова О. А., Федоров Ю. В., Лозинский В. И., **Панченко П. А.**, Архипова А. Н., Ощепков М. С., Ощепков А. С., Ощепкова М. С.
- [225] Шепелева И. И., Шокуров А. В., Коновалова Н. В., Арсланов В. В., **Панченко П. А.**, Селектор С. Л. Безызлучательный перенос энергии в смешанных монослоях Ленгмюра и пленках Ленгмюра–Блуджетт соединений различного химического состава и строения // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2018. – № 12. – С. 2159-2163.
- [226] Шепелева И. И., Шокуров А. В., Богданова Л. Б., Арсланов В. В., **Панченко П. А.**, Федорова О. А., Селектор С. Л. Комплексообразование краун-замещенного производного нафталимида с тяжелыми металлами в монослоях Ленгмюра // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2018. – № 12. – С. 2259-2261.
- [227] **Панченко П. А.**, Лейчу Н. В., Федоров Ю. В., Федорова О. А. Краунсодержащие производные 4-метокси-1,8-нафталимида в качестве основы для разработки флуоресцентных РЕТ-хемосенсоров на катионы металлов // *Макрогетероциклы*. – 2019. – Т. 12. – С. 319-323.
- [228] Shokurov A. V., Alexandrova A. V., Shepeleva I. I., Kudinova D. S., **Panchenko P. A.**, Arslanov V. V., Selektor S. L. Ultrathin film sensory system based on resonance energy transfer between non-covalently linked fluorophores // *Mendeleev Commun.* – 2019. – Vol. – 29. – P. 74-76.
- [229] **Panchenko P. A.**, Polyakova A. S., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Chemoselective detection of Ag⁺ in purely aqueous solution using fluorescence "turn-on" probe based on crown-containing 4-methoxy-1,8-naphthalimide // *Mendeleev Commun.* – 2019. – Vol. 29. – P. 155-157.
- [230] **Panchenko P. A.**, Ignatov P. A., Zakharko M. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. A fluorescent PET chemosensor for Zn²⁺ cations based on 4-methoxy-1,8-naphthalimide derivative containing salicylideneamino receptor group // *Mendeleev Commun.* – 2020. – Vol. 30. – P. 55-58.

- [231] Zakharko M. A., **Panchenko P. A.**, Ignatov P. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. New conjugate of bis(o-aminophenoxy)ethane-*N,N,N,N*-tetraacetate with naphthalimide as a fluorescent sensor for calcium cations // *Mendeleev Commun.* – 2020. – Vol. 30. – P. 332-335.
- [232] **Panchenko P. A.**, Fedorov Y. V., Polyakova A. S., Fedorova O. A. Fluorimetric detection of Ag⁺ cations in aqueous solutions using a polyvinyl chloride sensor film doped with crown-containing 1,8-naphthalimide // *Mendeleev Commun.* – 2021. – Vol. 31. – P. 517-519.
- [233] **Панченко П. А.**, Полякова А. С., Федоров Ю. В., Федорова О. А. Флуоресцентный хемосенсор на катионы ртути(II) в водном растворе на основе производного 4-ацетиламино-1,8-нафталимида, содержащего *N*-фенилазидитиа-15-краун-5-эфирный рецептор // *Изв АН, Сер. Хим.* –2021. – № 10. – С. 1939-1945.
- [234] Li J., Yim D., jang W.-D., Yoon J. Recent progress in the design and applications of fluorescence probes containing crown ethers // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – Vol. 46. – P. 2437-2458.
- [235] Красовицкий Б. М., Афанасиади Л. М. Препаративная химия органических люминофоров. – Харьков: Фолио, 1997. – 208 с.
- [236] Okazaki M., Tanaka T., Taniguchi S. Synthesis of 5-nitroacenaphthene // *Chem. Abstr.* – 1957. – Vol. 51. – P. 8050 (*J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn.* – 1956. – Vol. 14. – №5. – P. 344-346).
- [237] Zhu W., Yao R., Tian H. Synthesis of novel electro-transporting emitting compounds // *Dyes Pigm.* – 2002. – Vol. 54. – P. 147-154.
- [238] Qin J.-C., Yan J., Wang, B., Yang Z.-Y. Rhodamine-naphthalene conjugate as a novel ratiometric fluorescent probe for recognition of Al³⁺ // *Tetrahedron Letters.* – 2016. – Vol. 57. – P.1935-1939.
- [239] Аникин В. Ф., Куприян Д. Г. Особенности аминолита 4,5-дихлорнафталевого ангидрида первичными аминосоединениями // *Журн. орган. химии.* – 2000. – Т. 36. – № 11. – С. 1720-1726.
- [240] Vojinovic V., Ivanova G., Chovelon J.-M., Grabchev I. Photophysical and photochemical properties of some 3-bromo-4-alkylamino-*N*-alkyl-1,8-naphthalimides // *Dyes Pigm.* – 2003. – Vol. 58. – P. 65-71.
- [241] Niu C.-G., Li Z.-Z., Zhang X.-B., Lin W.-Q., Shen G.-L., Yu R.-Q. Covalently immobilized aminonaphthalimide as fluorescent carrier for the preparation of optical sensors // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2002. – Vol. 372. – P. 519-524.

- [242] Patrick L. G. F., Whiting A. Synthesis of some polymerisable fluorescent dyes // *Dyes Pigm.* – 2002. – Vol. 55. – P. 123-132.
- [243] Grabchev I., Qian X., Bojinov V., Xiao Y., Zhang W. Synthesis and photophysical properties of 1,8-naphthalimide-labelled PAMAM as PET sensors of protons and of transition metal ions // *Polymer.* – 2002. – Vol. 43. – P. 5731-5736.
- [244] Mashraqui S. H., Betkar R., Chandiramani M., Quinonero D., Frontera A. A novel fluoride selective optical chemosensor based on internal charge transfer signaling // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 596-599.
- [245] Jiang W., Sun Y., Wang X., Wang Q., Xu W. Synthesis and photochemical properties of novel 4-diarylamine-1,8-naphthalimide derivatives // *Dyes Pigm.* – 2008. – Vol. 77. – P. 125-128.
- [246] Liu Z., Li C., Wagner M., Avlasevich Y., Herrmann A., Müllen K. Amino-substituted rylene dicarboximides and their quinoidal charge delocalization after deprotonation // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 5028-5030.
- [247] Tyson D. S., Luman C. R., Zhou X., Castellano F. N. New Ru(II) Chromophores with Extended Excited-State Lifetimes // *Inorg. Chem.* – 2001. – Vol. 40. – P. 4063-4071.
- [248] Wang Q.-C., Ren J., Qu D.-H., Zhao X.-L., Chen K., Tian H., Erk P. Synthesis and luminescent properties of some novel naphthalimide dimmers // *Dyes Pigm.* – 2003. – Vol. 59. – P. 143-152.
- [249] Wang S., Zeng P. J., Liu Y. Q., Yu G., Sun X. B., Niu H. B., Zhu D. B. Luminescent properties of a novel naphthalimide-fluorene molecule // *Synth. Met.* – 2005. – Vol. 150. – P. 33-38.
- [250] Mei C., Tu G., Zhou Q., Cheng Y., Xie Z., Ma D., Geng Y., Wang L. Green electroluminescent polyfluorenes containing 1,8-naphthalimide moieties as color tuner // *Polymer.* – 2006. – Vol. 47. – P. 4976-4984.
- [251] Okazaki M., Suhara Y., Uemura S., Fujiyama M., Oda K., Tanaka T., Taniguchi S., Watanabe Y. Synthesis of alkyl- and arylimides of 4-nitronaphthalic acid // *Chem. Abstr.* – 1957. – Vol. 51. – P. 8051 (*J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn.* – 1956. – Vol. 14. – №7. – P. 455-461).
- [252] Nakaya K., Funabiki K., Muramatsu H., Shibata K., Matsui M. *N*-Aryl-1,8-naphthalimides as highly sensitive fluorescent labeling reagents for carnitine // *Dyes Pigm.* – 1999. – Vol. 43. – P. 235-239.
- [253] Okazaki M., Suhara Y., Oda K. Synthesis of alkyl- and arylimides of 4-aminonaphthalic acid // *Chem. Abstr.* – 1957. – Vol. 51. – P. 8052 (*J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn.* – 1956. – Vol. 14. – №8. – P. 504-508).

- [254] Лисицын В. Н. Химия и технология промежуточных продуктов: Учебник для вузов. – Москва: Химия, 1987. – 368 с.
- [255] Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии: Пер. с нем. – Москва: Химия, 1968. – 944 с.
- [256] Мезенцева Г. А., Комлев И. В., Родионова Г. Н. Фосфорилированные производные *N*-фенилнафталимида // Журн. общ. химии. – 1986. – Т. 56. – Вып. 6. – С. 1254-1257.
- [257] Okazaki M., Suhara Y., Oda K. Synthesis of alkyl- and arylimides of 4-acetylaminonaphthalic acid // Chem. Abstr. – 1957. – Vol. 51. – P. 8052 (J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn. – 1956. – Vol. 14. – №9. – P. 558-564).
- [258] Медных Ю. А., Манаев Ю. А., Волчков В. В., Ужинов Б. М. Влияние конфигурации аминогруппы на эффективность флуоресценции производных 4-аминонафталимида // Журн. общ. химии. – 2004. – Т. 74. – Вып. 11. – С. 1858-1863.
- [259] Chen Y., Cao J., Jiang X., Pan Z., Fu N. A sensitive ratiometric fluorescence probe for chymotrypsin activity and inhibitor screening // Sens. Actuators B. – 2018. – Vol. 273. – P. 204-210.
- [260] Bogaschenko T., Basok S., Kulygina C., Lyapunov A., Lukyanenko N. A Practical Synthesis of Benzocrown Ethers under Phase-Transfer Catalysis Conditions // Synthesis. – 2002. – № 15. – P. 2266-2270.
- [261] Sadovskaya N. Y., Glushko V. N., Retivov V. M., Belus S. K., Grokhovskii V. V. Synthesis and Properties of Macrocyclic Azomethines Based on 4-Aminobenzo-15-crown-5 // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85. – P. 2771-2777.
- [262] Dix J. P., Vögtle F. Ligandstruktur und Komplexierung, L. Ionenselektive Farbstoffkronenether // Chem. Ber. – 1980. – Vol. 113. – P. 457-470.
- [263] Ouchi M., Inoue Y., Kanzaki T., Hakushi T. Molecular Design of Crown Ethers. 1. Effects of Methylene Chain Length: 15- to 17-Crown-5 and 18- to 22-Crown-6 // J. Org. Chem. – 1984. – Vol. 49. – P. 1408-1412.
- [264] Zhou Z., Li F., Yi T., Huang C. A novel three-coordinate organoboron derivative: synthesis, photophysical property and ion recognition // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48. – P. 6633-6636.
- [265] Klán P., Wirz J. Photochemistry of Organic Compounds: from concepts to practice. – Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2009. – 563 p.
- [266] Bojinov V., Panova I. P., Chovelon J.-M. Novel blue emitting tetra- and pentamethylpiperidin-4-yloxy-1,8-naphthalimides as photoinduced electron transfer based sensors for transition metal ions and protons // Sens. Actuators B. – 2008. Vol. 135. – P. 172-180.

- [267] Stewart J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements // *J. Mol. Model.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1173-1213.
- [268] Weller A. Electron-transfer and complex formation in the excited state // *Pure Appl. Chem.* – 1968. – Vol. 16. – P. 115-124.
- [269] Rehm D., Weller A. Kinetics of fluorescence quenching by electron and hydrogen-atom transfer // *Isr. J. Chem.* – 1970. – Vol. 8. – P. 259-265.
- [270] Стил Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. Пер. с англ.: в 2 т. – Москва: ИКЦ Академкнига, 2007. – Т. 1. – 480 с.
- [271] Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применения. Пер. с англ. – Москва: Мир, 1986. – 363 с.
- [272] Mitina V. G., Ivanov V. V., Ponomarev O. A., Sleta L. A. Nature of Electronic Transitions in N-Phenyl-1,8-Naphthalimide and Some of Its Derivatives // *Mol. Eng.* – 1996. – Vol. 6. – P. 249-259.
- [273] Cosnard F., Wintgens V. A New Fluoroionophore Derived from 4-Amino-N-Methyl-1,8-Naphthalimide // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 2751-2754.
- [274] Létard J.-F., Lapouyade R., Rettig W. Synthesis and photophysical study of 4-(N-monoaza-15-crown-5) stilbenes forming TICT states and their complexation with cations // *Pure Appl. Chem.* – 1993. – Vol. 65. – № 8. – P. 1705-1712.
- [275] Mathevet R., Jonusauskas G., Rullière C., Létard J.-F., Lapouyade R. Picosecond Transient Absorption as Monitor of the Stepwise Cation-Macrocycle Decoordination in the Excited Singlet State of 4-(N-Monoaza-15-crow-5)-4'-cyanostilbene // *J. Phys. Chem.* – 1995. – Vol. 99. – P. 15709-15713.
- [276] Hearn K., Nalder T., Cox R., Maynard H., Bell T., Pfeffer F., Ashton T. Modular synthesis of 4-aminocarbonyl substituted 1,8-naphthalimides and application in single molecule fluorescence detection // *Chem. Commun.* – 2017. – Vol. 53. – P. 12298-12301.
- [277] Landini D., Montanari F., Rolla F. Phase-Transfer Catalysts: Synthesis and Catalytic Activity of a Tricyclohexyl[2.2.2]cryptand (Perhydrotribenzohexaoxadiaza[8.8.8]-eicosane) // *Synthesis.* – 1978. – Vol. 3. – P. 223-225.
- [278] Weber E., Köhler H.-J. Macro-Rings Designed for Uncharged Molecule Complexation. Synthesis, Complex Formation, and Structural Studies of New Pyridino Crowns Incorporating Resorcinol and Hydroquinone Building Blocks. X-Ray Crystal and Molecular Structure of a 22-Membered Pyridino Crown // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1990. – P. 1599-1605.

- [279] Abramov A. A., Averina N. V., Iofa B. Z., Samoshin V. V., Ivanova N. A., Sapozhnikov Yu. A., Zefirov N. S. Study of the extraction of strontium(II) and lead(II) by crown and dithia crown ethers // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1997. – Vol. 33. – № 8. – P. 982-985.
- [280] Dmitrieva S. N., Sidorenko N. I., Vedernikov A. I., Kuz'mina L. G., Howard J. A. K., Buslaeva T. M., Gromov S. P. Synthesis of nitro and amino derivatives of benzothiacrown ethers // *Russ. Chem. Bull.* – 2007. – Vol. 56. – P. 993-1002.
- [281] Elderfield R. C., Covey I. S., Geiduschek J. B., Meyer W. L., Ross A. B., Ross J. H. Synthesis of Potential Anticancer Agents. I. Nitrogen Mustards Derived from *p*-[*N,N*-Bis(2-chloroethyl)amino]benzaldehyde // *J. Org. Chem.* – 1958. – Vol. 23. – P. 1749-1753.
- [282] Özer M. S., Paul I., Goswami A., Schimmel M. Cation exchange reversibly switches rotor speed and is monitored by a networked fluorescent reporter // *Dalton Trans.* – 2019. – Vol. 48. – P. 9043-9047.
- [283] Descalzo A. B., Martinez-Manez R., Radeaglia R., Rurack K., Soto J. Coupling Selectivity with Sensitivity in an Integrated Chemosensor Framework: Design of a Hg²⁺-Responsive Probe, Operating above 500 nm // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 3418-3419.
- [284] Stryer L. The Interaction of a Naphthalene Dye with Apomyoglobin and Apohemoglobin. A Fluorescent Probe of Non-polar Binding Sites // *J. Mol. Biol.* – 1965. – Vol. 13. – P. 482-495.
- [285] Yu Y.-H., Descalzo A. B., Shen Z., Röhr H., Liu Q., Wang Y.-W., Spieles M., Li Y.-Z., Rurack K., You X.-Z. Mono- and Di(dimethylamino)styryl-Substituted Borondipyrromethene and Borondiindomethene Dyes with Intense Near-Infrared Fluorescence // *Chem. Asian J.* – 2006. – Vol. 1-2. – P.176-187.
- [286] Gota C., Uchiyama S., Yoshihara T., Tobita S., Ohwada T. Temperature-Dependent Fluorescence Lifetime of a Fluorescent Polymeric Thermometer, Poly(*N*-isopropylacrylamide), Labeled by Polarity and Hydrogen Bonding Sensitive 4-Sulfamoyl-7-amino-benzofurazan // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – Vol. 112. – P. 2829-2836.
- [287] Maiti B., Chatterjee A., Seth D. Photophysics of a Coumarin in Different Solvents: Use of Different Solvatochromic Models // *Photochem. Photobiol.* – 2014. – Vol. 90. – P. 734-746.
- [288] Turro N. J., Ramamurthy V., Scaiano J. C. Modern molecular photochemistry of organic molecules. – New Delhi: Viva Books Private Limited, 2017. – 1084 p.
- [289] Von Burg R. Inorganic Mercury // *J. Appl. Toxicol.* – 1995. – Vol. 15. – P. 483-493.
- [290] Harris H. H., Pickering I. J., George G. N. The Chemical Form of Mercury in Fish // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 1203.
- [291] Barceloux D. G. Copper // *Clin. Toxicol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 217-230.

- [292] Mills C.F. Zinc in Human Biology. – London: Springer-Verlag, 1989. – 388 p.
- [293] Breuer W., Shvartsman M., Cabantchik Z. I. Intracellular labile iron // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 40. – P. 350-354.
- [294] Choi D. W., Koh J. Y. Zinc and brain injury // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1998. – Vol. 21. – P. 347-375.
- [295] Рабинович В. А., Хавин З. Я. Краткий химический справочник. – Ленинград: Химия, 1977. – 376 с.
- [296] Walcarius A., Etienne M., Delacote C. Uptake of inorganic Hg^{II} by organically modified silicates: influence of pH and chloride concentration on the binding pathways and electrochemical monitoring of the processes // *Anal. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 508. – P. 87-98.
- [297] Park C. S., Lee J. Y., Kang E.-J., Lee J.-E., Lee S. S. A highly selective fluorescent chemosensor for silver(I) in water/ethanol mixture // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 671-675.
- [298] Пешкова В. М., Громова М. И. Практическое руководство по спектрофотометрии и колориметрии. – Москва: Издательство Московского университета, 1965. – 236 с.
- [299] Loock H.-P., Wentzell P. D. Detection limits of chemical sensors: Applications and misapplications // *Sens. Actuators B.* – 2012. – Vol. 173. – P. 157-163.
- [300] Chen G.-H., Chen W.-Y., Yen Y.-C., Wang C.-W., Chang H.-T., Chen C.-F. Detection of Mercury(II) Ions Using Colorimetric Gold Nanoparticles on Paper-Based Analytical Devices // *Anal. Chem.* – 2014. – Vol. 86. – P. 6843-6849.
- [301] Park K. S., Lee J. Y., Park H. G. Mismatched pyrrolo-dC-modified duplex DNA as a novel probe for sensitive detection of silver ions // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P. 4549-4551.
- [302] Shi W., Chen Y., Chen X., Xie Z., Hui Y. Simple-structured, hydrazinecarbothioamide derivative dual-channel optical probe for Hg²⁺ and Ag⁺ // *J. Luminesc.* – 2016. – Vol. 174. – P. 56-62.
- [303] Jeong Y., Yoon J. Recent progress on fluorescent chemosensors for metal ions // *Inorg. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 381. – P. 2-14.
- [304] Staneva D., Angelova S., Grabchev I. Spectral Characteristics and Sensor Ability of a New 1,8-Naphthalimide and Its Copolymer with Styrene // *Sensors.* – 2020. – Vol. 20. – Art. № 3501.
- [305] Ma Q.-J., Zhang X.-B., Zhao X.-H., Gong Y.-J., Tang J., Shen G.-L., Yu R.-Q. A ratiometric fluorescent sensor for zinc ions based on covalently immobilized derivative of benzoxazole // *Spectrochim. Acta A.* – 2009. – Vol. 73. – P. 687-693.

- [306] Xu J.-H., Hou Y.-M., Ma Q.-J., Wu X.-F., Wei X.-J. A highly selective fluorescent sensor for Fe³⁺ based on covalently immobilized derivative of naphthalimide // *Spectrochim. Acta A.* – 2013. – Vol. 112. – P. 116-124.
- [307] Yang L., Hu Y., Lu C. Photophysical Properties of a Newly Synthesized Bichromophoric Polymer for Fe(III) Sensing // *Adv. Polym. Technol.* – 2014. – Vol. 33. – Art. № 21382.
- [308] Oshchepkov A. S., Oshchepkov M. S., Oshchepkova M. V., Al-Hamry A., Kanoun O., Kataev E. A. Naphthalimide-Based Fluorescent Polymers for Molecular Detection // *Adv. Opt. Mater.* – 2021. – Vol. 9. – Art. № 2001913.
- [309] He C., Zhu W., Xu Y., Chen T., Qian X. Trace mercury (II) detection and separation in serum and water samples using a reusable bifunctional fluorescent sensor // *Anal. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 651. – P. 227-233.
- [310] Berdnikova D. V., Fedorov Y. V., Fedorova O. A. Azadithiacrown ether based ditopic receptors capable of simultaneous multi-ionic recognition of Ag⁺ and Hg²⁺ // *Dyes Pigm.* – 2013. – Vol. 96. – P. 287-295.
- [311] Shokurov A. V., Alexandrova A. V., Shcherbina M. A., Bakirov A. V., Rogachev A. V., Yakunin S. N., Chvalun S. N., Arslanov V. V., Selektor S. L. Supramolecular control of the structure and receptor properties of an amphiphilic hemicyanine chromoionophore monolayer at the air/water interface // *Soft Matter.* – 2020. – Vol. 16. – P. 9857-9863.
- [312] Kreft O., Javier A. M., Sukhorukov G. B., Parak W. J. Polymer microcapsules as mobile local pH-sensors // *J. Mater. Chem.* – 2007. – Vol. 17. – P. 4471-4476.
- [313] Dobretsov G. E., Syrejschikova T. I., Smolina N. V. On Mechanisms of Fluorescence Quenching by Water // *Biophys.* – 2014. – Vol. 59. – P. 183-188.
- [314] Kumar R. S., Kumar S. K. A., Vijayakrishna K., Sivaramakrishna A., Paira P., Rao C. V. S. B., Sivaraman N., Sahoo S. K. Bipyridine bisphosphonate-based fluorescent optical sensor and optode for selective detection of Zn²⁺ ions and its applications // *New J. Chem.* – 2018. – Vol. 42. – P. 8494-8502.
- [315] Leng Y., Qian S., Wang Y., Lu C., Ji X., Lu Z., Lin H. Single-indicator-based Multidimensional Sensing: Detection and Identification of Heavy Metal Ions and Understanding the Foundations from Experiment to Simulation // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Art. № 25354.
- [316] Basabe-Desmonts L., van der Baan F., Zimmerman R. S., Reinhoudt D. N., Crego-Calama M. Cross-Reactive Sensor Array for Metal Ion Sensing Based on Fluorescent SAMs // *Sensors.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1731-1746.
- [317] Chen L., Li L., Wu D., Tian X., Xia D., Lu L., Yang C., Nie Y. Construction of multi-channel fluorescence sensor array and its application for accurate identification and

- sensitive quantification of multiple metal ions // *Sens. Actuators B.* – 2020. – Vol. 303. – Art. № 127277.
- [318] Selector S., Fedorova O., Lukovskaya E., Anisimov A., Fedorov Y., Tarasova N., Raitman O., Fages F., Arslanov V. Supramolecular Control of Photochemical and Electrochemical Properties of Two Oligothiophene Derivatives at the Air/Water Interface // *J. Phys. Chem. B.* – 2012. – Vol. 116. – P. 1482-1490.
- [319] *Weißenstein A., Würthner F.* Metal ion templated self-assembly of crown ether functionalized perylene bisimide dyes // *Chem Commun.* – 2015. – Vol. 51. – P. 3415-3418.
- [320] Ryu N., Okazaki Y., Pouget E., Takafuji M., Nagaoka S., Ihra H., Oda R. Fluorescence emission originated from the H-aggregated cyanine dye with chiral gemini surfactant assemblies having a narrow absorption band and a remarkably large Stokes shift // *Chem. Commun.* – 2017. – Vol. 53. – P.8870-8873.
- [321] Clapham D. E. Calcium Signaling // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P. 259-268.
- [322] Nedergaard M., Verkhratsky A. Calcium dyshomeostasis and pathological calcium signaling in neurological diseases // *Cell Calcium.* – 2010. – Vol. 47. – P. 101-102.
- [323] Lange I., Koster J., Koomoa D.-L. T. Calcium signaling regulates fundamental processes involved in Neuroblastoma progression // *Cell Calcium.* – 2019. – Vol. 82. – Art. № 102052.
- [324] Tsien R. Y. New Calcium Indicators and Buffers with High Selectivity against Magnesium and Protons: Design, Synthesis, and Properties of Prototype Structures // *Biochemistry.* – 1980. – Vol. 19. – P. 2396-2404.
- [325] Gee K. R., Brown K. A., Chen W.-N. U., Bishop-Stewart J., Gray D., Johnson I. Chemical and physiological characterization of fluo-4 Ca²⁺-indicator dyes // *Cell Calcium.* – 2000. – Vol. 27. – P. 97-106.
- [326] Dong X., Yang Y., Sun J., Liu Z., Liu B.-F. Two-photon excited fluorescent probes for calcium based on internal charge transfer // *Chem. Commun.* – 2009. – P. 3883-3885.
- [327] Collot M., Loukou C., Yakovlev A. V., Wilms C. D., Li D., Evrard A., Zamaleeva A., Bourdieu L., Léger J.-F., Ropert N., Eilers J., Oheim M., Feltz A., Mallet M. Calcium Rubies: A Family of Red-Emitting Functionalizable Indicators Suitable for Two-Photon Ca²⁺ Imaging // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – P. 14923-14931.
- [328] Duan W., Wei H., Cui T., Gao B. A membrane permeable fluorescent Ca²⁺ probe based on bis-BODIPY with branched PEG // *J. Mater. Chem. B.* – 2015. – Vol. 3. – P. 894-898.
- [329] Liu R., Cai X., Li Y., Zhu S., Hu J., Zhu H. Highly efficient and selective red-emitting Ca²⁺ probe based on a BODIPY fluorophore // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – P. 5091-5095.

- [330] Barandov A., Bartelle B. B., Williamson C. G., Loucks E. S., Lippard S. J., Jasanoff A. Sensing intracellular calcium ions using a manganese-based MRI contrast agent // *Nature Commun.* – 2019. – Vol. 10. – Art. № 897.
- [331] Dong Y., Li J., Jiang X., Song F., Cheng Y., Zhu C. Na⁺ Triggered Fluorescence Sensors for Mg²⁺ Detection Based on a Coumarin Salen Moiety // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 2252-2255.
- [332] Jang Y. K., Nam U. C., Kwon H. L., Hwang I. H., Kim C. A selective colorimetric and fluorescent chemosensor based-on naphthol for detection of Al³⁺ and Cu²⁺ // *Dyes Pigm.* – 2013. – Vol. 99. – P. 6-13.
- [333] Cheng J., Wei K., Ma X., Zhou X., Xiang H. Synthesis and Photophysical Properties of Colorful Salen-Type Schiff Bases // *J. Phys. Chem. C.* – 2013. – Vol. 117. – P. 16552-16563.
- [334] Singh H., Bhargava G., Kumar S., Singh P. Quadruple-signaling (PET, ICT, ESIPT, -C=N-rotation) mechanism-based dual chemosensor for detection of Cu²⁺ and Zn²⁺ ions: TRANSFER, INH and complimentary OR/NOR logic circuits // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2018. – Vol. 357. – P. 175-184.
- [335] Sharma H., Kaur N., Singh N. Imine linked 1,8-naphthalimide: Chromogenic recognition of metal ions, density function theory and cytotoxic activity // *Inorg. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 391. – P. 83-87.
- [336] Chang I. I., Choi M. G., Jeong Y. A., Lee S. H., Chang S.-K. Colorimetric determination of Cu²⁺ in simulated wastewater using naphthalimide-based Schiff base // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58. – P. 474-477.
- [337] Yang H., Song H., Zhu Y., Yang S. Single chemosensor for multiple analytes: chromogenic and fluorogenic detection for fluoride anions and copper ions // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 2026-2029.
- [338] Chen Z., Wang L., Zou G., Cao X., Wu Y., Hu P. A retrievable and highly selective fluorescent probe for monitoring dihydrogen phosphate ions based on a naphthalimide framework // *Spectrochim. Acta A.* – 2013. – Vol. 114. – P. 323-329.
- [339] Wang F., Xu Y., Aderinto S. O., Peng H., Zhang H., Wu H. A new highly effective fluorescent probe for Al³⁺ ions and its application in practical samples // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2017. – Vol. 332. – P. 273-282.
- [340] Gryniewicz G., Poenie M., Tsien R. Y. A New Generation of Ca²⁺ Indicators with Greatly Improved Fluorescence Properties // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 3440-3450.

- [341] Zhang H., Liu T., Yin C., Wen Y., Chao J., Zhang Y., Huo F. A novel ratiometric fluorescent probe based on 1, 8-naphthalimide for the detection of Ho^{3+} and its bioimaging // *Spectrochim. Acta A.* – 2017. – Vol. 174. – P. 230-235.
- [342] Mergu N., Kim H., Heo G., Son Y.-A. Development of naphthalimide-functionalized thermochromic conjugated polydiacetylenes and their reversible green-to-red chromatic transition in the solid state // *Dyes Pigm.* – 2019. – Vol. 164. – P. 355-362.
- [343] Egava T., Hanaoka K., Koide Y., Ujita S., Takahashi N., Ikegaya Y., Matsuki N., Terai T., Ueno T., Komatsu T., Nagano T. Development of a Far-Red to Near-Infrared Fluorescence Probe for Calcium Ion and its Application to Multicolor Neuronal Imaging // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133. – P. 14157-14159.
- [344] Pardo A., Poyato J. M. L., Martin E., Camacho J. J., Reyman D. Solvent effects on the photophysical properties of *N*-substituted 1,8-naphthalimide derivatives // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 1989. – Vol. 46. – P. 323-328.
- [345] Сесслер Дж. Л., Гейл Ф. А., Вон-Сеоб Х. ХИМИЯ анионных рецепторов: Пер. с англ. – Москва: УРСС: КРАСАНД, 2011. – 456 с.
- [346] Kataev E. A., Müller C. Recent advances in molecular recognition in water: artificial receptors and supramolecular catalysis // *Tetrahedron.* – 2014. – vol. 70. – P. 137-167.
- [347] Chen L., Berry S. N., Wu X., Howe E. N. W., Gale P. A. Advances in Anion Receptor Chemistry // *Chem.* – 2020. – Vol. 6. – P. 61-141.
- [348] Tay H. M., Beer P. Optical sensing of anions by macrocyclic and interlocked hosts // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – P. 4652-4677.
- [349] Gunnlaugsson T., Glynn M., Tocci G. M., Kruger P. E., Pfeffer F. M. Anion recognition and sensing in organic and aqueous media using luminescent and colorimetric sensors // *Coord. Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 250. – P. 3094-3117.
- [350] Jayaraman S., Verkman A. S. Quenching mechanism of quinolinium-type chloride-sensitive fluorescent indicators // *Biophys. Chem.* – 2000. – Vol. 85. – P. 49-57.
- [351] Vega I. E. D., Camiolo S., Gale P. A., Hursthouse M. B., Light M. E. Anion complexation properties of 2,2'-bisamidodipyrrolylmethanes // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 1686-1687.
- [352] Vega I. E. D., Gale P. A., Hursthouse M. B., Light M. E. Anion binding properties of 5,5'-dicarboxamido-dipyrrolylmethanes // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 2935-2941.
- [353] Kushkevych I., Cejnar J., trempl J., Dordević D., Kollar P., Vítězová M. Recent Advances in Metabolic Pathways of Sulfate Reduction in Intestinal Bacteria // *Cells.* – 2020. – Vol. 9. – Art. № 698.

- [354] Sessler J. L., Katayev E., Pantos G. D., Ustynyuk Y. A. Synthesis and study of a new diamidodipyrromethane macrocycle. An anion receptor with a high sulfate-to-nitrate binding selectivity // *Chem. Commun.* – 2004. – P. 1276-1277.
- [355] Westheimer F. H. Why Nature Chose Phosphates // *Science.* – 1987. – Vol. 235. – P. 1173-1178.
- [356] Cordell D., Drangert J.-O., White S. The story of phosphorus: Global food security and food for thought // *Glob. Environ. Change.* – 2009. – Vol. 19. – P. 292-305.
- [357] Cai J., Hay B. P., Young N. J., Yang X., Sessler J. L. A pyrrole-based triazolium-phane with NH and cationic CH donor groups as a receptor for tetrahedral oxyanions that functions in polar media // *Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 4. – P. 1560-1567.
- [358] Mäkelä T., Kalenius E., Rissanen K. Cooperatively Enhanced Ion Pair Binding with a Hybrid Receptor // *Inorg. Chem.* – 2015. – Vol. 54. – P. 9154-9165.
- [359] Zapata F., Sabater P., Caballero A., Molina P. A Case of Oxoanions Recognition Based on Combined Cationic and Neutral C–H Hydrogen Bond Interactions // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – P. 1339-1346.
- [360] Kataev E. A., Müller C., Kolesnikov G. V., Khrustalev V. N. Guanidinium-Based Artificial Receptors for Binding Orthophosphate in Aqueous Solution // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – P. 2747-2753.
- [361] Gans P., Sabatini A., Vacca A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs // *Talanta.* – 1996. – Vol. 43. – P. 1739-1753.
- [362] Van Der Meer B. W., Coker III G., Chen S.-Y. S. Resonance Energy Transfer: Theory and Data. – New York: Wiley-VCH, 1994. – 177 p.
- [363] Lakowicz J. R. Principles of fluorescent spectroscopy. – New York: Springer Science & Business Media, 2006. – 954 p.
- [364] Valeur B., Berberan-Santos M. N. Molecular Fluorescence. Principles and Applications. – Weinheim: Wiley-VCH, 2012. – 569 p.
- [365] Brumbaugh J., Schleifenbaum A, Stier G., Sattler M., Schultz C. Single- and dual-parameter FRET kinase probes based on pleckstrin // *Nat. Protoc.* – 2006. – Vol. 1. – P. 1044-1055.
- [366] Demarco I., Periasami A., Booker C., Day R. Monitoring dynamic protein interactions with photoquenching FRET // *Nat. Methods.* – 2006. – Vol. 3. – P. 519-524.
- [367] Wallrabe H., Periasamy A. Imaging protein molecules using FRET and FLIM microscopy // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 19-57.

- [368] Demchenko A. P. The problem of self-calibration of fluorescence signal in microscale sensor systems // *Lab Chip*. – 2005. – Vol. 5. – P. 1210-1223.
- [369] Demchenko A. P. The Concept of λ -Ratiometry in Fluorescence Sensing and Imaging // *J. Fluoresc.* –2010. – Vol. 20. – P. 1099-1128.
- [370] Park S.-H., Kwon N., Lee J.-H., Yoon J., Shin I. Synthetic ratiometric fluorescent probes for detection of ions // *Chem. Soc. Rev.* – 2020. – Vol. 49. – P. 143-179.
- [371] Jacobs W. A., Heidelberger M. The ferrous sulfate and ammonia method for the reduction of nitro to amino compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 1917. – Vol. – 39. – P. 1435-1439.
- [372] Jindal D. P., Bedi V., Jit B., Karkra N., Guleria S., Bansal R., Paluszczak A., Hartmann R. W. Synthesis and study of some new N-substituted imide derivatives as potential anticancer agents // *Il Farmaco*. – 2005. – Vol. 60. – P. 283-290.
- [373] Агрономов А. Е., Шабаров Ю. С. Лабораторные работы в органическом практикуме. – Москва: Химия, 1974. – 376 с.
- [374] Векшин Н. Л. Перенос возбуждения в макромолекулах. Критическое рассмотрение вопроса – Москва: Институт биофизики клетки РАН, 2007. – 174 с.
- [375] Berera R., van Grondelle R., Kennis J. T. M. Ultrafast transient absorption spectroscopy: principles and application to photosynthetic systems // *Photosynth. Res.* – 2009. – Vol. 101. – P. 105-118.
- [376] O'Neill P., Steenken S., Schulte-Frohlinde D. Formation of Radical Cations of Methoxylated Benzenes by Reaction with OH Radicals, Tl^{2+} , Ag^{2+} , and SO_4^- in Aqueous Solution. An Optical and Conductometric Pulse Radiolysis and in situ Radiolysis Electron Spin Resonance Study // *J. Phys. Chem.* – 1975. – Vol. 79. – P. 2773-2779.
- [377] Shida T., Nosaka Y., Kato T. Electronic Absorption Spectra of Some Cation Radicals as Compared with Ultraviolet Photoelectron Spectra // *J. Phys. Chem.* – 1978. – Vol. 82. – P. 695-698.
- [378] Fedorova O. A., Sergeeva A. N., **Panchenko P. A.**, Fedorov Yu. V., Erko F. G., Berthet J., Delbaere S. Isomeric naphthalimides bearing pyran units: Insight into mutual relation between structure and photochromic properties // *J. Photochem. Photobiol. A*. – 2015. – Vol. 303. – P. 28-35.
- [379] **Panchenko P. A.**, Arkhipova A. N., Zakharko M. A., Jonusauskas G., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Synthesis and spectral properties of fluorescent dyes based on 4-styryl-1,8-naphthalimide // *Russ. Chem. Bull.* – 2016. – Vol. 65. – P. 2444-2451.
- [380] **Panchenko P. A.**, Arkhipova A. N., Fedorova O. A., Fedorov Yu. V., Zakharko M. A., Arkhipov D. E., Jonusauskas G. Controlling photophysics of styrylnaphthalimides through

- TICT, fluorescence and *E,Z*-photoisomerization interplay // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1244-1256.
- [381] Arkhipova A. N., **Panchenko P. A.**, Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Relationship between the photochromic and fluorescent properties of 4-styryl derivatives of *N*-butyl-1,8-naphthalimide // *Mendeleev Commun.* – 2017. – Vol. 27. – P. 53-55.
- [382] Fedorova O. A., Arkhipova A. N., **Panchenko P. A.**, Berthet J., Delbaere S., Minkovska S., Fedorov Y. V. Fluorescent photochromic complex of 1,8-naphthalimide derivative and benzopyrane containing benzo-18-crown-6 ether // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2021. – Vol. 405. – Art. № 112975.
- [383] Katz E. *Molecular and Supramolecular Information Processing from Molecular Switches to Logic Systems.* – Weinheim: Wiley-VCH, 2012. – 382 p.
- [384] Feringa B. L., Browne W. R. *Molecular Switches.* – Weinheim: Wiley-VCH, 2011. – 824 p.
- [385] Bamfield P., Hutchings M. *Chromic Phenomena: Technological Applications of Colour Chemistry.* – London: The Royal Society of Chemistry, 2018. – 782 p.
- [386] Lokshin V., Samat A., Metelitsa A. V. Spirooxazines: synthesis, structure, spectral and photochromic properties // *Russ. Chem. Rev.* – 2002. – Vol.71. – P. 893-916.
- [387] di Nunzio M. R., Gentili P. L., Romani A., Favaro G. Photochromic, Thermochromic, and Fluorescent Spirooxazines and Naphthopyrans: A Spectrokinetic and Thermodynamic Study // *ChemPhysChem.* – 2008. – Vol. 9. – P. 768-775.
- [388] Botz A., Chenaviiier Y., Pécaut J., Delangle P., Gateau C. Thiazonaphthalimide derivatives: Synthesis and interaction with DNA // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – Vol. 59. – P. 2550-2553.
- [389] Isoquinolones // Patent US 6177423 (B1). 23.01.2001 / Amegadzie A. K., Carey M. E., Domagala J. M., Huang L., Micetich R. G., Sanchez J. P., Singh R., Stier M. A., Vaisburg A.
- [390] Huang G.-B., Chen S., Qin Q.-P., Luo J. R., Tan M.-X., Wang Z.-F., Zou B.-Q., Hong L. *In vitro* and *in vivo* activity of novel platinum(II) complexes with naphthalene imide derivatives inhibiting human non-small cell lung cancer cells // *New J. Chem.* – 2019. – Vol. 43. – P. 8146-8152.
- [391] Bhatta S. R., Mondal B., Vijaykumar G., Thakur A. ICT–Isomerization-Induced Turn-On Fluorescence Probe with a Large Emission Shift for Mercury Ion: Application in Combinational Molecular Logic // *Inorg. Chem.* – 2017. – Vol. 56. – P. 11577-11590.
- [392] Iwai I., Ide J. Studies on acetylenic compounds. 32. Ring closure of propargyl ethers // *Chem. Pharm. Bull.* – 1963. – Vol. 11. – P. 1042-1049.

- [393] Harie G., Samat A., Guglielmetti R. Comparative Study of Chromenes Containing Different Spiro-Carbocyclic Moieties // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 1997. – Vol. 297. – P. 263-268.
- [394] Photochromic compounds in the solid state, process for their preparation and their use in polymeric materials // Patent EP 1132449 (A2). 12.09.2001 / Malatesta V., Hobley J., Giroladini W., Wis M. L.
- [395] Pozzo J.-L., Lokshin V. A., Guglielmetti R. A Convenient Synthesis of Azolo-fused 2*H*-[1]Benzopyrans // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1994. – P. 2591-2595.
- [396] Song L., Yang Y., Zhang Q., Tian H., Zhu W. Synthesis and Photochromism of Naphthopyrans Bearing Naphthalimide Chromophore: Predominant Thermal Reversibility in Color-Fading and Fluorescence Switch // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – Vol. 115. – P. 14648-14658.
- [397] Delbaere S., Luccioni-Houze B., Bochu C., Teral Y., Campredon M., Vermeersch G. Kinetic and structural studies of the photochromic process of 3*H*-naphthopyrans by UV and NMR spectroscopy // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1998. – P. 1153-1158.
- [398] Crano J. C., Guglielmetti R. *J. Organic Photochromic and Thermochromic Compounds.* – New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic Publishers, 2002. – Vol. 1. – 378 p.
- [399] Ottavi G., Favaro G., Malatesta V. Spectrokinetic study of 2,2-diphenyl-5,6-benzo(2*H*) chromene: a thermoreversible and photoreversible photochromic system // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 1998. – Vol. 115. – P. 123-128.
- [400] Delbaere S., Micheau J.-C., Teral Y., Bochu C., Campredon M., Vermeersch G. NMR Structural and Kinetic Assignment of Fluoro-3*H*-naphthopyran Photomerocyanines // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – Vol. 74. – P. 694-699.
- [401] Venec D., Delbaere S., Micheau J. C., Frigoli M., Moustrou C., Samat A., Vermeersch G. Photochromism of 8-thienyl-naphthopyrans investigated by NMR spectroscopy // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2006. – Vol. 181. – P. 174-179.
- [402] Delbaere S., Micheau J.-C., Frigoli M., Vermeersch G. Unexpected Halogen Substituent Effects on the Complex Thermal Relaxation of Naphthopyrans after UV Irradiation // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 5302-5304.
- [403] Remón P., Hammanson M., Li S., Kaht A., Pischel U., Andréasson J. Molecular Implementation of Sequential and Reversible Logic Through Photochromic Energy Transfer Switching // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 6492-6500.
- [404] Paramonov S. V., Lokshin V., Smolentsev A. B., Glebov E. M., Korolev V. V., Basok S. S., Lysenko K. A., Delbaere S., Fedorova O. A. Synthesis, metal ion binding, and

- photochromic properties of benzo- and naphthopyrans annelated by crown ether moieties // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – P. 7873-7883.
- [405] Paramonov S., Fedorov Y., Lokshin V., Tulyakova E., Vermeersch G., Delbaere S., Fedorova O. Mono- and ditopic models of binding of a photochromic chromene annelated with an 18-crown-6 ether with protonated amino acids // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 671-682.
- [406] Lebedeva A. Y., Leontyev T. N., Oshchepkov M. S., Shepel N. E., Peregudova S. M., Fedorov Y. V., Fedorova O. A. Investigation of the photoinduced energy transfer in the supramolecular complexes of styryl dyes // *Russ. Chem. Bull.* – 2016. – Vol. 65. – P. 2381-2387.
- [407] Duan L., Xu Y., Qian X., Zhang Y., Liu Y. Novel naphthalimide derivatives with near-infrared emission: synthesis via photochemical cycloaromatization, fluorescence in solvents and living cell // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 22-25.
- [408] Chen Y., Wang Y., Yuan Y., Jiao Y., Pu X., Lu Z. Deactivation mechanism of a novel AIE-active naphthalimide derivative in more polar solutions // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1309-1316.
- [409] Luo S., Lin J., Zhou J., Wang Y., Liu X., Huang Y., Lu Z., Hu C. Novel 1,8-naphthalimide derivatives for standard-red organic light-emitting device applications // *J. Mater. Chem. C.* – 2015. – Vol. 3. – P. 5259-5267.
- [410] Lin H.-H., Chan Y.-C., Chen J.-W., Chang C.-C. Aggregation-induced emission enhancement characteristics of naphthalimide derivatives and their applications in cell imaging // *J. Mater. Chem.* – 2011. – Vol. 21. – P. 3170-3177.
- [411] Chen J.-W., Chen C.-M., Chang C.-C. A fluorescent pH probe for acidic organelles in living cells // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – P. 7936-7943.
- [412] Heck R. F., Nolley J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides // *J. Org. Chem.* – 1972. – Vol. 37. – No. 14. – P. 2320-2321.
- [413] Lippert E. Spektroskopische Bestimmung des Dipolmomentes aromatischer Verbindungen im ersten angeregten Singulettzustand // *Z. Elektrochem.* – Vol. 61. – P. 962-975.
- [414] Mataga N., Kaifu Y., Koizumi M. Solvent Effects upon Fluorescence Spectra and the Dipolemoments of Excited Molecules // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1956. – Vol. 29. – P. 465-470.
- [415] Дмитрук С. Л., Дружинин С. И., Минакова Р. А., Бедрик А. И., Ужинов Б. М. Безызлучательная дезактивация возбужденных молекул 4-аминонафталиминов // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 1997. – № 12. – С. 2140-2144.

- [416] Papper V., Likhtenshtein G. I. Substituted stilbenes: a new view on well-known systems. New applications in chemistry and biophysics // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2001. – Vol. 140. – P. 39-52.
- [417] El-Gezawy H., Rettig W., Lapouyade R. Solvatochromic Behavior of Donor-Acceptor-Polyenes: Dimethylamino-cyano-diphenylbutadiene // *J. Phys. Chem. A.* – 2006. – vol. 110. – P. 67-75.
- [418] Benassi E., Carlotti B., Segado M., Cesaretti A., Spalletti A., Elisei F., Barone V. Presence of Two Emissive Minima in the Lowest Excited State of a Push–Pull Cationic Dye Unequivocally Proved by Femtosecond Up-Conversion Spectroscopy and Vibronic Quantum-Mechanical Computations // *J. Phys. Chem. B.* – 2015. – Vol. 119. – P. 6035-6040.
- [419] Fischer E. Calculation of photostationary states in systems A – B when only A is known // *J. Phys. Chem.* – 1967. – Vol. 71. – P. 3704-3706.
- [420] **Panchenko P. A.**, Sergeeva A. N., Fedorova O. A., Fedorov Yu. V., Reshetnikov R. I., Schelkunova A. E., Grin M. A., Mironov A. F., Jonusauskas G. Spectroscopical study of bacteriopurpurinimide–naphthalimide conjugates for fluorescent diagnostics and photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2014. – Vol. 133. – P. 140-144.
- [421] **Panchenko P. A.**, Grin M. A., Fedorova O. A., Zakharko M. A., Pritmov D. A., Mironov A. F., Arkhipova A. N., Fedorov Yu. V., Jonusauskas G., Yakubovskaya R. I., Morozova N. B., Ignatova A. A., Feofanov A. V. A novel bacteriochlorin–styrylnaphthalimide conjugate for simultaneous photodynamic therapy and fluorescence imaging // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2017. – Vol. 19. – P. 30195-30206.
- [422] Francés-Soriano L., Zakharko M. A., González-Béjar M., **Panchenko P. A.**, Herranz-Pérez V., Pritmov D. A., Grin M. A., Mironov A. F., García-Verdugo J. M., Fedorova O. A., Pérez-Prieto J. Nanohybrid for Photodynamic Therapy and Fluorescence Imaging Tracking without Therapy // *Chem. Mater.* – 2018. – Vol. 30. – P. 3677-3682.
- [423] Krasnovskaya O. O., Malinnikov V. M., Dashkova N. S., Gerasimov V. M., Grishina I. V., Kireev I. I., Lavrushkina S. V., **Panchenko P. A.**, Zakharko M. A., Ignatov P. A., Fedorova O. A., Jonusauskas G., Skvortsov D. A., Kovalev S. S., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Majouga A. G. Thiourea Modified Doxorubicin: A Perspective pH-Sensitive Prodrug // *Bioconjugate Chem.* – 2019. – Vol. 30. – P. 741-750.
- [424] Захарко М. А., **Панченко П. А.**, Зарезин Д. П., Ненайденко В. Г., Притьмов Д. А., Грин М. А., Миронов А. Ф., Федорова О. А. Конъюгаты 3,4-диметокси-4-стирилнафталимида и бактериохлорина для фотодинамической терапии // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2020. – № 6. – С. 1169-1178.

- [425] **Panchenko P. A.**, Zakharko M. A., Grin M. A., Mironov A. F., Protmov D. A., Jonusauskas G., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Effect of linker length on the spectroscopic properties of bacteriochlorin – 1,8-naphthalimide conjugates for fluorescence-guided photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2020. – Vol. 390. – Art. 112338.
- [426] Morozova N. B., Pavlova M. A., Plyutinskaya A. D., Pankratov A. A., Efendiev K. T., Semkina A. S., Pritmov D. A., Mirinov A. F., **Panchenko P. A.**, Fedorova O. A. Photodiagnosis and photodynamic effects of bacteriochlorin-naphthalimide conjugates on tumor cells and mouse model // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2021. – Vol. 223. – Art. № 112294.
- [427] Allison R. R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms // *Clin. Endosc.* – 2013. – Vol. 46. – P. 24-29.
- [428] Agostinis P., Berg K., Cengel K. A., Foster T. H., Girotti A. W., Gollnick S. O., Hahn S. M., Hamblin M. R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B. C., Golab J. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update // *CA: Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 250-281.
- [429] Henderson B. W., Dougherty T. J. How does photodynamic therapy work? // *Photochem. Photobiol.* – 1992. – Vol. 55. – P. 145-157.
- [430] Миронов А. В. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // *Соросовский образовательный журнал.* – 1996. – №8. – С. 32-40.
- [431] Bonnett R. Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy // *Chem. Soc. Rev.* – 1995. – Vol. 24. – P. 19-33.
- [432] Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R. K. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – Vol. 40. – P. 340-362.
- [433] Ishii K. Functional singlet oxygen generators based on phthalocyanines // *Coord. Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 256. – P. 1556-1568.
- [434] Лукьянец Е. А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2013. – № 3. – С. 3-16.
- [435] Dąbrowski J. M., Pucelik B., Regiel-Futyra A., Brindell M., Mazuryk O., Kyzioł A., Stochel G., Macyk W., Arnaut L. G. Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 325. – P. 67-101.

- [436] Allison R. R., Downie G. H., Cuenca R., Hu X.-H., Childs C. J., Sibata C. H. Photosensitizers in clinical PDT // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – Vol. 1. – P. 27-42.
- [437] Hartzler D. A., Niedzwiedzki D. M., Bryant D. A., Blankenship R. E., Pushkar Y., Savikhin S. Triplet Excited State Energies and Phosphorescence Spectra of (Bacterio)Chlorophylls // *J. Phys. Chem. B.* – 2014. – Vol. 118. – P. 7221-7232.
- [438] Ruggiero E., Alonso-de Castro S., Abraha Habtemariam A., Salassa L. Upconverting nanoparticles for the near infrared photoactivation of transition metal complexes: new opportunities and challenges in medicinal inorganic photochemistry // *Dalton Trans.* – 2016. – Vol. 45. – P.13012-13020.
- [439] Pleatzer K., Krammer B., Berlanda J., Berr F., Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects // *Lasers Med. Sci.* – 2009. – Vol. 24. – P. 259-268.
- [440] Algorri J. F., Ochoa M., Roldán-Varona P., Rodríguez-Cobo L., López-Higuera J. M. Light Technology for Efficient and Effective Photodynamic Therapy: A Critical Review // *Cancers.* – Vol. 13. – Art. № 3484.
- [441] Celli J. P., Spring B. Q., Rizvi I., Evans C. L., Samkoe K. S., Verma S., Pogue B. W., Hasan T. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110. – P. 2795-2838.
- [442] Feofanov A., Sharonov G., Grichine A., Karmakova T., Pljutinskaya A., Lebedeva V., Ruziyev R., Yakubovskaya R., Mironov A., Refregier M., Maurizot J.-C., Vigny P. Comparative study of photodynamic properties of 13,15-*N*-cycloimide derivatives of chlorin p6 // *Photochem. Photobiol.* – 2004. – Vol. 79. – P. 172-188.
- [443] Sharonov G. V., Karmakova T. A., Kassies R., Pljutinskaya A. D., Grin M. A., Refregiers M., Yakubovskaya R. I., Mironov A. F., Maurizot J.-C., Vigny P., Otto C., Feofanov A. V. Cycloimide bacteriochlorin p derivatives: Photodynamic properties and cellular and tissue distribution // *Free Radical Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40. – P. 407–419.
- [444] Grichin A., Feofanov A., Karmakova T., Kazachkina N., Pecherskih E., Yakubovskaya R., Mironov A., Egret-Charlier M., Vigny P. Influence of the Substitution of 3-Vinyl by 3-Formyl Group on the Photodynamic Properties of Chlorin P6: Molecular, Cellular and *In vivo* Studies // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – Vol. 73. – P. 267-277.
- [445] Zhang J., Ning L., Huang J., Zhang C., Pu K. Activatable molecular agents for cancer theranostics // *Chem. Sci.* – 2020. – Vol. – 11. – P. 618-630.

- [446] Kumar R., Shin W. S., Sunwoo K., Kim W. Y., Koo S., Bhuniya S., Kim J. S. Small conjugate-based theranostic agents: an encouraging approach for cancer therapy // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – Vol. 44. – P. 6670-6683.
- [447] James N. S., Cheruku R. R., Missert J. R., Sunar U., Pandey R. K. Measurement of cyanine dye photobleaching in photosensitizer cyanine dye conjugates could help in optimizing light dosimetry for improved photodynamic therapy of cancer // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23. – Art. № 1842.
- [448] James N. S., Joshi P., Ohulchanskyy T. Y., Chen Y., Tabaczynski W., Durrani F., Shibata M., Pandey R.K. Photosensitizer (PS)-cyanine dye (CD) conjugates: impact of the linkers joining the PS and CD moieties and their orientation in tumor uptake and photodynamic therapy (PDT) // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 122. – P. 770-785.
- [449] Williams M. P. A., Ethirajan M., Ohkubo K., Chen P., Pera P., Morgan J, White III W. H., Shibata M., Fukuzumi S., Kadish K. M., Pandey R. K. Synthesis, photophysical, electrochemical, tumor-imaging and phototherapeutic properties of purpurinimide-*N*-substituted cyanine dyes joined with variable lengths of linkers // *Bioconjugate Chem.* – 2011. – Vol. 22. – P. 2283-2295.
- [450] James N. S., Ohulchanskyy T. Y., Chen Y., Joshi P., Zheng X., Goswami L. N., Pandey R. K. Comparative tumor imaging and PDT efficacy of HPPH conjugated in the mono- and di-forms to various polymethine cyanine dyes: Part – 2 // *Theranostics.* – 2013. – Vol. 3. – P. 703-718.
- [451] Grin M. A., Toukach P. V., Tsvetkov V. B., Reshetnikov R. I., Kharitonova O. V., Kozlov A. S., Krasnovsky A. A., Mironov A. F. Bacteriochlorin-containing triad: Structure and photophysical properties // *Dyes Pigm.* – 2015. – Vol. 121. – P. 21-29.
- [452] James N. S., Chen Y., Joshi P., Ohulchanskyy T.Y., Ethirajan M., Henary M., Strekowsk L., Pandey R. K. Evaluation of Polymethine Dyes as Potential Probes for Near Infrared Fluorescence Imaging of Tumors: Part – 1 // *Theranostics.* – 2013. – Vol. 3. – P. 692-702.
- [453] Derkacheva V. M., Mikhalenko S. A., Solov'eva L. I., Alekseeva V. I., Marinina L. E., Savina L. P., Butenin A. V., Luk'yanets E. A. Phthalocyanines and related compounds: XLIV. Synthesis of conjugates of phthalocyanines with rhodamines // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2007. – Vol. 6. – P. 1117-1125.
- [454] Kuznetsova N., Makarov D., V. Derkacheva V., Savvina L., Alerseeva V., Marinina L., Slivka L., Kaliya O., Lukyanets E. Intramolecular energy transfer in rhodamine–phthalocyanine conjugates // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2008. – Vol. 200. – P. 161-168.

- [455] Yanik H., Göksel M., Yeşilot S., Durmuş M. Novel phthalocyanine–BODIPY conjugates and their photophysical and photochemical properties // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – P. 2922-2926.
- [456] Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M. Novel zinc(II) phthalocyanine conjugates bearing different numbers of BODIPY and iodine groups as substituents on the periphery // *Dyes Pigm.* – 2014. – Vol. 111. – P. 81-90.
- [457] Kaya E. N., Köksoy B., Yeşilot S., Durmuş M. Purple silicon(IV) phthalocyanine axially substituted with BODIPY groups // *Dyes Pigm.* – 2020. – Vol. 172. – Art. № 107867.
- [458] Bizet F., Ipuý M., Bernhard Y., Lioret V., Winckler P., Goze C., Perrier-Cornet J.-M., Decréau R. A. Cellular imaging using BODIPY-, pyrene- and phthalocyanine-based conjugates // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 26. – P. 413-420.
- [459] Ogata F., Nagaya T., Maruoka Y., Akhigbe J., Meares A., Lucero M., Satraitis A., Fujimura D., Okada R., Inagaki F., Choyke P. L., Ptaszek M., Kobayashi H. Activatable Near-Infrared Fluorescence Imaging Using PEGylated Bacteriochlorin-Based Chlorin and BODIPY-Dyads as Probes for Detecting Cancer // *Bioconjugate Chem.* – 2019. – Vol. 30. – P. 169-183.
- [460] Stevenson K. A., Yen S.-F., Yang N.-C., Boykin D. W., Wilson W. D. A Substituent Constant Analysis of the Interaction of Substituted Naphthalene Monoimides with DNA // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27. – P. 1677-1682.
- [461] Quintana-Espinoza P., García-Luis J., Amesty Á., Martín-Rodríguez P., Lorenzo-Castrillejo I., Ravelo A. G., Fernández-Pérez L., Machín F., Estévez-Braun A. Synthesis and study of antiproliferative, antitopoisomerase II, DNA-intercalating and DNA-damaging activities of aryl-naphthalimides // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 6484-6495.
- [462] Pucelik B., Sulek A., Dąbrowski J. M. Bacteriochlorins and their metal complexes as NIR-absorbing photosensitizers: properties, mechanisms, and applications // *Coord. Chem. Rev.* – 2020. – Vol. 416. – Art. № 213340.
- [463] Drogat N., Gady C., Granet R., Sol V. Design and synthesis of water-soluble polyaminated chlorins and bacteriochlorins with near-infrared absorption // *Dyes Pigm.* – 2013. – Vol. 98. – P. 609-614.
- [464] L. Liang, D. Astruc. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview // *Coord. Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 255. – P. 2933-2945.
- [465] Singh M. S., Chowdhury S., Koley S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72. – P. 5257-5283.

- [466] Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 3057–3064.
- [467] Palladium-substituted bacteriochlorophyll derivatives and use thereof // Patent WO 00/33833 (A1). 15.06.2000 / Scherz A., Salomon Y., Brandis A., Scheer H.
- [468] Lipoprotein nanoplateforms // Patent WO 2006/073419 (A2). 13.07.2006 / Zheng G., Chance B., Glickson J. D.
- [469] Mukherjee A., Hazra S., Dutta S., Muthiah S., Mondhe D. M., Sharma P. R., Singh S. K., Saxena A. K., Qazi G. N., Sanyal U. Antitumor efficacy and apoptotic activity of substituted chloroalkyl 1H-benz[de]isoquinoline-1,3-diones: a new class of potential antineoplastic agents // *Invest. New Drugs.* – 2011. – Vol. 29. – P. 434-442.
- [470] Zhan W., Wu W., Hua J., Jing Y., Meng F., Tian H. Photovoltaic properties of new cyanine–naphthalimide dyads synthesized by ‘Click’ chemistry // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – Vol. 48. – Is.14. – P.2461-2465.
- [471] Milla P., F. Dosio F., Cattel L. PEGylation of Proteins and Liposomes: a Powerful and Flexible Strategy to Improve the Drug Delivery // *Curr. Drug Metab.* – 2012. – Vol.13. – P. 105-119.
- [472] Ruan Z., Zhao Y., Yuan P., Liu L., Wang Y., Yan L. PEG conjugated BODIPY-Br₂ as macrophotosensitizer for efficient imaging-guided photodynamic therapy // *J. Mater. Chem. B.* – 2018. – Vol. 6. – P. 753-762.
- [473] Nenajdenko V. G. Isocyanide Chemistry. Application in Synthesis and Materials Science. – Weinheim: Wiley-VCH, 2012. – 624 p.
- [474] Миронов М. А., Бабаев Е. В. Параллельная реакция Уги в студенческих практикумах Урала и Москвы // *Рос. Хим. Ж. (Ж. Рос. Хим. Об-ва им. Д.И. Менделеева).* – 2009. – Т. LIII. – № 5. – С. 133-139.
- [475] Gulevich A. V., Zhdanko A. G., Orru R. V. A., Nenajdenko V. G. Isocyanoacetate Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Application // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110. – P. 5235-5331.
- [476] Tesauro D., Accardo A., Diaferia C., Milano V., Guillon J., Ronga L., Rossi F. Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24. – P. 351-372.
- [477] Захарко М. А. Разработка флуорофоров на основе производных 1,8-нафталимида для комбинированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04. – ИНЭОС РАН, Москва, 2019. – 229 с.

- [478] Evans N. A. Dye-sensitized photooxidation of some substituted 1,3-Diphenyl-2-pyrazolines // *Aust. J. Chem.* – 1975. – Vol. 28. – P. 433-437.
- [479] Mella M., Fagnoni M., Viscardi G., Savarino P., Elisei F., Albini A. On the photochemical behavior of some diarylpyrazolines // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 1997. – Vol. 108. – P. 143-148.
- [480] Ye P., Wang D.-H., Chen B., Meng Q.-Y., Tung C.-H., Wu L.-Z. Visible light catalyzed aromatization of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines by platinum(II) polypyridyl complex under oxidant-free condition // *Sci. China Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 175-179.
- [481] Traven V. F., Ivanov I. V., Dolotov S. M., Semakin A. N., Cheptsov D. A. Mamirgova Z.Z., Efficient Photooxidation of Aryl(hetaryl)pyrazolines by Benzoquinone // *Photochem. Photobiol.* – 2019. – Vol. 95. – P. 924-930.
- [482] Traven V. F., Ivanov I. V., Pavlov A. S., Manaev A. V., Voevodina I. V., Barachevskii V. A. Quantitative photooxidation of 4-hydroxy-3-pyrazolinylcoumarins to pyrazolyl derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2007. – Vol. 17. – P. 345-346.
- [483] Traven V. F., Ivanov I. V. New reaction of photoaromatization of aryl and hetarylpyrazolines // *Russ. Chem. Bull.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1063-1069.
- [484] Traven V. F., Dolotov S. M., Ivanov I. V. Activation of fluorescence of lactone forms of rhodamine dyes by photodehydrogenation of aryl(hetaryl)pyrazolines // *Russ. Chem. Bull.* – 2016. – Vol. 65. – P. 735-740.
- [485] Oppermann M., Nagornova N. S., Oriana A., Baldini E., Mewes L., Bauer B., Palmieri T., Rossi T., van Mourik F., Chergui M. The LOUVRE Laboratory: State-of-the-Art Ultrafast Ultraviolet Spectroscopies for Molecular and Materials Science // *Chimia.* – 2017. – Vol. 71. – P. 288-294.
- [486] Ding F., Zhao G., Chen S., Liu F., Sun Y., Zhang L. Chloramphenicol binding to human serum albumin: Determination of binding constants and binding sites by steady-state fluorescence // *J. Mol. Struct.* – 2009. – Vol. 929. – P. 159-166.
- [487] Saikiran M., Sato D., Pandey S. S., Ohta T., Hayase S., Kato T. Photophysical characterization and BSA interaction of the direct ring carboxy functionalized unsymmetrical NIR cyanine dyes // *Dyes Pigm.* – 2017. – Vol. 140. – P. 6-13.
- [488] Kathiravan A., Chandramohan M., Renganathan R., Sekar S. Spectroscopic studies on the interaction between phycocyanin and bovine serum albumin // *J. Mol. Struct.* – 2009. – Vol. 919. – P. 210-214.
- [489] Zhang S.-L., Damu G. L. V., Zhang L., Geng R.-X., Zhou C.-H. Synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole derivatives and their binding behavior with bovine serum albumin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55. – P. 164-175.

- [490] Jameson L. P., Smith N. W., Annunziata O., Dzyuba S. Interaction of BODIPY dyes with bovine serum albumin: a case study on the aggregation of a click-BODIPY dye // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2016. – Vol. 18. – P. 14182-14185.
- [491] Vodyanova O. S., Kochergin B. A., Usoltsev S. D., Marfin Y. S., Rummyantsev E. V., Aleksakhina E. L., Tomilova I. K. BODIPY dyes in bio environment: Spectral characteristics and possibilities for practical application // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2018. – Vol. 350. – P. 44-51.
- [492] Ksenofontov A. A., Bocharov P. S., Antina E. V. Interaction of tetramethyl-substituted BODIPY dye with bovine serum albumin: Spectroscopic study and molecular docking // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2019. – Vol. 368. – P. 254-257.
- [493] Ovechkin A. S., Kartsova L. A. Methods for the Detection and Determination of Singlet Oxygen // *J. Anal. Chem.* – 2015. – Vol. 70. – № 1. – P. 1-4.
- [494] Spiller W., Kliesch H., Wöhrle D., Hackbarth S., Röder B., Schnurpfeil G. Singlet oxygen quantum yields of different photosensitizers in polar solvents and micellar solutions // *J. Porphyr. Phthalocyanines.* – 1998. – Vol. 2. – P. 145-158.
- [495] Krasnovsky A. A. Jr., Kozlov A. S., Roumbal Y. V. Photochemical investigation of the IR absorption bands of molecular oxygen in organic and aqueous environment // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2012. – Vol. 11. — P. 988-997.
- [496] Wilkinson F., Helman W. P., Ross A. B. Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* – 1993. – Vol. 22. – P. 113-262.
- [497] Bonnett R., Djelal B. D., Hamilton P. A., Martinez G., Wierrani F. Photobleaching of 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl)porphyrin (m-THPP) and the corresponding chlorin (m-THPC) and bacteriochlorin (m-THPBC). A comparative study // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1999. – Vol. 53. – P. 136-143.
- [498] Ivanov A. I. Pharmacological Inhibition of Endocytic Pathways: Is It Specific Enough to Be Useful? // *Methods Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 440. – P. 15-33.
- [499] Efremenko A. V., Ignatova A. A., Borsheva A. A., Grin M. A., Bregadze V. I., Sivaev I. B., Mironov A. F., Feofanov A. V. Cobalt bis(dicarbollide) *versus* *closo*-dodecaborate in boronated chlorin *e*₆ conjugates: implications for photodynamic and boron-neutron capture therapy // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2012. – Vol. 11. – P. 645-652.
- [500] Ignatova A. A., Maslova A. S., Kirpichnikov M. P., Feofanov A. V. Interaction of the Photosensitizer 13,15-*N*-(3'-Hydroxypropyl)cycloimide Chlorin *p*₆ with Normal and Cancerous Blood Cells // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2009. – Vol. 35. – P. 746-751.

- [501] LeBel C. P., Ischiropoulos H., Bondy S. C. Evaluation of the Probe 2',7'-dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress // *Chem. Res. Toxicol.* – 1992. – Vol. 5. – P. 227-231.
- [502] Zhu W., Gao Y.-H., Liao P.-Y., Chen D.-Y., Sun N.-N., Thi P. A. N., Yan Y.-J., Wu X.-F., Chen Z.-L. Comparison between porphyrin, chlorin and bacteriochlorin derivatives for photodynamic therapy: Synthesis, photophysical properties, and biological activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 160. – P. 146-156.
- [503] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
- [504] Миронов А. Ф., Островерхов П. В., Тихонов С. И., Погорилый В. А., Кирин Н. С., Чудакова О. О., Цыганков А. А., Грин М. А. Аминокислотные производные природных хлоринов как платформа для создания таргетных фотосенсибилизаторов в онкологии // *Тонкие Хим. Технол.* – 2020. – Т. 15. – С. 16-33.
- [505] Препарат для фотодинамической терапии и способ фотодинамической терапии рака с его использованием // Патент РФ 2521327 (С1). 27.06.2014 / Чиссов В. И., Якубовская Р. И., Миронов А. Ф., Грин М. А., Плотникова Е. А., Морозова Н. Б., Цыганков А. А.
- [506] Фотосенсибилизатор на основе бактериохлорина р, способ получения производного бактериохлорина р и способ фотодинамической терапии рака с использованием этого фотосенсибилизатора // Патент РФ 2411943 (С2). 20.02.2011 / Миронов А. Ф., Грин М. А., Ципровский А. Г., Меерович Г. А., Меерович И. Г., Лощенов В. Б., Оборотова Н. А., Трещалина Е. М., Андропова Н. В., Барышников А. Ю., Цыганков А. А.
- [507] Фотосенсибилизатор бактериохлоринового ряда для фотодинамической терапии и способ его получения // Патент РФ 2019128281 (А). 21.10.2019 / Грин М. А., Филоненко Е. В., Миронов А. Ф., Суворов Н. В., Панкратов А. А., Григорьевых Н. И.
- [508] Auzel F. Upconversion and Anti-Stokes Processes with f and d Ions in Solids // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – P. 139-173.
- [509] Chen G., Roy I., Yang C., Prasad P. N. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116. – P. 2826-2885.
- [510] Zhou J., Liu Q., Feng W., Sun Y., Li F. Upconversion Luminescent Materials: Advances and Applications // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115. – P. 395-465.
- [511] Dong N.-N., Pedroni M., Piccinelli F., Conti G., Sbarbati A., Ramírez-Hernández J. E., Martínez Maestro L., Iglesias-de la Cruz M. C., Sanz-Rodríguez F., Juarranz A., Chen F.,

- Vetrone F., Capobianco J. A., García Solé J., Bettinelli M., Jaque D., Speghini A. NIR-to-NIR Two-Photon Excited CaF₂ Tm³⁺, Yb³⁺ Nanoparticles: Multifunctional Nanoprobes for Highly Penetrating Fluorescence Bio-Imaging // ACS Nano. – 2011. – Vol. 5. – P. 8665-8671.
- [512] Mironov A. F., Kozyrev A. N., Brandis A. S. Sensitizers of second generation for photodynamic therapy of cancer based on chlorophyll and bacteriochlorophyll derivatives // Proc. SPIE. – 1992. – Vol. 1922. – P. 204-208.
- [513] Mironov A. F., Grin M. A., Tsiprovskiy A. G., Kachala V. V., Karmakova T. A., Plyutinskaya A. D., Yakubovskaya R. I. New bacteriochlorin derivatives with a fused *N*-aminoimide ring // J. Porphyr. Phthalocyanines. – 2003. – Vol. 7. – P. 725-730.
- [514] Entradas T., Waldron S., Volk M. The detection sensitivity of commonly used singlet oxygen probes in aqueous environments // J. Photochem. Photobiol. B. – 2020. – Vol. 204. – Art. № 111787.
- [515] Roehm N. W., Rodgers G. H., Hatfield S. M., Glasebrook A. L. An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT // J. Immunol. Methods. – 1991. – Vol. 142. – P. 257-265.
- [516] Papadopoulos N. G., Dedoussis G. V. Z., Spanakos G., Gritzapis A. D., Baxevanis C. N., Papamichail M. An improved fluorescence assay for the determination of lymphocyte-mediated cytotoxicity using flow cytometry // J. Immunol. Methods. – 1994. – Vol. 177. – P. 101-111.
- [517] Chen D., Tao R., Tao K., Chen B., Choi S. K., Tian Q., Xu Y., Zhou G., Sun K. Efficacy Dependence of Photodynamic Therapy Mediated by Upconversion Nanoparticles: Subcellular Positioning and Irradiation Productivity // Small. – 2017. – Vol. 13. – Art. № 1602053.
- [518] Xu B., Zhang X., Huang W., Yang Y., Ma Y., Gu Z., Zhai T., Zhao Y. Nd³⁺ sensitized dumbbell-like upconversion nanoparticles for photodynamic therapy application // J. Mater. Chem. B. – 2016. – Vol. 4. – P. 2776-2784.
- [519] Dong C., Liu Z., Wang S., Zheng B., Guo W., Yang W., Gong X., Wu X., Wang H., Chang J. A Protein–Polymer Bioconjugate-Coated Upconversion Nanosystem for Simultaneous Tumor Cell Imaging, Photodynamic Therapy, and Chemotherapy // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2016. – Vol. 8. – P. 32688-32698.
- [520] Liu Y., Zhang J., Zuo C., Zhang Z., Ni D., Zhang C., Wang J., Zhang H., Yao Z., Bu W. Upconversion nanophotosensitizer targeting into mitochondria for cancer apoptosis induction and cyt c fluorescence monitoring // Nano Res. – 2016. – Vol. 9. – P. 3257-3266.

- [521] Lu F., Yang L., Ding Y., Zhu J.-J. Highly Emissive Nd³⁺-Sensitized Multilayered Upconversion Nanoparticles for Efficient 795 nm Operated Photodynamic Therapy // *Adv. Funct. Mater.* – 2016. – Vol. 26. – P. 4778-4785.
- [522] Chang Y., Li X., Zhang L., Xia L., Liu X., Li C., Zhang Y., Tu L., Xue B., Zhao H., Zhang H., Kong X. Precise Photodynamic Therapy of Cancer via Subcellular Dynamic Tracing of Dual-loaded Upconversion Nanophotosensitizers // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – Art. № 45633.
- [523] Chen G., Jaskula-Sztul R., Esquibel C. R., Lou I., Zheng Q., Dammalapati A., Harrison A., Eliceiri K. W., Tang W., Chen H., Gong S. Neuroendocrine Tumor-Targeted Upconversion Nanoparticle-Based Micelles for Simultaneous NIR-Controlled Combination Chemotherapy and Photodynamic Therapy, and Fluorescence Imaging // *Adv. Funct. Mater.* – 2017. – Vol. 27. – Art. № 1604671.
- [524] Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Cryst. A.* – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.
- [525] Okazaki M., Suhara Y., Fujiyama M. Synthesis of 4-dinitronaphthalic acid // *Chem. Abstr.* – 1957. – Vol. 51. – P. 8050 (*J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn.* – 1956. – Vol. 14. – №6. – P. 394-398).
- [526] Li C., Pan X., Hua C., Su J., Tian H. Synthesis of novel copoly(styrene–maleic anhydride) materials and their luminescent properties // *Eur. Polym. J.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1091-1097.
- [527] Bojinov V. B., Georgiev N. I., Nikolov P. S. Synthesis and photophysical properties of fluorescence sensing ester- and amidoamine-functionalized 1,8-naphthalimides // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2008. – Vol. 193. – P. 129-138.
- [528] Triboni E. R., Berlinck R. G. S., Politi M. J., Filho P. B. Synthesis of 4-alkoxy-*N*-substituted-1,8-naphthalimides // *J. Chem. Res.* – 2004. – P. 508-509.
- [529] Chelators whose affinity for calcium is decreased by illumination // Patent EP 0177202 (A1). 09.04.1986 / Tsien R. Y., Grynkiewicz G., Minta A.
- [530] Tang T., Zhou Y., Chen Y., Li M., Feng Y., Wang C., Wang S., Zhou X. A two-photon fluorescent probe for selective methylglyoxal detection and application in living cells // *Anal. Methods.* – 2015. – Vol. 7. – P. 2386-2390.
- [531] Boev N. V., Ustynyuk Y. A. Synthesis of New Polydentate Tweezers Ligands of Amido-Amine Type // *Russ. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 43. – P. 297-304.
- [532] Li X., Lin Y., Yuan Y., Liu K., Qian X. Novel efficient anticancer agents and DNA-intercalators of 1,2,3-triazol-1,8-naphthalimides: design, synthesis, and biological activity // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – P. 2299-2304.

- [533] Brown R. F. C., Coulston K. J., Eastwood F.-W., Saminathan S. Detection of the 1,2-Didehydronaphthalene to 1*H*-Indenylidenecarbene Rearrangement by Intramolecular Trapping in a Flash Vacuum Pyrolytic Reaction // *Austr. J. Chem.* – 1987. – Vol. 40. – P. 107-120.
- [534] Peters A. T., Dekhordi M. M. S. 4-Hydroxy-3-arylamino-1,8-naphthalimides and 3-(and-4-) hydroxyl-2-(and 5-) arylamino-7*H*-benzimidazo(2,1-*a*)benz(*d,e*)isoquinolin-7-ones. Red dyes for synthetic-polymer fibres // *J. Soc. Dye. Colour.* – 1990. – Vol. 106. – P. 275-280.
- [535] Niu C.-G., Guan A.-L., Zeng G.-M., Liu Y.-G., Huang G.-H., Gao P.-F., Gui X.-Q. A ratiometric fluorescence halide sensor based on covalently immobilization of quinine and benzothioxanthene // *Anal. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 547. – P. 221-228.
- [536] Hamilton G. R. C., Fullerton L., McCaughan B., Donnelly R.F., Callan J. F. A ratiometric fluorescent hydrogel sensor for zinc(II) based on a two fluorophore approach // *New J. Chem.* – 2014. – Vol. 38. – P. 2823-2830.
- [537] Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. – Москва: Мир, 1991. – 544 с.
- [538] Perry D. L. Handbook of inorganic compounds. – Boca Raton: CRC Press, 2011. – 582 p.
- [539] Connors K.A. Binding constants: the measurement of molecular complex stability. – New York: John Wiley and Sons, 1987. – 411 p.
- [540] Beck M.T., Nagypál I. Chemistry of complex equilibria. – New York: John Wiley and Sons, 1990. – 402 p.
- [541] Федоров Ю. В., Федорова О. А., Панченко П. А. Современные фотометрические методы анализа органических веществ: учебно-методическое пособие. – Москва: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2015. – 36 с.
- [542] Renschler C. L., Harrah L. A. Determination of quantum yields of fluorescence by optimizing the fluorescence intensity // *Anal. Chem.* – 1983. – Vol. 55. – P. 798-800.
- [543] Nad S., Kumbhakar M., Pal H. Photophysical Properties of Coumarin-152 and Coumarin-481 Dyes: Unusual Behavior in Nonpolar and in Higher Polarity Solvents // *J. Phys. Chem. A.* – 2003. – Vol. 107. – P. 4808-4816.
- [544] Eaton D. F. Reference materials for fluorescence measurement // *Pure Appl. Chem.* – 1988. – Vol. 60. – P. 1107-1114.
- [545] Kubin R. F., Fletcher A. N. Fluorescence quantum yields of some rhodamine dyes // *J. Luminesc.* – 1982. – Vol. 27. – P. 455-462.

- [546] Reynolds G. A., Drexhage K. H. New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers // *Optics Commun.* – 1975. – Vol. 13. – P. 222-225.
- [547] Мельников М. Я., Иванов В. Л. Экспериментальные методы химической кинетики. Фотохимия. Учебное пособие. – Москва: Издательство Московского Университета, 2004. – 125 с.
- [548] Паркер С. Фотолюминесценция растворов. Пер. с англ. – Москва: Мир, 1972. – 510 с.
- [549] Goldstein S., Rabani J. The ferrioxalate and iodide-iodate actinometers in the UV region // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2008. – Vol. 193. – P. 50-55.
- [550] Шепель Н. Э. Комплексообразующие, спектральные и фотохимические свойства фотохромных бискраун-эфиров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04. – ИНЭОС РАН, Москва, 2008. – 134 с.
- [551] Bulgakov R. A., Kuznetsova N. A., Dolotova O. V., Shevchenko E. N., Plyutinskaya A. D., Kaliya O. L., Nyokong T. Covalent Conjugates of Ammine and Diamine Platinum(II) with Zinc(II) Octacarboxyphthalocyanine // *Macroheterocycles.* – 2012. – Vol. 5. – P. 350-357.