

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

---

*На правах рукописи*

Сайфутярова Алина Эдуардовна

**ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
АНАЛОГОВ СТИЛЬБЕНА**

1.4.3. – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2022**

Работа выполнена в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

**Научный руководитель:** **Гулакова Елена Николаевна**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

**Официальные оппоненты:** **Ширинян Валерик Зармирович**  
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

**Аверин Алексей Дмитриевич**  
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Защита состоится «26» апреля 2022 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_» марта 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.161.01,  
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Сочетание двух функциональных фрагментов в стириловых производных азаетероциклов – *гетероароматического*, участвующего во многих химических процессах, совершающихся в живых клетках, и *стирилового*, являющегося «фотоантенной» – значительно расширяет сферу применения соединений типа А-π-D (рис. 1).



**Рисунок 1** – Функциональные фрагменты стирилгетероциклов.

Так, благодаря биологической активности они находят применение в медицине в качестве противовирусных, антибактериальных и антибластомных агентов. Благодаря способности связываться с ДНК эти соединения способны ингибировать различные процессы, происходящие в живых клетках, а уникальные фотохимические и фотофизические свойства позволяют применять их, например, в качестве флуоресцентных меток в биологических клетках, при разработке жидкокристаллических материалов, а также в качестве компонентов полимерных матриц с нелинейными оптическими свойствами.

Известно, что гетероциклические аналоги стильбена способны участвовать в трех видах фотохимических реакций – фотоизомеризации, внутримолекулярной фотоциклизации и межмолекулярном фотоциклоприсоединении. Последние две реакции позволяют получать сложные по структуре, полифункциональные гетероциклические производные, синтез которых стандартными методами препаративной органической химии представляется достаточно сложным и многостадийным процессом. В связи с этим разработка реакций фототрансформаций стирилгетероциклов может рассматриваться как удобный метод синтеза труднодоступных полициклических гетероциклических производных.

**Степень разработанности темы исследования.** Интенсивность работ по разработке фотоактивных и фотохромных систем значительно увеличилась с открытием устойчиво работающих фотохромных соединений. Исследовательские группы по всему миру стали вводить фотохромные соединения в молекулярные, полимерные, биологические системы для достижения фотопереключения функциональных свойств. Было показано, что введение фоточувствительных фрагментов в органические соединения позволяет управлять их свойствами - процессами комплексообразования, изменять размеры и растворимость полимерных соединений, влиять на каталитическую активность биологических ферментных систем и т.д. Наиболее яркими практическими достижениями в данной области являются производимые в больших масштабах фотохромные покрытия, оптические фотохромные линзы. Несмотря на это, в литературе и патентной информации по-прежнему немного сведений об уже разработанных фотоуправляемых органических соединениях, характеристики которых отвечали бы практическим целям применения, например, фотоуправляемой ассоциации с ДНК. Генерирование активной компоненты в биологических исследованиях *in situ* представляется достаточно сложным для реализации процессом, предъявляющим высокие требования к фотохромной компоненте, однако имеющим высокий потенциал применения, открывая путь к получению «интеллектуальных» лекарственных препаратов.

**Цель работы.** Цель исследования состояла в разработке методов синтеза гетероциклических аналогов стильбена, содержащих – *орто*-стирилзамещенных N-гетероциклов, исследовании

фотохимических реакций полученных соединений, изучении влияния среды и агрегатного состояния на их оптические и фотохимические свойства и изучении биологической активности продуктов фототрансформаций синтезированных в работе стирилгетероциклов.

#### **Научная новизна.**

Разработаны способы получения неописанных ранее *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов.

Показано, что облучение растворов стирилгетероциклов приводит к протеканию трех типов фотореакций – фотоизомеризации, [2+2]-фотоциклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации. Установлена возможность влияния на направление фототрансформаций стирилгетероциклов путем изменения длины волны облучения, концентрации субстрата в облучаемом растворе, варьирования заместителей в молекуле стирилгетероцикла.

Обнаружен редкий пример обратимой регио- и стереоселективной реакции [2+2]- фотоциклоприсоединения, протекающей при непродолжительном облучении стирилазинов без использования каталитических или иных добавок, с образованием одного из одиннадцати возможных производных циклобутана - как в растворе, так и в твердом состоянии.

Найдены условия протекания внутримолекулярной реакции фотоциклизации гетеростильбенов, установлен механизм данной реакции, позволяющий отнести ее к электроциклическим процессам.

Продемонстрировано, что фотоиндуцированная внутримолекулярная циклизация производных 2-стирилбензотиазола открывает простой и доступный метод синтеза поликонденсированных гетероароматических катионов, обладающих цитотоксической активностью в отношении четырех линий опухолевых клеток человека.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Разработаны методики синтеза и получены неописанные ранее гетероциклические аналоги стильбена.

Найдены условия регио- и стереоселективного синтеза производных циклобутана с хорошими выходами из доступных стирилгетероциклов.

Предложены условия синтеза неописанных ранее поликонденсированных гетероароматических катионов методом окислительной фотоциклизации.

Установлено, что продукты внутримолекулярной фотоциклизации стирилгетероциклов являются интеркаляторами ДНК, рассчитаны константы связывания комплексов лиганд-ДНК.

Методом колориметрического анализа MTS установлена противоопухолевая активность продуктов внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола в отношении альвеолярных базальных эпителиальных клеток (A549), клеток карциномы простаты (PC3), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) и рака груди (MCF7).

**Методология и методы диссертационного исследования** основаны на анализе литературных данных, разработке методов синтеза из коммерчески доступных реагентов в мягких условиях стироловых производных гетероциклических оснований, являющихся синтонами в направленном получении фотохимическим путем сложных, полициклических гетероароматических соединений. Наряду со стандартными методами препаративной органической химии в работе были использованы методы органической фотохимии – фотооблучение растворов субстратов в фотореакторе с контролем за ходом реакции методами оптической спектроскопии и ВЭЖХ. Все полученные соединения были охарактеризованы с использованием физико-химических методов анализа, включая  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопию, в том числе двумерную, электронную и масс-спектроскопию. Комплексообразование синтезированных лигандов с ДНК изучалось с использованием оптической спектроскопии,

программы SpecFit и спектроскопии кругового дихроизма. Цитотоксичность исследованных соединений была определена методом колориметрического анализа MTS.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

- Условия получения и синтез серии новых *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов.
- Фототрансформации полученных соединений. Возможность направлять фотореакцию по заданному, приоритетному, регио- и стереоселективному пути варьированием условий облучения и небольших изменений в структуре субстрата.
- Фотопревращения *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов как метод синтеза сложных полициклических гетероароматических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.
- Продукты внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола как интеркаляторы ДНК, обладающие цитотоксической активностью в отношении ряда клеточных линий раковых опухолей.

**Личный вклад автора.** Автор диссертации участвовал в анализе литературных данных, обсуждении задач, решаемых в предложенном исследовании, подготовке и проведении экспериментов, интерпретации полученных результатов и их обобщении, формулировке выводов, а также написании научных публикаций и представлении докладов по теме работы на конференциях.

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 9 статей (5 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК, 4 – в журнале, включенном в РИНЦ) и 11 тезисов докладов. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: VII Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, Россия, 2021); The XII International conference on chemistry for young scientists (St. Petersburg, Russia, 2021); ИНЭОС OPEN CUP (Москва, Россия, 2019); International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019" (Moscow, Russia, 2019); XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (St. Petersburg, Russia, 2019); XVIII International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (Ghent, Belgium, 2019); XXXII, XXXIII, XXXIV Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, Россия, 2018, 2019, 2020); IV междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Новый Свет, Крым, Россия, 2018); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, Россия, 2018).

**Достоверность полученных результатов** следует из: надежного установления структур полученных в работе соединений различными физико-химическими методами анализа; отсутствия противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы, и известными литературными данными; экспертной оценки ред.коллегий высокоцитируемых журналов, в которых были опубликованы результаты данной работы.

**Структура работы.** Диссертационная работа общим объемом 178 страниц состоит из введения, литературного обзора, основной части, экспериментальной части, заключения и содержит 98 схем, 38 таблиц и 74 рисунка. Список литературы включает 246 наименований.

**Финансовая поддержка и благодарности.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 19-33-90227 Аспиранты, 19-03-00625, 19-03-00535, РФФИ № 19-43-04127, 20-73-10186, 21-73-30036.

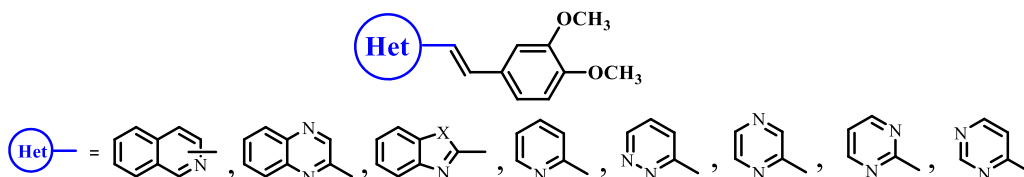
Автор выражает особую благодарность д.х.н. Федоровой О.А., д.х.н. Федорову Ю.В., к.х.н. Шепелю Н.Э., к.х.н. Алиеву Т.М., к.х.н. Федяину И.В., к.х.н. Вологжаниной А.В., Карноуховой В.А., к.х.н. Абакумову М.А., Чмелюк Н.С., к.х.н. Цветкову В.Б. за участие в постановке экспериментов и обсуждении результатов на разных этапах работы.

# ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

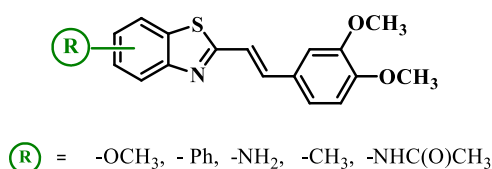
## 1. Синтез стирилгетероциклов

В представленной диссертационной работе объектами исследования являлись *орто*-стирилзамещенные *N*-гетероциклы, содержащие в своей структуре различные гетероциклические фрагменты и фрагмент 4-винилвератрола, в ряде случаев замещенный по двойной C=C связи. На основе проведенных синтетических, фотохимических и биологических исследований объекты исследования могут быть разделены на три группы.

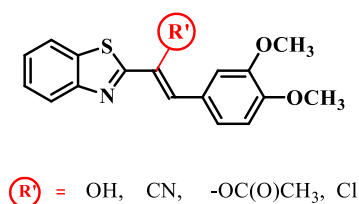
Стирилгетероциклы на основе пяти- и шестичленных азинов



Производные 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип I



Производные 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола, тип II



### 1.1 Синтез стириловых производных пяти- и шестичленных азинов

Серия стирилгетероциклов **1-11** была получена по реакции альдольно-кетоновой конденсации при сочетании метиленового и карбонильного компонентов в условиях основного или основно-кислотного катализа (Схема 1).

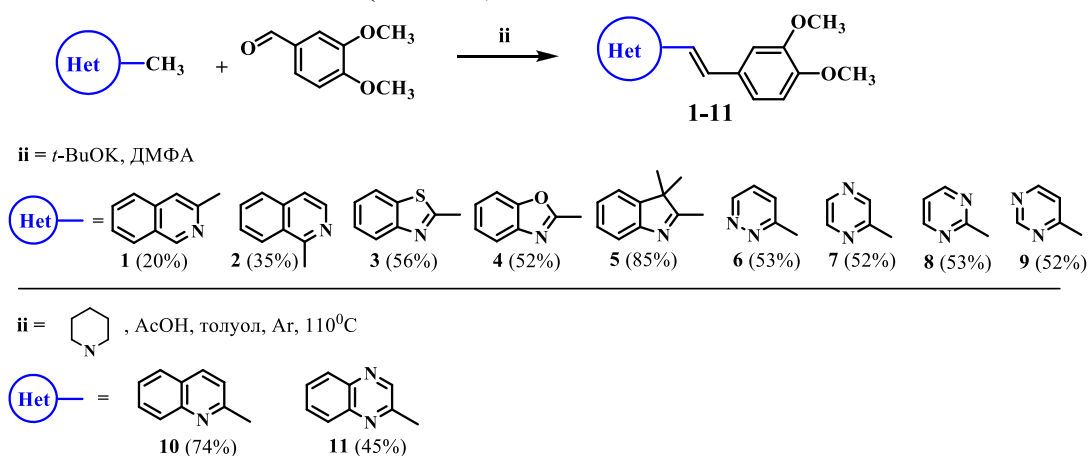


Схема 1

Соединение **14** не удалось получить конденсацией 2-метилпиридина ни в условиях основного, ни кислотного катализа. Поэтому был использован трехстадийный метод,

закрывающийся в получении иодида *N*-метил-2-стирилпиридиния **13** и его последующего деметилирования путем нагревания в *N,N*-диметиланилине (Схема 2).

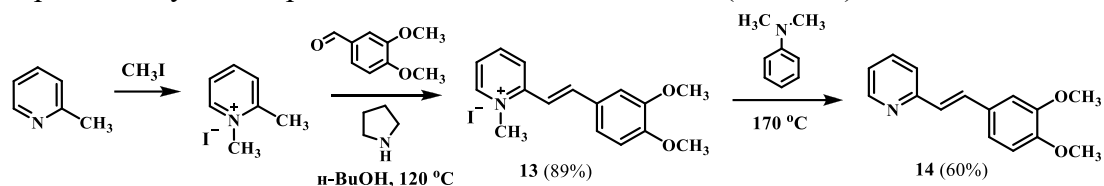


Схема 2

### 1.2 Синтез производных 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола (тип I).

Серия стирилбензотиазолов **15-19** была получена реакцией конденсации производных 2-метилбензотиазола и вератрового альдегида в основных условиях с выходами 75-95% (Схема 3).

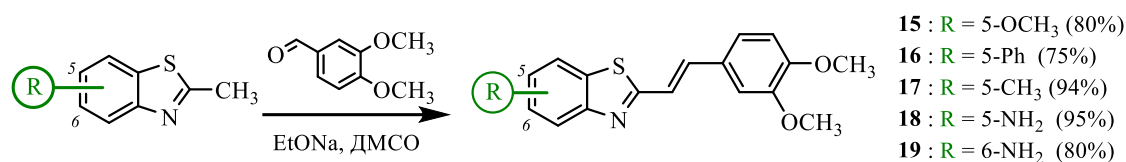


Схема 3

Строение всех синтезированных соединений было подтверждено с использованием совокупности физико-химических методов анализа, включая данные <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии, по которым константы спин-спиновой взаимодействия олефиновых протонов находились в пределах 15.9 – 16.4 Гц, что свидетельствует о том, что во всех синтезированных стирилгетероциклах двойная связь находится в *E*-конфигурации.

Для дальнейших исследований представлялось также интересным получить производное стирилбензотиазола, имеющее амидный заместитель в гетероциклическом фрагменте. Для получения амидов **20** и **21** проводили *N*-ацилирование аминов **18**, **19** уксусным ангидридом в присутствии органического основания – 4-диметиламинопиридина, выполняющего функцию катализатора (Схема 4).

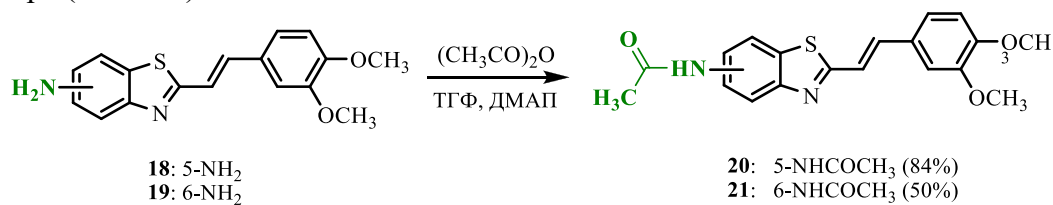


Схема 4

### 1.3 Синтез производных 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола (тип II).

Вначале были получены прекурсоры **22** и **23** (Схема 5). На первой стадии проводили окисление 2-метилбензотиазола диоксидом селена с получением соответствующего формильного производного **22**. На второй стадии производили его восстановление боргидридом натрия, в результате чего целевое соединение **23** было получено с практически количественным выходом.

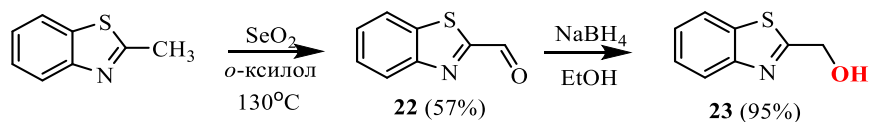


Схема 5

Далее осуществляли реакцию конденсации 2-гидроксиметилбензо[*d*]тиазола (**23**) с вератровым альдегидом для получения 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этен-1-ола (**24**) в различных условиях (схема 6, таблица 1).

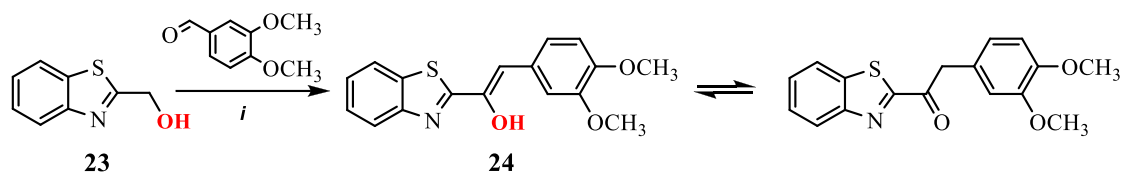


Схема 6

Таблица 1 - Условия получения и выходы **24**.

<i>i</i>	Выход <b>24</b> , %
CH <sub>3</sub> ONa, ДМСО	35
<i>t</i> -BuOK, ДМФА	78

Согласно данным ЯМР-спектроскопии, целевой продукт **24** был выделен в виде смеси **24** и его кето-формы в соотношении 1:1 (рис. 1).

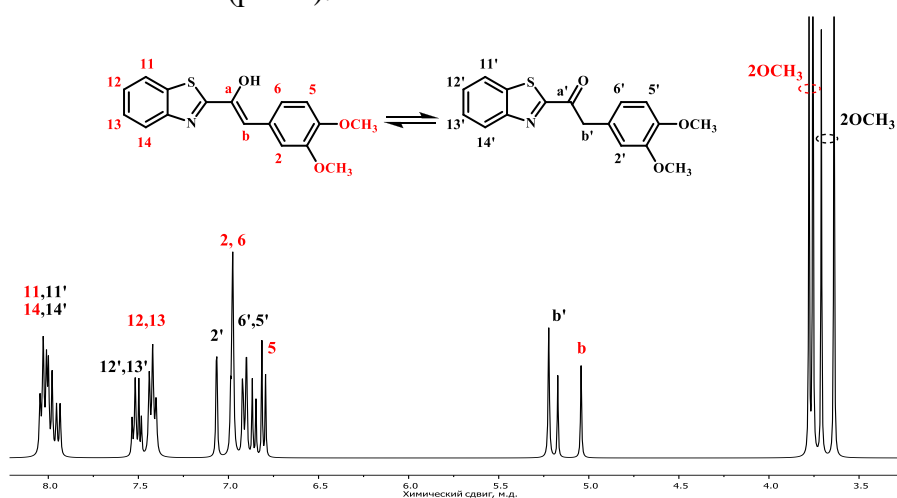


Рисунок 1 - Спектр <sup>1</sup>H ЯМР *E*-**24**, ацетон-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц.

Электроноакцепторное влияние циано-группы облегчает отрыв протона от СН<sub>2</sub>-группы и образование карбаниона, что позволяет провести конденсацию реагентов в достаточно мягких условиях (Схема 7).

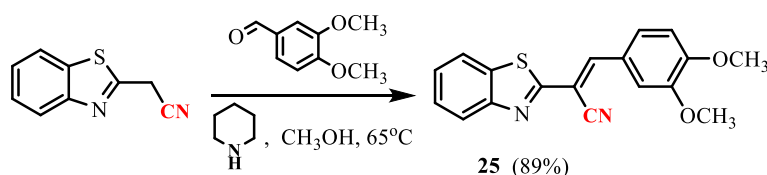


Схема 7

Реакцией нуклеофильного замещения под действием хлористого тионила из спирта **24** был получен 2-(1-хлоро-2-(3,4-диметоксифенил)винил)бензо[*d*]тиазол **26** (схема 8).

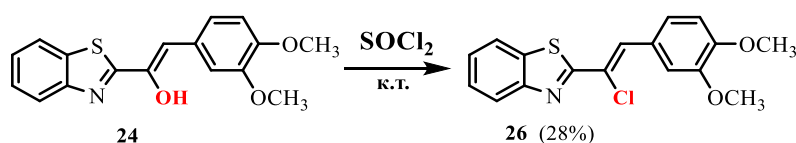


Схема 8



В ходе проведения реакции *O*-ацилирования спирта **24** было получено и охарактеризовано целевое соединение **27** (схема 9). В качестве ацилирующего агента выступал уксусный ангидрид.

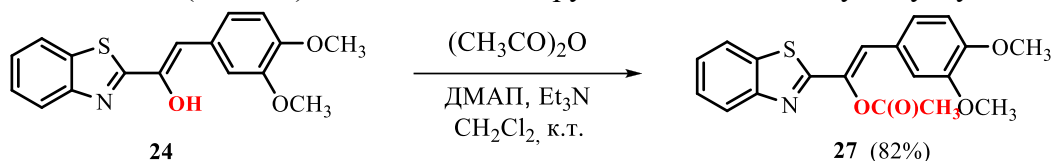


Схема 9

## 2. Фотохимические трансформации *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов.

Известно, что стирилазгетероциклы даже при кратковременном облучении претерпевают фотоиндуцированную реакцию *E-Z*-изомеризации. Более продолжительный фотолиз при определенных условиях ведет к протеканию [2+2]-фотоциклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации (Схема 10).

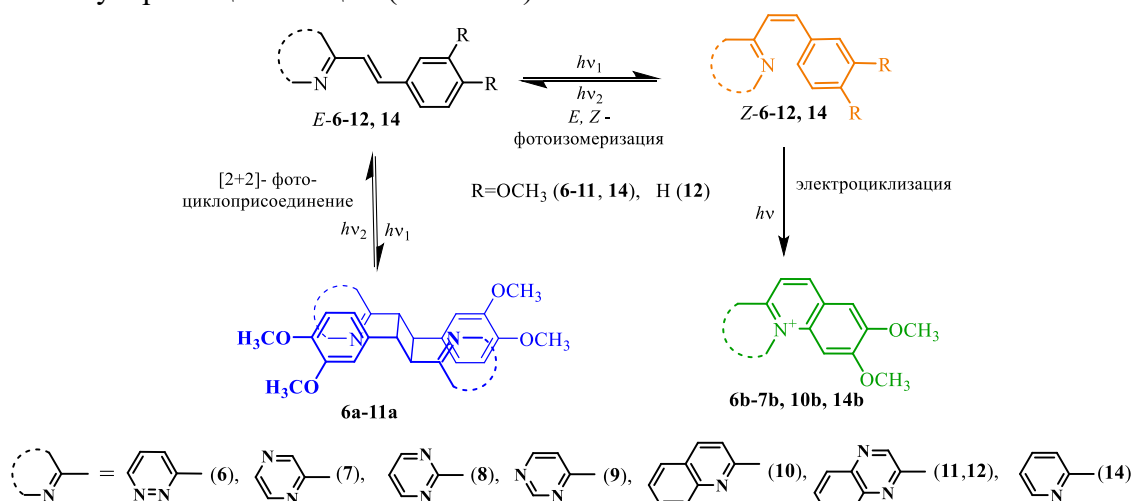


Схема 10 Фотохимические трансформации стирилгетероциклов.

В данной работе были изучены фототрансформации синтезированных стирилгетероциклов и возможность направлять фотореакцию по заданному, приоритетному, регио- и стереоселективному пути. С этой целью было изучено влияние на протекание фотохимической трансформации следующих факторов: а) структура стирилгетероцикла, б) растворитель, в) концентрация стирилгетероцикла в облучаемом растворе и г) источник облучения.

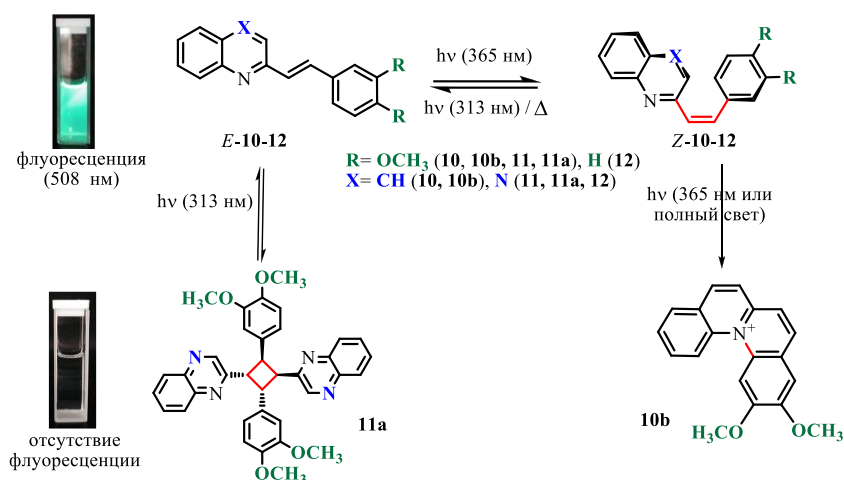
### 2.1 Фотохимические трансформации производных 2-стирилхинолина и 2-стирилхиноксалина.

На примере 2-(3,4-диметоксистирил)хинолина **10** и его структурных аналогов – 2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалина **11** и 2-стирилхиноксалина **12** – было проанализировано влияние структуры стирилгетероцикла на его фотохимическое поведение. На схеме 11 перечислены исследованные фотохимические процессы, а в таблице 2 представлены оптические характеристики соединений **11** и **12**, а также даны характеристики фотохимических процессов.

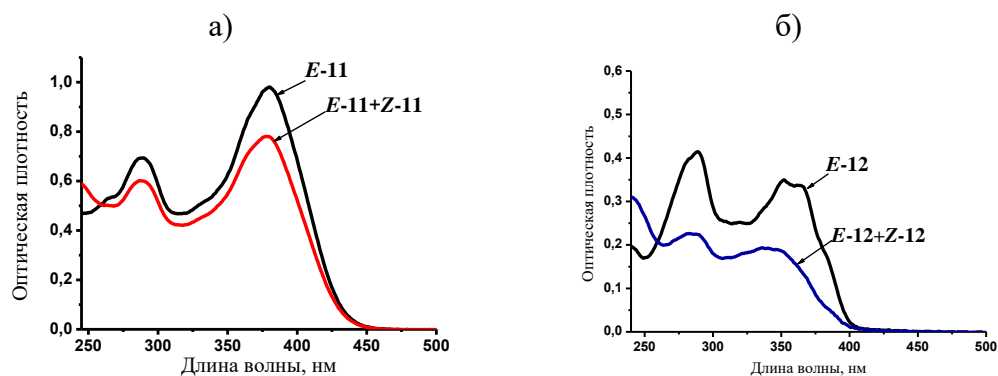
Исследованные соединения **10-12** демонстрируют достаточно интенсивную флуоресценцию, а также высокие квантовые выходы *E-Z*-изомеризации. При облучении **11** и **12** светом с длиной волны 365 нм наблюдается снижение интенсивности поглощения и небольшой гипсохромный сдвиг максимума длинноволновой полосы поглощения (ДПП), что свидетельствует об образовании фотостационарных смесей *E*- и *Z*-изомеров субстратов (рис. 2а,б). В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах фотостационарных смесей определяются два набора сигналов протонов, относящихся к *E*-изомеру и *Z*-изомеру (рис. 2в).

**Таблица 2** - Оптические и фотохимические характеристики соединений **11** и **12**, CH<sub>3</sub>CN, 20°C

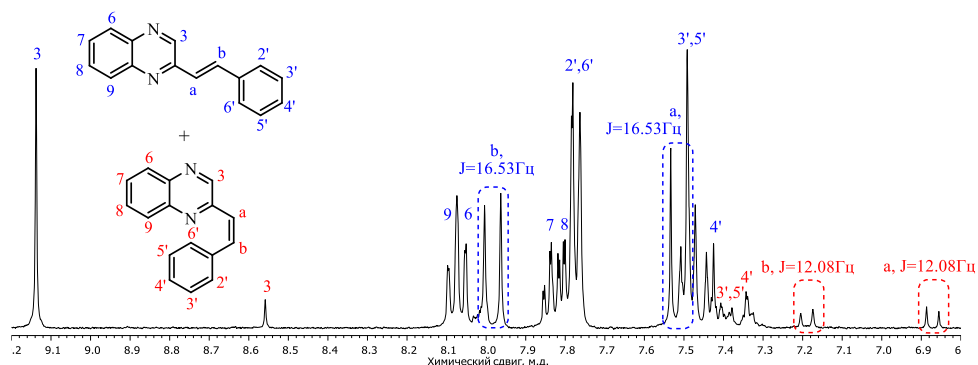
Соединение	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$	$\lambda_{\text{max}}^{\text{fl}}$ ( $\Phi$ ), $\lambda_{\text{ex}}=365\text{nm}$	$\Phi_{(E-Z)} / \Phi_{(Z-E)}$	$\Phi_{\text{стирил-циклобутан}} / \Phi_{\text{циклобутан-стирил}}$
<b>11</b>	380	508 (0.5)	0.1/0.45	0.03/0.013
<b>12</b>	365	423 (0.3)	0.26/0.33	-



**Схема 11** Схема зависимости фотохимического пути превращения от структуры 2-стирилгетероцикла



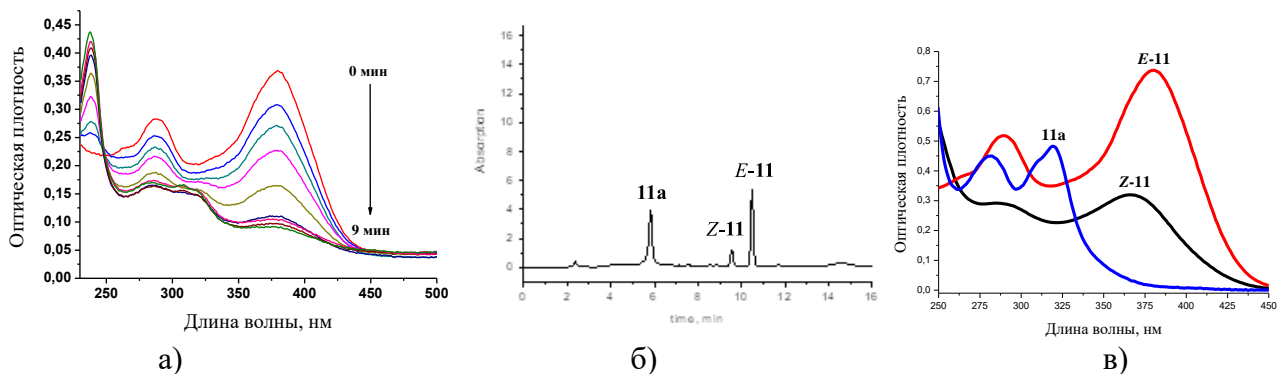
в)



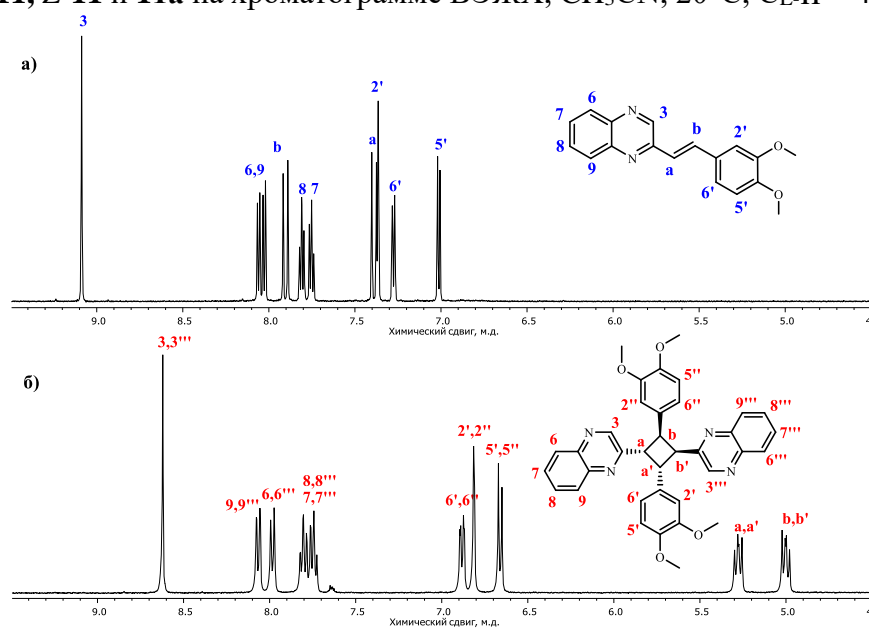
**Рисунок 2** - а) Спектральные изменения при фотолизе **11** в ацетонитриле ртутной лампой с длиной волны  $\lambda = 365 \text{ nm}$ ,  $C_{E-11} = 4 \times 10^{-5} \text{ M}$ ; б) Спектральные изменения при фотолизе **12** в ацетонитриле ртутной лампой с длиной волны  $\lambda = 365 \text{ nm}$ ,  $C_{E-12} = 2 \times 10^{-5} \text{ M}$ ; в) Ароматическая часть <sup>1</sup>H ЯМР спектра облученного раствора **12**, CD<sub>3</sub>CN, 600 МГц.

Более длительный фотолиз фильтрованным (365 nm) светом или полным светом ртутной лампы не приводит ни к каким дальнейшим изменениям в случае 2-стирилхиноксалина **12**, в отличие от его диметоксизамещенного аналога **11**, в спектре поглощения которого наблюдались

более выраженные и сложные изменения – существенное уменьшение интенсивности ДПП в спектральной области 360–400 нм, свидетельствующее о разрушении сопряженной хромофорной системы, и появление новой полосы поглощения около 320 нм, характерной для поглощения несопряженных ароматических и гетероароматических фрагментов (рис. 3а). В полученной на ВЭЖХ хроматограмме присутствуют пики *E*- и *Z*-изомеров соединения **11**, а также пик нового продукта **11а**, который на основе различных физико-химических методов был идентифицирован как производное циклобутана (рис. 3, 4).



**Рисунок 3** – а) Спектральные изменения при фотолизе *E*-**11** в ацетонитриле при облучении светом 365 нм в течение 9 мин.,  $C_{E-11} = 2 \times 10^{-5}$  М; б) хроматограмма ВЭЖХ смеси, полученной при фотолизе раствора **11** в  $\text{CH}_3\text{CN}$  светом 365 нм, элюент  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  60:40; в) спектры поглощения *E*-**11**, *Z*-**11** и **11а** на хроматограмме ВЭЖХ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 20°C,  $C_{E-11} = 4 \times 10^{-5}$  М.



**Рисунок 4** -  $^1\text{H}$  ЯМР *E*-**11** (а) и циклобутана **11а** (б),  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 600 МГц.

Совершенно иной путь фототрансформации наблюдается в случае 2-(3,4-диметоксистирил)хинолина **10**. Длительное облучение **10** приводит к региоселективному образованию продукта **10b** в результате протекания внутримолекулярной фотоциклизации через образование новой связи С–N (схема 11). Протекание реакции [2+2]- фотоциклоприсоединения для данного соединения не обнаружено.

Таким образом, показано, что 2-стирилхиноксалин **12** при облучении светом способен участвовать только в реакции *E*-*Z*-фотоизомеризации. Фотолиз 2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалина **11** приводит к образованию производного циклобутана **11а**. При облучении же 2-(3,4-диметоксистирил)хинолина **10** протекает внутримолекулярная циклизация с образованием поликонденсированного соединения **10b** (Схема 11).

## 2.2 Фотохимические трансформации стирловых производных диазинов 6-9 и их структурного аналога 2-стирилпиридина 14.

Мы предположили, что 3,4-диметоксистирилдиазины, имея схожее строение с 2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалином **11**, также способны вступать при облучении в реакцию фотодимеризации с образованием производных циклобутана. Представлялось интересным также изучить влияние растворителя на данный фотопроецесс.

В таблице 3 представлены оптические и фотохимические характеристики 2-стирилдиазин **6-9** и 2-стирилпиридина **14**. Максимум ДПП **14** гипсохромно сдвинут по отношению к максимумам ДПП производных **6-9** (табл. 3), что согласуется с более акцепторным характером гетероциклических ядер, содержащих два атома азота.

**Таблица 3** - Оптические и фотохимические характеристики соединений **6-9**, **14** и **6а-9а**.

Соединение	$\lambda_{\text{abs}}$		$\Phi_{E-Z} / \Phi_{Z-E}$		$\lambda_{\text{fl}}$	$\Phi_{\text{fl}}$	$\lambda_{\text{fl}}$	$\Phi_{\text{fl}}$	$\Phi_{\text{циклобутан-(Z+E)}}$		Выход <b>6а-9а</b> , %
	MeCN	H <sub>2</sub> O	MeCN	H <sub>2</sub> O	MeCN	H <sub>2</sub> O	MeCN	H <sub>2</sub> O	MeCN	H <sub>2</sub> O	
<b>6</b>	330	332	0.07/ 0.16	0.0054 / 0.258	-	0	-	0	-	-	-
<b>7</b>	350	348	0.45/ 0.41	- / -	468	0.18	-	0	-	-	-
<b>8</b>	334	333	0.83/ 0.08	0.43/0.45	430	0.004	-	0	-	-	-
<b>9</b>	346	346	0.29/ 0.41	0.36/0.54	455	0.012	505	0.021	-	-	-
<b>14</b>	332	330	0.60/ 0.40	0.54/0.28	410	0.018	461	0.014	-	-	-
<b>6а</b>	276	282	-	-	468	0	465	0	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	57
<b>7а</b>	274	274	-	-	464	0.005	470	0	<sup>a</sup>	0.0017	50
<b>8а</b>	282	282	-	-	469	0.01	473	0.005	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	40
<b>9а</b>	282	280	-	-	330	0.02	460	0.006	0.0068	0.0417	35

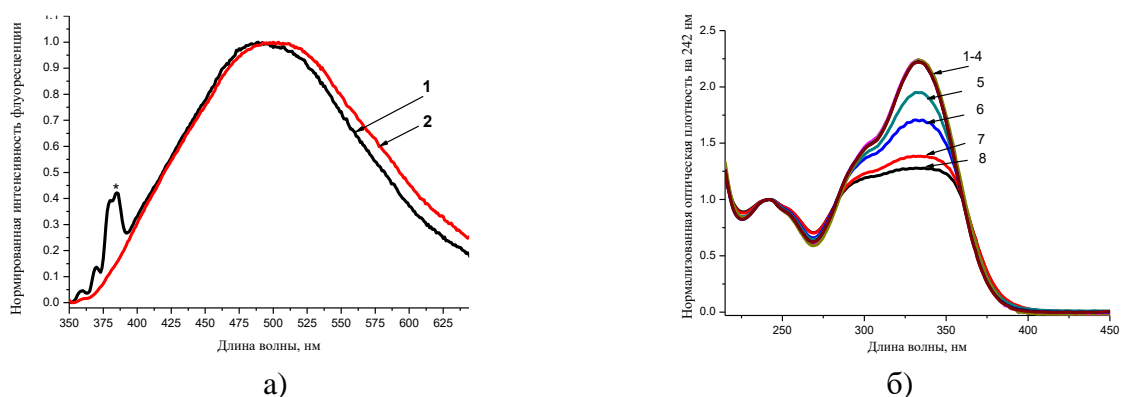
<sup>a</sup> Квантовый выход определить не удалось

При облучении светом стиридиазины вступают в реакцию *E-Z*-изомеризации, конкурентным процессом которой является флуоресценция, когда молекулы из возбужденного состояния возвращаются на один из низких колебательных уровней основного состояния, отдав избыточную энергию в форме света. Более эффективно фотоизомеризация **6-9**, **14** протекает в ацетонитриле по сравнению с водными растворами. Квантовые выходы флуоресценции при этом в ацетонитриле наибольшие для соединений **7**, **9** и **14**. В водном растворе соединения **6-8** не флуоресцируют. Это указывает на то, что эффективная стабилизация полярного возбужденного состояния в соединениях **6-8** увеличивает вероятность фотохимического превращения по сравнению с излучением.

Для протекания межмолекулярной реакция фотоциклоприсоединения, две молекулы субстрата должны быть сближены друг с другом и образовывать в возбужденном состоянии эксимер/эксиплекс. Природа короткоживущих эксимеров/эксиплексов, которые служат активными промежуточными продуктами в процессе циклоприсоединения, контролирует эффективность, регио- и стереоселективность реакций фотоциклоприсоединения.

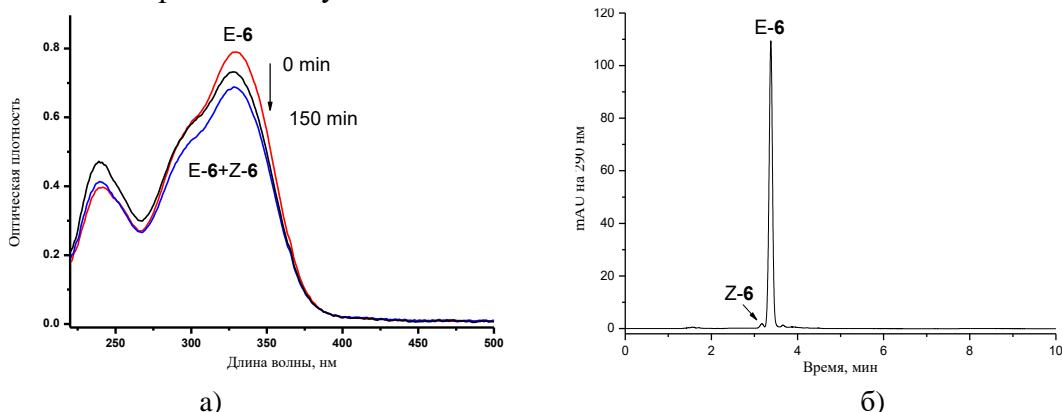
Чтобы обнаружить образование эксимеров, водный раствор *E-6* был тщательно проанализирован. Как можно заметить из рисунка 5а, смещение полосы флуоресценции в коротковолновую область на 15 нм, наблюдаемое при увеличении концентрации стирилпиридазина, может свидетельствовать об образовании эксимеров. В спектрах поглощения, измеренных при разных концентрациях **6** в кюветах с оптическим путем от 1 см до 0.01 мм и нормированных на длине волны 242 нм, также наблюдались изменения (рис. 5б). При увеличении концентрации субстрата (от  $8 \times 10^{-3}$  М к  $8 \times 10^{-2}$  М) спектры уширяются, в них

изменяется соотношение интенсивностей полос поглощения, что может свидетельствовать об образовании димеров в концентрированных растворах стирилпиридазина **6**.

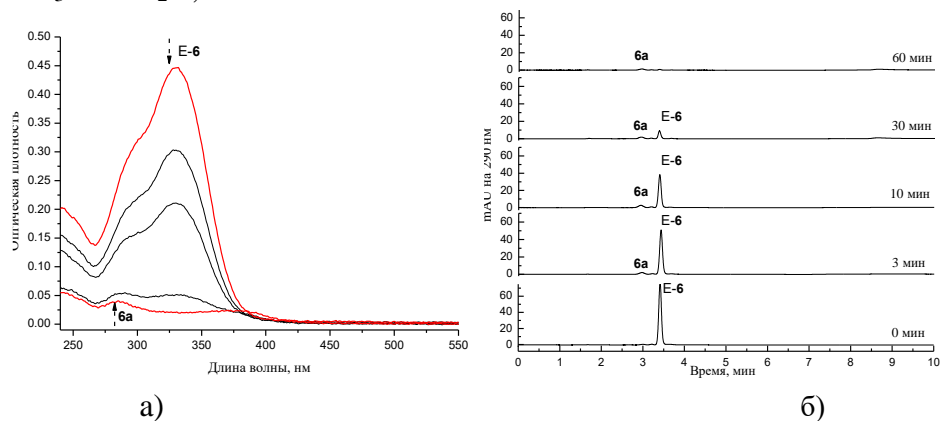


**Рисунок 5** – а) Нормированные спектры флуоресценции *E-6*, H<sub>2</sub>O, 20°C, (1)  $C_6 = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ; (2)  $C_6 = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ; б) нормированные спектры поглощения *E-6*, H<sub>2</sub>O, 20°C,  $C_6 = 8 \times 10^{-5} \text{ M}$  (1),  $8 \times 10^{-4} \text{ M}$  (2),  $1 \times 10^{-2} \text{ M}$  (3),  $2 \times 10^{-2}$  (4),  $4 \times 10^{-2} \text{ M}$  (5),  $6 \times 10^{-2} \text{ M}$  (6),  $7 \times 10^{-2} \text{ M}$  (7),  $8 \times 10^{-2} \text{ M}$  (8). Романовское рассеяние растворителя (\*).

Таким образом, из проведенных исследований можно предположить, что реакцию фотоциклоприсоединение следует ожидать при фотолизе водных растворов субстратов с концентрацией порядка  $7 \times 10^{-2} \text{ M}$ , при которой наблюдается образование димеров в основном состоянии и эксимеров – в возбужденном.



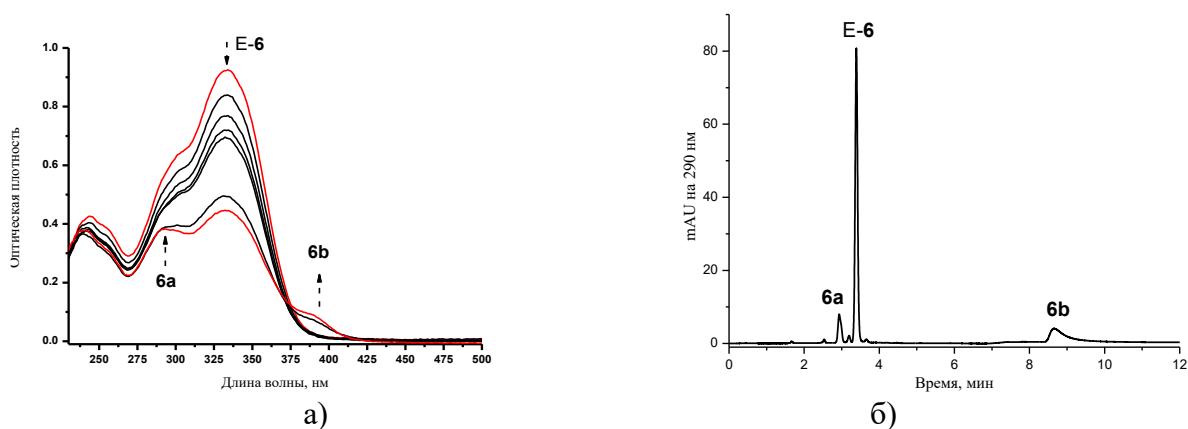
**Рисунок 6** - а) Спектральные изменения при фотолизе *E-6* в ацетонитриле при облучении светом с длиной волны 365 нм в течение 150 мин,  $C_6 = 3 \times 10^{-2} \text{ M}$ ; б) ВЭЖХ-хроматограмма раствора *E-6* после облучения светом с длиной волны 365 нм, показывающая образование изомера *Z-6*; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O, 65 : 35.



**Рисунок 7** - а) Спектральные изменения при фотолизе *E-6* в H<sub>2</sub>O при облучении светом 365 нм в течение 60 мин,  $C_6 = 2 \times 10^{-2} \text{ M}$ ; б) хроматограмма ВЭЖХ раствора *E-6* после облучения светом 365 нм, показывающая образование циклобутана **6a**; CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O, 65 : 35.

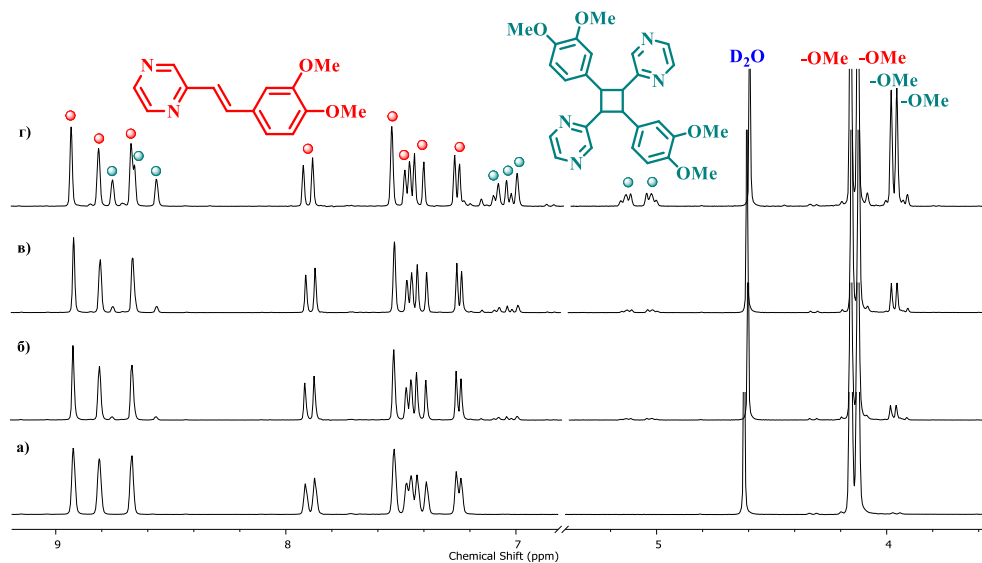
Предположение было подтверждено экспериментально. При облучении фильтрованным светом с длиной волны  $\lambda = 365$  нм ацетонитрильных растворов *E-6-9,14*, с концентрацией даже  $C = 6 \times 10^{-2}$  М, реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения не происходит (рис. 6). Напротив, в воде наблюдается фотодимеризация, приводящая к образованию производных циклобутана **6a-9a** (рис. 7, схема 11). Исследование методом ВЭЖХ влияния концентрации облучаемых светом с длиной волны  $\lambda > 330$  нм водных растворов субстратов *E-6-9* и *E-14* ( $2 \times 10^{-5}$ ,  $2 \times 10^{-4}$ ,  $2 \times 10^{-3}$ ,  $2 \times 10^{-2}$ ) на их фототрансформации показывает, что при увеличении концентрации стирилгетероциклов более эффективно протекает фотоциклоприсоединение.

При фотолитзе стирилпиридазина **6** в смеси растворителей  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$  в соотношении 1:1 протекает одновременно 2 фотопроцесса – фотодимеризация и внутримолекулярная циклизация, в результате чего образуется смесь двух продуктов - циклобутана **6a** и гетероароматического катиона **6b** (схема 11, рис. 8). Данные ВЭЖХ показали, что преимущественно образовался **6b**, соотношение **6a** : **6b** = 1 : 2.5.



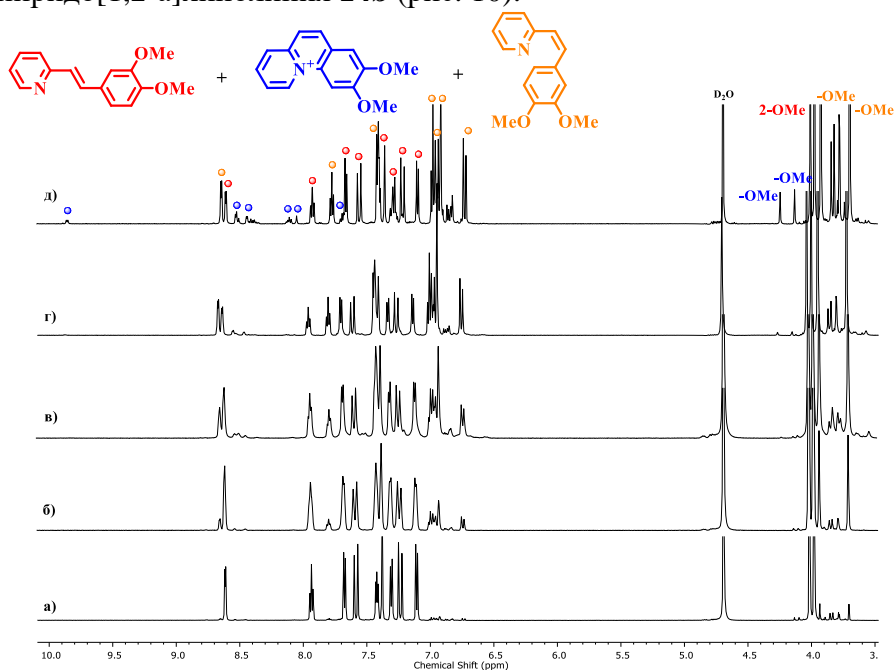
**Рисунок 8** - а) Спектральные изменения при фотолитзе *E-6* в  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1$  при облучении светом 365 нм в течение 250 мин,  $C_6 = 3 \times 10^{-2}$  М; б) ВЭЖХ-хроматограмма раствора *E-6* после облучения светом 365 нм, показывающая образование смеси исходного *E-6* с электроциклом **6b** и циклобутаном **6a**;  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ , 65 : 35.

При фотолитзе в аналогичных условиях стирилпиридазина **7** при этом наблюдался лишь 1 тип фототрансформации и образование единственного фотопродукта – производного циклобутана (рис.9).



**Рисунок 9** - Изменения в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) при фотолитзе *E-7* в смеси растворителей  $\text{CD}_3\text{CN} : \text{D}_2\text{O}$  в соотношении 1 : 1 в течение: (а) 0 мин; (б) 5 мин; (в) 10 мин; (г) 40 мин. Облучение светом с длиной волны  $\lambda > 330$  нм,  $C_7 = 8 \times 10^{-2}$  М.

Облучение в аналогичных условиях 2-стирилпиридина **14**, структурного аналога 2-стирилпиразина **7**, приводит к протеканию единственного процесса – фотоциклизации с образованием пиридо[1,2-а]хинолиния **14b** (рис. 10).

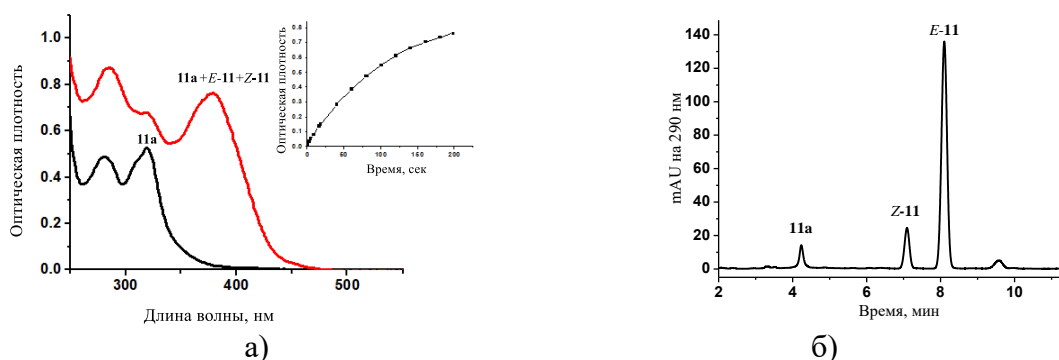


**Рисунок 10** - Изменения в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) при фотолизе *E*-**14** в смеси растворителей  $\text{CD}_3\text{CN} : \text{D}_2\text{O}$  в соотношении 35 : 65 в течение: (а) 0 мин; (б) 5 мин; (в) 20 мин; (г) 50 мин; (д) 150 мин. Облучение светом с длиной волны  $\lambda > 330$  нм,  $C_{14} = 8 \times 10^{-2}$  М.

Анализ выходов продуктов в реакции образования циклобутанов, представленный в табл. 3, показывает, что в случае 4-стирилпиримидина *E*-**9**, для которого наблюдался значительно более низкий выход **9a**, в водном растворе процессу фотодимеризации высокую конкуренцию составляет процесс флуоресценции.

### 2.2.1 Обратимость реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения

Для всех полученных производных циклобутана **6a-9a** и **11a** была проверена и изучена обратимость фотоциклоприсоединения.



**Рисунок 11** – а) Спектры поглощения **11a** и фотостационарной смеси (**11a** + *E*-**11** + *Z*-**11**), образовавшейся после фотолиза **11a** в течение 200 мин (на вставке показаны спектральные изменения на длине волны 290 нм при фотолизе **11a**).  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\lambda = 313$  нм,  $C_{11a} = 4 \times 10^{-5}$  М; б) ВЭЖХ хроматограмма раствора, образованного в результате фотолиза **11a**.  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\lambda = 313$  нм, элюент  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ , 60 : 40.

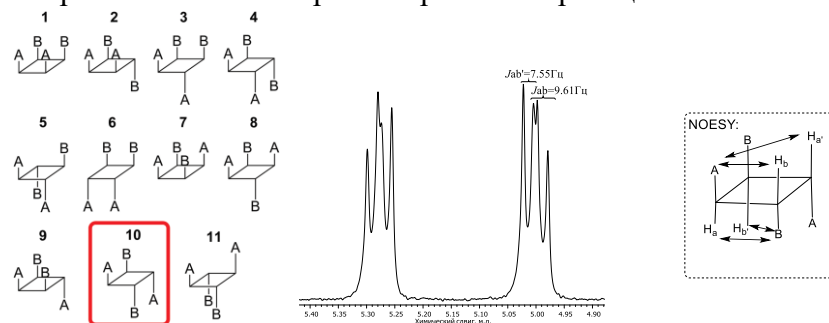
Растворы производных циклобутана **6a-9a**, **11a** облучали светом с длиной волны 313 нм в течение определенного промежутка времени. За протеканием реакции следили спектрофотометрически и с помощью ВЭЖХ (рис. 11). Проведенные исследования показали,



что фотолиз циклобутановых производных во всех случаях приводит к первоначальному стирловому производному гетероцикла. В ряде случаев были определены значения квантовых выходов обратной реакции фотоциклоприсоединения (табл. 2 и 3).

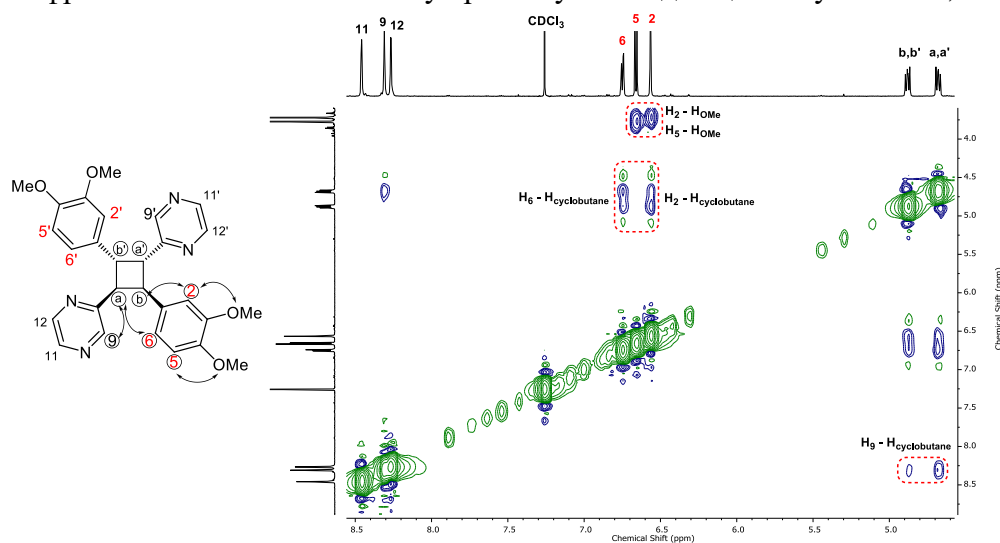
### 2.2.2 Стереоселективность реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения

Как и в случае 2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалина **11**, реакция [2+2]- фотоциклоприсоединения диазиновых производных **6-9** протекала с получением единственного из одиннадцати возможных изомеров циклобутана (рис. 12), что говорит о высокой регио- и стереоселективности рассматриваемой реакции.



**Рисунок 12** - Возможные изомеры циклобутана (слева) и спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (алифатическая часть) циклобутана **11a** со взаимодействием ядер, наблюдаемым в спектре NOESY (справа).  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 600 МГц.

Взаимное расположение заместителей в структуре циклобутана может быть идентифицировано с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии NOESY, в которой кросс-пики в 2D-спектрах зависят от расстояния между соответствующими ядрами. Например, сигналы протонов циклобутанового фрагмента образующегося фотоаддукта проявляются в виде симметричной спиновой системы  $\text{AA}'\text{BB}'$  с вицинальными константами взаимодействия  $^3\text{J}_{\text{ab}} = ^3\text{J}_{\text{a'b}'} = 9.9$  и  $^3\text{J}_{\text{ab}'} = ^3\text{J}_{\text{a'b}} = 7.3$  Гц (рис. 13). Это также указывает на трансoidalную геометрию протонов  $\text{H}_a$  и  $\text{H}_b$  в **7a**. Кроме того, взаимодействия ароматических протонов  $\text{H}-6$  и  $\text{H}-2$  с протонами циклобутана, означающие их близкое друг к другу расположение с одной и той же стороны циклобутанового кольца, также свидетельствуют о предложенной структуре изомера циклобутана **7a** (рис. 13). Аналогичная структура с расположением гетероциклических и фенильных фрагментов «голова к хвосту» реализуется и для циклобутанов **6a**, **8a-9a** и **11a**.



**Рисунок 13** – Фрагмент NOESY спектра **7a**,  $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц.



Таким образом, мы проиллюстрировали новый подход в синтетической органической фотохимии для управления направлением фототрансформаций, ведущих к получению необходимого фотопродукта. Дипольные молекулы, содержащие два атома азота в гетероциклическом ядре и донорные заместители в фенильном фрагменте стирилового заместителя, способны к организации в димеры с благоприятным расположением стироловых молекул для протекания фотоиндуцированной реакции циклоприсоединения. В результате образуется единственный изомер циклобутана, в котором молекулы стирилгетероцикла расположены как «голова-к-хвосту».

Следует отметить, что проведенные исследования по получению циклобутановых производных важны, поскольку в последнее время особое внимание уделяется таким производным, которые представляют собой весьма важные синтетические продукты, обеспечивающие одностадийный переход от простых молекул к более сложным, и играющие важную роль в синтезе природных продуктов и других сложных структур.

### 2.2.3 Региоселективное [2+2]-фотоциклоприсоединение в кристалле

Известно, что проведение фотореакции в твердом состоянии по сравнению с облучением растворов является более экологичным и зачастую более эффективным. Фотоциклоприсоединение в твердом теле возможно, если расстояние  $d$  между  $C=C$  связями двух реагирующих молекул не превышает  $4.2 \text{ \AA}$ ; а расположение этих фрагментов копланарное и параллельное.

В данной работе мы провели исследование структур серии стирилдiazинов **7-9** и **11** с целью изучения кристаллической упаковки данных субстратов и возможности проведения для этих соединений реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения (рис. 14).

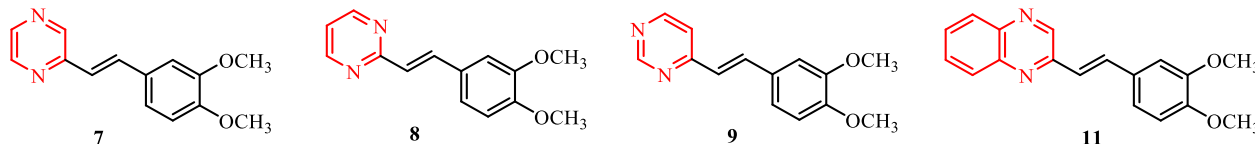
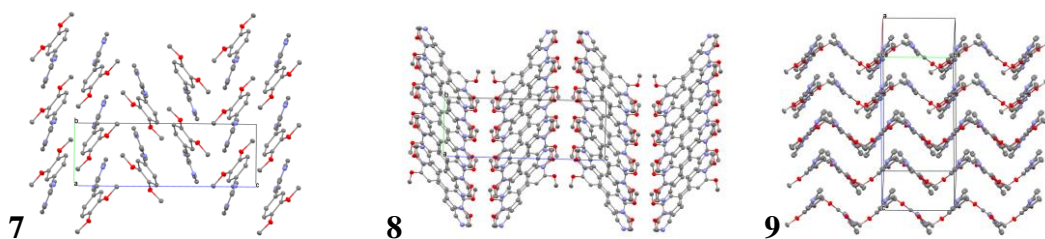


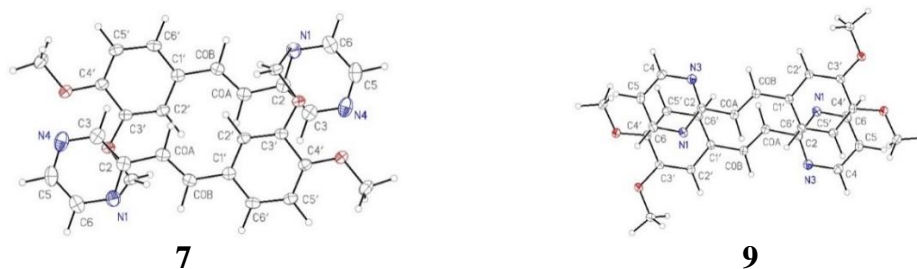
Рисунок 14 – Структуры исследованных стирилдiazинов.

Поскольку в молекулах **7-9**, **11** отсутствуют заместители, способные к специфическим межмолекулярным взаимодействиям, кристаллическая упаковка образована за счет слабых ненаправленных ван-дер-ваальсовых и водородных взаимодействий. Во всех случаях основными типами контактов являются  $H \cdots C$ ,  $H \cdots N$ ,  $H \cdots O$  и  $H \cdots H$ .

Характер взаимного расположения молекул изомеров **7-9** в кристаллах существенно различается. Так, основным мотивом кристаллической упаковки **9** являются геометрические слои с зигзагоподобным расположением молекул внутри слоя (рис. 15,16). При этом в кристалле **9** можно выделить centrosymmetric димеры с  $\pi$ -стекинг-взаимодействием; однако молекулы в этих димерах значительно смещены друг относительно друга (рис. 16) и укороченное расстояние наблюдается только между атомами  $C2'$  и  $C3'$  диметоксифенильного цикла и атомами  $C0A$  ( $3.458(2) \text{ \AA}$ ) олефинового и  $C3$  пиразинового ( $3.347(2) \text{ \AA}$ ) фрагментов, соответственно. Дополнительно в димерах можно выделить только слабые  $H \cdots \pi$  контакты с расстояниями  $H \cdots \pi$  от  $2.875 \text{ \AA}$  (при длине связи  $C-H$   $1.089 \text{ \AA}$ ). Таким образом, несмотря на образование требуемой centrosymmetric структуры, геометрическое расположение олефиновых фрагментов соседних молекул исключает возможность фотодимеризации в структуре **9** в твердом состоянии.



**Рисунок 15** - Фрагменты кристаллических упаковок в кристаллах **7-9**, вид вдоль кристаллографической оси *a* (**7** и **9**) и кристаллографического направления  $[4\ 0\ 1]$  (**8**). Атомы водорода не показаны.



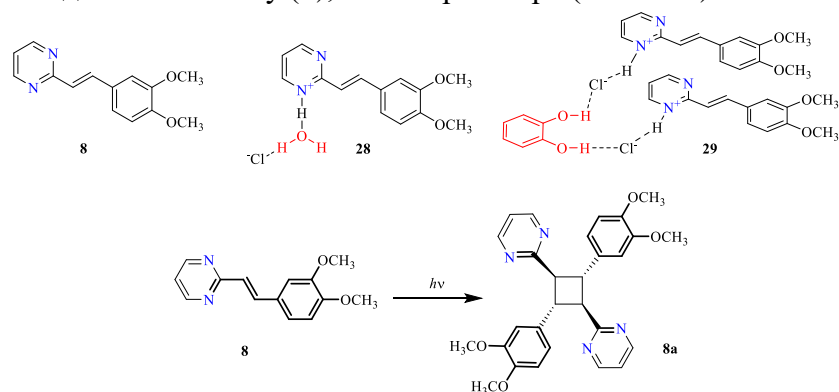
**Рисунок 16** - Димеры молекул **7** и **9** в кристалле, проекция на среднеквадратичную плоскость нижней молекулы.

Анализ геометрических параметров, результатов квантовохимических расчетов (PBE0/6-31G(d,p)) и эффективности кристаллических упаковок позволили сделать вывод о том, что реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения в твердом состоянии возможна только для пиримидинового производного **8**, исходя из наличия в кристалле centrosymmetric dimers с расстоянием между атомами олефиновых фрагментов порядка 3.9 Å.

Наши исследования, показали, что реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения в твердом состоянии для *E*-**8** протекает с образованием лишь одного изомера циклобутана. Так, после облучения твердого *E*-**8** в течение 8 ч выход образующегося циклобутана составил 90%. Его строение было установлено методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии.

Был предпринят поиск других твердых форм (солей, сокристаллов, полиморфов стирилпиримидина **8**) HDmsPy<sup>+</sup> и/или DmsPy для получения других изомеров 1,2,3,4-тетразамещенного циклобутана.

Были получены две соли 2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина, (HDmsPy)Cl·H<sub>2</sub>O (**28**) и (HDmsPy)Cl·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub> (**29**), изучена их фототрансформация при облучении ультрафиолетом и проведено сравнение продуктов твердофазной фотореакции как в солях и в исходном кристаллическом соединении DmsPy (**8**), так и в растворе (схема 12).

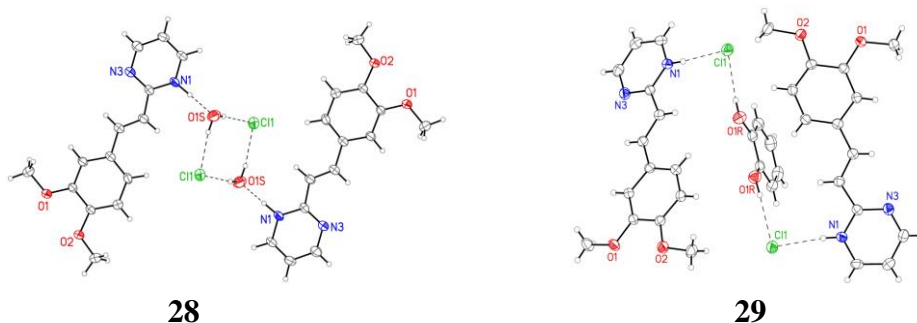


**Схема 12** - Объекты **8**, **28-29** и процесс [2+2]-фотоциклоприсоединения, исследованный в данной работе.

Обе структуры **28** и **29** (рис. 17), как и соединение **8**, кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах (P21/c и C2/c, соответственно) и пространственное строение

катионов в целом схоже с исходной нейтральной молекулой: среднее отклонение неводородных атомов катиона в структурах **28** и **29** от соответствующих атомов в структуре **8** составляет 0.34 и 0.22 Å.

Ассоциаты, образованные за счет водородных связей в структурах **28** и **29**, показаны на рисунке 17. В обоих случаях катион выступает донором одной водородной связи, хлорид-анион – акцептором двух, а третья молекула (вода или пирокатехин) является мостиком, связывающим за счет водородных связей (трех и двух, соответственно) два катиона и два аниона в дискретные ансамбли.



**Рисунок 17** - Водородно-связанные ассоциаты в структурах **28** (минорная компонента разупорядочения не показана) и **29**. Водородные связи показаны пунктиром.

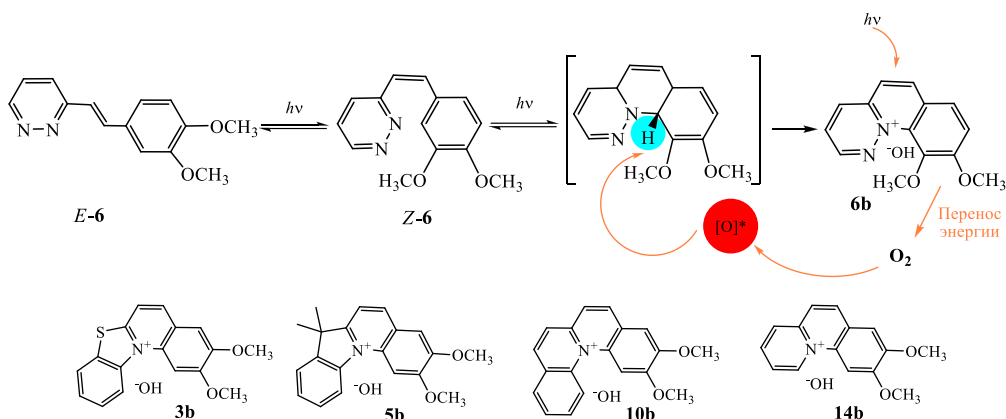
В структуре **28** упаковка молекул не предполагает возможность твердофазных реакций, а при облучении кристаллов **29** ультрафиолетовым светом они полностью разрушаются, как и в случае **8**. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ свидетельствуют об эффективном протекании в кристалле стирилпиримидина **29** лишь одного фотопроцесса, а именно фотодимеризации с образованием **8a**. Степень конверсии для соединения **8a** составила 36%.

Таким образом, стирилпиримидины в твердом виде не претерпевают внутримолекулярную реакцию фотоизомеризации, а только [2+2]-фотоциклизацию. При этом образование в твердом теле димеров типа «голова-к-хвосту» способствует протеканию регио- и стереоселективного процесса фотоциклоприсоединения с получением только одного изомера циклобутана, как и в растворе.

### 3. Изучение механизма реакции внутримолекулярной фотоциклизации *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов

При облучении высокоразбавленных растворов *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов наблюдается фотоиндуцированный процесс внутримолекулярной фотоциклизации с образованием поликонденсированных гетероциклических катионов. Мы изучили возможный механизм региоспецифической C–N фотоциклизации полученных гетарилфенилэтанов **3**, **5-6**, **10** и **14**, приводящей к образованию с хорошими выходами заряженных полициклических гетероароматических соединений в мягких условиях.

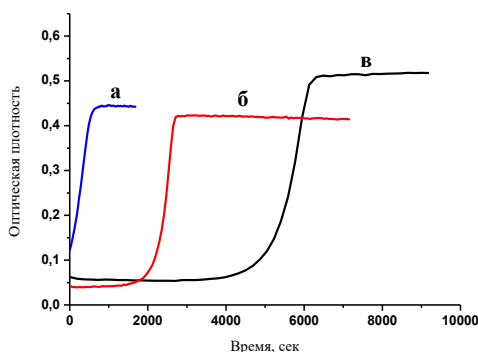
Изучаемая реакция (схема 13) включает ряд последовательных стадий: *E-Z*-фотоизомеризацию, электроциклизацию и окисление продукта внутримолекулярной циклизации. Мы проанализировали механизм окисления на последней стадии фотохимической реакции циклизации стирилпиридазина **6** (схема 13) в водном растворе, в котором фотохимический процесс протекает наиболее эффективно. Результаты исследования образования электроцикла **6b** были проверены и для случая образования фотохимических продуктов **3b**, **5b**, **10b** и **14b**.



**Схема 13** Фототрансформации стирилпиридазина **6** и строение электроциклических продуктов **3b**, **5b-6b**, **10b**, **14b**

Были измерены квантовые выходы фотопревращений *E-6*. Так, квантовый выход *E-Z*-изомеризации составил 0.0054, *Z-E*-изомеризации - 0.258, электроциклического продукта **6b** - 0.027.

Далее было определено влияние условий фотолиза на протекание фототрансформаций в водном растворе *E-6*. Облучение субстрата проводили светом ртутной лампы в следующих вариантах: а) нефильтрованным светом; б) светом с  $\lambda > 320$  нм и в) фильтрованным светом с  $\lambda = 365$  нм (рис. 18).



**Рисунок 18** – Поглощение фотостационарной смеси на длине волны 380 нм при облучении а) полным светом ртутной лампы; б) свет  $\lambda > 320$  нм (фильтр БС-7) и в) свет 365 нм,  $C_6 = 3 \times 10^{-5}$  М.

Контроль за протеканием реакции электроциклизации осуществлялся по оптической плотности на длине волны 380 нм, на которой поглощает только электроциклический продукт **6b**. Было выявлено, что реакция электроциклизации полностью завершилась во всех случаях, но время реакции варьировалось и составляло 15 минут, 53 минуты и 115 минут соответственно (рис. 18). Из рис. 18 также видно, что кинетические кривые (б) и (в) имеют протяженный начальный участок, где происходит постепенное накопление продукта с дальнейшим резким подъемом и выходом на плато. Это может указывать на то, что реакция является автокаталитической, и полученный продукт ускоряет ее протекание. На основании полученных результатов мы предполагаем, что электроциклический продукт, образующийся в ходе реакции, может быть генератором синглетного кислорода, который участвует в окислении электроциклического продукта и наработке конечного полициклического гетероароматического катиона.

Квантовый выход генерации синглетного кислорода для электроциклических продуктов измеряли с использованием ловушки KI. Полученные результаты показали, что генерация синглетного кислорода или других активных форм кислорода (АФК) характерна для всех

электроциклических продуктов, синтезированных из *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов (табл. 4). Хотя квантовые выходы генерации синглетного кислорода невысокие, образующихся АФК достаточно для проведения окисления.

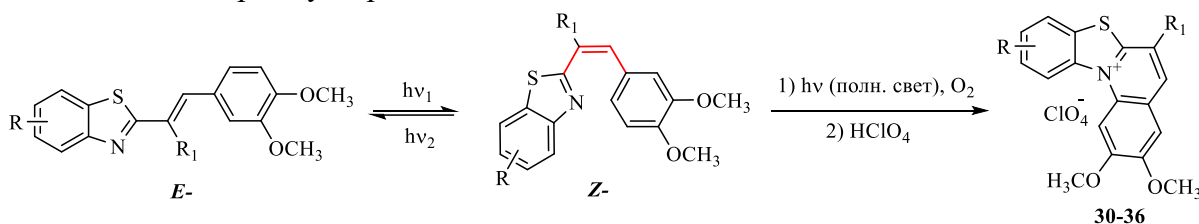
**Таблица 4** – Квантовые выходы генерации АФК соединениями **3b**, **5b**, **6b**, **10b** и **14b**, а также выходы **3b**, **5b**, **6b**, **10b** и **14b** в процессе фотоиндуцированной электроциклизации.

Соединение	<b>3b</b>	<b>5b</b>	<b>6b</b>	<b>10b</b>	<b>14b</b>
Квантовый выход образования синглетного кислорода, %	3.5	0.4	5.9	2.0	6.7
Выход целевого продукта, %	45	88	60	70	55

Таким образом, внутримолекулярная циклизация включает в себя следующие стадии: фотоизомеризацию *E*-**6** в *Z*-**6**, реакцию циклизации с образованием нестабильного циклического продукта, который подвергается отщеплению гидрид-иона кислородом с образованием полиароматического катионного продукта **6b** (схема 13). В рассматриваемой реакции полиароматический катионный продукт **6b** служит сенсбилизатором для образования АФК. В условиях фотовозбуждения, видимо, происходит перенос энергии с ароматического катиона **6b** на молекулу кислорода. Этот механизм отрыва гидрид-иона в ходе фотохимической электроциклической реакции *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов объясняет эффективное протекание окислительной циклизации субстратов не только в условиях облучения полным светом, но и в достаточно мягких условиях, без высокоэнергетического УФ-излучения.

### 3.1 Влияние структурных изменений в молекуле 2-стирилбензотиазола на реакцию фотоциклизации

На примере серии синтезированных в работе производных 2-стирилбензотиазола **15-21** и **24-27** было изучено влияние заместителей во фрагменте бензотиазола на фотохимическую реакцию электроциклизации (схема 14). Облучение проводилось в области максимального поглощения *E*-изомеров субстратов.



**Схема 14** Фотохимическая реакция стирилбензотиазолов

Измеренные оптические и фотохимические характеристики соединений **15-21** и **24-27** представлены в таблице 5. Как видно, в ацетонитриле производные 2-стирилбензотиазола демонстрируют достаточно эффективный процесс *E-Z*-фотоизомеризации. Для некоторых из производных 2-стирилбензотиазола наблюдалась интенсивная флуоресценция.

**Таблица 5** - Спектральные и фотохимические характеристики соединений **15-21** и **24-27** в ацетонитриле.

Соединение	<b>R</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	$\lambda_{\text{abs}}$	$\phi_{E-Z} / \phi_{Z-E}$	$\lambda_{\text{fl}}$	$\Phi_{\text{fl}}$
<b>15</b>	5-OCH <sub>3</sub>	H	363	0.52/0.35	450	0.012
<b>16</b>	5-Ph		369	0.55/0.30	462	0.015
<b>17</b>	5-CH <sub>3</sub>		360	0.44/0.43	458	0.008
<b>18</b>	5-NH <sub>2</sub>		378	0.09/0.19	481	0.770
<b>19</b>	6-NH <sub>2</sub>		344	0.26/0.22	575	0.052

<b>20</b>	5-NHCOCH <sub>3</sub>		369	0.52/0.46	452	0.015
<b>21</b>	6-NHCOCH <sub>3</sub>		368	0.56/0.43	458	0.012
<b>24</b>	H	OH	255	-	649	0.010
<b>25</b>		CN	386	0.76/0.21	474	0
<b>26</b>		Cl	359	0.29/0.25	456	0
<b>27</b>		OCOCH <sub>3</sub>	256	-	650	0.008

Более продолжительный фотолиз воздушно-насыщенных ацетонитрильных растворов соединений **15-21** и **24-27** нефльтрованным светом ртутной лампы высокого давления приводит к протеканию электроциклической трансформации. В ходе реакции были выделены в виде перхлоратов продукты **30-36** гетероароматических катионов путем перекристаллизации из метанола с добавлением расчетного количества HClO<sub>4</sub> (схема 14, табл. 6).

**Таблица 6 – Выходы электроциклических продуктов 30-36.**

R	R <sub>1</sub>	Исх. соед.	Электроциклические продукты	Выход <b>30-36</b> , %
5-OCH <sub>3</sub>	H	<b>15</b>	<b>30</b>	44
5-Ph		<b>16</b>	<b>31</b>	30
5-CH <sub>3</sub>		<b>17</b>	<b>32</b>	35
5-NH <sub>2</sub>		<b>18</b>	-	0
6-NH <sub>2</sub>		<b>19</b>	-	0
5-NHCOCH <sub>3</sub>		<b>20</b>	<b>33</b>	25
6-NHCOCH <sub>3</sub>		<b>21</b>	<b>34</b>	50
H	OH	<b>24</b>	-	0
	CN	<b>25</b>	<b>35</b>	20
	Cl	<b>26</b>	<b>36</b>	20
	OCOCH <sub>3</sub>	<b>27</b>	-	0

Как видно из табл. 6, наличие амино-групп в фенильном кольце бензотиазолиевого фрагмента, а также гидроксид- и ацетокси-заместителей при двойной связи препятствует протеканию внутримолекулярной реакции циклизации. Поскольку протекание электроциклической реакции зависит от многих факторов (протекание конкурентных фотопроцессов, устойчивость исходного стирилгетероцикла и продукта его фотоциклизации в условиях облучения, эффективность образования Z-изомера), то указать причину отсутствия данного процесса при фотолизе указанных соединений представляется затруднительным.

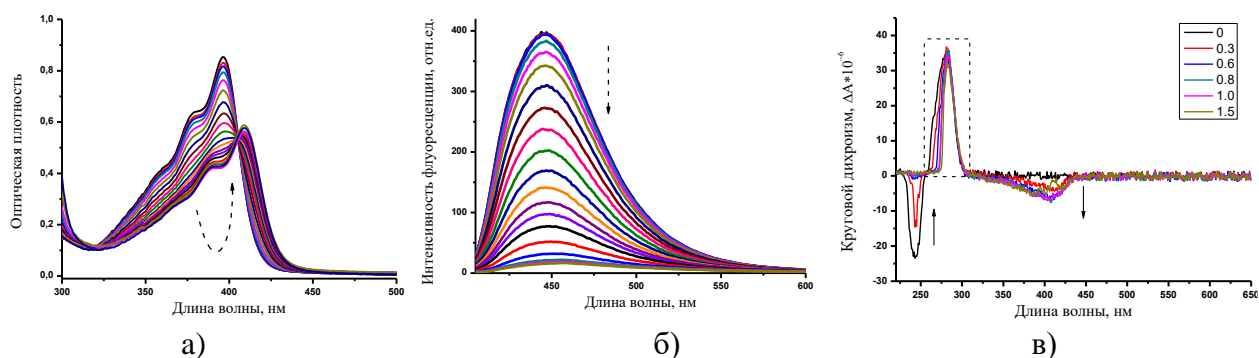
#### **4. Комплексообразование продуктов фотоциклизации 30-36 с ДНК**

Изучение взаимодействий нуклеиновых кислот с малыми молекулами является одним из приоритетных направлений биохимических исследований в последние годы, поскольку подобные процессы хорошо моделируют воздействие лекарственных препаратов.

Полициклические продукты внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола обладают характеристическими чертами, присущими ДНК-интеркаляторам, а именно, плоской гетероароматической системой и положительным зарядом.

Было изучено комплексообразование соединений **30-36** с ДНК тимуса теленка (тТ-ДНК) методами спектрофотометрического и спектрофлуориметрического титрования и с использованием спектроскопии кругового дихроизма (рис. 19).





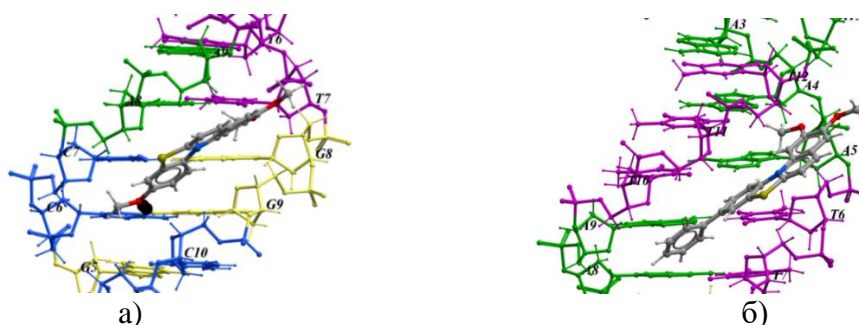
**Рисунок 19** - а) Спектрофотометрическое титрование с ДНК тимуса теленка **30** ( $C_{30}=4 \times 10^{-5}$  М); б) спектрофлуориметрическое титрование **30** ( $C_{30}=4 \times 10^{-5}$  М) с ДНК тимуса теленка ( $C_{\text{ДНК}}=0-5 \times 10^{-3}$  М),  $\lambda_{\text{ex}}=396$  нм.; в) КД-спектры смесей тт-ДНК ( $C_{\text{ДНК}}=1 \times 10^{-4}$  М, в парах оснований) с лигандом **30** при соотношении лиганд-ДНК=0, 0.3, 0.6, 0.8, 1.0, 1.5. Во всех случаях: фосфатный буфер (рН=7,0) с 2% v/v ДМСО,  $T=20$  °С.

На основе полученных результатов были рассчитаны состав (L) комплексов лиганд-ДНК, константы комплексообразования ( $K_b$ ) и количество пар оснований ДНК, занятых одной связанной молекулой лиганда (n) (табл. 7).

**Таблица 7** – Оптические характеристики производных бензотиазолохинолина **30-36**; изменение положения полос поглощения ( $\Delta\lambda_{\text{abs}}$ ) и флуоресценции ( $\Delta\lambda_{\text{fl}}$ ), интенсивность флуоресценции ( $I_0/I$ ) при связывании **30-36** с тт-ДНК, константа стабильности ( $\log K_b$ ) и соотношение лиганд-ДНК (L) в комплексе, количество пар оснований ДНК, занятых одной связанной молекулой лиганда (n).

	$\lambda_{\text{abs}}$	$\Delta\lambda_{\text{abs}}=\lambda-\lambda_0$ , нм	$\lambda_{\text{fl}}$	$\Delta\lambda_{\text{fl}}=\lambda-\lambda_0$ , нм	$\Phi_{\text{fl}}$	$I_0/I$	$\log K_b$	n	L
<b>30</b>	396	12	446	9	0.042	26	$5.52 \pm 0.05$	1	1:1
<b>31</b>	402	13	451	7	0.033	18	$5.1 \pm 0.1$ $9.8 \pm 0.2$	- -	1:1 2:1
<b>32</b>	398	13	445	10	0.020	18	$4.6 \pm 0.03$	1.066	1:1
<b>33</b>	400	13	450	4	0.020	19	$4.92 \pm 0.03$	1.17	1:1
<b>34</b>	413	19	474	3	0.031	33	$5.2 \pm 0.2$ $10.0 \pm 0.3$	- -	1:1 2:1
<b>35</b>	417	29	461	17	0.040	21	$4.34 \pm 0.03$	1	1:1
<b>36</b>	415	26	467	15	0.023	20	$4.22 \pm 0.04$	1.19	1:1

Для выяснения возможности комплексообразования и для уточнения геометрии расположения исследуемых лигандов **30-34** при интеркаляции с ДНК нами был также применен метод молекулярного докинга, позволяющий локализовать органическую молекулу в ДНК- мишени и оценить энергию связывания этой молекулы с белком (рис. 20).



**Рисунок 20** - Конформации соединений **30** (а), **31** (б) с наименьшей энергией связи, полученной в процедуре стыковки с использованием ICM-Pro 3.8.6.

Совокупность проведенных исследований позволила охарактеризовать процесс взаимодействия продуктов электроциклической реакции производных 2-стирилбензотиазола с ДНК, а также выявить соединения, наиболее прочно связывающиеся с нуклеиновой кислотой.

## 5. Противоопухолевая активность синтезированных соединений 30-34

Цитотоксическая активность пяти синтезированных производных бензотиазолохинолиния **30-34** была исследована с помощью колориметрического анализа MTS в отношении четырех линий опухолевых клеток человека - аденокарциномных альвеолярных базальных эпителиальных клеток (A549), клеток карциномы простаты линия (PC3), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) и рака груди (MCF7). В качестве положительного контроля мы использовали доксорубин - известный цитотоксический препарат, который используется в клинической практике (табл. 8).

**Таблица 8** - Цитотоксичность, мкМ (значение IC<sub>50</sub> - концентрация соединений, вызывающих 50% гибель клеток) соединений **30-34** против различных клеточных линий после 48 ч выдержки.

Соединение	IC <sub>50</sub> (мкМ)			
	A549	PC3	HepG2	MCF7
<b>30</b>	34±6	39±5	52±9	46±5
<b>31</b>	38±6	<b>12±1</b>	26±1	<b>12±2</b>
<b>32</b>	<b>22±3</b>	31±7	69±14	57±5
<b>33</b>	>100	>100	>100	>100
<b>34</b>	<b>21±3</b>	>100	>100	>100
<b>доксорубин</b>	0,33±0,03	2,2±0,6	0,16±0,13	0,73±0,13

Заместители в ядре бензотиазолиевого фрагмента оказывают существенное влияние на цитотоксичность. Так, соединение **33**, имеющее амидную группу в 5-ом положении фенильного ядра бензотиазола, не демонстрирует цитотоксичности, в то время как соединение **34**, в котором аналогичный заместитель находится в 6-ом положении, активен к клеткам A549. Недостатком исследованных соединений является их более низкая активность по сравнению с доксорубином. Очевидным достоинством является высокая селективность активных соединений по отношению к определенным видам раковых клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В представленной работе разработаны и оптимизированы методы синтеза *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов с различной комбинацией гетероатомов. Получен и охарактеризован новый ряд производных 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола с донорными и акцепторными заместителями как в гетероциклической части, так и при двойной C=C связи.

2. Выявлены условия (растворитель, структура и концентрация субстрата) для проведения реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения, ведущей к регио- и стереоселективному образованию гетарилзамещенных циклобутановых производных.

3. На примере 2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина, а также его аддукта с пирокатехином, показано, что в твердом состоянии основным фотоиндуцированным процессом является фотоциклоприсоединение с селективным образованием единственного изомера циклобутана.

4. Изучен механизм внутримолекулярной фотоциклизации *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов. Показано, что продукты внутримолекулярной фотохимической циклизации различных по структуре субстратов способны генерировать синглетный кислород при фотооблучении. Установлено, что синглетный кислород, генерируемый



поликонденсированными фотопродуктами, ускоряет протекание заключительной стадии реакции внутримолекулярной фотохимической циклизации.

5. Показано, что производные бензо[d]тиазоло[3,2-а]хинолиния, являющиеся продуктами фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола, являются интеркаляторами ДНК, образуя с последней прочные комплексы. Обнаружена селективная цитотоксичность ряда производных бензо[d]тиазоло[3,2-а]хинолиния к определенным видам раковых клеток.

#### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

##### **Статьи:**

1. **Saifutiarova A. E.**, Fedorov Y. V., Maurel F., Gulakova E. N., Karnoukhova V. A., Fedorova O. A. Highly regioselective and stereoselective photodimerization of azine-containing stilbenes in neat condition: An efficient synthesis of novel cyclobutanes with heterocyclic substituents // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2022. – P. 113804. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.113804
2. Карноухова В.А., **Сайфутярова А.Э.**, Федорова О.А., Вологжанина А.В. [2+2]-фотоциклоприсоединение (*E*)-2-(3,4-диметоксистирил)пиримидина и его солей в кристаллах // *Журнал структурной химии*. – 2022. – Т. 63. – №. 3. – С. 392-400. DOI: 10.26902/jsc\_id89298
3. **Saifutiarova Alina E.**, Fedorov Yuri V., Tsvetkov Vladimir B., Rustamova Dina A., Gulakova Elena N., Chmelyuk Nelly S., Abakumov Maxim A., Aliev Teimur M., Fedorova Olga A. Photochemical synthesis, intercalation with DNA and antitumor evaluation in vitro of benzo [d] thiazolo [3, 2-a] quinolin-10-ium derivatives // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 115. – P. 105267. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105267
4. **Saifutiarova A.E.**, Karnoukhova V.A., Gulakova E.N., Fedorova O.A., Fedyanin I.V. Molecular structures and crystal packings of styryldiazines // *Journal of Structural Chemistry*. – 2021. – Vol. 62. – №. 4. – P. 527-536. DOI: 10.1134/s002247662104003x
5. Fedorova O. A. **Saifutiarova A. E.**, Gulakova E. N., Guskova E. O., Aliyeu T. M., Shepel N. E., Fedorov Y. V. The regioselective [2 + 2] photocycloaddition reaction of 2-(3,4-dimethoxystyryl)quinoxaline in solution // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2019. – Vol. 18. – №. 9. – P. 2208-2215. DOI: 10.1039/c9pp00028c
6. **Сайфутярова А. Э.**, Лейчу Е. О., Гулакова Е. Н. Новые несимметричных бисстириловые производные азаетероциклов // *Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXIV*. – 2020. – С. 14-16.
7. **Сайфутярова А. Э.**, Рустамова Д. А., Гулакова Е. Н. Синтез гетероциклических производных 4-винилвератрола // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2019. – Т. 33. – №. 7 (217).
8. Гуськова Е. О., **Сайфутярова А. Э.**, Гулакова Е. Н. Синтез новых бис (стирилазаетероциклов) // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2019. – Т. 33. – №. 7. – С. 44-46.
9. **Сайфутярова А. Э.**, Гуськова Е. О., Гулакова Е. Н., Федорова О. А. Синтез фотохромных производных хиноксалина // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2018. – Т. 32. – №. 5 (201).

##### **Тезисы конференций:**

1. **А.Э. Сайфутярова**, Ю.В. Федоров, В.Б. Цветков, Е.Н. Гулакова, Н.С. Чмелюк, М.А. Абакумов, О.А. Федорова. Фотохимический синтез, интеркаляция ДНК и противоопухолевая активность производных бензо[d]тиазоло[3,2-а]хинолин-10-ия in vitro // VII Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела», Туапсе, Россия, 2021.

2. **Saifutiarova A.E.**, Fedorov Y.V., Tsvetkov V.B., Gulakova E.N., Chmelyuk N.S., Abakumov M.A., Fedorova O.A. Design, photochemical synthesis and molecular dynamic calculations of benzo[d]thiazolo[3,2-a]quinolin-10-ium derivatives as dna intercalators // the XII international conference on chemistry for young scientists, Saint-Petersburg, Russia, 6-10 September, 2021.
3. **Сайфутярова А.Э.**, Гуськова Е.О., Гулакова Е.Н., Алиев Т.М., Нелюбина Ю.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В. Фотохимические трансформации 2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалина // ИНЭОС OPEN CUP 2019, Москва, Россия, 16-19 декабря 2019.
4. **A. Saifutiarova**, E. Guskova, E. Gulakova, O. Fedorova, Y. Fedorov. Controlling the functions of biomolecules in solution using [2+2] photocycloaddition // International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019", Moscow, Russia, November 18-22, 2019.
5. **Saifutiarova A.E.**, Guskova E.O., Gulakova E.N., Fedorova O.A., Fedorov Y.V. The regioselective [2+2] photocycloaddition reaction of 2-(3,4-dimethoxystyryl)quinoxaline in solution // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, St. Petersburg, Russia, September 9-13, 2019.
6. **Saifutiarova A.E.**, Alieu T.M., Gulakova E.N., Vodopyanov S.S., Abakumov M.A., Fedorov Yu V., Fedorova O.A. New molecular photo-switches for managing the biomolecular functions // XVIII International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Ghent, Belgium, June 17-20, 2019.
7. **Сайфутярова А.Э.**, Лейчу Е.О., Гулакова Е.Н. Новые несимметричные бисстириловые производные азаетероциклов // XXXIV Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии, Москва, Россия, 2020.
8. **Сайфутярова А.Э.**, Рустамова Д.А., Гулакова Е.Н. Синтез гетероциклических производных 4-винилвератрола // XXXIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии, Москва, Россия, 2019
9. **Сайфутярова А.Э.**, Гуськова Е.О., Гулакова Е.Н., Федорова О.А. Синтез фотохромных производных хиноксалина // XXXII Международная конференция молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018», Москва, Россия, 21 ноября 2018.
10. **Сайфутярова А.Э.** Новые молекулярные фотопереклюватели для управления функциями биомолекул // IV междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, Новый Свет, Крым, Россия, 23-26 октября 2018
11. **Сайфутярова А.Э.**, Федорова О.А., Федоров Ю.В., Бердникова Д.В., Алиев Т.М., Гулакова Е.Н. Оригинальный подход к синтезу поликонденсированных гетероароматических катионов-интеркаляторов ДНК // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, Владикавказ, Россия, 10-14 сентября 2018.