На правах рукописи

СТАРИКОВ АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-АРИЛ-(3.2.2)ЦИКЛАЗИН-1,2-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Специальность 1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук Работа выполнена в лаборатории фталоцианинов и их аналогов обособленного подразделения Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН).

Научный руководитель:	Пушкарев Виктор Евгеньевич доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории фталоцианинов и их аналогов ИФАВ РАН		
Официальные оппоненты:	Мартынов Александр Германович доктор химических наук, профессор РАН, член- корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории новых физико-химических проблем ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук		
	Баранов Михаил Сергеевич доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений ФГБУН Государственный Научный Центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук		

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА Российский технологический университет»

Защита диссертации состоится 30 октября 2025 г. в 14 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета 24.1.108.03 на базе ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук по адресу 142432, Черноголовка, Московская область, Северный проезд, 1, зал Ученого совета.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФИЦ ПХФ и МХ РАН https://icp-ras.ru/. Текст автореферата размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии по адресу http://vak3.minobrnauki.gov.ru/.

Автореферат разослан _____ 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета 24.1.108.03 при ФИЦ ПХФ и МХ РАН, кандидат биологических наук

Am

Аникина Л.В.

Актуальность темы

собой Пирроло(2,1,5-сd)индолизины (3.2.2)циклазины или представляют π -расширенные трициклические соединения с общим атомом азота, сочетающие в своей структуре два пятичленных и один шестичленный ароматических цикла. Обладая 10π-электронной системой сопряжения, (3.2.2) циклазины изоэлектронны нафталинам. Вместе с тем, указанные выше особенности их строения приводят к длинноволновому смещению полос поглощения относительно нафталинов более чем на 100 нм с достижением видимого диапазона. Комбинация получаемых таким образом оптических свойств с повышенной редокс стабильностью делает (3.2.2)циклазины перспективными компонентами сине-зеленых флуоресцентных материалов, а также полупроводников представители замещенных (3.2.2)циклазинов п-типа. Кроме того, обладают фармакологической активностью при связывании с рецептором эстрогена, а их частично гидрированные производные, Мирмикарины, являются природными алкалоидами. Власуламин А – соединение, выделенное из природных источников, изучается на предмет нейропротекторной активности. По своему строению данное вещество представляет собой два лактоновых цикла, конденсированных по центральному (3.2.2) циклазиновому фрагменту.

В рамках развития исследований научного коллектива ЛФиА ИФАВ РАН в области химии макрогетероциклических соединений, большой интерес представляют (3.2.2)циклазиновые производные, способные к формированию π-расширенных, в том числе, макроциклических систем со спектрально-флуоресцентными свойствами в видимой и ближней ИК-области. Информация о подобных системах на основе циклазиновых гетероциклов до сих пор крайне ограничена.

Таким образом, соединения (3.2.2)циклазинового семейства сочетают перспективные фотофизические, полупроводниковые свойства и потенциальную фармакологическую активность, при этом некоторые производные перспективны в качестве исходных платформ для создания новых π-расширенных систем с оптическими свойствами в широком спектральном диапазоне. В связи с этим, синтез и изучение свойств таких (3.2.2)циклазиновых производных является актуальной задачей.

Цель работы заключается в получении ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных, а также изучении реакционной активности и потенциальных областей применения полученных соединений.

Для достижения цели работы решались следующие задачи:

- разработка методов синтеза ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных;
- достоверная идентификация и характеристика целевых и промежуточных соединений с применением широкого ряда физико-химических методов анализа;
- исследование реакционной активности полученных соединений;
- изучение электрохимических, фотофизических свойств, а также цитотоксичности и клеточной локализации для определения возможных областей прикладного использования полученных соединений.

Научная новизна. Оптимизированы методы синтеза ряда новых 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных: 1,2-диэфиров, динатриевых солей и 1,2-дикарбонитрилов. Получены и охарактеризованы ранее неопубликованные представители серии (3.2.2)циклазиновых производных, в том числе, родоначальники ряда линейных π-сопряженных циклазиновых олигомеров – 4-4' димерный и 4-4';1'-4" тримерный аддукты, что усиливает значимость работы для современного органического синтеза как в методологическом, так и в практическом плане. Представлены данные PCA для большинства классов полученных соединений. Так, впервые структурно охарактеризованы ряд 1,2-диэфиров, 1,2-дикарбонитрилов, а также 4-4' димерный и 4-4';1'-4'' тримерный аддукты, полученные в ходе окислительного арильного сочетания.

Для серии 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов осуществлены реакции макроциклизации с получением новых *π*-расширенных макроциклических систем три- и тетрапиррольного типа. Данные системы характеризуются заметным батохромным сдвигом полос в ЭСП в сравнении с фталоцианиновыми, а также изоэлектронными нафталоцианиновыми аналогами. В случае макроциклического тетрамера отмечено смещение поглощения вплоть до ближней ИК-области. Вместе с тем, обнаруженная склонность (3.2.2)циклазинаннелированных макроциклов к межмолекулярным агрегационным взаимодействиям определяет необходимость дальнейших исследований данных систем с целью более корректного понимания их строения и свойств.

Практическая значимость. С использованием теоретических и экспериментальных методов спрогнозированы и изучены основные аспекты реакционной способности полученных производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот. Так, с применением квантово-химического моделирования на уровне теории BP86/def2-TZVP удалось предсказать повышенную активность 4-положения (3.2.2)циклазинового остова в реакциях с электрофильными агентами и в дальнейшем успешно провести реакции ацилирования, хлорирования и окислительного арильного сочетания. Полученные таким производные представляют интерес как «строительные блоки» образом органического синтеза и управляемой сборки полимеров, а также как основа для создания оптических и полупроводниковых материалов. Так, исследование электрохимических параметров продуктов арильного сочетания показало наличие обратимых редокспереходов как в области восстановления, так и, впервые для циклазиновых систем окисления. Данный факт определяет их применимость в качестве полупроводниковых материалов не только *n*-, но и *p*-типа. Совокупное изучение фотофизических свойств, биологической безопасности и клеточной локализации водорастворимых производных 3арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот показало возможность их применения в области клеточной визуализации.

Основные положения, выносимые на защиту.

- разработка и оптимизация методов получения ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2дикарбоновых кислот и их структурных производных;
- изучение реакций электрофильного замещения (хлорирование, ацилирование и окислительное арильное сочетание) по 4-положению гетероцикла на примере 1,2-диэфиров 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот;
- изучение особенностей процесса макроциклизации полученных 1,2-дикарбонитрилов с формированием ранее неописанных π-расширенных макроциклов три- и тетрапиррольной природы;
- исследование строения полученных соединений с привлечением широкого набора современных физико-химических методов;
- исследование редокс-свойств синтезированных соединений электрохимическими методами (ЦВА, КВВА);
- исследование фотофизических свойств полученных соединений;
- изучение биологической безопасности и клеточной локализации водорастворимых форм ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот.

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3–Органическая химия – согласно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений. 4. Развитие теории химического строения органических соединений. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». 9. Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в виде 14 научных публикаций, в том числе, 4 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, а также 10 тезисов докладов на конференциях.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы были доложены на VII (1 декабря 2017 г.), VIII (14 декабря 2018 г.), IX (6 декабря 2019 г.) и X (14 декабря 2020 г.) Конференциях молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка; V Международной конференции «Advances in Synthesis and Complexing», Москва (22–26 апреля 2019 г.); Международной научной онлайн конференции «Наука и инновации», Ташкент, Узбекистан (26 ноября 2020 г.); XI Международной конференции по порфиринам и фталоцианинам (ICPP-11), Буффало, США (28 июня–3 июля 2021 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021», Москва (12–23 апреля 2021 г.); XIV Международной конференции «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-14), Иваново (29 июня – 4 июля 2021 г.); XV Международной конференции «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-15), Иваново (24–29 июня 2024 г.).

Работа была непосредственно связана с выполнением грантов РНФ (№ 17-73-10413), РФФИ (№ 19-03-01038А) и Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (МД-2991.2017.3 и МД-3847.2019.3).

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа, самостоятельная интерпретация полученных результатов, участие в написании статей и тезисов докладов на конференциях по материалам работы.

Автор выражает особую благодарность д.х.н. Пушкареву В.Е., к.х.н. Дубининой Т.В., П.А., к.х.н. Калашникову B.B., к.х.н. Винюкову к.х.н. Тараканову A.B., к.х.н. Козлову А.В. и Бородачеву А.В. за бесценные идеи и помощь в работе на протяжении всего исследования. Также автор благодарит к.х.н. Черняка А.В. и к.х.н. Слесаренко Н.А. за помощь в регистрации спектров ЯМР; к.х.н. Яркова А.В. за помощь в регистрации ИК спектров; Казаченко В.П. за помощь в изучении растворимости И коэффициентов распределения полученных соединений; к.х.н. Конева Д.В. помощь электрохимических за В исследованиях И к.ф.-м.н. Симонова С.В. за помощь в получении и обработке рентгеноструктурных данных; к.б.н. Лапшину М.А. за помощь в проведении биологических испытаний полученных соединений.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Материалы диссертации изложены на 169 страницах машинописного текста, содержат 75 рисунков, 55 схем, 28 таблиц и 197 ссылок. Приложение к диссертации изложено на 54 страницах и содержит 115 рисунков и 1 ссылку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез (3.2.2)циклазин-1,2- дикарбонитрилов

Синтез (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов осуществляли согласно схеме 1, исходя из коммерчески доступного ацетофенона **1a** и *n-mpem*-бутилацетофенона **1b**, полученного согласно литературной методик. Введение трет-бутильной группы обусловлено снижением агрегационных взаимодействий и π -стэкинга в промежуточных и целевых ароматических соединениях.











Рис. 2. Кристаллическая структура диэфира **5**а: фронтальная проекция.

На первом этапе синтеза были получены фенацилбромиды 2a.b путем проведения реакции бромирования ацетофенонов 1а, в по модифицированной литературной методике. Фенацилбромиды 2а, b далее кватернизовали α-пиколин в среде кипящего бензола в соответствующие водорастворимые бромиды N-фенацил-2-метилпиридиния **3a.b**. Дальнейшая стадия основание-опосредованной конверсии бромидов **3а,b** по А.Е. Чичибабину привела к 2-арилиндолизинам 4а, b с хорошими выходами. Для индолизина **4b** строение удалось подтвердить методом РСА (Рис. 1). Особенностью структуры вследствие **4b** асимметрии молекулы по оси связи С(2)-С(10) является чередование позиций атомов N(1) и С(9) с атомами N(1") и С(9") с вероятностью, близкой к 0.5.

Последующая реакция [8π+2π]циклоприсоединения с участием индолизинов **4а,b** и DMAD в присутствии палладия на угле по модифицированной методике В. Бекельхайде привела к (3.2.2)циклазиновым

диэфирам **5а,b**. Для эфира **5а** удалось получить светло-желтые кристаллы, пригодные для анализа методом РСА (Рис. 2).

Дальнейшее превращение 1,2-диэфиров в 1,2-динитрилы предполагает промежуточное формирование 1,2-диамидных производных. Попытки прямого аммонолиза сложноэфирных групп на основании известного метода, а также их модификаций при повышенном давлении (например, взаимодействие диэфира **5a** с насыщенным раствором аммиака в метаноле при 50 °C в запаянной ампуле) приводили к формированию лишь следовых количеств целевых 1,2-диамидов. Поэтому был проведен гидролиз диэфиров **5a**,**b** до 1,2-дикарбоновых кислот **6a**,**b**, на основе которых далее планировалось получить соответствующие *о*-динитрилы. Попытка получения динитрила на основе **6a** через образование промежуточного ангидрида **8** и далее имида (Схема 2) по аналогии с синтезом фталимида не дала результата.

Схема 2.





Рис. 3. Строение динитрила **7b**: сверху- фронтальная проекция; снизу- вертикальная проекция.

Схема 3.



Удачными методами получения (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов 7 оказались последовательная трансформация дикислот 6а, в соответствующие хлорангидриды и далее диамиды (Схема 3) по аналогии с методом, предложенным Р. Линстедом для синтеза 2,3-дицианотиофена и усовершенствованным П.А. Стужиным с соавторами до «one-pot» процедуры для получения серии 2,3-дицианотианафтенов. С целью получения и достижения хороших выходов (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов, нами также была опробована «one-pot» процедура. Однако, оказалось, что использование хлористого тионила на стадии получения промежуточных хлорангидридов при соблюдении условий синтеза, описанных в работах, приводит к 4-хлорзамещенным продуктам 7а, b (Схема 1, Рис. 3).

Факт хлорирования С-4 положения (3.2.2)циклазинового остова именно под действием SOCl₂ был дополнительно подтвержден прямым взаимодействием последнего с диэфиром **5a** (Схема 3). Важно отметить, что под действием фосфорилхлорида хлорирование **5a** не происходит.

Исключить процесс хлорирования на стадии формирования промежуточных хлорангидридов и получить изначально запланированные незамещенные динитрилы 7с, d удалось путем замены хлористого тионила на оксалилхлорид (Схема 4).

Также показано, что замена POCl₃ на трифторуксусный ангидрид на стадии дегидратации диамидов (Схема 5) в условиях, ранее разработанных для производных бензамида, позволяет увеличить выход целевых соединений 7с, d на 10–12%.

Схема 4.

Схема 5.



Наряду с заменой дегидратирующих агентов, с целью исключения хлорирования 4-положения (3.2.2)циклазинового гетероцикла нами осуществлено введение заместителей в данное положение на более ранних стадиях синтеза путем замены кватернизуемого фенацилбромидом **2a** 2-пиколина на гомологичные 2-алкилпиридины (2-этилпиридин, 2-пропилпиридин, 2-бутилпиридин и 2-пентилпиридин), с получением серии 4 алкилзамещенных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7e-h** (Схема 6).

Схема 6.



Для соединений **5e** и **7f**–**h** получить монокристаллы и установить структуру методом PCA (Рис. 4, 5). Показано, фенильный фрагмент расположен, соответственно, под углом 42°, 30.5°, 41.9° и 41.6° относительно (3.2.2)циклазинового остова, что свидетельствует об их частичном π сопряжении. Формированию более эффективного π -сопряжения в молекулах данных соединений препятствуют, прежде всего, стерические факторы (наличие заместителей во 2- и 4-положениях), а в твердой фазе – также и особенности кристаллической упаковки.



Рис. 4. Кристаллические структуры: слева – **5**е. **а** – фронтальная проекция, **b** – вертикальная проекция; справа – **7f**. **а** – фронтальная проекция, **b** – вертикальная проекция.



Рис. 5. Кристаллические структуры: слева – 7g. а – фронтальная проекция, b – вертикальная проекция; справа – 7h. а – фронтальная проекция, b – вертикальная проекция.

Реакции окислительного арильного сочетания

Наряду с осуществленным ацилированием 4-положения готовых (3.2.2)циклазиновых производных (Схема 10), на примере диэфира **5a** нами были также опробованы литературные методы ароматического алкилирования по Фриделю-Крафтсу. Было показано, что в присутствии ряда классических кислот Льюиса (AlCl₃, ZnCl₂) алкилирование (3.2.2)циклазинового гетероцикла в **5a** не протекает. Вместе с тем, оказалось, что наличие в реакционной смеси кислот-окислителей (FeCl₃, CoF₃) способно приводить к окислительному гомосочетанию **5a** с образованием ранее неизвестных *π*-сопряженных олигомеров (Схемы 7 и 8).

Так, несмотря на наличие двух электроноакцепторных групп, циклазин **5a** проявляет электроноизбыточную природу, которая позволяет ему вступать в реакции с электрофильными агентами. Также, согласно данным анализа естественных атомных орбиталей для DFT модели **5a**, полученной на уровне теории BP86/def2-TZVP, локальная заселенность p_z-орбитали центрального атома азота составляет 1.5 \bar{e} , а общая локальная заселенность десяти p_z-орбиталей, составляющих контур (3.2.2)циклазиновой π -системы, равна 10.39 \bar{e} . Таким образом, (3.2.2)циклазиновое ядро в **5a** отвечает базовым условиям для реализации процессов окислительного ароматического сочетания. Действительно, в условиях, типичных для данной реакции, а именно, с использованием FeCl₃ в качестве окисляющей кислоты Льюиса нам удалось осуществить гомосочетание **5a** (Схема 7).

Отметим, что варьирование эквивалента FeCl₃ и природы растворителя привело к некоторой оптимизации выхода 4-4' димера 10, а использование ультразвуковой активации позволило существенно ускорить процесс с сохранением высокого выхода продукта и фактическим отсутствием побочных реакций.



Реагент	Условия	Растворитель	Выход 10, %
3 экв. FeCl ₃	25°С, 24 ч	бензол	63
3 экв. FeCl ₃	25°С, 24 ч	нитрометан	46
6 экв. FeCl ₃	25°С, 24 ч	бензол	72
6 экв. FeCl ₃	25°С, 24 ч	нитрометан	55
6 экв. FeCl ₃	УЗ, 50°С,	бензол	78
,	30 мин		

В ходе варьирования условий гомосочетания **5a** оказалось, что использование в качестве кислоты-окислителя CoF₃ приводит к протеканию тандемного процесса реакций арильного сочетания и декарбоксилирования, где наряду с 4-4' димером **10** также образуется 4-4';1'-4" тример **11** (Схема 8, Таблица 1).

Схема 8.



Таблица 1. Условия и выходы тандемного синтеза 4-4';1'-4" тримера 11.

Реагент	Время	Растворитель	Выход	Выход	Остаток
	реакции, ч		10, %	11, %	5a, %
3 экв. CoF ₃	4	Бензол	34	19	17
3 экв. СоҒ3	8	Бензол	14	40	4
3 экв. СоF3	16	Бензол	4	54	<1
3 экв. СоҒ3	24	Бензол	-	67	-
6 экв. CoF ₃	48	Бензол	-	8	-
6 экв. CoF ₃	48	Нитрометан	2	6	-

В масс-спектрах продуктов 10 и 11 наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов, подтверждая их состав, а полученные данные РСА (Рис. 6), ¹Н и ¹³С ЯМР спектроскопии говорят о региоселективности сочетания **5a** по 4-положению (3.2.2)циклазинового ядра в случае димера **10** и внешних фрагментов тримера **11**; внутренний фрагмент **11** связан с внешними по 4- и декарбоксилированному 1-положению.



Рис. 6. Кристаллическая структура димера **10** (слева) и тримера **11** (справа): фронтальные (а) и вертикальные (b) проекции.

Кроме того, согласно рентгеноструктурным данным, димер 10 кристаллизуется в виде *син*-10 ротамера, в то время как, тример 11 в формируемых кристаллах представляет собой *анти-анти*-11 ротамер.

Синтез динатриевых солей (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот

На основе серии (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот **6а,b,е–h** были получены динатриевые соли **12а,b,е–h** (Схема 9).

Схема 9.



Синтез солей **12** заключался в совместном перемешивании пиридиновых растворов дикислот **6***a*,**b**,**e**–**h** с 10% раствором NaOH при комнатной температуре. Динатриевые соли образуются в течение нескольких минут и выпадают в осадок.

Синтез 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-ацетил-(3.2.2)циклазина

Несмотря на неудачные попытки проведения реакции алкилирования диэфира **5a**, было успешно проведено его ацилирование. В отличие от литературных методик ацилирования циклазинов, где в качестве кислоты Льюиса используется хлорид олова(IV), ацилирование **5a** было проведено в присутствии каталитических количеств более доступного BF₃×Et₂O в чистом уксусном ангидриде (Схема 10).

Строение 4-ацетилзамещенного продукта 13 было подтверждено методами массспектрометрии ESI и ЯМР, а его структура определена с помощью РСА (Рис. 7).





Рис. 7. Кристаллическая структура 4-ацетилпроизводного 13: фронтальная (а) и вертикальная (b) проекции.



Согласно PCA, данным vгол межли (3.2.2)циклазиновым остовом И фенильным фрагментом в соединении 13 составляет 49.5°, что больше по сравнению с исходным эфиром 5а (Рис. 2, значения данного угла для двух независимых структур составляют 25.8° и 33.3°, соответственно) и 4-метилзамещенным эфиром **5e** (Рис. 4, значение угла -42°), очевидно, вследствие усиления стерической нагрузки. Тем не менее, как и в случае 5а и 5е, можно говорить о наличии частичного π-сопряжения между (3.2.2)циклазиновым и фенильным фрагментами в производном 13.

Синтез серии суб(3.2.2)циклазиноцианинов бора

На основе (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов 7с–g были получены π -расширенные аналоги субфталоцианинов. Синтез осуществляли согласно классическим литературным методикам. Так, при нагревании нитрила 7f с BCl₃ в инертной атмосфере образовывался продукт 14f(Cl) (Схема 11). При визуальном контроле хода реакции отмечалось последовательное изменение окраски реакционной массы с темно-коричневой на синезеленую, а при спектрофотометрическом контроле (растворитель – толуол) отмечено появление полосы поглощения на 648 нм и уменьшение интенсивности полос поглощения исходного дикарбонитрила 7f при 345 нм и 443 нм.

Схема 11.



Масс-спектр продукта 14f(Cl) приведен на Рис. 8.



Рис. 8. HR MALDI-TOF масс-спектр комплекса **14f(Cl)**.

Основным пиком при положительном ионном поле является $[M]^+=966.3365,$ пик который соответствует иону монохлорзамещенного производного 14f(Cl). Согласно данным квантовохимических расчетов, ароматическое хлорирование в ходе синтеза 14f(Cl) может протекать по фенильным заместителям, так как 4-положения циклазиновых фрагментов В нем заняты алкильными группами.

С целью исключения хлорирования макроциклов, был опробован альтернативный метод, в котором вместо BCl₃ используется BBr₃. Таким

образом, удалось получить серию суб(3.2.2)циклазиноцианинов **14с**–**g** (Схема 12), содержащих аксиальный атом брома.

Схема 12.



Продукты **14с–g** оказались подвержены агрегации, что затруднило их выделение и очистку. В масс-спектрах комплексов наблюдается высокая склонность к фрагментации молекулярных ионов в отличие от спектра **14f(Cl)**, что, по всей видимости, обусловлено относительно низким потенциалом ионизации связи B-Br.

Синтез (3.2.2)циклазиноцианина цинка

Был проведен ряд экспериментов по тетрамеризации (3.2.2)циклазин-1,2дикарбонитрилов. Вариантов данной реакции для дикарбонитрилов в литературе описано довольно много. Известно, что в спиртовых средах с солями (ацетатами, хлоридами, и ацетилацетонатами) комплексообразующих металлов реакции характеризуются высокими выходами (~80%) и малым количеством побочных продуктов.

Были опробованы основные классические методики синтеза, при этом удачными оказались условия, заключающиеся в кипячении литийсодержащего спиртового раствора **7f** в присутствии соли цинка (Схема 13, условия *i*).

Также для терамеризации **7f** была опробована методика с активацией микроволновым излучением (Схема 13, условия *ü*) в условиях, аналогичных недавно описанному синтезу пиразинопорфиразиновых производных. Реакция протекает с высокой скоростью в расплаве гидрохинона с большим избытком ацетата цинка(II). Схема 13.



Продукт **15f** оказался подвержен процессу агрегации, что затруднило его выделение и очистку.

ЯМР спектроскопия

Совокупный анализ данных масс-спектрометрии, ¹Н (Рис. 9, Табл. 2) и ¹³С ЯМР спектроскопии позволил не только подтвердить факт хлорирования диэфира **5a** под действием SOCl₂ с образованием **5a(Cl)** (Схема 3), но и однозначно установить, что электрофильная атака происходит именно по 4-положению (3.2.2)циклазинового гетероцикла.

Таблица 2. Значения химических сдвигов в 1 Н ЯМР спектрах 5а, 5а(Cl) и 13 (CDCl₃/apoм.).

Соединение	4-H	5-H	6-H	7 - H	9,13-Н	10,12-Н	11 - H
5a	7.45	7.90	7.85	8.36	7.79	7.50	7.42
5a(Cl)	-	7.90	7.77–7.82	8.30	7.79	7.53	7.45
13	-	8.30	7.93	8.45		7.53–7.57	



Рис. 9. Сравнение ¹Н ЯМР спектров 5a и 5a(Cl) в CDCl₃.

Основной особенностью ¹Н ЯМР спектров димера **10** во всех исследованных растворителях (Табл. 3) является наличие единственного набора сигналов (Рис. 10), что указывает на протекание взаимного превращения *син*-**10** и *анти*-**10** ротамеров со скоростью, превышающей временную шкалу разрешения ЯМР, вследствие достаточно низкого энергетического барьера данного процесса (15 ккал·моль⁻¹).



Рис. 10. Сравнение ¹Н ЯМР спектров мономера 5а и димера 10 в $CDCl_3$.

Главной отличительной особенностью ¹Н ЯМР спектров **10** относительно мономера **5**а наряду с исчезновением сигнала 4-Н протона является заметный сильнопольный сдвиг сигналов 5-Н протонов, а также протонов фенильного заместителя (Рис. 10, Табл. 3). Этот сдвиг вызван ближайшим пространственным расположением указанных протонов к противоположной (3.2.2)циклазиновой субъединице и, как следствие, их наиболее высокой чувствительностью к экранирующему эффекту *π*-системы последней.

Перстан	Δδ (δ 10- δ 5 а)*, м.д.					
протон -	CDCl ₃	CD ₃ CN	DMSO- d_6	ацетон-d ₆		
5	-0.35 (7.54-7.89)	-0.37 (7.72-8.09)	-0.42 (7.85-8.27)	-0.30 (7.88-8.18)		
6	-0.06 (7.79-7.85)	-0.09 (7.90-7.99)	-0.08 (8.02-8.10)	-0.05 (8.01-8.06)		
7	0.07 (8.43-8.36)	0.05 (8.45-8.40)	0.05 (8.47-8.42)	0.06 (8.50-8.44)		
орто	-0.46 (7.33-7.79)	-0.48 (7.32-7.80)	-0.56 (7.25-7.81)	-0.50 (7.38-7.88)		
мета	-0.35 (7.15-7.50)	-0.37 (7.17-7.54)	-0.36 (7.21-7.57)	-0.36 (7.20-7.56)		
пара	-0.23 (7.19-7.42)	-0.24 (7.22-7.46)	-0.24 (7.23-7.47)	-0.22 (7.24-7.46)		

Таблица 3. Сравнение химических сдвигов в 1 Н ЯМР спектрах **5а** и **10**.

Наиболее показательным образом пространственное взаимодействие субъединиц димера 10 можно проследить на примере взаимодействия противолежащих 5-Н и o'-Н протонов согласно анализу спектров ¹H–¹H NOESY. При комнатной температуре данное взаимодействие оказалось наиболее выраженным в CDCl₃ и CD₂Cl₂ Более того, для данной группы растворителей при снижении температуры наблюдаются тенденция к усилению сигнала NOESY корреляции 5-Н и o'-Н протонов, а также сильнопольный сдвиг сигналов 5-H, 6-H и 7-H протонов. Для более полярных растворителей, дейтерированных ТГФ, ацетона, ацетонитрила и ДМСО, снижение температуры, напротив, приводит к снижению интенсивности кросс-пиков NOESY для сигналов 5-H и o'-H протонов вплоть до их полного исчезновения, а также к слабопольному сдвигу сигналов 5-H, 6-H и 7-H протонов для данных протонов температурные закономерности в ЯМР указывают, что менее полярные растворители первой группы стабилизируют анти-10, а более полярные растворители второй группы – син-10.

В свою очередь, в ¹Н спектрах тримера **11** в отличие от димера **10** наблюдается двойной набор сигналов (Рис. 11), то есть одновременно фиксируются *анти-анти-***11** и *син-син-***11** ротамеры, что свидетельствует о повышении энергетического барьера взаимного вращения циклазиновых фрагментов вокруг осей C4(II)-C4(III) и C4(I)-C1(III) связей относительно **10** вследствие увеличения молекулярной массы и роста стерической нагрузки. Так, например, в растворе CDCl₃ согласно данным ¹Н ЯМР (Рис. 11) содержится порядка 58% *син-син-***11** формы и 42% *анти-анти-***11** формы. Следует

отметить, что в случае обеих ротамерных форм наибольший сильнопольный сдвиг оказывается характерным для сигналов центрального (III) циклазинового фрагмента, что, очевидно, связано с одновременным экранирующим действием на него двух крайних (I и II) фрагментов.



Рис. 11. ¹Н ЯМР спектр 11 в CDCl₃ (область сигналов циклазиновых протонов).

На примере диэфира **13** показано, что введение ацетильного фрагмента в 4-положение приводит к слабопольному сдвигу сигналов (3.2.2)циклазинового остова в ¹Н спектре относительно исходного диэфира **5a** (Табл. 2).



Рис. 12. Наложение ¹Н-¹³С HSQC и ¹Н-¹³С HMBC спектров динитрила **7d** в CDCl₃.

проведенные попытки их подавления

¹Н ЯМР спектры наряду с данными масс-спектрометрии подтверждают факт получения 4-хлорзамещенных дикарбонитрилов **7а,b**. Так, например, в спектре **7b** отсутствует сигнал протона 4-Н и наблюдается слабопольный сдвиг сигналов циклазинового остова относительно **7d** вследствие влияния атома хлора (Рис. 12).

При переходе от динитрилов к макроциклическим системам регистрация интерпретируемых ЯМР спектров существенно затрудняется вследствие обнаруженной склонности последних К Ha агрегационным процессам. данном исследований, этапе

с

путем варьирования растворителей

использованием дезагрегирующих (координирующих, редокс, pH-модифицирующих) добавок, а также температурного воздействия, не принесли заметных улучшений, особенно, в случае тетрапиррольного (3.2.2)циклазиноцианина **15f**. В случае же трипиррольных суб(3.2.2)циклазиноцианинов **14** благодаря их характерному неплоскому строению наряду с уширенными агрегационными пиками (в области 6.5–8 м.д.) все же удается зафиксировать слабопольные сигналы около 9.5 и 11.5 м.д., по всей видимости, относящиеся к макроциклическим протонам. Кроме того, зафиксированные ¹¹В ЯМР спектры подтверждают наличие центрального атома бора в молекулах **14**. Найденные для соединений **14** значения химических сдвигов в ¹Н и ¹¹В спектрах, в целом, коррелируют с имеющимися в литературе данными для суб(на)фталоцианиновых аналогов. Вместе с тем, очевидна необходимость дальнейшего системного поиска условий дезагрегации (3.2.2)циклазинаннелированных макроциклов для надежной интерпретации их строения с использованием метода ЯМР.

Квантово-химическое моделирование

Был проведен анализ молекулярного и электронного строения на примере моделей динитрилов 7а и 7с, полученных на основании квантово-химических расчетов на уровне DFT/bp86-d3bj-tzvp. Согласно расчетам, теории столь высокая активность (3.2.2)циклазинового остова по отношению к электрофильным агентам, несмотря на наличие двух электроноакцепторных карбоксильных или нитрильных групп в С-1 и С-2 положениях, объясняется его электроноизбыточной природой. Так, согласно данным маликеновских зарядов атомов для модели 7с, локальная заселенность p_z-орбитали центрального атома азота составляет 1.49ē, а общая локальная заселенность десяти р_z-орбиталей, составляющих контур (3.2.2)циклазиновой π-системы, равна 10.4ē, что указывает значительное вовлечение p_z-орбитали центрального атома азота в 10π-электронную систему сопряжения. По всей видимости, электроноизбыточный характер (3.2.2)циклазинового гетероцикла также является основной причиной ингибирования аммонолиза сложных эфиров 5а, b до соответствующих диамидов.



Рис. 13. Электростатические потенциалы V(r) (слева) и средняя локальная энергия ионизации (справа).

энергетических Анализ параметров на молекулярной поверхности модели 7c показывает, что максимальные отрицательные значения электростатического потенциала, V(r), атомов характерны для областей азота нитрильных групп (Рис. 13, слева), в то время как область наименьших значений средней Ī(r). локальной энергии ионизации. распределена ПО ароматическим системам (3.2.2)циклазинового и фенильного колец с четким минимумом при С4 атоме (Рис. 13, справа). Из этих данных следует, что первоначальная атака электрофильными частицами должна протекать по нитрильным группам, однако последующее формирование переходного состояния с переносом заряда будет реализовываться на ароматических

фрагментах 7**а**,**с** с наименьшей энергией при 4-положении в случае 7**с** и при *орто-*, *пара*положениях фенильного кольца в случае хлорзамещенного 7**а**. Последнее позволяет предположить возможность дальнейшего электрофильного замещения по *орто-* и *пара*положениям в фенильном заместителе в более жестких условиях. Аналогичные закономерности оказались характерны и для диэфира **5a** (Рис. 14), то есть можно говорить о близком электронном эффекте нитрильных и карбоксильных групп в 1- и 2-положениях (3.2.2)циклазинового гетероцикла. Анализ строения и реакционной способности **5a** важен не только в отношении его активности в реакциях с электрофильными агентами, но и – впервые проведенного в рамках данной работы окислительного ароматического сочетания для циклалазиновых систем с образованием π -сопряженных димера **10** и тримера **11**. Как правило, реакции окислительного сочетания характерны для электроноизбыточных ароматических соединений, таких как фенолы, простые алкилариловые эфиры, тиофены, пирролы и др.



Рис. 14. Визуализация электростатического потенциала V(r) (слева) и средней локальной энергии ионизации Ī(r) (в центре и справа) на молекулярных поверхностях 5а и декарбоксилированного производного 5а-дек.

Анализ энергетических параметров на молекулярной поверхности модели 5а (Рис. 14) максимальные отрицательные значения электростатического показывает, что потенциала, V(r), характерны для областей атомов O16 и O20 карбоксильных групп (Рис. 14, слева), в то время как область наименьших значений средней локальной энергии ионизации, Ī(r), распределена по ароматическим системам (3.2.2)циклазинового и фенильного колец с четким минимумом при С4 атоме (Рис. 14, центр). Из этих данных следует, что первоначальная атака электрофильными частицами должна протекать по сложноэфирным группам, однако последующее формирование переходного состояния с переносом заряда будет реализовываться на ароматических фрагментах 5а, и с наименьшей энергией при 4-положении. Коррелируя теорию и эксперимент и имея ввиду катион-радикальный механизм реакции окислительного арильного сочетания, можно заключить, что определяющим фактором реактивности 5а в ходе димеризации, как и при реакциях с электрофильными агентами, является способность к переносу заряда на участках молекулярных поверхностей.

Отметим, что моделирование $\bar{I}(r)$ поверхности 3-фенил(3.2.2)циклазина **5а-дек** (Рис. 14, справа) и 4-4' димера на его основе **10-дек** (Рис. 15) предсказывает наличие сразу двух реакционных сайтов при 1- и 4-положениях для **5а-дек** и при 1- и 1'-положениях для **10-дек**, что определяет перспективность введения их производных в реакции окислительного ароматического сочетания с получением олигомеров и полимеров с полупроводниковыми свойствами для органической электроники.



Рис. 15. Визуализация средней локальной энергии ионизации Ī(r) на молекулярных поверхностях *син-* и *анти-*ротамеров декарбоксилированного производного **10-дек**.

Для лучшего понимания структурных особенностей и физико-химических свойств полученного димера 10 был проведен DFT-анализ его молекулярной и электронной

структуры на уровне теории BP86/def2-TZVP в сравнении с исходным мономером **5a**. Квантово-химическое моделирование предсказывает существование двух вращательных изомеров с *син-* и *анти-*конфигурацией 3-фенил(3.2.2)циклазиновых субъединиц относительно связи C4-C4', обозначенных *син-*10 и *анти-*10, соответственно (Рис. 16).



Рис. 16. DFT оптимизированная геометрия *син-*10 и *анти-*10 ротамеров.

Данные ротамеры практически одинаковы по энергии (разница в 4.8 кДж·моль⁻¹ лежит ниже значения ошибки расчета), а барьер их взаимного превращения составляет 63 кДж·моль⁻¹ (15 ккал·моль⁻¹), указывая, что в растворах конфигурация **10** может быть чувствительна к природе растворителя, температуре и другим внешним факторам.

Также нами проведено моделирование получаемых макроциклических производных на примере суб(3.2.2)циклазиноцианиов **14с**, е (Рис. 17).



Рис. 17. Визуализация средней локальной энергии ионизации Ī(r) на молекулярных поверхностях 14c (слева) и 14e (справа).

Результаты квантово-химических DFT расчетов на уровне теории BP86/def2-TZVP для суб(3.2.2)циклазиноцианина **14c** указывают на схожую картину распределения средней локальной энергии ионизации, $\bar{I}(r)$, на молекулярной поверхности (Рис. 20, слева) с исходными динитрилом **7c** и эфиром **5a**. Область наименьших значений $\bar{I}(r)$ в модели **14c** также наблюдается при 4-положении циклазиновых фрагментов.

В случае же моделей триалкилпроизводных 14e-g (Рис. 17, справа) значения $\overline{I}(r)$ при 4положении циклазиновых фрагментов возрастают, а минимальные значения наблюдаются уже в области фенильных колец, как и в случае 4-хлорзамещенного динитрила 7a. Данный результат, в частности, объясняет возможность хлорирования образующегося макроцикла при реакции динитрила 7f с BCl₃, при этом указывая на предпочтительное замещение хлором именно фенильных групп в 14f(Cl).

Фотофизические свойства

В рамках работы было проведено сравнение спектральных свойств мономерного эфира **5a** и продуктов арильного сочетания **10** и **11**. Планарное π - π взаимодействие циклазиновых хромофоров в димере **10** заметно отражается на его фотофизических свойствах, приводя к батохромному сдвигу основных полос в ЭСП и спектре флуоресценции относительно мономера **5a** на 41 и 71 нм, соответственно (Рис. 18). При переходе от **5a** к **10** также наблюдается ожидаемый рост величины Стоксова сдвига, обусловленный реализацией в димере **10** вращательного колебания по оси связи C4-C4' при формировании S1 возбужденного состояния. Несмотря на это, **10** демонстрирует высокий квантовый выход флуоресценции (55%).



Рис. 18. ЭСП (пунктирные линии) и спектры флуоресценции (сплошные линии) 5а и 10 в толуоле.

При переходе от димера 10 к тримеру 11 наблюдаемый вследствие дальнейшего расширения ароматической π -системы батохромный сдвиг основных полос в ЭСП и спектрах флуоресценции составляет 38 и 50 нм, соответственно. Таким образом, общий батохромный сдвиг полос при переходе от мономера 5а к тримеру 11 в ЭСП составляет 79 нм, а в спектрах флуоресценции достигает 121 нм. При этом стоит отметить довольно высокое значение наблюдаемого квантового выхода Φ_F для 11 (43%). Φ_F для 11 превышает соответствующее значение для мономера 5а, очевидно, вследствие сниженного вклада вращательных колебаний фенильных групп в тепловую релаксацию S1 состояния.

Изучение фотофизических свойств дикарбоновых кислот **6а,b,e–h** и их натриевых солей **12а,b,e–h** показало, что соединения обладают светопоглощением в диапазоне 300–450 нм с коэффициентами экстинкции от 10^4 до $10^{4.5}$ л·моль⁻¹·см⁻¹ и сине-зеленой флуоресценцией в районе 430–550 нм со значениями Стоксова сдвига от 2100 до 2800 см⁻¹ и квантовыми выходами (Φ_F) в пределах 10–15% и 15–30% в воде и ДМСО, соответственно (Рис. 19).



Рис. 19. Нормализованные ЭСП (сплошная линия) и спектры флуоресценции (пунктирная линия) кислот **6а,b,е–h** в ДМСО (слева) и их натриевых солей **12а,b,е–h** в H₂O (справа).

(3.2.2)Циклазин-1,2-дикарбонитрилы **7а–h** обладают высокими коэффициентами экстинкции ($\epsilon \ge 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) в синей области спектра при 435–450 нм, а также синей флуоресценцией при 450–480 нм со Стоксовым сдвигом порядка 1200 см⁻¹ (Рис. 20).



Рис. 20. ЭСП и спектры флуоресценции ($\lambda_{ex} = 410$ нм) динитрилов 7 в толуоле.

Введение алкильных групп в 4-положение дикарбонитрилов 7 незначительно сказывается на величине квантового выхода флуоресценции $\Phi_{\rm F}$ (28–32%) однако при введении атома хлора в 4-положение значения $\Phi_{\rm F}$ снижаются практически на порядок от $\Phi_{\rm F} \approx 0.3\pm0.03$ (для 7c,d) до $\Phi_{\rm F} \approx 0.04\pm0.004$ (для 7a,b).

Суб(3.2.2)циклазиноцианины 14c-g как π -расширенные аналоги субфталоцианинов изоэлектронны субнафталоцианинам и должны обладать сравнимыми значениями максимумов основных полос поглощения. Действительно, максимумы Q полос соединений 14 находятся в диапазоне 630–680 нм (Рис. 21), вполне соответствуя субнафталоцианинам и

претерпевая батохромное смещение порядка 100 нм относительно субфталоцианинов. На примере **14d** показано, что для суб(3.2.2)циклазиноцианинов характерна флуоресценция. Так, **14d** проявляет довольно интенсивный максимум флуоресценции при 640 нм с квантовым выходом $\Phi_{\rm F} = 0.11$ (Рис. 22). Спектр возбуждения **14d** (Рис. 22) совпадает с его ЭСП за вычетом вклада процессов агрегации.



Рис. 21. Сравнение ЭСП субфталоцианина 16, субнафталоцианина 17 и суб(3.2.2)циклазиноцианина 14е в пиридине.



Рис. 22. ЭСП и спектр флуоресценции 14d (слева), наложение ЭСП и спектра возбуждения 14d (справа).

В ЭСП (3.2.2)циклазиноцианина **15f** полосы поглощения смещаются в красную область, что закономерно, исходя из значительного расширения π -системы. Так, Q полоса **15f** находится в области ближнего ИК-диапазона (834 нм) и по аналогии с суб(3.2.2)циклазиноцианинами **14** имеет уширенный характер, предположительно, вследствие влияния агрегационных процессов.

Электрохимические исследования

Проведены исследования электрохимических свойств серии дикабонитрилов 7с–h. с помощью циклической вольтамперометрии (ЦВА) и квадратно-волновой вольтамперометрии (КВВА) в диапазоне потенциалов от –2.5 до 1.5 В (в сравнении с Fc/Fc⁺ внутренним эталоном).

Для каждого представителя серии 7с-h, в отрицательной области потенциалов первая волна восстановления (Red₁) отвечает обратимому электронному переносу, вторая волна восстановления (Red₂) представляет собой суммарный сигнал квазиобратимого и необратимого электронного переноса на обоих электродах. В положительной области наблюдается одно необратимое окисление при потенциале выше 1 В (Таблица 4). Восстановительные потенциалы незначительно смещены в анодную область относительно ближайших литературных аналогов, тогда как окислительные потенциалы примерно сопоставимы потенциалам последних

Введение алкильной группы в 4-положение циклазинового остова незначительно (около 0.1 В) смещает первые обратимые потенциалы восстановления в катодную область, тогда как вторые потенциалы вполне сопоставимы.

Соединение	Red ₁	Red ₂	Ox ₁
7c	-1.762	-2.392	1.420
7d	-1.777	-2.301	1.380
7e	-1.845	-2.368	1.237
7 f	-1.853	-2.397	1.259
7g	-1.858	-2.371	1.289
7h	-1.850	-2.414	1.287

Таблица 4. Значения $E_{1/2}$ для динитрилов **7с-h** в *о*-ДХБ (Pt электрод).

В катодной области в пределах от 2.0 В до 2.5 В **5a** и **10** проявляют два обратимых пика, отвечающих одноэлектронному (Red₁) и двухэлектронному (Red₂) процессам восстановления. Для тримера **11** характерна более сложная электрохимическая картина в катодной области, вследствие усложнения структуры и расширения ароматической системы. В анодной области мономер **5a** проявляет единственный необратимый пик одноэлектронного окисления (Ox₁) примерно при 1.1 В, тогда как для димера **10** и тримера **11** наблюдается по два обратимых пика (для **10** – при 0.79 В и 0.96 В; для **11** – при 0.59 В и 0.79 В), отвечающих одноэлектронному (Ox₁) и двухэлектронному (Ox₂) процессам окисления, соответственно (Таблица 5). Отметим, что как процессы восстановления, так и особенно окисления в случае димера **10** и тримера **11** протекают при более низких редокс потенциалах по сравнению с мономером **5a** по причине расширения сопряженной π -системы за счет планарного взаимодействия циклазиновых субъединиц.

Таблица 5. Значения *E*_{1/2} для **5а**, **10** и **11** в *о*-ДХБ (стеклоуглеродный электрод).

Соединение	Red ₄	Red ₃	Red ₂	Red ₁	Ox ₁	Ox ₂
5a	-	-	-2.409	-2.109	1.123	-
10	-	-	-2.215	-2.024	0.785	0.967
11	-2.484	-2.318	-2.112	-2.031	0.587	0.789

При расширении ароматической π -системы, в частности, характерном для суб(3.2.2)циклазиноцианинов, следует ожидать закономерного снижения значений $E_{1/2}$ для Red₁ и Ox₁ процессов по сравнению с близкими по характеру замещения субфталоцианинами. Для суб(3.2.2)циклазиноцианина **14с** действительно характерны довольно низкие значения $E_{1/2}$ первых редокс процессов. Так, для Red₁ процесса значения $E_{1/2}$ составляют -0.768 В (Pt электрод) и -0.818 В (стеклоуглеродный электрод), а для Ox₁ – +0.309 В (Pt электрод) и +0.355 В (стеклоуглеродный электрод) (Puc. 23).



Рис. 23. КВВА (слева) и ЦВА (справа) соединения 14с (черная кривая) и фонового электролита (синяя кривая).

Изучение растворимости, коэффициентов распределения logD_{7.4}, клеточной токсичности и локализации

Значения $\log D_{7.4}$ для серии 6 и 12 находятся в диапазоне от -0.5 до 1.3. Примечательно, что из-за выраженной гидрофильности соли 12 характеризуются более низкими значениями $\log D_{7.4}$ по сравнению с соответствующими кислотами 6. Самые низкие значения $\log D_{7.4}$, как в ряду кислот, так и в ряду солей, ожидаемо характерны для незамещенных алкильными группами производных 6а и 12a. Закономерный рост значений $\log D_{7.4}$ наблюдается при введении алкильной группы и последующем увеличении ее молекулярной массы: наибольшие значения достигаются для 6h и 12h, а также для 6b и 12b. (Таблица 6).

Соединение	IС ₅₀ , мкМ	IС ₅₀ , мг/л	logD7.4
6a	>250	>76	-0.06 ± 0.01
6b	50.8	18	1.26 ± 0.11
6e	>250	>80	0.23 ± 0.02
6f	163.3	54	0.71 ± 0.04
6g	99.2	34	0.99 ± 0.05
6h	146.8	53	$1.02{\pm}0.08$
12a	>250	>87	-0.46 ± 0.02
12b	168.1	68	0.83 ± 0.06
12e	>250	>91	-0.36 ± 0.04
12f	>250	>94	-0.12 ± 0.01
12g	>250	>98	$0.52{\pm}0.03$
12h	111.2	45	0.61 ± 0.04

Таблица 6. Цитотоксичность 6 и 12 на клетках HeLa и соответствующие значения logD_{7.4}.

Биологическую безопасность полученных соединений оценивали путем изучения их цитотоксичности и характеристик накопления на примере культуры клеток HeLa. В Таблице 6 приведены соответствующие значения IC₅₀, выраженные в двух широко используемых единицах измерения.

Оказалось, что цитотоксичность соединений 6 и 12 по принятой классификации¹ лежит в диапазоне от низкой до умеренной, вполне сравнимой со значениями, характерными для ряда флуорофоров, уже широко используемых в молекулярной визуализации. Примечательно, что измеренная цитотоксичность хорошо коррелирует со значениями logD_{7.4}. Оба параметра демонстрируют выраженную тенденцию к росту при введении алкильной группы и последующему увеличению ее молекулярной массы и, наоборот, к снижению при переходе от кислот 6 к соответствующим солям 12.

Способность клеток HeLa поглощать и накапливать соединения 6 и 12 была изучена методом конфокальной лазерной микроскопии (Рис. 24). На качественном уровне можно отметить склонность к повышению гомогенности внутриклеточного накопления с ростом значений logD_{7.4}. Так, соединения с минимальными значениями logD_{7.4} более склонны к накоплению по трансклеточному пути, формируя больше гетерогенных включений, а соединения с максимальными значениями logD_{7.4}, распределяются более гомогенно, преимущественно проникая в клетку путем пассивной диффузии. Вместе с тем, более определение особенностей внутриклеточной локализации точное этих новых гетероциклических флуорофоров углубленных требует экспериментальных исследований и станет предметом дальнейшей работы.



Рис. 24. Конфокальные изображения клеток HeLa после совместной инкубации с 50 мкМ соединениями: А – 6а,b,e–h (ДМСО); Б – 12а,b,e–h (H₂O) и В – увеличенный снимок 12h, стрелкой показано наличие везикул.

комбинированное Проведенное В рамках данной работы исследование фотофизических параметров, коэффициентов распределения $\log D_{7.4}$, значений цитотоксичности и особенностей накопления в клетках HeLa 4-незамещенных и 4-алкилзамещенных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот 6 и их натриевых солей 12 позволило впервые показать, что производные (3.2.2) циклазинов являются перспективной платформой для создания биосовместимых сине-зеленых флуорофоров.

Основные выводы и результаты

1. Разработаны и оптимизированы методы получения диметиловых эфиров 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот, самих кислот и их водорастворимых солей; проведена апробация данных методов для синтеза неописанных ранее 4-алкилпроизводных.

¹ Sajjadi S.E., Ghanadian M., Haghighi M., Mouhebat L. Cytotoxic effect of Cousinia verbascifolia Bunge against OVCAR-3 and HT-29 cancer cells // J. Herbmed. Pharmacol. – 2015. – Vol. 4. – N 1. – P. 15–19.

2. Разработаны эффективные методы синтеза первых дикарбонитрилов на основе циклазинов – 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов, в том числе, 4-хлор- и 4-алкилзамещенных.

Впервые показана и изучена реакционная способность производных 3 арил-3. (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот в реакциях электрофильного замещения (хлорирование, ацилирование) окислительного арильного И сочетания с региоселективностью по 4-положению. Получены первые ковалентно связанные димер и основе шиклазинов. притом обладающие π-сопряжением тример на межли субъединицами.

4. Осуществлена макроциклизация полученных 1,2-дикарбонитрилов с формированием новых *π*-расширенных три- и тетрапиррольных систем.

5. Впервые получены монокристаллы и методом РСА установлена структура ряда 1,2-диэфиров и 1,2-дикарбонитрилов, в том числе, димерного и тримерного производных. Системные 1D и 2D ЯМР исследования позволили определять конфигурацию молекул димера и тримера в растворах.

6. Привлечение теоретических DFT-моделей, прежде всего, средней локальной энергии ионизации на молекулярных поверхностях позволило не только объяснить наблюдаемые особенности реакционной способности исследуемых (3.2.2)циклазинов, но и показать возможность создания на их основе перспективных оптоэлектронных материалов.

7. Исследование редокс свойств методами ЦВА и КВВА показало, что полученные мономерные (3.2.2)циклазины являются полупроводниками n типа, a димерный и тримерный продукты – также и *p*-типа.

8. Исследование фотофизических свойств, коэффициентов распределения log D_{7.4}, цитотоксичности и локализации в клетках HeLa позволило раскрыть потенциал мономерных и олигомерных (3.2.2)циклазинов в качестве биосовместимых флуорофоров и флуорогенов (от сине-зеленых до желто-оранжевых) для молекулярной визуализации (живых систем).

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. <u>А.С. Стариков</u>, Ф.Е. Журкин, В.В. Калашников, Л.Г. Томилова, В.Е. Пушкарев. Производные (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот – перспективные макроциклические предшественники // ИФАВ РАН: основные направления и результаты работ, 2018, С. 164–167. (статья в сборнике, DOI: 10.18097/IPAC-RAS-2018, ISBN 978-5-00122-556-0).

2. <u>A.S. Starikov</u>, V.V. Kalashnikov, P.A. Tarakanov, A.O. Simakov, S.V. Simonov, V.V. Tkachev, A.V. Yarkov, V.P. Kazachenko, A.V. Chernyak, F.E. Zhurkin, L.G. Tomilova, V.E. Pushkarev. Synthesis of 1,2-Dicyano-3-arylcycl[3.2.2]azines – First 1,2-Dicarbonitriles Based on Cyclazine Heterocycle // European Journal of Organic Chemistry, 2020, № 36, P. 5852–5856. (DOI: 10.1002/ejoc.202000958).

3. <u>A.S. Starikov</u>, M.A. Lapshina, P.A. Tarakanov, V.V. Kalashnikov, E.S. Dubrovskaya, S.V. Simonov, V.P. Kazachenko, N.N. Strakhova, A.V. Yarkov, V.E. Pushkarev. 4 Alkylsubstituted 3-aryl-cycl[3.2.2]azine-1,2-dicarboxylic acids and their sodium salts as novel π -extended blue-green fluorophores: synthesis, spectroscopy, log D_{7.4} distribution coefficients and cytotoxicity // Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry, 2023, V. 436, P. 114390. (DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.114390).

4. <u>A.S. Starikov</u>, A.V. Borodachev, P.A. Tarakanov, N.A. Slesarenko, S.V. Simonov, A.O. Simakov, O.I. Istakova, O.A. Goncharova, D.V. Konev, V.E. Pushkarev. First oxidative coupling of cyclazine heterocycle via regioselective dimerization of 1,2-dicarbomethoxy-3-

phenylcycl[3.2.2]azine: synthesis, theoretical aspects and physicochemical studies // Dyes and Pigments, 2025, V. 233, P. 112539 (DOI: 10.1016/j.dyepig.2024.112539).

Тезисы докладов конференций:

1. <u>Стариков А.С.</u> На пути к растворимым макроциклам на основе 3-арил(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот. Тезисы докладов. VII Конференция молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 1 декабря 2017 г., с.5.

2. <u>Стариков А.С.</u> Новые дикарбонитрилы на основе 3 фенил(3.2.2)циклазин-1,2дикарбоновых кислот. Поиск путей макроциклизации. Тезисы докладов. VIII Конференции молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 14 декабря 2018. с. 16.

3. <u>Starikov A.S.</u>, Kalashnikov V.V., Tarakanov P.A., Tomilova L.G., Pushkarev V.E. New dicarbonitriles based on 3-phenyl[3.2.2]cyclazine-1,2-dicarbonic acids. The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» Moscow, Russia, 22-26 April 2019. p. 283.

4. <u>Стариков А.С.</u> 3-арил(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновые кислоты и их дикарбонитрилы: синтез, фотофизические свойства, макроциклизация. Тезисы докладов. IX Конференции молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 6 декабря 2019. с. 15.

5. Пушкарев В.Е., <u>Стариков А.С.</u> Новые предшественники к π-расширенным макроциклам на основе (3.2.2)циклазиновых систем. Тезисы докладов. Международная научная online конференция «Наука и инновации». г. Ташкент, Узбекистан. 2020 с. 98.

6. <u>Стариков А.С.</u>, Тараканов П.А., Пушкарев В.Е. Флуорофоры на основе производных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот. Тезисы докладов. Международная научная online конференция «Наука и инновации». г. Ташкент, Узбекистан. 2020 с. 111.

7. Dubinina T.V., <u>Starikov A.S.</u>, Petrusevich E.F., Artemova A.V., Tarakanov P.A., Pushkarev V.E. Novel π -Extended Boron Subphthalocyanines: Synthesis and Optical Properties. XI International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICCPP-10). Munich, 26 June-2 July 2021, p 257.

8. <u>Стариков А.С.</u>, Бородачев А.В. Первый пример окислительного сочетания (3.2.2)циклазинов. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», Москва, 12-23 апреля 2021. Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2021. с. 721. ISBN 978-5-00189-092-8.

9. <u>Starikov A.S.</u>, Dubinina T.V., Borodachev A.V., Pushkarev V.E. Cycl[3.2.2]azines as the basis of new macrocycles and biocompatible fluorescent dyes. XIV Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-14), 29 июня – 4 июля 2021 года. Материалы конференции: $\Phi\Gamma$ БОУ ВО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново. 2022. – 65 с.

10. Pushkarev V.E., <u>Starikov A.S.</u>, Borodachev A.V., Simakov A.O., Tarakanov P.A., Kalashnikov V.V., Dubinina T.V. Prospects for cycl[3.2.2]azines as the basis for π -extended systems. Материалы XV Международной конференции «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-15) и XIV Школы молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений. 24 – 29 июня 2024 г. Иваново: Материалы конференции. – ФГБОУ ВО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново. 2024. – 70 с.