

Институт физиологически активных веществ  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и  
медицинской химии Российской академии наук

---

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**

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук  
В.Е. Пушкарев

Черноголовка – 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1. Циклазины.....	13
1.1.1. (3.2.2)Циклазины.....	14
1.1.2 Методы синтеза (3.2.2)циклазинов.....	16
1.1.2.1. Синтез через образование двух С–С связей. Реакции $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения.....	16
1.1.2.2. Внутримолекулярная циклизация метилиндолизинов.....	27
1.1.2.3. Присоединение солей Вильсмейера к нитрометану.....	28
1.1.2.4. Взаимодействие 3H-пирролизинов с солью виниленамидиния.....	28
1.1.2.5. Синтез через образование одной С–С связи. Внутримолекулярная циклизация индолизина.....	29
1.1.2.6. Альтернативные методы синтеза.....	29
1.1.3. Химические свойства (3.2.2)циклазинов.....	32
1.1.3.1. Реакции ароматического электрофильного замещения (3.2.2)циклазинов.....	32
1.1.3.2. Реакции с участием заместителей в (3.2.2)циклазинах.....	35
1.1.4. Физико- химические свойства и области применения (3.2.2)циклазинов.....	37
1.2. Методы синтеза макрогетероциклических систем.....	42
1.2.1. Основные методы синтеза фталоцианинов.....	42
1.2.2. Основные методы синтеза субфталоцианинов.....	45
1.2.3. Основные методы синтеза суперфталоцианинов.....	47
1.3. Аналоги фталоцианинов с расширенной ароматической системой сопряжения.....	48
1.4. Выводы из литературного обзора.....	52
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	53
2.1. Синтез исходных и целевых соединений.....	53

2.1.1. Синтез (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов.....	53
2.1.2. Реакции окислительного арильного сочетания.....	59
2.1.3. Синтез динатриевых солей (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот .....	59
2.1.4. Синтез 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-ацетил-(3.2.2)циклазина ..	64
2.1.5. Синтез серии суб(3.2.2)циклазиноцианинов бора.....	65
2.1.6. Синтез (3.2.2)циклазиноцианина цинка.....	68
2.2. ЯМР спектроскопия.....	69
2.3. Квантово-химическое моделирование .....	85
2.4. Фотофизические свойства .....	93
2.5. Электрохимические исследования.....	105
2.6. Изучение растворимости, коэффициента $\log D_{7.4}$ , клеточной токсичности и локализации .....	113
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	120
3.1. Химические реактивы и оборудование.....	120
3.2. Синтез исходных и целевых соединений .....	124
ВЫВОДЫ .....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	170

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Рс–фталоцианин

АРс–антракоцианин

НРс–нафталоцианин

САС–циклазиноцианин

САЗ–циклазин

Ме–метил

Et–этил

Pr–пропил

*t*Bu–*трет*-бутил

*o*-ДХБ (*o*-DCB)–*орто*-дихлорбензол

ДХМ (DCM)–дихлорметан

ДМСО (DMSO)–диметилсульфоксид

ДМФА (DMF)–N,N-диметилформамид

ДМАД (DMAD)–диметилацетилендикарбоксилат

ДМА (DMA)–N,N-Диметилацетамид

ДМАЕ (DMAE)–диметиламиноэтанол

ДХЭ (DCE)–1,2-дихлорэтан

BuOH–*n*-бутиловый спирт

ТХБ (TCB)–1,2,4-трихлорбензол

AcOH–уксусная кислота

ТФА (TFA)–трифторуксусная кислота

ТМСА (TMSA)–трифторметансульфоновая кислота

ТМС (TMS)–тетраметилсилан (SiMe<sub>4</sub>)

ТБАБ (TBAB)–тетра-*n*-бутиламмония бромид

ПИП (PIP)–2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин

НИП (NIP) –нафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин

Fc–ферроцен

ТСХ–тонкослойная хроматография

ЭСП (UV-vis)–электронный спектр поглощения

ЦВА (CV)–циклическая вольтамперометрия

КВВА (KWWA)–квадратно-волновая вольтамперометрия

НКЭ (SCE)–насыщенный каломельный электрод (saturated calomel electrode)

NIR–ближняя ИК область

COSY–гомоядерная корреляционная спектроскопия (homonuclear correlation spectroscopy)

HSQC–гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия (heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy)

HMQC–гетероядерная многоквантовая корреляционная спектроскопия (heteronuclear multiple-quantum correlation spectroscopy)

NOESY–ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера (nuclear Overhauser effect spectroscopy)

м.д. (ppm) –миллионные доли (parts per million)

РСА–рентгеноструктурный анализ

MALDI-TOF–лазерная ионизация вещества, сорбированного на матрице, с последующей десорбцией и времяпролетным детектированием (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight)

СНСА– $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота

ДНВ–2,5- дигидроксибензойная кислота

ESI–метод масс-спектрометрии с ионизацией электроспреем (electrospray ionization)

ИЮПАК (IUPAC)–Международный союз теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry)

OLED–органические светодиоды (Organic Light Emitting Diode)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Пирроло(2,1,5-*cd*)индолизины или (3.2.2)циклазины представляют собой  $\pi$ -расширенные трициклические соединения с общим атомом азота [1], сочетающие в своей структуре два пятичленных и один шестичленный ароматических цикла. Обладая  $10\pi$ -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 [2]. Комбинация получаемых таким образом оптических свойств с повышенной редокс стабильностью делает (3.2.2)циклазины перспективными компонентами сине-зеленых флуоресцентных материалов [3,4], а также полупроводников *n*-типа [5]. Кроме того, представители замещенных (3.2.2)циклазинов обладают фармакологической активностью при связывании с рецептором эстрогена [6,7], а их частично гидрированные производные, *Мирмикарины*, являются природными алкалоидами [8–10]. *Власуламин А* – соединение, выделенное из природных источников, и изучается на предмет нейропротекторной активности. По своему строению данное вещество представляет собой два лактоновых цикла конденсированных по центральному (3.2.2)циклазиновому фрагменту [11].

В рамках развития работы научного коллектива ЛФиА в области химии макроциклических соединений, основными объектами исследования в данной работе стали (3.2.2)циклазиновые производные, имеющие потенциал макроциклизации. Ожидается получение новых, ранее неописанных  $\pi$ -расширенных три/тетрапиррольных макроциклических систем, обладающих светопоглощением в ближней ИК-области. Информация о подобных системах на основе (3.2.2)циклазинов до сих пор ограничена [12].

Таким образом, соединения (3.2.2)циклазинового семейства сочетают в себе потенциал полупроводниковых, спектрально-флуоресцентных и фармакологически активных соединений, при этом определенные производные

перспективны в качестве исходных платформ для создания новых  $\pi$ -расширенных макроциклических систем со светопоглощением в широком спектральном диапазоне. В связи с этим, синтез и изучение свойств новых (3.2.2)циклазиновых производных является актуальной задачей.

### **Цель исследования**

Основной целью работы стало получение ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных, а также изучение реакционной активности и потенциальных областей применения полученных соединений.

### **Задачи исследования**

В рамках диссертационной работы определены следующие наиболее актуальные задачи:

- разработка методов синтеза ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных;
- достоверная идентификация и характеристика всех целевых и промежуточных соединений с применением широкого ряда физико-химических методов анализа (ИК и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализы, УФ и флуоресцентная спектроскопия);
- исследование реакционной активности полученных соединений (реакции электрофильного замещения, окислительного арильного сочетания и макроциклизации);
- изучение электрохимических, спектрально-флуоресцентных свойств, а также цитотоксичности и клеточной локализации для определения всевозможных областей прикладного использования полученных соединений.

### **Научная новизна работы**

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  $\pi$  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 РСА 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  $\pi$ -расширенных макроциклических систем три- и тетрапиррольного типа. Данные системы характеризуются заметным bathochromным 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.

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

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 образом производные представляют интерес как «строительные блоки» для органического синтеза и управляемой сборки полимеров, а также как основа для создания спектрально-флуоресцентных и полупроводниковых материалов. Так, исследование электрохимических параметров продуктов арильного сочетания показало наличие обратимых редокс-переходов 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 спектрально-флуоресцентных свойств, биологической безопасности и клеточной локализации водорастворимых производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот показало возможность их применения в области клеточной визуализации.

### **Методология и методы**

При выполнении диссертационного исследования для выделения и очистки получаемых соединений использовались классические методы экстракции, осаждения, перекристаллизации, тонкослойной и колоночной хроматографии. Все вновь полученные соединения были охарактеризованы необходимым набором физико-химических и спектральных данных с применением методов ИК, 1D и 2D спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурным анализом. Кроме того, для контроля протекания многих реакций использовался метод УФ-спектроскопии.

### **Публикации.**

Всего по материалам диссертации соискателем совместно с соавторами опубликовано 4 статьи в отечественных и иностранных рецензируемых научных журналах, а также 10 тезисов докладов на конференциях разного уровня.

### **Степень достоверности и апробация научных результатов**

Достоверность полученных в рамках работы результатов обеспечивается их согласованностью и непротиворечивостью, а также стабильной воспроизводимостью экспериментальных данных, собранных с привлечением широкого круга современных методов, и их соответствием сведениям, имеющимся в научной литературе. Результаты работы подвергались многократной независимой положительной экспертизе и опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science, и относящихся к журналам K1 и K2 в классификации ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения и результаты диссертации неоднократно обсуждались на российских и международных конференциях: VII Конференция молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 1 декабря 2017 г., VIII Конференция молодых ученых

ИФАВ РАН, Черногоровка, 14 декабря 2018 г., The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» Moscow, Russia, 22–26 April 2019, IX Конференция молодых ученых ИФАВ РАН, Черногоровка, 6 декабря 2019 г., Международная научная онлайн конференция «Наука и инновации», Ташкент, Узбекистан, 26 ноября 2020 г., X Конференция молодых ученых ИФАВ РАН, Черногоровка, 14 декабря 2020 г., Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021», Москва, 12–23 апреля 2021 г., XI International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-11). Buffalo, New York, USA, Virtual Meeting, 28 June–3 July 2021; XIV Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-14), Иваново, 29 июня–4 июля 2022 г., XV Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-15), Иваново, 24–29 июня 2024 г.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Разработка и оптимизация методов получения ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их структурных производных;
- Изучение реакций электрофильного замещения (хлорирование, ацилирование и окислительное арильное сочетание) по С-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  $\pi$ -расширенных макроциклов три- и тетрапиррольной природы;
- Исследование структуры полученных соединений с привлечением широкого набора современных физико-химических методов;
- Исследование редокс-свойств синтезированных соединений электрохимическими методами (ЦВА, КВВА);
- Исследование спектрально-флуоресцентных 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.

### **Личный вклад автора**

Определение темы диссертационной работы, постановка цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем. 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. Автор самостоятельно интерпретировал полученные результаты. Кроме того, автор участвовал в написании статей и тезисов конференций по материалам работы.

### **Благодарности**

Автор выражает особую благодарность д.х.н. Пушкареву В.Е., к.х.н. Дубининой Т.В., к.х.н. Тараканову П.А., к.х.н. Калашникову В.В., к.х.н. Винюкову А.В., 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 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. Коневу Д.В. за помощь в электрохимических исследованиях и к.ф.-м.н. Симонову С.В. за помощь в получении и обработке рентгеноструктурных данных; к.б.н. Лапшиной М.А. за помощь в проведении биологических испытаний полученных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 1773-10413), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-01038А) и грантов МД-2991.2017.3 и Грант МД- 3847.2019.3 Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ.

### **Объем и структура диссертации**

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 содержит 54 страницы, 115 рисунков и 1 ссылку.

# ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

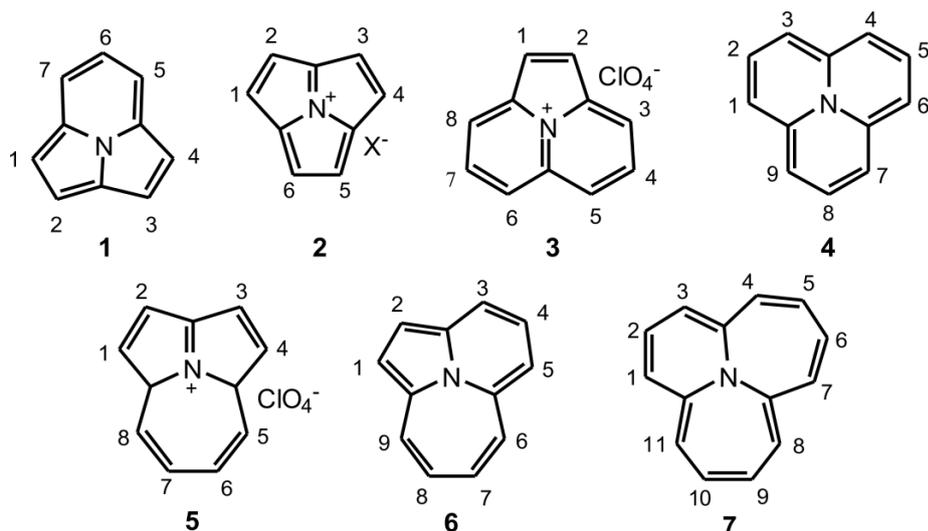
## 1.1. Циклазины

Конденсированные ароматические гетероциклы, состоящие из трех циклов с общим центральным атомом азота, выделяют в отдельный подкласс, обособляя его от других полициклических систем, в которых гетеро- и карбоциклы аннелированы по связи «углерод-углерод». Подобные системы с атомом азота, конденсированным одновременно по трем ароматическим циклам, называют «гетероциклы с мостиковым (узловым) атомом азота». Яркими представителями подобных N-гетероциклов являются циклазины.

По предложению В. Бёкельхайде и Р. Виндгассена [1,13] в 1958 году под общим названием «циклазин» обобщили циклические ароматические гетероциклы, имеющие плоское строение за счет трех ковалентных связей с общим внутренним атомом азота. С тех пор как В. Бёкельхайде и его коллеги впервые сообщили о синтезе (3.2.2)циклазина (**1**) (Рис. 1.1) [14–18], было получено много представителей циклазинов разного строения. Теоретическое понимание строения и физико-химических свойств циклазинов также значительно дополнено и развито с 1958 года [19–24].

На сегодняшний день известно несколько циклазиновых систем различного строения. По структуре, эти соединения включают в себя разные ароматические циклы и имеют разную конфигурацию узловых атомов углерода, связанных с центральным атомом азота. Данную конфигурацию обозначают последовательным указанием в скобках числа углеродных атомов между узловыми атомами. Так, **1** – (3.2.2)циклазин; **2** – (2.2.2)циклазин; **3** – (3.3.2)циклазин; **4** – (3.3.3)циклазин; **5** – (4.2.2)циклазин; **6** – (4.3.2)циклазин и **7** – (4.4.3)циклазин (Рис. 1.1). Такая нумерация соответствует основным правилам номенклатуры гетероциклических соединений и номенклатуры ИЮПАК [25,26]. В большинстве работ используют совмещенную систематическую номенклатуру, согласно которой: **1** – пирроло[2,1,5-*cd*]индолизин, **2** – пирроло[2,1,5-*cd*]пирролизин, **3** – пирроло[2,1,5-*de*]хинолизин, **4** – пиридо[2,1,6-*de*]хинолизин; **5** – азепино[2,1,7-*cd*]пирролизин; **6** – азепино[2,1,5-*cd*]индолизин и

7 – азепино[2,1,5-*cd*]пиридо[1,2-*a*]азепин (Рис. 1.1).



**Рис. 1.1.** Структура и нумерация атомов в циклазиновых системах.

Циклазин с наименьшей из известных трициклической структурой представляет собой соль (2.2.2)циклазиния (2) (Рис. 1.1) [18].

Ключевым соединением среди производных (3.3.2)циклазина является (3.3.2)циклазиновая соль 3 (Рис. 1.1), которая представляет собой гетероароматическое 10π-электронное соединение [18].

(3.3.3)Циклазин (4) представляет значительный теоретический интерес, учитывая, что он изоэлектронен фенилен-аниону и структурно подобен аннулену [27,28].

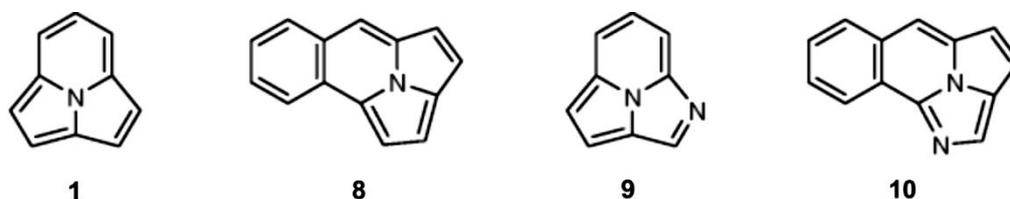
Соли (4.2.2)циклазиния схожи с «нечетными» аннуленами и, по сути, являются моноионными формами. Катионная форма соединения 5 (Рис. 1.1) обладает  $(4n+2)$  π-электронной системой с явными ароматическими свойствами. Добавляя пенталеновое кольцо к системе (4.2.2)циклазина, можно получить 14π-электронную систему, которая схожа с азуленами и ароматична [29–31]. Циклазин 5 подвергается реакциям электрофильного замещения и проявляет сильную диатропность.

### **1.1.1. (3.2.2)Циклазины**

(3.2.2)Циклазины, по своему строению, представляют собой ароматические 10π-электронные системы. Их структура, стабильность и химические свойства достаточно хорошо изучены [16–18,32]. Высокий интерес к данному подклассу

циклазинов был, в том числе, сосредоточен вокруг влияния  $10\pi$ -электронной системы сопряжения на проявляемые ароматические свойства. В 2008 году было показано, что в делокализованной системе (3.2.2)циклазина присутствует кольцевой ток. Об этом свидетельствует слабополюное смещение сигналов ароматических протонов в спектрах ЯМР [33]. Выводы об ароматичности (3.2.2)циклазинов хорошо подтверждаются рентгеноструктурными данными [3,34,35]: так, показано, что длины связей C-N составляют 1.3–1.4 Å, а длины связей C-C остова молекулы – около 1.4 Å. Большинство (3.2.2)циклазинов устойчивы к действию света и воздуха, а также, в противоположность их близкому аналогу индолизину [36], практически не проявляют основность, что определяется более выраженным взаимодействием неподеленной пары электронов атома азота и  $10\pi$ -электронной системы.

Подкласс (3.2.2)циклазинов включает не только соединение **1** (Рис. 1.2), но и широкий спектр его производных, например, **8** – бензо(3.2.2)циклазин, **9** – аза(3.2.2)циклазин и **10** – аза-бензо(3.2.2)циклазин [16–18].



**Рис. 1.2.** Строение некоторых представителей (3.2.2)циклазинов.

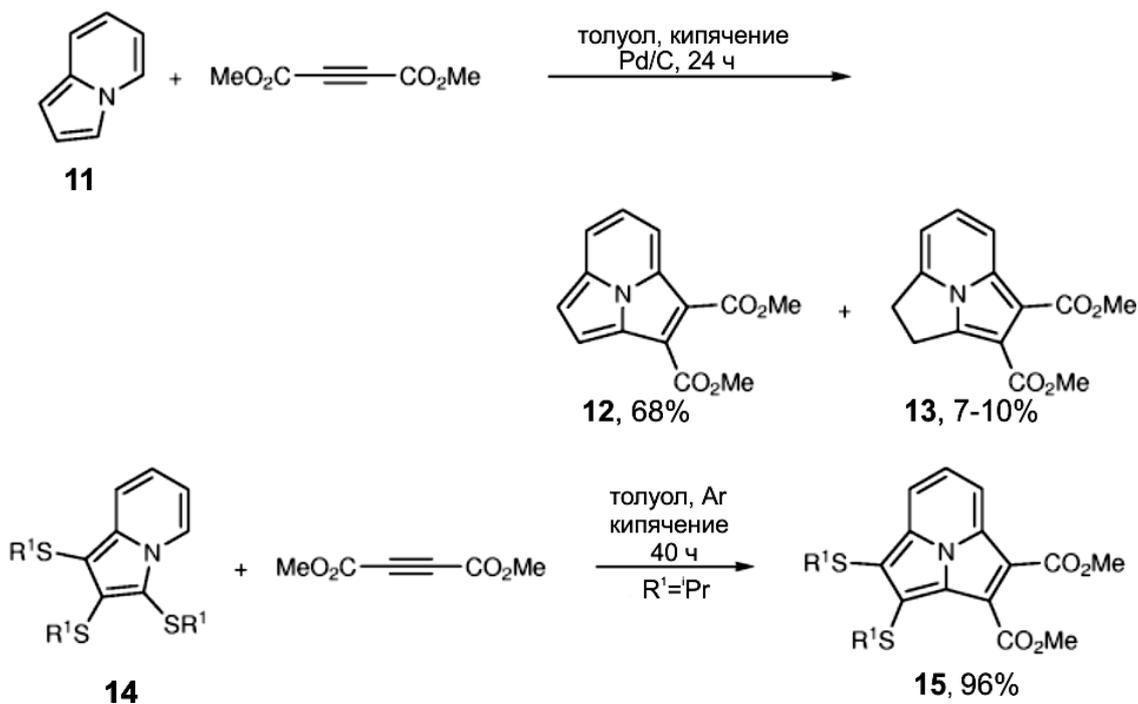
Основным методом синтеза (3.2.2)циклазинов и их структурных производных, является реакция  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с участием соответствующих индолизинов и ацетиленовых диенофилов [32].

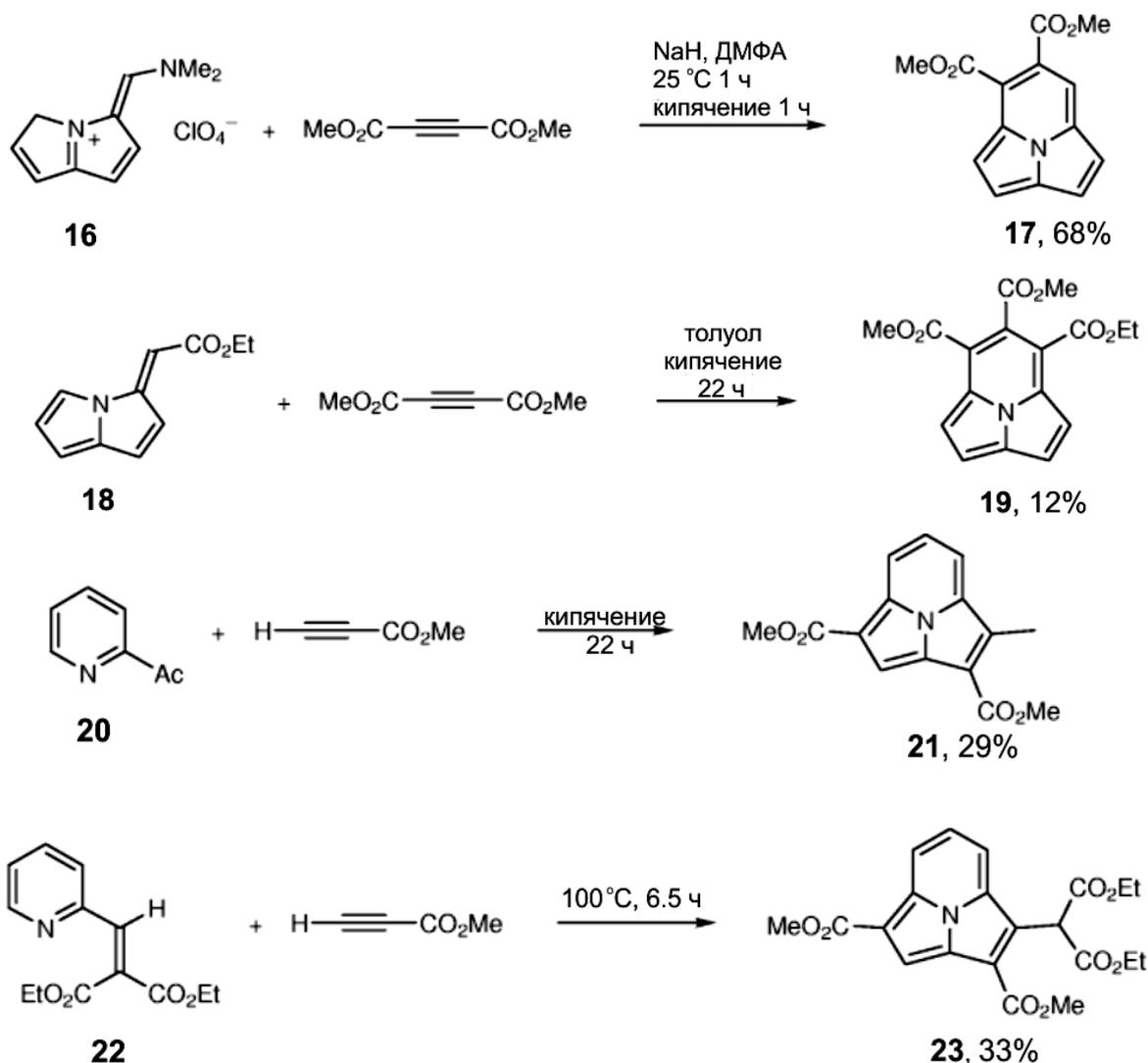
Введение функциональных групп в молекулы (3.2.2)циклазинов, как правило, осуществляется на стадии синтеза соответствующих индолизинов [17]. Региоспецифическая функционализация готовых (3.2.2)циклазиновых молекул с применением, в частности, реакций электрофильного замещения в ядре гетероцикла до настоящего времени часто представляет довольно трудоемкую задачу.

## 1.1.2 Методы синтеза (3.2.2)циклазинов

### 1.1.2.1. Синтез через образование двух C–C связей. Реакции $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения

Реакция  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения для синтеза (3.2.2)циклазинов впервые была предложена В. Бёкельхайде с коллегами. Взаимодействие между индолизинами и DMAD стало первым примером реакции и широко применяется для получения различных производных (3.2.2)циклазина, в том числе, в настоящее время [37–46] (Схема 1.1). Достоверно установлено, что завершающей стадией реакции является процесс окисления с формированием ароматической системы (3.2.2)циклазина. К примеру, реакция индолизина **11** с DMAD кроме целевого продукта **12** приводит к частично гидрированному соединению **13** (Схема 1.1) [39].

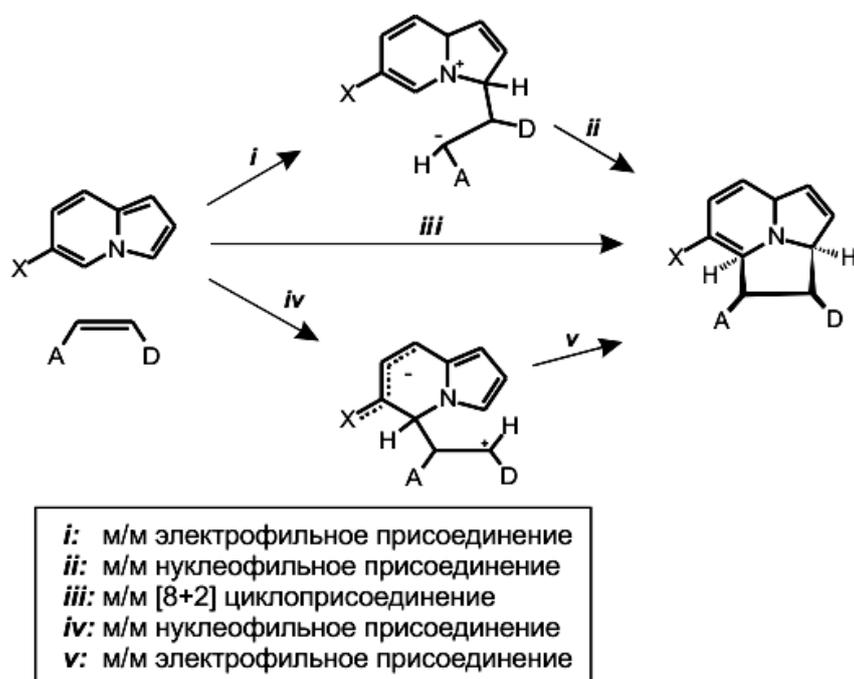




**Схема 1.1.** Пример реакций  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения для получения некоторых представителей (3.2.2)циклазинов.

Показано, что осуществлению реакции циклоприсоединения способствует введение уходящей группы в 3-положение индолизина (см., например, реакцию получения **15**, Схема 1.1) [47–49]. Е.В.Бабаевым в 1999 году, методом квантово-химических расчетов, был подробно предсказан и описан механизм образования (3.2.2)циклазинов в ходе присоединения алкенов к индолизинам (Схема 1.2) [50].

Хорошо изученным вариантом реакции является процесс циклоприсоединения между 3-замещенным индолизином и ацетиленовыми соединениями [51–54]. Уходящей группой на стадии циклизации является алкилсульфанильная группа. Так, например, соединение **14** реагировало с DMAD с образованием соответствующего производного циклазина **15** с хорошим выходом (Схема 1.1) [47].



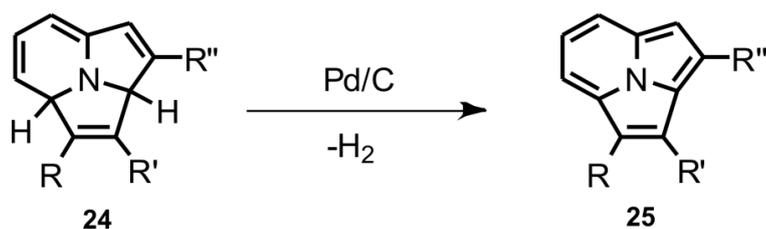
**Схема 1.2.** Предполагаемый механизм образования (3.2.2)циклазинов в ходе реакции  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения по Е.В.Бабаеву [50].

Д. Ливер и М. Джессеп сообщили, что циклоприсоединение перхлората 3-(N,N-диметиламинометил)-3*H*,5*H*-пирролизиния **16** к DMAD приводит к образованию диметил-(3.2.2)циклазин-5,6-дикарбоксилата **17**. Максимальный выход был достигнут при добавлении гидроксида натрия к раствору соли **16** и DMAD, растворенного в ДМФА (Схема 1.1) [55,56]. Подобным образом, взаимодействие этил-3*H*-пирролизин-3-илиденацетата **18** с DMAD давало соответствующий (3.2.2)циклазин-5,6-дикарбоксилат **19** с выходом 12% (Схема 1.1) [57].

В литературе подробно описан одностадийный синтез (3.2.2)циклазинов из производных пиридина [58–61]. К примеру, с умеренными выходами были получены производные **21** [61] и **23** [59,60] из соединений **20** и **22**, соответственно (Схема 1.1).

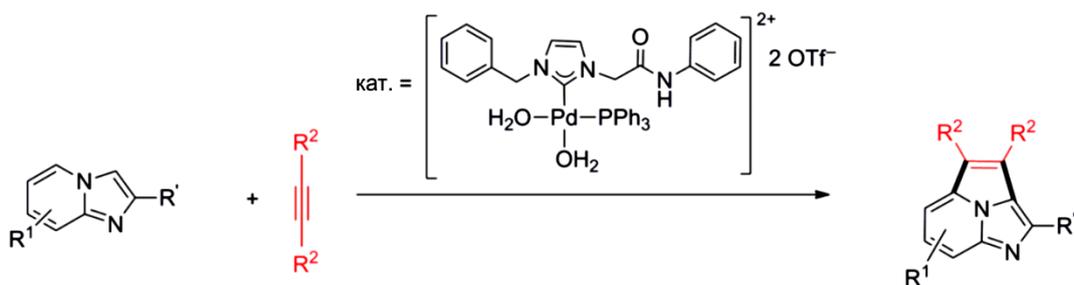
Общей особенностью реакций  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения между незамещенными индолизинами и DMAD является присутствие Pd/C в качестве катализатора. В таких условиях происходит *in situ* ароматизация продуктов реакции циклоприсоединения до целевых производных (3.2.2)циклазина (**25**) (Схема 1.3) [39]. Кроме Pd/C для ароматизации дигидроциклазинового

интермединта может быть использован подходящий окислитель, например, DDQ [6].

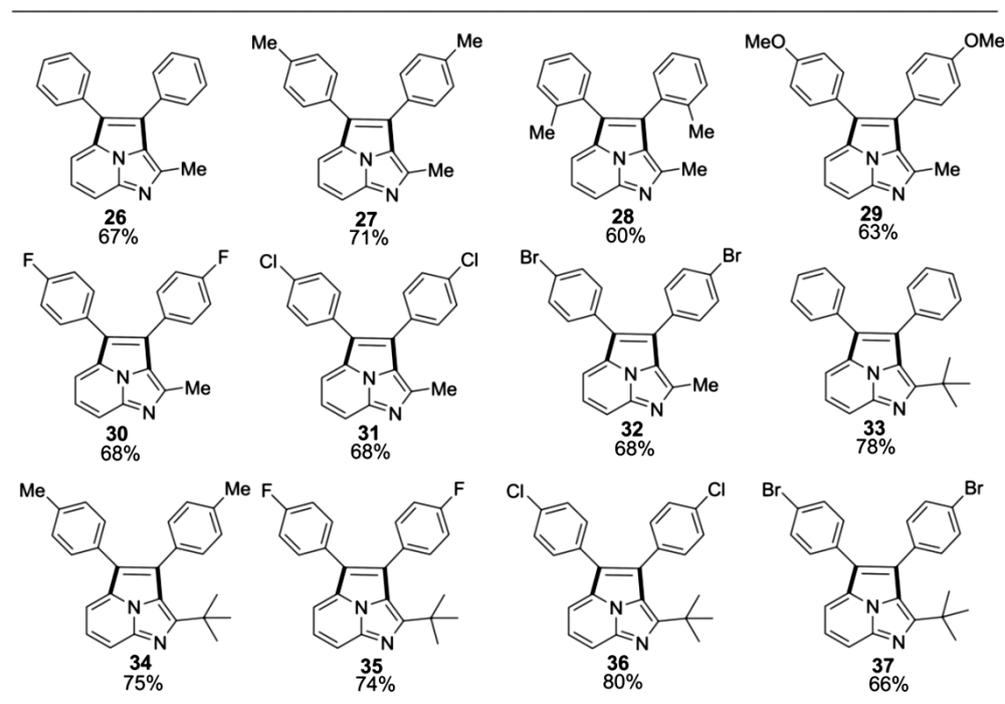


**Схема 1.3.** Роль катализатора в образовании (3.2.2)циклазинов.

Информация о применении иных катализаторов при синтезе (3.2.2)циклазинов путем  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения в литературе ограничена. Так, авторами работы [34] на примере имидазо-[5,1,2-*cd*]-индолизинов показана возможность образования широкого ряда (3.2.2)циклазиновых производных **26–37** (Рис. 1.3). Каталитическая система в данном случае, представляет собой ионный комплекс палладия(II), содержащий N-гетероциклический и трифенилфосфиновый лиганды. Около 2.5 мол. % катализатора было достаточно для протекания реакций. В качестве окислителя и катализатора межфазного переноса были использованы ацетат меди (II) и *n*-тетрабутиламмония бромид, соответственно [34] (Схема 1.4).

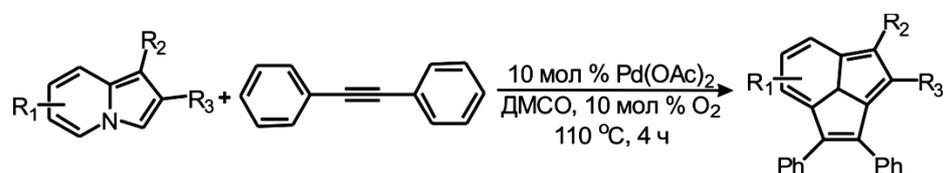


**Схема 1.4.** Применение ионного комплекса палладия в реакции образования производных (3.2.2)циклазинов [34] (см. Рис. 1.3).



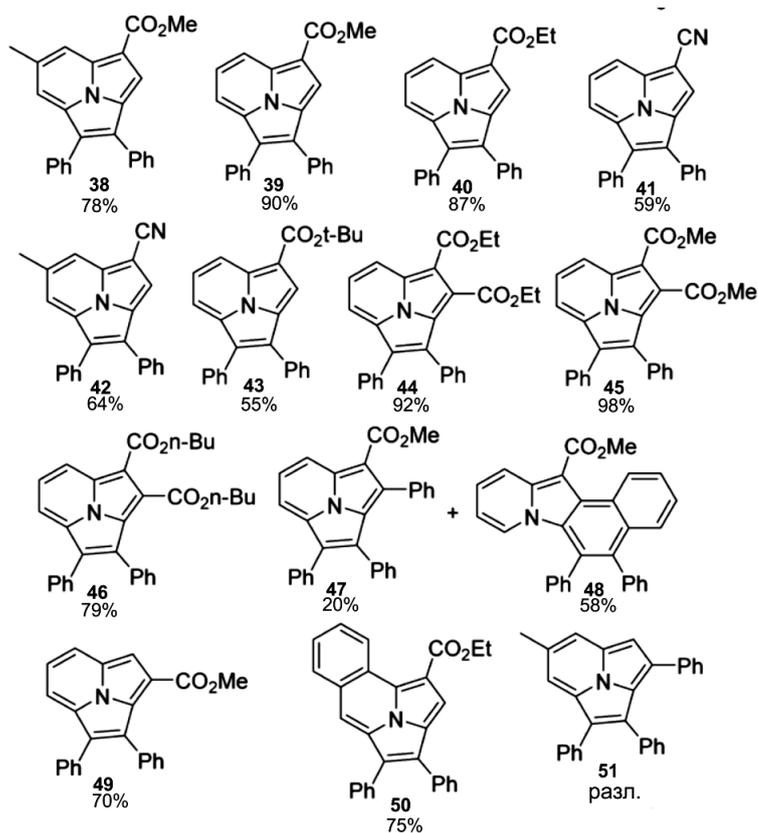
**Рис.1.3.** Структура и выходы (3.2.2)циклазиновых производных **26–37** [34], полученных согласно Схеме 1.4.

Группой китайских ученых в качестве катализатора реакции замещенных индолизинов с 1,2-дифенилацетиленом, был использован ацетат палладия(II) [62] (Схема 1.5).



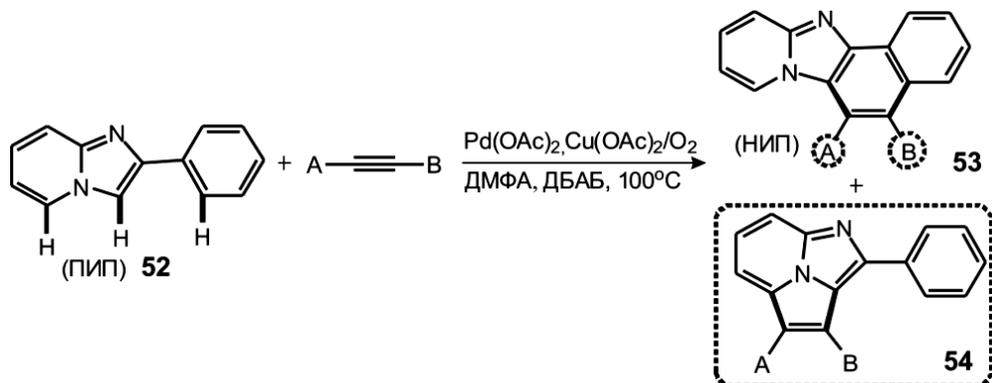
**Схема 1.5.** Применение ацетата палладия(II) в реакции образования (3.2.2)циклазиновых производных (см. Рис. 1.4).

Таким образом, была получена серия замещенных (3.2.2)циклазинов **38–51** из соответствующих индолизиновых предшественников (Рис. 1.4).



**Рис.1.4.** Структура и выходы (3.2.2)циклазинов **38–51** [62],  
полученных согласно Схеме 1.5.

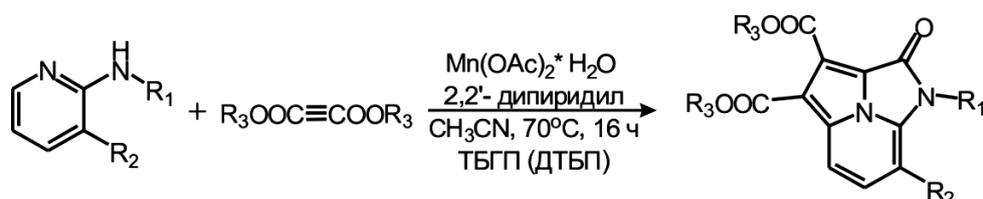
В работе [63] описан процесс окислительной циклоконденсации 2-фенилимидазо-[1,2-*a*]-пиридина (ПИП) **52** с замещенными ацетиленами. В ходе реакции образовались нафто-[1',2':4,5]-имидазо-[1,2-*a*]-пиридин (НИП) **53** и имидазо-[5,1,2-*cd*]-индолизин **54** (Схема 1.6). Применение Rh(III) приводило к селективности данной реакции по сравнению с Pd(II), а именно к обратной региоселективности реакции и образованию, в основном, циклазина **54** [64].



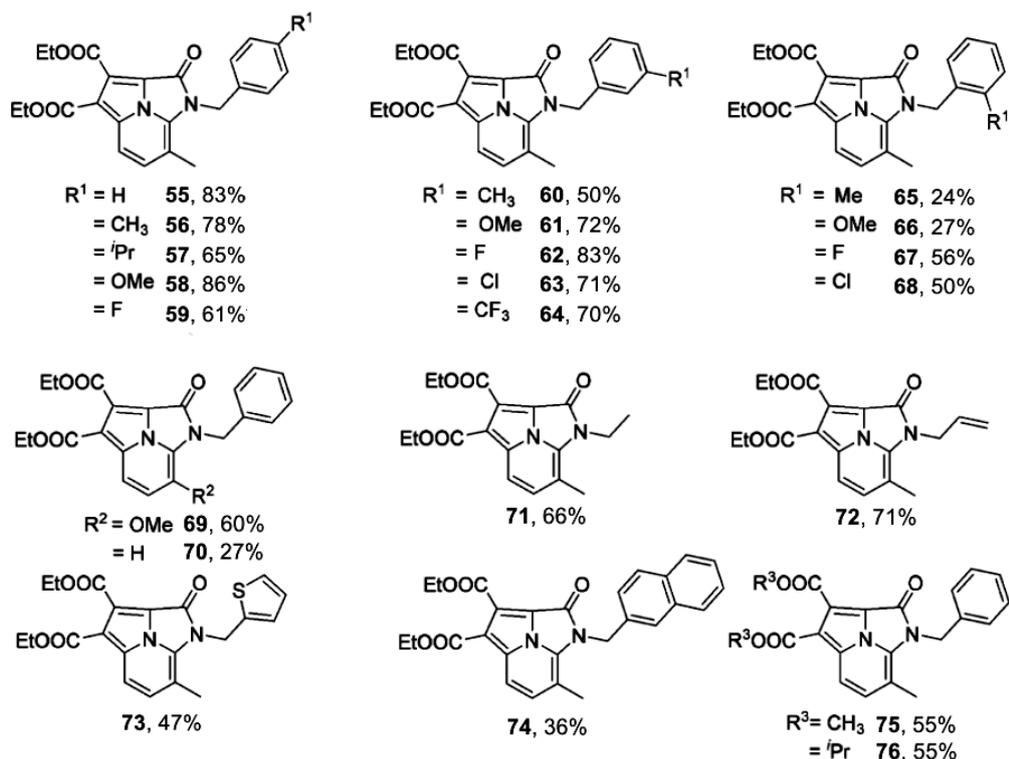
**Схема 1.6.** Применение ацетата палладия (II) в реакции образования производных (3.2.2)циклазинов [63].

В качестве катализаторов реакции  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения могут применяться не только комплексы на основе палладия. К примеру, в работе [65] в роли катализатора применялся водный ацетат меди.

В работе [66] изучены аспекты образования частично замещенного (3.2.2)циклазинового каркаса в результате трехкомпонентной реакции, катализируемой водным ацетатом марганца (Схема 1.7). Таким образом, в довольно мягких условиях с хорошими выходами была получена серия соединений **55–76** (Рис. 1.5).

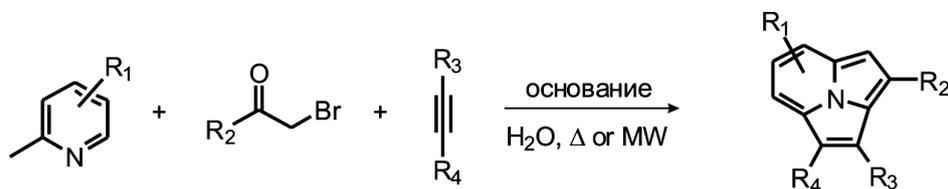


**Схема 1.7.** Применение водного ацетата марганца(II) в реакции образования (3.2.2)циклазинового каркаса [66] (см. Рис. 1.5).

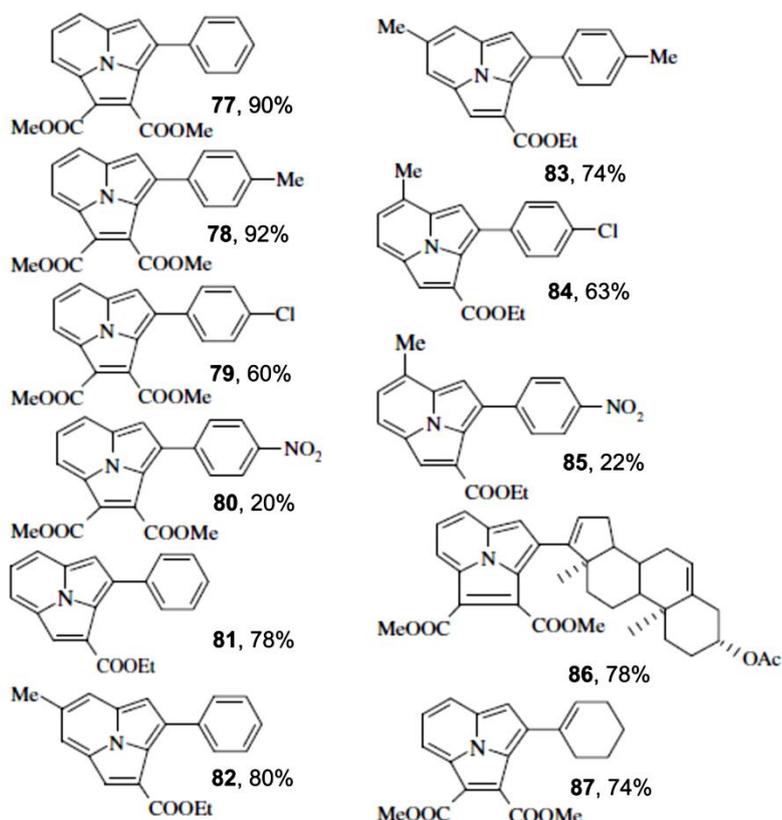


**Рис.1.5.** Структура и выходы (3.2.2)циклазиновых производных **55–76**, полученных согласно Схеме 1.7.

Продолжая тему трехкомпонентных реакций, важно также упомянуть работы индийских ученых [67,68]. В работе 2011 года [67] показана возможность проведения реакции циклоприсоединения в водной среде (Схема 1.8) и получен ряд замещенных эфиров (3.2.2)циклазинов **77–87** (Рис. 1.6).



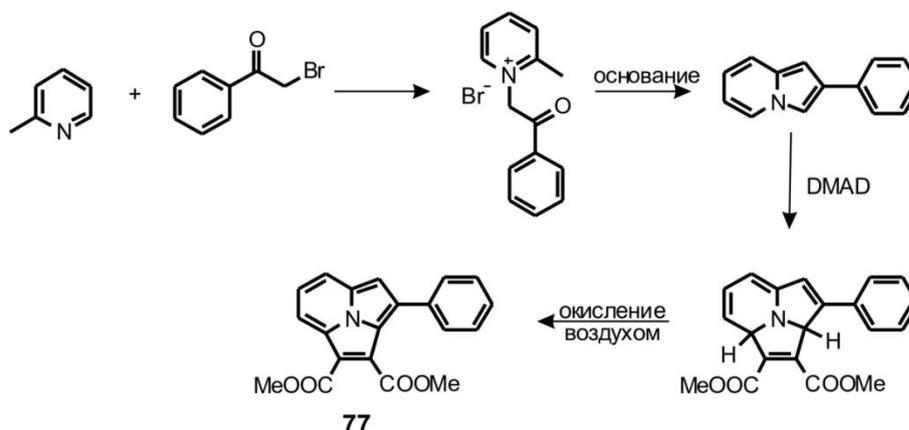
**Схема 1.8.** Трехкомпонентная реакция получения замещенных эфиров (3.2.2)циклазинов [67] (см. Рис. 1.6).



**Рис.1.6.** Строение и выходы (3.2.2)циклазиновых эфиров [67], полученных согласно Схеме 1.8.

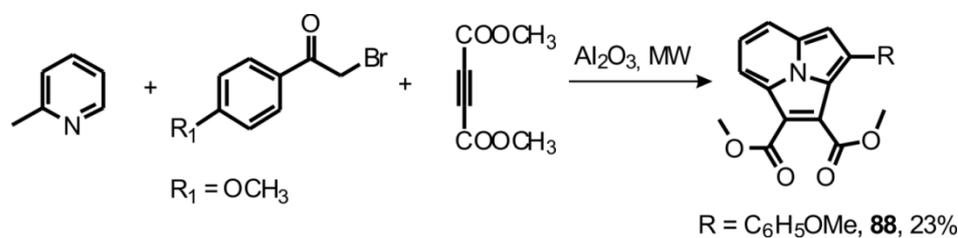
В роли окислителя в данной реакции, как предполагают авторы, выступает молекулярный кислород, а активация процесса возможна как термически (температура ~100 °С), так и под действием микроволнового излучения (мощность ~300 Вт). В качестве примера на Схеме 1.9 приведен механизм получения 3-фенил-

1,2-дикарбометокси-(3.2.2)циклазина **77**, выход которого при термической активации составил 70%, а при микроволновой – 90%.



**Схема 1.9.** Предполагаемый механизм реакции получения 3-фенил-1,2-дикарбометокси (3.2.2)циклазина **77**.

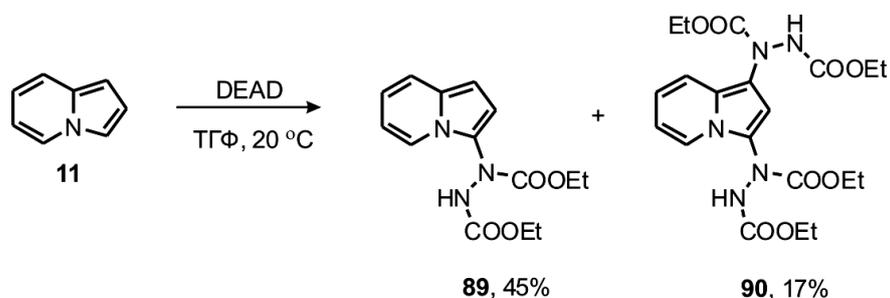
Аналогичный процесс описан в работе [68]. Трехкомпонентная реакция получения арилзамещенного диэфира **88** на окиси алюминия в отсутствие растворителя активируется микроволновым излучением мощностью около 300 Вт (Схема 1.10).



**Схема 1.10.** Синтез замещенного 1,2-дикарбометокси-(3.2.2)циклазина **88** на окиси алюминия в отсутствие растворителя.

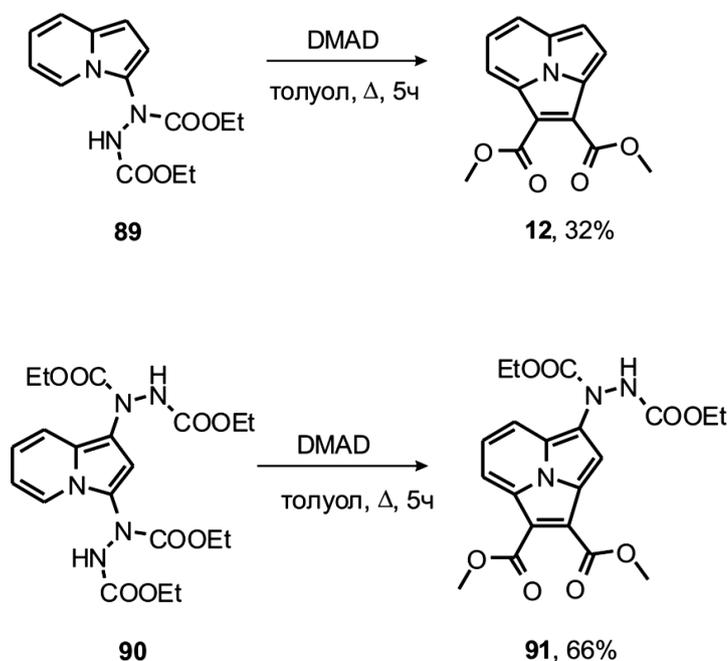
В соответствии с данными работы [54], индолизины, содержащие электроноакцепторные заместители, малореакционноспособны.

Оригинальный способ введения в молекулу индолизина хорошей уходящей группы предложен в работе [69]. При обработке раствора индолизина в ТГФ диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) при комнатной температуре образуется смесь аддуктов Михаэля **89** и **90** (Схема 1.11)



**Схема 1.11.** Образование аддуктов Михаэля согласно работе [69].

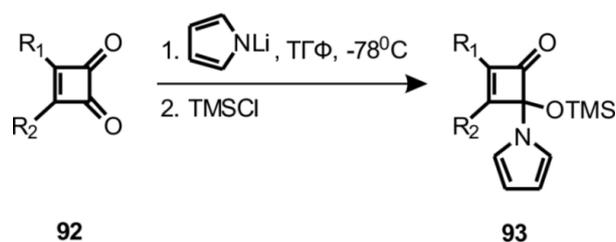
Полученные аддукты **89** и **90** вступают в реакцию с DMAD в мягких условиях, давая соответствующие циклазины **12** и **91** с умеренно хорошими выходами (схема 1.12).



**Схема 1.12.** Образование (3.2.2)циклазинов из аддуктов **89** и **90**.

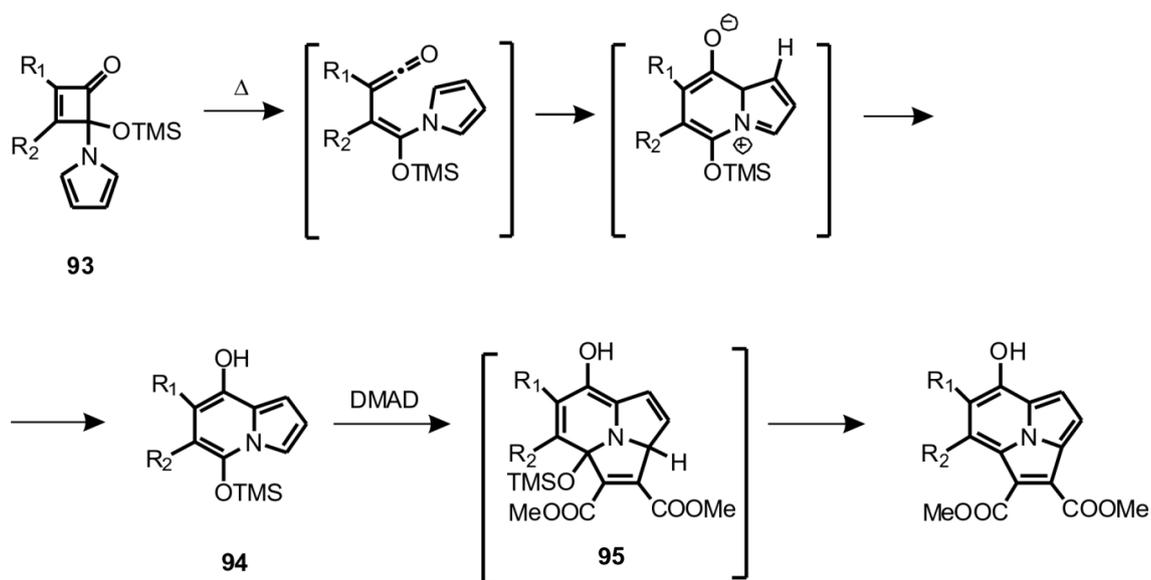
Во втором случае, увеличение выхода соединения **91** по сравнению с **12** связано, по-видимому, с влиянием дополнительного электронодонорного заместителя в индолизиновом кольце.

В случае, если исходный индолизин достаточно реакционноспособен в реакции  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения, возможна его генерация *in situ* из силоксиаминолов **93**, полученных из доступных циклобутендионов **92** согласно Схеме 1.13 [48].



**Схема 1.13.** Получение замещенных силоксиаминолов **93**.

Силоксиаминолы **93** при нагревании в растворителе (толуол или *n*-ксилол) переходят в соответствующие индолизины **94** (Схема 1.14). Взаимодействуя с DMAD *in situ*, соединения **94** формируют промежуточные аддукты **95**, последующая ароматизация которых приводит к замещенным (3.2.2)циклазинам **96–101** (Схема 1.14, Таблица 1.1).



**Схема 1.14.** Получение замещенных (3.2.2)циклазинов **96–101**.

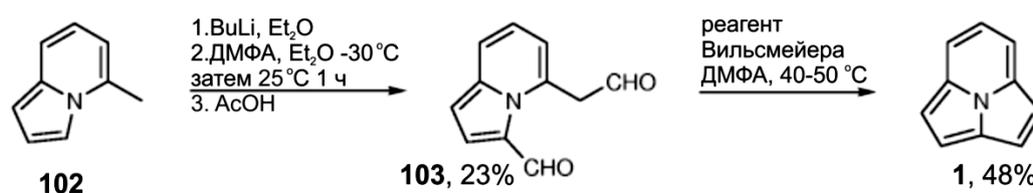
**Таблица 1.1.** Выходы циклазинов **96–101**, полученных согласно Схеме 1.14.

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
<b>96</b>	OMe	OMe	56
<b>97</b>	Ph	OMe	79
<b>98</b>	<i>n</i> -Bu	OMe	52
<b>99</b>	-C≡C-Bu <sup>n</sup>	OMe	67
<b>100</b>	-C≡C-Ph	OMe	66
<b>101</b>	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	53

Таким образом, несмотря на проведение реакции без выделения промежуточно образующегося индолизина, выходы соединений **96–101** весьма высоки для рассматриваемого типа реакций и составляют 50–80%. Это можно объяснить высокой реакционной способностью промежуточных индолизинов **94** (и аддуктов **95**) за счет наличия донорных заместителей и уходящей группы (OTMS).

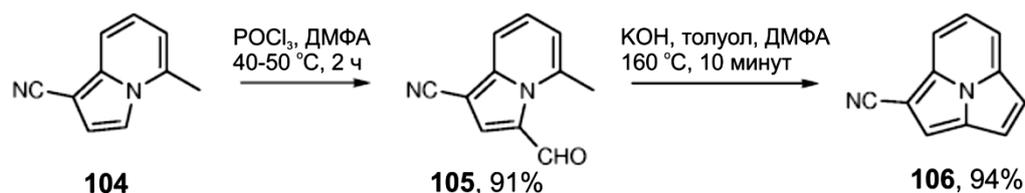
### 1.1.2.2. Внутримолекулярная циклизация метилиндолизинов

Поскольку метильный заместитель в пиридиновом кольце легко подвергается реакциям электрофильного замещения, его широко используют в синтезе многих производных пиридина. В результате реакции такой метильной группы с сильным основанием (например, *n*-BuLi), образуется пиридилметил-анион. Образование целевого продукта протекает путем конденсации с образованием внутримолекулярного цикла. Этот метод был применен к 5-метилиндолизину **102** (Схема 1.15) [1,13]: в 3-положение индолизинового остова и 5-метильный заместитель вводятся две формильные группы, образуя соединение **103**. В. Бёкельхайде с коллегами впервые удалось получить (3.2.2)циклазин **1**, используя данный метод [1,13]. Реакция применима и к другим циклазиновым аналогам, таким как *аза*-(3.2.2)циклазины и (3.3.2)циклазины [17,18].



**Схема 1.15.** Образование (3.2.2)циклазинов внутримолекулярной циклизацией.

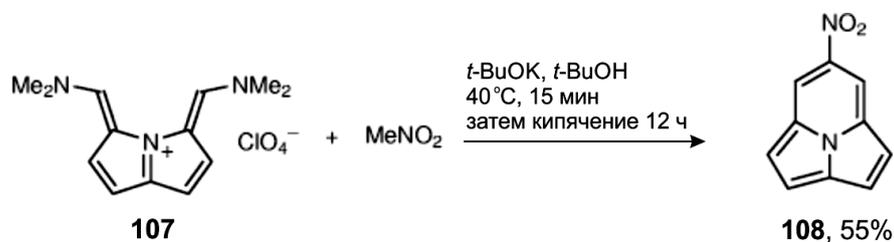
Сообщалось также о модифицированном варианте данной реакции, которая протекает через образование 1-циано-3-формил-5-метилиндолизинов с последующей внутримолекулярной конденсацией (Схема 1.16) [70]. Внутримолекулярную циклизацию **105** проводили обработкой гидроксидом калия в ДМФА с получением целевого (3.2.2)циклазин-1-карбонитрила **106** с выходом 94% (Схема 1.16) [70].



**Схема 1.16.** Модифицированный вариант реакции внутримолекулярной циклизации индолизина **104** [70].

### 1.1.2.3. Присоединение солей Вильсмейера к нитрометану

М. Джезепом и Д. Ливером в 1980 году описан необычный подход к получению 6-нитропирроло-[2,1,5-*cd*]-индолизина (6-нитро-(3.2.2)циклазина) (Схема 1.17) [29]: перхлорат **107** реагировал с нитрометаном в инертной среде в присутствии *трет*-бутилата калия с образованием 6-нитро-(3.2.2)циклазина **108**.

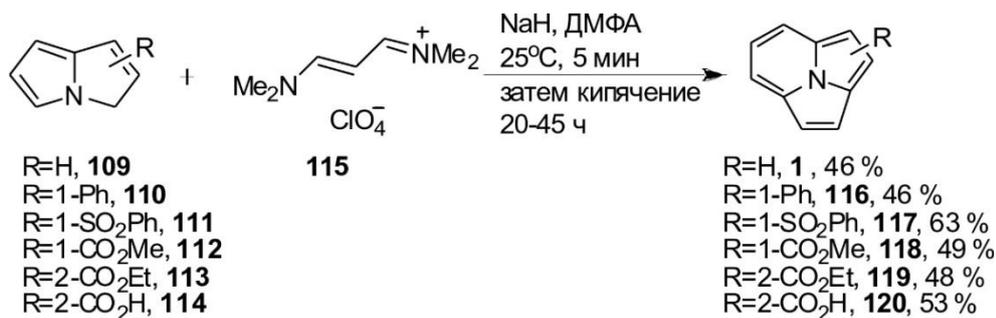


**Схема 1.17.** Присоединение солей Вильсмейера к нитрометану.

Примеры применения данного метода ограничены только синтезом 6-нитро-(3.2.2)циклазина **108**. Это связано с трудозатратной стадией синтеза соединения **107**, а также выделения **108** вследствие большого числа побочных процессов.

### 1.1.2.4. Взаимодействие 3*H*-пирролизинов с солями виниленамидиния

В. Батроф с коллегами подробно описал взаимодействие замещенных 3*H*-пирролизинов **109–114** с солью виниленамидиния **115** в присутствии гидрида натрия. В ходе данной реакции образовывались (3.2.2)циклазины **1, 116–120** с неплохими выходами (Схема 1.18) [71–73].



**Схема 1.18.** Взаимодействие 3*H*-пирролизинов с солью виниленамидиния.

Данный метод мог бы стать хорошим вариантом синтеза замещенных (3.2.2)циклазинов, минуя стадию функционализации индолизинов. Несмотря на все очевидные плюсы использования 3*H*-пирролизинов, реакции с индолизинами стали более популярными и чаще применяются на практике. Это связано с более трудоемким процессом получения производных 3*H*-пирролизинов и множеством побочных процессов, снижающих их выходы.

#### 1.1.2.5. Синтез через образование одной С–С связи. Внутримолекулярная циклизация индолизина

Октагидро-(3.2.2)циклазин **122** был получен в виде свободного основания путем сухой перегонки этил 3-(3-оксооктагидро-5-индолизинил)-пропаноата **121** с натронной известью (Схема 1.19) [74]. Дегидрирование **122** осуществляли путем нагревания с 5% Pd/C в кипящем диоксане или в отсутствие растворителя с получением соединения **1** с выходами 11% (метод А) и 24% (метод В) соответственно (Схема 1.19) [75].

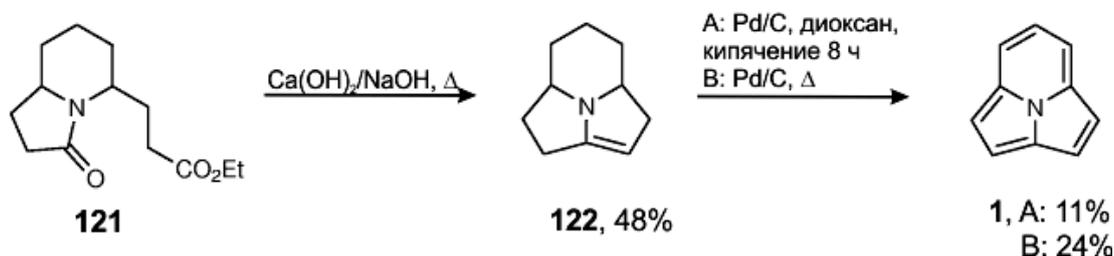
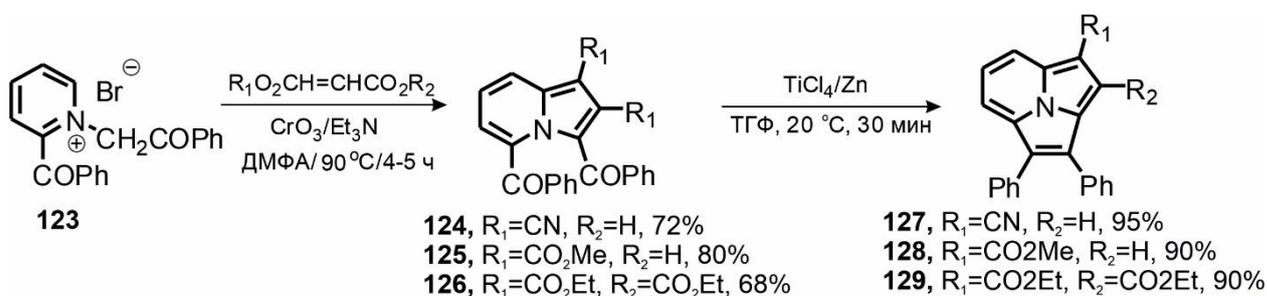


Схема 1.19. Получение (3.2.2)циклазина **1** методом внутримолекулярной циклизации.

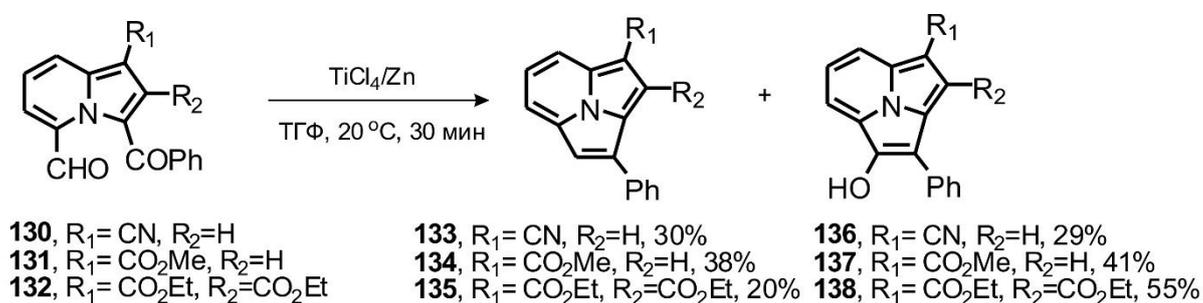
#### 1.1.2.6. Альтернативные методы синтеза

Авторами работы [76] разработана стратегия получения (3.2.2)циклазинов **127–129**, основанная на внутримолекулярной реакции Мак-Мурри с 3,5-диацилиндолизинами **124–126**. Последние получают по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридиновых илидов, генерируемых из *N*-фенацильной соли **123** к диполярофилам (Схема 1.20).



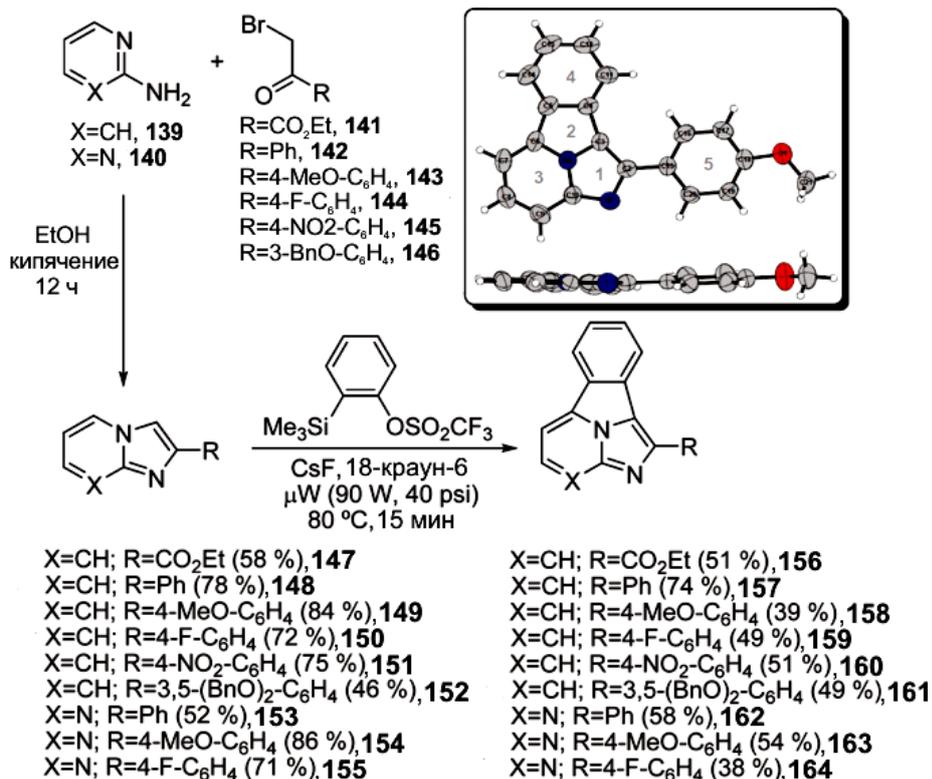
**Схема 1.20.** Синтез замещенных (3.2.2)циклазинов **127–129**.

В ходе реакции из замещенных индолизинов **130–132** образуется смесь циклазиновых продуктов **133–138** (Схема 1.21):



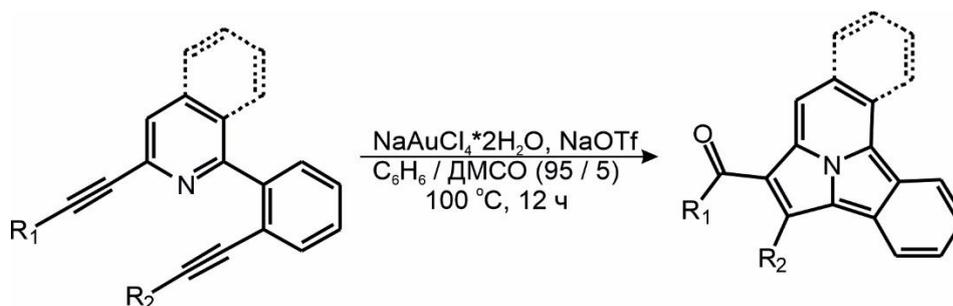
**Схема 1.21.** Синтез (3.2.2)циклазинов **133–138**.

В работе [77] изучался тандем реакций  $[\delta\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения и  $[2\pi+6\pi+2\pi]$ -дегидрирования. Авторы методами теоретических расчетов, а затем и экспериментально, показали возможность образования бензо-[a]-имидазо-[5,1,2-cd]-индолизинов ( $\pi$ -расширенного (3.2.2)циклазинового каркаса) в результате реакции дегидробензола с имидазо-[1,2-a] пиридинами (пиримидинами). Реакция проводилась при микроволновом облучении, (2-(триметилсилил))-фенилтрифлат использовался в качестве предшественника дегидробензола (бензина). Таким методом синтеза получили серию соединений **156–164** (Схема 1.22).



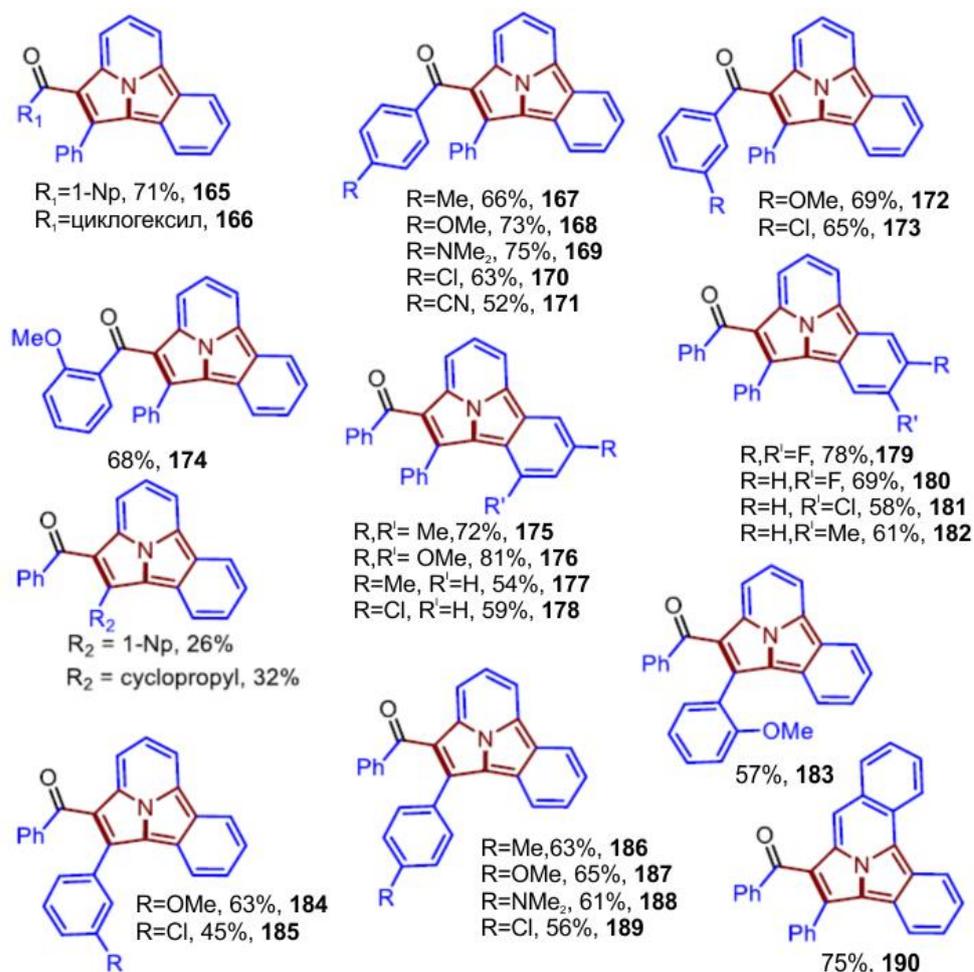
**Схема 1.22.** Образование (3.2.2)циклазиновых производных **156–164**.

В работе [78] изучены катализируемые комплексами золота реакции циклоизомеризации мостиковых 1,8-диинов с участием карбен/алкинового метатезиса для получения (3.2.2)циклазиновых структур и использования их в качестве люминофоров (Схема 1.23).



**Схема 1.23.** Пример реакции циклоизомеризации 1,8-диинов.

Был изучен ряд разных катализаторов на основе комплексов золота. Самые высокие выходы реакций наблюдались при использовании комплекса золота  $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  совместно с трифлатом натрия (Рис. 1.7).



**Рис.1.7.** Структура и выходы (3.2.2)циклазиновых производных **165–190**, полученных согласно Схеме 1.23.

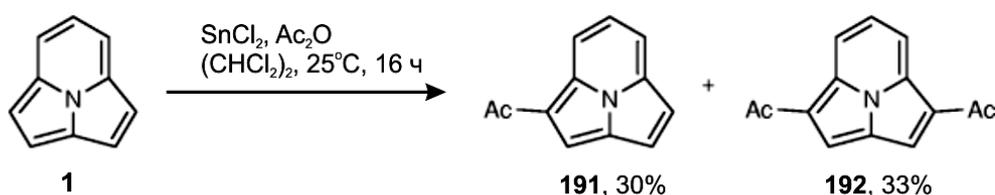
### 1.1.3. Химические свойства (3.2.2)циклазинов

Основные химические свойства (3.2.2)циклазинов базируются на их строении, а именно, на наличии делокализованной ароматической  $(4n+2)$   $10\pi$ -электронной системы. Слабополюсный сдвиг сигналов протонов в ЯМР спектрах подтверждает ароматичность данных соединений. Однозначно показано, что (3.2.2)циклазиновый каркас электроноизбыточен [20,21]. Исходя из этого, обсуждая химические свойства, стоит упомянуть, что для (3.2.2)циклазинов характерны, в основном, реакции ароматического электрофильного замещения (по типу  $S_EAr$ ).

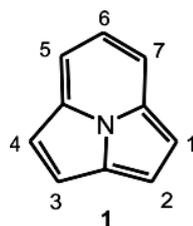
#### 1.1.3.1. Реакции ароматического электрофильного замещения

(3.2.2)Циклазины довольно легко вступают в реакции ароматического электрофильного замещения. Хорошо изучены реакции нитрования, бромирования

и синтез по Фриделю–Крафтсу [13]. Ацилирование соединения **1** в условиях реакции Фриделя–Крафтса дает как моно-, так и диацильные производные **191** и **192** (Схема 1.24) [13]. Из базовых расчетов МО (3.2.2)циклазина **1**, было предсказано, что электрофильное замещение должно наиболее легко протекать по 1-му положению остова; радикальная атака первоочередно направлена на 2-е или 5-е положение; а нуклеофильная атака по положению 5 (Рис. 1.8) [20]. Так, положения замещения при реакции ацилирования определяются электроноизбыточной природой (3.2.2)циклазинового ароматического кольца по аналогии с индолизином.

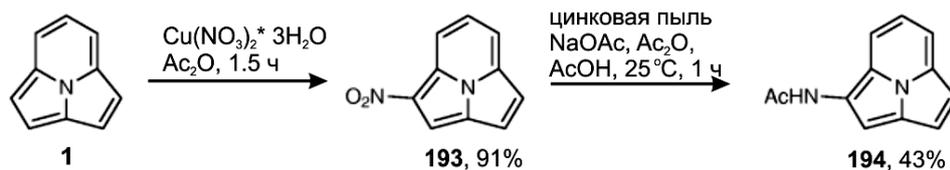


**Схема 1.24.** Ацилирование (3.2.2)циклазина **1** по Фриделю–Крафтсу.



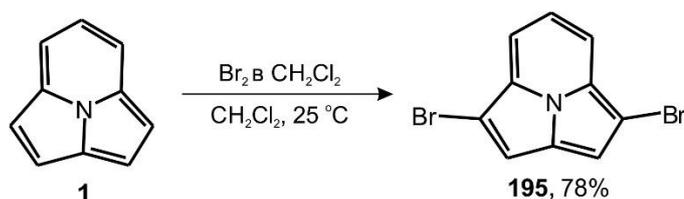
**Рис.1.8.** Структура и нумерация атомов в молекуле (3.2.2)циклазина **1**.

Реакция нитрования соединения **1** протекала селективно и с высоким выходом, приводя к моонитропроизводное **193** (Схема 1.25) [13]. Попытки осуществить восстановление нитроциклазина **193** до соответствующего аминопроизводного **194** каталитическим гидрированием, либо другими химическими методами, были безуспешными. Для получения 4-аминамо-(3.2.2)циклазина **194** была применена методика, предложенная А. Андерсоном, Дж. Нельсоном и Дж. Тазумой [79] для реакции восстановительного ацетилирования 1-нитроазулена. При соблюдении данных условий **194** получается селективно и с хорошим выходом (Схема 1.25) [41].



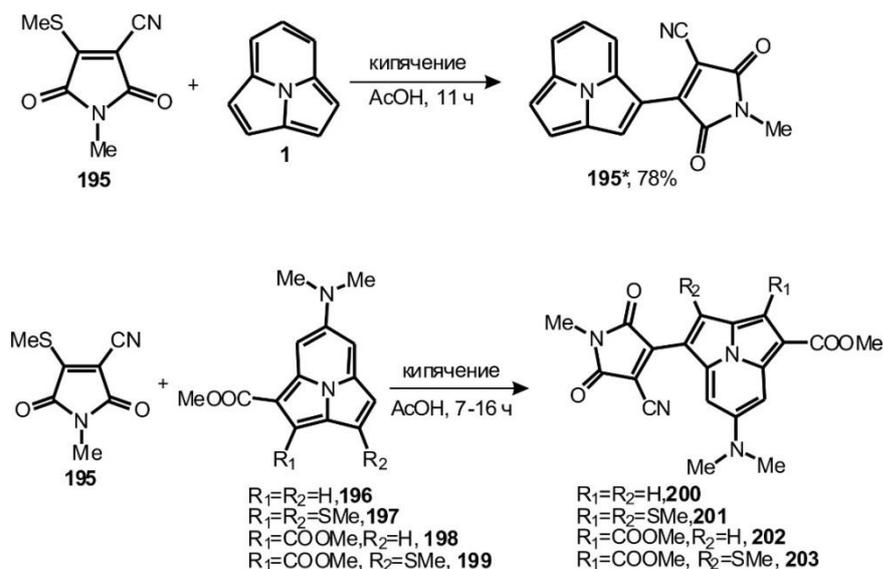
**Схема 1.25.** Нитрование (3.2.2)циклазина **1**.

Аналогично ацилированию, бромирование (3.2.2)циклазина **1** приводило к дибромпроизводному **195** [13]. Авторы сообщают, что не удалось выделить только продукт монобромирования и предполагают, что оно является промежуточным соединением в синтезе (Схема 1.26).



**Схема 1.26.** Реакция бромирования (3.2.2)циклазина **1**.

В результате кипячения 1-метил-3-циано-4-метилтио-1*H*-пирроло-2,5-диона с (3.2.2)циклазином **1** в среде уксусной кислоты с высокой селективностью и выходом образуется производное (3.2.2)циклазина **195\***. Не ограничиваясь только незамещенным (3.2.2)циклазином **1**, авторы также провели подобную реакцию с замещенными (3.2.2)циклазинами **196–199**, получив при этом соединения **200–203** (Схема 1.27) [80]..

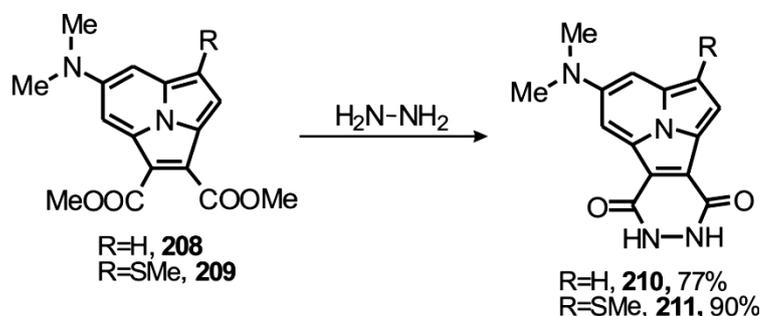


**Схема 1.27.** Взаимодействие (3.2.2)циклазинов с 1-метил-3-циано-4-метилтио-1*H*-пирроло-2,5-дионом.



Вицинальные диэфирные группы могут быть превращены реакцией с гидразингидратом в циклические дигидразиды (пиридазиноклазиндионы). Представители данного класса, а именно **210** и **211** (Схема 1.31), были изучены на предмет хемолуминесценции, которую они проявляют при обработке перекисью водорода и пероксидазой хрена [82].

Восстановление сложноэфирных заместителей можно проводить, минуя одновременное восстановление (3.2.2)циклазинового кольца. В результате получают спирты, которые могут служить основой для дальнейшей функционализации.



**Схема 1.31.** Получение циклических дигидразидов (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот **210,211**.

Особый интерес представляют следующие примеры, которые могут быть применены для получения 2,12-дитио-[3]-[2,6]-пиридо-[3]-[1,4]-(3.2.2)циклазинофана **216** и 2,12-дитио-[3.3]-[1,4]-(3.2.2)циклазинофана **217** [83,84] (Схема 1.32) и [2.2.2.2]-тетра(1,4)-(3.2.2)циклазинофан **220** [85] (Схема 1.33).

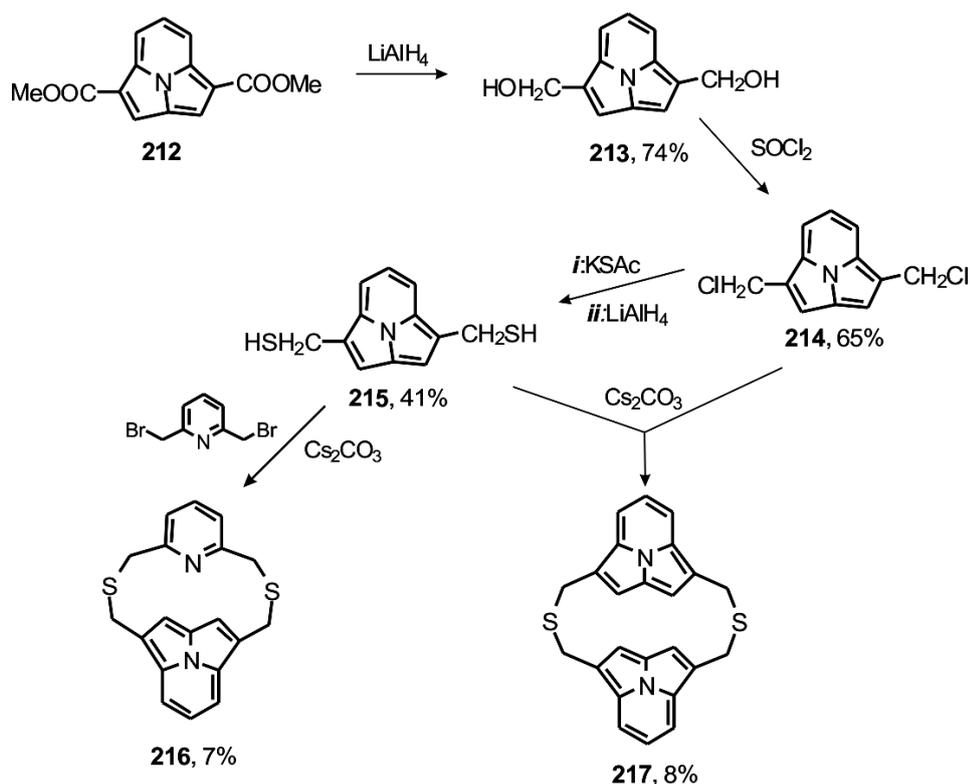


Схема 1.32. Получение соединений **216** и **217**.

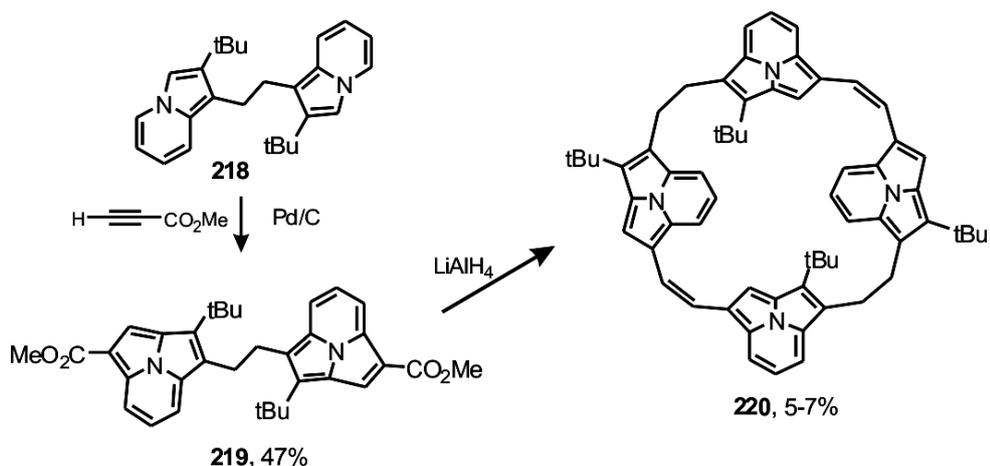
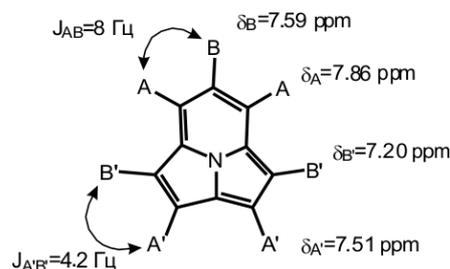


Схема 1.33. Получение соединения **220**.

#### 1.1.4. Физико-химические свойства и области применения (3.2.2)циклазинов

Обсуждая тему физико-химических свойств (3.2.2)циклазинов, важно упомянуть две фундаментально важные работы по теоретическому и экспериментальному изучению их спектральных свойств [20], а также первому представлению протонных ЯМР спектров незамещенного (3.2.2)циклазина **1** [21]. Так в работе [21], Е. Джерсонс с соавторами заложили фундамент в понимании ароматических свойств имеющих на тот момент и полученных в последующих

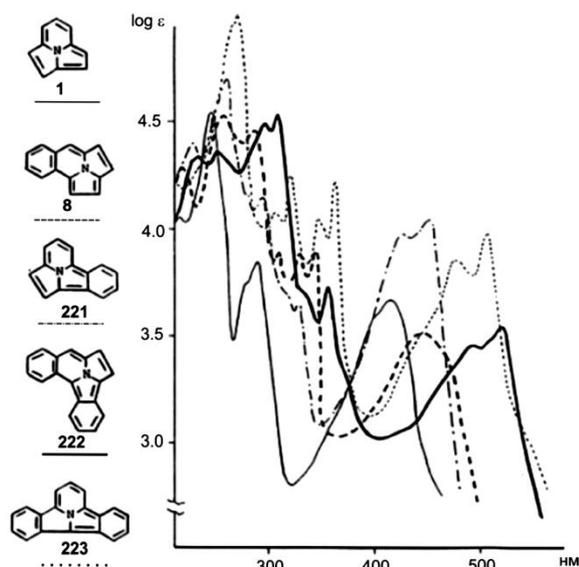
работах производных (3.2.2)циклазинов, показав, что резонансные химические сдвиги сигналов протонов (3.2.2)циклазина **1** наблюдаются исключительно в ароматической области спектра (Рис. 1.9).



**Рис 1.9.** Химические сдвиги сигналов протонов и константы спин-спинового взаимодействия для соединения **1** в  $CDCl_3$ .

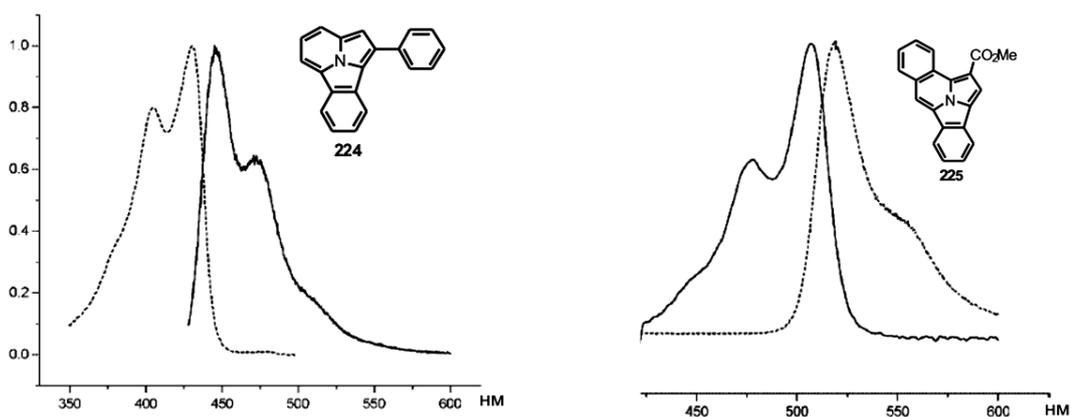
В развитие ЯМР исследований, работы [86–88] окончательно показывают диатропность (3.2.2)циклазина и подтверждают, что его молекула представляет собой полностью конъюгированный и сопряженный  $sp_2$ -гибридизированный цикл.

Работа [20] является теоретической, но основы, заложенные в ней, сыграли фундаментальную роль в понимании химических свойств (3.2.2)циклазинов и их функциональных производных. Так, авторы, используя простые расчеты МО, предсказали области поглощения и флуоресценции ( $\pm 10$  нм), а также электронную избыточность (3.2.2)циклазинового ароматического кольца. На основании этой работы, в дальнейшем, был успешно проведен ряд реакций ароматического электрофильного замещения (раздел 1.1.3.1), а также изучено светопоглощение в УФ и ближнем видимом диапазоне. Так, в работе [2] представлено сопоставление многоуровневых количественных расчетов для максимумов поглощения в ЭСП (3.2.2)циклазина и его моно- и дибензоаннелированных полициклических аналогов на уровне теории  $CASPT_2$  ( $MS-CASPT_2$ ) с экспериментальными данными. Как и было предсказано, (3.2.2)циклазины эффективно поглощают в УФ-видимом диапазоне, а с расширением ароматической  $\pi$ -системы максимум поглощения смещается батохромно. (Рис. 1.10).



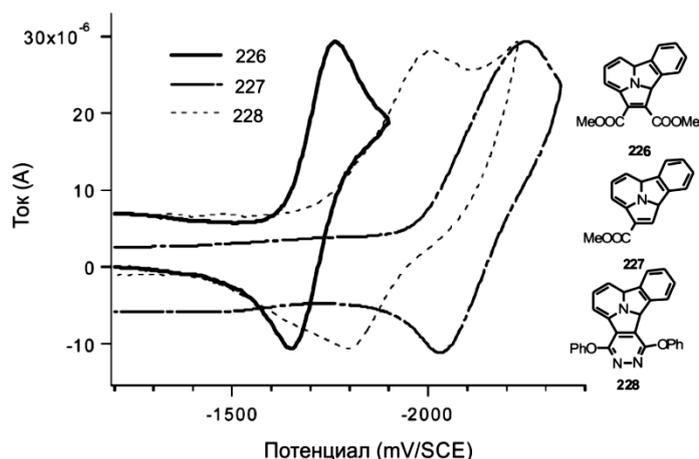
**Рис. 1.10.** ЭСП (3.2.2)циклазинов **1**, **8**, **221–223**.

Наряду со светопоглощением, активно изучались и флуоресцентные свойства [3,4,35,78]. Так оказалось, что многие производные (3.2.2)циклазинов (включая *аза-* и *бензо-* производные) обладают сине-зеленой флуоресценцией вплоть до 550–650 нм с квантовыми выходами до 90% (Рис 1.11). Сочетание данных свойств открыло им перспективу применения в OLED-устройствах, электролюминесцентных материалах и сенсорах [3,89].



**Рис. 1.11.** Примеры нормализованных ЭСП (пунктирная линия) и спектров флуоресценции (сплошная линия) для **224** и **225**.

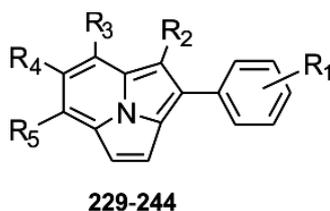
Одной из первых работ по изучению электрохимических характеристик производных (3.2.2)циклазинов стала работа Митсумори 2004 года [3] (Рис. 1.12).



**Рис. 1.12.** ЦВА для некоторых производных (3.2.2)циклазинов.

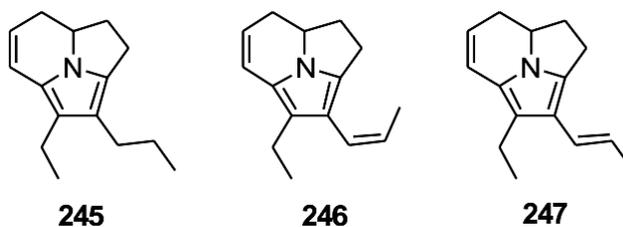
Электрохимические данные сравниваются с подобными для *трис*- (8-гидроксихинолинато) алюминия ( $Alq_3$ ). Потенциалы восстановления изученных (3.2.2)циклазиновых производных обратимы, поэтому авторы ожидали лучшей стабильности, чем  $Alq_3$ , в нейтральной форме. Окислительный потенциал большинства изученных производных находится в пределах 0.8 В, что является оптимальным уровнем для материалов, способных переносить положительный заряд в OLED устройствах [90]. Авторы предположили, что низкие и стабильные потенциалы восстановления сделают некоторые производные (3.2.2)циклазинов перспективными в качестве основы для полупроводниковых приложений. Действительно, в рамках развития данной темы, авторами [91] показано наличие полупроводниковых свойств *n*-типа у  $\pi$ -расширенных производных (3.2.2)циклазинов.

(3.2.2)Циклазиновые производные также обладают хорошим потенциалом для медицинских и биологических приложений. Так например, показано, что серия замещенных соединений **229–244** проявляет фармакологическую активность в связывании с рецептором эстрогена (Рис. 1.13) (Таблица 1.2) [52,86].



**Рис. 1.13.** Общая структурная формула соединений **229–244**.

Кроме того, частично гидрированные (3.2.2)циклазиновые производные – мирмикарины, являются природными алкалоидами (Рис. 1.14) [87–89].



**Рис. 1.14.** Структура мирмикаринов **245–247**.

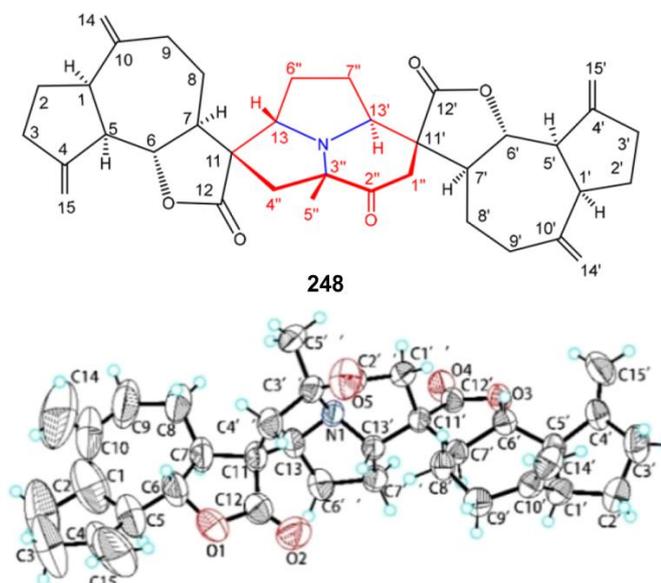
**Таблица 1.2.** Заместители производных (3.2.2)циклазина согласно рис. 1.13.

Структура циклазинов **229–244**, указанных на Рис. 1.13.

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<b>229</b>	H	Et	H	OH	H
<b>230</b>	H	Et	H	H	OH
<b>231</b>	<i>n</i> - OH	Et	H	H	H
<b>232</b>	<i>m</i> - OH	Et	H	H	H
<b>233</b>	<i>n</i> - OH	Et	CH <sub>2</sub> OH	H	H
<b>234</b>	<i>n</i> - OH	Et	H	H	OH
<b>235</b>	<i>n</i> - OH	Et	H	OH	H
<b>236</b>	<i>n</i> - OH	H	H	H	H
<b>237</b>	<i>n</i> - OH	Me	H	H	H
<b>238</b>	<i>n</i> - OH	<i>n</i> -Pr	H	H	H
<b>239</b>	<i>n</i> - OH	<i>изо</i> -Pr	H	H	H
<b>240</b>	<i>n</i> - OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H
<b>241</b>	<i>n</i> - OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H
<b>242</b>	<i>n</i> - OH	<i>n</i> -Bu	H	H	H
<b>243</b>	<i>n</i> - OH	2-PhEt	H	H	H
<b>244</b>	<i>n</i> - OH	2-пентил	H	H	H

Полностью гидрированный (3.2.2)циклазиновый фрагмент, связанный с сесквитерпеновыми лактонами, был недавно обнаружен в природном соединении

*Власуламине А 248* (Рис. 1.15) [90], который проявляет нейропротекторную активность в измерении внутриклеточных уровней активных форм кислорода с использованием модельной системы на основе клеток феохромоцитомы крысы PC12.



**Рис. 1.15.** Структура *Власуламина А* по данным РСА.

## 1.2. Методы синтеза макрогетероциклических систем

Поскольку одной из основных задач диссертационного исследования является разработка методов синтеза три- и тетрапиррольных систем на основе (3.2.2)циклазинового гетероцикла, данный раздел посвящен краткому анализу основных методов синтеза ближайших известных аналогов – фталоцианинов, субфталоцианинов и некоторых  $\pi$ -расширенных производных.

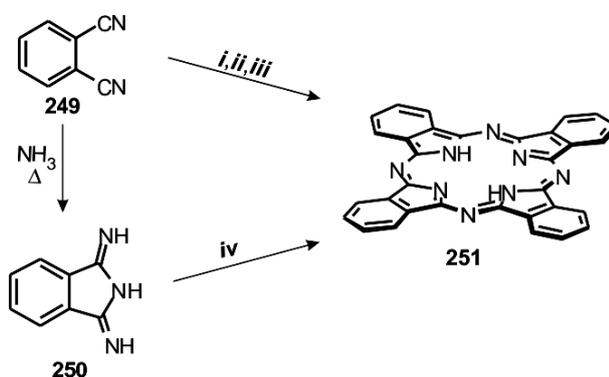
### 1.2.1. Основные методы синтеза фталоцианинов

Впервые синтез фталоцианинов был упомянут в работе А. Брауна 1907 года [92]. Однако родоначальником химии фталоцианинов принято считать Р. Линстеда, который впервые подробно исследовал их синтез и некоторые свойства [93]. В 1934 году Р. Линстедом и коллегами предложена и описана структура фталоцианина, как циклического *аза*-изоиндольного тетрамера [94], которая в 1936 году была подтверждена рентгеноструктурными данными [95]. Эти работы послужили толчком для масштабных исследований фталоцианинов, что

привело к обнаружению у них ряда уникальных физико-химических свойств и стимулировало поиск новых областей применения.

За все время изучения и развития химии фталоцианинов было предложено большое число методов синтеза как симметричных, так и несимметричных производных. В данном разделе будут освещены лишь основные методы синтеза, которые, по нашему мнению, могут быть пригодны в синтезе тетрапиррольных макроциклов на основе (3.2.2)циклазинового гетероцикла. Стоит упомянуть, что нашей научной группой ранее уже были предприняты попытки к получению подобных макроциклических систем [96,97], но не удалось подобрать удачные условия их синтеза.

Синтез фталоцианинов основан на реакции циклоконденсации различных производных фталевой кислоты. Условно, основные методы синтеза можно разбить на два типа. Первый тип приводит к получению свободного основания фталоцианина, а второй – к его металлокомплексам. Пример первого типа методов приведен на схеме 1.34.



**Схема 1.34.** Основные методы синтеза фталоцианина **251**.

**Таблица 1.3.** Условия реакций по схеме 1.34.

№	Условия реакции	Источник
<i>i</i>	основание, спирт, Δ	[98,99]
<i>ii</i>	Li или Mg или Na, спирт, Δ	[100–102]
<i>iii</i>	гидрохинон, Δ	[103,104]
<i>iv</i>	DMAE, Δ	[105–107]

Примеры второго типа методов, приводящих к металлокомплексам на основе фталоцианинов, показаны на схеме 1.35. Условия реакций по схеме 1.35, приведены в таблице 1.4.

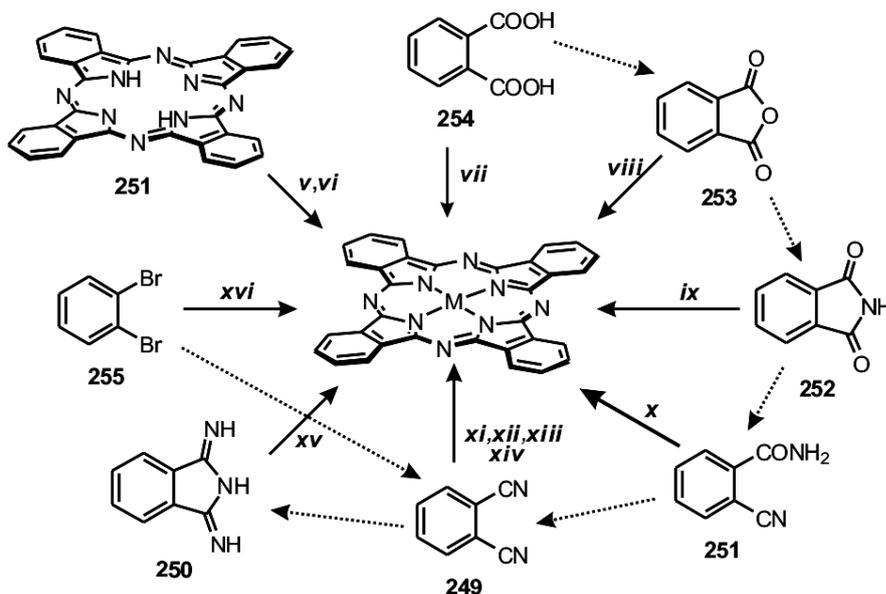
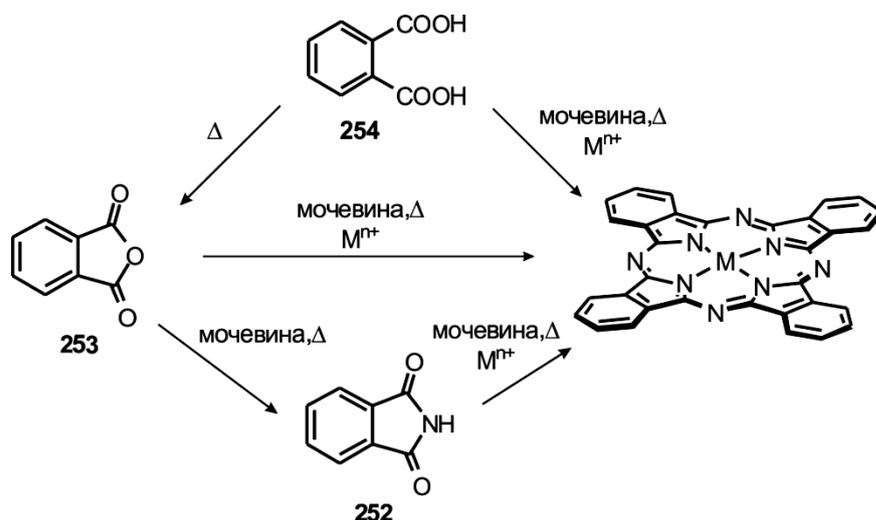


Схема 1.35. Основные методы синтеза металлокомплексов фталоцианинов.

Таблица 1.4. Условия реакций по схеме 1.35.

№	Условие реакции	Источник
v	M или $M^{n+}$ , 1-хлорнафталин (хинолин), $\Delta$	[101,108]
vi	$Li_2Pc/Na_2Pc$ , соль $M^{n+}$ , EtOH, $\Delta$	[109]
vii/ viii/ ix	Схема 1.36	[110–117]
x	M или $M^{n+}$ , DMAE, $\Delta$	[118]
xi	M или $M^{n+}$ , $\Delta$	[119,120]
xii	M или $M^{n+}$ , растворитель (хинолин, ДМФА), $\Delta$	[109,121,122]
xiii	M или $M^{n+}$ , растворитель (хинолин, ДМФА), основание, $\Delta$	[98,123]
xiv	$M^{n+}$ , $Na_2S \cdot H_2O$ , $CH_3CHOHCH_2OH$ или $M^{n+}$ , HMDS, $(NH_4)_2SO_4$ , MW 600 W, 5–10 мин	[124]
xv	$M^{n+}$ , DMAE, $\Delta$	[125,126]
xvi	CuCN, ДМФА (хинолин), $\Delta$	[127–129]



**Схема 1.36.** Методы синтеза металлокомплексов фталоцианинов из фталевой кислоты и ее производных.

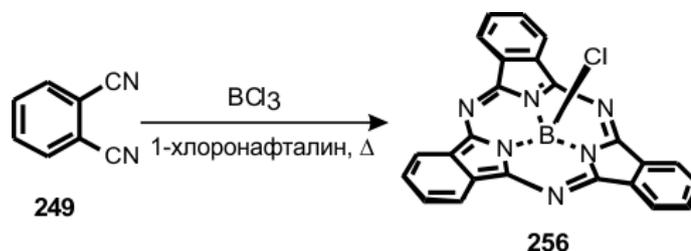
Наиболее подходящие классы соединений, активно вступающие в процесс макроциклизации – это дикарбонитрилы и дииминоизоиндолины.

### 1.2.2. Основные методы синтеза субфталоцианинов

Основными представителями трипиррольных макрогетероциклических систем являются субфталоцианины (SubPcs) [130]. Эти соединения обладают макроциклическим кольцом, состоящим из трех изоиндольных субъединиц, которые связаны между собой тремя *аза*-мостиками. Такое уникальное строение дает ароматический 14π-электронный гетероаннулен со специфическими характеристиками, такими как способность комплексовать ион бора(III) в своей внутренней макрогетероциклической полости [131]. Случайное открытие SubPcs было сделано в 1972 году, когда Меллер и Осско [132], пытались получить фталоцианинат бора (III). В ходе реакции конденсации фталонитрила **249** в присутствии трихлорида бора(III) в хлорнафталине при 200 °С не было получено ожидаемого продукта циклотетрамеризации **255**. Вместо этого, они наблюдали образование пурпурного соединения, анализ которого, в дальнейшем, хорошо подтверждал образование хлоро-субфталоцианината бора(III) (Cl-SubPc) **256** (Схема 1.37).

В настоящее время основным методом синтеза субфталоцианинов остается циклотримеризация фталонитрила **249** (или его прекурсоров) в присутствии

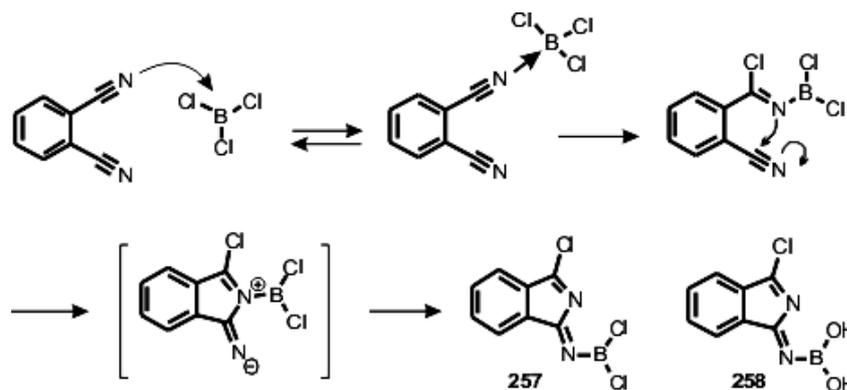
борсодержащей кислоты Льюиса (обычно тригалогенидов бора типа  $BX_3$ , где X – Cl, Br, I) [133]. Пока что попытки синтезировать SubPcs без металла или с другими центральными атомами остались неудачными [130].



**Схема 1.37.** Схема синтеза хлорида субфталоцианината бора(III).

$BCl_3$  и  $BBr_3$  – наиболее эффективные источники бора(III), которые использовались и используются до сих пор в синтезе SubPcs. В результате реакции с фталонитрилом **249**, они с хорошими выходами дают соответствующие хлор- и бромборные SubPc. Если сравнивать эти реагенты, то использование  $BCl_3$  приводит к образованию более стабильного SubPc, так как он менее реакционноспособен, чем  $BBr_3$ , а также связь B–Cl более устойчива по отношению к связи B–Br [131].

Механизм образования SubPc в реакции фталонитрила **249** с  $BCl_3$  в ароматических растворителях (*n*-ксилол, толуол), предполагает перегруппировку первоначально генерирующегося аддукта фталонитрил- $BCl_3$  в (1*Z*)-3-хлор-*N*-(дихлорборил)-1*H*-изоиндол-1-имин **257** [134] (Схема 1.38).



**Схема 1.38.** Первые стадии механизма образования SubPc.

Интермедиат **257** затем циклотримеризуется с образованием дихлорзамещенного макроцикла **259**, а затем и целевого SubPc **256** (схема 1.39).

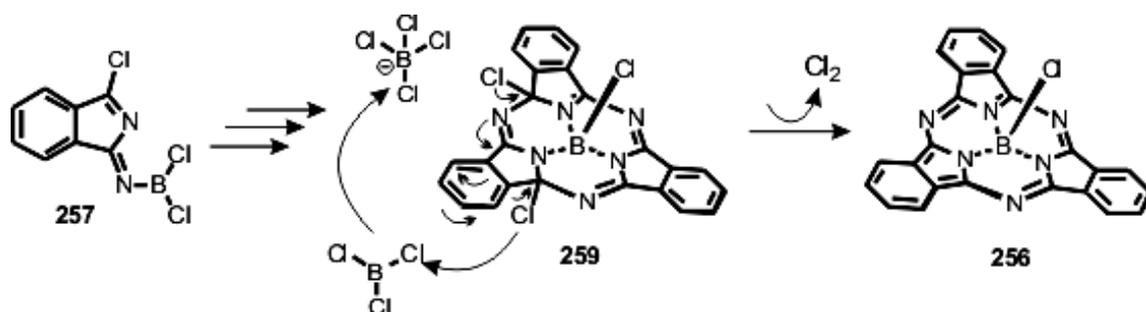


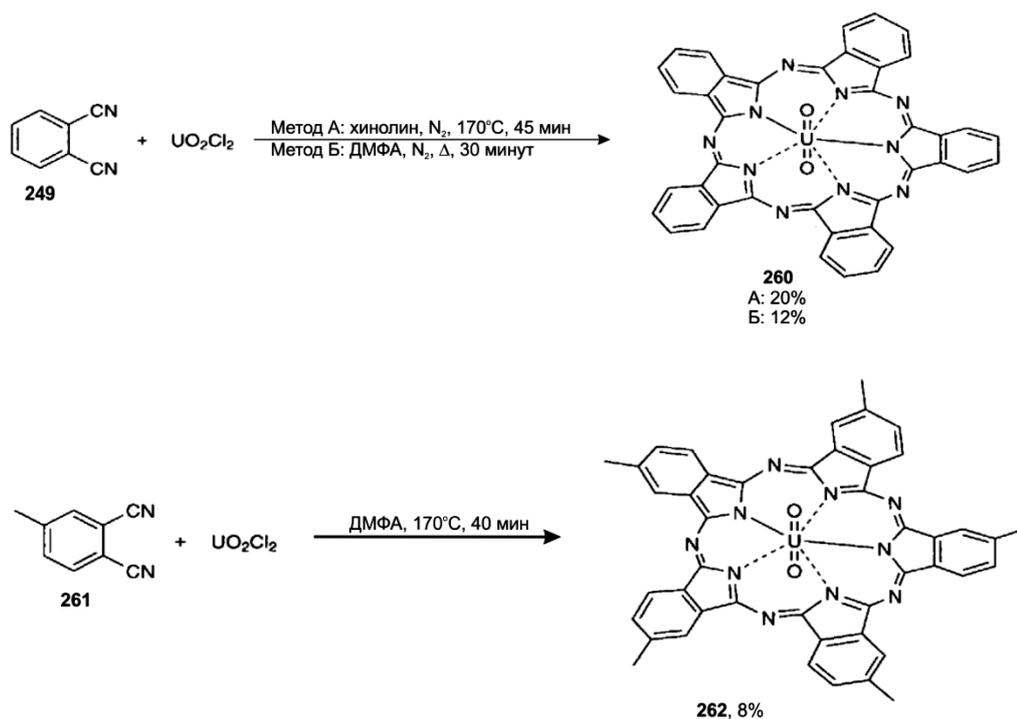
Схема 1.39. Финальные стадии механизма образования SubPc.

Квантово-химические расчеты показывают, что постулируемые элементарные стадии реакции, приводящие к образованию макроциклических предшественников SubPc экзотермичны и кинетически разрешены. Результаты обширного квантово-химического энергетического, структурного и зарядового расчетов показали, что в результате каталитического действия  $\text{BCl}_3$  происходит высвобождение молекулярного хлора (Схема 1.39) [135]. Эти теоретические предпосылки о механизме образования SubPc вполне соответствовали ранее описанным экспериментальным данным и полученным результатам [136]. Кроме того, эти теоретические исследования соответствуют экспериментально определенному оптимальному соотношению фталонитрил /  $\text{BCl}_3$  (1:1). Т. Торрес с коллегами смог выделить вещество **258** (Схема 1.38) в виде белого твердого вещества. Предположительно, образование **258** скорее всего, происходит в результате частичного гидролиза **257** от следов влаги во время выделения [134]. Также отмечалось, что никаких следов исходного фталонитрила **249** не было обнаружено, что указывает на то, что **257** количественно образуется на самых первых стадиях реакции формирования SubPc.

### 1.2.3. Основные методы синтеза суперфталоцианинов

Если субфталоцианин является макроциклом с  $\pi$ -сокращенной ароматической системой (относительно фталоцианинов), то суперфталоцианины, являясь продуктами циклопентамеризации фталонитрила **249**, включают в себя пять звеньев изоиндолина. Изученные методы синтеза подобных структур ограничены работами [137–139], и заключаются во взаимодействии фталонитрила **249** (или его производных) с хлоридом уранила в инертной среде высококипящих

растворителей (Схема 1.40). Долгое время не удавалось получить суперфталоцианины другими методами и с другим комплексообразующим ядром.



**Схема 1.40.** Основные методы синтеза суперфталоцианинов.

В работе немецких ученых 2019 года описана успешная попытка синтеза суперфталоцианина гадолиния на серебряной подложке путем осаждения Gd и дальнейшей реакцией при температуре 140 К [140].

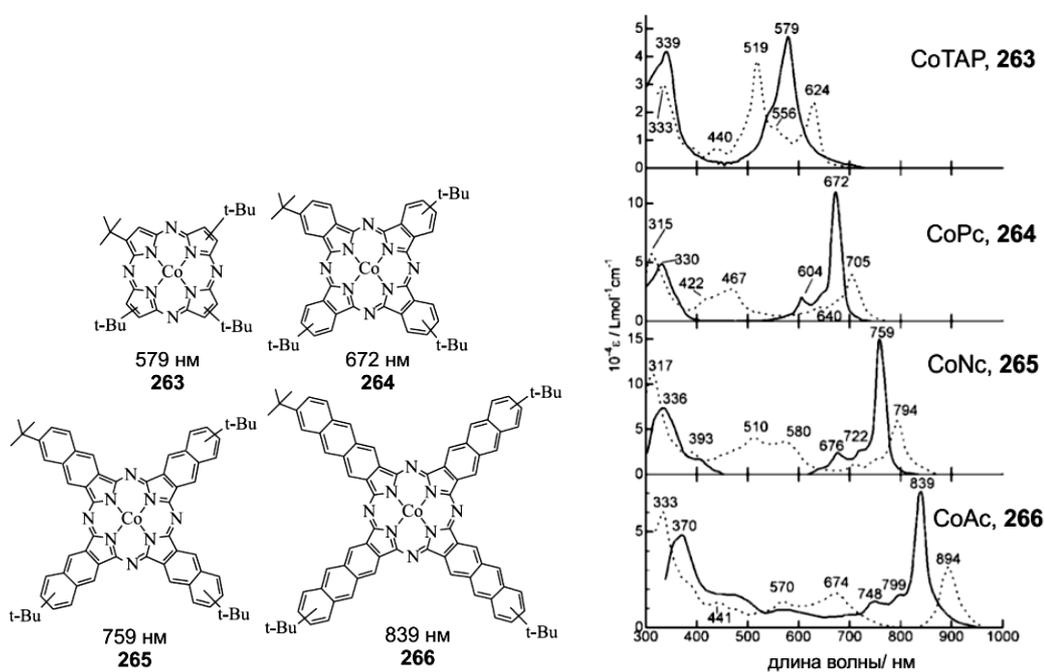
### 1.3. Аналоги фталоцианинов с расширенной ароматической системой сопряжения

Основным путем получения структурных аналогов фталоцианинов, обладающих поглощением в ближнем ИК-диапазоне (0.78–3.00 мкм), является расширение  $\pi$ -ароматической системы сопряжения [141]. Наличие поглощения в данной области делает подобные соединения кандидатами для создания фотогальванических элементов [142], фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии подкожных раковых опухолей [143], катализаторов фотоокислительных процессов [144,145] и ИК-меток [146]. Поглощение в ближней ИК-области также является важным фактором при создании оптических

ограничителей, так как можно достичь наилучшего нелинейно-оптического отклика.

В основном, подобные аналоги фталоцианинов представляют собой соединения планарного строения или комплексы сэндвичевого типа. В данном разделе будут рассмотрены основные изученные на данный момент планарные  $\pi$ -расширенные аналоги фталоцианинов.

Ближайшими бензоаннелированными аналогами фталоцианинов являются 2,3-нафталоцианины (Nc), а дибензоаннелированными – антракоцианины (Ac). В их ЭСП наблюдается батохромное смещение максимума поглощения в ближнюю ИК-область почти на 100 нм по отношению к предшественникам. Данное явление назвали правилом «100 нм» [147] и оно гласит: при каждом линейном бензоаннелировании тетраазапорфиринового макрокольца Q-полоса смещается батохромно примерно на 100 нм. Это правило работает при расширении  $\pi$ -системы при переходах: тетраазапорфирин  $\rightarrow$  фталоцианин  $\rightarrow$  2,3-нафталоцианин  $\rightarrow$  антракоцианин (Рис. 1.16) [148].



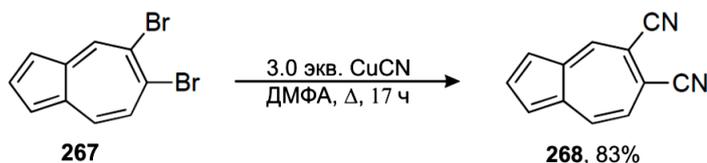
**Рис. 1.16.** Структура и ЭСП некоторых  $\pi$ -расширенных аналогов фталоцианинов.

Основными методами получения 2,3-нафталоцианинов, являются реакции темплатного синтеза с солями комплексообразующего металла (цинк(II), магний(II) и др.), основанием (MeOLi, ДБУ) в среде высококипящих спиртов

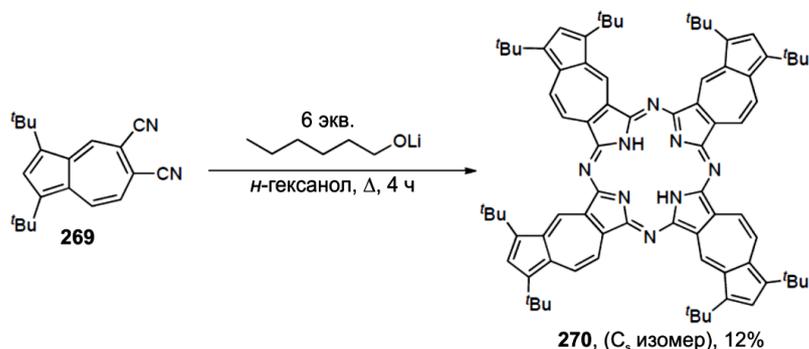
(*i*-AmOH) [149–151]. Антракоцианины получают схожим методом, но в среде диметиламиноэтанола и в токе сухого газообразного аммиака [148].

Важно отметить, что при расширении  $\pi$ -системы монофталоцианинов за счет линейного бензоаннелирования одновременно со смещением основного максимума поглощения в ближнюю ИК-область также происходит смещение первого потенциала окисления в катодную область. Это снижает стабильность целевых соединений по отношению к действию различных окислителей, в том числе – кислорода воздуха, а также делает их более чувствительными к активации светом процесса фотоокисления. Причем стабильность пропорционально уменьшается в ряду: фталоцианин  $\rightarrow$  2,3-нафталоцианин  $\rightarrow$  антракоцианин [152].

Помимо линейно бензоаннелированных  $\pi$ -расширенных аналогов фталоцианинов, в литературе присутствуют работы по синтезу и изучению макроциклов на основе азулена – небензоидного ароматического соединения, содержащего конденсированную систему из 5- и 7-членного циклов. Так, авторы работы [153] впервые получили 5,6-дибромоазулен **267**, а в работе [154] описали синтез 5,6-дицианоазулена **268** (Схема 1.41) и первых примеров азуленоцианинов на их основе (Схема 1.42).

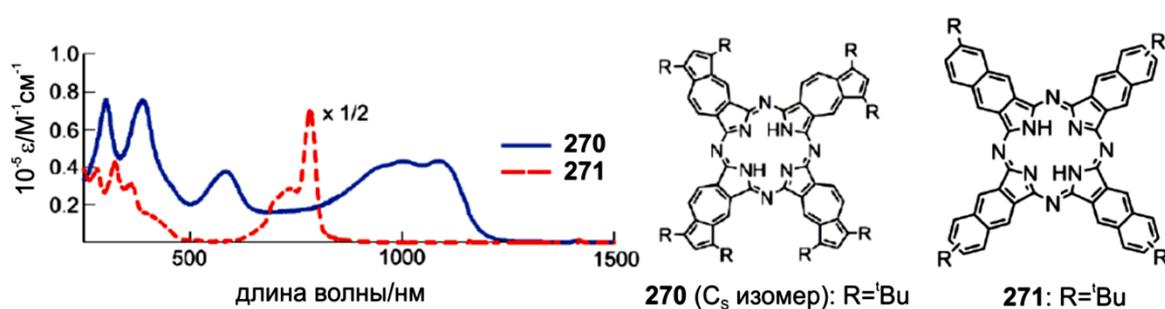


**Схема 1.41.** Синтез 5,6-дицианоазулена.



**Схема 1.42.** Синтез C<sub>s</sub> изомера 1,1',1'',1''',3,3',3'',3'''-окта-*трет*-бутил азуленоцианина.

На рис. 1.17 представлено сравнение ЭСП азуленоцианина **270** и 2,3-нафталоцианина **271**. Интересно, что азуленоцианин **270** охватывает широкую область спектра поглощения, которая включает в себя всю видимую и ближнюю ИК-области, за пределами 1000 нм. Полоса поглощения с наименьшей энергией наблюдалась при 1085 нм, а его коэффициент экстинкции составлял  $4.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ . Эти спектральные характеристики полностью отличаются от спектральных характеристик свободного лиганда 2,3-нафталоцианинового аналога **271** и динитрила **269**. Даже максимальная длина волны поглощения аналогичных антракоцианинов (831 нм); намного меньше, чем у азуленоцианинов [148].



**Рис. 1.17.** Сравнение максимумов поглощения азуленоцианина **270** и 2,3-нафталоцианина **271**.

Азуленоцианины фотостабильны в растворе в течение нескольких дней в отличие от антракоцианинов. При этом их первый потенциал окисления меньше, чем у 2,3-нафталоцианиновых аналогов (+0.48 В) [154].

#### 1.4. Выводы из литературного обзора

Таким образом, из представленных в литературном обзоре данных можно заключить, что получение аналогов фталоцианинов с расширенной  $\pi$ -ароматической системой сопряжения было и остается довольно актуальной задачей химии тетрапиррольных соединений. Это обусловлено, в первую очередь, широким спектром их полезных свойств и возможных применений в различных отраслях науки. При этом ряд таких соединений на сегодняшний день ограничен, и полученные аналоги в большинстве своем являются малоустойчивыми соединениями. В то же время, систематические исследования, посвященные изучению (3.2.2)циклазинов как строительных блоков для  $\pi$ -расширенных систем, в том числе, тетрапиррольных, несмотря на их интересные свойства и стабильность к окислению, в открытой научной литературе на сегодняшний день отсутствуют, а имеющиеся данные ограничены лишь несколькими работами [12,155]. В связи с этим, представляется актуальным исследование, основанное на поиске методов синтеза структурных предшественников  $\pi$ -расширенных систем на основе (3.2.2)циклазинов и непосредственно данных систем, в том числе, и макроциклических.

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

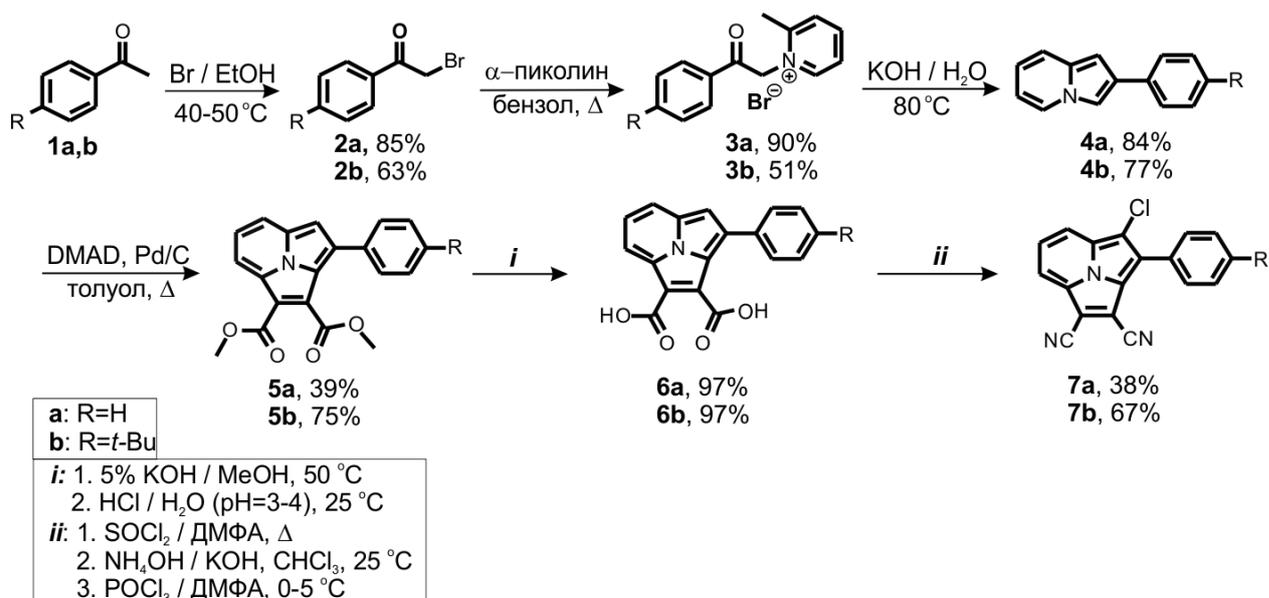
Диссертационная работа включает несколько направлений научных исследований. Первая часть посвящена получению исходных соединений для последующего синтеза производных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот, синтезу самих целевых производных, а также поиску синтетических подходов к суб-(3.2.2)циклазиноцианинам и (3.2.2)циклазиноцианинам на их основе (Раздел 2.1). Вторая часть посвящена исследованию физико-химических свойств полученных соединений и их производных с привлечением различных методов анализа (Разделы 2.2, 2.3). В третьей части рассмотрены возможные перспективы практического использования полученных соединений в качестве компонентов спектрально-флуоресцентных и электрохимических материалов, в том числе, с возможностью применения на биологических системах (Разделы 2.4–2.6).

### 2.1. Синтез исходных и целевых соединений

#### 2.1.1. Синтез (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов

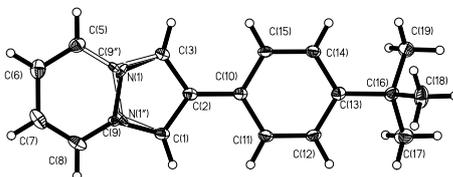
Как было отмечено в литературном обзоре (Разделы 1.2.1, 1.2.2 и 1.3), основными синтетическими предшественниками к тетра- и трипиррольным макроциклическим системам являются ароматические *o*-дикарбонитрилы. Поэтому для реализации цели получения новых  $\pi$ -расширенных макроциклических систем, первый этап диссертационной работы посвящен разработке методов синтеза и получению серии (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов. Выбор (3.2.2)циклазинов как основы новых дикарбонитрилов обусловлен их повышенной устойчивостью к окислению и химической деградации в сочетании с ярко выраженными спектрально-флуоресцентными и электрохимическими свойствами.

Синтез (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов осуществляли согласно Схеме 2.1, исходя из коммерчески доступного ацетофенона **1a** и *n*-трет-бутилацетофенона **1b**, полученного согласно литературной методике [156]. Введение трет-бутильной группы обусловлено снижением агрегационных взаимодействий и  $\pi$ -стэкинга в промежуточных и целевых ароматических соединениях.



**Схема 2.1.** Синтез (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7a,b**.

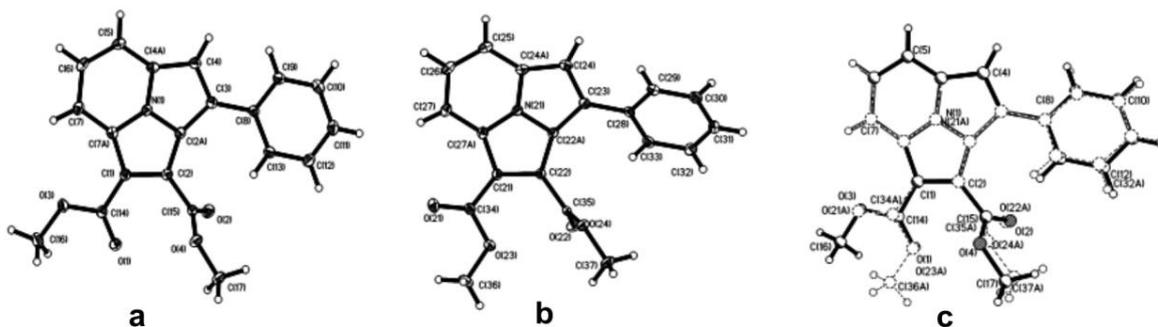
На первом этапе синтеза были получены фенацилбромиды **2a,b** путем проведения реакции бромирования ацетофенонов **1a,b** по модифицированной литературной методике [157]. Фенацилбромиды **2a,b** далее кватернизовали  $\alpha$ -пиколин в среде кипящего бензола в соответствующие водорастворимые бромиды N-фенацил-2-метилпиридиния **3a,b**. Дальнейшая стадия основание-опосредованной конверсии бромидов **3a,b** по А.Е. Чичибабину привела к 2-ариллиндолизинам **4a,b** с хорошими выходами [36]. Для индолизина **4b** строение удалось подтвердить методом РСА (Рис. 2.1). Особенностью структуры **4b** вследствие асимметрии молекулы по оси связи C(2)-C(10) является чередование позиций атомов N(1) и C(9) с атомами N(1'') и C(9'') с вероятностью, близкой к 0.5.



**Рис. 2.1.** Кристаллическая структура индолизина **4b**.

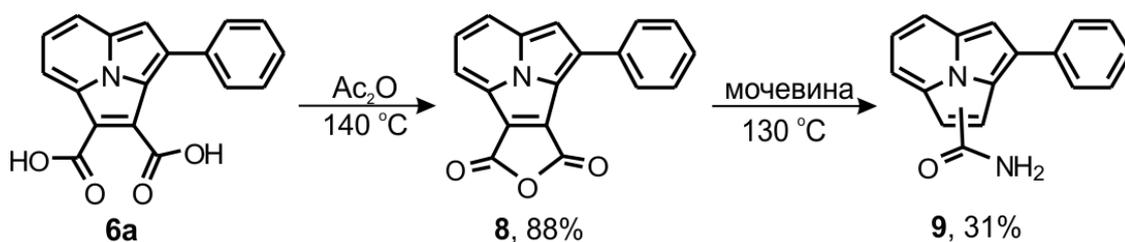
Последующая реакция  $[8\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с участием индолизинов **4a,b** и DMAD в присутствии палладия на угле по модифицированной методике В. Бекельхайде (см. Литературный обзор, Раздел 1.1.2.1) привела к

(3.2.2)циклазиновым диэфиром **5a,b** [39]. При перекристаллизации эфира **5a** в ходе послереакционной очистки удалось получить светло-желтые кристаллы, пригодные для анализа методом РСА (Рис. 2.2). Хотя синтез **5a** был ранее описан авторами работы [39], данные РСА для него были получены нами впервые.



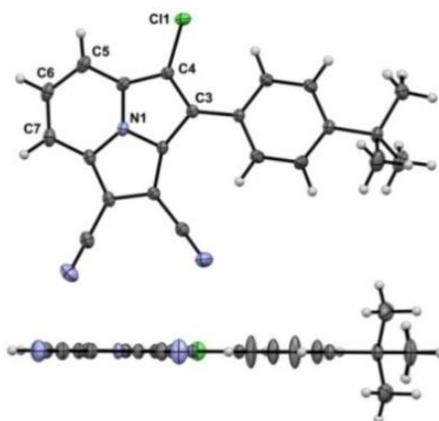
**Рис. 2.2.** Кристаллическая структура эфира **5a** (фронтальные проекции): **a** и **b** – две независимые структуры; **c**- совмещение двух независимых молекул по центральному атому азота.

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 [158], а также их модификаций при повышенном давлении (например, взаимодействие диэфира **5a** с насыщенным раствором аммиака в метаноле при 50 °С в запаянной ампуле) приводили к формированию лишь следовых количеств целевых 1,2-диамидов. Поэтому был проведен гидролиз диэфиров **5a,b** [39] до 1,2-дикарбоновых кислот **6a,b**, на основе которых далее планировалось получить соответствующие *o*-динитрилы. Попытка получения динитрила на основе **6a** через образование промежуточного ангидрида **8** и далее имида (Схема 2.2) по аналогии с синтезом фталимида [159] не дала результата, так как нагревание **8** с мочевиной привело к смеси однократно декарбоксилированных моноамидных продуктов **9**. Для *tert*-бутил-замещенной кислоты **6b** наблюдалась подобная картина.



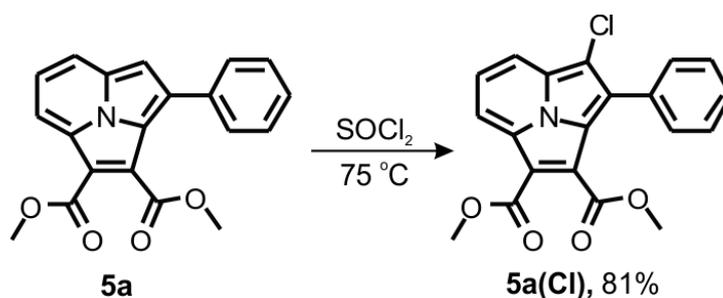
## Схема 2.2. Синтез ангидрида **8** и смеси 1(2)-моноамидов **9**.

Удачными методами получения (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов оказались последовательная трансформация дикислот **6a,b** в соответствующие хлорангидриды и далее диамиды (Схема 2.1) по аналогии с методом, предложенным Р. Линстедом для синтеза 2,3-дицианотиофена [160] и усовершенствованным П.А. Стужиным с соавторами до «one-pot» процедуры для получения серии 2,3-дицианотианафтонов [161]. 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 [160,161], приводит к 4-хлорзамещенным продуктам **7a,b** (Схема 2.1). Для соединения **7b** удалось установить структуру с применением метода РСА (Рис. 2.3).



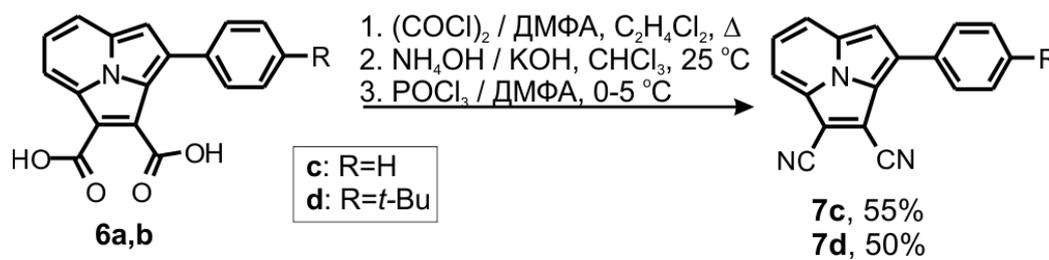
**Рис. 2.3.** Кристаллическая структура динитрила **7b**: фронтальная (сверху) и горизонтальная (снизу) проекции.

Факт хлорирования 4-положения (3.2.2)циклазинового остова под действием хлористого тионила был дополнительно подтвержден взаимодействием последнего с диэфиром **5a** (Схема 2.3). Так, было получено соединение **5a(Cl)**. Важно отметить, что под действием фосфорилхлорида хлорирование **5a** не происходит.



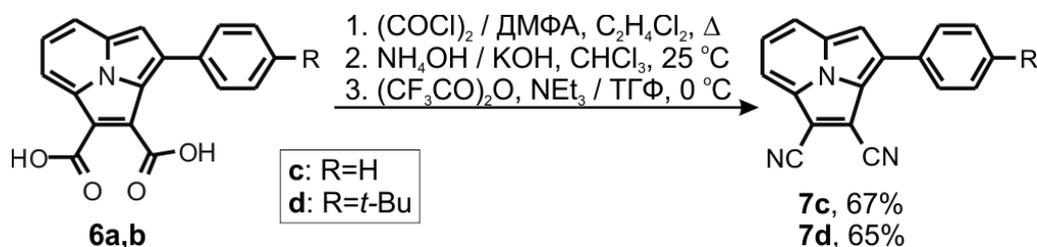
**Схема 2.3.** Синтез 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-хлор-(3.2.2)циклазина **5a(Cl)**.

Исключить процесс хлорирования на стадии формирования промежуточных хлорангидридов и получить изначально запланированные незамещенные динитрилы **7c,d** удалось путем замены хлористого тионила на оксалилхлорид (Схема 2.4) [162].



**Схема 2.4.** Синтез (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7c,d** с использованием оксалилхлорида.

Также показано, что замена  $\text{POCl}_3$  на трифторуксусный ангидрид на стадии дегидратации диамидов (Схема 2.5) в условиях, ранее разработанных для производных бензамида [163], позволяет увеличить выход целевых соединений **7c,d** на 10–12%.

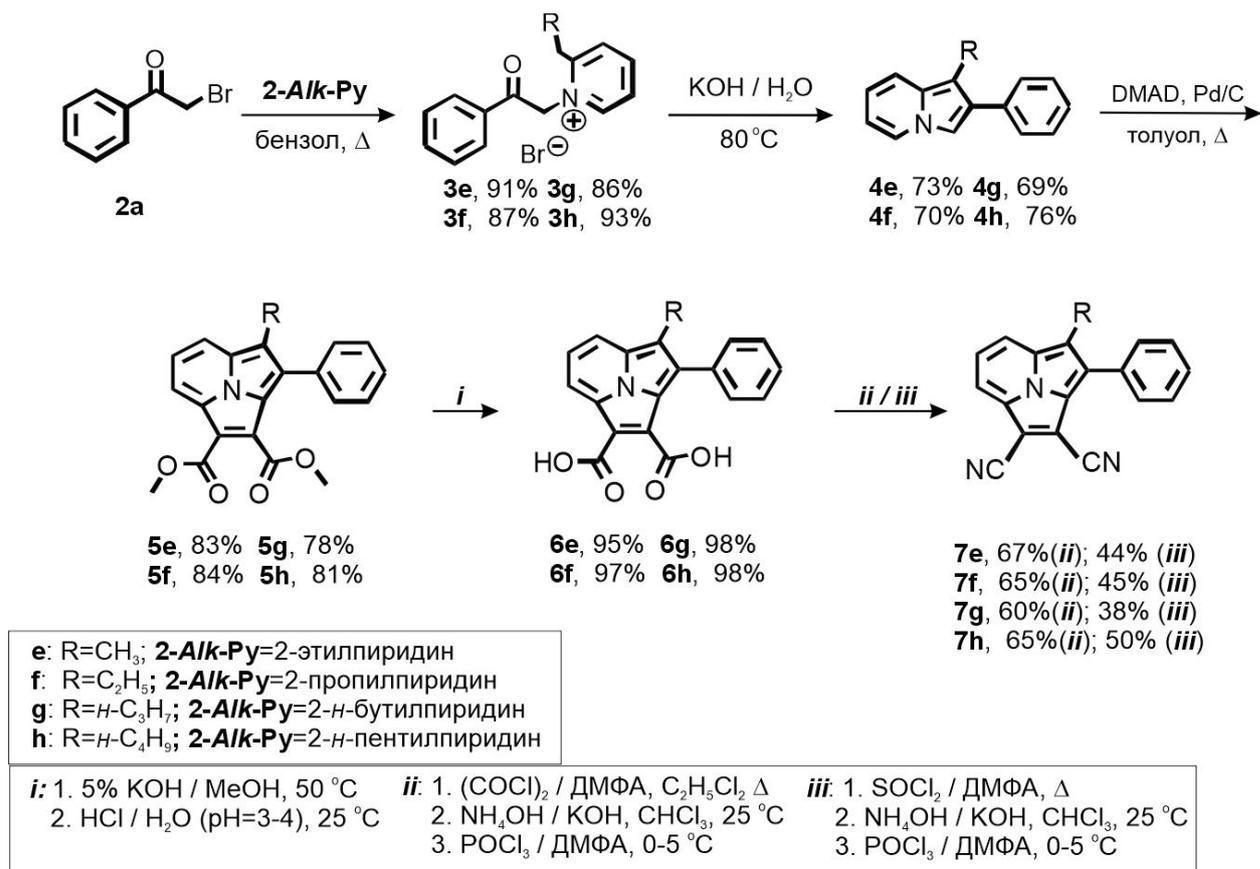


**Схема 2.5.** Синтез (3.2.2)циклазин-1,2- дикарбонитрилов **7c,d** с использованием оксалилхлорида и трифторуксусного ангидрида.

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:

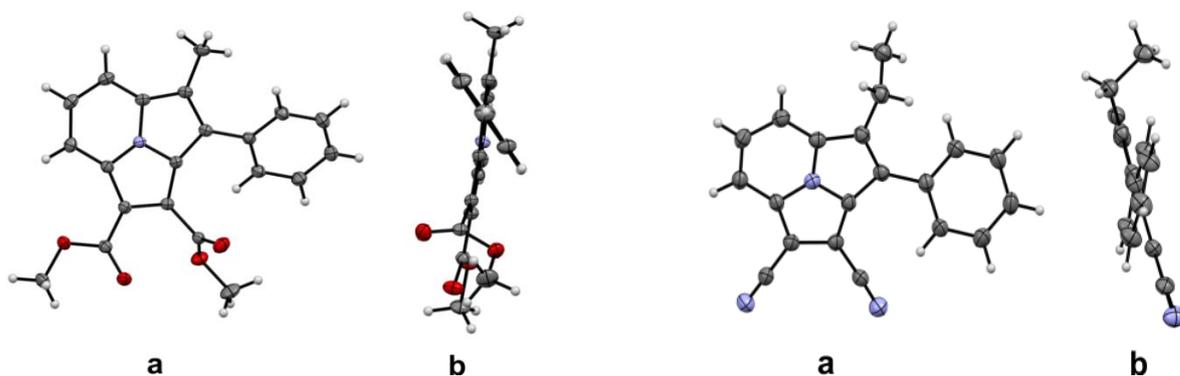
1. замены кватернизуемого фенацилбромидом **2a** 2-пиколина на гомологичные 2-алкилпиридины (2-этилпиридин, 2-пропилпиридин, 2-бутилпиридин и 2-пентилпиридин), синтезированные согласно данным работы [164], с получением серии 4-алкилзамещенных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7e–h** (Схема 2.6);
2. ацилирования 4-положения готовых (3.2.2)циклазиновых производных (на примере диэфира **5a** (Схема 2.10).

Отметим, что в ходе оптимизации условий синтеза **7e–h** по Схеме 2.6 на заключительной стадии были опробованы условия, приведенные на Схемах 2.1 и 2.4. Оптимальными по выходам и минимизации побочных процессов оказались условия Схемы 2.4 (Схема 2.6. условие *ii*).

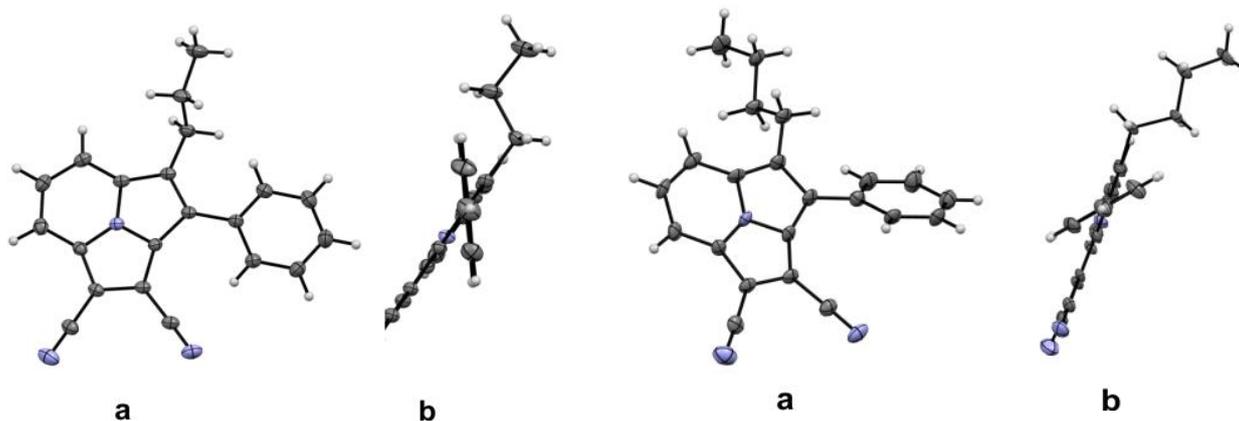


**Схема 2.6.** Синтез 4-алкилзамещенных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7e–h**.

Для соединений **5e** и **7f–h** удалось получить монокристаллы и установить структуру методом РСА (Рис. 2.4; 2.5). Так, в молекулах **5e** и **7f–h** 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  $\pi$ -сопряжении. Формированию более эффективного  $\pi$ -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. 2.4.** Кристаллическая структура диэфира **5e** (слева) и динитрила **7f** (справа): фронтальные проекции (a) и вертикальные проекции (b).



**Рис. 2.5.** Кристаллическая структура динитрилов **7g** (слева) и **7h** (справа): фронтальные (a) и вертикальные (b) проекции.

### 2.1.2. Реакции окислительного арильного сочетания

Наряду с осуществленным ацилированием 4-положения готовых (3.2.2)циклазиновых производных (Схема 2.10), на примере диэфира **5a** нами были также опробованы литературные методы ароматического алкилирования по

Фриделю-Крафтсу [165]. Было показано, что в присутствии ряда классических кислот Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ) алкилирование (3.2.2)циклазинового гетероцикла в **5a** не протекает. Вместе с тем, оказалось, что наличие в реакционной смеси кислот-окислителей ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CoF}_3$ ) способно приводить к окислительному гомосочетанию **5a** с образованием ранее неизвестных  $\pi$ -сопряженных олигомеров (Схемы 2.7 и 2.8).

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 1.5e, а общая локальная заселенность десяти  $p_z$ -орбиталей, составляющих контур (3.2.2)циклазиновой  $\pi$ -системы, равна 10.39e. Таким образом, (3.2.2)циклазиновое ядро в **5a** отвечает базовым условиям для реализации процессов окислительного ароматического сочетания [166]. Действительно, в условиях, типичных для данной реакции, а именно, с использованием  $\text{FeCl}_3$  в качестве окисляющей кислоты Льюиса нам удалось осуществить гомосочетание **5a** (Схема 2.7).

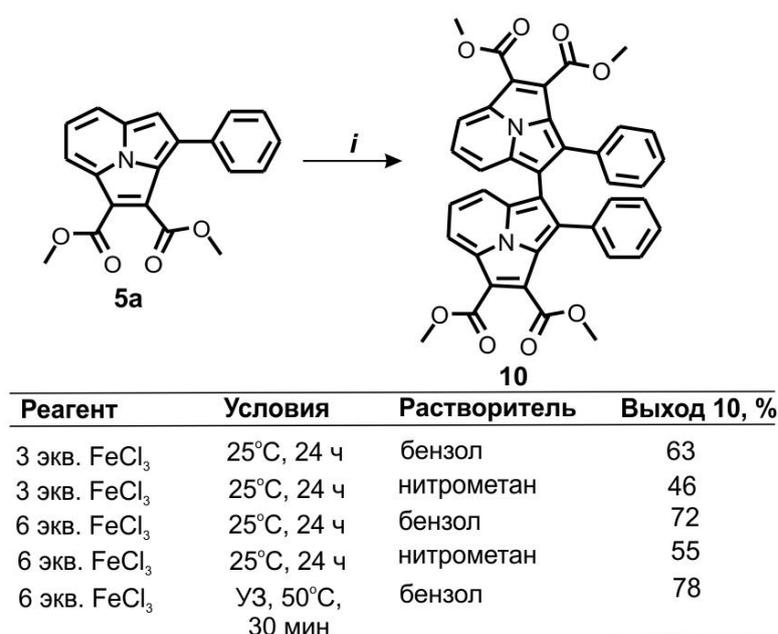
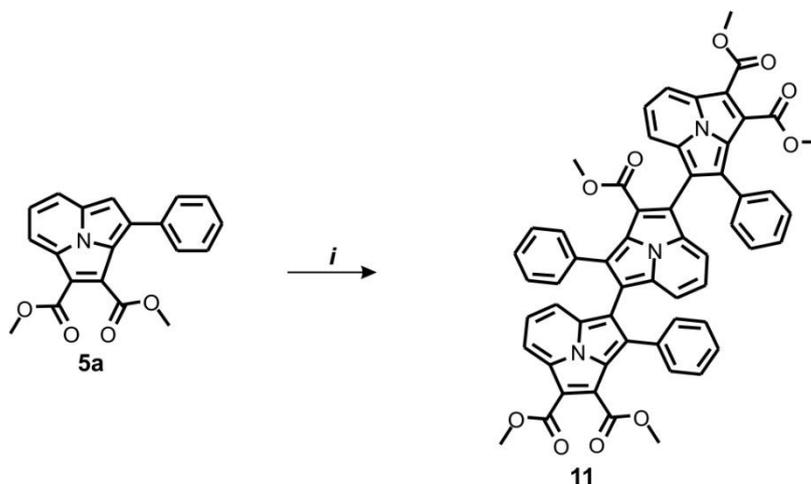


Схема 2.7. Гомосочетание диэфира **5a** с получением 4-4' димера **10**.

Отметим, что варьирование эквивалента  $\text{FeCl}_3$  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.

В ходе варьирования условий гомосочетания **5a** оказалось, что использование в качестве кислоты-окислителя фторида кобальта (III) 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 2.8).



**Схема 2.8.** Тандемная реакция арильного сочетания и декарбоксилирования на основе **5a** с получением 4-4';1'-4'' тримера **11** (*i*: условия и выходы см. Табл. 2.1).

Оптимизация выхода тримера **11** оказалась возможной путем варьирования эквивалента  $\text{CoF}_3$  и времени синтеза (Табл. 2.1).

**Таблица 2.1.** Условия и выходы тандемного синтеза 4-4';1'-4" тримера **11** по Схеме 2.8.

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

Согласно литературным данным, тандем реакций декарбоксилирования и ароматического сочетания является довольно известным приемом для синтеза биариллов и их функциональных производных [167,168]. Кроме того, известна активность соединений кобальта (III) в реакциях окислительного декарбоксилирования [169,170]. В то же время, примеров использования солей кобальта (III) в реакциях декарбоксилируемого окислительного сочетания и, тем более, их применения на циклазиновых системах нам обнаружить не удалось.

В масс-спектрах продуктов **10** и **11** наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов (Рис. 2.6, 2.7), подтверждая их состав, а полученные данные РСА (Рис. 2.8), <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии (см. Раздел 2.2) 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.

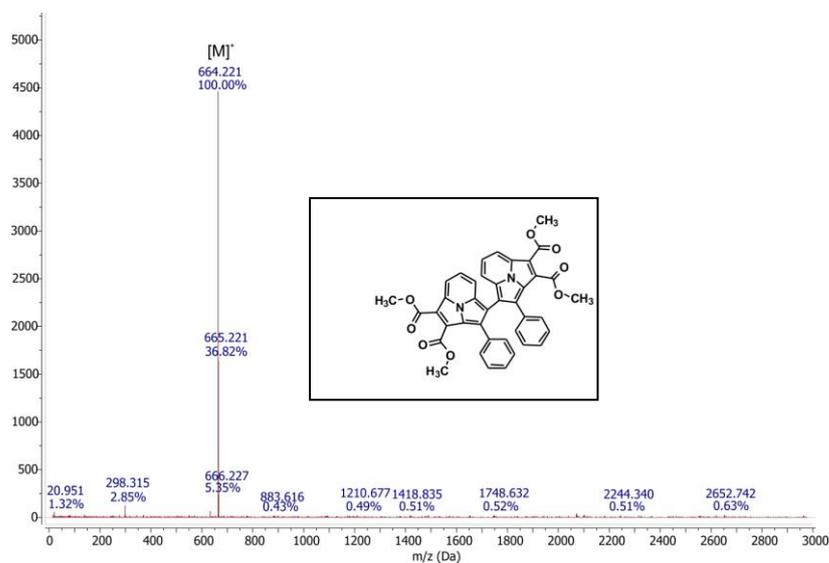


Рис. 2.6. MALDI-TOF масс-спектр 10.

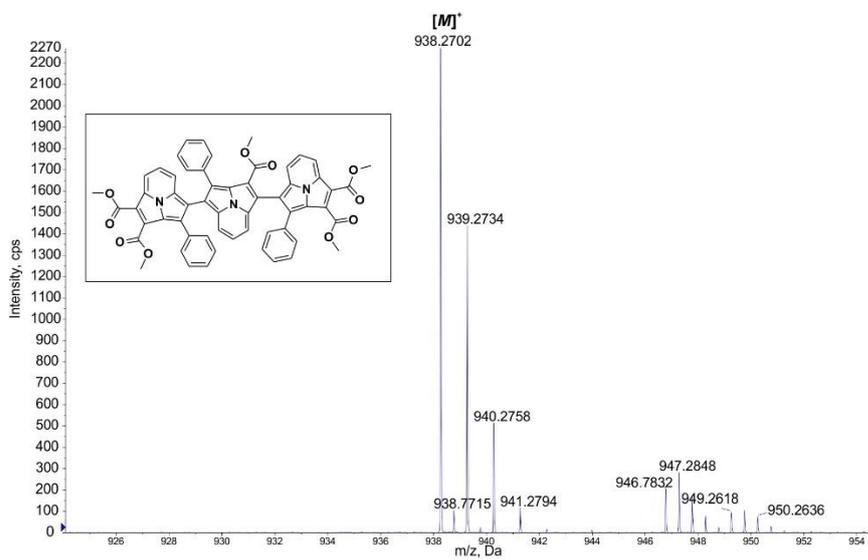


Рис. 2.7. HR ESI-TOF масс-спектр 11.

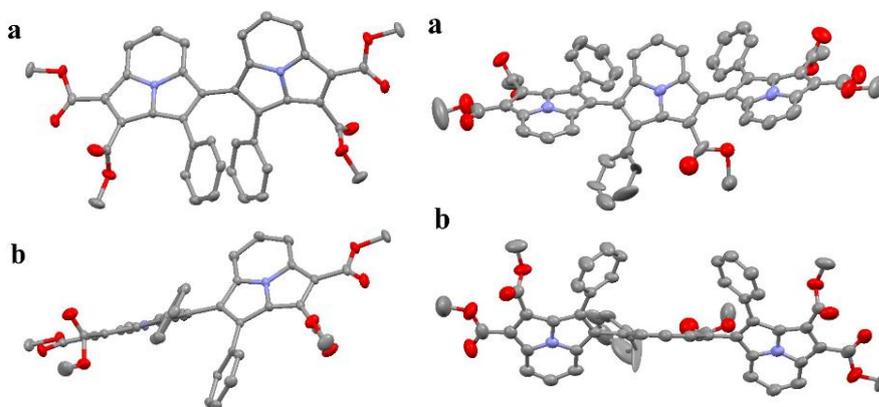
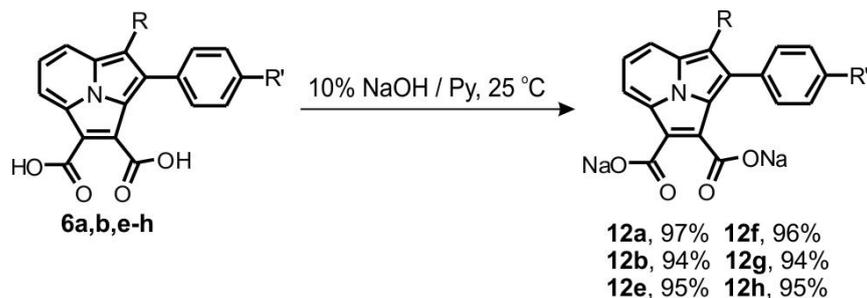


Рис. 2.8. Кристаллическая структура димера 10 (слева) и тримера 11 (справа): фронтальные (a) и вертикальные (b) проекции.

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.

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

На основе серии (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот **6a,b,e-h** были получены динатриевые соли **12a,b,e-h** (Схема 2.9).

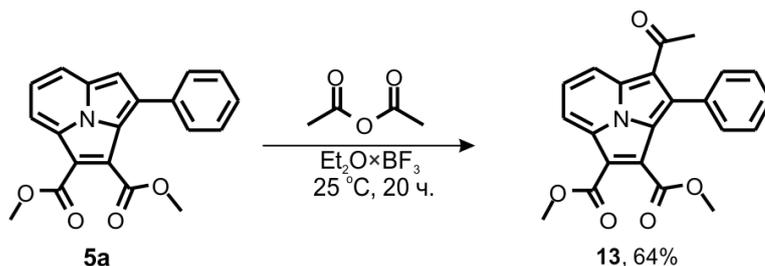


**Схема 2.9.** Синтез серии динатриевых солей **12a,b,e-h**. Расшифровка R аналогична схемам 2.1 и 2.6.

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

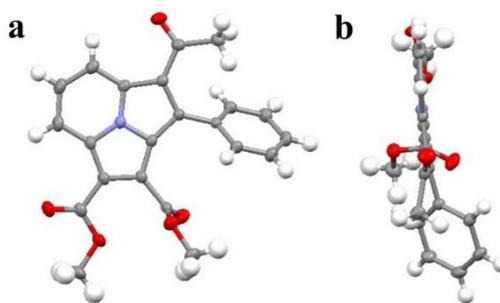
### 2.1.4. Синтез 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-ацетил-(3.2.2)циклазина

Несмотря на неудачные попытки проведения реакции алкилирования диэфира **5a** (см. п. 2.1.2), было успешно проведено его ацилирование. В отличие от литературных методик ацилирования циклазинов [13], где в качестве кислоты Льюиса используется хлорид олова (IV), ацилирование **5a** было проведено в присутствии каталитических количеств более доступного  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$  в чистом уксусном ангидриде (Схема 2.10).



**Схема 2.10.** Синтез 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-ацетил-(3.2.2)циклазина **13**.

Строение 4-ацетилзамещенного продукта **13** было подтверждено методами масс-спектрометрии ESI и ЯМР (см. Приложение, рис. П40, П75 и П76), а его структура определена с помощью РСА (Рис. 2.9).



**Рис. 2.9.** Кристаллическая структура 4-ацетилпроизводного **13**: фронтальная (**a**) и вертикальная (**b**) проекции.

Согласно данным РСА, угол между (3.2.2)циклазиновым остовом и фенильным фрагментом в соединении **13** составляет  $49.5^\circ$ , что несколько больше по сравнению с исходным эфиром **5a** (Рис. 2.2, значения данного угла для двух независимых структур составляют  $25.8^\circ$  и  $33.3^\circ$ , соответственно) и 4-метилзамещенным эфиром **5e** (Рис. 2.4, значение угла –  $42^\circ$ ), очевидно, вследствие усиления стерической нагрузки. Тем не менее, как и в случае **5a** и **5e**, можно говорить о наличии частичного  $\pi$ -сопряжения между (3.2.2)циклазиновым и фенильным фрагментами в производном **13**.

#### **2.1.5. Синтез серии суб(3.2.2)циклазиноцианинов бора**

На основе (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7c–g** были получены  $\pi$ -расширенные аналоги субфталоцианинов. Синтез осуществляли согласно классическим литературным методикам (см. Литературный обзор, п. 1.2.1). Так, при нагревании нитрила **7f** с  $\text{BCl}_3$  в инертной атмосфере образовывался продукт **14f(Cl)** (Схема 2.11). При визуальном контроле хода реакции отмечалось последовательное изменение окраски реакционной массы с темно-коричневой на сине-зеленую, а при спектрофотометрическом контроле (растворитель) отмечено появление полосы поглощения на 648 нм и уменьшение интенсивности полос поглощения исходного дикарбонитрила **7f** при 345 нм и 443 нм.

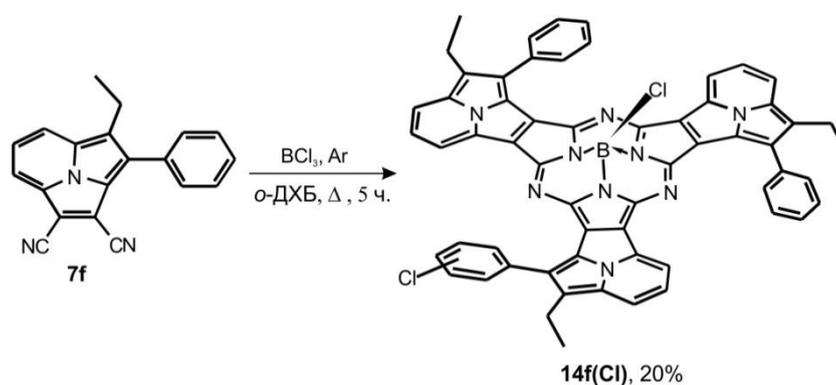


Схема 2.11. Получение хлоро-суб(3.2.2)циклазиноцианина **14f(Cl)**.

Масс-спектр продукта **14f(Cl)** приведен на рисунке 2.10.

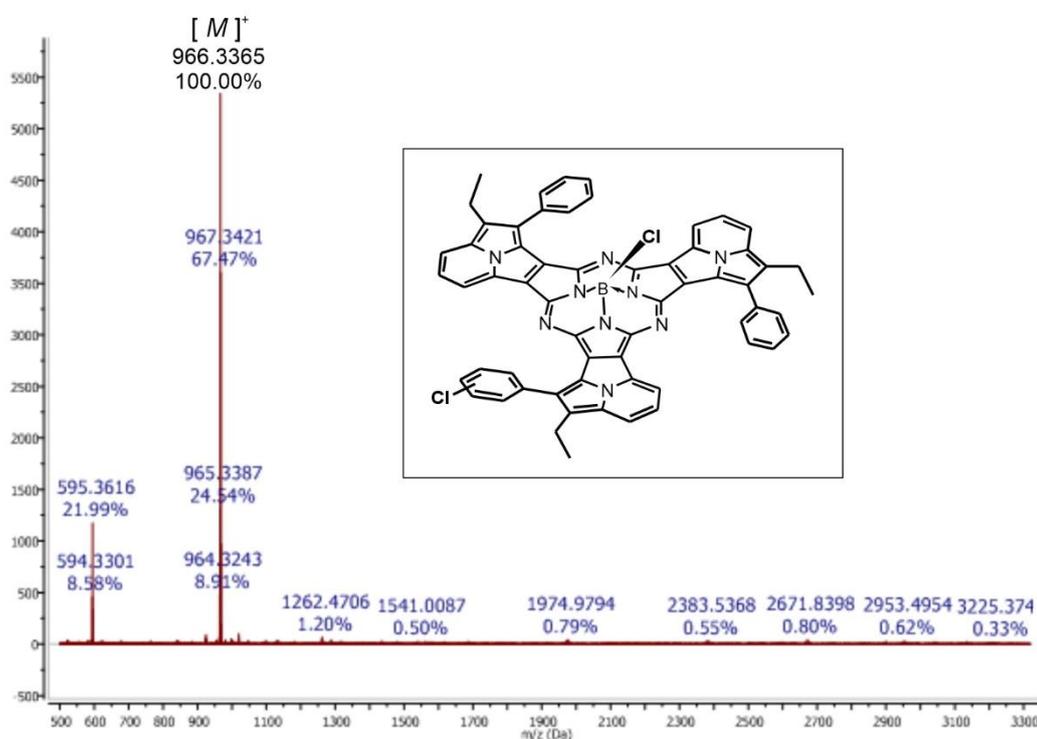


Рис. 2.10. HR MALDI-TOF масс-спектр **14f(Cl)**.

Основным пиком при положительном ионном поле является пик  $[M]^+ = 966.3365$ , который соответствует иону монохлорзамещенного производного **14f(Cl)**. Согласно данным квантово-химических расчетов (см. Раздел 2.3), 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 избежания хлорирования макроциклов, был опробован альтернативный метод, в котором вместо  $\text{BCl}_3$  используется  $\text{BBr}_3$ . Таким образом, удалось получить серию бромо-суб(3.2.2)циклазиноцианинов **14c–g** (Схема 2.12).

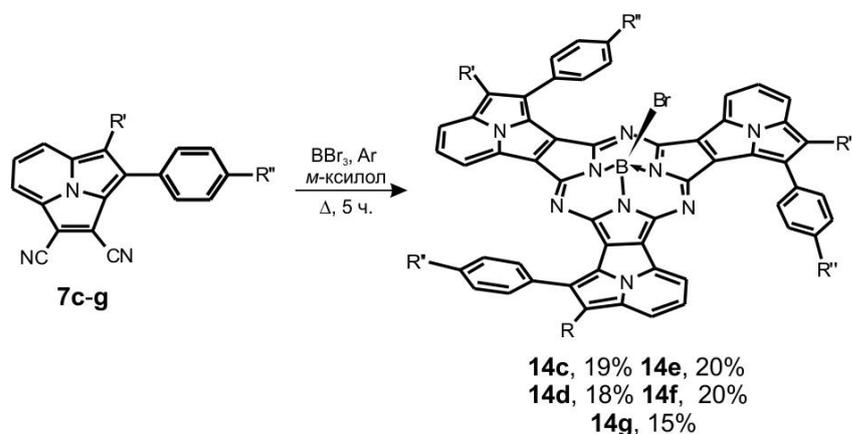


Схема 2.12. Получение бромо-суб(3.2.2)циклазиноцианинов **14c–g**.

Продукты **14c–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. На рисунке 2.11 приведен пример ESI масс-спектра для комплекса **14g**.

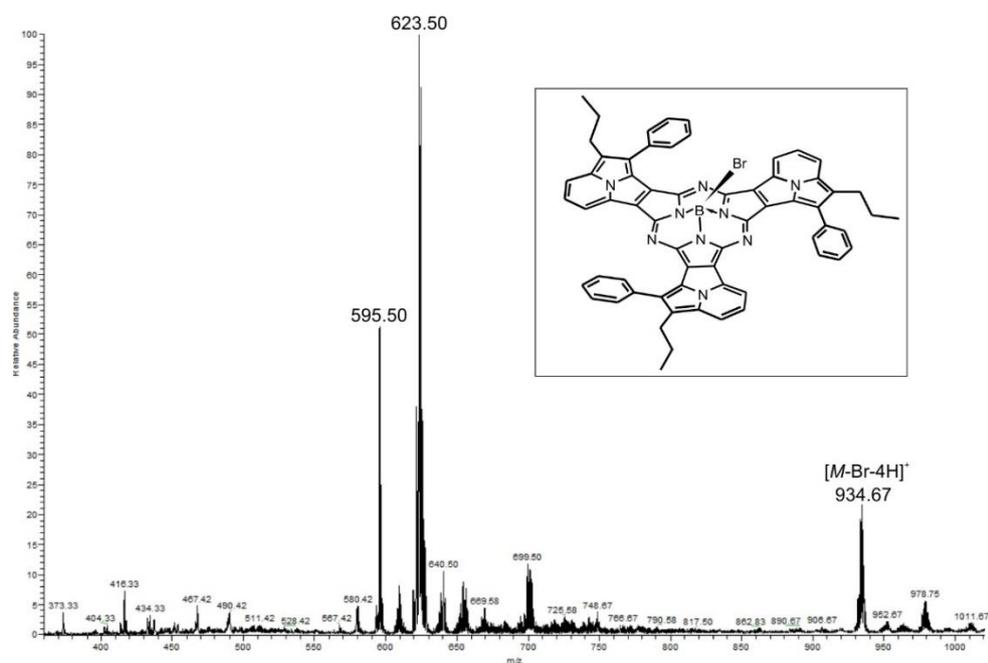
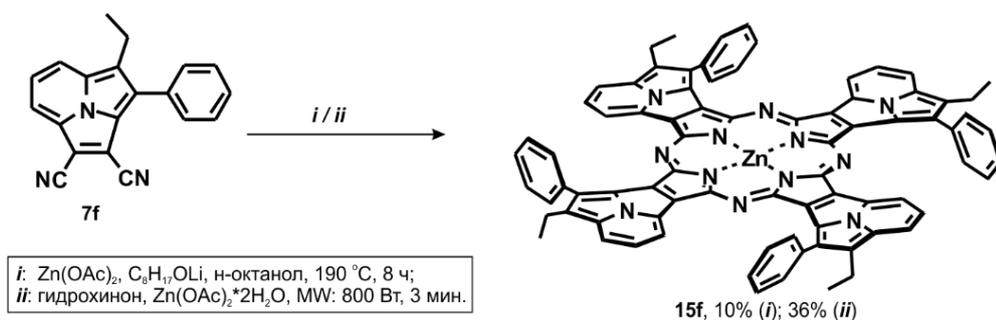


Рис. 2.11. ESI масс-спектр **14g**.

### 2.1.6. Синтез (3.2.2)циклазиноцианина цинка

Был проведен ряд экспериментов по тетрамеризации (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов. Вариантов данной реакции для дикарбонитрилов в литературе описано довольно много (см. Раздел 1.2.1). Известно, что в спиртовых средах с солями (ацетатами, хлоридами, и ацетилацетонатами) комплексообразующих металлов реакции характеризуются высокими выходами (~80%) и малым количеством побочных продуктов [171,172].

Были опробованы основные классические методики синтеза, при этом удачными оказались условия, аналогичные работе [173], заключающиеся в кипячении литийсодержащего спиртового раствора **7f** в присутствии соли цинка (Схема 2.13, условия *i*).



**Схема 2.13.** Схема и условия реакции тетрамеризации дикарбонитрила **7f**.

Также для тетрамеризации **7f** была опробована методика с активацией микроволновым излучением (Схема 2.13, условия *ii*) в условиях, аналогичных недавно описанному синтезу пиразинопорфиразиновых производных [174]. Реакция протекает с высокой скоростью в расплаве гидрохинона с большим избытком ацетата цинка (II).

Продукт **15f** оказался подвержен агрегации, что сильно затруднило его выделение и послереакционную очистку. В MALDI-TOF масс-спектре комплекса (рисунок 2.12) наблюдается высокая склонность к фрагментации.

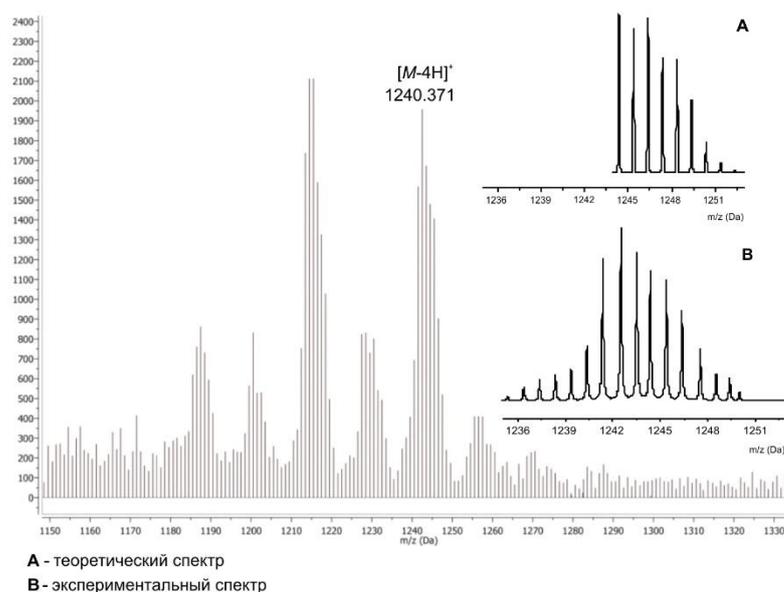


Рис. 2.12. MALDI-TOF масс-спектр **15f** (без матрицы).

## 2.2. ЯМР спектроскопия

Метод ЯМР спектроскопии давно стал важной частью в установлении строения как макроциклических соединений, так и их низкомолекулярных предшественников.

В ходе работы, строение получаемых соединений подтверждалось методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии. Для ключевых продуктов дополнительно применялись методики 2D ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY, NOESY) и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQC, HMBC) с целью корректного отнесения сигналов, а также изучения особенностей внутримолекулярных взаимодействий. Ниже кратко освещены основные особенности ЯМР спектроскопии для всех типов полученных соединений.

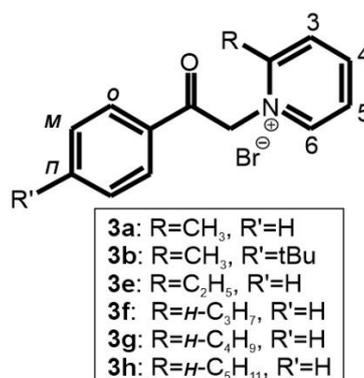


Рис. 2.13. Нумерация атомов в солях серии **3**.

Химические сдвиги в  $^1\text{H}$  спектрах солей **3** приведены в табл. 2.2 и 2.3. В целом, значения идентичны для всей серии ( $\pm 0.1$  м.д.) и близки к значениям химических сдвигов известных аналогов [175].  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры солей **3** приведены в Приложении (Рис. П2, П9, П15, П21, П27, П33 –  $^1\text{H}$  спектры; Рис. П41, П47, П53, П58, П63, П68 –  $^{13}\text{C}$  спектры).

**Таблица. 2.2.** Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах солей **3** ( $\text{D}_2\text{O}$ /аром. обл.).

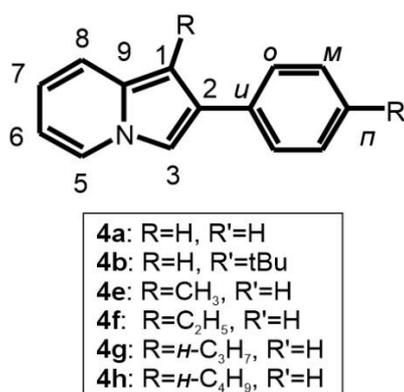
Соединение	<i>n</i> -H	<i>m</i> -H	<i>o</i> -H	3-H	4-H	5-H	6-H
<b>3a</b>	7.70	7.55	8.01	7.94	8.43	7.88	8.61
<b>3b</b>	-	7.65	7.85–7.99	7.85–7.99	8.45	7.85–7.99	8.59
<b>3e</b>	7.74	7.56	7.88; 8.03	8.03	8.51	8.03	8.59
<b>3f</b>	7.75	7.57	8.02	8.02	8.49	8.02	8.58
<b>3g</b>	7.72	7.54	7.97–8.03	7.97–8.03	8.46	7.97–8.03	8.56
<b>3h</b>	7.73	7.55	7.88; 8.04	7.98–8.04	8.47	7.98–8.04	8.57

**Таблица. 2.3.** Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах солей **3** ( $\text{D}_2\text{O}$ /алиф. обл.).

Соединение	$\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$	$\alpha\text{-CH}_2$	$\beta\text{-CH}_2$	$\gamma\text{-CH}_2$	$\delta\text{-CH}_2$	$\text{CH}_3$	'Bu-H
<b>3a</b>	6.35	-	-	-	-	2.60	-
<b>3b</b>	6.31	-	-	-	-	2.61	1.28
<b>3e</b>	6.35	2.89	-	-	-	1.25	-
<b>3f</b>	6.36	2.87	1.68	-	-	0.86	-
<b>3g</b>	6.32	2.85	1.58	1.20	-	0.74	-
<b>3h</b>	6.35	2.87	1.61	1.19	1.19	0.71	-

В  $^1\text{H}$  спектрах полученных на основе солей **3** индолизинов **4** (Табл. 2.4) наблюдаются сильнополюсные сдвиги как сигналов фенильной группы ( $\sim 0.3$  м.д.), так и – замкнутого индолизинового остова ( $\sim 0.4\text{--}1.7$  м.д.). Алифатические протоны (Табл. 2.5) имеют химические сдвиги, характерные для данных групп в ароматических соединениях [175].  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры индолизинов **4** приведены в

Приложения (Рис. П3, П10, П16, П22, П28, П34 –  $^1\text{H}$  спектры; Рис. П42, П48, П53, П54, П59, П63, П64, П69 –  $^{13}\text{C}$  спектры).



**Рис. 2.14.** Нумерация атомов в индолизилах серии 4.

**Таблица. 2.4.** Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах индолизинов 4 ( $\text{CDCl}_3$ /аром.обл.).

Соединение	<i>n</i> -H	<i>m</i> -H	<i>o</i> -H	1-H	3-H	5-H	6-H	7-H	8-H
<b>3a*</b>	7.70	7.55	8.01	2.60 (CH <sub>3</sub> )	6.35 (CH <sub>2</sub> )	8.61 (6-H)	7.88 (5-H)	8.43 (4-H)	7.94 (3-H)
<b>4a</b>	7.30	7.42	7.68	6.70	7.59	7.91	6.47	6.67	7.37
<b>4b</b>	-	7.43	7.60	6.68	7.57	7.90	6.45	6.64	7.35
<b>4e</b>	7.32	7.45	7.56	-	7.54	7.87	6.43	6.63	7.38
<b>4f</b>	7.24	7.38	7.45	-	7.43	7.79	6.35	6.55	7.37
<b>4g</b>	7.30	7.38	7.49	-	7.46	7.80	6.37	6.58	7.38
<b>4h</b>	7.27	7.35	7.47	-	7.45	7.75	6.34	6.54	7.37

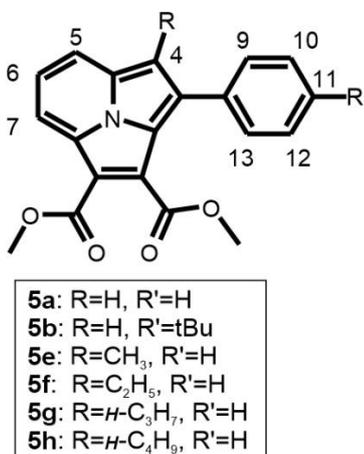
\* Данные приведены для сравнения.

**Таблица. 2.5.** Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах индолизинов 4 ( $\text{CDCl}_3$ /алиф.обл.).

Соединение	$\alpha$ -CH <sub>2</sub>	$\beta$ -CH <sub>2</sub>	$\gamma$ -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu-H
<b>4a</b>	-	-	-	-	-
<b>4b</b>	-	-	-	-	1.35
<b>4e</b>	-	-	-	2.46	-

<b>4f</b>	2.82	-	-	1.15	-
<b>4g</b>	2.83	1.60	-	0.90	-
<b>4h</b>	2.84	1.16–1.61	1.16–1.61	0.85	-

В  $^1\text{H}$  спектрах диэфиров **5** наблюдается значительный слабopольный сдвиг сигналов всех ароматических протонов, прежде всего, (3.2.2)циклазинового остова (Табл. 2.6) относительно индолизинов **4**. Заметного влияния алкильных групп на химические сдвиги ароматических сигналов обнаружено не было. Химические сдвиги алифатических сигналов **5** представлены в табл. 2.7.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры диэфиров **5** приведены в Приложении (Рис. П4, П11, П17, П23, П29, П35 –  $^1\text{H}$  спектры; Рис. П43, П49, П55, П60, П65, П70 –  $^{13}\text{C}$  спектры).



**Рис. 2.15.** Нумерация атомов в диэфирах серии **5**.

**Таблица. 2.6.** Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах диэфиров **5** ( $\text{CDCl}_3$ /аром. обл.).

Соединение	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	9,13-Н	10,12-Н	11-Н
<b>4a*</b>	6.70 (1-Н)	7.37 (8-Н)	6.67 (7-Н)	6.47 (6-Н)	7.68 ( <i>o</i> -Н)	7.42 ( <i>m</i> -Н)	7.30 ( <i>n</i> -Н)
<b>5a</b>	7.45	7.90	7.85	8.36	7.79	7.50	7.42
<b>5b</b>	7.49	7.90–7.93		8.39	7.76	7.54	-
<b>5e</b>	-	7.85–8.00		8.38		7.43–7.61	
<b>5f</b>	-	7.85–8.00		8.40		7.43–7.62	
<b>5g</b>	-	7.79–7.94		8.35		7.42–7.60	

<b>5h</b>	-	7.79–7.94	8.36	7.43–7.61
-----------	---	-----------	------	-----------

\* Данные приведены для сравнения.

**Таблица. 2.7.** Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах диэфиров **5** ( $\text{CDCl}_3$ /алиф. обл.).

Соединение	$\alpha\text{-CH}_2$	$\beta\text{-CH}_2$	$\gamma\text{-CH}_2$	$\text{CH}_3$	$^t\text{Bu-H}$	1-COOC $\text{H}_3$	2-COOC $\text{H}_3$
<b>5a</b>	-	-	-	-	-	4.03	3.99
<b>5b</b>	-	-	-	-	1.39	4.03	4.00
<b>5e</b>	-	-	-	2.71	-	4.01	3.79
<b>5f</b>	3.15	-	-	1.43	-	4.01	3.74
<b>5g</b>	3.05	1.78	-	0.97	-	4.00	3.73
<b>5h</b>	3.08	1.76	1.41	0.90	-	4.00	3.75

Совокупный анализ данных масс-спектрометрии,  $^1\text{H}$  (Рис. 2.16, Табл. 2.8) и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии позволил не только подтвердить факт хлорирования диэфира **5a** под действием  $\text{SOCl}_2$  с образованием **5a(Cl)** (Схема 2.3), но и однозначно установить, что электрофильная атака происходит именно по 4-положению (3.2.2)циклазинового гетероцикла.

**Таблица. 2.8.** Значения химических сдвигов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах диэфиров **5a** и **5a(Cl)** ( $\text{CDCl}_3$ /аром. обл.).

Соединение	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	9,13-Н	10,12-Н	11-Н
<b>5a</b>	7.45	7.90	7.85	8.36	7.79	7.50	7.42
<b>5a(Cl)</b>	-	7.90	7.77–7.82	8.30	7.79	7.53	7.45

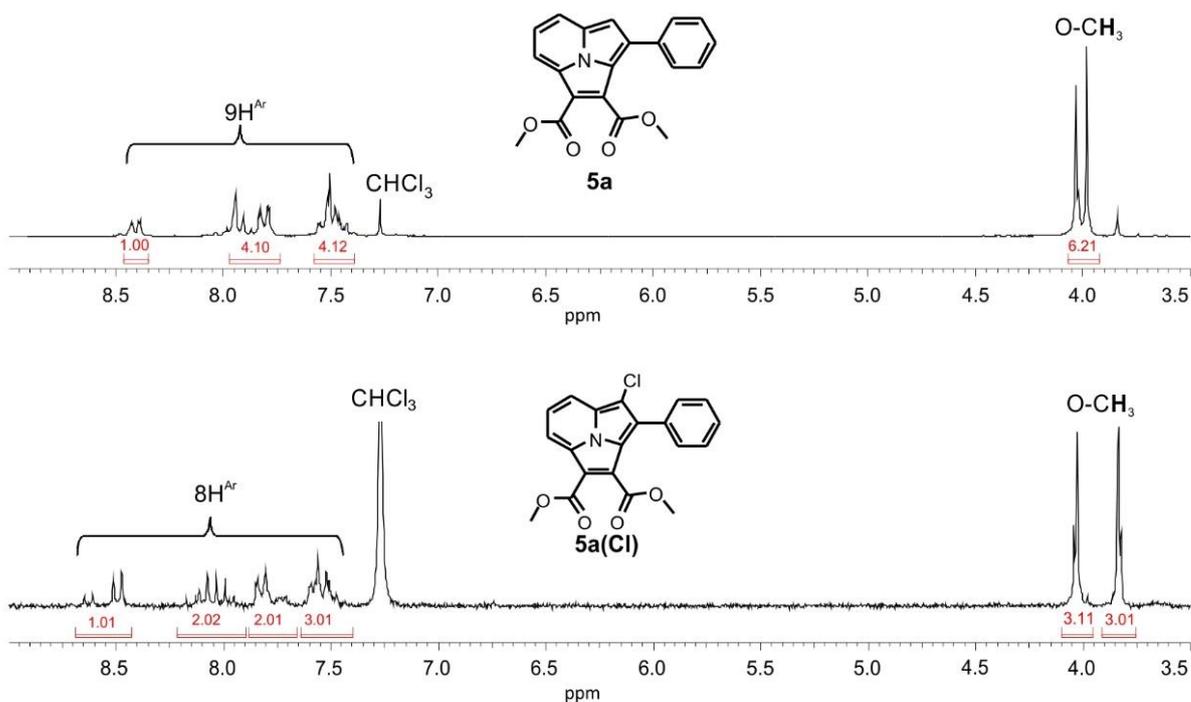


Рис. 2.16. Сравнение  $^1\text{H}$  ЯМР спектров **5a** и **5a(Cl)** в  $\text{CDCl}_3$ .

Формирование на основе эфира **5a** димера **10** (Схема 2.7) так же, как и образование **5a(Cl)** сопровождается изменениями в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах, притом более выраженными (Рис. 2.17–2.19, Табл. 2.9).

Так, основной особенностью  $^1\text{H}$  ЯМР спектров **10** во всех исследованных растворителях (Табл. 2.9) является наличие единственного набора сигналов (Рис. 2.17), что указывает на протекание взаимного превращения *син-10* и *анти-10* ротамеров (см. Раздел 2.3, Рис. 2.31) со скоростью, превышающей временную шкалу разрешения ЯМР, вследствие достаточно низкого энергетического барьера данного процесса ( $15 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ , согласно DFT).

При этом главной отличительной особенностью  $^1\text{H}$  ЯМР спектров **10** относительно мономера **5a** наряду с исчезновением сигнала 4-Н протона является заметный сильнополюсный сдвиг сигналов 5-Н протонов, а также протонов фенильного заместителя (Рис. 2.18, табл. 2.9). 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  $\pi$ -системы последней. Отметим, что данные  $^{13}\text{C}$  ЯМР в случае **10** оказались практически не индикативными с точки

зрения анализа внутримолекулярных пространственных взаимодействий (Рис. 2.19): наиболее заметные изменения химических сдвигов относительно **5a** (Рис. П43) характерны для 4-С и соседних с ним углеродных ядер.

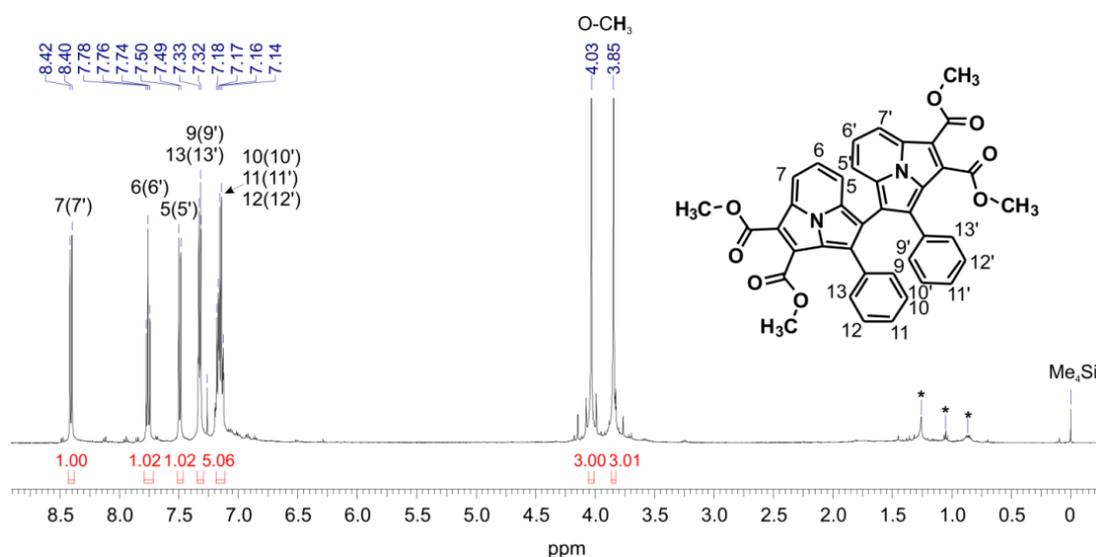


Рис. 2.17.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр димера **10** в  $\text{CDCl}_3$ .

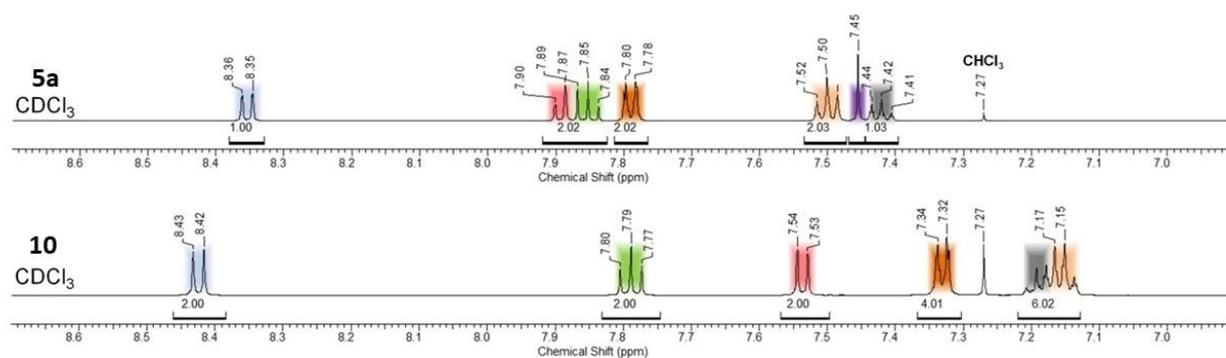


Рис. 2.18. Сравнение  $^1\text{H}$  ЯМР спектров мономера **5a** и димера **10** в  $\text{CDCl}_3$ .

Таблица. 2.9. Сравнение химических сдвигов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах **5a** и **10**.

Протон	$\Delta\delta$ ( $\delta_{10}-\delta_{5a}$ )*, м.д.			
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CD}_3\text{CN}$	$\text{DMSO}-d_6$	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)

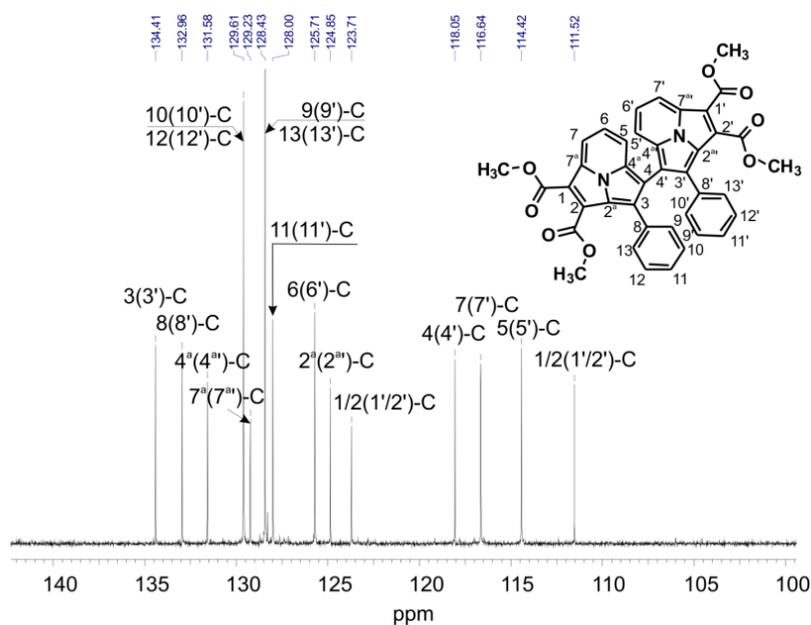


Рис. 2.19.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр димера **10** в  $\text{CDCl}_3$ .

Наиболее показательным образом пространственное взаимодействие субъединиц димера **10** можно проследить на примере взаимодействия противоположащих 5-Н и *o'*-Н протонов согласно анализу спектров  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY при переменной температуре в различных растворителях. При комнатной температуре данное взаимодействие оказалось наиболее выраженным в сравнительно неполярных растворителях – дейтерохлороформе и дейтерированном хлористом метиле (Рис. П90, П91). Более того, для данной группы растворителей при снижении температуры наблюдаются тенденция к усилению сигнала NOESY корреляции 5-Н и *o'*-Н протонов, а также сильнополюсный сдвиг сигналов 5-Н, 6-Н и 7-Н протонов. Для более полярных растворителей, дейтерированных тетрагидрофурана, ацетона, ацетонитрила и ДМСО, снижение температуры, напротив, приводит к снижению интенсивности кросс-пиков NOESY для сигналов 5-Н и *o'*-Н протонов вплоть до их полного исчезновения, а также к слабополюсному сдвигу сигналов 5-Н, 6-Н и 7-Н протонов (Рис. П92–П94).

С учетом того, что в DFT оптимизированных структурах димера **10** (см. ниже, Рис. 3.21) расстояние между протонами 5-Н и *o'*-Ph составляет 3.485–3.613 Å для *анти*-**10** и 4.277 Å (4.239 Å согласно данным PCA) для *син*-**10**, наблюдаемые для данных протонов температурные закономерности в  $^1\text{H}$  и  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР

указывают, что менее полярные растворители первой группы стабилизируют *анти-10*, а более полярные растворители второй группы – *син-10*.

Таким образом, пространственное межсубъединичное взаимодействие 5-Н и о'-Н протонов, определяемое по относительной интенсивности их NOESY кросс-пиков, является хорошим маркером для определения молекулярной конфигурации димера **10** и его потенциальных производных в различных средах и при разных условиях.

В свою очередь, в  $^1\text{H}$  спектрах тримера **11** в отличие от димера **10** наблюдается двойной набор сигналов (см., например, Рис. 2.20), 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  $\text{CDCl}_3$  согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР (Рис. 2.20) содержится порядка 58% *син-син-11* формы и 42% *анти-анти-11* формы. Следует отметить, что в случае обеих ротамерных форм наибольший сильнополюсный сдвиг оказывается характерным для сигналов центрального (III) циклазинового фрагмента, что, очевидно, связано с одновременным экранирующим действием на него двух крайних (I и II) фрагментов.

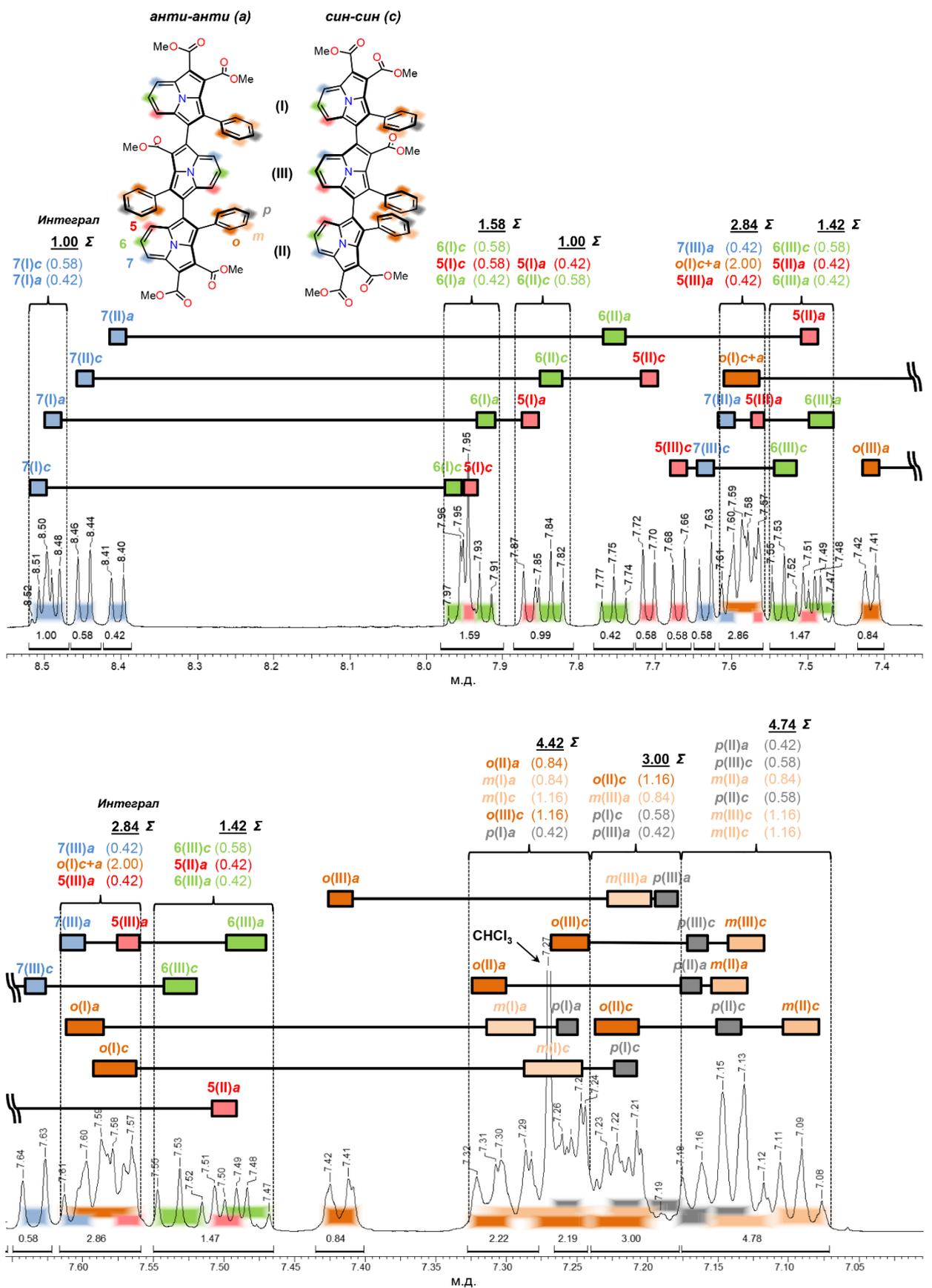


Рис. 2.20.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр тримера **11** в  $\text{CDCl}_3$ .

На примере диэфира **13** показано, что введение ацетильного фрагмента в 4-положение приводит к слабopольноу сдвигу сигналов (3.2.2)циклазинового остова в  $^1\text{H}$  спектре относительно исходного диэфира **5a** (Рис. 2.21, табл. 2.10). Так, наиболее заметный сдвиг порядка 0.4 м.д. предсказуемо характерен для сигнала 5-Н.  $^{13}\text{C}$  спектры диэфира **13** приведены в Приложении (Рис. П75, П76).

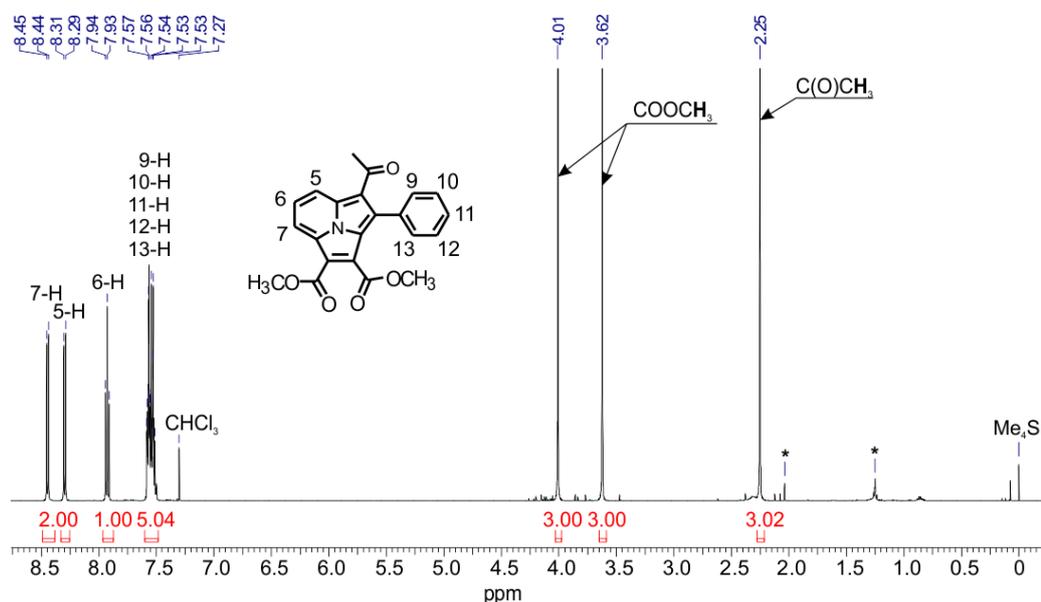
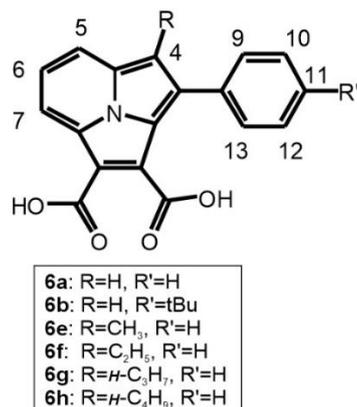


Рис. 2.21.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр диэфира **13** в  $\text{CDCl}_3$ .

Таблица. 2.10. Сравнение химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах диэфиров **5a** и **13** ( $\text{CDCl}_3$ /аром. обл.).

Соединение	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	9,13-Н	10,12-Н	11-Н
<b>5a</b>	7.45	7.90	7.85	8.36	7.79	7.50	7.42
<b>13</b>	-	8.30	7.93	8.45		7.53–7.57	

При переходе от диэфиров **5** к соответствующим кислотам **6** в  $^1\text{H}$  спектрах наблюдается слабopольный сдвиг сигналов циклазинового остова на  $\sim 0.15\text{--}0.30$  м.д. (Табл. 2.11). Сигналы протонов фенильного кольца также смещаются в слабое поле, однако, в меньшей степени. Химические сдвиги алифатических сигналов **6** представлены в табл. 2.12.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры дикислот **6** приведены в Приложении (Рис. П5, П12, П18, П24, П30, П36 –  $^1\text{H}$  спектры; рис. П44, П50, П56, П61, П66, П71 –  $^{13}\text{C}$  спектры).



**Рис. 2.22.** Нумерация атомов в дикислотах серии **6**.

**Таблица. 2.11.** Значения химических сдвигов (м.д.) в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах дикислот **6** (DMSO-*d*<sub>6</sub>/аром. обл.).

Соединение	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	9,13-Н	10,12-Н	11-Н
<b>5a</b> *	7.45	7.90	7.85	8.36	7.79	7.50	7.42
<b>6a</b>	7.77	8.22	8.03	8.47	7.91	7.44–7.55	
<b>6b</b>	7.79	8.22	8.05	8.41	7.88	7.55	-
<b>6e</b>	-	8.26	8.02	8.40	7.70	7.45–7.60	
<b>6f</b>	-	8.32	8.07	8.46		7.46–7.65	
<b>6g</b>	-	8.26	7.99	8.42		7.44–7.63	
<b>6h</b>	-	8.27	8.00	8.44		7.44–7.63	

\* Данные приведены для сравнения.

**Таблица. 2.12.** Значения химических сдвигов (м.д.) в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах дикислот **6** (DMSO-*d*<sub>6</sub>/алиф. обл.).

Соединение	α-CH <sub>2</sub>	β-CH <sub>2</sub>	γ-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu-Н
<b>6a</b>	-	-	-	-	-
<b>6b</b>	-	-	-	-	1.39
<b>6e</b>	-	-	-	2.68	-
<b>6f</b>	3.15	-	-	1.35	-
<b>6g</b>	3.03	1.68	-	0.87	-

6h                    3.05                    1.67                    1.30                    0.81                    -

Значения химических сдвигов в  $^1\text{H}$  спектрах динитрилов **7** представлены в табл. 2.13 и 2.14. Используемые для отнесения сигналов в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрах **7** двумерные  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляции приведены в Приложении (Рис. П70–П82 –  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY спектры; рис. П83–П89 –  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектры; П95–П103 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектры; П104–П111 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектры). Пример  $^{13}\text{C}$  спектра для **7g** представлен на рис. 2.24, остальные  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры динитрилов **7** приведены в Приложении (Рис. П6, П7, П13, П14, П19, П20, П25, П26, П31, П32, П37, П38 –  $^1\text{H}$  спектры; рис. П45, П46, П51, П52, П57, П62, П67, П72 –  $^{13}\text{C}$  спектры).

$^1\text{H}$  ЯМР спектры наряду с данными масс-спектрометрии подтверждают факт получения 4-хлорзамещенных дикарбонитрилов **7a,b**. Так, например, в спектре **7b** (Рис. 2.25) отсутствует сигнал 4-Н протона и наблюдается слабopольный сдвиг сигналов циклазинового остова относительно **7d** (Табл. 2.13) вследствие влияния атома хлора.

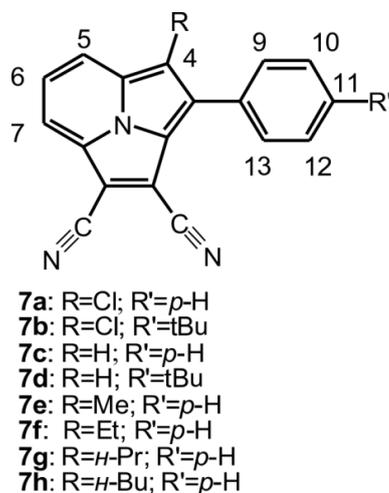


Рис. 2.23. Нумерация атомов в динитрилах серии **7**.

Таблица. 2.13. Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах динитрилов **7** ( $\text{CDCl}_3/\text{аром. обл.}$ ).

Соединение	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	9,13-Н	10,12-Н	11-Н
<b>7a</b>	-	8.24	8.13	8.33	8.01	7.66	7.57
<b>7b</b>	-	8.21	8.11	8.31	7.98	7.68	-
<b>7c</b>	7.76	8.14	8.08	8.26	8.08	7.62	7.53

<b>7d</b>	7.72	8.11	8.05	8.23	8.01	7.64	-
<b>7e</b>	-	8.02	7.95	8.13	7.69	7.54	7.44
<b>7f</b>	-	8.18	8.14	8.21	8.03	7.74	7.60
<b>7g</b>	-	8.12	8.03	8.22	7.72	7.61	7.52
<b>7h</b>	-	8.12	8.03	8.20	7.72	7.61	7.52

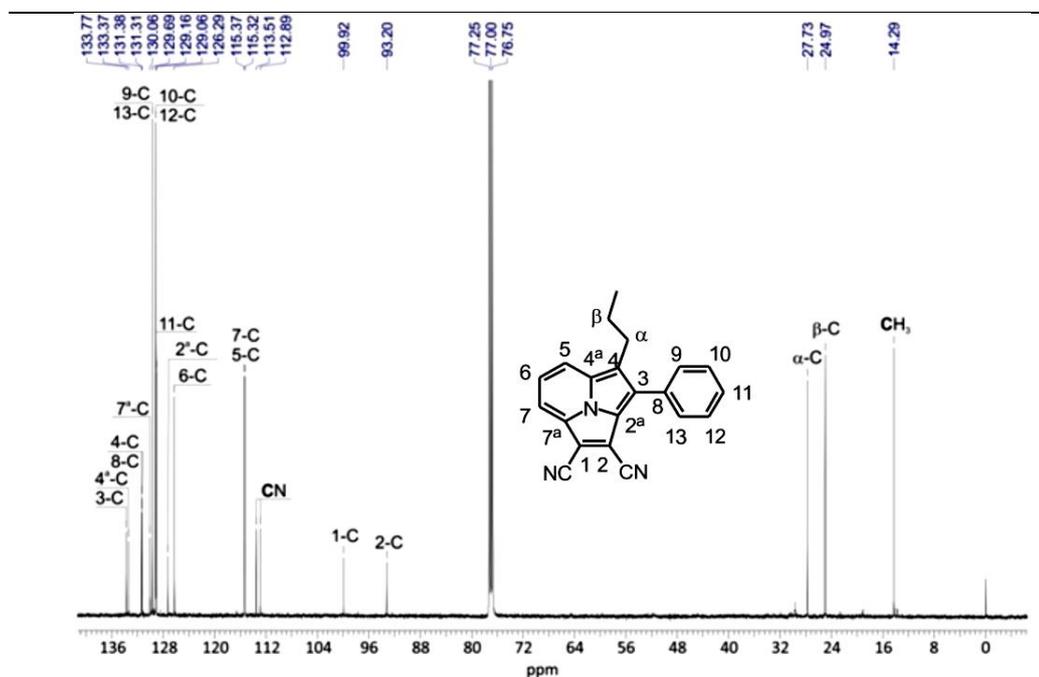
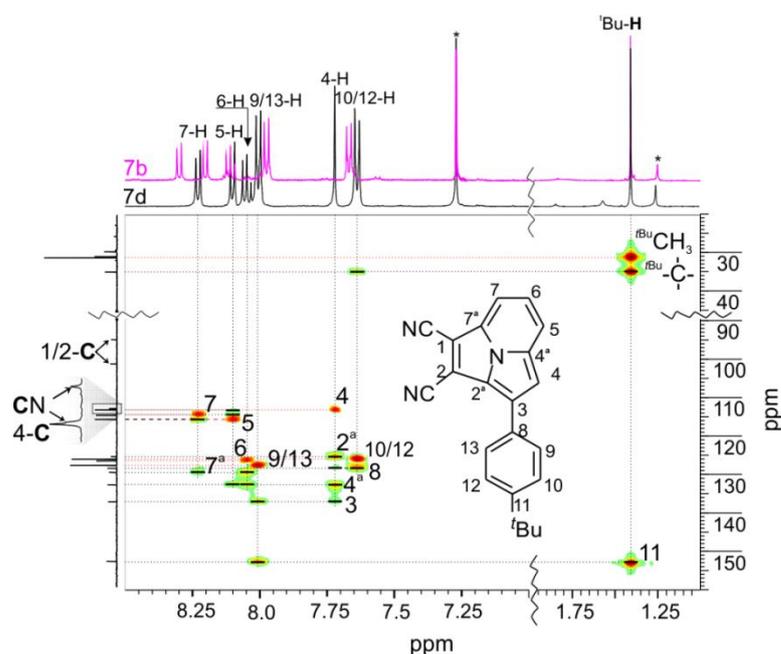


Рис. 2.24.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **7g** в  $\text{CDCl}_3$ .

Таблица. 2.14. Значения химических сдвигов (м.д.) в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах динитрилов **7** ( $\text{CDCl}_3$ /алиф. обл.).

Соединение	$\alpha\text{-CH}_2$	$\beta\text{-CH}_2$	$\gamma\text{-CH}_2$	$\text{CH}_3$	$^t\text{Bu-H}$
<b>7a</b>	-	-	-	-	-
<b>7b</b>	-	-	-	-	1.42
<b>7c</b>	-	-	-	-	-
<b>7d</b>	-	-	-	-	1.41
<b>7e</b>	-	-	-	2.73	-
<b>7f</b>	3.24	-	-	1.49	-
<b>7g</b>	3.17	1.87	-	1.04	-
<b>7h</b>	3.19	1.82	1.45	0.94	-



**Рис. 2.25.** Наложение  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектров динитрила **7d** в  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H}$  спектр **7b** приведен на горизонтальной шкале для сравнения.

При переходе от динитрилов к макроциклическим системам регистрация интерпретируемых ЯМР спектров существенно затрудняется вследствие обнаруженной склонности последних к агрегационным процессам. На данном этапе исследований, проведенные попытки их подавления путем варьирования растворителей с использованием дезагрегирующих (координирующих, редокс, рН-модифицирующих) добавок, а также температурного воздействия, не принесли заметных улучшений, особенно, в случае тетрапиррольного (3.2.2)циклазианоцианина **15f**. В случае же трипиррольных суб(3.2.2)циклазианоцианинов **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 (Рис. 2.26). Кроме того, зафиксированные  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектры подтверждают наличие центрального атома бора в молекулах **14** (Рис. 2.27). Найденные для соединений **14** значения химических сдвигов в  $^1\text{H}$  и  $^{11}\text{B}$  спектрах, в целом, коррелируют с имеющимися в литературе данными для суб(на)фталоцианиновых аналогов [176,177]. Вместе с

тем, очевидна необходимость дальнейшего системного поиска условий дезагрегации (3.2.2)циклазинаннелированных макроциклов для надежной интерпретации их строения с использованием метода ЯМР.

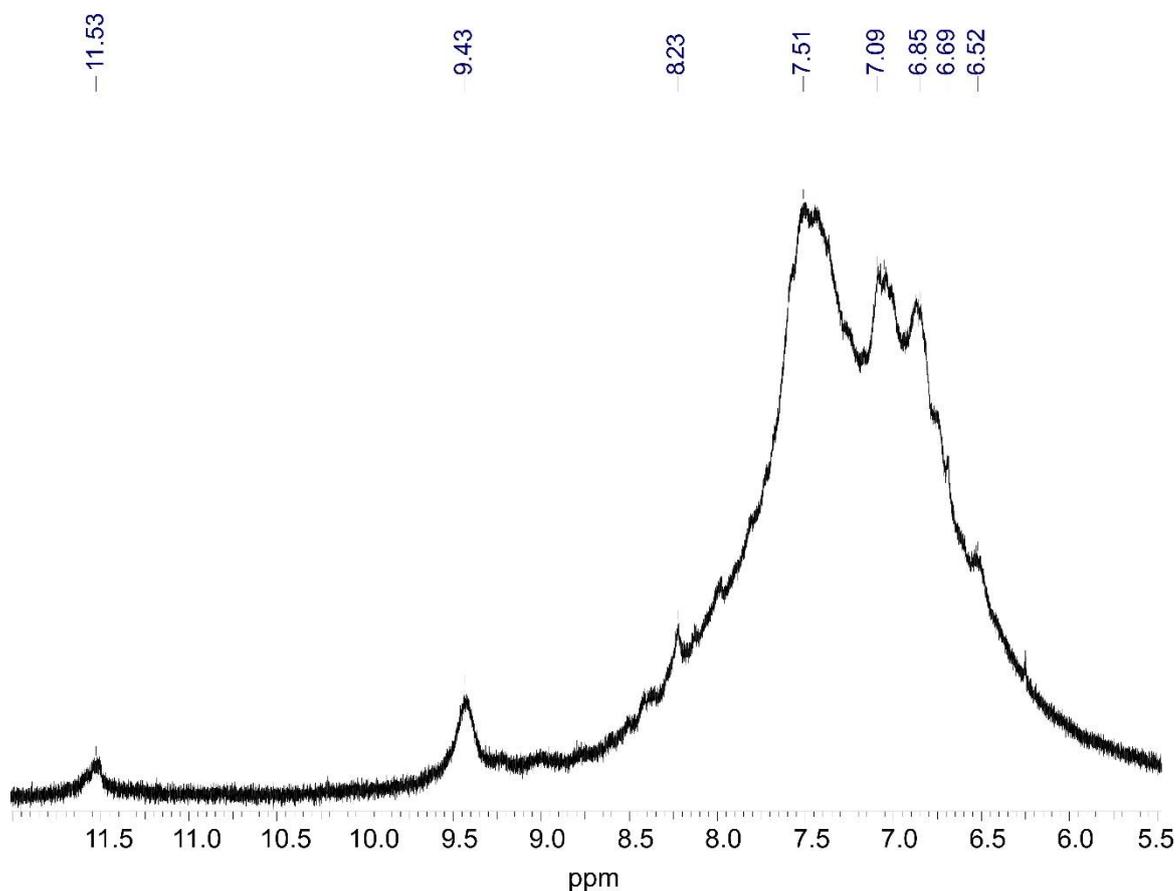


Рис. 2.26.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **14c** в  $\text{CDCl}_3$ .

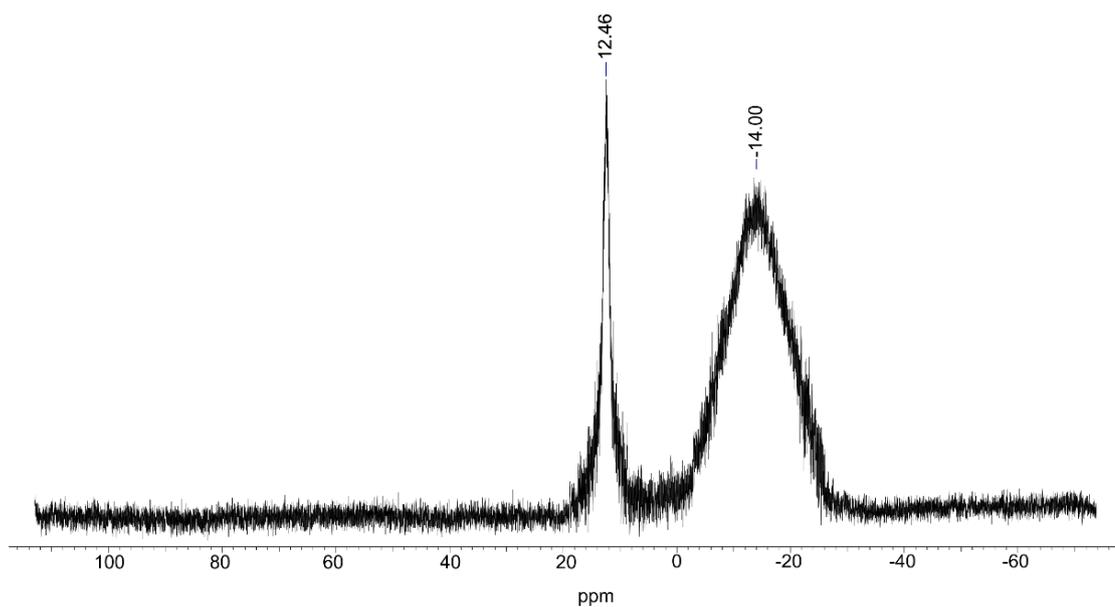


Рис. 2.27.  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектр **14g** в  $\text{CDCl}_3$ .

### 2.3. Квантово-химическое моделирование

Хлорирование 4-положения (3.2.2)циклазинового ядра диэфира **5a** с образованием **5a(Cl)** (Схема 2.3) и дикислот **6a,b** с образованием *in situ* соответствующих хлорангидридов и далее динитрилов **7a,b** (Схема 2.1, условия *ii*) требует дополнительного рассмотрения и изучения. Так, в литературе описаны некоторые случаи хлорирования ароматических соединений при использовании системы  $\text{SOCl}_2/\text{ДМФА}$  [178,179], однако механизм данной реакции до сих пор детально не описывался. В работе [179] предполагается, что хлористый тионил играет роль электрофильного агента и способен взаимодействовать с электроноизбыточными положениями ароматических циклов по аналогии с  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  механизмом. Также известно, что реакции электрофильного замещения (нитрование, галогенирование, ацилирование) также характерны и для (3.2.2)циклазинового гетероцикла [13] (см. Литературный обзор, п. 1.1.3.1).

Был проведен анализ молекулярного и электронного строения на примере моделей динитрилов **7a** и **7c**, полученных на основании квантово-химических расчетов на уровне теории DFT/br86-d3bj-tzvр (Рис. 2.28, 2.29). Значения основных структурных параметров для модели **7a** (Рис. 2.28) показывают хорошую сходимость с данными рентгеноструктурного анализа для динитрила **7b** (Рис. 2.3, максимальное отклонение длин связей – 0.032 Å), что говорит о правомерности использования данной модели для определения корреляций «структура-свойство».

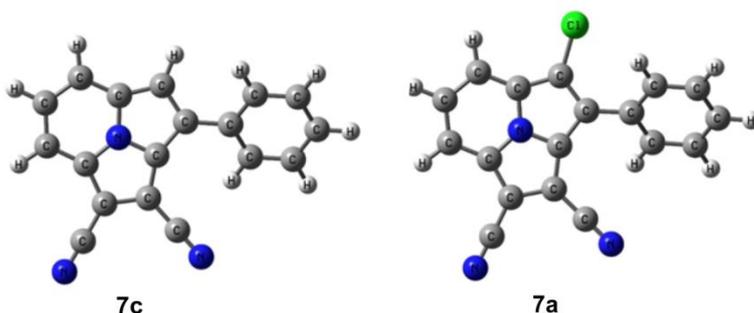
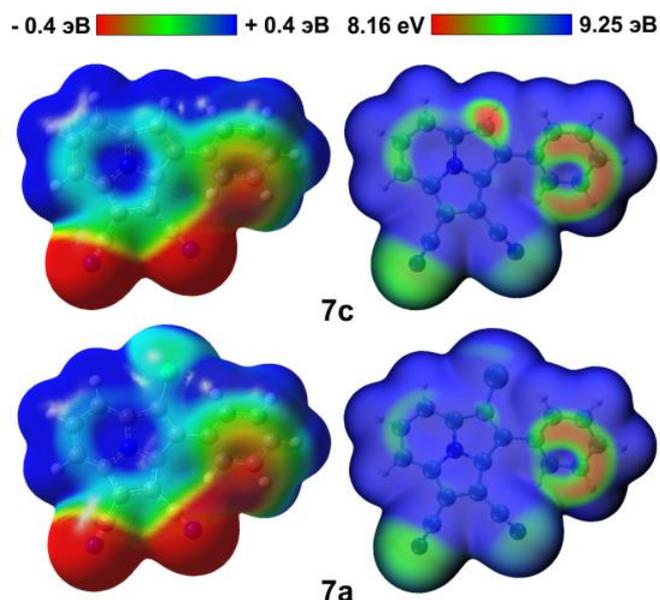


Рис. 2.28. DFT оптимизированная геометрия динитрилов **7a** и **7c**.

Согласно расчетам 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 **7c**, локальная заселенность  $p_z$ -орбитали центрального атома азота составляет  $1.49\bar{e}$ , а общая локальная заселенность десяти  $p_z$ -орбиталей, составляющих контур (3.2.2)циклазиновой  $\pi$ -системы, равна  $10.4e$ , что указывает значительное вовлечение  $p_z$ -орбитали центрального атома азота в 10- $\pi$  электронную систему сопряжения. По всей видимости, электроноизбыточный характер (3.2.2)циклазинового гетероцикла также является основной причиной ингибирования аммонолиза сложных эфиров **5a,b** до соответствующих диамидов.

Для анализа реакционной способности соединений было сосредоточено внимание на двух параметрах: электростатическом потенциале  $V(r)$  и средней локальной энергии ионизации  $\bar{I}(r)$ , поскольку они играют взаимодополняющие роли. На молекулярных поверхностях, параметр  $V(r)$  показывает области молекулы, наиболее подверженные электрофильным атакам, а  $\bar{I}(r)$  показывает наиболее энергетически выгодные пути переноса заряда на разных частях молекулы [180].



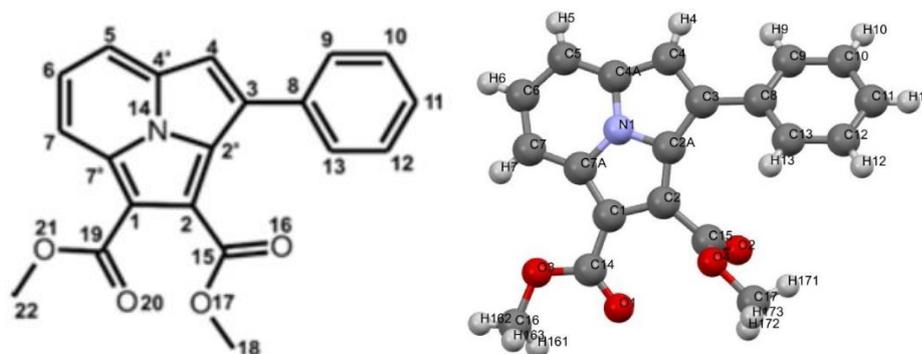
**Рис. 2.29.** Визуализация электростатического потенциала  $V(r)$  (слева) и средней локальной энергии ионизации  $\bar{I}(r)$  (справа) на молекулярных поверхностях **7a,c**.

Так, анализ энергетических параметров на молекулярной поверхности модели **7c** показывает, что максимальные отрицательные значения электростатического потенциала,  $V(r)$ , характерны для областей атомов азота нитрильных групп (Рис. 2.29, слева), в то время как область наименьших значений средней локальной энергии ионизации,  $\bar{I}(r)$ , распределена по ароматическим системам (3.2.2)циклазинового и фенильного колец с четким минимумом при C4 атоме (Рис. 2.29, 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 **7a,c** с наименьшей энергией при 4-положении в случае **7c** и при *орто*-, *пара*-положениях фенильного кольца в случае хлорзамещенного **7a**.—Последнее позволяет предположить возможность дальнейшего электрофильного замещения по *орто*- и *пара*-положениям в фенильном заместителе в более жестких условиях.

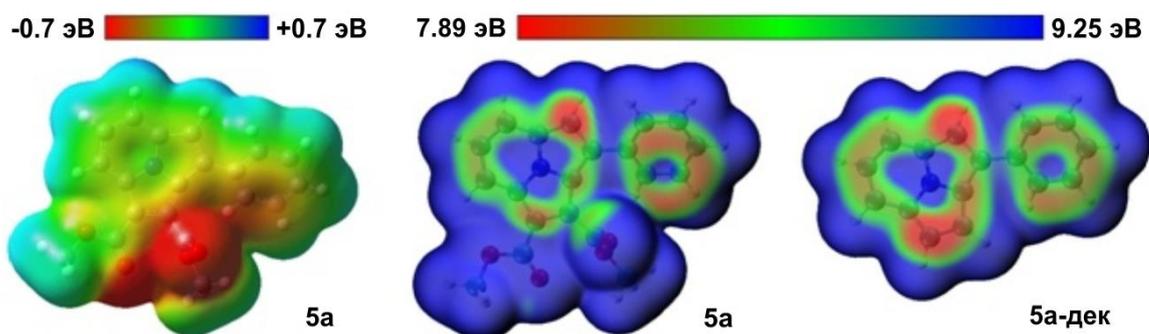
Аналогичные закономерности оказались характерны и для диэфира **5a** (Рис. 2.30, 2.31), то есть можно говорить о близком электронном эффекте нитрильных и карбоксильных групп в 1- и 2-положениях (3.2.2)циклазинового гетероцикла. Анализ строения и реакционной способности **5a** важен не только в отношении его активности в реакциях с электрофильными агентами, но и – впервые проведенного в рамках данной работы окислительного ароматического сочетания для циклазиновых систем с образованием  $\pi$ -сопряженных димера **10** и тримера **11** (Схемы 2.7, 2.8). Как правило, реакции окислительного сочетания характерны для электроноизбыточных ароматических соединений, таких как фенолы, простые алкиларилловые эфиры, тиофены, пирролы и др [166]. При этом известно, что региоселективность в этой реакции, протекающей по катион-радикальному механизму, сильно чувствительна к распределению электронной плотности [166], что существенно актуализирует применение соответствующих теоретических подходов.

Так, энергетические параметры на молекулярной поверхности диэфира **5a** (Рис. 2.31) были получены на основе квантово-химических DFT расчетов на уровне

теории BP86/def2-TZVP. При этом значения основных структурных параметров (Рис. 2.30) демонстрируют хорошую сходимость с данными рентгеноструктурного анализа (Рис 2.2, максимальное отклонение длин связей – 0.024 Å), что указывает на правомерность использования этой модели для определения корреляций «структура-свойство».



**Рис. 2.30.** Нумерация атомов и DFT оптимизированная геометрия диэфира **5a**.

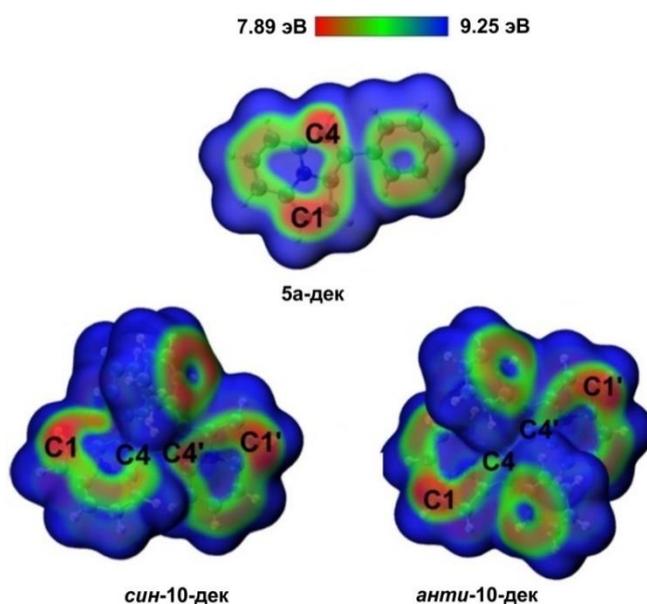


**Рис. 2.31.** Визуализация электростатического потенциала  $V(r)$  (слева) и средней локальной энергии ионизации  $\bar{I}(r)$  (в центре и справа) на молекулярных поверхностях **5a** и декарбокисированного производного **5a-дек**.

Анализ энергетических параметров на молекулярной поверхности модели **5a** (Рис. 2.31) показывает, что максимальные отрицательные значения электростатического потенциала,  $V(r)$ , характерны для областей атомов O16 и O20 карбоксильных групп (Рис. 2.31, слева), в то время как область наименьших значений средней локальной энергии ионизации,  $\bar{I}(r)$ , распределена по ароматическим системам (3.2.2)циклазинового и фенильного колец с четким

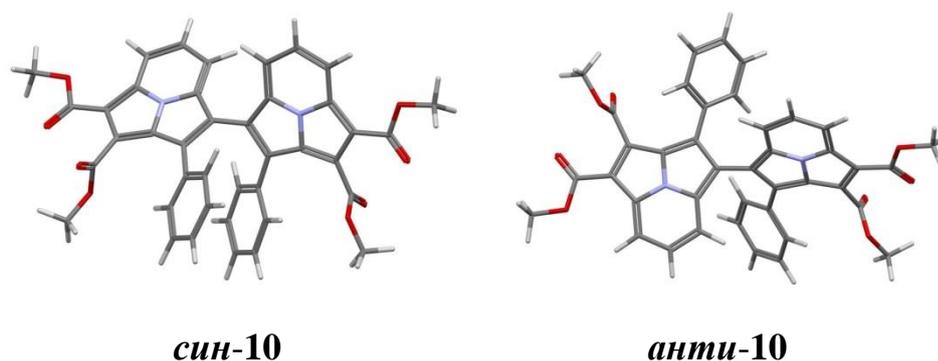
минимумом при C4 атоме (Рис. 2.31, центр). Из этих данных следует, что первоначальная атака электрофильными частицами должна протекать по сложноэфирным группам, однако последующее формирование переходного состояния с переносом заряда будет реализовываться на ароматических фрагментах **5a**, и с наименьшей энергией при 4-положении. Коррелируя теорию и эксперимент и имея ввиду катион-радикальный механизм реакции окислительного арильного сочетания, можно заключить, что определяющим фактором реактивности **5a** 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 **5a-дек** (Рис. 2.31, справа) и 4-4' димера на его основе **10-дек** (Рис. 2.32) предсказывает наличие сразу двух реакционных сайтов при 1- и 4-положениях для **5a-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. 2.32.** Визуализация средней локальной энергии ионизации  $\bar{I}(r)$  на молекулярных поверхностях декарбоксилированных производных **5a-дек** и **10-дек** (*син-10-дек* и *анти-10-дек* ротамеров).

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. 2.33).



**Рис. 2.33.** DFT оптимизированная геометрия *син-10* и *анти-10* ротамеров.

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

С другой стороны, сравнение структурных параметров ротамерных форм **10** и исходного мономера **5a** (Табл. 2.15) показывает, что взаимодействие субъединиц в димере создает заметный стерический эффект, который несколько более выражен в случае *син-10*, прежде всего, за счет  $\pi$ -стэкингового взаимодействия фенильных заместителей.

**Таблица. 2.15.** Сравнение структурных параметров<sup>a</sup> для **5a**<sup>b</sup> и ротамеров **10**, полученных с помощью PCA и DFT расчетов.

Соединение	Cz-Ph угол, [°]	Cz-COOMe(2) угол, [°]	Cz-Cz' угол, [°]
<b>5a (A)</b> <sup>c</sup>	27.97	73.39	-
<b>5a (B)</b> <sup>c</sup>	34.70	84.03	-
<i>син-10</i> <sup>c</sup>	47.44	87.55	50.51

<i>син-10</i> <sup>d</sup>	41.32	82.17	51.10
<i>анти-10</i> <sup>d</sup>	37.34	78.27	46.52

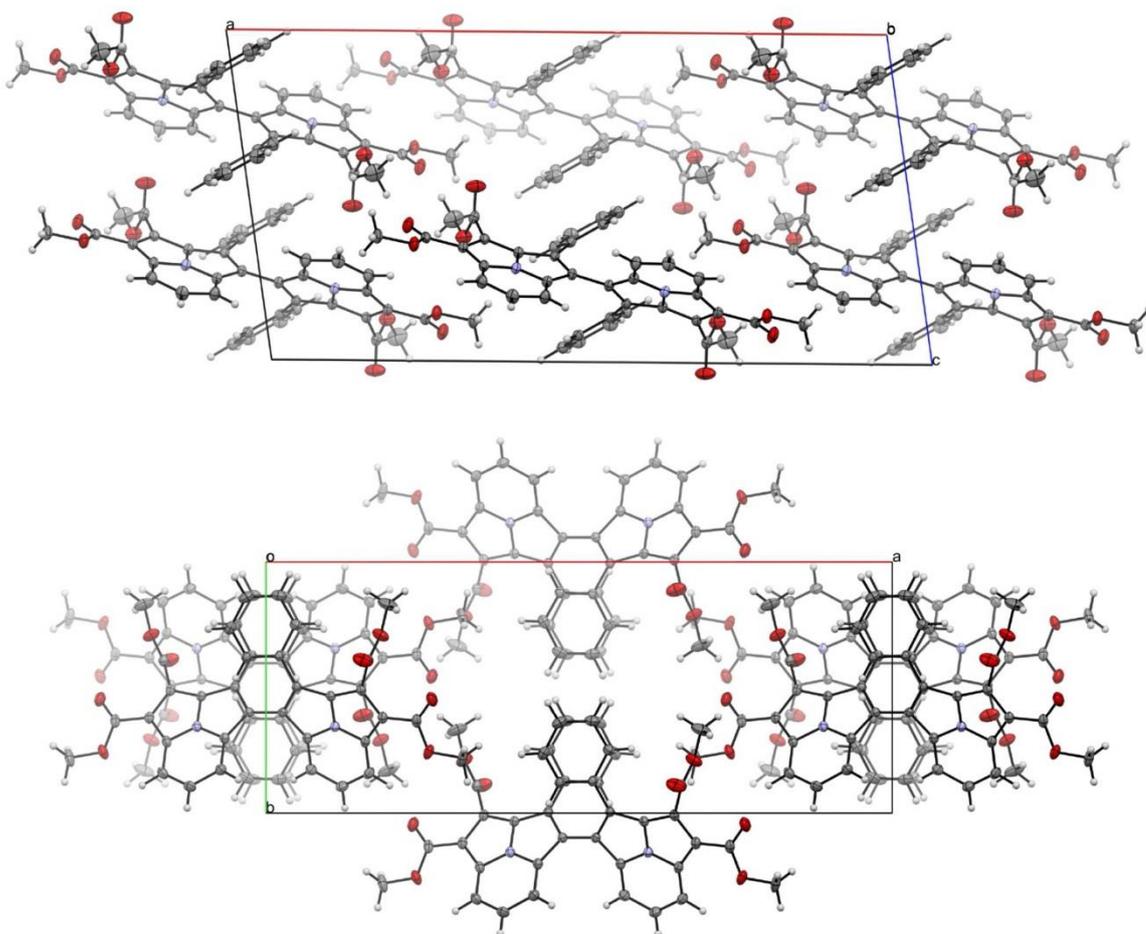
<sup>a</sup> Cz-Ph угол – угол между плоскостями (3.2.2)циклазинового и фенильного колец; Cz-COOMe(2) угол – угол между плоскостями (3.2.2)циклазинового кольца и 2-COOMe группы; Cz-Cz' угол – угол между плоскостями (3.2.2)циклазиновывых колец в **10**;

<sup>b</sup> Структура **5a** включает две независимые структуры **A** и **B**;

<sup>c</sup> Данные РСА;

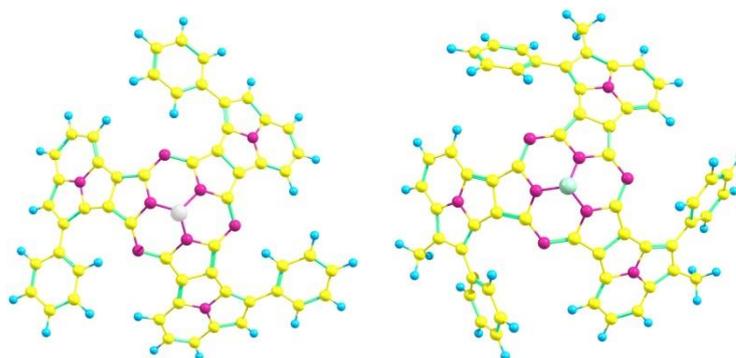
<sup>d</sup> Расчетные данные.

Тем не менее, согласно данным РСА (Рис. 2.6), монокристаллы димера **10**, полученные медленной кристаллизацией из ацетона или дихлорметана, построены именно на основе *син-10*, по всей видимости, благодаря более высокой энергии решетки по сравнению с гипотетическими кристаллами на основе *анти-10*. Действительно, упаковка **10** (Рис. 2.34) характеризуется отсутствием молекул растворителя и малыми межмолекулярными расстояниями с наличием коротких контактов, что свидетельствует о ее повышенной плотности и устойчивости.

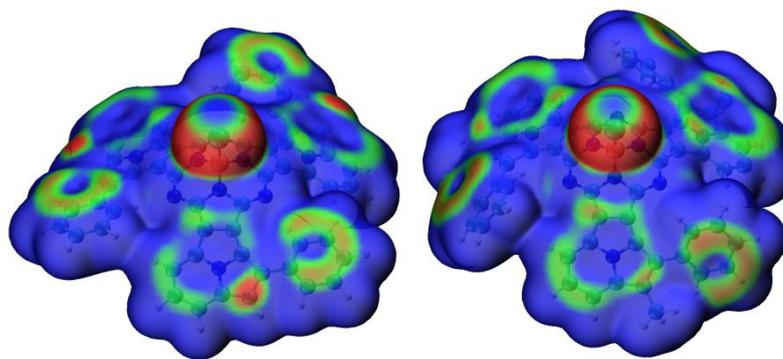


**Рис. 2.34.** Кристаллическая упаковка димера **10** (ротамер *син-10*).

Также нами проведено моделирование получаемых макроциклических производных на примере суб(3.2.2)циклазиноцианинов **14с,е** (Рис. 2.35, 2.36).



**Рис. 2.35.** DFT оптимизированная геометрия **14с** (слева) и **14е** (справа).



**Рис. 2.36.** Визуализация средней локальной энергии ионизации  $\bar{I}(r)$  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. 2.36, слева) с исходными динитрилом **7c** (Рис. 2.29) и эфиром **5a** (Рис. 2.32). Область наименьших значений  $\bar{I}(r)$  в модели **14c** также наблюдается при 4-положении циклазиновых фрагментов.

В случае же моделей триалкилпроизводных **14e–g** (Рис. 2.36, справа) значения  $\bar{I}(r)$  при 4-положении циклазиновых фрагментов возрастают, а минимальные значения наблюдаются уже в области фенильных колец, как и в случае 4-хлорзамещенного динитрила **7a** (Рис. 2.29). Данный результат, в частности, объясняет возможность хлорирования образующегося макроцикла при реакции динитрила **7f** с  $\text{BCl}_3$  (Схема 2.11), при этом указывая на предпочтительное замещение хлором именно фенильных групп в **14f(Cl)**.

#### 2.4. Фотофизические свойства

Электронная спектроскопия поглощения (ЭСП) и спектрофлуориметрия являются наиболее общими и доступными методами анализа ароматических соединений, прежде всего,  $\pi$ -расширенных, а также полисопряженных и макроциклических систем на их основе. Как известно, многие производные (3.2.2)циклазинов исследуются как потенциальные компоненты сине-зеленых флуоресцентных материалов [3,4,35,78]. Исходя из этого, при получении новых

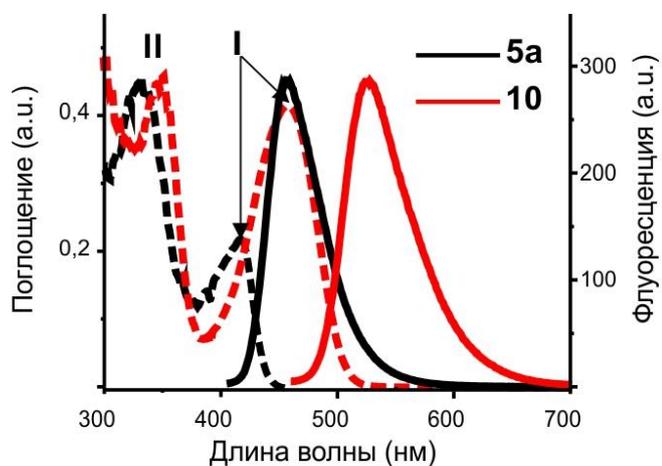
представителей (3.2.2)циклазинов важно подробно исследовать их спектрально-флуоресцентные свойства.

В рамках данной работы, было проведено сравнение спектральных свойств мономерного эфира **5a** и продуктов арильного сочетания **10** и **11**. Планарное  $\pi$ - $\pi$  взаимодействие (фактически частичное взаимное сопряжение) 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. 2.37, Табл. 2.16). При переходе от **5a** к **10** также наблюдается ожидаемый рост величины Стоксова сдвига (Табл. 2.16), обусловленный реализацией в димере **10** вращательного колебания по оси связи C4-C4' при формировании  $S_1$  возбужденного состояния. Несмотря на это, довольно неожиданно димер **10** демонстрирует более высокий квантовый выход флуоресценции ( $\Phi_F$ , Табл. 2.16), что может быть объяснено на основании анализа данных TD-DFT расчетов (Рис. 2.38, Табл. 2.16). Так, в формировании  $S_1$  состояния в случае **5a** задействованы переходы НОМО $\rightarrow$ LUMO и НОМО $_{-1}$  $\rightarrow$ LUMO, а в случае **10** – только НОМО $\rightarrow$ LUMO переход (Табл. 2.16). Построение поверхностей граничных молекулярных орбиталей показало, что НОМО и LUMO в димере **10** в отличие от мономера **5a** локализованы практически исключительно на циклазиновых фрагментах, не затрагивая фенильные заместители. Таким образом, вклад вращательных колебаний фенильных групп в тепловую релаксацию  $S_1$  состояния в димере **10** многократно снижен по сравнению с мономером **5a**, что, по-видимому, и лежит в основе более высокого квантового выхода флуоресценции в случае **10**. Стоит отметить фактическое совпадение ЭСП **5a** и **10** с соответствующими спектрами возбуждения (Рис. 2.39), что говорит о соблюдении для данных систем эмпирического правила Вавилова-Каша.

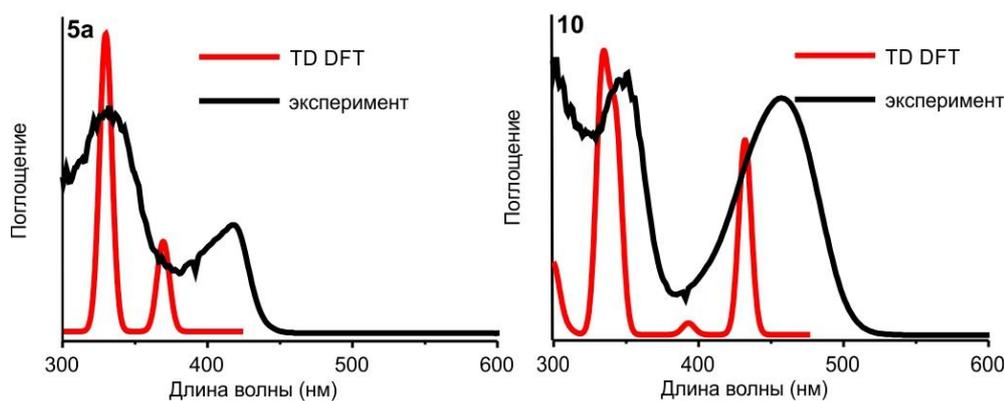
**Таблица. 2.16.** Фотофизические свойства мономера **5a**, димера **10** и тримера **11** в толуоле.

Соединение	$\lambda_{\max}$ , нм		Флуоресценция	Стоксов сдвиг, см $^{-1}$	$\Phi_F$ , %
	Поглощение (lg $\epsilon$ )				
	II	I			
<b>5a</b>	331 (4.22)	417 (4.02)	456	2051	0.35

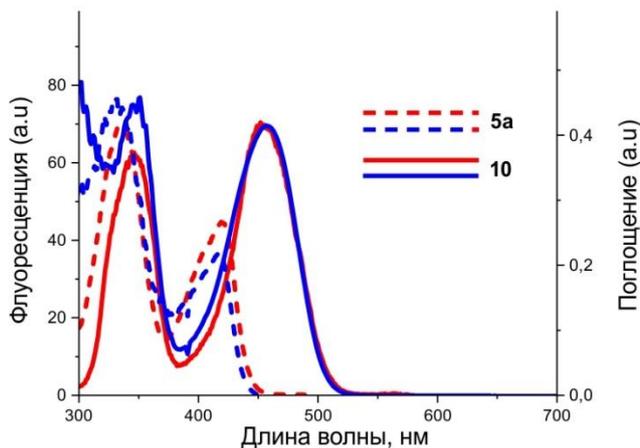
<b>10</b>	347 (4.26)	458 (4.28)	527	2859	0.55
<b>11</b>	352 (4.37)	496 (4.16)	577	2578	0.43



**Рис. 2.37.** ЭСП (пунктирные линии) и спектры флуоресценции (сплошные линии,  $\lambda_{\text{ex}}$  (**5a**) = 400 нм,  $\lambda_{\text{ex}}$  (**10**) = 430 нм,  $C(\mathbf{5a}, \mathbf{10}) \approx 4.0 \times 10^{-5}$  М) **5a** и **10** в толуоле.

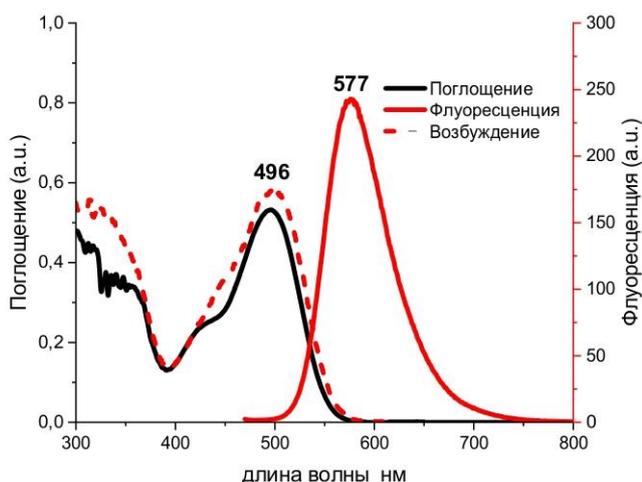


**Рис. 2.38.** Сравнение расчетных (красные линии) и экспериментальных (в толуоле, черные линии) ЭСП **5a** и **10** (расчетный спектр приведен для *син-10* ротамера).



**Рис. 2.39.** Сравнение ЭСП (синие линии) и спектров возбуждения (красные линии) для мономера **5a** ( $\lambda_{em} = 510$  нм) и димера **10** ( $\lambda_{em} = 600$  нм) в толуоле ( $C(5a,10) \approx 4.0 \times 10^{-5}$  М).

При переходе от димера **10** к тримеру **11** наблюдаемый вследствие дальнейшего расширения  $\pi$ -ароматической системы батохромный сдвиг основных полос в ЭСП и спектрах флуоресценции составляет 38 и 50 нм, соответственно (Табл. 2.16, Рис. 2.40). Таким образом, общий батохромный сдвиг полос при переходе от мономера **5a** 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  $\Phi_F$  для **11** (43%, Табл. 2.16), которое, с одной стороны, ожидаемо уступает соответствующему значению для димера **10**, по всей видимости, вследствие роста вклада безызлучательных путей релаксации  $S_1$  состояния с увеличением молекулярной массы. Вместе с тем, значение  $\Phi_F$  для **11** все еще достоверно превышает соответствующее значение для мономера **5a**, очевидно, вследствие сниженного вклада вращательных колебаний фенильных групп в тепловую релаксацию  $S_1$  состояния по аналогии с димером **10**.



**Рис. 2.40.** ЭСП, спектры возбуждения и флуоресценции тримера **11** в толуоле.

Изучение спектрально-флуоресцентных свойств дикарбоновых кислот **6a,b,e-h** и их натриевых солей **12a,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<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> и сине-зеленой флуоресценцией в районе 430–550 нм со значениями Стоксова сдвига от 2100 до 2800 см<sup>-1</sup> и квантовыми выходами ( $\Phi_F$ ) в пределах 10–15% и 15–30% в воде и ДМСО соответственно (Табл. 2.17 и 2.18, рис. 2.41). Значения Стоксова сдвига для динитрилов **7** в толуоле составляют порядка 1200 см<sup>-1</sup> (Табл. 2.19). Столь заметный рост значений Стоксова сдвига при переходе от динитрилов к дикислотам с учетом некоторого вклада полярности используемых растворителей может быть объяснен увеличением общего числа колебательных состояний и появлением внеплоскостных колебаний с участием карбоксильных функций, что согласуется с данными РСА (Рис. 2.2–2.4).

Формирование натриевых солей **12** дополнительно поляризует циклазин-1,2-дикарбоксильные молекулы, усиливая взаимодействие с полярными растворителями, что приводит к закономерному снижению значений  $\Phi_F$  (Табл. 2.17 и 2.18). При этом интересно отметить, что введение *трет*-бутильной группы в *пара*-положение 3-арильного заместителя, не оказывающей прямого влияния на релаксацию возбужденного синглетного ( $S_1$ ) состояния (3.2.2)циклазинового

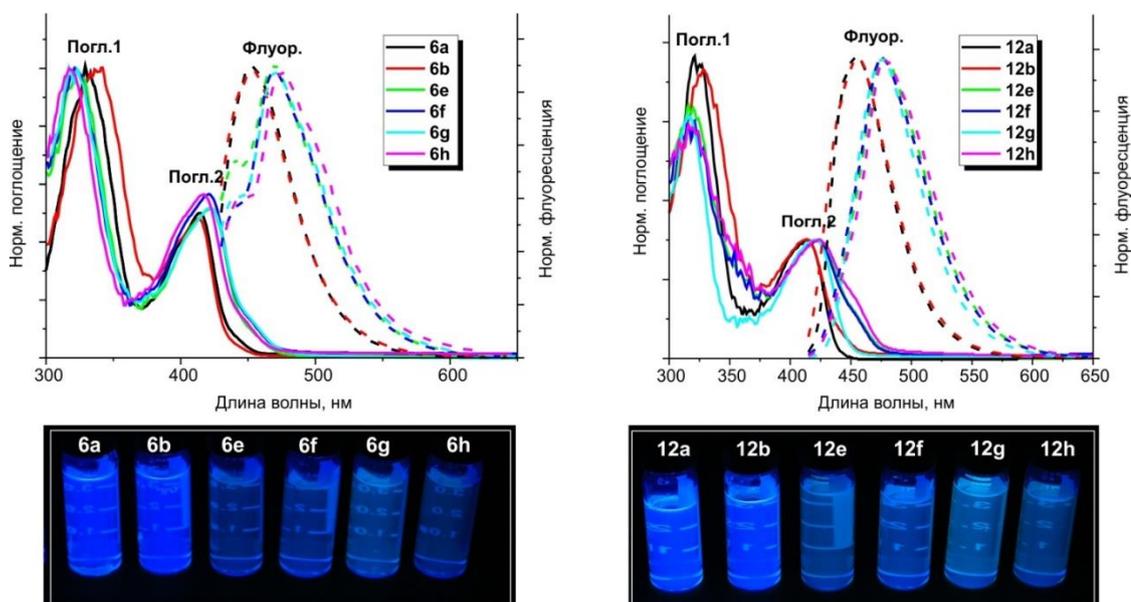
хромофора (соединения **6b** и **12b**), позволяет ослабить эффект взаимодействия с растворителем и сохранить высокое значение  $\Phi_F$ . Напротив, введение алкильных заместителей в 4-положение (3.2.2)циклазинового ядра (соединения **6e-h** и **12e-h**) приводит к заметному снижению значений  $\Phi_F$  вследствие усиления безызлучательной релаксации  $S_1$  состояния путем внутренней конверсии. Ощутимое влияние 4-алкильных заместителей в соединениях **6e-h** и **12e-h** на (3.2.2)циклазиновый хромофор также выражается в некотором смещении длинноволновых максимумов в ЭСП и пиков в спектрах флуоресценции в красную область, а также увеличении значений Стоксова сдвига относительно **6a,b** и **12a,b** соответственно (Табл. 2.17 и 2.18). Наконец, наблюдается выраженная зависимость квантовых выходов флуоресценции от полярности растворителя: при переходе от ДМСО к воде значения  $\Phi_F$  для солей **12** снижаются в 1.5–1.8 раза (Табл. 2.18). Это свидетельствует об усилении диполь-дипольного взаимодействия флуорофора с микроокружением и делает данные (3.2.2)циклазиновые производные перспективными кандидатами для визуализации биологических систем.

**Таблица. 2.17.** Фотофизические свойства дикислот **6** в ДМСО.

Соединение	Поглощ.1 (lg ε), нм	Поглощ.2 (lg ε), нм	Флуор., нм	Стоксов сдвиг, см <sup>-1</sup>	Φ <sub>F</sub> , (ДМСО) %
<b>6a</b>	329 (4.54)	415 (4.24)	455	2118	30 (±2)
<b>6b</b>	336 (4.46)	413 (4.14)	455	2235	29 (±2)
<b>6e</b>	322 (4.35)	422 (4.10)	473	2555	15 (±1)
<b>6f</b>	321 (4.34)	421 (4.05)	471	2522	24 (±2)
<b>6g</b>	321 (4.34)	423 (4.05)	473	2499	22 (±2)
<b>6h</b>	335 (4.29)	423 (4.01)	473	2499	18 (±2)

**Таблица. 2.18.** Фотофизические свойства солей **12** в ДМСО и значения Φ<sub>F</sub> в воде.

Соединение	Поглощ.1 (lg ε), нм	Поглощ.2 (lg ε), нм	Флуор., нм	Стоксов сдвиг, см <sup>-1</sup>	Φ <sub>F</sub> , (ДМСО) %	Φ <sub>F</sub> , (H <sub>2</sub> O) %
<b>12a</b>	329 (4.54)	418 (4.24)	458	2089	20 (±2)	13 (±1)
<b>12b</b>	336 (4.46)	413 (4.14)	456	2283	27 (±3)	15 (±1)
<b>12e</b>	322 (4.35)	424 (4.11)	474	2488	15 (±2)	10 (±1)
<b>12f</b>	321 (4.34)	421 (4.05)	472	2567	16 (±2)	11 (±1)
<b>12g</b>	335 (4.34)	423 (4.05)	472	2454	15 (±2)	10 (±1)
<b>12h</b>	335 (4.29)	421 (4.01)	472	2567	16 (±2)	11 (±1)

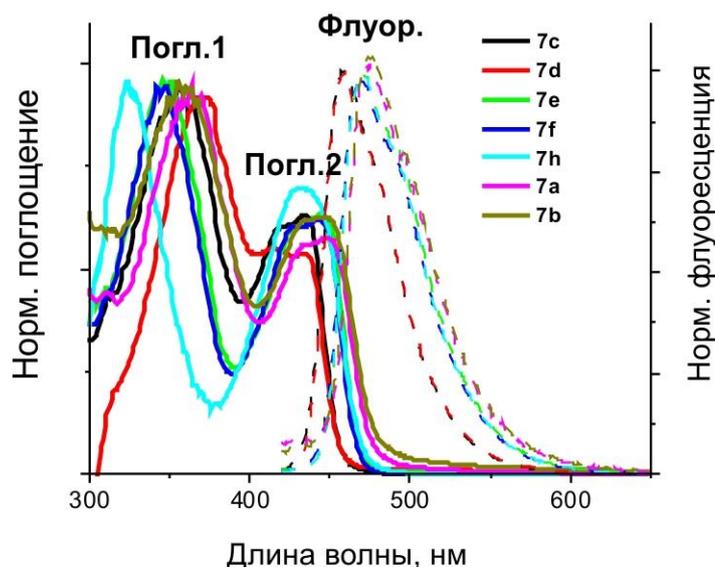


**Рис. 2.41.** Нормализованные ЭСП (сплошная линия) и спектры флуоресценции (пунктирная линия,  $\lambda_{\text{ex}} = 405 \text{ нм}$ ,  $C \approx 3.0 \times 10^{-6} \text{ М}$ ) кислот **6a,b,e-h** в ДМСО (слева) и их натриевых солей **12a,b,e-h** в  $\text{H}_2\text{O}$  (справа).

(3.2.2) Циклазин-1,2-дикарбонитрилы **7a-h** обладают высокими коэффициентами экстинкции ( $\epsilon \geq 10^4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$ ) в синей области спектра при 435–450 нм, а также синей флуоресценцией при 450–480 нм со Стоксовым сдвигом порядка  $1200 \text{ см}^{-1}$  (Рис.2.42, табл. 2.19).

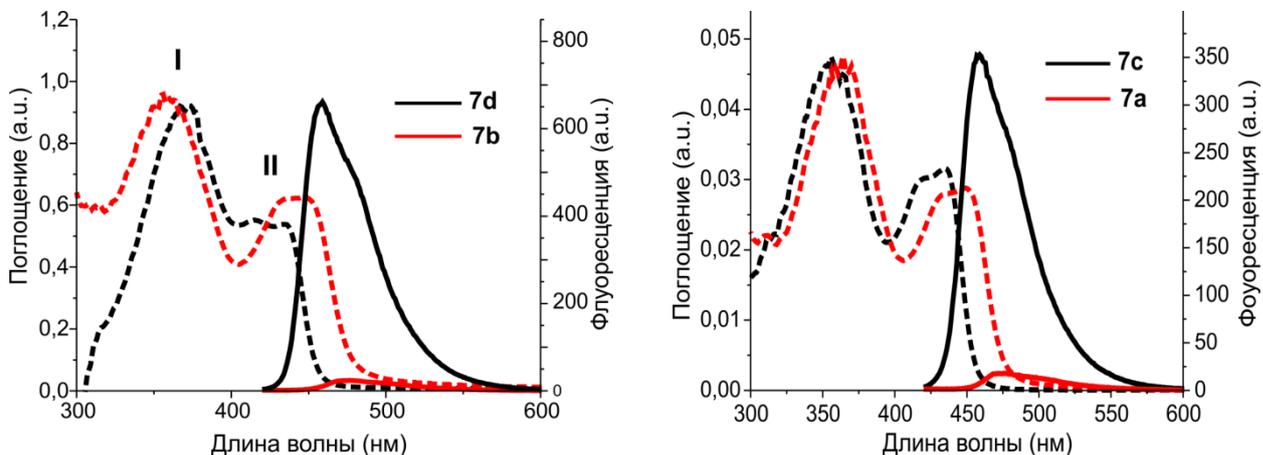
**Таблица. 2.19.** Фотофизические свойства динитрилов **7** в толуоле и значения  $\Phi_{\text{F}}$  в ДМСО.

Соединение	Поглощ.1 (lg $\epsilon$ ), нм	Поглощ.2 (lg $\epsilon$ ), нм	Флуор., нм	Стоксов сдвиг, $\text{см}^{-1}$	$\Phi_{\text{F}}$ (MePh), %	$\Phi_{\text{F}}$ (ДМСО), %
<b>7c</b>	356 (4.17)	435(4.00)	459	1202	28 ( $\pm 3$ )	19 ( $\pm 2$ )
<b>7d</b>	370 (4.34)	435(4.10)	459	1202	27 ( $\pm 3$ )	19 ( $\pm 2$ )
<b>7e</b>	348 (4.27)	446(4.09)	469	1100	24 ( $\pm 2$ )	21 ( $\pm 2$ )
<b>7f</b>	345 (4.25)	443(4.07)	469	1251	32 ( $\pm 3$ )	27 ( $\pm 2$ )
<b>7g</b>	345 (4.23)	443(4.05)	469	1241	23 ( $\pm 2$ )	24 ( $\pm 2$ )
<b>7h</b>	328 (4.21)	443(4.08)	469	1251	25 ( $\pm 3$ )	27 ( $\pm 3$ )
<b>7a</b>	364 (4.19)	449(3.97)	476	1263	4 ( $\pm 0.4$ )	5 ( $\pm 0.5$ )
<b>7b</b>	357 (4.18)	449(4.00)	476	1263	4 ( $\pm 0.4$ )	3 ( $\pm 0.3$ )



**Рис. 2.42.** ЭСП и спектры флуоресценции ( $\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ нм}$ ) динитрилов **7** в толуоле.

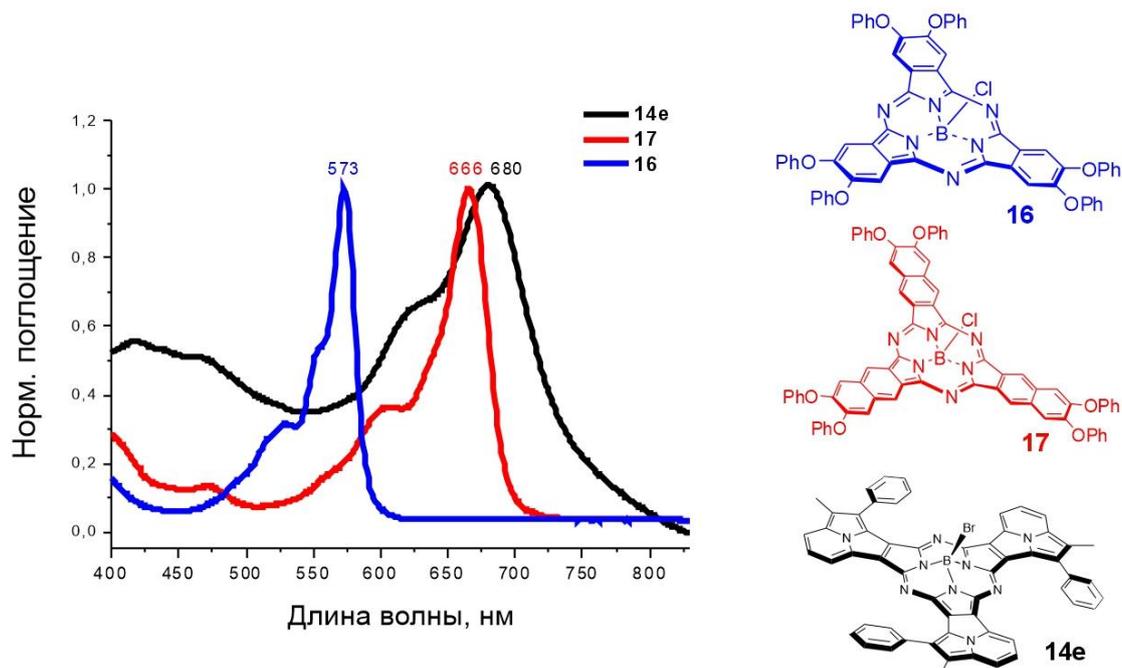
Введение алкильных групп в 4-положение незначительно сказывается на величине квантового выхода флуоресценции  $\Phi_F$  (Табл. 2.19), однако при введении атома хлора в 4-положение значения  $\Phi_F$  снижаются практически на порядок от  $\Phi_F \approx 0.3 \pm 0.03$  (для **7c,d**) до  $\Phi_F \approx 0.04 \pm 0.004$  (для **7a,b**) (Табл. 2.19, рис. 2.43). Это может быть связано с активацией безызлучательного пути релаксации  $S_1$  состояния посредством внутренней конверсии. Кроме того, в случае **7c** и **7d** наблюдается зависимость квантового выхода флуоресценции от полярности растворителя (Табл. 2.19), что делает эти соединения перспективными кандидатами для решения задач визуализации биологических объектов.



**Рис. 2.43.** ЭСП и спектры флуоресценции ( $\lambda_{ex} = 410$  нм) динитрилов **7b,d** (слева) и **7a,c** (справа) при концентрации  $C \approx 3.0 \times 10^{-6}$  М в толуоле.

При переходе к макроциклическим системам на основе (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов спектральная картина закономерно меняется. ЭСП растворов синтезированных соединений состоят из интенсивных Q и В (Core) полос, соответствующих  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходам между граничными орбиталями макроцикла.

Суб(3.2.2)циклазиноцианины **14c–g** как  $\pi$ -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 (Табл. 2.20), вполне соответствуя субнафталоцианинам и претерпевая bathochromное смещение порядка 100 нм относительно субфталоцианинов (Рис. 2.44).



**Рис. 2.44.** Сравнение ЭСП субфталоцианина **16**, субнафталоцианина **17** и суб(3.2.2)циклазиноцианина **14e** в пиридине.

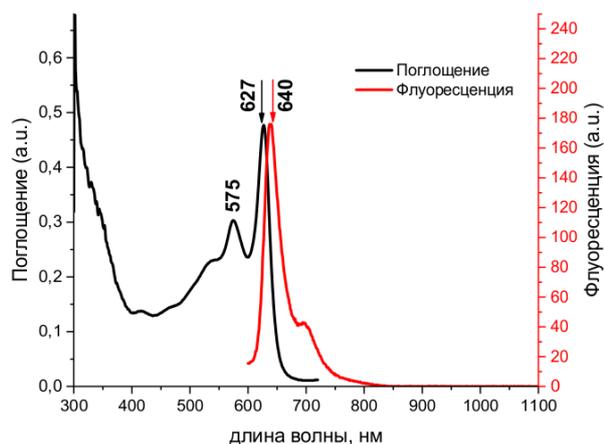
Введение донорных алкильных заместителей в 4-положение (3.2.2)циклазиновых фрагментов приводит к закономерному bathochromному смещению максимумов Q полос в **14e–g** относительно **14c,d** (Табл. 2.20). Различия

же в положении максимумов поглощения внутри этих двух групп, по всей видимости, обусловлены влиянием агрегационных процессов.

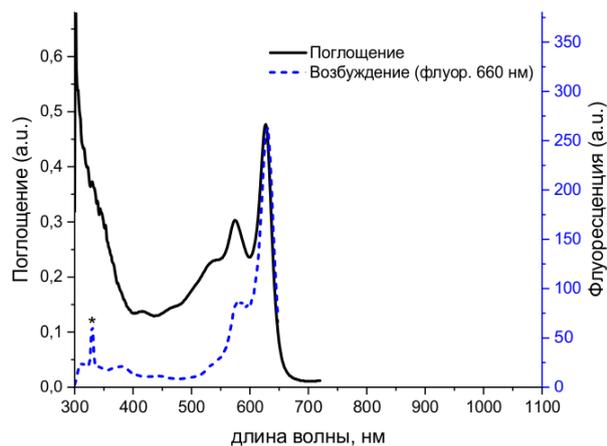
**Таблица. 2.20.** Положение Q полос соединений **14** в пиридине.

Соединение	Положение Q полосы, нм (lgε)
<b>14c</b>	637 (4.63)
<b>14d</b>	627 (4.62)
<b>14e</b>	680 (4.72)
<b>14f / 14f(Cl)</b>	653 (4.72) / 661(4.71)
<b>14g</b>	656 (4.65)

На примере **14d** показано, что для суб(3.2.2)циклазианоцианинов характерна флуоресценция. Так, **14d** проявляет довольно интенсивный максимум флуоресценции при 640 нм с квантовым выходом  $\Phi_F = 0.11$  (Рис. 2.45). Спектр возбуждения **14d** (Рис. 2.46) совпадает с его ЭСП за вычетом вклада процессов агрегации.

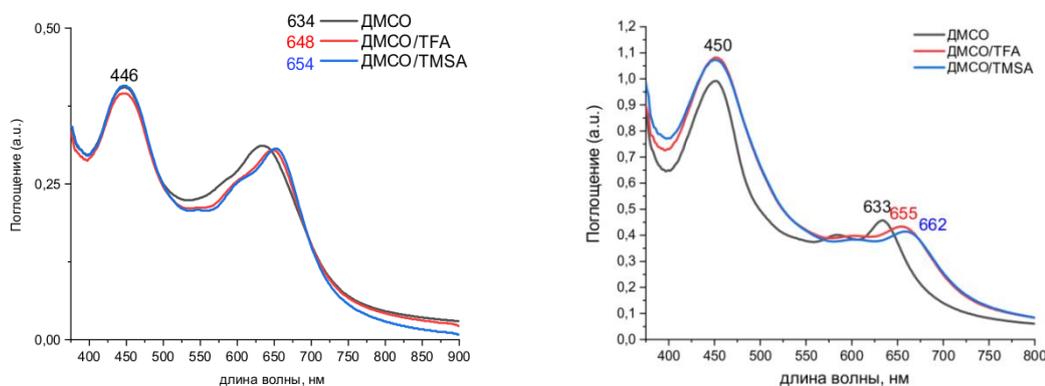


**Рис. 2.45.** ЭСП и спектр флуоресценции **14d** в пиридине.



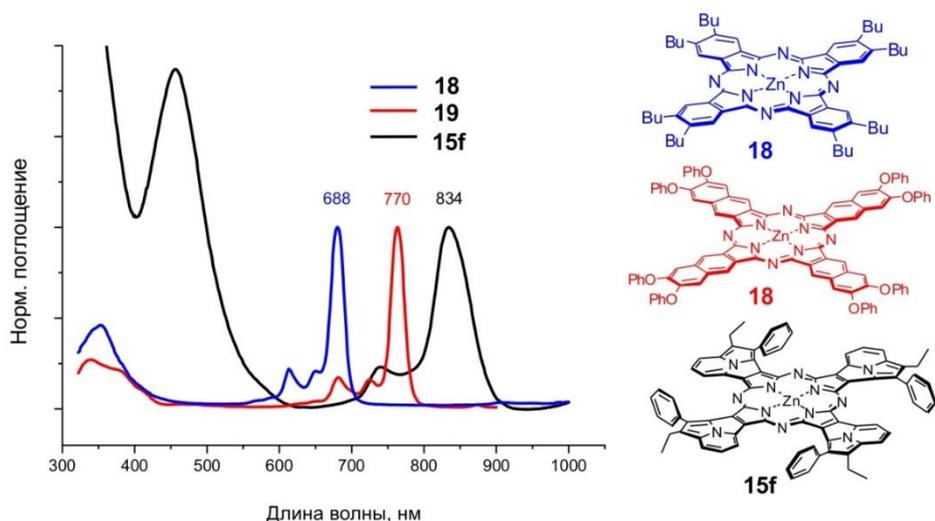
**Рис. 2.46.** Наложение ЭСП и спектра возбуждения **14d** в пиридине.

Известно, что довольно распространенным методом подавления агрегационных процессов у макроциклических систем является процесс их протонирования кислотами (серная, трифторуксусная (TFA) и др.) [181,182]. В работе [183] показано, что субфталоцианин (SubPc) может быть обратимо протонирован по азометиновому мостику. В ходе изучения процессов агрегации суб(3.2.2)циклазиноцианинов **14c,d** нами обнаружено, что при добавлении сильных кислот, трифторуксусной (TFA) и трифторметансульфоновой (TMSA), Q полосы проявляют обратимый батохромный сдвиг (Рис. 2.47). Добавление кислот ускоряет растворение комплексов, а цвет раствора из сине-зеленого приобретает более зеленый оттенок.



**Рис. 2.47.** Изменение ЭСП **14c** (слева) и **14d** (справа) в ДМСО при обработке избытком TFA и TMSA.

В ЭСП (3.2.2)циклазианоцианина **15f** полосы поглощения смещаются в красную область, что закономерно, исходя из значительного расширения  $\pi$ -ароматической системы. На рисунке 2.48 приведена картина смещения полос поглощения в ряду фталоцианин **18**  $\rightarrow$  нафталоцианин **19**  $\rightarrow$   $\rightarrow$  (3.2.2)циклазианоцианин **15f**.



**Рис. 2.48.** Сравнение ЭСП фталоцианина **18**, нафталоцианина **19** и (3.2.2)циклазианоцианина **15f** в пиридине.

Так, Q полоса **15f** находится в области ближнего ИК диапазона (834 нм) и по аналогии с суб(3.2.2)циклазианоцианинами **14** имеет уширенный характер, предположительно, вследствие влияния агрегационных процессов.

## 2.5. Электрохимические исследования

Проведены исследования электрохимических свойств серии дикабонитрилов **7c-h**. Получены данные циклической вольтамперометрии (ЦВА) (Рис. 2.49) и квадратно-волновой вольтамперометрии (КВВА) (Рис. 2.50) в диапазоне потенциалов от -2.5 до 1.5 В (относительно Fc/Fc<sup>+</sup>).

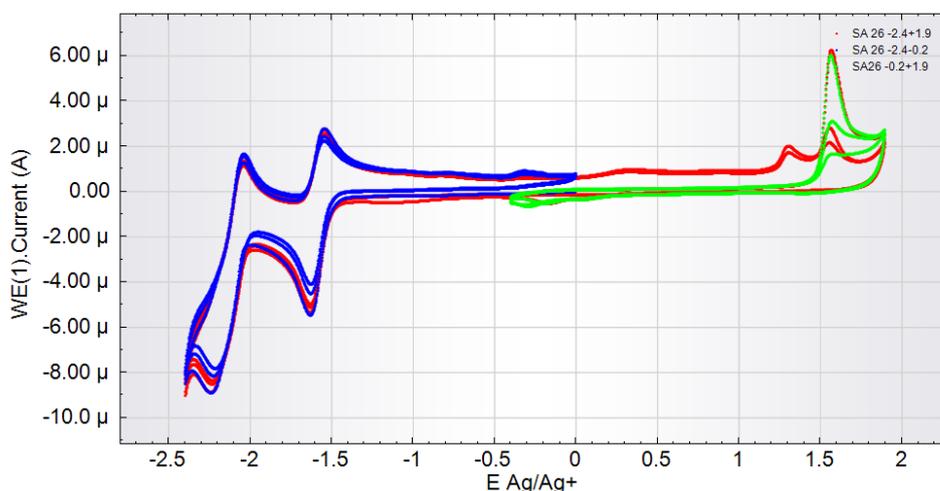


Рис. 2.49. ЦВА соединения **7f** в *o*-ДХБ.

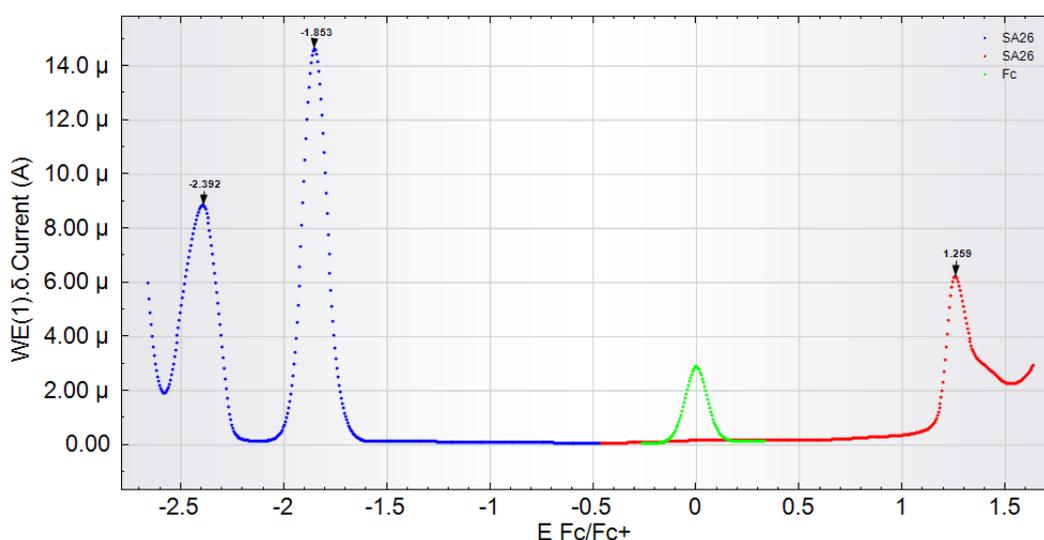


Рис. 2.50. КВВА соединения **7f** в *o*-ДХБ.

Для каждого представителя серии дикарбонитрилов **7c-h**, в отрицательной области потенциалов первая волна восстановления ( $\text{Red}_1$ ) отвечает обратимому электронному переносу, вторая волна восстановления ( $\text{Red}_2$ ) представляет собой суммарный сигнал квазиобратимого и необратимого электронного переноса на обоих электродах. В положительной области наблюдается одно необратимое окисление при потенциале выше 1 В.

Восстановительные потенциалы незначительно смещены в анодную область относительно ближайших литературных аналогов [91], тогда как окислительные потенциалы примерно сопоставимы потенциалам последних (Табл. 2.21, 2.22).

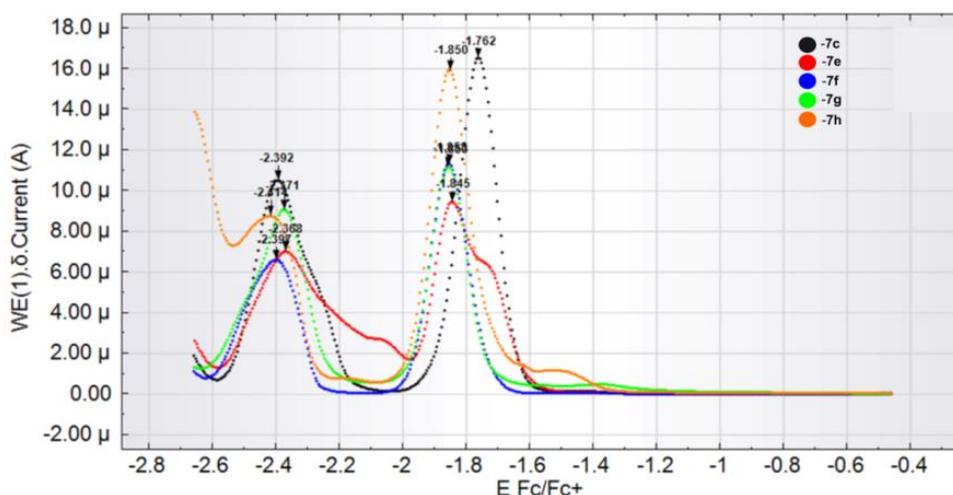
**Таблица. 2.21.** Значения  $E_{1/2}$  для динитрилов **7c-h** в *o*-ДХБ с 0.05 М ТВАРФ<sub>6</sub> (Pt электрод).

Соединение	$E_{1/2}$ отн. Fc/Fc <sup>+</sup> , В		
	Red <sub>1</sub>	Red <sub>2</sub>	Ox <sub>1</sub>
<b>7c</b>	-1.762	-2.392	1.420
<b>7d</b>	-1.777	-2.301	1.380
<b>7e</b>	-1.845	-2.368	1.237
<b>7f</b>	-1.853	-2.397	1.259
<b>7g</b>	-1.858	-2.371	1.289
<b>7h</b>	-1.850	-2.414	1.287

**Таблица. 2.22.** Значения  $E_{1/2}$  для динитрилов **7c-h** в *o*-ДХБ с 0.05 М ТВАРФ<sub>6</sub> (стеклоуглеродный электрод).

Соединение	$E_{1/2}$ отн. Fc/Fc <sup>+</sup> , В		
	Red <sub>1</sub>	Red <sub>2</sub>	Ox <sub>1</sub>
<b>7c</b>	-1.757	-2.382	1.345
<b>7d</b>	-1.779	-2.298	1.358
<b>7e</b>	-1.846	-2.339	1.246
<b>7f</b>	-1.853	-2.392	1.259
<b>7g</b>	-1.853	-2.366	1.315
<b>7h</b>	-1.845	-2.414	1.272

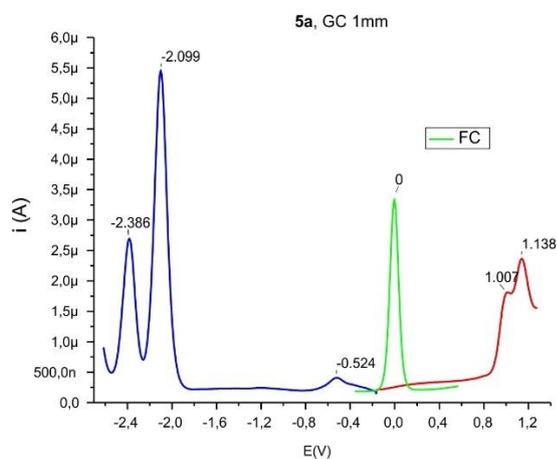
Введение алкильной группы в С-4 положение циклазинового остова незначительно (около 0.1 В) смещает первые обратимые потенциалы восстановления в катодную область, тогда как вторые потенциалы вполне сопоставимы (Рис. 2.51).



**Рис. 2.51.** Наложение КВВА для серии **7c-h** в катодной области (*o*-ДХБ).

Результаты электрохимических исследований серии динитрилов **7c-h** хорошо согласуются с литературными данными исследований подобных производных [91]. Благодаря стабильным и обратимым потенциалам восстановления, последние позиционируются как компоненты полупроводников *n*-типа.

Сравнительное электрохимическое исследование мономера **5a** и димера **10** позволило выявить близкие паттерны их редокс поведения в области восстановления и различные – в области окисления (Рис. 2.52, 2.53 Таблица 2.23).



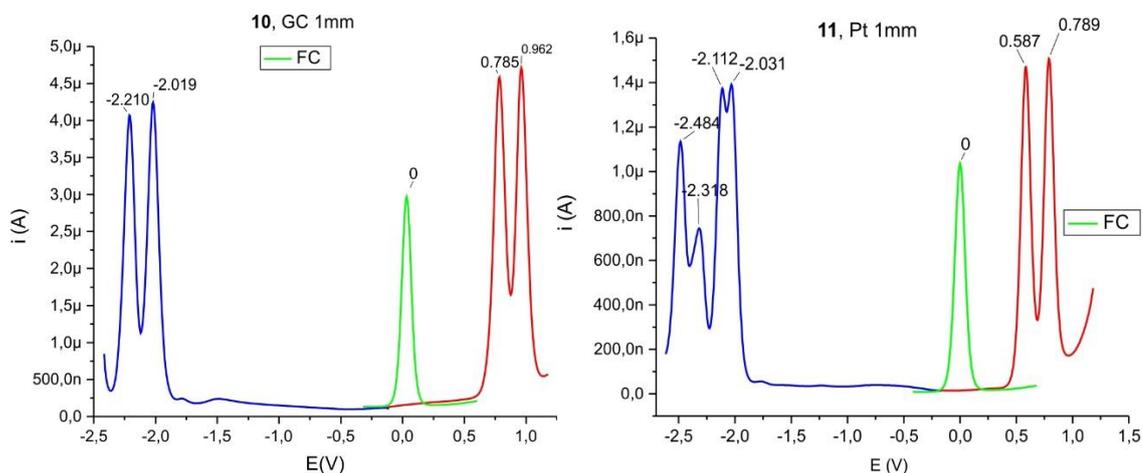


Рис. 2.52. КВВА соединений **5a**, **10** и **11** в *o*-ДХБ.

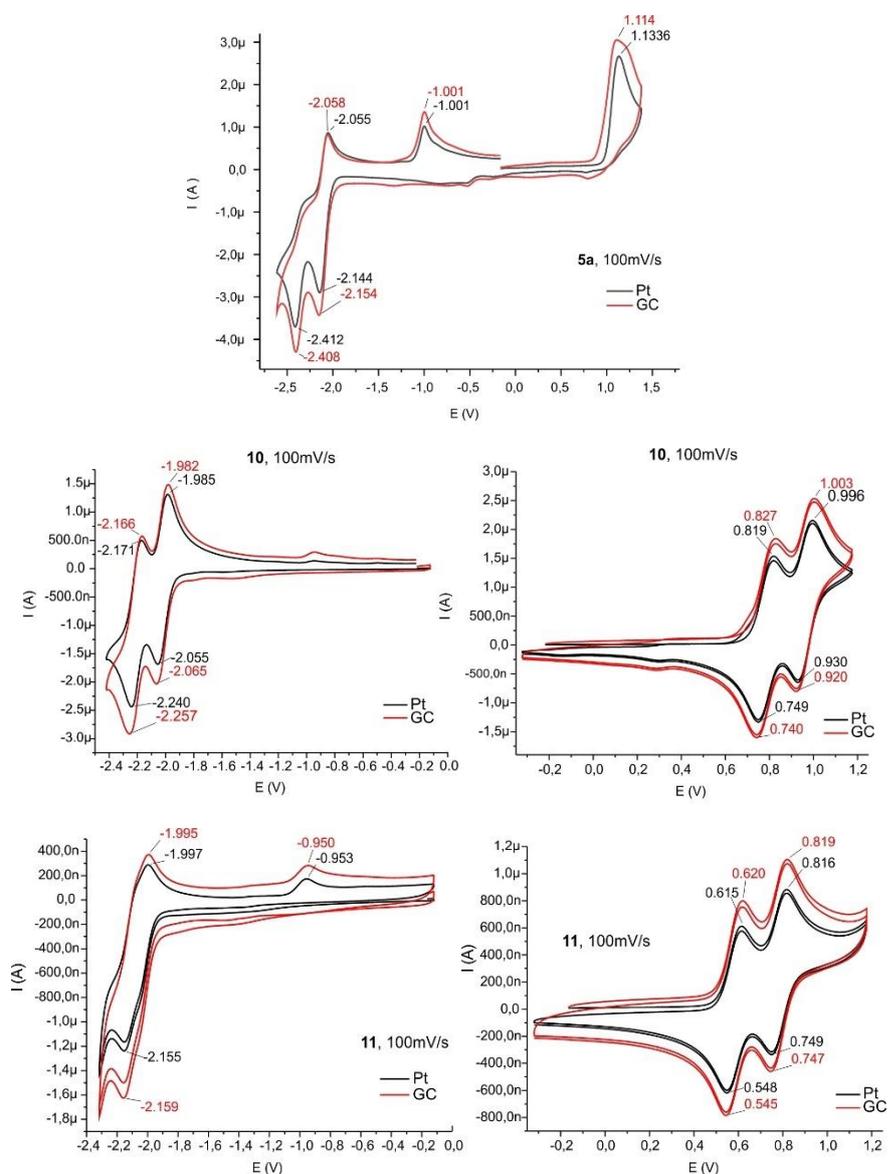


Рис. 2.53. ЦВА соединений **5a**, **10** и **11** в *o*-ДХБ.

Так, в катодной области в пределах от -2.0 В до -2.5 В **5a** и **10** проявляют два обратимых пика, отвечающих одноэлектронному ( $\text{Red}_1$ ) и двухэлектронному ( $\text{Red}_2$ )

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 ( $Ox_1$ ) 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 и 0.59 В, 0.79 В), отвечающих одноэлектронному ( $Ox_1$ ) и двухэлектронному ( $Ox_2$ ) процессам окисления, соответственно. 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  $\pi$ -системы за счет планарного взаимодействия циклазиновых субъединиц.

**Таблица 2.23.** Значения  $E_{1/2}$  для **5a**, **10** и **11** в *o*-ДХБ с 0.1 М TBAPF<sub>6</sub> (стеклоуглеродный электрод).

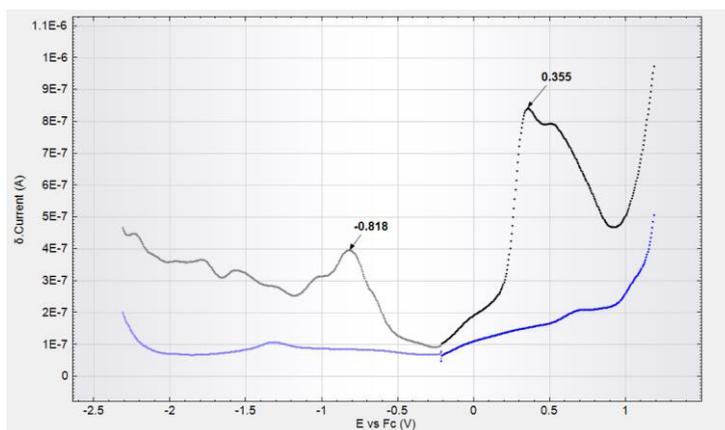
Соединение	$E_{1/2}$ отн. Fc/Fc <sup>+</sup> , В					
	Red <sub>4</sub>	Red <sub>3</sub>	Red <sub>2</sub>	Red <sub>1</sub>	Ox <sub>1</sub>	Ox <sub>2</sub>
<b>5a</b>	-	-	-2.409	-2.109	1.123	-
<b>10</b>	-	-	-2.215	-2.024	0.785	0.967
<b>11</b>	-2.484	-2.318	-2.112	-2.031	0.587	0.789

Наблюдаемые между **5a**, **10** и **11** отличия в ходе их электрохимического окисления, по всей видимости, связаны с различной реакционной способностью формируемых ими катион-радикалов в ходе  $Ox_1$  процесса. Так, катион-радикал мономера **5a** очевидно обладает достаточной активностью для протекания дальнейших химических превращений. Проведение спектроэлектрохимического эксперимента (Рис. П1114) показало, что образующийся при окислении **5a** продукт имеет максимум поглощения при 433 нм (Рис. П115), то есть не является ни исходным мономером, ни димером **10**, а вероятно представляет собой продукт взаимодействия катион-радикала **5a** с компонентами среды эксперимента. Вместе с тем, поиск условий электрохимически активируемой димеризации **5a** представляется довольно актуальной задачей и станет темой для отдельного исследования. Наконец, снижение редокс потенциалов димера **10** и тримера **11** по сравнению с мономером **5a** в сочетании с обратимостью катодного и анодного

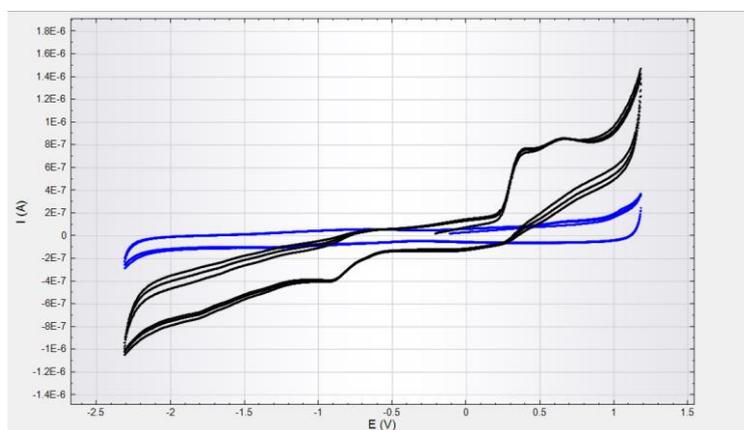
процессов указывает на их улучшенные полупроводниковые свойства, причем как n-, так и p-типа.

Согласно литературным данным, первые редокс процессы субфталоцианинов являются одноэлектронными [130], и если первый процесс восстановления ( $\text{Red}_1$ ) обычно обратим, то первый ( $\text{Ox}_1$ ) и последующие процессы окисления, как правило, квазиобратимы или же вовсе необратимы, что может быть вызвано химическими превращениями редокс активных частиц, а также процессами их агрегации и/или осаждения на электроды. Типичные значения потенциалов полуволны в субфталоцианинах согласно данным обзора [130] для  $\text{Red}_1$  процесса находятся в диапазоне от -1.58 В до -0.82 В, а для  $\text{Ox}_1$  процесса – от +1.15 до +0.37 В (относительно  $\text{Fc}/\text{Fc}^+$ ). При этом настройку значений  $E_{1/2}$  для  $\text{Red}_1$  и  $\text{Ox}_1$ , можно предсказуемо осуществлять путем подбора электронодонорной/акцепторной способности периферийных заместителей. Так, например, *трис*-замещенный по периферийным  $\beta$ -положениям фенильных колец субфталоцианин, содержащий три электронодонорных дифениламино-группы, характеризуется низким значением  $E_{1/2}$  для  $\text{Ox}_1$  (+0.37 В) и высоким значением для  $\text{Red}_1$  (-1.58 В).

При расширении ароматической  $\pi$ -системы, в частности, характерном для суб(3.2.2)циклазиноцианинов, следует ожидать закономерного снижения значений  $E_{1/2}$  для  $\text{Red}_1$  и  $\text{Ox}_1$  процессов по сравнению с близкими по характеру замещения субфталоцианинами. Для суб(3.2.2)циклазиноцианина **14c** действительно характерны довольно низкие значения  $E_{1/2}$  первых редокс процессов. Так, для  $\text{Red}_1$  процесса значения  $E_{1/2}$  составляют -0.768 В (Pt электрод) и -0.818 В (стеклоуглеродный электрод), а для  $\text{Ox}_1$  – +0.309 В (Pt электрод) и +0.355 В (стеклоуглеродный электрод) (Рис. 2.54, 2.55).

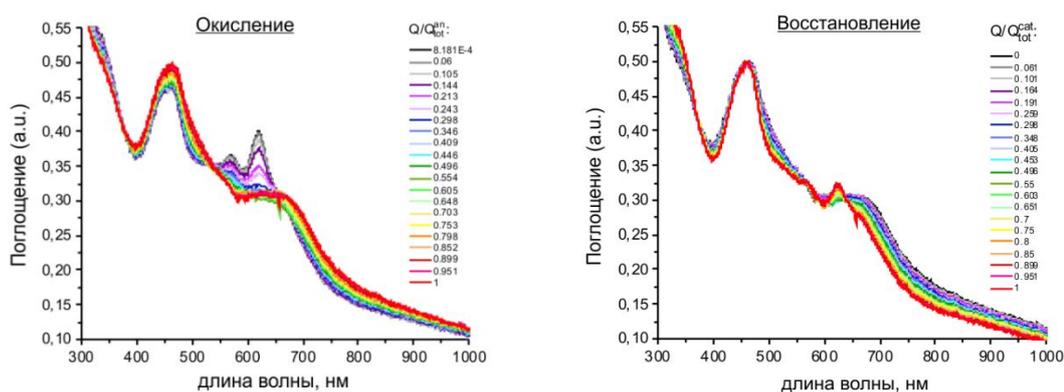


**Рис. 2.54.** КВВА соединения **14c** с 0.1 М ТВАРФ<sub>6</sub> (черная кривая) и фонового электролита (синяя кривая) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (стеклоуглеродный электрод, относительно Fc/Fc<sup>+</sup>).



**Рис. 2.55.** ЦВА соединения **14c** с 0.1 М ТВАРФ<sub>6</sub> (черная кривая) и фонового электролита (синяя кривая) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Pt электрод, относительно Fc/Fc<sup>+</sup>).

Интересно отметить, что данные значения  $E_{1/2}$  оказались заметно ниже соответствующих редокс потенциалов, характерных, в частности, для линейного  $\pi$ -сопряженного циклаинового тримера **11** (Рис. 2.52). Данные ЦВА (Рис. 2.55) свидетельствуют о необратимости обоих процессов, хотя Red<sub>1</sub> процесс довольно близок к квазиобратимому (частично обратимый процесс: разность потенциалов между прямым и обратным пиками порядка 200 мВ), а комплексный характер кривых КВВА (Рис. 2.54) говорит о протекании побочных химических и агрегационных процессов. Наличие побочных процессов также хорошо отражает изучение Ox<sub>1</sub> процесса в **14c** методом спектроэлектрохимии (Рис. 2.56).



**Рис. 2.56.** Изменения ЭСП **14c** при электрохимическом окислении (потенциал – +0.8 В, пропущенный заряд – +33.4 мКл) и обратном восстановлении (потенциал – -0.7 В, пропущенный заряд – -31.2 мКл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с 0.1 М ТВАРФ<sub>6</sub> (Pt электрод, относительно  $\text{Fc}/\text{Fc}^+$ ).

Сравнение ЭСП на Рис. 2.47 и 2.56 со спектром возбуждения флуоресценции (Рис. 2.46), характерным для суб(3.2.2)циклазианоцианинов **14**, говорит о значительной степени агрегации **14** в растворах, в том числе, и в ходе электрохимических превращений. Данные Рис. 2.56 свидетельствуют также об агрегации и о возможной частичной деструкции редокс-активной формы **14c**, так как в ходе обратного восстановления наблюдается лишь частичное восстановление ЭСП исходной формы.

## 2.6. Изучение растворимости, коэффициентов распределения $\log D_{7.4}$ , клеточной токсичности и локализации

Среди основных параметров, влияющих на наблюдаемые фотофизические свойства и биологическую безопасность химических соединений, следует отметить их растворимость и липофильность. Последняя определяется по распределению между липофильной и гидрофильной фазами в рамках общепринятых подходов [184–187]. Таким образом, данные по растворимости в воде ( $S_w$ ), водном буферном растворе с  $\text{pH}=7,4$  ( $S_{\text{buff}}$ ) и 1-октаноле, насыщенном водным буферным раствором ( $S_{\text{o/buff}}$ ), важны при моделировании поведения соединений в плазме крови, кишечнике и липидных слоях биологических мембран. Кислоты **6** и натриевые соли **12** обладают хорошей растворимостью в этих средах (Табл. 2.24), при этом кислоты лучше всего растворяются в 1-октаноле, насыщенном водным буферным

раствором, а растворимость их натриевых солей ожидаемо выше в воде и водном буферном растворе. Введение объемных алкильных заместителей также ожидаемо снижает растворимость соединений серии **5** и **12** в водных средах.

**Таблица 2.24.** Значение растворимости и параметров распределения соединений **6** и **12**.

Соединение	$S_w$ , мМ	$S_{buff}$ , мМ	$S_o/buff$ , мМ	$\alpha$	$\Sigma C_a$	$\log D_{7.4}$
<b>6a</b>	1.32±0.04	7.39±0.03	22.83±0.45	33.1	4.30	-0.06±0.01
<b>6b</b>	0.29±0.01	2.62±0.09	67.66±2.74	40.4	4.07	1.26±0.11
<b>6e</b>	0.46±0.03	6.74±0.11	32.25±1.15	34.9	4.31	0.23±0.02
<b>6f</b>	0.21±0.01	1.30±0.07	20.95±0.62	36.8	4.31	0.71±0.04
<b>6g</b>	1.36±0.05	1.09±0.03	5.49±0.13	38.6	4.31	0.99±0.05
<b>6h</b>	0.14±0.01	1.79±0.04	35.50±1.30	40.4	4.31	1.02±0.08
<b>12a</b>	21.75±1.01	3.19±0.03	1.32±0.02	–	–	-0.46±0.02
<b>12b</b>	10.19±0.35	8.86±0.11	1.23±0.02	–	–	0.83±0.06
<b>12e</b>	8.02±0.39	17.05±0.69	0.36±0.01	–	–	-0.36±0.04
<b>12f</b>	43.15±0.45	77.75±5.95	3.94±0.11	–	–	-0.12±0.01
<b>12g</b>	5.70±0.41	6.19±0.15	0.61±0.02	–	–	0.52±0.03
<b>12h</b>	8.04±0.39	1.73±0.02	2.43±0.07	–	–	0.61±0.04

В свою очередь изучение распределения химических соединений между липофильной и гидрофильной фазами, имитирующими клеточные мембраны, позволяет не только оценивать липофильность молекул, но и прогнозировать возможные механизмы их клеточного захвата. Простой и в то же время информативной моделью является система 1-октанол/водный буферный раствор с рН=7.4. Полученный в рамках данной модели коэффициент распределения ( $\log D_{7.4}$ ) является удобным параметром для количественной оценки липофильности соединений [184,188].

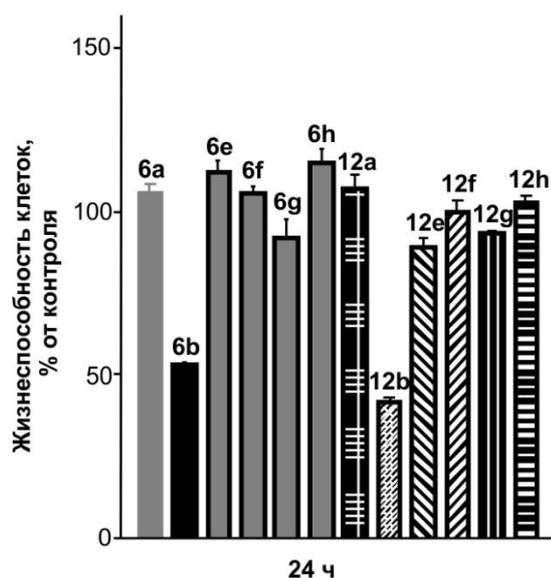
В серии исследований [184–186] были сформулированы правила, согласно которым можно ожидать, что соединения с характеристикой  $0 < \log D_{7.4} < 3$  будут иметь высокую клеточную абсорбцию, в том числе, оптимально преодолевать

гематоэнцефалический барьер вследствие хорошего баланса между растворимостью и проникающей способностью. В частности, наиболее гидрофильные соединения с  $\log D_{7.4} < 1$  будут характеризоваться трансклеточным (вакуолярным) путем распределения, а более липофильные соединения с  $1 < \log D_{7.4} < 3$  будут преимущественно распределяться путем пассивной диффузии.

Данные таблицы 2.23 показывают, что полученные соединения, в целом, удовлетворяют описанным выше условиям: значения  $\log D_{7.4}$  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 **5**. Самые низкие значения  $\log D_{7.4}$ , как в ряду кислот, так и в ряду солей, ожидаемо характерны для незамещенных алкильными группами производных **6a** и **12a**. Закономерный рост значений  $\log D_{7.4}$  наблюдается при введении алкильной группы и последующем увеличении ее молекулярной массы: наибольшие значения достигаются для 4-(*n*-бутил)замещенных производных **6h** и **12h**, а также для 3-(*n*-*трет*-бутилфенил)замещенных производных **6b** и **12b**.

Следует отметить, что соединение **6b** характеризуется самым высоким среди серии кислот **6** значением дескриптора молекулярной поляризуемости  $\alpha$ , пропорционально связанным с размером молекулы, а также самым низким значением суммы протоноакцепторных дескрипторов свободной энергии  $\Sigma C_a$ , которая прогнозирует эффективность образования водородных связей (Таблица 2.24). Эти данные согласуются с ранее полученными результатами [187], где показан положительный вклад  $\alpha$  и отрицательный вклад  $\Sigma C_a$  в значения  $\log D_{7.4}$ .

Биологическую безопасность полученных соединений оценивали путем изучения их цитотоксичности и характеристик накопления на примере культуры клеток HeLa. На рисунке 2.57 показаны данные по жизнеспособности клеток в течение 72 ч при самой высокой тестируемой концентрации (250 мкМ), а в таблице 2.24 приведены соответствующие значения  $IC_{50}$ , выраженные в двух широко используемых единицах измерения.



**Рис. 2.57.** Жизнеспособность клеток HeLa при воздействии соединений **6** и **12** при концентрации 250 мкМ в течение 72 ч.

**Таблица 2.24.** Цитотоксичность **6** и **12** ( $IC_{50}$ , 72 ч) на клетках HeLa и соответствующие значения  $\log D_{7.4}$ .

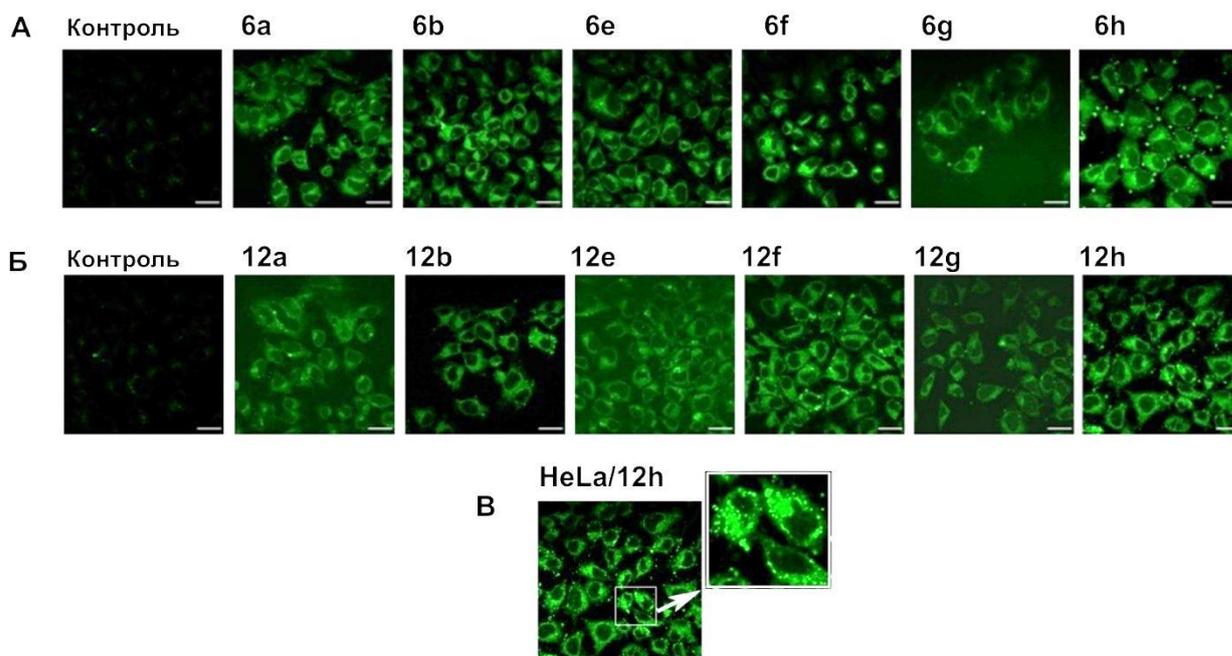
Соединение	$IC_{50}$ , мкМ	$IC_{50}$ , мг/л	$\log D_{7.4}$
<b>6a</b>	>250	>76	-0.06±0.01
<b>6b</b>	50.8	18	1.26±0.11
<b>6e</b>	>250	>80	0.23±0.02
<b>6f</b>	163.3	54	0.71±0.04
<b>6g</b>	99.2	34	0.99±0.05
<b>6h</b>	146.8	53	1.02±0.08
<b>12a</b>	>250	>87	-0.46±0.02
<b>12b</b>	168.1	68	0.83±0.06
<b>12e</b>	>250	>91	-0.36±0.04
<b>12f</b>	>250	>94	-0.12±0.01
<b>12g</b>	>250	>98	0.52±0.03
<b>12h</b>	111.2	45	0.61±0.04

Оказалось, что цитотоксичность соединений **6** и **12** по принятой классификации 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  $\log D_{7.4}$ . 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**. Наиболее выраженное цитотоксическое действие показала кислота **6b**, которая также характеризуется максимальным значением  $\log D_{7.4}$ , т.е. наибольшей гидрофобностью. В свою очередь, наименьшая цитотоксичность характерна для наиболее гидрофильных производных со значениями  $\log D_{7.4}$  в диапазоне от  $-0.5$  до  $0.5$ , что будет полезно учитывать в ходе дальнейших исследований при поиске оптимальных биосовместимых флуорофоров на основе производных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновой кислоты.

Суммируя полученные данные по флуоресценции, коэффициентам распределения и цитотоксичности, можно сделать вывод, что все изученные производные **6** и **12** действительно представляют собой перспективные синезеленые флуорофоры. Наряду с уже имеющимися карбоксильными группами как 4-положение, так и 3-арильный фрагмент могут быть рекомендованы для введения функциональных заместителей и последующего получения конъюгатов с биомолекулами. В то же время видно, что только в случае пары **6b/12b** переход от кислоты к соли сопровождается сохранением высокого, близкого к 30%, значения  $\Phi_F$  в сочетании со значительным снижением цитотоксичности, что для соли **12b** оказывается даже несколько ниже, чем для наиболее сопоставимой с ней по объему алкильного заместителя соли **12f**. Таким образом, использование 3-арильного фрагмента производных 3-арил(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновой кислоты при последующей функционализации может стать несколько более предпочтительной стратегией конъюгации последних с биомолекулами по сравнению с функционализацией ядра (3.2.2)циклазина в положении C-4.

Способность клеток HeLa поглощать и накапливать соединения **6** и **12** была изучена методом конфокальной лазерной микроскопии. Соответствующие LSM-изображения после инкубации клеток в присутствии **6** и **12** приведены на Рисунке 2.58 и показывают близкую интенсивность сигнала флуоресценции для всех исследуемых соединений. Также видно, что соединения проникают внутрь клеток и диффузно распределяются в цитоплазме и перинуклеарном пространстве, в том числе, с формированием везикул и микроконгломератов, не проникая в ядро.



**Рис. 2.58.** Конфокальные LSM-изображения в зеленом канале клеток HeLa, фиксированных в 4% параформальдегиде, после совместной инкубации с 50 мкМ соединений **6** и **12** в течение 24 ч. Панели: **А** – **6a,b,e–h** в ДМСО; **Б** – **12a,b,e–h** в H<sub>2</sub>O; **В** – увеличенный снимок для **12h** с указанием наличия везикул. Базовая масштабная линейка – 20 мкм.

На качественном уровне можно отметить склонность к повышению гомогенности внутриклеточного накопления с ростом значений  $\log D_{7.4}$ . Так, в соответствии со сформулированным выше прогнозом, соединения с минимальными значениями  $\log D_{7.4}$  более склонны к накоплению по трансклеточному (вакуолярному) пути, формируя больше гетерогенных включений, а соединения с максимальными значениями  $\log D_{7.4}$ , в свою очередь, распределяются более гомогенно, преимущественно проникая в клетку путем пассивной диффузии. Вместе с тем, более точное определение особенностей внутриклеточной локализации этих новых гетероциклических флуорофоров требует углубленных экспериментальных исследований и станет предметом дальнейшей работы.

Проведенное в рамках данной работы комбинированное исследование фотофизических параметров (Таблицы 2.16 и 2.17, Рисунок 2.41), коэффициентов распределения  $\log D_{7.4}$ , значений цитотоксичности и особенностей накопления в клетках HeLa 4-незамещенных и 4-алкиламещенных 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. Последующее конъюгирование исследованных соединений с биомолекулами возможно как с использованием уже имеющихся карбоксильных групп, так и путем введения дополнительных функциональных фрагментов в (3.2.2)циклазиновый остов и/или 3-арильный заместитель. При этом в свете перспективы дальнейших исследований важно отметить два момента. Во-первых, функционализация 3-арильной группы несколько более предпочтительна ввиду возможности сохранения близких к 30% квантовых выходов флуоресценции. И во-вторых, существует прямая взаимосвязь между гидрофобностью производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их цитотоксичностью, изученной на примере клеток HeLa. Таким образом, предполагаемая функционализация должна наделять флуорофор и получаемые конъюгаты определенной степенью гидрофильности, способствующей минимизации их токсического действия.

## ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 3.1. Химические реактивы и оборудование

Ацетофенон (99%, Sigma-Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>), 2-метилпиридин ( $\alpha$ -пиколин, 98%, Sigma-Aldrich), диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД, 99%, Sigma-Aldrich), палладий на активированном угле (Pd/C, 10% Pd basis, Sigma-Aldrich), оксалилхлорид ( $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>), хлористый тионил ( $\geq 97\%$  Sigma-Aldrich), *N,N*-диметилформаид (ДМФА, 99.8%, Sigma-Aldrich, безводный), хлорид алюминия ( $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>),  $\text{BCl}_3$  ( $\geq 99\%$ , 0.1 М в толуоле, Sigma-Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>),  $\text{BBr}_3$  ( $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>) и трифторуксусный ангидрид ( $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>) были использованы без очистки.

Дихлорметан ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , хч) перегоняли над прокаленным поташом ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Подготовку хлороформа ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ , хч) и четыреххлористого углерода проводили аналогичным образом, с последующей стабилизацией добавкой этанола. ТГФ (хч) сушили от следов воды кипячением над КОН и затем перегоняли с металлическим Na. Пиридин (хч) выдерживали над КОН в течение суток и затем перегоняли. Метиловый (ч), этиловый (ч), изопропиловый (ч), изоамиловый (ч) спирты, толуол (хч), этилацетат (хч), бензол (хч), петролейный (хч) и диэтиловый (хч) эфиры перед использованием подвергали перегонке. Все остальные коммерчески доступные реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки.

Проверку чистоты соединений и контроль за протеканием реакций осуществляли с помощью метода ТСХ на пластинах ALUGRAM<sup>®</sup> Alox N/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel), Merck SilicaGel 60 F<sub>254</sub>. Препаративную ТСХ выполняли на пластинах ALUGRAM<sup>®</sup> Alox N/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel) или Merck SilicaGel 60 F<sub>254</sub>. Хроматографическую очистку проводили, используя колонки, заполненные нейтральной окисью алюминия Aluminium oxide 90 neutral (Macherey-Nagel) или силикагелем (Merck Silica Gel 60, 40–63 мкм и 63-200 мкм). Гель проникающую хроматографию проводили на полимерном носителе Bio-Beads S-X<sub>1</sub>, S-X<sub>4</sub> (BIORAD), используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  или  $\text{Pu}$  в качестве элюента.

ЭСП регистрировали на спектрофотометре Hitachi U-2900 (UV-vis). Спектры флуоресценции регистрировали на флуоресцентном спектрофотометре Varian Cary Eclipse, используя кварцевые кюветы (10×10 мм) с образцами, растворенными в  $\text{CHCl}_3$ , толуоле, ДМСО и пиридине.

Масс-спектры MALDI-TOF были зарегистрированы на масс-спектрометре VISION-2000 с использованием CHCA и DHB в качестве матрицы.

$^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBSC и  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектры были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AVANCE 200 (200.13 МГц для  $^1\text{H}$  and 50.33 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) и Bruker AVANCE 500 (500.20 МГц для  $^1\text{H}$  and 125.78 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) с образцами растворенными в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMF-d}_7$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{O}$  при комнатной температуре. Химические сдвиги отнесены относительно тетраметилсилана ( $\text{SiMe}_4$ ).

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker IFS 113v с разрешением  $2 \text{ cm}^{-1}$ . Образцы формировались в таблетки с KBr или растворялись в  $\text{CHCl}_3$ .

Элементный анализ проводили на приборе CHNOS Elemental Analyzer vario MICRO.

Температуру плавления определяли с помощью прибора Kruss Optronic M3000.

Электрохимические измерения проводились в трехэлектродной ячейке без разделения пространств на рабочих электродах двух типов – платиновом и стеклоуглеродном (круглые торцы стержней диаметром 1 мм и 1.1 мм соответственно). Электродом сравнения служил ион-металлический серебряный электрод с концентрацией нитрата серебра 10 мМ в ацетонитрильном растворе с TBAPE6 0.1 М. Рабочий раствор – 1,2-дихлорбензол (Sigma Aldrich, ReagentPlus<sup>®</sup>), подготовленный пропусканием через колонку с силикагелем, + 50 мМ TBAPE6 (Sigma Aldrich, for electrochem/analysis, 99%+) объемом 3.6 мл. Анализируемое вещество вводилось в рабочий раствор, заранее обескислороженный наложением вакуума при помощи линии Шленка, в количестве 6 – 10 мг. Регистрация ЦВА и КВВА осуществлялась при помощи потенциостата Autolab 302N с использованием компенсации омического падения потенциала в растворе (32-34 кОм),

предварительно оцененного посредством спектроскопии электрохимического импеданса. После серии измерений в раствор каждого анализируемого вещества вводили 100  $\mu\text{L}$  раствора ферроцена в 1,2- дихлорбензоле (16 мг в 5 мл), что давало концентрацию ферроцена в рабочем растворе  $\sim 0.47$  мМ, и выполняли измерение редокс-отклика в режиме КВВА для пересчета потенциала рабочего электрода на ферроценовую шкалу. ЦВА: скорость развертки 100 мВ/с; КВВА – скачки потенциала амплитудой 50 мВ с шагом 5мВ и частотой 10 Гц.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Oxford Diffraction Gemini-R CCD и автоматическом дифрактометре с координатным CCD детектором Agilent XCalibur.

Квантово-химические расчеты выполнены по программе ORCA [189]. Оптимизация геометрии проводилась на уровне DFT с помощью функционала BP86 и базисного набора def2-TZVP [190] с использованием приближения RI-J и вспомогательного базиса def2/J [191]. Дисперсия была включена в DFT расчеты с помощью атомной парной дисперсии коррекция с помощью схемы D3BJ демпфирования Беке-Джонсона [192,193]. Графики средней локальной ионизации и графики энергии были получены с использованием программ Multiwfn [194,195] и VMD [196].

Биологические эксперименты проводили на клетках HeLa (аденокарцинома шейки матки человека), полученных из коллекции клеточных культур позвоночных (Санкт-Петербург, Россия). Клетки HeLa были выращены в среде Игла MEM (ПанЭко, Россия). В культуральную среду добавляли до 10% эмбриональную сыворотку (HyClone, США), пенициллин (50 ед/мл), стрептомицин (50 мг/мл) в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$  при температуре 37°C.

Для определения цитотоксичности соединений, клетки рассеивали в 96-луночные культуральные планшеты в количестве  $5 \times 10^3$  клеток/100 мкл клеток на лунку. После 24 ч после посева к клеткам добавляли тестируемые соединения, которые предварительно растворяли в ДМСО или в стерильной дистиллированной воде. Конечная концентрация соединений в инкубационной среде лежала в диапазоне от 6,25 до 250 мкМ. Далее клетки инкубировали в тех же условиях в

течение 72 ч. Для каждой концентрации эксперименты были выполнены в трех повторениях. Для ДМСО-растворимых соединений, конечная концентрация ДМСО в лунке составляла 1% и не была токсична для клеток. В контрольные лунки добавляли растворитель в количестве 1%. Цитотоксичность тестируемых соединений определяли по тесту Alamar Blue с использованием водорастворимого прижизненного красителя ресазурина (7-гидрокси-3Н-феноксазин-3-он-10-оксида натриевой соли) (Sigma-Aldrich, Германия) [197]. После 72 ч инкубации с соединениями в каждую лунку добавляли по 22 мкл ресазурина (конечная концентрация составляла 75 мкМ). Планшеты инкубировали в течение 2-3 часов. Флуоресценцию восстановленного красителя определяли с помощью планшетного ридера Cytation 3 (BioTek, США) (возбуждение при 530 нм, эмиссия при 590 нм). Жизнеспособность клеток определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7.0.

Флуоресцентная микроскопия выполнялась с помощью лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM 880. Клетки, выращенные на покровных стеклах диаметром 13 мм, при плотности клеточной культуры  $5 \times 10^4 / 0,5$  мл в 24-ти луночных планшетах, инкубировали с растворенными в ДМСО или в воде с тестируемыми соединениями. Конечная концентрация соединений в питательной среде составляла 50 мкМ. Инкубацию с соединениями проводили в течение 24 ч. Далее клетки отмывали пятикратно по 3 мин от остатков среды 0,01 М фосфатно-солевым буфером - PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl; pH 7.4) и фиксировали раствором 4% параформальдегида 30 мин при комнатной температуре. Далее образцы трехкратно промывали буфером PBS и деионизованной водой, сушили при комнатной температуре в темноте. После этого образцы помещали на предметное стекло в каплю фиксатора Mowiol (99%, Sigma-Aldrich, ReagentPlus®). Заклеивали стекла по периметру лаком. Изучение накопления и локализацию соединений в клетках проводили с помощью лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM 880 (Carl Zeiss, Германия). Изображения получали в инвертированном конфокальном режиме с разрешением  $63 \times 1,40$  с применением масляного иммерсионного объектива NA. Для возбуждения соединений

использовали лазерную линию с длиной волны 405 нм. Полученные изображения были обработаны с помощью программы FIJI.

### 3.2. Синтез исходных и целевых соединений

#### Общая методика синтеза фенацилбромида (2a) и *n*-трет-бутилфенацилбромида (2b)

Фенацилбромиды **2a** и **2b** синтезировали согласно методу [157].

**2a**: бесцветные кристаллы с т. пл. 47-48 °С (лит. 47-48 °С). Выход: 85%.

Найдено (%): С 48.87; Н 3.12. Вычислено (%) для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO: С 48.27; Н 3.54.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 7.97 (2H, д, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.7, *o*-H); 7.44–7.61 (3H, м, *m*, *p*-H); 4.45 (2H, с, CH<sub>2</sub>Br).

<sup>13</sup>С NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 191.2 (C=O); 133.90 (*p*, *i*-C); 128.88, 128.82 (*m*, *o*-C); 30.91 (CH<sub>2</sub>).

**2b**: оранжевое вязкое масло. Выход 63%.

Найдено (%): С 56.17; Н 5.74. Вычислено (%) для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO: С 56.49; Н 5.93.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 7.95 (2H, д, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.7, *o*-H); 7.56 (2H, д, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.7, *m*-H); 4.47 (2H, с, CH<sub>2</sub>Br); 1.39 (9H, с, <sup>4</sup>Bu-H).

#### Общая методика синтеза *N*-фенацил-2-метилпиридиния бромида (3a), *N*-(*n*- трет-бутилфенацил-2-метилпиридиния бромида (3b), *N*-фенацил-2-этилпиридиния бромида (3e), *N*-фенацил-2-*n*-пропилпиридиния бромида (3f), *N*-фенацил-2-*n*-бутилпиридиния бромида (3g), *N*-фенацил-2-*n*-пентилпиридиния бромида (3h)

**3a,b** и **3e–h** синтезировали по модифицированному методу [175].

В двугорлую колбу на 100 мл, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и магнитной мешалкой, помещали 51 ммоль 2-пиколина (синтез **3a** и **3b**) или 51 ммоль 2-этилпиридина (синтез **3e**) или 51 ммоль 2-*n*-пропилпиридина (синтез **3f**), 51 ммоль 2-*n*-бутилпиридина (синтез **3g**) или 51 ммоль 2-*n*-пентилпиридина (синтез **3h**) в 10–15 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>. Смесь нагревали до кипения и при интенсивном перемешивании добавляли по каплям раствор 51 ммоль фенацилбромида **2a** (синтез **3a**, **3e–h**) или *n*-трет-бутилфенацилбромида **2b** (синтез **3b**) в 25 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> в течение 30–40 минут. После окончания добавления смесь

кипятили с обратным холодильником еще 3.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный таким образом осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали  $C_6H_6$ , а затем большим количеством охлажденного ацетона.

**3a:** бесцветные кристаллы с т. пл.  $206^\circ C$  (с разл.) (лит.  $204-205^\circ C$  с разл.). Выход: 90%.

Найдено (%): C 57.89; H 4.68; N 4.59. Вычислено (%) для  $C_{14}H_{14}BrNO$ : C 57.55; H 4.83; N 4.79.

$^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.61 (1H, д,  $^3J_{HH} = 5.9$ , 6-H); 8.43 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.8$ , 4-H); 7.85–8.03 (4H, м, 3,5, *o*-H); 7.70 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ , *p*-H); 7.51–7.59 (2H, м, *m*-H); 6.35 (2H, с,  $CH_2$ ); 2.60 (3H, с,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  ЯМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.): 192.09 (C=O); 156.60 (2-C); 146.67, 146.24 (4,6-C); 135.88 (*p*-C); 132.98 (*i*-C); 130.25 (3-C); 129.45 (*m*-C); 128.72 (*o*-C); 125.89 (5-C); 63.00 ( $CH_2$ ); 19.84 ( $CH_3$ ).

MS (MALDI-TOF, без матрицы):  $m/z$ : вычислено для  $C_{14}H_{14}BrNO$  [ $M-Br$ ] $^+$  212.11; найдено 212.27.

**3b:** бесцветные кристаллы с т. пл.  $225^\circ C$ . Выход: 51%.

Найдено (%): C 62.61; H 6.67; N 3.81. Вычислено (%) для  $C_{18}H_{22}BrNO$ : C 62.56; H 6.37; N 4.02.

$^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.59 (1H, д,  $^3J_{HH} = 5.7$ , 6-H); 8.45 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 4-H); 7.85–7.99 (4H, м, 3, 5, *o*-H); 7.65 (2H, д,  $^3J_{HH} = 8.6$ , *m*-H); 6.31 (2H, с,  $CH_2$ ); 2.61 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.28 (9H, с,  $^tBu-H$ ).

$^{13}C$  NMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.): 191.44 (C=O); 160.31 (*p*-C); 156.38 (2-C); 146.44, 146.05 (4,6 C); 130.23 (*i*-C); 130.02 (3-C); 128.57, 126.36 (*o*, *m*-C); 125.65 (5-C); 62.91 ( $CH_2$ ); 34.83 ( $^tBu-C$ ); 30.08 ( $^tBu-CH_3$ ); 19.51 ( $CH_3$ ).

MS (MALDI-TOF, без матрицы):  $m/z$ : вычислено для  $C_{18}H_{22}NO$  [ $M-Br$ ] $^+$  268.17; найдено 268.35.

**3e:** бесцветные кристаллы с т. пл.  $190^\circ C$ . Выход: 91%.

Найдено (%): C 58.39; H 5.18; N 4.29. Вычислено (%) для  $C_{15}H_{16}BrNO$ : C 58.84; H 5.27; N 4.57.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.59 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ , 6-H); 8.51 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ , 4-H); 8.03 (3H, м, 3, 5, *o*-H); 7.88 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *o*-H); 7.74 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *p*-H); 7.56 (2H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *m*-H); 6.35 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.89 (2H, кватрет,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1.25 (3H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 194.97 (C=O); 163.34 (2-C); 149.28 (4-C); 148.86 (6-C); 138.35 (*p*-C); 135.42 (*i*-C); 131.89 (3-C); 131.16 (*m*-C); 130.62 (*o*-C); 128.08 (5-C); 63.00 ( $\text{CH}_2$ ); 28.30 ( $\text{CH}_2$ ); 13.81 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683.4; 1624.8; 1504.6; 1461.4; 1372.0; 1350.4; 1233.3; 1156.2.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $M\text{-Br}$ ] $^+$  226.14; найдено 226.526.

**3f**: темно-коричневый порошок с т. пл. 149 °C.

Найдено (%): C 59.89; H 5.38; N 4.29. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ : C 60.01; H 5.67; N 4.37.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.58 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ , 6-H); 8.49 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ , 4-H); 8.02 (3H, м, 3,5,*o*-H); 7.88 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *o*-H); 7.75 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *p*-H); 7.57 (2H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *m*-H); 6.36 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.87 (2H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 1.68 (2H, секстет,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 0.86 (3H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 192.39 (C=O); 159.52 (2-C); 146.44 ; 135.79 (4,6-C); 132.77 (*p*-C); 129.31 (*i*-C); 128.90 (3-C); 128.54 (*o*-C); 125.53 (5-C); 63.00 ( $\text{CH}_2$ ); 33.98 ( $\alpha\text{-CH}_2$ ); 20.78 ( $\beta\text{-CH}_2$ ) 12.62 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3083.1; 2975.1; 1688.5; 1623.3; 1592.0; 1578.0; 1508.0; 1449.1; 1348.1; 1219.2; 1180.9; 982.3; 780.25; 741.93; 682.7.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$  [ $M\text{-Br}$ ] $^+$  239.161; найдено 240.315.

**3g**: бесцветный порошок с т. пл. 152 °C.

Найдено (%): C 61.03; H 5.93; N 4.09. Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ : C 61.09; H 6.03; N 4.19.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.56 (1H, дд,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ , 6-H); 8.46 (1H, тд,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ , 4-H); 8.03 - 7.97 (3H, м, 3,5,*o*-H); 7.86 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *o*-H); 7.72 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *p*-H); 7.54 (2H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , *m*-H); 6.32 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.85 (2H,

т,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 1.58 (2H, м,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 1.20 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $\gamma\text{-CH}_2$ ); 0.74 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 192.53 (C=O); 159.85 (2-C); 146.57; 146.52 (4,6-C); 135.95 (*p*-C); 132.89 (*i*-C); 129.47 (3-C); 129.05 (*m*-C); 128.66 (*o*-C); 125.63 (5-C); 62.53 ( $\text{CH}_2$ ); 32.09 ( $\alpha\text{-CH}_2$ ); 29.44 ( $\beta\text{-CH}_2$ ); 21.62 ( $\gamma\text{-CH}_2$ ); 12.99 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2842.5; 1686.7; 1620.7; 1593.9; 1567.1; 1501.5; 1495.5; 1459.8; 1230.3; 1176.7.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M-Br}]^+$  253.171; найдено 253.143.

**3h**: бесцветные кристаллы с т. пл. 118 °C с разл.

Найдено (%): C 62.03; H 6.23; N 3.87. Вычислено (%) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrNO}$ : C 62.07; H 6.37; N 4.02.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.57 (1H, д,  $^3J_{HH} = 6.4$ , 6-H); 8.47 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 4-H); 8.04 - 7.98 (3H, м, 3,5, *o*-H); 7.88 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ , *o*-H); 7.73 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ , *p*-H); 7.55 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ , *m*-H); 6.35 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.87 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ); 1.61 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $\beta\text{-CH}_2$ ); 1.19 (4H, м,  $\gamma\text{-CH}_2$ ,  $\delta\text{-CH}_2$ ); 0.71 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 192.35 (C=O); 159.66 (2-C); 146.39; 135.78 (4,6-C); 132.69 (*p*-C); 129.31 (*i*-C); 128.96 (3-C); 128.47 (*o,m*-C); 125.47 (5-C); 63.09 ( $\text{CH}_2$ ); 32.19 ( $\alpha\text{-CH}_2$ ); 30.20 ( $\beta\text{-CH}_2$ ); 26.84 ( $\gamma\text{-CH}_2$ ); 21.48 ( $\delta\text{-CH}_2$ ); 12.96 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058.5; 3030.8; 2966.2; 2861.7; 1687.0; 1619.3; 1567.0; 1493.2; 1441.0; 1364.1; 1231.9; 1105.8.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$   $[\text{M-Br}]^+$  268.092; найдено 268.075.

**Общая методика синтеза 2-фенилиндолизина (4a), 2-(*n*-трет-бутил)-фенилиндолизина (4b), 1-метил-2-фенилиндолизина (4e), 1-этил-2-фенилиндолизина (4f), 1-*n*-пропил-2-фенилиндолизина (4g), 1-*n*-бутил-2-фенилиндолизина (4h)**

**4a, 4b и 4e–h** синтезировали по модифицированному методу [175].

В стакане, снабженном термометром и магнитной мешалкой растворяли при нагревании 26.7 ммоль N-фенацил-2-метилпиридиния бромида **3a** (синтез **4a**) или 26.7 ммоль N-(*n*- трет-бутилфенацил-2-метилпиридиния бромида **3b** (синтез **4b**) или 26.7 ммоль N-фенацил-2-этилпиридиния бромида **3e** (синтез **4e**) или 26.7 ммоль N-фенацил-2-*n*-пропилпиридиния бромида **3f** (синтез **4f**) или 26.7 ммоль N-фенацил-2-*n*-бутилпиридиния бромида **3g** (синтез **4g**) или 26.7 ммоль N-фенацил-2-*n*-пентилпиридиния бромида **3h** (синтез **4h**) в 70 мл дистиллированной H<sub>2</sub>O. При температуре 80 °С осторожно прикапывали концентрированный водный раствор 53.5 ммоль КОН и продолжали перемешивание еще 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры осадок выпавший осадок отфильтровывали и промывали большим количеством воды. В случае, когда целевые соединения получались в виде масла – реакцию экстрагировали с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и полученный экстракт промывали несколько раз дистиллированной водой. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> упаривали при вакууме и маслообразный продукт высушивали в вакуумном сушильном шкафу.

**4a**: белый порошок с т.пл. 207 °С (с разл.) (лит. 209-210 °С). Выход: 84%.

Найдено (%): С 87.86; Н, 5.35; N, 7.31. Вычислено (%) для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N: С 87.01; Н 5.74; N 7.25.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 7.91 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9, 5-Н); 7.68 (2H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3, *o*-Н); 7.59 (1H, с, 3-Н); 7.30–7.44 (4H, м, *m*, *p*, 8-Н); 6.62–6.70 (2H, м, 1,7-Н); 6.47 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9, 6-Н).

<sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 134.93, 132.95, 128.24 (9, 2, *i*-C); 128.85 (*m*-C); 126.47 (*p*-C); 125.74 (5-C); 125.63 (*o*-C); 118.65 (8-C); 117.57 (7-C); 110.45 (3-C); 109.86 (6-C); 96.16 (1-C).

MS (MALDI-TOF, без матрицы): m/z: вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N [M]<sup>+</sup> 193.09; найдено 193.25.

**4b**: белый порошок с т.пл. 199 °С. Выход: 77%.

Найдено (%): С 86.11; Н 8.17; N 5.36. Вычислено (%) для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N: С 86.70; Н 7.68; N 5.62.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 7.90 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7, 5-Н); 7.60 (2H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3, *o*-Н); 7.57 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4; <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3, 3-Н); 7.43 (2H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3, *m*-Н); 7.35 (1H, д,

$^3J_{HH} = 7.7$ , 8-Н); 6.60–6.68 (2Н, м, 1,7-Н); 6.45 (1Н, дт,  $^3J_{HH}=7.9$ ,  $^4J_{HH}=1.3$ , 6-Н); 1.35 (9Н, с,  $^1\text{Bu-H}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 149.44 (*p*-C); 133.52, 132.49, 129.37 (9,2,*i*-C); 125.88 (*m*-C); 125.63 (*o*-C); 125.00 (5-C); 118.95 (8-C); 117.14 (7-C); 110.31 (3-C); 109.05 (6-C); 96.62 (1-C); 34.49 ( $^1\text{Bu-C}$ ); 31.35 ( $^1\text{Bu-CH}_3$ ).

MS (MALDI-TOF, без матрицы):  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$   $[M]^+$  249.15; найдено 249.27.

**4e**: темно-коричневое масло. Выход: 73%.

Найдено (%): С 86.82; Н, 6.24; N, 6.71. Вычислено (%) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$ : С 86.92; Н, 6.32; N, 6.76.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 7.86 (1Н, д,  $^3J_{HH}=7.3$ , 5-Н); 7.57- 7.32 (7Н, м, *o*-Н, *m*-Н, *p*-Н, 3-Н, 8-Н); 6.66 (1Н, т,  $^3J_{HH}=7.3$ , 7-Н); 6.43 (1Н, т,  $^3J_{HH}=7.3$ , 6-Н); 2.46 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 135.97; 130.92; 129.02 (9,2,*i*-C); 128.67 (*m*-C); 128.41 (*p*-C); 126.21 125.74 (5-C); 124.73 (*o*-C); 117.48 (8-C); 115.64 (7-C); 110.06 (3-C); 109.79 (6-C); 105.52 (1-C); 9.62 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3012.1; 2867.2; 1603.2; 1455.3; 1378.2; 1372.0; 1304.2; 1248.7; 1147.0; 1119.2; 1069.9.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}$   $2[M-H]^+$  412.210; найдено 411.970.

**4f**: темно-коричневое масло. Выход: 76 %.

Найдено (%): С 87.02; Н, 6.34; N, 6.41. Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$ : С 86.84; Н, 6.83; N, 6.33.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 7.80 (1Н, д,  $^3J_{HH}=7.3$ , 5-Н); 7.51- 7.19 (7Н, м, *o*-Н, *m*-Н, *p*-Н, 3-Н, 8-Н); 6.55 (1Н, т,  $^3J_{HH}=7.3$ , 7-Н); 6.39 (1Н, т,  $^3J_{HH}=7.3$ , 6-Н); 2.82 (2Н, кваттет,  $^3J_{HH}=7.9$ ;  $\text{CH}_2$ ); 1.15 (3Н, т,  $^3J_{HH}=7.9$ ;  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 149.11; 136.12; 130.33 (9,2,*i*-C); 128.78 (*m*-C); 128.38 (*p*-C); 126.28 (5-C); 124.79 (*o*-C); 122.74 ; 120.85 (8-C); 117.51 (7-C); 115.68; 112.75; 110.09(3-C); 109.99 (6-C); 98.13 (1-C); 17.35 ( $\text{CH}_2$ ); 16.22 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 3076.9; 3009.1; 2962.8; 2928.9; 2864.2; 1680.2; 1603.2; 1449.1; 1372.0; 1298.0; 1150.4; 1063.7.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N [M]<sup>+</sup> 221.123; C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N [M+CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 236.123; C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N 2[M-H]<sup>+</sup> 440.246; найдено 221.610; 236.329; 440.118.

**4g:** темно-коричневое масло. Выход: 69 %.

Найдено (%): C 86.72; H, 7.14; N, 5.81. Вычислено (%) для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N: C 86.77; H, 7.38; N, 5.95.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 7.79 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3, 5-H); 7.51 - 7.28 (7H, м, *o*-H, *m*-H, *p*-H, 3-H, 8-H); 6.58 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3, 7-H); 6.37 (1H, тд, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2, 6-H); 2.83 (2H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, α-CH<sub>2</sub>); 1.60 (2H, секстет, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, β-CH<sub>2</sub>); 0.90 (3H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 136.24; 130.72; 128.91 (9,2,*i*-C); 128.78 (*m*-C); 128.35 (*p*-C); 126.24 (5-C); 124.74 (*o*-C); 117.65 (8-C); 115.64 (7-C); 111.19 (3-C); 110.10 (6-C); 110.04 (1-C); 26.26 (α-CH<sub>2</sub>); 24.80 (β-CH<sub>2</sub>); 14.22 (CH<sub>3</sub>).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 3015.2; 2959.7; 2928.9; 2870.3; 1704.0; 1606.3; 1455.3; 1365.9; 1301.1.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N [M]<sup>+</sup> 235.142; C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N [M+CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 250.142; C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N 2[M-H]<sup>+</sup> 468.284; найдено. 235.426; 250.200; 468.291.

**4h:** темно-коричневое масло. Выход: 70 %.

Найдено (%): C 86.42; H, 7.65; N, 5.41. Вычислено (%) для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N: C 86.70; H, 7.68; N, 5.62.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 7.75 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3, 5-H); 7.49 - 7.16 (7H, м, *o*-H, *m*-H, *p*-H, 3-H, 8-H); 6.54 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3, 7-H); 6.34 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3, 6-H); 2.84 (2H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, α-CH<sub>2</sub>); 1.61-1.16 (4H, м, β-CH<sub>2</sub>, γ-CH<sub>2</sub>); 0.85 (3H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 168.81; 141.61; 136.32 ; 135.66; 131.16; 130.73 (9,2,*i*-C); 130.45 (*m*-C); 129.33 (*p*-C); 128.90 (5-C); 128.46 (*o*-C); 126.35 (8-C); 124.88 (7-C); 117.72 (3-C); 115.73 (6-C); 111.44(1-C); 110.15; 33.95 (α-CH<sub>2</sub>); 23.95 (β-CH<sub>2</sub>); 22.84 (γ-CH<sub>2</sub>); 14.04 (CH<sub>3</sub>).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 2956.6; 2867.2; 1708.0; 1621.7; 1486.3; 1452.2; 1298.9; 1268.5.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N [M]<sup>+</sup> 249.151; C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N 2[M+H]<sup>+</sup> найдено 249.254; 496.165.

**Общая методика синтеза 1,2-дикарбометокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина (5a), 1,2-дикарбометокси-3-(*n*-трет-бутилфенил) -(3.2.2)циклазина (5b), 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-метил-(3.2.2)циклазина (5e), 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина (5f), 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-*n*-пропил-(3.2.2)циклазина (5g), 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-*n*-бутил-(3.2.2)циклазина (5h)**

**5a, 5b, 5e–h** синтезировали по модифицированному методу [40].

В трехгорлой колбе на 250 мл, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворяли 14.3 ммоль 2-фенилиндолизин **4a** (синтез **5a**) или 14.3 ммоль 2-(*n*-трет-бутил)-фенилиндолизин **4b** (синтез **5b**) или 14.3 ммоль 1-метил-2-фенилиндолизин **4e** (синтез **5e**) или 14.3 ммоль 1-этил-2-фенилиндолизин **4f** (синтез **5f**) или 14.3 ммоль 1-*n*-пропил-2-фенилиндолизин **4g** (синтез **5g**) или 14.3 ммоль 1-*n*-бутил-2-фенилиндолизин **4h** (синтез **5h**) в 150 мл толуола при нагревании до 60 °С в токе аргона. К полученному раствору добавляли DMAD (14.6 ммоль) и около 3 г 10% Pd/C. Смесь кипятили в течение 48 ч. После истечения первых 24 ч, в реакционную массу добавляли еще 10 % от первоначальной загрузки DMAD. После окончания кипячения горячий раствор отфильтровывали от катализатора с помощью стеклянного пористого фильтра. Остаток на фильтре промывали несколько раз горячим толуолом, а затем ацетоном. Полученный раствор упаривали до половины объема. Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии (силикагель – Merck SilicaGel 60, элюент – толуол, самая подвижная фракция) с последующей перекристаллизацией из ацетона.

**5a**: светло-желтые игольчатые кристаллы с т. пл. 140 °С (лит.139–140 °С). Выход: 39%.

Найдено (%): С 72.31; Н 4.55; N 4.21. Вычислено (%) для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: С 72.06; Н 4.54; N 4.20.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.38 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , 7-H); 7.88–7.95 (2H, м, 5,6-H); 7.78–7.84 (2H, м, 9,13-H); 7.42–7.54 (4H, м, 4,10,11,12-H); 4.03 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 3.99 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.71, 164.26 (C=O); 136.91 (3-C); 133.70 (4<sup>a</sup>-C); 131.92 (8-C); 128.83, 128.46 (9,10,12,13-C); 128.70 (7<sup>a</sup>-C), 128.51 (11-C); 125.26 (6-C); 124.68 (2<sup>a</sup>-C); 122.17 (1/2-C); 115.98 (5-C); 113.97 (7-C); 111.87 (4-C); 111.19 (1/2-C); 52.82, 51.71 (O-CH<sub>3</sub>).

FT-IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3102, 3062, 3026 (Ar C-H st); 2951 (C-H st в CH<sub>3</sub>); 1730, 1697 (C=O st); 1485; 1452; 1442; 1265; 1222; 1171; 1109; 1068.

MS (MALDI-TOF, без матрицы):  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4$   $[M]^+$  333.10; найдено 333.19.

**5b**: порошок ярко-желтого цвета. Выход: 75%.

Найдено (%): C 73.91; H 6.07; N 3.29. Вычислено (%) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C 74.02; H 5.95; N 3.60.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.39 (1H, дд,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ , 7-H); 7.90–7.93 (2H, м, 5,6-H); 7.76 (2H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ , 9,13-H); 7.49–7.56 (3H, м, 4,10,12-H); 4.03 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 4.00 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 1.39 (9H, с, <sup>t</sup>Bu-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.90, 164.39 (C=O); 151.83 (11-C); 137.09 (3-C); 132.19 (4<sup>a</sup>-C); 130.88 (8-C); 128.83 (7<sup>a</sup>-C); 128.21 (9,13-C); 125.87 (10,12-C); 125.34 (6-C); 124.75 (2<sup>a</sup>-C); 122.34 (1/2-C); 115.90 (5-C); 113.81 (7-C); 111.58 (4-C); 111.12 (1/2-C); 52.89, 51.76 (O-CH<sub>3</sub>); 34.73 (<sup>t</sup>Bu-C); 31.27 (<sup>t</sup>Bu-CH<sub>3</sub>).

FT-IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 (Ar C-H st); 2870 (C-H st в CH<sub>3</sub>); 1730, 1697 (C=O st); 1485; 1452; 1442; 1300; 1230; 1176; 1109; 1068.

MS (MALDI-TOF, без матрицы):  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$   $[M]^+$  389.16; найдено 389.22.

**3e**: светло-желтые игольчатые кристаллы с т. пл. 152 °C. Выход: 83 %.

Найдено (%): C 72.33; H 4.65; N 4.01. Вычислено (%) для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : C 72.61; H 4.93; N 4.03.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.38 (1H, дд,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ , 7-H); 7.85–8.00 (2H, м, 5,6-H); 7.43–7.61 (5H, м, 9-13-H); 4.01 (3H, с, O- $\text{CH}_3$ ); 3.79 (3H, с, O $\text{CH}_3$ ); 2.71 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.13, 164.49 (C=O); 133.37 (3-C); 133.29 (4<sup>a</sup>-C); 132.90 (8- C); 129.85; 128.92 (9,10,12,13-C); 128.45 (7<sup>a</sup>-C); 127.91 (11-C); 124.62 (6-C); 123.81 (2<sup>a</sup>-C); 123.13 (1/2-C); 122.81 (5-C); 116.47 (7-C); 112.45 (4-C); 109.95 (1/2-C); 52.47; 51.65 (O- $\text{CH}_3$ ); 10.82 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3026.0 (Ar C-H st); 3009,1; 2950,5 (C-H st в  $\text{CH}_3$ ); 1733.1; 1695.7 (C=O st); 1486.1; 1452.0; 1442.9; 1390.5; 1353.5; 1307.3; 1270.3; 1230.2; 1199.3; 1177.8; 1131.6; 1036.0.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{NO}_4$  [ $M-H-2\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> 316.127;  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ; [ $M$ ]<sup>+</sup> 347.123;  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$  [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 370.103;  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NKO}_4$  [ $M+\text{K}$ ]<sup>+</sup> 386.123; найдено 315.872; 346.903; 369.890; 385.869.

**5f**: светло-желтые игольчатые кристаллы с т. пл. 137 °C. Выход: 84 %.

Найдено (%): C 72.93; H 5.25; N 3.71. Вычислено (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : C 73.12; H 5.30; N 3.88.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.40 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ , 7-H); 7.85–8.00 (2H, м, 5, 6-H); 7.43–7.62 (5H, м, 9-13-H); 4.01 (3H, м, O- $\text{CH}_3$ ); 3.74 (3H, м, O- $\text{CH}_3$ ); 3.15 (2H, кватерет,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1.43 (3H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.12, 164.60 (C=O); 133.60 (4<sup>a</sup>-C); 132.93 (8-C); 132.30; 129.90 (9,10,12,13-C); 129.17 (7<sup>a</sup>-C); 128.59 (11-C); 128.08 (6-C); 124.71 (2<sup>a</sup>-C); 124.09 (1/2-C); 123.23 (5-C); 116.56 (7-C); 113.05 (4-C); 110.11 (1/2-C); 52.54; 51.79 (O- $\text{CH}_3$ ); 19.04 ( $\text{CH}_2$ ); 16.67 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2969.3; 2950.8(C-H st в  $\text{CH}_3$ ); 1736.2; 1699.3(C=O st); 1490.2; 1437.9; 1361.0; 1299.5; 1265.5; 1265.7; 1219.6; 1188.8; 1130.4; 1059.6.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [ $M-2\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> 331.131;  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  [ $M$ ]<sup>+</sup> 361.131;  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$  [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 384.113; найдено 330.918; 360.933; 383.933.

**5g**: светло-желтые игольчатые кристаллы с т. пл. 121 °C. Выход: 78 %.

Найдено (%): С 73.33; Н 5.35; N 3.51. Вычислено (%) для  $C_{23}H_{21}NO_4$ : С 73.58; Н 5.64; N 3.73.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.35 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 7-H); 7.94–7.79 (2H, м, 5,6-H); 7.60–7.42 (5H, м, 9-13-H); 4.00 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 3.73 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 3.05 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>); 1.78 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>); 0.97 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , CH<sub>3</sub>).

$^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.95, 164.47 (C=O); 133.54 (3-C); 133.21 (4<sup>a</sup>-C); 132.45 (8-C); 129.78; 128.99 (9,10,12,13-C); 128.41 (7<sup>a</sup>-C); 127.90 (11-C); 124.58 (6-C); 124.09 (2<sup>a</sup>-C); 123.03 (1/2-C); 116.49 (5-C); 113.03 (7-C); 109.96 (4-C); 52.39; 51.65 (O-CH<sub>3</sub>); 29.70; 27.44 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>); 25.08 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>); 14.26 (CH<sub>3</sub>).

FT-IR ( $CHCl_3$ ,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3009.3 (Ar C-H st); 2950.9; 1733.1; 1693.1 (C=O st); 1490.2; 1444.0; 1364.1; 1302.6; 1268.8; 1228.8; 1133.5; 1059.6.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{23}H_{21}NO_4$   $[M]^+$  375.154;  $C_{23}H_{21}NNaO_4$   $[M+Na]^+$  398.143;  $C_{23}H_{21}NKO_4$   $[M+K]^+$  414.252; найдено 374.932; 397.910; 413.979.

**5h**: светло-желтые игольчатые кристаллы с т. пл. 105 °С. Выход: 81 %.

Найдено (%): С 73.93; Н 5.85; N 3.51. Вычислено (%) для  $C_{24}H_{23}NO_4$ : С 74.02; Н 5.95; N 3.60.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.36 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 7-H); 7.94–7.79 (2H, м, 5,6-H); 7.61–7.43 (5H, м, 9-13-H); 4.00 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 3.75 (3H, м, O-CH<sub>3</sub>); 3.08 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>); 1.76 (2H, квинтет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>); 1.41 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>); 0.90 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , CH<sub>3</sub>).

$^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.86, 164.36 (C=O); 133.43 (3-C); 133.01 (4<sup>a</sup>-C); 132.32 (8 C); 129.68; 128.86 (9,10,12,13-C); 128.42 (7<sup>a</sup>-C); 128.32 (11-C); 127.81 (6-C); 124.46 (2<sup>a</sup>-C); 123.91 (1/2-C); 123.92 (5-C); 116.28 (7-C); 112.88 (4-C); 109.85 (1/2-C); 52.28; 51.54 (O-CH<sub>3</sub>); 33.95 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>); 25.13 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>); 22.65 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>); 13.74 (CH<sub>3</sub>).

FT-IR ( $CHCl_3$ ,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3026.0 (Ar C-H st); 3018.3; 2956.6; 2870.3; 1729.6; 1695.7 (C=O st); 1489.2; 1446.0; 1362.8; 1301.1; 1264.1; 1183.9; 1131.5; 1072.9.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{24}H_{23}NO_4$   $[M]^+$  389.164;  $C_{24}H_{23}NNaO_4$   $[M+Na]^+$  412.144; найдено 389.060; 412.042.

**Общая методика синтеза 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина (6a), 1,2-дикарбокси-3-(*n*-трет-бутилфенил)-(3.2.2)циклазина (6b), 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-метил-(3.2.2)циклазина (6e), 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина (6f), 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-*n*-пропил-(3.2.2)циклазина (6g), 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-*n*-бутил-(3.2.2)циклазина (6h)**

**6a, 6b, 6e–h** синтезировали по модифицированному методу [40].

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 4.9 ммоль 1,2-дикарбометокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **5a** (синтез **6a**) или 4.9 ммоль 1,2-дикарбокси-3-(*n*-трет-бутилфенил)-(3.2.2)циклазина **6b** (синтез **6b**) или 4.9 ммоль 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-метил-(3.2.2)циклазина **5e** (синтез **6e**) или 4.9 ммоль 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина **5f** (синтез **6f**) или 4.9 ммоль 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-*n*-пропил-(3.2.2)циклазина **5g** (синтез **6g**) или 4.9 ммоль 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-*n*-бутил-(3.2.2)циклазина **5h** (синтез **6h**) в 100 мл 5% раствора КОН в CH<sub>3</sub>OH. Смесь нагревали при перемешивании на масляной бане (50 °C) в течение 24 ч. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ (Merck SilicaGel 60 F<sub>254</sub>, элюент–толуол, исчезновение исходных соединений). После окончания нагревания метанол упаривали досуха при пониженном давлении, сухой остаток растворяли в дистиллированной воде и подкисляли разбавленной HCl до pH 3–4. Полученный осадок отфильтровывали и промывали большим количеством дистиллированной воды.

**6a:** порошок желтого цвета с т.пл. 201 °C с разл. (лит. 202–205 °C с разл.).

Найдено (%): C 70.49; H 3.56; N 4.39. Вычислено (%) для C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C 70.82; H 3.63; N 4.59.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.47 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 7-Н), 8.22 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8, 5-Н); 8.03 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 6-Н); 7.91 (2H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2, 9,13 Н); 7.77 (1H, с, 4-Н); 7.44–7.55 (3H, м, 10,11,12-Н).

<sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 167.11, 165.04 (C=O); 136.12(3-С); 133.70(4<sup>a</sup>-С); 131.30(8-С); 128.87, 128.62(7a,9,10,12,13-С); 128.55 (11-С); 127.17 (2<sup>a</sup>-С); 125.58(6-С); 121.07(1/2-С); 116.09 (5 С); 114.67 (7-С); 112.33(4-С); 112.12(1/2-С).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3000–2800 (O-H st в COOH); 1685 (C=O st); 1616; 1593; 1491; 1458; 1309; 1253; 1176; 1132; 1070.

MS (MALDI-TOF, без матрицы): m/z: вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4$   $[\text{M-H}]^-$  304.18; найдено 304.09.

**6b**: порошок желтого цвета с т.пл. 213 °C с разл. Выход: 97%

Найдено (%): C 73.69; H 4.99; N 3.34. Вычислено (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : C 73.12; H 5.30; N 3.88.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.41 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ , 7-H), 8.22 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ , 5-H); 8.05 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ , 6-H); 7.88 (2H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ , 9,13-H); 7.79 (1H, с, 4-H); 7.55 (2H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ , 10,12-H); 1.39 (9H, с,  $^t\text{Bu-H}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.18, 164.94 (C=O); 151.17 (11-C); 136.00 (3-C); 131.39 (4<sup>a</sup>-C); 130.81 (7<sup>a</sup>-C); 128.50 (8-C); 128.24 (9,13-C); 127.09 (2<sup>a</sup>-C); 125.71 (10,12-C); 125.57 (6-C); 120.91 (1/2-C); 115.79 (5-C); 114.39 (7-C); 111.86 (4-C); 111.73 (1/2-C); 34.49 ( $^t\text{Bu-C}$ ), 31.07 ( $^t\text{Bu-CH}_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3000–2800 (O-H st в COOH); 1760; 1655 (C=O st); 1593; 1491; 1458; 1309; 1253; 1176; 1132; 1070.

MS (MALDI-TOF, без матрицы): m/z: вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$   $[\text{M-H}]^-$  360.41; найдено 360.15.

**6e**: порошок желтого цвета с т.пл. 200 °C. Выход: 95 %.

Найдено (%): C 71.49; H 4.06; N 4.35. Вычислено (%) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ : C 71.74; H 4.10; N 4.39.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.40 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ , 7-H), 8.26 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ , 5-H); 8.02 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ , 6-H); 7.70 (2H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ , 9,13 H); 7.45–7.60 (3H, м, 10,11,12-H); 2.68 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.64; 165.11 (C=O); 133.02 (3-C); 132.42 (4<sup>a</sup>-C); 132.07 (8-C); 129.78; 128.56 (7<sup>a</sup>,9,10,12,13-C); 128.35 (11-C); 127.96 (2<sup>a</sup>-C); 125.07 (6-C); 122.43 (1/2-C); 122.13 (5 C); 116.25 (7-C); 113.34 (4-C); 109.99 (1/2-C); 10.76 ( $\text{CH}_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356–2900 (O-H st в COOH); 1689.6 (C=O st); 1594.0; 1483.0; 1344.2; 1304.2; 1242,5; 1190.1.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для  $C_{17}H_{12}N [M-2CO_2-H]^-$  230.308;  $C_{18}H_{12}NO_2 [M-CO_2-H]^-$  275.310;  $C_{19}H_{11}NO_3 [M-H_2O]^-$  301.313;  $C_{19}H_{12}NO_4 [M-H]^-$  318.314; найдено 230.082; 274.067; 301.054; 318.061.

**6f:** порошок желтого цвета с т.пл. 194 °С. Выход: 97 %.

Найдено (%): С 72.01; Н 4.46; N 4.15. Вычислено (%) для  $C_{20}H_{15}NO_4$ : С 72.06; Н 4.54; N 4.20.

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.46 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 7-Н), 8.32 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 5-Н); 8.07 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 6-Н); 7.65-7.46 (5H, м, 9-13 Н); 3.15 (2H, кватрет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $CH_2$ ); 1.35 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.34; 165.22 (C=O); 133.20 (3-C); 132.23 (4<sup>a</sup>-C); 131.15 (8-C); 129.72; 129.14 (7<sup>a</sup>,9,10,12,13-C); 128.61 (11-C); 128.44 (2<sup>a</sup>-C); 127.89 (6-C); 125.27 (1/2-C); 124.91 (5 C); 122.52 (7-C); 116.40 (4-C); 113.68 (1/2-C); 110.58; 18.39 ( $CH_2$ ); 16.34 ( $CH_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3300–2800 (O-H st в COOH); 2919.2; 2919.4; 1724.4; 1685.0 (C=O st); 1609.4; 1484.0; 1452.6; 1316.7; 1236.6; 1125.1; 1045.0; 797.7; 707.1; 602.57.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для  $C_{18}H_{14}N [M-2CO_2-H]^-$  244.237;  $C_{19}H_{14}NO_2 [M-CO_2-H]^-$  288.239;  $C_{20}H_{13}NO_3 [M-H_2O]^-$  315.226;  $C_{20}H_{15}NO_4 [M]^-$  333.241; найдено 244.107; 288.018; 315.072; 333.084.

**6g:** порошок желтого цвета с т.пл. 178 °С с разл. Выход: 98 %.

Найдено (%): С 72.43; Н 4.85; N 3.91. Вычислено (%) для  $C_{21}H_{17}NO_4$ : С 72.61; Н 4.93; N 4.03.

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.42 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 7-Н), 8.26 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 5-Н); 7.99 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 6-Н); 7.63–7.44 (5H, м, 9-13-Н); 3.03 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\alpha-CH_2$ ); 1.68 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\beta-CH_2$ ); 0.87 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.52; 165.28 (C=O); 133.26 (3-C); 132.65 (4<sup>a</sup>-C); 131.65 (8-C); 129.72; 128.56 (7<sup>a</sup>,9,10,12,13-C); 127.99 (11-C); 127.69 (2<sup>a</sup>-C); 125.11 (6-C); 122.63 (1/2-C); 116.35 (5 C); 113.81 (7-C); 110.25 (4-C); 26.97 ( $\alpha-CH_2$ ); 24.47 ( $\beta-CH_2$ ); 14.08 ( $CH_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3400–2800 (O-H st в COOH); 1589.5 (C=O st); 1504.5; 1462.8; 1361.5; 1286.9; 1188.62; 1149.8.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{19}H_{16}N [M-2CO_2-H]^-$  258.358;  $C_{21}H_{15}NO_3 [M-H_2O]^-$  329.362;  $C_{21}H_{16}NO_4 [M-H]^-$  346.364; найдено 258.095; 329.061; 346.074.

**6h**: порошок темно-желтого цвета с т.пл. 147 °С. Выход: 98 %.

Найдено (%): С 73.03; Н 5.25; N 3.81. Вычислено (%) для  $C_{22}H_{19}NO_4$ : С 73.12; Н 5.30; N 3.88.

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Гц): 8.44 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 7-H), 8.27 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 5-H); 8.00 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 6-H); 7.44–7.63 (5H, м, 9-13-H); 3.05 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\alpha$ - $CH_2$ ); 1.67 (2H, квинтет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\beta$ - $CH_2$ ); 1.30 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\gamma$ - $CH_2$ ); 0.81 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.35; 165.34 (C=O); 133.34 (3-C); 132.66 (4<sup>a</sup>-C); 131.43 (8-C); 129.75; 128.66 (7<sup>a</sup>,9,10,12,13-C); 128.37 (11-C); 127.83 (2<sup>a</sup>-C); 127.75 (6-C); 125.22 (1/2-C); 124.90 (5 C); 122.74 (7-C); 116.41 (4-C); 113.67 (1/2-C); 110.70; 33.32 ( $\alpha$ - $CH_2$ ); 24.53 ( $\beta$ - $CH_2$ ); 22.10 ( $\gamma$ - $CH_2$ ); 13.61 ( $CH_3$ ).

FT-IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3000–2800 (O-H st в COOH); 1711.15; 1656.0 (C=O st); 1489.2; 1461.4; 1294.9; 1202.5.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{20}H_{16}N [M-2CO_2-H]^-$  272.388;  $C_{22}H_{17}NO_3 [M-H_2O]^-$  343.391;  $C_{22}H_{19}NO_4 [M]^-$  361.393; найдено 272.134; 343.107; 361.117.

**Общая методика синтеза натрия 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина (12a), натрия 1,2-дикарбокси-3-(*n*-трет-бутилфенил) -(3.2.2)циклазина (12b), натрия 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-метил-(3.2.2)циклазина (12e), натрия 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина (12f), натрия 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-*n*-пропил-(3.2.2)циклазина (12g), натрия 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-*n*-бутил-(3.2.2)циклазина (12f)**

Раствор 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **6c** (синтез **12a**) (5.54 ммоль) или 1,2-дикарбокси-3-(*n*-трет-бутилфенил)-(3.2.2)циклазина **6d** (синтез **12b**) (5.54 ммоль); 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-метил-(3.2.2)циклазина **6e** (синтез **6e-Na**) (5.54 ммоль) или 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина **6f** (синтез **12f**) (5.54 ммоль) или 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-*n*-пропил-(3.2.2)циклазина **6g** (синтез

**12g**) или 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-*n*-бутил-(3.2.2)циклазина **6h** (синтез **12h**) (5.54 ммоль) в 15 мл пиридина совместно перешивался с 15 мл 10-% раствора NaOH. Перемешивание продолжали 15 минут. Выпавший осадок фильтровали и промывали пиридином.

**12a:** порошок светло-желтого цвета. Выход: количественный.

Найдено (%): C 74.63; H 2.73; N 3.98. Вычислено (%) для C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>NNa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 74.80; H 2.60; N 4.01.

MS (ESI, б/м), m/z: вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> [M-2Na+H]<sup>-</sup> 304.28; C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>Na [M-Na+H]<sup>-</sup> 326.28; C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> [M-CO<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>+H]<sup>-</sup> 260.28; C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N [M-2CO<sub>2</sub>+H]<sup>-</sup> 216.28; найдено 304.08; 326.08; 260.08; 216.00.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J, Гц): 8.25 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 7-Н), 7.92 (3H, м, 5,9,13-Н); 7.80 (1H, т, 3J<sub>HH</sub> = 7.9, 6-Н); 7.63–7.44 (4H, м, 10-12,4-Н).

**12b:** порошок темно-желтого цвета. Выход: количественный.

Найдено (%): C 64.83; H 4.33; N 3.18. Вычислено (%) для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NNa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 65.19; H 4.23; N 3.46.

MS (ESI, б/м), m/z: вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> [M-2Na+H]<sup>-</sup> 360.38; C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M-CO<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>+H]<sup>-</sup> 316.38; C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N [M-2CO<sub>2</sub>+H]<sup>-</sup> 272.38; найдено 360.17; 316.17; 272.08.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J, Гц): 8.24 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 7-Н), 7.88 (3H, м, 5,9,13-Н); 7.79 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 6-Н); 7.58 (3H, м, 10-12); 7.46 (1H, с, 4-Н); 1.29 (9H, с, tBu-Н).

**12e:** порошок желтого цвета. Выход: количественный.

Найдено (%): C 62.83; H 3.03; N 3.88. Вычислено (%) для C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>NNa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 62.82; H 3.05; N 3.86.

MS (ESI, б/м), m/z: вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> [M-2Na+H]<sup>-</sup> 318.30; C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M-CO<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>+H]<sup>-</sup> 274.30; C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N [M-2CO<sub>2</sub>+H]<sup>-</sup> 230.30; найдено 318.08; 374.08; 230.08.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J, Гц): 8.24 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 7-Н), 7.96 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 5-Н); 7.75 (4H, м, 6, 9, 13-Н); 7.55 (3H, м, 10-12-Н); 2.64 (3H, с, CH<sub>3</sub>).

**12f:** порошок желтого цвета. Выход: количественный.

Найдено (%): C 62.83; H 3.03; N 3.88. Вычислено (%) для C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>NNa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 62.82; H 3.05; N 3.86.

MS (ESI, б/м), m/z: вычислено для  $C_{20}H_{14}NO_4 [M-2Na+H]^-$  332.33;  $C_{19}H_{14}NO_2 [M-CO_2Na_2+H]^-$  288.17;  $C_{18}H_{14}N [M-2CO_2+H]^-$  244.08; найдено 332.08; 288.17; 244.08.

$^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.25 (1H, д,  $^3J_{HH} = 8.3$ , 7-Н), 8.01 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 5-Н); 7.80 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 6-Н) 7.69 (2H, м, , 9, 13-Н); 7.51 (3H, м, 10-12-Н); 3.10 (2H, кватер,  $^3J_{HH} = 7.4$ ,  $CH_2$ ); 1.30 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.4$ ;  $CH_3$ ).

**12g**: порошок желтого цвета. Выход: количественный.

Найдено (%): С 64.53; Н 3.73; N 3.58. Вычислено (%) для  $C_{21}H_{15}NNa_2O_4$ : С 64.45; Н 3.86; N 3.58.

MS (ESI, б/м), m/z: вычислено для  $C_{21}H_{16}NO_4 [M-2Na+H]^-$  346.36;  $C_{20}H_{16}NO_2 [M-CO_2Na_2+H]^-$  302.36;  $C_{20}H_{16}N [M-2CO_2+H]^-$  258.38; найдено 346.17; 302.17; 258.08.

$^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.24 (1H, д,  $^3J_{HH} = 8.3$ , 7-Н), 8.01 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 5-Н); 7.79 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 6-Н) 7.68 (2H, м, , 9, 13-Н); 7.51 (3H, м, 10-12-Н); 3.04 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $\alpha-CH_2$ ); 1.70 (2H, кватер,  $^3J_{HH} = 7.9$ ;  $\beta-CH_2$ ); 0.81 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ ;  $CH_3$ ).

**12h**: порошок желтого цвета. Выход 97%.

Найдено (%): С 65.13; Н 4.27; N 3.52. Вычислено (%) для  $C_{22}H_{18}NNa_2O_4$ : С 65.19; Н 4.23; N 3.46.

MS (ESI, б/м), m/z: вычислено для  $C_{22}H_{18}NO_4 [M-2Na+H]^-$  360.38;  $C_{21}H_{18}NO_2 [M-CO_2Na_2+H]^-$  316.38;  $C_{20}H_{18}N [M-2CO_2+H]^-$  272.38; найдено 360.17; 316.17; 272.08.

$^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.6 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 7-Н), 8.17 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 5-Н); 7.87 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.9$ , 6-Н) 7.41 (5H, м, , 9-13-Н); 2.92 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.0$ ,  $\alpha-CH_2$ ); 1.61 (2H, квинтет,  $^3J_{HH} = 7.0$ ;  $\beta-CH_2$ ); 1.26 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.0$ ;  $\gamma-CH_2$ ); 0.78 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.4$ ;  $CH_3$ ).

**Общая методика синтеза 1,2-дициано-3-фенил-4-хлор-(3.2.2)циклазина (7a) и 1,2-дициано-3-(*n*-трет-бутилфенил)-4-хлор-(3.2.2)циклазин (7b)**

В круглодонную колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещали 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **6a** (синтез **7a**) (3.94 ммоль); 1,2-дикарбокси-3-(*n*-трет-бутилфенил)-(3.2.2)циклазина **6b** (синтез **7b**) (3.94 ммоль), 20 мл  $SOCl_2$  и каплю абсолютного ДМФА (катализатор). Полученную смесь кипятили 12 ч. После этого, реакционную массу

охлаждали до комнатной температуры и избыток  $\text{SOCl}_2$  отгоняли при пониженном давлении. Сухой остаток сушили под вакуумом на горячей водяной бане в течение 3 ч, затем растворяли в 100 мл сухого  $\text{CHCl}_3$ . Через полученный раствор в колбе на 250 мл пропускали ток сухого аммиака, полученного в результате медленного добавления чда (25%) аммиака к сухому КОН и пропускании полученного аммиака через колонку с сухим КОН, в течение 1.5 ч. Полученную смесь оставляли на ночь в холодильнике. Хлороформ упаривали досуха на роторном испарителе, сухой остаток растворяли в 40 мл сухого ДМФА. Полученный раствор отделяли от остатка хлорида аммония на пористом фильтре и помещали в колбу объемом 50 мл. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , далее небольшими порциями прибавляли 7.9 ммоль  $\text{POCl}_3$  так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше  $5^\circ\text{C}$ . После окончания прибавления  $\text{POCl}_3$  смесь оставляли на ночь в холодильнике. Реакционную массу выливали на лед, полученный осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали большим количеством дистиллированной воды и сушили в вакуумном сушильном шкафу. Смесь продуктов реакции хроматографировали на силикагеле Merck SilicaGel 60 (элюент – хлороформ), при этом собирали самую подвижную фракцию. Эту фракцию повторно хроматографировали на силикагеле Merck SilicaGel 60 (элюент – толуол), при этом собирали самую подвижную фракцию.

**7a:** порошок темно-желтого цвета т.пл.  $225^\circ\text{C}$ . Выход: 38%.

Найдено (%): С 74.80; Н 4.73; N 10.18. Вычислено (%) для  $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{ClN}_3$ : С 74.65; Н 4.67; N 10.90.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.33 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ , 7-H), 8.24 (1H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ , 5-H); 8.13 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ , 6-H); 8.01 (2H, дд,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ , 9,13-H); 7.66 (2H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ , 10,12-H); 7.57 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ , 11-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 132.31 (3-C); 131.24 (4<sup>a</sup>-C); 130.16 (7<sup>a</sup>-C), 130.07 (11-C), 129.82 (9,13-C); 129.26 (10,12-C); 129.21 (8-C); 127.04 (6-C); 124.72 (2<sup>a</sup>-C); 116.89 (4-C); 116.51 (7-C); 115.28 (5-C); 112.82, 112.49 (CN); 102.05, 94.97 (1,2-C).

FT-IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050; 2235 ( $\text{C}\equiv\text{N}$  st); 1800–1600.

MS (MALDI-TOF, матрица – DHB), m/z: вычислено для  $C_{18}H_9ClN_3$   $[M+H]^+$  302.05,  $C_{18}H_8KClN_3$   $[M+K]^+$  340.00; найдено 302.00; 339.99.

**7b**: порошок темно-желтого цвета т.пл. 122 °С. Выход:67%.

Найдено (%):C 72.95; H 4.29; N 11.81. Вычислено (%) для  $C_{22}H_{16}N_3Cl$ :C 73.84; H 4.51; N 11.74.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.31 (1H, д,  $^3J_{HH} = 8.2$ , 7-H), 8.21 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.6$ , 5-H); 8.11 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.8$ , 6-H); 7.98 (2H, д,  $^3J_{HH} = 8.4$ , 9,13-H); 7.68 (2H, д,  $^3J_{HH} = 8.4$ , 10,12-H); 1.42 (9H, с,  $^tBu-H$ ).

$^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.51 (11-C); 132.35 (3-C); 131.38 (4<sup>a</sup>-C); 130.12 (7<sup>a</sup>-C); 129.53 (9,13-C); 127.00 (6-C); 126.36 (8-C); 126.27 (10,12-C); 124.78 (2<sup>a</sup>-C); 116.49 (4-C); 116.24 (7-C); 114.96 (5-C); 112.92, 112.67 (CN); 102.00, 94.85 (1,2-C); 35.02 ( $^tBu-C$ ); 31.22 ( $^tBu-CH_3$ ).

FT-IR ( $CHCl_3$ ,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3060; 2870; 2235 ( $C\equiv N$  st); 1800–1500; 1400–1000.

MS (MALDI-TOF, матрица- HCCA): m/z: вычислено для  $C_{22}H_{16}N_3Cl$   $[M]^+$  357.10,  $C_{22}H_{15}N_3ClNa$   $[M+Na]^+$  380.09; найдено 357.53;379.48.

### **Общая методика синтеза 1,2-дициано-3-фенил -(3.2.2)циклазина (7c) и 1,2-дициано-3-(*n*-трет-бутилфенил) -(3.2.2)циклазин (7d) (схема 2.4)**

Раствор 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **6a** (8,5 ммоль) (синтез **7c**) или 1,2-дикарбокси-3- (*n*-трет-бутилфенил) -(3.2.2)циклазина **6b** (8,5 ммоль) (синтез **7d**), оксалилхлорид (42,5 ммоль) в 150 мл ДХЭ с добавлением нескольких капель сухого ДМФА в качестве катализатора нагревали до кипения с обратным холодильником и интенсивно перемешивали в атмосфере аргона в течение 10 часов. После удаления растворителя досуха, при пониженном давлении, полученный твердый осадок растворяли в 100 мл сухого  $CHCl_3$ , и через полученный раствор пропускали ток сухого аммиака в течение 1,5 часов. Раствор выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, а затем растворитель упаривали при пониженном давлении досуха. Сухой остаток растворяли в 50 мл ДМФА и пропускали через пористый фильтр для удаления нерастворенных примесей. К полученному раствору по каплям добавляли 8,37 ммоль  $POCl_3$  в течение 2 ч, поддерживая температуру 0–5 °С. Затем смесь выдерживали при

комнатной температуре еще 2 часа. Реакционную смесь выливали на лед, выпавший осадок фильтровали на пористом фильтре, промывали большим количеством дистиллированной воды и сушили в вакуум-эксикаторе. Полученное реакционную массу растворяли в  $\text{CHCl}_3$  и подвергали колоночной хроматографии (силикагель, элюент -  $\text{CHCl}_3$ ), собирая самую подвижную фракцию. После удаления растворителя эту фракцию растворяли в толуоле и подвергали повторной хроматографии (силикагель - Merck SilicaGel 60, элюент - толуол), собирая самую подвижную фракцию. Растворитель удаляли при пониженном давлении досуха.

**7c:** порошок светло-желтого цвета с т.пл. 199 °С. Выход: 55%.

**7d:** порошок темно-желтого цвета с т.пл. 216 °С. Выход: 50%.

### **Общая методика синтеза 1,2-дициано-3-фенил -(3.2.2)циклазина (7c) и 1,2-дициано-3-(*n*-трет-бутилфенил) -(3.2.2)циклазин (7d) (схема 2.5)**

Раствор 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **6a** (8,5 ммоль) (синтез **7c**) или 1,2-дикарбокси-3-(*n*-трет-бутилфенил) -(3.2.2)циклазина **6b** (8,5 ммоль) (синтез **7d**), оксалилхлорид (42,5 ммоль) в 150 мл ДХЭ с добавлением нескольких капель сухого ДМФА в качестве катализатора нагревали до кипения и интенсивно перемешивали в атмосфере аргона в течение 10 часов. После удаления растворителя при пониженном давлении досуха полученный осадок растворяли в 100 мл сухого  $\text{CHCl}_3$ , и через полученный раствор пропускали ток сухого аммиака в течение 1,5 часов. Раствор выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, а затем растворитель упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в 40 мл сухого ТГФ, добавляли 30 ммоль мл триэтиламина и по каплям добавляли смесь трифторуксусного ангидрида (26,4 ммоль) и сухого ТГФ (~5 мл) в полученный раствор, поддерживая температуру 0–5 ° С. Полученный раствор выдерживали 30 мин, а затем добавляли 50 мл воды, охлажденной до 10 °С. Образовавшийся осадок фильтровали на пористом фильтре, промывали большим количеством дистиллированной воды и сушили в вакуум-эксикаторе. Полученное твердое вещество растворяли в  $\text{CHCl}_3$  и подвергали колоночной хроматографии (силикагель- Merck SilicaGel 60, элюент -  $\text{CHCl}_3$ ), собирая самую подвижную фракцию. После удаления растворителя эту фракцию растворяли в толуоле и

подвергали повторной хроматографии (силикагель Merck SilicaGel 60, элюент - толуол), собирая самую подвижную фракцию. Растворитель удаляли при пониженном давлении досуха.

**7c:** порошок светло-желтого цвета с т.пл. 199 °С. Выход: 67%.

Найдено (%): С 81.05; Н 3.29; N 15.81. Вычислено (%) для C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: С 80.88; Н 3.39; N 15.72.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.26 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3, 7-H), 8.14 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4, 5 H); 8.08 (3H, м, 6, 9, 13-H); 7.76 (1H, с, 4-H); 7.62 (2H, м, 10,12-H); 7.53 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 11-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 137.70 (3-C); 133.10 (4a-C); 131.78 (8-C); 130.01 (7<sup>a</sup>-C); 129.84 (11-C); 129.52 (10,12-C); 128.44 (9,13-C); 127.01 (6-C); 125.78 (2<sup>a</sup>-C); 116.45 (5-C); 115.26 (7-C); 114.13 (4-C); 113.44, 113.19 (CN); 101.65, 95.40 (1,2-C).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 2900; 2850; 2235 (C≡N st); 1750; 1450.

MS (MALDI-TOF, без матрицы): m/z: вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 267.08, [M-H +Na]<sup>+</sup> 289.06; найдено 267.27; 289.17.

**7d:** порошок темно-желтого цвета с т.пл. 216 °С. Выход:65%.

Найдено (%): С 82.05; Н5.29; N 13.11. Вычислено (%) для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>: С 81.71; Н 5.30; N 12.99.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.23 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1, 7-H), 8.11 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 5-H); 8.05 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0, 6-H); 8.01 (2H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4, 9,13-H); 7.72 (1H, с, 4-H); 7.64 (2H, с, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3, 10,12-H); 1.41 (9H, с, <sup>t</sup>Bu-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 153.35 (11-C); 137.69 (3-C); 133.22 (4<sup>a</sup>-C); 129.96 (7<sup>a</sup>-C); 128.93 (8-C); 128.15 (9,13-C); 126.98 (6-C); 126.51 (10,12-C); 125.89 (2<sup>a</sup>-C); 116.14 (5-C); 114.98 (7-C); 113.62 (4-C); 113.60, 113.27 (CN); 101.51, 95.21 (1,2-C); 34.94 (<sup>t</sup>Bu-C); 31.22 (<sup>t</sup>Bu-CH<sub>3</sub>).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 3060; 2870; 2235 (C≡N st); 1800–1500; 1400–1000.

MS (MALDI-TOF, матрица-DHB): m/z: вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 323.14, C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub> [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 308.12, C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub> [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> 266.07, C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 346.13, C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>K [M+K]<sup>+</sup> 362.11; найдено 323.08; 308.08; 266.17; 346.07; 362.04.

**Общая методика синтеза 1,2-дициано-3-фенил -4-метил-(3.2.2)циклазина (7e), 1,2-дициано-3-фенил -4-этил-(3.2.2)циклазина (7f), 1,2-дициано-3-фенил -4-н-пропил-(3.2.2)циклазина (7g), 1,2-дициано-3-фенил -4-н-бутил-(3.2.2)циклазина (7h) (схема 2.6)**

Раствор 4,2 ммоль 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-метил-(3.2.2)циклазина **6e** (синтез **7e**) или 4,2 ммоль 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина **6f** (синтез **7f**) или 4,2 ммоль 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-н-пропил-(3.2.2)циклазина **6g** (синтез **7g**) или 4,2 ммоль 1,2-дикарбокси-3-фенил-4-н-бутил-(3.2.2)циклазина **6h** (синтез **7h**), 42,1 ммоль оксалилхлорида в 150 мл сухого ДХЭ. с добавлением нескольких капель сухого ДМФА в качестве катализатора нагревали до кипения с обратным холодильником и интенсивно перемешивали в атмосфере аргона в течение 10 часов. После удаления растворителя при пониженном давлении досуха остаточное твердое вещество растворяли в 150 мл сухого  $\text{CHCl}_3$ , и через полученный раствор пропускали ток сухого аммиака в течение 1,5 часов. Раствор выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, а затем растворитель удаляли при пониженном давлении досуха. Сухой остаток растворяли в 100 мл ДМФА и пропускали через пористый фильтр для удаления нерастворенных примесей. К полученному раствору по каплям добавляли 0,884 ммоль  $\text{POCl}_3$  в течение 2 ч, поддерживая температуру 0–5 °С. Затем охлаждение убирали, и смесь выдерживали при комнатной температуре еще 2 часа. Реакционную смесь выливали на лед, выпавший осадок фильтровали на стеклянном пористом фильтре, промывали большим количеством дистиллированной воды и сушили в вакуумном эксикаторе. Полученное твердое вещество растворяли в  $\text{CHCl}_3$  и подвергали колоночной хроматографии (силикагель- Merck SilicaGel 60, элюент -  $\text{CHCl}_3$ ), собирая самую подвижную фракцию. После удаления растворителя эту фракцию растворяли в толуоле и подвергали повторной хроматографии (силикагель- Merck SilicaGel 60, элюент - толуол), собирая самую подвижную фракцию. Растворитель удаляли при пониженном давлении досуха.

**7e:** порошок желтого цвета с т.пл. 218 °С. Выход: 67 %.

Найдено (%): C 81.05; H 3.59; N 15.06. Вычислено (%) для C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: C 81.12; H 3.94; N 14.94.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.13 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2, 7-H), 8.02 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 5-H); 7.95 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2, 6-H); 7.69 (2H, дд, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3, 9,13-H); 7.54 (2H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 10,12-H); 7.44 (1H, тт, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3, 11-H), 2.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 134.16 (3-C); 133.50 (4<sup>a</sup>-C); 131.30 (8-C); 131.16 (7<sup>a</sup>-C); 129.95; 129.79 (10,12-C); 129.42; 129.16 (9,13-C); 129.07(11-C); 127.11 (6-C); 126.32 (2<sup>a</sup>-C); 125.90 (4-C); 115.43 (7-C); 114.75 (5-C); 113.51; 113.02 (CN); 99.94, 93.23 (1,2-C); 11.19 (CH<sub>3</sub>).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 2926.3; 2846.3; 2234.3 (C≡N ст); 2212.8 (C≡N ст); 1723.9; 1505.5; 1441.0; 1382.5; 1293.4; 1225.7.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 281.102; C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>NaN<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 304.102 найдено 279.907; 303.889.

**7f**: порошок желтого цвета с т.пл. 189 °C. Выход: 65 %.

Найдено (%): C 81.25; H 4.39; N 14.06. Вычислено (%) для C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: C 81.34; H 4.44; N 14.23.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.21 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2, 7-H), 8.18 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 5-H); 8.14 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 6-H); 8.03 (2H, дд, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3, 9,13-H); 7.74 (2H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, 10,12-H); 7.60 (1H, тт, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3, 11-H), 3.24 (2H, квартет, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, CH<sub>2</sub>); 1.49 (3H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 133.50 (3-C); 133.03 (4<sup>a</sup>-C); 132.73 (4-C); 131.32 (8-C); 130.11 (7<sup>a</sup>-C); 129.69 (10,12-C); 129.19 (9,13-C); 129.12 (6-C); 127.21 (11-C); 126.27 (2<sup>a</sup>-C); 115.20 (5-C); 115.40 (7-C); 113.51; 112.92 (CN); 99.99, 93.24 (1,2-C); 19.12 (CH<sub>2</sub>); 16.31 (CH<sub>3</sub>).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, см<sup>-1</sup>): 2975.1; 2925.8; 2241.4 (C≡N ст); 2219.8 (C≡N ст); 1516.9; 1439.9; 1356.61; 1294.9; 1066.8.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 295.111; [M-H+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>NaN<sub>3</sub> 317.012 найдено 294.974; 317.003

**7g**: порошок желтого цвета с т.пл. 139 °C.. Выход: 60 %.

Найдено (%): С 81.45; Н 4.79; N 13.36. Вычислено (%) для  $C_{21}H_{15}N_3$ : С 81.53; Н 4.89; N 13.58.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.22 (1H, д,  $^3J_{HH} = 8.2$ , 7-H), 8.12 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 5-H); 8.03 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 6-H); 7.72 (2H, дд,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $^4J_{HH} = 1.2$ , 9,13-H); 7.61 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 10,12-H); 7.52 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 11-H), 3.17 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $\alpha-CH_2$ ); 1.87 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $\beta-CH_2$ ); 1.04 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 133.77 (3-C); 133.37 (4<sup>a</sup>-C); 131.38 (4-C); 131.31 (8-C); 130.06 (7<sup>a</sup>-C); 129.69 (9,13-C); 129.16 (10,12-C); 126.06 (11-C); 127.29 (2<sup>a</sup>-C); 126.29 (6-C); 115.37 (5-C); 115.32 (7-C); 113.51; 112.89 (CN); 99.92, 93.20 (1,2-C); 27.73 ( $\alpha-CH_2$ ); 24.97 ( $\beta-CH_2$ ); 14.29 ( $CH_3$ ).

FT-IR ( $CHCl_3$ ,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2859.7; 2828.9; 2873.4; 2253.7 ( $C\equiv N$  st); 2222.9 ( $C\equiv N$  st); 1726.6; 1504.6; 1446.0; 1291.9; 1203.2; 1069.9; 1023.7.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{18}H_8N_3$  [ $M+H-2CH_3$ ]<sup>+</sup> 280.134;  $C_{20}H_{13}N_3$  [ $M$ ]<sup>+</sup> 309.134; [ $M+Na$ ]<sup>+</sup> 332.123; [ $M+K$ ]<sup>+</sup> 347.991; найдено. 279.999; 308.990; 331.984; 347.942.

**7h**: порошок желтого цвета с т.пл. 115 °С.. Выход: 65 %.

Найдено (%): С 81.65; Н 5.19; N 12.96. Вычислено (%) для  $C_{22}H_{17}N_3$ : С 81.71; Н 5.30; N 12.99.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 8.20 (1H, д,  $^3J_{HH} = 8.2$ , 7-H), 8.12 (1H, д,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 5-H); 8.03 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 6-H); 7.72 (2H, д,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 9,13-H); 7.61 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 10,12-H); 7.52 (1H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ , 11-H), 3.19 (2H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $\alpha-CH_2$ ); 1.82 (2H, квинтет,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $\beta-CH_2$ ); 1.45 (2H, секстет,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $\gamma-CH_2$ ); 0.94 (3H, т,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 133.71 (4<sup>a</sup>-C); 133.20 (3-C); 131.56 (4-C); 131.35 (7<sup>a</sup>-C); 130.01 (8-C); 129.66 (9,13-C); 129.12 (10,12-C); 129.03 (11-C); 127.24 (2<sup>a</sup>-C); 126.30 (6-C); 115.33 (7-C); 115.31 (5-C); 113.50; 112.94 (CN); 99.79, 93.08 (1,2-C); 33.83 ( $\beta-CH_2$ ); 25.42 ( $\alpha-CH_2$ ); 22.78 ( $\gamma-CH_2$ ); 13.75 ( $CH_3$ ).

FT-IR ( $CHCl_3$ ,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3009.0; 2965.9; 2922.4; 2854.9; 2222.7 ( $C\equiv N$  st); 2222.1 ( $C\equiv N$  st); 1729.6; 1510.6; 1464.5; 1298.9; 1072.9.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{19}H_9N$  [ $M-C_3H_7-H$ ]<sup>+</sup> 280.312;  $C_{20}H_{15}N_3$  [ $M-C_2H_5+3H$ ]<sup>+</sup> 298.341;  $C_{22}H_{17}N_3$  [ $M$ ]<sup>+</sup> 323.144;  $C_{22}H_{17}NaN_3$  [ $M+Na$ ]<sup>+</sup> 346.138;  $C_{22}H_{17}KN_3$  [ $M+K$ ]<sup>+</sup> 362.242; найдено 279.864; 298.135; 322.878; 345.864; 361.818.

### Методика синтеза ангидрида 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина

#### (8)

Раствор 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **6a** (164 мг, 0,54 ммоль) в 10 мл уксусного ангидрида кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 5 часов. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали *n*-гексаном. Сушка в вакуумном эксикаторе дала 135 мг **8** (88%) в виде игольчатых кристаллов желто-коричневого цвета.

Найдено (%): C 75.32; H 3.32; N 4.82. Вычислено (%) для  $C_{18}H_9NO_3$ : C 75.26; H 3.16; N 4.88.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.29–8.34 (3H, м, 5,6,7-H); 8.04–8.12 (2H, м, *o*-H); 7.80 (1H, с, 4-H); 7.58–7.62 (2H, м, *m*-H); 7.46–7.50 (1H, м, *p*-H).

MS (MALDI-TOF, без матрицы):  $m/z$ : вычислено для  $C_{18}H_9NO_3$  [ $M$ ]<sup>+</sup> 287.06, [ $M-CO_2$ ]<sup>+</sup> 243.07, [ $M-CO_2-CO$ ]<sup>+</sup> 215.07; найдено 287.08; 243.11; 215.10.

FT-IR (Вазелиновое масло,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1855 (C=O ст симм.); 1784 (C=O ст асимм.).

### Методика синтеза ангидрида 3-фенил-(3.2.2)циклазин-1(2)-моноамида (9)

Смесь ангидрида 1,2-дикарбокси-3-фенил-(3.2.2)циклазина **6a-anhyd** (72 мг, 0,25 ммоль) и мочевины (100 мг, 0,25 ммоль), растертой в фарфоровой ступке, нагревали до плавления при 130 ° C. и выдерживали в этих условиях 45 мин (до прекращения выделения газа). После охлаждения до комнатной температуры расплав измельчали и промывали дистиллированной водой, выпавший осадок фильтровали на пористом фильтре, промывали большим количеством дистиллированной воды и сушили в вакуумном эксикаторе. Препаративная ТСХ (пластины SilicaGel 60 F<sub>254</sub>, элюент – ТГФ, самая подвижная фракция) дала 20 мг **9** (31%) в виде желто-оранжевого порошка.

MS (MALDI-TOF, без матрицы): m/z: вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup> 260.09, [M – NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 244.08, [M – NH<sub>3</sub> – CO]<sup>+</sup> 215.07; найдено 260.11; 244.17; 215.12.

**Методика синтеза 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-хлор-(3.2.2)циклазина (5a(Cl))**

Раствор 1,2-дикарбометокси-3-фенил- (3.2.2)циклазина **5a** (67 мг, 0,2 ммоль) в 5 мл SOCl<sub>2</sub> кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. После удаления SOCl<sub>2</sub>, сушили при пониженном давлении досуха. Полученный осадок растворяли в CHCl<sub>3</sub> и подвергали флэш-хроматографии (силикагель - SilicaGel 60, элюент - CHCl<sub>3</sub>, самая подвижная фракция). Получили 60 мг **5a(Cl)** (81%) в виде желтого порошка.

Найдено (%): C 65.42; H 3.91; N 4.02. Вычислено (%) для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>: C 65.31; H 3.82; N 3.81.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.30 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8, 7-Н), 7.90 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6, 5 Н); 7.77-7.82 (3H, м, 6,9,13-Н); 7.51-7.54 (2H, м, 10,12-Н); 7.43-7.47 (1H, м, 11-Н); 3.99 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 3.83 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 165.53, 163.87 (C=O); 131.66 (3-C); 131.00 (4<sup>a</sup>-C); 129.80, 128.91 (9,10,12,13-C); 129.64 (8-C); 128.77 (7a-C), 128.51 (11-C); 125.20 (6-C); 124.97 (2<sup>a</sup>-C); 121.31 (1/2-C); 117.14 (4-C); 113.36 (7-C); 112.62 (5-C); 111.02 (1/2-C); 52.62, 51.77 (O-CH<sub>3</sub>).

MS (MALDI-TOF, без матрицы): m/z: вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 367.06; найдено 367.12.

**Методика синтеза 1,2-дикарбометокси-3-фенил-4-ацетил-(3.2.2)циклазина (13)**

Раствор 160 мг **5a** (0.48 ммоль) и 0.1 мл Et<sub>2</sub>O×BF<sub>3</sub> в 10 мл свежеприготовленного уксусного ангидрида перемешивался в инертной среде при комнатной температуре в течение 20 часов. После удаления уксусного ангидрида, продукт промывался дистиллированной водой, высушивался и подвергался колоночной хроматографии (силикагель - SilicaGel 60, элюент - CHCl<sub>3</sub>:петролейный эфир (1:5), вторая по подвижности фракция). Сушка в вакуумном эксикаторе дала 113 мг **13** (88%) в виде порока светло- желтого цвета.

Найдено (%): С 70.32; Н 4.59; N 3.72. Вычислено (%) для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>: С 70.39; Н 4.56; N 3.73.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.45 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 7-H); 8.31 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1, 5-H); 7.93 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 6-H); 7.58-7.51 (2H, м, 9,10;11;12;13-H) 4.01 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>); 3.62 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>); 2.25 (3H, с, C(O)CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 195.27 (C(O)CH<sub>3</sub>); 164.31, 163.22 (COOCH<sub>3</sub>); 137.63 (3-C); 132.86 (8-C); 131.03 (4'-C); 129.85 (9,13-C); 128.92 (11-C); 128.78 (7'-C), 128.22 (10,12-C); 127.73 (6-C); 126.89 (1/2-C); 124.72 (1/2-C); 123.88 (2' -C); 117.58 (7-C); 116.89 (5-C); 114.31 (4-C); 52.27, 51.84 (COOCH<sub>3</sub>); 30.16 (C(O)CH<sub>3</sub>).

MS (ESI, 3% муравьиной кислоты), m/z: вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> 375.11, C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 396.17; найдено 375.17; 396.25.

### **Методика синтеза тетраметил-3,3'-дифенил-4,4'-би-(3.2.2)циклазин-1,1',2,2'-тетракарбоксилата (10)**

К раствору **5a** (0.167 г, 0.5 ммоль) в 4 мл сухого бензола добавляли тонкоизмельченный FeCl<sub>3</sub> (0.243 г, 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение суток при комнатной температуре. По истечению суток реакционную массу обрабатывали 50 мл дистиллированной воды и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили прокаленным MgSO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе. Чистое соединение получали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – смесь: петролейный эфир / хлороформ / метанол (10: 5: 0,5)). Получено 0.156 г (94 %) соединения **10** в виде светло-желтого порошка с т. пл. 306 °С.

Найдено (%): С 72.32; Н 4.31; N 4.42. Вычислено (%) для C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: С 72.28; Н 4.25; N 4.21.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 8.41 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, 7(7')-H); 7.76 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.63, 6(6')-H); 7.50 (1H, д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.63, 5(5')-H); 7.33 (2H, м, 9(9'),13(13')-H); 7.16 (3H, м, 10(10'),11(11'),12(12')-H); 4.03 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 3.85 (3H,с, O-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 166.07, 164.19 (C=O); 134.41 (3(3')-C); 132.96 (8(8')-C); 131.58 (4a(4a')-C); 129.61 (10(10')-C; 12(12')-C); 129.23 (7a(7a')-C); 128.43 (9(9'), 13(13')-C); 128.00 (11(11')-C); 125.71 (6(6')-C); 124.97 (2a(2a')-C); 123.71 (1/2-C);

118.05 (4(4')-C); 116.64 (7(7')-C); 114.22 (5(5')-C); 111.52 (1/2-C); 52.74, 51.85 (O-CH<sub>3</sub>).

FT-IR (CHCl<sub>3</sub>, ν, cm<sup>-1</sup>): 3018 (Ar C-H st); 2870 (C-H st в CH<sub>3</sub>); 1733, 1694 (C=O st); 1485; 1446; 1385; 1336; 1264; 1259; 1207; 1165; 1130; 1095.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M]<sup>+</sup> 664.181; найдено 664.221.

#### **Методика синтеза хлоро-4-этил-суб(3.2.2)циклизианоцианина (14f(Cl))**

К раствору 0.5 ммоль **7f** в 5 мл *o*-ДХБ добавляли при перемешивании в инертной атмосфере (Ar) 0.6 ммоль раствора BCl<sub>3</sub> (0.1 М раствор в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течении 5 часов. Ход реакции контролировался спектрофотометрически. После завершения реакции, растворитель упаривали, а полученный осадок сушили при пониженном давлении. Выпавший осадок отфильтровывали. Целевой продукт выделяли методом гелепроникающей хроматографии (Bio-Beads S-X1, элюент- Py).

**14f(Cl)**: порошок темно-коричневого цвета. Выход: 20 %.

Найдено (%): C 77.65; H 4.41; N 13.66. Вычислено (%) для C<sub>60</sub>H<sub>39</sub>BClN<sub>9</sub>: C, 77.30; H, 4.22; N, 13.52.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для C<sub>60</sub>H<sub>40</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>9</sub> [M+HCl]<sup>+</sup> 966.341, найдено 966.337.

#### **Общая методика синтеза бромо-суб(3.2.2)циклизианоцианинов (14c, 14e, 14f, 15g)**

К раствору 0.5 ммоль **7c** (синтез **14c**) или **7e** (синтез **14e**) или **7f** (синтез **14f**) или **7g** (синтез **14g**) в 5 мл *n*-ксилола добавляли при перемешивании в инертной атмосфере (Ar) 0.6 ммоль раствора BBr<sub>3</sub> в 1 мл *n*-ксилола. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течении 5 часов. Ход реакции контролировался спектрофотометрически. После завершения реакции, реакцию массу охлаждали и разбавляли охлажденным абсолютным CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Выпавший осадок отфильтровывали. Целевой продукт выделяли методом гелепроникающей хроматографии (Bio-Beads S-X1, элюент-Py).

**14c**: порошок темно-коричневого цвета. Выход: 19 %.

Найдено (%): С 72.65; Н 3.10; N 14.36. Вычислено (%) для  $C_{54}H_{27}VBrN_9$ : С, 72.66; Н, 3.05; N, 14.12.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для  $C_{54}H_{23}VBrN_9 [M-4H]^+$  886.170; найдено 886.05.

**14e:** порошок темно-коричневого цвета. Выход: 20 %.

Найдено (%): С 73.65; Н 3.61; N 14.06. Вычислено (%) для  $C_{57}H_{33}VBrN_9$ : С, 73.25; Н, 3.56; N, 13.49

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для  $C_{51}H_{28}VN_9 [M-Br-Ph]^+$  773.690, найдено 773.16.

**14f:** порошок темно-коричневого цвета. Выход: 20 %.

Найдено (%): С 73.69; Н 3.91; N 12.96. Вычислено (%) для  $C_{60}H_{39}VBrN_9$ : С, 73.78; Н, 4.02; N, 12.91.

$^{11}B$  ЯМР (128.38 МГц,  $Pu-d_5$ ,  $\delta$ , м.д.): 22.89.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для  $C_{60}H_{33}VN_9 [M-Br-6H]^+$  890.350, найдено 890.156.

**14g:** порошок темно-коричневого цвета. Выход: 15 %.

Найдено (%): С 74.19; Н 4.41; N 12.26. Вычислено (%) для  $C_{63}H_{45}VBrN_9$ : С, 74.27; Н, 4.45; N, 12.37.

$^{11}B$  ЯМР (128.38 МГц,  $Pu-d_5$ ,  $\delta$ , м.д.): 22.96.

MS (MALDI-TOF, без матрицы), m/z: вычислено для  $C_{57}H_{40}VN_9 [M-Br-Ph]^+$  900.871, найдено 900.156.

### **Методика синтеза 3-тетрафенил-4-тетраэтил-(3.2.2)циклазиноцианина цинка (15f)**

**Метод 1.** В двугорлую колбу помещали 200 мг (0.68 ммоль) 1,2-дициано-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина (**7f**), 37 мг (0.17 ммоль)  $Zn(OAc)_2 \times 2H_2O$ , 4 мл *n*-октанола и небольшой кусочек металлического лития. Смесь нагревали в токе аргона при температуре 130 °С в течение 14 ч. К охлажденному до комнатной температуры раствору добавляли 30 мл гексана. Полученный осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре и промывали  $CH_3OH$  (сначала комнатной температуры, затем – горячим) до обесцвечивания фильтрата.

Полученное вещество смывали с фильтра пиридином, а затем очищали методом гель-проникающей хроматографией (Bio-Beads S-X1/пиридин). После упаривания и высушивания твердого остатка в вакуумном сушильном шкафу получено 8.3 мг (10%) **15f** в виде коричневого порошка.

**Метод 2.** В узкую стеклянную пробирку помещали 200 мг (0.68 ммоль) 1,2-дициано-3-фенил-4-этил-(3.2.2)циклазина (**7f**), 37 мг (0.17 ммоль)  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ , 160 мг *l*-гидрохинон (1,45 ммоль). Полученную смесь облучали в микроволновой печи (800 Вт) в течение 1.5 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворяли в пиридине и очищали методом гель-проникающей хроматографии (Bio-Beads S-X1/пиридин). После упаривания и высушивания твердого остатка в вакуумном сушильном шкафу получено 13.3 мг (36%) **15f** в виде коричневого порошка.

**15f:** Найдено (%): С 77.01; Н 4.11; N 13.26. Вычислено (%) для  $C_{80}H_{52}N_{12}Zn$ : С, 77.07; Н, 4.20; N, 13.48.

MS (MALDI-TOF, без матрицы),  $m/z$ : вычислено для  $C_{80}H_{48}N_{12}Zn [M-4H]^+$  1240.763, найдено 1240.371.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны и оптимизированы методы получения диметилвых 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.
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.
3. Впервые показана и изучена реакционная способность производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот в реакциях электрофильного замещения (хлорирование, ацилирование) и окислительного арильного сочетания с региоселективностью по 4-положению. Получены первые ковалентно связанные димер и тример на основе циклазинов, притом обладающие  $\pi$ -сопряжением между субъединицами.
4. Осуществлена макроциклизация полученных 1,2-дикарбонитрилов с формированием новых  $\pi$ -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, а димерный и тримерный продукты – также и  $p$ -типа.
8. Исследование спектрально-флуоресцентных 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).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boekelheide V., Windgassen R.J. Cyclazines. The synthesis of a new class of aromatic compounds // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1958. Vol. 80, № 8. P. 2020.
2. Shigemitsu Y. et al. Electronic Spectra of Cycl[3.3.2]azine and Related Compounds: Solvent Effect on Vibronic Couplings // *J. Phys. Chem. A. American Chemical Society*, 2012. Vol. 116, № 36. P. 9100–9109.
3. Mitsumori T. et al. Synthesis and Properties of Highly Fluorescent Indolizino[3,4,5-ab]isoindoles // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 2004. Vol. 126, № 51. P. 16793–16803.
4. Shen Y.-M. et al. Synthesis and Emitting Properties of the Blue-Light Fluorophores Indolizino[3,4,5-ab]isoindole Derivatives // *European J. Org. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 2007. Vol. 2007, № 22. P. 3718–3726.
5. Skabeev A. et al. Carbonyl-Functionalized Cyclazines as Colorants and Air-Stable Type Semiconductors // *Organic Letters. American Chemical Society*, 2018. Vol. 20, № 5. P. 1409–1412.
6. Jørgensen A.S. et al. Synthesis and pharmacology of a novel pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (NNC 45-0095), a high affinity non-steroidal agonist for the estrogen receptor // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000. Vol. 10. P. 399–402.
7. Jørgensen A. et al. ChemInform Abstract: Synthesis and Estrogen Receptor Binding Affinities of Novel Pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine Derivatives. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000. Vol. 10. P. 2383–2386.
8. Schröder F. et al. A new family of tricyclic alkaloids from *Myrmecaria* ants // *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52, № 43. P. 13539–13546.
9. Schröder F. et al. Myrmecarin 430A: a new heptacyclic alkaloid from *Myrmecaria* ants // *Chem. Commun. The Royal Society of Chemistry*, 1996. № 18. P. 2139–2140.
10. Schröder F. et al. Myrmecarin 663: A New Decacyclic Alkaloid from Ants // *Angew. Chemie Int. Ed. English. John Wiley & Sons, Ltd*, 1997. Vol. 36, № 1-2. P. 77–80.
11. Wu Z. et al. Vlasoulamine A, a Neuroprotective [3.2.2]Cyclazine Sesquiterpene Lactone Dimer from the Roots of *Vladimiria souliei* // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2018. Vol. 20, № 23. P. 7567–7570.
12. Suzuki M., Hoshino T., Neya S. Skeletal Recombination Reaction of N-Fused Pentaphyrin(1.1.1.1.1) via Bromination // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2014. Vol. 16, № 2. P. 327–329.
13. Windgassen R.J., Saunders W.H., Boekelheide V. Cyclazines. A New Class of Aromatic Heterocycles // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1959. Vol. 81, № 6. P. 1459–1465.
14. Cook M.J., Katritzky A.R., Linda P. Aromaticity of Heterocycles / ed. Katritzky A.R., Boulton A.J.B.T.-A. in *H.C. Academic Press*, 1974. Vol. 17. P. 255–356.
15. Taurins A. The Chemistry of Cyclazines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1977. P. 245–270.
16. Matsumoto K., Uchida T., Yamauchi J. The Chemistry of Cyclazines // *J. Synth. Org. Chem. Japan*. 1977. Vol. 35, № 9. P. 739–749.

17. Flitsch W., Krämer U. Cyclazines and Related N-Bridged Annulenes / ed. Katritzky A.R., Boulton A.J.B.T.-A. in H.C. Academic Press, 1978. Vol. 22. P. 321–365.
18. Flitsch W. 3.08 - Pyrroles with Fused Six-membered Heterocyclic Rings: (i) a-Fused / ed. Katritzky A.R., Rees C.W.B.T.-C.H.C. Oxford: Pergamon, 1984. P. 443–495.
19. Hanson A.W. The crystal structure of 1,4-dibromocycl(3,2,2)azine // *Acta Crystallogr.* 1961. Vol. 14, № 2. P. 124–127.
20. F.Gerson, E.Heilbronner, N. Joop H.Z. Elektronenspektrum und Basizität des Cycl[3.2.2]azines. 1963. Vol. 46, № 3. P. 1940–1951.
21. Boekelheide V., Gerson E., Heilbronner E. D.M. Das Protonenresonanz-Spektrum des Cycl[3.2.2]azins. 1963. Vol. 46, № 1. P. 1951.
22. Dewar M.J.S., Trinajstić N. Theoretical study of cyclazines // *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.* . The Royal Society of Chemistry, 1969. № 0. P. 1754–1755.
23. Hess B.A., Schaad L.J., Holyoke C.W. On the aromaticity of heterocycles containing the amine nitrogen or the ether oxygen // *Tetrahedron.* 1972. Vol. 28, № 14. P. 3657–3667.
24. Sabljic A., Trinajstić N. Theoretical study of azacyclazines // *J. Mol. Struct.* 1978. Vol. 49, № 2. P. 415–420.
25. Mcnaught A.D. The Nomenclature of Heterocycles / ed. Katritzky A.R., Boulton A.J.B.T.-A. in H.C. Academic Press, 1976. Vol. 20. P. 175–319.
26. Union I., Pure O.F., Chemistry A. Commission on Nomenclature of Inorganic Chemistry (II.2) // *Chem. Int. -- Newsmag. IUPAC.* 2014. Vol. 22, № 2. P. 1981–1994.
27. Farquhar D., Leaver D. Synthesis of pyrido[2,1,6-de]quinolizine (cycl[3,3,3]azine) // *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* The Royal Society of Chemistry, 1969. № 1. P. 24–25.
28. Farquhar D., Gough T.T., Leaver D. Heterocyclic compounds with bridgehead nitrogen atoms. Part V. Pyrido[2,1,6-de]quinolizines (cycl[3.3.3]azines) // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* The Royal Society of Chemistry, 1976. № 3. P. 341–355.
29. Jessep M.A., Leaver D. Heterocyclic compounds with bridgehead nitrogen atoms. Part 8. The synthesis and properties of cyclopenta[4,5]azepino[7,1,2-cd]pyrrolizine (cyclopenta[H][2.2.4]cyclazine) // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* The Royal Society of Chemistry, 1980. № 0. P. 1324–1330.
30. Flitsch W., Gesing E.R. Cycl[4.2.2]azinium salts // *Tetrahedron Lett.* 1979. Vol. 20, № 36. P. 3405–3408.
31. Flitsch W., Mütter B. Diethyl Cycl[4.3.2]azine-4,5-dicarboxylate // *Angew. Chemie Int. Ed. English.* John Wiley & Sons, Ltd, 1973. Vol. 12, № 6. P. 501–502.
32. Tominaga Y., Shiroshita Y., Hosomi A. Synthesis of [2.2.3]Cyclazines, Aza[2.2.3]cyclazines and Their Related Compounds // *Heterocycles.* 1988. Vol. 27.
33. Riggs R.L., Smith D.M. Three Heterocyclic Rings Fused (5-6-6) // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III.* 2008. Vol. 12. P. 857–973.
34. Ghosh S.K. et al. Palladium-Catalyzed Oxidative Cyclization for the Synthesis of 2-Alkylimidazo[5,1,2-cd]indolizines // *European J. Org. Chem.* John Wiley & Sons,

- Ltd, 2016. Vol. 2016, № 34. P. 5722–5731.
35. Lévesque É. et al. General C–H Arylation Strategy for the Synthesis of Tunable Visible Light-Emitting Benzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizine Fluorophores // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2017. Vol. 82, № 10. P. 5046–5067.
  36. Singh G.S., Mmatli E.E. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 11. P. 5237–5257.
  37. Galbraith A., Small T., Boekelheide V. Communications- Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Pyrrocoline // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 1959. Vol. 24, № 4. P. 582.
  38. Godfrey J.C. Accurate molecular models // *J. Chem. Educ. American Chemical Society*, 1959. Vol. 36, № 3. P. 140.
  39. Galbraith A. et al. The Formation of Cycl[3.2.2]azine Derivatives via the Reaction of Pyrrocoline with Dimethyl Acetylenedicarboxylate // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1961. Vol. 83, № 2. P. 453–458.
  40. Boekelheide V., Fahrenholtz K. The Formation of Pyrrocolines by the Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Heterocyclic Zwitterions1 // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1961. Vol. 83, № 2. P. 458–462.
  41. Boekelheide V., Small T. A Correlation of Some Electrophilic Substitution Reactions of Cycl[3.2.2]azine1 // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1961. Vol. 83, № 2. P. 462–463.
  42. Jackman L.M., Porter Q.N., Underwood G.R. Studies of aromaticity by nuclear magnetic resonance spectroscopy. IV. The proton chemical shifts in Cycl[3,2,2]azine // *Aust. J. Chem.* 1965. Vol. 18, № 8. P. 1221–1226.
  43. MASEDA C. et al. Synthesis of Indolizine Derivatives and Their Reactions // *YAKUGAKU ZASSHI*. 1974. Vol. 94, № 7. P. 839–843.
  44. Tominaga Y. et al. Synthesis of cycl[3.2.2]azine and benzo[g]cycl[3.2.2]azine derivatives by use of the [2 + 8] cycloaddition reaction of indolizines and dimethyl acetylenedicarboxylate // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1989. Vol. 26, № 2. P. 477–487.
  45. Smith J.O., Mandal B.K. A convenient synthesis of 8-substituted indolizines as precursors to 5-substituted cycl{3.2.2}azine derivatives // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1997. Vol. 34, № 5. P. 1441–1446.
  46. Ohier P., Daïch A., Decroix B. Pyrrolo[1,4]diazepines, via thermolysis of carbonylazides, and [3,2,2]cyclazines, via Diels-Alder reaction of [f]indolizines, annelated to [1]benzothiophene // *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52, № 43. P. 13547–13556.
  47. Kojima H. et al. Reaction of tris(alkylthio)cyclopropenyl cations with 2-pyridylmagnesium bromide as a new route to indolizines // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1991. Vol. 28, № 8. P. 2059–2060.
  48. Yerxa B.R., Moore H.W. Synthesis of indolizine-5,8-diones and [3.2.2]cyclazines // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33, № 51. P. 7811–7814.
  49. Kurian J., M. M.K. Synthesis of new cyclazines and 4,5-diaryl-1H-pyrrol-3(2H)-one units in disoipyrroles from indolizinone-DMAD cycloadducts // *Org. Biomol. Chem. The Royal Society of Chemistry*, 2019. Vol. 17, № 39. P. 8832–8848.

50. Babaev E. V et al. Quantum Chemical Analysis and Experimental Study of the Cycloaddition Reaction between Aminoacetylenes and 6-Nitroindolizines. NMR and ab Initio Evidence for the [4+2] Adduct Formation // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 1999. Vol. 64, № 25. P. 9057–9062.
51. Uchida T., Matsumoto K. Cycloaddition reaction of 3-cyanoindolizines with dimethyl acetylenedicarboxylate —formation of cycl[3.2.2]azines and 1:2 adducts // *Chem. Lett. The Chemical Society of Japan*, 1980. Vol. 9, № 2. P. 149–150.
52. Matsumoto K. et al. Consecutive 1,3-dipolar cycloadditions of cycloimmonium ylides to benzyne: formation of novel 18 $\pi$  benzo[a]isoindolo[1,2,3-cd]indolizines // *Chem. Lett. The Chemical Society of Japan*, 1982. Vol. 11, № 6. P. 869–870.
53. Matsumoto K. et al. Synthesis and reactions of 1,2-fused 3-cyanoindolizines // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1988. Vol. 25, № 6. P. 1793–1801.
54. Matsumoto K. et al. Cycloadditions of indolizine-3-carbonitriles with dimethyl acetylenedicarboxylate: formation of [2.2.3]cyclazines and 1 : 2 adducts // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. The Royal Society of Chemistry*, 1992. № 18. P. 2437–2441.
55. Jessep M.A., Leaver D. Synthesis of cycl[3,2,2]azines, 6-azacycl[3,2,2]azines, and cyclopenta[h]cycl[4,2,2]azines from 3H-pyrrolizine // *J. Chem. Soc. D Chem. Commun. The Royal Society of Chemistry*, 1970. № 13. P. 790–791.
56. Jessep M.A., Leaver D. Heterocyclic compounds with bridgehead nitrogen atoms. Part 7. The synthesis of pyrrolo[2,1,5-cd]indolizines ([2,2,3]cyclazines) and pyrazino[2,1,6-cd]pyrrolizines (6-aza[2,2,3]cyclazines) from 3H-pyrrolizine // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. The Royal Society of Chemistry*, 1980. № 0. P. 1319–1323.
57. Johnson D., Jones G. Reaction between 3H-pyrrolizines and acetylenedicarboxylic esters. Part III. The photochemical reaction // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. The Royal Society of Chemistry*, 1972. № 0. P. 2517–2521.
58. Pohjala E.K. Indolizine derivatives. IX. Preparation of 1-acylpyrrolo[2,1,5-cd]indolizines via cycloaddition of 3-acyloxyindolizines to active ethylenes and acetylenes // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1978. Vol. 15, № 6. P. 955–960.
59. Acheson R.M., Robinson D.A. The formation of cycl[3,2,2]azines from pyridines and methyl propiolate // *Chem. Commun. The Royal Society of Chemistry*, 1967. № 4. P. 175–176.
60. Acheson R.M., Woollard J.M. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part XLVI. Reactions of acetylenic esters with pyridines in the presence of proton donors, and with alkyl 3-(2-pyridyl)-trans-acrylates // *J. Chem. Soc. C Org. The Royal Society of Chemistry*, 1971. № 0. P. 3296–3305.
61. Acheson R.M., Woollard J. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part LX. Reactions of 2-substituted pyridines with acetylenic esters leading to quinolizines and pyrrolo[2,1,5-cd]indolizines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. The Royal Society of Chemistry*, 1975. № 8. P. 740–743.
62. Hu H. et al. Synthesis of Pyrrolo[2,1,5-cd]indolizines through Dehydrogenative Heck Annelation of Indolizines with Diaryl Acetylenes Using Dioxide as an Oxidant // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2015. Vol. 17, № 5. P. 1114–

- 1117.
63. Li P., Zhang X., Fan X. Synthesis of Naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-a]pyridines and Imidazo[5,1,2-cd]indolizines Through Pd-Catalyzed Cycloaromatization of 2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridines with Alkynes // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2015. Vol. 80, № 15. P. 7508–7518.
  64. Qi Z., Yu S., Li X. Rh(III)-Catalyzed Oxidative Annulation of 2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridines with Alkynes: Mono versus Double C–H Activation // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2015. Vol. 80, № 7. P. 3471–3479.
  65. Motornov V.A. et al. Copper-mediated oxidative [3 + 2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium ylides: general access to functionalized indolizines and efficient synthesis of 1-fluoroindolizines // *Org. Biomol. Chem. The Royal Society of Chemistry*, 2019. Vol. 17, № 6. P. 1442–1454.
  66. Yu Y. et al. One-Pot Access to peri-Condensed Heterocycles via Manganese-Catalyzed Cascade C–N and C–C Bond Formation // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2018. Vol. 20, № 14. P. 4209–4212.
  67. Gogoi S. et al. Microwave promoted synthesis of cycl[3.2.2]azines in water via a new three-component reaction // *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52, № 7. P. 813–816.
  68. Gopal M.S. et al. Development of a 2-methoxyphenyl-4,5-dicarbomethoxy-cycl[3.2.2]azine fluorescen sensor for Co<sup>2+</sup> // *J. Lumin.* 2016. Vol. 179. P. 361–365.
  69. Flitsch W., Heinrich J. 1,2-Dialkoxycarbonylhydrazine derivatives of pyrroles and indolizines. A new synthesis of cycl[3.2.2]azines // *Tetrahedron Lett.* 1980. Vol. 21, № 38. P. 3673–3676.
  70. Liang F. et al. Preparation of pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine Derivatives by intramolecular condensation of 3-acyl-5-methylindolizines // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 2001. Vol. 38, № 4. P. 853–857.
  71. Batroff V. et al. An improved synthesis of [2.2.3]cyclazines from 3H-pyrrolizines // *Tetrahedron Lett.* 1982. Vol. 23, № 18. P. 1947–1950.
  72. Flitsch W., Koszinowski J., Witthake P. Zur Vilsmeier-Reaktion acylierter Pyrrole mit enolisierbarer Carbonylgruppe: Eine Synthese von Cycl[3.2.2]azin-Derivaten (Pyrido [2,1,6-cd] pyrrolizinen) // *Chem. Ber. John Wiley & Sons, Ltd*, 1979. Vol. 112, № 7. P. 2465–2471.
  73. Batroff V. et al. An improved Synthesis of Cyclazines from 3H-Pyrrolizines // *Chem. Ber. John Wiley & Sons, Ltd*, 1984. Vol. 117, № 5. P. 1649–1658.
  74. Takada K., Haginiwa J., Murakoshi I. Synthesis of Pyrrolo [2, 1, 5-cd] indolizine, Cycl [3, 2, 2] azine // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1976. Vol. 24, № 9. P. 2265–2266.
  75. I Murakoshi, K Takada J.H. A new synthetic method of cyclic nitrogenous compounds. XV. Syntheses of 1,2,4,4a,5,6,7,7a-octahydropyrrolo [2,1,5-cd]indolizine derivatives // *YAKUGAKU ZASSHI*. 1969. Vol. 89, № 12. P. 1661–1663.
  76. Hu J. et al. Novel synthetic routes to nitrogen-bridged tricyclic derivatives of pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine and pyrrolo[2,1,5-de]quinolizine derived from 2-acyl-N-(acylmethyl)pyridinium halides // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. The Royal*

- Society of Chemistry, 2001. № 15. P. 1820–1825.
77. Aginagalde M. et al. Tandem [8 + 2] Cycloaddition–[2 + 6 + 2] Dehydrogenation Reactions Involving Imidazo[1,2-a]pyridines and Imidazo[1,2-a]pyrimidines // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2010. Vol. 75, № 9. P. 2776–2784.
  78. Chintawar C.C. et al. Gold-Catalyzed Cycloisomerization of Pyridine-Bridged 1,8-Diynes: An Expedient Access to Luminescent Cycl[3.2.2]azines // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2019. Vol. 21, № 17. P. 7109–7113.
  79. Anderson A.G., Nelson J.A., Tazuma J.J. Azulene. III. Electrophilic Substitution 1-3 // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1953. Vol. 75, № 20. P. 4980–4989.
  80. Tominaga Y., Shigemitsu Y., Sasaki K. Synthesis of methylthiomaleimides for the preparation of pyridazines and related compounds // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 2002. Vol. 39, № 3. P. 571–591.
  81. Noguchi M., Tanigawa N., Kajigaeshi S. Preparation of cyclohepta and benzo[ef]cycl[3.2.2]azines // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1985. Vol. 22, № 4. P. 1049–1053.
  82. Tominaga Y. et al. Synthesis of a Luminescent Compound: 8-Dimethylaminopyridazino[4,5-a][2.2.3]cyclazine-1,4(2H,3H)-diones // *Heterocycles*. 1998. Vol. 48.
  83. Matsuda Y. et al. Synthesis of 2,12-Dithia[3](2,6)pyridino[3](1,4)cycl[3.2.2]azinophane and Its Barrier to Methylene Twist // *Heterocycles*. 1996. Vol. 43.
  84. Matsuda Y. et al. A new synthesis of 2,12-dithia[3.3](1,4)cycl[3.2.2.] azinophanes // *Heterocycles*. 1990. Vol. 31. P. 983–986.
  85. Kobayashi G. et al. Studies on Indolizine Derivatives. Part 6. Synthesis of Cycl[3.2.2]azinophane Derivative. // *ChemInform*. 1982. Vol. 13. P. 325.
  86. Fuentes O., Paudler W.W. Synthesis of 2-azacycl[3.2.2]azine // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 1975. Vol. 40, № 9. P. 1210–1213.
  87. Castle L.W., Tominaga Y., Castle R.N. Total <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shift assignment of indolizino[3,4,5-a,b]-isoindole and 2-methylthiobenz[f]imidazo[5,1,2-c,d]indolizine // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1995. Vol. 32, № 3. P. 1033–1038.
  88. Castle L.W., Tominaga Y., Castle R.N. Total assignment of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of pyrrolizino-[3,4,5-a,b]isoquinoline, benzo[1,2]pyrrolizino[3,4,5-a,b]isoquinoline and 2-methylthiopyrrolizino[3,4,5-a,b]isoquinoline // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1994. Vol. 31, № 5. P. 1209–1217.
  89. Starikov A.S. et al. Synthesis of 1,2-Dicyano-3-arylcycl[3.2.2]azines – First 1,2-Dicarbonitriles Based on Cyclazine Heterocycle // *European J. Org. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 2020. Vol. 2020, № 36. P. 5852–5856.
  90. Thelakkat M. et al. Novel functional materials based on triaryl amines—synthesis and application in electroluminescent devices and photorefractive systems // *Phys. Chem. Chem. Phys. The Royal Society of Chemistry*, 1999. Vol. 1, № 8. P. 1693–1698.
  91. Skabeev A. et al. Carbonyl-Functionalized Cyclazines as Colorants and Air-Stable

- n-Type Semiconductors // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2018. Vol. 20, № 5. P. 1409–1412.
92. Braun A., Tcherniac J. Über die Produkte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft. John Wiley & Sons, Ltd*, 1907. Vol. 40, № 2. P. 2709–2714.
  93. Linstead R.P. 212. Phthalocyanines. Part I. A new type of synthetic colouring matters // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1934. № 0. P. 1016–1017.
  94. Dent C.E., Linstead R.P., Lowe A.R. 217. Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1934. № 0. P. 1033–1039.
  95. Robertson J.M. 255. An X-ray study of the phthalocyanines. Part II. Quantitative structure determination of the metal-free compound // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1936. № 0. P. 1195–1209.
  96. Zhurkin F.E., Pushkarev V.E., Tomilova L.G. Synthetic Approaches to Functional Derivatives of Cycl[3.2.2]Azine-1,2-Dicarboxylic Acid - Perspective Building Blocks for  $\square$ -Extended Macrocyclic Compounds // *Curr. Org. Synth.* 2015. Vol. 12, № 4. P. 378–384.
  97. F.E. Zhurkin, V.E. Pushkarev, L.G. Tomilova. (3.2.2)Cyclazinocyanine: A New Phthalocyanine Analogue with Near-IR Absorption. 2012. 629 p.
  98. Tomoda H., Saito S., Shiraishi S. Synthesis of metallophthalocyanines from phthalonitrile with strong organic bases // *Chem. Lett. The Chemical Society of Japan*, 1983. Vol. 12, № 3. P. 313–316.
  99. Tomoda H. et al. Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases // *Chem. Lett. The Chemical Society of Japan*, 1980. Vol. 9, № 10. P. 1277–1280.
  100. Brewis M. et al. The Synthesis of Some Phthalocyanines and Naphthalocyanines Derived from Sterically Hindered Phenols // *Chem. – A Eur. J. John Wiley & Sons, Ltd*, 1998. Vol. 4, № 9. P. 1633–1640.
  101. McKeown N.B., Chambrier I., Cook M.J. Synthesis and characterisation of some 1,4,8,11,15,18,22,25-octa-alkyl- and 1,4,8,11,15,18-hexa-alkyl-22,25-bis(carboxypropyl)phthalocyanines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. The Royal Society of Chemistry*, 1990. № 4. P. 1169–1177.
  102. Михаленко С.А. Фталоцианины и родственные соединения // *Журн. общ. химии*. 1981. Vol. 51. P. 1650–1652.
  103. Snow A.W., Griffith J.R., Marullo N.P. Syntheses and characterization of heteroatom-bridged metal-free phthalocyanine network polymers and model compounds // *Macromolecules. American Chemical Society*, 1984. Vol. 17, № 8. P. 1614–1624.
  104. Snow A.W., Jarvis N.L. Molecular association and monolayer formation of soluble phthalocyanine compounds // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1984. Vol. 106, № 17. P. 4706–4711.
  105. Brach P.J. et al. Improved synthesis of metal-free phthalocyanines // *J. Heterocycl. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 1970. Vol. 7, № 6. P. 1403–1405.
  106. Leznoff C.C., Drew D.M. The use of bisphthalonitriles in the synthesis of side-

- strapped 1,11,15,25-tetrasubstituted phthalocyanines // *Can. J. Chem. NRC Research Press*, 1996. Vol. 74, № 3. P. 307–318.
107. Sommerauer M., Rager C., Hanack M. Separation of 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrasubstituted Phthalocyanines with Newly Developed HPLC Phases // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1996. Vol. 118, № 42. P. 10085–10093.
108. Dent C.E., Linstead R.P. 215. Phthalocyanines. Part IV. Copper phthalocyanines // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1934. № 0. P. 1027–1031.
109. Barrett P.A., Frye D.A., Linstead R.P. 213. Phthalocyanines and associated compounds. Part XIV. Further investigations of metallic derivatives // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1938. № 0. P. 1157–1163.
110. Михаленко С.А. Л.Е.А. Синтез и электронные спектры поглощения тетра-4-третбутилфталоцианинов // *Журн. общ. химии*. 1969. Vol. 39. P. 2129.
111. Shaabani A. Synthesis of Metallophthalocyanines under Solvent-free Conditions using Microwave Irradiation // *J. Chem. Res. Synopses. The Royal Society of Chemistry*, 1998. № 10. P. 672–673.
112. Kempa A., Dobrowolski J. Palladium phthalocyanine and its polymorphic forms // *Can. J. Chem. NRC Research Press*, 1988. Vol. 66, № 10. P. 2553–2555.
113. Achar B.N., Bhandari J.M. Preparation and structural studies of metal(II)-1,3,8,10,15,17,22,24- octanitrophthalocyanines // *Transit. Met. Chem.* 1993. Vol. 18, № 4. P. 423–426.
114. Михаленко С.А., Коробкова Е.В., Лукьянец С.А. Фталоцианины и родственные соединения. IV. Полихлор-фталоцианины // *Журн. общ. химии*. 1970. Vol. 40. P. 400–403.
115. Негримовский В.М., Дергачева В.М., Калия О.Л. Л.Е.А. Фталоцианины и родственные соединения. XXXII. Синтез и некоторые свойства тетра- и октанитрозамещенных фталоцианинов // *Журн. общ. химии*. 1991. Vol. 61. P. 460–470.
116. Weber J.H., Busch D.H. Complexes Derived from Strong Field Ligands. XIX. Magnetic Properties of Transition Metal Derivatives of 4,4',4'',4'''-Tetrasulfophthalocyanine // *Inorg. Chem. American Chemical Society*, 1965. Vol. 4, № 4. P. 469–471.
117. Metz J., Schneider O., Hanack M. Synthesis and properties of substituted (phthalocyaninato)-iron and -cobalt compounds and their pyridine adducts // *Inorg. Chem. American Chemical Society*, 1984. Vol. 23, № 8. P. 1065–1071.
118. Hanack M., Vermehren P. Lösliche bisaxial substituierte (Phthalocyaninato)ruthenium-Komplexe // *Chem. Ber. John Wiley & Sons, Ltd*, 1991. Vol. 124, № 8. P. 1733–1738.
119. Томилова Л. Г., Черных Е.В., Иоффе Н.Т., Лукьянец, Е. А. Синтез и спектрально-электрохимическое исследование дифталоцианинов редкоземельных элементов // *Журн. общ. химии*. 1983. Vol. 53. P. 2594–2601.
120. Barrett P.A., Dent C.E., Linstead R.P. 382. Phthalocyanines. Part VII. Phthalocyanine as a co-ordinating group. A general investigation of the metallic derivatives // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1936. № 0. P. 1719–1736.

121. Thompson J.A. et al. Synthesis of high-purity phthalocyanines (pc): high intrinsic conductivities in the molecular conductors H<sub>2</sub>(pc)I and Ni(pc)I // *Inorg. Chem. American Chemical Society*, 1993. Vol. 32, № 16. P. 3546–3553.
122. Gürol İ., Ahsena V., Bekaroğlu Ö. Synthesis of tetraalkylthio-substituted phthalocyanines and their complexation with Ag and Pd // *J. Chem. Soc. Dalton Trans. The Royal Society of Chemistry*, 1994. № 4. P. 497–500.
123. Poon K.-W. et al. Synthesis and Electrochemistry of Ferrocenylphthalocyanines // *Organometallics. American Chemical Society*, 1999. Vol. 18, № 17. P. 3528–3533.
124. Shaabani A. et al. Microwave assisted synthesis of metal-free phthalocyanine and metallophthalocyanines // *Dye. Pigment*. 2007. Vol. 74, № 2. P. 279–282.
125. Kobayashi N., Higashi R., Tomura T. Phthalocyanines Containing Silicons in Their Peripheral Substituent Groups // *Bull. Chem. Soc. Jpn. The Chemical Society of Japan*, 1997. Vol. 70, № 11. P. 2693–2698.
126. Silver J. et al. The electrochromic behaviour of zirconium diphtalocyanine and molybdenum phthalocyanine oxide // *Polyhedron*. 1989. Vol. 8, № 13. P. 1631–1635.
127. de Diesbach H., von der Weid E. Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine // *Helv. Chim. Acta. John Wiley & Sons, Ltd*, 1927. Vol. 10, № 1. P. 886–888.
128. Соловьева Л.И., Лукьянец Е. А. Фталоцианинтетра-4 и окта-4,5-карбоновые кислоты и их функциональные производные // *Журн. общ. химии*. 1980. Vol. 50. P. 1122–1133.
129. Соловьева Л.И., Михаленко И.И., Черняк С.А., Лукьянец Е. А. Фталоцианины и родственные соединения. XX. Алкилами-ды изомерных фталоцианинтетра- и октасульфокислот // *Журн. общ. химии*. 1982. Vol. 52. P. 90–100.
130. Claessens C.G. et al. Subphthalocyanines, Subporphyrazines, and Subporphyrins: Singular Nonplanar Aromatic Systems // *Chem. Rev. American Chemical Society*, 2014. Vol. 114, № 4. P. 2192–2277.
131. Claessens C.G., González-Rodríguez D., Torres T. Subphthalocyanines: Singular Nonplanar Aromatic Compounds Synthesis, Reactivity, and Physical Properties // *Chem. Rev. American Chemical Society*, 2002. Vol. 102, № 3. P. 835–854.
132. Meller A., Ossko A. Phthalocyaninartige Bor-Komplexe // *Monatshefte für Chemie / Chem. Mon.* 1972. Vol. 103, № 1. P. 150–155.
133. Claessens C.G. et al. Highly Efficient Synthesis of Chloro- and Phenoxy-Substituted Subphthalocyanines // *European J. Org. Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 2003. Vol. 2003, № 14. P. 2547–2551.
134. Claessens C.G. et al. On the mechanism of boron-subphthalocyanine chloride formation // *Symposium, Recent advances in the chemistry of porphyrins, phthalocyanines and related macromolecules. Winnipeg, Canada: Society of Porphyrins & Phthalocyanines*; Vol. 11, № 3/4. P. 181–188.
135. Nohr R.S., McCallum C.M., Schuchmann H.-P. The elimination of molecular chlorine catalyzed by BCl<sub>3</sub>: an aspect of chloroboron subphthalocyanine formation // *J. Porphyr. Phthalocyanines. World Scientific Publishing Co.*, 2010. Vol. 14, № 03. P. 271–277.

136. Claessens C.G., Torres T. A New Substitution Pattern in Subphthalocyanines: Regioselective Synthesis and Separation of “ortho” Derivatives // *European J. Org. Chem.* John Wiley & Sons, Ltd, 2000. Vol. 2000, № 8. P. 1603–1607.
137. Cuellar E.A., Marks T.J. Synthesis and characterization of metallo and metal-free octaalkylphthalocyanines and uranyl decaalkylsuperphthalocyaninates // *Inorg. Chem.* American Chemical Society, 1981. Vol. 20, № 11. P. 3766–3770.
138. Day V.W., Marks T.J., Wachter W.A. Large metal ion-centered template reactions. Uranyl complex of cyclopentakis(2-iminoisoindoline) // *J. Am. Chem. Soc.* American Chemical Society, 1975. Vol. 97, № 16. P. 4519–4527.
139. Marks T.J., Stojakovic D.R. Large metal ion-centered template reactions. Chemical and spectral studies of the “superphthalocyanine” dioxocyclopentakis(1-iminoisoindolinato)uranium(VI) and its derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* American Chemical Society, 1978. Vol. 100, № 6. P. 1695–1705.
140. Fan Q. et al. Template-controlled on-surface synthesis of a lanthanide supernaphthalocyanine and its open-chain polycyanine counterpart // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, № 1. P. 5049.
141. McNaught A. D., Wilkinson A. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Blackwell. Oxford, 1997.
142. Mayukh M. et al. Solution Processed Titanyl Phthalocyanines as Donors in Solar Cells: Photoresponse to 1000 nm // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* American Chemical Society, 2015. Vol. 7, № 43. P. 23912–23919.
143. Quartarolo A.D. et al. Hydrophilic annulated dinuclear zinc(II) phthalocyanine as Type II photosensitizers for PDT: a combined experimental and (TD)-DFT investigation // *J. Porphyr. Phthalocyanines.* World Scientific Publishing Co., 2013. Vol. 17, № 10. P. 980–988.
144. Ikeue T. et al. Annulated dinuclear palladium(II) phthalocyanine complex as an effective photo-oxidation catalyst for near-infrared region light // *Inorg. Chem. Commun.* 2010. Vol. 13, № 10. P. 1170–1172.
145. Yao Y. et al. Binuclear metallophthalocyanine supported on treated silk fibres as a novel air-purifying material // *Dye. Pigment.* 2007. Vol. 73, № 2. P. 217–223.
146. Yang J., Van De Mark M.R. Synthesis of binuclear phthalocyanines sharing a benzene or naphthalene ring // *Tetrahedron Lett.* 1993. Vol. 34, № 33. P. 5223–5226.
147. Lukyanets E., Nemykin V. The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs // *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 2010. Vol. 14. P. 1–40.
148. Kobayashi N. et al. Synthesis, Spectroscopy, and Electrochemistry of Tetra-tert-butylated Tetraazaporphyrins, Phthalocyanines, Naphthalocyanines, and Anthracocyanines, together with Molecular Orbital Calculations // *Chem. – A Eur. J.* John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Vol. 10, № 24. P. 6294–6312.
149. Dubinina T. V et al. Zinc complexes of 3-(ethylthio)phenyl-substituted phthalocyanines and naphthalocyanine: Synthesis and investigation of physicochemical properties // *Dye. Pigment.* 2017. Vol. 144. P. 41–47.
150. Dubinina T. V et al. Synthesis of new lanthanide naphthalocyanine complexes

- based on 6,7-bis(phenoxy)-2,3-naphthalodinitrile and their spectral and electrochemical investigation // *Russ. Chem. Bull.* 2008. Vol. 57, № 9. P. 1912–1919.
151. Dubinina T. V et al. Novel near-IR absorbing phenyl-substituted phthalocyanine complexes of lanthanide(III): synthesis and spectral and electrochemical properties // *Dalt. Trans. The Royal Society of Chemistry*, 2014. Vol. 43, № 7. P. 2799–2809.
  152. Томилова, Л. Г., Пушкарев В.Е., Дубинина Т.В., Толбин А.Ю. Достижения в синтезе и исследовании свойств фталоцианинов и их аналогов. Издательств. М., 2019. 240 p.
  153. Lu Y., Lemal D.M., Jasinski J.P. Bond alternation in azulenes // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. Vol. 122, № 11. P. 2440–2445.
  154. Muranaka A., Yonehara M., Uchiyama M. Azulenocyanine: A new family of phthalocyanines with intense near-IR absorption // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132, № 23. P. 7844–7845.
  155. Zheng W. et al. Phthalorubines: Fused-Ring Compounds Synthesized from Phthalonitrile // *Angew. Chemie Int. Ed. John Wiley & Sons, Ltd*, 2018. Vol. 57, № 47. P. 15384–15389.
  156. Butler J.C., Ferstandig L.L., Clark R.D. Distribution of Isomers in the Acetylation of t-Butylbenzene // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 1954. Vol. 76, № 7. P. 1906–1908.
  157. Garbisch E.W. Cycloalk-2-enones and  $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -Cycloalkadienones. A. Synthesis. B. On the Direction of Bromination of 2-Substituted Cycloalkanones and Their Ketals // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 1965. Vol. 30, № 7. P. 2109–2120.
  158. Harmange J.-C. et al. Naphthamides as Novel and Potent Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Design, Synthesis, and Evaluation // *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 2008. Vol. 51, № 6. P. 1649–1667.
  159. Lorz P.M. et al. Phthalic Acid and Derivatives // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2007. P. 131–180.
  160. Linstead R.P., Noble E.G., Wright J.M. 187. Phthalocyanines. Part IX. Derivatives of thiophen, thionaphthen, pyridine, and pyrazine, and a note on the nomenclature // *J. Chem. Soc. The Royal Society of Chemistry*, 1937. № 0. P. 911–921.
  161. Taraymovich E.S. et al. Synthesis and spectral study of tetra(2,3-thianaphtheno)-porphyrazine, its tetra-tert-butyl derivative and their Mg(II), Al(III), Ga(III) and In(III) complexes // *J. Porphyr. Phthalocyanines. World Scientific Publishing Co.*, 2011. Vol. 15, № 01. P. 54–65.
  162. Salmon R. Oxalyl Chloride–Dimethylformamide // *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 2001.
  163. Rowley M. et al. Effect of Plasma Protein Binding on in Vivo Activity and Brain Penetration of Glycine/NMDA Receptor Antagonists // *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 1997. Vol. 40, № 25. P. 4053–4068.
  164. Profft E., Schneider F. Über Picoline, II. Synthese und Umsetzungen von Picolyl-

- (2)-magnesiumbromid // *J. für Prakt. Chemie*. John Wiley & Sons, Ltd, 1955. Vol. 2, № 5-6. P. 316–323.
165. Friedel-Crafts Alkylation // *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. 2010. P. 1131–1136.
166. Grzybowski M. et al. Comparison of Oxidative Aromatic Coupling and the Scholl Reaction // *Angew. Chemie Int. Ed.* John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Vol. 52, № 38. P. 9900–9930.
167. Manion J.A., McMillen D.F., Malhotra R. Decarboxylation and Coupling Reactions of Aromatic Acids under Coal-Liquefaction Conditions // *Energy & Fuels*. American Chemical Society, 1996. Vol. 10, № 3. P. 776–788.
168. Pu F. et al. Palladium (II)-Catalyzed Decarboxylative Cross-Dehydrogenative Coupling: Direct Synthesis of meta-Substituted Biaryls from Aromatic Acids // *Adv. Synth. Catal.* John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Vol. 360, № 14. P. 2644–2649.
169. Cartwright K.C. et al. Photoredox/Cobalt Dual-Catalyzed Decarboxylative Elimination of Carboxylic Acids: Development and Mechanistic Insight // *Chem. – A Eur. J.* John Wiley & Sons, Ltd, 2020. Vol. 26, № 54. P. 12454–12471.
170. M. Tonei D. et al. Decarboxylation of an  $\alpha$ -amino acid coordinated to cobalt(III): kinetic stabilisation and molecular structure of a Co–C–N three-membered ring incorporated into a cobalt(III) macrocyclic ligand complex†‡ // *Chem. Commun.* The Royal Society of Chemistry, 1998. № 23. P. 2593–2594.
171. De Cian A. et al. Synthesis, structure, and spectroscopic and magnetic properties of lutetium(III) phthalocyanine derivatives: LuPc<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and [LuPc(OAc)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O.2CH<sub>3</sub>OH // *Inorg. Chem.* American Chemical Society, 1985. Vol. 24, № 20. P. 3162–3167.
172. Tomilova L.G. et al. Synthesis of metal phthalocyanines with cyclopropyl substituents // *Mendeleev Commun.* 2002. Vol. 12, № 4. P. 149–150.
173. Leznoff C.C., D’Ascanio A.M., Yildiz S.Z. Phthalocyanine formation using metals in primary alcohols at room temperature // *J. Porphyr. Phthalocyanines*. John Wiley & Sons, Ltd, 2000. Vol. 4, № 1. P. 103–111.
174. Kosov A.D. et al. Novel phenyl-substituted pyrazinoporphyrazine complexes of rare-earth elements: optimized synthetic protocols and physicochemical properties // *New J. Chem.* The Royal Society of Chemistry, 2019. Vol. 43, № 7. P. 3153–3161.
175. Singh G., Mmatli E. ChemInform Abstract: Recent Progress in Synthesis and Bioactivity Studies of Indolizines // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 5237–5257.
176. Skvortsov I.A. et al. Monomeric and Dimeric Boron (III) Subphthalocyanines Functionalized with 4-Hydroxy-Benzoic Acid as Potential Photosensitizers and Photocatalysts in Sulfoxidation // *Chempluschem*. John Wiley & Sons, Ltd, 2024. Vol. 89, № 10. P. e202400319.
177. Dang J.D. et al. The mixed alloyed chemical composition of chloro-(chloro)<sub>n</sub>-boron subnaphthalocyanines dictates their physical properties and performance in organic photovoltaic devices // *J. Mater. Chem. A*. The Royal Society of Chemistry, 2016. Vol. 4, № 24. P. 9566–9577.

178. Lohse O. Improved Large-Scale Preparation of 4-Iodopicolinic Acid // *Synth. Commun.* Taylor & Francis, 1996. Vol. 26, № 10. P. 2017–2025.
179. Soidinsalo O., Wähälä K. Aromatic Chlorination with Thionyl Chloride. Applications in the Synthesis of Chlorinated Isoflavones // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* Taylor & Francis, 2007. Vol. 182, № 12. P. 2761–2767.
180. Sjoberg P. et al. Average local ionization energies on the molecular surfaces of aromatic systems as guides to chemical reactivity // *100 Years CSC Pages CJC.* NRC Research Press, 2011. Vol. 01, № 01. P. 1440–1443.
181. Honda T., Kojima T., Fukuzumi S. Control of electron-transfer reduction by protonation of zinc octabutoxyphthalocyanine assisted by intramolecular hydrogen bonding // *Chem. Commun. The Royal Society of Chemistry*, 2011. Vol. 47, № 28. P. 7986–7988.
182. Clougherty L., Sousa J., Wyman G. Notes - C=N Stretching Frequency in Infrared Spectra of Aromatic Azomethines // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 1957. Vol. 22, № 4. P. 462.
183. Bernhard Y., Lioret V., Decréau R.A. Subphthalocyanine basicity: reversible protonation at the azomethine bridge // *New J. Chem. The Royal Society of Chemistry*, 2018. Vol. 42, № 3. P. 1622–1625.
184. ter Laak A. et al. Lipophilicity and Hydrogen-Bonding Capacity of H1-Antihistaminic Agents in Relation to their Central Sedative Side-Effects // *Eur. J. Pharm. Sci.* 1994. Vol. 2. P. 373–384.
185. Young R.C. et al. Development of a new physicochemical model for brain penetration and its application to the design of centrally acting H2 receptor histamine antagonists // *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 1988. Vol. 31, № 3. P. 656–671.
186. N’Goka V. et al. GABA-uptake inhibitors: construction of a general pharmacophore model and successful prediction of a new representative // *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 1991. Vol. 34, № 8. P. 2547–2557.
187. Raevsky O.A. et al. Acute toxicity evaluation upon intravenous injection into mice: interspecies correlations, lipophilicity parameters, and physicochemical descriptors // *Pharm. Chem. J.* 2012. Vol. 46, № 2. P. 69–74.
188. Hansch C., Björkroth J.P., Leo A. Hydrophobicity and Central Nervous System Agents: On the Principle of Minimal Hydrophobicity in Drug Design // *J. Pharm. Sci.* 1987. Vol. 76, № 9. P. 663–687.
189. Neese F. The ORCA program system // *WIREs Comput. Mol. Sci.* John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 2, № 1. P. 73–78.
190. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy // *Phys. Chem. Chem. Phys.* The Royal Society of Chemistry, 2005. Vol. 7, № 18. P. 3297–3305.
191. Weigend F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn // *Phys. Chem. Chem. Phys.* The Royal Society of Chemistry, 2006. Vol. 8, № 9. P. 1057–1065.
192. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory // *J. Comput. Chem.* John Wiley & Sons, Ltd,

2011. Vol. 32, № 7. P. 1456–1465.
193. Grimme S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // *J. Chem. Phys.* American Institute of Physics, 2010. Vol. 132, № 15. P. 154104.
  194. Lu T., Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer // *J. Comput. Chem.* John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 33, № 5. P. 580–592.
  195. Lu T., Chen F. Quantitative analysis of molecular surface based on improved Marching Tetrahedra algorithm // *J. Mol. Graph. Model.* 2012. Vol. 38. P. 314–323.
  196. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD: Visual molecular dynamics // *J. Mol. Graph.* 1996. Vol. 14, № 1. P. 33–38.
  197. O'Brien J. et al. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity: Resazurin as a cytotoxicity assay // *Eur. J. Biochem.* 2000. Vol. 267. P. 5421–5426.

# ПРИЛОЖЕНИЕ

## $^1\text{H}$ ЯМР спектры

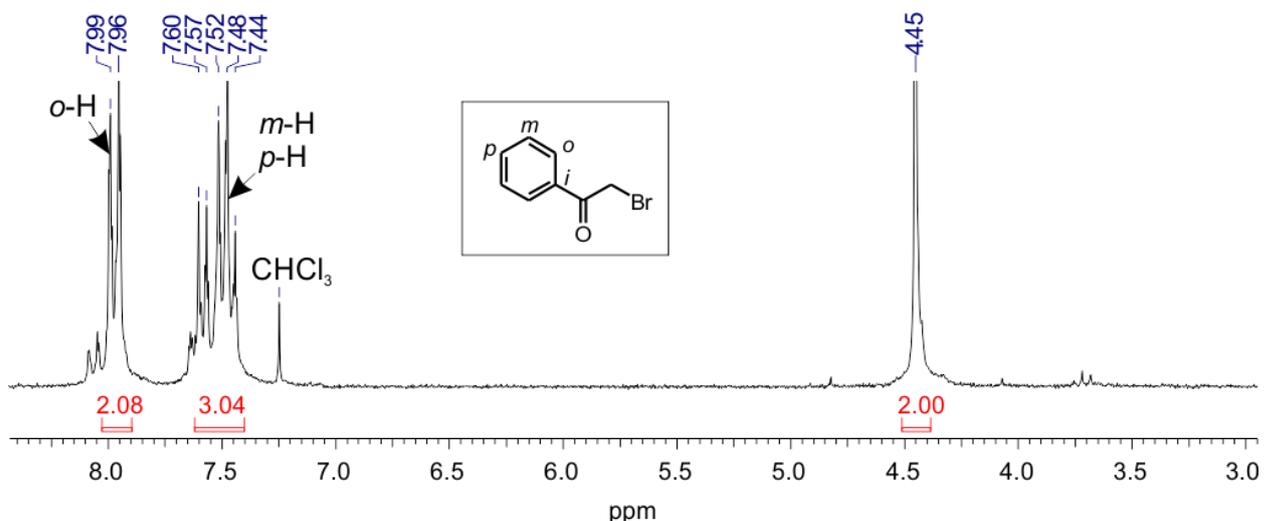


Рис. П1.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **2a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

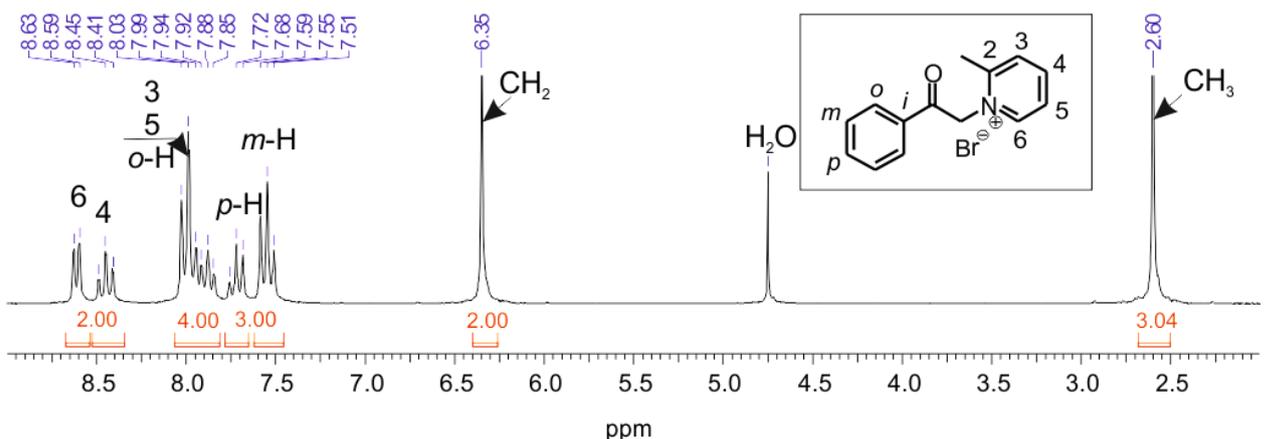


Рис. П2.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **3a** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 293 К).

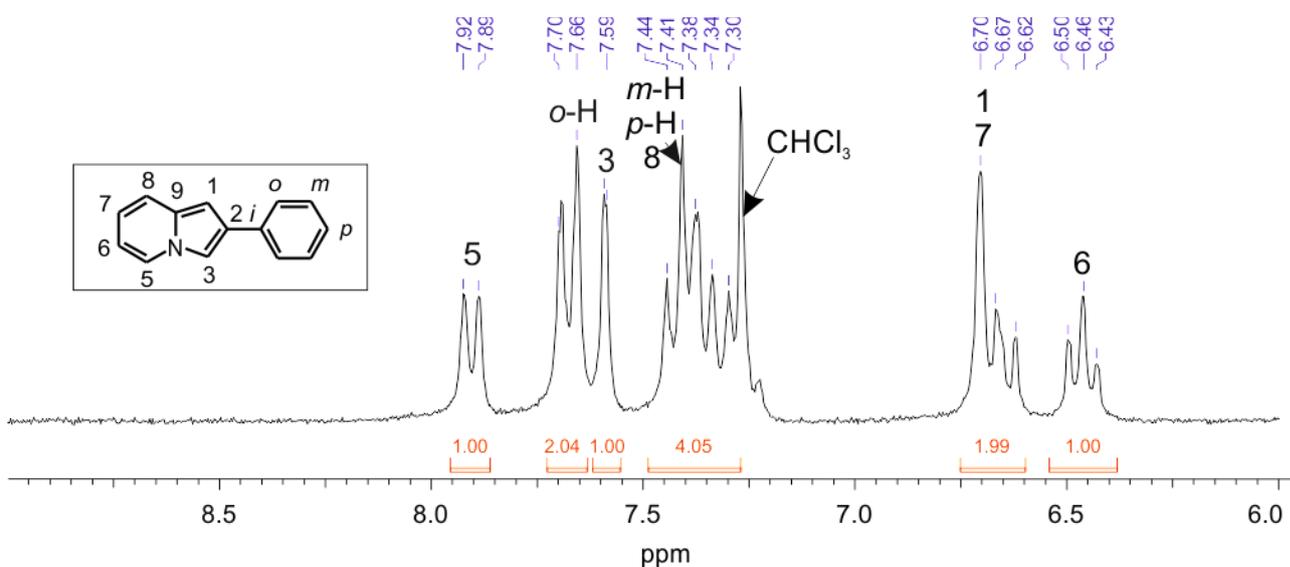


Рис. П3.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

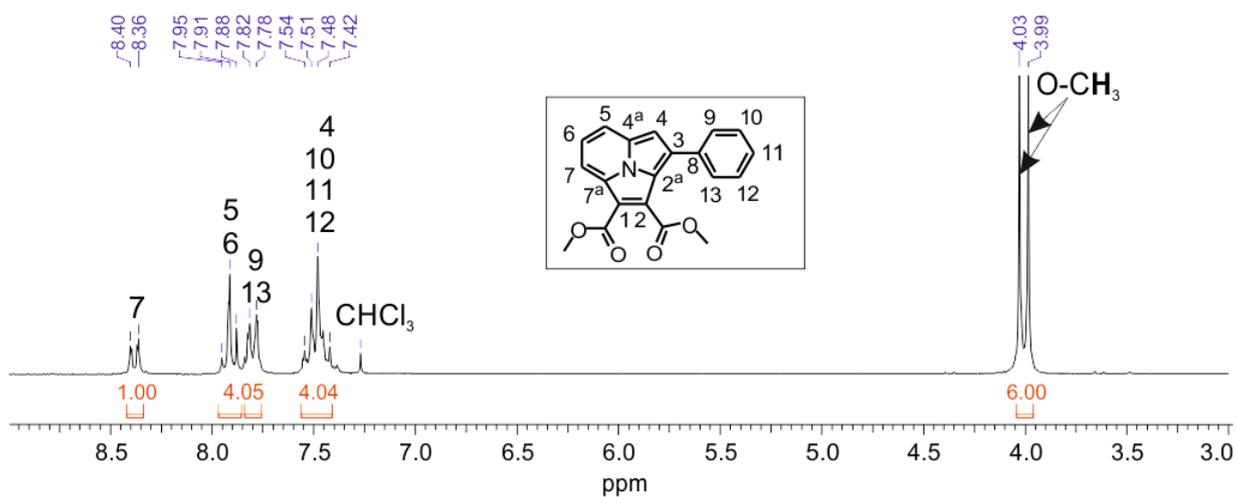


Рис. П4.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

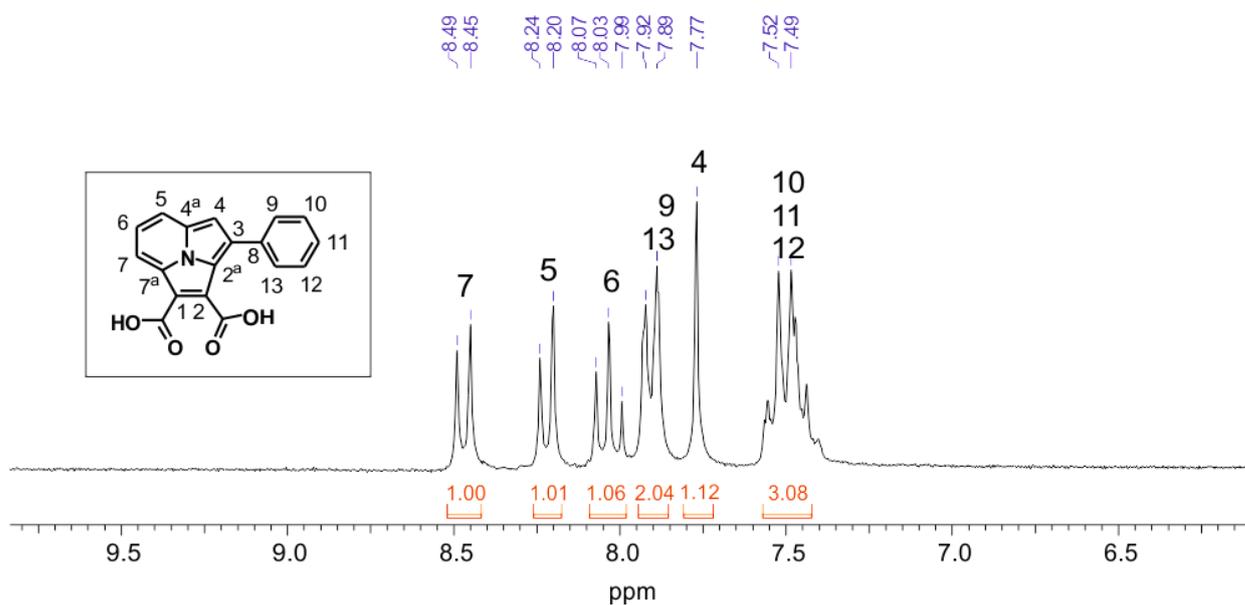


Рис. П5.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **6a** ( $\text{DMSO}-d_6$ , 293 К).

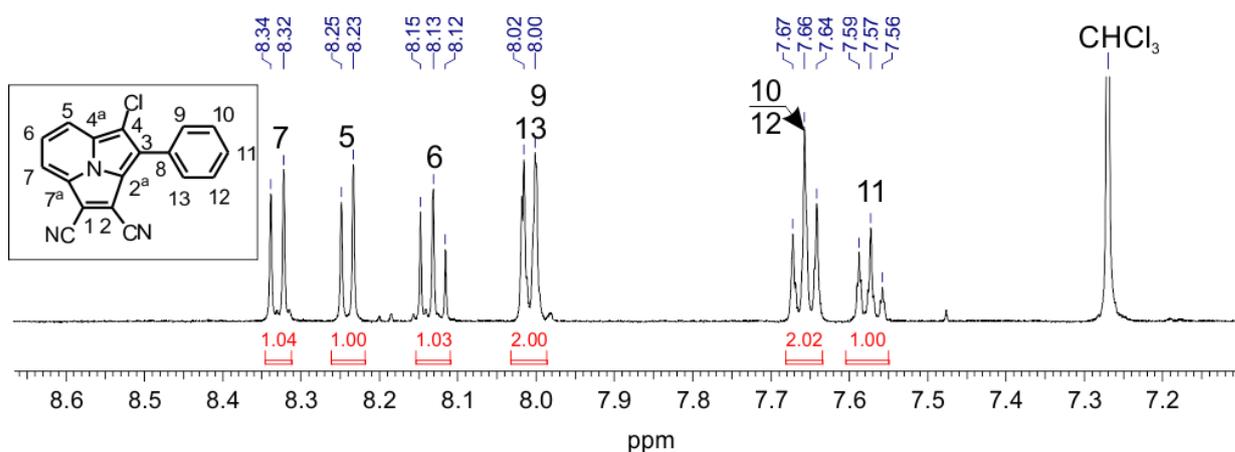


Рис. П6.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

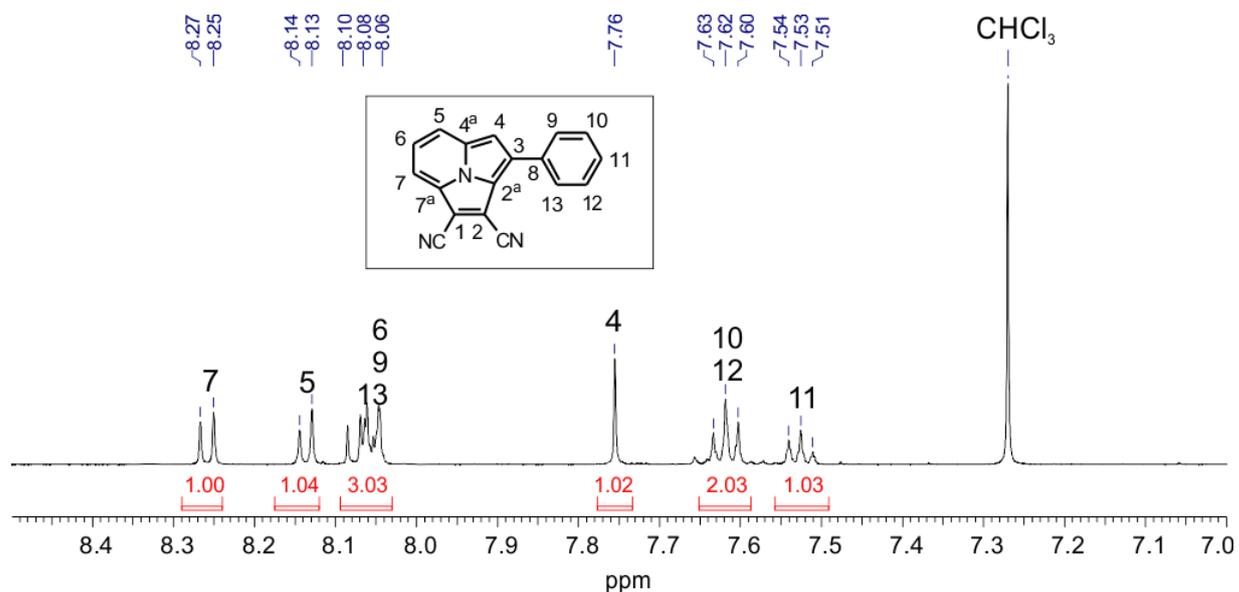


Рис. П7. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7c** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

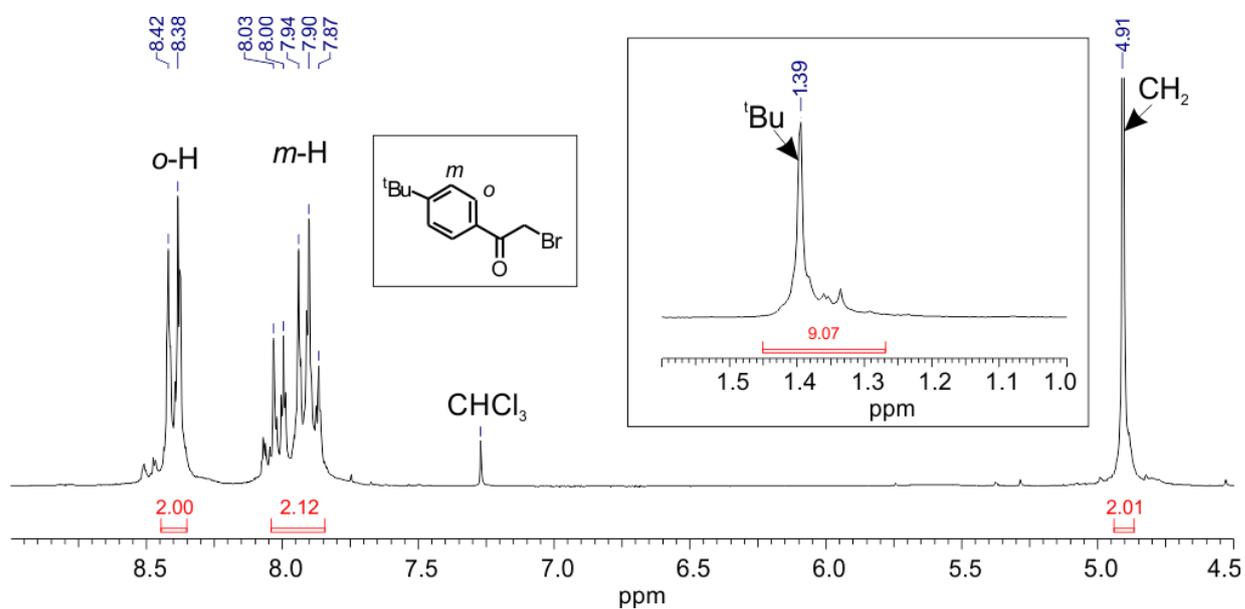


Рис. П8. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **2b** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

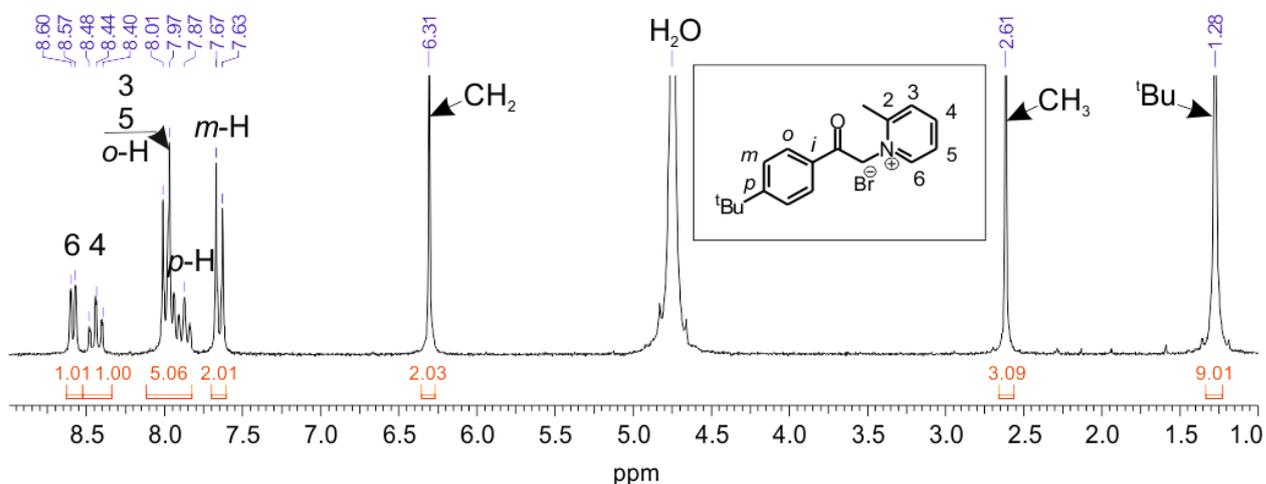


Рис. П9. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **3b** (D<sub>2</sub>O, 293 К).

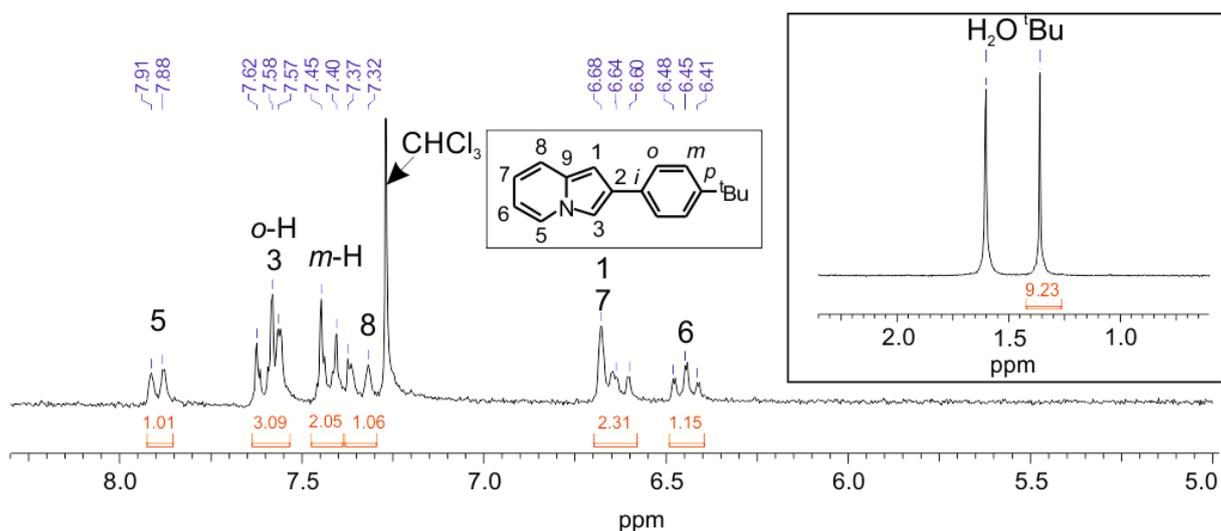


Рис. П10.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **4b** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

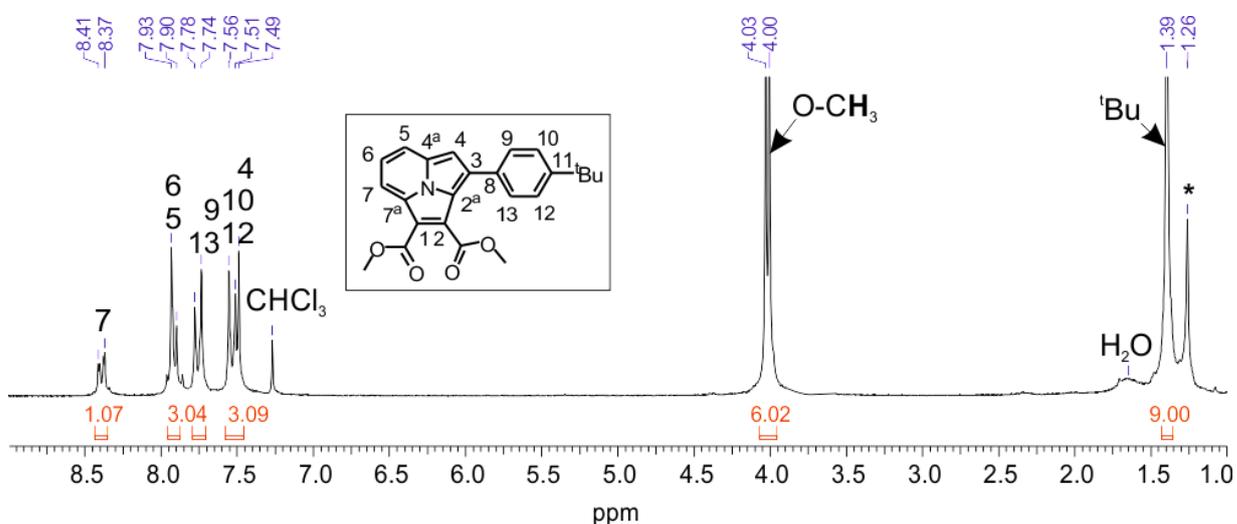


Рис. П11.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **5b** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

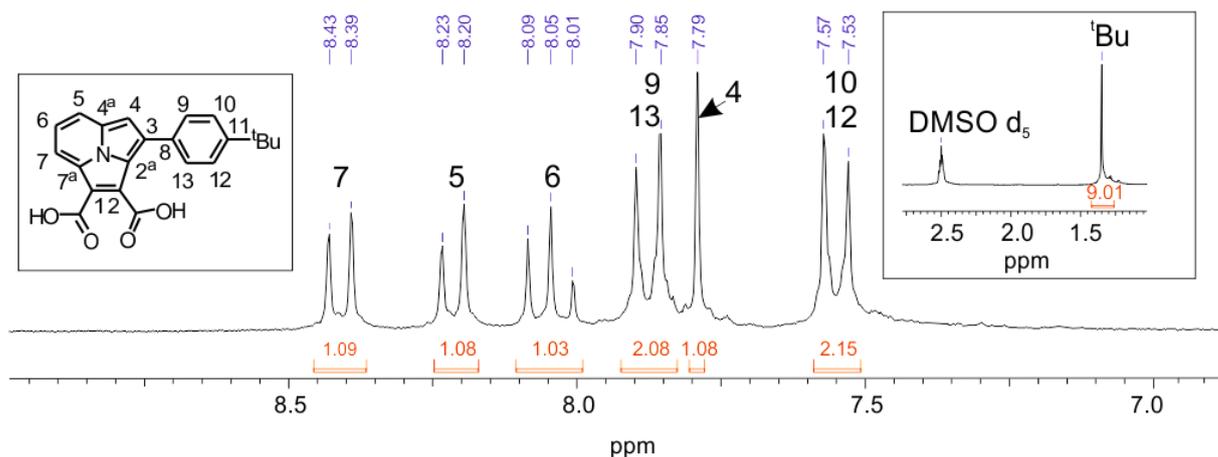


Рис. П12.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **6b** ( $\text{DMSO } d_6$ , 293 К).

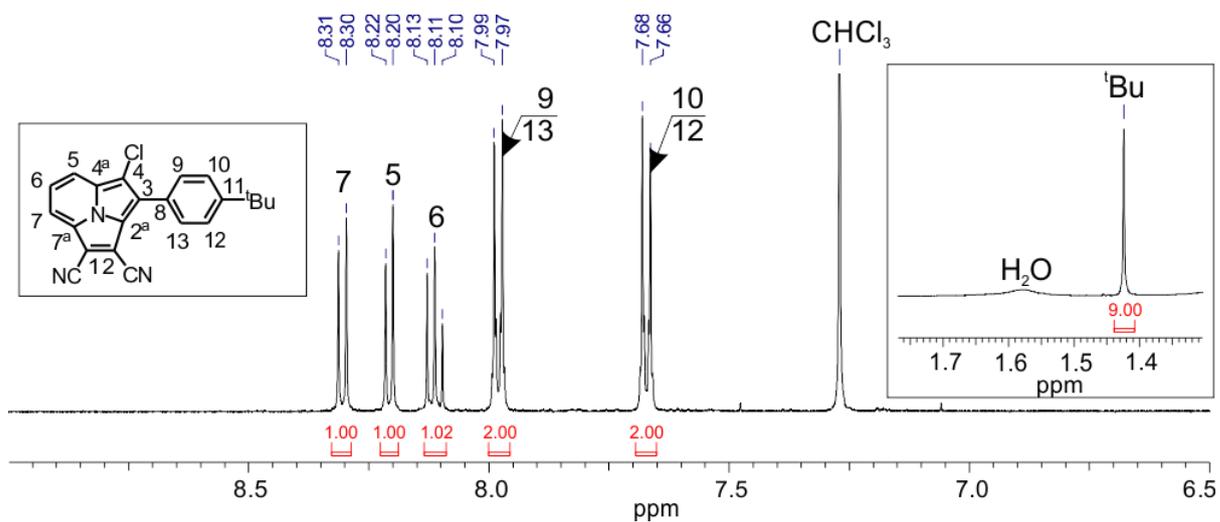


Рис. П13.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **7b** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

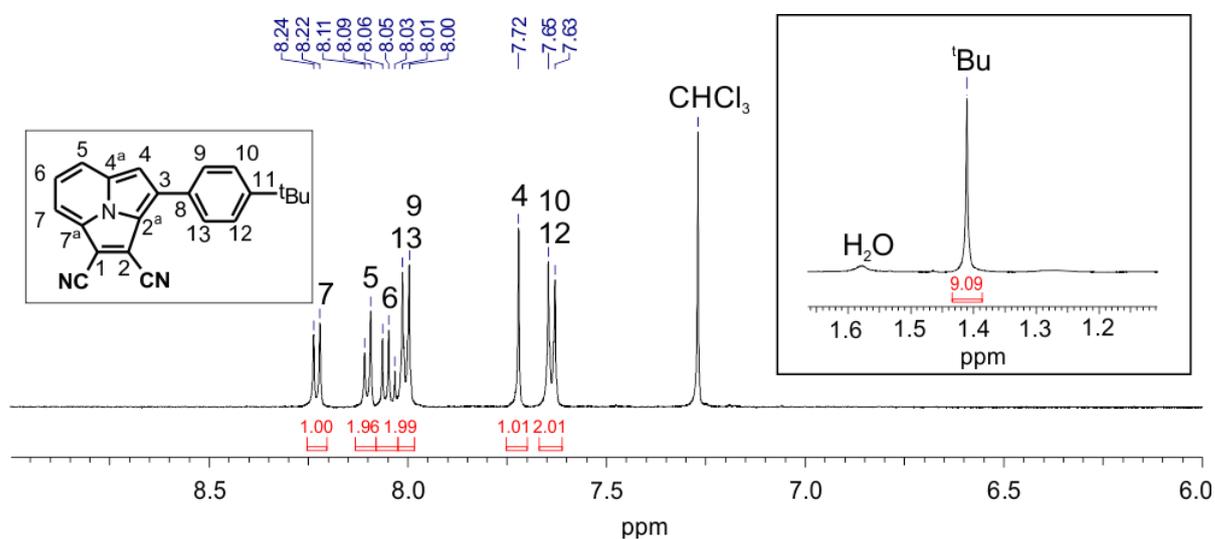


Рис. П14.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **7d** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

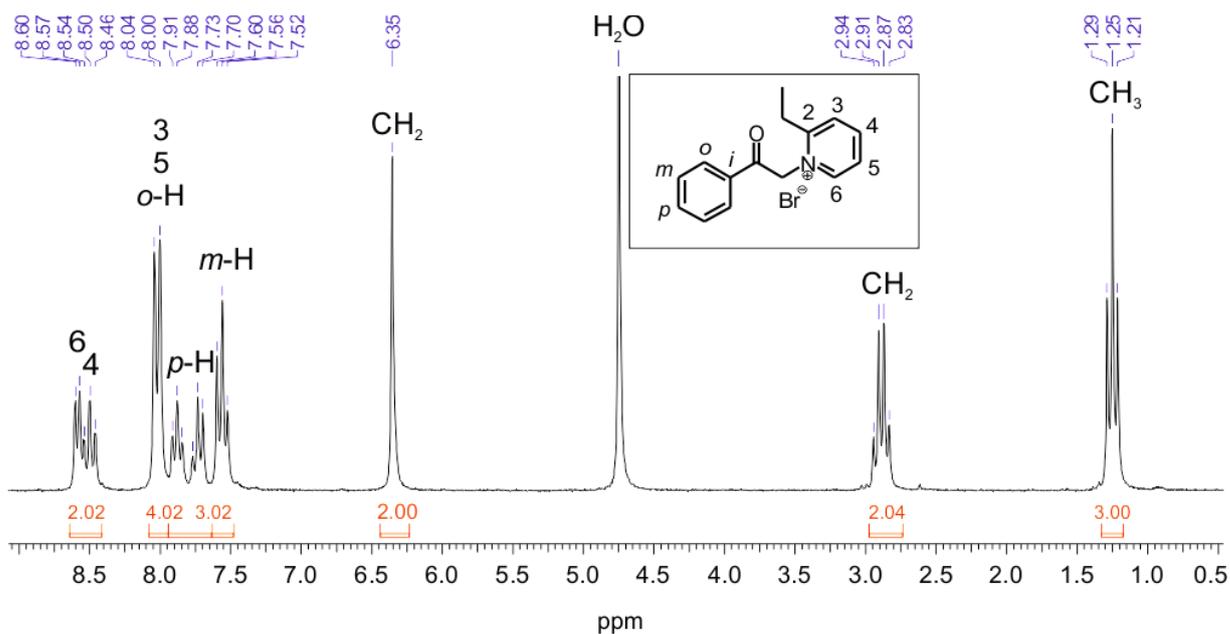


Рис. П15.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **3e** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 293 К).

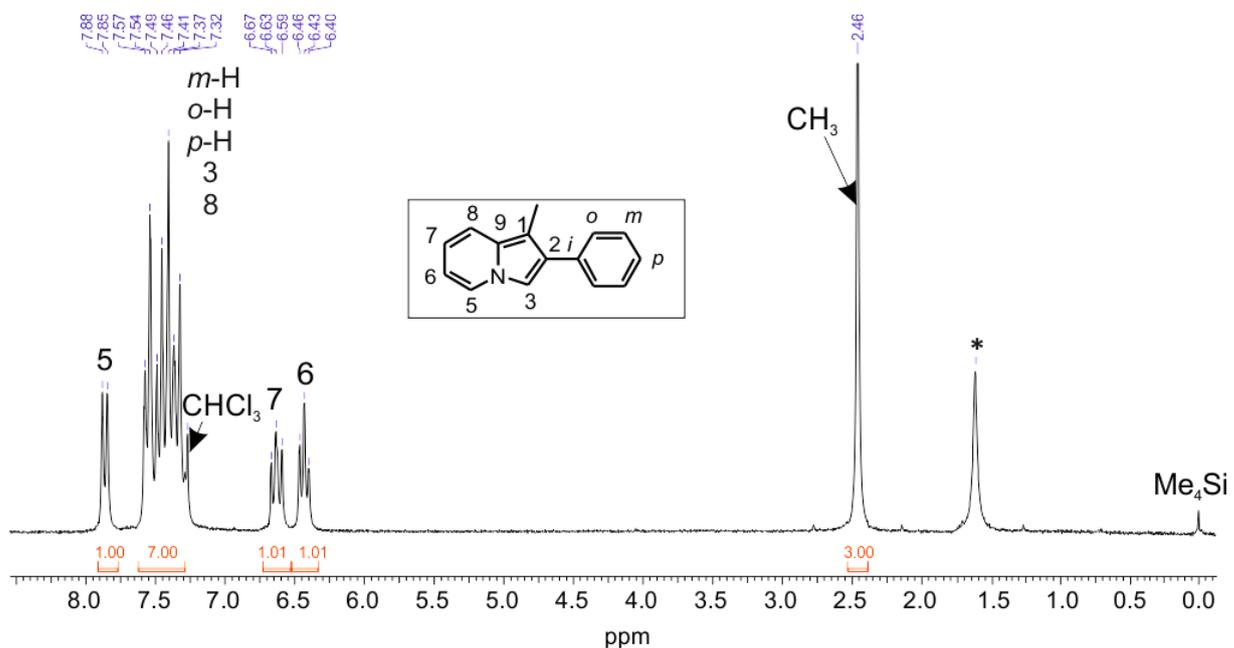


Рис. П16.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **4e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

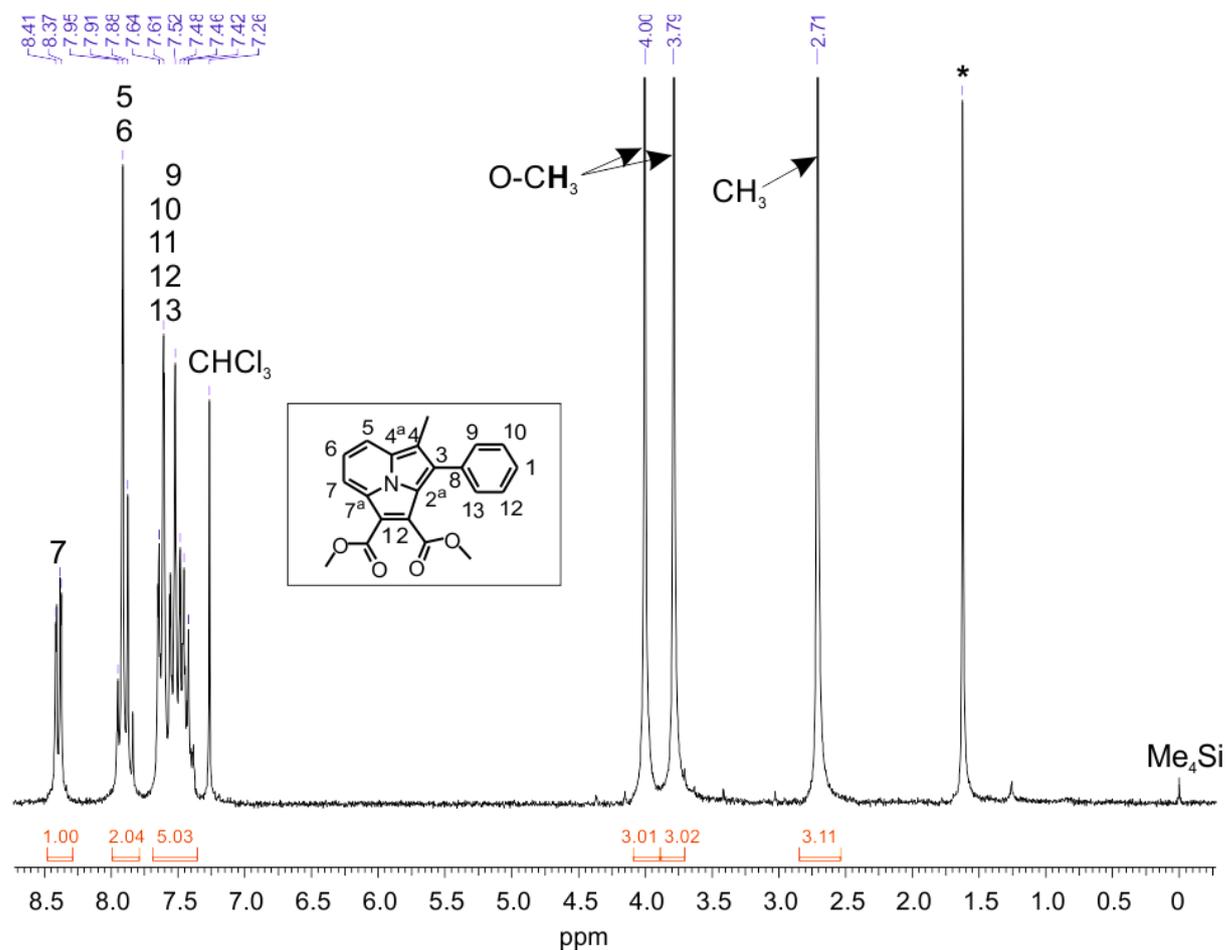


Рис. П17.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **5e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

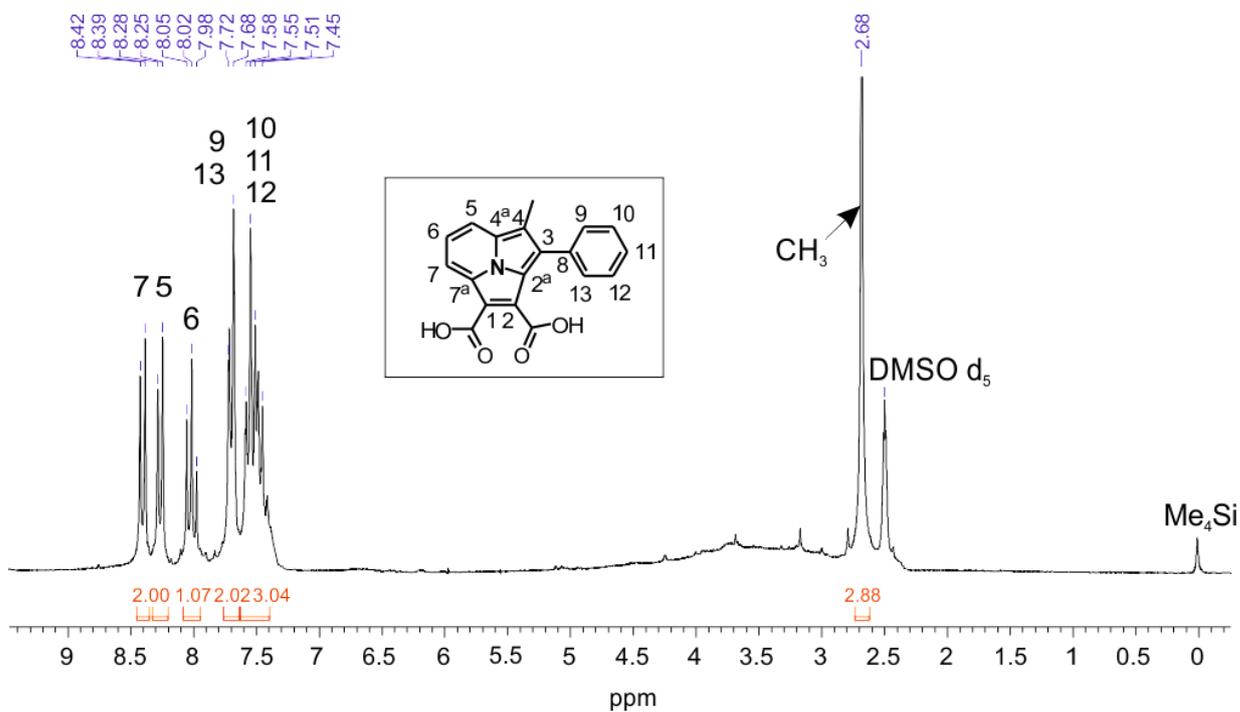


Рис. П18. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **6e** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

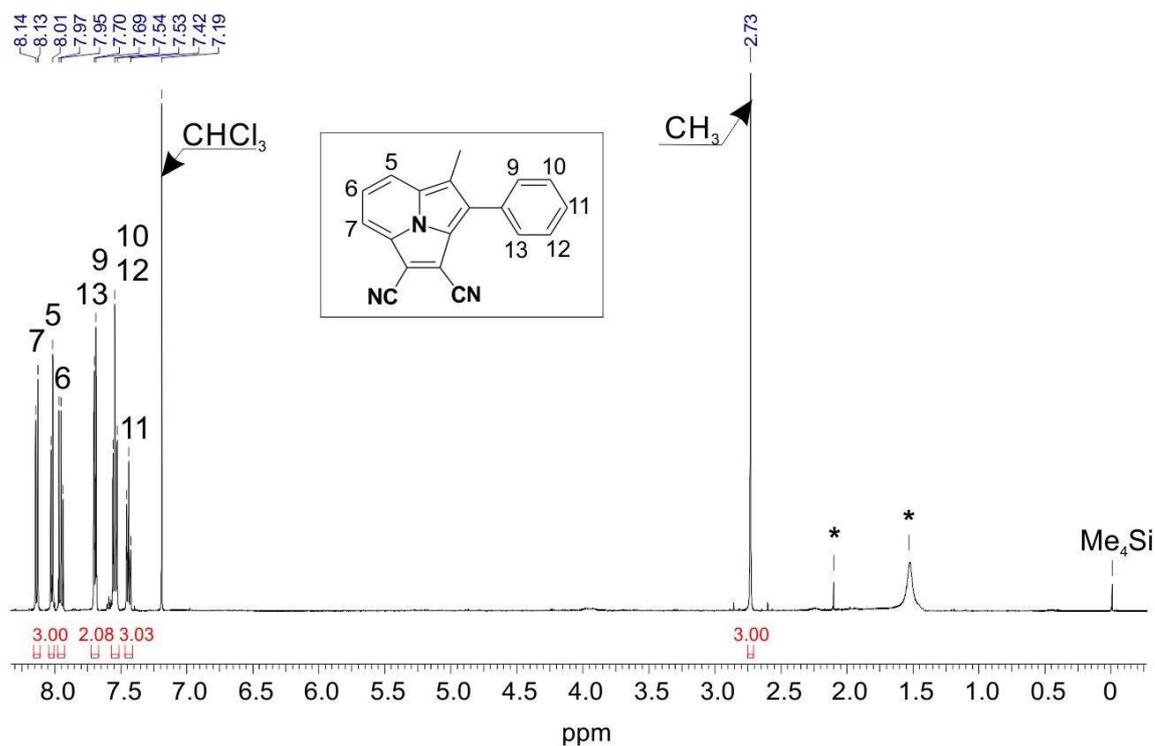


Рис. П19. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7e** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

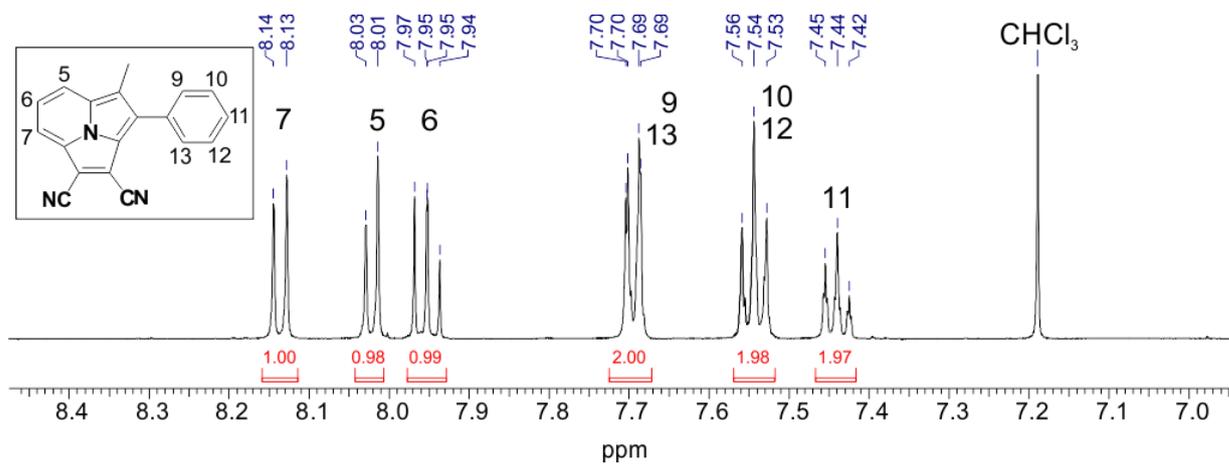


Рис. П20. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7e** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К, ароматическая область).

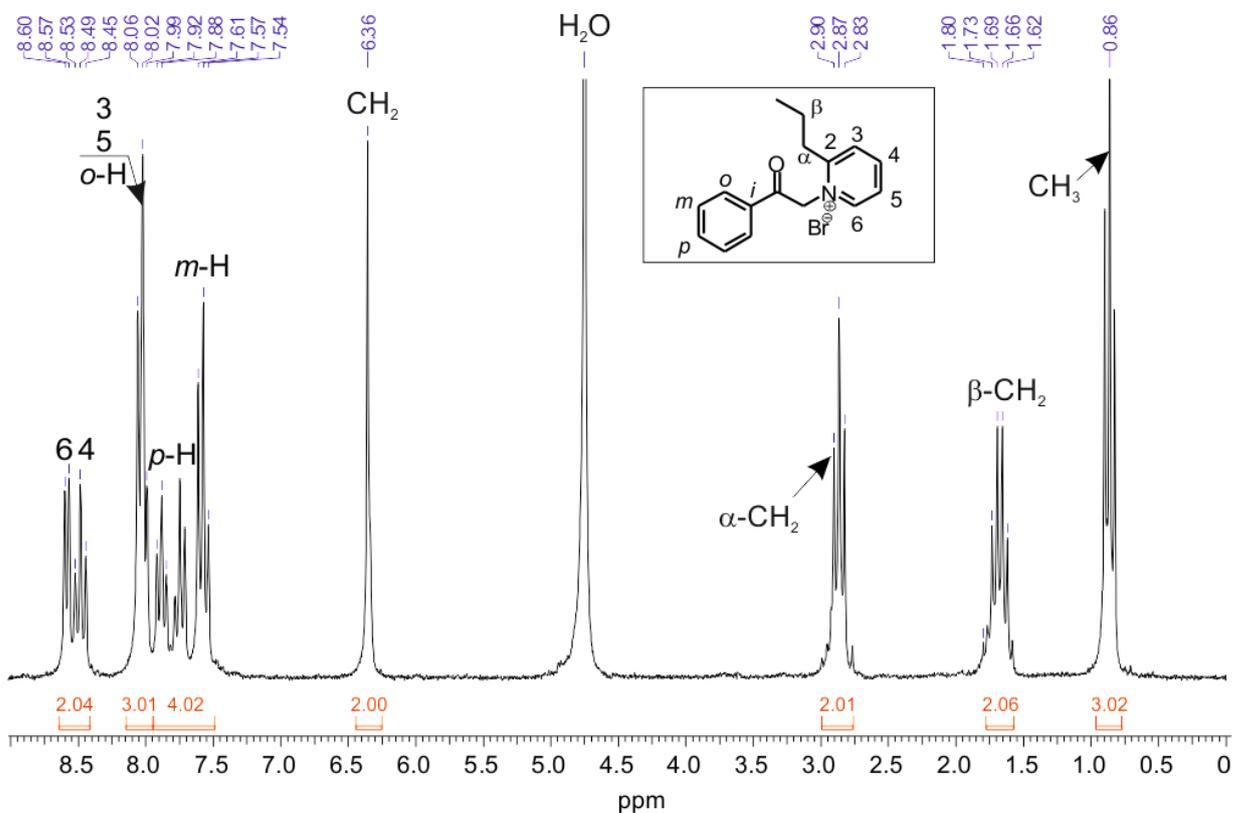
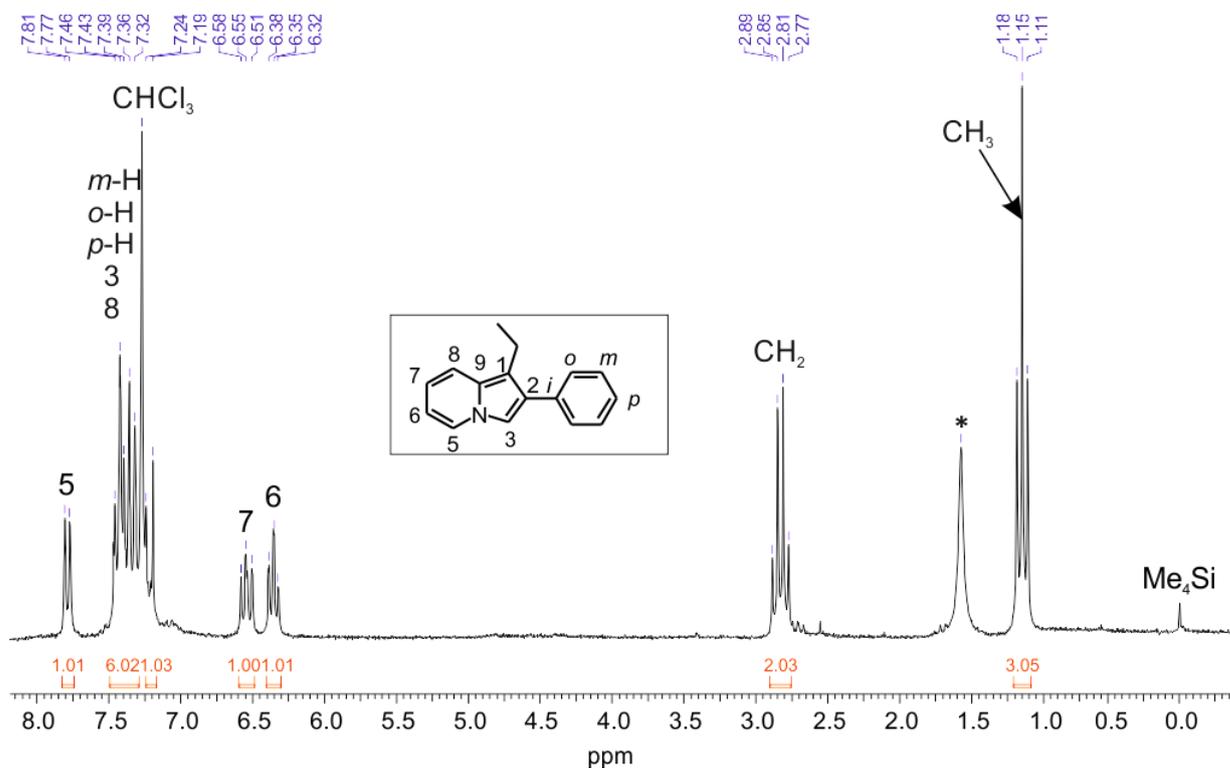
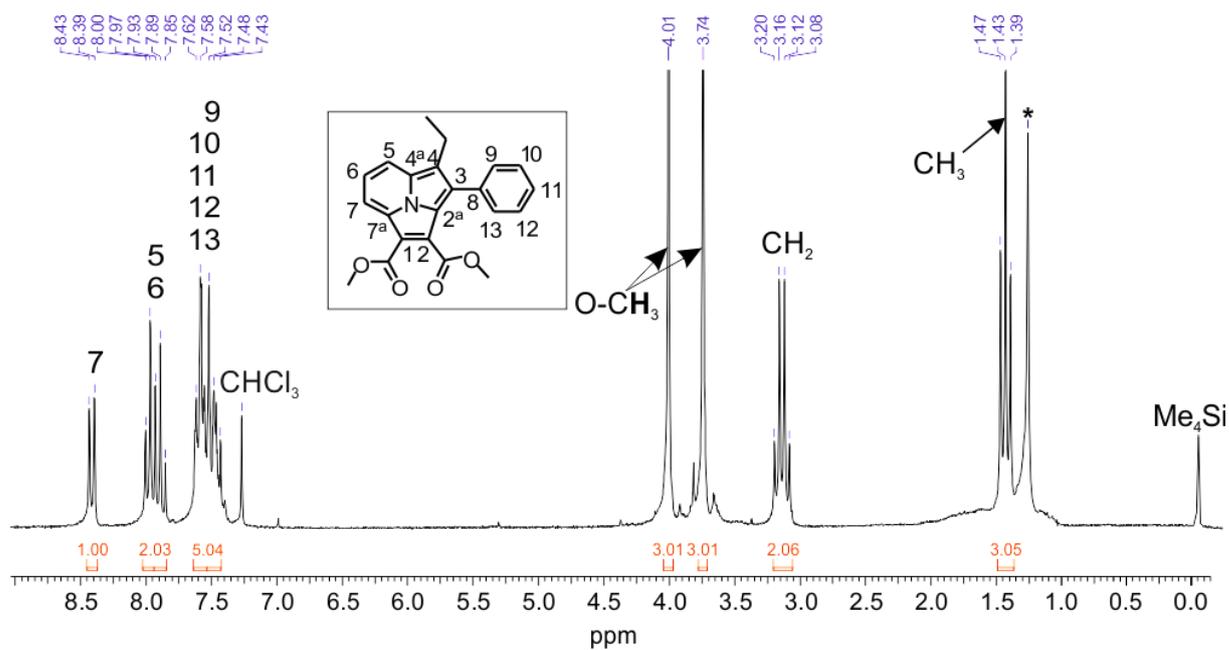


Рис. П21. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **3f** (D<sub>2</sub>O, 293 К).



**Рис. П22.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **4f** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).



**Рис. П23.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **5f** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

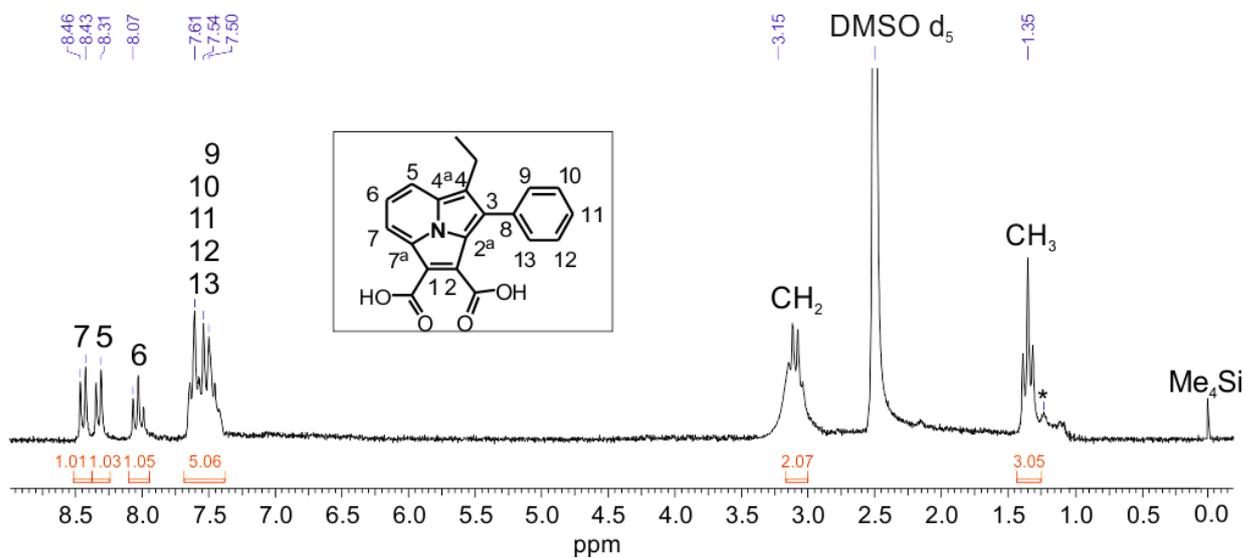


Рис. П24. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **6f** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

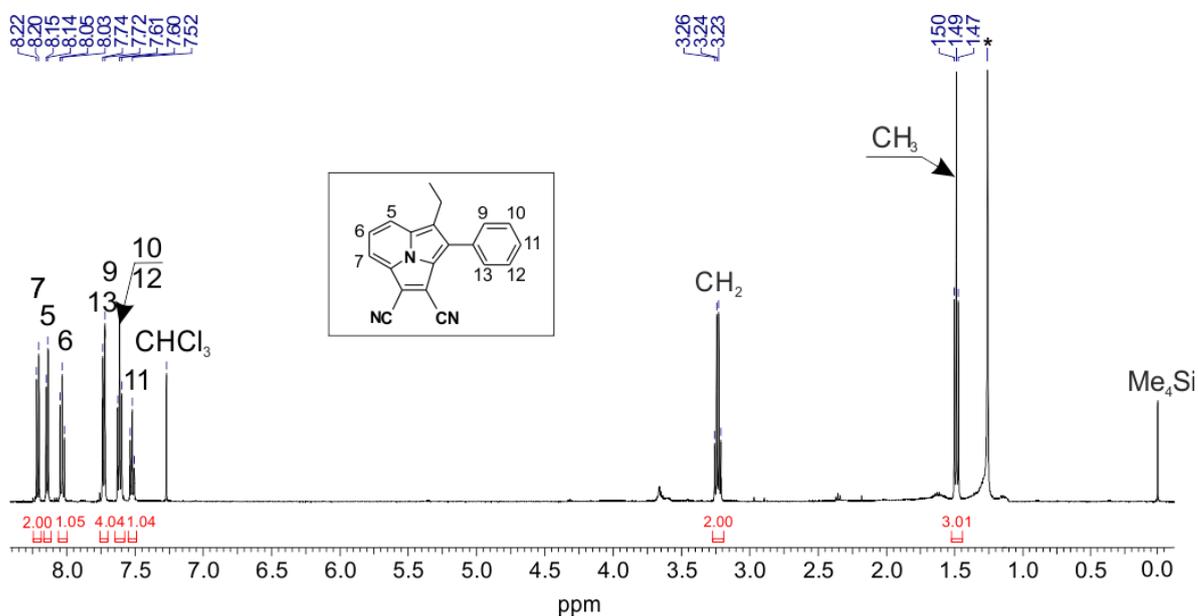


Рис. П25. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7f** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

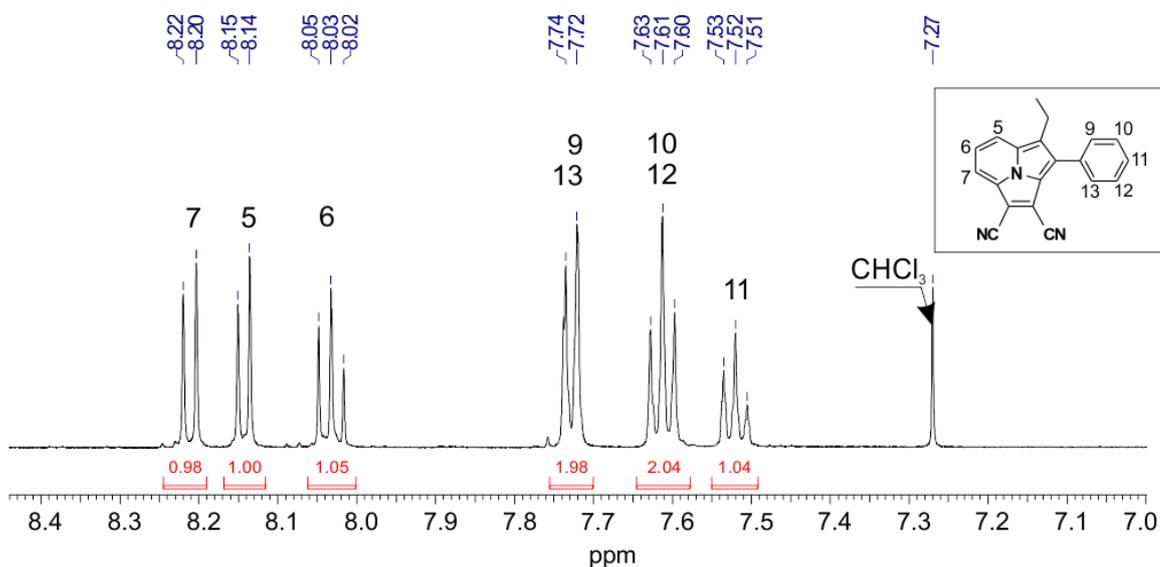


Рис. П26. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7f** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К, ароматическая область).

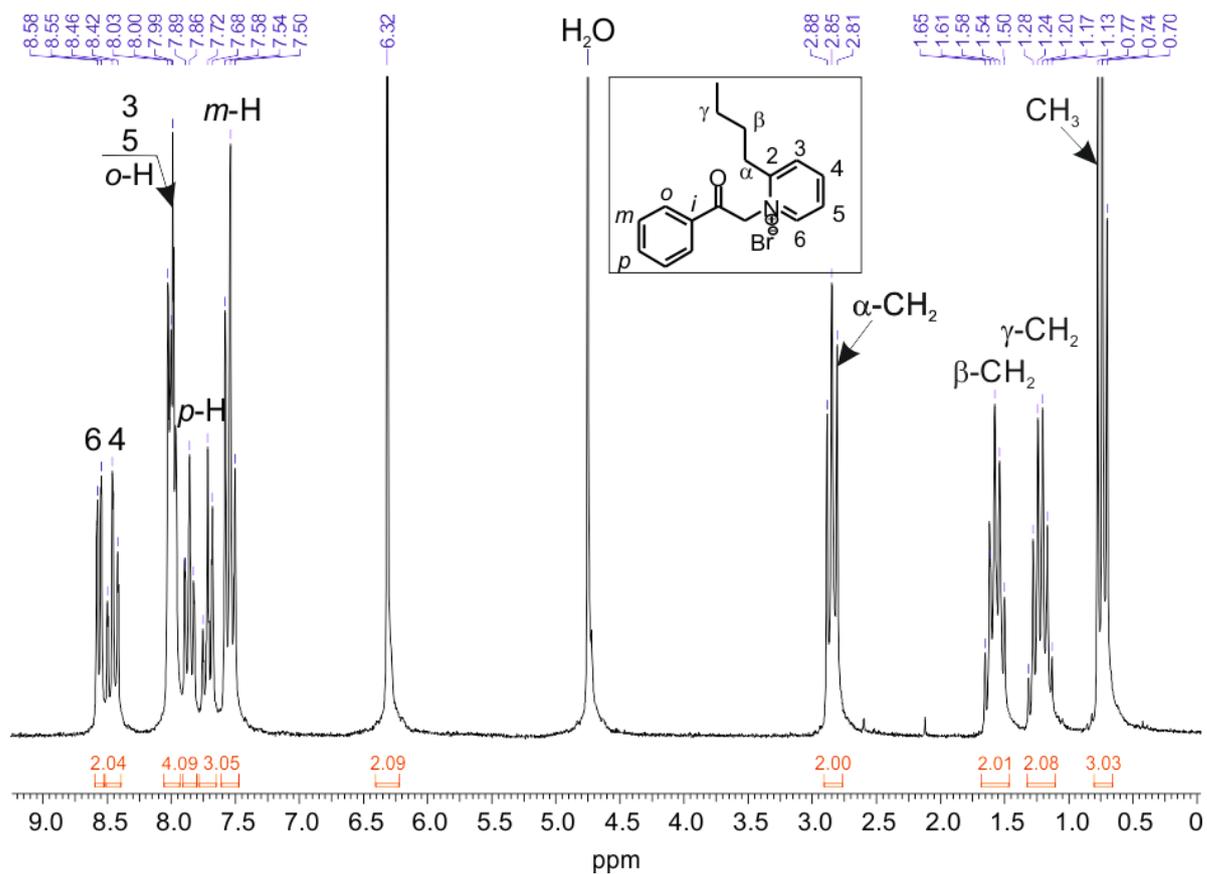


Рис. П27.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **3g** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 293 К).

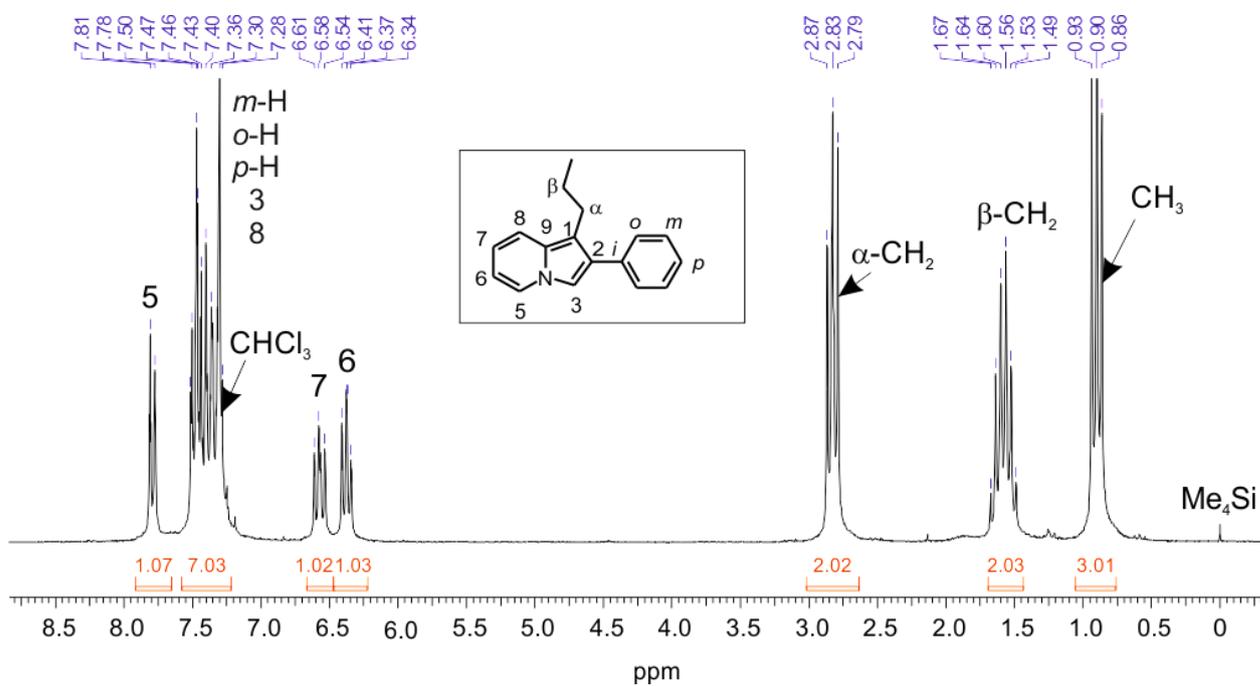


Рис. П28.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **4g** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

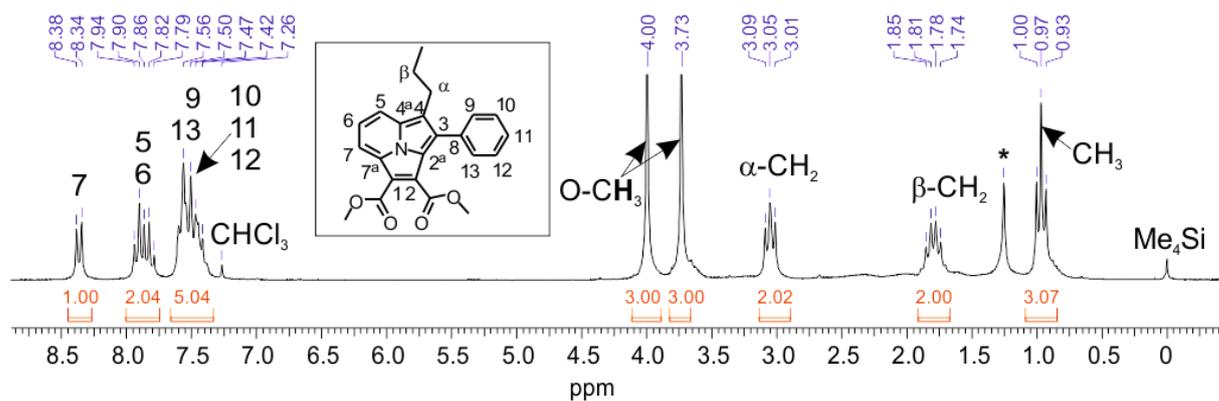


Рис. П29.  $^1H$  ЯМР спектр **5g** ( $CDCl_3$ , 293 K).

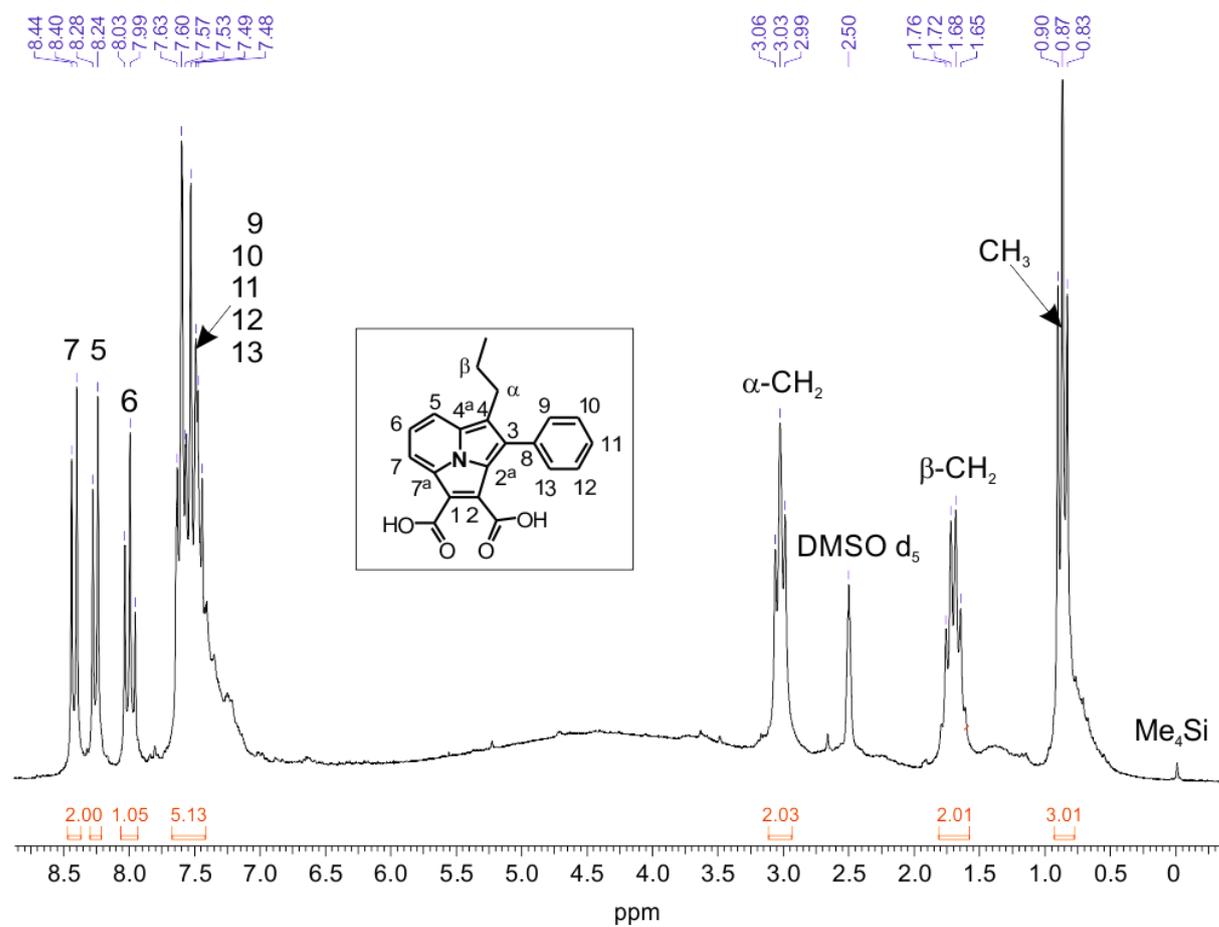


Рис. П30.  $^1H$  ЯМР спектр **6g** ( $DMSO d_6$ , 293 K).

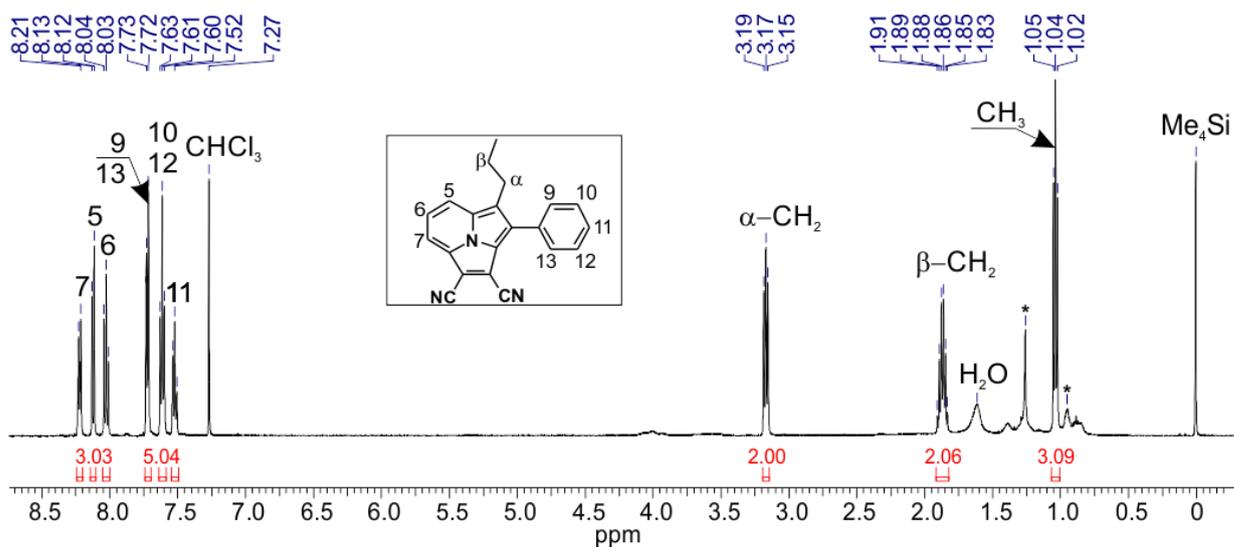


Рис. П31. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 7g (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

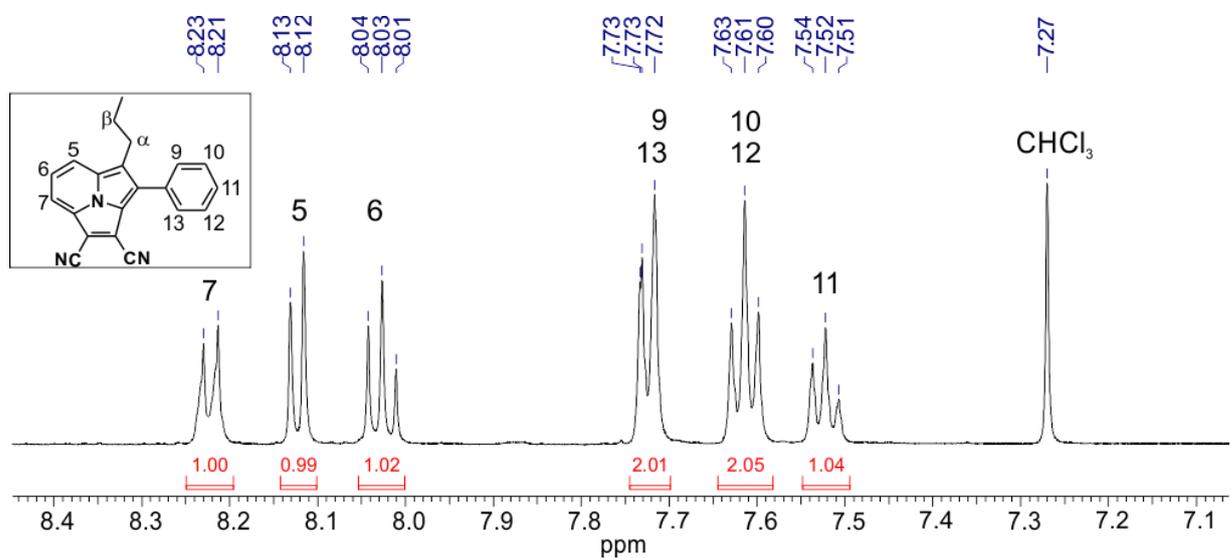


Рис. П32. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 7g (CDCl<sub>3</sub>, 293 К, ароматическая область).

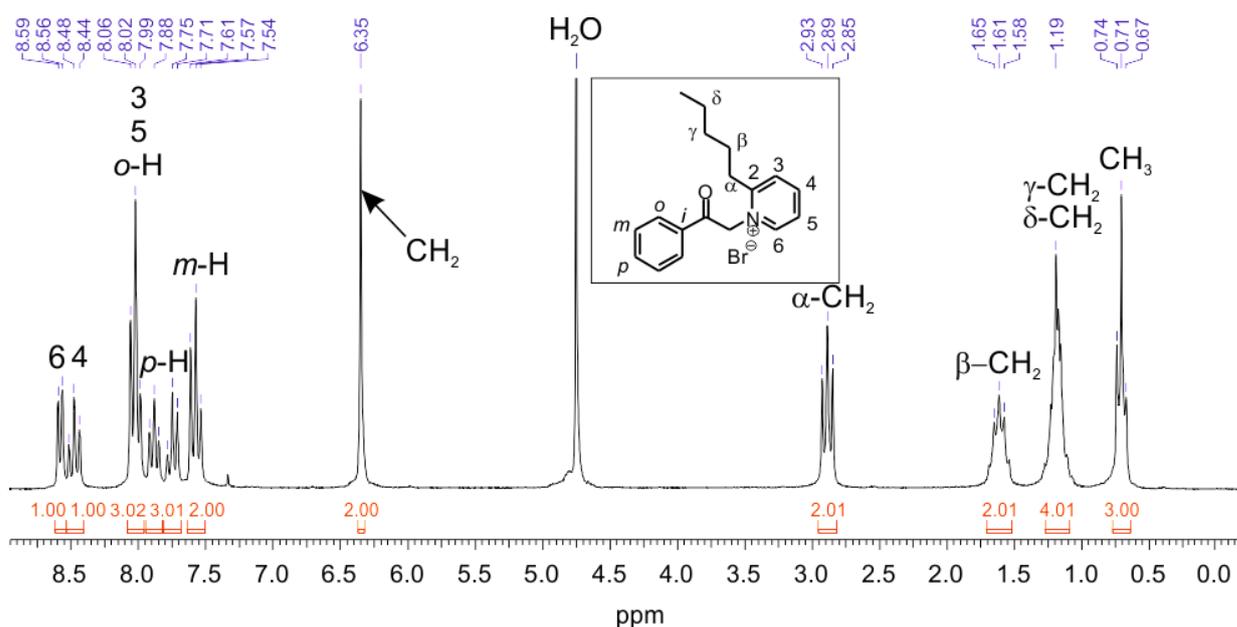


Рис. П33. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 3h (D<sub>2</sub>O, 293 К).

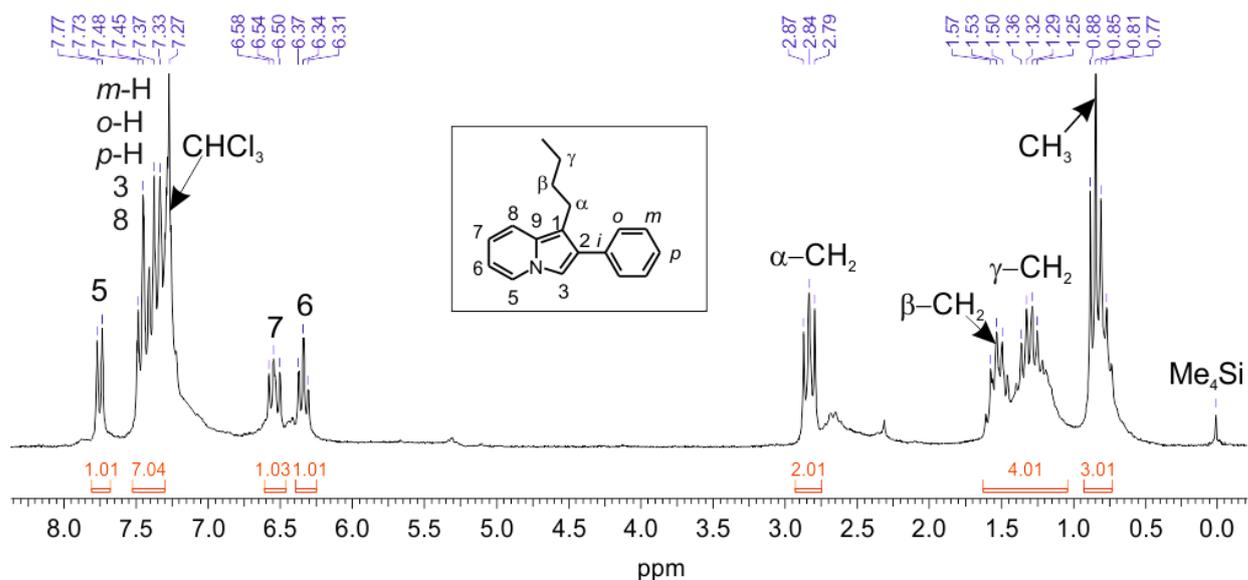


Рис. П34. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **4h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

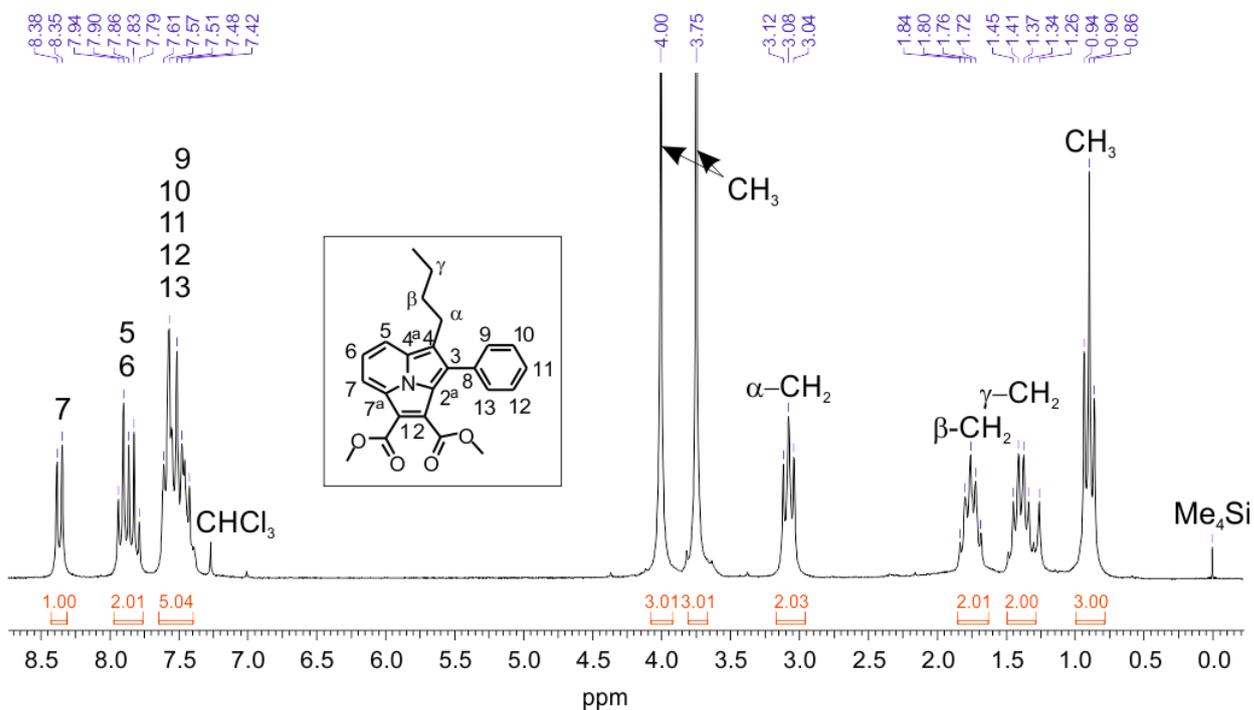


Рис. П35. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **5h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

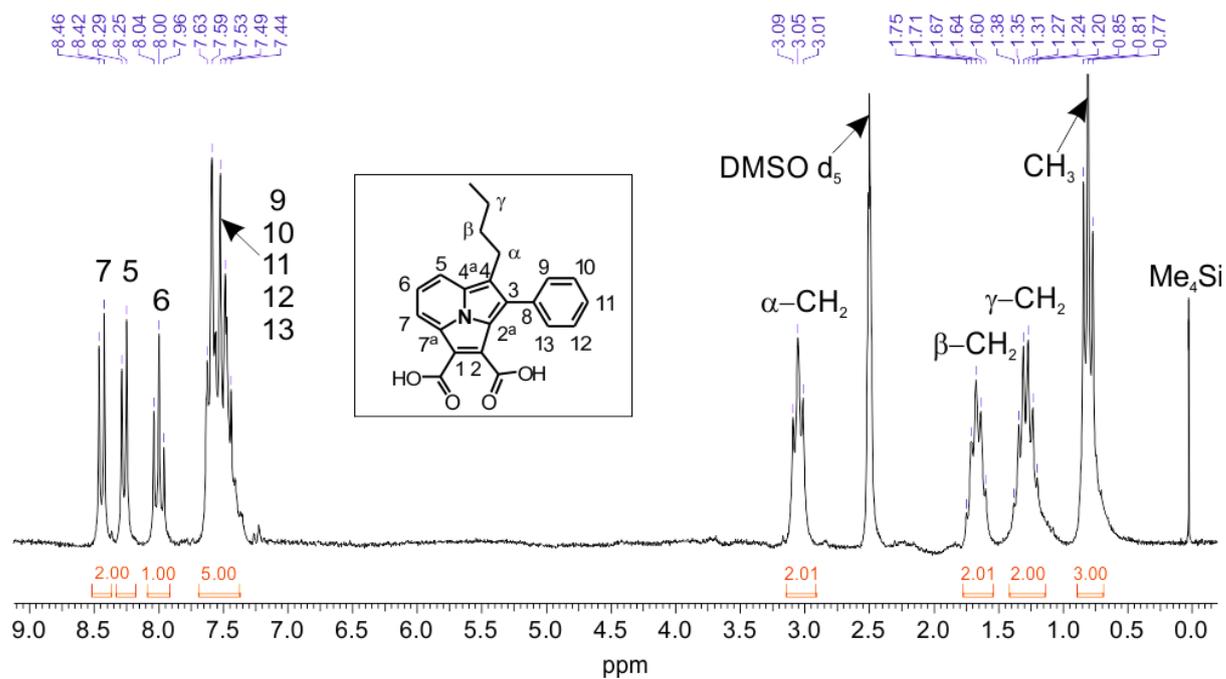


Рис. П36. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **6h** (DMSO  $d_6$ , 293 K).

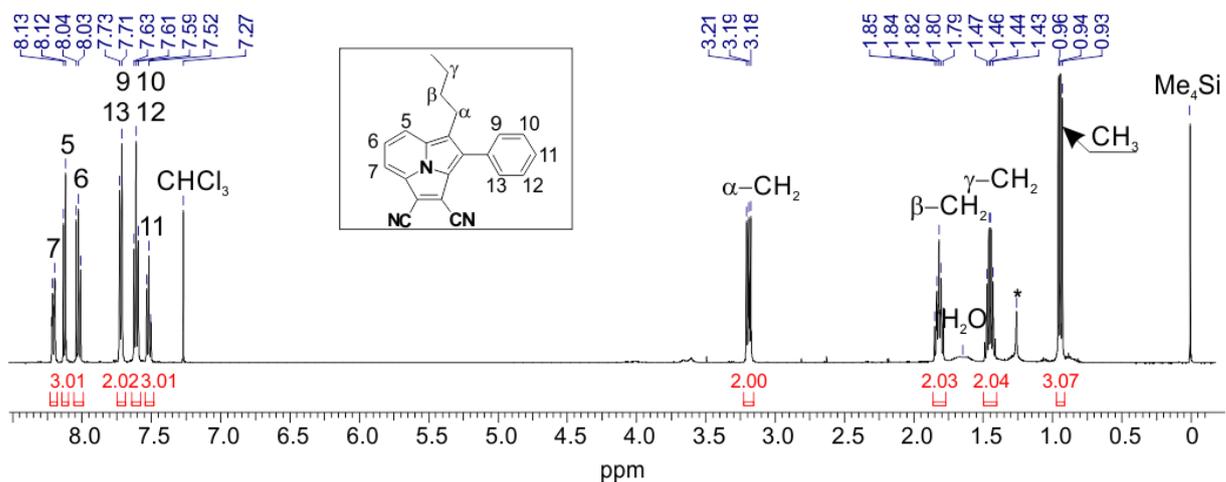


Рис. П37. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 K).

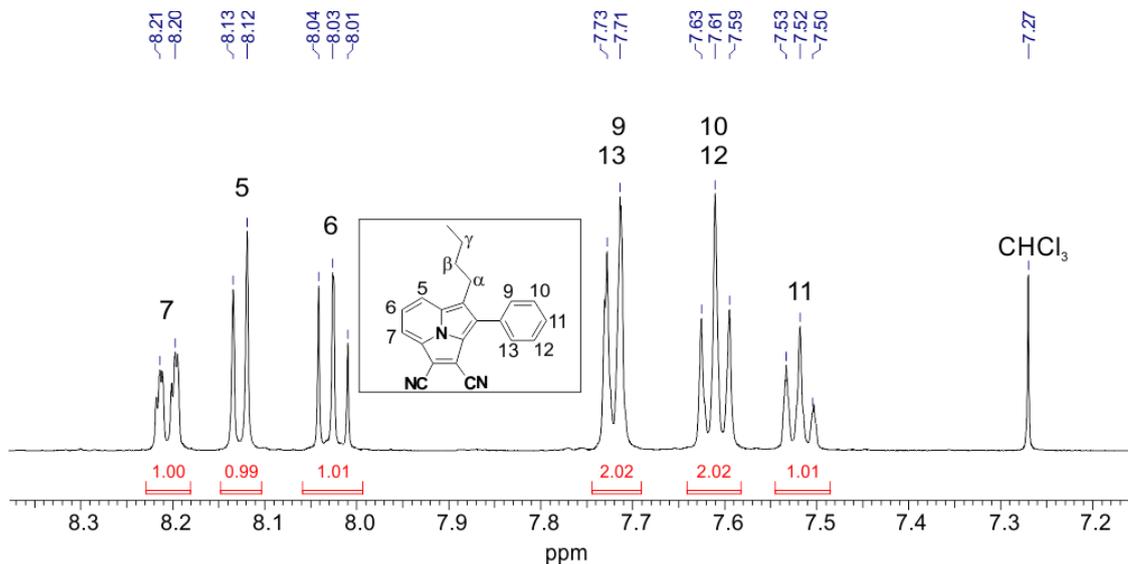


Рис. П38. <sup>1</sup>H ЯМР спектр **7h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 K, ароматическая область).

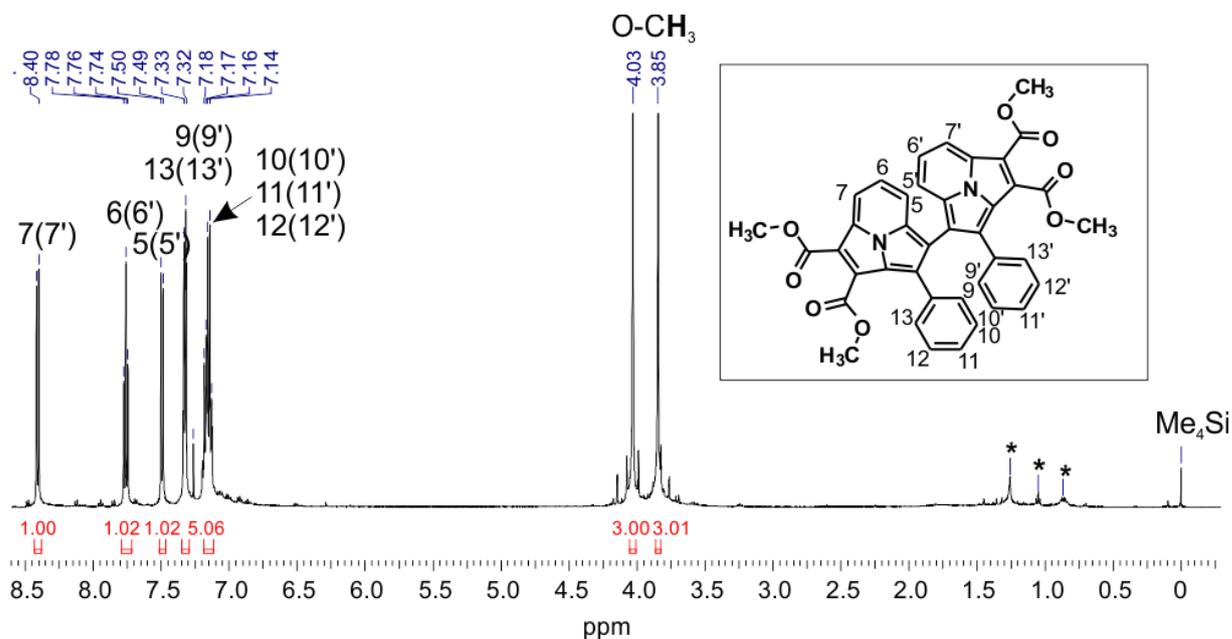


Рис. ПЗ9.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

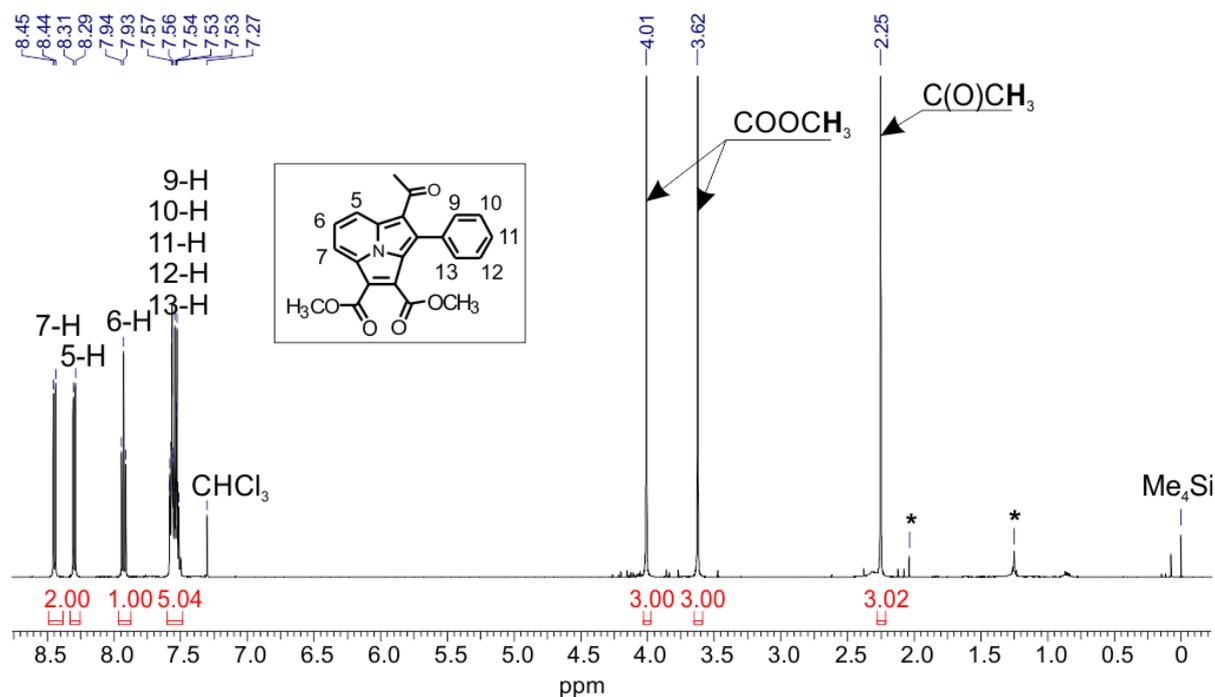


Рис. П40.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр **13** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

### <sup>13</sup>C ЯМР спектры

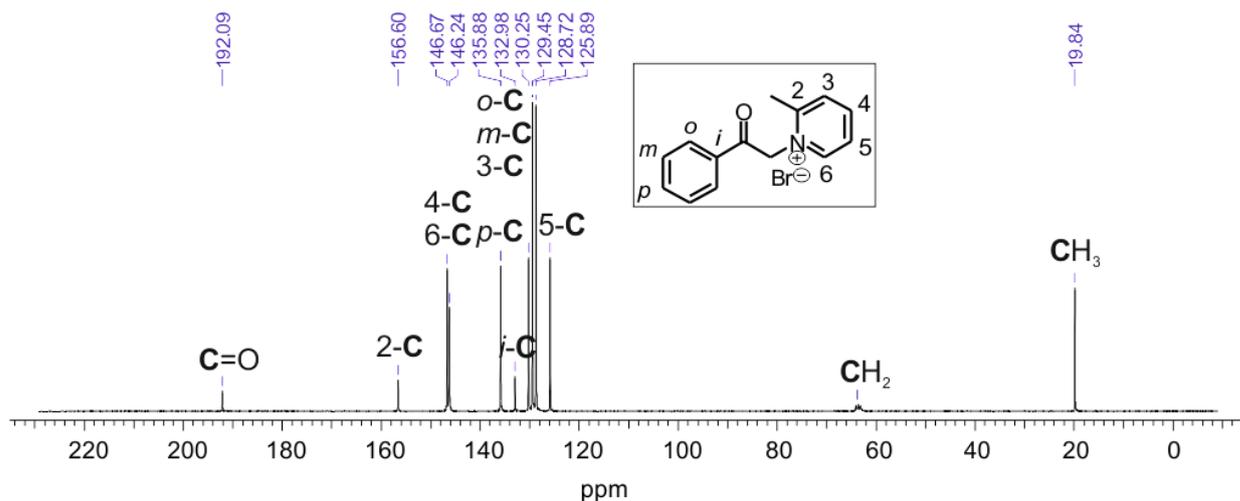


Рис. П41. <sup>13</sup>C ЯМР спектр 3a (D<sub>2</sub>O, 293 К).

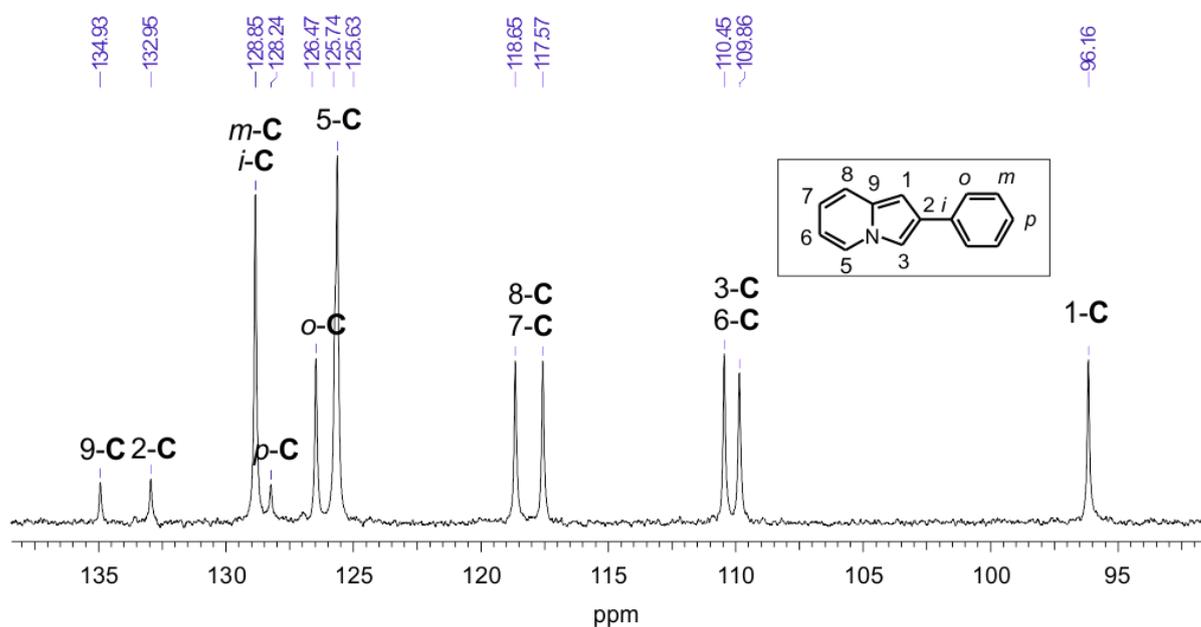


Рис. П42. <sup>13</sup>C ЯМР спектр 4a (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

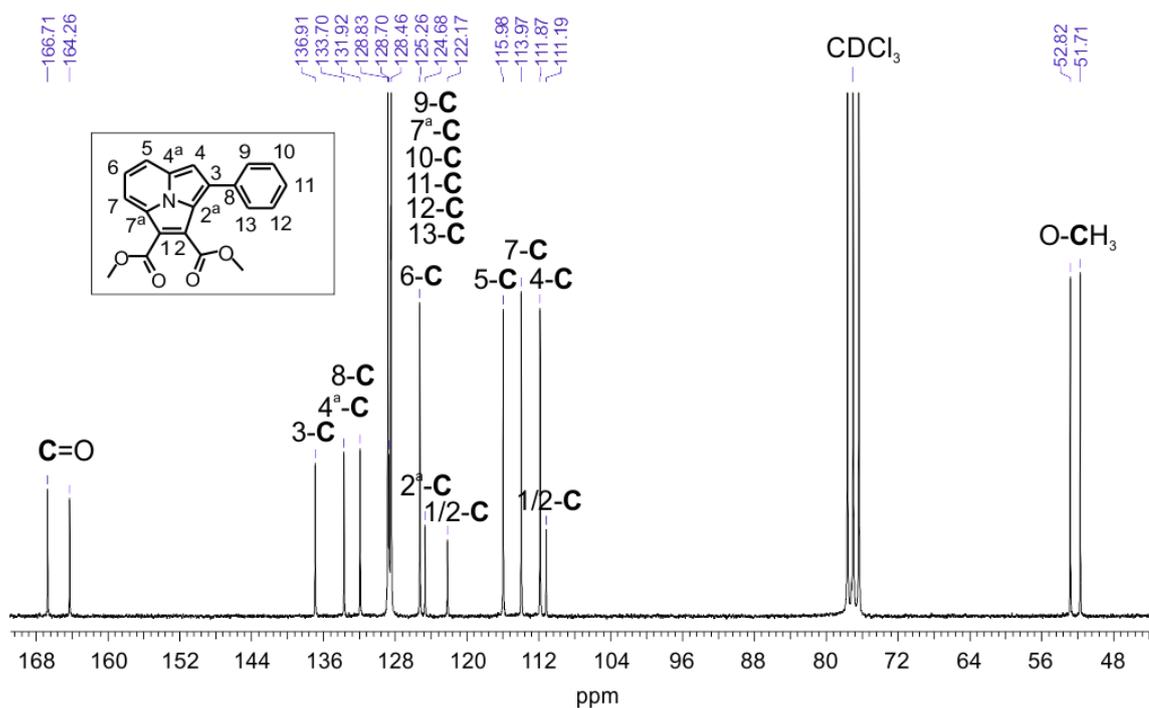


Рис. П43.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **5a** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

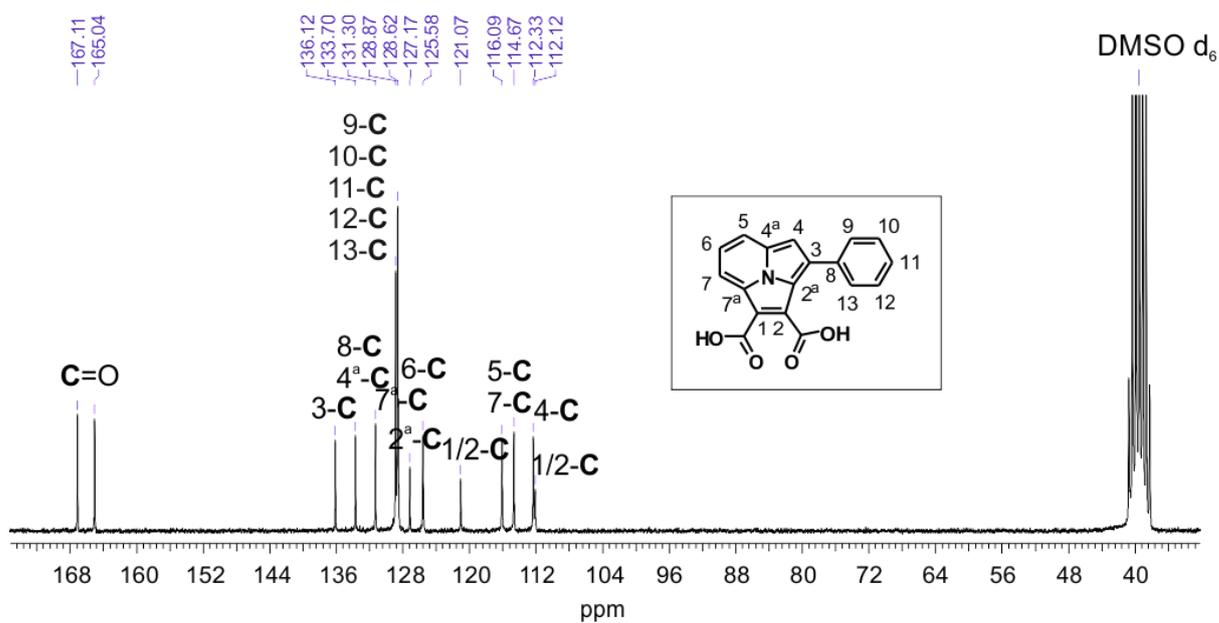


Рис. П44.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **6a** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

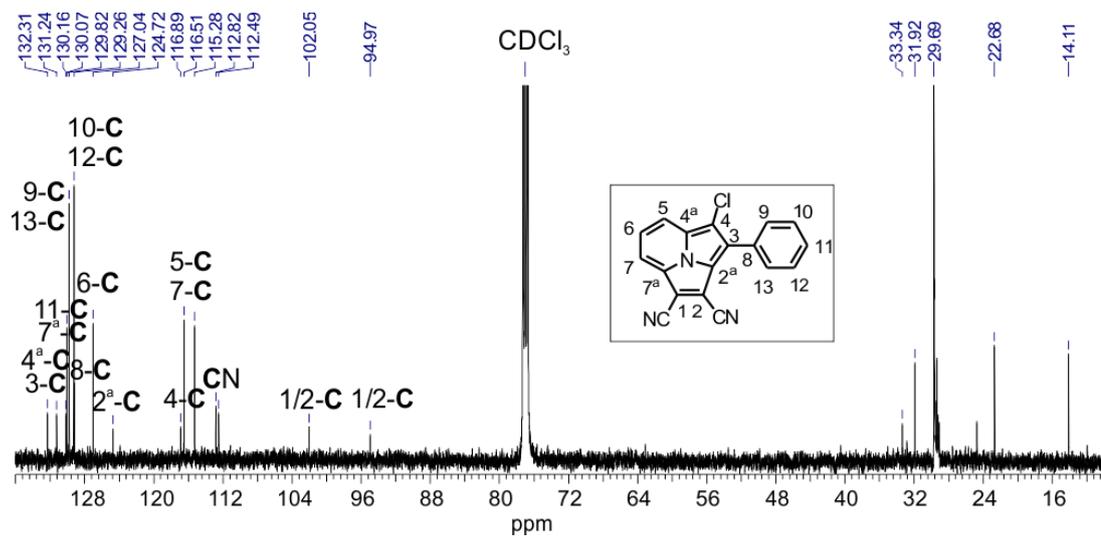


Рис. П45. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7a** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

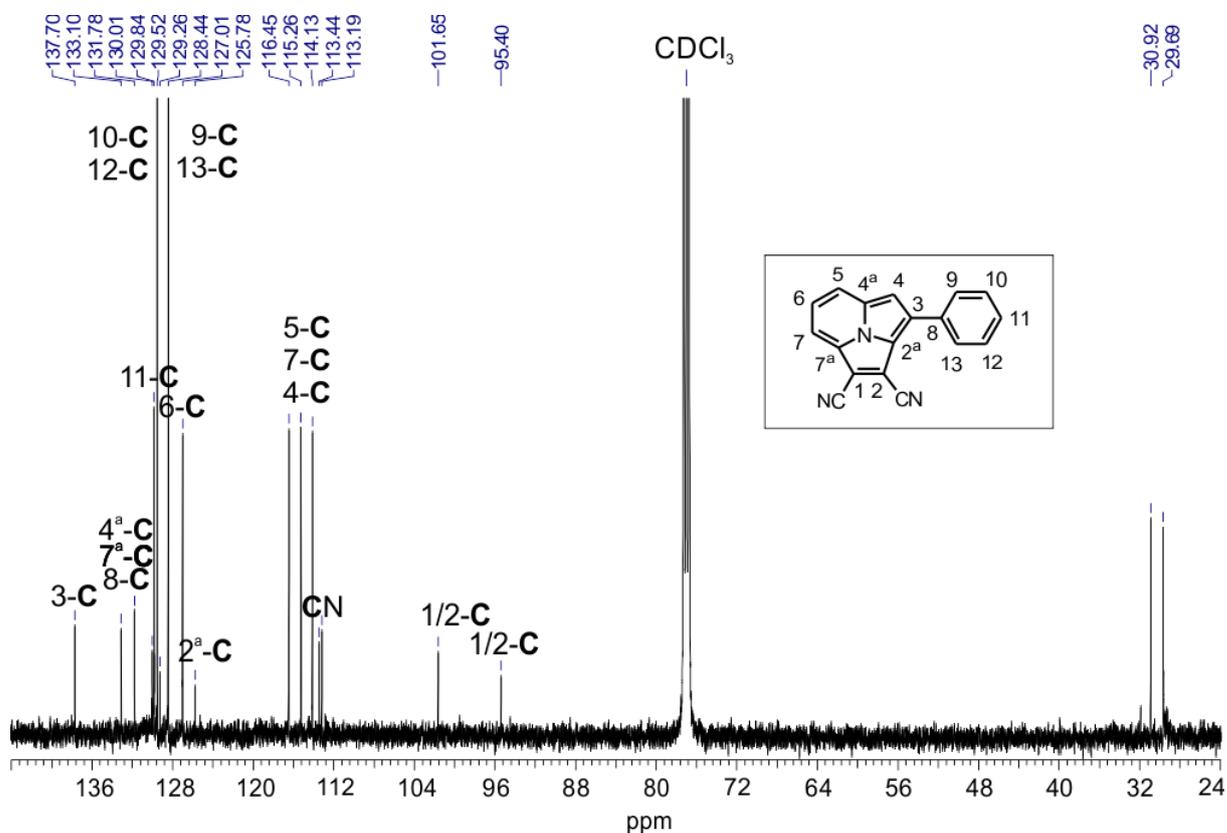


Рис. П46. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7c** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

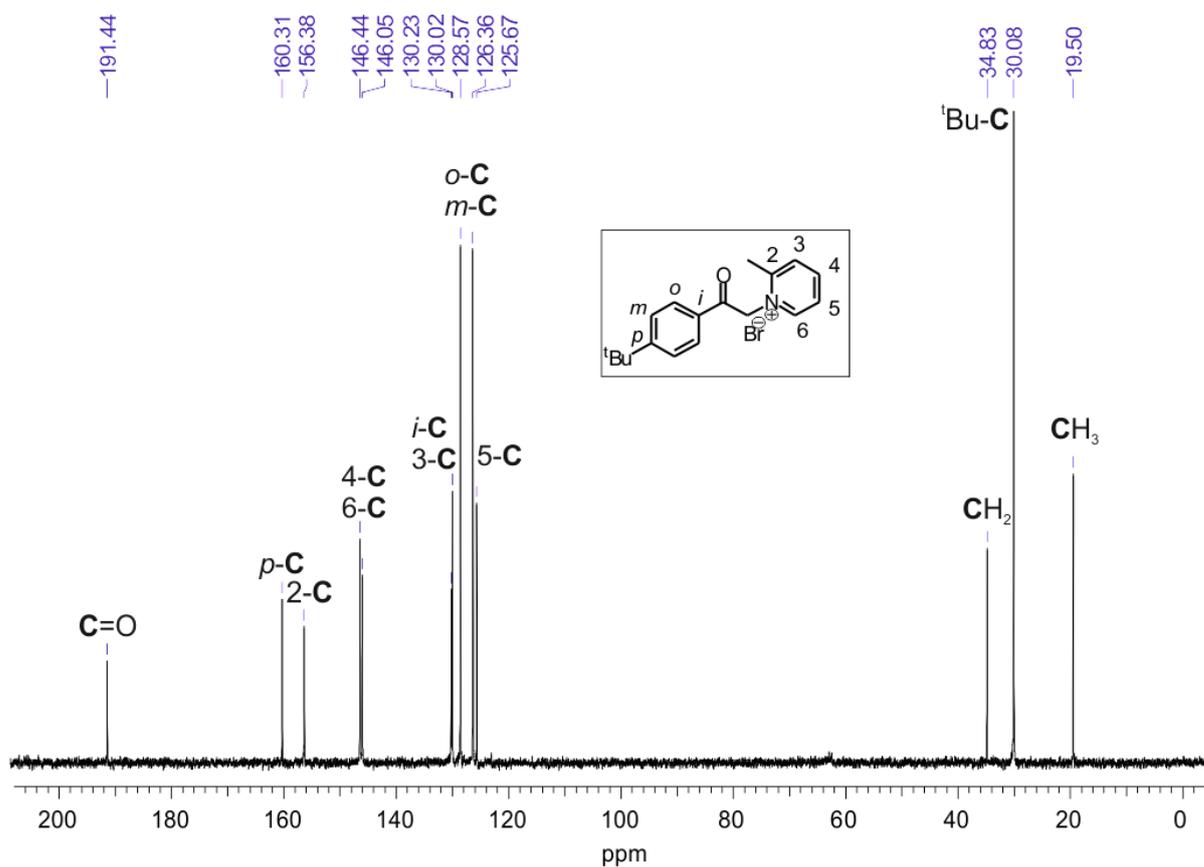


Рис. П47. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **3b** (D<sub>2</sub>O, 293 К).

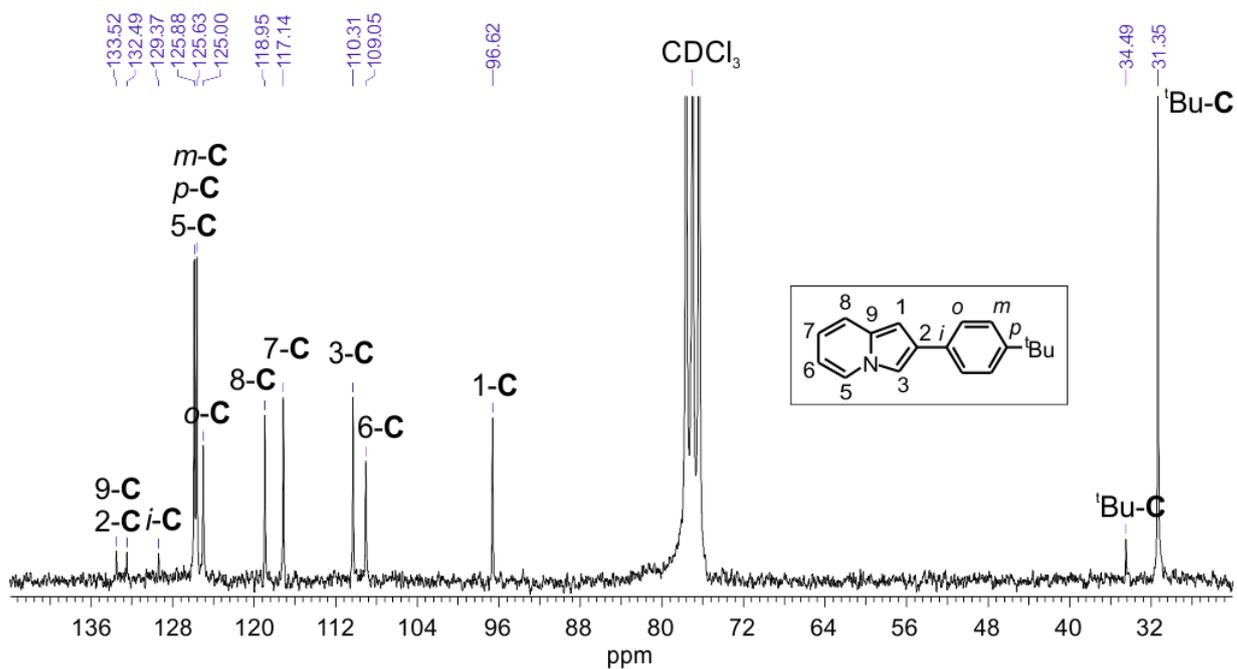


Рис. П48. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **4b** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

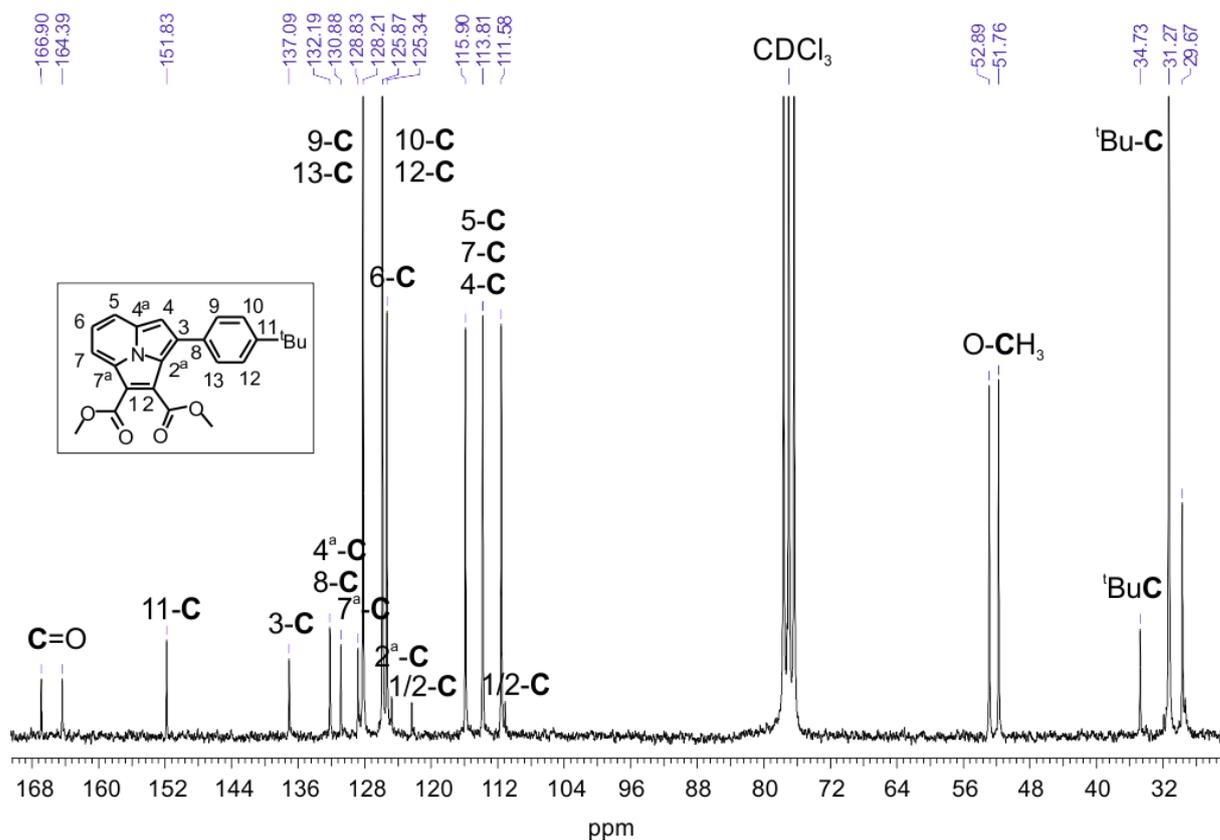


Рис. П49. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **5b** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

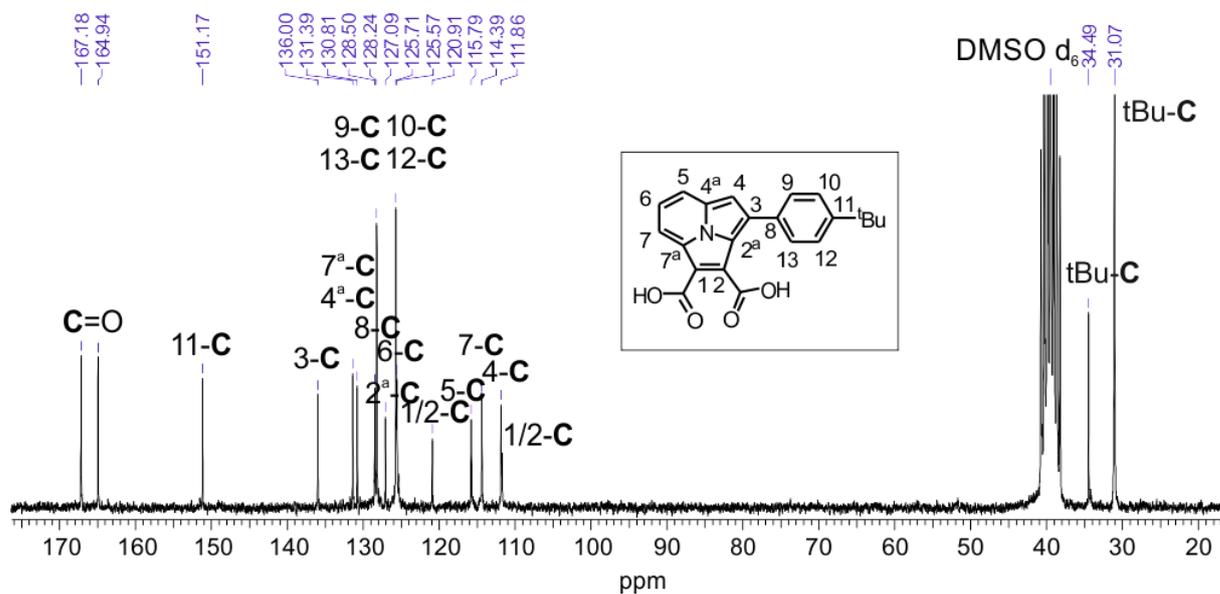


Рис. П50. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **6b** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

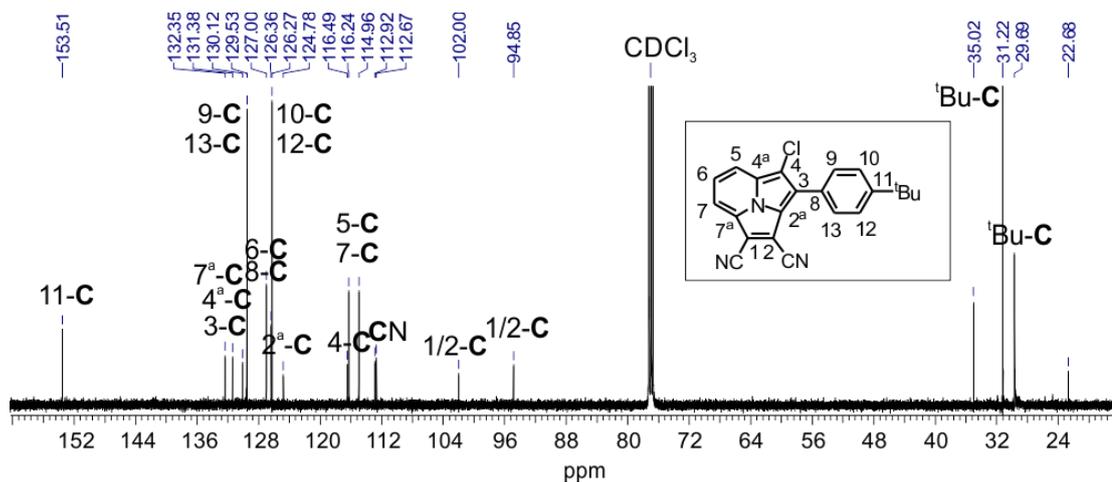


Рис. П51. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7b** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

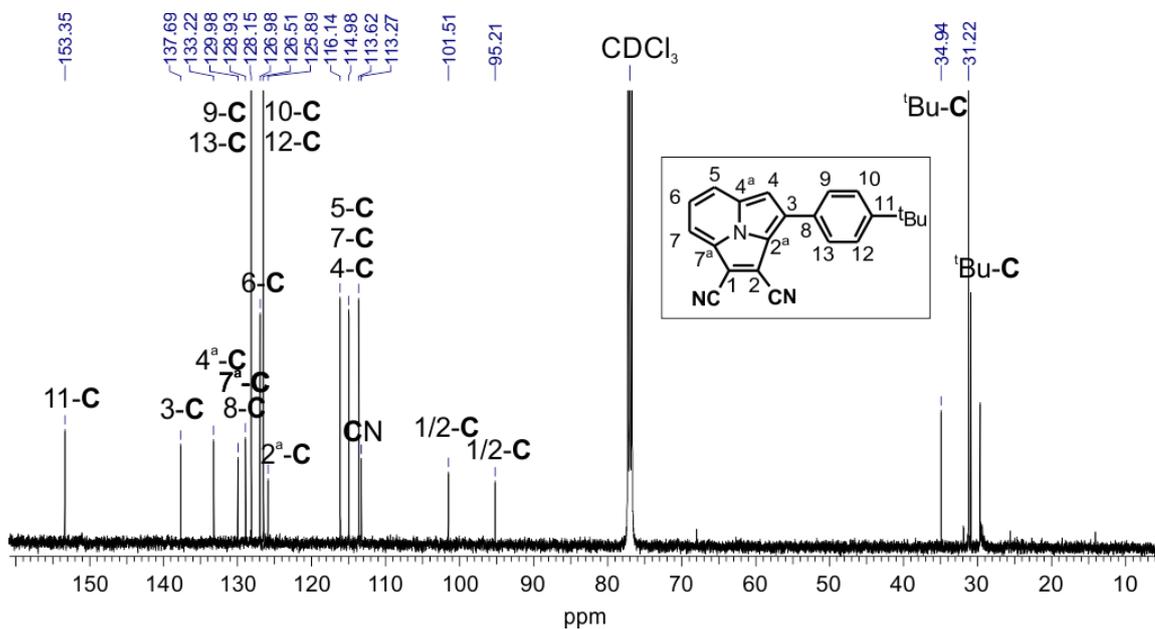


Рис. П52. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7d** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

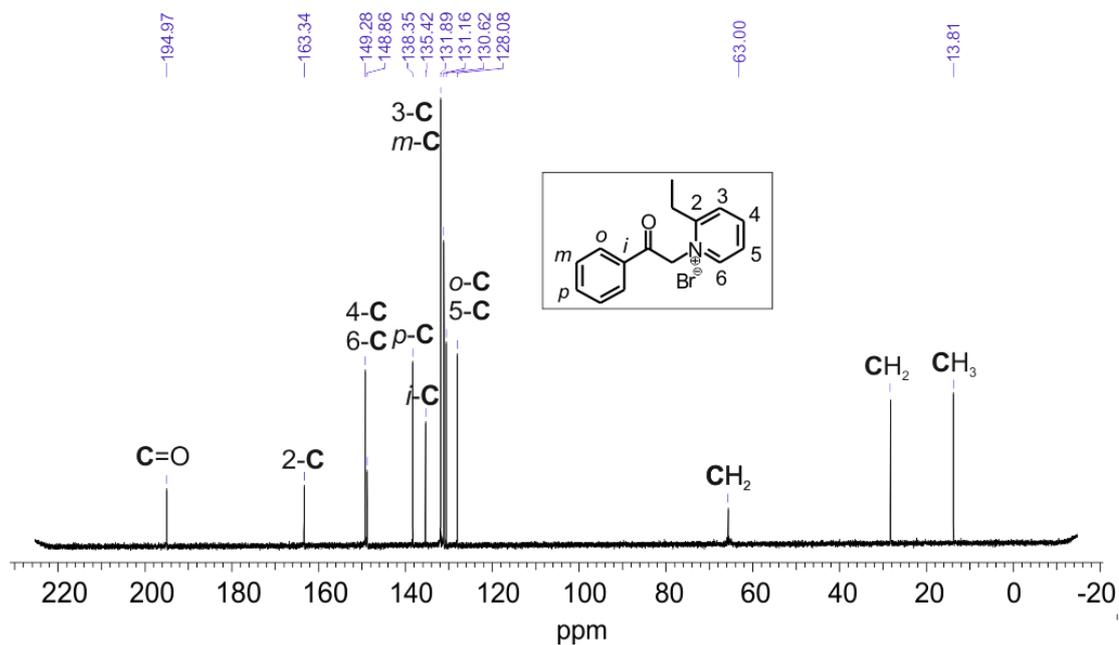


Рис. П53.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **3e** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 293 К).

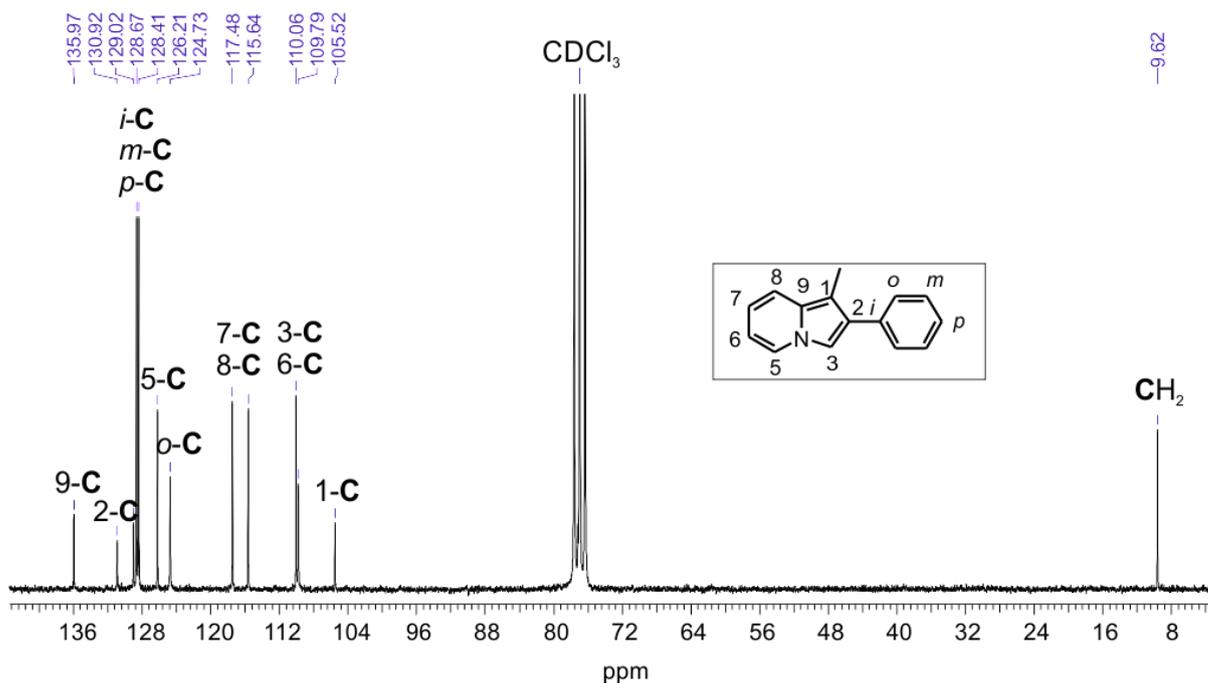


Рис. П54.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **4e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

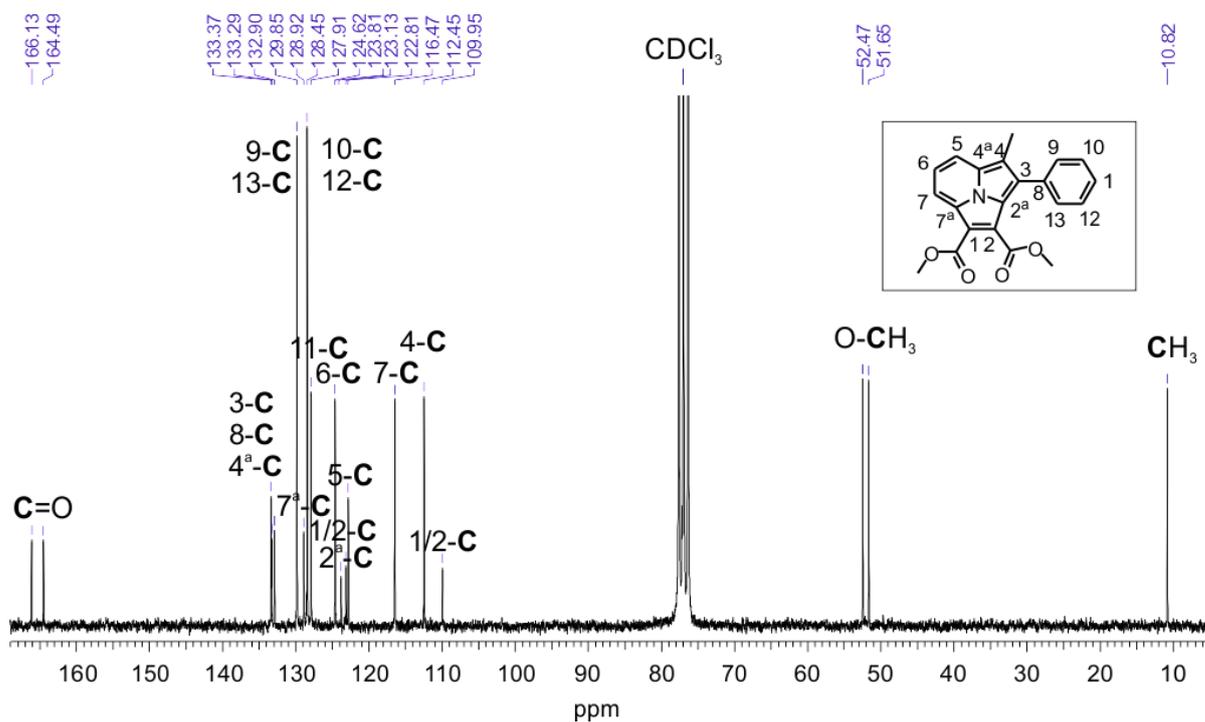


Рис. П55.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **5e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

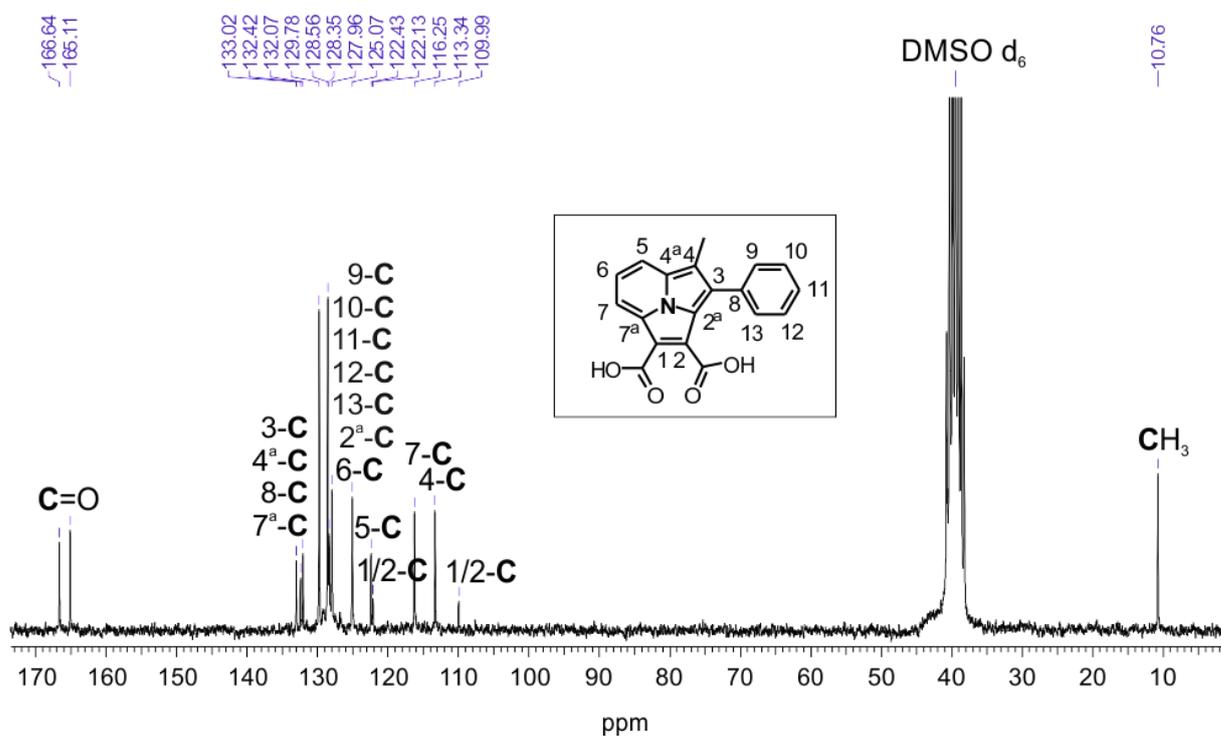


Рис. П56. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **6e** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

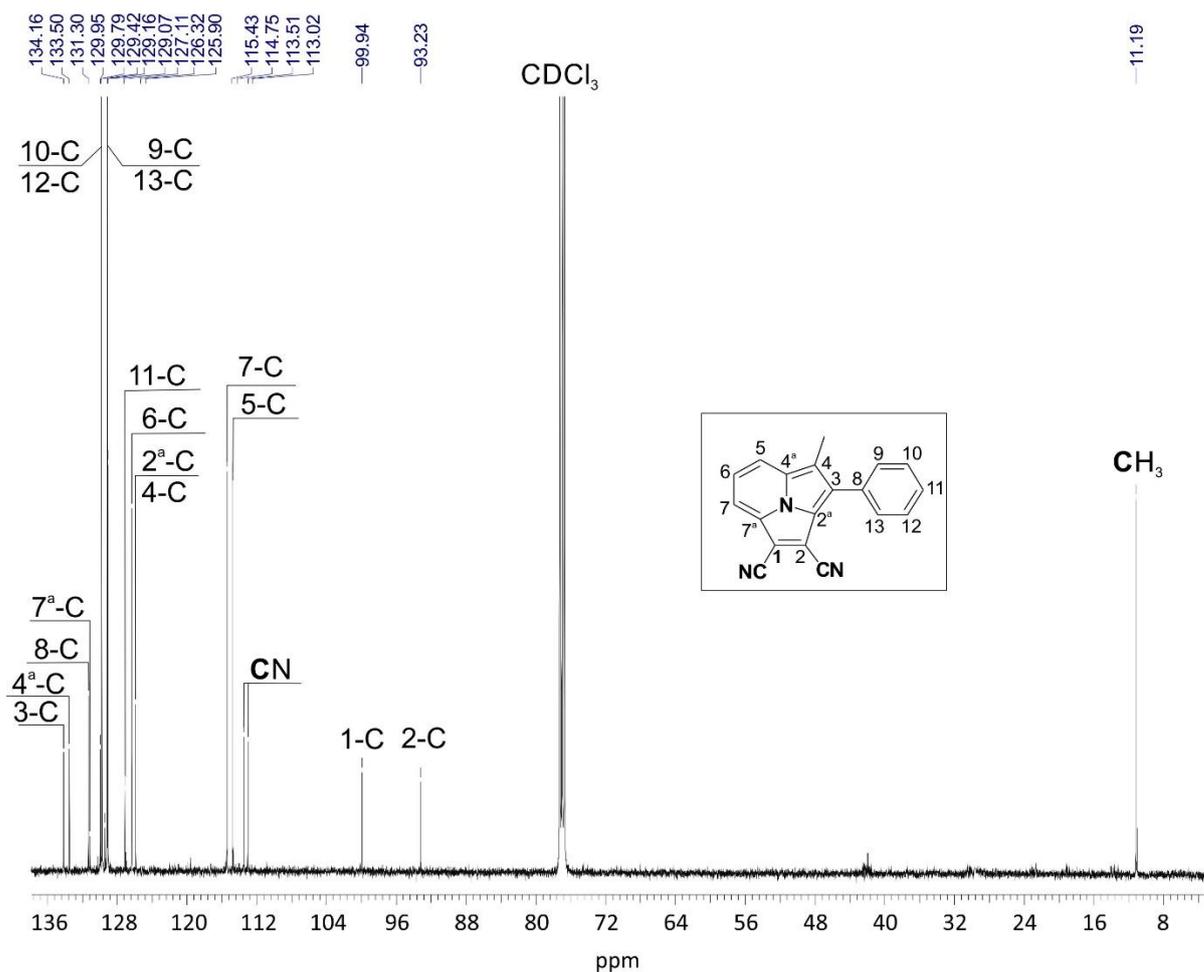


Рис. П57. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7e** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

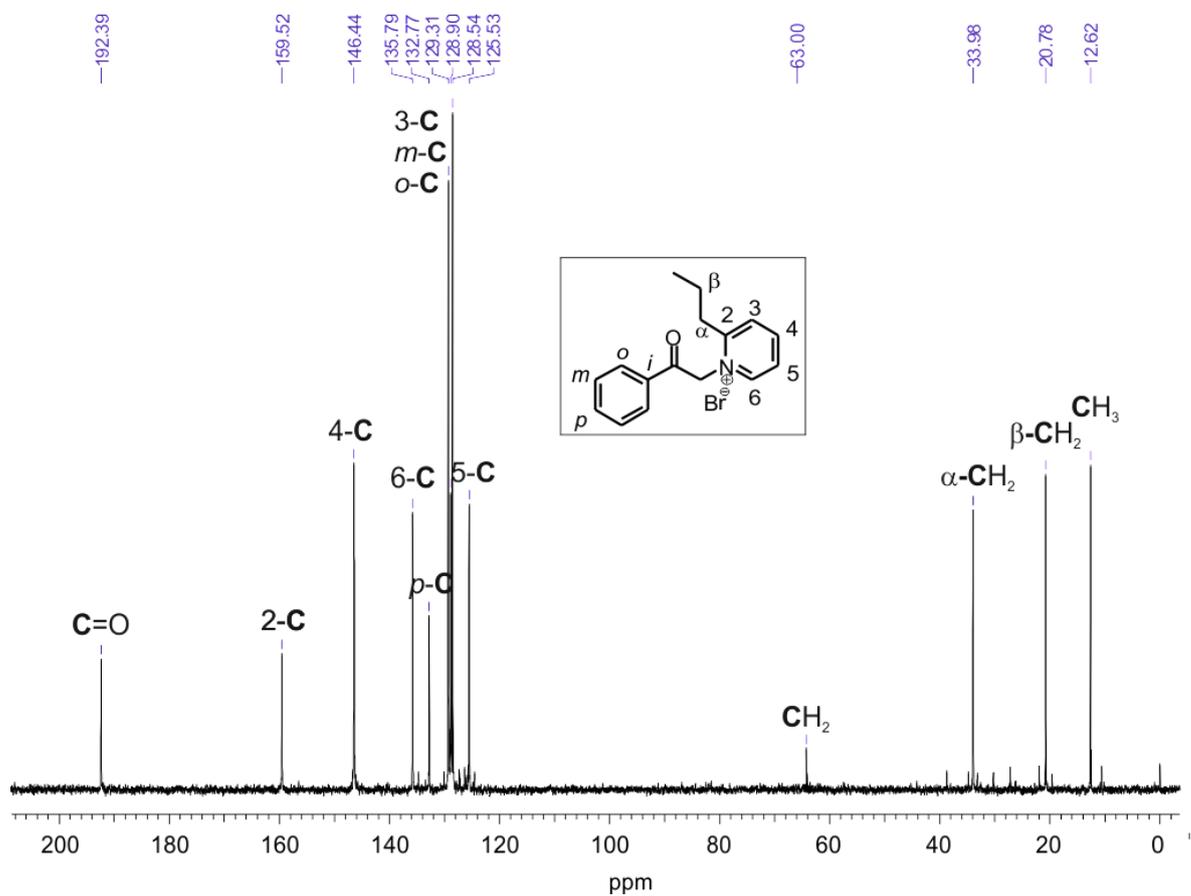


Рис. П58.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **3f** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 293 К).

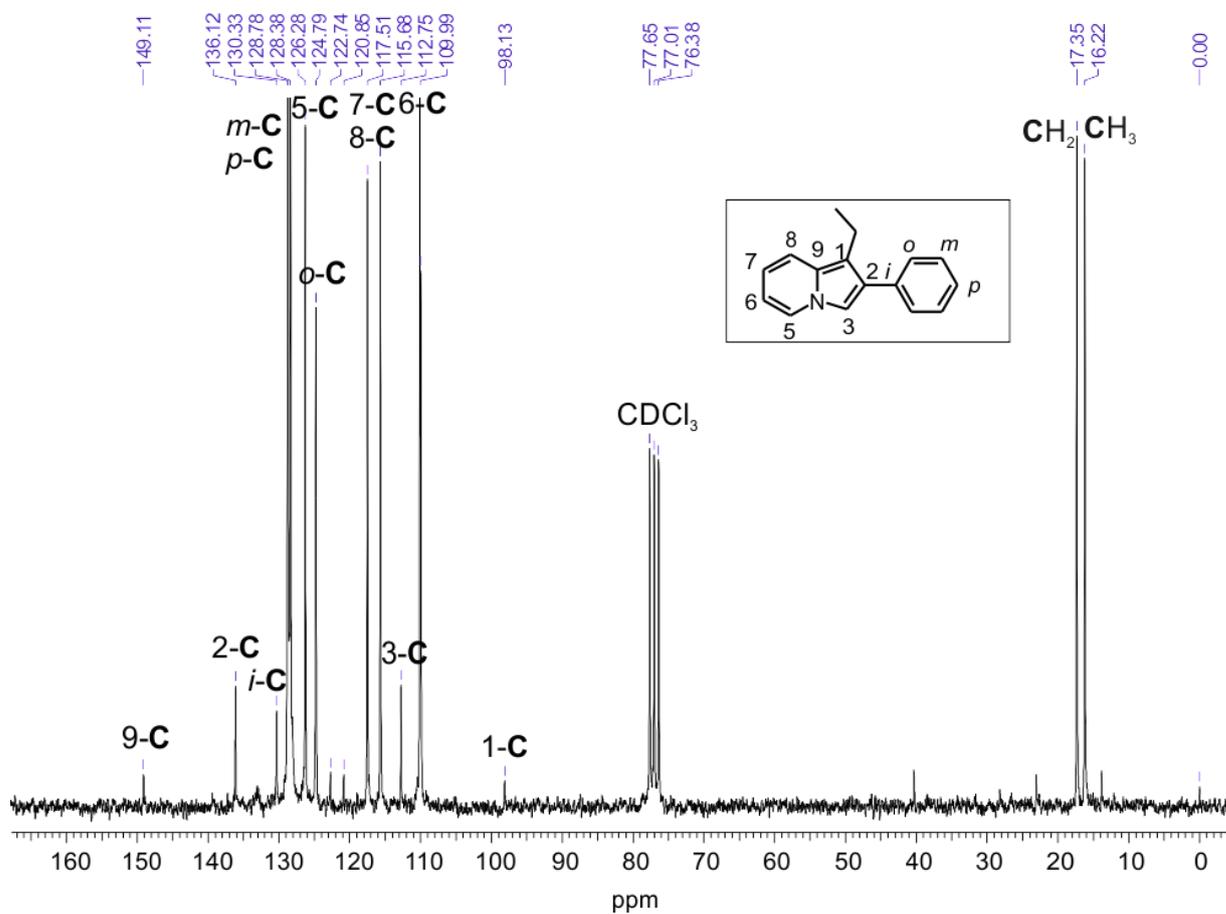


Рис. П59.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **4f** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

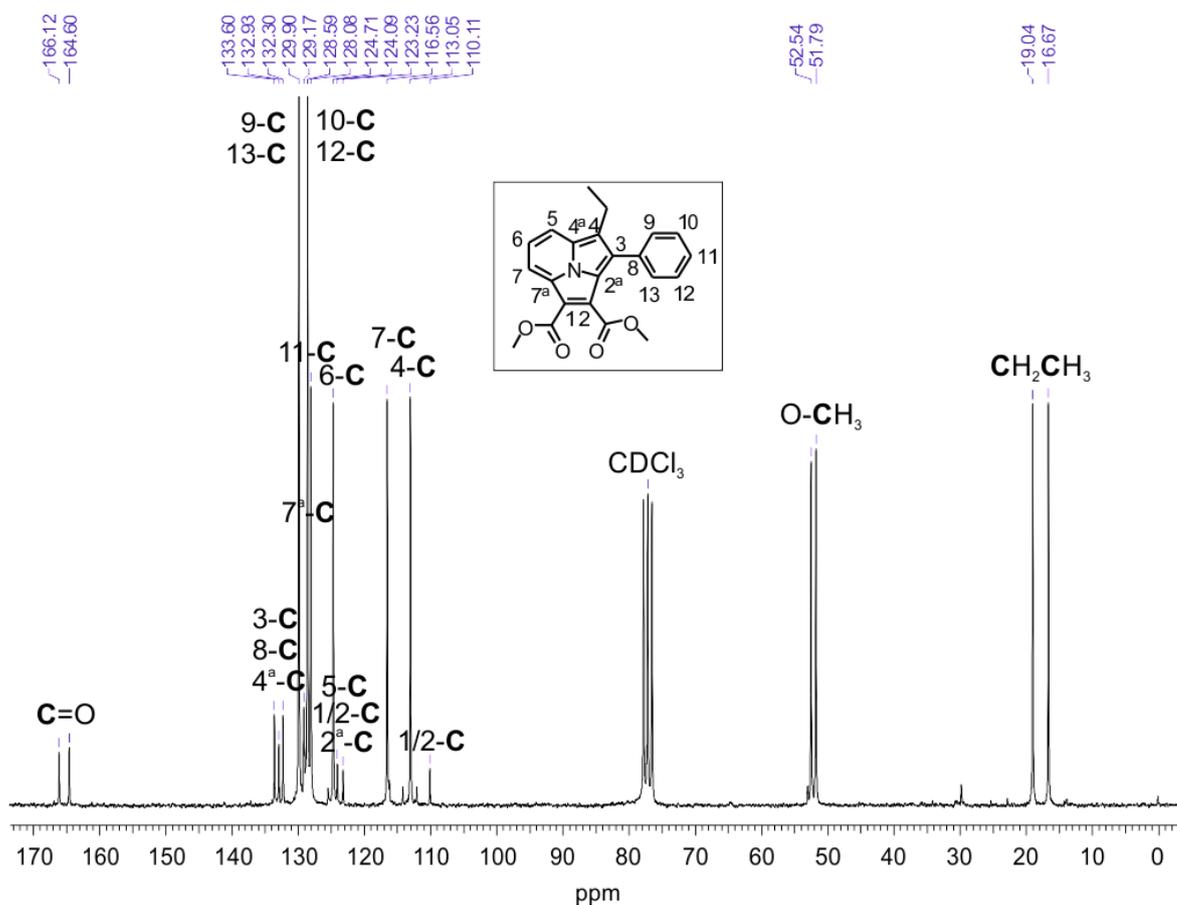


Рис. П60. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **5f** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

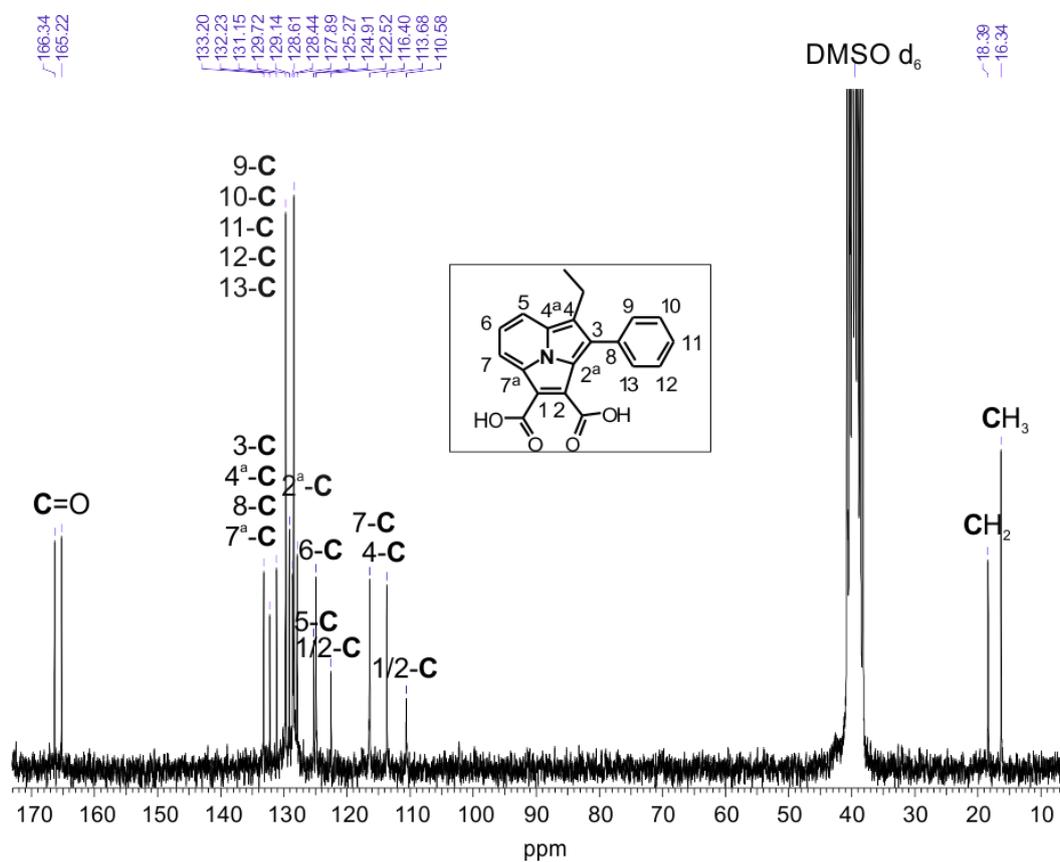


Рис. П61. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **6f** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

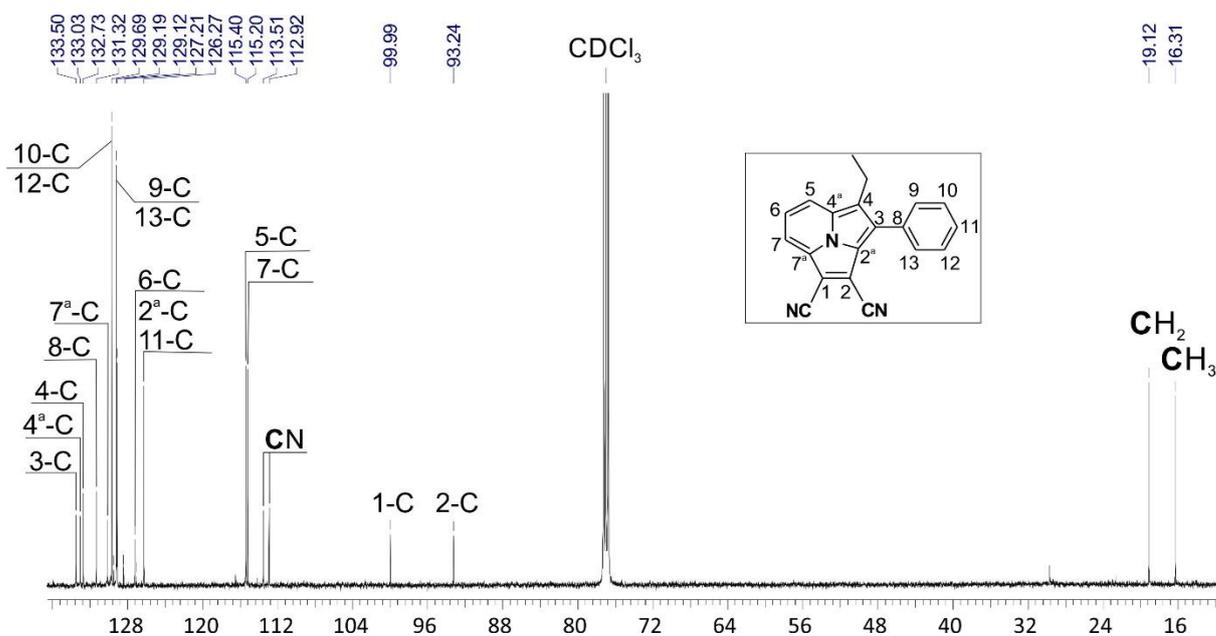


Рис. П62. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7f** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

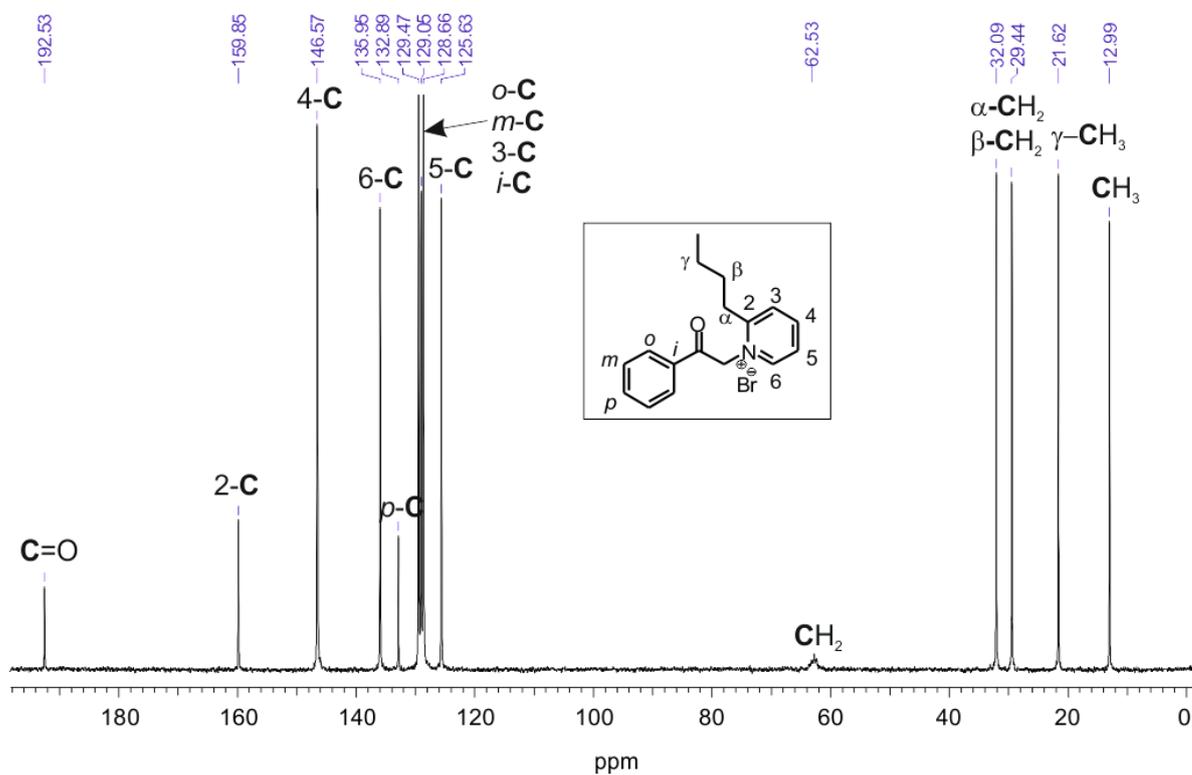


Рис. П63. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **3g** (D<sub>2</sub>O, 293 К).

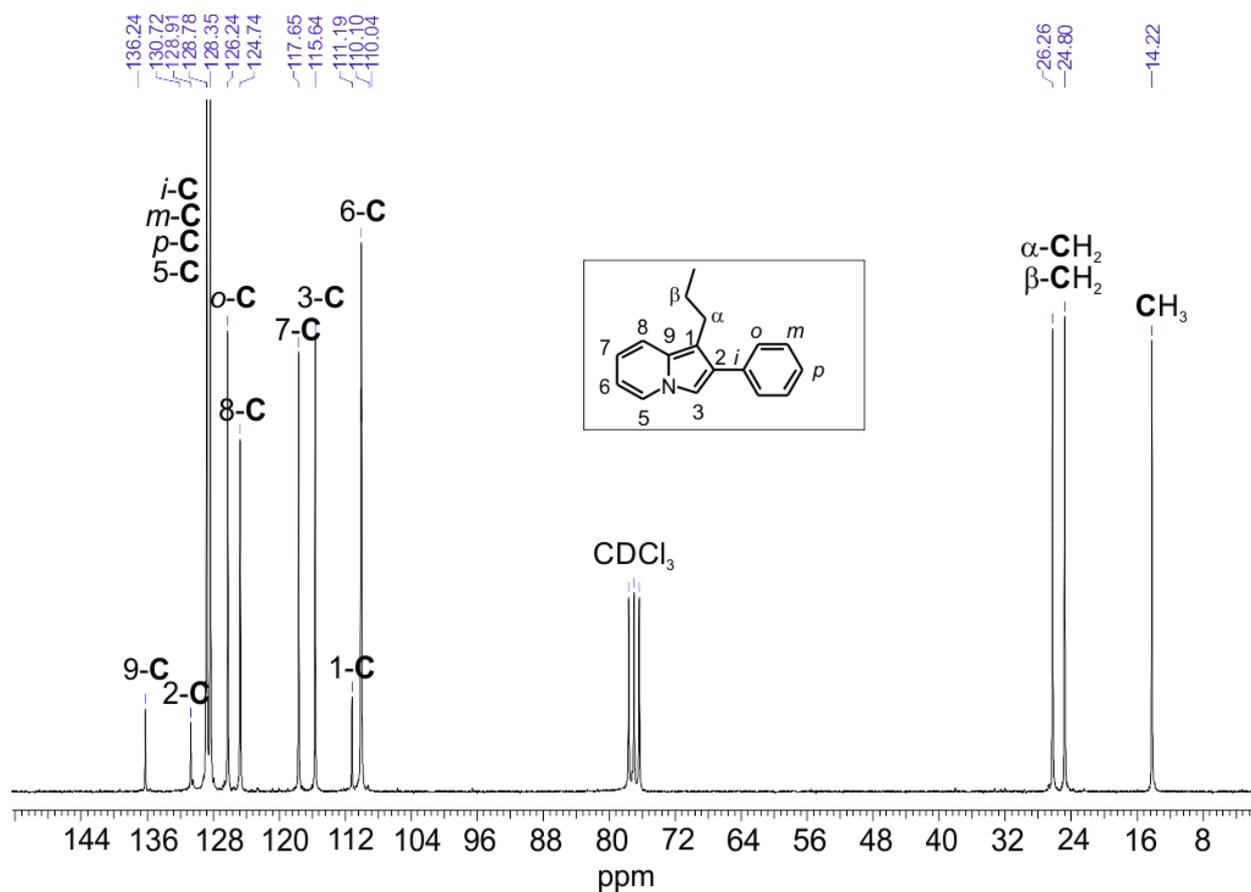


Рис. П64. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **4g** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

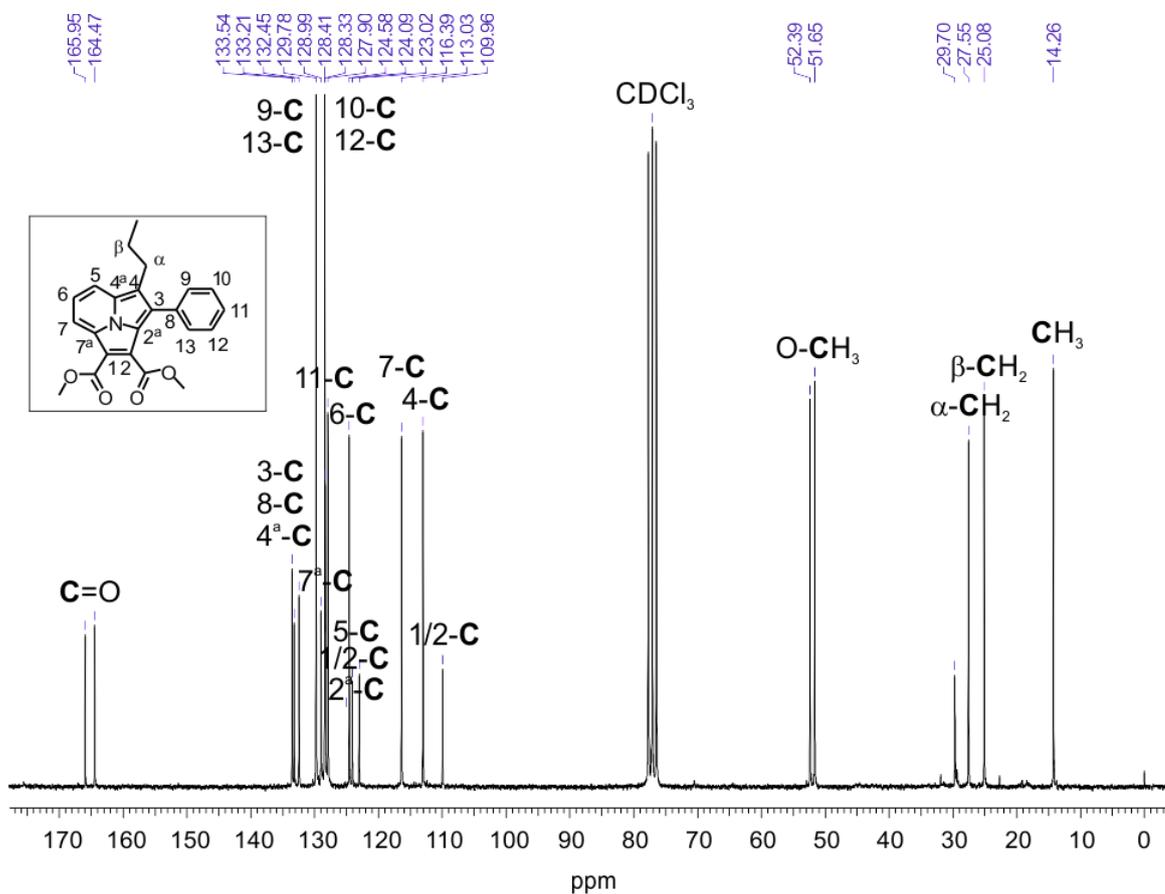


Рис. П65. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **5g** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

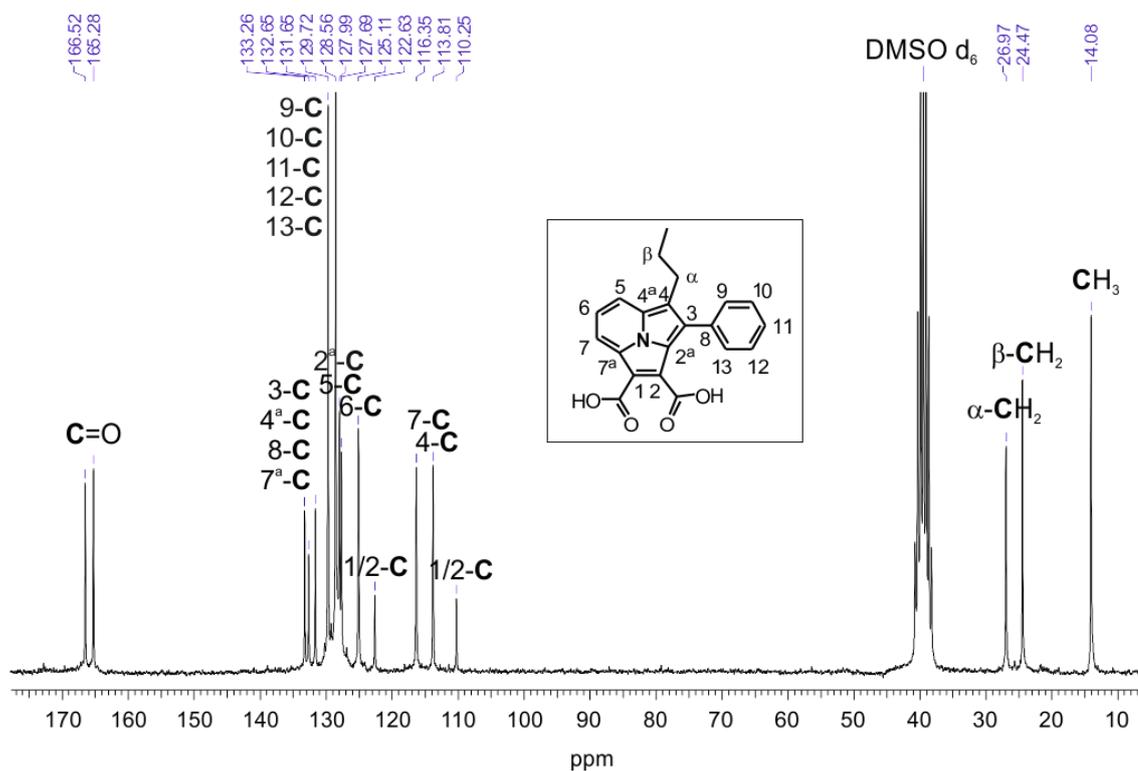


Рис. П66. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **6g** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

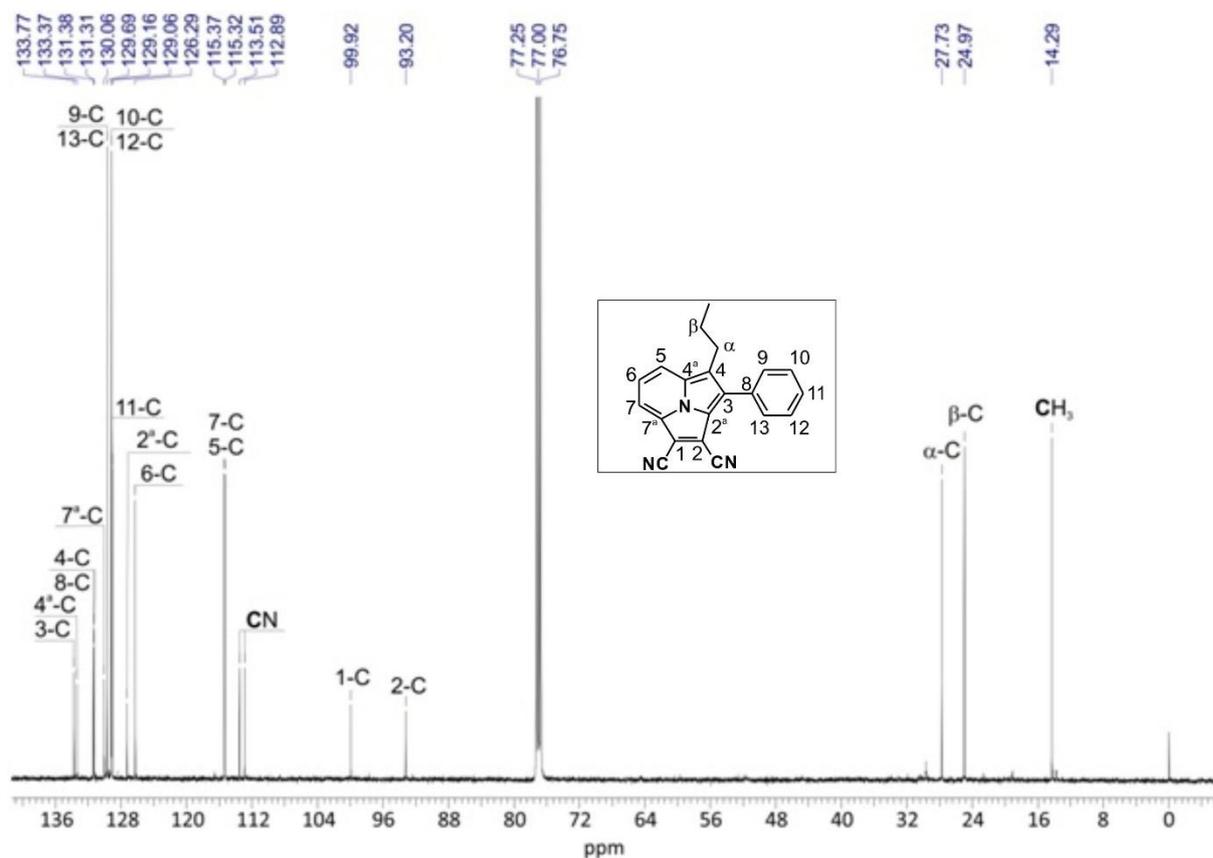


Рис. П67. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **7g** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

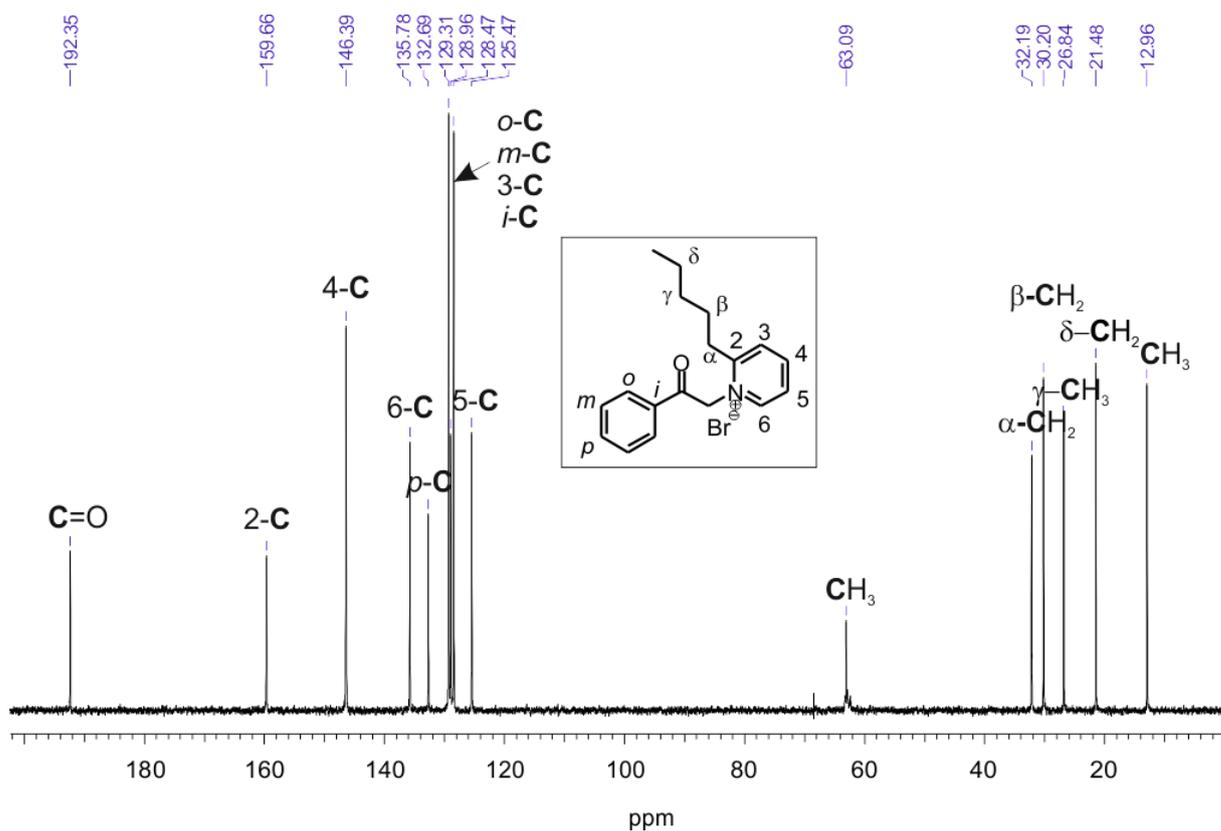


Рис. П68. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **3h** (D<sub>2</sub>O, 293 К).

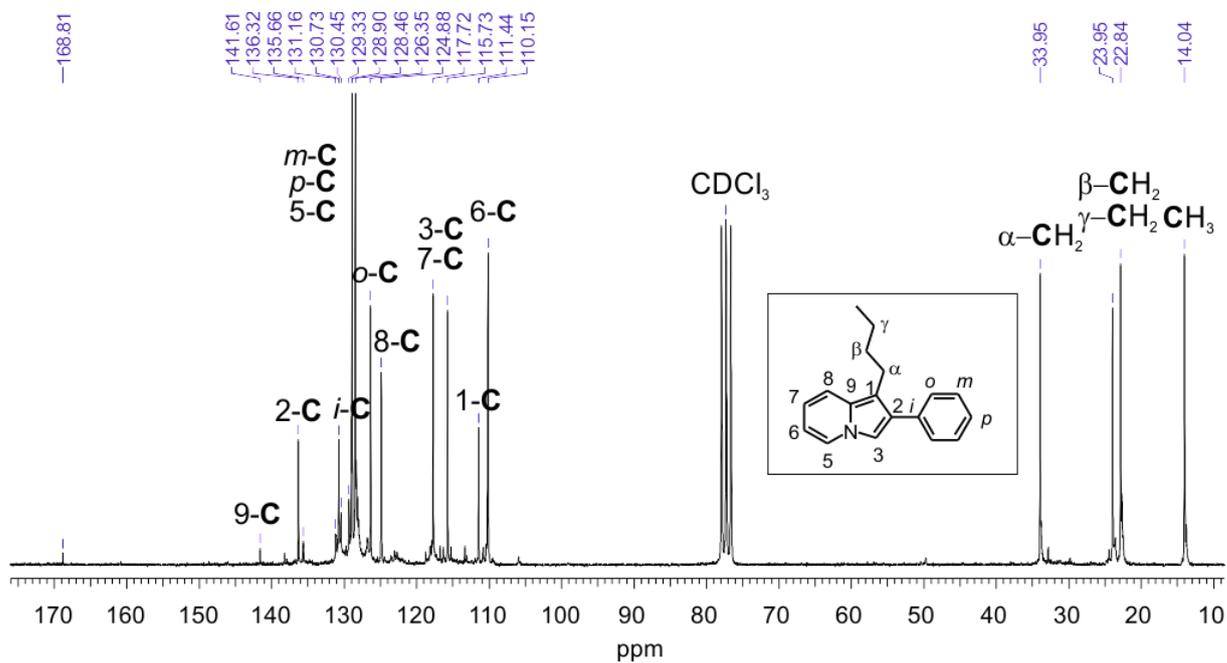


Рис. П69. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **4h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

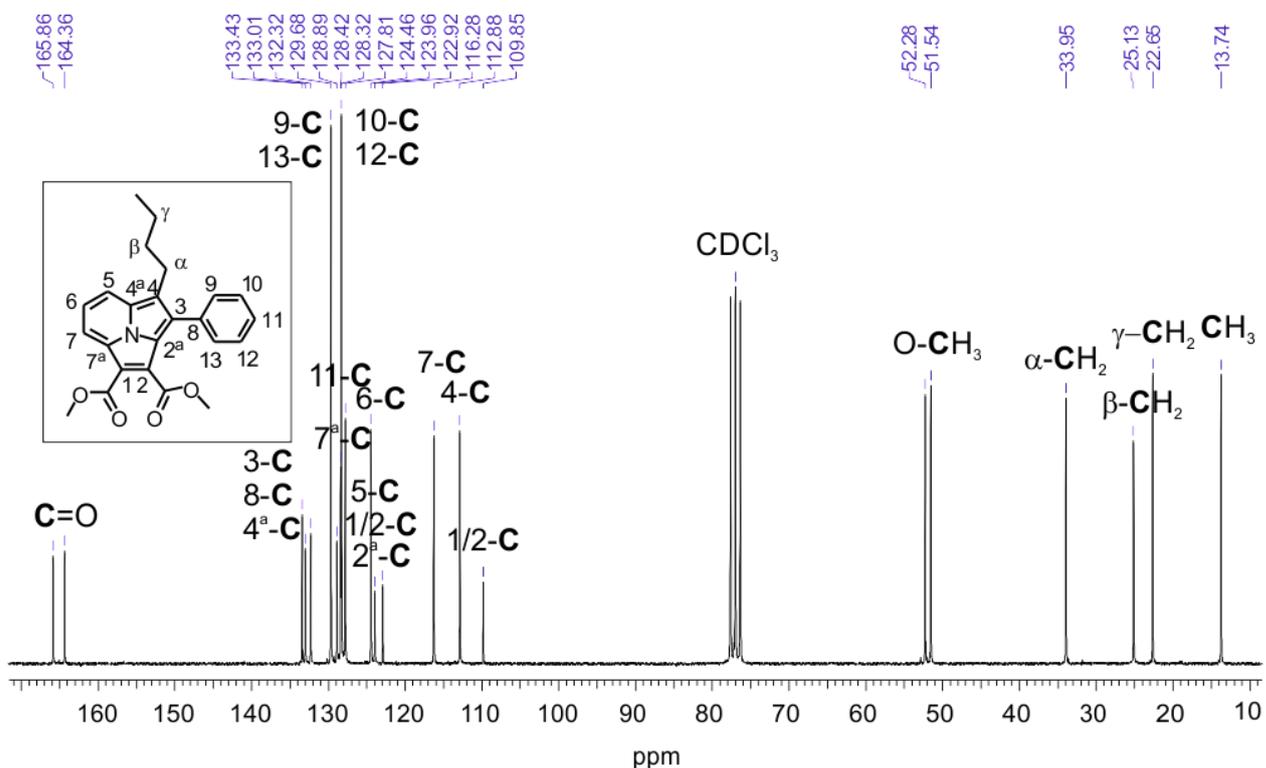


Рис. П70. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **5h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

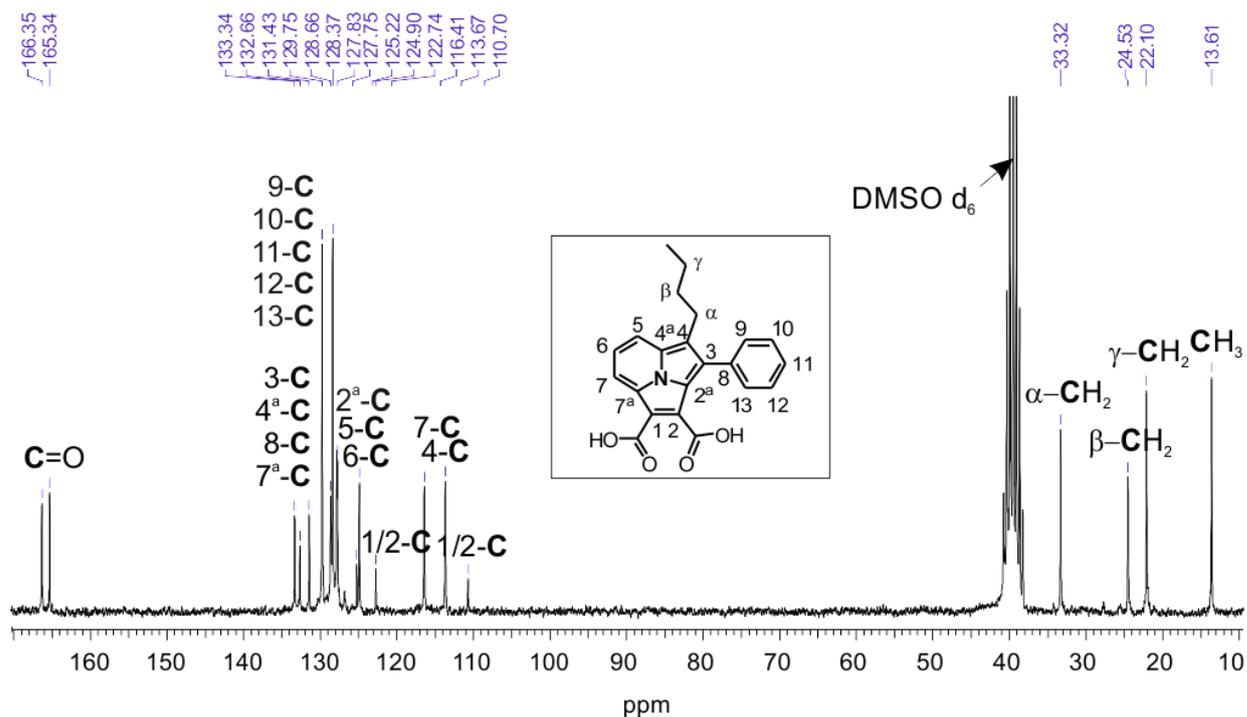


Рис. П71. <sup>13</sup>C ЯМР спектр **6h** (DMSO d<sub>6</sub>, 293 К).

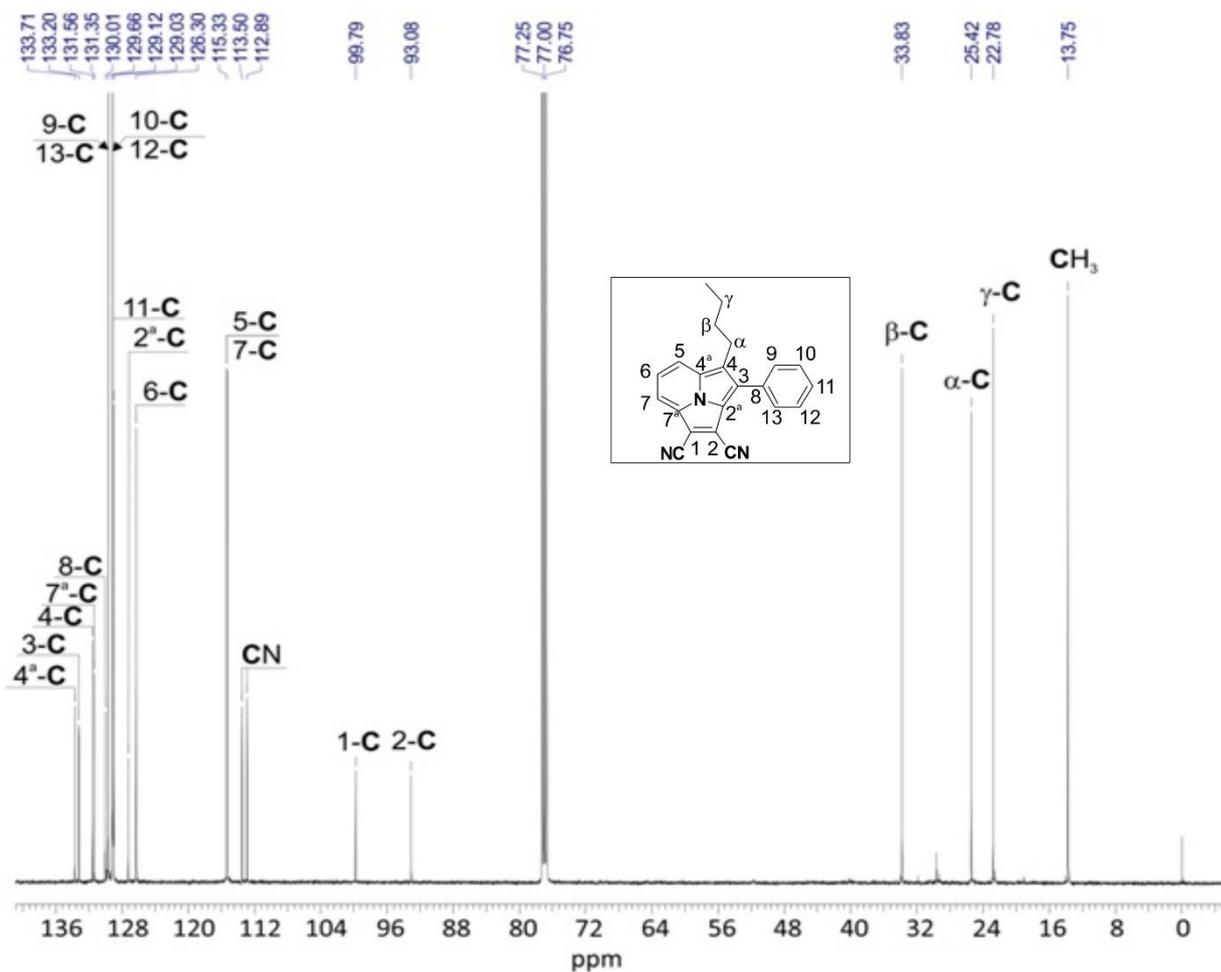


Рис. П72.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **7h** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

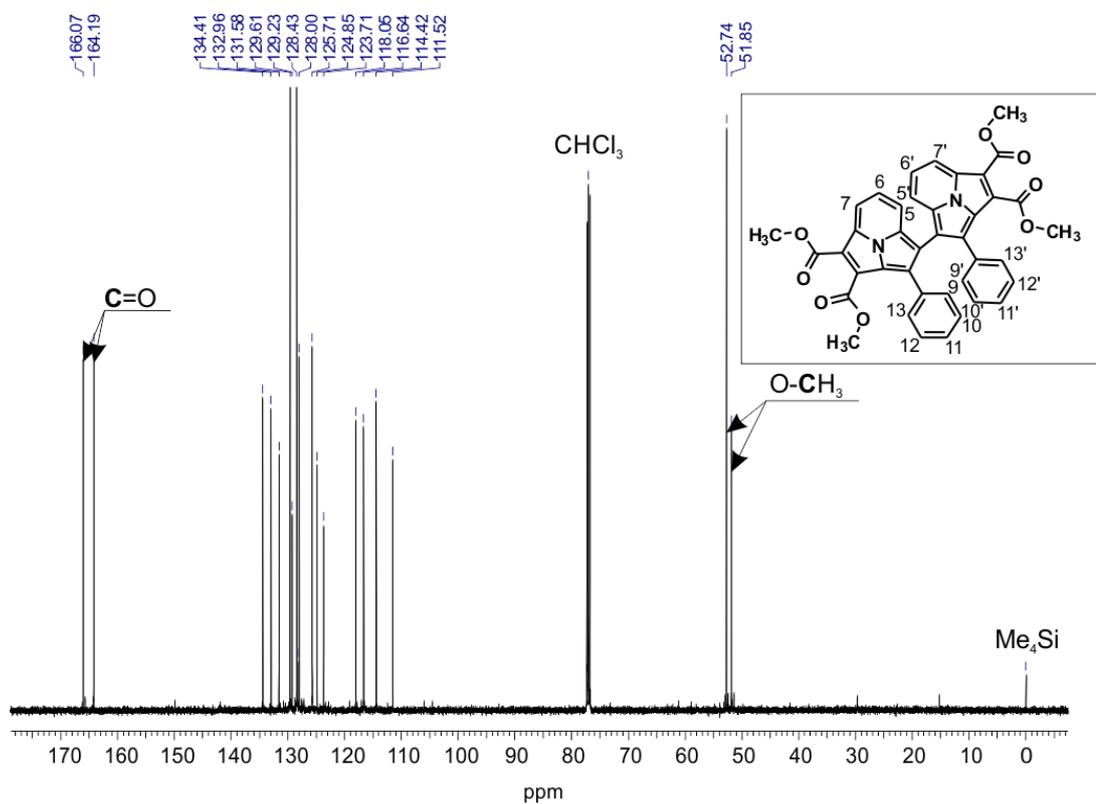


Рис. П73.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

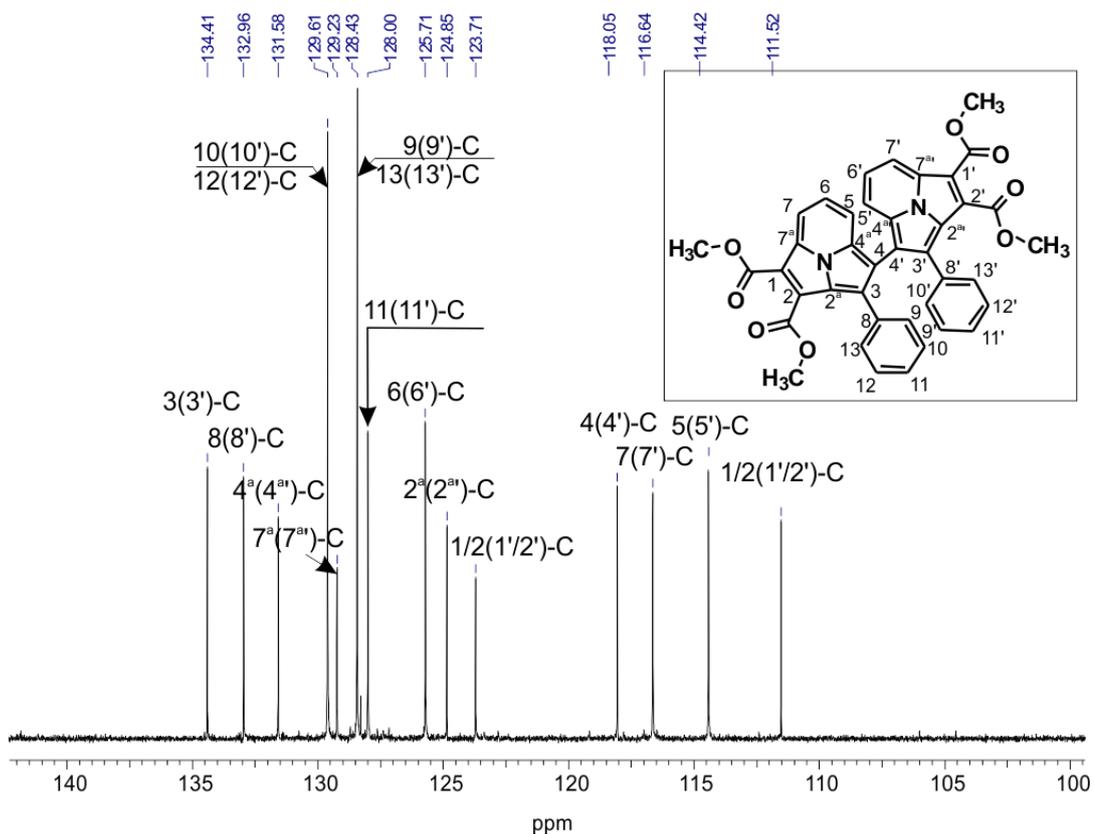


Рис. П74.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая область).

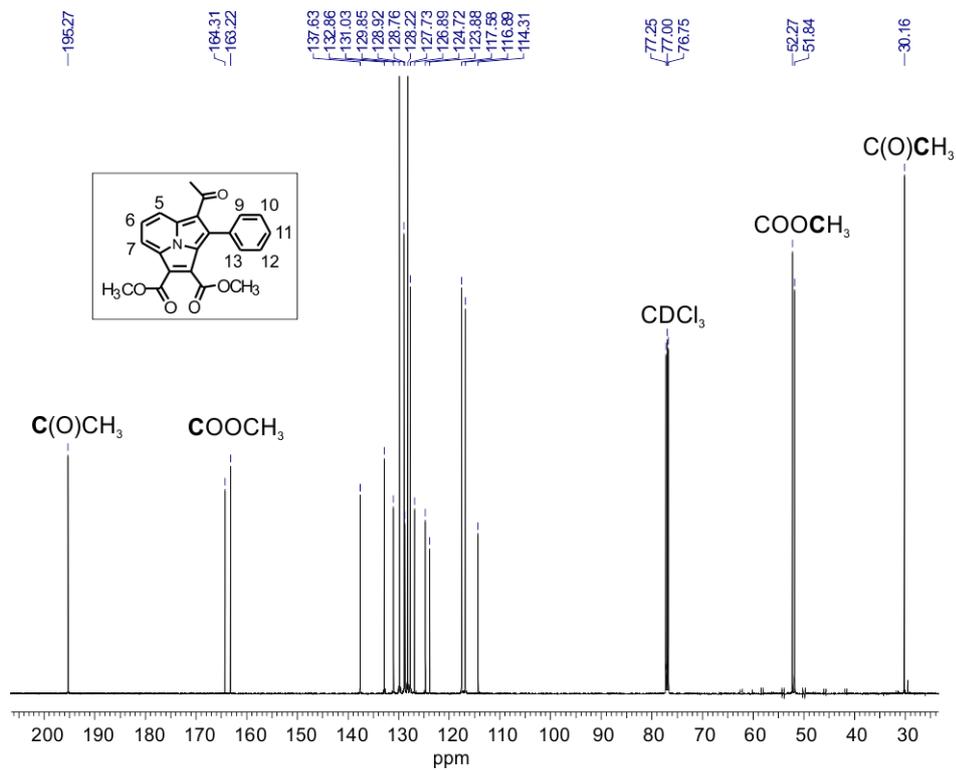


Рис. П75.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **13** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

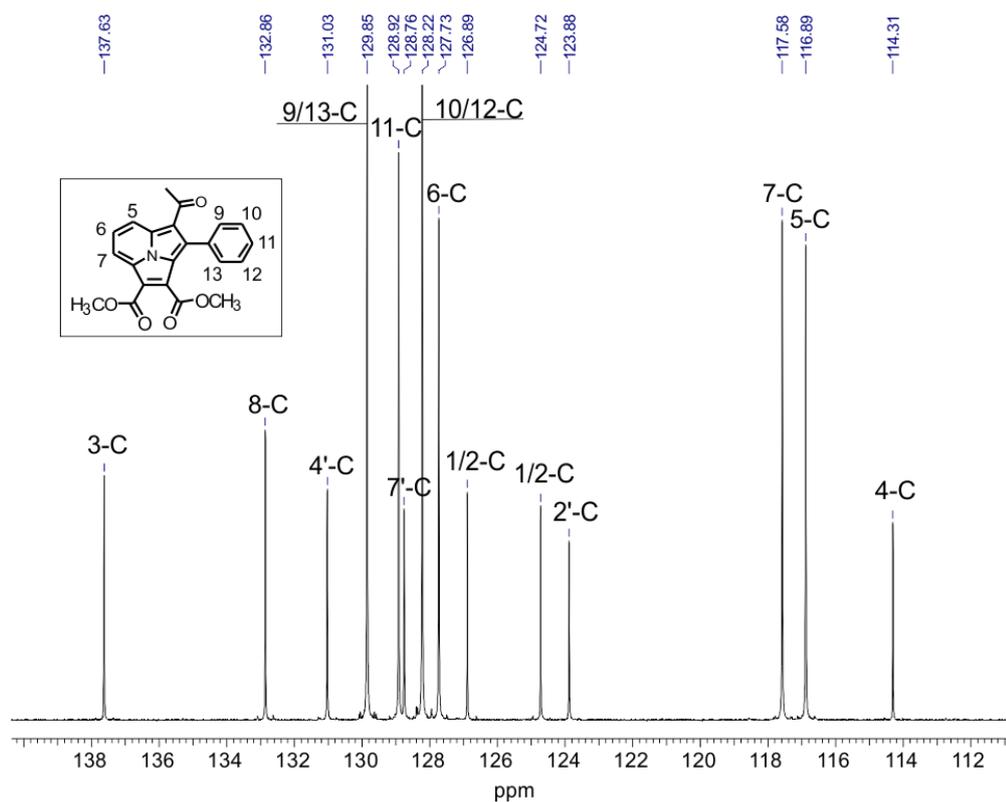


Рис. П76.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр **13** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая область).

## $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY ЯМР спектры

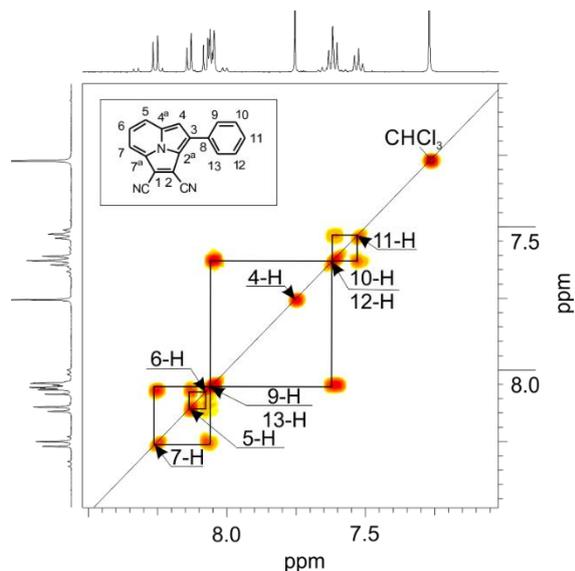


Рис. П77.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр **7c** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

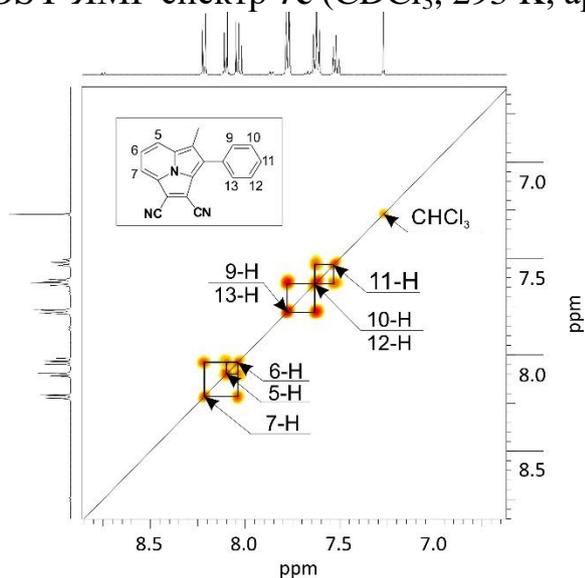


Рис. П78.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр **7e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

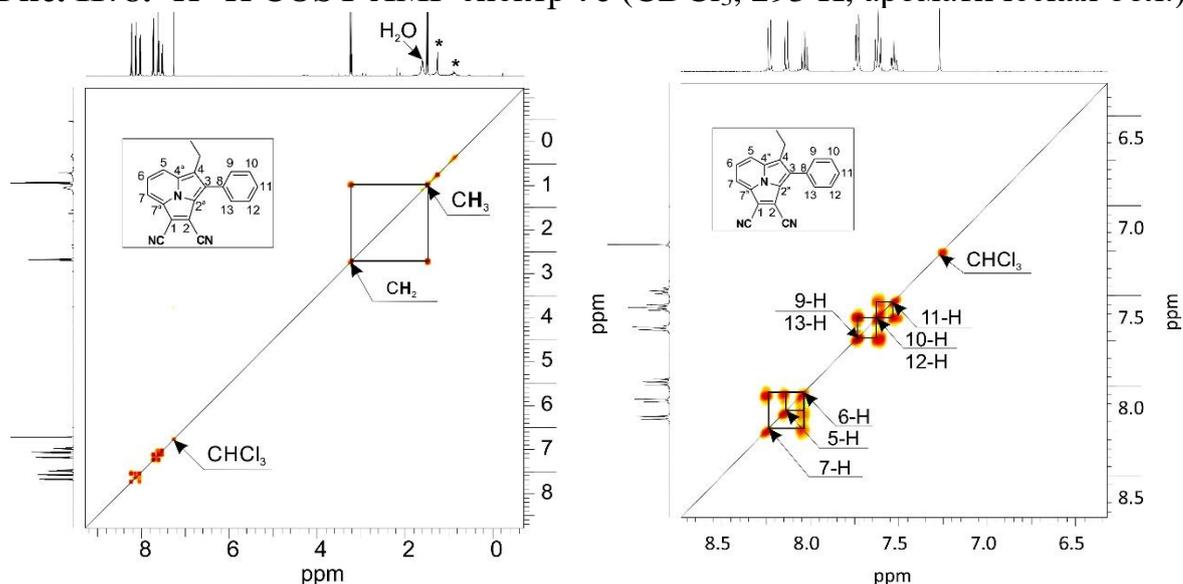


Рис. П79.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр **7f** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

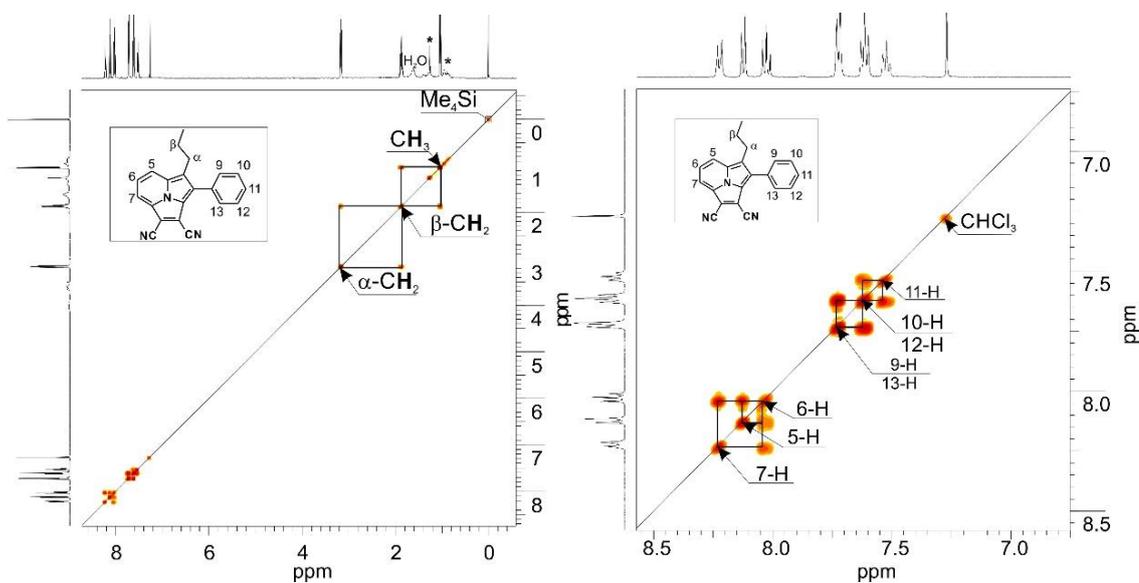


Рис. П80.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр **7g** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

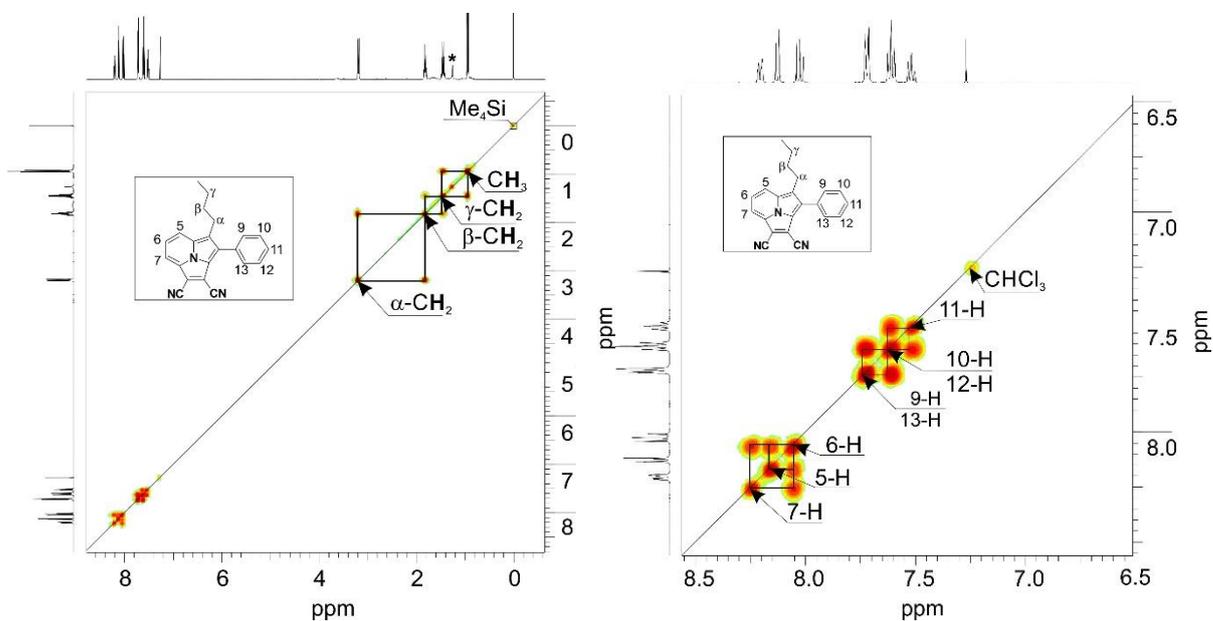


Рис. П81.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр **7h** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

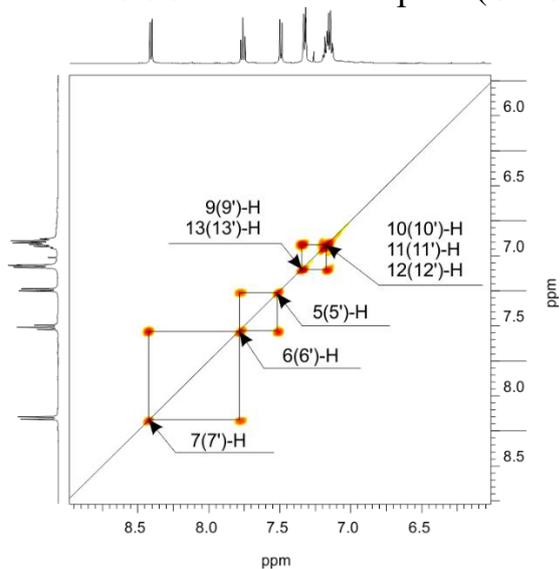
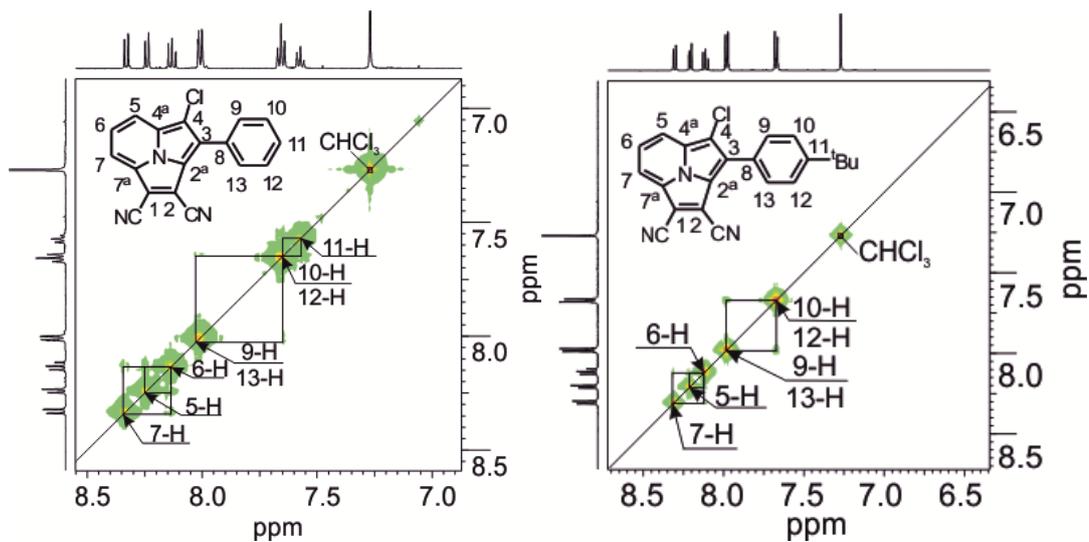
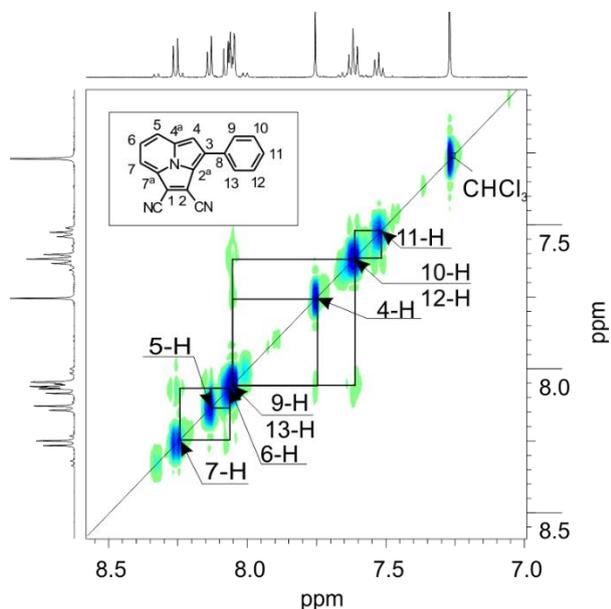


Рис. П82.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ЯМР спектр **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

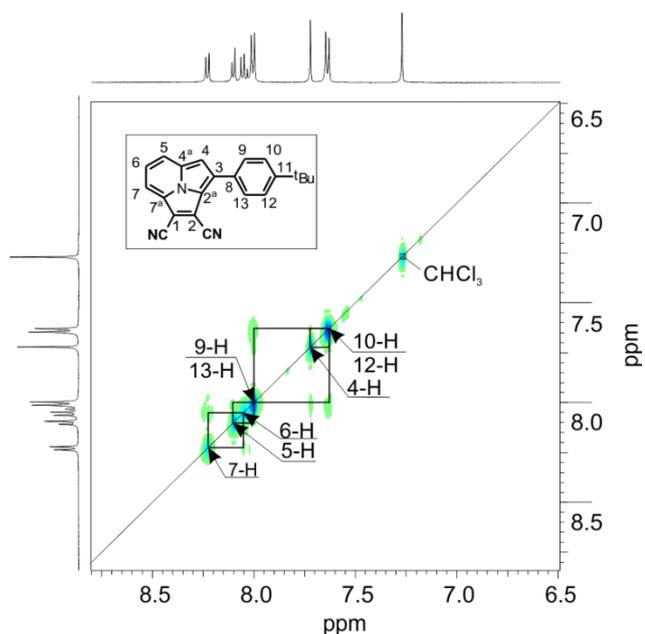
### $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY ЯМР спектры



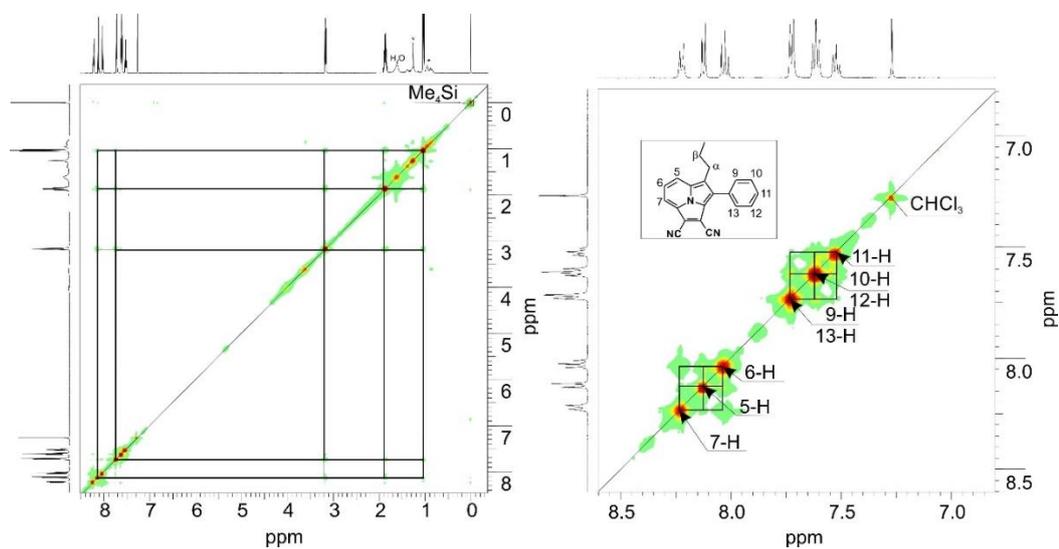
**Рис. П83.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).



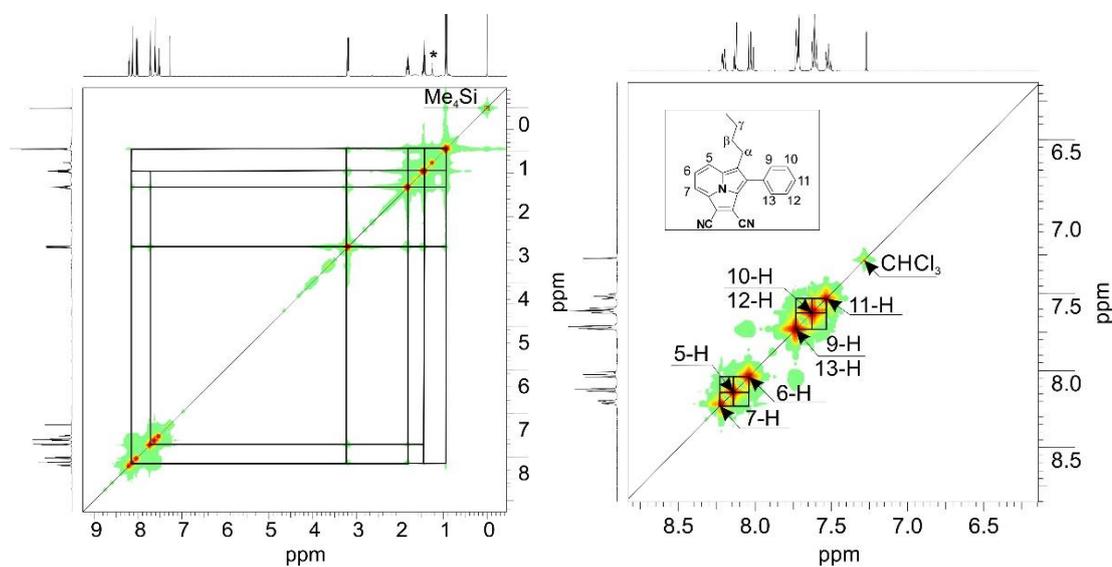
**Рис. П85.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр **7c** (аром. обл.) ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).



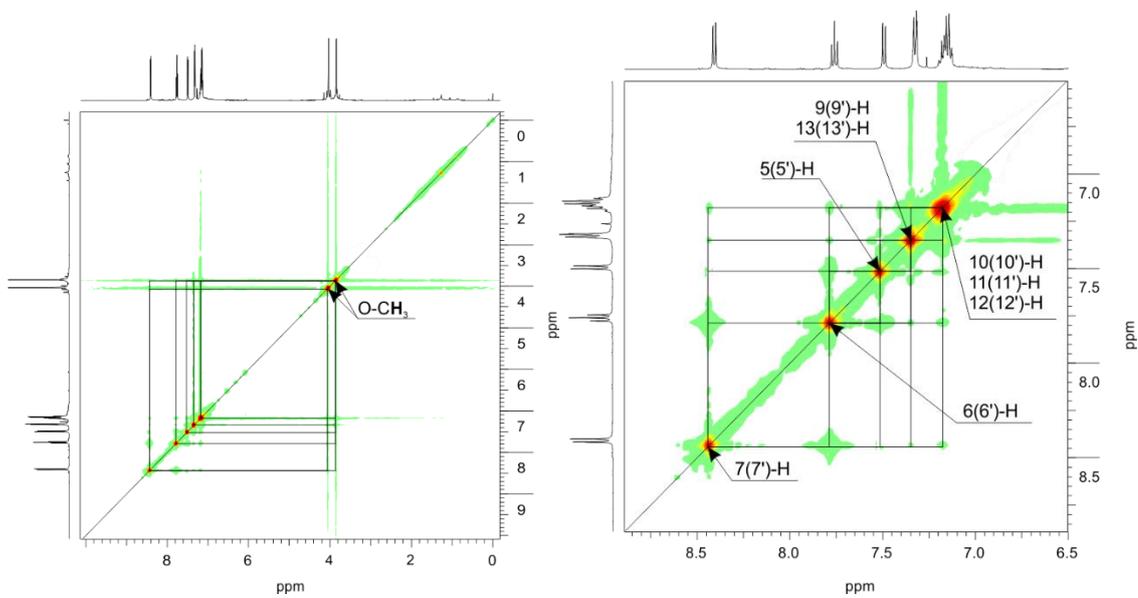
**Рис. П86.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр **7d** (аром. обл.) ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).



**Рис. П87.**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NOESY ЯМР спектр **7g** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).



**Рис. П88.**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NOESY ЯМР спектр **7h** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).



**Рис. П89.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

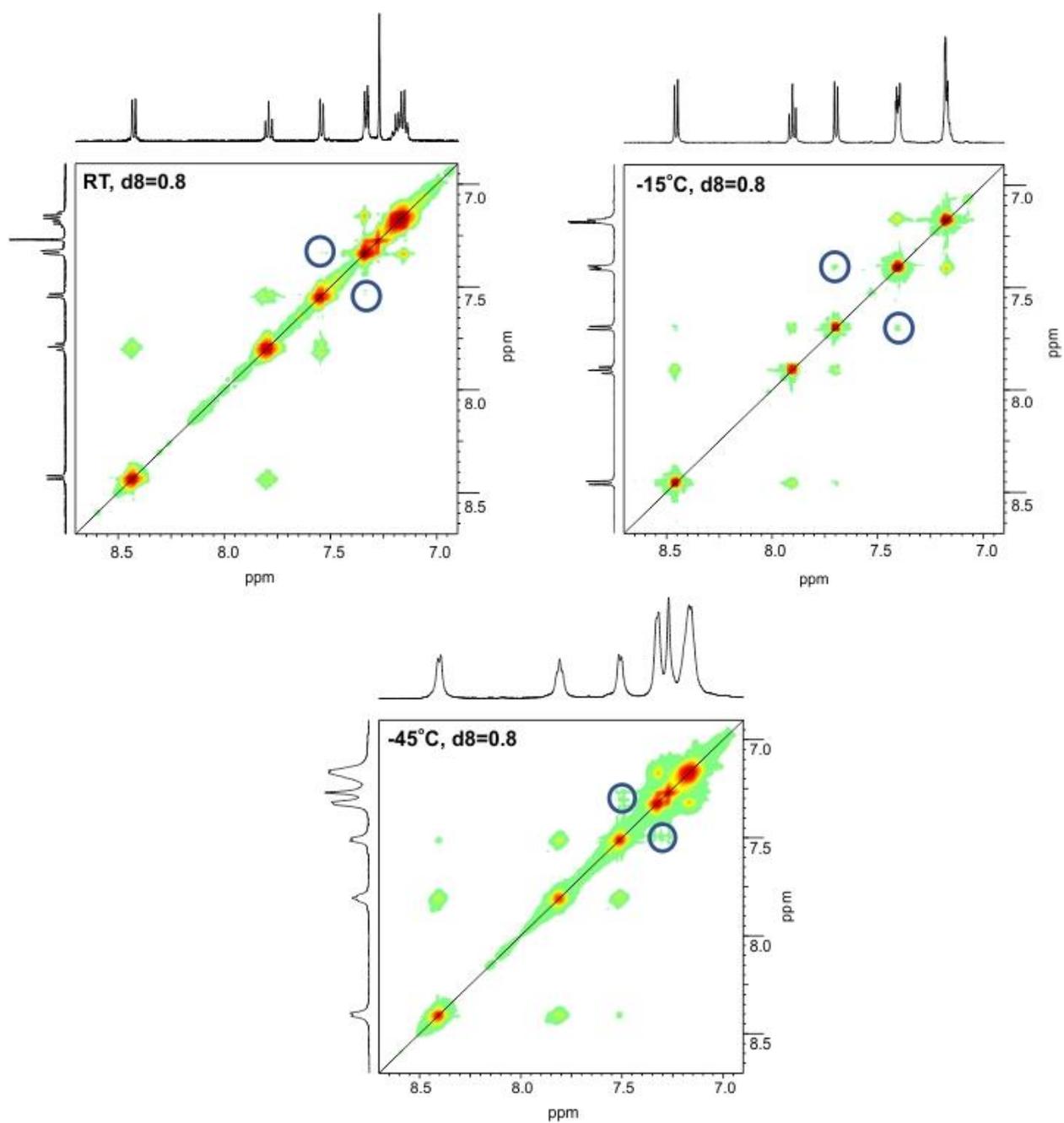
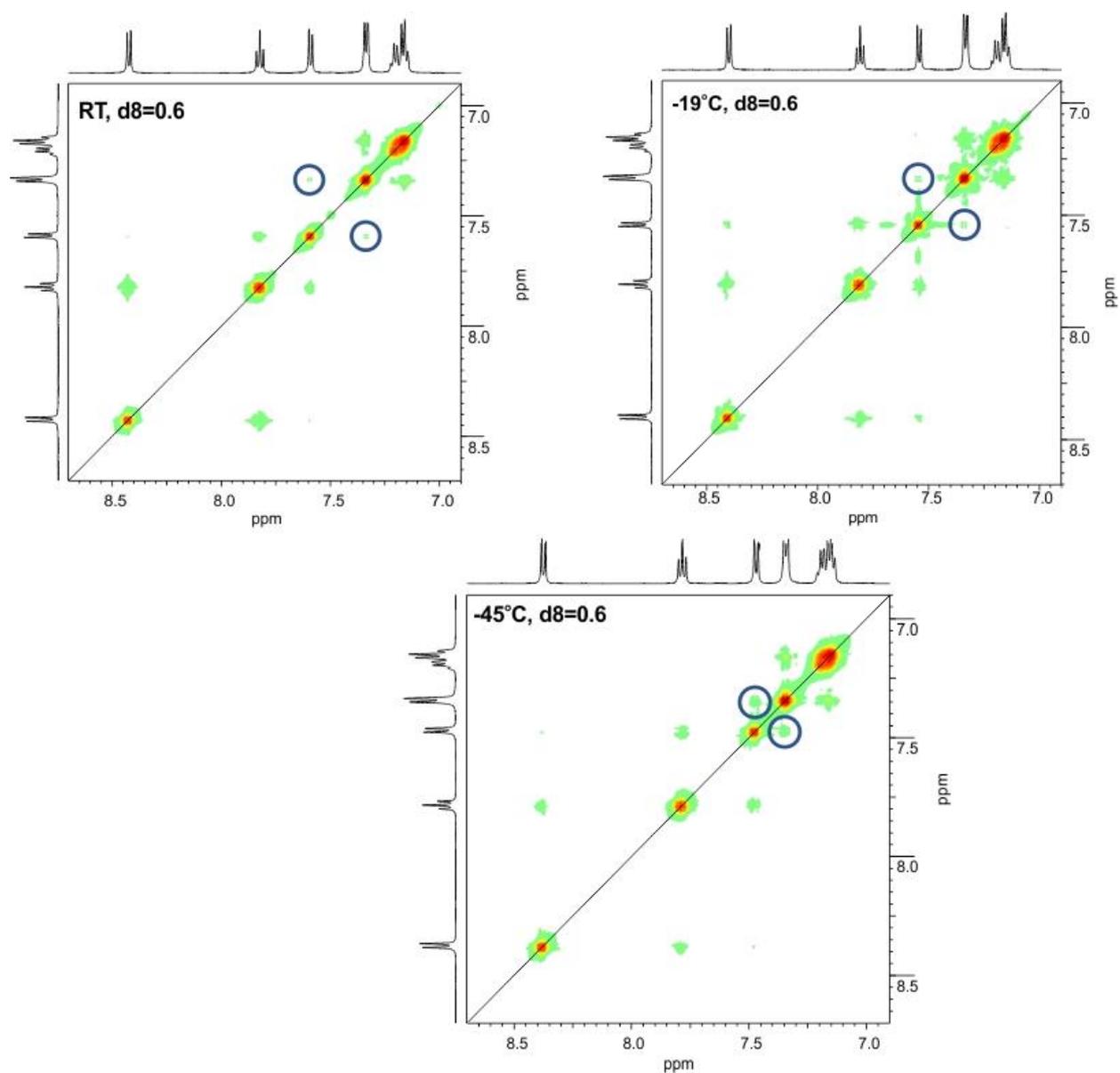
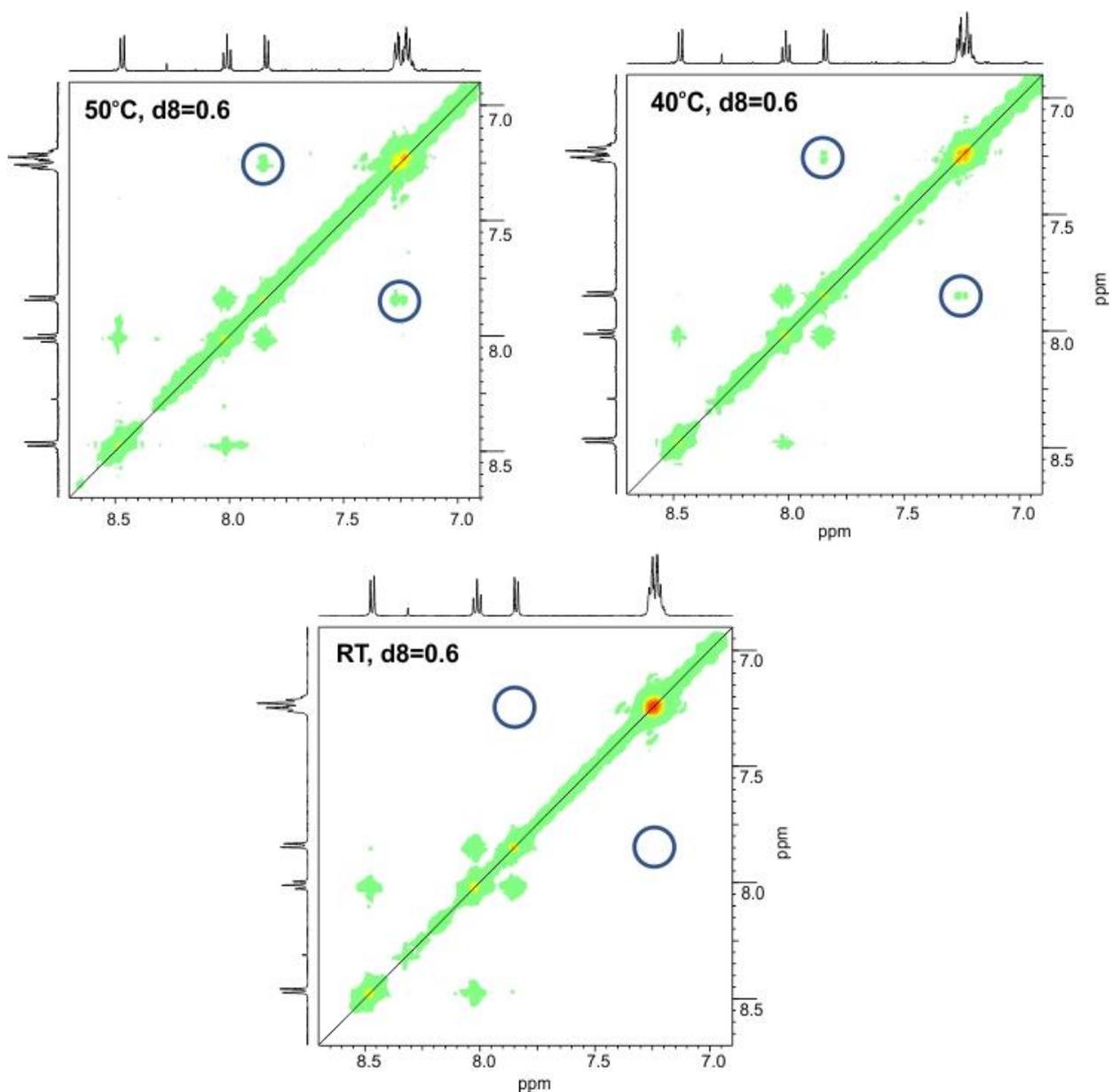


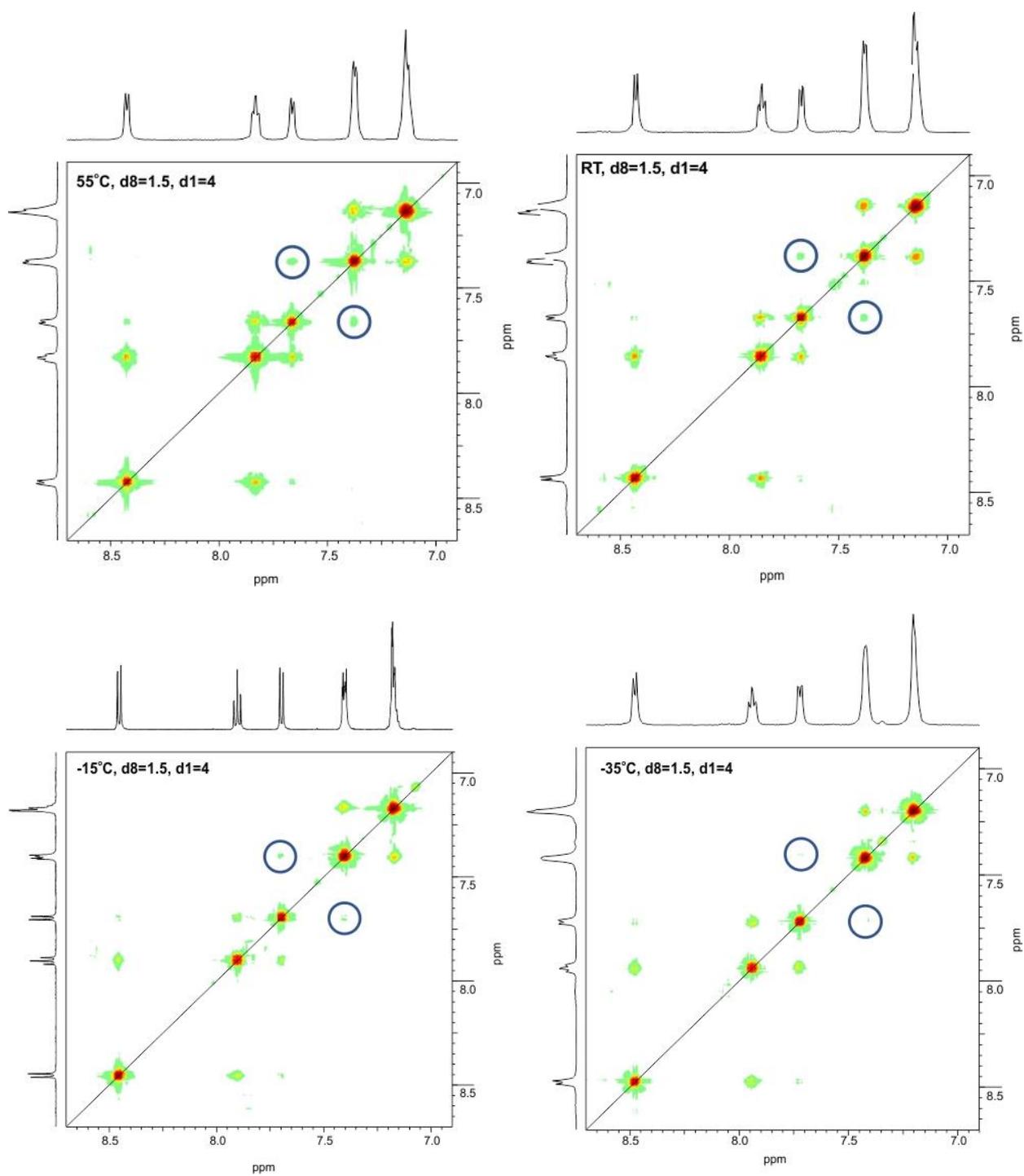
Рис. П90.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектры **10** ( $\text{CDCl}_3$ , при разных температурах).



**Рис. П91.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектры **10** ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , при разных температурах).



**Рис. П92.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектры **10** ( $\text{DMSO } d_6$ , при разных температурах).



**Рис. П93.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектры **10** ( $\text{THF } d_8$ , при разных температурах).

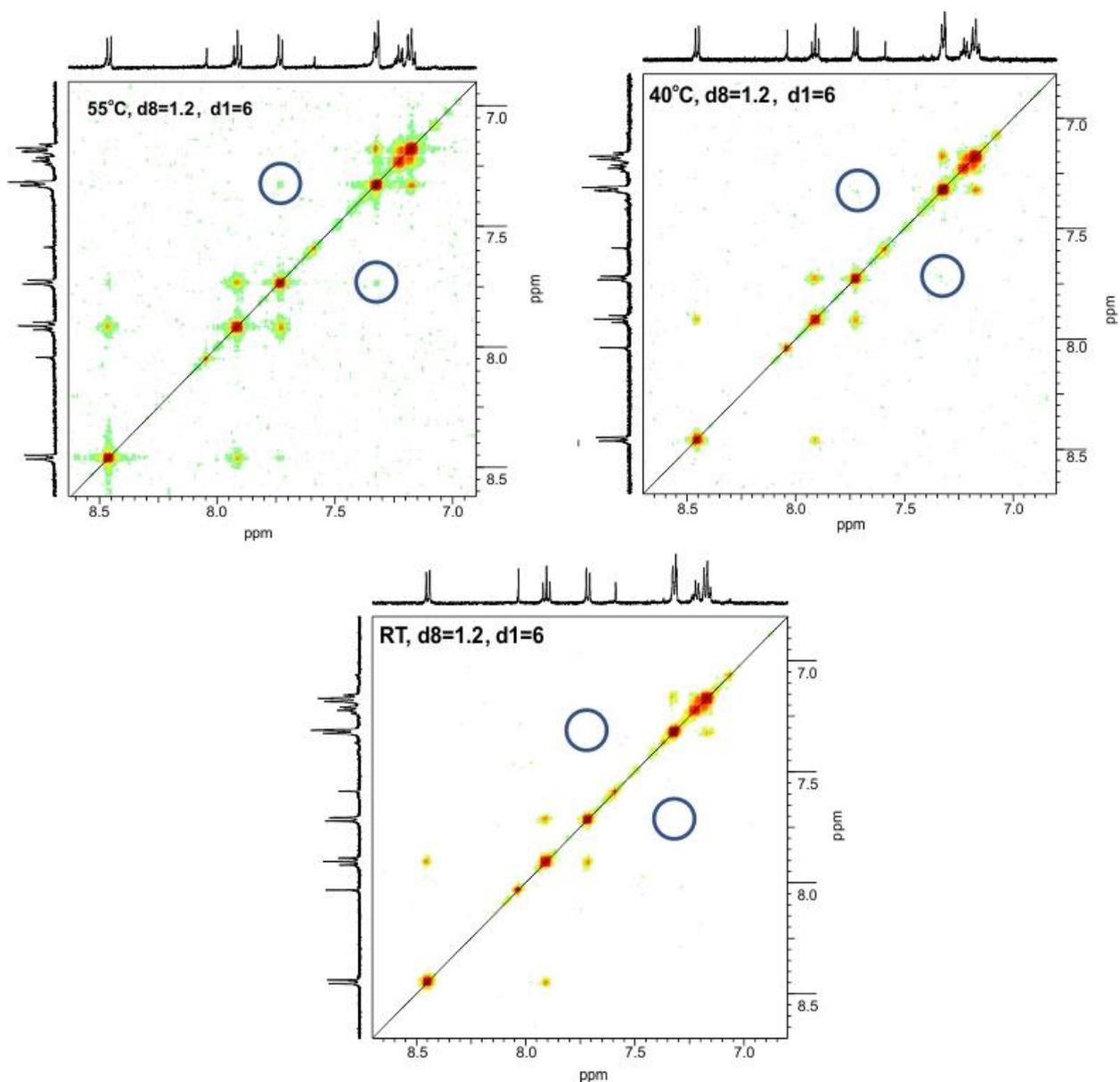


Рис. П94.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектры **10** ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , при разных температурах).

## $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC ЯМР спектры

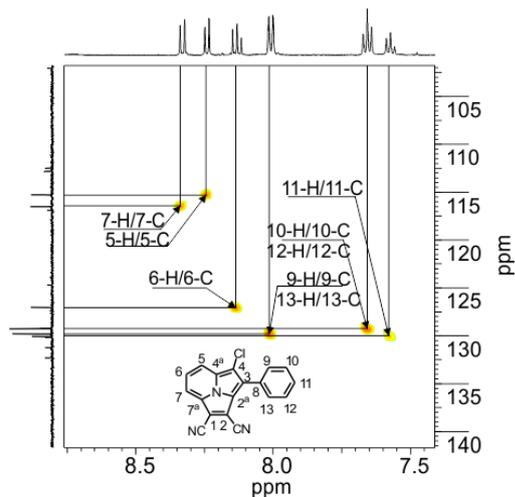


Рис. П95.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

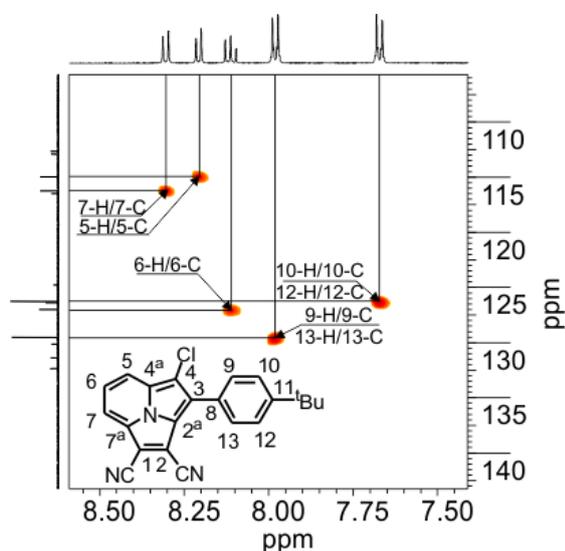


Рис. П96.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7b** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

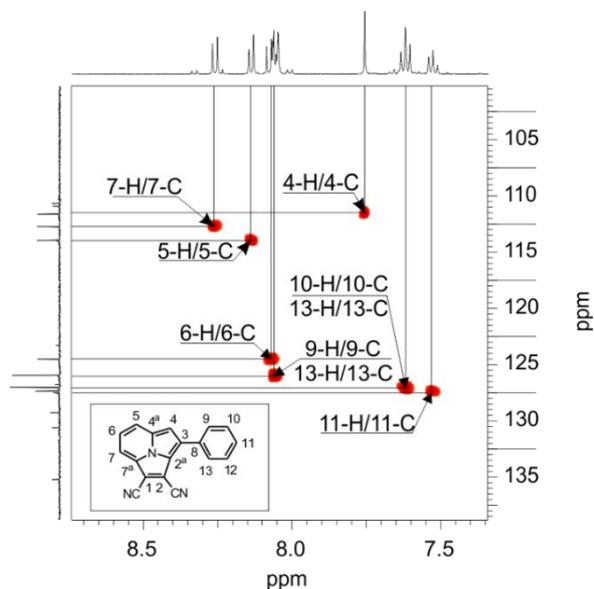


Рис. П97.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7c** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

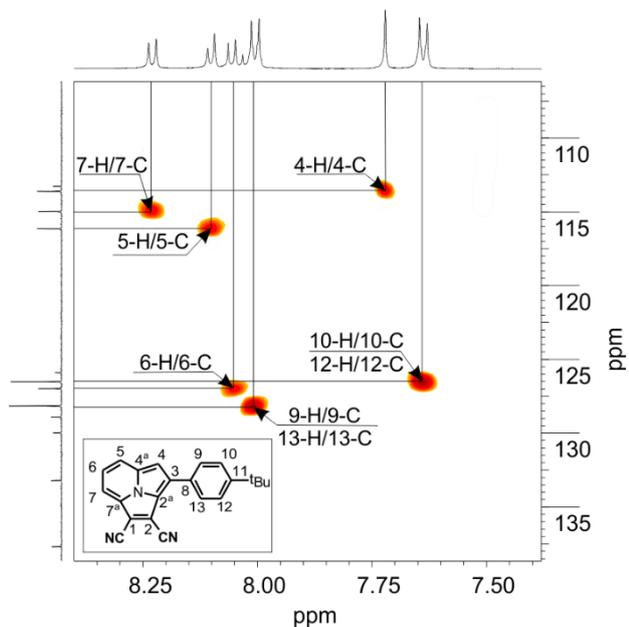


Рис. П98.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7d** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

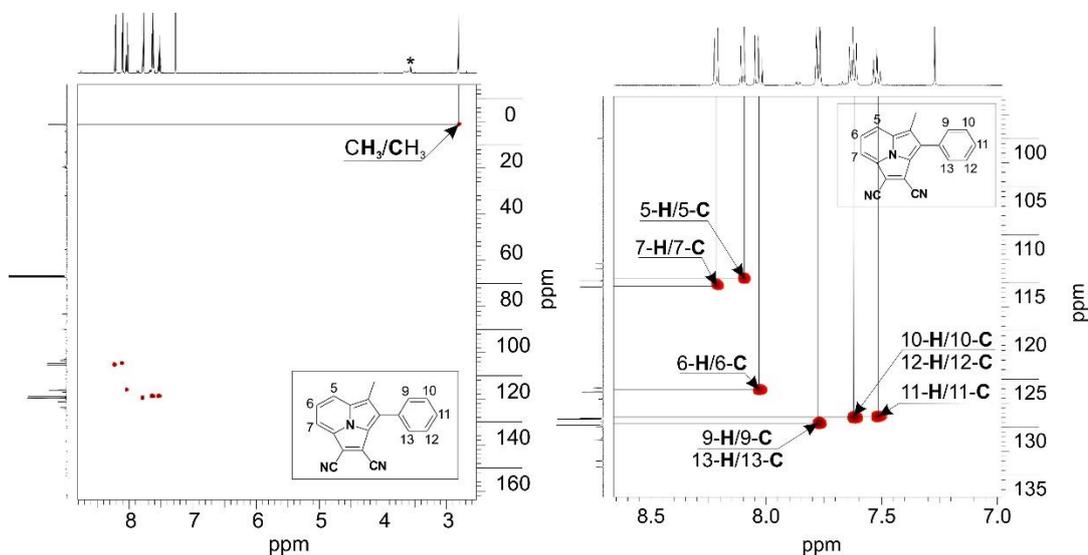


Рис. П99.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

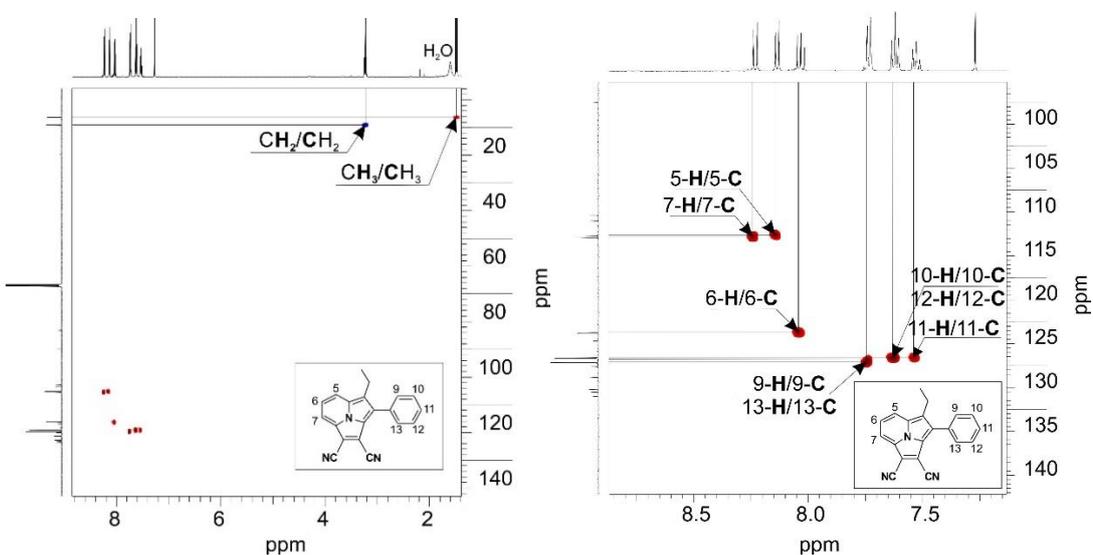


Рис. П100.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7f** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

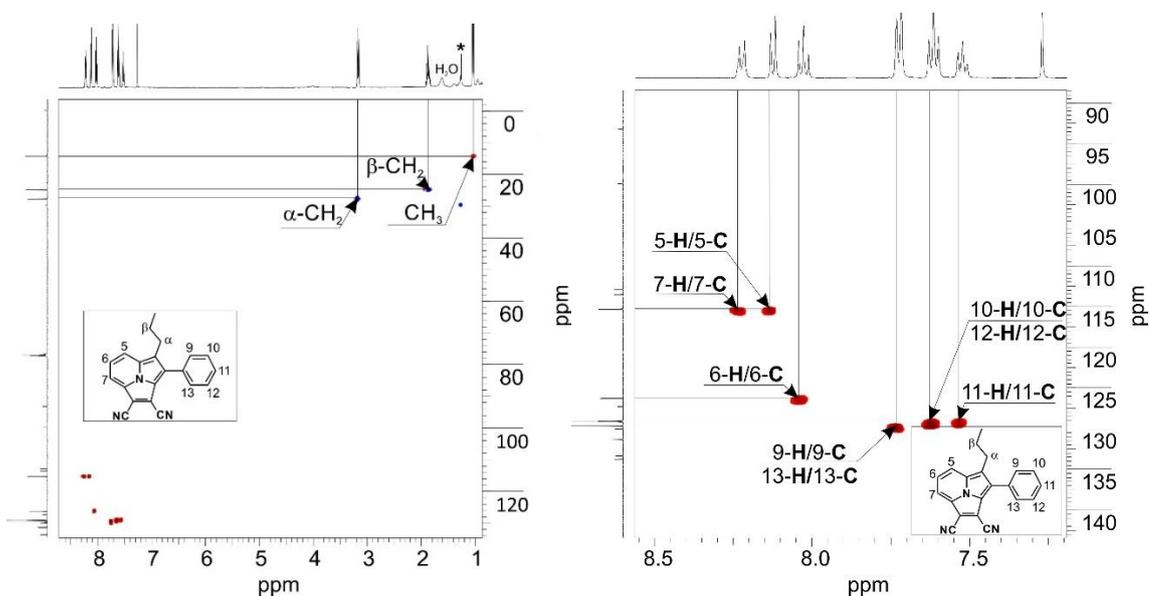


Рис. П101.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7g** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

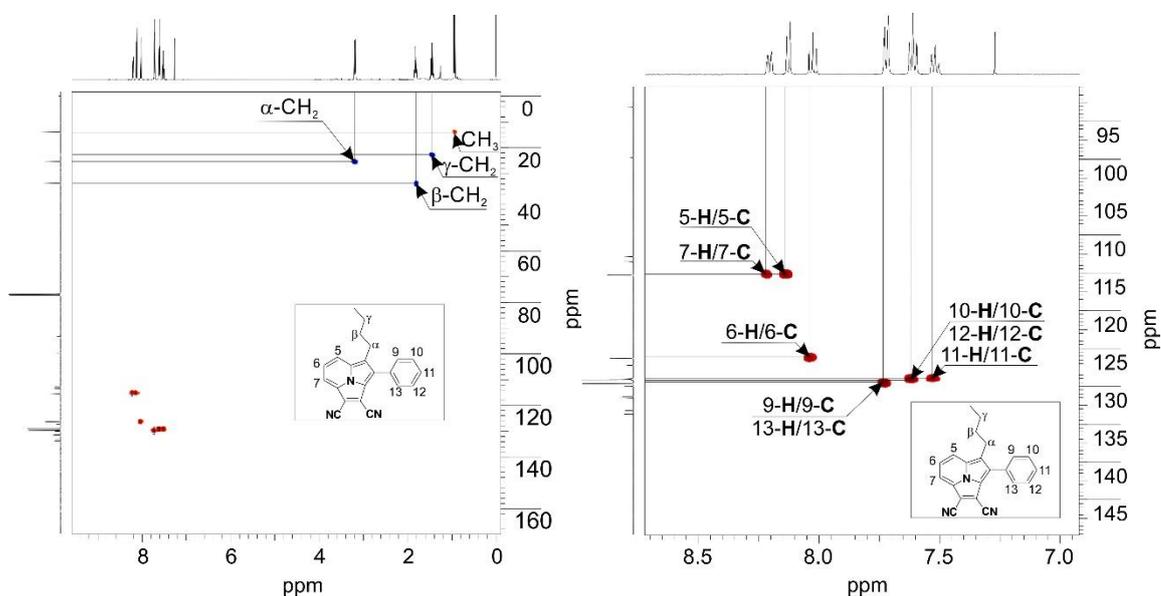


Рис. П102.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **7h** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

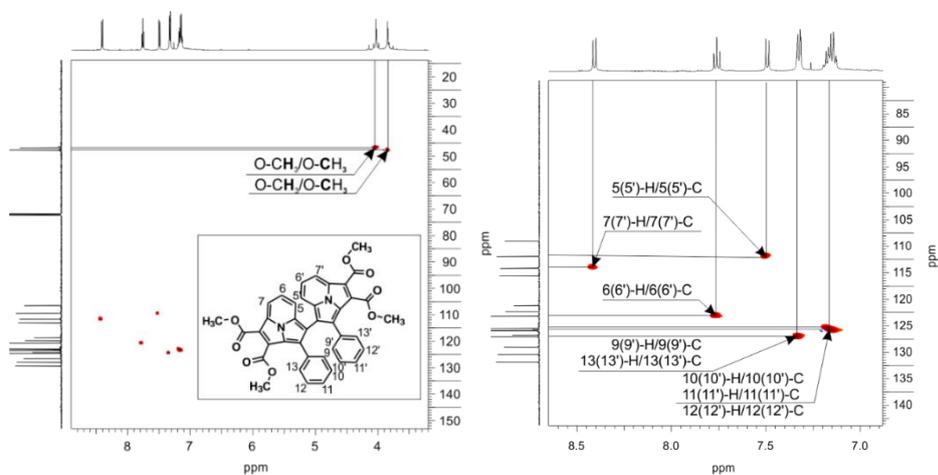


Рис. П103.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ЯМР спектр **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

## $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ НМВС ЯМР спектры

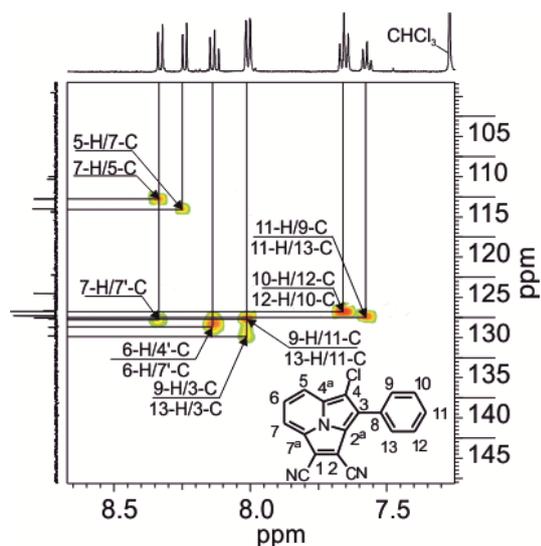


Рис. П104.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

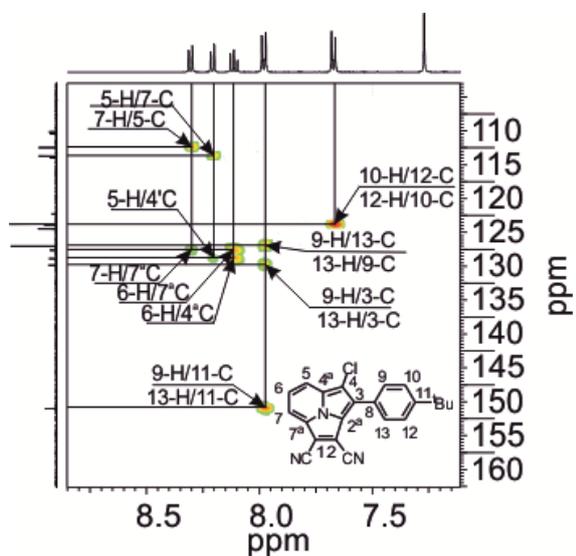


Рис. П105.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7b** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

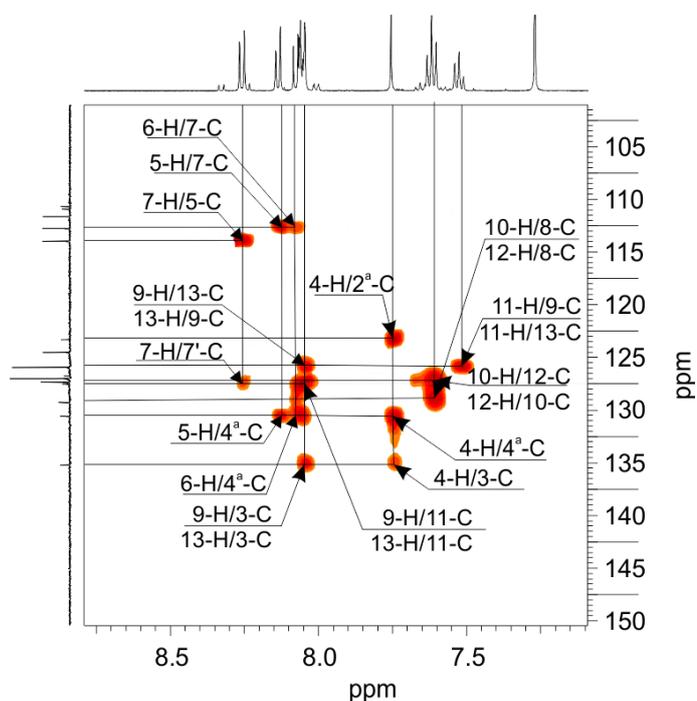


Рис. П106.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7c** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

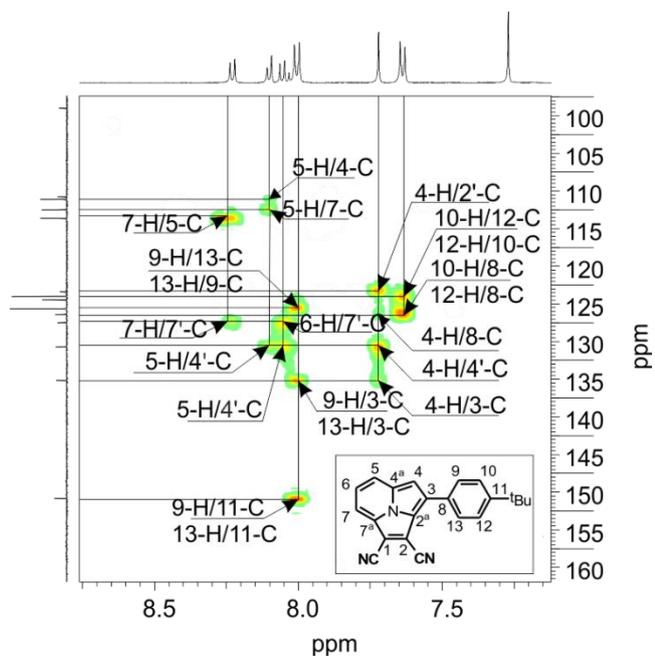


Рис. П107.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7d** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К, ароматическая обл.).

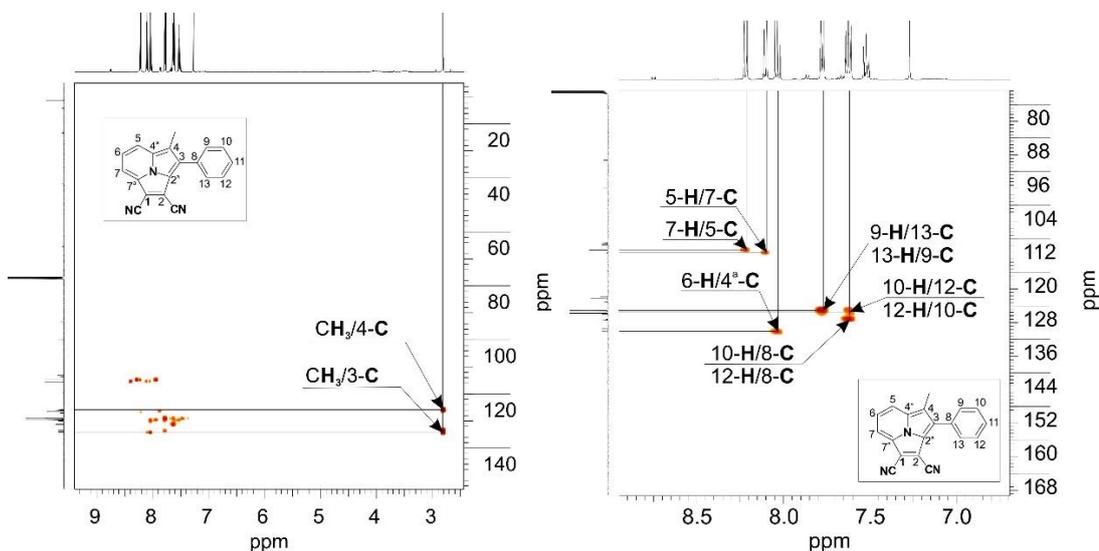


Рис. П108.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7e** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

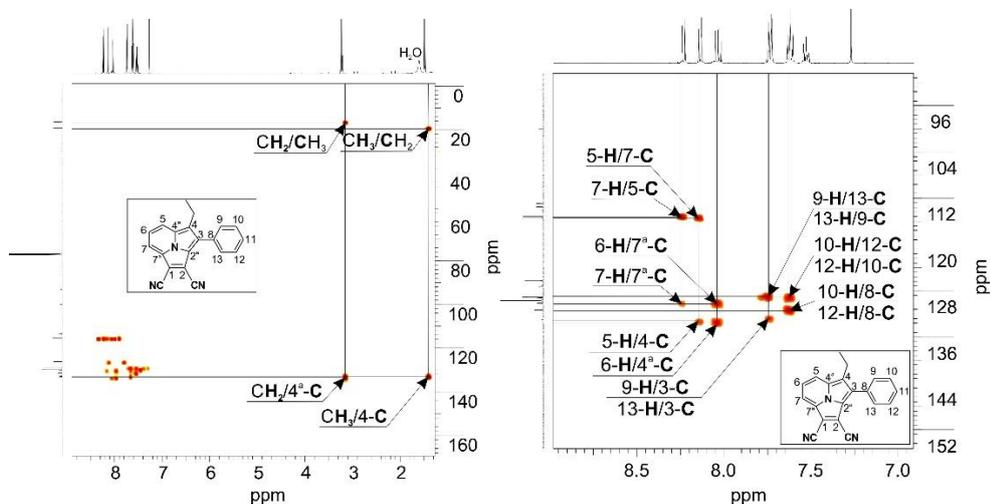


Рис. П109.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7f** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

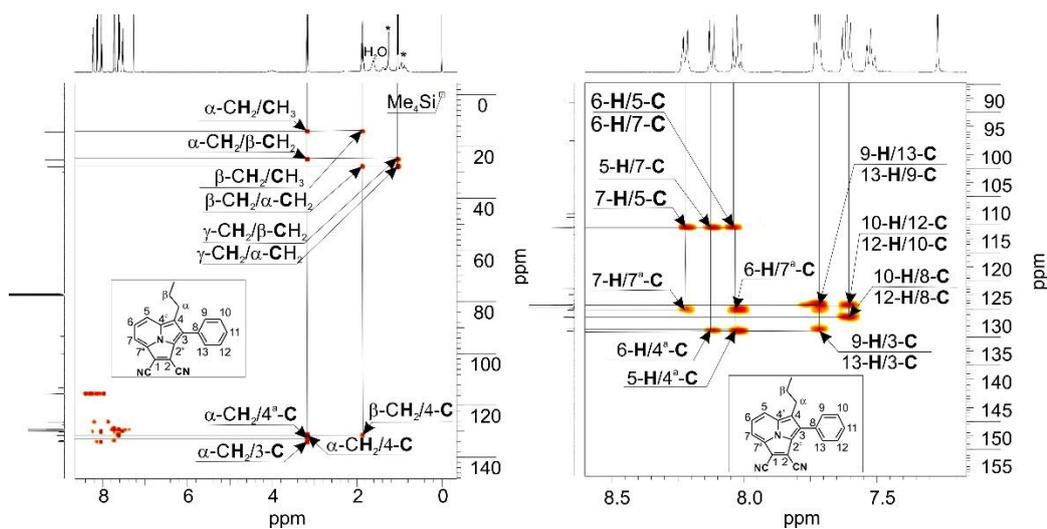


Рис. П110.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7g** ( $\text{CDCl}_3$ , 293 К).

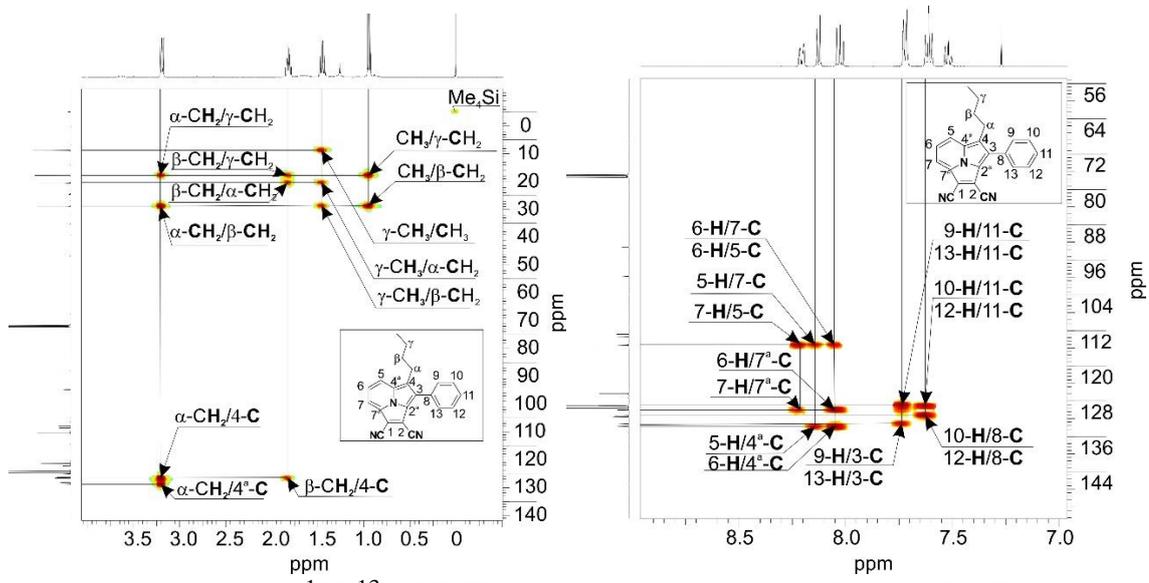


Рис. П111.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр **7h** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

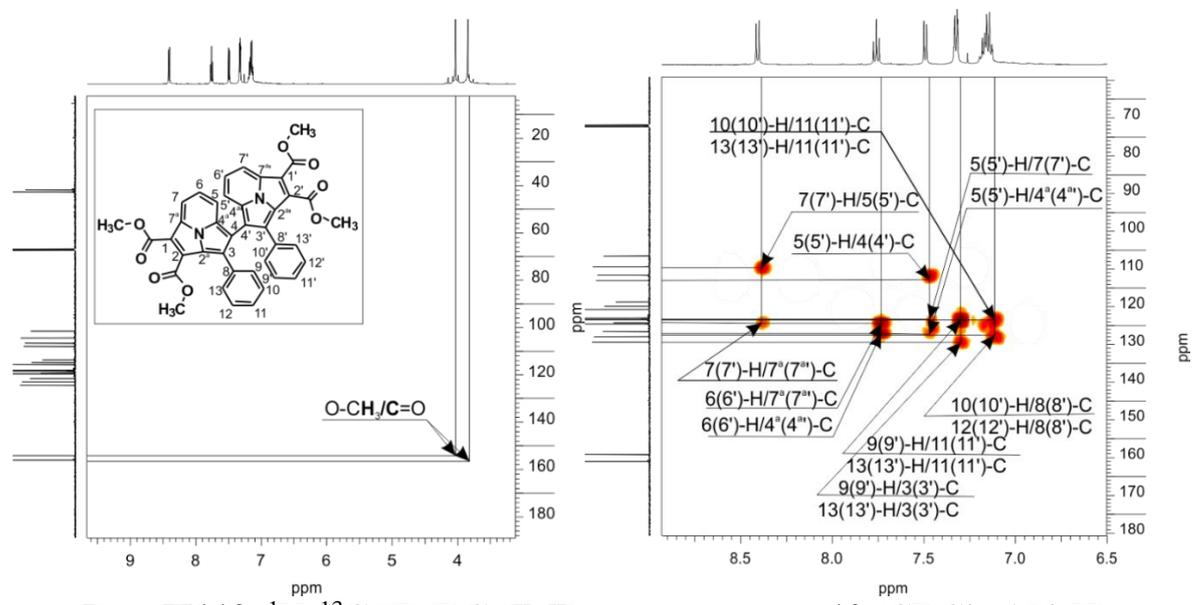


Рис. П112.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР спектр димера **10** (CDCl<sub>3</sub>, 293 К).

## $^{11}\text{B}$ ЯМР спектроскопия

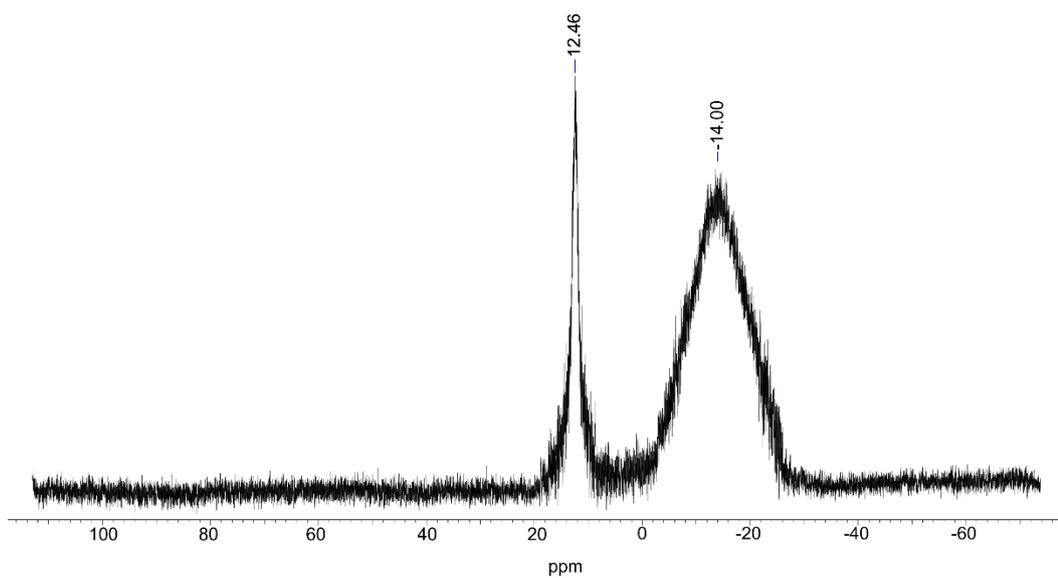
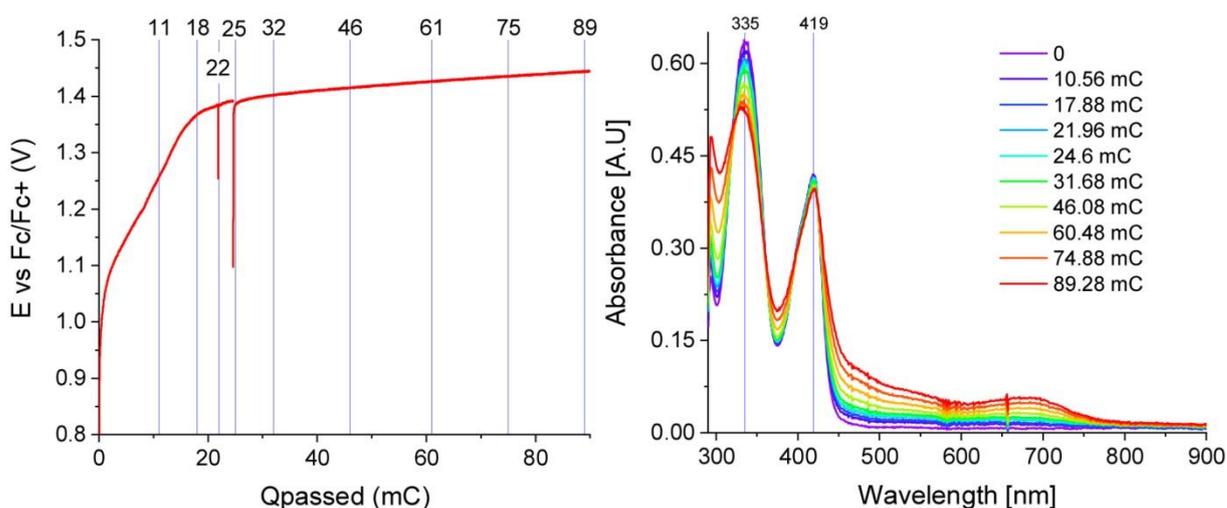


Рис. П113.  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектр суб(3.2.2)циклазиноцианина **14g** ( $\text{P}_y\text{-}d_5$ , 293 К).

## Спектроэлектрохимический эксперимент для $Ox_1$ процесса мономера **1**

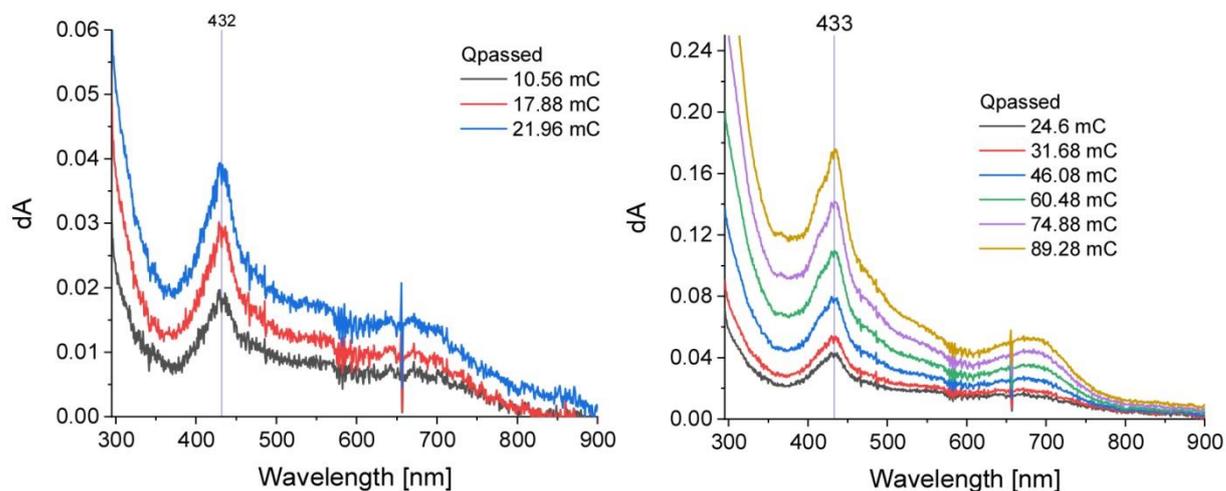
Измерения проводились в 0.1 М растворе [ТВА][PF<sub>6</sub>] в 2.2 мл *o*-ДХБ, содержащем порядка  $2.1 \cdot 10^{-4}$  М мономера **5a**. Была использована спектроэлектрохимическая ячейка с разделенным пространством: рабочим Pt сетчатым электродом, Ag/Ag<sup>+</sup> электродом сравнения и Pt противоэлектродом, отделенным от рабочего объема двумя перегородками из спеченного стекла. Длина оптического пути составила 0.18 см.

Окисление **5a** проводили с помощью потенциостата Autolab 302N пропусканием постоянного тока силой 2 мкА при постоянном перемешивании, ЭСП регистрировали на спектрофотометре Avantes AvaSpec ULS2048CL в диапазоне 250–900 нм с частотой один раз в 30 с (Рис. П109).



**Рис. П114.** Зависимость потенциала ( $E$ ) от величины пропущенного заряда ( $Q_{passed}$ ) для раствора **1** (порядка  $2.1 \cdot 10^{-4}$  М) в *o*-ДХБ, содержащем 0.1 М [ТВА][PF<sub>6</sub>], во время потенциал-контролируемого окисления в диапазоне 1.25–1.45 В (слева); соответствующие изменения ЭСП (справа).

Ввиду необратимости  $Ox_1$  процесса ЭСП продукта окисления были получены с использованием ранее предложенной методики деконволюции <sup>[1]</sup>: из каждого текущего спектра вычитается исходный спектр, умноженный на  $X$  от 0 до 1.  $X$  представляет собой долю исходного соединения **5a** в текущем растворе и выбирается таким образом, чтобы разностный спектр вблизи пика **5a** был гладким. Полученные остаточные спектры показаны на Рис. П110.



**Рис. П115.** ЭСП продукта, полученного в ходе  $Ox_1$  процесса мономера **1** в диапазонах потенциалов 1.25–1.37 В (слева) и 1.37–1.45 В (справа).

<sup>1</sup> D.V. Konev, O.I. Istakova, O.A. Sereda, M.A. Shamraeva, C.H. Devillers, M.A. Vorotyntsev. *Electrochim. Acta*, 2015, **179**, 315–325.