

На правах рукописи



Черненко Сергей Александрович

3Н-НАФТО[1,2,3-DE]ХИНОЛИН-2,7-ДИОНЫ. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата

химических наук

Омск - 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном
учреждении высшего образования
«Омский государственный технический университет»

Научный руководитель: **ФИСЮК Александр Семёнович**
доктор химических наук, профессор, заведующий
лабораторией «Новые органические материалы»,
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный
университет имени Иммануила Канта», г.
Калининград.

Официальные оппоненты: **АКСЕНОВ Николай Александрович**, доктор
химических наук, профессор, заведующий
кафедрой органической химии ФГАОУ ВО
«Северо-Кавказский федеральный университет», г.
Ставрополь.

САВЕЛЬЕВ Виктор Александрович, кандидат
химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории медицинской химии Новосибирского
института органической химии им. Н. Н.
Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск.

Ведущая организация: ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я.
Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург.

Защита состоится «15» мая 2026 г. в 09:30 на заседании диссертационного совета
24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация,
630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по
адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей
аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российского
Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим
отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект
Академика Лаврентьева, д. 9, НИОХ СО РАН, ученому секретарю диссертационного
совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «26» марта 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук



Патрушев Сергей
Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы. Антрахинон и его производные являются структурной основой для большого количества красителей, пигментов и аналитических реагентов. К числу таких соединений относятся антрапиридоны (3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионы), использующиеся как люминесцентные хемосенсоры для определения различных анионов и катионов, в том числе в живых клетках. Они используются как флуоресцентные добавки в полимерных смесях, цветные чернила для струйных принтеров и пигменты для красок. Производные антрапиридоны обладают выраженной биологической активностью. В их ряду найдены вещества, обладающие противовирусной и противораковой активностями. Некоторые представители этих соединений, являются ингибиторами киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1). Несмотря на их широкое использование, методы получения антрапиридонов не всегда оптимальны, часто протекают в жестких условиях и с низкими выходами. Одним из давно известных подходов к синтезу 1-функциональнозамещенных антрапиридонов является реакция Кэмпса. Однако и она реализована не в полной мере. Например, 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионы до недавнего времени получены не были. Количественные данные о спектрах испускания антрапиридонов в научной литературе представлены лишь на немногих примерах. Поэтому разработка новых методов получения, изучение свойств 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов является *актуальной задачей*.

Целью настоящей работы является разработка новых эффективных методов синтеза и изучение свойств антрапиридонов и родственных им бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов, а также поиск в их ряду практически полезных соединений. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие *задачи*:

1) Разработать метод получения 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов на основе *N*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)хлорацетамидов и *N,N'*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1,5-диил)дихлорацетамидов;

2) Изучить замещение тозильной группы в 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионах на *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилы;

3) Изучить замещение тозильных групп в 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионах на *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилы;

4) Выявить влияние строения синтезированных соединений на их фотофизические свойства;

5) Исследовать возможность использования синтезированных соединений в качестве клеточных красителей и аналитических реагентов для определения катионов металлов.

Научная новизна и теоретическая значимость. Показано, что взаимодействие *N*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)хлорацетамидов и *N,N'*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1,5-диил)дихлорацетамидов с *p*-толуолсульфонатом натрия в присутствии поташа в ДМФА приводит к ранее неизвестным 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионам и 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионам.

Установлено, что реакция 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов с *N*-, *O*- и *S*-нуклеофилами протекает в мягких условиях и приводит к замещению тозильной группы.

Найдены закономерности взаимодействия 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов с нуклеофилами.

Выявлено влияние строения синтезированных соединений на их фотофизические свойства.

Впервые установлено, что 1-фенокси-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионы обладают фотохромными свойствами.

Показано, что взаимодействие 1,7-диаминобензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов с ароматическими альдегидами в РРА при нагревании приводит к ранее неизвестным 4,10-диарил-1,7-дигидробензо[*lmn*][3,7]фенантролин[2,1,10,9-*defgh*][2,8]

фенантролин-2,8-дионом. Изучены их фотофизические, электрохимические и электронные свойства.

Практическая значимость работы.

Разработаны препаративные методы синтеза 1-функциональнозамещенных 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и 1,7-дизамещенных [1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов;

В ряду синтезированных соединений выявлены новые эффективные люминофоры;

Разработаны люминесцентные красители для визуализации липидных капель в живых клетках;

Найдены соединения, проявляющие фототоксическое воздействие по отношению к клеткам карциномы молочной железы человека линии BT 474.

Разработаны производные антрапиридона и α -аминокислот, которые можно использовать в качестве аналитических реагентов для селективного и чувствительного фотометрического определения катионов Cu^{2+} , а также для определения катионов Cu^{2+} на уровне ПДК невооруженным глазом.

Разработан способ получения новых производных тетраазакоронена, представляющих интерес в качестве материалов для органической электроники.

Методы исследования. Для установления строения полученных соединений, а также для исследования их свойств использовались методы ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-, УФ- и флуоресцентная спектроскопия, циклическая вольтамперометрия, элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1) Способ получения 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-диола.

2) Способ получения производных 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-диола на основе 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-диола и 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-диола.

3) Результаты исследований зависимости «структура – фотофизические свойства» для полученных соединений.

4) Дизайн и синтез люминесцентного красителя для визуализации липидных капель.

5) Синтез и изучение свойств фотометрического сенсора на катионы Cu^{2+} .

Личный вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных о существующих методах получения производных 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов, экспериментальных исследованиях, относящихся к синтезу, изучению строения и свойств полученных соединений. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов, написании научных статей и представлении полученных результатов на научных конференциях.

Апробация научных результатов.

Материалы диссертации представлены на всероссийских и международных конференциях: Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020); 12, 13, 14, 15-ая Международная конференция «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (Омск, 2022, 2023, 2024, 2025); Всероссийская конференция «Теоретическая и экспериментальная биофизика» (Пущино, 2023); 7-ая Международная конференция «Северо-Кавказский симпозиум по органической химии» (Ставрополь, 2024); 8-ая Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2024); 11ый Всероссийский форум «ХимБиоSeasons 2025» (Калининград, 2025).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, 9 тезисов

докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка источников (274 наименований) и приложения. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 25 рисунков, 68 схем и 22 таблицы.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Работа по своей цели, задачам и содержанию соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методы их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Благодарности. Автор выражает особую благодарность проф., д.х.н. А.С. Фисюку (ФГАОУ ВО "БФУ им. И. Канта"), за помощь при выполнении работы на различных её этапах, Т.Ю. Железновой (ФГАОУ ВО «Омский государственный технический университет»), Евдокимову С.Н. (ЦНХТ СО РАН) за регистрацию электронных и ЯМР-спектров, к.х.н. Ю. В. Шаталину и В. С. Шубиной (ИГЭБ РАН) за исследования фотоксичности и клеточной локализации красителей, а также группу д.х.н. А. Г. Львова (ИОХ А.Е. Фаворского СО РАН) за исследования фотохромизма. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-03-2026-455 от 19 января 2026 года на тему «Флуоресцентные зонды на основе гетероциклических систем для визуализации клеточных структур и процессов»)

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

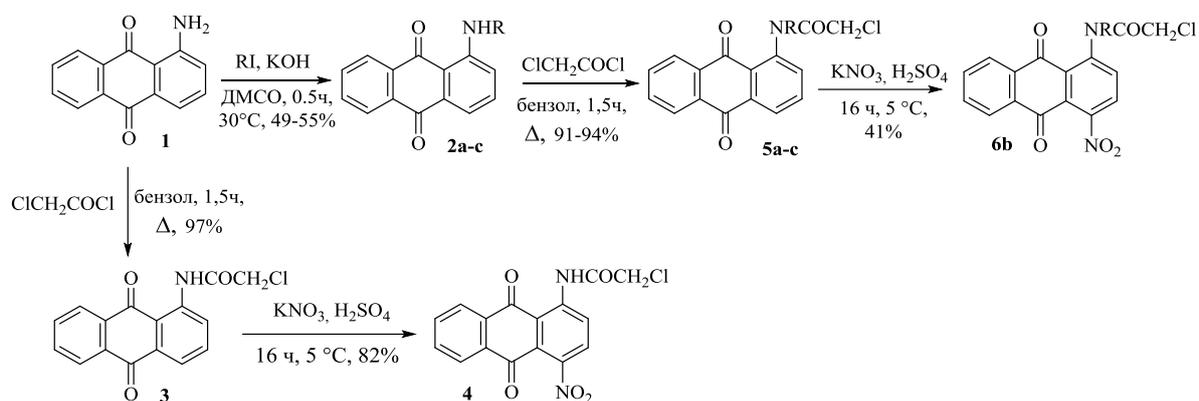
Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы. В литературном обзоре (**Глава 1**) проведен анализ имеющихся сведений по синтезу производных 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов. Результаты собственных исследований обсуждаются в **Главе 2**. В экспериментальной части (**Глава 3**) представлены используемые реактивы и материалы, оборудование, а также методики проведения синтеза и описание свойств полученных соединений.

Глава 2. Обсуждение результатов

Химия антрахинона начала свое развитие с 1868 г., когда К. Гребе и К. Либерман установили строение, а затем осуществили синтез ализарина. С тех пор на основе антрахинона было синтезировано огромное количество красителей. К их числу относятся 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионы (антрапиридоны). Исходными соединениями для синтеза 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов служат доступные 1-аминоантрацен-9,10-дионы и 1,5-диаминоантрацен-9,10-дионы, выпускающиеся в промышленном масштабе в качестве пигментов для производства красителей. 1-Замещенные 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионы получают, в основном, двумя путями - циклизацией α -замещенных N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)амидов в основных средах (реакция Кэмпса), либо нуклеофильным замещением галогена, нитро или сульфогруппы в положении С(1) на соответствующий нуклеофил. Первый метод ограничен акцепторными заместителями, а второй - жесткими условиями реакции.

2.1 Синтез исходных соединений

Стартовыми соединениями для синтеза служили коммерчески доступные 1-аминоантрахинон и 1,4-диаминоантрахинон, используемые в качестве красных пигментов для производства красок. Нами было осуществлено алкилирование этих соединений действием йодистого метила, бутила или гексила. Выходы соединений **2a-c** составили 49-55%. Реакцией 1-аминоантрахинона и его N-алкилированных производных с хлорацетилхлоридом были получены хлорацетамиды **3** и **5a-c** с выходами 91-97% (Схема 1). 4-Нитропроизводные **4** и **6b** получили реакцией хлорацетамидов **3**, **5b** с нитратом калия в концентрированной серной кислоте с выходами 41-82%.



a R = CH₃; b R = *n*-C₄H₉; c R = *n*-C₆H₁₃

Схема 1

По аналогичной схеме алкилированием 1,5-диаминоантрахинона **7** йодистым бутилом был получен 1,5-бис(бутиламино)антрахинон **8** и хлорацетамид **9** (Схема 2).

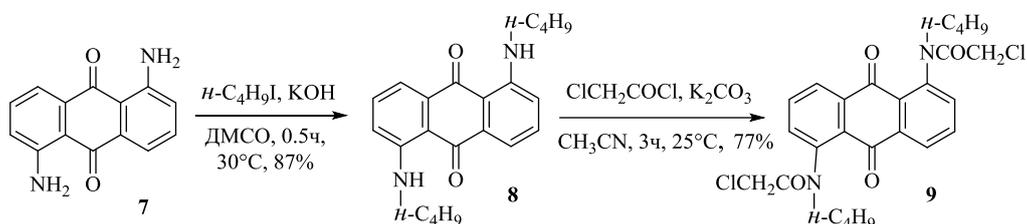
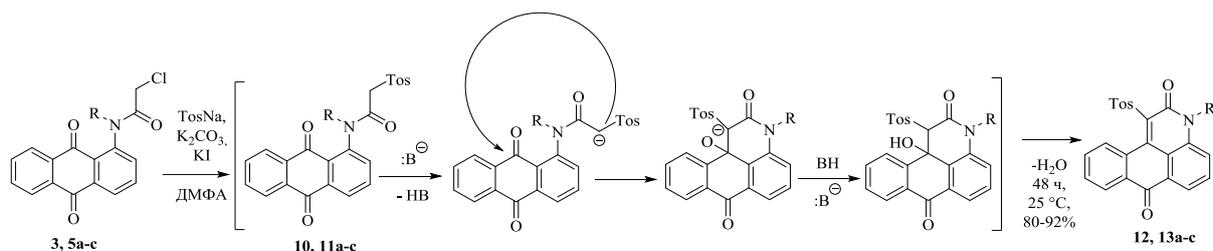


Схема 2

2.2 Синтез 1-тозилантрапиридонов и 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов

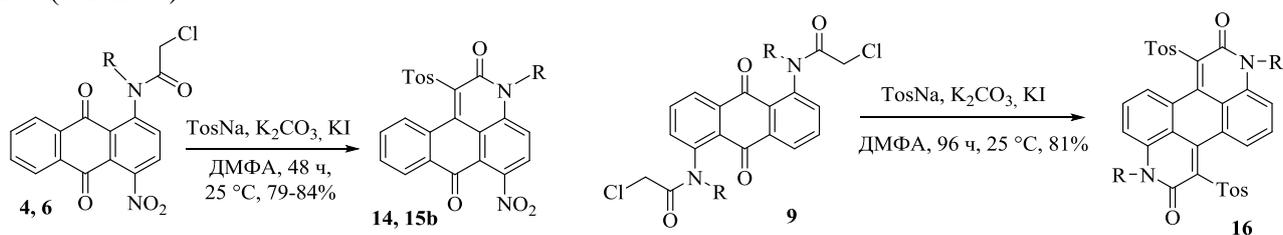
Мы изучили взаимодействие хлорацетамидов **3**, **4**, **5a-b**, **6b**, **9** с *para*-толуолсульфинатом натрия в присутствии KI (нуклеофильный катализ) и K₂CO₃ при комнатной температуре в ДМФА. Оказалось, что тозилацетамиды **10**, **11a-c** в условиях реакции циклизируются в ранее неизвестные 1-тозилантрапиридоны **12**, **13a-c** с высоким выходом (80–92%) (Схема 3).



3,10, 12 R = H; a R = CH₃; b R = *n*-C₄H₉; c R = *n*-C₆H₁₃

Схема 3

Аналогично, с выходами 79-84% были получены 1-тозил-6-нитроантрапиридоны **14**, **15b** и 3,9-дибутил-1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дион **16** с выходом 81% (Схема 4).



4, 14 R = H; 6, 9, 15b, 16 R = *n*-C₄H₉

Схема 4

Строение полученных продуктов было подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектрами. В спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H после циклизации исчезают сигналы ядер атома углерода $\text{C}=\text{O}$ группы метиленовой группы амидного фрагмента молекулы. В то же время в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H появляются сигналы, соответствующие ядрам атомов углерода и водорода тозильной группы.

2.3 Реакции 1-тозилантрапиридонов с аминами и азидом натрия.

Связь $\text{C}-\text{S}$ в сульфонах, как правило, устойчива к действию нуклеофилов. Однако, в нашем случае, замещение тозильной группы на амино-группу при взаимодействии соединений **12**, **13a-c**, **14**, **15b**, **16** с первичными аминами (бутиламином, моноэтаноламином) без растворителя, протекает в мягких условиях, при комнатной температуре за 16 часов. Несколько труднее, с выходом 53% при нагревании в течение 7 часов, протекает реакция сульфона **13a** со вторичным амином - морфолином. По-видимому, в этом случае на протекание реакции оказывают стерические факторы. Реакцию также можно проводить в растворителе (ДМСО, ДМФА). При смешивании 1-тозилантрапиридона с карбонатом циклогексиламина в ДМСО реакция протекает в течение 48 часов, причем добавление основания, необходимого для перевода соли циклогексиламина в аминоформу не требуется. Выходы соединений **17-34b** находятся в пределах 74-99%. 6-Нитропроизводные реагируют с аминами быстрее, чем незамещенные 1-тозилантрапиридоны. Например, реакция 6-нитроантрапиридона **14** с фенилэтиламином протекает всего за 2 часа, тогда как аналогичная реакция для незамещенного 1-тозилантрапиридона **12** завершается за 16 часов.

Реакция с менее нуклеофильными ароматическими аминами обычно также протекает медленно и требует нагревания. Так, реакция тозилатов **12** и **13a** с анилином без растворителя требует нагревания до 95°C в течение 20 часов. Аналогичную реакцию с 2-броманилином удаётся провести за 16 часов при комнатной температуре. Выходы соединений **35-38** находятся в интервале 70-88% (Схема 5).

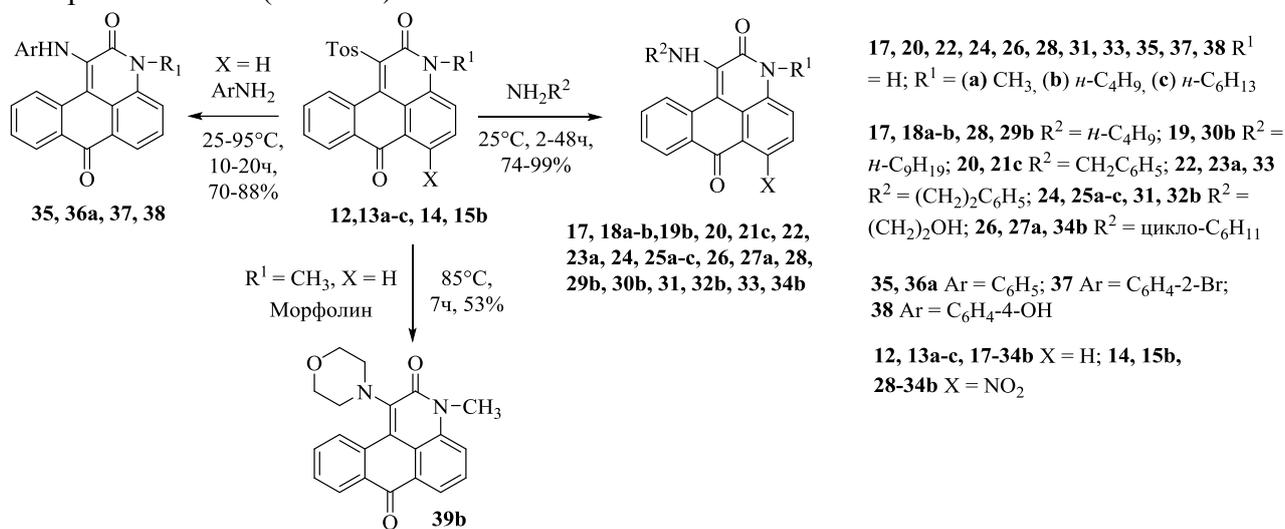


Схема 5

Взаимодействие 1-тозилантрапиридона **12** с аминокислотами аланином, фенилаланином и лейцином протекает при комнатной температуре в течение 18–20 дней. Выходы соединений **42-44** лежат в интервале 64-77%. Попытки форсировать реакцию нагреванием приводили к побочным продуктам. В то же время такая реакция с цистеином завершается за 48 часов. По данным ТСХ в реакционной среде фиксируется образование промежуточного продукта. По-видимому, в этом случае, первоначально осуществляется нуклеофильное замещение тозильной группы атомом серы цистеина, а уже затем атом серы замещается на атом азота (Схема 6).

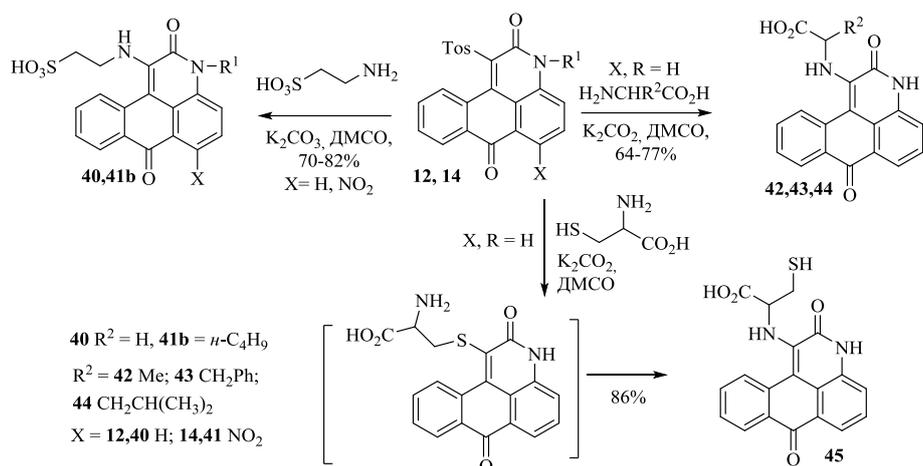


Схема 6

Строение всех полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , элементным анализом и ИК-спектрами. В ЯМР ^1H спектрах аминокислот **42-45** фиксируется дублет протона при атоме азота при 6.63-6.79 м.д. Сигнал протона метиновой группы аминокислотного фрагмента молекул **42-45** присутствует в области 4.11-4.47 м.д. в виде мультиплета. Мультиплетный сигнал связанного с серой атома водорода соединения **45** находится в сильном поле при 0.77 - 0.92 м.д. В слабopольной части спектров ЯМР ^{13}C соединений **42-45** присутствуют сигналы карбонильных групп при 181.6-188.8; 171.2-173.7 и 159.6 - 159.9 м.д. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C аминoпроизводных **17-39** также присутствуют сигналы ядер заместителей при атоме азота отвечающие их строению.

Взаимодействие 1-тозилантрапиридона **13c** с азидом натрия, протекает настолько активно, что реакцию необходимо охлаждать льдом (0–5 °С, 15 минут) для предотвращения образования побочных продуктов (Схема 7). Выход соединения **46** составил 77%. Полученный таким образом азид **46**, без очистки, при нагревании в толуоле в течение 1 часа превращается в 9-гексил-1,9-дигидробензо[3,4]изоиндоло[1,7,6-cde]хинолин-5,10-дион **47** с выходом 52% (Схема 7).

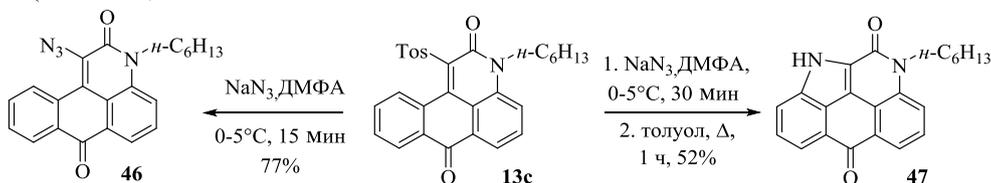


Схема 7

Спиртовые растворы антрапиридонов, имеющих в первом положении аминоалкильный заместитель, окрашены в желто-зеленый цвет ($\text{max } \lambda_{\text{abs}} 439 - 450 \text{ нм}$) и интенсивно флуоресцируют в зеленой области спектра. Соединение **47** проявляет аналогичные фотофизические свойства. Максимумы испускания наблюдаются при длинах волн 519-545 нм, а значения квантового выхода флуоресценции варьируются от 0.06 до 0.56.

2.4 Замещение тозильной группы в молекуле 1-тозил-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионов на O-нуклеофилы

Реакция 1-тозил-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионов с алкоголями протекает довольно легко. Так, в 10M растворе этилата натрия в спирте замещение тозильной группы в соединении **13a** заканчивается за 2 часа при комнатной температуре с выходами 86%. Несколько дольше (16 ч) при комнатной температуре протекает реакция соединений **12-13c** в растворе ДМСО с порошком NaOH, приводящая к 1-гидроксиантрапиридонам **48-49c** с выходами 81-89%. Взаимодействие соединений **12-13c** с фенолами протекает при 60°C в течение 15 ч в растворе ДМСО с избытком поташа (Схема 8). Выходы образующихся 1-арилоксиантрапиридонов **53-56c** находятся в интервале 73-94%.

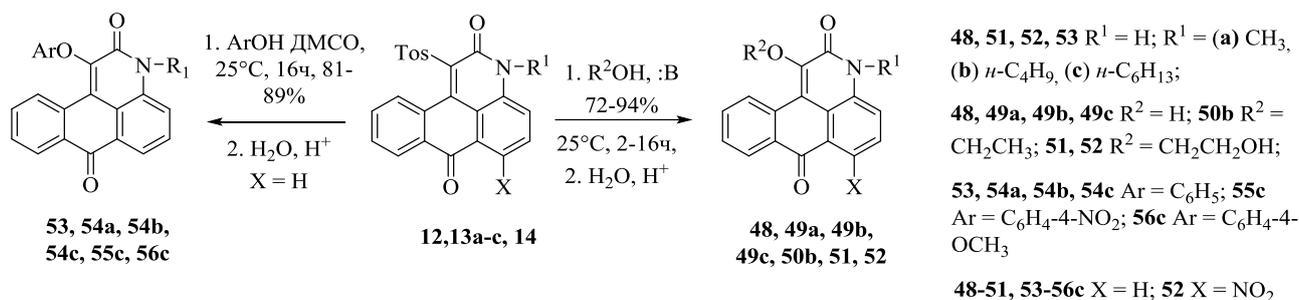


Схема 8

Спиртовые растворы антрапиридонов, замещенных в первом положении на гидроксил **49a,b** окрашены в желто-зеленый цвет (λ_{abs}^{max} 467-488 нм) и обладают интенсивной флуоресценцией до 0.63-0.82 в зеленой области спектра (λ_{em}^{max} 508-531 нм). Спиртовые растворы антрапиридонов **50b-56c** замещенных в первом положении на фенокси- или алкоксигруппы, флуоресценцией практически не обладают. Растворы этих соединений имеют бледно-желтую окраску (λ_{abs}^{max} 355-396 нм).

2.5 Замещение тозилльной группы в молекуле 1-тозил-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионов на S-нуклеофилы

Нуклеофильное замещение тозилльной группы в 1-тозил-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионах **12, 13b,c** на тиолы протекает очень легко. Эти соединения полностью реагируют с метилтиогликолятом в растворе ДМФА в присутствии K_2CO_3 всего за 15 мин при охлаждении реакционной смеси до 0-4 °С (Схема 9). Выходы продуктов взаимодействия соединений **12, 13b,c** с метилтиогликолятом находятся в интервале 88-98%. Известно, что бензо[*d*]тиазол-2(3H)-тион может существовать в двух таутомерных формах: тионной и тиольной, причем тионная форма более устойчива. Оказалось, что соединение **13b** способно вступать с бензо[*d*]тиазол-2(3H)-тионом во взаимодействие по атому серы в присутствии поташа в ДМСО с образованием ранее неизвестного 1-(бензо[*d*]тиазол-2-илтио)-3-гексил-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-диона **59b** с выходом 94%.

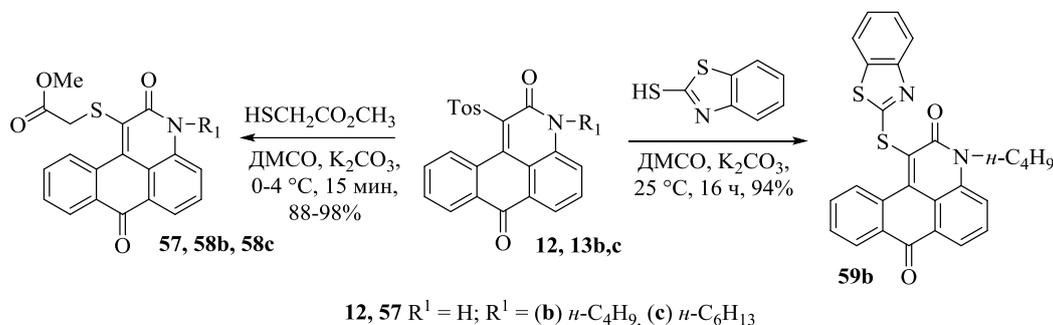


Схема 9

Спиртовые растворы сульфидов **57, 58c, 59b** обладают бледно-желтой окраской, максимумы в спектрах поглощения находятся в интервале λ_{abs}^{max} 415-420 нм, однако флуоресцентными свойствами не обладают. Строение соединений **57-59b** подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР (1H и ^{13}C) спектрами, которые отвечают их структуре.

2.6 Получение 6-амино-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионов

Нитрогруппа в 1-амино-6-нитро-3H-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионах **28-34, 41** была восстановлена действием железа в уксусной кислоте с образованием соответствующих аминопроизводных **60-67b** с выходами 63-93% (Схема 10).

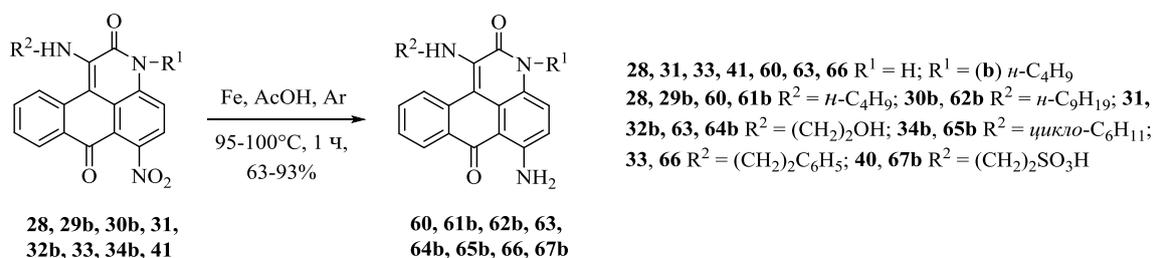


Схема 10

Известно, что нитрогруппа в положении С(6) антрапиридонов может быть замещена при действии нуклеофилов. Мы изучили возможность замещения нитрогруппы в 1-амино-6-нитро-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионах. При нагревании нитропроизводного **31** в моноэтанолаmine в течение 4 часов (120°C) или **33** в фенолэтилаmine в течение 8 часов (90°C) были получены соединения **68** и **69** выходами 71% и 93%, соответственно. Ввести различные заместители в положение С(1) и С(6) этим методом нам не удалось, поскольку в условиях реакции нуклеофильному замещению подвергались оба заместителя, как в положении С(1), так и С(6). При попытке заместить у соединения **31** нитрогруппу в шестом положении на фенолэтиламин, продуктом реакции оказывается 1,6-дифенолэтиламиноантрапиридон **69** (Схема 11).

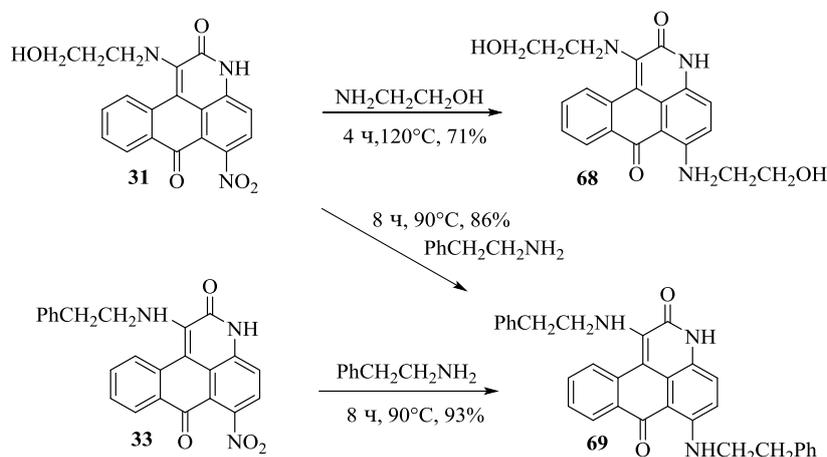


Схема 11

Окраска антрахиноновых красителей существенно зависит от наличия и положения донорных групп в молекуле. Введение аминогруппы в α -положение антрахинона приводит к сильному батохромному сдвигу. Если антрахинон имеет желтый цвет, то 1-аминоантрахинон – бардовый. К аналогичному эффекту приводит введение аминогруппы в 6 положение антрапиридонов. По сравнению с незамещенными 1-аминоантрапиридонами **17-19, 22, 24-25b** максимумы люминесценции соединений **60-67b** сдвигаются в красную область спектра на 53-65 нм. Спиртовые растворы соединений **60-69** флуоресцируют в оранжевой области спектра при 584-593 нм, однако квантовые выходы люминесценции не велики и лежат в интервале 0.09-0.11.

Спиртовые растворы 6-нитропроизводных 1-аминоантрапиридонов **28-34b, 41b** окрашены в желтый цвет ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ 455-460 нм) и флуоресценцией не обладают. Однако при использовании в качестве растворителя тетрагидрофурана отмечается появление желтой флуоресценции с большим сдвигом Стокса порядка 100 нм.

2.7 Аннелирование 1-амино-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов

Одна из основных проблем использования незамещенных по атому азота производных антрапиридона в качестве люминесцентных красителей является их низкая растворимость, в результате образования межмолекулярных водородных связей амидными группами. Повысить растворимость этих соединений удастся введением алкильных заместителей к атому азота.

Решить проблему растворимости можно также путем превращения амидной группы в имидатную путем алкилирования атома кислорода. При действии хлористого тионила в присутствии K_2CO_3 на антрапиридоны **24**, **31** и **68** в хлористом метиле протекало внутримолекулярное алкилирование атома кислорода, приводящее к ранее неизвестным оксазинам **70**, **72**, **73** (Схема 12). Однако, эти соединения также плохо растворялись в хлороформе и спирте. Повысить растворимость соединения удалось алкилированием атома азота оксазинового цикла соединения **70** диметилсульфатом с образованием продукта **71** с выходом 44%.

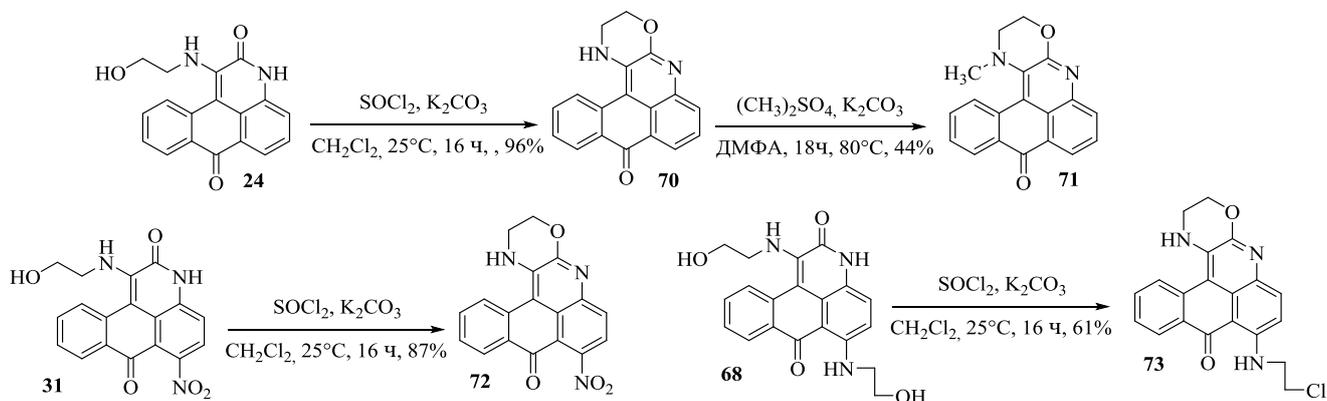


Схема 12

Ацилирование 1-амино-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-диона **74** хлорацетилхлоридом и последующее нагревание образовавшегося продукта в диоксане, содержащем K_2CO_3 , также приводит к нафто[1,2,3-*de*][1,4]оксазино[2,3-*b*]хинолин-2,9(1*H*,3*H*)-диону **75** с выходом 85%. При нагревании соединения **74** и 2,3-дихлорхиназолина в ДМСО при $80^\circ C$ в течение 4 ч была получена новая полициклическая система - нафто[1'',2'',3''':4',5']хинолино[3',2':5,6][1,4]оксазино[2,3-*b*]хиноксалин-5(17*H*)-он **76** с выходом 85%. Нагревание 1-((2-бромфенил)амино)-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дион **37** в ДМСО, содержащем карбонат цезия, сопровождалось внутримолекулярной циклизацией, приводящей к бензо[5,6][1,4]оксазино[2,3-*b*]нафто[1,2,3-*de*]хинолин-5(15*H*)-ону **77** с выходом 83% (Схема 13).

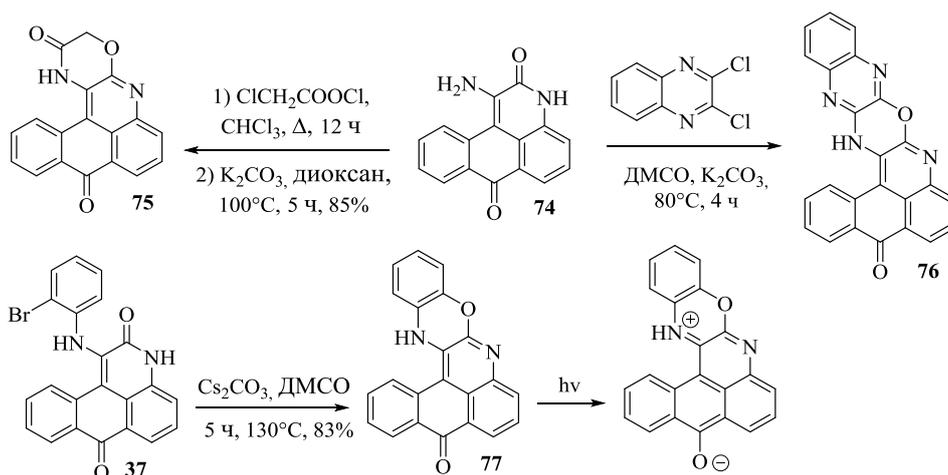


Схема 13

Спиртовые растворы оксазина **70** окрашены в желто-зеленый цвет и обладают зеленой флуоресценцией. В спектрах производных 2,3-дигидронафто[1,2,3-*de*][1,4]оксазино[2,3-*b*]хинолин-9(1*H*)-она конденсированных с хиноксалиновой системой **76** или бензольным циклом **77** наблюдается батохромный сдвиг полос поглощения на 40 и 50 нм, а также испускания на 128 и 69 нм, соответственно. Растворы соединения **76** и **77** в спирте

флуоресценцию в красной области спектра.

Реакция Пикте-Шпенглера оксазина **70** с бенальдегидом в полифосфорной кислоте привела к образованию ранее неизвестного полициклического соединения - 5-гидрокси-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*,9*H*-антра[1,9,8-*cdef*][1,4]оксазино[2,3,4-*ij*][1,7] нафтиридин-9-ону **78** (Схема 14). Соединение **78** легко восстанавливается NaBH₄ в уксусной кислоте с выходом 92%, а полученный продукт **79**, окисляется 35% раствором H₂O₂, превращаясь в исходное соединение **78**. Необходимо отметить, что окисление соединения **79** протекает также при комнатной температуре на воздухе при облучении УФ светом (λ = 365 нм).

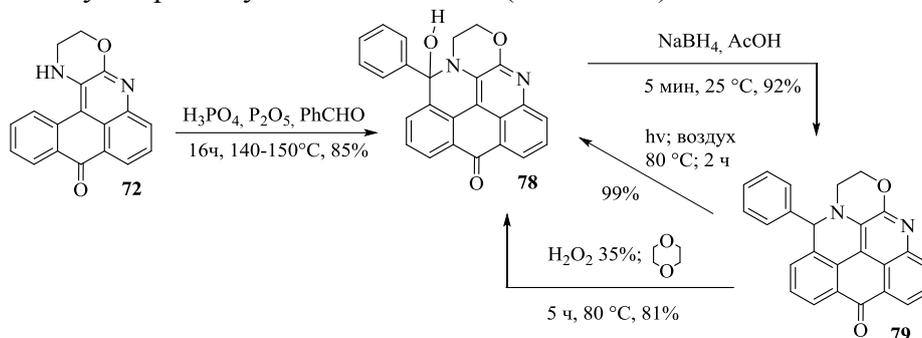


Схема 14

Соединение **79** в растворе этанола имеет желтую флуоресценцию, а вещество **78** – зеленую. Поскольку процесс окисления протекает в мягких условиях и приводит к изменению люминесцентных свойств, то соединение **79** представляет интерес в качестве основы для создания нового люминесцентного зонда на активные формы кислорода.

2.8 Синтез и свойства бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов

Нуклеофильное замещение первой тозилльной группы в молекуле 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-диона **16** на бутиламин или аминоэтанол протекает медленнее (72 ч), чем для 1-тозил-*N*-бутилантрапиридонов **13b** (16 ч), а в случае замещения на таурин и вовсе требуется нагрев реакционной смеси (Схема 15). Однако реакция с азидом натрия в ДМФА протекает так же энергично, как и в случае 1-тозилантрапиридонов и требует охлаждения льдом. Азид **83** не стабилен и разлагается при очистке. Замещение второй тозилльной группы на азидогруппу при комнатной температуре не протекает. Нагревание неочищенного азида в толуоле приводит к образованию 7-тозил-1,9-дигидро-2*H*-изоиндоло[1,7,6-*cde*:5,4,3-*d'e'f'*]дихинолин-2,8(3*H*)-диона **84**.

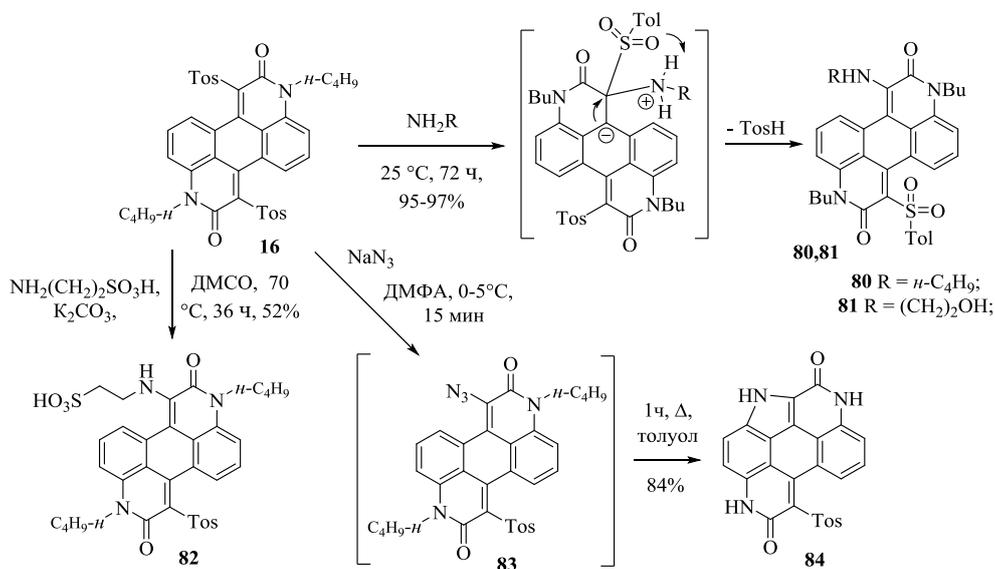


Схема 15

При длительном нагревании соединений **80**, **81с** бутиламиноом или соединения **81** с фенолом в присутствии поташа тозилная группа замещается на водород с образованием соединений **85** или **86** (Схема 16), по-видимому, в результате атаки нуклеофила по атому серы сульфона.

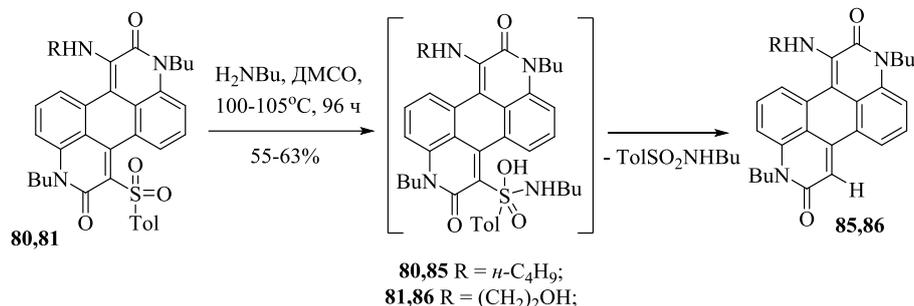


Схема 16

В то же время, замещение второй тозилной группы в соединении **81** на метилтиогликолят, протекает в течение 1 часа при комнатной температуре в растворе ДМФА и в присутствии K₂CO₃ (Схема 17). Продукт замещения **87** был получен с выходом 82%. Аналогичная реакция с ацетилцистеином при 45°C завершается за 16 часов с выходом соединения **88** 65%.

Было замечено, что полученные соединения **87**, **88** медленно окисляются на воздухе. При действии перекиси водорода на **87** в диоксане в присутствии Fe³⁺ атом серы окисляется с образованием сульфоксида **89** (Схема 17). При этом флюоресценция раствора меняется от желтого цвета к оранжево-красному. Соединения **87**, **88** могут представлять интерес в качестве потенциальных сенсоров на ферроптоз (железозависимая окислительная гибель клетки).

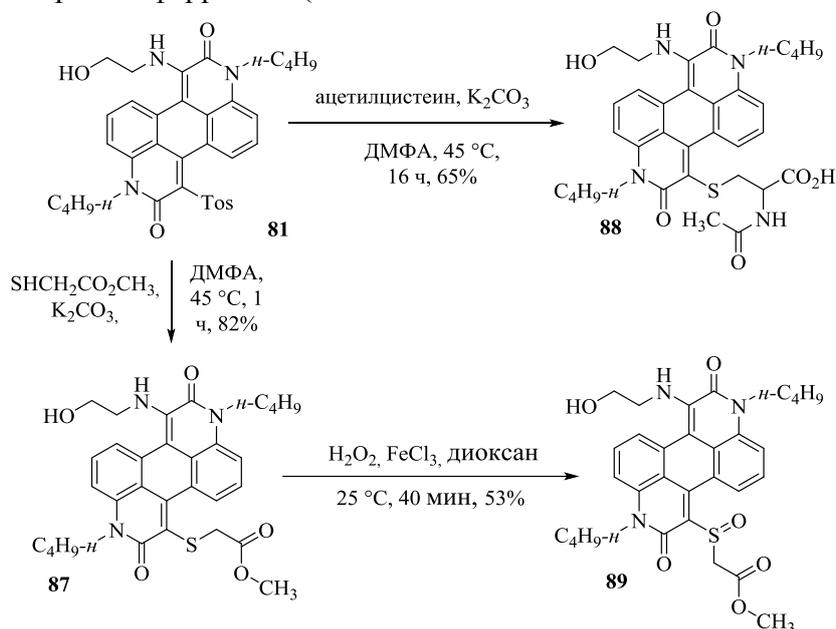


Схема 17

Спиртовые растворы 1-*N*-7-тозилдизамещенных антрапиридонов **80-82** окрашены в оранжевый цвет и флуоресцируют в красной области спектра ($\text{max}\lambda_{\text{em}}$ 615-619 нм). Растворы 1-*N*-7-*S*-дизамещенных антрапиридонов **87-89** зеленого или желтого цветов, для них наблюдается флуоресценция желто-оранжевого цвета ($\text{max}\lambda_{\text{em}}$ 568-593 нм). Растворы соединений **84-86** окрашены в желто-зеленый цвет, и для них характерна зеленая флуоресценция ($\text{max}\lambda_{\text{em}}$ 521-537 нм).

Замещение тозилльной группы в молекуле 1,7-дитозилантрадипиридоном **16** на гидроксил или фенолят ионы протекает быстрее, чем в 1-тозил-*N*-бутилантрапиридоном. Например, замещение на фенолят ион завершается всего за 3 часа, в отличие от 15 часов для 1-тозил-*N*-бутилантрапиридоном при одинаковой температуре 60 °С (Схема 18). По-видимому, в этом случае в делокализации заряда в промежуточно образующемся анионе **90** принимает участие второй пиридоновый цикл.

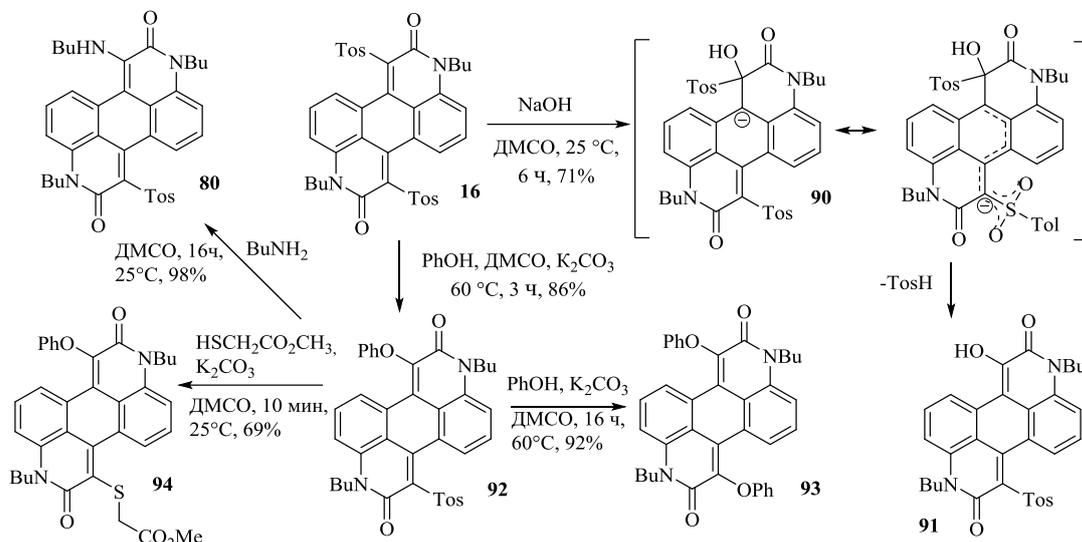


Схема 18

Как и в случае 1-*N*-7-тозилдизамещенных антрадипиридонов замещение второй тозилльной группы в молекуле 1-*O*-7-тозилдизамещенных антрадипиридонов протекает значительно труднее. При действии фенола в присутствии поташа в ДМСО при 60°С в течение 16 часов был получен 3,9-дибутил-1,7-дифеноксibenзо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дион **93** с выходом 92%. При действии более сильного нуклеофила – метилового эфира тиогликолевой кислоты замещение тозилльной группы протекает при комнатной температуре за 10 минут с образованием соединения **94**. В то же время при взаимодействии бутиламина и соединения **92** происходит замещение фенокси группы. Реакция протекает в ДМСО при комнатной температуре в течение 16 часов с образованием соединения **80** с выходом 98%.

Взаимодействие метилтиогликолята или 2-меркаптобензотиазола с соединением **16** протекает настолько активно, что требует охлаждения реакционной смеси во избежание образования побочных продуктов. В ДМФА в присутствии K₂CO₃ реакция протекает за 15 минут с образованием соединения **95** или **96** с выходами 92 и 94%, соответственно (Схема 19).

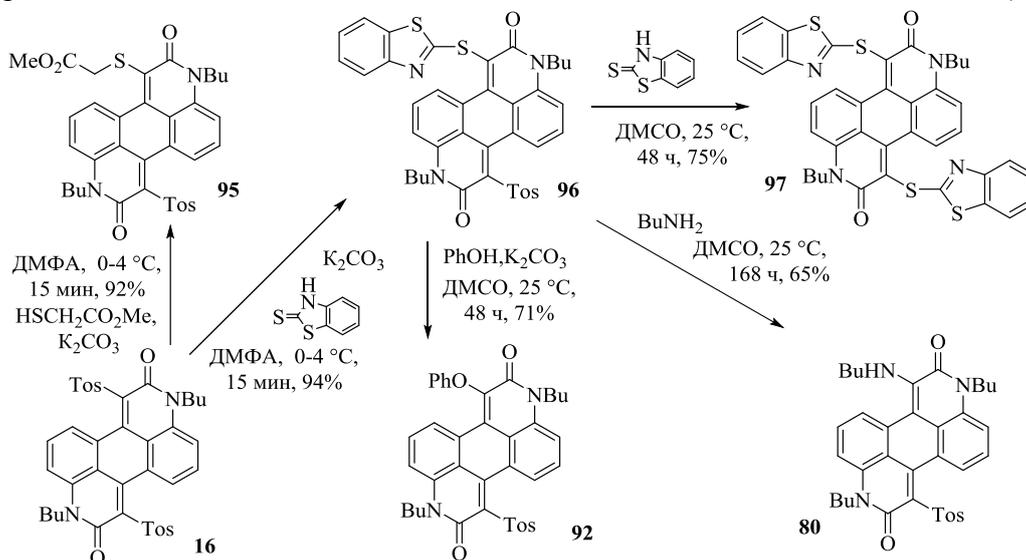


Схема 19

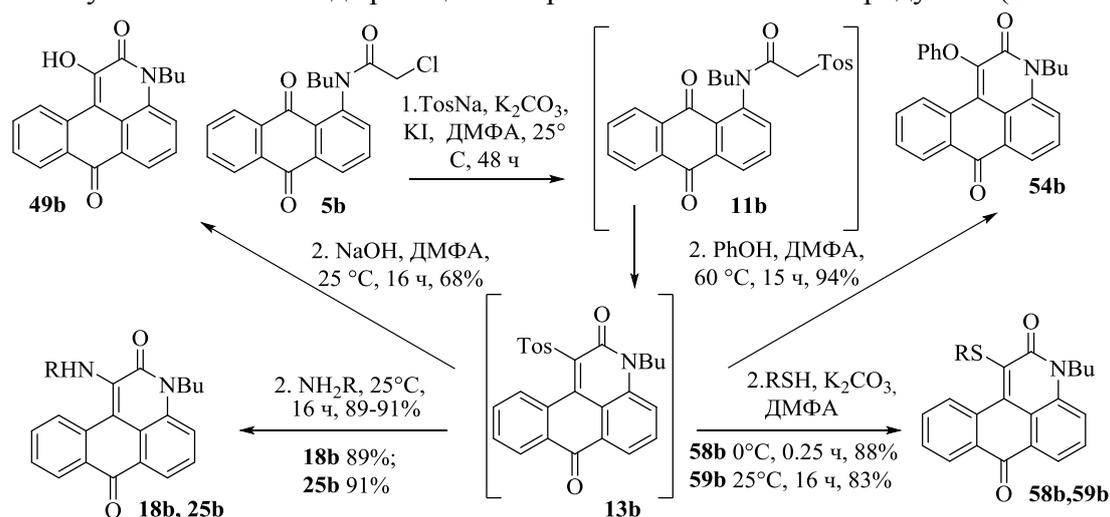
Если к соединению **96** добавить еще один эквивалент 2-меркаптобензотиазола при комнатной температуре (ДМСО, K_2CO_3) то это приведет к замещению второй тозилльной группы за 48 часов с образованием бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-диона **97**. При действии на соединение **96** бутиламина или фенола в присутствии поташа протекает замещение 2-меркаптобензотиазола с образованием продуктов **80** и **92**.

Спиртовые растворы соединений **96** и **97** окрашены в желто-зеленый цвет ($^{max}\lambda_{abs}$ 424-427 нм) и не обладают флуоресцентными свойствами. Соединения **92-94** в спиртовых растворах окрашены в бледно-желтый цвет ($^{max}\lambda_{abs}$ 382-400 нм) и обладают слабой флуоресценцией в зеленой области спектра.

2.9 Однореакторный синтез замещенных 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов.

С целью разработки оптимального метода получения 1-функциональнозамещенных антрапиридонов мы изучили возможность однореакторного синтеза (Схема 20).

Некоторые нуклеофилы, такие как амины или гидроксид натрия, сами по себе являются основаниями и могут вызывать циклизацию промежуточно образующихся тозилацетамидов **11** в соответствующие 1-тозилантрапиридоны **13** с последующим замещением тозилльной группы. Однако реакция тозилацетамида **11b** с щелочами, алкоголями или аминами приводила к значительному снижению выхода реакции и образованию побочных продуктов (Схема 21).



R = (**18b**) *n*-C₄H₉; (**25b**) (CH₂)₂OH; (**58b**) CH₂COCH₃; (**59b**) 2-Меркаптобензотиазол

Схема 20

Выходы антрапиридонов **18b**, **25b**, **49b**, **54b**, **58b**, **59b** и бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов **80**, **81**, **91**, **92**, **95**, **96** по двухстадийному и однореакторному методам сопоставимы и приведены в таблице 1. Синтез 1-тозилзамещенных антрапиридонов протекает почти количественно, из реакционной смеси выпадают чистые соединения, которые после выделения, промывки на фильтре и высушивания можно использовать на следующей стадии. В ряде случаев вторая стадия протекает тоже количественно и полученные продукты в дополнительной очистке не нуждаются. По данным ЯМР ¹H они оказываются чистыми (например, при замещении тозилльной группы на бутиламин или аминоэтанол). В то же время, в случае однореакторного синтеза во всех случаях требуется очистка продукта перекристаллизацией или колоночной хроматографией.

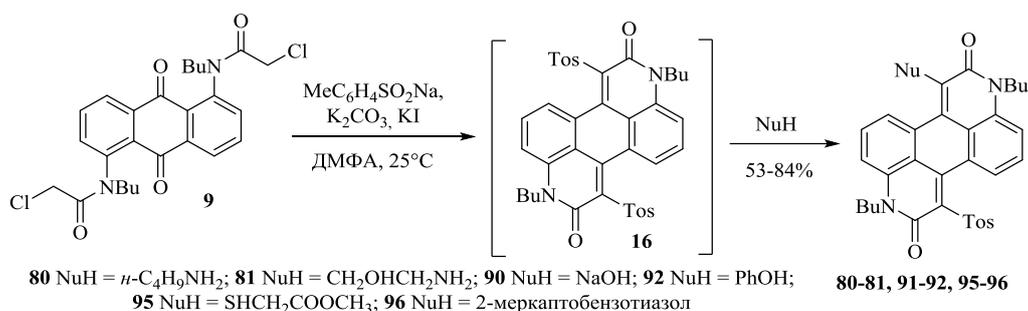


Схема 21

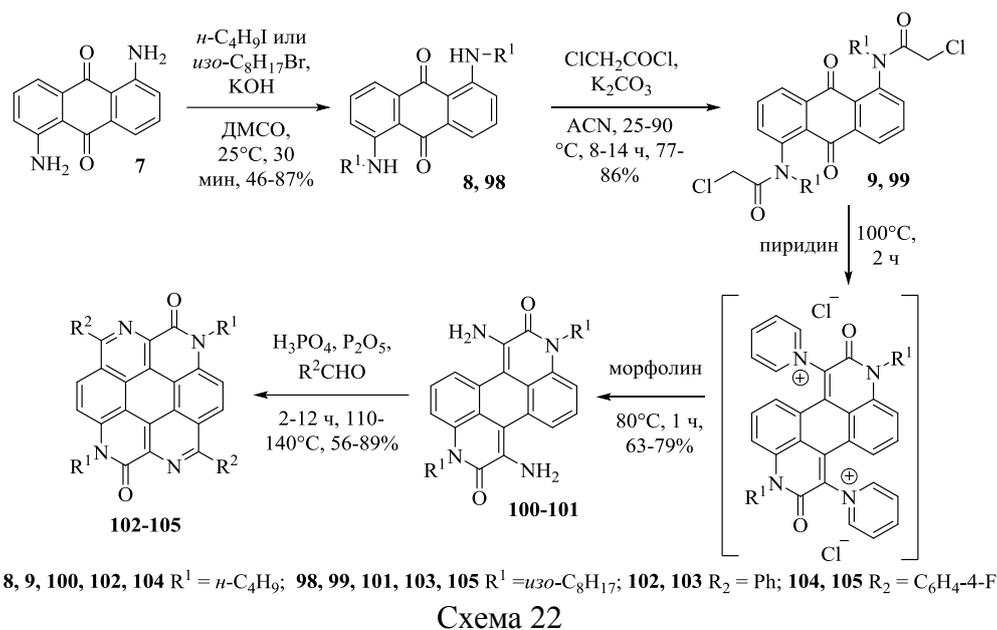
Таблица 1 – Сравнение двухстадийного и одnoreакторного синтеза 1-замещенных антрапиридонов и 1-замещенных антрадипиридонов

Нуклеофил	Выход 1-замещенных антрапиридонов относительно 5b , %			Выход 1-замещенных антрадипиридонов относительно 9 , %		
	№	Двухстадийный синтез	Одnoreакторный синтез	№	Двухстадийный синтез	Одnoreакторный синтез
<i>n</i> -Бутиламин	18b	87	89	80	79	84
Аминоэтанол	25b	88	91	81	77	80
Фенол	54b	82	94	91	70	74
ОН ⁻ (KOH)	49b	74	68	92	58	53
Метилтиогликолят	58b	86	88	95	75	78
2-Меркаптобензотиазол	59b	84	83	96	76	82

2.10 Получение 1,7-дигидробензо[*lmn*][3,7]фенантролино [2,1,10,9-*defgh*][2,8]фенантролин-2,8-дионов (тетраазокороненов)

Конденсированные π -дефицитные гетероциклические системы, представляют интерес в качестве полупроводниковых материалов *n*-типа для органических электронных устройств таких как полевые транзисторы, фотоэлектрические элементы и т.д. Мы изучили возможность получения ранее неизвестных тетраазокороненов **103-106**.

С этой целью 1,7-диамино-3,9-бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионы **100**, **101** были введены в реакцию Пикте-Шпенглера с ароматическими альдегидами при нагревании в полифосфорной кислоте. В результате этого были получены ранее неизвестные тетраазокоронены **102**, **103** и **104**, **105** с выходами 56-89% (Схема 22). Структура всех полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектрами и элементным анализом. Однако провести электрохимические исследования и изучить фотофизические свойства соединений **102**, **104** не удалось по причине плохой растворимости этих соединений в таких растворителях как этанол, хлористый метилен и тетрагидрофуран. Соединения **103**, **105** имеющие при атоме азота длинные разветвленные алкильные цепи, растворялись существенно лучше.



Растворы соединений **103**, **105** в хлористом метиле имеют желто-зеленую окраску и обладают интенсивной флуоресценцией желто-зеленой области спектра. Квантовые выходы люминесценции растворов этих соединений в хлористом метиле составляют 0.63-0.78 (таблица 2).

Таблица 2 - Электрохимические свойства тетраазакороненов **103**, **105**

№	E _g ^{ec} [эВ]	E ^{ox} _{onset} [В]	E ^{red} _{onset} [В]	ВЗМО [эВ]	НСМО [эВ]
103	2.65	+0.91/+1.25	-1.74/-2.27	6.01	-3.36
105	2.63	+0.87/+1.13	-1.76/-2.12/-2.36	5.97	-3.34

Чтобы обеспечивать эффективный трансфер электронов потенциальные полупроводники *n*-типа должны обладать положением НСМО в области от -2.85 до -3.90 эВ. Полученные нами тетраазокоронены соответствуют этому критерию. Электронные характеристики и хорошая растворимость в органических растворителях делают их перспективными для использования в качестве полупроводниковых материалов *n*-типа. Помимо этого, тетраазакоронен **103** может оказаться эффективным материалом для органических светодиодов.

2.11 Фотохромизм 1-арилоксизамещенных антрапиридонов

Явление фотохромизма используется для разработки фотохромных сенсоров и датчиков люминесцентных материалов, комплексов для контроля внутримолекулярного переноса электронов. Некоторые фотохромные соединения способны усиливать или подавлять флуоресценцию в процессе фотоизомеризации. Такие системы находят широкое применение в сверхразрешающей флуоресцентной микроскопии, а также используются для исследования биологических процессов в живых системах. Несмотря на большое количество описанных фотохромных соединений, новые структуры с фотоуправляемой флуоресценцией обнаруживаются сравнительно редко. При изучении взаимодействия тозилантрапиридонов с фенолом было отмечено, что при облучении УФ светом пластинок ТСХ продукты реакции меняют цвет. Такое явление могло быть вызвано фотохромизмом. С целью изучения этого явления нами были синтезированы соединения **49**, **53**, **54с**, **55с**, **56с** и переданы для изучения в группу д.х.н. А. Г. Львова ИОХ А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск). Соединения **54с**, **53** и **49с** оказались фотоактивны, а **55с** и **56с** фотоактивности не проявляли¹ (Рис. 1).

¹ Материалы по изучению фотохромных свойств соединений **49**, **53**, **54с**, **55с**, **56с** на защиту не выносятся.

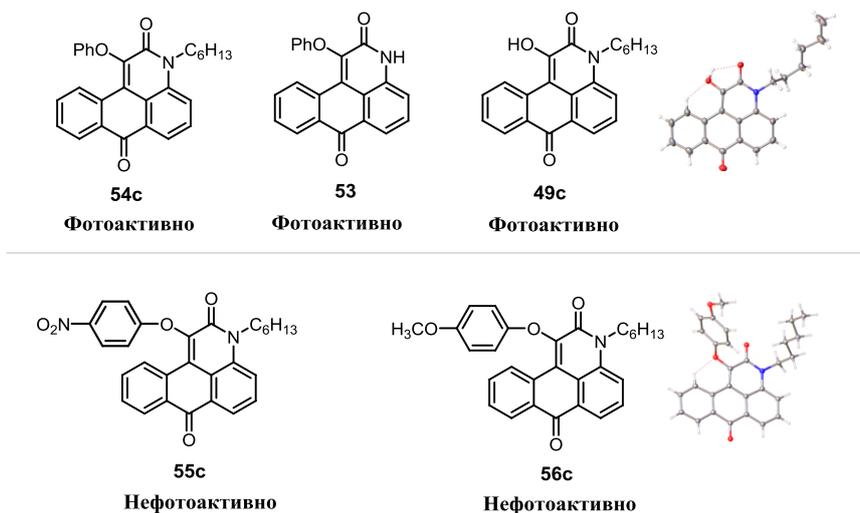


Рисунок 1. Замещенные антрапиридоны **49**, **53**, **54c**, **55c**, **56c**

Было установлено, что соединение **53** способно к обратимой фотоизомеризации. На рисунке 2 приведены спектры поглощения и флуоресценции соединения **54c** до и после облучения в ацетонитриле. В ацетонитриле раствор 1-арилоксиантрапиридона **54c** поглощает при 368 нм. Облучение УФ-светом (365 нм) приводит к появлению полосы при 543 нм и снижению интенсивности в УФ-области, что указывает на образование продукта с изменённой π -системой. Новый окрашенный продукт сравнительно стабилен ($t_{1/2} \approx 24$ ч), при обратном переключении зелёным светом (512 нм) исходный спектр восстанавливался почти полностью. Подобно пери-арилоксихинонам, спектральные изменения объясняются миграцией арильной группы **54c** к соседнему карбонилу с образованием мезоионного пиридиний-3-олата **106**, глубокая окраска которого обусловлена конъюгацией карбонила с анионным центром. Циклирование между **54c** и **106** удавалось воспроизвести до 5 раз, после чего наблюдается ~20% снижение интенсивности длинноволнового максимума в результате протекания побочных процессов (например, гидролиза). Флуоресценция продукта **106** проявляется при 574 нм (Рис. 2). Облучение при 512 нм полностью гасит эмиссию и приводит к исчезновению полосы при 574 нм. Переключение флуоресценции удавалось повторить 6 раз, при этом интенсивность максимума снижалась примерно на 30%, сопровождаясь ростом полосы при 518 нм, что указывает на образование побочного продукта.

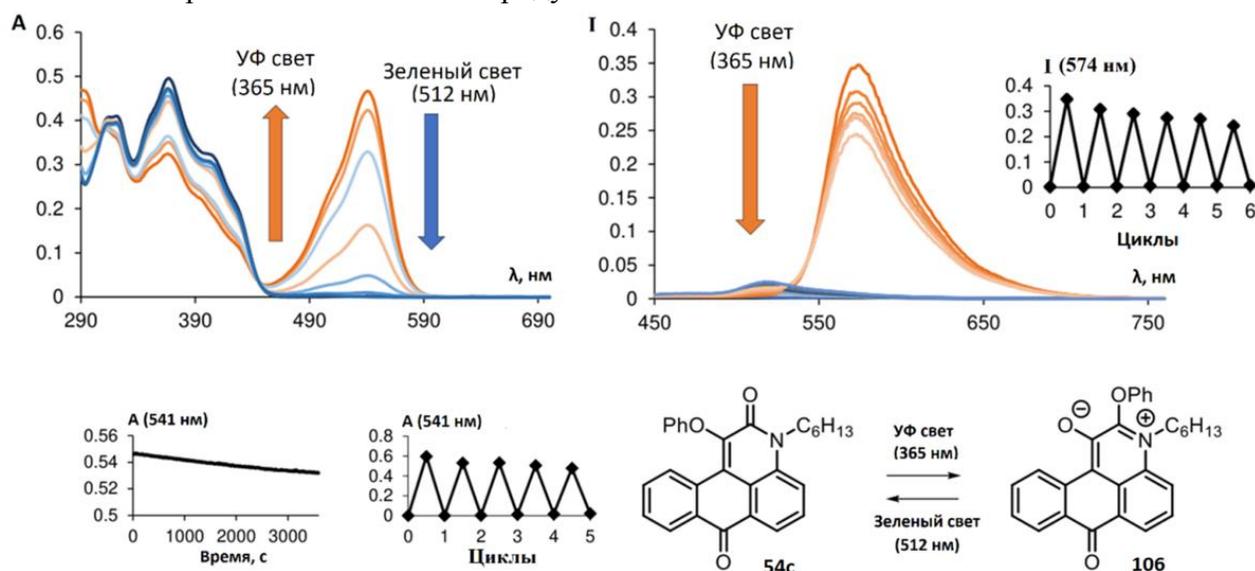


Рисунок 2. Спектры поглощения и флуоресценции **54c** (10 μ M) до и после облучения в ацетонитриле, а так же схема фотопереключения

Ранее в литературе упоминалось явление фотохромизма для антрапиридонов, содержащих в 6 положении арилокси группу. Явление фотохромизма для 1-арилоксизамещенных антрапиридонов обнаружено нами впервые.

2.12 Применение антрапиридонов для визуализация липидных капель в живых клетках.

Липидные капли (LDs) состоят из нейтрального липидного ядра, содержащего в основном триацилглицериды и эфиры холестерина, окруженного фосфолипидным монослоем, содержащим мембранные белки. LDs - это динамические органеллы, участвующие в регуляции метаболизма и накопления липидов. Отклонение их от нормального количества тесно связано с такими заболеваниями как рак, жировая болезнь печени, атеросклероз и диабет II типа и др. Поэтому их мониторинг крайне важен как для понимания протекающих в клетке процессов, так и для диагностики этих заболеваний. В настоящее время, для визуализации LDs используются такие коммерческие красители как Nile Red и BODIPY 493/503. Оба красителя не лишены недостатков. Nile Red не специфически распределяется в клетках, а BODIPY493/503 имеет небольшой сдвиг Стокса (~35 нм), что приводит к помехам в результате близких значений частот возбуждающего света и флуоресценции зонда.

Разработка селективного красителя для липидных капель была проведена совместно с с.н.с., к.б.н. Ю. В. Шаталином и с.н.с., к.б.н. В. С. Шубиной (ИТЭБ РАН, г. Пущино). В качестве объектов для исследования была синтезирована серия соединений **17**, **18b**, **24**, **25b**, **28**, **29b**, **31**, **32b**, **40**, **41b**, **60**, **61b**, **63**, **64b**, **67b** (Рис. 3) Было показано, что соединения **17**, **24**, **25b**, **28**, **31**, **32b** преимущественно накапливались в везикулярно-подобные структуры, а **60**, **61b** и **63** диффузно окрашивали цитоплазму.

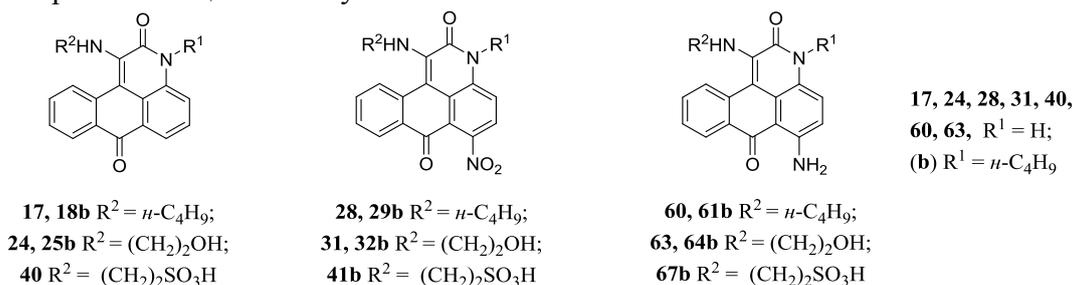


Рисунок 3. Серия 1-*N*-антрапиридоновых красителей

Чтобы оценить возможное влияние красителей на жизнеспособность клеток была изучена темновая и фотоиндуцированная цитотоксичность и показано, что антрапиридоны **17**, **18b**, **24**, **25b**, **40**, 6-нитропроизводные **29b**, **41b** и 6-аминопроизводные **61b**, **63**, **64b** и **67b** не оказывали цитотоксического действия на клетки BT474. Соединения **28**, **32b** и **60** проявляли цитотоксический эффект при инкубации в течение 24 часов. Изучение фотоиндуцированной цитотоксичности показало, что 6-нитропроизводные **28**, **29b**, **32b** и производные таурина **40**, **41b**, **67b** не являлись фототоксичными для клеток BT474, а красители **17**, **18b**, **24**, **25b**, **60**, **61b**, **63**, **64b** проявляли фототоксическое действие. Принимая во внимание, что 1-бутиламино-3-бутил-6-нитроантрапиридон **29b** нетоксичен, может проникать в клетки и окрашивать внутриклеточные структуры, он был выбран для дальнейших исследований.

Поскольку соединение **29b** имеет высокую липофильность (logP = 5.5), можно было ожидать его локализацию в липидных каплях (LDs), принимающих участие в накоплении и метаболизме липидов и эфиров холестерина в клетке. Оказалось, что вещество окрашивает везикулярно-подобные структуры с ярко-зеленой флуоресценцией и более слабой флуоресценцией в красной области видимого спектра (Рис. 4). Чтобы уточнить локализацию красителя **29b**, была проведена серия экспериментов по изучению локализации. Для этой цели были использованы LysoTracker Deep Red и Nile Red, которые окрашивают лизосомы и липидные капли соответственно. Установлено, что соединение **29b** локализуется совместно с Nile Red, что указывает на то, что они накапливаются в липидных каплях клеток BT474.

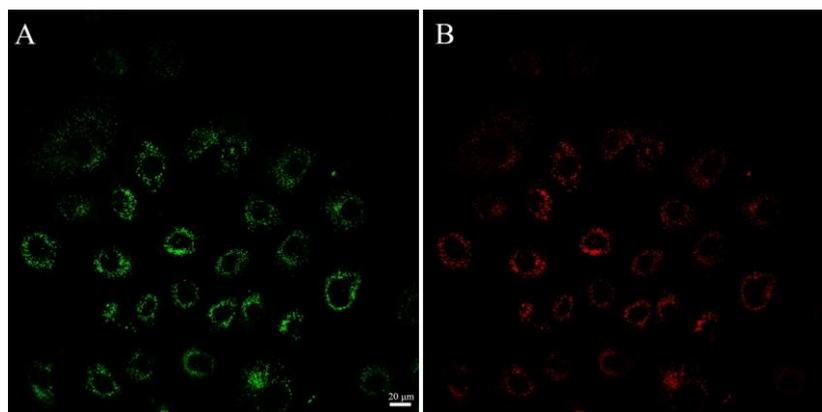


Рисунок 4. Конфокальные флуоресцентные микроскопические изображения клеток BT474, окрашенных красителем **29b**.

Таким образом, показано, что 1-бутиламино-3-бутил-6-нитроантрапиридон **29b** окрашивает исключительно липидные капли, имеет большой сдвиг Стокса и может быть использован для визуализации этих органелл.

2.13 Аминокислоты на основе антрапиридона как колориметрические зонды для определения Cu^{2+}

Ионы меди (II) (Cu^{2+}) широко распространены в окружающей среде и являются третьим по распространённости незаменимым микроэлементом в живой биосистеме. Они участвуют в ферментативном катализе, регуляции репликации ДНК, иммунных реакциях и защите от окислительного стресса. Избыток меди может вызывать болезни Паркинсона, Альцгеймера, Вильсона и Менкеса, а также существенно влиять на фотосинтез и рост растений. Медь широко применяется в промышленности, поэтому её сброс со сточными водами представляет серьёзную экологическую и токсикологическую угрозу. По нормам ВОЗ содержание Cu^{2+} в питьевой воде не должно превышать 30 мкМ, в России - 16 мкМ. Традиционные методы определения (ААС, ИСП-МС, электрохимия) точны, но дороги, требуют сложной пробоподготовки и длительного времени. Флуоресцентные зонды обеспечивают высокую чувствительность (до нМ), однако часто страдают от плохой растворимости в воде и гашения люминесценции. Наиболее надёжным, доступным и экономичным остаётся фотометрический анализ. Поэтому актуальна разработка чувствительных колориметрических зондов для Cu^{2+} и создание экспресс тест-систем для определения на уровне ПДК во внелабораторных условиях. α -Аминокислоты эффективно связывают Cu^{2+} , поэтому их конъюгаты с хромофорными/флуорофорными фрагментами интересны в качестве фотометрических зондов.

В связи с этим мы изучили комплексообразование аминокислот **42-45** с ионами Cu^{2+} . При добавлении эквимольных количеств ионов Cu^{2+} к растворам соединений **42-45** в $\text{H}_2\text{O}/\text{DMCO}$ (9:1 v/v), при pH 7.4 (HEPES буфер 20 mM) наблюдается изменение окраски раствора от желтой к красной. При этом максимумы полос поглощения смещаются на 56-79 нм, а также наблюдается гашение флуоресценции (Рис. 5). Добавление эквимольных количеств ионов Ca^{2+} , Na^+ , Ba^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cr^{3+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Cd^{2+} , La^{3+} , Ag^+ , Ni^{2+} , Co^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} не вызывает какого-либо изменения цвета и не оказывают видимого влияния на флуоресценцию растворов **42-45**, за исключением ионов Fe^{2+} и Fe^{3+} , добавление которых приводит к небольшому гашению флуоресценции растворов соединений (Рис. 6).

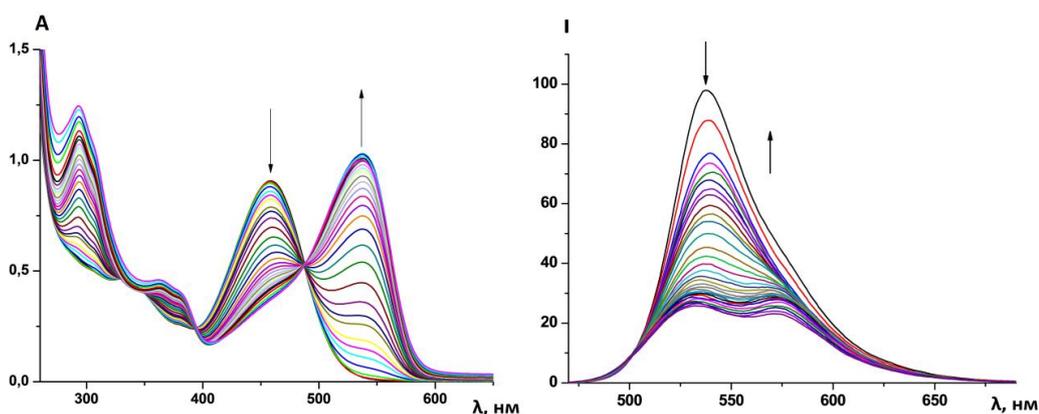


Рисунок 5. Влияние постепенного добавления ионов Cu^{2+} на поглощение (слева) и флуоресценцию (справа) **42** при pH 7.4

Максимальная оптическая плотность растворов комплексов наблюдается при pH 7.4 и 11.9. Между этими значениями pH происходит изменение спектров и углубление красной окраски комплекса, что указывает на изменение его состава. Состав образующихся комплексов был определен методом фотометрического титрования. Для всех аминокислот **42-45** при pH 7.4 состав комплексов Cu^{2+} /лиганд равен 1:1, а при pH 11.9 на один катион меди приходится 2 молекулы аминокислоты.

Соединения **42-45** гораздо эффективнее как колориметрические зонды, чем флуориметрические, из-за слабого изменения спектров испускания при комплексообразовании. В качестве колориметрических зондов аминокислоты **42-45** обеспечивают очень низкие пределы обнаружения Cu^{2+} (LOD 0.017-0.043 μM). Важное преимущество этих соединений - хорошая растворимость в смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{DMCO}$ (9:1), в то время как многие другие чувствительные зонды для колориметрического определения ионов Cu^{2+} в воде практически не растворяются.

Согласно СанПиН 2.1.4.1074-01, содержание ионов Cu^{2+} в питьевой воде не должно превышать 16 μM . Удобно иметь возможность быстро проверить питьевую воду на безопасность по отношению к Cu^{2+} , без использования какого-либо сложного оборудования. Чтобы установить возможность использования аминокислот **42-45** для обнаружения меди невооруженным глазом, мы приготовили растворы **42-45** (16 μM) в отсутствии, и в присутствии Cu^{2+} (16 μM) при значениях pH 7.4 и 11.9. Изменение окраски для всех аминокислот **42-45** при pH 11.9 отчетливо меняется с желтого на красный при добавлении Cu^{2+} . Изменение цвета оказываются менее заметны при pH 7.4. Таким образом, аминокислоты **42-45** могут быть использованы для проверки безопасности питьевой воды невооруженным глазом (Рис. 7).

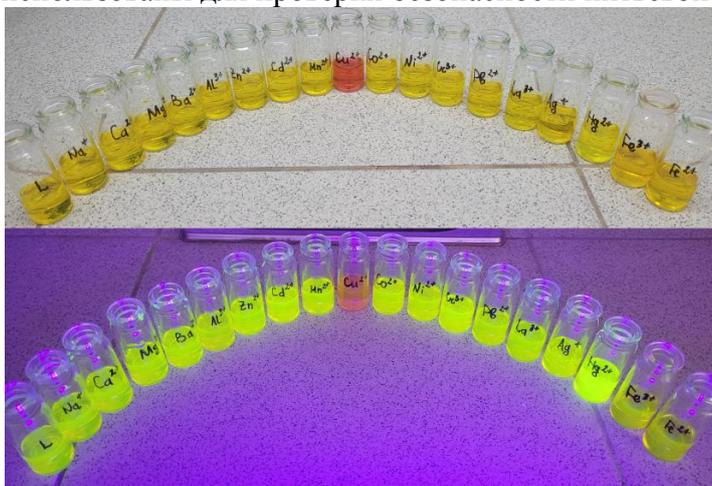


Рисунок 6. Изменение окраски и флуоресценции **42** (200 μM) при добавлении различных катионов металлов, pH 7.4 (HEPES буфер 20 mM).

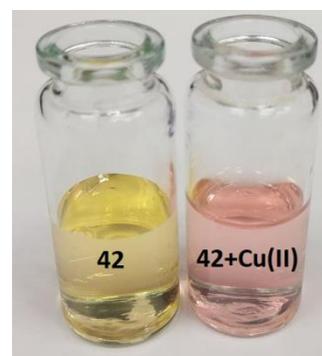


Рисунок 7. Растворы аминокислоты **42** (16 μM) в отсутствии и в присутствии Cu^{2+} (16 μM), pH 11.9 (KCl-NaOH буфер 50 mM).

Таким образом, нами был разработан новый простой способ синтеза производных антрапиридона, содержащих аминокислотный фрагмент. Полученные соединения могут быть использованы для чувствительного и селективного колориметрического определения Cu^{2+} в среде $\text{H}_2\text{O}/\text{DMCO}$ (9:1 v/v), LOD достигает $0.017\mu\text{M}$. Комплексы аминокислот **42-45**, полученные при pH 7.4, больше подходят для определения Cu^{2+} в лабораторных условиях с помощью спектрофотометра из-за большего диапазона линейности градуировочной функции ($0.4\text{-}60\mu\text{M}$), в то время как щелочные условия (pH 11.9) предпочтительнее для определения Cu^{2+} на уровне ПДК невооруженным глазом во вне лабораторных условиях, так как при этом pH окраска комплекса более интенсивна.

Основные результаты и выводы

1. Разработан метод получения ранее неизвестных 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов и 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-диона реакцией *N*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)хлорацетамидов и *N,N'*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1,5-диил)дихлорацетамидов с *p*-толуолсульфонатом натрия в присутствии поташа в ДМФА.
2. Изучено взаимодействие 1-тозил-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов с *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилами и показано, что оно приводит к замещению тозилльной группы в мягких условиях и образованию 1-функциональнозамещенных 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов с хорошими выходами.
3. Установлено, что реакция 1,7-дитозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов с *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилами приводит к 1-замещенным 7-тозилбензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионам, которые при взаимодействии с нуклеофилами способны замещать вторую тозилльную группу в более жестких условиях, либо реагировать по альтернативным маршрутам.
4. Изучено влияние строения 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов, их производных, а также бензо[1,2,3-*de*:4,5,6-*d'e'*]дихинолин-2,8(3*H*,9*H*)-дионов на их фотофизические характеристики. В ряду 1-амино-, 1-гидрокси-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов найдены эффективные люминофоры. Установлено, что эти соединения обладают сольватохромными свойствами. Впервые показано, что 1-арилокси-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионы обладают фотохромными свойствами.
5. Разработан клеточный люминесцентный краситель - 3-бутил-1-(бутиламино)-6-нитро-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дион - с большим сдвигом Стокса, способный селективно окрашивать липидные капли.
6. Разработаны колориметрические зонды - 2,7-диоксо-2,7-дигидро-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-1-ил замещенные α -аминокислоты - для чувствительного и селективного определения Cu^{2+} . Зонды позволяют визуально определять медь в питьевой воде на уровне ПДК.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Chernenko S. A.** Synthesis of 1-Substituted 3*H*-Naphtho[1,2,3-*de*]quinoline-2,7-diones / **S. A. Chernenko**, A. L. Shatsauskas, A. S. Kostyuchenko, A. S. Fisyuk // Doklady Chemistry. – 2022. – Vol. 506, P. 202-210 (Q3).
2. **Chernenko S. A.** 1-Alkylamino-3*H*-naphtho[1,2,3-*de*]quinoline-2,7-diones. Visualization of lipid droplets in living cells / **S. A. Chernenko**, A. L. Shatsauskas, Y. V. Shatalin, V. S. Shubina, M. I. Kobayakova, T. Y. Zheleznova, A. S. Kostyuchenko, A. S. Fisyuk // Dyes and Pigments. – 2025. – Vol. 233, P. 112541-112550 (Q2).
3. **Chernenko S. A.** Anthrapyridone-based amino acids as colorimetric probes for Cu^{2+} ion determination / **S. A. Chernenko**, T. Y. Zheleznova, A. L. Shatsauskas, A. S. Kostyuchenko, A. J. Sasyuk, C. Yu, A. S. Fisyuk // Analytical Methods. – 2025. – Vol. 17, P. 8779-8789 (Q2).

4. Poltavtsev I. D. 1-Phenoxyanthrapyridone as an Arylotropy-Based Photochromic System / I. D. Poltavtsev, **S. A. Chernenko**, I. A. Ushakov, A. A. Anisimov, P. V. Dorovatovskii, A. S. Fisyuk, A. G. Lvov // *Organic Letters*. – 2025. – Vol. 27 (48), P. 13235-13239 (Q1).

Тезисы докладов:

1. А. С. Костюченко. Синтез и свойства конденсированных производных 1,5-диаминоантрацен-9,10-диона и 1,4-диаминоантрацен-9,10-диона / А. С. Костюченко, Д. Р. Абайдулина, **С. А. Черненко**, А. Л. Шацаускас, Е. Б. Ульяновкин, А. С. Фисюк // *Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: материалы очных докладов междунар. науч. конф.* – Екатеринбург: АМБ, 2020. – С. 377-378 (стендовый доклад).

2. **Черненко С. А.** Новый способ получения 1-амино-3Н-нафто[1,2,3-de]хинолин-2,7-дионов / **С. А. Черненко**, Т. Ю. Железнова, А. С. Фисюк // *Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 12-й междунар. науч.-техн. конф.* – Омск: ОмГТУ, 2022. – С. 214 (устный доклад).

3. Ю. В. Шаталин. Новый класс флуоресцентных красителей для гистологического окрашивания ткани / Ю. В. Шаталин, В. С. Шубина, А. Л. Шацаускас, **С. А. Черненко**, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк // *Теоретическая и экспериментальная биофизика: материалы конф.* – Пушино: Синхробук (Synchrobook™), 2023. – С. 114–115 (стендовый доклад).

4. **Черненко С. А.** Синтез 2,3-дигидронафто[1,2,3-de][1,4]оксазино[2,3-b]хинолин-9(1Н)-онов / **С. А. Черненко**, Т. Ю. Железнова, А. С. Фисюк // *Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 13-й междунар. науч.-техн. конф.* – Омск: ОмГТУ, 2023. – С. 123 (устный доклад).

5. А. С. Фисюк. 3-Аминопиридин-2(1Н)-оны - перспективные красители для флуоресцентных методов исследования биологических объектов. новые подходы к синтезу и фотофизические свойства / А. С. Фисюк, В. Ю. Шувалов, А. Л. Шацаускас, **С. А. Черненко**, А. С. Костюченко // *VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии: сб. тезисов* – Ставрополь: СКФУ, 2024. – С. 53 (устный доклад).

6. **Черненко С. А.** Синтез 1-замещенных 3,9-дибутилбензо[1,2,3-de:4,5,6-d'e]дихинолин-2,8(3Н,9Н)-дионов / **С. А. Черненко**, А. С. Фисюк // *Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 14-й междунар. науч.-техн. конф.* – Омск: ОмГТУ, 2024. – С. 49 (устный доклад).

7. Фисюк А. С. Пиридин-2(1Н)-оны, их конденсированные производные как флуоресцентные красители / А. С. Фисюк, В. Ю. Шувалов, А. Л. Шацаускас, **С. А. Черненко**, А. С. Костюченко // *Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов: сб. тезисов VIII междунар. конф.* – Екатеринбург: УрФУ, 2024. – С. 47 (устный доклад).

8. **Черненко С. А.** Одностадийный способ синтеза антрапиридонов / **С. А. Черненко**, А. С. Фисюк // *Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 15-й междунар. науч.-техн. конф.* – Омск: ОмГТУ, 2025. – С. 118. (устный доклад).

9. **Черненко С. А.** Синтез новых красителей для биовизуализации / **С. А. Черненко**, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк // *ХимБиоSeasons 2025: материалы XI Всерос. форума молодых исследователей.* – Калининград: БФУ им. И. Канта, 2025. – С. 170 (устный доклад).