

ФИО соискателя Балахонов Роман Юрьевич

Название диссертации *Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов*

Шифр специальности – 1.4.3 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института
<http://zioc.ru/>

3 октября 2024 года

Дата приема к защите

10 октября 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

21 октября 2024 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Балахонов Роман Юрьевич

**Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства
ангулярно гетероаннелированных хинолинов**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Лаборатории гетероциклических соединений
им. академика А. Е. Чичибабина №3
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ **Ширинян Валерик Зармирович,**
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Лаборатории гетероциклических соединений им.
академика А. Е. Чичибабина №3 ИОХ им.
Н. Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ **Фёдорова Ольга Анатольевна,**
доктор химических наук, профессор, заведующая
Лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем
ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН

Белоглазкина Елена Кимовна,
доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии, заведующая Лабораторией
биологически активных органических соединений
Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Федеральный исследовательский центр Южный
научный центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «25» декабря 2024 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д.
Зелинского РАН и на официальном сайте института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «__» октября 2024 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47, учёному секретарю Диссертационного совета ИОХ
РАН

Учёный секретарь диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН
Доктор химических наук



Г. А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Фенантридины и их гетероциклические аналоги являются важными полиароматическими каркасами, которые широко применяются в качестве строительных блоков для органических функциональных материалов. В частности, они активно используются в органических светодиодах, солнечных батареях, лазерных красителях, фотосенсибилизаторах, биомолекулярных метках и молекулярных зондах. Кроме того, производные фенантридина являются одними из наиболее широко изученных флуорофоров, способных эффективно связываться с ДНК. С момента открытия структуры ДНК (1960-е годы) они на протяжении многих десятилетий использовались в качестве стандартов для флуоресцентных маркеров ДНК и РНК (бромистый этидий, *ethidium bromide*) и зондов для определения жизнеспособности клеток (йодистый пропидий, *propidium iodide*).

Исследования гетероциклических аналогов фенантридина (производных фурана, тиофена, пиррола и индола) привели к резкому росту интереса научного общества к этому классу соединений из-за разнообразной биологической активности и оптоэлектронных свойств. Среди них особое место занимают фуран-конденсированные производные, которые являются малоизученными объектами, хотя хорошо известно, что фурохинолиновый фрагмент часто является важным структурным элементом как в биологически активных, так и в природных соединениях. В частности, фурохинолиновые производные нашли применение в медицине благодаря своему широкому спектру фармакологической активности, включая противораковую, антикоагулянтную, антиагрегационную, противовоспалительную, противомаларийную и другие активности. Важным преимуществом фурановых аналогов фенантридина является усиление противоопухолевой активности под действием UV-A, что открывает перспективы их использования в фотофармакологии.

Помимо биологической активности, полигетероароматические соединения, содержащие фурохинолиновый фрагмент, могут быть востребованы в качестве потенциальных флуоресцентных многофункциональных материалов, поскольку известно, что введение фуранового кольца приводит к улучшению флуоресцентных свойств за счет уменьшения стерических затруднений, а также увеличения жесткости и планарности молекул. Уплотнение молекулы влияет на энергии высшей занятой (ВЗМО) и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО), открывая возможности управления шириной запрещенной зоны, что весьма важно для разработки оптоэлектронных материалов и устройств с улучшенными характеристиками. С другой стороны, полигетероароматические соединения, содержащие остаток пиридина (хинолина), благодаря способности к образованию комплексов с переходными металлами и возможности введения положительного заряда в органическую молекулу, пользует-

ются большим спросом в качестве сенсоров, интеркаляторов ДНК, флуоресцентных агентов для визуализации клеток и т. д. Кроме того, атом азота может быть использован как для дальнейшей дериватизации, так и для контроля оптических свойств, вызванных протонированием. Среди полигетероароматических соединений особое место занимают гелицины, допированные гетероатомами, которые представляют собой новый класс материалов в молекулярной электронике. Наиболее изученными являются азагелицины, содержащие остатки пиридина или пиррола, которые благодаря своим уникальным свойствам широко исследуются для разработки флуоресцентных многофункциональных материалов различного назначения. Стоит отметить, что гелицины, допированные двумя и более различными гетероатомами, изучены достаточно мало.

Кроме фурановых аналогов фенантридина, среди полигетероциклических соединений важное место занимают индол-аннелированные структуры, широко встречающиеся в природных веществах и алкалоидах. Индолохинолины представляют собой привилегированный класс азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности. Некоторые представители этого класса такие, как криптолепин (5-метил-5Н-индоло[3,2-*b*]хинолин), неокриптолепин (5-метил-5Н-индоло[2,3-*b*]хинолин) и изокриптолепин (криптосангиолентин, 5-метил-5Н-индоло[3,2-*c*]хинолин) были выделены из корней южно-африканского кустарника *Cryptolepis Sanguinolenta*. Важнейшим структурным аналогом индолохинолинов является алкалоид изокриптолепин, производные которого обладают доказанной противомаларийной, противогрибковой, антиплазмодальной, гиполипидемической, а также противоопухолевой активностями. Высокий коэффициент интеркаляции производных изокриптолепина в ДНК, который они продемонстрировали, привел к росту количества исследований, посвященных изучению влияния производных индолохинолина на структуру ДНК, включая комплексы с металлами.

В связи с перспективностью использования гетероциклических аналогов фенантридина на сегодняшний день разработано несколько модульных стратегий их получения, включая термические и фотохимические методы построения среднего пиридинового кольца. Особое место среди них занимает стратегия синтеза, основанная на генерации и внутримолекулярной циклизации иминоподобного радикала с образованием новой связи C-N в орто-функционализированных биарильных соединениях. Хотя за последнее десятилетие в этой области был достигнут значительный прогресс, все еще сохраняются значительные ограничения: необходимость предварительной функционализации субстратов, потребность в токсичных и опасных реагентах, узкий диапазон субстратов и жесткие условия реакции. Следовательно, по-прежнему существует большая потребность в разработке эффективных и про-

стных методов генерации иминильных радикалов из легкодоступных исходных соединений и их применении в синтезе *N*-гетероциклических соединений. Особый интерес представляет фотохимическая стратегия генерации иминильного радикала из *орто*-функционализованных биарильных *O*-замещённых оксимов, которая позволяет проводить реакцию в основном в мягких условиях. Кроме того, фотохимические методы часто толерантны к широкому спектру функциональных групп. Большинство ранее описанных методов фотохимической генерации и циклизации иминильных радикалов были разработаны для биарильных *O*-ацилоксимов, где в качестве спейсера использовались шестичленные ароматические соединения (производные бензола). *O*-Ацилоксимы с пятичленными гетероциклическими спейсерами изучены очень мало, хотя хорошо известно, что природа и размер гетероцикла могут сильно влиять как на фотохимический процесс, так и на стабильность иминильного радикала. Поэтому изучение фотохимической циклизации *O*-ацилоксимов с гетероциклическими мостиками и разработка эффективных методов синтеза гетероаннелированных хинолинов (гетерофенантридинов) являются актуальными проблемами современной органической химии и открывают доступ к этим весьма ценным соединениям для медицины и химии материалов.

Цель работы. Дизайн и синтез биарильных *O*-ацилоксимов с пятичленными гетероциклическими мостиками (нафто[2,1-*b*]фуран и индол). Проведение комплексного исследования фотоциклизации *O*-ацилоксимов на основе производных 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов и 2-арилиндолов (изучение влияния природы ацильного остатка, растворителя и добавок на процесс). Разработка удобного метода синтеза азагелиценов нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолинового ряда и аналогов изокриптолепина из коммерчески доступных исходных соединений. Изучение фотофизических свойств, включая спектрально-абсорбционные и флуоресцентные характеристики, производных нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолина, а также оценка антипролиферативной активности аналогов изокриптолепина.

Научная новизна и практическая значимость работы. В данной работе впервые проведено комплексное исследование фотоциклизации биарильных *O*-ацилоксимов с пятичленными гетероциклическими спейсерами (нафто[2,1-*b*]фуран и индол) и разработаны однореакторные методы синтеза ранее не описанных нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолиновых гелиценов и производных индоло[3,2-*c*]хинолина из коммерчески доступных соединений. Впервые показано, что DABCO может выступать в качестве агента одноэлектронного переноса в реакциях генерации иминильного радикала из *O*-ацилоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового ряда, способствуя мезолитическому разрыву *N*-*O* связи.

На основе проведенных исследований циклизации β -нафтоловых кетоэфиров под действием кислот Льюиса и Бренстеда предложены одnoreакторные препаративные методы синтеза 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов. Детальные исследования [1,2]-арильного сдвига в ряду 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов показали, что данная перегруппировка может быть использована для переключения как химических свойств, так и спектральных характеристик этих соединений.

Проведен сравнительный анализ нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолиновой структуры с их карбоциклическими аналогами, используя данные рентгеноструктурного анализа и расчетов с применением теории функционала плотности (DFT). Полученные теоретические данные вполне коррелируют с экспериментальными результатами и подтверждают относительно высокую фотостабильность исследуемых азагелиценов по сравнению с их карбоциклическими аналогами.

Проведенные исследования фотофизических свойств азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолинового ряда, включая изучение спектрально-абсорбционных и флуоресцентных характеристик, показали их перспективность применения в лазерной технике в качестве активной среды благодаря достаточно высоким квантовым выходам флуоресценции и высокой фотостабильности. Показана модуляция флуоресценции полученных азагелиценов под действием кислот, что открывает потенциальные возможности их применения в качестве кислотных сенсоров.

Синтезирован представительный ряд аналогов изокриптолепина и проведена оценка их антипролиферативной и антиэстрогенной активности на таких опухолевых клетках рака молочной железы (PMЖ), как MCF7, T47D, HCC1954 и MDA-MB-231. Найдено, что их антипролиферативная активность лежит в микромолярной области, а соединение-лидер проявляет выраженные антиэстрогенные свойства, что может указывать на селективность исследуемых соединений к клеткам рака молочной железы, экспрессирующим рецептор эстрогена α (ER α).

Степень достоверности работы. Состав и структура обсуждаемых в диссертационной работе соединений подтверждены с помощью комплекса физико-химических методов: спектроскопии ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР), масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) и рентгеноструктурного анализа (РСА). Теоретические вычисления методом DFT выполнены с использованием программного обеспечения Gaussian09. Достоверность полученных в работе результатов подтверждается отсутствием противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы и известными литературными данными.

Публикации. По результатам проведённых исследований опубликовано 4 статьи в ведущих международных и российских журналах, а также 7 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Лоо, Сочи, 2022), VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2022), Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023), III Всероссийской конференции им. академика В. И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023), XXXIII Менделеевской школе-конференции молодых ученых (Иваново, 2023), Международной конференции «New emerging trends in chemistry» (Ереван, 2023), XVII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков с международным участием (Нижний Новгород, 2024).

Положения, выносимые на защиту.

1. Исследование синтетического потенциала 1-арил-2-(нафталин-2-илокси)этанов и разработка препаративных методов синтеза изомерных 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов с использованием [1,2]-арильного сдвига в качестве ключевой стадии. Синтез и строение широкого ряда 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов.

2. Сравнительное исследование химических и фотофизических (спектрально-абсорбционных и флуоресцентных) характеристик 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов.

3. Исследование фотоциклизации *O*-ацилоксимов 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранового ряда с целью разработки удобного метода получения азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолинового ряда из коммерчески доступных соединений. Синтез и строение полученных азагелиценов.

4. Разработка эффективного метода синтеза индоло[3,2-*c*]хинолинов (аналогов изокриптолепина) из коммерчески доступных исходных соединений на основе реакции фотоциклизации *O*-ацилоксимов 2-арилиндольного ряда.

5. Изучение эксплуатационных характеристик (спектрально-абсорбционные, флуоресцентные, ацидохромные свойства и фотостабильность) новых азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолинового ряда.

6. Синтез и оценка антипролиферативной активности новых аналогов индолохинолина по отношению к различным типам клеток рака молочной железы.

Личный вклад автора. Диссертационная работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений им. академика А. Е. Чичибабина (№3) ИОХ РАН. Подавляющее большинство экспериментов, приведенных в диссертации, были проведены лично автором диссертации. Общее направление исследований определялось автором совместно с научным руководителем Шириняном В. З. Обсуждение результатов работы, подготовка материалов к публикации и написание статей по результатам исследований проводились автором совместно с научным руководителем и при участии соавторов. Автором самостоятельно проводилась регистрация и интерпретация большинства спектров ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , спектров УФ-видимого поглощения, а также спектров флуоресценции. Установление строения веществ методами РСА и МСВР было проведено на базе ИОХ РАН.

Структура и объём работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список сокращений, список литературы и приложение. Библиографический список включает 319 источников. Работа изложена на 224 страницах, включая 109 схем, 22 таблицы и 57 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Дизайн и ретросинтетический анализ синтеза азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинового ряда и аналогов изокриптолепина

Данное исследование направлено на изучение фотохимической циклизации *O*-ацилоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового **I** и индольного **II** рядов для разработки удобных методов синтеза азотистых гетерогелиценов и аналогов изокриптолепина, а также исследования их полезных свойств (Схема 1).

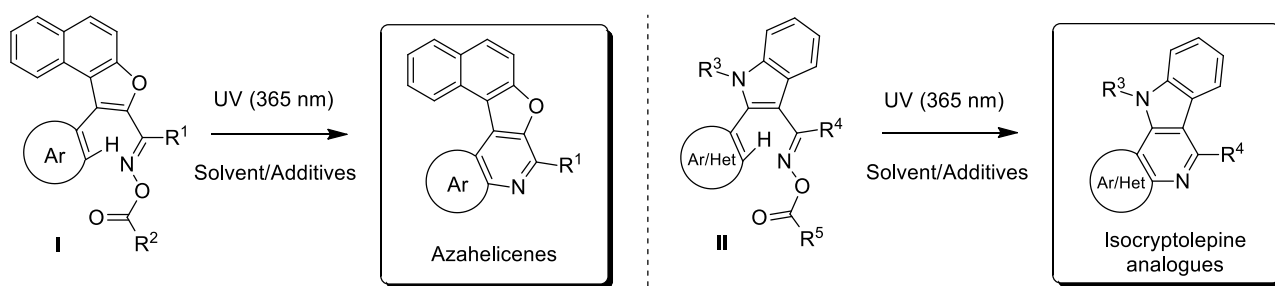


Схема 1. Фотохимический синтез азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинового ряда и аналогов изокриптолепина

Для синтеза *O*-ацилоксимов **III** на основе производных нафто[2,1-*b*]фурана мы выбрали стратегию, включающую стадию получения 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов из легкодоступных β -нафтола и 1-арил-2-бромэтанов с дальнейшим ацилированием и оксимированием (Схема 2А). Для соединений **IV** предложен близкий по логике дизайн синтеза, включающий синтез 2-арилиндолов из фенилгидразина и 2-арилэтанов (Схема 2Б).

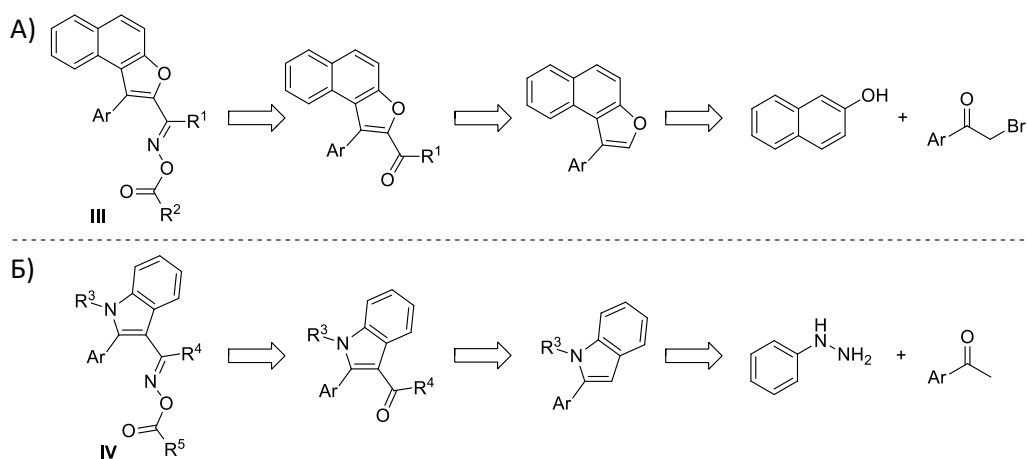


Схема 2. Ретросинтетический анализ синтеза *O*-ацилоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового **III** и индольного **IV** рядов

Из ретросинтетического анализа видно, что предлагаемые стратегии имеют большое преимущество в виде коммерческой доступности исходных материалов и реагентов, простоты химических превращений и экологичности методологий.

2. Синтезы исходных соединений и разработка фотохимического метода синтеза нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолинов

2.1 Исследование [1,2]-арильного сдвига в ряду 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов и разработка методов синтеза изомерных арилнафтофуранов

Ключевыми структурами для получения гелиценовых нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолинов (НФХ) являлись 1-арилнафто[2,1-*b*]фураны **2**, которые были синтезированы в две стадии из β -нафтола (Схема 3).

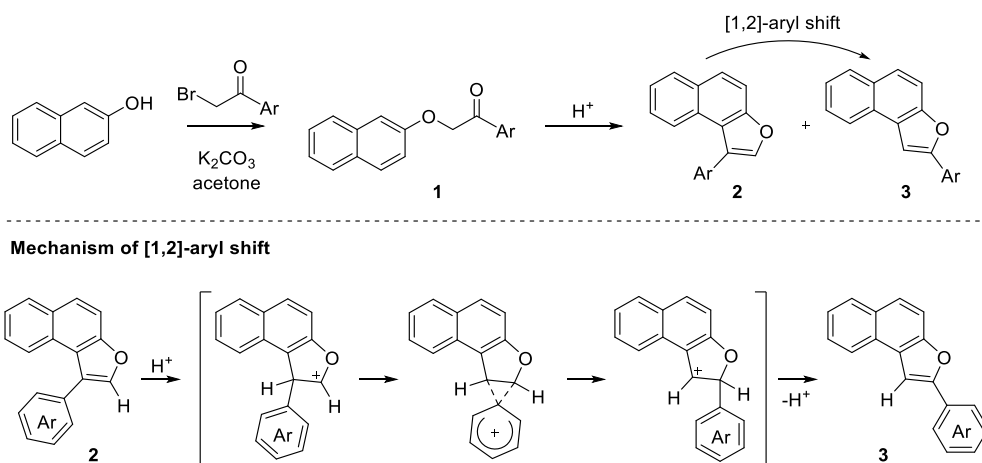
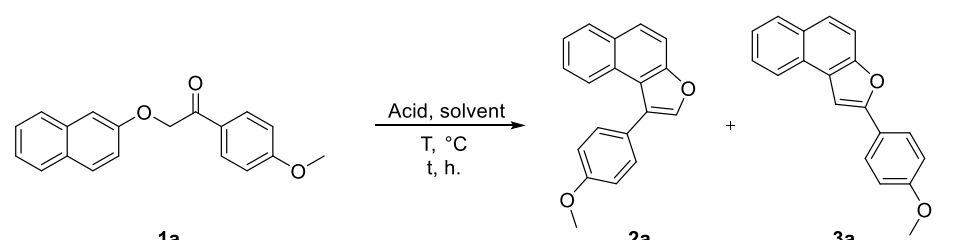


Схема 3. Общая схема синтеза 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов и предполагаемый механизм [1,2]-арильного сдвига 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов **2**

Однако при их синтезе мы обнаружили, что при проведении реакции с использованием литературных протоколов циклизация часто сопровождается [1,2]-арильным сдвигом, давая трудноразделимую смесь 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов. Образование изомерного про-

дукта приводит как к снижению выхода целевого изомера, так и к ограничению применимости реакции из-за невозможности эффективного разделения этих изомерных соединений. Для решения данной проблемы и разработки оптимальных условий синтеза изомерных 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов на примере кетоэфира **1a** мы исследовали его циклизацию в различных условиях. Изучено влияние природы широкого ряда кислот Льюиса и Бренстеда, растворителей и температуры на процесс (Таблица 1). Наилучших результатов для **2a** удалось достичь при 4-кратном избытке MsOH при комнатной температуре. Использование 10-кратного избытка MsOH и повышение температуры до 130°C (замена 1,2-дихлорэтана на хлорбензол) приводили к образованию изомерного продукта **3a**.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции для получения нафто[2,1-*b*]фуранов **2a** и **3a**^a



	Растворитель	Кислота	Кол-во кислоты, экв.	T, °C	t, ч	Соотношение 1a / 2a / 3a	Выходы (продукт), %
1	ПФК	–	–	80	4	0 / 0.08 / 1	–
2	CH ₂ Cl ₂	ТФУК	10	T. кип. ^б	6	1 / 0.07 / 0	–
3	ТФУК	–	–	T. кип. ^б	6	0 / 1 / 0.68	–
4	CH ₂ Cl ₂	MsOH	1	комн. темп. ^в	18	1 / 0.43 / 0	–
5	CH ₂ Cl ₂	MsOH	4	комн. темп. ^в	18	0 / 1 / 0	66 (2a)
6	MsOH	–	–	комн. темп. ^в	18	0 / 1 / 0.9	–
7	Cl(CH ₂) ₂ Cl	MsOH	10	T. кип. ^б	6	0 / 0 / 1	73 (3a)
8	PhCl	MsOH	10	T. кип.^б	2	0 / 0 / 1	75 (3a)
9	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O	1	комн. темп. ^в	18	0.06 / 1 / 0	–
10	CH₂Cl₂	BF₃·Et₂O	2	комн. темп.^в	18	0 / 1 / 0	76 (2a)
11	Cl(CH ₂) ₂ Cl	BF ₃ ·Et ₂ O	10	T. кип. ^б	6	0 / 1 / 0.22	–
12	Cl(CH ₂) ₂ Cl	SnCl ₄	5	T. кип. ^б	6	1 / 0 / 0	–
13	Cl(CH ₂) ₂ Cl	TiCl ₄	5	T. кип. ^б	6	0 / 1 / 0.13	–
14	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	5	комн. темп. ^в	18	0.75 / 1 / 0	–
15	Cl(CH ₂) ₂ Cl	AlCl ₃	5	T. кип. ^б	6	Осмоление	–
16	CH ₂ Cl ₂	FeCl ₃	5	комн. темп. ^в	18	Осмоление	–

^a **1a** (0.11 M); ^б T. кип. – температура кипения; ^в комн. темп. – комнатная температура

Наряду с кислотами Бренстеда для оптимизации условий исследован представительный ряд кислот Льюиса: BF₃·Et₂O, SnCl₄, TiCl₄, AlCl₃ и FeCl₃. Во всех случаях, за исключением BF₃·Et₂O, не было получено удовлетворительных результатов: реакция протекала со значительным осмолением, и достичь полной конверсии не удавалось. В случае BF₃·Et₂O, где реакция проводилась при комнатной температуре, наблюдалось образование только **2a**. Таким образом, было найдено, что оптимальными условиями для получения нафто[2,1-

b]фурана **2a** является реакция с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в дихлорметане при комнатной температуре, а для **3a** – кипячение в хлорбензоле в присутствии MsOH .

Исследование области применения этих протоколов показало, что в разработанных условиях внутримолекулярная циклизация для кетоэфиров **1a-o** протекает очень гладко, давая целевые 1-арилнафто[2,1-*b*]фураны **2a-o** с выходами 62-95% (Схема 4).

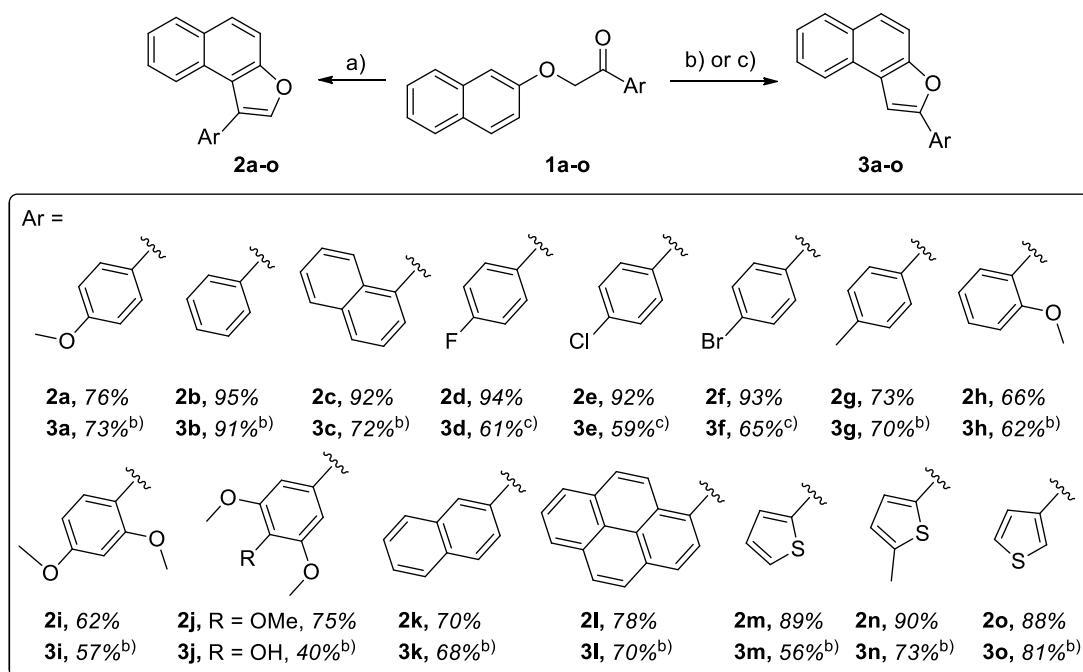


Схема 4. Синтез изомерных арилнафто[2,1-*b*]фуранов **2a-o** и **3a-o**. Условия реакции: а) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 экв.), CH_2Cl_2 , комнатная температура; б) MsOH (10 экв.), PhCl , кипячение; в) TfOH (2 экв.), 1,2-дихлорэтан, кипячение

Изомерные 2-арилнафто[2,1-*b*]фураны **3a-o** получены с выходами 40-91%, однако в системе PhCl/MsOH [1,2]-арильный сдвиг для галогензамещенных соединений **2d-f** протекал крайне медленно, достичь полной конверсии не удавалось. Для увеличения скорости перегруппировки мы заменили метансульфоновую кислоту на более сильную кислоту – трифторметансульфоновую (TfOH), что привело к образованию нафто[2,1-*b*]фуранов **3d-f** с выходами 59-65%.

С целью дальнейшего использования изомерных арилнафто[2,1-*b*]фуранов в качестве исходных соединений для получения структурно-изомерных азагелиценов **V** и **VI** (Схема 5) мы изучили их некоторые химические свойства.

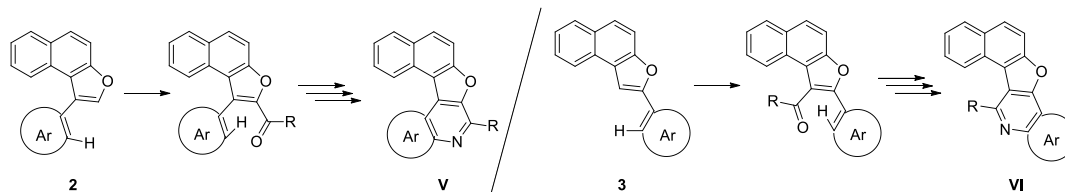


Схема 5. Подходы к построению структурно-изомерных гетерогелиценов

Для нафто[2,1-*b*]фурана **2b** реакции электрофильного замещения протекали с высокой региоселективностью по положению 2 (Схема 6А). В случае бромирования повышение температуры реакции и использование 2-кратного избытка NBS приводило к продукту дибромирования **6**. Для **3b** электрофильная атака оказалась более эффективной по положению 5 (Схема 6Б).

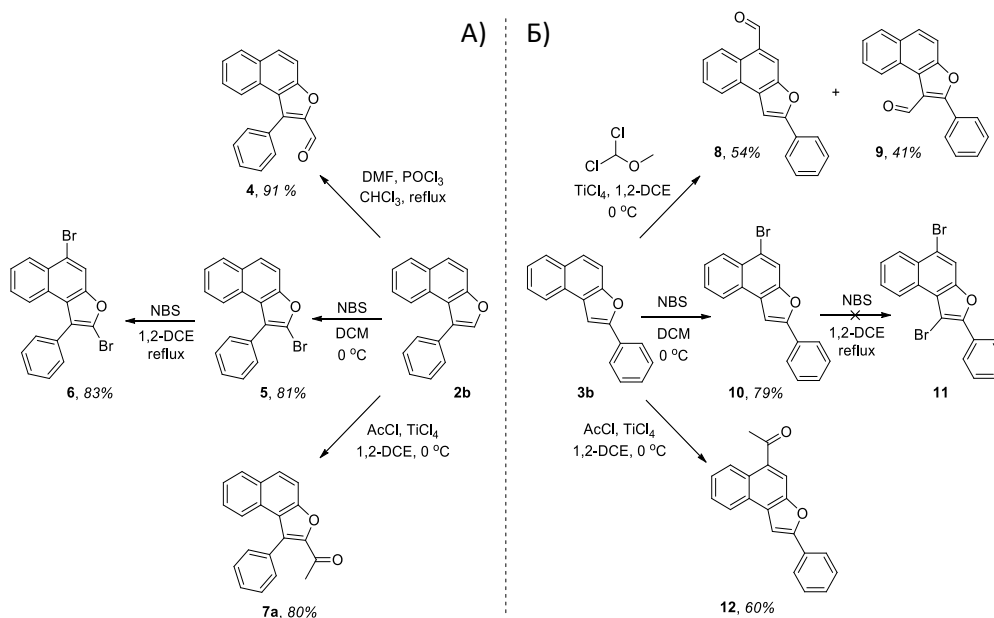


Схема 6. Химические свойства нафто[2,1-*b*]фуранов **2b** и **3b** в некоторых реакциях электрофильного замещения

В отличие от бромирования и ацилирования, оба исследованных протокола формилирования (реакции Рихе и Вильсмейера-Хаака) давали смесь альдегидов **8** и **9** в соотношении 1.3:1 соответственно. Важно отметить, что в отличие от **5**, которое подвергается дальнейшему бромированию с образованием **6**, бромид **10** в аналогичных условиях оказался химически инертен.

Таким образом, разработаны препаративные хемоселективные протоколы получения изомерных 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов **2** и **3** и найдено, что изменение положения арильного остатка в нафтофурановой системе приводит к сильному изменению как химических свойств, так и спектральных характеристик (спектральные свойства этих соединений детально обсуждаются в разделе 4.1).

2.2 Синтез *O*-ацилоксимов 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранового ряда и исследование их фотоциклизации: одnoreакторный фотохимический синтез нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолинов

O-Ацилоксимы на основе производных 1-арилнафто[2,1-*b*]фурана **2** мы синтезировали в три стадии, включающие ацилирование по Фриделю-Крафтсу, взаимодействие с гидроксиламином и ацилирование оксимов (Схема 7). В качестве ацилирующего агента для получе-

ния *O*-ацилоксимов **14a1-a6** и **14b-f** использованы хлорангидриды различных алкил- и арил- карбоновых кислот.

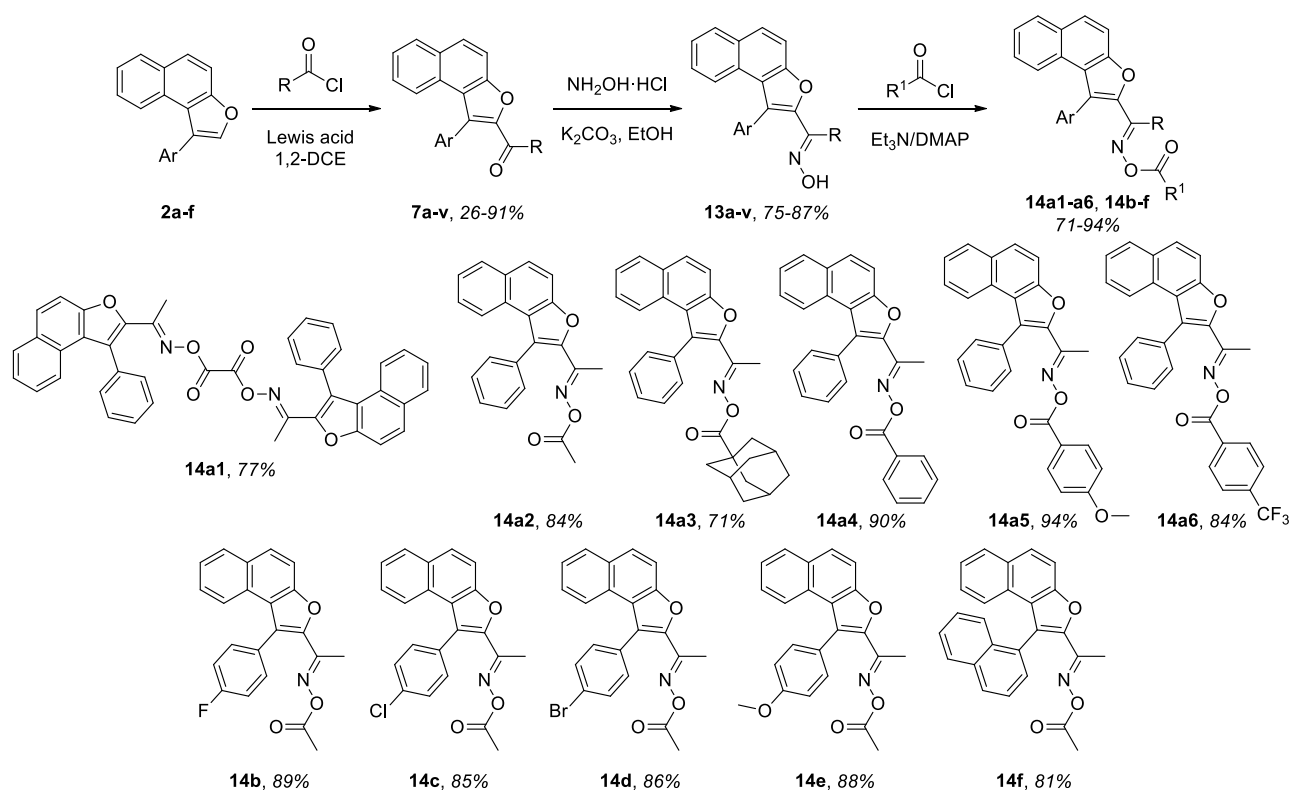


Схема 7. Синтез и структуры *O*-ацилоксимов 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранового ряда

Для разработки эффективного метода синтеза целевых НФХ, проведено комплексное исследование фотоциклизации *O*-ацилоксимов **14**, включающее ^1H ЯМР и УФ мониторинги, а также изучено влияние природы растворителей и различных добавок на процесс генерации и внутримолекулярной циклизации иминильного радикала. Согласно литературным данным, механизм фотоциклизации биарильных *O*-ацилоксимов **VIII** включает генерацию иминильного радикала с последующим гомолитическим ароматическим замещением (HAS), приводящему к радикалу циклогексадиенильного типа **X** (Схема 8). Реароматизация последнего может протекать по двум возможным путям. Один из них предполагает перенос атома водорода (НАТ) на R' -радикал, образующийся при диссоциации ацилоксильного радикала. Второй путь реароматизации радикала **X** включает последовательные процессы переноса электрона (SET) и депротонирования с образованием целевого продукта. Наряду с целевыми НФХ возможно образование других побочных продуктов, основными из которых являются кетон **XIVb** и азин **XIII**. Перегруппировка Бекмана с образованием амида **XV** является альтернативным фотоиндуцированным процессом.

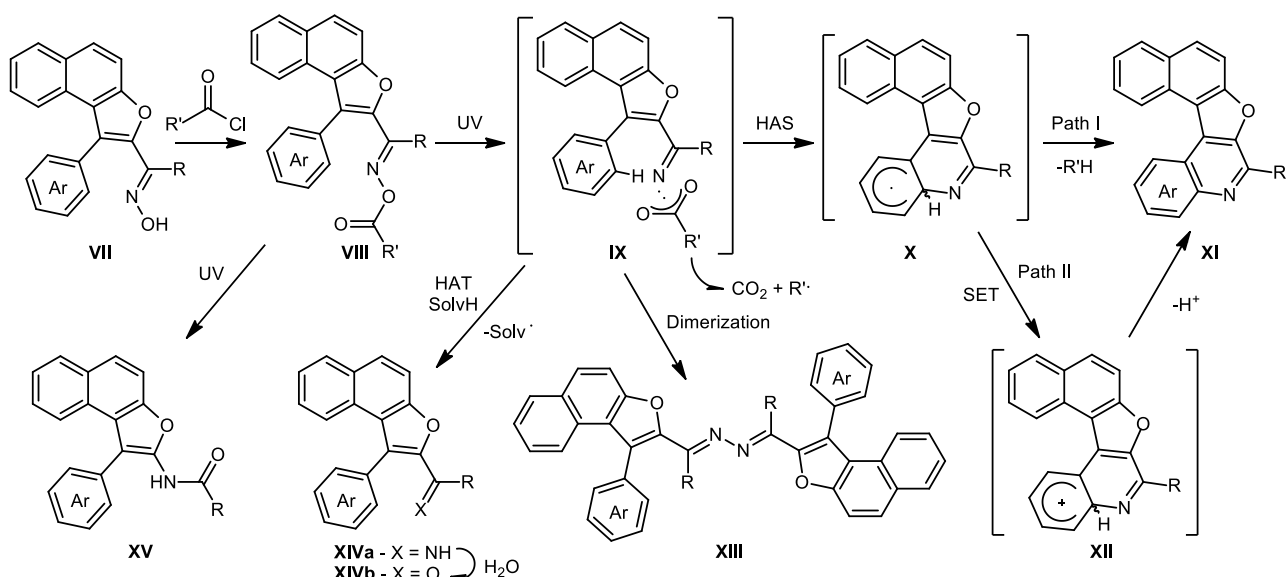


Схема 8. Предполагаемый механизм фотоциклизации *O*-ацилоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового ряда

Проведённый ^1H ЯМР мониторинг фотоциклизации *O*-ацилоксимов **14a1-а6** с различными ацильными остатками (Рис. 1, Таблица 2) показал, что для большинства изученных соединений фотоциклизация протекает за 1.5 часа. Однако, в случае **14a6** наблюдалось ускорение реакции, а для **14a1** – замедление процесса. Лучший выход целевого продукта **15a** (60%) получен для ацетильного производного **14a2**. Для остальных *O*-ацилоксимов выходы **15a** оказались средними (39-48%).

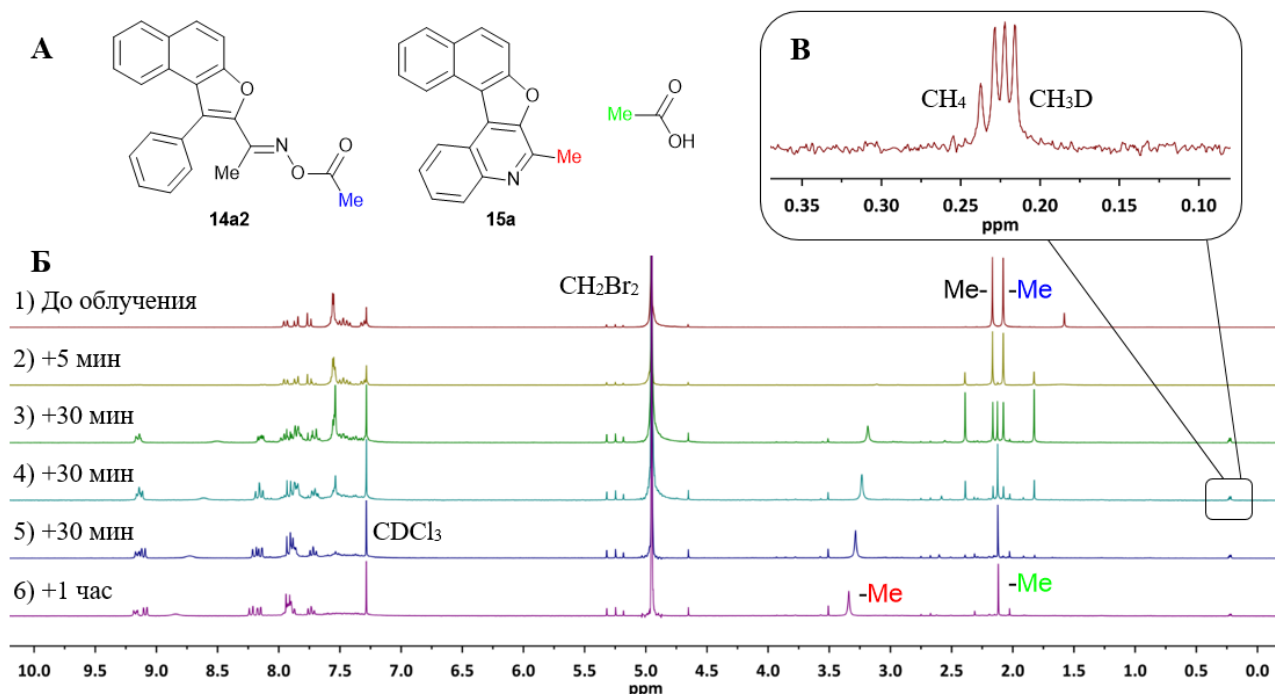
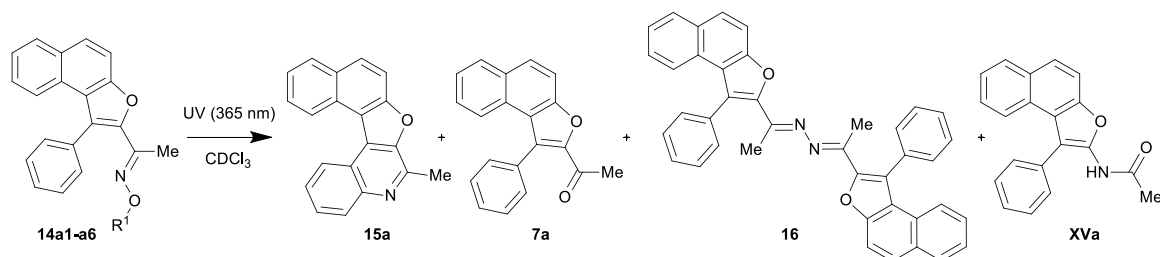


Рисунок 1. А) Химические структуры исходного *O*-ацилоксима **14a2**, конечного фотопродукта **15a** и уксусной кислоты; Б) ^1H ЯМР мониторинг фотолиза ацилоксима **14a2** в CDCl_3 ($\lambda_{\text{обл}} = 365 \text{ нм}$, $C = 10^{-2} \text{ М}$, внутренний стандарт – CH_2Br_2); В) Фрагмент ^1H ЯМР мониторинга, демонстрирующий образование метана и монодейтерометана

Таблица 2. Фотоциклизация *O*-ацилоксимов **14a1-a6** с различными ацильными остатками^a



	Шифр	R^1	Время облучения, ч	Выход, % ^b			
				15a	7a	16	XVa
1	14a1	(O)C-C(O)	2.5	45	16	0	9
2	14a2	Me-C(O)	1.5	60	6	0	Следы
3	14a3	1-Ad-C(O)	1.5	44	3	0	Следы
4	14a4	Ph-C(O)	1.5	44	Следы	0	8
5	14a5	4-(OMe)-Ph-C(O)	1.5	48	Следы	0	8
6	14a6	4-CF ₃ -Ph-C(O)	1	39	Следы	0	22

^a Условия реакции: **14a** (0.01 M) в CDCl_3 , $\lambda_{\text{обл}} = 365$ нм, 22 °С; ^b Определён по ¹H ЯМР мониторингу (внутренний стандарт – CH_2Br_2)

В отличие от кетона **7a**, образование азина **16** не наблюдалось. Выход кетона **7a** не превышал 6%, за исключением *O*-ацилоксима **14a1**, где выход составил 16%. Наряду с кетоном **7a** фотолиз *O*-ацилоксимов сопровождался образованием еще одного побочного продукта с сигналом метильной группы при 2.03 м. д., который, согласно литературным данным, соответствовал продукту перегруппировки Бекмана **XVa**. Наибольшие выходы данного продукта (22%) получены для *O*-ацилоксима **14a6**. В случае некоторых *O*-ацилоксимов обнаружено образование и других побочных продуктов. Для **14a2** в ходе ¹H ЯМР мониторинга наблюдалось образование молекул метана (синглет, 0.24 м. д.) и монодейтерометана (триплет, 0.22 м. д., Рис. 1В), а в случае *O*-ацилоксима **14a4** синглет при 7.37 м. д. соответствовал протонам бензола. Образование метана и бензола однозначно указывает на то, что реакция протекает по пути гомолитического разрыва связи *N-O* и последующей диссоциацией карбоксильного радикала, тогда как монодейтерометан, вероятно, образуется при взаимодействии метильного радикала с CDCl_3 . В отличие от других *O*-ацилоксимов фотолиз **14a2** приводил к появлению еще одного дополнительного сигнала при 2.11 м. д. с большим интегральным значением (Рис. 1Б). Мы предположили, что этот сигнал принадлежит протонам метильной группы уксусной кислоты, поскольку в слабом поле ¹H ЯМР спектра отсутствовали сигналы ароматических протонов, соответствующие столь большой величине интеграла этого сигнала. Косвенным подтверждением нашего предположения стало увеличение интенсивности этого сигнала при добавлении уксусной кислоты в реакционную смесь после завершения фотоциклизации.

Таким образом, ^1H ЯМР мониторинг фотолиза *O*-ацилоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового ряда с различными ацильными остатками показал, что наряду с протеканием гомолитического ароматического замещения, наблюдаются такие процессы, как перенос атома водорода и фотоиницируемая перегруппировка Бекмана, а одновременное образование метана и уксусной кислоты свидетельствует об образовании целевого продукта по смешанному механизму, сочетающему радикальный и мезолитический процессы. Уксусная кислота, скорее всего, образуется альтернативным путем, включающим одноэлектронный перенос с последующей диссоциацией *O*-ацилоксима на ацетат-анион и иминильный радикал.

Для оптимизации условий реакции фотоциклизации *O*-ацилоксимов **14** мы изучили влияние на процесс фотоциклизации ряда других факторов, в том числе природы растворителя и некоторых добавок. Проведенный ^1H ЯМР мониторинг фотоциклизации в дейтерированных растворителях показал, что время полной конверсии **14a2** для большинства дейтерированных растворителей составляет 2.5 часа (Таблица 3). Наилучшие выходы **15a** были получены в CDCl_3 (60%). Выходы уксусной кислоты колебались от 22 до 40%. Замена дейтерированного хлороформа на протонный не повлияла на выходы **15a**, однако повысились выходы кетона **7a** до 8%. Мы предположили, что такой эффект связан с меньшей прочностью связи *C-H* по сравнению со связью *C-D*, что благоприятствует протеканию НАТ и, как следствие, повышению выхода карбонильного соединения **7a**.

Таблица 3. Фотоциклизация **14a2** в различных растворителях^a

	Растворитель	Время облучения, ч	Выходы, % ^b		
			15a	7a	Уксусная кислота
1	Ацетон-d ₆	2.5	47	Следы	40
2	CD_2Cl_2	2.5	48	0	31
3	CDCl_3	1.5	60	Следы	26
4	CD_3OD	1.5	31	Следы	27
5	Толуол-d ₈	2.5	47	Следы	22
6	DMCO-d_6	2.5	34	Следы	26
7	CD_3CN	2.5	43	0	– ^b
8	CHCl_3	1.5	60	8	26

^a Условия реакции: **14a2** (0.01 M), $\lambda_{\text{обл}} = 365$ нм, комн. т.; ^b Определён по ^1H ЯМР мониторингу (внутренний стандарт – CH_2Br_2); ^b Перекрытие сигналов

Далее для оптимизации условий реакции нами изучено влияние некоторых добавок на фотоциклизацию *O*-ацилоксима **14a2** (Таблица 4). При облучении в присутствии ТЕМРО образование ТЕМРО-Ме и отсутствие уксусной кислоты, вероятно, указывают на протекание реакции только по пути гомолитического разрыва связи *N-O*. Увеличение времени реакции и снижение выхода **15a** в присутствии тиолов и дисульфидов, вероятно, связаны с ингибированием ими радикального процесса за счет образования *S*-центрированных радикалов. Исследование ряда азотистых оснований (триэтиламин, DBU, диизопропилэтиламин, диизо-

пропиламин, DABCO) показало, что амины подавляют такие побочные процессы, как НАТ и перегруппировка Бекмана. Выходы **15a** для всех испытанных аминов составили порядка 60%, за исключением DABCO, в этом случае наблюдалось повышение выходов как целевого продукта (87%), так и уксусной кислоты (72%).

Таблица 4. Фотоциклизация **14a2** в присутствии различных добавок^a

	Добавка ^б	Растворитель	Время облучения, ч	Выходы, % ^в		
				15a	7a	CH ₃ COOH
1	TEMPO	CDCl ₃	2.5	61	30	0
2	Тиофенол	-/-	3.5	37	15	45
3	Дифенилдисульфид	-/-	2.5	29	5	30
4	8,8'-Дихинолилдисульфид	-/-	3.5	35	8	26
5	Триэтиламин	-/-	2.5	60	0	45
6	Диизопропиламин	-/-	2.5	64	0	43
7	DBU	-/-	2.5	60	0	0
8	Диизопропилэтиламин	-/-	2.5	63	0	36
9	DABCO^г	-/-	1.5	87	0	72
10	DABCO (3 экв.) ^г	-/-	1.5	75	0	47
11	DABCO (1 экв.) ^г	-/-	2.5	71	0	26
12	DABCO ^г	Ацетон-d ₆	1.5	74	0	78
13	DABCO ^г	CD ₃ CN	1.5	66	0	72
14	DABCO ^г	CD ₂ Cl ₂	1.5	63	0	57
15	–	C ₆ H ₆ ^в	1.5	50	0	25
16	DABCO ^г	C ₆ H ₆	1.5	75	0	70
17	DABCO^г	CHCl₃	1.5	85	0	55

^a Условия реакции: **14a2** (0.01 М), $\lambda_{обл} = 365$ нм, комн. т.; ^б Добавки взяты в количестве 5 экв.;

^в Определён по ¹H ЯМР мониторингу (внутренний стандарт – CH₂Br₂); ^г Внутренний стандарт – анизол

Исследование DABCO в различных растворителях показало, что хлороформ является наиболее оптимальным для данной реакции. Наряду с увеличением выхода целевого продукта наблюдалось также увеличение выхода уксусной кислоты. Мы предположили, что такой эффект DABCO обусловлен его двойной ролью: агента переноса электрона и акцептора протона. На основании контрольных экспериментов мы предложили вероятный механизм образования НФХ (Схема 9). На первой стадии под действием УФ излучения происходит возбуждение *O*-ацилоксима **14a2** с последующим переносом электрона от DABCO к частице **XVI**. Полученный анион-радикал **XVII** распадается на ацетат-анион и иминильный радикал **XVIII**, который затем подвергается HAS с последующим образованием радикала циклогексациенильного типа **XIX**. Предполагается, что последняя стадия реароматизации также сопровождается переносом электрона с участием DABCO, но в этом случае происходит обратный перенос электрона от **XIX** к катион-радикалу DABCO с последующим депротонированием.

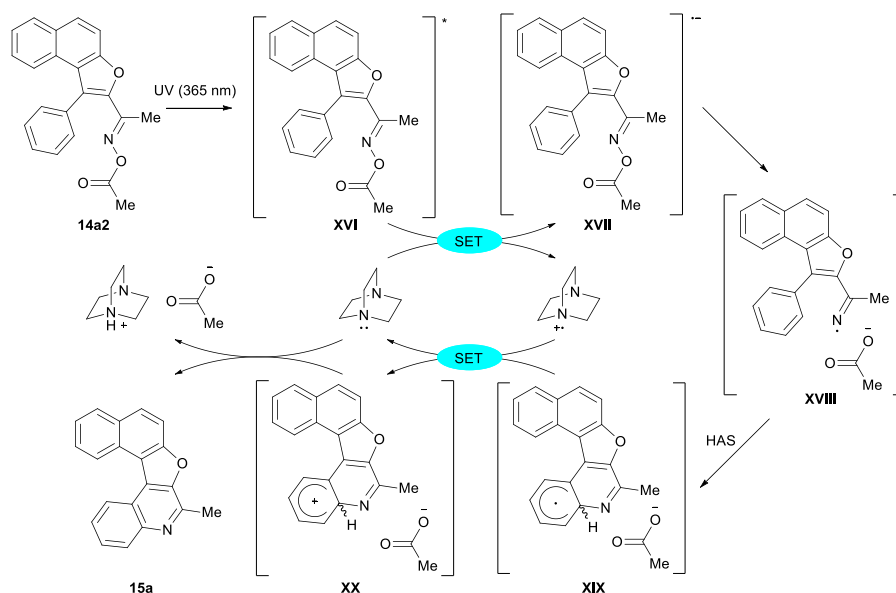


Схема 9. Предполагаемый механизм фотоциклизации *O*-ацилоксима **14a2**, промотируемой DABCO

Для расширения области применения разработанного протокола была изучена фотоциклизация широкого спектра *O*-ацилоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового ряда (Схема 10). Установлено, что оптимальными условиями синтеза производных НФХ является проведение реакции по одnoreакторному протоколу на основе оксимов **13a-v**, поскольку большинство изученных *O*-ацилоксимов являются достаточно лабильными соединениями. Одnoreакторный протокол включает в себя ацилирование соответствующих оксимов уксусным ангидридом в присутствии 5 экв. DABCO с последующей циклизацией полученного *O*-ацилоксима. НФХ получены с выходами от 34% до 87% на две стадии из соответствующих оксимов. Структуры **15a-e**, **15g**, **15k**, **15m-q**, **15t** и **15v** были однозначно доказаны с помощью рентгеноструктурного анализа.

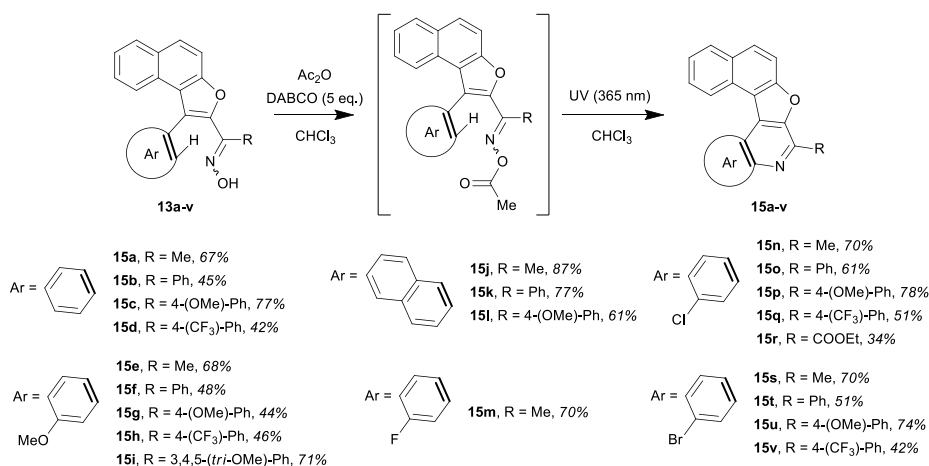


Схема 10. Одnoreакторный синтез широкого ряда НФХ **15a-v** (выходы даны на две стадии)

Таким образом, проведённые исследования показали, что DABCO ускоряет генерацию и циклизацию имицильного радикала 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранового ряда. Влияние это-

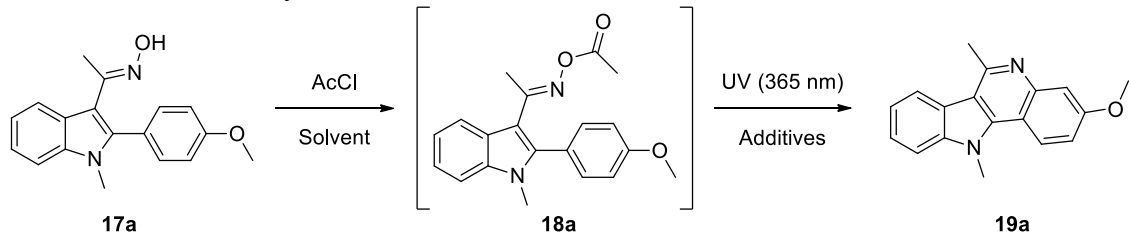
го амина, предположительно, связано с его способностью участвовать в одноэлектронном переносе, что промотирует мезолитический разрыв *N-O* связи *O*-ацилоксима и, как следствие, увеличивает выходы целевого НФХ и уксусной кислоты. На основе данного исследования предложен удобный метод синтеза флуоресцентных азагелиценов НФХ ряда.

3. Фотохимический синтез индоло[3,2-*c*]хинолинов

Разработке синтетического протокола для получения аналогов изокриптолепина предшествовало исследование генерации и внутримолекулярной циклизации иминильных радикалов на основе 2-арилиндолов. Применение разработанного для производных нафто[2,1-*b*]фурана протокола оказалось малоэффективным для циклизации *O*-ацилоксимов на основе производных 2-арилиндола ввиду низкой растворимости последних в хлористых растворителях и высокой чувствительности к влаге.

В качестве модельного соединения мы выбрали оксим **17a**, ацилирование гидроксильной группы которого проводили при комнатной температуре с помощью ацетилхлорида. Ввиду того, что *O*-ацилоксимы **18** являются весьма лабильными соединениями, фотоциклизацию проводили без промежуточного их выделения. Выходы целевого индоло[3,2-*c*]хинолина **19a** были определены после обработки реакционной смеси (Таблица 5).

Таблица 5. Оптимизация условий синтеза **19a**^a



	Растворитель	Добавка	Время облучения, ч	Выходы 19a , %
1	EtOAc	–	11	22
2	CH ₂ Cl ₂	–	9	11
3	CH ₃ Cl	–	9	10
4	CH ₃ CN	–	7	29
5	<i>t</i> -BuOH	–	10	47
6	Py ^б	–	10	43
7	Py/ <i>t</i> -BuOH (1:9)	–	10	55
8	-/-	Бензальдегид (1 экв.)	7	55
9	-/-	Бензальдегид (2 экв.)	3	56
10	-/-	Бензальдегид (5 экв.)	3	56
11	-/-	CH ₃ NO ₂ (2 экв.)	3	58
12	-/-	CH ₃ NO ₂ (5 экв.)	3	58

^a Условия реакции: **17a** (0.02 M), $\lambda_{обл} = 365$ нм, комн. т.; ^б Py – пиридин

Изучение влияния природы различных растворителей показало, что наиболее низкие выходы **19a** наблюдались для хлорсодержащих растворителей. В этилацетате и ацетонитриле они колебались в диапазоне 22-29%. Наилучшие результаты получены в пиридине и *трет*-

бутаноле (43% и 47% соответственно). Применение смеси пиридин/*трет*-бутанол привело к заметному повышению выхода целевого продукта до 55%.

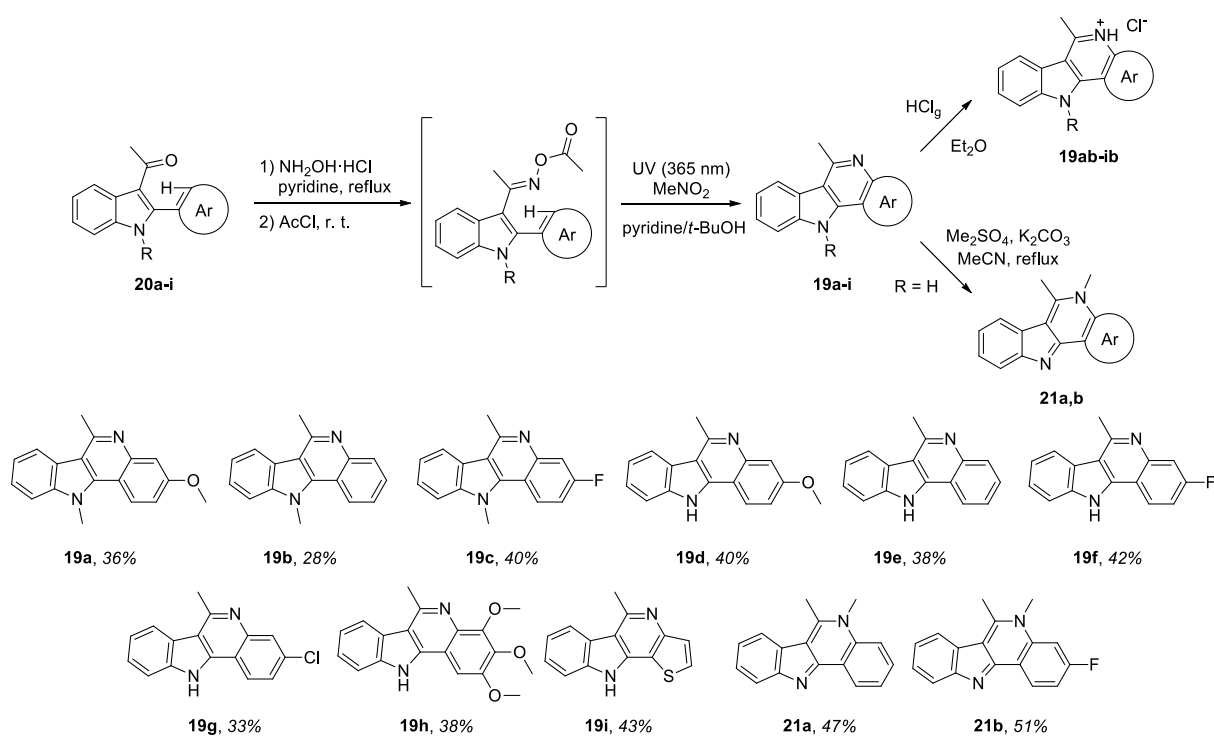


Схема 11. Однореакторный синтез индоло[3,2-*c*]хинолинов **19a-i** (выходы даны на три стадии) и получение аналогов изокриптолепина **21a,b**

Для ускорения процесса фотоциклизации мы изучили различные фотосенсибилизаторы. Наилучшие результаты были получены для бензальдегида и нитрометана, процесс ускорялся практически в три раза и время реакции составляло 3 часа. Другие ароматические и гетероциклические альдегиды, хотя и ускоряли процесс фотоциклизации, но оказались менее эффективны. В дальнейшем для получения целевых индоло[3,2-*c*]хинолинов **19a-i** мы предложили однореакторный протокол исходя из соответствующих кетонов **20a-i**. Продукты фотоциклизации **19a-i** синтезированы с общими выходами 28-43% (Схема 11).

Гидрохлориды индоло[3,2-*c*]хинолинов **19ab-ib** мы получали пропусканием сухого хлористого водорода через раствор соответствующего соединения **19a-i** в Et₂O, целевые соединения выпадали в осадок в виде белого порошка, однако полностью охарактеризовать их строение не удалось из-за весьма низкой растворимости в органических растворителях. Хотя солевые формы показали весьма низкую растворимость, однако по антипролиферативной активности они не уступали основной форме (см. раздел 4.4). Аналоги изокриптолепина **21a,b** были синтезированы алкилированием **19a** и **19c** диметилсульфатом в ацетонитриле.

Таким образом, проведённые исследования фотоциклизации *O*-ацилоксимов на основе производных 2-арилиндолов показали, что для получения аналогов изокриптолепина

наиболее оптимальными условиями являются использование смеси пиридин/*трет*-бутанол в качестве растворителя и нитрометана в качестве фотосенсибилизатора.

4. Некоторые полезные свойства полученных соединений

4.1 Исследование спектрально-абсорбционных и эмиссионных свойств арилзамещённых нафто[2,1-*b*]фуранов

Как отмечалось выше, положение ароматического заместителя в нафто[2,1-*b*]фурановом ядре существенно влияет как на их химические, так и фотофизические свойства. При переходе от соединения **2h** к **3h** наблюдаются батохромные сдвиги максимумов поглощения, наряду с увеличением коэффициента экстинкции (Таблица 6). Полосы флуоресценции также сместились в красную область видимого спектра. Квантовые выходы испускания, определенные в растворе ацетонитрила, несколько возросли с 0.14 для **2h** до 0.22 для **3h**. Наблюдаемые закономерности в спектральных свойствах, вероятно, связаны со способностью ароматического заместителя участвовать в сопряжении с нафто[2,1-*b*]фурановой системой. В молекуле соединения **2h** *орто*-метоксифенильный остаток не может эффективно участвовать в сопряжении из-за стерических затруднений, в то время как для соединения **3h** эти характеристики практически нивелированы, и такая молекула является полностью плоской и сопряженной, о чем свидетельствуют батохромные сдвиги.

Таблица 6. Абсорбционные и флуоресцентные характеристики **2h** и **3h** в ацетонитриле

Соединение	$\lambda_{\text{погл}}$, нм ($\varepsilon \cdot 10^{-3}$, $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{фл}}$, нм	Стоксов сдвиг, cm^{-1}	$\Phi_{\text{фл}}^{\text{a}}$ ($\lambda_{\text{возб}}$, нм)
2h	284 (14.1), 291 (14.3), 303 _{пл} (11.1), 309 (9.9), 316 _{пл} (6.9), 323 (7.7)	328, 341, 357 _{пл}	1634	0.14 ± 0.01 (291)
3h	254 (16.1), 263 (16.5), 291 (15.3), 313 _{пл} (16.5), 319 (17.4), 334 (29.8), 350 (36.1)	356, 374, 395 _{пл}	1833	0.22 ± 0.02 (319)

^a Определён в ацетонитриле в соответствии со стандартом (антрацен в этаноле, $\Phi_{\text{фл}} = 0.27$)

4.2 Фотостабильность нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолинов

Для флуоресцентных карбогелиценовых структур одним из путей фотодеградации является фотоциклизация типа Мэллори. Эта реакция протекает при действии УФ излучения в присутствии кислорода воздуха, приводя к образованию производных бензо[*ghi*]перилена за счет образования новой связи C-C между реакционными центрами (Схема 12). Облучение полученных НФХ ХеС1-эксилампой в течение нескольких часов в различных растворителях (толуол, ацетонитрил) не приводило к фотодеградации соединений или образованию новых фотопродуктов, что было подтверждено с помощью УФ-видимого и ¹H ЯМР мониторингов. Мы предположили, что такое различие в реакционной способности сравниваемых соединений, вероятно, связано с различием в расстоянии между концевыми атомами углерода. И

действительно, рентгеноструктурный анализ и квантово-химические расчеты с помощью метода функционала плотности (M05/def2-TZVPP/CPM(CHCl₃)) показали, что расстояние между концевыми атомами углерода в случае производных НФХ значительно превышает аналогичные данные для карбоциклических [5]гелиценов. В случае карбогелиценов это расстояние существенно меньше, чем сумма двух Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов углерода, а в случае НФХ, наоборот, выше. В частности, для НФХ **15a** это расстояние в кристалле составило 3.448 Å, а для карбо[5]гелицена – 2.957 Å (CCDC 2007122).

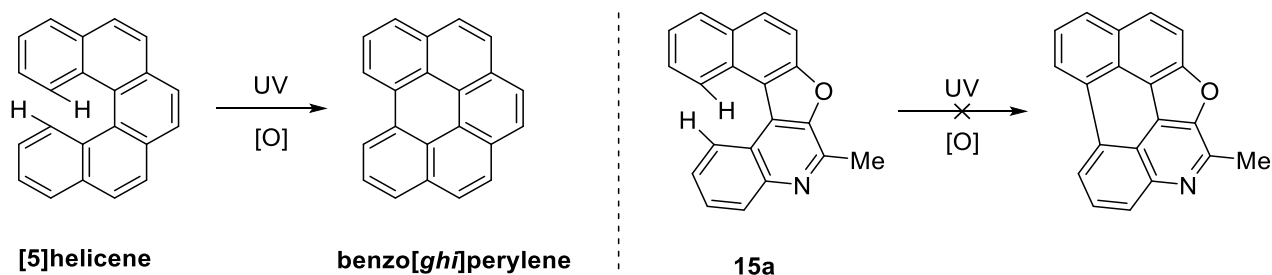


Схема 12. Сравнение химических свойств карбо[5]гелицена и НФХ **15a** при фотолизе УФ светом

Данные квантово-химических расчетов хорошо согласуются с рентгеноструктурным анализом, а именно, расстояние между этими атомами для оптимизированной структуры составляло 3.409 Å. Таким образом, замена двух бензольных колец в карбо[5]гелиценовом остове на фуropyридиновый фрагмент предотвращает фотодеградацию, связанную с реакцией типа Мэллори за счет увеличения расстояния между реакционными атомами углерода.

4.3 Спектрально-абсорбционные, флуоресцентные, сольватно- и ацидохромные свойства нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинов

Спектрально-абсорбционные и флуоресцентные характеристики полученных НФХ **15a-h**, **15n-q** и **15s-v** были изучены с помощью абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии в очищенном от кислот хлороформе. Поглощение НФХ в УФ области связано с переходом π -электронов, что наблюдается в виде трех полос поглощения в областях 250-280, 281-310 и 311-380 нм (Таблица 7).

Спектры УФ-видимого поглощения имеют колебательную структуру. Положение максимумов поглощения слабо зависит от природы заместителей в хинолиновом фрагменте. Однако, замена метильной группы в 6-ом положении нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолиновой структуры на арильный фрагмент приводит к небольшому батохромному сдвигу максимумов поглощения. Аналогичные закономерности наблюдались в спектрах флуоресценции. Положение максимумов флуоресценции в спектрах также слабо зависит от положения и природы заместителей. В некоторых случаях наблюдается колебательная структура спектра. Введение в хинолиновый фрагмент заместителя независимо от его природы приводило к небольшому

Таблица 7. Избранные спектральные характеристики флуорофоров **15a**, **15c**, **15g** и **15u** в CHCl_3 и 5% ТФУК/ CHCl_3

Соединение	$\lambda_{\text{погл}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{фл}}$, нм	Стоксов сдвиг, cm^{-1}	$\Phi_{\text{фл}}$ ($\lambda_{\text{возб}}$, нм)
15a	259 (22.5), 290 (10.0), 302 (11.9), 326 _{пл} (13.1), 337 (19.3), 352 (20.2)	362, 379, 399 _{пл}	2024	0.39 ± 0.04 (337) ^a
15c	251 (36.0), 294 (24.1), 328 _{пл} (20.7), 344 (34.1), 360 (37.6)	397	2589	0.08 ± 0.01 (344) ^a
15g	260 (41.9), 305 (23.2), 327 (19.3), 345 (27.3), 360 (32.9)	399, 412	2715	0.60 ± 0.06 (345) ^a
15u	263 (45.8), 297 (30.3), 328 _{пл} (24.1), 348 (39.3), 363 (44.7)	391 _{пл} , 402	2673	0.04 ± 0.01 (348) ^a
15a[H⁺]	276 _{пл} (12.9), 311 (6.6), 357 (19.2), 373 (22.1), 389 (24.1)	421	1954	0.43 ± 0.04 (373) ^b
15c[H⁺]	400 (68.0)	450	2778	0.90 ± 0.09 (400) ^b
15g[H⁺]	260 (57.8), 402 (62.8)	455	2898	0.71 ± 0.07 (402) ^b
15u[H⁺]	254 (72.1), 408 (80.1)	457	2628	0.08 ± 0.01 (408) ^b

^a Определён по стандарту (антрацен в этаноле, $\Phi_{\text{фл}} = 0.27$); ^b Определён по стандарту (кумарин 30 в ацетонитриле, $\Phi_{\text{фл}} = 0.67$)

батохромному сдвигу максимума эмиссии. При замене метильной группы в б-ом положении нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолиновой структуры на арильный остаток наблюдалось незначительное смещение максимума флуоресценции в длинноволновую область.

Для оценки изменения характеристик поглощения и флуоресценции при протонировании был проведен сравнительный анализ спектральных свойств, исследуемых НФХ и их солей. Последние получали в хлороформе под действием ТФУК. Было найдено, что протонирование НФХ приводит к батохромному смещению максимумов поглощения и флуоресценции, а для соединения **15c**, помимо этого, солеобразование сопровождалось значительным увеличением интенсивности эмиссии.

Сравнение фотофизических свойств исходных основных НФХ и их солей показало, что протонирование НФХ приводит к увеличению квантового выхода флуоресценции. Существенное увеличение с 0.08 до 0.90 наблюдалось для НФХ **15c** с *para*-метоксифенильным заместителем (Таблица 7). Оптимальные квантовые выходы как в нейтральной ($\Phi_{\text{фл}} = 0.60$), так и в протонированной ($\Phi_{\text{фл}} = 0.71$) формах были обнаружены для соединения **15g**, которое содержит метокси-заместители как в хинолиновом фрагменте, так и в периферийном фенильном остатке. Следует отметить, что наличие атома брома в молекуле флуорофора приводило к значительному тушению флуоресценции. Протонирование бромзамещенного НФХ **15u** сопровождалось незначительным разгоранием флуоресценции, но квантовые выходы не превышали 0.08 (Таблица 7).

Таким образом, проведенные исследования фотофизических свойств новых азагелиценов НФХ ряда показали, что полученные азагелицены не подвергаются фотоциклизации

типа Мэллори, а ацидохромные свойства и проявление флуоресценции с квантовыми выходами в пределах 0.04-0.60 для основной и 0.05-0.90 для солевой форм делает их потенциальными кислоточувствительными сенсорами. Высокие квантовые выходы некоторых флуорофоров и устойчивость к фотодеградации этого класса соединений открывают возможности их дальнейшего использования в лазерной технике в качестве активной среды.

4.4 Исследование антипролиферативной активности аналогов изокриптолепина

В рамках диссертационного исследования совместно с коллегами из ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина* подробно изучена антипролиферативная активность индо-ло[3,2-*c*]хинолинов **19** и аналогов изокриптолепина **21** по отношению к клеткам РМЖ. Результаты первичного скрининга синтезированных производных изокриптолепина с помощью МТТ-теста были получены для клеток РМЖ MCF7 (Таблица 9).

Таблица 9. Антипролиферативная активность полученной серии соединений **19** и **21** на клетках MCF7 (IC_{50} , мкМ, доксорубин – препарат сравнения)

	Соединение	IC_{50} , мкМ		Соединение	IC_{50} , мкМ
1	19a	1.3 ± 0.2	12	19cb	0.613 ± 0.064
2	19b	0.7 ± 0.06	13	19db	1.4 ± 0.1
3	19c	0.591 ± 0.063	14	19eb	2.5 ± 0.3
4	19d	1.3 ± 0.1	15	19fb	0.305 ± 0.028
5	19e	2.3 ± 0.2	16	19gb	7.9 ± 0.8
6	19f	0.31 ± 0.025	17	19hb	6.1 ± 0.7
7	19g	7.5 ± 0.6	18	19ib	8.7 ± 0.9
8	19h	5.2 ± 0.6	19	21a	0.7 ± 0.06
9	19i	8.4 ± 0.9	20	21b	0.607 ± 0.059
10	19ab	1.7 ± 0.2	21	Доксорубин	0.290 ± 0.035
11	19bb	1.5 ± 0.2			

Представленные значения полуингибирующих концентраций полученных соединений варьируются в пределах от 0.3 до 8.7 мкМ, при этом молекулы, представленные в солевой форме, существенно не отличались по активности от основных форм. Важно отметить, что фторзамещенные производные (**19c**, **19cb**, **19f**, **19fb**, и **21b**) обладают субмикромольной активностью в отношении клеток РМЖ, что указывает на важную роль атома фтора в положении 3 в обеспечении цитотоксической активности. В связи с этим фторзамещенный изокриптолепин **19f** был выбран для дальнейших более глубоких биологических исследований.

Соединение-лидер **19f**, показавшее наилучшие результаты антипролиферативной активности, в дальнейшем тестировали в отношении других типов рака молочной железы, включая гормонозависимый (T47D), HER2-положительный (HCC1954) и трижды негативный (MDA-MB-231). Результаты МТТ-анализа представлены в таблице 10.

* Биологическая активность изучена в отделе экспериментальной биологии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (руководитель работ - зав. лаб., к. б. н. А. М. Щербаков).

Таблица 10. Антипролиферативная активность соединения-лидера **19f** в отношении нескольких клеточных линий (МТТ-анализ после 72-часового воздействия; IC_{50} , мкМ)

IC_{50} , мкМ		HER2+ (PMЖ)	Трижды негативный (PMЖ)	Нормальные клетки	
ER α + (PMЖ)	T47D			HCC1954	MDA-MB-231
0.31 ± 0.02	0.12 ± 0.03	3.9 ± 0.4	3.4 ± 0.5	7.9 ± 0.9	5.8 ± 0.6

Несмотря на то, что соединение **19f** обладает низкими микромолярными концентрациями в отношении изучаемых клеточных линий, можно заметить более выраженную гибель 50% опухолевых клеток, имеющих на поверхности рецепторы эстрогенов (ER α +), при более низких концентрациях изучаемого соединения. При этом нормальные клетки оказались менее чувствительны к его действию. Результаты исследований свидетельствуют, что соединение-лидер **19f** по активности не уступает доксорубину и значительно опережает антиэстроген гидрокситамоксифен ($IC_{50} \sim 5$ мкМ).

Изучение противоопухолевого потенциала соединения-лидера в комбинации с некоторыми химиотерапевтическими препаратами, в настоящее время используемыми в практике для лечения рака молочной железы (доксорубин, цисплатин, 5-фторурацил), а также с молекулами, показавшими хорошие результаты в предыдущих исследованиях: NVP-AUY 922 (люминеспиб) и 17-DMAG показали, что наиболее успешной является комбинация соединения **19f** с 5-фторурацилом. Комбинированное действие препаратов снижало выживаемость клеток до 40%, а комбинационный индекс составил 0.31, что говорит о синергетическом эффекте применения нового изокриптолепина с 5-фторурацилом.

Таким образом, исследование антипролиферативной активности новых аналогов изокриптолепина показало перспективность исследуемых соединений по отношению к раковым клеткам молочной железы. Важно отметить, что соединение-лидер проявлял выраженные антиэстрогенные свойства, что свидетельствует о селективности изучаемых соединений к клеткам рака молочной железы, экспрессирующих рецепторы эстрогенов (ER α +).

ВЫВОДЫ

1. Изучен синтетический потенциал 1-арил-2-(нафталин-2-илокси)этанолов для получения изомерных 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов и разработаны однореакторные препаративные методы их синтеза с использованием [1,2]-арильного сдвига в качестве ключевой стадии. Продемонстрировано применение данной перегруппировки для изменения химических и фотофизических свойств в ряду арил-замещённых нафто[2,1-*b*]фуранов;

2. Проведено комплексное исследование фотоциклизации *O*-ацилосимов на основе производных 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов и предложен удобный метод синтеза флуоресцентных азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолинового ряда. Впервые показано, что в ре-

акциях генерации иминоподобного радикала из *O*-ацилоксимов DABCO может выступать в качестве агента одноэлектронного переноса, способствуя мезолитическому разрыву *N-O* связи;

3. Исследована фотоциклизация *O*-ацилоксимов 2-ариллиндольного ряда и предложен эффективный метод синтеза индол[3,2-*c*]хинолинов (аналогов изокриптолепина) из коммерчески доступных исходных соединений;

4. Проведены исследования фотофизических свойств, включая абсорбционные и флуоресцентные характеристики новых азагелиценов НФХ ряда и найдено, что полученные соединения, в отличие от их карбоциклических аналогов, не подвергаются фотоциклизации типа Мэллори и проявляют флуоресценцию с квантовыми выходами в пределах 0.04 - 0.60 для основной и 0.05 - 0.90 для солевой форм. Модуляция флуоресценции с помощью кислот делает их перспективными кислоточувствительными сенсорами, а высокие квантовые выходы испускания некоторых флуорофоров и высокая фотостабильность этого класса красителей открывает возможности их потенциального применения в лазерной технике в качестве активной среды;

5. Изучена антипролиферативная активность новых аналогов изокриптолепина по отношению к раковым клеткам молочной железы. Обнаружено, что активность полученных индол[3,2-*c*]хинолинов лежит в микромолярной области. Соединение-лидер проявляет выраженные антиэстрогенные свойства, что свидетельствует о селективности к клеткам рака молочной железы, экспрессирующим рецепторы эстрогенов (ER α).

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. DABCO-Promoted selective photochemical *C-N* coupling: access to unsymmetrical azahelicenes / **R. Yu. Balakhonov**, I. S. Mekeda, V. Z. Shirinian // *Adv. Synth. Catal.* – 2023. – Т. 365. – С. 3690-3703.

2. Photophysics of luminescent azahelicenes of the furoquinoline series / V. S. Tamozhnikova, V. V. Semionova, V. P. Grivin, E. M. Glebov, **R. Yu. Balakhonov**, I. S. Mekeda, V. Z. Shirinian // *High Energy Chemistry.* – 2023. – Т. 57. – С. S473-S482.

3. Structure and photophysical properties of furoquinoline aza-helicenes: fluorescence enhancement by protonation / **R. Y. Balakhonov**, E. B. Gaeva, I. S. Mekeda, R. A. Dolotov, A. V. Metelitsa, V. Z. Shirinian // *Dyes and Pigments.* – 2024. – Т. 225. – С. 112032.

4. Switching the regioselectivity of acid-catalyzed reactions of aryl naphtho[2,1-*b*]furans via a [1,2]-aryl shift / I. S. Mekeda, **R. Yu. Balakhonov**, V. Z. Shirinian // *Org. Biomol. Chem.* – 2024. – Т. 22. – С. 7715-7724.

5. Фотоциклизация ацилоксимов нафтофуранового ряда – удобный путь к азагелиценам: синтез и спектральные свойства / **Р. Ю. Балахонов**, И. С. Мекеда, И. В. Сонин, М. М.

Краюшкин, В. З. Ширинян // Материалы Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Лоо, Сочи – 2022 – С. 41.

6. «Синтез, строение, фотофизические и ацидохромные свойства нафтофуорохинолиновых флуорофоров» / **Балахонов Р. Ю.**, Мекеда И. С., Сонин И. В., Ширинян В. З. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии», Санкт-Петербург – 2023 – С. 190.

7. Эффект ДАБЦО как электронного шаттла при фотогенерации и циклизации иминоподобного радикала / **Р. Ю. Балахонов**, И. С. Мекеда, А. В. Захаров, В. З. Ширинян // Материалы III Всероссийской конференции им. академика В.И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва – 2023 – С. 29.

8. Фотохимический синтез и спектральные свойства нафтофуорохинолинов / И. С. Мекеда, **Р. Ю. Балахонов**, М. М. Краюшкин, В. З. Ширинян // Материалы VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов», Екатеринбург – 2022.

9. Фотохимический синтез нафто[1',2':4,5]фуоро[1,3-с]хинолинов. Изучение спектральных и фотофизических свойств / И. С. Мекеда, **Р. Ю. Балахонов**, В. З. Ширинян // Материалы XXXIII Менделеевской школы-конференции молодых ученых, Иваново – 2023 – С. 68.

10. 1,2-Aryl shift in naphtho[2,1-*b*]furans: a convenient path to the synthesis of new isomeric fluorophores / Mekeda I. S., **Balakhonov R. Yu.**, Shirinian V. Z. // Материалы конференции «New emerging trends in chemistry conference», Ереван – 2023 – С. 233.

11. 1,2-Арильный сдвиг в ряду нафто[2,1-*b*]фуранов: удобный путь к синтезу новых флуоресцентных материалов / Мекеда И. С., **Балахонов Р. Ю.**, Захаров А. В., Ширинян В. З. // Материалы XVII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков с международным участием, Нижний Новгород – 2024 – С. 161.