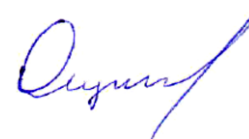


МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра химии нефти и органического катализа
Лаборатория гетероатомных соединений



На правах рукописи



Ощепков Александр Сергеевич

**Синтез, оптические и комплексообразующие свойства
полиаминозамещенных и краун-эфир-содержащих
производных 1,8-нафталимида**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
в.н.с., д. х. н., проф. Федорова О.А.

Москва 2017

Содержание

1. Введение	4
2. Литературный обзор.....	6
2.1.1. Замещение галогена в четвертом положении нафталинового ядра нафталимида	8
2.1.2. Замещение нитрогруппы в четвертом положении нафталинового ядра.....	11
2.1.3. Синтез азакраунсодержащих нафталимидов	14
2.2. Спектральные и комплексообразующие свойства производных 1,8-нафталимида ..	17
2.2.1. Спектральные свойства производных аминозамещенных нафталимидов	17
2.2.2. Примеры РЕТ- сенсоров на основе 1, 8- нафталимида.....	22
2.2.3. Примеры ИСТ- сенсоров на основе 1,8- нафталимида.....	26
2.3. Краун-содержащие сенсоры на катионы основе 1,8-нафталимида	28
2.4. Флуоресцентные сенсоры на анионы на основе аминопроизводных 1,8-нафталимидов	35
2.5. Заключение.....	41
3. Обсуждение результатов.....	42
3.1. Синтез исходных соединений	43
3.1.1. Синтез производных нафталимидов – исходных соединений при получении краун-содержащих флуорофоров.....	43
3.2. Синтез производных 1,8-нафталимидов, содержащих азакраун-эфир в составе N-арильной группы.....	53
3.2.1. Синтез производных 1,8-нафталимидов, содержащих N-фенилазакраун-эфир .	53
3.2.2. Сравнение методов синтеза аза- и тиакраун-содержащих производных 1,8-нафталимидов с использованием макроциклизации и ацилирования краун-содержащих анилинов.....	54
3.3. Синтез производных 1,8-нафталимида, имеющих азакраун-эфир в четвертом положении нафталинового ядра.....	57
3.4. Изучение спектрально-люминесцентных свойств нафталимида 48 и его комплексов с катионами металлов	60
3.4.1. Спектрально-люминесцентные свойства нафталимида 48	60
3.4.2. Изучение комплексообразования 48 с катионами металлов.....	62
3.5. Синтез аллилзамещенных производных нафталимидов – компонентов флуоресцентных криогелей	66
3.6. Синтез и исследование нафталимид-содержащих сенсоров на анионы	72
3.6.1. Синтез анионных рецепторов с использованием в качестве реагента этилендиамина	73
3.6.2. Синтез анионных рецепторов на основе трис(2-аминоэтил)амина.....	79

3.6.3. Изучение комплексообразования анионных рецепторов	82
4. Экспериментальная часть	98
4.1. Синтез исходных соединений	99
4.1.1. Синтез производных нафталимидов.....	99
4.1.2. Синтез бензо- и фенилкраун-соединений	101
4.2. Синтез производных 1,8-нафталимидов, содержащих азакраун-эфир в составе N-арильной группы.....	114
4.2.1. Синтез N-арилимидов 4-нитро- и 4-бромнафталево́й кислоты	114
4.2.2. Синтез бензокраун N-арил имидов 4-нитро- кислоты.....	117
4.3. Синтез производных 1,8-нафталимида, имеющих азакраун-эфир в четвертом положении нафталинового ядра.....	125
4.4. Синтез аллилзамещенных производных нафталимидов	128
4.5. Изучение спектрально-люминесцентных свойств нафталимида 48 и его комплексов с катионами металлов	143
4.5.1. Расчет квантового выхода флуоресценции.....	143
4.5.2. Изучение комплексообразования с помощью спектроскопии ¹ H ЯМР	145
4.6. Спектрально-люминесцентные свойства соединений 75, 78, 80, 82 и их комплексов с оксаанионами	146
4.6.1. Титрования с использованием методов флуоресцентной и УФ-оптической спектроскопии.....	146
4.6.2. Потенциометрические титрования	149
5. Выводы	152
6. Список литературы.....	153

1. Введение

Дизайн и синтез молекулярных систем абиотической природы, способных распознавать различные молекулы и анионы, представляют значительный интерес в современной химии. Детектирование катионов металлов, например, применяется в таких областях, как диагностика и лечение заболеваний, клиническая токсикология, оценка техногенного загрязнения окружающей среды, контроль и утилизация промышленных отходов. В тоже время, существует множество экологических и биомедицинских причин для разработки аналитических сенсоров на анионы, особенно на оксоанионы, т.к. подобные анионы принимают участие в различных биохимических процессах внутри живых организмов и могут быть вредны и даже губительны при определенных концентрациях. В области оптического катионного анализа существует большое количество примеров оптических сенсоров. Для анионов примеры оптических сенсоров немногочисленны. Тем не менее, проблема разработки новых флуоресцентных сенсоров остается актуальной задачей в связи с развитием новых технических возможностей аналитического оборудования, а также новых открывающихся задач в экологии, биохимии и медицине по разработке искусственных рецепторов на анионы, сопряженных с флуоресцентными или хромофорными группами. Особенно привлекательными являются новые флуороионофоры, которые могут быть с использованием химических или физических методов введены в состав сенсорного материала. Такой материал может быть использован в качестве основных компонентов при разработке тест-полосок, портативных оптоволоконных устройств, индикаторов.

Одной из наиболее перспективных оптических платформ для создания флуоресцентных сенсоров является 1,8-нафталимид. Данный класс соединений уже нашел широкое практическое применение в качестве флуоресцентных маркеров в биохимическом анализе, сенсорах. Это обусловлено как синтетической доступностью производных 1,8-нафталимидов, так и их перспективными оптическими характеристиками (интенсивное поглощение, высокие квантовые выходы флуоресценции, высокая фотостабильность, чувствительность фотофизических характеристик к внешнему окружению и природе вводимых заместителей).

В настоящей диссертационной работе основное внимание уделено разработке двух типов замещенных нафталимидов – аминзамещенным и краун-содержащим. Макроциклические флуоресцентные рецепторы разрабатывались в качестве

молекулярных сенсоров на катионы металлов. Привлекательной особенностью полиаминовых рецепторов является то, что структура потенциального «хозяина» для аниона при связывании может достаточно легко изменяться и, при желании, сами молекулы «хозяина» можно модифицировать. Также структурные параметры для высокоселективного распознавания могут быть оптимизированы, например: «жесткость» структуры хозяина, конформация, расположение и число центров связывания. Между тем, недостаток знаний о сенсорных свойствах и процессах, происходящих в полиаминных рецепторах, модифицированных красителем, при связывании с определяемым анионом, затрудняет разработку высокоселективных флуоресцентных сенсоров на анионы.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 16-33-00617 мол-а, РФФИ №14-03-31932 мол-а, РФФИ №14-03-93105 НЦНИЛ_а, РФФИ №15-03-04705 А, РФФИ № 16-53-12042 ННИО-а, DAAD STIBET III Matching Funds 2016, DAAD 2017 Projekt International Promovieren an der TU Chemnitz“ (gefördert vom DAAD aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)), а также фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (№ 379ГУ1/2013 и № 5886 ГУ2/2015) по теме «Разработка технологии эффективных супрамолекулярных детекторов для проведения экспресс-анализа, способных качественно и количественно определять содержание как жизненноважных, так и токсичных веществ в различных средах». Автор выражает особую благодарность проф., д.х.н. Анисимову А.В. (Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова), д.х.н. Федорову Ю.В., д.х.н. Лозинскому В.И., к.х.н. Ощепкову М.С., м.н.с. Ощепковой М.В., к.х.н. Панченко П.А. (ИНЭОС РАН), Prof. Kataev E.A., Shumilova T.A. (Technische Universität Chemnitz, Germany) за участие в постановке экспериментов и обсуждении полученных результатов на разных этапах работы.

2. Литературный обзор

Задача распознавания и сенсорного определения различных ионов в органических и водных растворах остается актуальной задачей для исследователей [1, 2]. Существует множество экологических и биомедицинских причин для разработки аналитических сенсоров на катионы и анионы [3, 4]. Большое количество ионов принимают участие в различных биохимических процессах внутри живых организмов, но могут быть вредны и губительны при высоких концентрациях [5, 6]. Одним из подходящих методов для определения ионов является оптическая спектроскопия. В оптических методах исследования используются рецепторы на ионы, которые в своем составе имеют флуоресцентные или хромогенные группы [7-11].

В качестве рецепторов подходящей группой могут служить азакраун-соединения. Азакраун-соединения в настоящее время успешно нашли применение в различных областях науки и техники: в органическом синтезе, в процессах межфазного катализа, в аналитической химии, в медицине в качестве высокоселективных лигандов для катионов металлов, а также при создании контрастных реагентов для магнитно-резонансной томографии [14].

Прекрасным примером рецепторов на анионы, работающих в водных средах, являются полиаминные рецепторы [15]. Они способны связывать органические и неорганические анионы, присутствующие в низкой концентрации [16]. Привлекательной особенностью полиаминных рецепторов является возможность их модификации для связывания определенного типа аниона, варьирования количества и расположения центров связывания. Между тем, к настоящему времени количество подобных разработанных рецепторов невелико, особенно рецепторов, содержащих в своем составе флуоресцентные группы. Более того, существует всего несколько работ о полиаминных рецепторах, работающих в водных средах [15, 17].

Настоящий литературный обзор посвящен основным методам введения в состав молекулы нафталимида аминосодержащих заместителей и исследованию органических сенсоров на катионы и анионы на основе аминосодержащих производных нафталимида. В литературном обзоре уделено внимание краун-содержащим нафталимидам, которые явились предметом исследования в диссертационной работе. Данные молекулы в качестве рецепторной группы могут иметь в своем составе краун-соединения с различным сочетанием гетероатомов: азота, серы, кислорода, и являются интересным полифункциональными молекулами, сочетающие фоточувствительные и комплексообразующие свойства. Также будут рассмотрены примеры использования

аминопроизводных нафталимида, содержащих ациклические (аминные, амидные, полиаминные и др.) группы в качестве рецепторной группы на анионы.

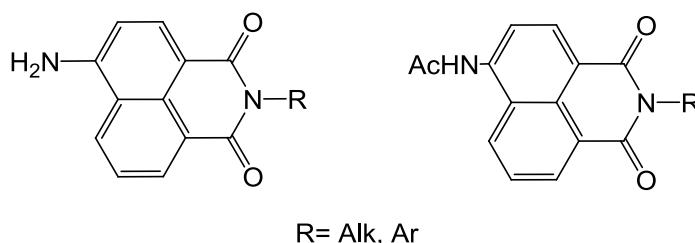
2.1. Синтез 4-аминозамещенных нафталимидов

Молекулярная платформа нафталимида представляет собой прекрасную основу для создания различного рода оптических супрамолекулярных устройств, поскольку отличается интенсивным поглощением, флуоресценцией, фотохимической устойчивостью, а также возможностью модификации фотофизических свойств введением подходящих заместителей [18].

Получаемая по реакции окисления аценафтена бихроматом калия в уксусной кислоте нафталиевая кислота, как и получаемый из нее нафталиевый ангидрид не проявляют необходимых оптических свойств для получения сенсоров их основе. Также не оказывает влияние на люминесценцию и введение в них электроноакцепторных заместителей. Только при использовании сильных доноров электронов в качестве заместителей в четвертое и пятое положения нафталимидного ядра, таких как метокси-, амино-, ацетиламино- групп удается добиться эффективной люминесценции. Данный эффект наблюдается благодаря сопряжению этих групп с пери-ангидридной группой, которая, в свою очередь, обладает сильными электроноакцепторными свойствами.

В качестве примера можно привести N-замещенные производные 4-амино- и 4-ацетиламинонафталевых кислот [19, 20] (схема 1).

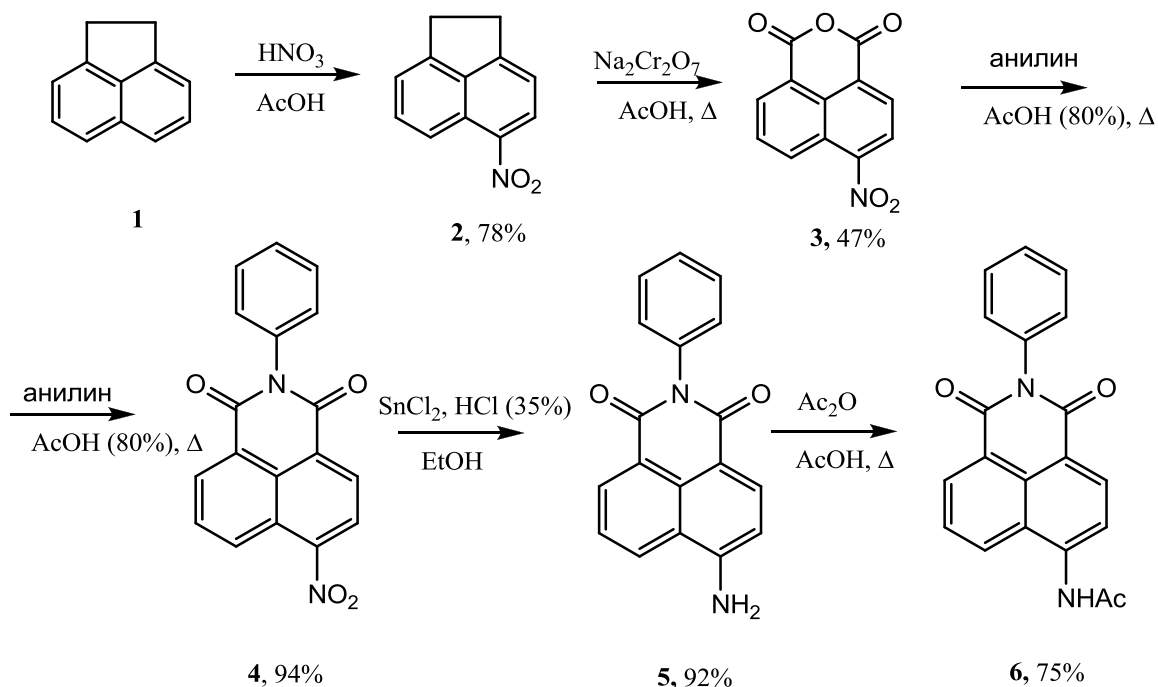
Схема 1



В качестве исходных соединений для получения иминов 4-аминонафталевой кислоты часто используют 4-нитронафталиевый ангидрид, который вступает в реакции с ароматическими и алифатическими аминами (схема 2). Полученные имины 4-нитронафталевой кислоты восстанавливают до аминопроизводных нафталевой кислоты и

последующего получения 4-алкил- и 4-ацетиламинопроизводных нафталимида, поскольку последние являются более стабильными и эффективными флуорофорами [18].

Схема 2

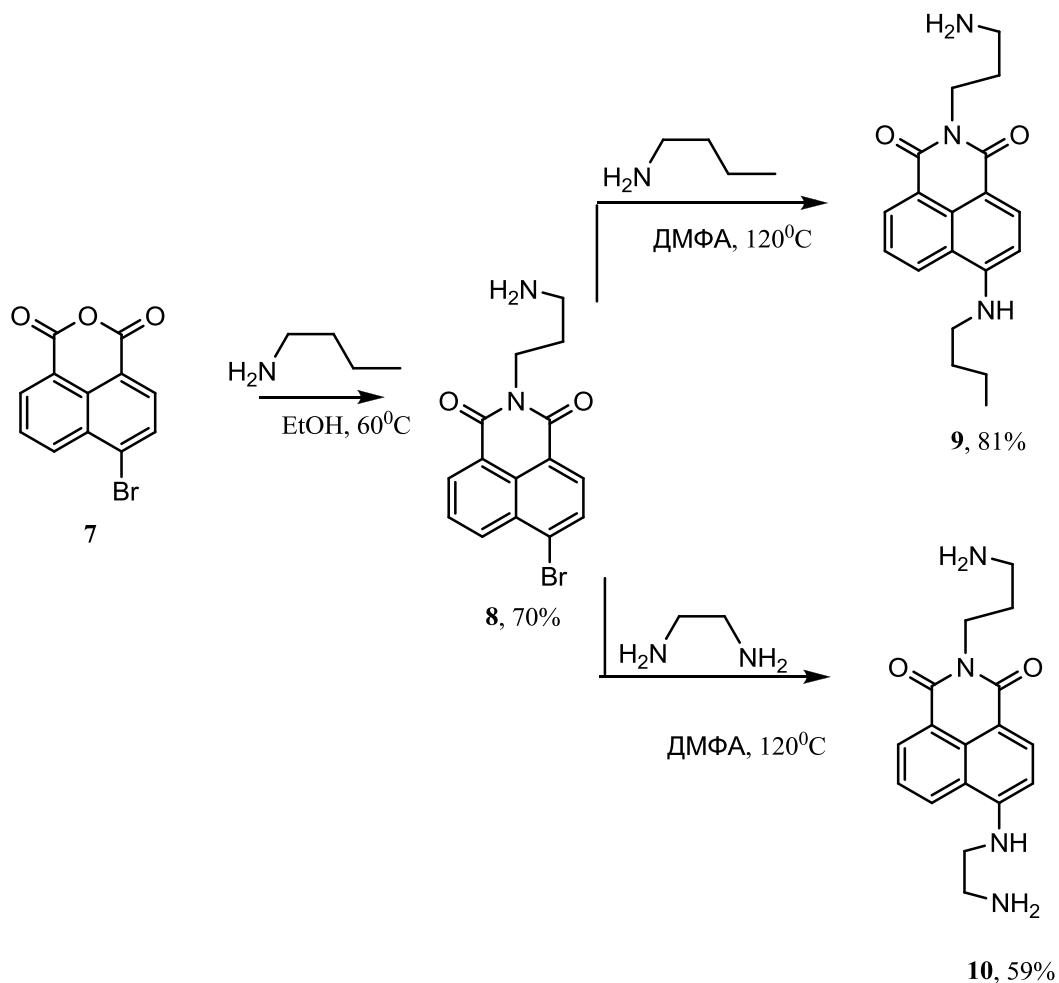


2.1.1. Замещение галогена в четвертом положении нафталинового ядра нафталимида

В настоящее время для синтеза N-замещенных имидонафталевых кислот, имеющих в 4-положении электронодонорные группы, используют реакцию замещения нитро, галоген- и сульфо-группы на донорные амино- или метокси-заместители. Наиболее часто встречающимся в литературе подходом в синтезе 4-аминонафталимидов является взаимодействие первичных или вторичных аминов с нафталимидом, содержащим в 4-ом положении галоген, чаще всего используют бром [10].

В случае аминопроизводных, реакция ангидрида нафталиевой кислоты с первичным амином приводит к образованию N-замещеннонафталимида. Введение электронодонорного заместителя в 4-е положение нафталимидного ядра происходит в более жестких условиях (схема 3) [21].

Схема 3

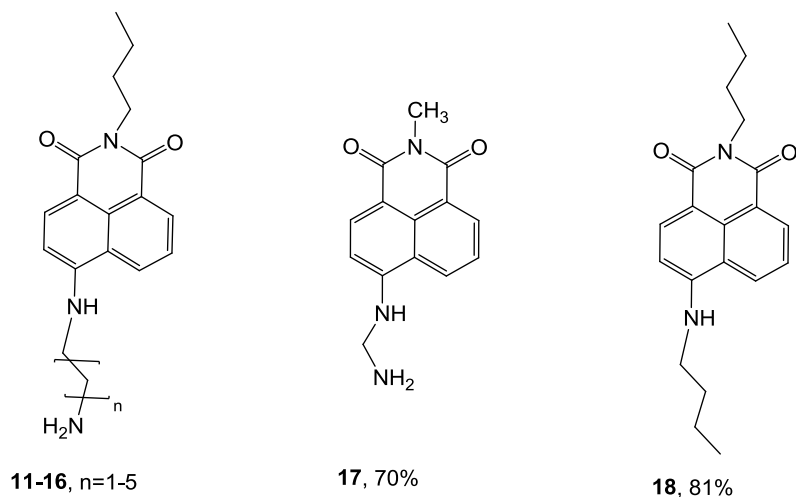


Различие в условиях проведения реакций позволяет получать производные нафталимида с различными заместителями при имидном атоме азоте и в нафталиновом ядре. Строение этих заместителей отличается большим разнообразием. Среди них - алифатические, ароматические, алкилароматические и гетероциклические, сочетание которых с нафталимидным ядром позволяет получать молекулы с заранее заданными оптическими свойствами [19, 20, 22].

Если используемый амин - жидкий и доступный реактив, то его берут в избытке, и он выступает в качестве растворителя, что в свою очередь позволяет получать целевой продукт с выходами от 70% и выше (схема 4). Вариация длины углеродной цепи позволила получить следующие нафталимиды **11-16** [23]. В частности, для получения соединения **11** (где n=11) 2-этилендиамин был взят в тридцатикратном избытке по отношению к 4-бром-N-(2-гидроксиэтил)-1,8нафталимиду, реакция проводилась при нагревании в растворе 2-метоксиэтанола [24]. А при синтезе соединения **17** процесс

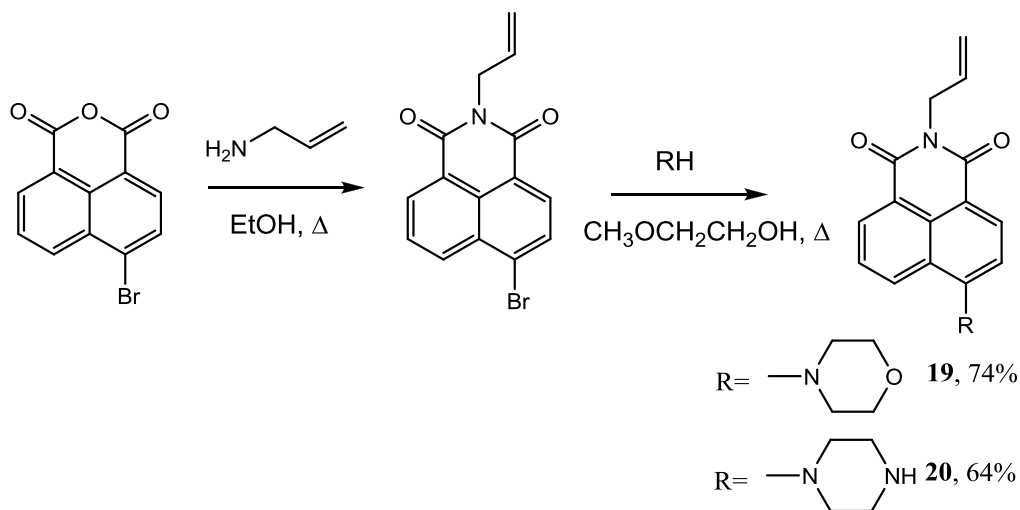
протекал в 2-метоксиэтаноле при использовании эквимольной добавки медного купороса, выход реакции при этом составил 70% [25]. В случае соединения **18** использовали добавку медного купороса в каталитических количествах и проводили реакцию в ДМФА, что позволило получить продукт с выходом 81% (схема 4) [21].

Схема 4



При использовании циклических вторичных аминов реакцию осуществляют в инертной атмосфере при кипячении в растворе моноглима (например, соединение **19** [26]) или ДМФА в случае соединения **20** [27-29] (схема 5).

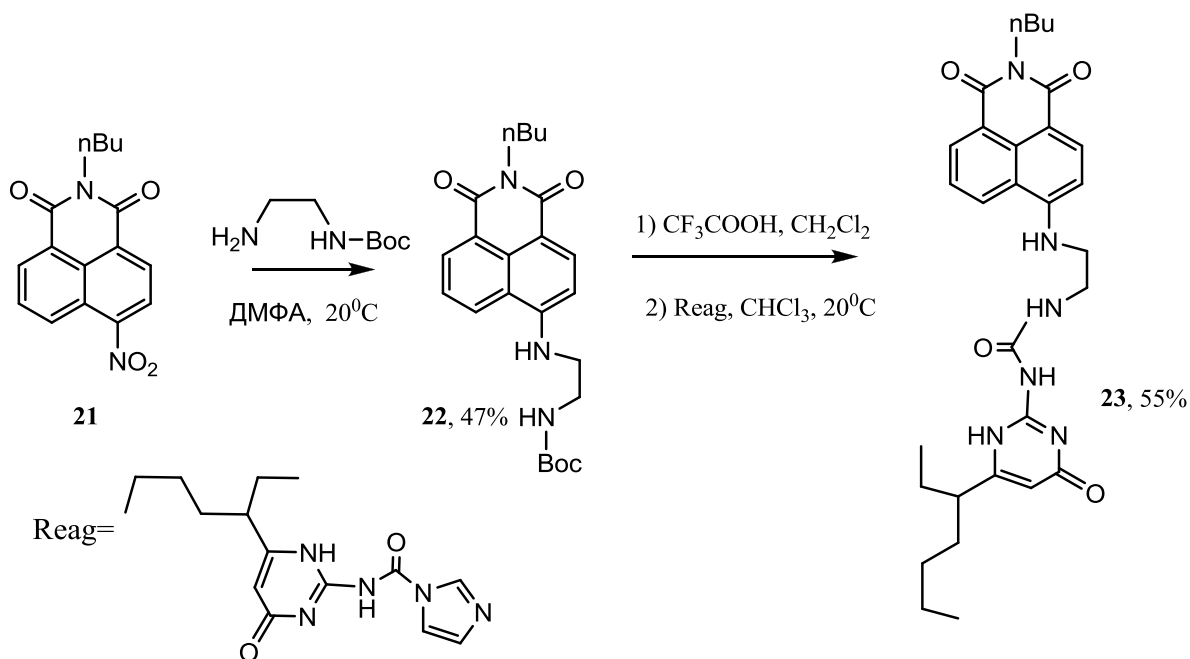
Схема 5



2.1.2. Замещение нитрогруппы в четвертом положении нафталинового ядра

Замещение нитро группы в четвертом положении нафталинового ядра на алкиламино группу протекает с высокими выходами (схема 6) [30]. Реакция аминирования протекает при комнатной температуре, в качестве растворителя используется диметилформамид [31]. Варьируя структуру первичных аминов были получены соединения **24**, **25** [32] и 4-бутиламино-1.8-нафталиimid-полипропиленамины **26** [33] и **27** [34]. Для очистки соединений **24**, **25** было достаточно проведения перекристаллизации [35].

Схема 6



Наличие донорной алкильной группы улучшает спектральные характеристики соединений, к тому же использование диаминов позволяет соединять два одинаковых или различных нафталимида в одной молекуле. С использованием данного подхода возможно осуществить введение аминосодержащих групп и в достаточно сложные молекулы на основе нафталимида (схема 7).

Схема 7

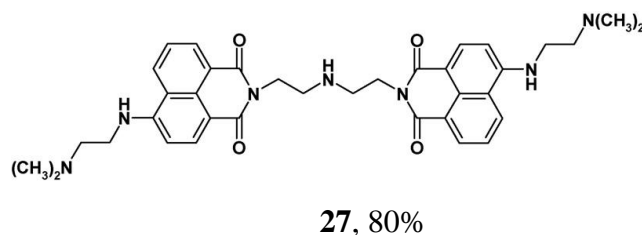
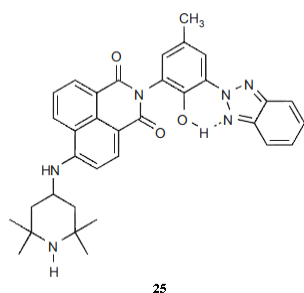
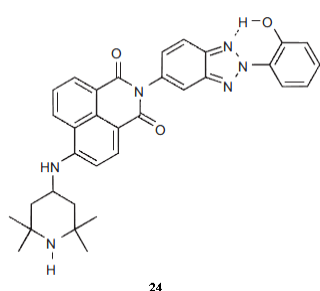
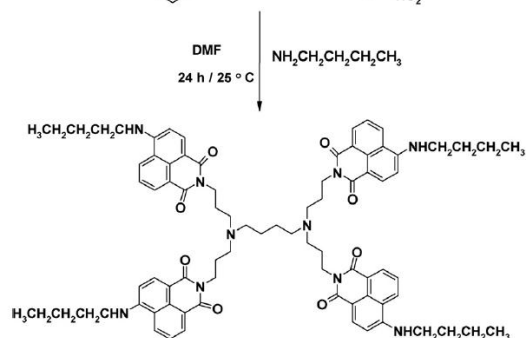
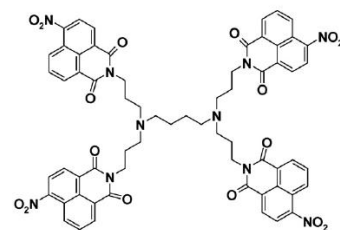


Схема 7 (продолжение)



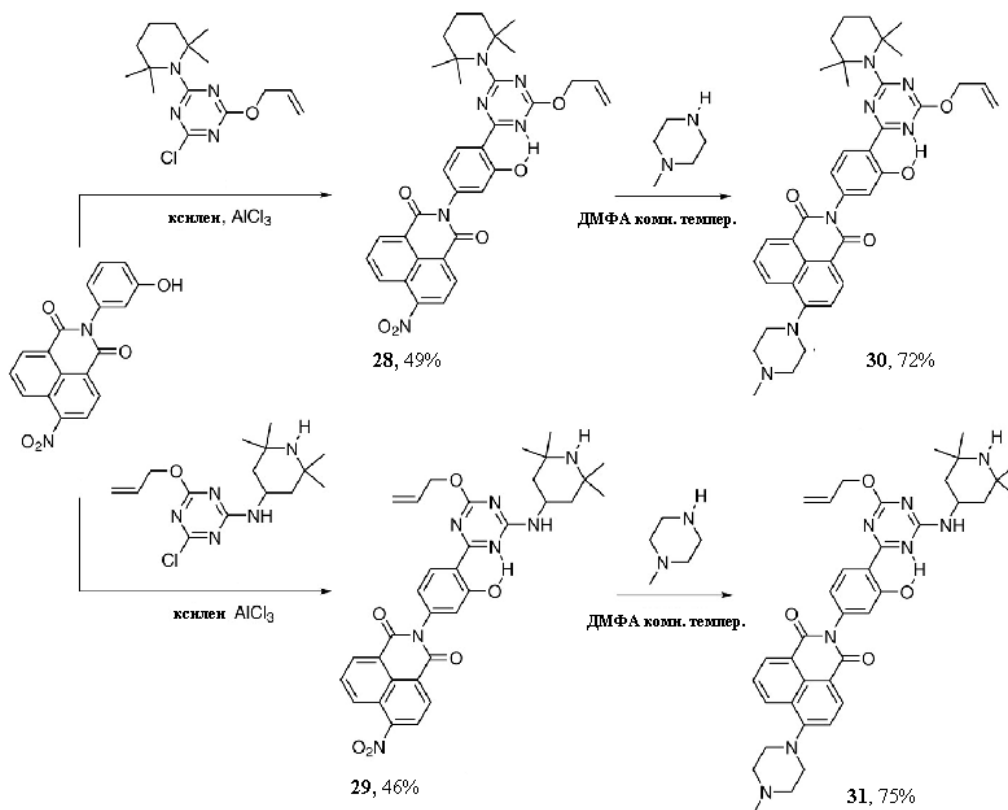
24, 67%, 25 45%



26, 85%

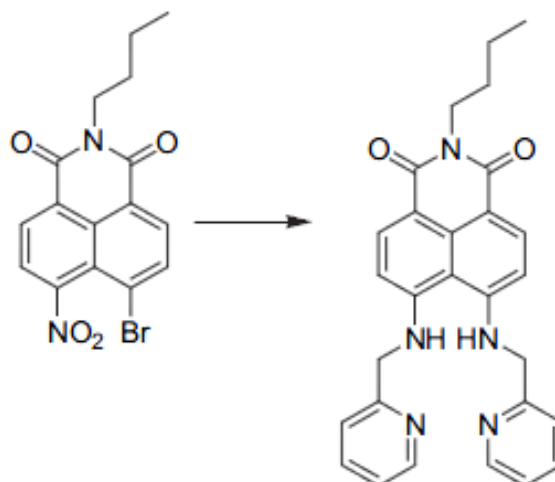
Довольно хорошо реакция аминирования протекает и с участием N-метилпиперазина, ведущая к введению пиперазиновой группы в четвертое положение нафталинового ядра (схема 8) [36].

Схема 8



Также в литературе есть примеры одновременного замещения нитро-группы в 5-ом положении и галогена в 4-ом положении нафталинового ядра нафталимида (схема 9) [37].

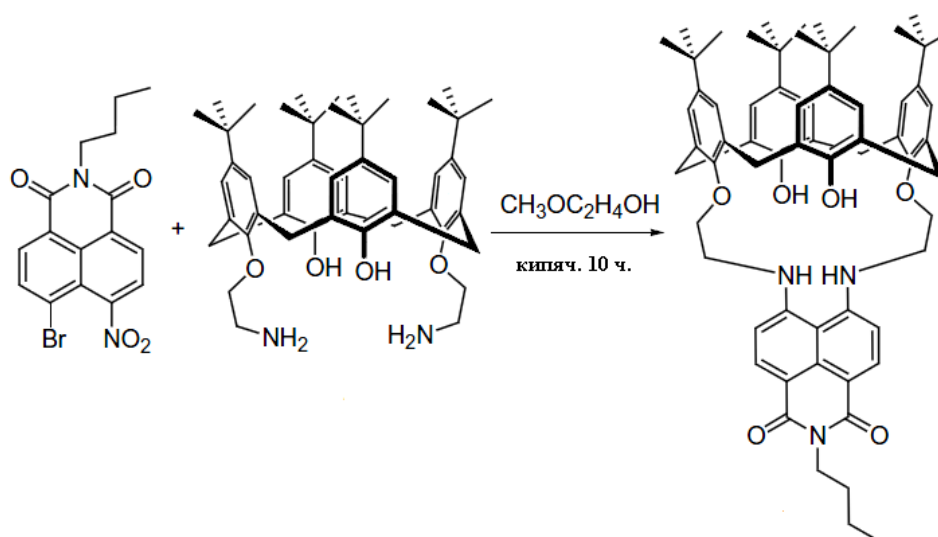
Схема 9



32, 85%

Данный подход позволил получить нафталимид **33** (схема 10) [38]. В случае соединения **33** продемонстрирована возможность введения нафталимидной группы в сложные молекулярные системы – каликсарены, что позволило получить систему, дающую оптический отклик нафталмидной группы на изменения, которые происходят при комплексообразовании в каликсарене (схема 10) [39].

Схема 10

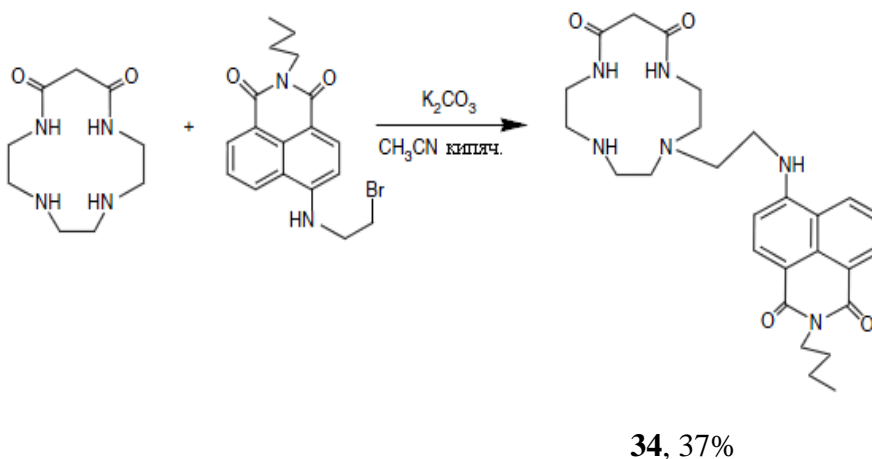


33, 74%

2.1.3. Синтез азакраунсодержащих нафталимидов

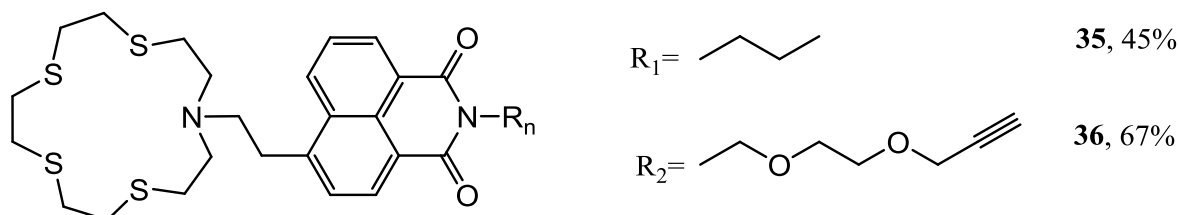
В литературе представлено относительно немного примеров азакраун-содержащих нафталимидов. Описаны соединения, в которых краун-эфирная группа не сопряжена с хромофорной системой нафталимида, части в молекуле соединяются через алифатический спейсер, например, соединение **34** (схема 11) [40].

Схема 11



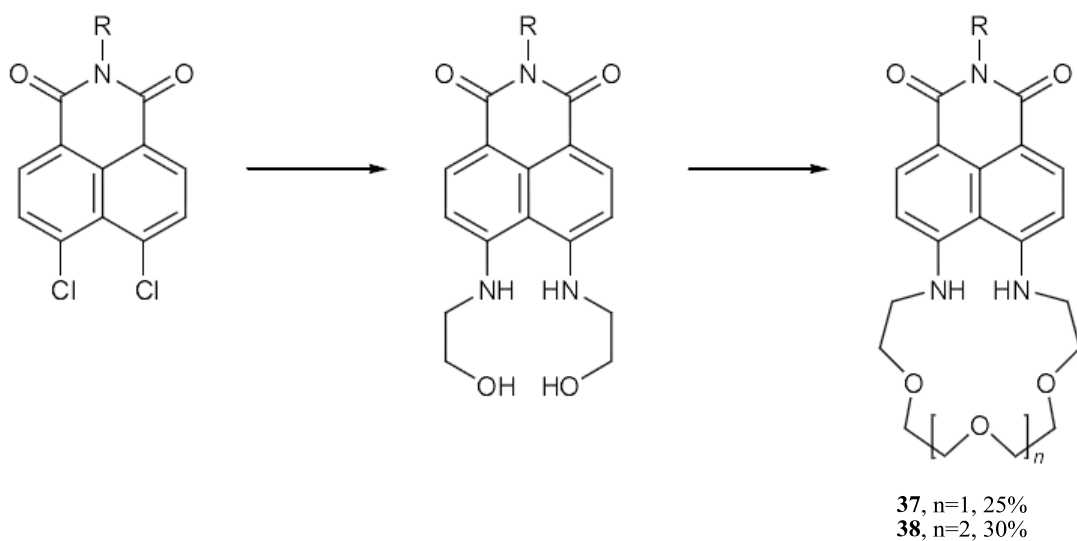
Аналогичным способом удалось получить аза-тиакраунсодержащий нафталимид, в качестве основания использовали N,N-диизопропилэтиламин в среде толуола при кипячении, что позволило получить продукты **35**, **36** с хорошими выходами (схема 12) [41, 42].

Схема 12



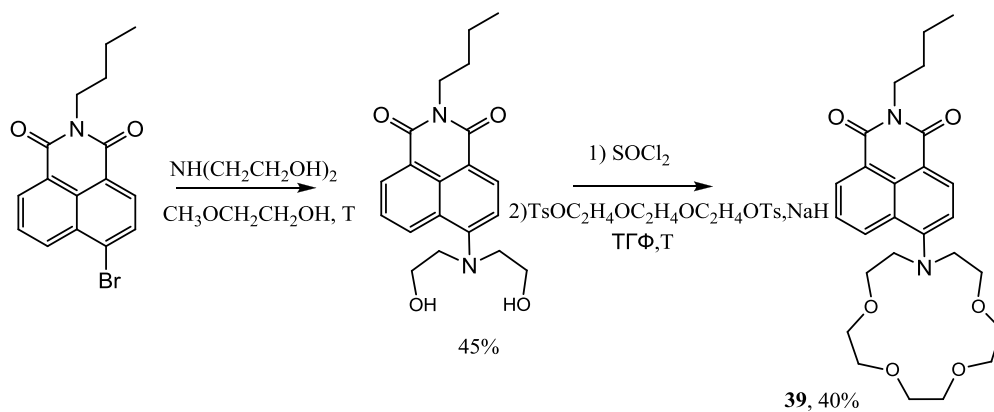
Для получения азакраун-эфирных нафталимидов, в которых хромофорная группа сопряжена с макроциклом, описаны два подхода. Первый заключается в проведении реакции макроциклизации с использованием в качестве одного из реагентов 4,5-замещенного нафталимид-диола, представленного на схеме 13, макроциклизация протекает с выходом 25-30% [43].

Схема 13



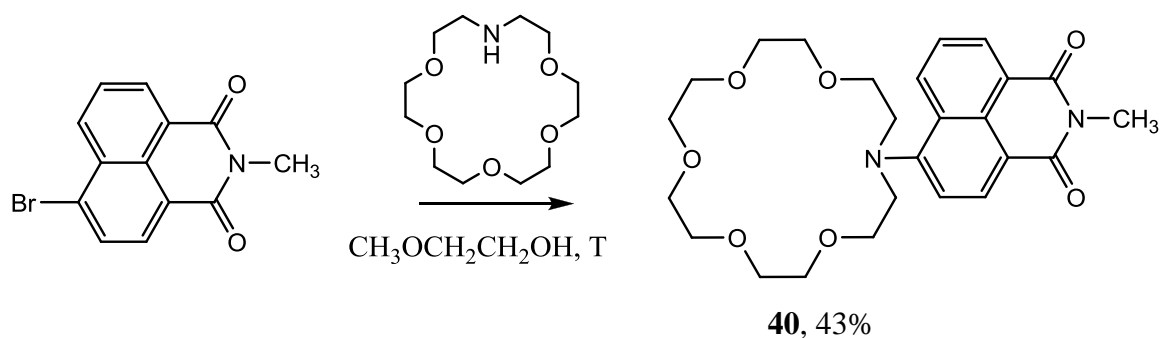
Аналогично был осуществлен синтез соединения **39**. На первой стадии проводили замещение брома в 4-бромнафталимиде ди(гидроксиэтил)амином. Затем осуществили реакцию замещения гидроксигрупп на более реакционноспособные тозилые группы. Финальной стадией была макроциклизация с получением целевого продукта – краунсодержащего нафталимида **39**(схема 14) [44].

Схема 14



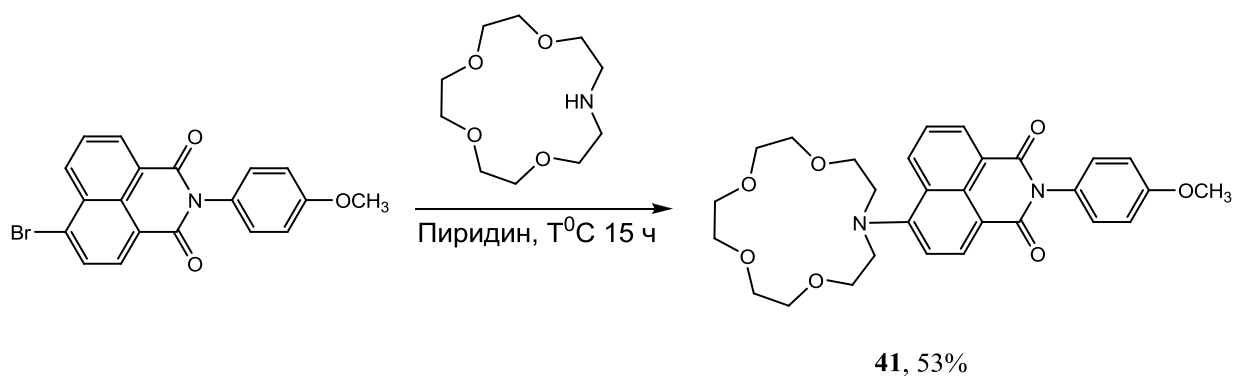
Второй подход связан с замещением брома в 4-бромнафталимиде азакраунсодержащим макроциклом. Реакция между 4-бромнафталимидом и моноаза-18-краун-6-эфиром проводилась в инертной атмосфере, в качестве растворителя использовался 2-метоксиэтанол, выход соединения **40** составил 43% (схема 15) [45].

Схема 15



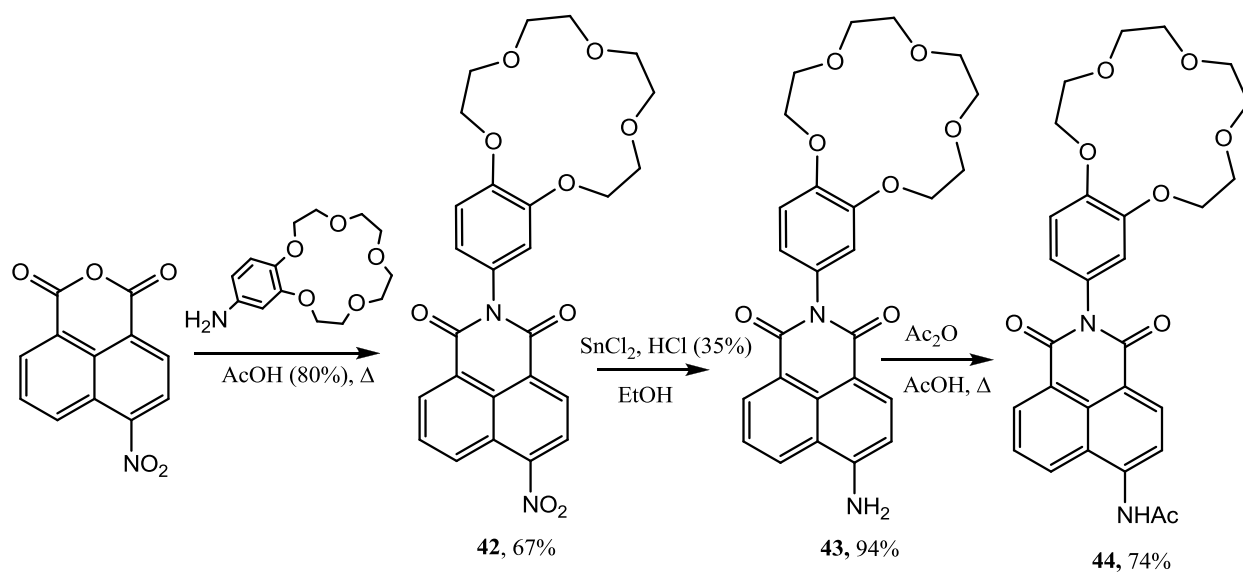
С выходом 53% был получен азакраунсодержащий нафталиимид **41**. Во избежание осмоления, была использована инертная атмосфера, а в качестве растворителя был выбран пиридин (схема 16) [13].

Схема 16



Авторами работы [18] был осуществлен синтез краун-содержащего нафталимида из 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида и коммерчески доступного краунсодержащего амина (схема 17).

Схема 17

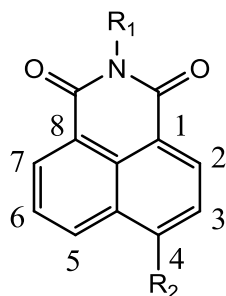


2.2. Спектральные и комплексообразующие свойства производных 1,8-нафталимида

2.2.1. Спектральные свойства производных аминозамещенных нафталимидов

1,8-Нафталимид проявляет свойства эффективного хромофора и флуорофора [46, 47]. В отсутствие заместителей нафталимид **45** является бесцветным, но проявляет заметную синюю люминесценцию (схема 18) [48].

Схема 18



$R_1=H,$	$R_2=H,$	45
$R_1=Me,$	$R_2=H,$	46
$R_1=H,$	$R_2=NO_2,$	47
$R_1=n-Bu,$	$R_2=NH_2,$	48
$R_1=n-Bu,$	$R_2=NHAc,$	49

При введении в четвертое положение нафталимидного ядра электронодонорных (ЭД) заместителей происходит сильный батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения, обусловленной внутримолекулярным переносом заряда от ароматического ядра на карбонильную группу, что приводит к появлению определенной окраски замещенного нафталимида. Одновременно наблюдается увеличение интенсивности флуоресценции и батофлорный сдвиг полосы люминесценции, размер которого зависит от силы величины электронного эффекта ЭД заместителя. Арилирование иминогруппы оказывает аналогичное, но более слабое воздействие. Напротив, алкильные заместители при имидном азоте смещают максимум люминесценции на 15-20 нм в коротковолновую область. Поэтому в ряду производных нафталимида присутствуют желтые и оранжевые люминесцентные красители с интенсивным зеленым, зеленовато-желтым и даже желтовато-оранжевым свечением.

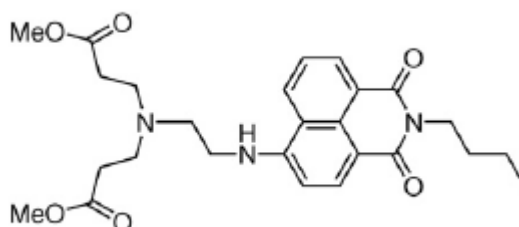
В электронных спектрах поглощения особый интерес представляют собой переходы в синглетное состояние (S), т. к. они ответственны за флуоресценцию. Для возбужденного состояния, которое образуется при синглет-триплетном $n - \pi^*$ переходе, характерна безизлучательная дезактивация.

С увеличением полярности растворителя наблюдается сдвиг спектров поглощения и флуоресценции в длинноволновую область, что может быть обусловлено более высоким значением дипольного момента в возбужденном S_1 -состоянии по сравнению с основным состоянием (S_0). Для N-метилнафталимида в этаноле электронный спектр поглощения содержит следующие полосы: $\lambda_{\max}(S_1^{\pi\pi^*}) = 356$ нм, $\lambda_{\max}(S^{\pi\pi^*}) = 314$ нм, $\lambda_{\max}(T_1^{\pi\pi^*}) = 540$ нм

и $\lambda_{\text{макс}}(\Gamma^{\text{пл}^*}) = 336 \text{ нм}$ [48]. В толуоле соответствующие переходы происходят при 346, 314, 540 и 337 нм [49].

Влияние полярности растворителя на спектральные флуоресцентные характеристики 1,8-нафталимидов типа **50** рассматривались авторами работы [21] (схема 19).

Схема 19



50

Наблюдались батохромные сдвиги максимумов поглощения с ростом полярности растворителя. Специфические взаимодействия с растворителем, такие как образование межмолекулярных водородных связей, не рассматривались. Максимум поглощения соединения **50** в гексане соответствовал длине волны в 410 нм, в метаноле составил 438 нм. Аналогичным образом изменялось положение полосы флуоресценции, т.е. для соединения **50** наблюдался батохромный сдвиг, показанный на рисунке 1.

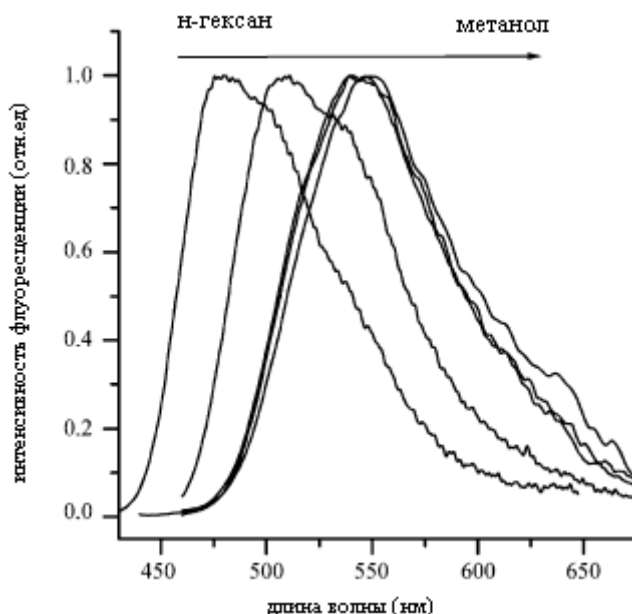


Рисунок 1. Нормализованный спектр флуоресценции **50** в растворителях с возрастающей полярностью: н-гексан, хлороформ, ацетонитрил, этанол, метанол при концентрации 10^{-5} моль/л.

Природа растворителя также оказывает сильное влияние на величину квантовых выходов. Для N-метилнафталимида **46** (схема 18) образование водородной связи между атомами кислорода карбонильных групп и атомами водорода протонного растворителя приводит к повышению интенсивности флуоресценции, что связано с затруднением интеркомбинационной конверсии из $S_1^{\pi-\pi^*}$ - в $T^{\pi-\pi^*}$ -состояние [50].

На рисунке 2 показаны изменения в спектре флуоресценции соединения **46** (структура представлена на схеме 18), происходящие при добавлении воды к раствору **46** в диоксане. Квантовый выход флуоресценции N-метилнафталимида **46** в этаноле равен 0,22, а в гексане 0,005 [20].

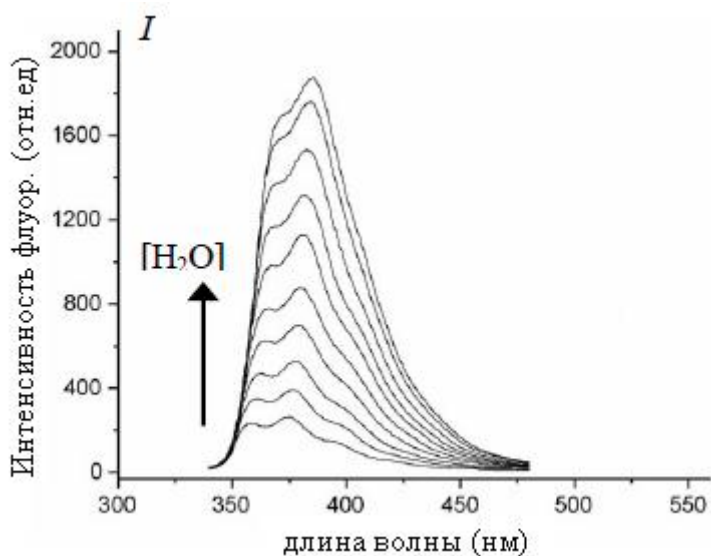


Рисунок 2. Спектр флуоресценции соединения **46** в диоксане при различных концентрациях воды. Интенсивность возрастает при увеличении концентрации воды от 0 до 15.0 мМ.

При введении нитрогруппы в 4-ое положение незамещенного нафталимидного ядра (соединение **47**, схема 18, рисунок 3) максимумы в спектрах поглощения и флуоресценции претерпевают заметное bathochromное смещение с одновременным исчезновением тонкой структуры соответствующих полос. Длинноволновое поглощение 4-нитропроизводных, также, как и 1,8-нафталимидов, содержащих ЭД заместитель в 4-ом положении нафталинового ядра, обусловлено переносом заряда, однако в этом случае электронная плотность в нафталимидном остатке смещается в сторону NO_2 -заместителя, обладающего сильным $-M$ -эффектом [51]. Квантовый выход флуоресценции при введении нитрогруппы значительно уменьшается. Уменьшение квантового выхода связано с низким по энергии расположением триплетного уровня T^{nl^*} [52].

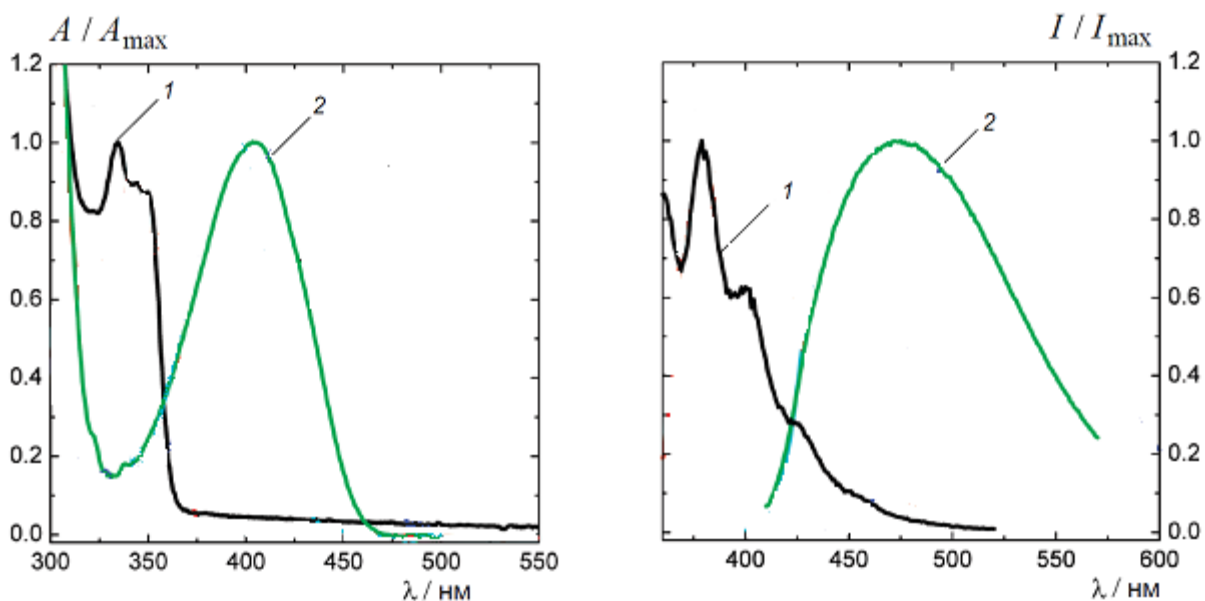


Рисунок 3. Спектры поглощения (слева) и флуоресценции (справа) соединений **45** (черный (1)) и **47** (зеленый (2)) в дихлорметане при концентрации растворов 0.3 ммоль / л.

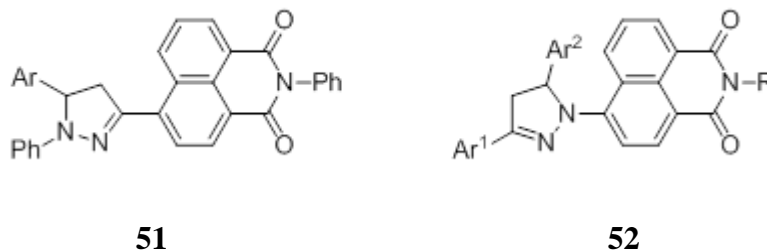
Замена аминогруппы на (ацетил)аминогруппу в 4-ом положении нафталимидного ядра сопровождается гипсохромным сдвигом максимумов поглощения и флуоресценции и уменьшением величины стоксова сдвига, что обусловлено менее выраженным ЭД характером NHCOR -заместителя [53-55]. Так, ацилирование аминопроизводного **48** с образованием 4-ацетамидонафталимида **49** (схема 18) приводит к смещению полосы переноса заряда в УФ область ($\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 363$ нм в этаноле) и появлению голубой флуоресценции с максимумом в этаноле при $\lambda_{\text{max}}^{\text{fl}} = 465$ нм.

Интенсивной синей флуоресценцией обладают имидазы 4-алкокси- и 4-ароксинафталевых кислот [50, 56]. Спектральные свойства таких производных оказываются в значительной степени близки к свойствам 4-(ацил)аминонафталимидов [57, 58].

Значительное смещение максимумов поглощения и флуоресценции в красную область в ряду 1,8-нафталимидов также может быть достигнуто путем введения в молекулу гетероциклической группы. Оранжевой флуоресценцией обладают 4-пиразолинилпроизводные **51** (схема 20) [59]. Длинноволновое поглощение соединений с общей формулой **51** обусловлено пиразолиновым фрагментом в составе молекул, который под влиянием электроноакцепторного нафталимидного остатка сильно поляризован: электронная плотность смещена от N(1) к C(3)-атому гетероцикла. Введение

пирролинильного цикла в молекулу производного нафталимида таким образом, что пиррольный атом азота соединяется с атомом углерода С(4) нафталинового ядра не приводит к столь значительному длинноволновому сдвигу полос в спектрах, как это наблюдается в случае **51**. Так, замещенные нафталимида **52**, полученные и охарактеризованные авторами работы [60], обладают зеленой флуоресценцией в области 520 – 540 нм.

Схема 20

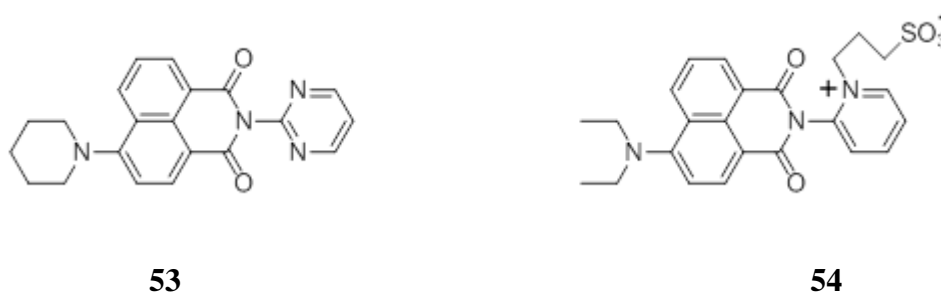


Заместители, находящиеся при имидном азоте, оказывают незначительное влияние на спектры поглощения, но в некоторых случаях заметно сказываются на спектрах флуоресценции. Максимумы поглощения и флуоресценции *N*-алкильных производных нафталимида на 10 – 20 нм смещены в коротковолновую область относительно таковых *N*-фенилимида. В случае незамещенных по нафталиновому ядру нафталимидов переход от *N*-алкил к *N*-фенилпроизводному сопровождается значительным уменьшением времени жизни и квантового выхода флуоресценции, что связано с увеличением эффективности процесса внутренней конверсии [49]. Для ряда *N*-арилпроизводных 1,8-нафталимида наблюдалась двухполосная флуоресценция [61-64], обусловленная наличием двух различающихся по энергии излучательных состояний, в одном из которых *N*-арильный заместитель и нафталимидная группа лежат в одной плоскости, а в другом – развернуты на определенный угол.

Наличие электроноакцепторных гетероциклических групп (пиридинильных, пиримидинильных, тиазолильных) в качестве заместителей при имидном атоме азота в ряду производных 4-диалкиламинонафталимида приводит к увеличению акцепторных свойств карбоксиимидной группировки [65, 66]. В результате такие производные характеризуются большими изменениями дипольного момента при переходе в возбужденное состояние по сравнению с аналогичными *N*-фенил- и *N*-алкилзамещенными, а следовательно большей чувствительностью фотофизических свойств к перемене природы растворителя. Так, в [65] было предложено использовать

соединение **53** (схема 21) в качестве флуоресцентного индикатора для определения содержания воды в органических растворителях. Кватернизация пиридиновых атомов азота в составе *N*-гетероарильной группы позволяет достичь значительного смещения полос флуоресценции в длинноволновую область. Например, максимумы флуоресценции **54** в ацетонитриле и в воде располагаются при 584 и 604 нм соответственно [66].

Схема 21



Электронодонорные группы в составе заместителя при имидном атоме азота способны вызывать тушение флуоресценции нафталимидного хромофора, связанное с переносом электрона с ВЗМО этих групп на фотовозбужденный остаток нафталимида. Способность нафталимидного ядра выступать в качестве акцептора электрона в возбужденном состоянии является важным свойством, определяющим возможность создания оптических флуоресцентных сенсоров на базе 1,8-нафталимида.

2.2.2 Примеры РЕТ- сенсоров на основе 1, 8- нафталимида

Для создания флуоресцентных сенсоров большой интерес представляют производные нафталимида с донорной группой, участвующей в РЕТ- взаимодействии (РЕТ от англ.-Photoinduced Electron Transfer- фотоиндуцированный перенос электрона).

При использовании данного подхода к созданию сенсоров молекулярная система флуорофора и рецептор соединены друг с другом посредством спейсера. В качестве спейсера наиболее часто выступает насыщенная цепочка атомов углерода. Если структура сенсорной молекулы такова, что рецептор играет роль донора, а флуорофор – акцептора электронов, то при возбуждении флуорофора будет наблюдаться переход электрона с ВЗМО (флуорофора) на НСМО (флуорофора), а затем последует процесс переноса электрона с ВЗМО донора-рецептора на однократно занятую ВЗМО акцептора-флуорофора. Этот процесс сопровождается уменьшением интенсивности флуоресценции флуорофора (рисунок 4). При координации катиона рецептором уровень энергии его

ВЗМО становится ниже уровня ВЗМО флуорофора, и, как следствие, PET-процесс не протекает и сенсор демонстрирует возрастание интенсивности флуоресценции.

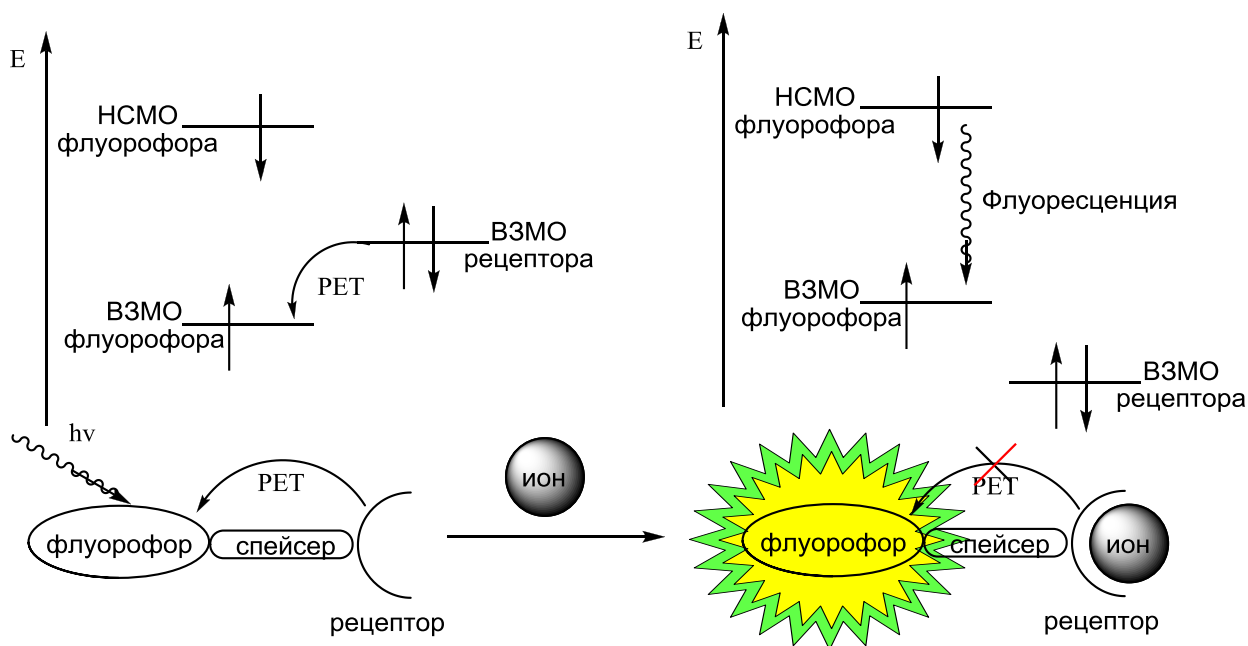


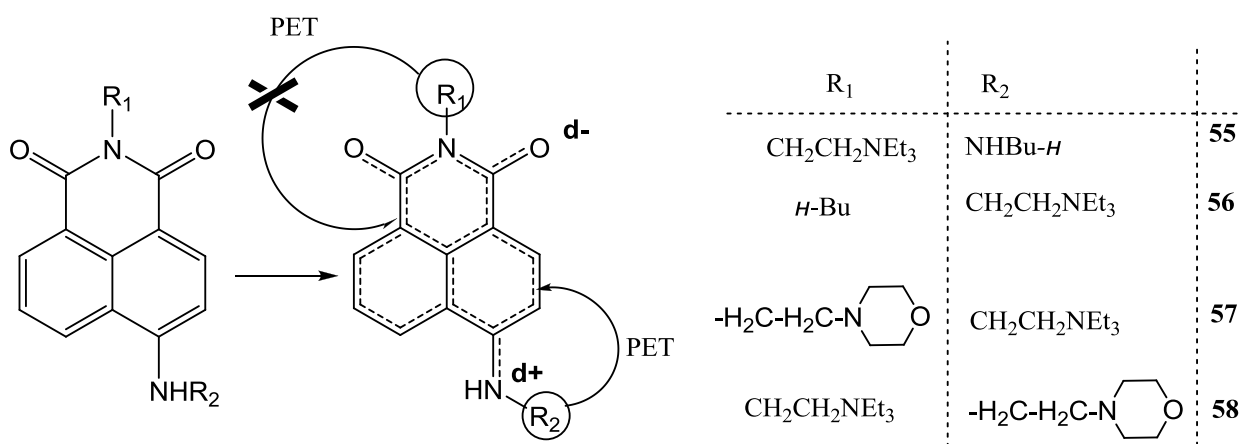
Рисунок 4. Схема процессов, происходящих в PET-сенсоре при фотовозбуждении (и при связывании с ионом).

Чаще всего, конструируемые PET-сенсоры функционируют согласно описанному механизму, но в некоторых случаях, наблюдаются исключения. Так, например, при детектировании ионов переходных металлов иногда имеет место перенос электрона с флуорофора на скоординированный катион редкоземельного металла [66], либо наблюдается тушение флуоресценции за счет увеличения скорости интеркомбинационного перехода во флуорофоре (в случае парамагнитных ионов) [67].

Как отмечалось выше, донорная группа связана с ядром посредством спейсера, в роли которого часто выступает алкильная цепочка. Такое строение молекулы обеспечивает разобщение между частями сенсора в основном состоянии. Авторами работ [68-70] был исследован направленный перенос электрона в производных 4-аминонафталимида **55- 58** (схема 22), содержащих донорные третичные аминогруппы в составе заместителей в 4-м положении нафталимидного ядра (NHR_2) и при имидном атоме азота (R_1). Электронные спектры поглощения и флуоресценции представленных соединений были измерены в водно-метанольных растворах как функция pH среды. При этом предполагалось, что протонирование триалкиламиногрупп будет сопровождаться ингибированием PET-процесса и, следовательно, разгоранием флуоресценции.

Для соединений **56** [68] и **57, 58** [69] была получена ярко выраженная зависимость квантового выхода флуоресценции от pH среды. Для этих соединений квантовый выход был достаточно низким в основных условиях (< 0.1), однако при подкислении заметно увеличивался (> 0.5), интервал $\text{pH} = 4 \div 11$. Для соединения **55** такой зависимости не наблюдалось, квантовый выход в аналогичных условиях был равен $\sim 0,1$, и практически не менялся. Флуоресценция разгоралась при значениях pH, соответствующих pK_a третичного атома азота, находящегося в составе заместителя в 4-ом положении нафталимидного ядра. Для изомерных соединений **57** и **58** интенсивная флуоресценция наблюдалась при различных значениях pH, большая основность диэтиламиногруппы по сравнению с морфолинильной объясняет то, что соединение **57** флуоресцирует при более высоких значениях pH, чем **58**.

Схема 22

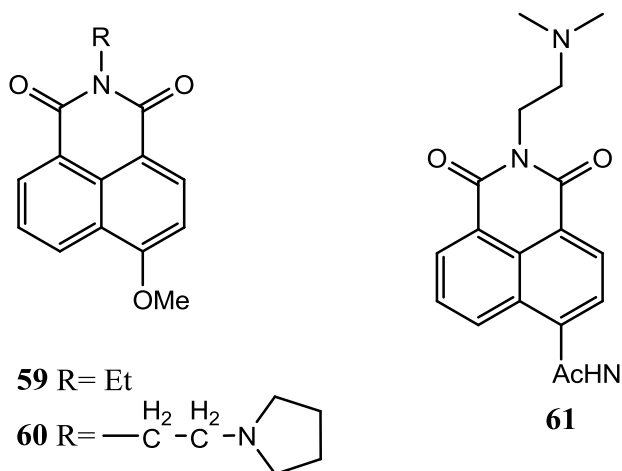


В работах [68, 69] авторы предположили, что состояние с разделенными зарядами, возникающее при фотовозбуждении, создает внутримолекулярное электростатическое поле, которое приводит к различным по величине, в зависимости от положения донорной группы, активационным барьерам для PET- процесса. На схеме 22 показано, что перенос электрона наиболее вероятен от заместителя находящегося в 4-ом положении ядра, так, как положительный конец фотоиндуцированного диполя, играющий роль электронной дырки, располагается ближе по отношению к данному заместителю.

Наличие триалкиламиногруппы в составе заместителя при имидном атоме азота в соединении **59** (схема 23), в отличие от 4-аминозамещенных **55, 57, 58**, приводило к эффективному тушению флуоресценции [71]. При переходе от **59** к **60** квантовый выход в этаноле уменьшался от 0.35 до 0.02. В присутствии 5 об. % уксусной кислоты интенсивность флуоресценции раствора **60** увеличивалась в 20 раз. Аналогичным

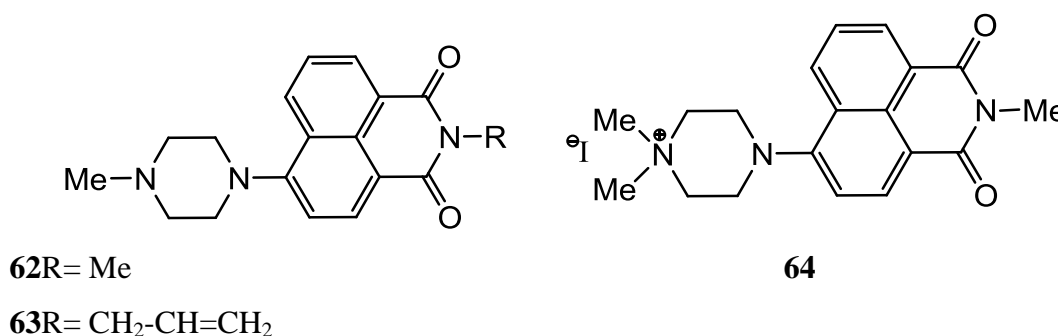
низким уровнем флуоресценции обладало 4-(ацетил)аминопроизводное нафталимида **61**, также содержащее ЭД заместитель в *N*-алкильной группе.

Схема 23



Примером флуоресцентных pH-сенсоров являются производные **62**, **63**, содержащие остаток пиперазина в 4-м положении нафталимидного ядра (схема 24). Соединение **62** в водно-метанольном растворе флуоресцирует очень слабо ($\phi = 0.0086$) [72]. Это связано с переносом электрона с ВЗМО триалкиламиногруппы на фотовозбужденное ядро нафталимида, при увеличении кислотности среды несопряженный с ядром атом азота, находящийся в составе рецептора, протонируется и теряет донорные свойства. Таким образом, перенос электрона становится невозможным и интенсивность флуоресценции возрастает. Кватернизация атома азота в соединении **64** также блокирует PET- процесс, для соединения **64** квантовый выход флуоресценции сравним с тем, который наблюдается для **62** в кислой среде.

Схема 24



2.2.3. Примеры ICT- сенсоров на основе 1,8- нафталимида

Наличие неподеленной электронной пары у атомов кислорода карбонильных групп нафталимидного ядра открывает возможности для координации катионов металлов и ионов H^+ . Данное обстоятельство может быть использовано при создании ICT-сенсоров (от англ. Intramolecular Charge Transfer - внутримолекулярный перенос заряда), в которых координация субстрата увеличивает степень переноса заряда в хромофоре и приводит к батохромному сдвигу полос в спектрах поглощения и флуоресценции. В ICT-сенсорах атом (атомы) рецептора, которые принимают участие в координации иона входят в состав π -системы флуорофора. При этом чаще используются флуорофорыс электронодонорными и электроноакцепторными группами, сопряженными с рецепторной группой сенсора. Возбуждение молекулы приводит к увеличению ее дипольного момента. При связывании катиона, в случае электронодонорной группы в составе рецептора в большей степени стабилизируется основное состояние молекулы, энергия, необходимая для перераспределения электронной плотности возрастает, и наблюдается гипсохромный сдвиг (рисунок 5а). Если в связывании катиона участвует электроноакцепторная группа, то стабилизируется возбужденное состояние, энергия переноса электронной плотности снижается, наблюдается батохромный сдвиг (рисунок 5б).

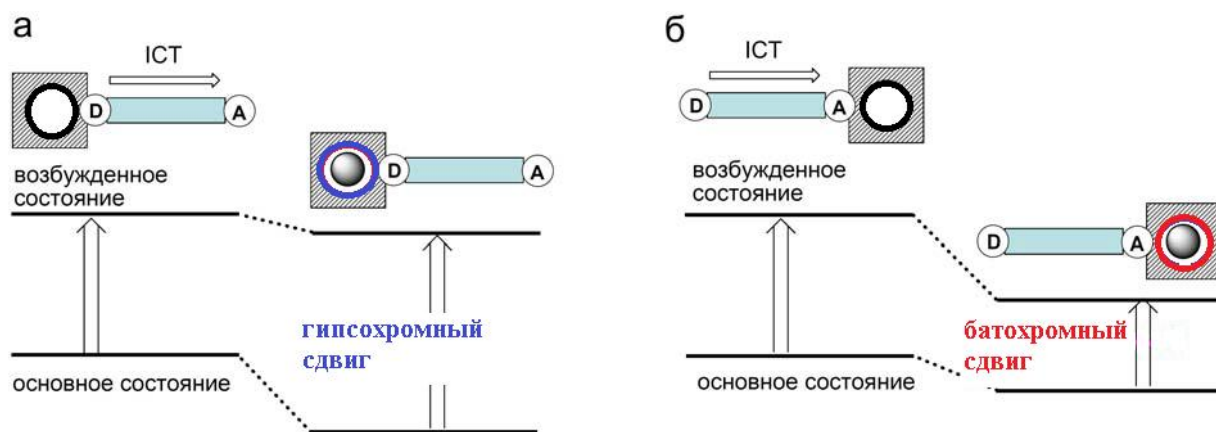
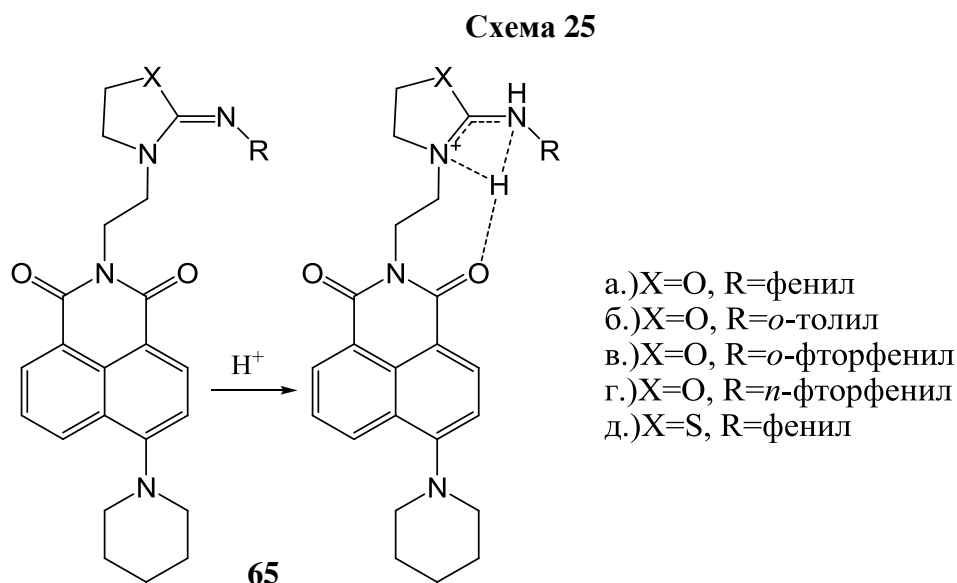


Рисунок 5. Диаграмма энергетических состояний ICT-сенсора. а) электронодонорная группа в составе рецептора; при связывании с катионом в большей степени стабилизируется основное состояние молекулы, наблюдается гипсохромный сдвиг б) электроноакцепторная группа в составе рецептора; при связывании с катионом стабилизируется возбужденное состояние, наблюдается батохромный сдвиг.

Образование Н-связей с участием С=О групп нафталимида используется для создания флуоресцентных рН – индикаторов. Данный подход был реализован на примере соединений **65а-д** (схема 25) [73]. Наличие двух близко расположенных атомов азота в 2-иминооксазолидиновом **65а** и 2-иминотиазолидиновом **65д** создает благоприятные условия для координации Н⁺, в которой также задействуются НЭП на атомах кислорода карбоксильных групп. Значения рК_а для указанных соединений в этанольных буферах (6.4÷7.5).



Оптические исследования показали что, что рН-чувствительными флуоресцентными характеристиками обладают соединения: **65а, б, д**, содержащие в качестве заместителя ЭД фенильную или *o*-толильную группу. Увеличение кислотности среды: рН = 10.34 – 4.60, приводило к значительному тушению флуоресценции (уменьшение квантовых выходов наблюдалось в 4.9, 31.7, и 32.1 раза для **65а, 65б, 65д** соответственно) и батохромному смещению максимумов поглощения и флуоресценции. Введение электроно-донорного атома серы в состав иминной группы привело к значительному увеличению квантового выхода (и интенсивности флуоресценции) в щелочной области рН для соединения **65д**, относительно соединений **65а, 65б** (квантовые выходы были измерены в этанольных буферах при рН 10.34 и составили 0.234 (**65д**), 0.0064 (**65а**), 0.038 (**65б**)). Для соединений **65в, 65г** с фторфенильным заместителем наблюдались гораздо меньшие спектральные изменения, обусловленные меньшим ЭД-эффектом заместителя, что приводило к дестабилизации Н-связи в комплексе.

Обобщая вышеперечисленное, приведенные примеры сенсорных систем позволяют сделать вывод, что присоединение рецептора к 1,8-нафталимиду возможно как со стороны электронодонорного заместителя, находящегося в 4-ом положении нафталинового ядра, так и посредством его введения в состав фрагмента молекулы, связанного с имидным атомом азота. При этом в случае нафталимидов, содержащих рецепторные группы в 4-ом положении нафталинового ядра, могут быть получены как ICT-сенсоры, так и сенсоры с PET-механизмом переключения спектральных характеристик при комплексообразовании. Для производных, имеющих рецепторы в составе N-заместителя, возможен только PET-механизм флуоресцентного отклика на комплексообразование.

2.3. Краун-содержащие сенсоры на катионы основе 1,8-нафталимида

Краун-соединения обладают способностью связывать катионы металлов, органические катионы и нейтральные молекулы посредством мультидентатной координации с гетероатомами, входящими в состав макроцикла. Благодаря этому их успешно используют в качестве селективных лигандов [74], на основе азакраун-соединений создают энантиоселективные модели ферментов [14], а для изучения трансмембранного переноса ионов на их основе получают синтетические ионофоры [75] и получают послойные ансамбли катионных и анионных полиэлектролитов на пористых мембранах [76].

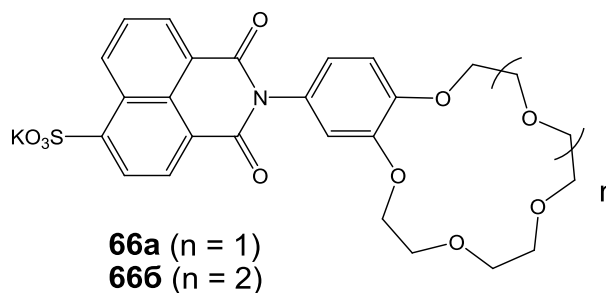
Особый интерес представляют азакраун-производные. В частности, диазакраун-соединения являются важными полупродуктами в синтезе криптандов. Азакраун-соединения являются важным составным блоком в сложных супрамолекулярных системах [77]. Азакраун-соединения привлекают внимание исследователей во многих областях в связи с необычными комплексообразующими свойствами, промежуточными между свойствами краун-эфиров, которые прочно связывают ионы щелочных и щелочно-земельных металлов, и свойствами цикламов, которые образуют стабильные комплексы с ионами тяжелых и переходных металлов [78].

Наряду с традиционным применением азакраун-соединений особый интерес представляет их использование в качестве рецепторных групп, в которых атом азота находится в сопряжении с хромофором, в составе фоточувствительных лигандов, прежде всего флуоресцентных и фотохромных. На основе таких соединений могут быть созданы оптические сенсоры на катионы металлов [42].

Водорастворимые хемосенсоры на катионы натрия и калия на основе 4-сульфонафталимида **66a**, **62b** (схема 26), содержащие бензокраун-эфирный рецептор,

были получены авторами работы [79]. Данные молекулы являются примером флуоресцентных сенсоров с двухполосной флуоресценцией, обусловленной наличием двух возбужденных состояний, между которыми в процессе излучательной дезактивации устанавливается и сохраняется динамическое равновесие. Связывание катионов сопровождалось увеличением интенсивности двухполосной флуоресценции в результате подавления переноса электрона между бензокраун-эфирной группой и нафталимидным ядром, а также изменениями в спектрах поглощения. За счет меньшего размера краун-эфирной полости соединение **66a** селективно связывало катионы Na^+ в присутствии K^+ , что подтверждалось отсутствием разгорания флуоресценции при добавлении KCl в водный раствор **66a**. Подобные системы позволяют осуществлять ратиометрическое определение концентрации анализируемого иона, при котором отсутствует необходимость калибровки детектируемого сигнала путем использования индикаторных флуорофоров.

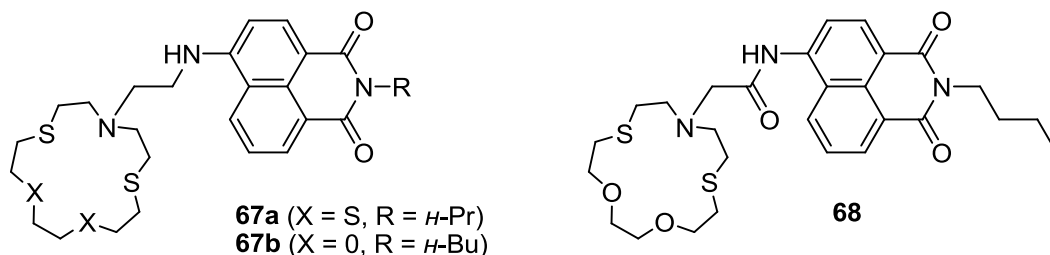
Схема 26



Достоинством флуоресцентных сенсоров с краун-эфирным рецептором является возможность управления селективностью связывания катионов путем изменения размеров макроцикла и варьирования природы гетероатомов в нем. Введение атомов серы в состав рецептора позволяет создавать селективные сенсоры на мягкие катионы переходных металлов. Производное 4-аминонафталимида **67a** (схема 27), содержащее азатетрапиа-15-краун-5-эфир было предложено в качестве флуоресцентного хемосенсора на катион ртути (II) в водно-этанольном растворе [41]. При увеличении концентрации Hg^{2+} интенсивность флуоресценции возрастала по линейному закону, приводя к 5-и кратному увеличению квантового выхода, что может быть объяснено в рамках PET-механизма проявления сенсорных свойств. В то время как присутствие в растворе катионов щелочных и щелочноземельных металлов, свинца, а также ряда *d*-металлов (Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) не приводило к значительным спектральным изменениям, добавление Ag^+ вызывало тушение флуоресценции как в случае свободного лиганда **67a**, так и его

комплекса (**67a**)·Hg²⁺. Низкий уровень флуоресценции (**67a**)·Ag⁺, вероятно, обусловлен *d*- π -взаимодействием между флуорофором и катионом серебра.

Схема 27



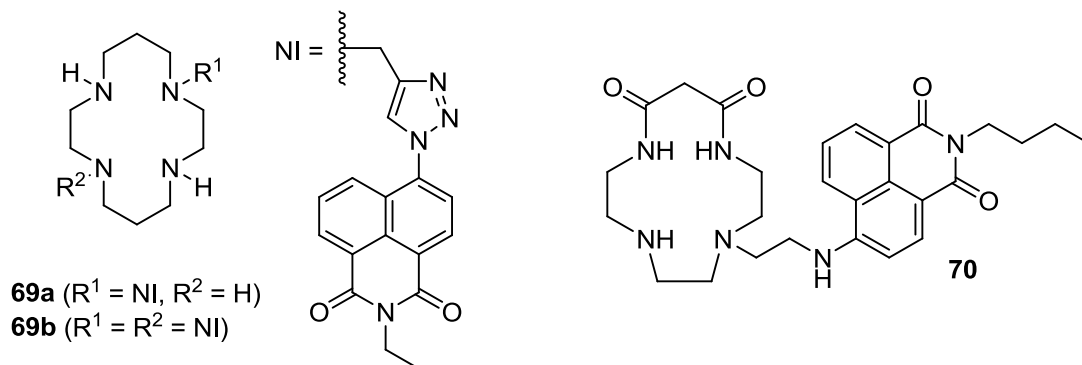
Меньшая устойчивость комплексов ртути по сравнению с комплексами серебра была подтверждена для азадитиа-15-краун-5-эфирных производных нафталимида **67b** и **68** (схема 27) при изучении комплексообразования в смеси вода – ацетонитрил calorиметрическим методом [80]. При этом соединение **67b** подобно **68a** демонстрировало значительное разгорание флуоресценции только в присутствии Hg²⁺, а добавление Ag⁺ лишь незначительно повышало интенсивность в спектре. Сопоставляя результаты, полученные для 4-аминопроизводных нафталимида **67a-b** [41, 80], можно заключить, что рассматриваемые флуороионофоры не являются «идеальными» сенсорами на катион ртути (II), поскольку наиболее выраженный оптический отклик наблюдается в присутствии Hg²⁺, которая слабее связывается по сравнению с катионами Ag⁺.

С целью улучшения сенсорных характеристик **67b** было предложено заменить вторичную аминогруппу, связанную с нафталиimidным ядром, на амидную группу (производное **68**, схема 27). Наличие более электронодефицитного 4-(ацил)аминонафталиimidного флуорофора в структуре **68** позволило преодолеть эффект тушения флуоресценции при комплексообразовании с катионом серебра и добиться ~ 14-кратного увеличения интенсивности эмиссии [80]. Предел обнаружения Ag⁺ в водно-ацетонитрильном растворе с использованием сенсора **68** составил 1.0·10⁻⁸М.

На основе производных 1,8-нафталимида с использованием клик-реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения арилазида к тройной углерод-углеродной связи были получены флуоресцентные PET-сенсоры **69a** [81] и **69b** [82], содержащие в качестве рецептора циклам (схема 28). Разгорание флуоресценции при комплексообразовании **69a-b** было связано с блокированием PET-процесса между нафталиimidным ядром и атомами азота макроцикла. Соединение **69a** селективно связывало катион цинка в водном растворе

в присутствии Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Fe^{3+} , однако наличие избытка Hg^{2+} , либо Cu^{2+} в растворе затрудняло определение цинка. Авторы отмечают, что в связывании катиона сенсором **69a** помимо азамacroцикла принимал участие пиридиновый атом азота остатка триазола, связанного с нафталимидным ядром [81]. Наличие двух нафталимидных групп в **69b** позволило в два раза увеличить флуоресцентный отклик при комплексообразовании с Zn^{2+} . Тем не менее, значительного увеличения селективности к катиону цинка в ряду Zn^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} достигнуто не было [82].

Схема 28



Определенный интерес в последнее время привлекают циклические амидо-амины, использование которых в качестве рецепторов позволяет создавать селективные оптические сенсоры на катионы Cu^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} . В работе [40] рассмотрено влияние комплексообразования с катионами металлов на спектральные свойства производного 4-аминонафталимида **70** (схема 28), содержащего амидо-аминный макроцикл. Было показано, что в присутствии ионов Cu^{2+} и Hg^{2+} цвет раствора менялся с желто-зеленого до почти бесцветного и оранжевого соответственно. Добавление других катионов металлов (Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} и Ag^+) не приводило к изменению цвета раствора. Изменение окраски при комплексообразовании с Cu^{2+} можно объяснить участием неподеленной пары атома азоты 4-аминогруппы нафталимидного ядра в образовании дополнительной координационной связи с катионом меди, расположенным внутри полости макроциклического рецептора. Батохромный сдвиг при связывании Hg^{2+} , по мнению авторов [40], является результатом *d*- π -взаимодействия между флуорофором и катионом, обладающим легко поляризуемой электронной оболочкой. Вследствие большего радиуса Hg^{2+} не может полностью поместиться в полости макроцикла. По этой причине координация Hg^{2+} осуществляется при участии как рецептора, так и 4-аминонафталимидного фрагмента. Другое объяснение состоит в том, что при

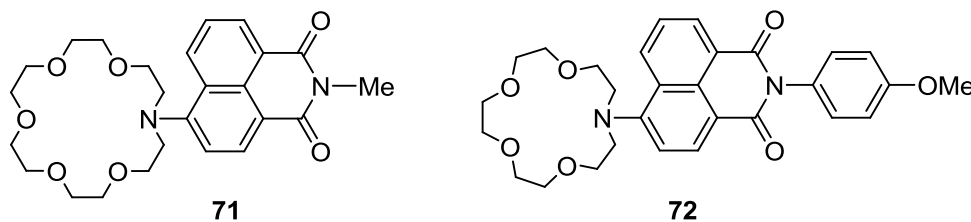
взаимодействии с Hg^{2+} происходит депротонирование атома азота, связанного с нафталимидным ядром, в результате чего увеличиваются его донорные свойства, а значит и легкость смещения электронной плотности на СО-группы имидного остатка под действием света. Следует также отметить, что медный комплекс **70** является более устойчивым: добавление катионов Hg^{2+} в раствор, содержащий $(\mathbf{70})\cdot\text{Cu}^{2+}$ не вызывало изменений в спектре поглощения комплекса.

Связывание катионов Cu^{2+} и Hg^{2+} соединением **70** вызывало уменьшение интенсивности флуоресценции, обусловленное возможностью переноса электрона/энергии между фотовозбужденным нафталимидным остатком и координированным катионом металла (в случае Cu^{2+}), а также наличием сильной спин-орбитальной связи (в случае Hg^{2+}). Присутствие других катионов (Ag^+ , Cd^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Hg^{2+} и Cu^{2+}) оказывало гораздо меньший спектральный эффект. Сопоставление сенсорных свойств соединений **67a–b**, **68** (схема 27) и **70** по отношению к катионам ртути показывает, что изменение природы рецептора приводит не только к различной селективности комплексообразования, но также может драматическим образом сказываться на характере наблюдаемых спектральных эффектов. Так, соединения **67a–b** и **68** являются типичными РЕТ-сенсорами. В случае **70** подавление РЕТ-процесса при комплексообразовании не оказывает существенного влияния на спектральный отклик, поскольку происходит взаимодействие катионов Cu^{2+} и Hg^{2+} с π -системой нафталимидного ядра. Несмотря на тот факт, что производное нафталимида **70** обладает типичной для РЕТ-сенсора структурой, заключающейся в наличии флуорофора, спейсера и рецептора, происходящие при координации катионов изменения фотофизических характеристик указывают на принадлежность **70** к сенсорам ICT-типа.

Известны ICT-сенсоры на основе производных нафталимида, содержащие азакраун-эфир в качестве заместителя в 4-ом положении нафталимидного ядра **71**, **72** (схема 29) [45, 13]. В работе [45] исследованы спектрально-люминесцентные свойства соединения **71** в присутствии катионов щелочных и щелочноземельных металлов (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}). При образовании комплексов **71** состава 1:1 в спектре поглощения в ацетонитриле наблюдался гипсохромный сдвиг, величина которого возрастала при переходе к катионам большего радиуса. В случае катиона Cs^+ и Ba^{2+} значение $\Delta\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ достигало 70 и 54 нм соответственно, что указывает на сильное взаимодействие катиона с неподеленной парой электронов атома азота в 4-м положении нафталимидного ядра. В тоже время, комплексообразование с Li^+ не изменяло положения $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$. Поскольку не

наблюдалось зависимости, что образование наиболее прочных комплексов сопровождается значительными спектральными сдвигами, авторы [45] предположили, что связывающая способность рецептора определяется его кислородсодержащим фрагментом, в то время как участие НЭП атома азота в координации катиона определяет величину гипсохромного смещения $\lambda_{\max}^{\text{abs}}$.

Схема 29



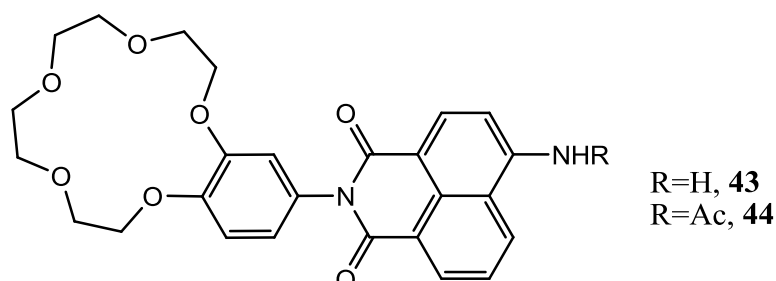
В спектрах флуоресценции **71** в CH_3CN присутствие катионов вызывало увеличение интенсивности, связанное, как отмечают авторы [45], с затруднением перехода в нефлуоресцирующее возбужденное состояние с внутримолекулярным переносом заряда с amino-группы на карбоксиимидную. Образование этого состояния объясняет низкий уровень флуоресценции свободного лиганда **71** ($\phi^{\text{fl}} = 0.069$ в CH_3CN). Одновременно наблюдался гипсохромный сдвиг (6 – 43 нм) полосы флуоресценции. Наибольшее коротковолновое смещение имело место в случае двухзарядных катионов щелочноземельных металлов. Так как квантовые выходы флуоресценции комплексов **(71)·Ca²⁺** и **(71)·Ba²⁺** оказались близки к значению ϕ^{fl} 4-амино-*N*-метил-1,8-нафталимида ($\phi^{\text{fl}} = 0.64$, в CH_3CN), было выдвинуто предположение о том, что после фотовозбуждения происходит разрыв координационной связи атома азота макроцикла с катионом.

Сдвиг максимумов поглощения и флуоресценции в коротковолновую область при связывании катионов ртути (II) в водно-метанольном растворе был обнаружен для производного **72** (схема 29) [13]. В работе отмечается, что при образовании комплекса **(72)·Hg²⁺** происходит изменение ИСТ-взаимодействия между атомом азатакраун-эфирной группы и нафталимидом, вследствие чего наблюдается тушение флуоресценции. В случае катионов Na^+ , K^+ и Mg^{2+} комплексообразование вызывало небольшое увеличение интенсивности эмиссионной полосы.

Связывание катионов металлов краун-эфирным рецептором в соединениях **43**, **44** должно сопровождаться ингибированием РЕТ-процесса, поскольку донорные свойства бензо-краун группы значительно снижаются, если атомы бензокраун-эфира вовлекаются в

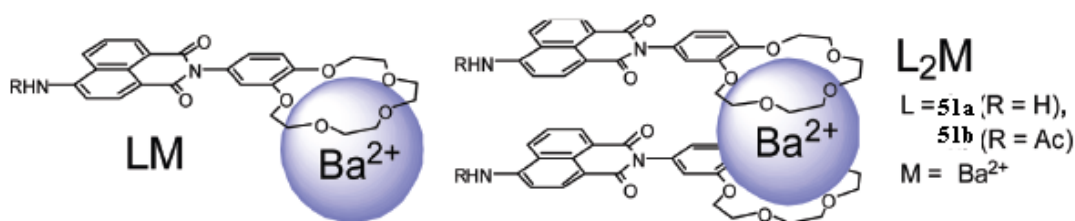
комплексобразование с катионом. Действительно, наблюдалось разгорание флуоресценции у соединений **43**, **44** при добавлении в раствор катионов металлов. При этом положение максимумов поглощения и флуоресценции значительно не изменялось [83] (схема 30).

Схема 30



Соединения **43**, **44**, содержащие, трудно-поляризуемые атомы кислорода, селективно связывали жесткие катионы щелочноземельных металлов. Добавление небольшого количества катионов Ba^{2+} приводило к смещению максимума испускания в длинноволновую область, причем интенсивность флуоресценции возрастала с увеличением количества катионов. Так же на оптические свойства соединений **43**, **44** оказывало влияние образование различных типов комплексов. Так, при малых концентрациях Ba^{2+} наблюдается образование «сэндвич»-комплекса. Если **43**, **44** молекулы в данном комплексе располагаются в стопки, образуя малые Н-агрегаты, то возможно предположить образование эксимерных комплексов. В данном случае, два типа нековалентных взаимодействий принимают участие в формировании димерного комплекса, а именно координационные взаимодействия, образующие «сэндвич»-комплекс, и стэкинг-взаимодействиями между двумя сопряженными системами(схема 31).

Схема 31



Образование эксимеров в возбужденном состоянии объясняет батохромный сдвиг и уменьшение интенсивности флуоресценции, наблюдаемые при формировании комплекса

«сэндвичевой» структуры с катионами бария. При избытке катионов Ba^{2+} в растворе образуется моноионный комплекс $43 \cdot Ba^{2+}$, который обладает флуоресцентными характеристиками, близкими к характеристикам свободного **43** (рисунок 6).

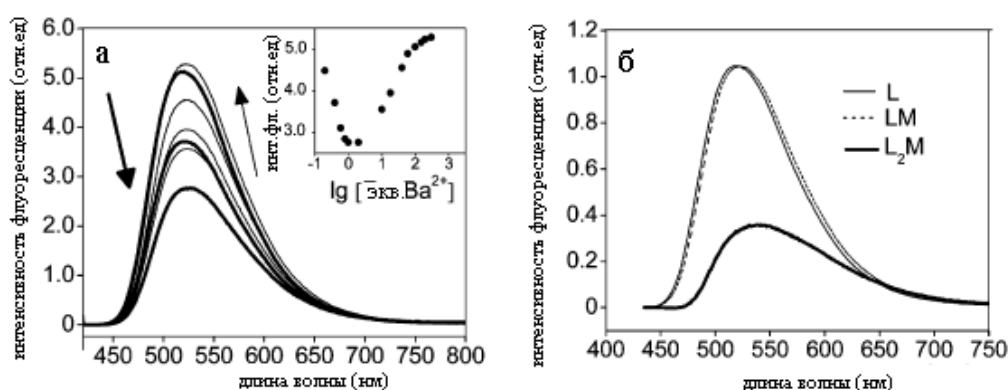


Рисунок 6. (а) изменение флуоресценции **43** в присутствии рассчитанного количества $Ba(ClO_4)_2$ в растворе ацетонитрила. $C_L=5.2 \cdot 10^{-6}$ моль/л, ($\lambda_{max}=435$ нм). Сноска показывает зависимость интенсивности флуоресценции в λ_{max} от $\lg(\text{экв. } Ba^{2+})$. (б) Рассчитанный спектр испускания свободного лиганда **43** и его 1:1 и 2:1 комплексы с катионом Ba^{2+} .

2.4. Флуоресцентные сенсоры на анионы на основе аминопроизводных 1,8-нафталимидов

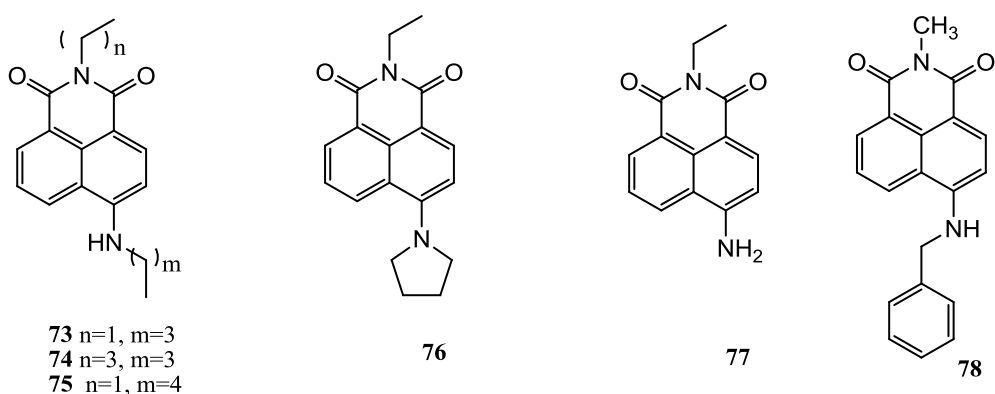
Анионы играют важную роль в нашей повседневной жизни, являясь ключевыми компонентами физиологических процессов, происходящих в живых организмах, а также в процессах, связанных с промышленной и сельскохозяйственной деятельностью человека. В окружающей среде анионы могут быть как необходимыми элементами, способствующими росту и развитию живого, так и представлять угрозу, оказывая пагубное влияние на природу [10]. Анионами являются более 70% ферментативных субстратов, часто они представлены фосфатными остатками, такими как АТФ и АДФ или же неорганическими фосфатами. Связывание фосфата является основополагающим в бесчисленном множестве биологических процессов, начиная с биосинтеза и метаболизма и заканчивая генной регуляцией, функциями передачи сигналов и сопротивляемостью организма к антибиотикам [84]. В связи с этим в последнее время возрос интерес исследователей к разработке колориметрических и люминесцентных сенсоров на анионы. Но при разработке данных сенсоров необходимо учитывать характерные особенности

анионов. В виду сравнительно большого ионного радиуса анионов, требуются рецепторы значительно большего размера. Также необходимо иметь в виду, что даже простые неорганические анионы имеют большое разнообразие формы и геометрии. Существование многих анионов возможно лишь в сравнительно узких пределах pH. Свободные энергии сольватации у анионов больше, чем у катионов того же размера, соответственно разрабатываемый рецептор должен более эффективно конкурировать с окружающей средой. Поэтому количественное описание селективного связывания анионов представляет несколько более сложную задачу, чем описание катионов металлов [85], [14].

В данном литературном обзоре представлена группа сенсоров, содержащих аминные или амидные рецепторные группы в качестве сайтов анионного связывания. Использование сенсоров этого типа определяется наличием атомов-доноров водородной связи. В качестве хромофорной группы рассматривается система 1,8-нафталимида, формирующая оптический отклик при комплексообразовании.

Наиболее простыми с синтетической точки зрения сенсорами на основе 4-амино-1,8-нафталимида являются соединения **73-78** (схема 32). Представленные на схеме 32 соединения достаточно просто синтезируются, демонстрируют интенсивную окраску, обладают интенсивной флуоресценцией с длинной волны испускания в области 550 нм [86]. Оптические исследования для соединений **73-78** при добавлении анионов AsO_4^- , H_2PO_4^- , Cl^- , Br^- , F^- (анионы добавлялись в виде растворов солей $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+$) проводились в растворах ДМСО.

Схема 32



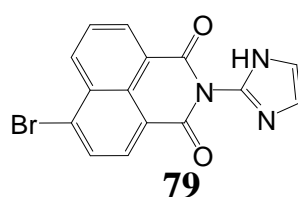
Анализ изменений в спектрах поглощения показал, что в случае соединения **75**, в котором отсутствует кислый протон, не наблюдается значительных спектральных изменений при добавлении анионов. Для соединения **78** было замечено незначительное

тушение флуоресценции. А для соединений **73**, **74**, **77** изменения наблюдались только при добавлении фторид-аниона, что объяснялось депротонированием аминного остатка и образованием отрицательно заряженной молекулы сенсора и HF. Образование фторид-анионов было замечено и в спектрах ЯМР соединения **73** при добавлении двух эквивалентов F⁻, в растворе ДМСО-*d*₆: наблюдалось смещение сигналов протонов Н-3 и Н-5 нафталимидного ядра, а также появление триплета при 16 м.д. Последний сигнал был отнесен к образовавшемуся в результате депротонирования аниону HF₂⁻. Процесс депротонирования аминной группы вызывает возрастание электронной плотности на аминном азоте, что приводит к батохромному сдвигу полосы поглощения. Присутствие фторид-анионов вызывало также тушение флуоресценции растворов соединений **73**, **74**, **77**. Аналогичное явление наблюдалось и для соединения **78**, когда в присутствии фторид-аниона (0-20 экв.) интенсивность флуоресценции падала приблизительно в 3 раза [87].

Для соединений **73**, **74**, **75** была обнаружена еще одна интересная особенность: способность к связыванию CO₂ в присутствии тетра-алкиламмониевого основания [9]. При комплексообразовании, как и в случае с фторид-анионом, наблюдалось значительное изменение цвета с зеленого на пурпурный. Образование комплекса было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Таким образом данные рецепторы являются потенциальными сенсорами на CO₂ и фторид-анион [10, 88].

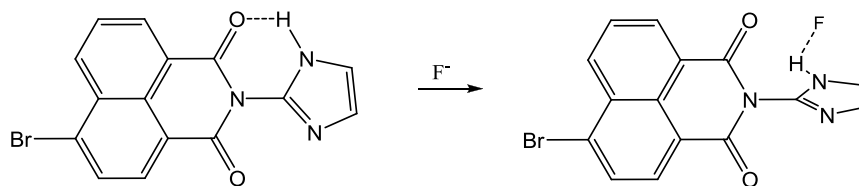
Сравнительно простой сенсор **79** с имидазолиновым остатком при *N*-имидном атоме азота, был предложен в качестве сенсора для определения фторид-ионов в работе [89] (схема 33).

Схема 33



В соединении **79** группы имидазола и нафталимида располагаются в одной плоскости, эта геометрия молекулы стабилизирована внутримолекулярной водородной связью между атомом кислорода карбоксимидной группировки и атомом азота имидазолинового остатка (схема 34). В растворе дихлорметана оно обладает сильной флуоресценцией. При добавлении в раствор соединения **79** ионов фтора происходит разрушение внутримолекулярной водородной связи, что сопровождается тушением флуоресценции.

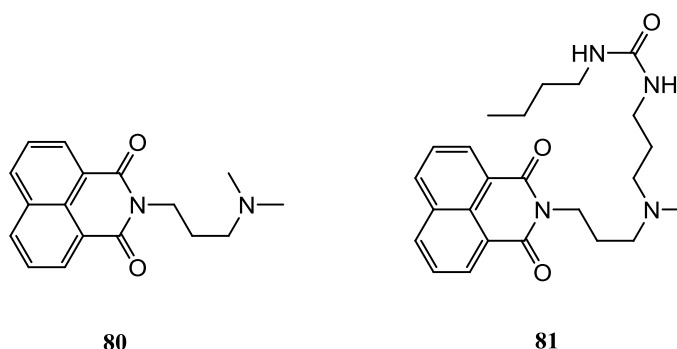
Схема 34



Описанные ранее процессы депротонирования при комплексообразовании соединений с анионом F^- [90, 91], не были зафиксированы при комплексообразовании F^- с соединением **79** [88].

Влияние аниона на фотоиндуцированный внутримолекулярный процесс переноса электрона было изучено на примере соединений **80** и **81** (схема 35) [92]. Флуоресцентное титрование монопротонированной формы соединения **80** с различными анионами показало, что в присутствии 1.0 эквивалента протонов флуоресценция **81** возрастает, а добавление 1.0 экв. AcO^- , 1.5 экв. F^- или 2.9 экв. $H_2PO_4^-$ ведет к полному тушению флуоресценции монопротонированной формы.

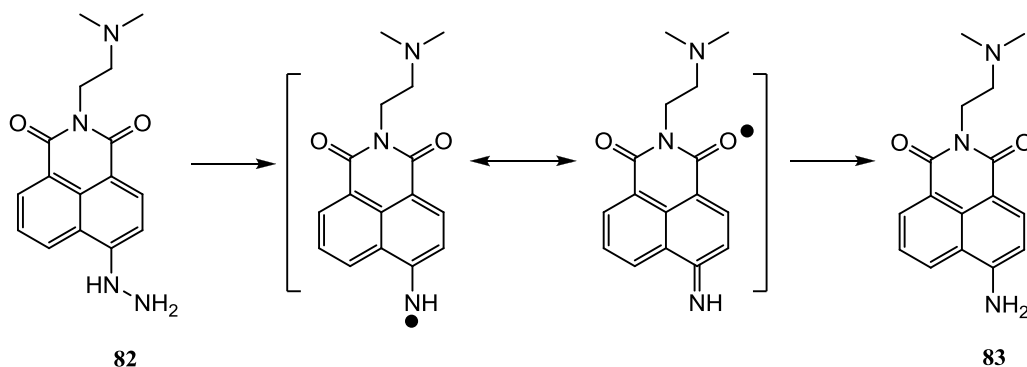
Схема 35



В ходе титрований лиганда **80** было обнаружено анион-индуцированное тушение флуоресценции после добавления 1.0 эквивалента AcO^- и F^- и 2.5 эквивалентов $H_2PO_4^-$. Наблюдаемые изменения флуоресценции объясняются возможностью реализации PET процесса в комплексе протонированного лиганда с анионом. Измерения и расчет констант связывания анионов позволили сделать вывод о том, что аммониевый ион монопротонированной формы соединений **80** и **81** связывает исследуемые анионы с близкими константами.

Соединение **82** с остатком гидразина в четвертом положении нафталимидного ядра может быть использовано как сенсор на *трет*-бутоксид-радикал (схема 36) [93].

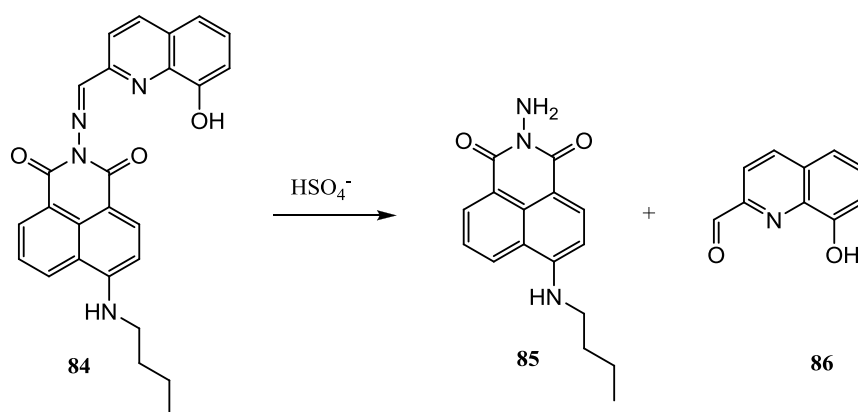
Схема 36



Алкоксирадикалы в организме человека обычно образуются при перекисном окислении липидов и играют важную роль в процессах старения и образовании опухолей. Возрастание концентрации свободных радикалов сопровождается разгоранием флуоресценции сенсора, что объясняется разрывом N-N - связи и образованием резонансно-стабилизированного радикала, переходящего в хорошо флуоресцирующее соединение **83** (схема 36). Были проведены исследования на клетках рака простаты, результаты которых показали возможность применения соединения **82** в качестве сенсора на радикалы.

Принцип работы сенсора **84** основан на разрыве связи в основании Шиффа в процессе гидролиза [94]. В данном хемосенсоре, основанном на молекулах нафталимида и хинолина, при добавлении в раствор гидросульфата сенсор распадается на соответствующие амин **85** и альдегид **86** (схема 37).

Схема 37



Соединение **84** проявляет высокую селективность и чувствительность на HSO_4^- анион, рассчитанный предел обнаружения составил $7.8 \cdot 10^{-7} \text{M}$. В присутствии 10 экв. данного аниона в среде ДМСО-вода (1/1, v/v) происходит восьмикратное возрастание

интенсивности флуоресценции полученного раствора (содержащего, главным образом, соединения **85** и **86**). Таким образом, соединение **84** может найти применение в качестве сенсора на гидросульфат в экологии и биологии.

Также примером сенсора, демонстрирующего разгорание флуоресценции при комплексообразовании с анионами, может служить соединение **87**. Данное соединение является эффективным сенсором для детектирования HSO_3^{2-} и SO_3^{2-} - анионов (схема 38).

Схема 38

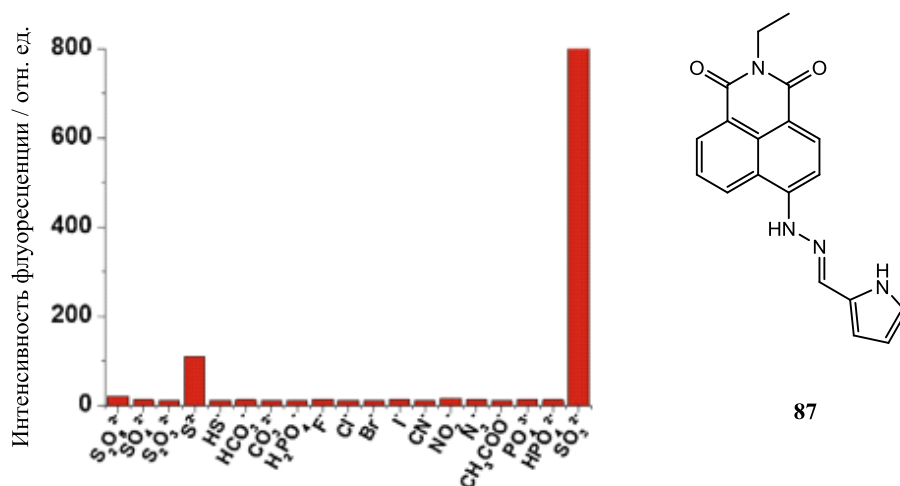
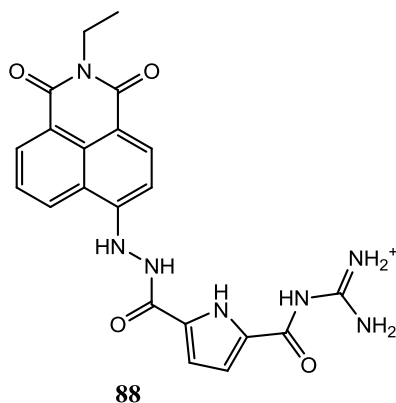


Рисунок 7. Интенсивность флуоресценции соединения 87 при 530нм [95]

Так, флуоресценция сенсора **87** разгорается при низких концентрациях SO_3^{2-} ($0.56 \cdot 10^{-6}$ моль/л) [95]. Изучение комплексообразования соединения **87** с рядом других анионов показало его высокую селективность по отношению к HSO_3^{2-} и SO_3^{2-} (рисунок 6). Поэтому сенсор **87** может с успехом применяться для мониторинга содержания сульфит-аниона в режиме реального времени в живых клетках.

Определение пирофосфат-аниона является важной задачей для биохимических исследований, поскольку пирофосфат образуется при гидролизе АТФ и может использоваться для наблюдения и контроля процесса гидролиза. Поэтому практически значимой задачей является разработка сенсора на пирофосфат. Авторы работы [17] синтезировали для этих целей соединение **88** (схема 39).

Схема 39



Данный сенсор селективно связывается с $P_2O_7^{4-}$, в системе вода/ДМСО с содержанием воды до 99%. Комплексообразование **88** с пирофосфат-анионом сопровождается разгоранием флуоресценции. Спектральные изменения, наблюдаемые в присутствии анионов других анионов F^- , Cl^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , NO_3^- , а также АТФ, АДФ, АМФ, либо отсутствуют, либо не столь значительны. Таким образом, соединение **88** является селективным сенсором на пирофосфат и может с успехом применяться в биоаналитике [17].

2.5. Заключение

Разработка оптических химических сенсоров является одним из наиболее активно развивающихся направлений в аналитической химии и биохимии. Несмотря на большой прогресс в развитии сенсорной тематики, достигнутый за последние несколько десятилетий, поиск новых селективных комплексонов, позволяющих проводить мониторинг опасных химических веществ в окружающей среде, либо осуществлять анализ биологических объектов, до сих пор остается актуальным направлением исследований. Производные 1,8-нафталимида представляют собой важный класс люминофоров с точки зрения их применения для создания оптических хемосенсоров, что связано как с относительной простотой синтеза с целью направленной модификации структуры молекулы, так и с разнообразием фотофизических свойств нафталимидного флуорофора. К настоящему времени на основе 1,8-нафталимида получено достаточно большое число хемосенсоров. Тем не менее, число систем, сочетающих одновременно высокую селективность комплексообразования, отсутствие нежелательных взаимодействий между связанным ионом и флуорофором, а также значительный спектральный отклик в водной среде чрезвычайно мало. Поэтому разработка новых оптических сенсоров представляет собой актуальную задачу современной химии.

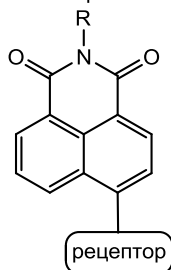
3. Обсуждение результатов

В настоящей диссертационной работе представлены результаты по разработке синтеза и исследованию производных имида 1,8-нафталиндикарбоновой кислоты, способных к связыванию катионов и анионов. Для связывания катионов в состав нафталимидов вводили краун-эфирные группы [96, 97], в качестве координационных центров для анионов использовали полиаминные заместители в составе нафталимида.

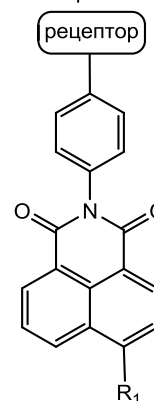
В данной работе координирующие группы были введены как в качестве N-заместителя, так и в 4-ое положение нафталинового остатка нафталимида (схема 1). Положение рецепторной группы в наших молекулах определяет механизм возникновения оптического сигнала. Так, свободные лиганды демонстрируют невысокий уровень флуоресценции, что связано с протеканием эффективных процессов: переноса электрона в случае производных, содержащих в качестве N-заместителя фенильное ядро с рецепторной группой, и переноса заряда в случае расположения рецептора в 4-ом положении нафталинового ядра. Комплексообразование по рецептору приводит к затруднению процессов внутримолекулярного распределения заряда/внутримолекулярному переносу электрона и возникновению флуоресценции как конкурирующего процесса (схема 1). При этом комплексообразование в производном нафталимиде с рецептором в 4-ом положении нафталинового ядра приводит к значительным сдвигам в спектрах поглощения и флуоресценции, а также увеличению интенсивности флуоресценции. В случае второго типа производных должно наблюдаться разгорание флуоресценции без спектральных смещений.

Схема 1

Смещение полос поглощения и флуоресценции, разгорание флуоресценции при комплексообразовании



Разгорание флуоресценции при комплексообразовании

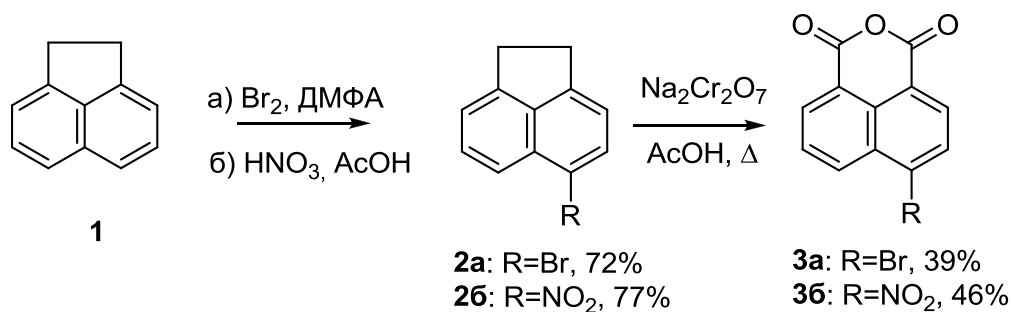


3.1. Синтез исходных соединений

3.1.1. Синтез производных нафталимидов – исходных соединений при получении краун-содержащих флуорофоров

Исходными соединениями в синтезе производных нафталимидов являются 4-нитро-1,8-нафталиевый и 4-бром-1,8-нафталиевый ангидриды. 4-Бром-1,8-нафталиевый ангидрид является коммерчески доступным реагентом, при необходимости он может быть получен бромированием аценафтена бромом в CHCl_3 [98] или N-бромсукцин-имидом в ДМФА [99] с последующим окислением 4-бромзамещенного производного бихроматом калия в уксусной кислоте [98]. В нашей работе мы использовали второй вариант (схема 2).

Схема 2

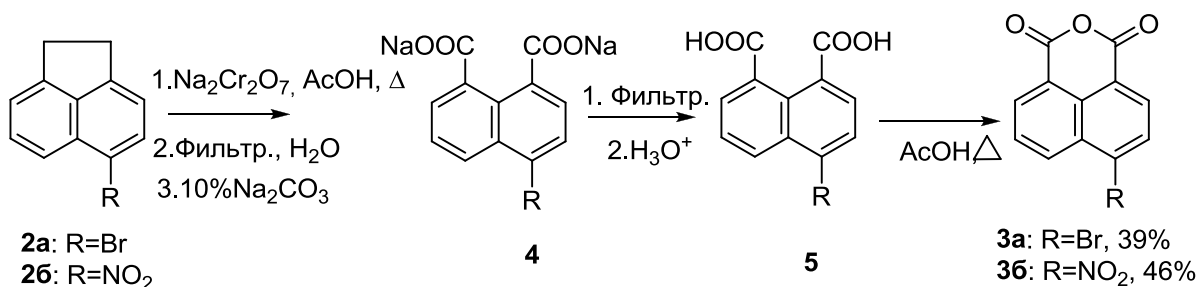


Для получения 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида была осуществлена следующая последовательность синтезов, показанная на схеме 2. На первом этапе было осуществлено нитрование аценафтена **1**, которое проводилось под действием концентрированной азотной кислоты ($d\ 1.4\ \text{г/см}^3$) в среде ледяной уксусной кислоты при 20°C [98, 100]. В этих условиях с высоким выходом образуется только одно мононитропроизводное 4-нитроаценафтен **2б**, но последующее нагревание до 70°C и выдерживание реакционной смеси в течение 30 минут приводило главным образом к осмолению реакционной массы [100]. Поэтому данную реакцию, в дальнейшем проводили без нагревания реакционной массы после добавления азотной кислоты. Выделенный при фильтровании реакционной массы продукт **2б** не требовал дополнительной очистки и был использован на следующей стадии.

4-Нитронафталевый ангидрид **3б** был получен окислением 4-нитроаценафтена [98, 101]. В качестве окислителя использовался двухводный кристаллогидрат бихромата натрия. Реакция проводилась в среде ледяной уксусной кислоты при температуре кипения реакционной массы. Выделенный при разбавлении реакционной массы водой осадок представлял собой 4-нитронафталевую кислоту (схема 3), загрязненную примесями

побочных продуктов. Проведение реакции при использовании 2-х эквивалентов бихромата натрия (метод Б, экспериментальная часть) приводили к большему выходу продукта **4**, чем при использовании 1-ого эквивалента бихромата натрия (метод А, экспериментальная часть).

Схема 3



Очистка 4-нитронафталевой кислоты (как и 4-бромнафталиевой) проводилась переводом ее в соль при нагревании в 10%-ого растворе гидрокарбоната натрия. С последующим фильтрованием раствора соли от нерастворимых в воде примесей. Далее раствор соли подкисляли соляной кислотой для выделения чистой кислоты **5**. Для перевода нафталиевой кислоты в более реакционноспособный ангидрид ее перекристаллизовывают из уксусной или азотной кислот [101, 102], а также получали ангидрид выдерживанием кислоты при температуре 120-140⁰С.

3.1.2. Синтез бензо- и фенилкраун-эфиров

Известные к настоящему времени методы синтеза азамacroгетероциклических соединений достаточно многочисленны и разнообразны [103-110]. Получение арилзамещенных азкараун-эфиров возможно осуществить с использованием двух основных подходов. Первый подход связан с макроциклизацией линейных регентов, один из которых имеет в качестве заместителя арильную группу [111-113]. Так, одним из самых распространенных способов синтеза N-фенилазкараун-соединений является конденсация N-(диэтанол)анилина или его производных с олигоэтиленгликолями или их аза- и тиааналогами под действием оснований. Этим методом Фёгтле и Дикс впервые синтезировали N-фенилаза-15(18)-краун-5(6)-эфиры [109, 110]. При использовании дихлорида как электрофильной компоненты в качестве основания обычно применяют NaOH, а в случае дитолуолсульфонатов— NaH [109].

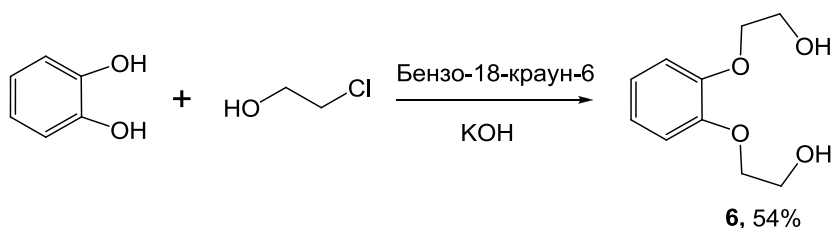
Второй способ связан с прямым введением арильной группы в азамacroциклические соединения [114-116]. Преимущество этого метода состоит в

возможности использования неактивированных и стерически затрудненных арилгалогенидов. До недавнего времени основным методом получения такого рода соединений была реакция Бухвольда. Использование палладий-катализируемых реакций имеет наравне с преимуществами ряд недостатков, таких как сложность выделения продукта вследствие невысокой селективности реакции и сравнительно сложной процедурой синтеза. Примеры получения производных N-фенилазакраун-соединений арилированием атома азота макроцикла приводятся в работах [117-120]. В качестве реагентов обычно применяют галогенпроизводные бензола, содержащие электроноакцепторные заместители. Условия процесса зависят от природы арилирующего агента.

3.1.2.1. Синтез бензо- и фенилкраун-соединений с использованием метода макроциклизации

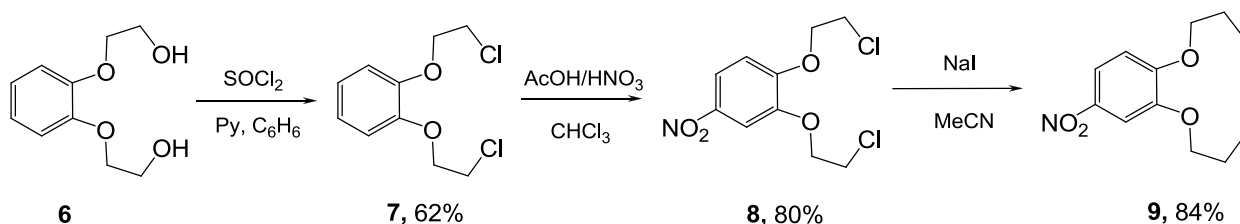
Основным методом синтеза бензоазакраун-эфиров является конденсация бис-(2-галогенэтокси)бензол или бис-(2-тозилэтокси)бензол с α,ω -полиоксаалкандиаминами или дитиолами. Необходимый для получения краун-эфиров 1,2-бис-(2-гидроксиэтокси)бензол (**6**) был синтезирован по реакции Вильямсона гидроксиэтилированием пирокатехина этиленхлоргидрином в присутствии гидроксида калия. Для ускорения реакции и повышения выхода продукта **6** в реакционную смесь добавляли небольшое количество бензокраун-эфира, который образует достаточно прочный комплекс с катионом калия, тем самым разрушая ионную пару KOH, активизируя OH группу в качестве основания для отрыва протона от фенольных групп (схема 4) [121, 122].

Схема 4



Из диола **6** при добавлении тионилхлорида в сухом бензоле получали дихлорид **7**. Ранее в нашей лаборатории было показано, что диэлектрофилы, содержащие в своем составе терминальные атомы хлора, являются гораздо менее активными прекурсорами в синтезе азамacroциклов по сравнению с диiodами [123]. Поэтому был осуществлен синтез 1,2-бис(2-йодэтокси)бензола **9** с выходом 84% [124] (схема 5).

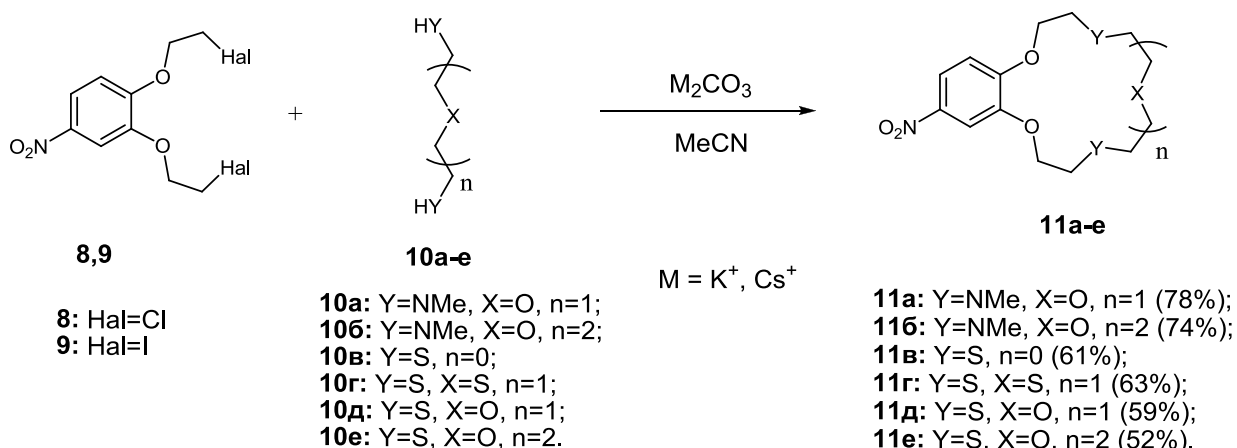
Схема 5



Нитрование 1,2-бис(2-хлорэтокс)бензола **7** проводили в хлороформе при комнатной температуре, используя смесь уксусной и азотной кислот [125]. В ходе реакции образуется только моонитрозамещенное **8**. Далее при кипячении **8** в сухом ацетонитриле с NaI получен 3,4-бис(2-йодэтокс)нитробензол **9**.

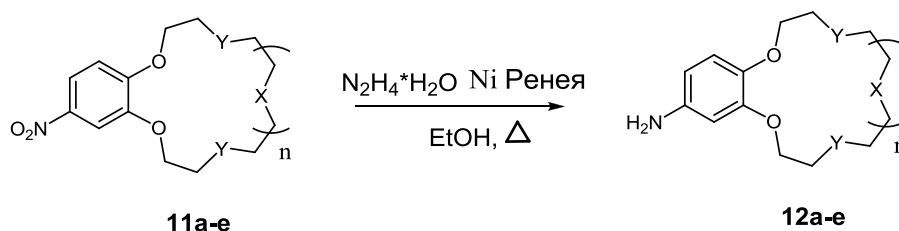
Реакцию конденсации 1,2-бис(2-галогенэтокс)-4-нитробензолов **8** и **9** с терминальными (окса)алкандиаминами **10a** и **10б** или (окса)алкандитиолами **10в-е** в присутствии карбонатов щелочных металлов (M_2CO_3) осуществляли в ацетонитриле с получением соответствующих нитробензокраун-эфиров **11a-e** с выходами 52-78% (схема б). Для получения азакраун-эфиров **11a,б** с хорошими выходами в качестве реагентов были выбраны 1,2-бис(2-йодэтокс)-4-нитробензол **9** и K_2CO_3 [126]. Соединения **11в-е** были успешно получены из 1,2-бис(2-хлорэтокс)-4-нитробензола **8** в присутствии Cs_2CO_3 (природа галогена практически не оказывала влияния на выходы тиакраунсоединений) [127]. В обоих случаях использование высокого разбавления в реакциях не было обязательным, поскольку не оказывало значительного влияния на выход целевых продуктов.

Схема 6



Восстановление нитробензокраунэфиров **11a-e** осуществляли гидразин-гидратом, используя в качестве катализатора свежеприготовленный никель Ренея. Аминопроизводные **12a-e** были получены с высокими выходами (схема 7).

Схема 7

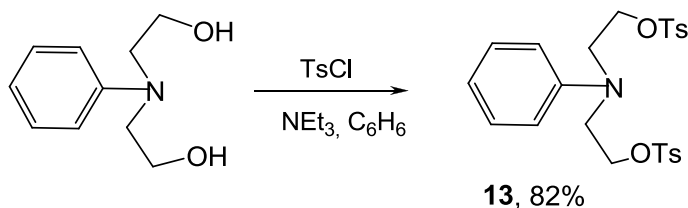


11a: Y=NMe, X=O, n=1 (78%);
11б: Y=NMe, X=O, n=2 (74%);
11в: Y=S, n=0 (61%);
11г: Y=S, X=S, n=1 (63%);
11д: Y=S, X=O, n=1 (59%);
11е: Y=S, X=O, n=2 (52%).

12a: Y=NMe, X=O, n=1 (95%);
12б: Y=NMe, X=O, n=2 (98%);
12в: Y=S, n=0 (71%);
12г: Y=S, X=S, n=1 (82%);
12д: Y=S, X=O, n=1 (89%);
12е: Y=S, X=O, n=2 (93%).

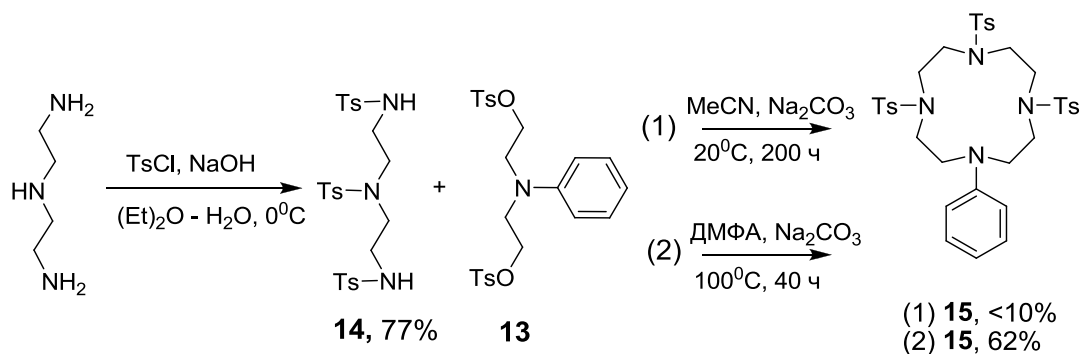
Синтез производного N-фенилдиэтанолamina **13** проводили замещением гидроксильной группы на тозилную с использованием тозилхлорида при комнатной температуре в сухом бензоле в присутствии триэтиламина (схема 8). В ходе реакции соединение **13** образуется в виде гидрохлорида, который не растворяется в бензоле и выпадает в виде белого осадка, что облегчает процесс выделения целевого продукта [128].

Схема 8



Азакраун-эфир **15** был получен из [N,N',N''-три(*n*-толуолсульфонил)]диэтилентриаминa **14** и **13** (схема 9). Синтез **14** осуществлялся взаимодействием TsCl и диэтилентриаминa. Как известно из литературы [128], реакция первичных алифатических аминов с дитозильным производным **13** приводит к образованию сложной смеси макроциклических продуктов, для селективного протекания процесса макроциклизации нами было осуществлено введение тозильной защиты в диэтилентриамин. Тозилирование осуществляли в смеси вода:диэтиловый эфир (1:1), в качестве основания выступал гидроксид натрия. Тритозил-замещенный триамин очищали перекристаллизацией из хлороформа.

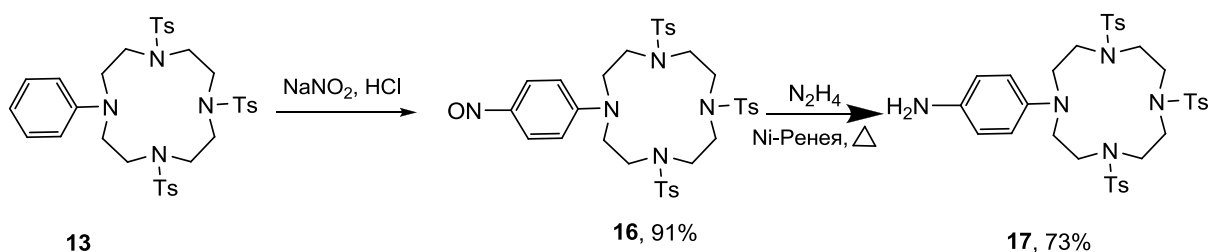
Схема 9



Реакция макроциклизации была осуществлена в двух различных условиях. В обоих случаях использовался метод высокого разбавления. Так же в качестве основания для построения цикла использовался карбонат натрия. В первом случае был использован ацетонитрил для создания полярной апротонной среды. Реакционную смесь выдерживали 200 часов при комнатной температуре, но выход продукта по данным ЯМР-спектроскопии составил менее 10%. Во втором случае в качестве растворителя использовали ДМФА. Реакционную смесь выдерживали 40 часов при температуре кипения растворителя. Выход целевого продукта был достаточно высоким – 62%.

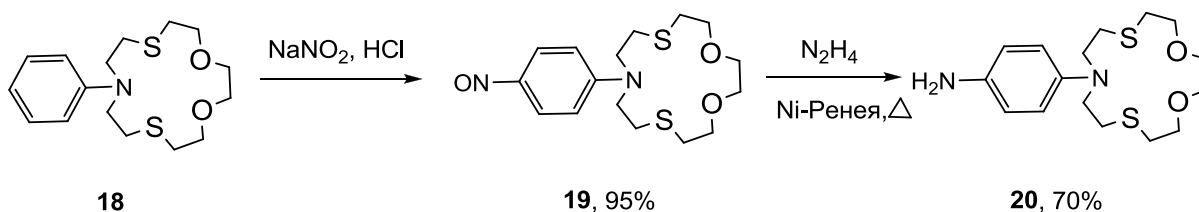
Получение аминопроизводного **17** проводилось по схеме 10. На первой стадии осуществляли нитрозирование фенилазакраун-эфира, на второй-восстановление нитрогруппы до амина под действием гидразин-гидрата в присутствии никеля Ренея.

Схема 10



Аналогично был осуществлен синтез амина **20**, содержащего азадитиакраун-эфирную группу, из N-фенилазадитиакраун-эфира (схема 11) [129].

Схема 11

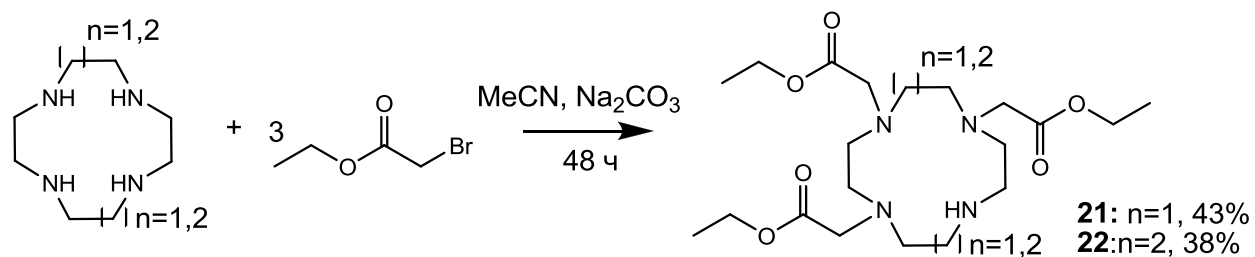


3.1.2.2. Синтез фенилазакраун-эфиров и ациклических аналогов арилированием азакраун-эфиров и их аналогов нитрофторбензолом

В литературе имеется два примера использования 1-фтор-4-нитробензола для арилирования азакраун-эфиров [121, 130]. А также известен один пример получения моноарильного производного циклена арилирование нитрофторбензолом в ходе многостадийного синтеза [130]. В своем исследовании мы проанализировали арилирование нитрофторбензолом модельных соединений (пипиридин, морфолин), а также моно-, ди-, тетраазамакроциклов с целью отыскания условий получения моноарильного продукта. Введение одной арильной группы в состав макроциклов позволяет в дальнейшем вводить N-функциональные заместители при атоме азота в азамacroциклы.

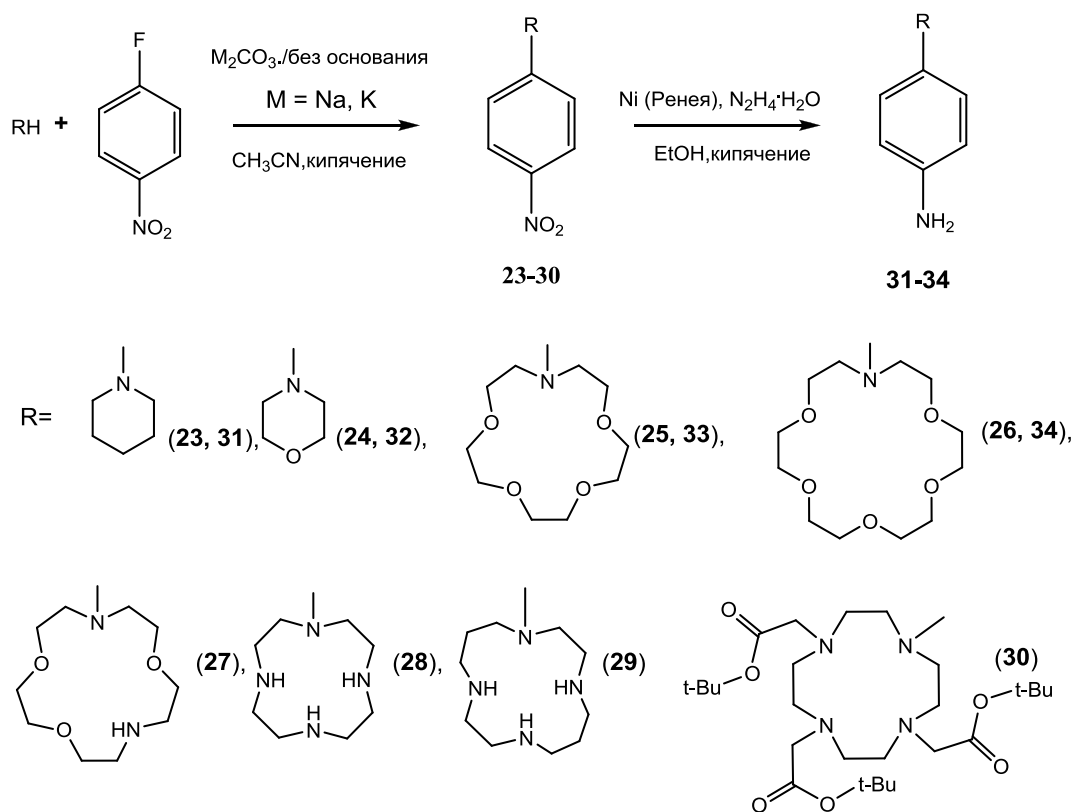
Изначально предполагалось, что при взаимодействии азамacroцикла, имеющего в своем составе несколько атомов азота, с 4-нитрофторбензолом будет происходить образование продуктов присоединения различного состава, например состава от 1:1 до 1:4 в случае циклама и циклена. Поэтому нами была осуществлена модификация коммерчески доступных циклама и циклена. В качестве алкилирующего агента был выбран этиловый эфир бромуксусной кислоты (схема 12). Алкилирование циклама и циклена проводили с использованием 3-х эквивалентов этилового эфира бромуксусной кислоты в ацетонитриле, а в качестве основания использовали гидрокарбонат натрия. Основным продуктом реакции являлся трехзамещенный циклам или циклен.

Схема 12



Реакцию аминирования *para*-нитрофторбензола проводили кипячением реагентов в среде ацетонитрила в присутствии или отсутствии оснований – карбонатов щелочных металлов (схема 13).

Схема 13



Мы проанализировали выходы краунсодержащих продуктов в присутствии карбонатов калия и натрия, чтобы определить, проявляется ли в данной реакции темплатный эффект. Полученные данные представлены в таблице 1. Данные таблицы 1 прежде всего указывают на высокие выходы образования продуктов **23-29**, в случае соединения **30** меньшие выходы связаны со стерическими факторами, возникающими

вследствие экранирования вторичного атома азота третбутильными группами. Из чего можно сделать вывод, что данный метод является подходящим для синтеза арилзамещенных азакраун-эфиров с различной комбинацией гетероатомов азота и кислорода.

Таблица 1. Время реакции аминирования 1-фтор-4-нитробензола и выходы соединений **23-30**, ацетонитрил, 78⁰С.

Продукт	Время реакции аминирования	Выходы продуктов	
		Без основания	K ₂ CO ₃
23	25	64	84
24	25	70	88
25	25	0	52
26	25	0	67*
27	25	0	59
28	8	84	68
29	8	81	73
30	8	32	28

*Выход **26** в присутствии Na₂CO₃ составил 64%.

В случае модельных соединений пиперидина **23** и морфолина **24**, а также циклама **28** и циклена **29** присутствие основания не оказывает существенного влияния на выход продукта аминирования. Напротив, в макроциклах, комбинирующих атомы кислорода и азота, в отсутствие основания аминирование не наблюдалось. По-видимому, близкое окружение атомами кислорода снижает основность макроциклического азота до такой степени, что становится невозможно протекание аминирования. При добавлении карбонатов в случае кислород-содержащих макроциклов может происходить координация катионов по такому краун-эфиру. Это облегчает распад соли и активацию карбонат-аниона в качестве основания.

Еще одной отличительной особенностью рассматриваемой реакции является протекание моноарилрования. В описанных условиях реакции с диазакраун-эфиром, цикламом и цикленом образование ди- и полизамещения не наблюдалось. Использование до двухкратного избытка *пара*-нирофторбензола также не приводило к появлению

диарилпроизводных. Вероятно, для полиарилрования необходимы более жесткие условия.

На примере соединений **31-34** было показано, что нитрогруппа в составе арилзамещенных производных может с высокими выходами быть восстановлена до аминогруппы. Наличие функциональной аминогруппы открывает возможность дальнейшей модификации соединений с целью получения разнообразных производных (таблица 2).

Таблица 2. Выходы соединений **31-34** при восстановлении 4-нитропроизводных N-фенилазакраун-эфиров никелем Ренея в спиртовом растворе гидразин-гидрата.

Продукт	Время реакции,ч	Выход, %
31	1	92
32	1	95
33	2	87
34	2	83

Таким образом, в настоящей работе предложен простой и эффективный метод получения арилзамещенных азакраун-эфиров различного состава. Метод отличается простой синтетической процедурой, легкостью выделения конечных продуктов, образованием единственного продукта моноарилрования. Метод не требует предварительной защиты аминогрупп. В отличие от металл-катализируемого аминирования не требуется использования катализаторов, инертной атмосферы, полного отсутствия влаги в реагентах и растворителях.

Получение продукта моноарилрования открывает возможность введения дополнительных заместителей в состав азакраун-соединений. Это значительно модифицирует свойства макроциклов. Так, введение дополнительных лигандных влияет на комплексообразующие свойства, при введении гидрофобных групп азакраун-эфир может выступать как эффективный экстрагент катионов металлов в органическую фазу

3.2. Синтез производных 1,8-нафталимидов, содержащих азакраун-эфир в составе N-арильной группы

3.2.1. Синтез производных 1,8-нафталимидов, содержащих N-фенилазакраун-эфир

Ключевой стадией в синтезе N-арилзамещенных нафталимидов является ацилирование первичных ароматических аминов 4-нитронафтаlevым ангидридом **3б** или 4-бромнафтаlevым ангидридом **3а** (схема 14, таблица 3). Данная реакция протекает по механизму нуклеофильного присоединения с последующим отщеплением уходящей группы. Наличие электроноакцепторного заместителя в 4-ом положении нафталинового ядра делает 4-нитронафтаlevый или 4-бромнафтаlevый ангидриды хорошими ацилирующими агентами [131, 132]. Ацилирование аминов бензольного ряда 4-замещенным нафтаlevым ангидридом проводилось при кипячении в 80% уксусной кислоте (метод А, экспериментальная часть) [18].

Схема 14

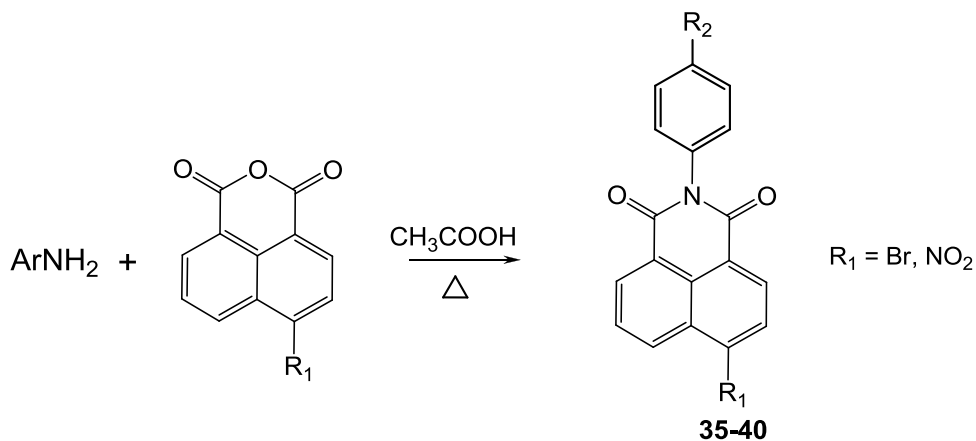
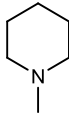
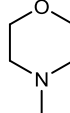
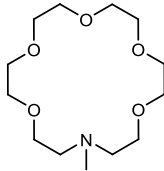
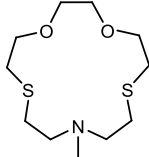


Таблица 3. Выходы соединений **35-40** в реакции ацилирование первичных ароматических аминов 4-нитронафталевым ангидридом **36** или 4-бромнафталевым ангидридом **3а**.

Соединение	35	36	37	38	39	40
R ₁	Br	NO ₂	NO ₂	Br	NO ₂	NO ₂
R ₂	H					
Выход, %	81	85	78	73	68	44

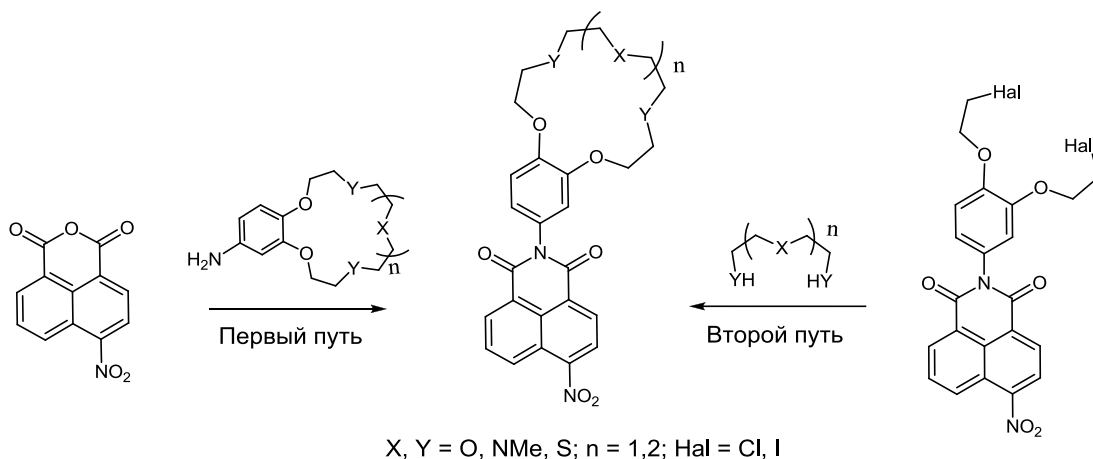
Приведенная выше методика ацилирования демонстрирует высокие выходы при использовании анилина: 4-бром- **35** и 4-нитро-**36** замещенные N-арилнафталимиды образуются с выходами 81% и 85% соответственно. Для модельных соединений пиперидина **37** и морфолина **38** также наблюдались высокие выходы образования продукта.

Нафталимиды **39** и **40**, содержащие азакраун-эфирные группы, образуются с меньшими выходами. В данном случае снижение выходов может быть связано с возможностью азакраун-эфирных заместителей взаимодействовать с уксусной кислотой. Такое вмешательство влияет как на ход процесса, так и на активность реагентов – уксусную кислоту.

3.2.2. Сравнение методов синтеза аза- и тиакраун-содержащих производных 1,8-нафталимидов с использованием макроциклизации и ацилирования краун-содержащих анилинов

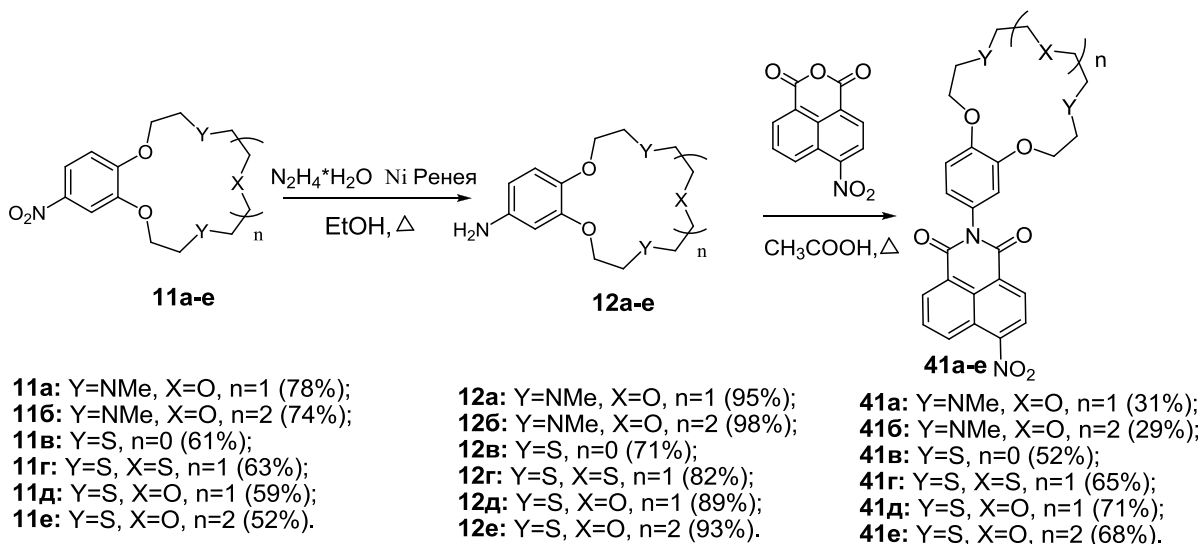
В нашем исследовании мы сравнили два пути синтеза тиа- и азакраунэфирных производных нафталимида (схема 15). В первом случае целевые краунсодержащие нафталимиды были получены по реакции имидирования нафталиевого ангидрида краунсодержащими анилинами. Во втором случае ключевой стадией является реакция макроциклизации N-[1,2-бис(2-галогенэтокси)фенил]нафталимидных производных с терминальными тиолами или метиламинами.

Схема 15



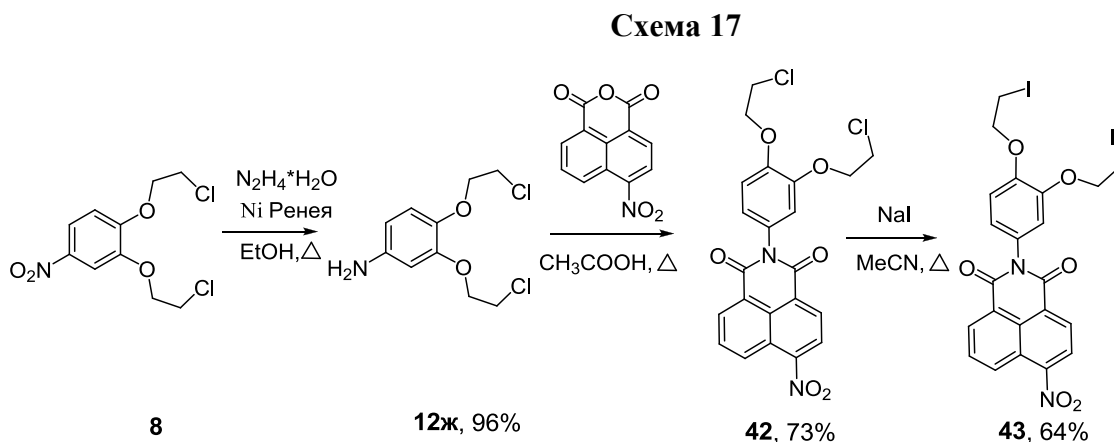
По первому пути осуществлялась следующая последовательность реакций: 1) синтез 4-нитробензокраунэфиров по реакции макроциклизации 1,2-бис(2-галогенэтокси)-4-нитробензолов с соответствующими терминальными тиолами или метиламинами; 2) восстановление нитропроизводных до соответствующих анилинов (схема 16); 3) ацилирование краун-содержащих анилинов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом с получением целевых краунсодержащих производных нафталимида. Первые две стадии подробно описаны в гл. 3.1.2.1. N-арил-1,8-нафталимиды **41a-e** в ходе проведения реакции ацилирования были получены с хорошими или высокими выходами (схема 16).

Схема 16



Также как и в первом пути синтеза соединений **41a-e**, второй путь включает в себя три стадии. Необходимый для синтеза 1,2-бис(2-хлорэтокси)-4-нитронафталимида **42** был

синтезирован в две стадии (схема 17). Реакцию иодирования **42** осуществили с иодидом натрия в сухом ацетонитриле, получив соединеие **43** с выходом 64%.



На конечной стадии проводилась макроциклизация **42** и **43** с ациклическими α,ω -(окса)алкандитиолами (схема 19) и α,ω -(окса)алкан-N-метиламинами (схема 18), ведущая к получению целевых соединений **41а-е**. Реакция макроциклизации (схемы 18, 19) для получения соединений **41а-е**, проводилась аналогично реакциями, описанными выше для бензокраун-эфиров **11а-е**. Так, мы использовали карбонат калия для синтеза азакраун-эфирных производных **41а,б** и карбонат цезия для тиакраунсоединений **41в-е**. С хорошими выходами были получены азакраун-эфир-содержащие соединения **41а,б** и умеренными **41в-е**. Важно отметить, что реакция макроциклизации с азакраунэфирсодержащими нафталимидами **41а,б** успешно протекала при комнатной температуре.

Схема 18

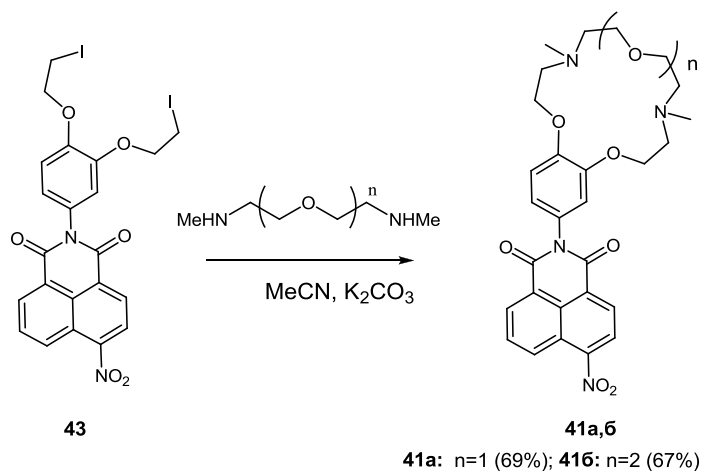
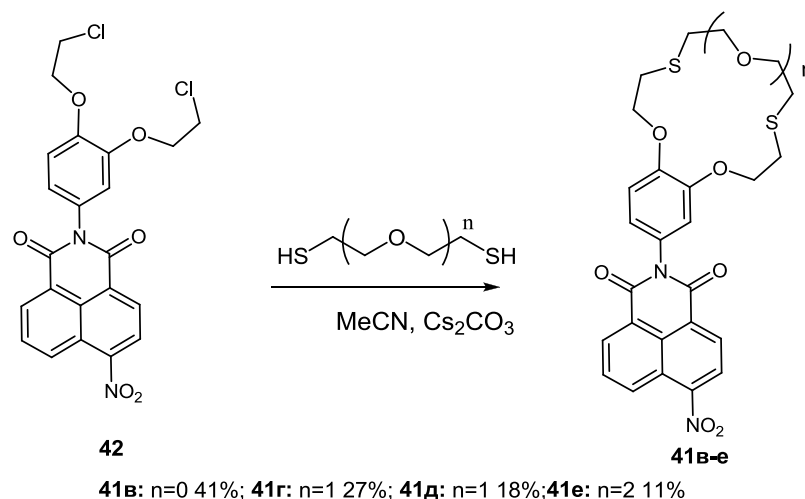


Схема 19



Таким образом мы можем заключить, что оба пути синтеза могут быть использованы для получения N-фенил-1,8-нафталимидов, содержащих как тиа- так и азакраун-эфирные группы. Первый путь получения посредством имидирования нафталиевого ангидрида краунсодержащими анилинами демонстрирует лучшие выходы для бензотиакраун-нафталимидных производных **41в-е**. Второй путь показывает более высокие выходы для бензоазакраун-эфир-содержащих нафталимидов **41а,б**. Мягкие условия реакции макроциклизации в случае соединений **41а,б** позволяют использовать данный метод для синтеза азакраун-эфир-содержащих нафталимидов, имеющих функциональные заместители в структуре молекулы, неустойчивые в жестких условиях синтеза.

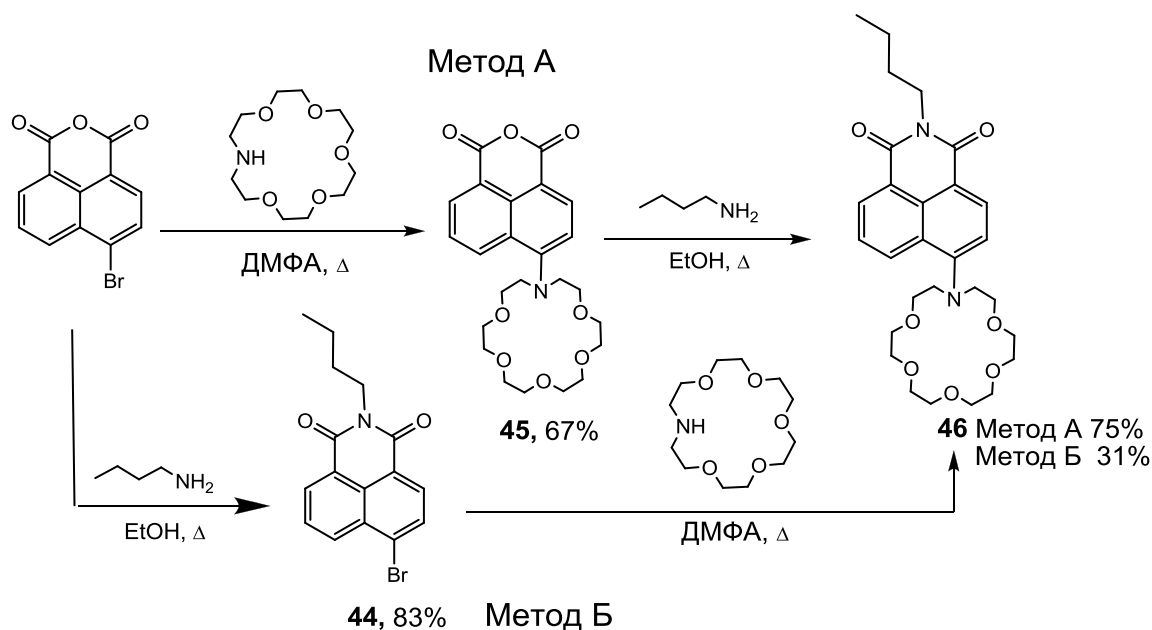
3.3. Синтез производных 1,8-нафталимида, имеющих азакраун-эфир в четвертом положении нафталинового ядра

Наличие брома или нитрогруппы в четвертом положении нафталинового ядра позволяет вводить заместители в состав нафталимида путем замещения этих групп. Исходя из анализа литературных данных, такая модификация может быть использована как для улучшения флуоресцентного отклика сенсора, так и для введения рецепторной группы.

В данной работе нами изучена возможность замещения атома брома в 4-ом положении нафталинового ядра в составе ангидрида нафталиевой кислоты, а также последующее аминирование краун-содержащего ангидрида с получением соответствующего нафталимида **46** (схема 20). Одновременно мы провели получение того

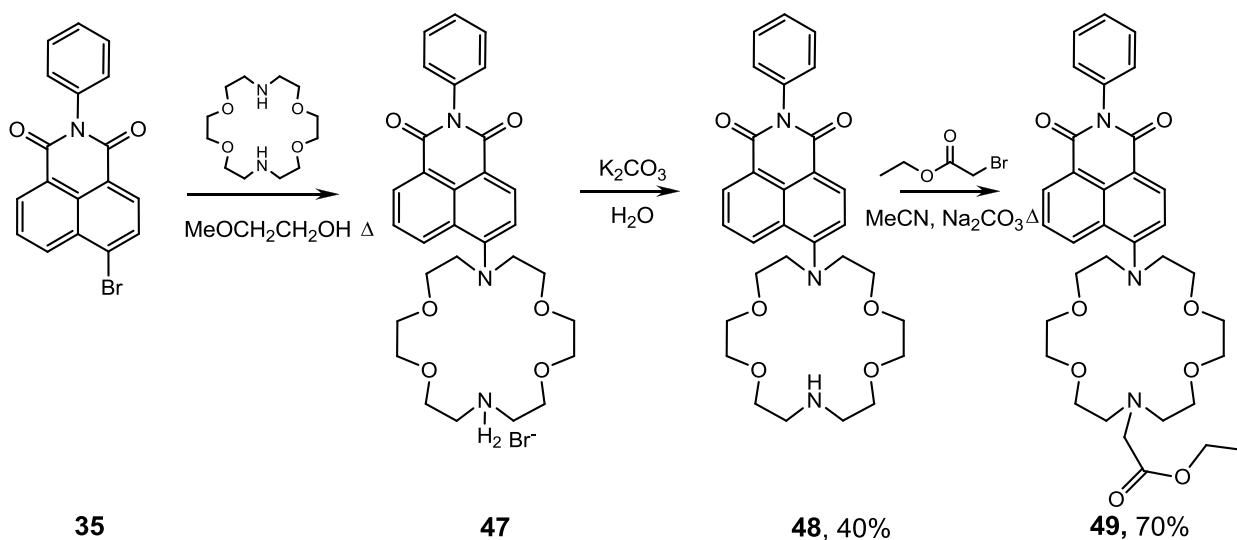
же самого соединения **46** методом, описанным в литературе: получение бромсодержащего нафталимида и последующее замещение в нем брома на азакрун-эфирный остаток [21]. В обоих случаях реакция замещения брома на азакрун-эфир проводилась в ДМФА, а ацилирование *n*-бутиламина ангидридом нафталиндикарбоновой кислоты кипячением в этаноле. Показано, что в данном случае выход целевого продукта вдвое выше в методе А по сравнению с выходом по методу Б.

Схема 20

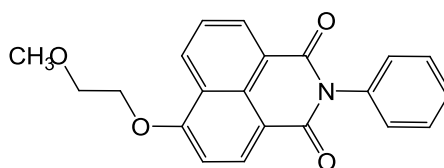


Для получения соединения **48** был использован описанный в литературе метод (схема 21) [31, 39]. Соединение **35** было получено взаимодействием 4-бром-нафталевого ангидрида с избытком свежеперегнанного анилина, реакция проводилась при кипячении в 80% уксусной кислоте в течение 1,5 часов. Синтез соединения **47** проводили в среде моноглима в инертной атмосфере аргона. Процесс контролировали по ТСХ, оптимальное время составило 14 часов, при более длительном кипячении наблюдается образование большего количества смолообразных продуктов. Продукт реакции образуется в виде гидробромида, отщепление бромистого водорода происходило в присутствии карбоната калия. Образование гидробромида продукта было подтверждено с помощью ЯМР метода. Образование продукта в виде гидробромида объясняет тот факт, что в ходе реакции не наблюдается замещение по второму атому азота диазакрун-эфира с выделением биснафталимидного продукта.

Схема 21



В реакции образования диазакраун-содержащего соединения **47** наблюдалось образование побочного продукта **50**, в котором атом брома замещен на остаток моноглима.



50

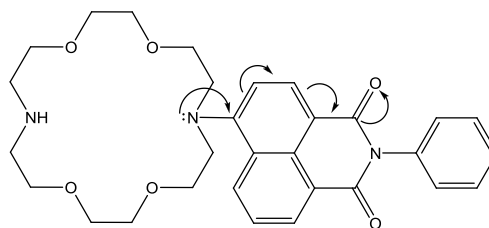
Свободный атом азота диазакраун-эфирной группы в **48** был замещен остатком этилового эфира уксусной кислоты (продукт **49**, схема 21). Данный заместитель может участвовать в комплексообразовании, способствуя увеличению прочности образуемого комплекса.

3.4. Изучение спектрально-люминесцентных свойств нафталимида **48** и его комплексов с катионами металлов

3.4.1. Спектрально-люминесцентные свойства нафталимида **48**

Длинноволновая полоса в спектрах поглощения производного нафталимида **48** связана с переносом заряда с электронодонорной азакраун-эфирной группы на карбонильные группы *peri*-карбоксиимидной группировки, что схематически изображено на схеме 22.

Схема 22



На рисунке 1 приведены спектры поглощения и флуоресценции соединения **48** в ацетонитриле.

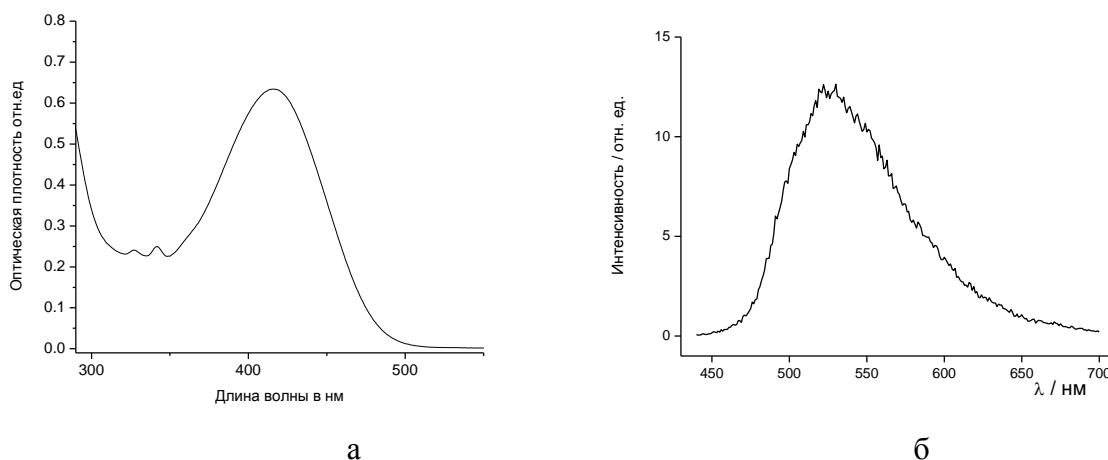


Рисунок 1. (а) Спектр поглощения соединения **48** в ацетонитриле. Концентрация лиганда $C_L = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л; (б) Спектр флуоресценции соединения **48** в ацетонитриле. Концентрация лиганда $C_L = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Также были проведены квантово-химические расчеты электронной плотности на граничных орбиталях в основном электронном состоянии для свободного лиганда **48**, его орбиталей: ВЗМО, ВЗМО (-1), НСМО с использованием программы полуэмпирических методов МОРАС 2009 и гамильтониана РМ6. Результаты расчетов представлены на рисунке 2. В соответствии с уровнями энергии ВЗМО и НСМО можно предположить, что при поглощении света перенос электронной плотности происходит от третичного атома

азота краун-эфира на карбонильные группы нафталимида, причем энергия перехода составляет $E_{\text{переходаПЗ}} = 3,37\text{эВ}$. Данное перераспределение электронной плотности и описывает расположение полосы поглощения и флуоресценции.

Из расчетных данных оптимизированной геометрии молекулы (рисунок 2г) следует, что двугранный угол на третичном атоме азота краун-эфира показывает, что стерическое взаимодействие нафталимидного ядра с азкараун-эфиром приводит к повороту последнего на угол $\angle\alpha = -12,80$. Также было определено, что π -система бензольного кольца фактически не участвует в процессе переноса заряда, так как данная арильная часть располагается в плоскости, перпендикулярной плоскости остальной молекулы.

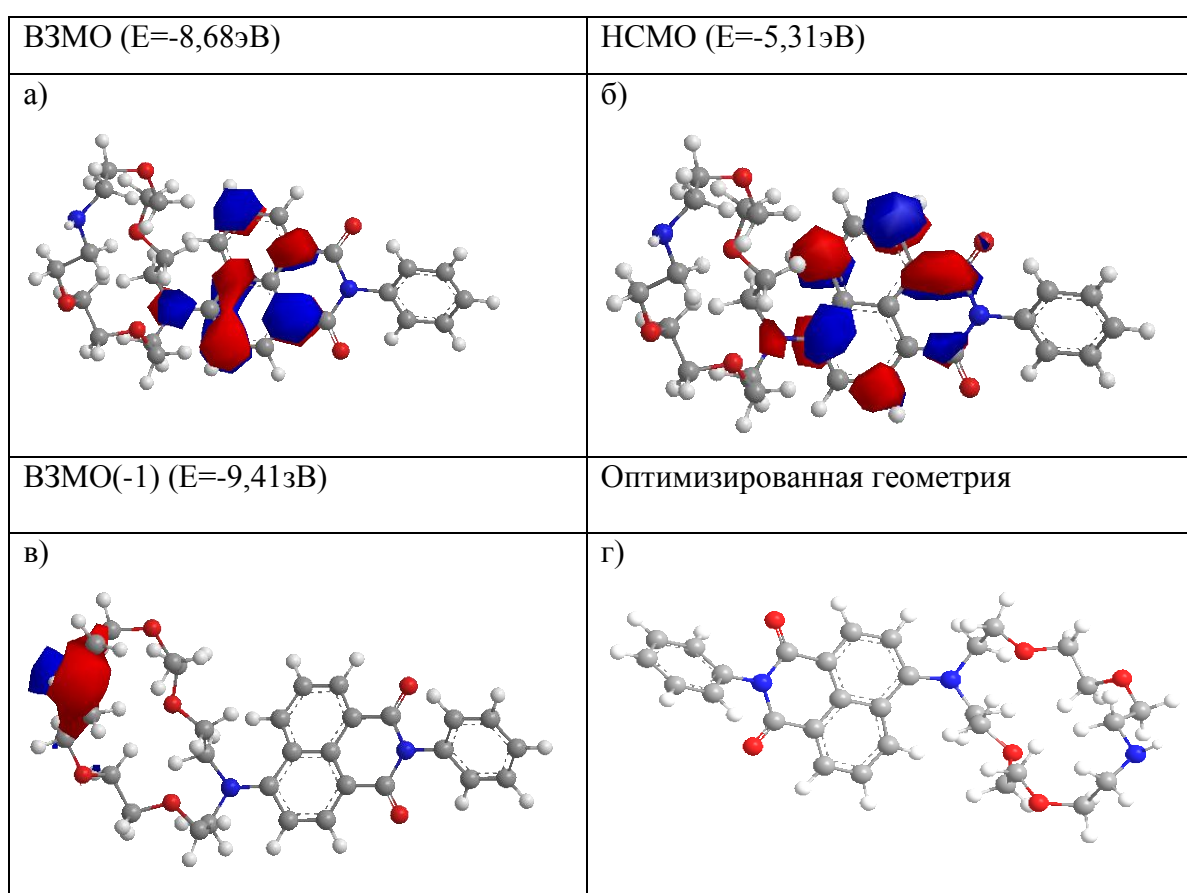


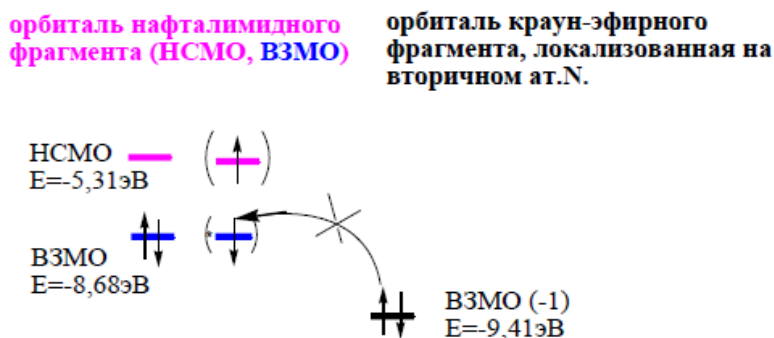
Рисунок 2. Распределение электронной плотности на граничных орбиталях ВЗМО (а), НСМО (б), ВЗМО (-1) (в) и геометрия основного состояния азкараунсодержащего нафталимида (г).

Для данной молекулы **48** был измерен квантовый выход, который составил $\phi_{\text{флуор}} = 0,063$. Наличие основного вторичного атома азота с неподеленной парой электронов в краун-эфире вблизи хромофорной группы нафталимида способно приводить к тушению флуоресценции посредством фотоиндуцированного переноса электрона с данного атома

азота на сопряженную систему нафталимида. Как следствие, должно наблюдаться значительное уменьшение квантового выхода [34].

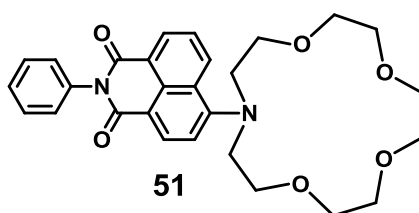
В нашем случае в качестве проверки возможности протекания процесса переноса электрона были проведены квантово-химические расчеты уровней энергии, изучаемого нами соединения **48**. Результаты представлены на схеме 23.

Схема 23



Как показывают расчеты (схема 23, рисунок 2) процесс переноса электрона энергетически невыгоден, следовательно, не должен проявляться. Для сравнения, описанное в литературе соединение **51** (схема 24) имеет квантовый выход $\phi^{\text{fluor}} = 0,012$, где также не наблюдается перенос электрона [18], квантовый выход нашего соединения значительно выше, что исключает наличие конкурентного флуоресценции процесса переноса электрона.

Схема 24



3.4.2. Изучение комплексообразования **48** с катионами металлов

Комплексообразование лиганда **48** изучалось в ацетонитрильном растворе, который хорошо растворяет как органический лиганд, так и неорганические соли. Для достижения максимально эффективного связывания в качестве катионов использовались двухзарядные катионы щелочноземельных и переходных металлов в виде перхлоратов: $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Ag}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$.

Результаты спектрофотометрического титрования перхлоратами приведенных выше металлов представлены ниже на рисунке 3.

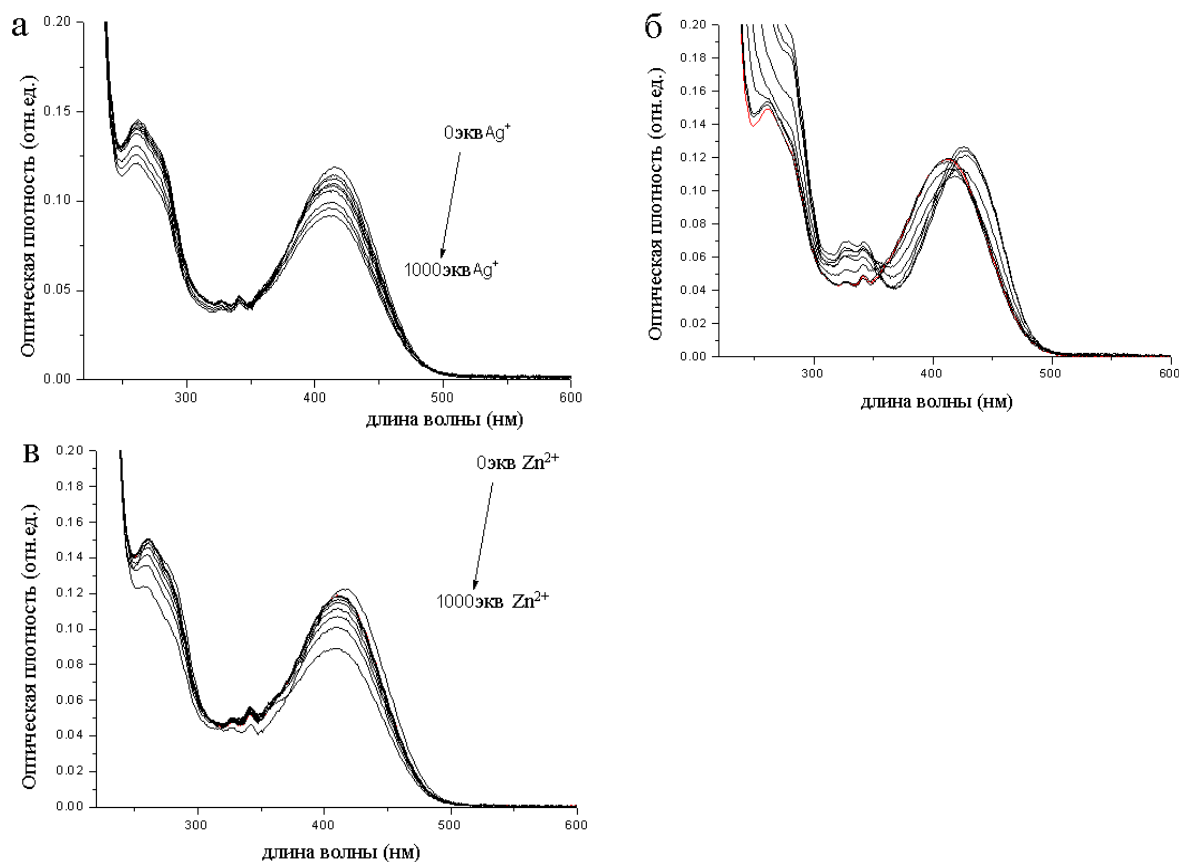


Рисунок 3. Зависимость оптической плотности (отн.ед) от длины волны (нм) раствора комплекса соединения **48** с солями металлов в ацетонитриле: $\text{Ag}(\text{ClO}_4)_2$ (а), $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ (б), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (в). Концентрация лиганда $C_L = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

На спектрах поглощения наблюдается снижение оптической плотности и гипсохромный сдвиг по мере увеличения концентрации металла. Наблюдаемые спектральные изменения относительно невелики. Объяснением небольших спектральных эффектов, наблюдаемых при комплексообразовании, может быть то, что координация катиона металла преимущественно осуществляется по периферийному атому азота кронефира, не связанному с нафталиновым ядром. Влияние на атом азота, связанного с ароматическим ядром, может быть только электростатическим из-за присутствия катиона в полости макроцикла.

Наиболее подробно было изучено комплексообразование соединения **48** с катионами Ca^{2+} . Добавление катиона кальция в раствор **48** приводит к гипсохромному сдвигу полосы поглощения (рисунок 4).

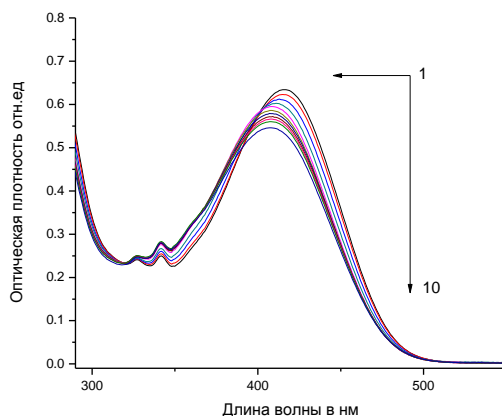


Рисунок 4. Спектрофотометрическое титрование раствора соединения **48** перхлоратом кальция в растворе ацетонитрила при различных концентрациях ионов кальция: 0-0 экв, 1-0.04экв., 2-0.12экв., 3-0.2экв., 4-0.32экв, 5-0.48экв., 6-0.68экв., 7-1экв., 8-1.64экв., 9-3.24экв., 10-8.04экв. Концентрация лиганда $C_L = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, .

На основе данных спектрофотометрического титрования и с использованием программы SpecFit было рассчитано значение константы устойчивости комплекса состава **48**·Ca²⁺, которое составило $\lg\beta_{ML} = 5.36 \pm 0.01$ (методика определения константы устойчивости приведена в экспериментальной части). При этом предполагалась следующая схема комплексообразования:



Предполагалось, что интенсивность флуоресценции при добавлении катиона Ca²⁺ возрастает, т.к. при связывании катиона донорные свойства атома азота ослабляются. Это приводит к затруднению процесса переноса заряда и возрастанию конкурентного процесса флуоресценции. Интенсивность флуоресценции возросла относительно свободного лиганда в 4,3 раза, а смещение максимума флуоресценции при $\lambda_{\text{возб}}=420\text{нм}$ произошло в гипсохромную область от $\lambda_{\text{max}}^{\text{fluor}}=530\text{нм}$ (0 экв Ca²⁺) до $\lambda_{\text{max}}^{\text{fluor}}=519\text{нм}$ (200 экв Ca²⁺) и составило 11нм. Изменения в спектре флуоресценции, наблюдаемое при титровании раствором соли Ca(ClO₄)₂, представлены на рисунке 5.

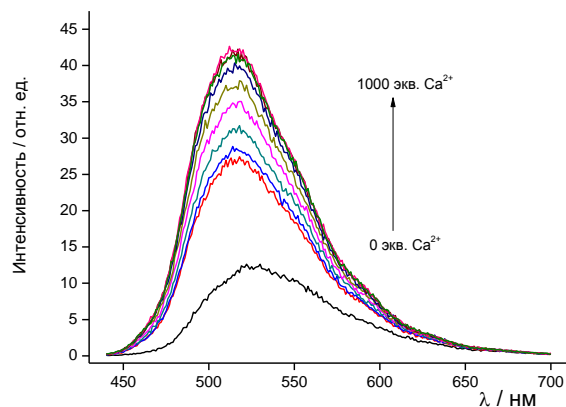


Рисунок 5. Спектрофлуориметрическое титрование раствора соединения **48** в ацетонитриле перхлоратом кальция. Общая концентрация лиганда $C_L = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $\lambda_{\text{ex}} = 420$ нм.

Связывание катионов кальция соединением **48** было исследовано с помощью спектроскопии ^1H ЯМР (рисунок 6).

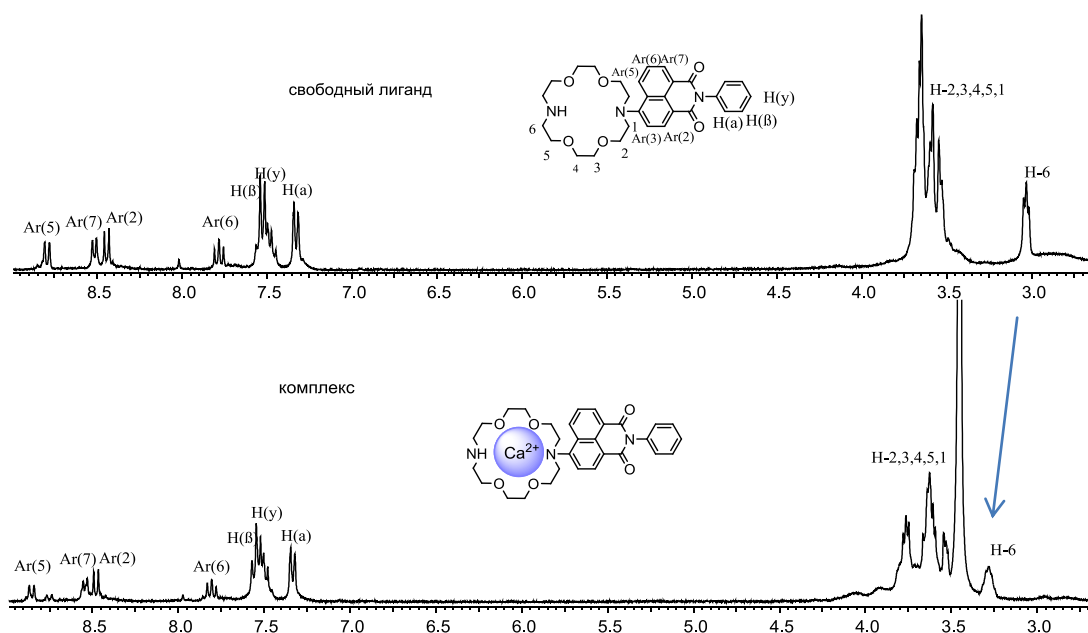


Рисунок 6. Комплекс $\text{Ca}^{2+} \cdot (1)$. $C_L = 1,6449 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Соотношение $\text{Ca}^{2+} : L = 3,3 : 1$

В присутствии перхлората металла наблюдался сдвиг сигналов некоторых протонов краун-эфирного цикла в область слабого поля, тогда как сигналы протонов нафталинового ядра не изменили своего положения. На рисунке 6 приведены спектр свободного лиганда и спектр комплекса с катионом Ca^{2+} , взятого в количестве 3,3 экв. относительно лиганда. Очевидно, что присутствие катиона кальция в полости краун-эфира

является причиной смещения сигналов протонов в область слабого поля. Поскольку атом азота, сопряженный с нафталиновым ядром, участвует в комплексообразовании лишь в слабой степени, то и наблюдаемые изменения химических сдвигов нафталимидной части молекулы невелики.

3.5. Синтез аллилзамещенных производных нафталимидов – компонентов флуоресцентных криогелей

Одним из типов перспективных материалов для создания химических датчиков могут быть полимерные гели, представляющие собой набухшие сшитые сетки, способные сорбировать и удерживать большое количество жидкости, а также, в ряде случаев, изменять свойства при влиянии внешних факторов [133-135]. В настоящей работе были разработаны производные 1,8-нафталимида, пригодные для получения новых флуоресцентных гелей. На основе производного азакраун-содержащего 1,8-нафталимида **54** (схема 25) и N,N-диметилакриламида получены сополимеры, изучение влияния условий синтеза на свойства образующихся материалов и произведена оценка изменения их оптических характеристик при комплексообразовании с катионами металлов.

Для введения аллильной группы в 4-ое положение нафталинового ядра были использованы методы замещения нитрогруппы аллиловым спиртом или аллиламином (схема 25, таблица 4). Следует отметить, что не содержащие краун-эфирной группы производные нафталимида были синтезированы для подбора условий проведения полимеризации и изучения флуоресцентных свойств полученных полимеров.

Схема 25

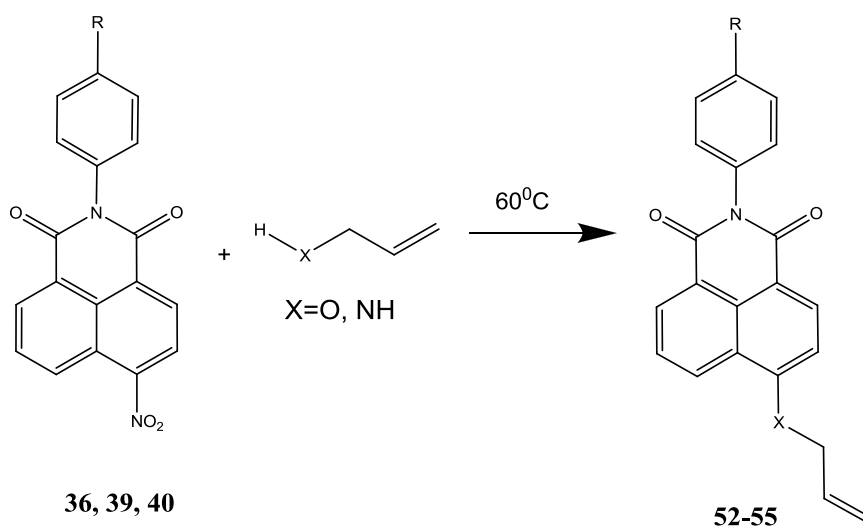
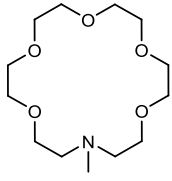
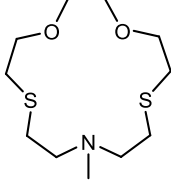


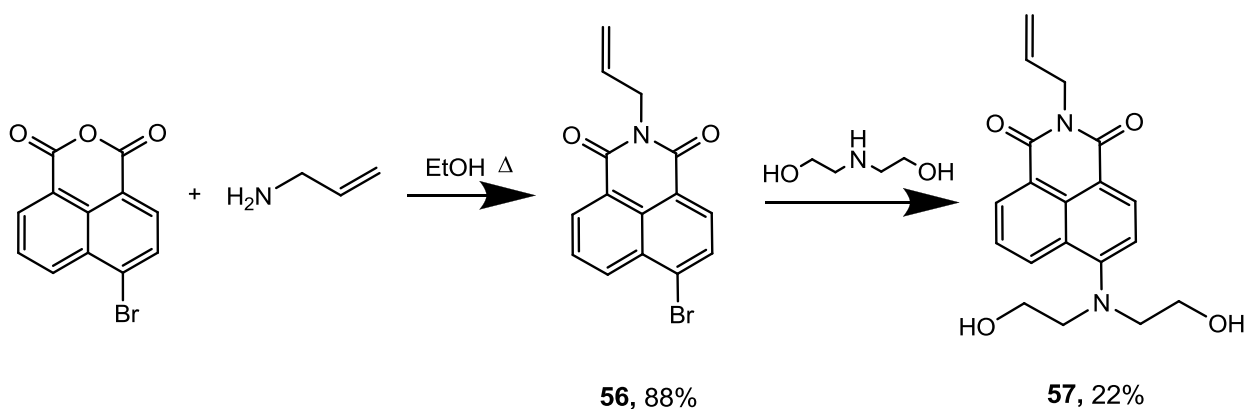
Таблица 4. Выходы соединений **52-55** в реакции замещения нитрогруппы аллиловым спиртом или аллиламином.

R	H			
№	52	53	54	55
X	NH	O	NH	NH
Выход, %	95	17	47	39

Соединения **54** и **55** в свободном состоянии обладают низкой флуоресценцией и демонстрируют разгорание флуоресценции при комплексообразовании с катионами металлов.

Для изучения влияния положения двойной связи на процесс полимеризации и характеристики образующегося полимера был также синтезирован нафталимид **57**, имеющий N-аллильный заместитель (схема 26). Еще одной особенностью соединения **57** является наличие заместителя ди(гидроксиэтил)амина, который может быть достроен до краун-эфира или других координирующих центров.

Схема 26



Синтез соединения **57** включает две последовательные реакции 4-бромнафталиевого ангидрида с аллиламином и последующее взаимодействие соединения **56** с ди(гидроксиэтил)амином с образованием продукта **57** на конечной стадии.

Структура полученных соединений была проанализирована методами ЯМР-спектроскопии, а также подтверждена методами масс-спектрометрии и элементного анализа.

Структура соединения **55** была проанализирована с использованием COSY спектроскопии (рисунок 7). На данном примере видно, что замещение нитрогруппы в 4-ом положении нафталимида на аминоаллильную группу приводит к существенному сдвигу положения сигналов водорода Н-3 в сильные поля. В спектре обнаружены кросс-пики между сигналами аллильной группы и водорода при аминогруппе нафталинового ядра и протонами метиленовой группы Н-1'. В спектре также есть кросс-пики между Н-2' и Н-3', Н-10 и Н-11, Н-5 и Н-6, Н-6 и Н-7, Н-2 и Н-3. Протон Н-2' дает мультиплетный сигнал в районе 6 м.д. Атомы водорода Н-3' не эквиваленты и расположены в интервале 5.17-5.26, величины КССВ олефиновых протонов имеют значения 17.2 Гц и 10.2 Гц.

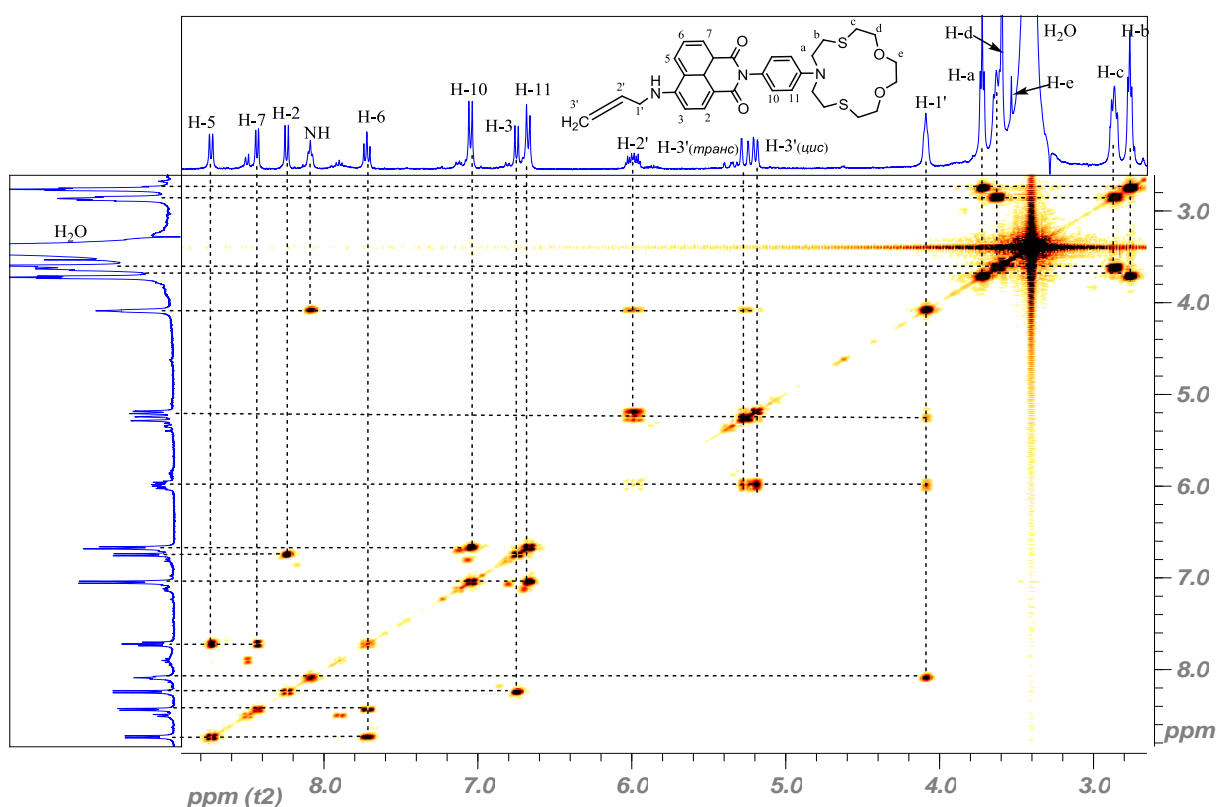


Рисунок 7. Спектр COSY соединения **55**, Bruker DRX-600, ДМСО-*d*₆, 20°C.

На основе синтезированных производных 1,8-нафталимида **52**, **53**, **54** и N,N-диметилакриламида сотрудниками лаборатории криохимии биополимеров ИНЭОС РАН были получены новые флуоресцентные гели сополимеров (рисунок 8). Показано, что введение нафталиimidных компонент не препятствует получению криогелей из N,N-диметилакриламида. Гели, полученные на основе акриламинов **52** и **54** демонстрируют

более высокий уровень флуоресценции по сравнению с гелем, полученным на основе аллилового спирта **53** (рисунок 9). Различие в интенсивности флуоресценции между гелями на основе **52** и **54** объясняется описанным ранее в данной работе влиянием краун-эфирной группы и хорошо согласуется с флуоресцентными свойствами исходных нафталимидных производных.



Рисунок 8. Фотографии: А - набухшего в воде криогеля, синтезированного сополимеризацией ДМА и **52**; Б-набухшего в воде криогеля, синтезированного сополимеризацией ДМА и **53**; В-набухшего в воде криогеля, синтезированного сополимеризацией ДМА и **54**.

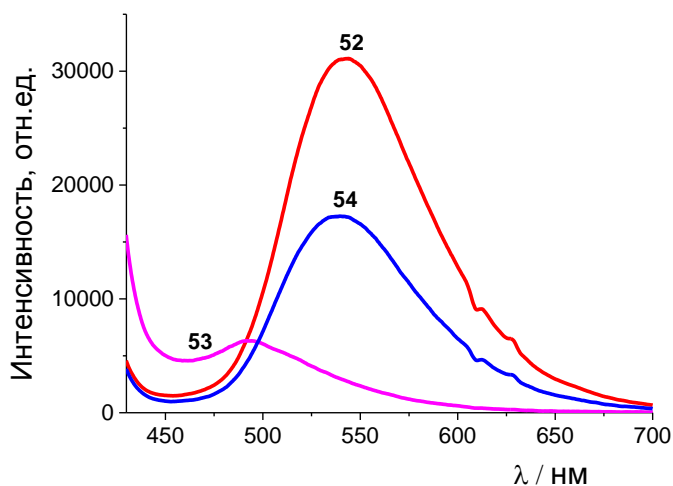


Рисунок 9. Спектры флуоресценции соединений **52-54**. Длина волны возбуждения 405 нм, температура 20 °С, [ДМА] = 1 моль/л, [**1-3**] = 1×10^{-5} моль/л.

Наиболее подробно был изучен криогель, полученный на основе соединения **54**. Синтез флуоресцентного геля проводили сополимеризацией ДМА и мономера **54**, растворенных в формамиде. Выход гель-фракции составил 75%. Степень набухания геля в формамиде 35 г ФА/г полимера, в воде 37 г H₂O/г полимера, в ацетонитриле – 18г ацетонитрила/г полимера. Полученный гель имел следующие оптические характеристики: $\lambda_{\max}^{\text{abs}} = 424$ нм и $\lambda_{\max}^{\text{fl}} = 522$ нм в среде ацетонитрила. При анализе интенсивности

флуоресценции полученного сополимера и промывных вод было установлено, что в реакцию сополимеризации вступало 42% флуоресцентного мономера.

К набухшему в ацетонитриле гелю порциями добавляли расчетное количество раствора перхлората магния, никеля, меди (II), цинка, кадмия (II), кальция, ртути (II), серебра (I), свинца (II) и бария, регистрируя в интервале длин волн 250–750 нм спектры флуоресценции исходного набухшего геля и геля после добавления соли металла. При комплексобразовании краун-содержащих частей сополимерных гелей с ионами кальция и бария происходило увеличение интенсивности флуоресценции (таблица 5), но не так значительно, как в случае растворов мономера **54**. Было обнаружено, что увеличение интенсивности флуоресценции происходит вплоть до мольного соотношения флуоресцентного компонента геля к перхлорату металла 1:30 (рисунок 10). Дальнейшее увеличение концентрации перхлората металла не оказывало влияния на интенсивность флуоресценции. По-видимому, различие сенсорных свойств мономера **54** и геля связано с тем, что диметилкарбамидные группы полимерной цепи конкурируют с краун-эфиром за образование координационной связи с катионом бария. Соответственно, для достижения максимального оптического отклика в геле по сравнению с мономером **54** необходима более высокая концентрация соли в растворе. Еще одним фактором, снижающим способность геля к комплексобразованию, может являться кулоновское отталкивание положительно заряженных катионов металла. При достижении критического положительного заряда полимер не может больше связывать катионы, и часть ионофорных групп остается не задействованной в комплексобразовании. Это приводит к тому, что изменение интенсивности флуоресценции при добавлении катионов металлов для геля ниже, чем для мономера.

Таблица 5. Степень увеличения интенсивности флуоресценции **54** и набухших в ацетонитриле сополимерных гелей при добавлении перхлоратов металлов

Соединение	Mg ⁺²	Ni ⁺²	Cu ⁺²	Zn ⁺²	Cd ⁺²	Ca ⁺²	Hg ⁺²	Ag ⁺²	Pb ⁺²	Ba ⁺²
54	1.1	1	1	1	1	3	1	1	1	9.4
гель	1	1	1	1	1	2.3	1	1	1	4.8

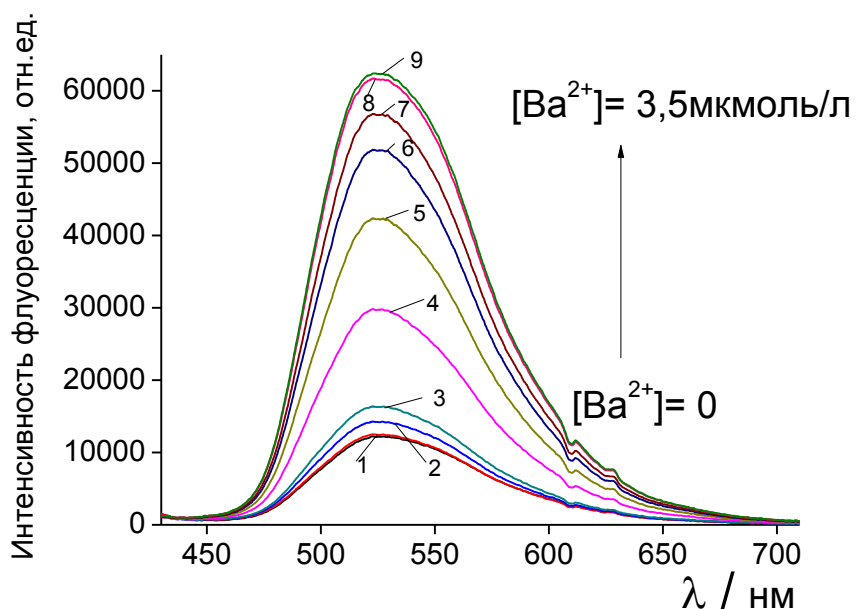
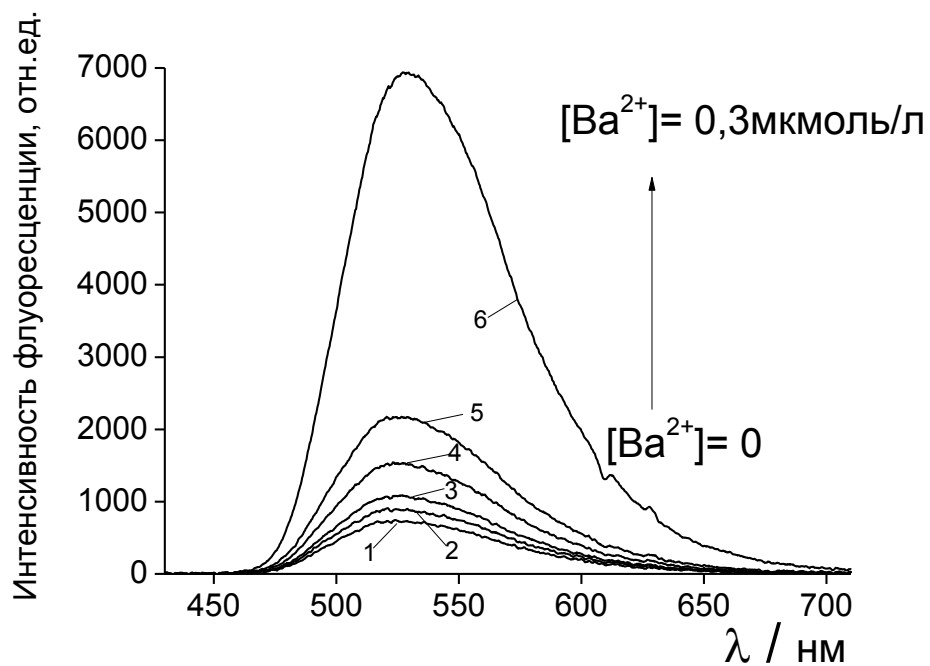


Рисунок 10. Изменение интенсивности флуоресценции соединения **54** (верхний) геля В (нижний) при добавлении перхлората бария в ацетонитриле

Таким образом, была впервые продемонстрирована возможность получения краун-содержащего флуоресцентного мономера и его включения в сетку флуоресцентного полимерного геля с сохранением свойств флуоресцентного комплекса.

3.6. Синтез и исследование нафталиimid-содержащих сенсоров на анионы

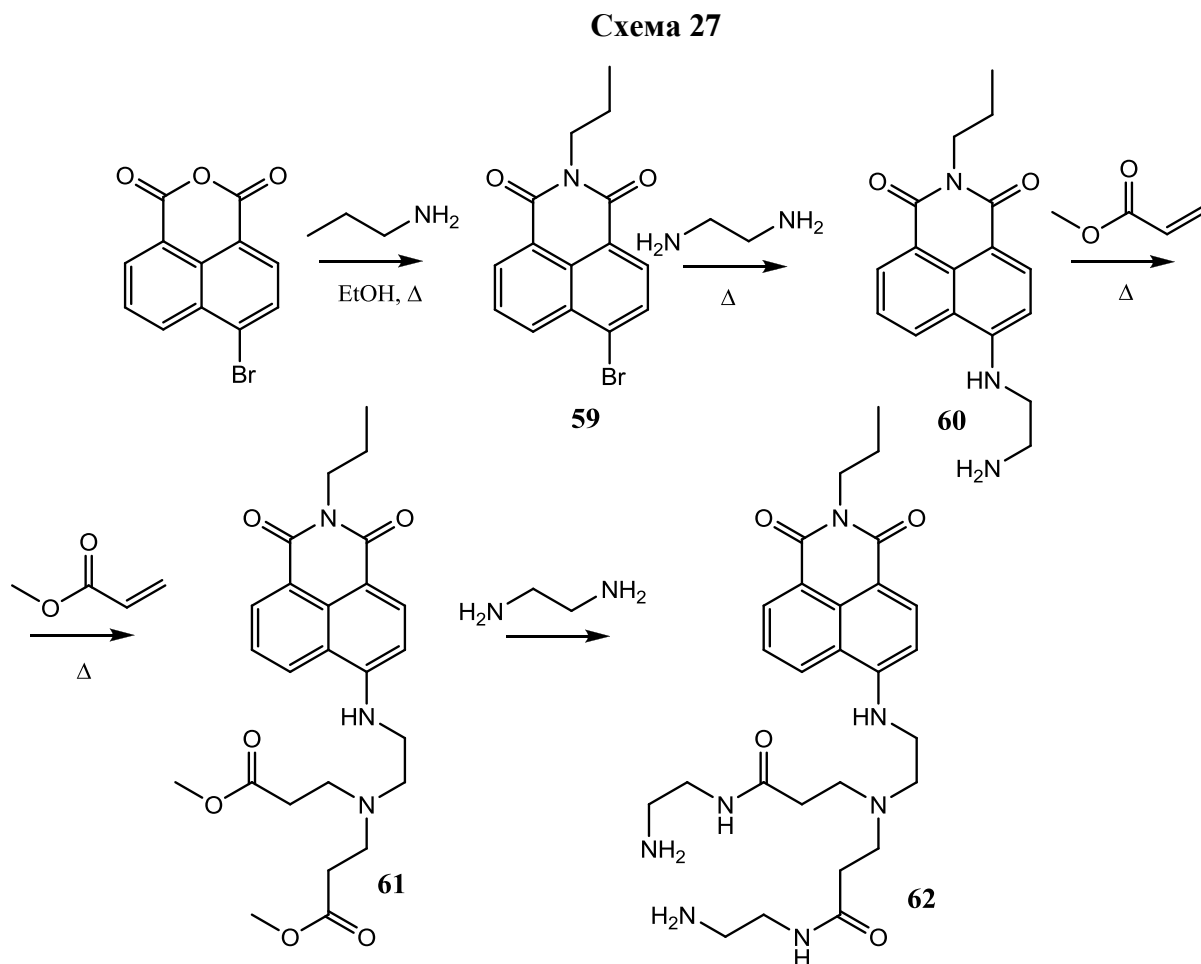
В литературе описаны флуоресцентные рецепторы на анионы на базе нафталимида, антрацена [10]. Большинство из них связывают анионы только в органических растворителях и не функционируют в водных растворах в виду активного конкурирующего процесса сольватации анионов. Относительно небольшое количество рецепторов описаны для связывания фторида [136], сульфата [95], фосфата [137] и пиродосфата [138] в водных растворах, они демонстрируют изменения в спектрах флуоресценции при связывании анионов.

Прекрасным примером рецепторов на анионы, работающим в водных средах, являются полиаммониевые рецепторы [15]. Они способны связывать органические и неорганические анионы с достаточно высокими константами до 10^5M^{-1} в буферных растворах [16]. Царник с коллегами были первыми, кто изучал в водных средах РЕТ рецепторы на анионы. В частности, они изучали взаимодействие антрацен-содержащих полиаминов с сульфат-, фосфат- и пиродосфат-анионами [139]. Впоследствии флуоресцентные сенсоры были разработаны на такие анионы в воде как дикарбонилаты [140], аминокислоты [141] и нуклеотиды [142]. Позже было обнаружено, что флуоресцирующие цинковые (II) комплексы с такого рода аминами демонстрируют большой аналитический сигнал при связывании с анионами, в особенности, с фосфат-содержащими [143]. Несмотря на то, что цинк (II)-содержащие сенсоры демонстрировали хороший оптический отклик, они, в большинстве случаев, были применимы только для связывания анионов с высокой плотностью заряда [144]. Среди неорганических анионов пиродосфат-анион является важным объектом для определения в водных растворах [145].

Привлекательной особенностью полиаммониевых рецепторов является то, что они легко меняют свою конформацию при связывании аниона. Также возможно осуществить введение различных функциональных групп в состав рецепторов для изменения связывающих характеристик, например, жесткости рецепторов или количества координирующих центров. К настоящему времени существует всего несколько работ по синтезу и исследованию полиаммониевых рецепторов, работающих в водных средах [15, 17].

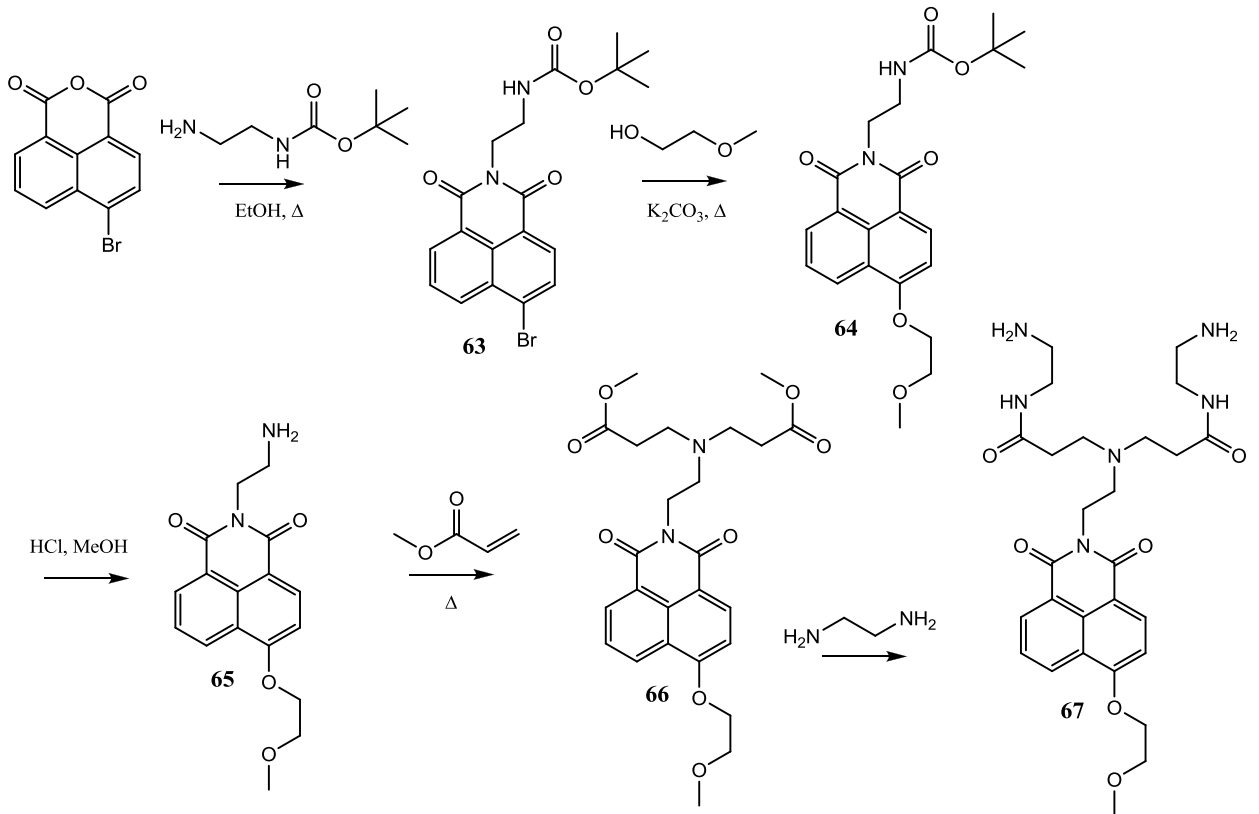
3.6.1. Синтез анионных рецепторов с использованием в качестве реагента этилендиамина

Общая схема синтеза анионного рецептора, содержащего координирующий центр в 4-ом положении нафталинового ядра, представлена на схеме 27 (схема 27).



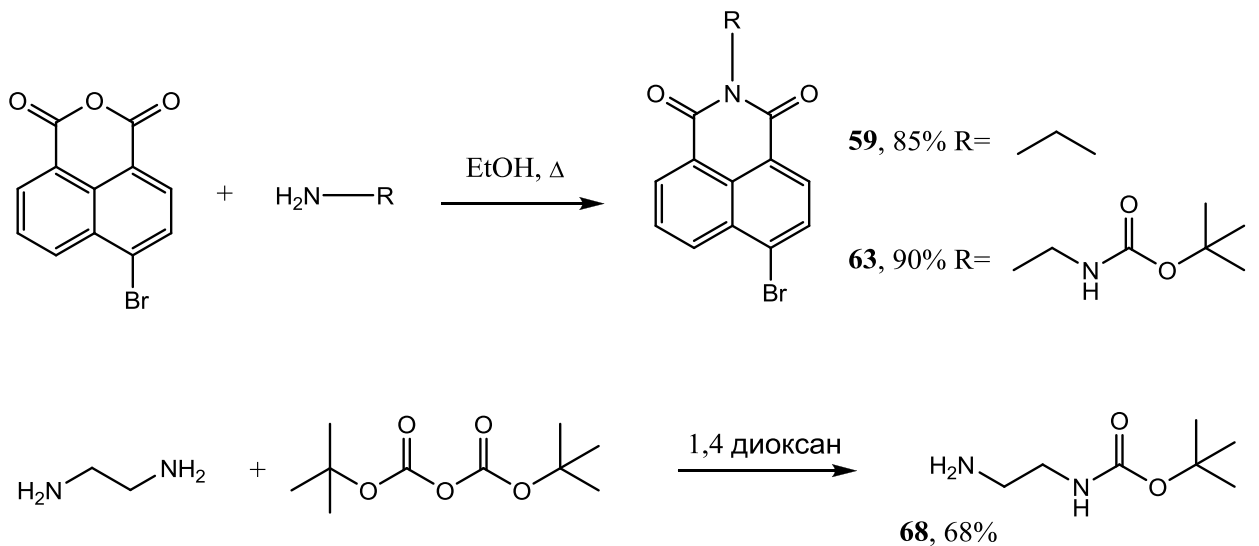
Для получения молекулы с аналогичной рецепторной группой, расположенной в качестве N-арильного заместителя, были осуществлены синтезы, представленные на схеме 28. Как видно из представленных схем 27 и 28, для получения обоих типов флуоресцентных рецепторов были использованы аналогичные превращения.

Схема 28



На первой стадии мы проводили реакцию ацилирования первичных аминов 4-бром-нафталиевым ангидридом при кипячении в этаноле (схема 29).

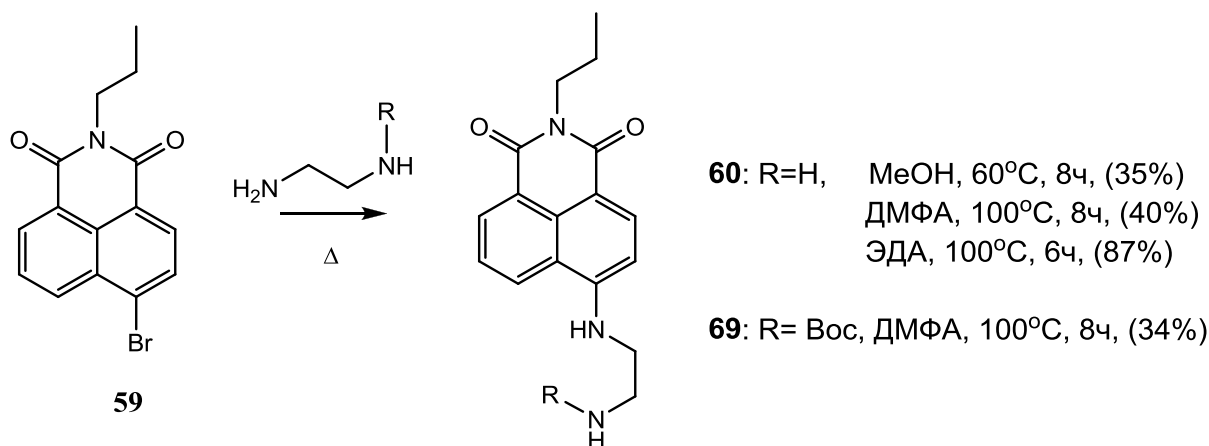
Схема 29



Продукты ацилирования образовывались в данных условиях с хорошими выходами. В реакции получения соединения **63** из нафталиевого ангидрида и этилендиамина теоретически возможно образование побочного продукта 1+2-присоединения за счет ацилирования этилендиамина двумя молекулами нафталиевого ангидрида. Поэтому один из первичных азотов молекулы этилендиамина предварительно был защищен (соединение **68**) [146].

Следующей стадией было введение донорного заместителя в четвертое положение нафталимидного ядра. В случае **59** для этих целей был использован этилендиамин (схема 30).

Схема 30

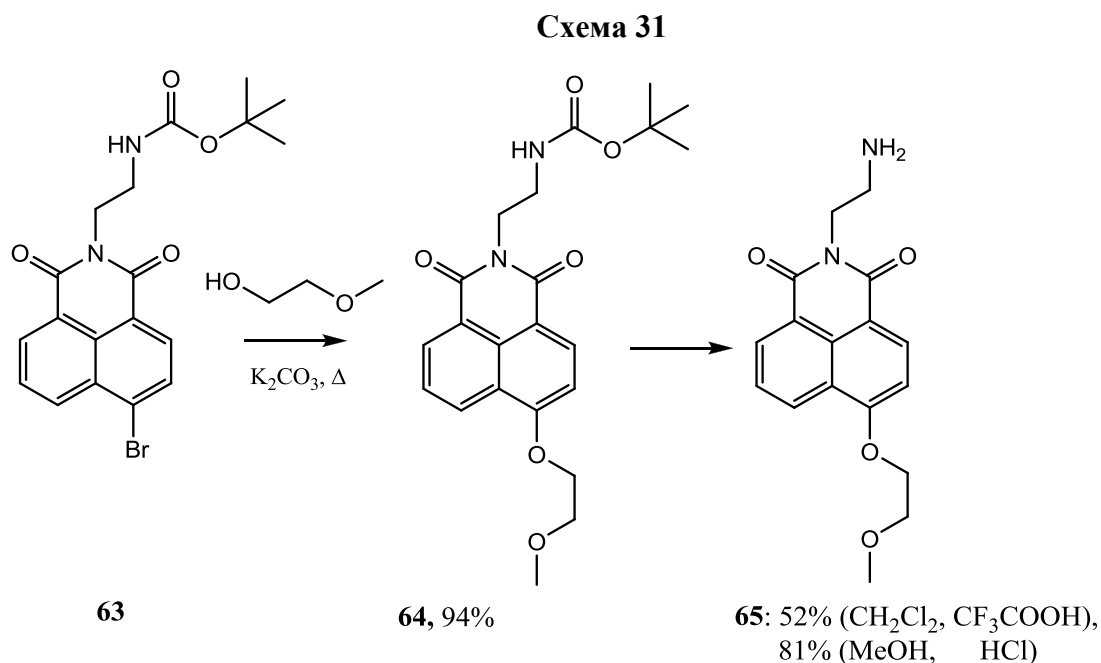


Были опробованы различные условия проведения реакции (таблица 6). Лучшие выходы образования соединения **60** наблюдали при использовании этилендиамина в качестве реагента и растворителя. Предполагая, как и в случае соединения **63**, образование побочного продукта бинафталимиды, в качестве реагента было выбрано соединение **68** с защитной группой. В результате реакции наблюдалось образование продукта **69** с умеренным выходом.

Таблица 6. Условия проведения реакции замещения брома на этилендиаминовую группу и выходы соединений **60** и **69**.

Соединение	R	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
60	H	MeOH	60	8	35
		ДМФА	100	8	40
		ДМФА (+CuSO ₄)	100	8	44
		Этилендиамин	100	6	87
69	Вос	ДМФА	100	8	34

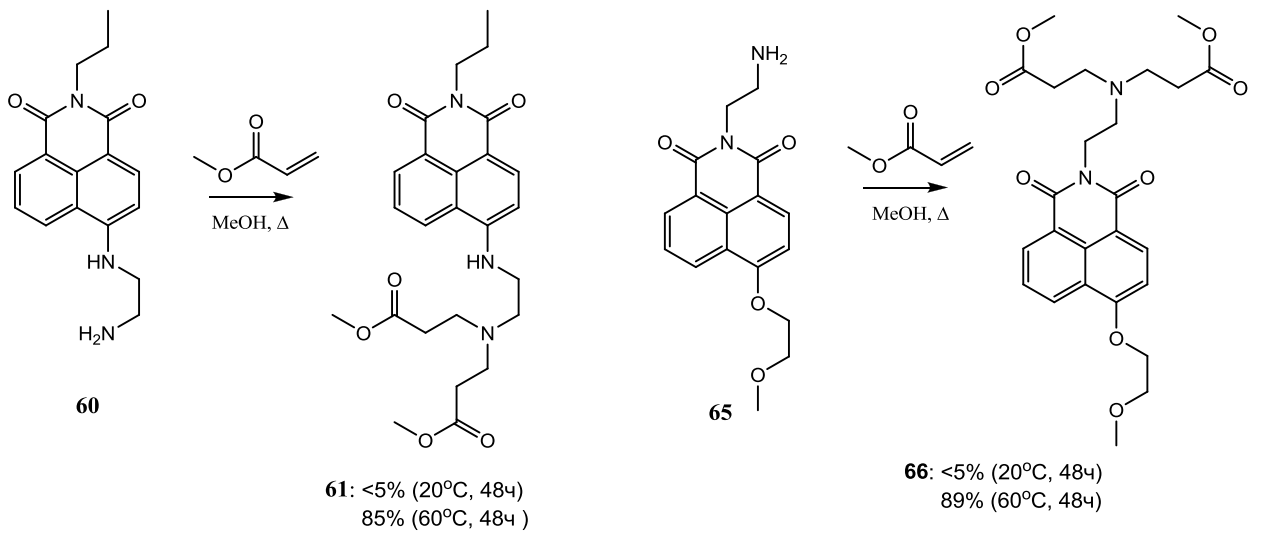
В качестве донорного заместителя в 4-ом положении **63** использовали моноглим (схема 31), который вводили нагреванием **63** в среде моноглима и присутствии карбоната калия с получением соединения **64** с выходом 90%.



Для получения соединения **65** были опробованы две методики. В первом случае была использована трифторуксуная кислота в дихлорметане [147], но выход составил 52%. Поэтому в качестве альтернативных условий была использована концентрированная соляная кислота в метаноле, что позволило улучшить выход до 81%. Слянокислая соль соединения **65** была нейтрализована водным раствором карбоната натрия.

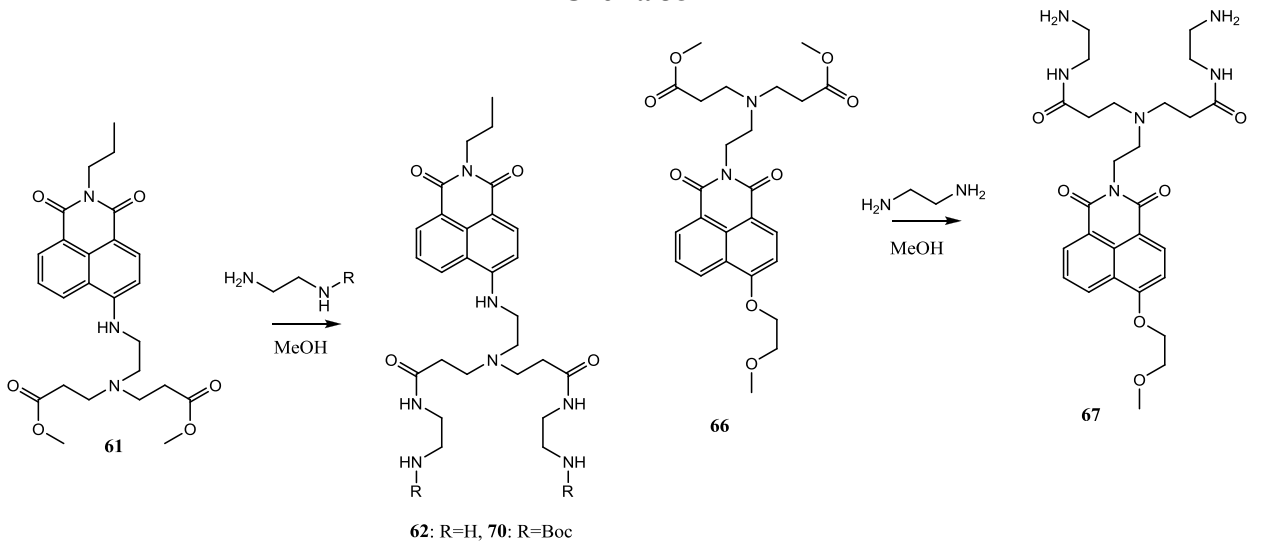
Следующей стадией являлась реакция взаимодействия первичных аминогрупп соединений **60** и **65** с метиловым эфиром акриловой кислоты, которая успешно протекала при температуре 60⁰C в течение 48ч (схема 32).

Схема 32



На финальной стадии был произведен синтез соединений **62** и **67**, содержащих в качестве терминальных, группы этилендиамина (схема 33). Основной задачей при синтезе целевых соединений **62** и **67** было достижение высоких выходов, поскольку разделение смеси, содержащей большое количество разнообразных по строению веществ с функциональными первичными и вторичными аминами представляет собой сложную задачу. Поэтому на этой стадии было опробованы различные условия получения целевых соединений (таблица 7), а также использовался незащищенный и бок-защищенный этилендиамин.

Схема 33



Исходя из данных таблицы видно, что при комнатной температуре в метаноле [21] образование значительных количеств продукта не наблюдается. Тогда как при повышении температуры, вне зависимости от выбора растворителя, происходит образование побочных продуктов. Оптимальными условиями получения соединений **62** и **67** оказались комнатная температура и использование в качестве растворителя, основания и реагента этилендиамина.

Таким образом, были получены с высокими суммарными выходами целевые производные нафталимидов, обладающие прекрасной растворимостью в воде и имеющих возможности к координации анионов и катионов металлов.

Таблица 7. Условия проведения реакций и выходы продуктов **62, 67, 70.**

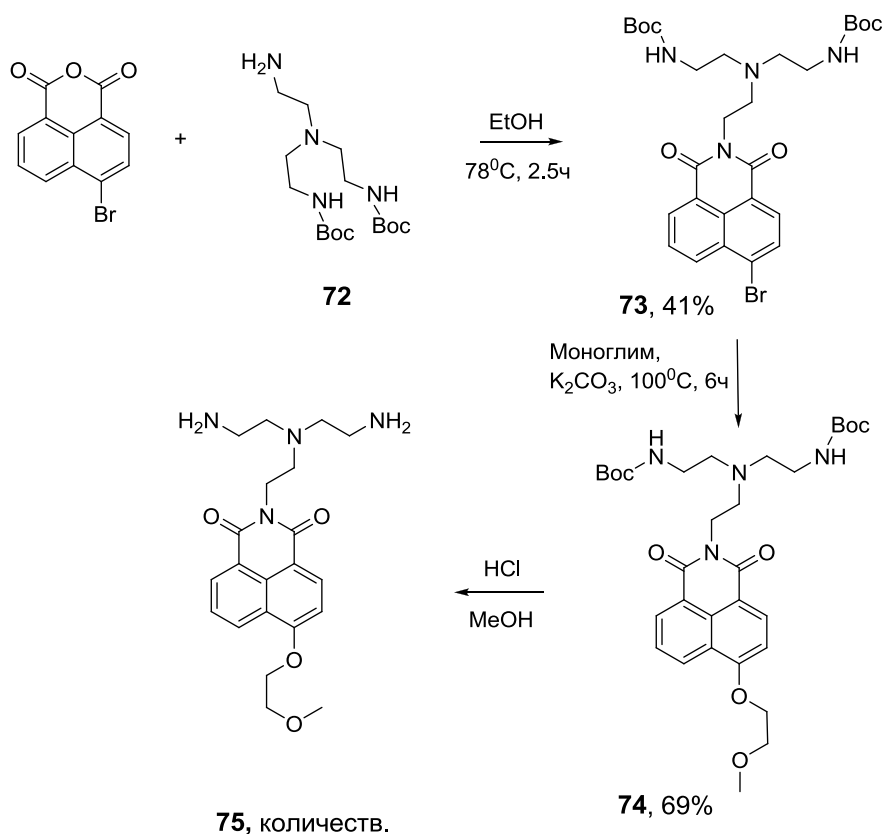
Соед.	Этилен- диамин, Экв.	Растворитель	Темпер., °C	Время, ч	Побочные продукты*, %	Выход*, %
62	6	MeOH	20	168	<5	<5
	16	MeOH	20	168	<5	<5
	16	MeOH	60	24	5	30
	>100	ЭДА	100	6	>50	-
	>100	ЭДА	60	6	5	30
	>100	ЭДА	60	24	>50	-
70	6 (Boc)	MeOH	20	168	<5	<5
	16 (Boc)	MeOH	60	24	>50	-
	>100 (Boc)	Boc-ЭДА	60	168	-	30
67	16	MeOH	20	168	<5	<5
	16	MeOH	60	24	5	30
	>100	ЭДА	20	96	-	>95

*Данные получены из спектров ЯМР

3.6.2. Синтез анионных рецепторов на основе трис(2-аминоэтил)амин

Синтез соединений был начат с коммерчески доступного 4-бром-нафталиевого ангидрида (схема 34). Данное соединение имеет два реакционных центра- ангидридный и атом брома в 4-ом положении. Ангидридный реакционный центр оказался значительно более реакционноспособен, чем это описывалось ранее в литературе [147]. Так, реакция ди-Вос-защищенного триамина **72** в этаноле привела к образованию соединения **73**.

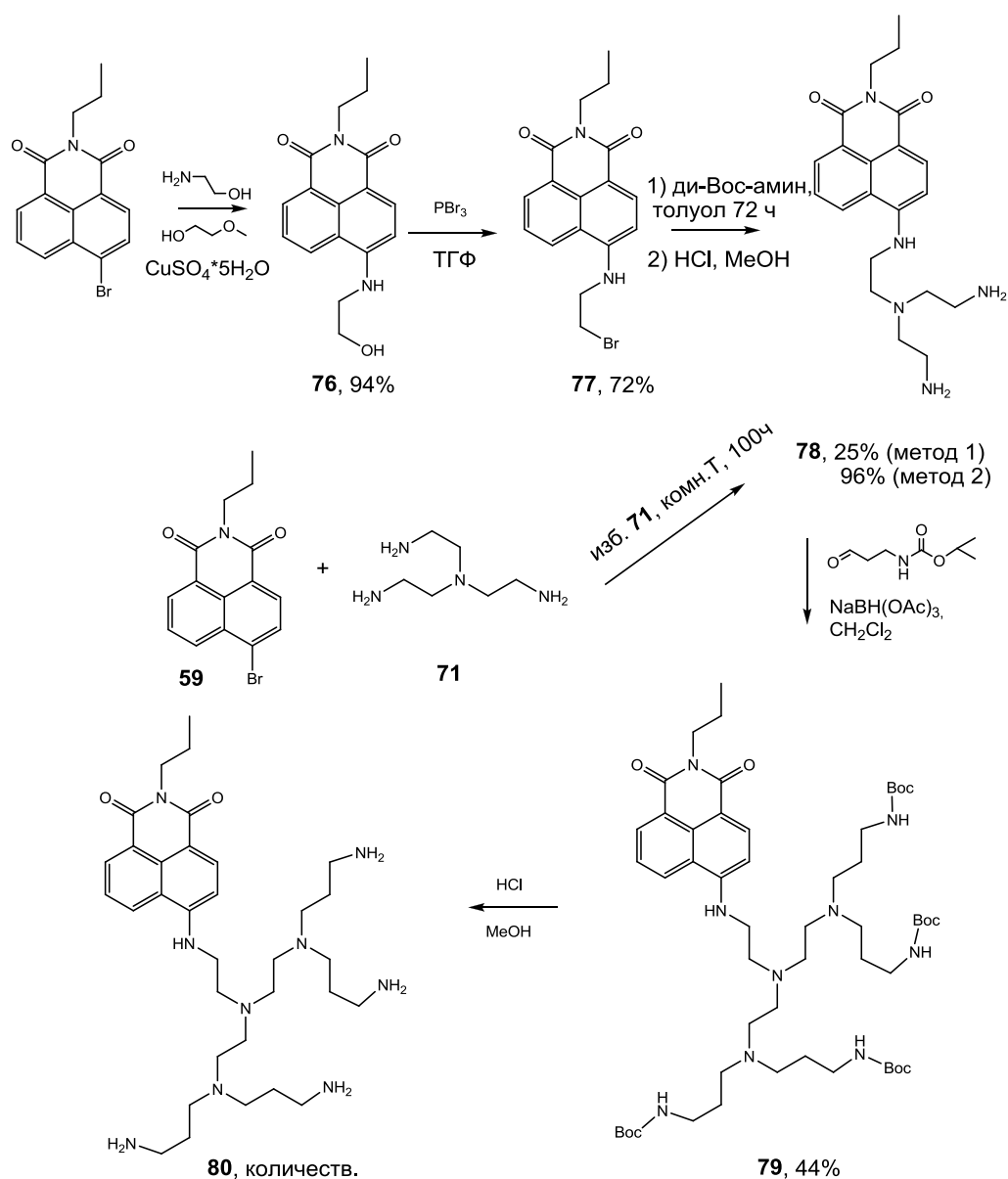
Схема 34



Далее бром в четвертом положении был замещен на электронодонорную группу – метиловый эфир этиленгликоля. Соединение **75** было получено с хорошим выходом и продемонстрировало превосходную растворимость в воде, в особенности в области низких значений pH, где существует в виде протонированной формы.

Введение полиаминного заместителя в 4-ое положение можно осуществить двумя путями (схема 35).

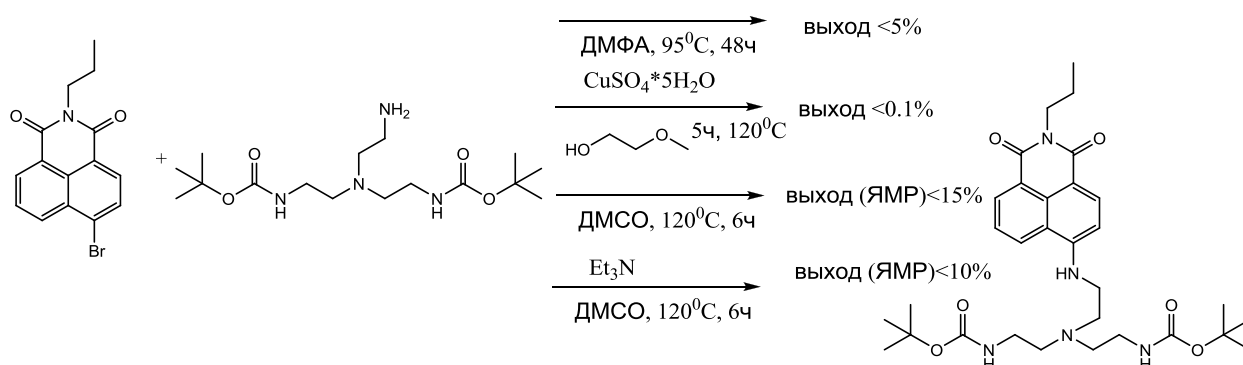
Схема 35



По первому пути вначале синтезировали соединение **77** [41], затем его вводили в реакцию с ди-Вос-защищенным диэтилентриамином, получая после снятия защитных групп целевое соединение **78**. К сожалению, реакция с ди-Вос-защищенным диэтилентриамином протекает сравнительно медленно и лишь с выходом 25%. Поэтому был разработан альтернативный путь синтеза соединения **78**.

Реакция **59** с избытком **71** в растворе ДМФА вела к образованию желаемого продукта, но также наблюдалось образование большого количества побочных продуктов, которые сложно разделить. Также не удалось оптимизировать методику, используя в качестве реагента ди-Вос -защищенный триамин (схема 36).

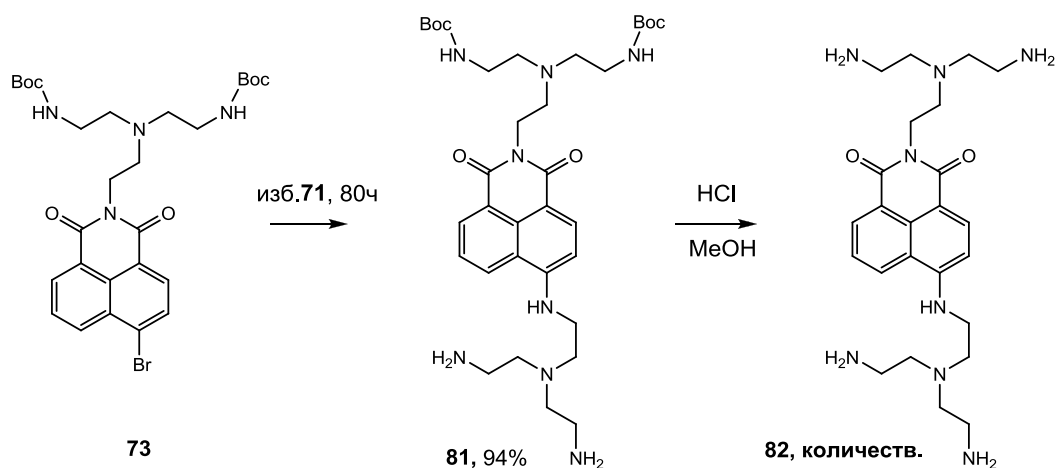
Схема 36



Оказалось, что реакция соединения **59** в большом избытке амина **71** без использования растворителя приводит к целевому продукту **78** (после многократной экстракции) с выходом 96%. Благодаря данному обстоятельству, соединение **78** можно синтезировать в граммовых количествах. Восстановительное аминирование **78** с небольшим избытком Вос-защищенного 3-амино-пропаналя [148] привело к образованию **79**, который был переведен в **80** использованием соляной кислоты (схема 35).

Получение бис-замещенного производного **82** с количественным выходом было осуществлено аминированием соединения **73** в избытке амина **71** с выходом 94% (схема 37) и последующей реакцией снятия защитных групп.

Схема 37



3.6.3. Изучение комплексообразования анионных рецепторов

Комплексообразование с протонами и зависимость флуоресценции от кислотности среды. На первой стадии исследования было изучено изменение флуоресценции рецепторов **75**, **78**, **80** и **82** при протонировании. Комплексообразование рецепторов с протоном изучалось с использованием метода потенциометрического титрования в присутствии 0.1М NaClO₄ (слабокоординирующий анион, способный стабилизировать ионную силу раствора) (таблица 8).

Таблица 8. Константы протонирования ($\log K_{1i}$) в 0.1М NaClO₄ водном растворе при 23°C

K_{1i}	75	78	80	82
K_{11}	9.90±0.08	10.50±0.03	11.74±0.14	12.55±0.13
K_{12}	8.23±0.11	8.78±0.25	10.33±0.19	9.92±0.10
K_{13}	3.91±0.30	4.43±0.28	9.72±0.27	10.14±0.10
K_{14}			8.96±0.33	8.03±0.45
K_{15}			6.14±0.35	6.07±0.50
K_{16}			3.37±0.82	4.02±0.45
K_{17}			2.82±0.95	

Константы протонирования рецепторов оказались типичными для производных триамина **71**. Первичные аминогруппы протонируются первыми, затем происходит протонирование третичных аминогрупп [149].

Наложение диаграммы распределения протонированных форм и изменение интенсивности флуоресценции относительно pH (рисунок 11а-в) дает ответ на вопрос, какая из протонированных форм ответственна за разгорание флуоресценции. На рисунке 11а продемонстрирована диаграмма для соединения **78**, которая подтверждает, что присоединение второго протона к первичным аминногруппам приводит к разгоранию флуоресценции. Аналогичный результат был получен и для соединения **75**. Это может означать, что перенос электрона с первичной аминогруппы обуславливает протекание РЕТ-процесса, ответственного за отсутствие флуоресценции свободного рецептора. Протонирование этой группы блокирует перенос электрона, что приводит к разгоранию флуоресценции.

В случае соединения **80**, присоединение 5-ти и 6-ти протонов приводит к разгоранию флуоресценции. Следовательно, процесс изменения флуоресценции наблюдается при протонировании третичных атомов азота (рисунок 11б). В

случае соединения **82** интенсивность флуоресценции разгорается при присоединении 4-х протонов (рисунок 11в). К сожалению, невозможно определить для соединения **82**, какая конкретно из аминогрупп вносит наиболее существенный вклад в PET процесс, поскольку константы протонирования первичных аминов одинаковы. Основываясь на сравнении констант протонирования соединений **75** и **78**, можно предположить, что амины N-алкильной группы («верхние» амины) вносят больший вклад в PET процесс.

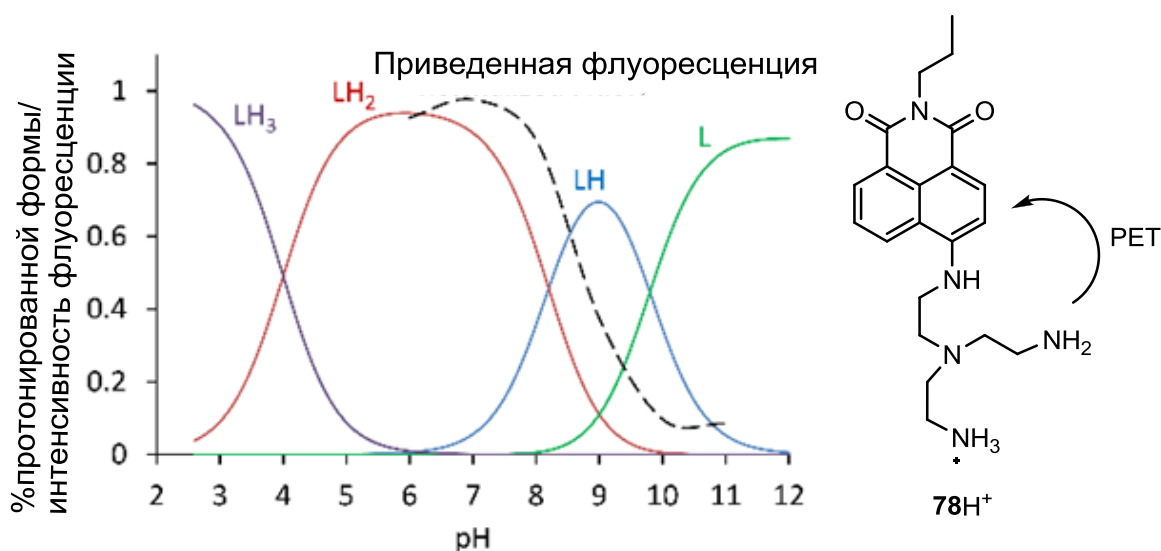


Рисунок 11а. Наложение диаграммы распределения форм лиганда от рН и изменение интенсивности флуоресценции относительно рН **78**.

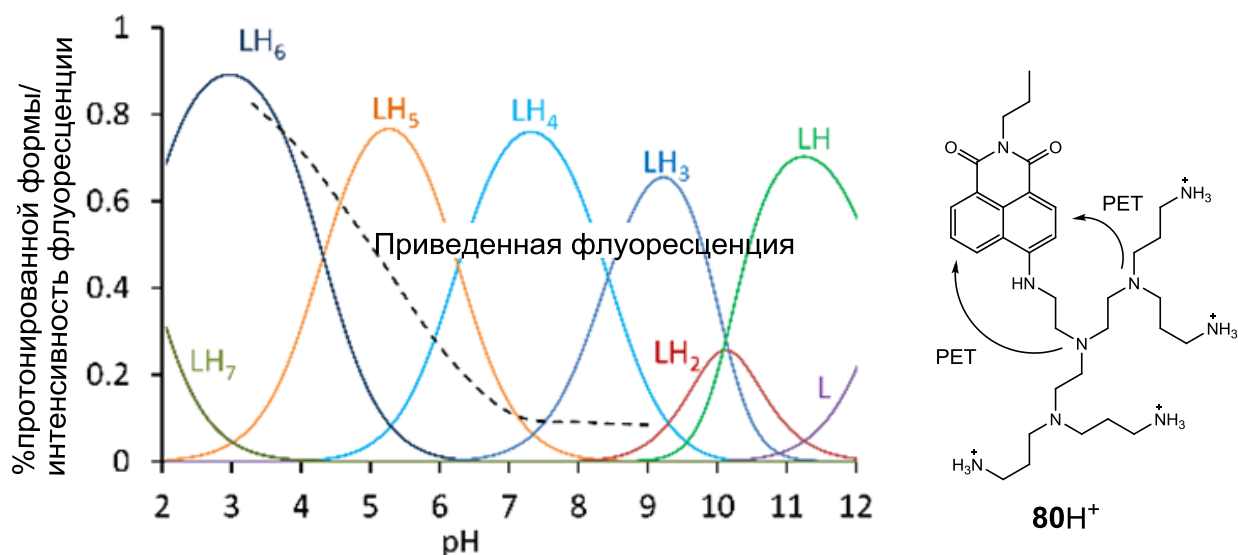


Рисунок 11б. Наложение диаграммы распределения форм лиганда от рН и изменение интенсивности флуоресценции относительно рН **80**.

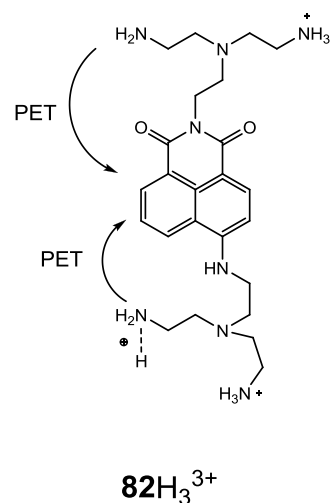
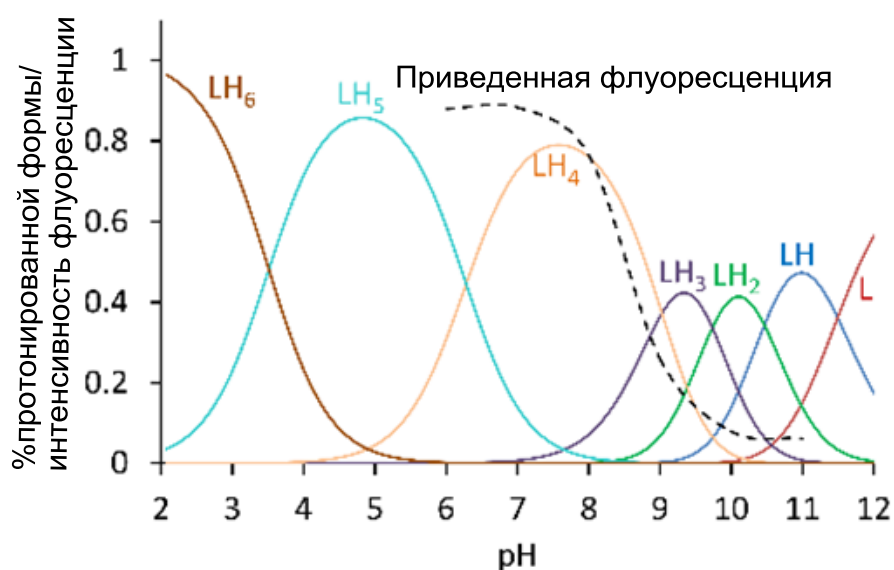


Рисунок 11в. Наложение диаграммы распределения форм лиганда от рН и изменение интенсивности флуоресценции относительно рН **82**.

В таблице 9 представлены квантовые выходы полностью запротонированных форм исследуемых соединений.

Таблица 9. Оптические характеристики соединений в 50мМ ацетатном буфере (рН 3.6) в полностью запротонированной форме.

Соединение	$\epsilon(\text{макс})[\text{Лмоль}^{-1}\text{см}^{-1}]$	$\lambda(\text{макс})$	$\lambda(\text{эмис})$	Кв. выход (θ)
78	15480	443	542	0.171
82	9626	448	547	0.165
80	9950	444	545	0.171
75	9306	375	455	0.155

Ранее исследования показали [150], что ацетат-анион практически не взаимодействует с полиаминными рецепторами. Поэтому для исследования свойств соединения **80** был выбран ацетатный буфер. Для трех других соединений, которые взаимодействуют с анионами при рН 8.0, был использован трис-буфер, поскольку он не содержит больших оксоанионных групп. Для всех соединений были получены данные зависимости интенсивности флуоресценции свободного лиганда и в присутствии

оксоанионов NaNO_3 , NaClO_4 , Na_2SO_4 , NaH_2PO_4 , $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, NaHCO_3 в области pH 3.0-10.0 (рисунок 12). Как показали исследования, сульфат- и пиррофосфат-анионы оказывают наибольшее влияние на флуоресценцию рецепторов, остальные протестированные анионы не демонстрировали значительных изменений в спектрах флуоресценции. При этом спектральные изменения наблюдаются в области pH 7.0-10.0 в случае соединений **75**, **78**, **82**, в области pH 4.0-7.0 в случае **80**. Данные указывают интервал pH, при котором следует проводить анализ комплексообразования с анионами.

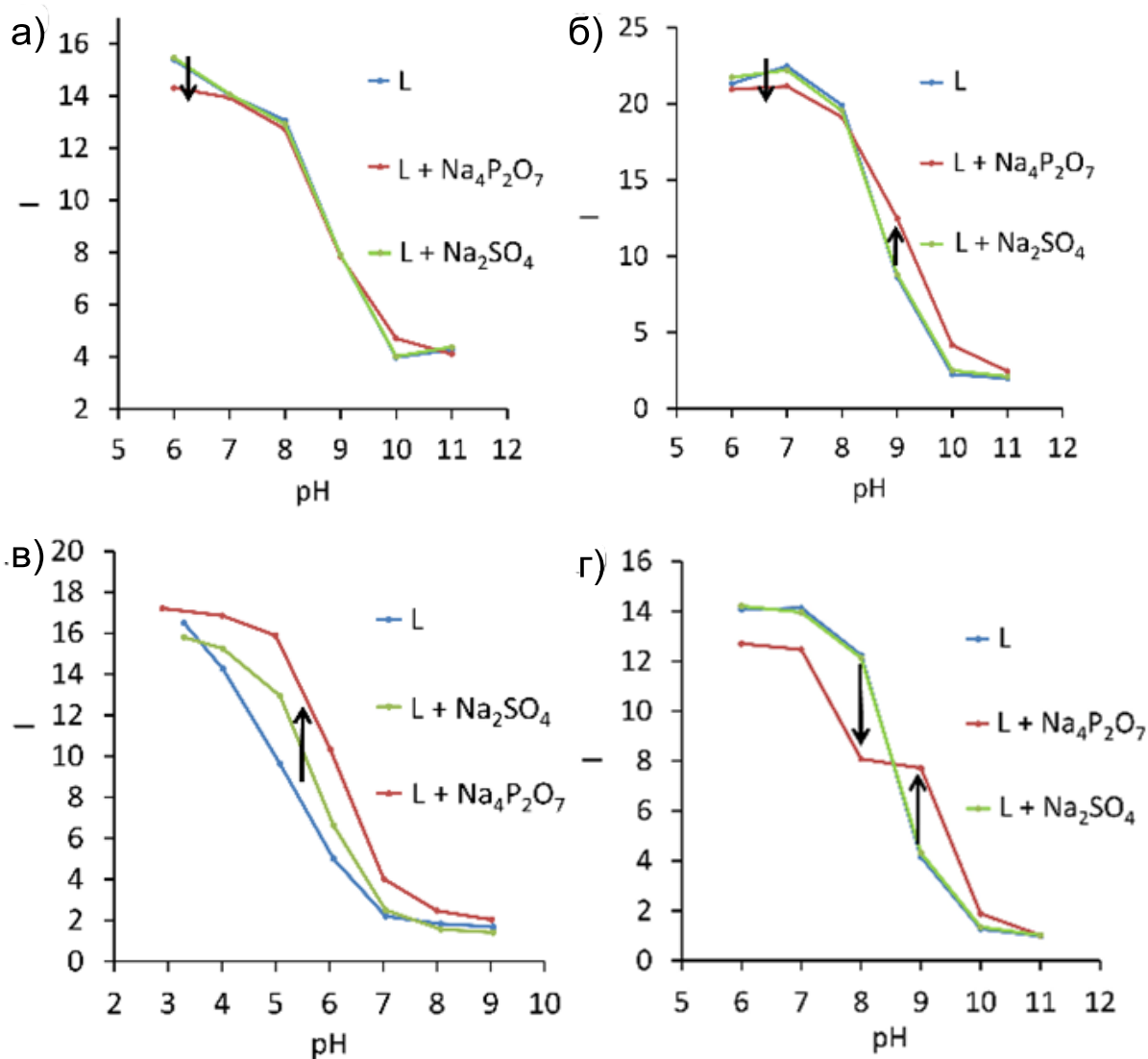


Рисунок 12. Зависимость интенсивности флуоресценции от pH раствора для соединений: а) **75** (возбужд. 370нм, испуск. 455нм), б) **78** (возбужд. 440нм, испуск. 545нм), в) **80** (возбужд. 440нм, испуск. 545нм), г) **82** (возбужд. 440нм, испуск. 545нм). Условия экспериментов: 50мМ трис-НСl водные буферные растворы соединений **75**, **78** и **82**; 50мМ $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{NaOH}$ растворы соединения **80**; концентрации соединений, Na_2SO_4 , $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ равны 10^{-5}M , 10^{-3}M и 10^{-3}M соответственно. Ошибка измеренных значений ± 0.02 pH единицы.

Определение констант связывания анионов соединений **75**, **78**, **80**, **82**. Измерение констант комплексообразования проводили методом потенциометрического титрования в присутствии 10 эквивалентов аниона в 0.1М растворе NaClO₄. Присутствие сульфат- и пирофосфат-анионов смещало кривые рН титрования относительно кривых титрования без аниона, что свидетельствовало о формировании комплекса. Полученные экспериментальные данные были обработаны с использованием программы Нурquad 2006 [151]. Полученные потенциометрические данные представлены на рисунке 13, а также в Экспериментальной части, раздел 4.6.2, рисунки 27-30. Рассчитанные на основе потенциометрических данных константы комплексообразования представлены в таблице 10. Для соединений **75** и **78**, содержащих один фрагмент триамина, было показано образование комплекса состава [LH₃P₂O₇]⁻ в области рН 7.0, константы устойчивости других комплексов слишком малы (logK <2) для точной оценки.

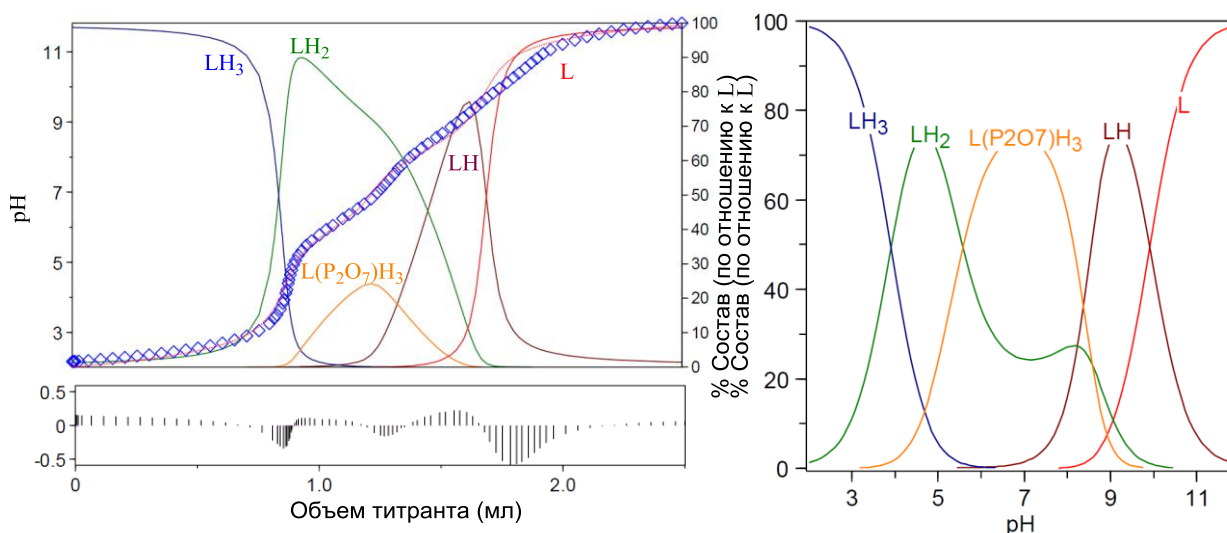


Рисунок 13. Кривая титрования рецептора **78** в присутствии 10 эквивалентов пирофосфата натрия, полученные из эксперимента (синие ромбы), расчетная кривая (красная пунктирная линия) и состав образующихся комплексов при различных значениях рН.

Последующее протонирование рецептора, т.е. формирование частицы LH₂²⁺, ответственно за разгорание флуоресценции, что видно из рисунка 11. Основываясь на этих двух фактах, можно предположить, что большая часть молекул в растворе представлена комплексом состава [LH₂²⁺][HP₂O₇³⁻].

Соединения **80** и **82** связывают пирофосфат-анион в комплексы [LH₅P₂O₇]⁺ и [LH₆P₂O₇]²⁺. Мы полагаем, что соединения **80** и **82** в форме LH₃³⁺ и LH₄⁴⁺ взаимодействуют с H₂P₂O₇²⁻ и HP₂O₇³⁻ при нейтральных значениях рН. Соединения **80** и **82**

содержат большее число аминных групп, которые могут взаимодействовать с молекулами буфера значительно сильнее, чем соединения **75** и **78** и, следовательно, для соединений **80** и **82** можно предположить, что нужно большее количество протонов в составе протонированной формы, чтобы образовывать комплекс с пирофосфат-анионом при нейтральных условиях.

Для определения изменений флуоресценции при связывании анионов, проводили флуоресцентное титрование соединений **75**, **78** и **82** в 50мМ трис-буфере (pH 8.6) и соединение **80** в ацетном буфере (pH 5.6).

Таблица 10. Константы устойчивости (logK) для соединений **75**, **78**, **80**, **82**, полученные из данных потенциометрического титрования при 23°C

Соединение/ Константа	75	78	80	82
$[\text{LH}_3\text{SO}_4]^+ / [\text{LH}_3][\text{SO}_4^{2-}]$	[a]	[a]	[a]	[a]
$[\text{LH}_3\text{P}_2\text{O}_7] / [\text{LH}_3][\text{P}_2\text{O}_7^{4-}]$	6.49±0.12	6.26±0.20	[a]	[a]
$[\text{LH}_5\text{P}_2\text{O}_7]^+ / [\text{LH}_5][\text{P}_2\text{O}_7^{4-}]$	–	–	4.96±0.14	5.41±0.09
$[\text{LH}_6\text{P}_2\text{O}_7]^{2+} / [\text{LH}_6][\text{P}_2\text{O}_7^{4-}]$	–	–	7.36±0.20	8.31±0.34
$[\text{LH}_5\text{SO}_4]^{3+} / [\text{LH}_5][\text{SO}_4^{2-}]$	–	–	2.17±0.10	[a]
$[\text{LH}_6\text{SO}_4]^{4+} / [\text{LH}_6][\text{SO}_4^{2-}]$	–	–	2.85±0.10	[a]

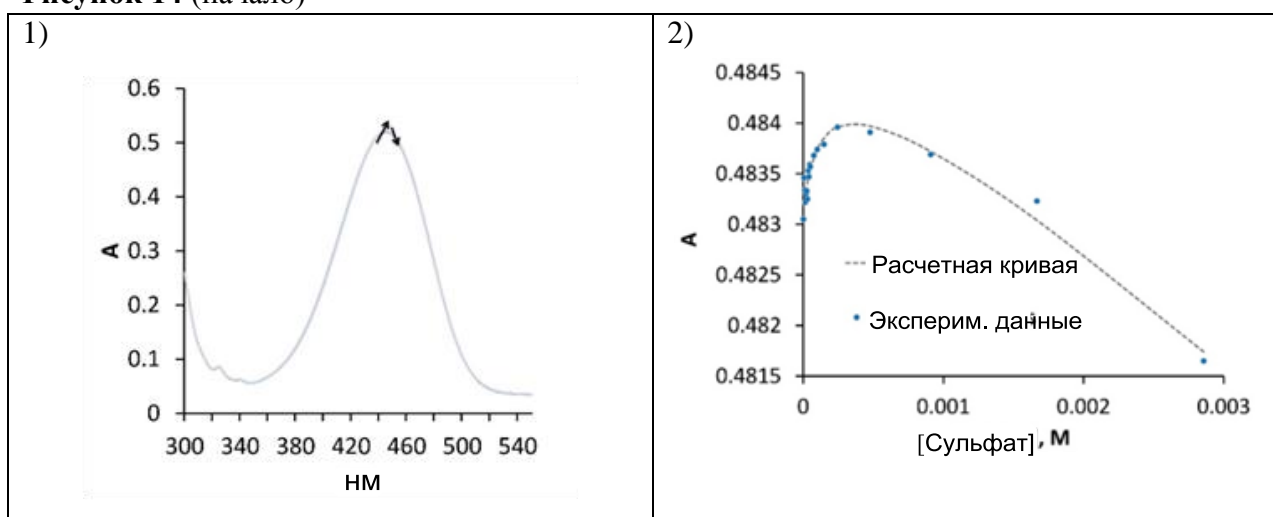
[a] образование соответствующего комплекса не наблюдалось

Значение pH и состав буфера были выбраны на основании данных экспериментов флуоресцентного pH-скрининга (рисунок 12). Полученные экспериментальные данные свидетельствует о разгорании флуоресценции в присутствии сульфат- и пирофосфат-анионов. Наблюдаемый эффект разгорания флуоресценции согласуется с механизмом PET процесса, который мы изначально предполагали.

В качестве примера на рисунке 14 представлены изменения в спектрах поглощения и флуоресценции лиганда **80** при добавлении сульфат- и пирофосфат-анионов при

проведении титровочных экспериментов, которые были использованы для расчета констант комплексообразования. Данные для других исследованных соединений **78** и **82** приведены в Экспериментальной части, раздел 4.6.1, рисунки 25, 26. Обработка данных титрования проводилась с использованием программы НурСпес [151]. При расчетах добивались максимального совпадения расчетных и экспериментальных кривых зависимости интенсивности поглощения или флуоресценции от концентрации добавленного аниона (рисунок 14). Полученные по двум методам значения констант $\log K = 4.25 \pm 0.04$ (поглощение) и $\log K = 4.96 \pm 0.10$ (флуоресценция) имеют близкие значения. Также две константы связывания пирофосфат-аниона с рецептором **80** имеют близкие между собой значения $\log K = 4.50 \pm 0.04$ (поглощение) и $\log K = 5.10 \pm 0.10$ (флуоресценция) и демонстрируют более прочное связывание пирофосфат-аниона по сравнению с сульфат-анионом.

Рисунок 14 (начало)



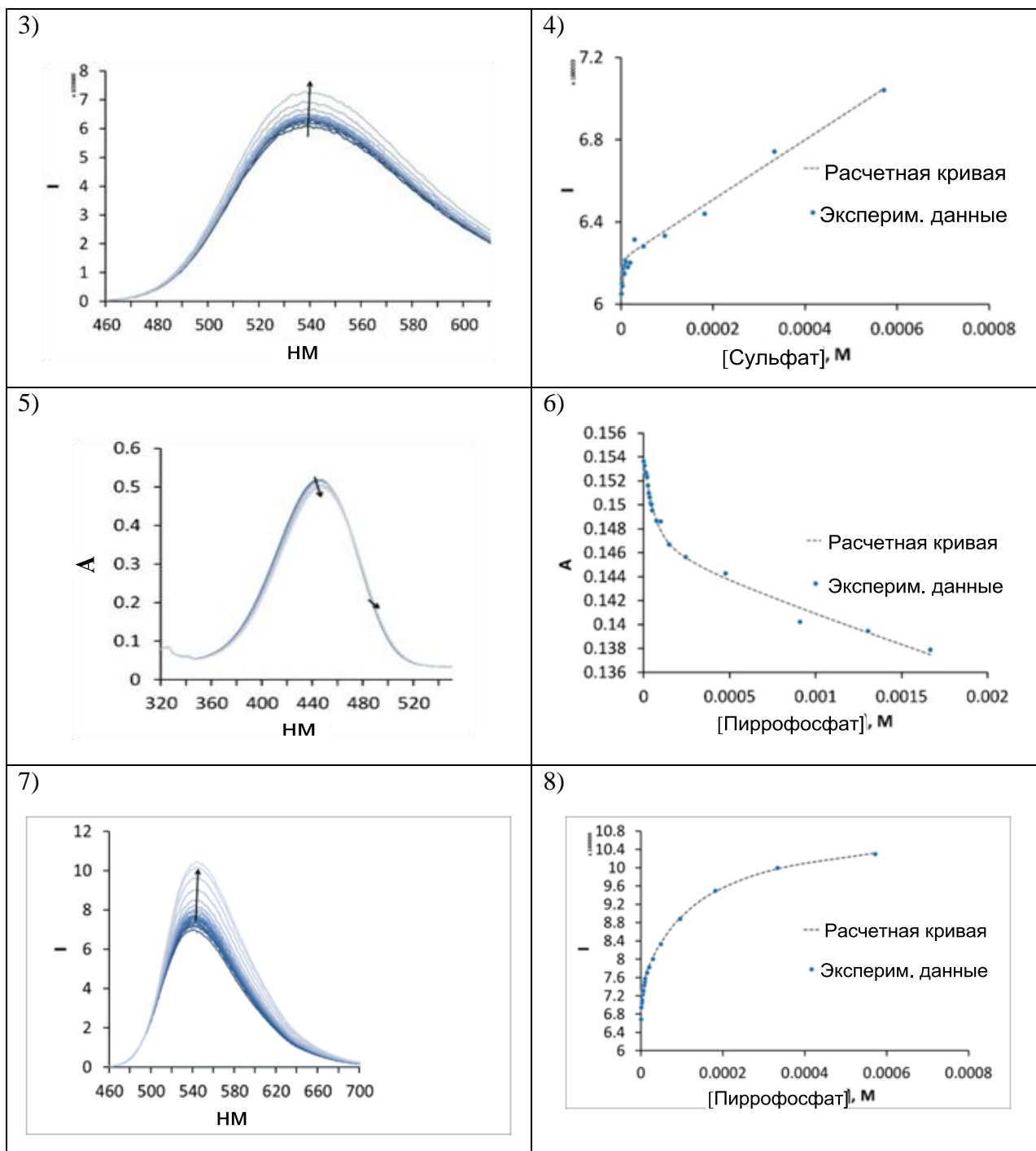


Рисунок 14. Изменения в спектрах поглощения (1 и 5) и флуоресценции (3 и 7) и интенсивности поглощения (2 и 6) и флуоресценции (4 и 8) при добавлении сульфат (1-4) и пирофосфат-анионов (5-8) к раствору **80** в 50 мМ ацетатном буфере (при pH 5.6), $C_{80} = 10^{-5} \text{M}$, $C_{\text{аниона}} = 0-10^{-3} \text{M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 440 \text{ nm}$.

Для соединений **75**, **78** и **82** более подробно было изучено комплексообразование с пирофосфат-анионом. В случае соединения **75** связывание с пирофосфат-анионом

сопровождалось разгоранием флуоресценции. Соединения **78** и **82** демонстрировали три различных флуоресцентных отклика на связывание пирофосфат-аниона при различных значениях рН. Наиболее ярко это наблюдалось для соединения **82** в области рН 8.0-9.0 (рисунок 15). Добавление пирофосфат-аниона к раствору соединения **82** при рН 8.0 вызывало тушение флуоресценции, тогда как при рН 9.0 мы наблюдали ее разгорание. Титрование пирофосфатом при рН 8.6 не приводило к каким-либо изменениям в спектрах флуоресценции, что согласовывалось со скрининг-экспериментами, изображенными на рисунке 12.

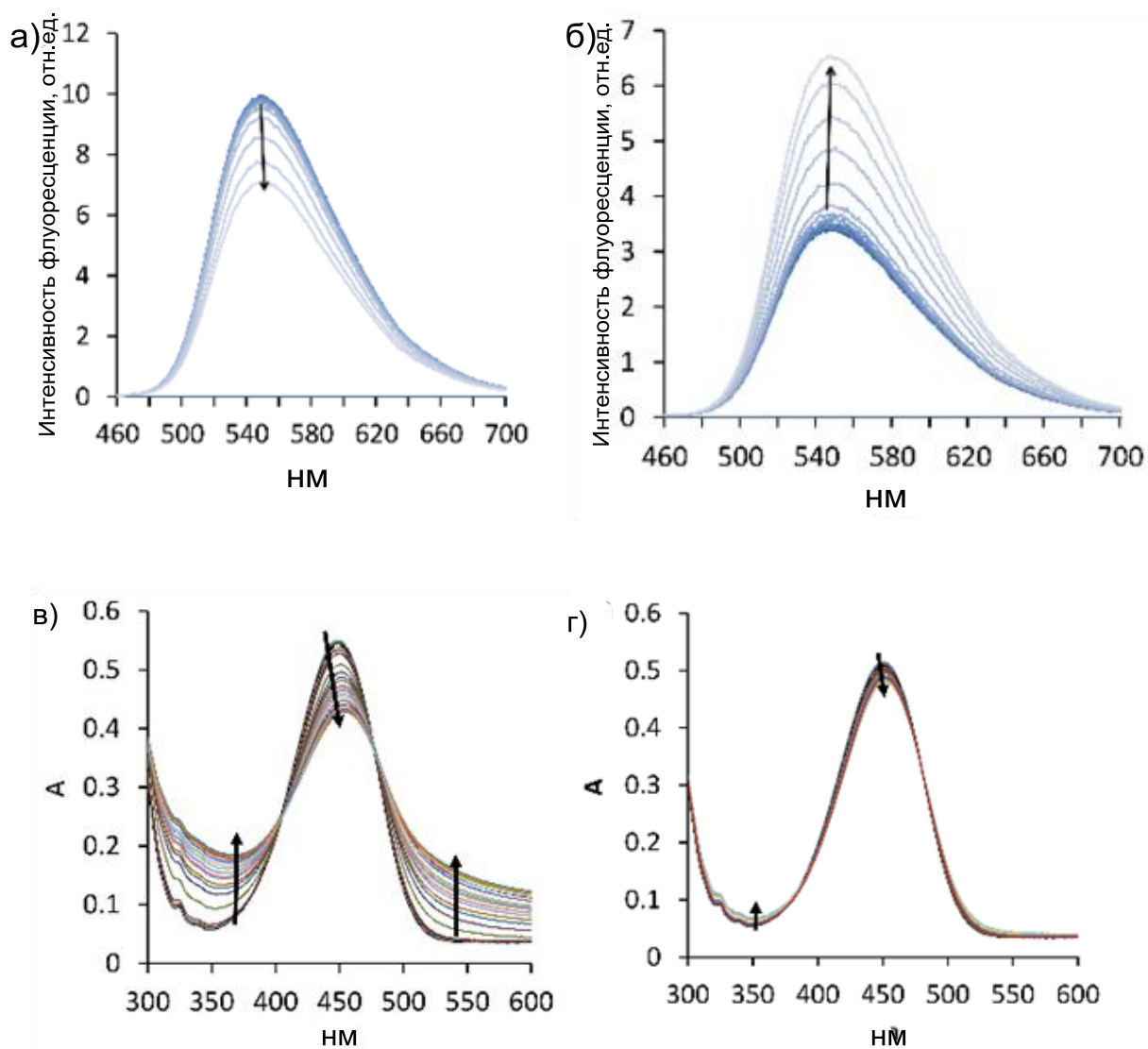


Рисунок 15. Изменения интенсивности флуоресценции (а, б) и поглощения (в, г) при добавлении $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (0-100 экв.) к раствору соединения **82** в трис-буфере а), в) рН 8.0 и б), г) рН 9.0, $\lambda_{\text{ex}} = 440$ нм.

Полученные на основе флуоресцентного титрования константы связывания пирофосфат-аниона лигандами **75**, **78**, **80** и **82** приведены в таблице 11.

Таблица 11. Константы комплексообразования рецепторов с пирофосфат-анионом ($\log K$) полученных на основании экспериментальных данных по флуоресцентному титрованию.

75 ^[а]	78 ^[а]	80 ^[б]	82 ^[в]
[г]	3.48±0.05	5.10±0.06	pH 8: 3.22±0.02 pH 9: 3.73±0.03

[а] измерено в 50 мМ трис- буфер pH 8.6. [б] измерено в 50мМ ацетатном буфере при pH 5.6. [в] измерено в 50 мМ трис-буфере. [г] Изменения в спектрах флуоресценции недостаточны для определения констант устойчивости.

Состав комплексов 1:1 определялся либо в программе НурSрес, либо с использованием метода Джоба (метод изомолярных серий). В качестве иллюстрации последнего метода приведена зависимость изменения интенсивности флуоресценции **80** от концентрации пирофосфат-аниона, подтверждающая состав комплекса 1:1 (рисунок 16).

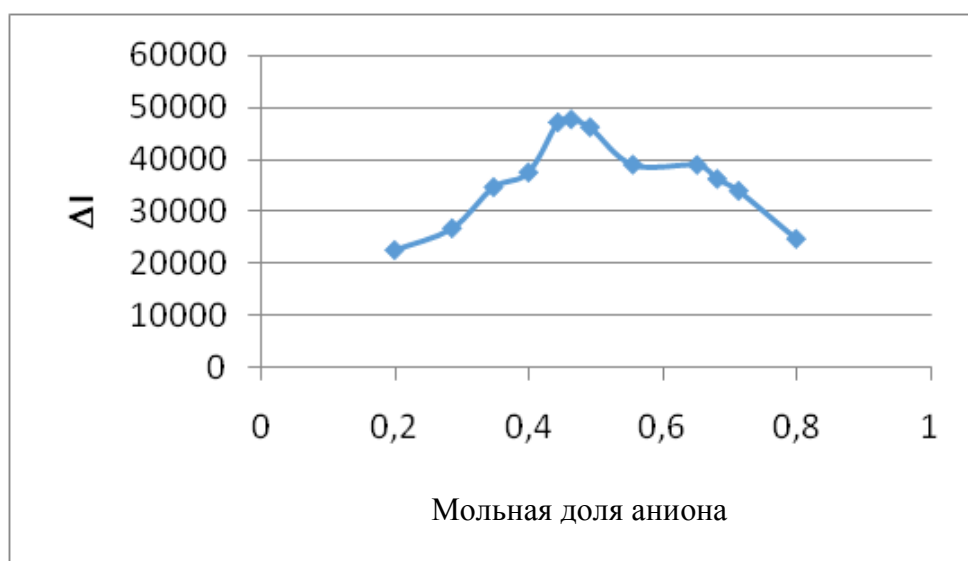


Рисунок 16. Кривая, построенная по методу Джоба, для соединения **80** в присутствии пирофосфата натрия (0-100экв.) в 50мМ ацетатном буфере pH 5.6

Для соединений **78** и **82** получены константы связывания с пирофосфат-анионом порядка 10^3M^{-1} , тогда как для лиганда **80** константа достигает значения 10^5M^{-1} . Полученные пределы обнаружения пирофосфат-аниона для **78**, **80**, и **82** равны 0.1, 0.2, и

0.08мМ соответственно. Большое сродство соединения **80** к пирофосфат-аниону по сравнению с лигандом **82** объясняется, главным образом, тем, что исследования **80** проводились при рН 5.6, при котором **80** содержит большее количество положительных зарядов, участвующих в координации аниона. Рассчитанные из данных флуоресцентного титрования константы устойчивости комплексов с пирофосфат-анионом на несколько порядков ниже, полученных данных из потенциометрического титрования. Такое большое различие объясняется тем, что в последнем методе константы устойчивости рассчитывались при анализе комплексообразования в широком диапазоне рН, тогда как во флуоресцентном методе измерения проводились при фиксированном значении рН и в избытке конкурентного ацетат-аниона.

Для того чтобы установить причину сложного изменения флуоресценции лиганда **82** при комплексообразовании с пирофосфат-анионом, мы провели ряд дополнительных спектрофотометрических и ЯМР экспериментов. Изменения в спектрах поглощения для соединения **82** при рН 8.0 разительным образом отличались от тех, что были сделаны при рН 9.0 (рисунок 15). Так, при рН 8.0 наблюдалось сильное уширение полосы поглощения и батохромный сдвиг. Подобные спектральные изменения характерны для образования агрегатов. Образование агрегатов при стэкинг-взаимодействии нафталимидов, приводящее к тушению флуоресценции, является известным в литературе фактом [152]. При рН 9.0 изменения на спектрах поглощения **82** были незначительны и очень похожи на те, что наблюдали при координации **82** и пирофосфат-аниона при рН 8.6. Изменения спектров поглощения лигандов **78** и **82** при комплексообразовании с пирофосфат-анионом оказались похожими, что может указывать на аналогичные процессы, происходящие при связывании пирофосфат-аниона данными лигандами.

Далее было проведено ^1H ЯМР титрования пирофосфат-анионом лигандов **78** и **82** в $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{NaOD}$ буфере при значении рН 5.6, при котором оба соединения демонстрируют тушение флуоресценции в присутствии аниона. ЯМР-спектроскопия требует больших концентраций рецептора в воде, что недостижимо при использовании значений трис-буфера, поэтому в ЯМР-экспериментах использовали другой буфер. Добавление 10 эквивалентов пирофосфат-аниона к раствору **78** привело к смещению сигналов протонов ароматической части молекулы (рисунок 17). После 10 эквивалентов аниона наблюдалось уширение сигналов и появление желтого осадка в ЯМР ампуле, что могло свидетельствовать об образовании агрегатов. В случае лиганда **82** уширение сигналов протонов и образование осадка наблюдалось уже после добавления 2 эквивалентов пирофосфата (рисунок 18).

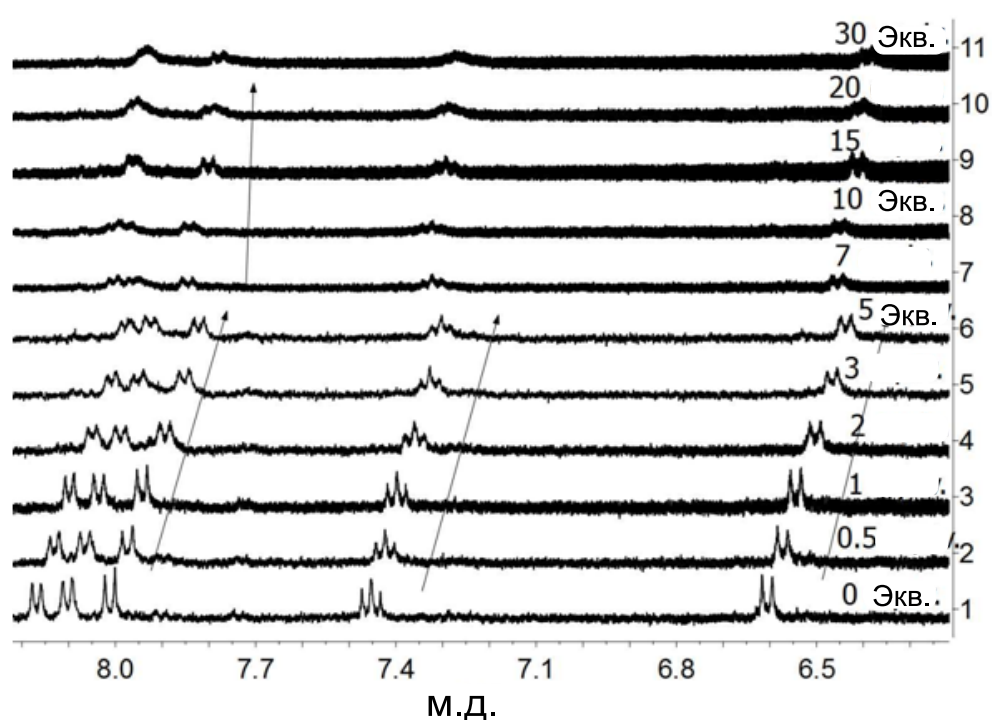


Рисунок 17. ^1H ЯМР спектры лиганда **78** ($C=5 \cdot 10^{-4}\text{M}$) в 50mM $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{NaOD}$ (pH 5.6) при добавлении $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (0-30 экв.).

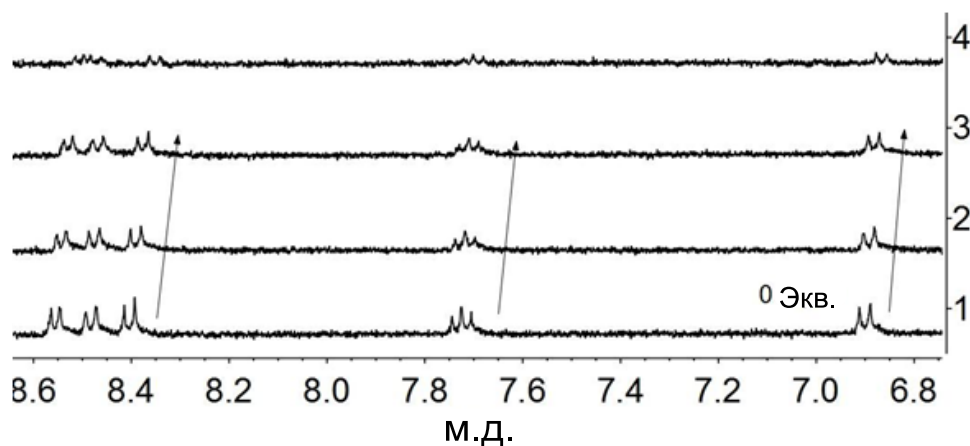
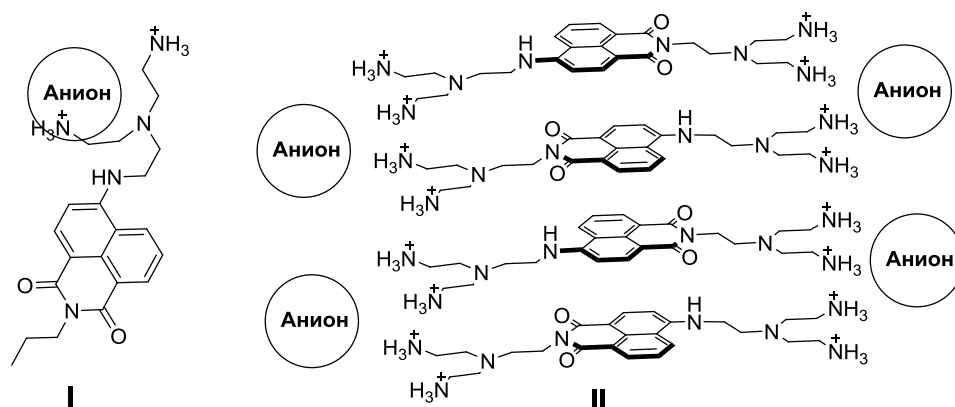


Рисунок 18. ^1H ЯМР спектры лиганда **82** ($C=5 \cdot 10^{-4}\text{M}$) в 50mM $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{NaOD}$ (pH 5.6) при добавлении $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (0-10 экв.).

Суммируя полученные данные можно предположить, что нафталимид-содержащие полиаммониевые рецепторы способны взаимодействовать с пирофосфат-анионами по двум различным механизмам (I и II, схема 38). Оба механизма включают координацию аниона с положительно заряженными аммонийными группами. По первому механизму координация аниона сопровождается протонированием аминогрупп нафталимидного рецептора, участвующих в процессе внутримолекулярного переноса электрона (PET-

процессе). Это протонирование делает РЕТ-процесс невозможным, что приводит к разгоранию флуоресценции лиганда в составе комплекса. Данный механизм реализуется в случае лиганда **80** в области изменений pH 2-12 и в случае рецепторов **78** и **82** при pH выше 8.6. По второму механизму для лигандов **78** и **82** при pH ниже 8.6. координация аниона вызывает агрегацию молекул рецептора, что приводит к сильному тушению флуоресценции нафталимида. В случае лиганда **82** при pH 8.6 в спектрах флуоресценции не наблюдается видимых изменений, что, видимо, объясняется конкуренцией процессов комплексообразования, одновременно протекающих по двум механизмам.

Схема 38



Мы предполагаем, что в агрегатах молекулы расположены как «голова-к-хвосту» для уменьшения суммарного дипольного момента. Ориентация такого рода наблюдается в структуре кристаллов производных нафталимида [153]. Поскольку пирофосфат-анион имеет достаточно высокий отрицательный заряд (-3) или (-4) при pH 8.0-9.0, то возможно расположение анионов в агрегатах нафталимидов, представленное на схеме 38.

Также мы обнаружили, что описываемые рецепторы **78** и **82** в полностью протонированном состоянии в области pH < 4 демонстрируют тушение флуоресценции в присутствии пирофосфат- и сульфат-анионов, что находится в соответствии с экспериментами флуоресцентного pH скрининга (рисунок 12а и 12б). При этом анализ растворов методом динамического рассеяния показал отсутствие агрегации. Можно предположить, что наличие большого количества положительно заряженных аммониевых групп в составе рецептора в сильноокислых условиях, приводит к эффективному взаимодействию с молекулами анионов. Такая координация с отрицательными частицами, в свою очередь, приводит к отрыву протона от аммонийной группы за счет его связывания анионом, следствием чего является частичное восстановление РЕТ процесса в

молекуле нафталимида. Если такое предположение верно, то в присутствии большого избытка анионов, должен наблюдаться эффект тушения флуоресценции нафталимидного лиганда. С этой целью была измерена интенсивность флуоресценции рецепторов **78** и **82** в присутствии 1000 эквивалентов пяти оксоанионов при рН 3.6, приведенных на рисунках. 19 и 20. Согласно приведенным выше данным (рисунок 12), нитрат- и перхлорат-анионы не связываются с исследованными лигандами. Их добавление приводит к слабым эффектам разгорания или тушения флуоресценции. Сульфат- и приофосфат-анионы, связывающиеся с лигандами **78** и **82**, вызывают тушение флуоресценции лигандов. Таким образом, эксперименты полностью подтверждают высказанное предположение о природе наблюдаемого тушения флуоресценции при добавлении анионов в сильноокислой среде.

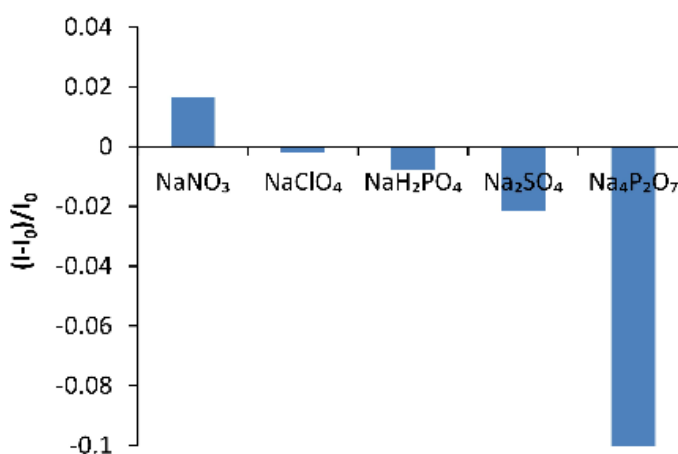


Рисунок 19. Изменение интенсивности флуоресценции **78**, вызванные добавлением указанных на рисунке солей, $C_{78} = 10^{-5}M$, $C_{\text{аниона}} = 0-10^{-2}M$, $\lambda_{\text{ex}} = 440 \text{ нм}$, рН 3.6, 50 мМ ацетатный буфер.

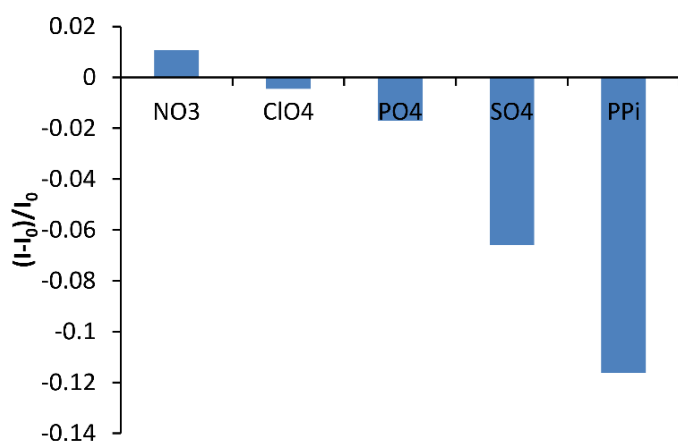


Рисунок 20. Изменение интенсивности флуоресценции **82**, вызванные добавлением указанных на рисунке солей, $C_{82} = 10^{-5}M$, $C_{\text{аниона}} = 0-10^{-2}M$, $\lambda_{\text{ex}} = 440 \text{ нм}$, рН 3.6, 50 мМ ацетатный буфер.

Депротонирование аммонийных групп в соединениях **78** и **82** при рН 3.6 в ацетатном буфере при добавлении анионов было подтверждено и методом ЯМР-спектроскопии. При рН 3.6 сульфат- и пиродифосфат-анионы существуют в формах SO_4^{2-} ($pK_2=2.1$) и $\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^-$ ($pK_2= 2.3$), соответственно. В спектре ^1H ЯМР соединения **78** протонирование приводит к смещению сигналов протонов нафталинового ядра в область слабых полей (рисунок 21). Напротив, при добавлении сульфат-аниона было обнаружено смещение нафталимидных сигналов в сильное поле (рисунок 22). Это значит, что под действием сульфат-аниона происходит депротонирование аммонийной группы в 4-ом положении нафталинового ядра, ее переход в донорную амино-группу, что и вызывает смещение протонов нафталинового ядра в сильное поле. Аналогичное явление наблюдали и в случае добавления пиродифосфат-аниона.

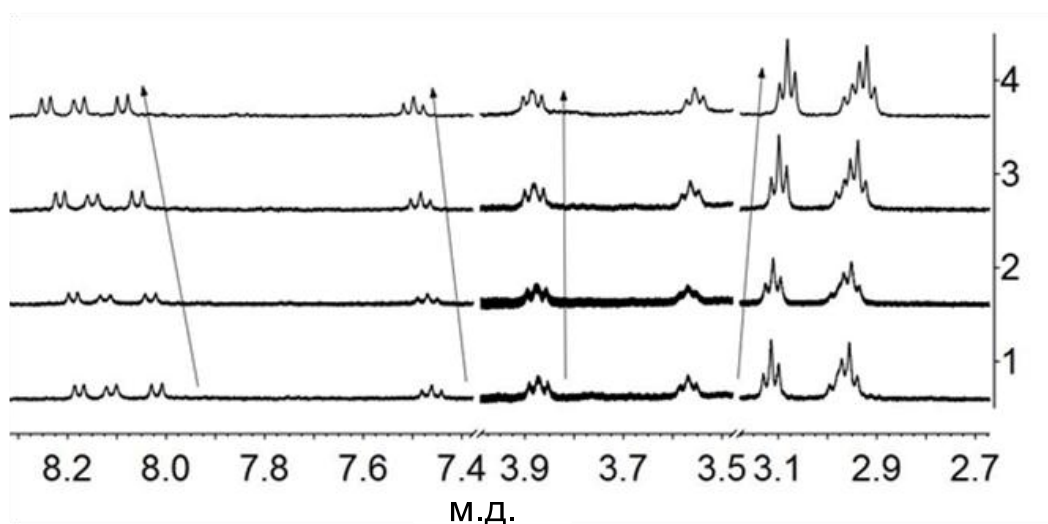


Рисунок 21. ^1H ЯМР спектры **78**, записанные при разных значениях рН 5.6 \rightarrow 3.4 рН (1 \rightarrow 4) (уменьшение на 0.7рН на каждом последующем спектре), $C_{78}= 5 \cdot 10^{-4}\text{M}$, $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{NaOD}$.

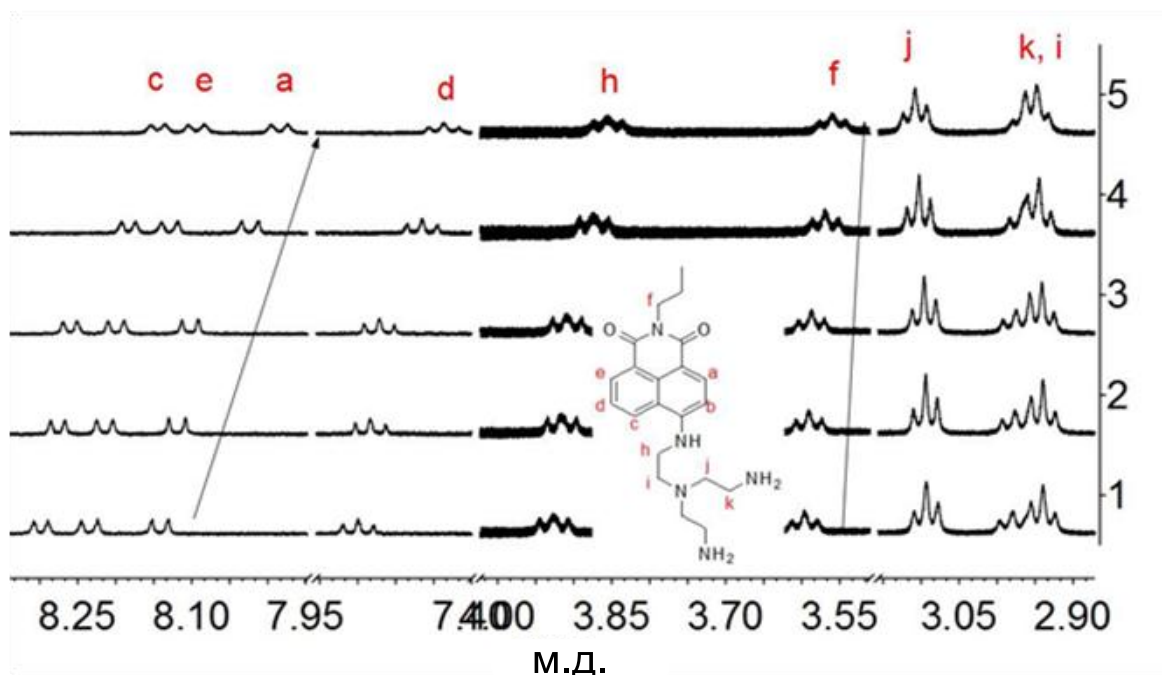


Рисунок 22. ^1H ЯМР спектры **78**, записанные после добавления Na_2SO_4 (0, 0.5, 1, 5 экв.), $C_{78} = 5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ в 50мМ $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{NaOD}$ (рН 3.6).

Интересно, что Дисон с коллегами [34] ранее показал аналогичное влияние анионов на флуоресцентные свойства антраценсодержащих имидазольевых солей.

Таким образом, лиганды **75**, **78**, и **82** возможно использовать для флуоресцентного определения пирофосфат-анион при основных значениях рН (рН 8.0-9.0), а лиганд **80**- при рН 5.6. Константы комплексообразования рецепторов с пирофосфат-анионом находятся в интервале 10^3 - 10^5M^{-1} в трис-буфере. Поскольку рецепторы обладают рН-зависимыми сенсорными свойствами, подходящее для проведения анализа значение рН может быть установлено перед непосредственным определением содержания пирофосфат-аниона в реальных объектах. В большинстве случаев добавление пирофосфат-аниона к раствору лиганда приводит к разгоранию флуоресценции, связанному с протонированием рецептора в комплексе. Результаты данной работы могут являться важным вкладом в понимание сенсорных свойств полиаминных хемосенсоров в водных средах.

4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C были зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX-400» (рабочая частота 400.13 МГц, внутренний стандарт ТМС). Растворители – CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$. Химические сдвиги измеряли с точностью до 0.01 м.д., а КССВ с точностью до 0.1 Гц.

Масс-спектрометрический анализ проводили на приборе “Finnigan MAT 311S” (Finnigan MAT TSQ 7000) в режиме электронного удара при энергии ионизирующих электронов 70 Эв с кварцевой капиллярной колонкой, $L = 60$ м, $d = 0.25$ мм с неподвижной фазой DB-1 и в режиме программирования температуры, газ-носитель – гелий.

Элементные анализы были сделаны в лаборатории микроанализа Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова (Москва).

Температуры плавления измеряли на приборе «Mel-temp II».

Контроль реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} и DC-Alufolien Aluminiumoxid 60 F_{254} neutral (Тип E). Колоночная хроматография осуществлялась с использованием Kieselgel 60 (0.0063-0.100 мм), Kieselgel 60 (0.0063-0.200мм), Aluminium oxide 150 basic (type T) (0.0063-0.200мм) Aluminium oxide 90 active, neutral (activity 1) (0.0063-0.200мм) и HPTLC-Alufolien Cellulose (Merck).

Для записи электронных спектров поглощения использовали спектрофотометр Shimadzu UV3101PC, сопряженный с компьютером, рабочий диапазон 190-3200 нм, и Varian-Cary 500, сопряженный с компьютером, рабочий диапазон 175-3000 нм.

Спектры флуоресценции регистрировались на спектрофлуориметре FluoroMax-3. Рабочий диапазон длин волн 300 – 850 нм. Разрешающая способность при измерении спектра флуоресценции 2 нм. Наблюдаемая флуоресценция детектировалась под прямым углом относительно пучка возбуждения. Ширина спектра возбуждения 2 нм. Интервал длин волн возбуждения 200 - 700 нм. Измеренные спектры флуоресценции были скорректированы по отношению к чувствительности измеряющего фотоэлектронного умножителя (ФЭУ).

Аценафтен, *n*-толуолсульфохлорид, 4,13-диаза-18-краун-6-эфир, 1,7-диаза-15-краун-5-эфир, 1,4,7,10-тетраазациклододекан (циклен), 1,4,8,11-тетразатетрадекан (циклам), уксусная кислота, растворители (ацетонитрил, ацетон, этанол, метанол, хлороформ, хлористый метилен, тетрагидрофуран, бензол, толуол, пиридин) коммерчески доступны (Aldrich, Merck) и использовались без дополнительной очистки. Используемые растворители в случае необходимости очищали и абсолютировали в соответствии со стандартными методиками.

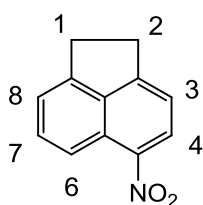
Перхлораты $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ коммерчески доступны (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Молярную концентрацию растворов перхлоратов металлов определяли прямым титрованием соответствующих растворов ЭДТА в присутствии индикаторов мурексида и ксиленолового оранжевого.

4.1. Синтез исходных соединений

4.1.1. Синтез производных нафталимидов

5-Нитро-1,2-дигидроаценафтен (2)

Метод А. 3.0 г Аценафтена (0.020 моль) растворяли в 15 мл горячей (~70 °С) уксусной



кислоте. Полученный раствор при интенсивном перемешивании медленно охлаждали до комнатной температуры, добиваясь получения как можно более мелкой суспензии аценафтена. Не прекращая перемешивания, в реакционную массу в течение одного часа добавляли по каплям 2 мл 72%-й азотной кислоты (0.063 моль), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 25°С, при этом образовывался желтый кристаллический осадок. По окончании прибавления всей азотной кислоты продолжали перемешивание при 25°С еще один час, затем за 30 мин нагревали реакционную массу до 70 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры. Продукт отфильтровывали, промывали на фильтре этиловым спиртом и высушивали при 60 °С. Выход 0.32г (8%). Т. пл. 99 – 101 °С (из AcOH).

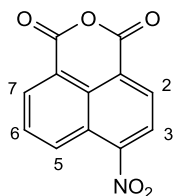
Лит. [100]: 101 – 102 °С.

Метод Б [98]. В двухгорлую колбу объемом 100 мл снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и капельной воронкой помещали 5 г (0.032 моль) аценафтена и 35 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревали до 80-90°С, выдерживали при данной температуре 20 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. При 40°С начинали выпадать длинные иглы. Когда температура достигла 20°С, прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании 10 мл азотной кислоты (d 1,4) (для поддержания постоянной температуры использовали водяную баню). Перемешивание продолжали еще 20 мин. Ярко-желтый осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали. Выход 4.9г (77%). Т. пл. 102-104°С. Лит [100]: 101-102°С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25°С, 400МГц, δ , м.д., J/Гц): 3.45 (с, 4H, H (1,2)), 7.50 (д, 1H, H(3), $J=7.9$), 7.55 (д, 1H, H(8), $J=7.0$), 7.8 (дд, 1H, H(7), $J=7.0, J=8.6$), 8.38 (д, 1H, H(6), $J=8.6$), 8.52 (д, 1H, H(4), $J=7.9$)

5-Бром-1,2-дигидроаценафтилен (2а)

Аценафтен **1** 5 г (0.033 моль) суспендировали в 30 мл ДМФА, к полученной суспензии добавляли по каплям, и при перемешивании, в течение 0.5 часа 15 мл раствора *N*-бромсукцинимиды 5г(0.03 моль) в 15 мл ДМФА. После добавления раствора реакционную массу выдерживали при перемешивании в течение 2-х часов при комнатной температуре. Затем в смесь добавляли в 500мл дистиллированной воды, образовавшийся осадок фильтровали и промывали на фильтре EtOH. Продукт перекристаллизовывали из метанола. Выход 5.45 г (72%) $T_{пл}=49-52\text{ }^{\circ}\text{C}$ Лит [123]: $T_{пл}=51-52\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-d}_6$, 27 $^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 3.19-3.35 (м, 4Н, Н(1, 2)), 7.02 (д, 1Н, Н(3), $J=7.2$), 7.21 (д, 1Н, Н(6), $J=7.0$), 7.43 (дд, 1Н, Н(7), $J=8.3$, $J=7.0$), 7.54 (д, 1Н, Н(4), $J=7.2$), 7.64 (д, 1Н, Н(8), $J=8.3$).

6-Нитро-1Н,3Н-бензо(де)изохромен-1,3-дион (3б)



Метод А [98]. К кипящему раствору 6.3 г (0.032 моль) 4-нитроаценафтена в 150 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли небольшими порциями при перемешивании 9.4 г (0.032 моль) двухводного бихромата натрия. Смесь кипятили в течение 1 часа, после чего выливали в 600 мл дистиллированной воды, подкисленной соляной кислотой (рН 5).

Выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали водой до бесцветных промывных вод, растворяли в 5% растворе гидрокарбоната натрия и выделяли прибавлением 5% соляной кислоты, перекристаллизовывали из уксусного ангидрида. Выход 0.93г (12%). $T_{пл}$ 226-230 $^{\circ}\text{C}$. Лит. [101]: 228 – 229 $^{\circ}\text{C}$.

Метод Б [98]. В двухгорлой колбе емкостью 100 мл, снабженной обратным холодильником, магнитной мешалкой и капельной воронкой растворяли 4-нитроаценафтен 2.9 г (0.015 моль) в 50 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь нагревали до 80 $^{\circ}\text{C}$ и при тщательном перемешивании постепенно добавляли измельченный двухводный бихромат натрия 11.2 г (0.038 моль), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 90 $^{\circ}\text{C}$. Смесь нагревали 3 ч при 120 $^{\circ}\text{C}$ и вылили в 230 мл дистиллированной воды. Выпавший желто-зеленый осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре и промыли водой до бесцветных промывных вод. Очищали 4-нитро-нафталевую кислоту обработкой 10%-ным раствором гидрокарбоната натрия, нагревая до кипения в течении 50 мин. Раствор фильтровали, охлаждали до 20 $^{\circ}\text{C}$ и подкисляли соляной кислотой до рН 5. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции промывных вод и сушили 2 ч при 120-140 $^{\circ}\text{C}$. Образовавшийся ангидрид перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 1.68г (46%). $T_{пл}$ 223-

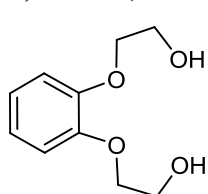
227⁰С. Лит. [101]: Т. пл. 228 – 229 °С. Спектр ¹Н ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, 25 °С, δ / м. д., *J* / Гц): 8.12 (дд, 1Н, Н(6), *J*= 7.5, *J*= 8.6), 8.57 (д, 1Н, Н(3), *J*= 8.1), 8.63 (д, 1Н, Н(2), *J*= 8.1), 8.66 (д, 1Н, Н(7), *J*= 7.6), 8.75 (д, 1Н, Н(5), *J*= 8.6).

6-Бромбензо[*d,e*]изохромен-1,3-дион (3а)

4-Бромаценафтена **2а** 5 г (0.022 моль) растворяли в 100 мл горячей уксусной кислоты. К перемешиваемому раствору при 65 – 70°С в течение 1 часа 10 минут прибавляли 40 г (0.13 моль) Na₂Cr₂O₇·2H₂O следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 90⁰С. После окончания прибавления бихромата натрия, реакцию массу нагревали до температуры кипения и выдерживали в течение 5 часов. Затем смесь выливали в 500мл воды. Образовавшийся осадок фильтровали, и промывали разбавленной соляной кислотой, водой. Затем осадок суспендировали в 500 мл 10%-го раствора Na₂CO₃ и кипятили в течение 1 часа. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали от не растворившегося осадка. Фильтрат подкисляли соляной кислотой, выделившийся осадок 4-бромнафталевой кислоты фильтровали, промывали водой. Затем перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 2.3 г (39%). Т_{пл}= 218-220°С. Лит.[123] Т_{пл}=219-220°С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 27 °С, δ / м. д., *J* / Гц): 8.03 (дд, 1Н,Н(6), *J*=7.5, *J*=7.9), 8.25 (д, 1Н, Н(3), *J* =7.5), 8.35 (д, 1Н, Н(2),*J* =7.5), 8.60 (дд, 2Н, Н(5), Н(7), *J*= 7.5, *J*=7.9).

4.1.2.Синтез бензо- и фенилкраун-соединений

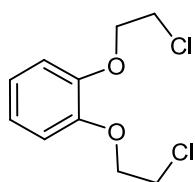
1,2-Бис-(2-гидроксиэтокси)бензол (6)



К раствору 10.0 г (0.091 моль) технического пирокатехина в 50 мл этанола, добавляли 18.2 г (0.318 моль) мелко измельченного гидроксида калия. Смесь нагревали до кипения и добавляли по каплям 22.8г (0.284 моль) этиленхлоргидрина в 25 мл этанола в течение 1 ч. Реакционную массу выдерживали при температуре кипения в течение 5 ч, затем охлаждали. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали. Маточный раствор упаривали, остаток перекристаллизовывали из бензола. Получено 9.2 г соединения **6**. Выход 51%. Т. пл. 83-86°С. Лит. [121]: 81-83°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 25°С, δ, м.д., *J*/Гц): 3.94 (т, 4Н, 2 CH₂ОН, *J*=4.3), 4.13 (т, 4Н, 2 CH₂О, *J*=4.3), 6.95 (с, 4Н, Ar).

1,2-Бис-(2-хлорэтокси)бензол (7)

К раствору 8.35 г (0.042 моль) исходного 1,2-бис(2-гидроксиэтокси)бензола и 3.3 мл (0.042



моль) сухого пиридина и 25 мл хлороформа при охлаждении на ледяной бане по каплям добавляли раствор 10 г (0.083 моль) SOCl_2 в 20мл хлороформа в течение 2 ч. Реакционную смесь выдерживали при температуре кипения и при перемешивании в течение 6 ч. При

охлаждении на ледяной бане и перемешивании добавляли 25 мл воды и по каплям 25 мл 5% соляной кислоты. Органический слой отделяли, промывали 5% водным раствором Na_2CO_3 , водой и упаривали в вакууме. Остаток экстрагировали кипящим гексаном. Получено 5 г продукта в виде желтого кристаллического порошка. Выход 49%. Т.пл. 51-54°C. Лит. [124]: 50-52°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 25 °С, δ , м.д., J/Гц): 3.83 (т, 4H, 2 CH_2Cl , $J=6.0$), 4.27 (т, 4H, 2 CH_2O , $J=6.0$), 6.95 (с, 4H, Ar).

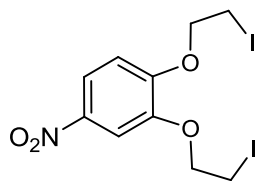
3,4-Бис-(2-хлорэтокси)нитробензол (8)

К раствору 2.43 г (10.4 ммоль) 1,2-бис(2-хлорэтокси)бензола в 30 мл хлороформа при перемешивании добавляли по каплям смесь 10 мл азотной кислоты (плотность 1.41 г/см³) и 35 мл уксусной кислоты в течение 30 мин. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 40 ч, после чего нейтрализовывали добавлением 15% водного раствора Na_2CO_3 . Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено 2.2 г продукта в виде желтого порошка. Выход 75%. Т. пл. 83-85°C. Лит. [125]: 82-84°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 3.86 (м, 4H, 2 CH_2Cl), 4.35 (м, 4H, CH_2O), 6.96 (д, 1H, H(6), $J=9.0$), 7.80 (д, 1H, H(3), $J=2.7$), 7.93 (дд, 1H, H(5), $J=9.0$, $J=2.7$).

температуре 40 ч, после чего нейтрализовывали добавлением 15% водного раствора Na_2CO_3 . Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено 2.2 г продукта в виде желтого порошка. Выход 75%. Т. пл. 83-85°C. Лит. [125]: 82-84°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 3.86 (м, 4H, 2 CH_2Cl), 4.35 (м, 4H, CH_2O), 6.96 (д, 1H, H(6), $J=9.0$), 7.80 (д, 1H, H(3), $J=2.7$), 7.93 (дд, 1H, H(5), $J=9.0$, $J=2.7$).

3,4-Бис-(2-иодэтокси)нитробензол(9)

Смесь 1.23 г (4.4 ммоль) **8**, 6.56 г (43.7 ммоль) безводного NaI и 30 мл сухого ацетонитрила кипятили при интенсивном перемешивании в течение 60 ч. Осадок отфильтровывали, маточник упаривали в вакууме. Твердый остаток экстрагировали бензолом (3×20 мл), бензольный раствор промывали последовательно водой и 5% водным раствором Na_2SO_3 (2×20 мл) и водой. Бензол упаривали в вакууме. Получено 1.7г **9** в виде желтого порошка. Выход 85%. Т. пл. 46-49°C. Лит. [125]: 47-50°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 3.48 (м, 4H, 2 CH_2I), 4.34-4.41 (м, 4H, CH_2O), 6.93 (д, 1H, H(6), $J=8.8$), 7.77 (д, 1H, H(3), $J=2.8$), 7.91 (дд, 1H, H(5), $J=8.8$, $J=2.8$).



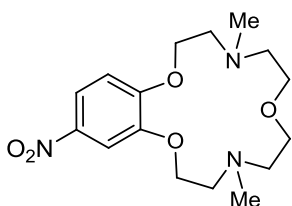
ацетонитрила кипятили при интенсивном перемешивании в течение 60 ч. Осадок отфильтровывали, маточник упаривали в вакууме. Твердый остаток экстрагировали бензолом (3×20 мл), бензольный раствор промывали последовательно водой и 5% водным раствором Na_2SO_3 (2×20 мл) и водой. Бензол упаривали в вакууме. Получено 1.7г **9** в виде желтого порошка. Выход 85%. Т. пл. 46-49°C. Лит. [125]: 47-50°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 3.48 (м, 4H, 2 CH_2I), 4.34-4.41 (м, 4H, CH_2O), 6.93 (д, 1H, H(6), $J=8.8$), 7.77 (д, 1H, H(3), $J=2.8$), 7.91 (дд, 1H, H(5), $J=8.8$, $J=2.8$).

Синтез бензоазакраун-эфиров **11a** и **11b**

К суспензии K_2CO_3 (1.15 ммоль) и диоида **9** (0.23 ммоль) в ацетонитриле (3мл) добавляли амины **10a** и **10b** (0.23 ммоль) при перемешивании. Реакционную смесь оставили на 75ч при комнатной температуре (20°C) без перемешивания. Затем растворитель упаривали. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20мл) и промывали водой. Органические слои объединили и упарили. Продукт экстрагировали кипящим гексаном, растворитель удаляли.

4,10-Диметил-15-нитро-2,3,4,5,6,8,9,10,11,12-декагидробензо[*b*][1,4,10,7,13]

триоксадиазациклопентадецин (**11a**)



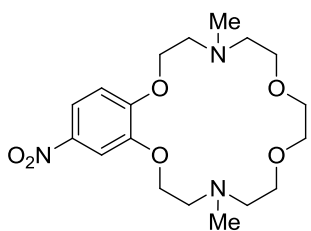
Был синтезирован из 107мг (0.23ммоль) диоида **9**, 28 мг (0.23 ммоль) амина **10a**, 159мг K_2CO_3 (1.15 ммоль) в ацетонитриле. Продукт **11a** получен в виде желтого масла 61мг (78%).

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C, δ , м.д., $J/Гц$): $\delta = 2.36$ (с, 6 Н, 2 NCH_3), 2.76 (т, 4 Н, $2CH_2N$, $J = 5.7$, $J = 5.9$), 2.91 (т, 4 Н, $2CH_2N$, $J = 4.4$, $J = 4.5$), 3.72 (м, 4 Н, $2CH_2O$), 4.10 (м, 4 Н, $2CH_2O$), 6.84 (д, 1 Н, Н(6), $J = 8.9$), 7.69 (д, 1Н, Н(3), $J = 2.6$), 7.86 (дд, 1 Н, Н(5), $J = 8.9$, $J = 2.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): $\delta = 43.6$, 55.0, 57.4, 66.6, 68.4, 106.8, 110.0, 117.3, 141.5, 147.9, 154.3. Масс-спектр (ИЭР) m/z : вычислено 340.19 ($[M+H]^+$), найдено 340.18.

Найдено (%): С, 56.71; Н, 7.45. $C_{16}H_{25}N_3O_5$. Вычислено (%): С, 56.62; Н, 7.42.

4,13-Диметил-18-нитро-2,3,4,5,6,8,9,11,12,13,14,15-додекагидробензо[*b*]-[1,4,10,13,7,16]-тетраоксадиазациклооктадецин (**11b**)



Был синтезирован из 107мг (0.23ммоль) диоида **9**, 41 мг (0.23 ммоль) амина **10b**, 159мг K_2CO_3 (1.15 ммоль) в ацетонитриле. Продукт **11b** получен в виде желтого масла 65мг (74%).

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C, δ , м.д., $J/Гц$): $\delta = 2.34$ (с, 3 Н, NCH_3), 2.35 (с, 3 Н, NCH_3), 2.78-2.82 (м, 4 Н, CH_2N), 2.99-3.05 (м, 4 Н, CH_2N), 3.56 (с, CH_2O), 3.58-3.63 (м, 4 Н, CH_2O), 4.09-4.15 (м, 4 Н, CH_2O), 6.83 (д, 1 Н, Н(6), $J = 9.0$), 7.66 (д, 1 Н, Н(3), $J = 2.6$), 7.82 (дд, 1 Н, Н(5), $J = 9.0$, $J = 2.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): $\delta = 43.8$, 55.2, 57.5, 64.2, 68.8, 70.1, 107.2, 110.4, 117.5, 141.1, 148.7, 154.2.

Масс-спектр (ИЭР) m/z : вычислено 384.21 ($[M+H]^+$); найдено 384.26.

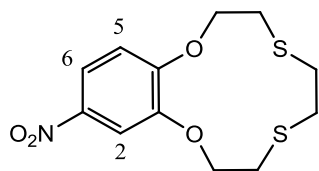
Найдено (%): С, 56.42; Н, 7.59. $C_{18}H_{29}N_3O_6$. Вычислено (%): С, 56.38; Н, 7.62.

Общая методика синтеза бензотиакраун-эфиров **11в-е** и бензотиакраун-нафталмидов **41в-е**.

Методика адаптирована из лит [125, 155].

К суспензии Cs₂CO₃ (1.10ммоль) и (0.30ммоль) дихлорида **8** или **42**, или диiodида **9** или **43** в ацетонитриле (30мл) добавляли по каплям и при перемешивании раствор дитиола **10в-е** (0.33ммоль) в ацетонитриле (30мл). Реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали при температуре кипения при перемешивании в течение 78 часов. Затем растворитель упаривали. К остатку добавляли воду (150мл) и смесь экстрагировали хлороформом, экстракты промывали водой. Органический раствор упаривали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, носитель - силикагель. В качестве элюента использовали смесь бензол-этилацетат (для соединений **11в-е**) или градиентную смесь бензол-этанол (для соединений **41в-е**).

12-Нитро-2,3,5,6,8,9-гексагидробензо[*b*][1,4,7,10] диоксидитиациклододecin (**11в**)

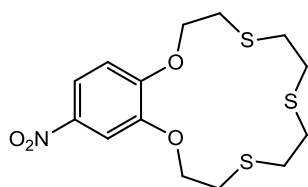


Был получен из 139 мг (0.30 ммоль) диiodида **9**, 31 мг (0.33 ммоль) дитиола **10в**, 358мг Cs₂CO₃ (1.10 ммоль) в ацетонитриле. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент-бензол) 54мг (61%) **11в** получено в виде желтовато-белого

твердого вещества. Т. пл. 157-159°C. Лит. [125]:159-161°C

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C, δ, м.д., J/Гц): δ = 3.01 (м, 4 Н, 2CH₂S), 3.07 (с, 4 Н, 2CH₂S), 4.45 (м, 4 Н, 2 CH₂OAr), 6.86 (д, 1 Н, Н(6), J = 8.9), 7.70 (д, 1 Н, Н(2), J = 2.2), 7.94 (дд, 1 Н, Н(5), J = 8.9, J = 2.2).

15-Нитро-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[*b*][1,4,7,10,13] диоксатритиациклопента-децин (**11г**)

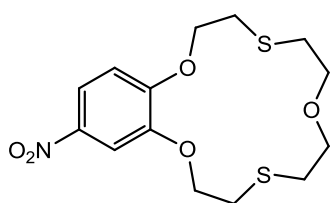


Был получен из 84 мг (0.30 ммоль) дихлорида **8**, 51 мг (0.33 ммоль) дитиола **10г**, 358мг Cs₂CO₃ (1.10 ммоль) в ацетонитриле. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент-бензол/этилацетат-5/1) 66мг (63%) **11г** получено в виде желтого твердого порошка. Т. пл. 157-159°C. Лит. [156]: 159-161°C

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C, δ, м.д., J/Гц): δ = 2.87 (м, 4 Н, CH₂S), 3.00 (м, 4 Н, CH₂S), 3.09 (м, 4 Н, CH₂S), 4.35 (м, 4 Н, CH₂OAr), 7.21 (д, 1 Н, Н(6), J = 8.9), 7.77 (д, 1 Н, Н(2), J = 2.5), 7.93 (дд, 1 Н, Н(5), J = 8.9, J = 2.5).

15-Нитро-2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[*b*][1,4,10,7,13]триоксадитиациклопента-децин (11д)

Был получен из 84 мг (0.30 ммоль) дихлорида **8**, 46 мг (0.33 ммоль) дитиола **10д**, 358мг

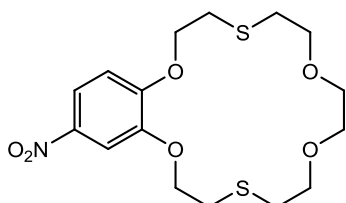


Cs_2CO_3 (1.10 ммоль) в ацетонитриле. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент-бензол/этилацетат-5/1) 67мг (59%) **11г** получено в виде желтого твердого порошка. Т. пл. 128-130°C. Лит. [155]: 129-131°C.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): $\delta = 2.98$ (м, 4 Н, CH_2S), 3.05 (м, 4 Н, CH_2S), 4.25 (м, 4 Н, CH_2OAr) 6.82 (д, 1 Н, $\text{H}(6)$, $J = 8.7$); 7.69 (д, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J = 2.3$); 7.82 (дд, 1 Н, $\text{H}(5)$, $J = 8.7$, $J = 2.3$).

18-Нитро-2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-декагидробензо[*b*][1,4,10,13,7,16]тетраоксадитиациклооктадецин (11е)

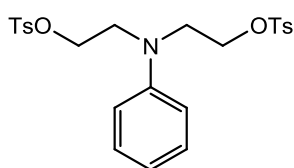
Был получен из 84 мг (0.30 ммоль) дихлорида **8**, 60 мг (0.33 ммоль) дитиола **10е**, 358мг



Cs_2CO_3 (1.10 ммоль) в ацетонитриле. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент-бензол/этилацетат-10/1) 66мг (52%) **11е** получено в виде желтого твердого порошка. Т.пл.128-130°C.Лит. [155]: 128-129°C.

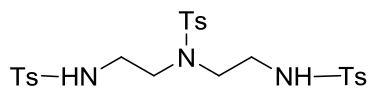
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): $\delta = 2.97$ (т, 2 Н, CH_2S , $J = 6.6$), 3.01 (т, 2 Н, CH_2S , $J = 6.9$); 3.16 (м, 2 Н, CH_2S), 3.19 (т, 2 Н, CH_2S , $J = 6.6$), 3.63 (с, 4 Н, 2 CH_2O), 3.75 (м, 4 Н, CH_2O), 4.27 (м, 4 Н, 2 CH_2OAr), 6.87 (д, 1 Н, $\text{H}(6)$, $J = 8.9$), 7.71 (д, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J = 2.4$), 7.91 (дд, 1 Н, $\text{H}(5)$, $J = 8.9$, $J = 2.4$).

***N,N*-Бис[2-(*n*-толуолсульфокси)этил]-*N*-фениламин (13)**



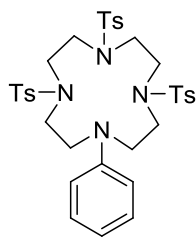
К раствору 10.0 г (0.051 моль) *n*-толуолсульфохлорида в 30 мл сухого бензола добавляли при перемешивании 10.6 мл (0.076 моль) триэтиламина, а затем раствор 4.2 г (0.23 моль) *N*-фенилдиэтиламина в 40 мл бензола. Реакционную массу оставляли на 5 дней при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор промывали водой до нейтральной реакции и упаривали в вакууме. Выход составил 20.48г (82%). Т. пл. 46-49°C. Лит. [128]: 47-50°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25 °C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.43 (с, 6 Н, 2 CH_3), 3.56 (м, 4 Н, 2 CH_2N), 4.11 (т, 4 Н, 2 CH_2OTs , $J = 5.8$), 6.50 (д, 2 Н, $\text{H}(2)$, $\text{H}(6)$, $J = 7.8$), 6.75 (м, 1 Н, $\text{H}(4)$), 7.15 (т, 2 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(5)$, $J = 7.6$, $J = 7.9$), 7.30 (м, 4 Н, 2 Ts $\text{H}(3')$, $\text{H}(5')$), 7.71 (м, 4 Н, 2 Ts $\text{H}(2')$, $\text{H}(6')$)).

[N,N',N''-Три(*n*-толуолсульфонил)]диэтиленстриамин (14) [157].



Диэтиленстриамин 1.05 г (0.01 моль) растворяли в 6.5 мл дистиллированной воды. К реакционной смеси добавляли 1.22 г (0.03 моль) гидроксида натрия, следя за тем, чтобы температура была ниже 40° С. Далее, при интенсивном перемешивании, добавляли раствор, содержащий 5.91г (0.03 моль) *n*-толуолсульфохлаорида в 7 мл диэтилового эфира, поддерживая температуру реакционной смеси не выше 20°С. После чего смесь охлаждали до 0°С и перемешивали в течение часа. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром. Продукт перекристаллизовали из хлороформа, получено 4.47г (77%) в виде белых кристаллов. Т. пл. 177-179°С. Лит. [157]: 176–178 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 25°С, δ, м.д., 400МГц, J/Гц): 2.38 (с, 9Н, арил СН₃), 2.79 (т, 4Н, СН₂Н, *J*=6.65), 2.99 (дд, 4Н, СН₂Н, *J*=6.5, *J*=8.0), 7.35-7.68 (м, 12Н, Ts).

1,4,7-Три(*n*-толуолсульфонил)-10-фенил-1,4,7,10-тетраазациклододекан (15).



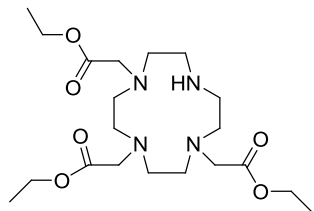
Метод А [11]. К раствору, содержащему 0.4 г (0.4 ммоль) Na₂CO₃ в 20мл безводного ацетонитрила, одновременно по каплям добавляли растворы, содержащие 0.116г (0.2ммоль) [N,N',N''-три(*n*-толуолсульфонил)]диэтиленстриамина в 10мл ацетонитрила и N,N-бис[2-(*n*-толуолсульфоокси)этил]-N-фениламин (0.1г, 0.2ммоль) в 10мл ацетонитрила в течение 4 часов при перемешивании. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 200 часов при комнатной температуре. По окончании реакции ацетонитрил упаривали. Образовавшийся остаток экстрагировали хлороформом, растворитель удаляли. Выход **15** составил 0.013г (9%).

Метод Б. К кипящему раствору, содержащему 0.4 г (0.4 ммоль) Na₂CO₃ в 20 мл ДМФА, одновременно по каплям при перемешивании добавляли растворы 0.199г (0.35 ммоль) [N,N',N''-три(*n*-толуолсульфонил)]диэтиленстриамина в 10мл ДМФА и 0.172г (0.35 ммоль) N,N-бис[2-(*n*-толуолсульфоокси)этил]-N-фениламин в 10мл ДМФА в течение 4 часов. Далее реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 40 часов. После охлаждения к реакционной массе добавляли 60 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x15мл). Органическую фазу упарили. Продукт получен в виде коричневого масла. Выход 0.154г (62%).

Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 25°С, δ, м.д., 400МГц, J/Гц): 2.38 (с, 9Н, арил СН₃), 2.79 (т, 4Н, СН₂Н, *J*=6.6), 3.11-3.17 (м, 8Н, СН₂Н), 3.66 (т, 4Н, СН₂Н, *J*=6.6), 6.50 (д, 2 Н, Н(2), Н(6), *J*

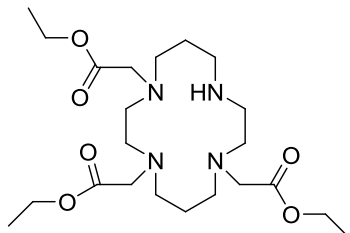
= 7.8), 6.75 (м, 1 Н, Н(4)), 7.15 (т, 2 Н, Н(3), Н(5), $J = 7.6$, $J = 7.9$), 7.35-7.68 (м, 12Н, Ts). соответствует литературным данным [157].

1, 4,7- Три (этилацетат)-1,4,7,10-тетраазациклододекан (21).



К охлажденному на ледяной бане раствору, содержащему 0.8г (4.64 ммоль) циклена и 1.284г (17.30 ммоль) NaHCO_3 в 28.5 мл MeCN, добавляли при перемешивании в течение 30 минут 2.56г (17.3 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты. После добавления реакционная смесь перемешивалась в течение 48 часов при комнатной температуре. По окончании реакции ацетонитрил упаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали хлороформом. Раствор CHCl_3 упаривали, продукт после перекристаллизации из толуола получали в виде бело-коричневого вязкого масла. Выход 0.859г (43%). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., J/Гц): 1.21 (3*с, 9Н, Et- CH_3), 2.70 (уш.с, 8Н, NCH_2), 2.85 (с, 4Н, NCH_2), 2.99 (с, 4Н, NCH_2), 3.44 (с, 2Н, COCH_2N), 3.52 (с, 4Н, COCH_2N), 4.06-4.14 (м., 6Н, OCH_2CH_3), 8.80 (с, 1Н, NH), соответствует литературным данным [158].

1,4,8-Три(этилацетат) 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (22)



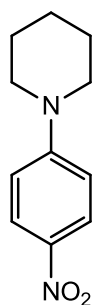
получен аналогично предыдущей методике из 0.8г (4.0 ммоль) циклама в виде бело-коричневого вязкого масла. Выход 0.733г, 40%. Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., J/Гц): 1.19 (3*с, 9Н, Et- CH_3), 1.59 (кв, 2Н, CH_2), 2.01 (кв, 2Н, CH_2), 2.64-3.57 (м, 22Н, $\text{NCH}_2\text{COCH}_2\text{N}$), 4.08-4.17 (м., 6Н, OCH_2CH_3), 9.60 (с, 1Н, NH), соответствует литературным данным [158].

Общие методики аминирования 1-фтор-4-нитробензола

1) К раствору 0.80 ммоль пиперидина, морфолина или азакраун-эфира в 12мл ацетонитрила при перемешивании добавляли раствор 0.60 ммоль *para*-нитрофторбензола в 12мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали в течение 8 часов при температуре кипения растворителя. Ацетонитрил удаляли на роторном испарителе. Остаток промывали водой и экстрагировали хлороформом (3x15мл). Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Таким образом были получены соединения **23**, **24**, **28**, **29**, **30** в виде бледно-желтого порошка.

2) К раствору 0.38 ммоль пиперидина, морфолина или азакраун-эфира в 7 мл ацетонитрила в присутствии 0.4 ммоль карбоната калия при перемешивании добавляли

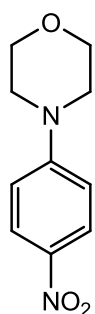
раствор 0.38 ммоль *para*-нитрофторбензола в 7 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали в течение 25 часов при температуре кипения растворителя. Ацетонитрил удаляли на ротаторном испарителе, остаток обрабатывали водой, из водного раствора продукт экстрагировали хлороформом (3x15мл). Таким образом были получены соединения **23-30** в виде бледно желтого порошка.



1-(4-Нитрофенил)пиперидин (23),

получен с выходом 64% по методу 1, 84% методу 2. Т. пл. 101-103°C. Лит. [159]: 98-100°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.70 (уш.с, 6H, CH_2), 3.44 (уш.с, 4H, CH_2N), 6.82 (д, 2H, CH , $J=9.5$), 8.10 (д, 2H, $J=9.5$).

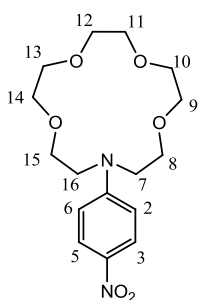


4-(4-Нитрофенил)морфолин (24),

получен с выходом 70% по методу 1, 88% по методу 2. Т. пл. 160-162°C. Лит. [160]: 157-159°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.40 (т, 4H, CH_2N , $J=5.0$), 3.90 (т, 4H, CH_2O , $J=5.0$), 6.90 (д, 2H, CH , $J=9.2$), 8.18 (д, 2H, $J=9.5$).

13-(4-Нитрофенил)-1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан (25),

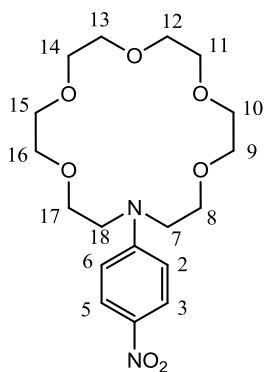


получен с выходом 52% по методу 2.

Т.пл. 126-128°C. Лит. [161]: 125-127°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.62-3.73 (м, 16H, CH_2), 3.80 (м, 4H, CH_2), 6.64 (д, 2H, $\text{H}(2,6)$, $J=9.3$), 8.09 (д, 2H, $\text{H}(3,5)$, $J=9.3$).

16-(4-Нитрофенил)-1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан (26),

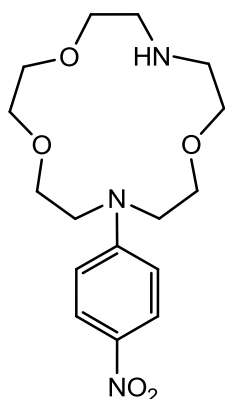


получен с выходом 67% по методу 2 без использования основания, с выходом 64% при использовании Na_2CO_3 в качестве основания.

Т.пл. 83-85°C. Лит. [162]: 83-84°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.61-3.63 (м, 16H, CH_2O), 3.70 (уш.с, 8H, CH_2O и CH_2N), 6.63 (д, 2H, $\text{H}(2,6)$, $J=9.5$), 8.04 (д, 2H, $\text{H}(3,5)$, $J=9.3$).

7-(4-Нитрофенил)-1,4,10-триокса-7,13-дизазапентадекан (27),



56.62;H, 7.42.

получен с выходом 59% по методу 2.

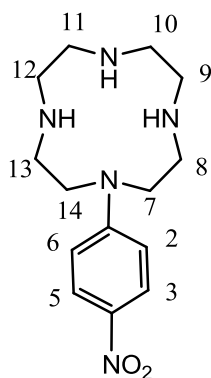
Т.пл.: 159–161 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.76–2.83 (м, 4 Н, Н 2N(H)), 3.57–3.80 (м, 4Н, CH_2O и $\text{CH}_2\text{N(R)}$); 6.61 (д, 2Н, Н(2,6), $J=9.3$); 8.07 (д, 2Н, Н(3,5), $J=9.3$).

^{13}C ЯМР (400МГц, CDCl_3): $\delta=$ 48.3; 48.5; 53.2; 53.5; 68.3; 68.5; 70.2; 70.31; 71.1; 76.7; 110.6; 110.9; 126.0; 126.2; 137.2; 152.7.

Масс спектр (ИЭР), m/z : вычислено 340.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено 340.5.

Найдено (%): С, 56.47; Н, 7.53. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): С,

1-(4-Нитрофенил)-1,4,7,10-тетраазапентадекан (28),

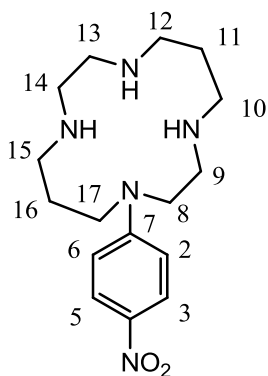


получен с выходом 84% по методу 1, 68% по методу 2.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.73 (м, 4Н, Н(9,12)); 2.94 (м, 4Н, Н(8,13)); 3.04 (м, 4Н, Н(10,11)); 3.84 (м, 4Н, Н(7,14)); 6.68 (д, 2Н, Н(2,6), $J=9.3$); 8.15 (д, 2Н, Н(3,5), $J=9.4$).

Соответствует литературным данным [163].

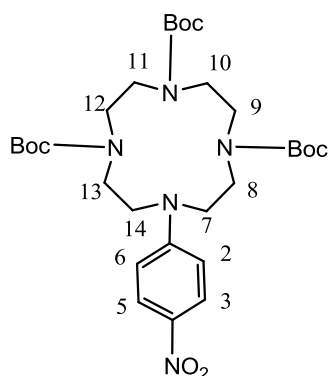
1-(4-Нитрофенил)-1,4,8,11-тетраазапентадекан (29),



получен с выходом 81% по методу 1 и с выходом 73% по методу 2.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.90–2.02 (м, 4Н, Н(11,16)); 2.80–2.83 (м, 2Н, Н(13)); 2.94–2.99 (м, 10Н, Н(9,10,12,14,15)); 3.58 (м, 2Н, Н(17)); 3.66 (м, 2Н, Н(8)); 6.59 (д, 2Н, Н(2,6), $J=9.3$); 8.10 (д, 2Н, Н(3,5), $J=9.3$). Соответствует литературным данным [130].

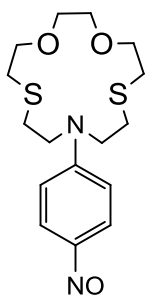
Три-*трет*-бутил2,2',2''-(10-(4-нитрофенил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триил)триацетат (30),



получен с выходом 32% по методу 1 и с выходом 28% по методу 2.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., J/Гц): 1.47 (с, 27H, $\text{H}(\text{CH}_3)$), 2.89 (м, 4H, $\text{H}(\text{NCH}_2)$), 2.97 (м, 8H, $\text{H}(\text{NCH}_2)$), 3.19 (т, 4H, $\text{H}(\text{CH}_2)$), 3.42 (с, 2H, $\text{H}(\text{COCH}_2\text{N})$), 3.75 (м, 4H, $\text{H}(\text{COCH}_2\text{N})$), 6.69 (д, 2H, $\text{H}(\text{CHAr})$, $J = 9.3$), 8.12 (д, 2H, $\text{H}(\text{CHAr})$, $J = 9.3$). Соответствует литературным данным [114].

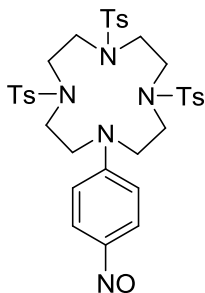
10-(4-Нитрозофенил)-1,4-диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан N-(4-нитрозофенил)азадитиа-15-краун-5-эфир (19)



К охлажденному в бане со льдом раствору 1.15 г (3.7 ммоль) N-фенилазадитиа-15-краун-5 эфира в смеси 1 мл концентрированной соляной кислоты ($\rho = 1.18 \text{ г / см}^3$) и 2.7 мл воды при перемешивании в течение часа добавляли по каплям раствор 0.268 г (3.71 ммоль) нитрита натрия, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше $0 - 5^\circ\text{C}$. После прибавления всего раствора NaNO_2 реакционную смесь перемешивали при заданной температуре 1 час. Далее, для выделения свободного основания нитрозосоединения в реакционную массу добавляли раствор 0.5 г карбоната натрия в 6 мл воды при энергичном перемешивании. Выпавший осадок экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, отгоняли растворитель, остаток высушивали в вакууме. Полученный продукт перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 95%. Т. пл. $117 - 118^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 21°C , δ / м. д., J / Гц): 2.69 – 2.80 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{S}$), 2.82 – 2.93 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{S}$), 3.58 (с, 4H, $\text{CH}_2(11)$, $\text{CH}_2(12)$), 3.63 – 3.73 (м, 4H, 2CH_2), 3.74 – 3.86 (м, 4H, 2CH_2), 6.82 (д, 2H, $\text{H}(2)$, $\text{H}(6)$, $J = 7.4$), 8.05 (уш. с, 2H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(5)$). Спектр ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 21°C , δ / м. д.): 29.15, 31.07, 51.80, 69.94, 72.79, 110.88, 153.36, 162.81. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 357.13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено: 357.14. Найдено (%): C, 53.94; H, 6.79; N, 7.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено (%): C, 53.90; H, 6.79; N, 7.86.

1-(4-Нитрозофенил)-4,7,10-тетраазациклододекан (16)

Получен аналогично по предыдущей методике с выходом 91%.



Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., 400МГц, J/Гц): 2.41 (с, 9H, арил CH_3), 2.79 (м, 4H, CH_2N), 3.16-3.19 (м, 8H, CH_2N), 3.74 (т, 4H, CH_2N , $J=6.6$), 6.85 (д, 2 H, H(2), H(6), $J = 7.6$), 7.15, 7.39-7.72 (м, 12H, Ts), 7.98 (уш.с, 2 H, H(3), H(5)).

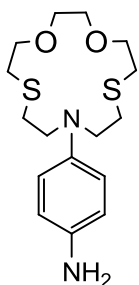
Масс-спектр (ИЭР), m/z :; вычислено, 740.21 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено: 740.92.

Найдено (%): C 57.02, H 5.62, N 9.31. $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$. Вычислено (%): C 56.81, H 5.59, N 9.46.

Метод приготовления скелетного никелевого катализатора.

В стакане на 250 мл суспендировали 11.0 г сплава Ni – Al (массовая доля Ni – 50%) в 110мл воды. В суспензию без внешнего охлаждения вносили твердый KOH. Добавление KOH продолжали до тех пор, пока очередная его порция не вызывала видимую реакцию (всего около 22 – 25 г). По окончании реакции реакцию массу выдерживают при комнатной температуре 10 – 15 мин, далее стакан помещали на 30 мин в водяную баню, нагретую до 70 $^\circ\text{C}$, после чего декантировали воду, промывали осадок три раза дистиллированной водой, затем три раза этиловым спиртом. Катализатор оставляли под слоем спирта.

4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)анилин (N-(4-аминофенил)азадитиа-15-краун-5-эфир) (20) К нагретому до кипения раствору 700 мг (1.966 ммоль) нитрозосоединения **19** в 50.0 мл этанола в атмосфере аргона

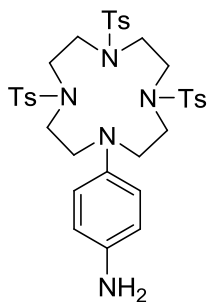


добавляли 1мл 100%-го гидразин-гидрата, после чего порциями при перемешивании вносили скелетный никелевый катализатор, приготовленный из 0.5 г сплава никеля с алюминием (массовая доля никеля 50%). После добавления всего катализатора реакцию массу кипятили 1 час, после охлаждения катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в

вакууме. Образовавшийся после отгонки растворителя маслообразный остаток представлял собой целевой продукт реакции, который без предварительной очистки использовался на последующей стадии взаимодействия с 4-нитронафталевым ангидридом.

Выход 0.471г, 70% . Спектр ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , 20 $^\circ\text{C}$, δ / м. д., J/ Гц): 2.70 – 2.79 (м, 4H, 2 CH_2S), 2.81 – 2.91 (м, 4H, 2 CH_2S), 3.45 – 3.56 (м, 4H, 2 CH_2), 3.63 (с, 4H, $\text{CH}_2(11)$, $\text{CH}_2(12)$), 3.75 – 3.83 (м, 4H, 2 CH_2), 6.55 (д, 2H, ArH, $J= 8.9$), 6.64 (д, 2H, ArH, $J= 8.9$).

1-(4-Аминофенил)-4,7,10-тетраазаациклододекан (17), получен аналогично по



предыдущей методике из соединения **16** 0.400г (1.16 ммоль) восстановлением 4-нитрозопроизводных *N*-фенил тетраазакраун-эфира с выходом 0.619г, 73%. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 2.32 (с, 9H, арил CH_3), 2.71 (т, 4H, CH_2N , $J=6.6$), 3.08-3.14 (м, 8H, CH_2N), 3.62 (т, 4H, CH_2N , $J=6.6$), 6.44 (д, 2 H, H(2), H(6), $J = 7.7$), 7.08 (т, 2 H, H(3), H(5), $J = 7.6$, $J = 7.8$), 7.33-7.65 (м, 12H, Ts).

Общий метод восстановления нитропроизводных бензо- и фенилкраун-эфиров никелем Ренея в спиртовом растворе гидразин-гидрата. [110]

К нагретому до кипения раствору 1 ммоль нитросоединения в 30 мл этанола добавляли 0.7 мл 100%-го гидразин-гидрата, после чего порциями при перемешивании вносили скелетный никелевый катализатор до тех пор, пока очередная его порция не вызывала видимую реакцию. Далее реакционную массу выдерживали при кипении 2 часа (1 день для тиакраунэфирных производных), катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме.

4-(Пиперидин-1-ил)анилин (31)

Выход 92%. Т. пл. 40-41 $^\circ\text{C}$. Лит. [164]: 39-40 $^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.72 (с, 6H, CH_2), 3.47 (с, 4H, CH_2N), 6.52 (д, 2H, CH , $J=9.0$), 6.70 (д, 2H, $J=9.0$).

4-Морфолиноанилин (32)

Выход 95%. Т. пл. 130-132 $^\circ\text{C}$. Лит. [164]: 128-130 $^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.43 (т, 4H, CH_2N , $J=5.1$), 3.92 (т, 4H, CH_2O , $J=5.1$), 6.55 (д, 2H, CH , $J=9.1$), 6.65 (д, 2H, $J=9.2$).

4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азаациклопентадекан-13-ил)анилин (33)

Выход 87%. Т.пл. 52-54 $^\circ\text{C}$. Лит. [110]: 51-52 $^\circ\text{C}$.

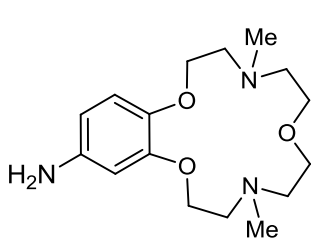
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.61-3.72 (м, 16H, CH_2), 3.81 (м, 4H, CH_2), 6.52 (д, 2H, ArH), 6.69 (д, 2H, ArH).

4-(1,4,7,10,13-Пентаокса-16-азаациклооктадекан-16-ил)анилин (34)

Выход 83%. Т. пл. 37-39 $^\circ\text{C}$. Лит. [110]: 36-38 $^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.52 (с, 2H, NH_2), 3.61-3.72 (м, 24H, CH_2O и CH_2N), 6.69 (д, 2H, ArH), 7.21 (д, 2H, ArH).

**4,10-Диметил-2,3,4,5,6,8,9,10,11,12-декагидробензо[b][1,4,10,7,13]триокса-
диазациклопентадецин-15-амин (12а)**

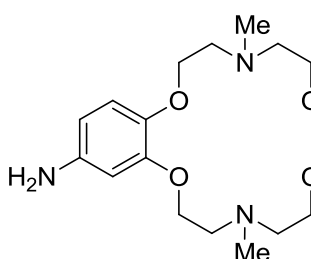


Выход 95%.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z 310.2 ($[M+H]^+$); найдено 310.7.

Найдено (%): С, 62.56; Н, 8.68. $C_{16}H_{27}N_3O_3$. Вычислено (%) С, 62.11; Н, 8.80.

**4,13-Диметил-2,3,4,5,6,8,9,11,12,13,14,15-додекагидробензо[b][1,4,10,13,7,16]
тетраоксadiaзацклооктадецин-18-амин (12б)**

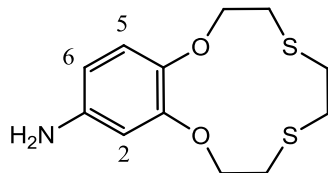


Выход 98%.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z 354.2 ($[M+H]^+$), найдено 354.3.

Найдено (%): С, 61.08; Н, 8.81. $C_{18}H_{31}N_3O_4$. Вычислено для (%) С, 61.17; Н, 8.84.

2,3,5,6,8,9-Гексагидробензо[b][1,4,7,10] диоксaдитиациклодoдeцин-12-амин (12в)

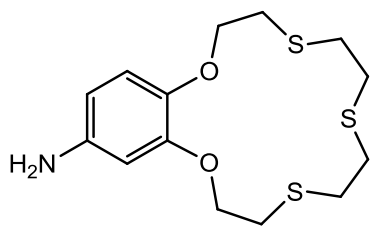


получен в виде бесцветного масла с выходом 71% [155].

Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, 25°C, δ , м.д., $J/Гц$): 2.92 (м, 4 Н, 2 CH_2S), 3.08 (м, 4 Н, 2 CH_2S), 4.31 (м, 4 Н, 2 CH_2OAr), 6.25 (дд, 1 Н, Н(6), $J = 8.4$, $J = 2.5$), 6.27 (с, 1 Н, Н(2)); 6.68 (д, 1 Н, Н(5), $J =$

8.4).

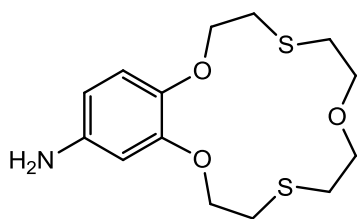
**2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[b][1,4,7,10,13]диоксатрициклопентадецин-15-
амин (12г)**



получен в виде бесцветного масла с выходом 82% [156].

Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, 25°C, δ , м.д., $J/Гц$): 2.89 (м, 4 Н, CH_2S), 3.03 (м, 4 Н, CH_2S), 3.10 (м, 4 Н, CH_2S), 4.31 (м, 4 Н, CH_2OAr), 6.22 (дд, 1 Н, Н(6), $J = 8.5$, $J = 2.4$), 6.30 (с, 1 Н, Н(2), $J = 2.4$); 6.79 (д, 1 Н, Н(5), $J = 8.5$).

2,3,5,6,8,9,11,12-Октагидробензо[*b*][1,4,10,7,13]триоксадитиациклопентадецин-15-амин (12д)



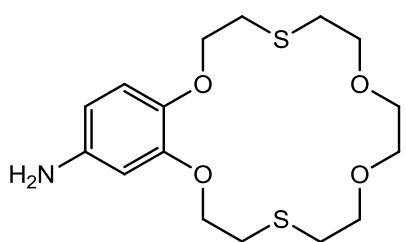
получен в виде серого масла с выходом 89% [155].

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.90 (т, 2 H, CH_2S , $J = 6.1$), 2.96 (т, 2 H, CH_2S , $J = 6.6$); 3.05 (м, 4 H, CH_2S), 3.80 (м, 4 H, CH_2O), 4.15 (м, 2 H, CH_2OAr), 4.21 (м, 4 H, CH_2OAr), 6.25 (дд, 1 H, H(6), $J = 8.5$, $J = 2.4$); 6.30 (д, 1 H, H(2), $J = 2.4$); 6.74

(д, 1 H, H(5), $J = 8.5$).

2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-

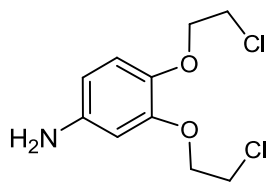
Декагидробензо[*b*][1,4,10,13,7,16]тетраоксадитиациклооктадецин-18-амин (12е)



получен в виде серого масла с выходом 93% [155].

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.94 (м, 4 H, 2 CH_2S), 3.08 (м, 4 H, 2 CH_2S), 3.64 (с, 4 H, 2 CH_2O), 3.74 (м, 4 H, 2 CH_2O), 4.13 (м, 4 H, 2 CH_2OAr), 6.22 (дд, 1 H, H(6), $J = 8.5$, $J = 2.3$), 6.30 (д, 1 H, H(2), $J = 2.3$), 6.71 (д, 1 H, H(5), $J = 8.5$).

3,4-Бис(2-Хлорэтокси)анилин (12ж)



получен в виде серого масла с выходом 96% [155.]

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.81 (м, 4 H, 2 CH_2Cl), 4.30 (м, 4 H, CH_2O), 6.24 (дд, 1 H, H(6), $J = 8.5$, $J = 2.4$), 6.29 (д, 1 H, H(2), $J = 2.4$), 6.81 (д, 1 H, H(5), $J = 8.5$).

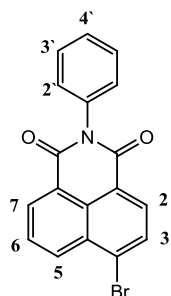
4.2. Синтез производных 1,8-нафталимидов, содержащих азакраун-эфир в составе N-арильной группы

4.2.1. Синтез N-арилимидов 4-нитро- и 4-бромнафталевой кислоты

Общий метод ацилирования краунсодержащих анилинов 4-нитро- и 4-бром-1,8-нафталиевым ангидридом [18]. 4-Нитронафталевый или 4-бромнафталевый ангидрид в количестве 1.8 ммоль суспендировали в 7.5 мл ледяной уксусной кислоты, к суспензии прибавляли 3.6 ммоль соответствующего амина, после чего смесь выдерживали при кипении и перемешивании 4 ч. После чего горячую реакционную массу отфильтровывали от непрореагировавшего ангидрида и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок продукта отфильтровывали, промывали на фильтре 5%-ной соляной кислотой,

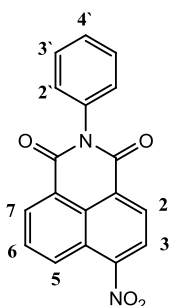
затем горячим 10%-ным раствором Na_2CO_3 , дистиллированной водой и этанолом. Продукт сушили при 80°C .

4-Бром-N-фенил-1,8-нафталимид (35)



получен в виде бледно-желтого порошка. Выход 81%. Т.пл. $240-244^\circ\text{C}$. Лит. [61]: $239-242^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.33 (д, 1H, Ar H(3')), 7.58 (м, 4H, 2Ar H(2'), Ar H(3'), Ar H(4')), 7.86 (т, 1H, H(6), $J = 7.2$), 8.06 (д, 1H, H(2), $J = 8.2$), 8.44 (д, 1H, H(3), $J = 8.2$), 8.69 (м, 2H, H(5), H(7)).

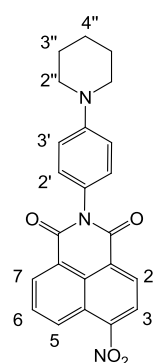
4-Нитро-N-фенил-1,8-нафталимид (36)



получен в виде бледно-желтого порошка. Выход 85%. Т. пл. $287-290^\circ\text{C}$. Лит. [18]: $291-293^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.31 (д, 1H, Ar H(3'), $J = 7.1$), 7.51-7.59 (м, 4H, 2Ar H(2'), Ar H(3'), Ar H(4')), 8.03 (т, 1H, H(6), $J = 7.2$, $J = 8.8$), 8.42 (д, 1H, H(2), $J = 8.0$), 8.74 (д, 1H, H(3), $J = 8.0$), 8.78 (дд, 1H, H(7), $J = 7.2$), 8.89 (дд, 1H, H(5), $J = 8.8$).

6-Нитро-2-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)дион (37)

получен в виде желтоватого порошка. Выход 78%. Т.пл. $134 - 136^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР

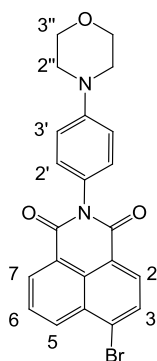


(CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1,56-1,71 (м, 2H, H(4'')), 1,81 (м, 4H, (3'')), $J = 5.6$), 3.11 (т, 4H, (2'')), $J = 5,4$), 7.51-7.59 (м, 4H, Ar H(2', 3')) 8.03 (т, 1H, H(6), $J = 7.2$, $J = 8.8$), 8.42 (д, 1H, H(2), $J = 8.0$), 8.74 (д, 1H, H(3), $J = 8.0$), 8.78 (дд, 1H, H(7), $J = 7.2$), 8.89 (дд, 1H, H(5), $J = 8.8$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 25°C) $\delta = 163.7, 162.9, 156.5, 155.5, 150.6, 149.8, 149.8, 148.1, 137.9, 137.9, 137.1, 132.1, 130.6, 130.4, 48.5, 25.4, 24.2$. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 401.13 (M^+); найдено: 401.1. Найдено (%): C, 68,34; H, 4,63; N, 9,94.

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 68,82; H, 4,77; N, 10,47.

6-Бromo-2-(4-морфолинофенил)-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)дион (38)

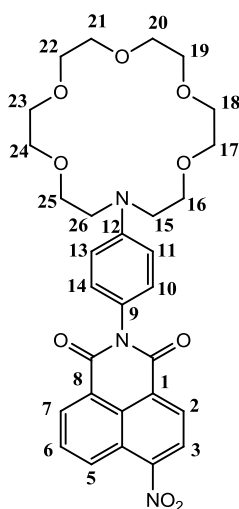
получен в виде серого порошка. Выход **38** составил 73%. Т. пл. 144 – 149°C. Спектр ¹H



ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м.д., J/Гц): 3.46 (т, 4H, 2H(3'')), 3,82 (т, 4H, 2H(2'')), 7.45-7.54 (м, 4H, 2Ar H(2', 3')), 7.86 (т, 1H, H(6), J = 7.2), 8.06 (д, 1H, H(2), J=8.2), 8.44 (д, 1H, H(3), J = 8.2), 8.69-8.73 (м, 2H, H(5), H(7)). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м.д.): 163.5, 163.5, 138.6, 134.8, 133.8, 132.6, 131.7, 130.9, 130.8, 130.6, 129.3, 128.2, 123.0, 122.1, 67.1, 52.5. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 436.04 (M⁺); найдено: 436.1. Найдено (%): C, 60.24; H, 3.94; N, 6.20. C₂₂H₁₇BrN₂O₃. Вычислено (%): C, 60.43; H, 3.92; N, 6.41.

2-(4-(1,4,7,10-Пентаокса-азациклооктадекан-16-ил)фенил)-6-нитро-1H-бензо[d,e]

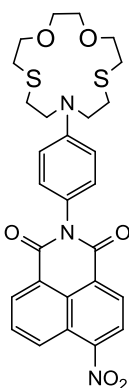
изохинолин - 1,3(2H)дион (**39**) получен в виде желтоватого порошка. Выход **39** составил 68%. Т. пл. 209 – 212°C.



Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м.д., J/Гц): 3.66-3.74 (м, 24 H), 6.82 (д, 2 H, ArH(11,13), J=7.6), 7.13 (д, 2 H, ArH(10,14), J = 7.6), 8.01 (дд, 1 H, H(6), J=6.9, J=8.6), 8.43 (д, 1 H, H(3), J=8.0), 8.73 (д, 1 H, H(2), J=8.0), 8.78 (д, 1 H, H(7), J=6.9), 8.87 (д, 1 H, H(5), J=8.6). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м.д.): 68.1 (C-15, C-26), 70.4 (C-16, C-18, C-23, C-25), 76.3 (C-20, C-21), 76.6 (C-17, C-24), 76.9 (C-19, C-22), 106.6 (C-1), 108.5(C-3), 111.4 (C-11), 111.5 (C-13), 120.1 (C-4a), 123.0 (C-8), 123.4 (C-6), 123.5 (C-9), 128.45 (C-5), 129.0 (C-10), 129.6 (C-14), 129.7 (C-8a) 131.2 (C-7), 132.3 (C-2), 149.3 (C-12), 157.4 (C-4), 162.6 (C-8b), 163.4 (C-8c).

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 580.22 ([M+H]⁺); найдено: 580.23. Найдено (%): C, 61.64; H, 5.52; N, 7.10. C₃₀H₃₃N₃O₉. Вычислено (%): C, 61.79; H, 5.47; N, 7.03.

2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)фенил)-6-нитро-1H-

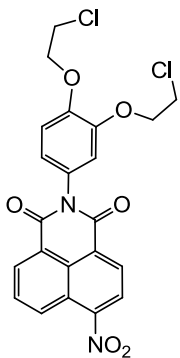


бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (**40**) получен в виде оранжево-серого порошка. Выход 0.450г (44%). Т. пл. 259 – 262°C. Спектр ¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-d₆, 24 °C, δ / м. д., J / Гц): 2.72 – 2.93 (м, 8H, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(22), CH₂(23)), 3.56 – 3.77 (м, 12H, CH₂(15), CH₂(18), CH₂(19), CH₂(20), CH₂(21), CH₂(24)), 6.71 (д, 1H, H(11), H(13), J = 8.9), 7.15 (д, 1H, H(10), H(14), J = 8.9), 8.12 (дд, 1H, H(6), J = 7.3, J = 6.8), 8.58 (д, 1H, H(3), J = 8.1), 8.60 (д, 1H, H(2), J = 8.1), 8.63 (д, 1H, H(7), J = 7.3), 8.75 (д, 1H, H(5), J = 8.6). Спектр ¹³C ЯМР (100.62 МГц, ДМСО-d₆, 27 °C, δ / м. д.): 29.0 (2CH₂S), 30.6 (2CH₂S), 51.4 (2CH₂N), 70.0 (2CH₂O), 73.0 (2CH₂O), 111.3 (C(11), C(13)), 122.8 (C(4a)), 123.4 (C(9)

или C(8)), 123.5 (C(8) или C(9)), 124.3 (C(3)), 127.4 (C(1)), 128.7 (C(5), C(8a)), 129.6 (C(2), C(10), C(14)), 130.1 (C(6)), 131.7 (C(7)), 146.5 (C(12)), 149.2 (C(4)), 162.7 (C(8b)), 163.5 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 568.16 ($[M+H]^+$), 590.14 ($[M+Na]^+$); найдено: 568.04 ($[M+H]^+$), 590.06 ($[M+Na]^+$). Найдено (%): C, 59.32; H, 5.19; N, 7.39. $C_{28}H_{29}N_3O_6S_2$. Вычислено (%): C, 59.24; H, 5.15; N, 7.40.

4.2.2. Синтез бензокраун N-арил имидов 4-нитро- кислоты

2-(3,4-Бис(2-хлорэтокси)фенил)-6-нитро-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (42)



Был синтезирован согласно общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.088г (0.35 ммоль) амина **8** и ледяной уксусной кислоты (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - оксид алюминия, элюент градинтная смесь бензол-этанол от 100/0 до 2/1) продукт был получен в виде бледно-желтого порошка 0.12г, 73%. Т.пл. 205-207°C.

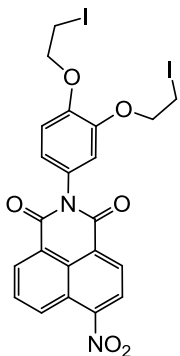
Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C, δ , м.д., $J/Гц$): 3.76-3.83 (м, 4 H, 2 CH_2Cl), 4.23-4.32 (м, 4 H, CH_2O), 6.79-6.89 (м, 2 H, ArH(14), ArH(10)), 7.07 (м, 1 H, ArH(13)), 7.97 (д, 1 H, H(6), $J = 7.6$, $J = 8.6$), 8.37 (д, 1 H, H(3), $J=8.1$), 8.66 (д, 1 H, H(2), $J=8.1$), 8.70 (д, 1 H, H(7), $J = 7.4$), 8.81 (д, 1 H, H(5), $J = 8.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C, δ , м.д., $J/Гц$): 42.1, 42.2, 70.2, 116.1, 116.6, 122.7, 123.1, 124.1, 124.5, 127.1, 128.5, 128.9, 129.8, 130.2, 132.8, 132.9, 146.4, 149.3, 150.1, 160.7, 165.3.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 475.3 ($[M]^+$); найдено: 475.4.

Найдено (%): C, 55.56; H, 3.41. $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_6$. Вычислено (%): C, 55.60; H, 3.39

2-(3,4-Бис(2-иодэтокси)фенил)-6-нитро-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (43)



Соединение **42** (0.5 г, 1.05 ммоль), безводный NaI (0.95 г, 6.32 ммоль) в сухом ацетонитриле (20.0 мл) кипятили при перемешивании в течение 40ч. Осадок отфильтровывали. Раствор упаривали в вакууме. Остаток промывали водой и экстрагировали хлороформом (3*50 мл). Органические фазы объединяли и упаривали в вакууме. После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - оксид алюминия, элюент градинтная смесь бензол-этанол от 100/0 до 2/1) продукт был получен в виде желтого порошка 0.44г, 64%. Т.пл. 178-182°C (ацетонитрил).

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.45-3.55 (м, 4 Н, 2 CH_2I), 4.30-4.41 (м, 4 Н, CH_2O), 6.88 (с., 1 Н, $\text{ArH}(10)$), 6.93 (д, 1 Н, $\text{ArH}(14)$, $J = 8.5$), 7.07 (д, 1 Н, $\text{ArH}(13)$, $J = 8.5$), 8.04 (дд, 1 Н, $\text{H}(6)$, $J = 7.3$, $J = 8.7$), 8.44 (д, 1 Н, $\text{H}(3)$, $J=8.0$), 8.74 (д, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J=8.0$), 8.79 (д, 1 Н, $\text{H}(7)$, $J = 7.3$), 8.90 (1 Н, $\text{H}(5)$, $J = 8.7$)).

Спектр ^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.2, 70.5, 115.9), 116.0, 122.3, 123.1, 123.9, 124.5, 127.0, 128.4, 128.8, 129.7, 130.0, 130.3, 132.9, 148.7, 148.8, 149.9, 162.7, 163.5.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 658.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено: 659.0.

Найдено (%): С, 41.21; Н, 2.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 41.15; Н, 2.45

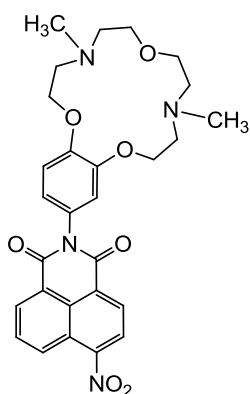
Общая методика синтеза бензоазакраун-нафталимидов **41a**, **41 б**

К суспензии K_2CO_3 (1.15 ммоль) и диiodида **43** (0.30 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли по каплям раствор амина **12a** (или **12б**) (0.30 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при перемешивании. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 78 ч и упаривали в вакууме. Затем к остатку добавляли воду (150мл) и продукт экстрагировали хлороформом. Органические фазы объединяли и упаривали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (носитель- оксид алюминия, элюент- градиентная смесь бензол-этанол)

2-(4,10-Диметил-2,3,4,5,6,8,9,10,11,12-декагидробензо[**b**][1,4,10,7,13]

триоксадиазациклопентадецин-15-ил)-6-нитро-1Н-бензо[**de**]изохинолин-1,3(2Н)-дион (**41a**)

А. Был получен по общей методике синтеза бензоазакрауннафталимидов из 197 мг (0.30 ммоль) диiodида **43**, 44мг (0.33 ммоль) амина **10a**,. 159 мг K_2CO_3 (1.15 ммоль) и ацетонитрила (20мл) в качестве растворителя. После очистки методом колоночной хроматографии (носитель- оксид алюминия, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 2/1) продукт был получен в виде бледно-желтого твердого вещества 0.111г, 69%.



Б. Был получен по общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.108г (0.35 ммоль) амина **12a** и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель- оксид алюминия, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 2/1) продукт был получен в виде бледно-желтого твердого вещества 0.058г, 31%. Т.пл. $126-129^\circ\text{C}$ (ацетонитрил).

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 2.36 (с, 3 H, NCH₃), 2.40 (с, 3 H, NCH₃), 2.78-2.84 (м, 4 H, CH₂N), 2.92 (т, 2 H, CH₂N, $J = 4.5$, $J = 4.8$), 2.97 (т, 2 H, CH₂N, $J = 4.5$, $J = 4.8$), 3.74-3.78 (дд, 4 H, CH₂O, $J = 5.8$, $J = 4.8$), 4.07 (т, 2 H, CH₂O, $J = 4.8$), 4.14 (т, 2 H, CH₂O, $J = 4.8$), 6.80(д, 1 H, ArH(10), $J = 2.3$), 6.85 (дд, 1 H, ArH(14), $J = 8.4$, $J = 2.3$), 7.01 (д, 1 H, ArH(13), $J = 8.4$), 8.01 (дд, 1 H, H(6), $J = 7.2$, $J = 8.4$), 8.42 (д, 1 H, H(3), $J = 8.0$), 8.71 (д, 1 H, H(2), $J = 8.0$), 8.78 (д, 1 H, H(7), $J = 7.2$), 8.88 (д, 1 H, H(5), $J = 8.4$).

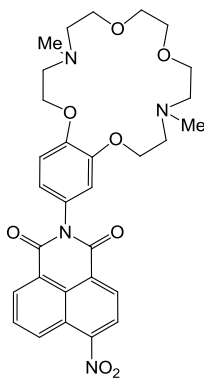
Спектр ^{13}C ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 43.8, 55.9, 57.5, 67.1, 68.9, 113.1, 113.7, 122.0, 123.3, 123.8, 124.39, 127.2, 128.3, 128.7, 129.4, 129.9, 130.1, 132.7, 148.9, 149.1, 149.8, 162.7, 163.5.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 535.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено: 535.3.

Найдено (%): C, 62.88; H, 5.62. C₂₈H₃₀N₄O₇. Вычислено (%): C, 62.91; H, 5.66.

2-(4,13-Диметил-2,3,4,5,6,8,9,11,12,13,14,15- додекагидробензо[b][1,4,10,13,7,16]тетраоксадиазациклооктадецин-18-ил)-6- нитро-1H-бензо [de]изохинолин-1,3(2H)-дион (416)

А. Был получен по общей методике синтеза бензоазакраун нафталимидов из 197 мг (0.30 ммоль) дииодида **43**, 59 мг (0.33 ммоль) амина **106**, 159 мг K₂CO₃ (1.15 ммоль) и ацетонитрила (20мл) в качестве растворителя. После очистки методом колоночной



хроматографии (носитель - оксид алюминия, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 1/1) продукт был получен в виде бледно-желтого твердого вещества 0.116г, 67%.

Б. Был получен по общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.124г (0.35 ммоль) амина **126** и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - оксид алюминия,

элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 1/1) продукт был получен в виде бледно-желтого твердого вещества 0.059г, 29%. Т.пл. 137-142⁰С (ацетонитрил).

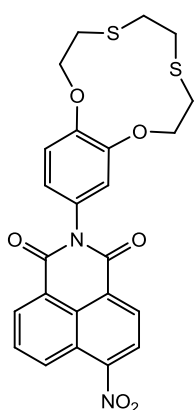
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 2.35 (с, 3 H, NCH₃), 2.40 (с, 3 H, NCH₃), 2.82-2.89 (м, 4 H, CH₂N), 3.00-3.08 (м, 4 H, CH₂N), 3.63 (с, 4 H, CH₂O), 3.63-3.70 (м, 4 H, CH₂O), 4.08-4.12 (м, 2 H, CH₂O), 4.15-4.18 (м, 2 H, CH₂O), 6.79 (с, 1 H, ArH(10)), 6.84 (д, 1 H, ArH(14), $J = 8.4$), 7.01 (д, 1 H, ArH(13), $J = 8.4$), 8.01(т, 1 H, H(6), $J = 7.5$), 8.42 (д, 1 H, H(3), $J = 8.0$), 8.72 (д, 1 H, H(2), $J = 8.0$), 8.78 (д, 1 H, H(7), $J = 7.5$), 8.89 (д, 1 H, H(5), $J = 8.7$).

Спектр ^{13}C ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): $\delta = 43.5, 55.6, 57.2, 67.1, 68.7, 70.5, 113.2, 113.6, 122.2, 123.4, 123.9, 124.39, 127.1, 128.3, 128.7, 129.4, 129.9, 130.1, 132.6, 148.9, 149.2, 149.7, 162.8, 164.3$.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 579.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено: 579.4.

Найдено (%): С, 62.30; Н, 5.89. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено (%): С, 62.27; Н, 5.92.

2-(2,3,5,6,8,9-Гексагидробензо[**b**][1,4,7,10] диоксидитиациклододецин-12-ил)-6-нитро-1Н-бензо[**de**]изохинолин-1,3(2Н)- дион (41в)



А. Был получен согласно общей методике синтеза бензотиакраун-эфиров и бензотиакраун-содержащих нафталимидов из 197 мг (0.30 ммоль) диодида **43**, 31 мг (0.33 ммоль) дитиола **10в**, 358 мг Cs_2CO_3 (1.10 ммоль) и ацетонитрила (30мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель- силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 2/1) продукт был получен в виде бледно-желтого твердого вещества 0.061г, 71% .

Б. Был получен согласно общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.095г (0.35 ммоль) амина **12в** и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель- силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 2/1) 0.090г, 52%. продукта получено в виде бледно-желтого твердого вещества Т.пл. 268-269°C (уксусная кислота).

Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 2.90-2.92 (м, 2 Н, $\text{CH}_2(16)$), 2.95-2.97 (м, 2 Н, $\text{CH}_2(19)$), 3.02 (с, 4 Н, $\text{CH}_2\text{S}(17,18)$), 4.23 (м, 2 Н, $\text{CH}_2\text{OAr}(15)$), 4.36 (м, 2 Н, $\text{CH}_2\text{OAr}(20)$), 6.95 (дд, 1 Н, $\text{ArH}(14)$, $^4J = 2.2$, $^3J = 8.6$), 7.05 (д, 1 Н, $\text{ArH}(10)$ $^4J = 2.2$), 7.09 (д, 1 Н, $\text{ArH}(13)$, $^3J = 8.6$), 8.13 (дд, 1 Н, $\text{H}(6)$, $^3J = 7.4$, $^3J = 8.6$), 8.60 (д, 1 Н, $\text{H}(3)$, $^3J = 8.0$), 8.62 (д, 1 Н, $\text{H}(2)$, $^3J = 8.0$), 8.64 (д, 1 Н, $\text{H}(7)$, $^3J = 7.4$), 8.76 (д, 1 Н, $\text{H}(5)$, $^3J = 8.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., J/Гц): 30.8, 33.5, 72.6, 112.9, 114.0, 121.9, 123.3, 123.9, 124.8, 127.8, 128.8, 129.2, 129.3, 130.1, 130.6, 132.2, 148.4, 148.5, 149.7, 163.0, 163.8.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 497.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); найдено: 497.1.

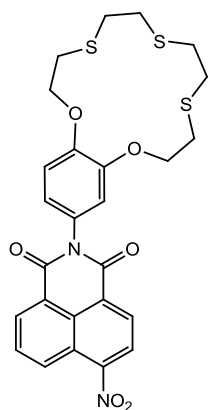
ИК (KBr): 1717 cm^{-1} .

Найдено (%): С, 57.99; Н, 4.08; N, 5.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 58.05; Н, 4.06; N, 5.64.

6-Нитро-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[b][1,4,7,10,13]диоксатриациклопентадецин-15-ил)-1Н-бензо[de]изохинолин-1,3(2Н)-дион (41г)

А. Был получен по общей методике синтеза бензотиакраунэфиров и бензотиакраун содержащих нафталимидов из 143мг (0.30 ммоль) дихлорида **42**, 51 мг (0.33 ммоль) дитиола **10г**, 358 мг Cs₂CO₃ (1.10 ммоль) и ацетонитрила (30мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 1/1) продукт был получен в виде серого твердого вещества 0.045г, 27% .

Б. Был получен по общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.116г (0.35 ммоль) амина **12г** и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель- силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 1/1) 0.127г, 65% продукта было получено в виде серого твердого вещества. Т.пл. 235-237⁰С (уксусная кислота).



Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°С, δ, м.д., J/Гц): 2.90 (м, 4 Н, CH₂(18, 19)), 3.05 (м, 4 Н, CH₂ (16,21)), 3.11 (м, 4 Н, CH₂S (17,20)), 4.14 (м, 2 Н, CH₂OAr (15)), 4.29 (м, 2 Н, CH₂OAr (22)), 6.96 (дд, 1 Н, ArH(14), ⁴J = 2.2, ³J = 8.6), 7.09 (д, 1 Н, ArH(10) ⁴J = 2.2), 7.12 (д, 1 Н, ArH(13), ³J = 8.6), 8.13 (дд, 1 Н, Н(6), ³J = 7.4, ³J = 8.6), 8.58 (д, 1 Н, Н(3), ³J = 8.0), 8.60 (д, 1 Н, Н(2), ³J = 8.0), 8.63 (д, 1 Н, Н(7), ³J = 7.4), 8.74 (д, 1 Н, Н(5), ³J = 8.6).

Спектр ¹³С ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°С, δ, м.д., J/Гц): 31.2, 32.0, 40.1, 72.2, 113.0, 114.0, 121.9, 123.3, 123.9, 124.8, 127.8, 128.8, 129.2, 129.3, 130.0, 130.5, 132.2, 148.4, 148.5, 149.7, 163.0, 163.8.

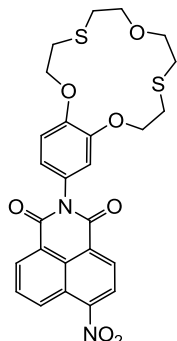
Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 557.1 ([M+H]⁺); найдено: 557.1.

ИК (KBr): 1716 см⁻¹.

Найдено (%):С, 56.09; Н, 4.38; N, 5.01. С₂₆Н₂₄N₂O₆S₃. Вычислено (%): С, 56.10; Н, 4.35; N, 5.03.

6-Нитро-2-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидробензо[*b*][1,4,10,7,13] триоксадитиациклопентадецин-15-ил)-1Н-бензо[*de*] изохинолин-1,3(2Н)-дион (41д)

А. Был получен по общей методике синтеза бензотиакраунэфиров и бензотиакраунсодержащих нафталимидов из 143мг (0.30 ммоль) дихлорида **42**, 46мг (0.33 ммоль) дитиола **10д**, 358 мг Cs₂CO₃ (1.10 ммоль) и ацетонитрила (30мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 2/1) 0.029г, 18% продукта было получено в виде серого твердого вещества.



Б. Был получен по общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.110г (0.35 ммоль) амина **12д** и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 2/1) 0.134г, 71% продукта было получено в виде серого твердого вещества. Т.пл. 228-230⁰С (уксусная кислота).

Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°С, δ, м.д., J/Гц): 2.92 (м, 8Н, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(20), CH₂(21)), 3.06 (м, 8Н, CH₂(16), CH₂(17), CH₂(20), CH₂(21)), 3.74 (м, 4Н, CH₂(18), CH₂(19)) 4.12 (м, 2Н, CH₂OAr (15)), 4.29 (м, 2Н, CH₂OAr (22)), 6.96 (дд, 1 Н, ArH(14), ⁴J = 2.2, ³J = 8.6), 7.09 (д, 1 Н, ArH(10)), 7.12 (д, 1 Н, ArH(13), ³J = 8.6), 8.13 (дд, 1 Н, Н(6), ³J = 7.4, ³J = 8.6), 8.58 (д, 1 Н, Н(3), ³J = 8.0), 8.61 (д, 1 Н, Н(2), ³J = 8.0), 8.64 (д, 1 Н, Н(7), ³J = 7.4), 8.75 (д, 1 Н, Н(5), ³J = 8.6).

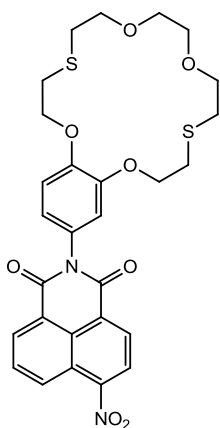
Спектр ¹³С ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°С, δ, м.д., J/Гц): 30.3, 30.4, 30.7, 70.6, 70.7, 71.0, 113.0, 114.1, 121.5, 122.9, 123.4, 124.3, 127.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.6, 130.2, 131.7, 148.1, 148.2, 149.2, 162.5, 163.3.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: C₂₆H₂₄N₂O₇S₂+Ag⁺, C₂₆H₂₄N₂O₇S₂+Ag²⁺ 647.01 ([M+Ag]⁺), 649.00 ([M+Ag]²⁺); найдено: 647.02 ([M+Ag]⁺), 648.94 ([M+Ag]²⁺).

Найдено (%): С, 57.79; Н, 4.46; N, 5.14; S, 11.62. C₂₆H₂₄N₂O₇S₂. Вычислено (%): С, 57.76; Н, 4.47; N, 5.18; S, 11.86.

2-(2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-Декагидробензо[b][1,4,10,13,7,16]

тетраоксидитиациклооктадецин-18-ил)-6-нитро-1Н-бензо[de] изохинолин-1,3(2Н)-дион (41e)



А. Был получен по общей методике синтеза бензотиакраунэфиров и бензотиакраунсодержащих нафталимидов из 143мг (0.30 ммоль) дихлорида **42**, 60мг (0.33 ммоль) дитиола **10e**, 358мг Cs_2CO_3 (1.10 ммоль) и ацетонитрила (30мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 1/1) 0.021г, 11% продукта было получено в виде светло-коричневого твердого вещества.

Б. Был получен по общей методике ацилирования арил-аминов 4-нитро-1,8-нафталиевым ангидридом из 0.085г (0.35 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида, 0.126г (0.35 ммоль) амина **12e** и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя (20мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель- силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 1/1) 0.139г, 68% продукта было получено в виде светло-коричневого твердого вещества. Т.пл. 204-207⁰С (уксусная кислота).

Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, 25⁰С, δ, м.д., J/Гц): 2.09 (м, 4 Н, CH₂ (17, 22)), 3.08 (м, 4 Н, CH₂S (16, 23)), 3.55 (м, 4 Н, CH₂O (19, 20)), 3.65 (м, 4 Н, CH₂O (18, 21)), 4.07 (м, 2 Н, CH₂OAr (15)), 4.21 (м, 2 Н, CH₂OAr (22)), 6.96 (дд, 1 Н, ArH(14), ⁴J = 2.3, ³J = 8.6), 7.07 (д, 1 Н, ArH(10), ⁴J = 2.3), 7.18 (д, 1 Н, ArH(13), ³J = 8.6), 8.14 (дд, 1 Н, H(6), ³J = 7.4, ³J = 8.6), 8.60 (д, 1 Н, H(3), ³J = 8.0), 8.62 (д, 1 Н, H(2), ³J = 8.0), 8.65 (д, 1 Н, H(7), ³J = 7.4), 8.77 (д, 1 Н, H(5), ³J = 8.6).

Спектр ¹³С ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, 25⁰С, δ, м.д., J/Гц): 30.5, 31.3, 53.0, 63.5, 72.2, 113.1, 114.2, 121.6, 123.3, 123.9, 124.8, 127.8, 128.8, 129.2, 129.3, 130.1, 130.6, 132.2, 148.1, 148.5, 149.7, 163.0, 163.8.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 584.13 ([M+H]⁺); найдено: 585.14.

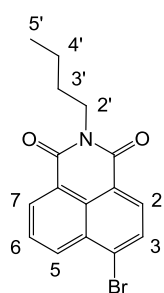
ИК (KBr): 1714см⁻¹.

Найдено (%): С, 57.49; Н, 4.85; N, 4.71. C₂₈H₂₈N₂O₈S₂. Вычислено (%): С, 57.52; Н, 4.83; N, 4.79.

Синтез N-алкилимидов 4-нитро- и 4-бромнафталевой кислоты [31]

Суспензию 2 ммоль 4-бром-1,8-нафталиевого ангидрида и 4 ммоль соответствующего амина кипятили при перемешивании в 6 мл этанола в течение 2 часов. Горячую реакционную смесь отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре для отделения непрореагировавшего ангидрида, фильтрат охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

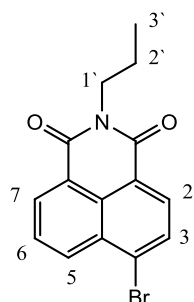
6-Бromo-2-бутил-1H-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2H)-дион (44)



Продукт получен в виде светло-желтого порошка. Выход 83%.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., 400 МГц, J/Гц): 0.98 (т, 3H, H(5')), 1.43 (кв, 2H, H(4')), 1.69 (м, 2H, H(3')), 4.15 (т, 2H, H(2'), $J=7.2$), 7.82 (т, 1H, ArH(6), $J=7.2$), 8.01 (д, 1H, ArH(3), $J=7.4$), 8.39 (д, 1H, ArH(2), $J=7.6$), 8.53 (д, 1H, ArH(7), $J=8.5$), 8.63 (д, 1H, ArH(5), $J=7.1$), соответствует литературным данным [165].

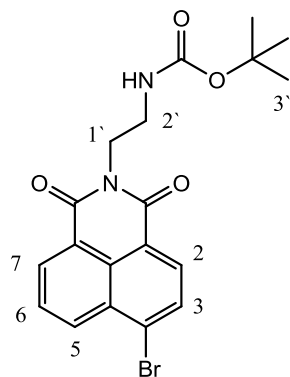
6-Бром-2-пропил-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (59)



Продукт получен в виде светло-желтого порошка. Выход 85%.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., J/Гц): 1.02 (т, 3H, H(3')), $J=7.4$, 1.76 (м, 2H, H(2')), 4.14 (м, 2H, H(1')), 7.84 (т, 1H, ArH(6), $J=7.4$, $J=8.2$), 8.03 (д, 1H, ArH(3), $J=7.8$), 8.40 (д, 1H, ArH(2), $J=7.8$), 8.55 (дд, 1H, ArH(7), $J=7.4$, $J=8.2$), 8.63 (дд, 1H, ArH(5), $J=7.4$, $J=8.2$). Соответствует литературным данным [147].

Трет-бутил 2-(6-бром-1,3-диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил) этилкарбамат (63)



Продукт получен в виде светло-желтого порошка. Выход 90%.

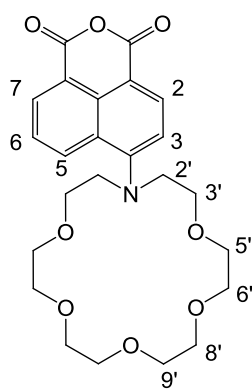
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., J/Гц): 1.28 (с, 9H, H(3')), 3.52-3.56 (м, 2H, H(2')), 4.36 (т, 2H, H(1'), $J=5.6$), 4.95 (уш.с, 1H, NH), 7.86 (дд, 1H, ArH(6), $J=7.4$, $J=1.2$), 8.05 (д, 1H, ArH(3), $J=7.8$), 8.43 (д, 1H, ArH(2), $J=7.8$), 8.58 (дд, 1H, ArH(7), $J=7.4$, $J=1.2$), 8.67 (дд, 1H, ArH(5), $J=7.4$, $J=1.2$). Соответствует литературным данным [41].

4.3. Синтез производных 1,8-нафталимида, имеющих азакраун-эфир в четвертом положении нафталинового ядра

Метод А. Суспензировали 0.2 ммоль 4-бром-производного 1,8-нафталимида в 0.5 мл метоксиэтанола в атмосфере аргона. К полученной суспензии добавляли 0.4 ммоль диаза-18-краун-6-эфира (диаза-15-краун-5-эфира). Реакционную массу при интенсивном перемешивании нагревали до кипения и выдерживали 14 ч (17 ч). После охлаждения смесь разлагали 5% водным раствором K_2CO_3 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15мл). Экстракт упаривали на роторном испарителе. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент - градиентная смесь бензол-этанол)

Метод Б [31]. К раствору 0.37 ммоль 4-бром-производного 1,8-нафталимида в 2 мл ДМФА по каплям добавляли раствор 0.081г (0.37 ммоль) диаза-15-краун-5 эфира в 2 мл ДМФА при перемешивании и комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 32 часов, после чего добавляли 5 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент - градиентная смесь бензол-этанол).

6-(1,4,7,10,13-Пентаокса-16-азациклооктадекан-16-ил)бензо[d,e]изохромен-1,3-дион (45).



Был синтезирован по методу Б из 0.1г (0.37 ммоль) 4-бром-1,8-нафталиевого ангидрида и раствор 0.081г (0.37 ммоль) аза-18-краун-6 эфира в ДМФА (4 мл). После очистки методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент-градиентная смесь бензол-этанол от 100/0 к 3/1) продукт был получен в виде оранжевого твердого вещества 0.113 г, 67%. Т.пл. 108-111⁰С.

Спектр ¹H ЯМР ($CDCl_3$, 25⁰С, δ , м.д., 400МГц, J/Гц): 3.65 (м, 24H, H(2',3',5',6',8',9')), 7.45 (д, 1H, ArH(3), J=7.8), 7.66 (т, 3H, ArH(6), J=8.2, J=7.8), 8.51 (д, 1H, ArH(2), J=7.5), 8,58 (д, 1H, ArH(7), J=8.2), 8,66 (д, 1H, ArH(5), J=8.2).

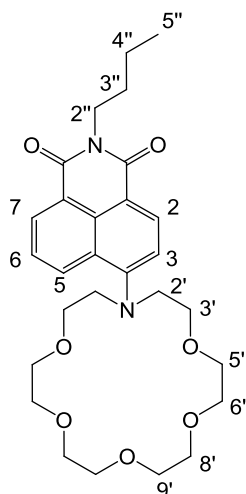
Спектр ¹³C ЯМР ($CDCl_3$, 25⁰С,) 161.31, 160.65, 157.12, 135.11, 133.56, 132.47, 131.92, 126.44, 126.39, 119.63, 115.6, 112.4, 70.89, 70.35, 70.29, 69.83, 68.63, 51.96.

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 460.19 ([M+H]⁺), 482.18 ([M+Na]⁺); найдено: 460.2 ([M+H]⁺), 482.3([M+Na]⁺).

Найдено (%): С, 58,63; Н, 4,55; N, 1.85. C₂₄H₂₉NO₈. Вычислено (%): С, 58.70; Н, 4,65; N, 1.9.

2-Бутил-6-(1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан-16-ил)-1Н-бензо[*d,e*]изохинолин-1,3(2Н)-дион (46)

Продукт получен в виде светло-желтого порошка по методу А с выходом 75%, по методу Б



с выходом 31%.

Т.пл 93-96⁰С. Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 25⁰С, δ, м.д., 400МГц, J/Гц): 0.97 (т, 3Н, Н(5'')), 1.43 (м, 2Н, Н(4'')), 1.72 (м, 2Н, Н(3'')), 3.67 (м, 24Н, Н(2',3',5',6',8',9')), 4.18 (т, 2Н, Н(2'')), J=7.4), 7.44 (д, 1Н, ArH(3), J=7.8), 7,67 (т, 3Н, ArH(6), J=8.2, J=7.8), 8.49 (д, 1Н, ArH(2), J=7.8), 8.57 (д, 1Н, ArH(7), J=8.2), 8,64 (д, 1Н, ArH(5), J=8.2).

Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 25⁰С, δ, м.д., J/Гц): 161.31, 160.61, 157.05, 135.01, 133.36, 132.26, 131.82, 126.34, 126.31, 119.53, 115.42, 112.25, 70.87, 70.30, 70.29, 69.83, 68.63, 51.96, 40.53, 30.19, 20.23, 13.71.

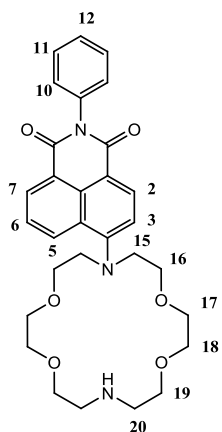
Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено, 515.27 ([M+H]⁺), 537.26

[M+Na]⁺; найдено: 515.3 [M+H]⁺, 537.3 [M+Na]⁺.

Найдено (%): С, 65.21; Н, 7,41; N, 5.39. C₂₄H₂₉NO₈. Вычислено (%): С, 65.35; Н, 7.44; N, 5.44.

2-Фенил-6-(1,7,10,17-тетраокса-4,13-дизаацисозан-4-ил)-1Н-бензо[*d,e*]

изохинолин -1,3(2Н)-дион (48) получен по методу А в виде гидробромида, который для



снятия НВг обрабатывали водным раствором К₂СО₃. Продукт получен

в виде желтого порошка с выходом 40%. Т. пл. 106-110⁰С. Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 25⁰С, δ, м.д., J/Гц): 3.03 (м, 4 Н, 2 СН₂Н, Н(20), Н(21)), 3.55 (м, 4 Н, 2 СН₂Н, Н(15), Н(26)), 3.62 (м, 12 Н, 6 СН₂О), 3.74 (м, 4 Н, 2СН₂О), 7.29 (д, 2 Н, Н(10), Н(14), J=7.1), 7.46-7.55 (м, 4 Н, Н(11), Н(12), Н(13), Н(3)) 7.78 (т, 1 Н, Н(6), J=7.3, J = 8.4), 8.56 (д, 1 Н, Н(2), J=8.0), 8.63 (д, 1 Н, Н(7), J = 7.3), 8.78 (д, 1 Н, Н(5), J = 8.4). Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 25⁰С, δ, м.д.): 48.7 (С(20), С(21)), 54.8 (С(15), С(26)), 68.2 (С(16), С(25)), 68.9 (С(18), С(23)), 70.1 (С(17), С(24)), 70.3 (С(19),

С(20)), 114.9 (С(1)), 117.6 (С(3)), 123.0 (С(8)), 125.4 (С(6)), 126.2 (С(4а)), 128.1 (С(12)), 128.7 (С(11), С(13)), 129.3 (С(10), С(14)), 130.1 (С(8а)), 130.7 (С(7)), 131.9 (С(2)), 132.2 (С(5)), 135.6 (С(9)), 155.3 (С(4)), 164.1 (С(8b)), 164.6 (С(8с)). Масс-спектр (ИЭР),

m/z:вычислено 534.2 ($[M+H]^+$); найдено 534.1. Найдено (%): C, 67.56; H, 6.63. $C_{30}H_{35}N_3O_6$. Вычислено (%): C, 67.52; H, 6.61.

Комплекс 47·(HBr). Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, $25^\circ C$, δ , м.д., $J/Гц$): 3.21 (м, 4 H, 2 CH_2N , H(20), H(21)), 3.56 (м, 4 H, 2 CH_2N , H(15), H(26)), 3.66 (м, 12 H, 6 CH_2O), 3.99 (м, 4 H, 2 CH_2O), 7.29 (д, 2 H, H(10), H(14), $J=7.1$), 7.45-7.56 (м, 4 H, H(11), H(12), H(13), H(3)) 8.00 (т, 1 H, H(6), $J=7.3$, $J=8.4$); 8.60 (д, 1 H, H(2), $J=7.8$); 8.68 (д, 1 H, H(7), $J=7.3$); 8.89 (д, 1 H, H(5), $J=8.4$). Найдено (%): C, 58.56; H, 5.83. $C_{30}H_{36}BrN_3O_6$. Вычислено (%): C, 58.63; H, 5.90.

2-Фенил-6-(1,4,10-триокса-7,13-диазациклопентадекан-7-ил)-1H-бензо[d,e]

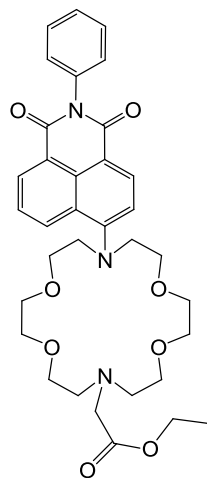
изохинолин-1,3(2H)-дион из 4-нитро-1,8-нафталиевого ангидрида по методу Б не образуется.

2-(2-Гидроксиэтил)-6-(1,4,10-триокса-7,13-диазациклопентадекан-7-ил)-1H-

бензо[d,e]изохинолин-1,3 (2H)-дион из 4-бром-N-(2-гидроксиэтил)-1,8-нафталимида по методу Б не образуется.

Этил [16-(1,3-диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[ди]изохинолин-6-ил) -1,4,10,13-

тетраокса-7,16-диазациклооктадекан-7-ил]ацетат (49). К раствору 0.029г (0.0544ммоль)



соединения **48** в 10мл сухого ацетонитрила прибавляли 0.009г (0.0544ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты и 0.05г (0.32ммоль) безводного карбоната калия. Реакционную смесь при перемешивании

нагревали до кипения и выдерживали в течение 31часа. После охлаждения отфильтровывали выпавший осадок соли, маточный

раствор упаривали. Остаток обрабатывали 30 мл воды и экстрагировали 3x20 хлористым метиленом. Растворитель удаляли

на роторном испарителе. Продукт получен в виде желтого масла. Выход 0.024г, 70%. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, $25^\circ C$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.98

(м, 4H, 2 CH_2N), 3.50 (м., 2H, CH_2), 3.60 (м, 4 H, 2 CH_2N), 3.69 (м., 8 H, 4 CH_2O), 4.20 (м, 4 H, 2 CH_2O), 4.21 (м, 2 H, CH_2O), 7.29(д, 1 H,

2Ar H(3), $J=8.4$), 7.42-7.54 (м, 4 H, 2Ar H(2), Ar H(1), 1 H(3)) 7.69 (т,1 H, H(6), $J=7.2$); 8.53 (д, 1 H, H(2), $J=8.0$); 8.59 (дд, 1 H, H(7), $J=7.04$); 8.71 (дд, 1 H, H(5), $J=8.6$). Спектр ^{13}C

ЯМР ($CDCl_3$, $25^\circ C$, δ , м.д.): 13.6 ($C(4')$), 48.5 ($C(20)$, $C(21)$), 49.5 ($C(1')$), 53.2 ($C(3')$), 54.6 ($C(15)$, $C(26)$), 68.1 ($C(16)$, $C(25)$), 69.0 ($C(18)$, $C(23)$), 70.1 ($C(17)$, $C(24)$), 70.3 ($C(19)$,

$C(20)$), 115.1 ($C(1)$), 117.6 ($C(3)$), 123.4 ($C(8)$), 125.5 ($C(6)$), 126.4 ($C(4a)$), 128.4 ($C(12)$), 128.9 ($C(11)$, $C(13)$), 129.5 ($C(10)$, $C(14)$), 130.4 ($C(8a)$), 130.9 ($C(7)$), 132.2 ($C(2)$), 132.4

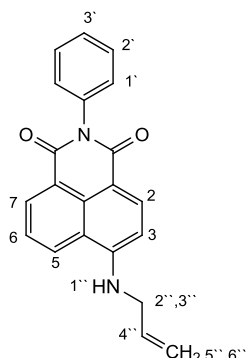
(C(5)), 135.8 (C(9)), 155.6 (C(4)), 164.4 (C(8b)), 164.8 (C(8c)), 170.1 (C(2')). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 619.70 ($[M]^+$); найдено: 619.52 ($[M]^+$). Найдено (%): С, 65.97; Н, 6.62, N 6.80. $C_{34}H_{41}N_3O_8$. Вычислено (%): С 65.90, Н 6.67, N 6.78.

4.4. Синтез аллилзамещенных производных нафталимидов

Метод А. При перемешивании готовили смесь 0.05г (0.16 ммоль) 4-нитрозамещенного 1,8-нафталимида и 2 мл аллиламина или аллилового спирта. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение суток. Выделение продукта производили добавлением реакционной массы к слегка подкисленной соляной кислотой воде. Осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, трижды промывали водой.

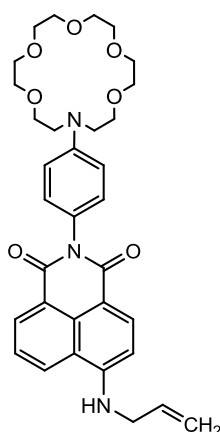
Метод Б. При перемешивании готовили смесь 0.05г (0.16 ммоль) 4-нитрозамещенного 1,8-нафталимида и 3 мл аллиламина или аллилового спирта. Реакционную смесь выдерживали при температуре 60⁰С и перемешивании в течение суток. Выделение продукта производили добавлением реакционной массы к воде. Осадок продукта отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, трижды промывали водой.

6-(Аллиламино)-2-фенил-1Н-бензо [d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (52)



получен из 4-нито-1,8-нафталимида и аллиламина по методу А в виде порошка алокрасного цвета. Выход 0.050г, 95%. Т. пл. 197-199⁰С. Лит. [166]: 198–200⁰С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 25⁰С, δ, м.д., J/Γ ц): 4.10 (с, 2Н, Н(2'',3'')), 5.20 (д, 1Н, Н(6''), $J=10.4$), 5.27 (д, 1Н, Н(5''), $J=17.3$), 5.99 (уш.с, 1Н, Н(4'')), 6.75-6.78 (д, 1Н, Н(3'')), 7.32 (м, 2Н, Н(3'')), 7.43-7.52 (м, 3Н, Н(1',2')), 7.71-7.76 (м, 1Н, Н(6)), 8.13 (с, 1Н, Н(1'')), 8.26 (д, 2Н, Н(2), $J=8.5$), 8.45 (д, 2Н, Н(5), $J=6.9$), 8.75 (м, 1Н, Н(7)).

6-Аллиламино-2-(4-(1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан-16-ил)фенил)-1Н-бензо[de]изохинолин-1,3(2Н)-дион (54)



Продукт получен по методу Б в виде желтого порошка. Выход 0.044г, 47%. Т. пл. 208-212⁰С.

Спектр ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, 25⁰С, δ, м.д., J/Гц): 3.63-3.71 (м, 24 Н), 4.17 (с, 2Н, Н (1')), 5.08 (д, 1Н, Н(3')), J=10.1), 5.15 (д, 1Н, Н(3')), J=17.2), 5.83-6.01 (м, 1Н, Н(2')) 6.81 (д, 2 Н, Н(11,13), J=7.9), 6.90 (д, 1 Н, АгН(3), J=8.2), 7.14 (д, 2 Н, АгН(10,14), J=7.9) , 7.65 (дд, 1 Н, Н(6), J = 7.9), 8.24 (д, 1 Н, Н(2), J=8.0), 8.43 (д, 1 Н, Н(5), J = 8.0), 8.62 (д, 1 Н, Н(7), J = 7.9).

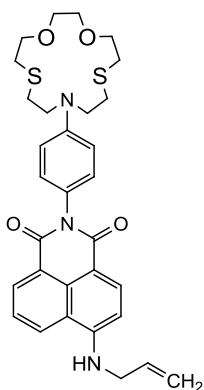
Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, 25⁰С, δ, м.д.): 50.2 (С (1')), 68.6 (С-15, С-26), 70.7 (С-16, С- 18, С-23, С-25), 76.7 (С-20, С-21), 77.0 (С-17, С-24), 77.4 (С-19, С-22), 106.2 (С-1), 109.5(С-3), 112.0 (С-11), 112.2 (С-13), 112.4 (С (3')), 120.2 (С-4а), 123.4 (С-8), 124.2 (С-6), 124.8 (С-9), 129.23 (С-5), 130.3 (С-10), 131.2 (С-14), 131.8 (С-8а), 132.0 (С (2')) 132.1 (С-7), 134.2 (С-2), 149.8 (С-12), 150.7 (С-4), 164.6 (С-8b), 165.2 (С-8с).

Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 591.29 ([M+H]⁺); найдено: 591.31.

Найдено (%):С, 66.95; Н, 6.85; N, 7.06.С₃₃Н₄₀Н₃О₇. Вычислено (%): С, 67.10; Н, 6.83; N, 7.11.

6-Аллиламино-2-(4-(1,4-Диокса-7,13-дитиа-10-азациклопентадекан-10-ил)фенил)-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (55)

Продукт получен по методу Б в виде желтого порошка. Выход 0.036г, 39%. По методу А



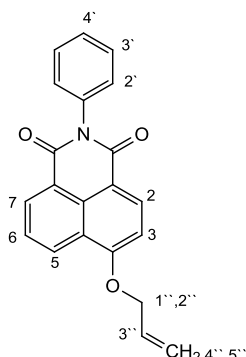
продукт не обнаружен. Т. пл. = 217-219⁰С. Спектр ¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆, 25 °С, δ / м. д., J/ Гц): 2.75 (дд, 4Н, Н(16, 23), J=5.4, J=5.1), 2.85 (дд, 4Н, Н(17, 22), J=7.6), 3.58 (с, 4Н, Н (20,19)), 3.62 (дд, 4Н, Н (18, 21), J=7.6), 3.71 (дд, 4Н, Н (15, 24), J=5.4, J=5.1), 4.07 (с, 2Н, Н (1')), 5.18 (д, 1Н,цис- Н(3')) J=10.2), 5.25 (д, 1Н,транс- Н(3')), J=17.2), 5.92-6.02 (м, 1Н, Н(2')), 6.66 (д, 2Н, Н(11, 13), J = 9.2), 6.73 (д, 1Н, Н (3), J = 8.6), 7.03 (д, 2Н, Н(10, 14), J = 9.2), 7.70 (дд, 1Н, Н(6), J = 8.0, J = 7.6), 8.07 (уш.с, 1Н, Н (NH)),

8.23 (д, 1Н, Н(2), J = 8.6), 8.42 (д, 1Н, Н(7), J = 7.6), 8.72 (д, 1Н, Н(5), J = 8.0). Спектр ¹³С ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆, 27 °С, δ / м. д.): 29.3 (2СН₂S), 30.9 (2СН₂S), 45.2 (С (1')) 51.7 (2СН₂N), 70.3 (2СН₂O), 73.3 (2СН₂O), 111.6 (С(11,13)), 116.4 (С (3')), 120.6 (С(4а)), 122.8 (С(9) или С(8)), 124.7 (С(8) или С(9)), 124.8 (С(3)), 127.0 (С(1)), 128.8 (С(5), С(8а)), 130.1 (С(2), С(10), С(14)), 131.1 (С(6)), 134.3 (С(7)), 134.4 (С (2')), 146.5 (С(12)), 150.8 (С(4)), 163.83 (С(8b)), 164.6 (С(8с)).Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 579.22 ([M+H]⁺);

найдено: 579.25. Найдено (%): С 65.38, Н 6.52, N 6.89. $C_{33}H_{39}N_3O_4S_2$. Вычислено (%): С 65.43, Н 6.49, N 6.94.

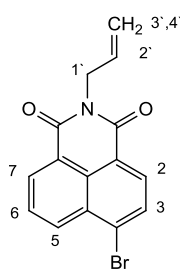
6-(Аллилокси)-2-фенил-1Н-бензо [d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (53)

Метод А. Растворяли 11 мг (0.48 ммоль) металлического натрия в 5 мл аллилового спирта. К полученному раствору добавляли при перемешивании 0.05г (0.16 ммоль) 4-нитро-1,8-нафталимида. Реакцию выдерживали при перемешивании и комнатной температуре в течение 3 суток. По окончании реакции растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (носитель оксид алюминия, элюент градиентная смесь бензол –этанол (v/v 1:1)). Продукт получен в виде белого аморфного вещества. Выход 0.04г, 6%.



Метод Б. Растворяли 16 мг (0.7 ммоль) металлического натрия в 5 мл аллилового спирта. К полученному раствору добавляли при перемешивании 0.07г (0.22 ммоль) 4-нито-1,8-нафталимида. Реакцию выдерживали при перемешивании и температуре 60°C в течение 2.5 ч. По окончании реакции растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт получали переосаждением из смеси вода/этанол (1:1 объемные соотношения). Продукт **29** получен в виде белого аморфного вещества. Выход 0.039г, 17%. Т.пл. 224-227°C. Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25°C, δ , м.д., 600МГц, J/Гц): 4.98 (д, 2Н, Н (1'', 2''), $J=5.1$), 5.39 (д, 1Н, Н(5''), $J=9.3$), 5.58 (д, 1Н, Н(4''), $J=17.2$), 6.19-6.24 (м, 1Н, Н(3'')), 7.35 (д, 2Н, Н(2''), $J=7.3$), 7.38 (д, 1Н, Н(3), $J=8.3$), 7.44 (т, 1Н, Н(4'), $J=7.3$, $J=7.4$), 7.51 (т, 2Н, Н(3'), $J=7.4$, $J=7.6$), 7.87 (дд, 1Н, Н(6), $J=8.4$, $J=7.3$), 8.46 (д, 2Н, Н(2), $J=8.3$), 8.52 (д, 2Н, Н(7), $J=7.3$), 8.65 (д, 1Н, Н(5), $J=8.4$). Спектр ^{13}C ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , 27 °C, δ / м. д.): 70.1 (C (1'')), 108.9 (C(3)), 117.3 (C (3'')), 117.6 (C(4a)), 117.9 (C(1) или C(8)), 118.0 (C(1) или C(8)), 126.8 (C(6)), 128.2 (C(4b)), 128.3 (C(12)), 128.7 (C(11), C(13)), 129.9 (C(10), C(14)), 130.1 (C(9)), 131.9 (C(7)), 133.1 (C (2'')), 133.2 (C(2)), 146.5 (C(12)), 159.8 (C(4)), 161.1 (C(8b)), 162.3 (C(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 329.35; найдено: 329.41 ([M]+). Найдено (%): С 76.62, Н 4.64, N 4.20. $C_{21}H_{15}NO_3$. Вычислено (%): С 76.58, Н 4.59, N 4.25.

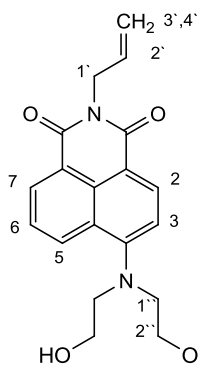
2-Аллил-6-бром-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (56). Суспензировали 0.2г



(0.72ммоль) 4-бромнафталевого ангидрида в 8мл сухого метанола. Затем по каплям добавляли аллиламин при интенсивном перемешивании. После добавления реакцию смесь нагревали до температуры кипения и выдерживали в течение 2 часов. Через час образовывался белый хлопьевидный осадок, который отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали водой. Получено 0.2г белого порошка **31**. Выход 0.2г, 88%. Т. пл. 152-

154⁰С. Лит. [167]: 151– 152 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 25⁰С,δ, м.д., 400МГц, J/Гц): 4.63 (уш.с, 2Н, Н (1')), 5.12 (д, 1Н, Н (3')), *J*=11.8), 5.16 (д, 1Н, Н (4')), *J*=17.5), 5.89-5.96 (м, 1Н, Н (2')), 8.01 (т, 1Н, Н (6), *J*=7.9), 8.23 (д, 1Н, Н(2), *J*=7.9), 8.34 (д, 1Н, Н(3), *J*=7.9), 8.55-8.59 (м, 2Н, Н (5,7)).

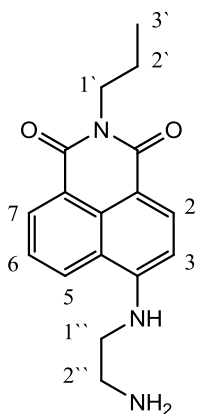
2-Аллил-6-(бис(2-гидроксиэтил)амино)-1Н-бензо [d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион (57)



был получен по методу А. Суспендировали 0.2г (0.6ммоль) 2-аллил-6-бром-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион в 8.5 мл диэтанолamina. Реакционную массу выдерживали при комнатной температурев течение суток. Непрореагивавший 2-аллил-6-бром-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-дион удаляли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре. Выделено 0.1 г исходного 2-аллил-6-бром-1Н-бензо[d,e]изохинолин-1,3(2Н)-диона. Маточник,

содержащий продукт, упаривали на масляном насосе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (носитель оксид алюминия, элюент градиентная смесь бензол – ацетонитрил (v/v 6:1)). Получено 47 мг желтоватого маслянистого вещества. Выход 0.047г, 22%. Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 25⁰С,δ, м.д., 400МГц, J/Гц): 3.60 (т, 4Н, Н (1'')), *J*=4.8), 3.84 (т, 4Н, Н (2'')), *J*=4.8), 4.73 (уш.с, 2Н, Н (1')), 5.16 (д, 1Н, Н (3')), *J*=10.2), 5.26 (д, 1Н, Н (4')), *J*=17.1), 5.91-5.98 (м, 1Н, Н (2'')), 7.10 (д, 1Н, Н(3), *J*=7.3), 7.61 (т, 1Н, Н (6), *J*=7.9), 8.41 (д, 1Н, Н(7), *J*=7.9), 8.47 (д, 1Н, Н(2), *J*=7.3), 8.55-8.59 (м, 2Н, Н (5), *J*=8.3). Спектр ¹³С ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 27 °С, δ / м. д.): 42.2 (С (1')), 55.2 (С (1'')), 59.7 (С (2'')), 111.6 (С(3')), 116.4 (С(3)), 117.3 (С(1,8)), 119.0 (С(6)), 122.8 (С(4a)), 125.6 (С(7)), 127.3 (С(2)), 130.2 (С(4a)), 132.2 (С (5)), 145.4 (С(2'')), 154.5 (С(4)), 163.6 (С(8b)), 164.1 (С(8c)). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, *m/z*: 341.15 ([M]⁺); найдено: 341.23. Найдено (%):С 67.01, Н 5.91, N 8.26.С₁₉Н₂₀Н₂О₄. Вычислено (%):С 67.05, Н 5.92, N 8.23.

6-(2-Аминоэтиламино)-2-пропил-1Н-бензо[de]изохинолин-1,3(2Н)-дион (60)

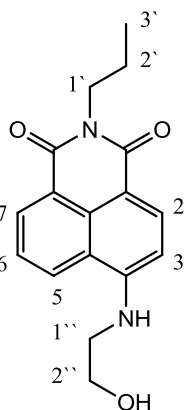


Соединение **59** 6.8г (2.51ммоль) суспензировали в 100мл ЭДА (этилендиамина). Реакционную смесь выдерживали при температуре 95⁰С и перемешивании в течение 16 часов. Избыток ЭДА удаляли в вакууме. К остатку добавляли 250мл воды, и продукт экстрагировали хлороформом (3*250мл). Органические фракции объединяли и упаривали на роторном испарителе. (Альтернативно продукт может быть очищен перекристаллизацией из толуола). Продукт получен в виде оранжево-желтого твердого вещества. Выход 6.6г, 87%.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 1.01 (т, 3H, H(3')), $J=7.4$), 1.74-1.80 (м, 2H, H(2')), 3.19 (дд, 2H, H(2''), $J=5.5$, $J=6.3$), 3.42 (дд, 2H, H(1''), $J=5.1$, $J=6.3$), 4.14 (т, 2H, H(1'), $J=7.5$), 6.15 (уш.с., 1H, NH), 6.72 (д, 1H, H(3), $J=8.2$), 7.63 (дд, 1H, H(6), $J=7.4$, $J=0.8$), 8.17 (дд, 1H, H(2), $J=8.6$, $J=0.8$) 8.47 (д, 1H, H(7), $J=8.6$), 8.60 (дд, 1H, H(5), $J=7.4$, $J=1.2$). Соответствует литературным данным [21].

6-(2-Гидроксиэтиламино)-2-пропил-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (76)

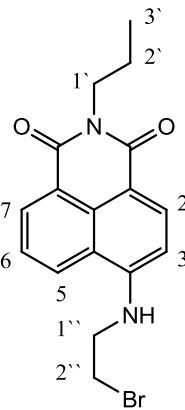
Соединение **59** 1.6г (5.03ммоль) с $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 0.2г (0.8ммоль) суспензировали в 5мл этаноламина и 30мл монометилового эфира этиленгликоля. Реакционную смесь выдерживали при температуре 100°C и перемешивании в течение 5 часов.



Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 300мл. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли водой. Продукт получен в виде твердого вещества. Выход 1.41г, 94%.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 1.00 (т, 3H, H(3')), $J=7.4$), 1.73-1.78 (м, 2H, H(2')), 3.38-3.40 (м, 2H, H(1'')), 3.73-3.76 (м, 2H, H(1'')), 4.10-4.13 (м, 2H, H(1')), 6.70 (д, 1H, H(3), $J=8.2$), 7.62 (дд, 1H, H(6), $J=7.4$, $J=0.8$), 8.16 (дд, 1H, H(2), $J=8.6$, $J=0.8$) 8.46 (д, 1H, H(7), $J=8.6$), 8.59 (дд, 1H, H(5), $J=7.4$, $J=1.2$). Соответствует литературным данным [41].

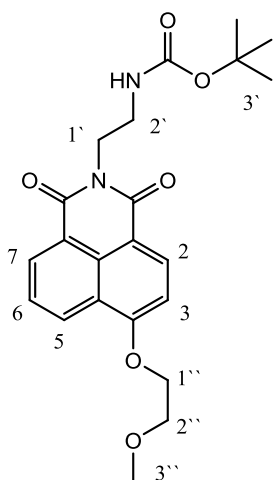
6-(2-Гидроксиэтиламино)-2-пропил-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (77)



Трибромфосфин 4.5г (17ммоль) добавляли по каплям и при перемешивании к раствору соединения **76** 1.5г (5.03ммоль) в 200мл сухого ТГФ, при охлаждении на ледяной бане в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 4 часов при комнатной температуре растворитель удалили в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя дихлорметан в качестве элюента. Продукт получен в виде желтого порошка. Выход 1.30г, 72%.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 1.01 (т, 3H, H(3')), $J=7.3$), 1.71-1.77 (м, 2H, H(2')), 3.72-3.74 (м, 2H, H(2'')), 3.86-3.89 (м, 2H, H(1'')), 4.10-4.13 (м, 2H, H(1')), 6.74 (д, 1H, H(3), $J=8.4$), 7.67 (дд, 1H, H(6), $J=8.4$), 8.12 (дд, 1H, H(2), $J=8.4$) 8.46 (д, 1H, H(7), $J=8.2$), 8.60 (дд, 1H, H(5), $J=7.6$). Соответствует литературным данным [41].

Трет-бутил 2-(6-(2-метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)этилкарбомат (64) [147]



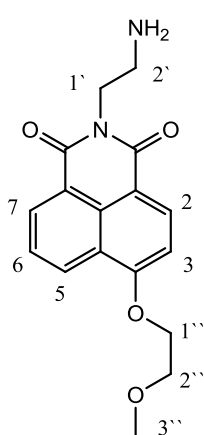
Соединение **63** 0.42г (1 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия 1.38г (10ммоль, 10 экв.) в 20мл метоксиэтанола выдерживали при температуре 100⁰С и перемешивании в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры избыток моноглима удаляли в вакууме. К остатку добавляли воды, и продукт экстрагировали хлористым метиленом. Органические фракции объединяли и упаривали на роторном испарителе. (Альтернативно продукт очищали методом колоночной хроматографии (носитель- силикагель, элюент- градиентная смесь CH₂Cl₂:MeOH))

Продукт получен в виде светло-желтого твердого вещества. Выход 0.39 г, 94%.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 25⁰С,δ, м.д.,400МГц, J/Гц): 1.31 (с, 9H, H(3')), 3.51 (м, 2H, H(2')), J=7.4), 3.53 (с, 3H, H(3'')), 3.95 (м, 2H, H(2'')), 4.36 (м, 2H, H(1')), 4.44 (т, 2H, H(1'')), J=4.7), 5.31 (уш.с, 1H, NH), 7.06 (д, 1H, ArH(3), J=8.6), 7.72 (дд, 1H, ArH(6), J=7.4, J=8.2), 8.56 (д, 1H, ArH(2), J=8.6), 8.61 (дд, 1H, ArH(7), J=7.4, J=1.2), 8.63 (дд, 1H, ArH(5), J=8.2, J=1.2). Соответствует литературным данным [147].

2-(2-Аминоэтил)-6-(2-метоксиэтокси)-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (65)

Метод А [147]. Раствор соединения **64** 0.38г (0.92ммоль, 1экв.) в CH₂Cl₂ охлаждали

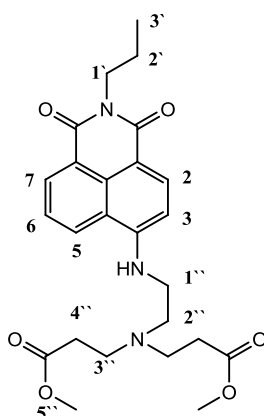


до 0⁰С. Затем по каплям и при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту 2.6г (1.76мл, 0.023ммоль, 25 экв.). После чего реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Далее раствор был нейтрализован NaOH (2 Н) и продукт экстрагировали хлористым метиленом. Органические фазы объединили, осушили над MgSO₄ и отогнали растворитель на роторном испарителе. Соединение **65** очищали перекристаллизацией из этанола. Продукт получен в виде светло-желтого твердого вещества. Выход 0.15 г, 52%.

Метод Б. В раствор соединения **64** 2.1г (5.1ммоль, 1экв) в MeOH (75мл) по каплям и при перемешивании добавляли соляную кислоту (37%) 7.5г (0.076ммоль, 15 экв.). После чего реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Далее растворитель и соляная кислота были удалены в вакууме. Остаток нейтрализовали водным раствором Na₂CO₃. Продукт экстрагировали хлористым метиленом (3*100мл). Органические фазы объединили, осушили над MgSO₄ и отогнали

растворитель на роторном испарителе. Продукт получен в виде светло-желтого твердого вещества. Выход 1.3 г, 81%. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м.д., 400МГц, J/Гц): 3.07 (т, 2H, H(2')), $J=6.6$, 3.53 (с, 3H, H(3'')), 3.93-3.96 (м, 2H, H(2'')), 4.27 (м, 2H, H(1')), 4.44 (т, 2H, H(1'')), $J=4.7$, 7.06 (д, 1H, ArH(3), $J=8.2$), 7.72 (дд, 1H, ArH(6), $J=7.4$, $J=8.2$), 8.55 (д, 1H, ArH(2), $J=8.6$), 8.61 (дд, 1H, ArH(7), $J=7.4$, $J=1.2$), 8.63 (дд, 1H, ArH(5), $J=8.2$, $J=1.2$). Соответствует литературным данным [147].

Диметил 3,3'-((2-((1,3-диоксо-2-пропил-2,3-дигидро-1H-бензо[de]изохинолин-6-ил)амино)этил)азанедирил)дипропаноат (61)



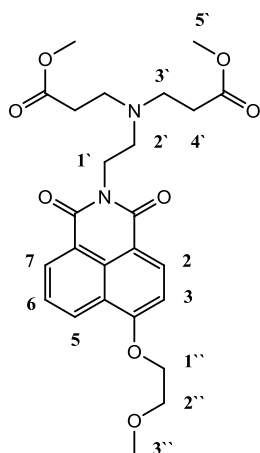
К раствору соединения **60** 5.1г (0.017моль), в метаноле (300мл), раствор метилового эфира акриловой кислоты 11.8г (0.137моль, 12.36 мл ($\rho=0.956$)), растворенного в 100мл метанола добавляли по каплям при перемешивании в течение 30 мин. Затем реакционную массу нагревали до температуры 60°C и перемешивали в течение 48 часов. После этого растворитель и избыток метилового эфира акриловой кислоты упарили в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из метанола. Продукт может быть очищен методом колоночной хроматографии (носитель-силикагель, элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:1).

Выход **61** составил 7г, 85%. Т. пл. $92 - 94^\circ\text{C}$ (метанол).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 25°C , δ / м. д., 400МГц, J/ Гц): 0.89 (м, 3H, H(3')), 1.61 (м, 2H, H(2')), 2.44 (м, 4H, H(4'')), 2.76 (м, 6H, H(2''), H(3'')), 3.40 (м, 2H, H(1'')), 3.51 (с, 6H, H(5'')), 3.95 (м, 2H, H(1')), 6.76 (д, 1H, H(3), $J=8.2$), 7.42 (с, 1H, NH), 7.65 (дд, 1H, H(6), $J=8.2$, $J=7.4$), 8.23 (дд, 1H, H(2), $J=8.2$), 8.40 (дд, 1H, H(7), $J=7.4$), 8.57 (дд, 1H, H(5), $J=7.8$). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 25°C , δ / м. д., J / Гц): 11.5 (C-3'), 21.0 (C-2'), 32.1 (C-4''), 38.9 (C-1''), 40.8 (C-1'), 48.9 (C-3''), 51.1 (C-5''), 51.2 (C-2''), 103.9 (C-1), 107.7 (C-3), 120.1 (C-4a), 121.9 (C-8), 124.3 (C-6), 128.3 (C-5), 129.4 (C-8a), 130.6 (C-7), 134.2 (C-2), 150.45 (C-4), 162.9 (C-8b), 163.7 (C-8c), 172.6 (OC=O).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$) вычислено, m/z: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ 469.22 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.2286, 471.2319), найдено: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.2204, 471.2200.

Диметил 3,3'-((2-(6-(2-метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)этил)азанедиил)дипропаноат (66)



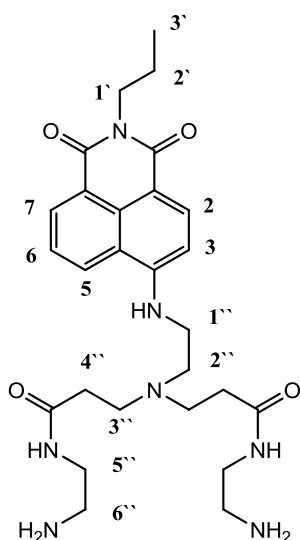
Синтезирован по предыдущей методике в виде бело-зеленоватого вещества. Из 0.85г (2.7ммоль) соединения **65**, растворенного в 100мл метанола и 1.86г метилового эфира акриловой кислоты (0.22 моль, 1.95мл ($\rho=0.956$), 8 экв.), растворенного в 50мл метанола. Выход **66** составил 1.25г, 95%. Т. пл. 43 – 45°C (метанол).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25 °C, δ / м. д., 400МГц, J / Гц): 2.45 (дд, 4Н, Н(4'), δ), $J=7.0$, $J=7.4$), 2.75 (м, 2Н, Н(2')), 2.86 (дд, 4Н, Н(3')), $J=7.03$, $J=7.4$), 3.50 (с, 3Н, Н(3'')), 3.51 (с, 6Н, Н(5')), 3.91 (дд, 2Н, Н(2'')), $J=4.3$, $J=4.7$), 4.22 (м, 2Н, Н(1')), 4.40 (дд, 2Н, Н(1'')), $J=4.3$,

$J=4.7$), 7.02 (д, 1Н, Н(3), $J=8.6$), 7.68 (дд, 1Н, Н(6), $J=8.2$, $J=7.4$), 8.50 (дд, 1Н, Н(2), $J=8.6$), 8.59 (м, 2Н, Н(5,7), $J=8.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 25 °C, δ / м. д., J / Гц): 32.9 (C-1'), 37.9 (C-4'), 49.8 (C-3'), 51.0 (C-2'), 51.5 (C-5'), 59.5 (C-3''), 68.4 (C-1''), 70.7 (C-2''), 106.0 (C-3), 115.2 (C-4a), 122.4 (C-8), 123.5 (C-1), 126.0 (C-6), 128.0 (C-9), 128.9 (C-5), 129.4 (C-8a), 131.6 (C-7), 133.3 (C-2), 160.0 (C-4), 163.9 (C-8b), 164.5 (C-8c), 173.1 (OC=O). Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$) вычислено, m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ 486.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.2075, 488.2108), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.2033, 488.2009.

3,3'-((2-((1,3-Диоксо-2-пропил-2,3-дигидро-1H-бензо[de]изохинолин-6-ил)амино)этил)азанедиил)бис(N-(2-аминоэтил)пропанамид) (62)



Соединение **61** 0.2г (0.43ммоль) суспензировали в ЭДА (этилендиаамине) 3 мл. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 96ч. Затем избыток ЭДА отгоняли в вакууме. После чего следы ЭДА удаляли азеотропной отгонкой со смесью толуол/метанол 9:1 (объемные соотношения). Продукт выделяли экстракцией вода/хлороформ, либо колоночной методом колоночной хроматографии (носитель-силикагель, элюент - градиентная смесь ТГФ:MeOH:NH₄OH (водн. р-р). Получен в виде темно-красного масла. Выход **62** составил 0.22г, 97%.

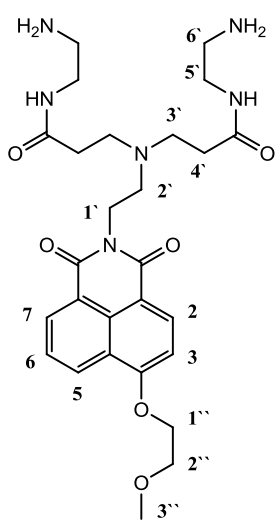
Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD , 25 °C, δ / м. д., 400МГц, J / Гц): 0.98 (т, 3Н, Н(3')), 1.70 (м, 2Н, Н(2')), 2.42 (м, 4Н, Н(4'')), $J=6.6$), 2.67 (м, 4Н, Н(6'')), $J=6.6$), 2.87 (м, 6Н, Н(2''), Н(3'')), 3.20 (м, 4Н, Н(5'')), 3.52 (м, 2Н, Н(1'')), 4.05 (м, 2Н, Н(1')), 6.76 (д, 1Н,

H(3), $J=8.59$), 7.42 (с, 1H, NH), 7.63 (дд, 1H, H(6), $J=7.4$, $J=8.2$), 8.30 (дд, 1H, H(2), $J=8.6$), 8.45 (дд, 1H, H(7), $J=7.4$, $J=8.2$), 8.52 (дд, 1H, H(5), $J=7.4$, $J=8.2$).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25 °С, δ / м. д., 400МГц, J / Гц): 1.17 (т, 3H, H(3')), 2.22 (м, 2H, H(4'')), 2.53 (м, 4H, H(6''), $J=6.6$), 2.62 (м, 4H, H(2'')), 2.74 (м, 4H, H(3'')), 2.86 (дд, 6H, H(2''), $J=6.3$, $J=6.6$), 2.98 (м, 4H, H(5'')), 3.37 (дд, 2H, H(1''), $J=6.3$, $J=6.6$), 4.07 (м, 2H, H(1')), 6.81 (д, 1H, H(3), $J=9.0$), 7.68 (дд, 1H, H(6), $J=7.8$), 7.85 (с, 2H, NH), 8.25 (дд, 1H, H(2), $J=8.6$), 8.43 (дд, 1H, H(7), $J=7.0$), 8.72 (дд, 1H, H(5), $J=8.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CD $_3$ OD, 25 °С, δ / м. д., J / Гц): 11.8 (C-3'), 22.5 (C-2'), 34.7 (C-4''), 41.9 (C-1''), 42.7 (C-1'), 48.6 (C-5''), 48.9 (C-6''), 50.8 (C-3''), 52.6 (C-2''), 105.3 (C-1), 109.5 (C-3), 121.8 (C-4a), 123.3 (C-8), 123.4 (C-6), 125.5.2 (C-5), 129.5 (C-8a), 132.2 (C-7), 135.9 (C-2), 152.2 (C-4), 165.6 (C-8b), 166.2 (C-8c), 175.23 (OC=O). Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; CH $_3$ OH) вычислено, m/z C $_{27}$ H $_{39}$ N $_7$ O $_4$ 525.31 ([M+H] $^+$ 526.3136, 527.3169), найдено [M+H] $^+$ 526.3168, 527.3165.

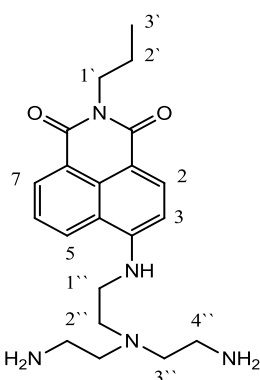
3,3'-((2-(6-(2-Метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)этил)азанедиил)бис(N-(2-аминоэтил)пропанамид) (67)



Получен аналогично по предыдущей методике в виде красновато-оранжевого масла. Из 0.8г (1.64ммоль) соединения **66** и 5мл этилендиамина. Выход **67** составил 0.86г, 96%. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25 °С, δ / м. д., 400МГц, J / Гц): 2.22 (м, 4H, H(4'')), 2.53 (м, 4H, H(6'')), 2.62 (м, 2H, H(2'')), 2.74 (м, 4H, H(5'')), 2.86 (дд, 2H, H(2''), $J=6.3$, $J=6.6$), 2.99 (м, 7H, H(3', 3'')), 3.37 (дд, 2H, H(1''), $J=6.3$, $J=6.6$), 4.07 (м, 2H, H(1')), 6.81 (дд, 1H, H(3), $J=9.0$), 7.68 (дд, 1H, H(6), $J=7.8$), 7.85 (м, 2H, NH $_2$), 8.25 (дд, 1H, H(2), $J=8.20$), 8.43 (дд, 2H, H(7), $J=7.0$), 8.72 (дд, 2H, H(5), $J=8.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (D $_2$ O, 25°С, δ , м. д., J /Гц): 36.6 (C-1'), 37.9 (C-4'), 49.9 (C-5'), 51.0 (C-6'), 51.5 (C-2'), 51.8 (C-3'), 61.3 (C-3''), 66.4 (C-1''), 68.2 (C-2''), 109.2 (C-1), 111.2 (C-3), 116.4 (C-8), 119.8 (C-6), 121.0 (C-4a), 128.2 (C-8a), 132.4 (C-7), 137.0 (C-5), 141.8 (C-2), 159.6 (C-4), 163.2 (C-8b), 164.3 (C-8c), 178.6 (OC=O). Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; H $_2$ O/CH $_3$ OH) вычислено C $_{27}$ H $_{38}$ N $_6$ O $_6$ = 542.29 ([M+H] $^+$ 543.29, 544.29), найдено [M+H] $^+$ 543.2984 (544.2982).

6-((2-(Бис(2-аминоэтил)амино)этил)амино)-2-пропил-1Н-бензо[de]изохинолин-1,3(2Н)-дион (78)

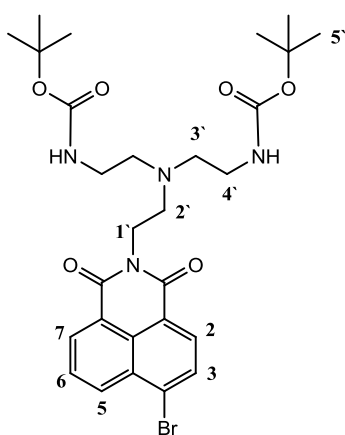


4-Бром-N--пропил-1,8-нафталимид 1г (3.14 ммоль) суспензировали в N1,N1-бис(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (**71**) 4мл. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 5 дней. Затем добавляли водный раствор NaCl (20мл) и продукт экстрагировали хлороформом (3*50мл). Органические слои объединяли и упаривали в вакууме. Для удаления следов амина процедуру экстракции повторяли. Экстракт сушили над безводным Na₂CO₃ и упаривали в вакууме. (Альтернативно продукт может быть

очищен после первой экстракции с помощью колоночной хроматографии носитель SiO₂, элюент ТГФ:MeOH:NH₃*H₂O(25%) 10:1:1). Выход составил 1.15г, 96%. Т. пл. 101-103°C (хлороформ). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м. д., 400МГц, J/Гц): 1.01 (т, 3Н, H(3')), J=7.4), 1.76 (м, 2Н, H(2')), 2.66 (м, 4Н, H(3'')), 2.86 (м, 4Н, H(4'')), 2.92 (т, 2Н, H(2'')), J=5.5), 3.42 (м, 2Н, H(1'')), 4.13 (м, 2Н, H(1')), 6.67 (д, 1Н, H(3), J=8.2), 7.08 (уш.с., 1Н, NH), 7.57 (дд, 1Н, H(6), J=7.4, J=8.6), 8.44 (д, 1Н, H(2), J=8.2), 8.46 (дд, 1Н, H(7), J=8.6, J=0.8), 8.56 (дд, 1Н, H(5), J=7.4, J=0.8).

Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м. д., J/Гц): 11.7 (C-3'), 21.6 (C-2'), 40.0 (C-1'), 41.4 (C-1''), 41.7 (C-4''), 52.0 (C-2''), 56.7 (C-3''), 104.4 (C-1), 109.8 (C-3), 120.8 (C-8), 123.0 (C-6), 24.5 (C-4a), 127.3 (C-8a), 130.0 (C-7), 131.1 (C-5), 134.7 (C-2), 150.3 (C-4), 164.3 (C-8b), 164.9 (C-8c). Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; CH₂Cl₂/MeOH) вычислено, m/z C₂₁H₂₉N₅O₂= 383.23 ([M+H]⁺ 384.2394, 385.2427), найдено: [M+H]⁺ 384.2436, 385.2447).

Ди-tert-бутил (((2-(6-бром-1,3-диоксо-1Н-бензо[de]изохинолин-2(3Н)-ил)этил)азанедиил) бис(этан-2,1-диил))дикарбамат (73)



Суспензию 4-бром-1,8-нафталиевого ангидрида 0.1 г (0.36 ммоль) и ди-tert-бутил- **71** 0.15г (0.43 ммоль) в 20 мл этанола кипятили при перемешивании в течение 2.5 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли на роторном испарителе. Смесь очищали методом колоночной хроматографии (носитель SiO₂ элюент CH₂Cl₂:MeOH (20:1)). Продукт получен в виде молочно-белого твердого вещества (желтоватое масло, твердеющее через несколько часов) 0.09г, 41%. Т.пл. 156–

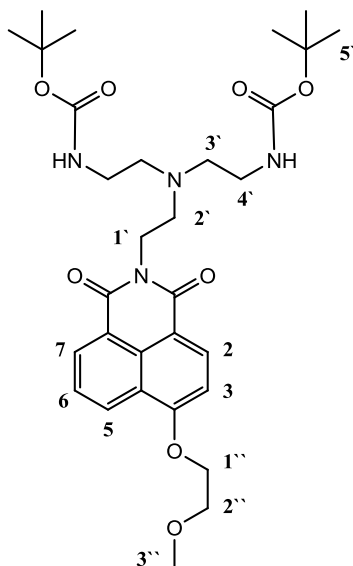
158 °C (этанол).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м. д., 400МГц , $J/\text{Гц}$): 1.33 (с, 18H, H(5')), 2.63 (м, 4H, H(3')), 2.80 (т, 2H, H(2'), $J=6.3$), 3.13 (м, 4H, H(4')), 4.26 (м, 2H, H(1')), 5.02 (уш.с, 2H, NH), 7.84 (дд, 1H, H(6), $J=7.4$, $J=8.6$), 8.04 (д, 1H, H(3), $J=7.8$), 8.44 (д, 1H, H(2), $J=7.8$) 8.58 (дд, 1H, H(7), $J=7.4$, $J=8.6$), 8.68 (дд, 1H, H(5), $J=7.4$, $J=8.6$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 28.3 (C-5'), 38.1 (C-1'), 38.2 (C-4'), 52.1 (C-2'), 53.3 (C-3'), 78.8 (C-(CH_3)₃), 121.9 (C-1), 122.8 (C-3), 128.2 (C-4a), 129.0 (C-8), 130.6 (C-6), 131.2 (C-5), 131.6 (C-8a), 132.4 (C-7), 133.5 (C-2), 133.6 (C-4), 155.8 (OC=O), 163.8 (C-8b), 163.9 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) вычислено, m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_6$ 604.19 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 605.1969, 606.2003), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 605.1911, 606.1898.

Ди-терт-бутил (((2-(6-(2-метоксиэтокси)-1,3-диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)ил)этил)азанедиил)бис(этан-2,1-диил))дикарбамат (74)



Раствор соединения **73** 0.08г (0.13ммоль) и карбоната калия 0.027г (0.20 ммоль) в 10мл метокси этанола нагревали выдерживали при температуре 100°C в течение 6 часов. Далее смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и продукт экстрагировали хлороформом (3*30мл). Органические фазы промывали водой, сушили над MgSO_4 , и растворитель удаляли на ротормном испарителе. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (носитель SiO_2 , элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (100:1 to 20:1)). Получен в виде молочно-белого твердого вещества 0.055г, 69%.

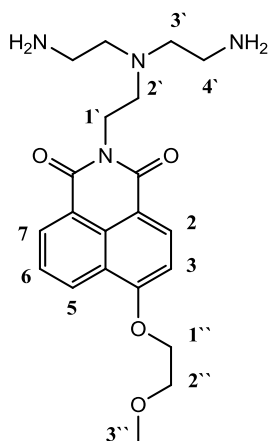
Т.пл. $105-107^\circ\text{C}$ (хлороформ).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м. д., 400МГц , $J/\text{Гц}$): 1.33 (с, 18H, H(5')), 2.62 (м, 4H, H(3')), 2.79 (м, 2H, H(2')), 3.13 (м, 4H, H(4')), 3.50 (с, 3H, H(3'')), 3.92 (м, 2H, H(2'')), 4.24 (м, 2H, H(1')), 4.41 (м, 2H, H(1'')), 7.03 (д, 1H, H(3), $J=8.2$), 7.81 (дд, 1H, H(6), $J=7.8$) 8.55 (дд, 1H, H(2), $J=8.2$), 8.61 (м, 2H, H(5), H(7)).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 25°C , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 28.5 (C-5'), 38.1 (C-1'), 38.4 (C-4'), 52.3 (C-2'), 53.3 (C-3'), 59.5 (C-3''), 68.6 (C-1''), 70.8 (C-2''), 78.8 (C-(CH_3)₃), 106.2 (C-1), 115.0 (C-3), 122.2 (C-8), 123.7 (C-6), 126.2 (C-4a), 129.3 (C-8a), 129.6 (C-7), 132.1 (C-5), 133.9 (C-2), 156.2 (OC=O), 160.4 (C-4), 164.3 (C-8b), 164.9 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$) вычислено, m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_8$ 600.32 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 601.3232, 602.3265), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 601.3247, 602.3241.

2-(2-(Бис(2-аминоэтил)амино)этил)-6-(2-метоксиэтокси)-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (75)



Соединение **74** 0.044г ($7.32 \cdot 10^{-5}$ моль) растворяли в 20мл метанола, затем по каплям и при перемешивании добавляли 0.190мл (2.27ммоль, 30экв) концентрированной HCl. Полученную смесь оставили при перемешивании на 2 часа. Растворители удалили в вакууме и сушили. Продукт получен в виде желтовато-белого твердого вещества, выход количественный.

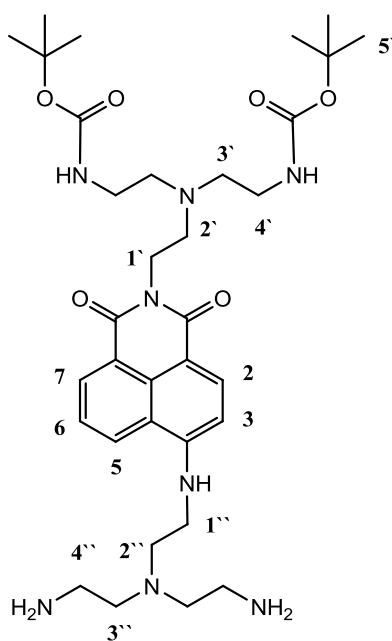
Т.пл. 159–161 °С (метанол).

Спектр ^1H ЯМР (D_2O , 25°C, δ , м. д., 400МГц, J/Гц): 2.90 (т, 4Н, Н(2')), $J=7.4$), 3.05 (дд, 4Н, Н(3')), $J=6.3$, $J=6.6$), 3.18 (дд, 4Н, Н(4')), 3.55 (с, 3Н, Н(3'')), 4.04 (м, 2Н, Н(2'')), 4.13 (м, 2Н, Н(1')), 4.42 (м, 2Н, Н(1'')), 6.98 (д, 1Н, Н(3), $J=8.6$), 7.58 (дд, 1Н, Н(6), $J=8.2$, $J=7.4$), 8.13 (дд, 1Н, Н(2), $J=8.2$), 8.23 (дд, 1Н, Н(7), $J=8.2$, $J=7.4$), 8.36 (дд, 1Н, Н(5), $J=8.2$, $J=7.4$).

Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O , 25°C, δ , м. д., J/Гц): 37.3 (C-1'), 39.2 (C-4'), 51.5 (C-2'), 51.8 (C-3'), 60.2 (C-3''), 69.8 (C-1''), 71.9 (C-2''), 108.1 (C-1), 114.0 (C-3), 121.3 (C-8), 123.7 (C-6), 127.5 (C-4a), 129.4 (C-8a), 131.3 (C-7), 133.3 (C-5), 135.7 (C-2), 162.0 (C-4), 165.9 (C-8b), 166.7 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) вычислено, m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 400.21 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.2183, 402.2216), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.2198, 402.2207.

Терт-бутил 2,2'-(2-(6-(2-(бис(2-аминоэтил)амино)этиламино)-1,3-диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)этилазанидил)бис(этан-2,1-диил)дикарбамат (81)



Соединение **73** 0.365г (0.6ммоль) суспензировали в 2мл амина **71**. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 5 дней. Затем добавляли водный раствор NaCl (20мл) и продукт экстрагировали хлороформом (3*30мл). Органические слои объединяли и упаривали в вакууме. Для удаления следов амина процедуру экстракции повторяли. Экстракт сушили над безводным Na_2CO_3 и упаривали в вакууме. Продукт получен в виде оранжево-красного твердого

вещества 0.38г, 94%.

Т.пл. 76–78°C (хлороформ).

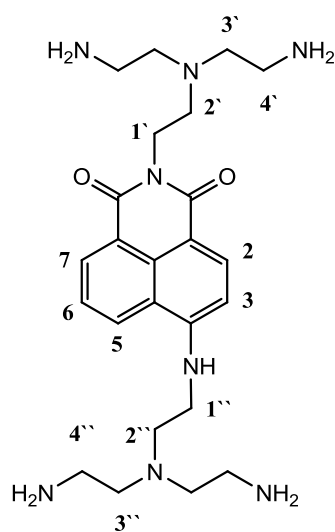
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м. д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 1.38 (с, 18H, H(5')), 1.57 (м, 8H, NH H(3')), 2.67 (м, 8H, NH, H(4')), 2.81 (т, 2H, H(2'), $J=6.3$), 2.87 (т, 4H, H(3'') $J=6.0$), 2.93 (м, 2H, H(2'') $J=5.4$, $J=6.0$), 3.14 (м, 4H, H(4'')), 3.42 (м, 2H, H(1'')), 4.26 (м, 2H, H(1'), $J=6.3$, $J=6.6$), 5.21 (уш.с, 2H, NH), 6.67 (дд, 1H, H(3), $J=8.5$), 7.17 (уш.с, 1H, NH), 7.57 (дд, 1H, H(6), $J=7.6$, $J=8.2$), 8.48 (дд, 1H, H(2, 7), $J=8.5$), 8.59 (дд, 1H, H(5), $J=7.3$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 28.4 (C-5'), 37.8 (C-1'), 38.3 (C-4'), 39.6 (C-1''), 41.3 (C-4''), 49.4 (C-2'), 52.0 (C-3'), 52.3 (C-2''), 53.2 (C-3''), 78.6 (C-(CH_3)₃), 104.3 (C-1), 109.1 (C-3), 112.3 (C-8), 120.6 (C-6), 124.4 (C-4a), 127.7 (C-8a), 130.0 (C-7), 131.4 (C-5), 135.0 (C-2), 150.4 (C-4), 156.2 (OC=O), 164.3 (C-8b), 165.0 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) вычислено, m/z $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6 = 670.42$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 671.4239), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 671.4242.

2-(2-(Бис(2-аминоэтил)амино)этил)-6-(2-(бис(2-аминоэтил)амино)этиламино)-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион(82)

Соединение **81** 0.1г (0.14 ммоль) растворяли в 20мл метанола, затем по каплям и при перемешивании добавляли 0.37мл (4.47ммоль, 30экв) концентрированной HCl. Полученную смесь оставили при перемешивании на 2 часа. Растворители удалили в вакууме и сушили. Продукт получен в виде красного твердого вещества, выход количественный.



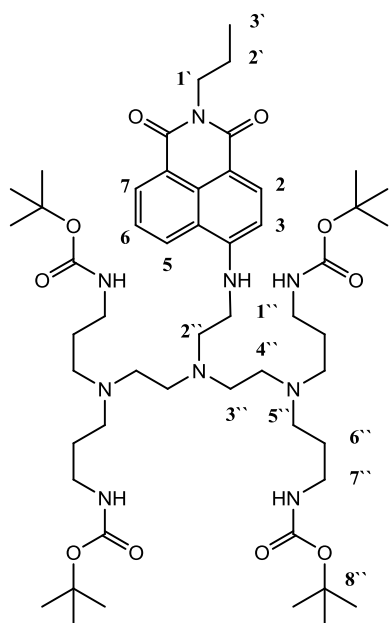
Т.пл. 191–193 °С (метанол)

Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD , D_2O 25°C, δ , м. д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 2.88 (м, 3H, H(2', 2'')), 3.00 (т, 2H, H(3', 3'', 2'), $J=5.5$), 3.14 (м, 8H, H(4', 4'')), 3.69 (м, 2H, H(1''), $J=6.6$), 4.24 (м, 2H, H(1'), $J=6.6$, $J=7.3$), 6.90 (дд, 1H, H(3), $J=8.9$), 7.70 (дд, 1H, H(6), $J=7.6$, $J=8.2$), 8.38 (дд, 1H, H(2), $J=8.5$), 8.51 (д, 1H, H(7), $J=7.3$), 8.59 (д, 1H, H(5), $J=8.5$)

Спектр ^{13}C ЯМР (CD_3OD , 25°C, δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 37.1 (C-1''), 37.3 (C-4'), 40.2 (C-1'), 51.0 (C-3'), 51.4 (C-3''), 52.1 (C-2'), 105.6 (C-1), 108.6 (C-3), 111.9 (C-8), 121.1 (C-6), 121.8 (C-4a), 125.9 (C-8a), 130.5 (C-7), 132.83 (C-5), 136.3 (C-2), 152.21 (C-4), 165.9 (C-8b), 166.8 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) вычислено, m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2 = 470.31$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.32, 472.32), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.3196, 472.3226.

Терт-бутил 3,3',3'',3'''-(2,2'-(2-(1,3-диоксо -2- пропил -2,3- дигидро-1Н-бензо [de] изохинолин-6-иламино)этилазанедиил) бис (этан-2,1-диил)) бис (азанетрил) тетракарбамат (79)



К смеси соединения **78** 0.2г (0.52ммоль, 1экв) в 50мл сухого CH_2Cl_2 добавляли по каплям раствор терт-бутил (3-оксопропил) карбамата 0.56г (3.2ммоль, 6экв) (в сухом CH_2Cl_2) при комнатной температуре. Далее раствор перемешивали течение 1 часа и к полученной смеси добавляли малыми порциями $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 1г (4.85ммоль, 9экв.). После чего смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 18 часов. Далее добавляли воду (50мл) и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3*50мл). Органические слои объединяли и упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (носитель - силикагель, элюент – смесь

CH_2Cl_2 : MeOH: водный раствор аммиака (25%) 100:10:1.). Продукт получен в виде твердого желтого вещества 0.23г, 44%.

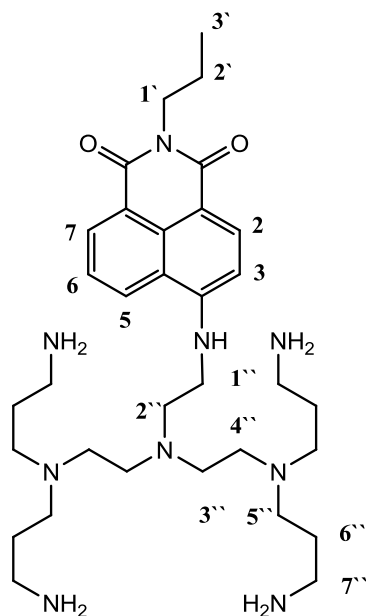
Т.пл. 52–54 °С (дихлорметан).

Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD 25°C, δ , м. д., 400МГц, J/Гц): 0.99 (т, 3H, H(3''), $J=7.3$), 1.41 (уш.с, 36H, H(8'')), 1.62 (м, 8H, H(6'')), 1.73 (м, 2H, H(2'')), 2.58 (м, 8H, H(5'')), 2.68 (м, 4H, H(4'')), 2.77 (м, 4H, H(3'')), 2.96 (м, 2H, H(2'')) 3.03 (м, 8H, H(7'')), 3.59 (м, 2H, H(1'')), 4.09 (м, 2H, H(1')), 6.84 (д, 1H, H(3), $J=8.5$), 7.69 (дд, 1H, H(6), $J=7.6$, $J=8.2$), 8.40 (д, 1H, H(2), $J=8.5$) 8.49 (д, 1H, H(7), $J=8.5$), 8.53 (д, 1H, H(5), $J=7.3$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 25°C, δ , м. д., J/Гц): 11.8 (C-3'), 22.5 (C-2'), 27.6 (C-6''), 28.8 (C-8''), 39.5 (C-1''), 42.6 (C-7''), 48.4 (C-1', 4''), 52.8 (C-5'', C-3''), 53.4 (C-2''), 80.0 (C-(CH₃)₃), 105.4 (C-1), 109.8 (C-3), 111.4 (C-8), 121.9 (C-6), 123.6 (C-4a), 125.7 (C-8a), 129.2 (C-7), 131.3 (C-5), 132.3 (C-2), 136.0 (C-4), 152.27 (C-4), 158.5 (OC=O), 165.7 (C-8b), 166.2 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) вычислено, m/z $\text{C}_{53}\text{H}_{89}\text{N}_9\text{O}_{10}$ 1011.67 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 1012.68, 1013.68), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1012.6823, 1013.686.

6-(2-(Бис(2-(бис(3-аминопропил)амино)этил)амино)этиламино)-2-пропил-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (80)



Соединение **79** 0.1г (0.1ммоль) растворяли в 20мл метанола, затем по каплям и при перемешивании добавляли 0.49мл (5.93ммоль, 60экв) концентрированной HCl. Полученную смесь оставили при перемешивании на 2 часа. Растворители удалили в вакууме и сушили. Продукт получен в виде золотисто-красного твердого вещества, выход количественный.

Т.пл. 179–181 °С (метанол)

Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD 25°C, δ , м. д., 400МГц, J/Гц): 0.90 (т, 3H, H(3')), 1.62 (м, 2H, H(2')), 2.18 (м, 8H, H(6'')), 3.00 (м, 8H, H(7'')), 3.29 (м, 2H, H(2'')), 3.35 (м, 8H, H(5'')), 3.48 (м, 4H, H(4'')), 3.59 (м, 4H, H(3'')), 3.78 (м, 2H, H(1'')),

3.99 (м, 2H, H(1')), 6.92 (д, 1H, H(3), $J=7.6$), 7.60 (дд, 1H, H(6), $J=7.6$, $J=7.9$), 8.33 (д, 1H, H(2), $J=7.6$) 8.44 (д, 1H, H(7), $J=7.3$), 8.70 (д, 1H, H(5), $J=7.9$).

Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O , 25°C, δ , м. д., J/Гц): 11.8 (C-3'), 22.0 (C-2'), 22.6 (C-6''), 23.6 (C-1''), 37.4 (C-7''), 48.8 (C-1'), 49.6 (C-3'') 51.2 (C-4''), 51.6 (C-2''), 104.4 (C-1), 108.6 (C-3), 111.3 (C-8), 120.8 (C-6), 122.0 (C-4a), 125.9 (C-8a), 129.7 (C-7), 130.2 (C-5), 131.2 (C-2), 152.0 (C-4), 166.0 (C-8b), 166.6 (C-8c).

Масс спектр высокого разрешения (ИЭР $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) вычислено, m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_2$ 611.46 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 612.47, 613.47), найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612.4712, 613.474.

4.5. Изучение спектрально-люминесцентных свойств нафталимида 48 и его комплексов с катионами металлов

Образование комплексов определялось с помощью метода спектрофотометрического титрования. К раствору соответствующего лиганда в ацетонитриле с известной концентрацией небольшими порциями (1 – 20 мкл) прибавлялся раствор соли металла с известной концентрацией в том же растворителе. После каждой добавки записывался спектр флуоресценции и спектр поглощения. Титрование считалось оконченным, когда спектр флуоресценции (поглощения) переставал меняться при добавлении очередной порции титранта. Полученный набор данных использовался для расчета констант устойчивости комплексов при помощи программы SPECFIT/32 Version 3.0.37. Расчеты проводились с учетом разбавления титруемого раствора.

4.5.1. Расчет квантового выхода флуоресценции

При расчете квантовых выходов флуоресценции зависимость интенсивности регистрируемой флуоресценции от оптической плотности раствора в кювете принималась линейной. Рассматривалась линейная аппроксимация, т.к эксперимент проводился при относительно низких оптических плотностях ($\approx 0.06 < 0.1$), т.е не наблюдается значительного поглощения света возбуждения в геометрическом центре кюветы, напротив которого осуществляется детектирование эмиссионного сигнала рисунок 23.

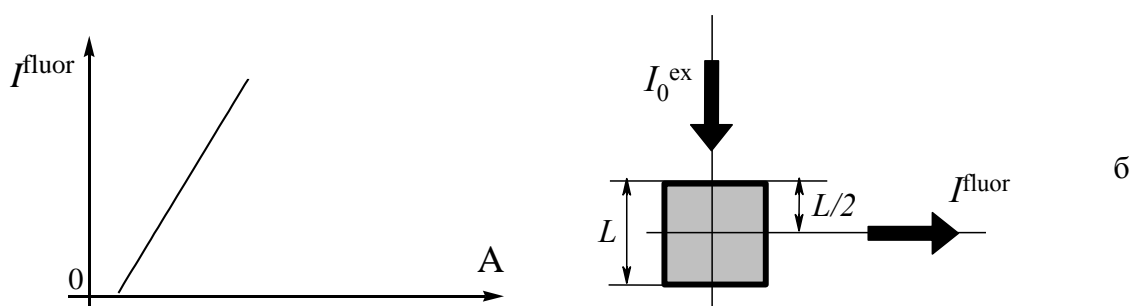


Рисунок 23. Зависимость интенсивности флуоресценции от оптической плотности анализируемого раствора (а). Взаимное расположение луча возбуждения и регистрируемого луча света флуоресценции (б).

При прохождении света возбуждения через поглощающий слой его интенсивность уменьшается в соответствии с законом Ламберта-Бугера-Бэра (1), что схематически изображено на рисунок 24.

$$I^{\text{ex}} = I_0^{\text{ex}} \cdot 10^{-\varepsilon c l}, \text{ где} \quad (1)$$

I_0^{ex} – Интенсивность света до прохождения через кювету, I^{ex} – интенсивность возбуждающего света на расстоянии l [см] от начала кюветы, c [моль/л] – концентрация анализируемого раствора,

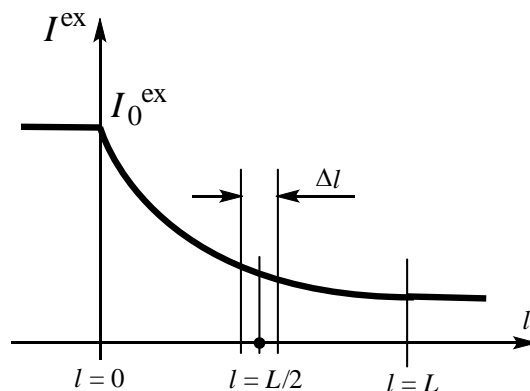


Рисунок 24. Изменение интенсивности света возбуждения по длине кюветы. L – длина кюветы.

ε [л/(моль·см)] – коэффициент экстинкции растворенного вещества.

Уравнение (2) использовалось в данной работе для расчета квантовых выходов флуоресценции [168].

$$\varphi_x = \varphi_{cm} \frac{F_x}{F_{cm}} \frac{(1 - 10^{-A_{cm}})}{(1 - 10^{-A_x})} \left(\frac{n_x}{n_{cm}} \right)^2, \text{ где} \quad (2)$$

A_x – измеренная оптическая плотность раствора исследуемого соединения в кювете ($A = \varepsilon cL$).

A_{ct} – измеренная оптическая плотность раствора стандарта.

F_x – измеренная площадь под кривой флуоресценции раствора исследуемого соединения с оптической плотностью A_x .

F_{ct} – измеренная площадь под кривой спектра флуоресценции раствора стандарта с оптической плотностью A_{ct} .

n_x – показатель преломления растворителя исследуемого соединения.

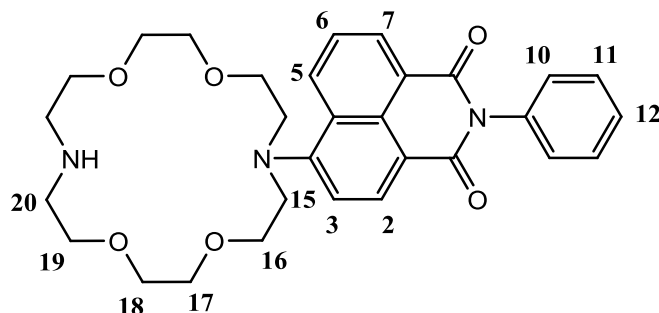
n_{ct} – показатель преломления растворителя стандарта.

Квадрат отношения показателей преломления в (2) учитывает то, что спектральные измерения для исследуемого соединения и стандарта проводятся в различных растворителях.

Показатели преломления использованных растворителей: ацетонитрил ($n_D^{20}=1,342$), этанол ($n_D^{20}=1,359$).

4.5.2. Изучение комплексообразования с помощью спектроскопии ^1H ЯМР

В роли лиганда выступали соединение **48**. Для изучения комплекса готовили раствор лиганда и перхлората кальция в соотношении 1:1, $C_L = 1,65 \cdot 10^{-2}$ моль/л. При соотношении сигналов в спектрах ЯМР была использована нумерация атомов, представленная ниже:



48

Спектр ^1H ЯМР соединения **48** (CDCl_3 , 25°C , м.д., 400МГц, $J/\text{Гц}$): 3.03 (м, 4 Н, $2\text{CH}_2\text{N}(6)$), 3.55 (м, 4 Н, $2\text{CH}_2\text{N}(1)$), 3.62(м., 12 Н, 6 CH_2O), 3.74 (м, 4 Н, $2\text{CH}_2\text{O}$), 7.29 (д, 1 Н, $2\text{Ar H}(3)$, $J=7.4$), 7.46-7.55 (м, 4 Н, $2\text{Ar H}(2)$, $\text{Ar H}(1)$, 1 $\text{H}(3)$) 7.78 (т, 1 Н, $\text{H}(6)$, $J=7.4$); 8.56 (д, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J=8.0$); 8.63 (дд, 1 Н, $\text{H}(7)$, $J = 7.2$); 8.78 (дд, 1 Н, $\text{H}(5)$, $J = 8.4$).

Спектр ^1H ЯМР комплекса **48** Ca^{2+} (CD_3CN , 25°C , м.д., 400МГц, $J/\text{Гц}$) ($+3,33\text{экв. Ca}^{2+}$): 3.35 (м, 4 Н, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.61 (с уш, 8 Н, $2\text{CH}_2\text{N}$, $2\text{CH}_2\text{O}$), 3.69 (м, 4 Н, $2\text{CH}_2\text{O}$), 3.84(м, 4 Н, $2\text{CH}_2\text{O}$), 7.40(д, 1 Н, $2\text{Ar H}(3)$, $J=7.06$), 7.52-7.64 (м, 4 Н, $2\text{Ar H}(2)$, $\text{Ar H}(1)$, 1 $\text{H}(3)$) 7.87 (т, 1 Н, $\text{H}(6)$, $J=7,47$); 8.54 (д, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J=8.1$); 8.61 (дд, 1 Н, $\text{H}(7)$, $J = 7.1$); 8.92 (дд, 1 Н, $\text{H}(5)$, $J = 7.9$).

4.6. Спектрально-люминесцентные свойства соединений 75, 78, 80, 82 и их комплексов с оксаанионами

4.6.1. Титрования с использованием методов флуоресцентной и УФ-оптической спектроскопии

Спектры поглощения измерялись с водных буферных растворов соединений в 1см кварцевых кюветах на Varian Cary BIO 50 UV/VIS/NIR спектрометре. Спектры флуоресценции поглощения измерялись с водных буферных растворов соединений в 1см кварцевых кюветах на FluoroMax 4 (Horiba).

Растворы соединений (10^{-5} М) готовились в 50мл мерных колбах. Натриевые соли (0.001-0.04М) растворяли в растворах соединений для поддержания концентрации рецепторов на постоянном уровне в течение всего титрования. Раствор рецептора в 10мм кювете (2мл) затем титровали раствором соли, записывая после каждого добавления спектры флуоресценции или поглощения.

Следующие параметры использовались при записи спектров флуоресценции соединений **78**, **80** и **82**: длина волны возбуждения 440нм, испускание 480-700нм. Для соединения **75**: длина волны возбуждения 370 нм, испускания 400-550нм. Полученные данные вводили в программу HypSpec program [151] и рассчитывали с получением констант устойчивости комплексов рецептора с анионами. Для титрований использовались следующие буферы: 50мМ трис-буфер, рН8, рН8.6, рН 9, 50мМ ацетатный буфер рН 5.6, концентрации соединений 10^{-5} М.

Квантовые выходы соединений были измерены в 50мМ ацетатном буфере рН 3.6 относительно стандартов антрацена и хининсульфата (в 0.1М H_2SO_4 , $\phi=0.54$) [168] (таблица 9).

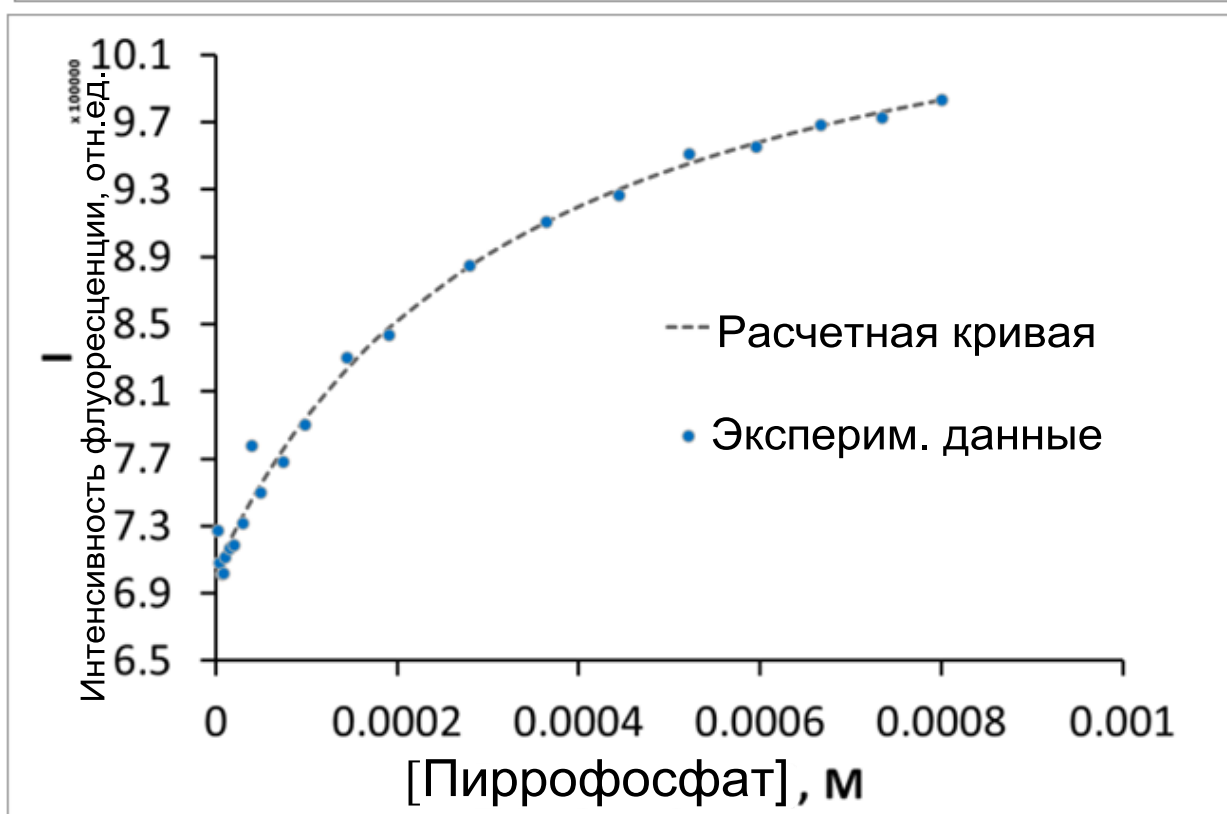
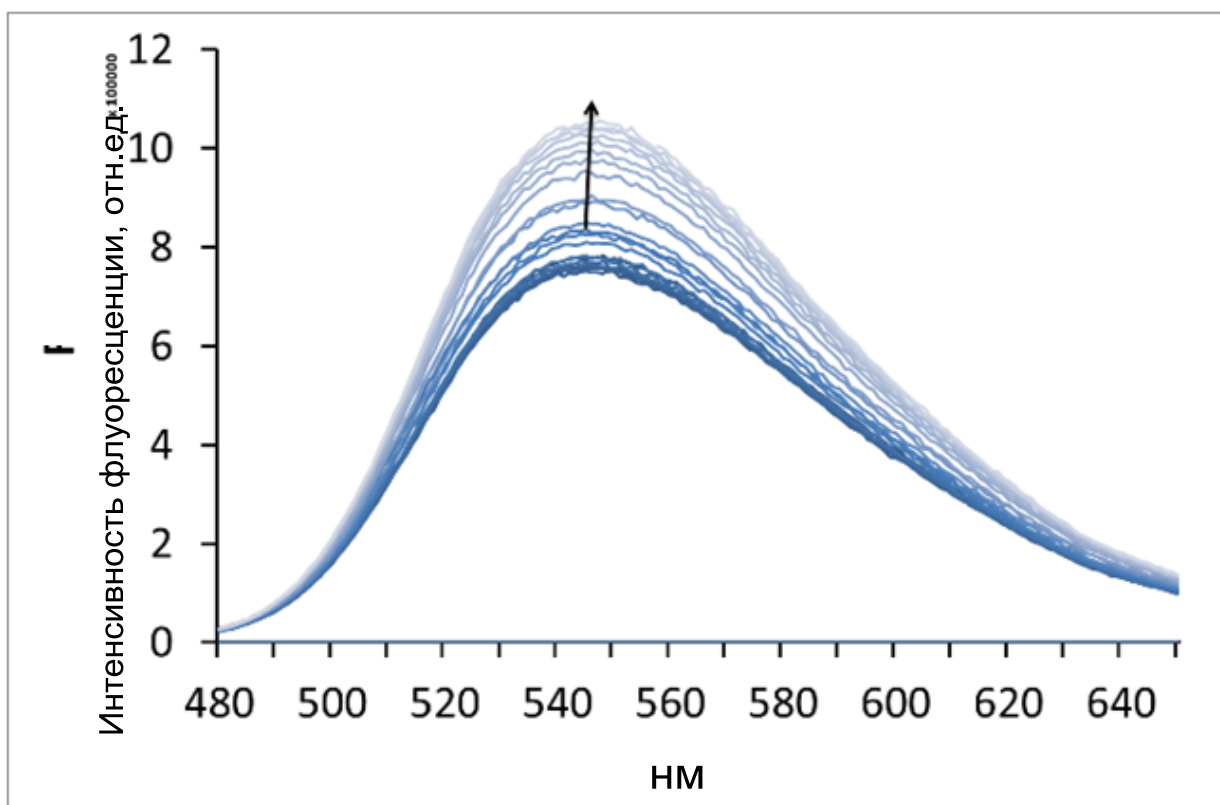


Рисунок 25. Флуоресцентное титрование соединения **78** пирофосфатом натрия в 50мМ трис-буфере.

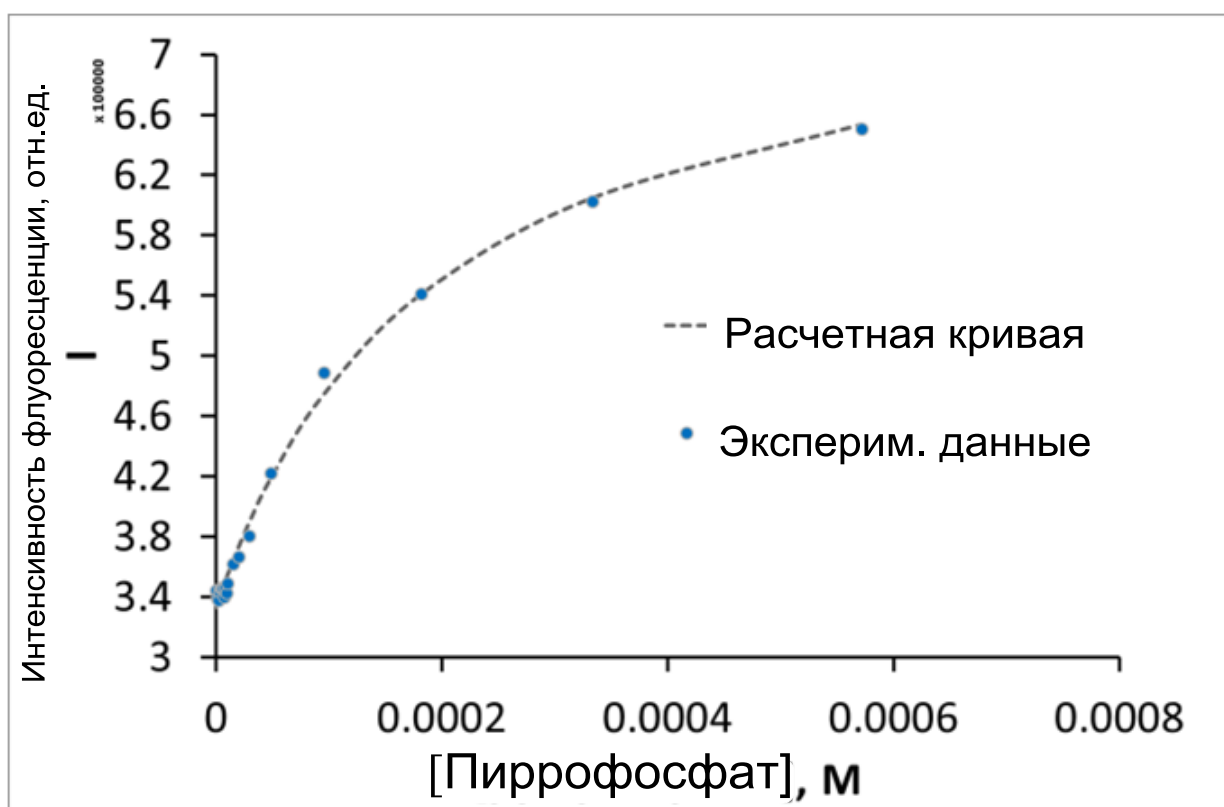
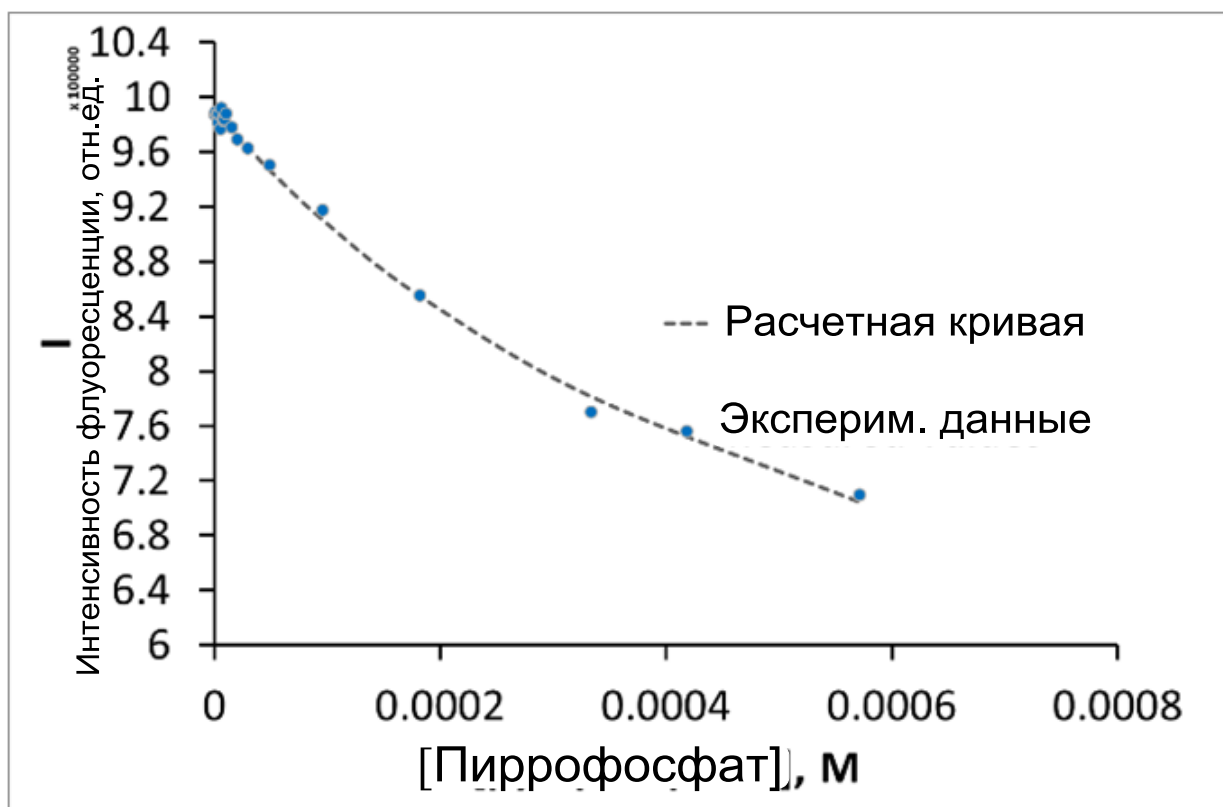


Рисунок 26. Флуоресцентные титрования соединения **82** пирофосфатом при рН 8 (верхний), рН 9 (нижний) в 50мМ трис-буфере

4.6.2. Потенциометрические титрования

Все растворы соединений с концентрациями 0.001-0.003М готовились в 0.1М NaClO₄. Растворы анионов готовились с концентрацией 0.1М из соответствующих натриевых солей. Для титрования в качестве стандарта использовали 0.1М раствор NaOH. Титрование проводилось с использованием Mettler Toledo G20 титратора, оснащенного DG115-SC pH-электродом. Электрод был откалиброван растворами стандартов Mettler Toledo. Точность измерений составляет ± 0.02 pH единиц. Во время эксперимента поддерживалась постоянная температура 23°C. Значение K^w было получено из экспериментальных данных и составило 10^{-14.00}. Титрование проводили следующим образом: в реакционный сосуд помещали раствор соединения и HClO₄⁻; после чего раствор выдерживали при перемешивании 5 минут, затем начинали титрование. Эксперимент повторяли 3-5 раз. Для экспериментов с изучаемыми анионами соответствующее количество раствора соли добавляли до начала титрования. Полученные экспериментальные данные обрабатывали в программе HYPERQUAD 2008 и рассчитывали константы протонирования и устойчивости комплексов (рисунок 27-30) [151].

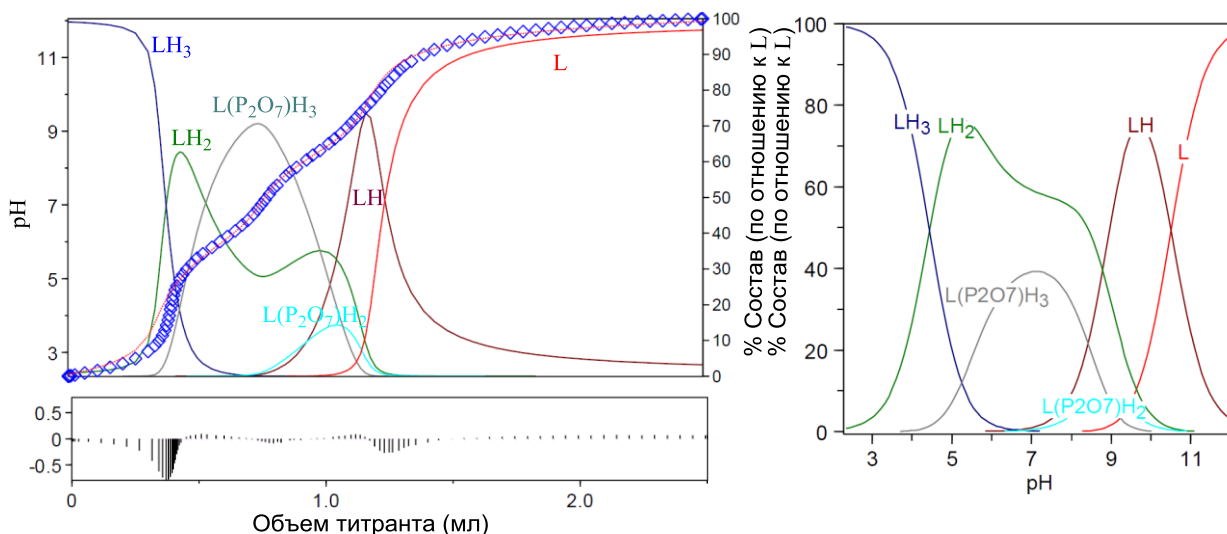


Рисунок 27. Кривая титрования рецептора **75** в присутствии 10 эквивалентов пирофосфата натрия, полученные из эксперимента (синие ромбы), расчетная кривая (красная пунктирная линия) и состав образующихся комплексов при различных значениях pH.

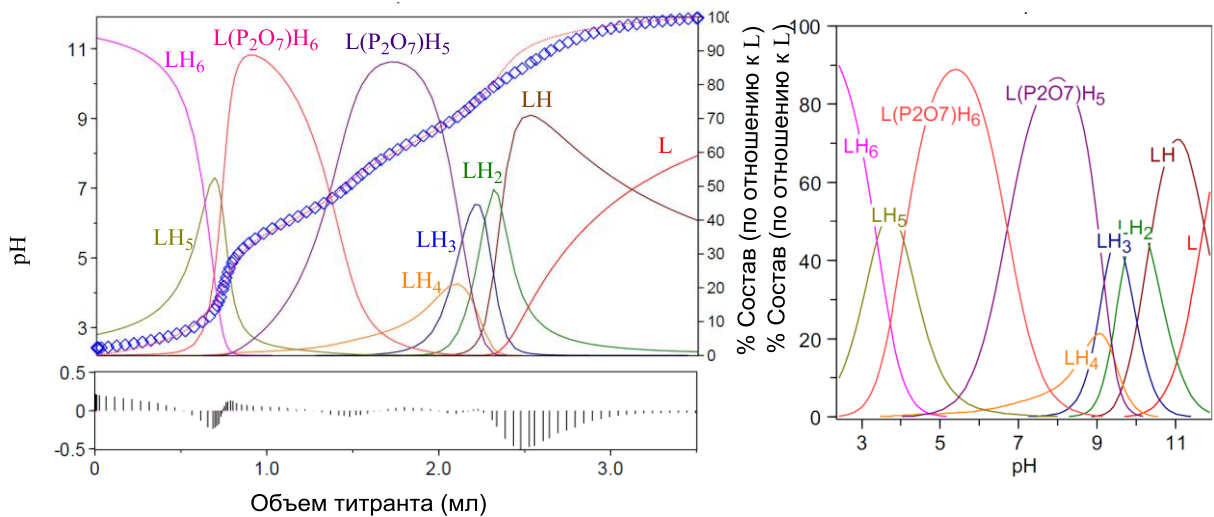


Рисунок 28. Кривая титрований рецептора **82** в присутствии 10 эквивалентов пирофосфата натрия, полученные из эксперимента (синие ромбы), расчетная кривая (красная пунктирная линия) и состав образующихся комплексов при различных значениях pH.

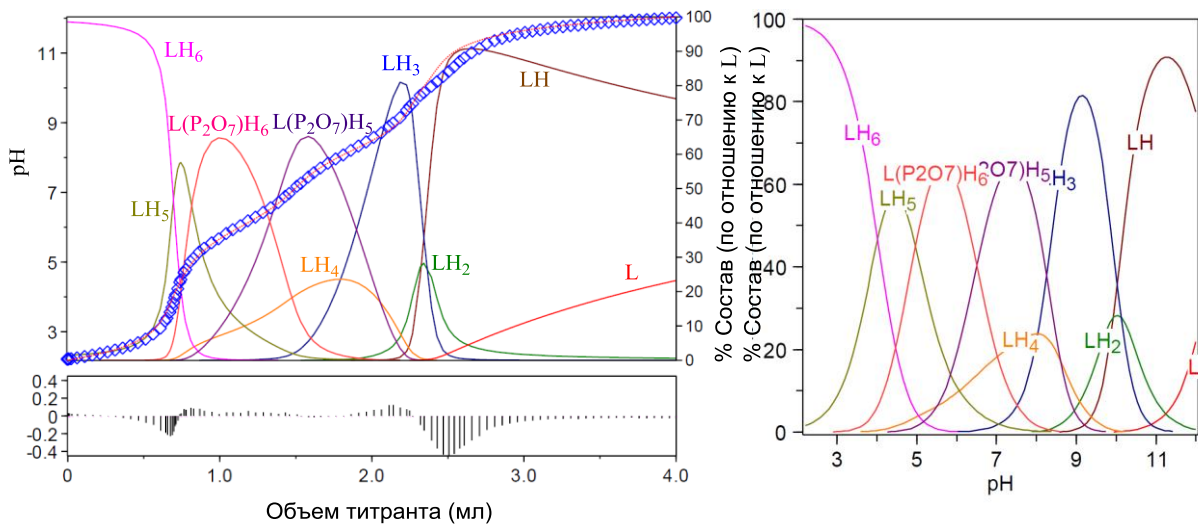


Рисунок 29. Кривая титрований рецептора **80** в присутствии 10 эквивалентов пирофосфата натрия, полученные из эксперимента (синие ромбы), расчетная кривая (красная пунктирная линия) и состав образующихся комплексов при различных значениях pH.

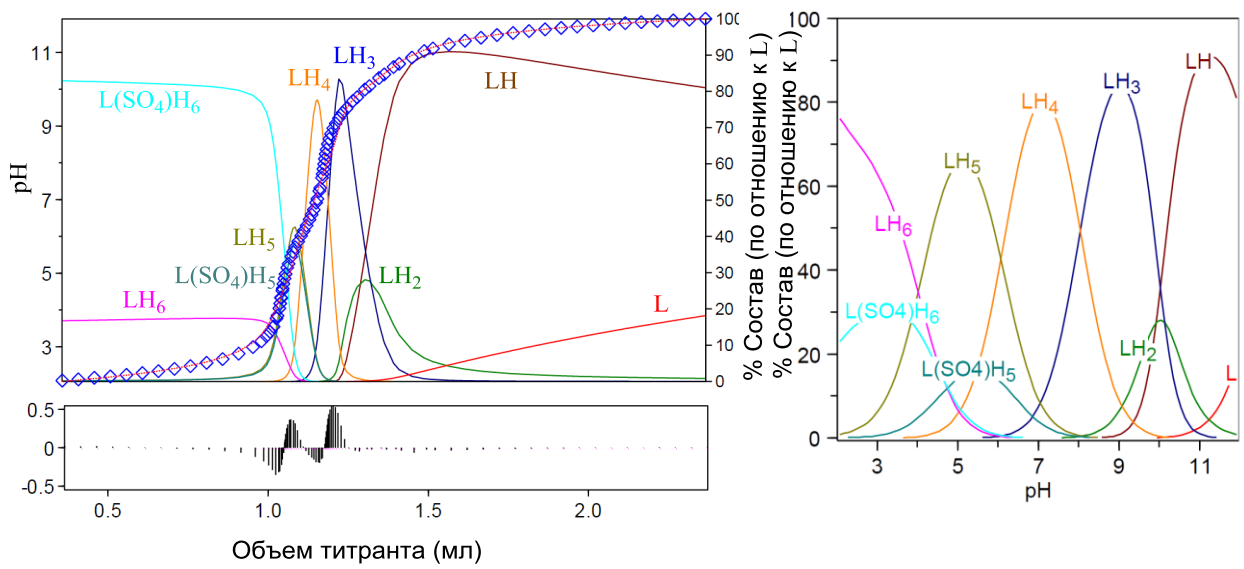


Рисунок 30. Кривая титрования рецептора **80** в присутствии 10 эквивалентов сульфата натрия, полученные из эксперимента (синие ромбы), расчетная кривая (красная пунктирная линия) и состав образующихся комплексов при различных значениях pH.

5. Выводы

1. Разработан простой и эффективный метод введения амино- и азакраун-замещенных арилов в качестве N-заместителя в молекулу 1,8-нафталимида. Метод отличается простой синтетической процедурой, легкостью выделения конечных продуктов, образованием единственного продукта моноарилрования.
2. Разработаны два пути синтеза для получения N-фенил-1,8-нафталимидов, содержащих тиа- и азакраун-эфирные группы. Первый путь получения включает имидирование нафталиевого ангидрида краун-содержащими анилинами и демонстрирует лучшие выходы для бензотиакраун-нафталиimidных производных. По второму пути ключевой стадией является реакция макроциклизации N-[1,2-бис(2-галогенэтокси)фенил]нафталиimidных производных с терминальными тиолами или метиламинами, этот путь показывает более высокие выходы для бензоазакраун-эфир-содержащих нафталиimidов.
3. Впервые показана возможность замещения атома брома в 4-ом положении нафталинового ядра в составе ангидрида нафталиевой кислоты азакраун-эфиром и последующего его аминирования с получением нафталиимида с азакраун-эфиром в 4-ом положении нафталинового ядра. Показано, что полученные соединения проявляют свойства флуоресцентных комплексонов.
4. Предложены методы получения 1,8-нафталиimidов, содержащих полиаминные заместители в составе N-заместителя и в 4-ом положении нафталинового ядра. Изучение комплексообразования полученных полиамин-содержащих нафталиimidов с оксоанионами (NO_3^- , ClO_4^- , SO_4^{2-} , H_2PO_4^- , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, HCO_3^-) в водных растворах выявило их селективность к пирофосфат-аниону.
5. Впервые предложены условия получения краун-содержащих аллильных производных 1,8-нафталиимида, способных участвовать в процессах сополимеризации с N, N-диметиакриламидом с образованием полимерных гелей. Показано, что краун-содержащие производные нафталиимида сохраняют свойства флуоресцентных рецепторов по отношению к катионам кальция и бария в составе полимерных гелей.

6. Список литературы

1. Li J., Yin C., Huo F. Development of fluorescent zinc chemosensors based on various fluorophores and their applications in zinc recognition // *Dyes and Pigments*. – 2016. – V.131. – P.100-133.
2. Kataev E. A., Müller C. Recent advances in molecular recognition in water: artificial receptors and supramolecular catalysis // *Tetrahedron*. – 2014. – V.70. – P. 137-167.
3. Runjhun T., Harsovin K., Nitin T., Vijay L., Kamaldeep P. 1,8-Naphthalimide: A Potent DNA Intercalator and Target for Cancer Therapy // *Chem. Rec.* – 2017. – V.17. – P. 1–39.
4. Busschaert N., Caltagirone C., Rossom W. V., Gale P. A. Applications of supramolecular anion recognition // *Chem. Rev.* – 2015. – V.115. – P. 8038-8155.
5. Gale P. A., Caltagirone C. Applications of supramolecular anion recognition // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V.44. – P.4212-4227.
6. Lee M. H., Kim J. S., Sessler J. L. Small molecule-based ratiometric fluorescence probes for cations, anions, and biomolecules // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V.44. – P.4185-4191.
7. Панченко П.А., Федорова О.А., Федоров Ю.В.. Флуоресцентные и колориметрические хемосенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида: принципы дизайна и механизмы возникновения оптического сигнала // *Успехи химии*. – 2014. – Т.83. – № 2. – С 155-182.
8. Daly B., Ling J., Silva A. P. Current developments in fluorescent pet (photoinduced electron transfer) sensors and switches // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V.44. – P.4203-4211.
9. Gunnlaugsson T., Glynn M., Tocci G. M., Kruger P. E., Pfeffer F. M. Anion recognition and sensing in organic and aqueous media using luminescent and colorimetric sensors // *Coord. Chem. Rev.* – 2006. – V.250. – P.3094-3117.
10. Duke R. M., Veale E. B., Pfeffer F. M., Kruger P. E., Gunnlaugsson T. Colorimetric and fluorescent anion sensors: an overview of recent developments in the use of 1,8-naphthalimide-based chemosensors // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V.39. – P.3936–3953.
11. Sinha N., Stegemann L., Tan T. T. Y., Doltsinis N. L., Strassert C. A., Hahn F. E. Turn-on Fluorescence in Tetra-NHC Ligands by Rigidification via Metal Complexation: An Alternative to Aggregation-Induced Emission // *Angew. Chem.Int.Ed.* – 2017. – V.56. – P.2785-2789.
12. Ощепков А. С., Ощепков М.С., Анисимов А. В., Федорова О. А.. Синтез 4-нитро-и 4-аминофенилазакраун-соединений // *Макрогетероциклы*. – 2015. – Т.8. – №3. – С.290-293.

13. Hou C., Urbanec A. M., Cao H. A rapid Hg^{2+} sensor based on aza-15-crown-5 ether functionalized 1,8-naphthalimide // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V.52. – P.4903-4905.
14. Стив Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия: (Пер. с англ. М.Б. Дарховский (и др.). Под ред. А.Ю. Цивадзе). – М.: Академкнига, 2007. Том I,II. – 883 с.
15. Garcia-Espana E., Diaz P., Llinares J. M., Bianchi A. Anion coordination chemistry in aqueous solution of polyammonium receptors // *Coord. Chem. Rev.* – 2006. – V.250. – P.2952-2986.
16. McKee V., Nelson J., Town R. M. Caged oxoanion // *Chem. Soc. Rev.* – 2003. – V.32. – P. 309–325.
17. Sun Y., Zhong C., Gong R., Fu E. A highly selective fluorescent probe for pyrophosphate in aqueous solution. // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V.6. – P.3044-3047.
18. Панченко П. А., Федоров Ю. В., Федорова О. А., Перевалов В. П., Йонушаускас Г. Синтез и спектрально-люминесцентные свойства 4-(ацетил)-амино-N-арилнафталимидов, содержащих электронодонорные группы в N-арильном заместителе // *Изв. АН. Сер.хим.* – 2009. – № 6. – С. 1199-1206.
19. Красовицкий Б. М., Болотин Б. М. Органические люминофоры. – М.: Химия, 1984. – 336 с.
20. Ramachandram Badugu Fluorescence Sensor Design for Transition Metal Ions: The Role of the PIET Interaction Efficiency // *Journal of Fluorescence*. – 2005. – V.15. – №1. – P.71-83.
21. Bojinov V.B., Georgiev N.I., Nikolov P.S. Synthesis and photophysical properties of fluorescence sensing ester- and amidoamine-functionalized 1,8-naphthalimides. // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2008. – V. 193. – №2. – P. 129-138.
22. Bricks J. L., Kovalchuk A., Trieflinger C., Nofz M., Bu M., Tolmachev A. I., Daub J., Rurack K. On the Development of Sensor Molecules that Display FeIII-amplified Fluorescence // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V.127. – P.13522-13529.
23. Elbert J.E, Paulsen S., Robinson L., Elzey S., Klein K. A study of 4-(alkylamino)amino substituted 1,8-naphthalimide fluoroionophores // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2005. – V.169. – P.9–19.
24. Xuejuan Wan, Tao Liu, Shiyong Liu Thermoresponsive Core Cross-Linked Micelles for Selective Ratiometric Fluorescent Detection of Hg^{2+} Ions. // *Langmuir*. – 2011. – V.27. – P.4082–4090.
25. Jiangli Fan, Xiaojun Peng, Yunkou Wu, Erhu Lu, Jun Hou, Hongbing Zhang, Rong Zhang, Xinmei Fu A new PET fluorescent sensor for Zn^{2+} // *Journal of Luminescence*. – 2005. – V.114. – P.125–130.

26. Cheng-Gang Niu, Pin-Zhu Qin, Guang-Ming Zeng, Xiao-Qin Gui, Ai-Ling Guan Fluorescence sensor for water in organic solvents prepared from covalent immobilization of 4-morpholinyl-1, 8-naphthalimide // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2007. – V.387. – P.1067–1074.
27. Zhi-Zhang Li, Cheng-Gang Niu, Guang-Ming Zeng, Yun-Guo Liu, Pan-Feng Gao, Guo-He Huang, You-An Mao A novel fluorescence ratiometric pH sensor based on covalently immobilized piperazinyl-1,8-naphthalimide and benzothioxanthene // *Sensors and Actuators B.*– 2006. –V.114. – P.308–315.
28. Niu C.G., Zeng G.M., Chen L.X., Shen G.L., Yu R.Q. Proton off–on behaviour of methylpiperazinyl derivative of naphthalimide:a pH sensor based on fluorescence enhancement // *Analyst.* –2004. – V.129. – P.20–24.
29. Jun-Hong, Yi-Min Hou, Qiu-Juan Mab, Xue-Fen Wub, Xiao-Jie Wei A highly selective fluorescent sensor for Fe³⁺ based on covalently immobilized derivative of naphthalimide // *Spectrochim. Acta A.* – 2013. – V.112. – P. 116-124.
30. Shao-Lu Li, Tangxin Xiao, Wei Xia, Xia Ding, Yihua Yu, Juli Jiang and Leyong Wang New light on the ring-chain equilibrium of a hydrogen-bonded supramolecular polymer based on a photochromic dithienylethene unit and its energy-transfer properties as a storage material // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V.17. – P.10716–10723.
31. Marinova N.V., Georgiev N.I., Bojinov V.B. Design, synthesis and pH sensing properties of novel 1,8-naphthalimide-based bichromophoric system. // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* –2011. –V.222. –P.132– 140.
32. Bojinov V.B., Panova I.P. Novel 4-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-ylamino)-1,8-naphthalimide based yellow-green emitting fluorescence sensors for transition metal ions and protons // *Dyes and Pigments.* –2009. –V.80. –P.61–66.
33. Grabchev I., Bosch P., McKenna M., Staneva D. A new colorimetric and fluorimetric sensor for metal cations based on poly(propylene amine) dendrimer modified with 1,8-naphthalimide // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* – 2009. – V.201. P.75-80.
34. Staneva D., Grabchev I., Soumillion J.-Ph, Bojinov V. A new fluorosensor based on bis-1,8-naphthalimide for metal cations and protons // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* –2007. –V.189. –P.192–197.
35. Bojinov V. B., Panova I. P. Synthesis and absorption properties of new yellow-green emitting benzo[de]isoquinoline-1,3-diones containing hindered amine and 2-hydroxyphenylbenzotriazole fragments // *Dyes and Pigments.* – 2007. – V.74. – P.551–560.

36. Bojinov V.B., Georgiev N.I., Marinova N.V. Design and synthesis of highly photostable fluorescence sensing 1,8-naphthalimide-based dyes containing s-triazine UV absorber and HALS units // *Sensors and Actuators B.* – 2010. – V.148. – P.6–16.
37. Zhaochao Xu, Xuhong Qian, Jingnan Cui, Rong Zhang Exploiting the deprotonation mechanism for the design of ratiometric and colorimetric Zn²⁺ fluorescent chemosensor with a large red-shift in emission // *Tetrahedron.* 2006. – V.62. – P.10117–10122.
38. Zhaochao Xu, Suki Kim, Ha Na Kim, Su Jung Han, Chongmok Lee, Jong Seung Kim, Xuhong Qian, Juyoung Yonaphon A thalimide–calixarene as a two-faced and highly selective fluorescent chemosensor for Cu²⁺ or F // *Tetrahedron Letters.* –2007. – V.48. – P.9151–9154.
39. Zhaochao Xu, Xuhong Qian and Jingnan Cui Colorimetric and Ratiometric Fluorescent Chemosensor with a Large Red-Shift in Emission: Cu(II)-Only Sensing by Deprotonation of Secondary Amines as Receptor Conjugated to Naphthalimide Fluorophore // *Org. Lett.* – 2005. V.7. – №14. – P.3029-3032.
40. Honglei Mu, Rui Gong, Qiao Ma, Yimin Sun and Enqin Fu A novel colorimetric and fluorescent chemosensor: synthesis and selective detection for Cu²⁺ and Hg²⁺ // *Tetrahedron Letters.* –2007. –V.48. – P.5525-5529.
41. Tao Chen, Weiping Zhu, Yufang Xu, Shenyi Zhang, Xiaojun Zhang, Xuhong Qian A thioether-rich crown-based highly selective fluorescent sensor for Hg²⁺ and Ag⁺ in aqueous solution // *Dalton Trans.* – 2010. – V.39. – P.1316-1320
42. Yao Tang, Yu Liu, Yiqiao Qin, Yufang Xu, Xuhong Qian, and Weiping Zhu A reusable thioether-rich crown-based fluorescent sensor for the detection and removal of mercuric ions. // *Journal of Colloid and Interface Science.* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2016.06.021>
43. Anikin V.F., Fed'ko N.F. Synthesis of ion-active naphthalimide derivatives. // *Russ J Org Chem.* –2006. – V.42. – P.73-76.
44. By Guo, Xiang-Feng; Zhu, Bao-Cun; Liu, Yuan-Yuan; Zhang, Yu; Jia, Li-Hua; Qian, Xu-Hong Synthesis and properties of N-butyl-4-(aza-15-crown-5)-1,8-naphthalimide as a fluorescent probe // *Chinese Journal of Organic Chemistry.* –2006. –V.26. – P.504-507.
45. Cosnard F., Wintgens V. A new fluoroionophore derived from 4-amino-N-metil-1,8-naphthalimide // *Tetrahedron Letters.* – 1998. – V.39. – P.2751-2754.
46. Z.Xu, S.J.Han, C.Lee, J.Yoon, D.R.Spring. Development of off–on fluorescent probes for heavy and transition metal ions // *Chem. Commun.* – 2010. – V.46. – P.1679-1681.
47. Королькова Н. В., Валькова Г. А., Шигорин Д. Н., Шигалевский В. А., Вострова В. Н. Спектрально-люминесцентные свойства молекул ряда производных нафталимида // *Журн. физ. химии.* – 1990. – Т. 64. - № 2. – С. 393-398.

48. Нурмухаметов Р. Н., Семенова Л. И., Королькова Н. В., Валькова Г. А., Пономарев И. И. Орбитальная природа низших возбужденных состояний и люминесцентные свойства ароматических иминов // Журн. физ. химии. – 1990. – Т.64. – №11. – С. 2972-2977.
49. Demeter A., Berces T., Biczok L. Comprehensive Model of the Photophysics of N-Phenylnaphthalimides: The Role of Solvent and Rotational Relaxation // J. Phys. Chem. –1996.– V.100.– P.2001-2011.
50. Magalhaes J. L., Pereira R. V., Triboni E. R., Filho P. B., Gehlen M. H., Nart F. C. Solvent effect on the photophysical properties of 4-phenoxy-4-methyl-1,8-naphthalimide // Photochem. Photobiol. A. – 2006. – V.183. – P.165-170.
51. Kucheryavy P., Li G., Vyas S., Hadad C., Glusac K. D. Electronic Properties of 4-Substituted Naphthalimides // J. Phys. Chem. A. –2009. –V.113.– P.6453-6461.
52. Patsenker L. D., Artyukhova Y. Ye. Molecular structure and spectral properties of thionaphthalimides // J. Mol. Struct. –2003. – V.655.– P.311-320.
53. Yuan D., Brown R. G., Hepworth J. D., Alexiou M. S., Tyman J. H. P. The Synthesis and Fluorescence of Novel N- Substituted-1,8-naphthylimides // J. Heterocyclic Chem. –2008.м V.45.– P.397-404.
54. Shaki H., Gharanjig K., Rouhani S., Khosravi A. Synthesis and photophysical properties of some novel fluorescent dyes based on naphthalimide derivatives // J. Photochem. Photobiol. A.–2010. – V.216.– P.44.
55. Grabchev I. Photophysical Characteristics of Polymerizable 1,8-Naphthalimide Dyes and their Copolymers with Styrene or Methylmethacrylate // Dyes Pigm.– 1998.– V.38.– P.219-226.
56. Demets G. J.-F., Triboni E. R., Alvarez E. B., Arantes G. M., Filho P. B., Politi M. J. Solvent influence on the photophysical properties of 4-methoxy-4-methyl-1,8-naphthalimide. // Spectrochim. Acta A. –2006. – V.63.– P. 220-226.
57. Grabchev I., Konstantinova T. Synthesis of some Polymerisable 1,8-Naphthalimide Derivatives for use as Fluorescent Brighteners // Dyes Pigm. –1997. – V.33.– P.197-203.
58. Martin E., Coronado J.L.G., Camacho J.J., Pardo A. Experimental and theoretical study of the intramolecular charge transfer on the derivatives 4-methoxy and 4-acetamide 1,8-naphthalimide N-substituted //J. Photochem. Photobiol A. Chem.– 2005.– V.175. –P.1-7.
59. Rurack K., Resch-Genger U., Bricks J. L., Spieles M. Cation-triggered 'switching on' of the red/near infra-red (NIR) fluorescence of rigid fluorophore-spacer-receptor ionophores // Chem. Commun. – 2000.– P.2103-2104.

60. Bian B., Ji S.-J., Shi H.-B. Synthesis and fluorescent property of some novel bischromophore compounds containing pyrazoline and naphthalimide groups // *Dyes Pigm.* – 2008. – V.76. – P.348-352.
61. Cao H., Chang V., Hernandez R., Heagy M. D. Matrix Screening of Substituted JV-Aryl-1,8-naphthalimides Reveals New Dual Fluorescent Dyes and Unusually Bright Pyridine Derivatives // *J. Org. Chem.* –2005. – V.70. – P.4929-4934.
62. Nandhikonda P., Begaye M. P., Cao Z., Heagy M. D. Discovery of dual fluorescent 1,8-naphthalimide dyes based on balanced seesaw photophysical model // *Chem. Commun.* –2009. – P.4941-4943.
63. Paudel S., Nandhikonda P., Heagy M. D. A Comparative Study into Two Dual Fluorescent Mechanisms via Positional Isomers of N-hydroxy arene-1,8-naphthalimides // *J. Fluoresc.* – 2009. – V.19. – P.681-691.
64. Nandhikonda P., Begaye M. P., Cao Z., Heagy M. D. Frontier molecular orbital analysis of dual fluorescent dyes: predicting two-color emission in 4-Aryl -1,8-naphthalimides // *Org. Biomol. Chem.* –2010. – V.8. – P.3195-3201.
65. Li Z., Yang Q., Chang R., Ma G., Chen M., Zhang W. 4-Heteroaryl-1,8-naphthalimide fluorescent sensor for water: Molecular design, synthesis and properties // *Dyes Pigm.* – 2011. – V.88. – P.307-314.
66. Nandhikonda P., Paudel S., Heagy M.D. Minimal modification approach to red-shifted absorption and fluorescence in 1,8-naphthalimides // *Tetrahedron.*–2009. – V.65. – P.2173-2177.
67. Formica M., Fusi V., Giorgi L., Micheloni M. New fluorescent chemosensors for metal ions in solution // *Coord. Chem. Rev.* – 2012. – V.256. – P.170-192.
68. Silva A.P., Gunaratne H.Q.N., Habib-JiwanJ.-L., McCoy C.P., Rice T.E., SoumillionJ.-P. New Fluorescent Model Compounds for the Study of Photoinduced Electron Transfer: The Influence of a Molecular Electric Field in the Excited State // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. – V.34. – P. 1728 – 1735.
69. Silva A.P., Rice T.E. A small supramolecular system which emulates the unidirectional, path-selective photoinduced electron transfer (PET) of the bacterial photosynthetic reaction centre (PRC) // *Chem. Commun.* – 1999. – V.P.163 – 166.
70. GaoY.Q., Marcus R.A. Theoretical Investigation of the Directional Electron Transfer in 4-Aminonaphthalimide Compounds // *J. Phys. Chem. A.* – 2002. – V.106. – P.1956 – 1960.
71. Martin E., Weigand R., Pardo A. Solvent dependence of the inhibition of intramolecular charge-transfer in N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives as dye lasers // *J. Luminesc.* – 1996. – V.68.– P. 157 – 162.

72. Gan J., Chen K., Chang C.-P., Tian H. Luminescent properties and photo-induced electron transfer of naphthalimides with piperazine substituent // *Dyes Pigm.* – 2003. – V.57. – P. 21–25.
73. Cui D., Qian X., Liu F., Zhang R. Novel Fluorescent pH Sensors Based on Intramolecular Hydrogen Bonding Ability of Naphthalimide // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – P. 2757–2760.
74. Carofiglio T., Fornasier R., Fregonese C., Gambalunga A., Saielli G., Tonellato U. Turning optical chemosensors into optodes: a quantum chemical and experimental case-study // *Tetrahedron Letters.* – 2006. – V.47. – P. 5709–5712.
75. Walkowiak W., Kozłowski C. A. Macrocyclic carriers for separation of metal ions in liquid membrane processes - a review // *Desalination.* – 2009. – V.240. – P. 186–197.
76. Tieke B., El-Hashani A., Toutianoush A., Fendt A. Multilayered films based on macrocyclic polyamines, calixarenes and cyclodextrins and transport properties of the corresponding membranes // *Thin Solid Films.* – 2008. – V.516. – P. 8814–8820.
77. Федорова О.А. Супрамолекулярная химия: учеб.пособие. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2010. – 204 с.
78. Dioury F., Ferroud C., Guy A., Port M. Synthesis of an hexadentate tricyclic tetraazodiacetic ligand as precursor for MRI contrast enhancement agents // *Tetrahedron.* – 2009. – V.65. – P. 7573–7579.
79. Nandhikonda P., Begaye M.P., Heagy M.D. Highly water-soluble, OFF–ON, dual fluorescent probes for sodium and potassium ions // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V.50. – P.2459–2461.
80. Xu Z., Zheng S., Yoon J., Spring D.R. Discovery of a highly selective turn-on fluorescent probe for Ag^+ // *Analyst.* – 2010. – V.135. – P.2554–2559.
81. Tamanini E., Katewa A., Sedger L.M., Todd M.H., Watkinson M. A Synthetically Simple, Click-Generated Cyclam-Based Zinc (II) Sensor // *Inorg. Chem.* – 2009. – V.48. – P.319–324.
82. Tamanini E., Flavin K., Motevalli M., Piperno S., Gheber L.A., Todd M.H., Watkinson M. Cyclam-Based “Clickates”: Homogeneous and Heterogeneous Fluorescent Sensors for Zn(II) // *Inorg. Chem.* – 2010. – V.49. – P.3789–3800.
83. Panchenko P. A., Fedorov Yu. V., Perevalov V. P., Jonusauskas G., Fedorova O. A. // *J. Phys. Chem. A* – 2010. – V.114. – P.4118–4122.
84. Vilar R. Struct. Bonding. Anion Templates in Synthesis and Dynamic Combinatorial Libraries // *Berlin.* – 2008. – V.129. – P.175–206.
85. Schmidtchen F.P., Berger M. Artificial organic host molecules for anions // *Chem.Rev.* – 1997. – P. 1609–1646.

86. Gunnlaugsson T., Kruger P. E., Lee T. C., Parkesh R., Pfeffer F. M. and Hussey G. M. Dual responsive chemosensors for anions: the combination of fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) and colorimetric chemosensors in a single molecule // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V.44. – P.6575-6578.
87. Misra A., Shahid M., Dwivedi P., Srivastava P., Ali R., Razi S.S. A simple naphthalimide-based receptor for selective recognition of fluoride anion // *ARKIVOC.* – 2013. – V.2. – P.133-145.
88. Gunnlaugsson T., Kruger P. E., Jensen P., Pfeffer F. M. and Hussey G. M. Simple naphthalimide based anion sensors: deprotonation induced colour changes and CO₂ fixation. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V.44. – P.8909-8913.
89. Junqi Wang, Lingyun Yang, Chen Hou and Haishi Cao. A new N-imidazolyl-1,8-naphthalimide based fluorescence sensor for fluoride detection // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V.10. – P. 6271-6274.
90. Pfeffer F. M., Buschgens A. M., Barnett N. W., Gunnlaugsson T., Kruger P. E.. 4-Amino-1,8-naphthalimide-based anion receptors: employing the naphthalimide N–H moiety in the cooperative binding of dihydrogenphosphate // *Tetrahedron Letters.* –2005. – V. 46. – P. 6579–6584.
91. Duke R.M., Gunnlaugsson T. 3-Urea-1,8-naphthalimides are good chemosensors: a highly selective dual colorimetric and fluorescent ICT based anion sensor for fluoride // *Tetrahedron Letters.* –2011. – P.1503–1505.
92. Kluciar M., Ferreira R., Castro B., Pischel U. Modular Functional Integration of a Two-Input INH Logic Gate with a Fluorophore-Spacer-Receptor1-Spacer-Receptor Conjugate // *J. Org. Chem.* – 2008. – V.73. – P. 6079–6085.
93. Zhao Ma, Wei Sun, Laizhong Chen, Jing Li, Zhenzhen Liu, Haixiu Bai, Mengyuan Zhu, Lupei Du, Xiaodong Shi and Minyong Li. A novel hydrazino-substituted naphthalimide-based fluorogenic probe for tert-butoxy radicals // *Chem. Commun.* – 2013. – V.49. – P. 6295-6297.
94. Zaoli Luo, Kai Yin, Zhu Yu, Mengxue Chen, Yan Li, Jun Ren A fluorescence turn-on chemosensor for hydrogen sulfate anion based on quinoline and naphthalimide // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* – 2016. – V.169. – P. 38-44.
95. Changcheng Wang, Shuo Feng, Lingyu Wu, Shengyong Yan, Cheng Zhong, Pu Guo, Rong Huang, Xiaocheng Weng, Xiang Zhou. A new fluorescent turn-on probe for highly sensitive and selective detection of sulfite and bisulfate // *Sensors and Actuators B.* – 2014. – V.190. – P.792– 799.

96. Valeur B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications* // Wiley-VCH. – 2006. – 387p.
97. Oshchepkov A.S., Oshchepkov M.S., Arkhipova A.N., Panchenko P.A., Fedorova O.A. Synthesis of 4-Nitro-N-phenyl-1,8-naphthalimide Annulated to Thia- and Azacrown Ether Moieties // *Synthesis*. – 2017. – V.49. –P 2231–2240.
98. Красовицкий Б. М., Афанасиади Л. М. *Препаративная химия органических люминофоров*. Харьков: Фолио. – 1997. – 208 с.
99. Ross. S. D., Finkelstein M., Petersen R. C. Solvent Effects in the Reactions of N-Bromosuccinimide with Toluene, Fluorene and Acenaphthene; Evidence for a Polar Mechanism in Propylene Carbonate // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – V.80. – P. 4327-4330.
100. Okazaki M., Tanaka T., Taniguchi S. Synthesis of 5-nitroacenaphthene // *Chem. Abstr.* – 1957. – V.51. – P.8050 (*J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn.* 1956. – V.14. – №5. – P.344-346).
101. Okazaki M., Suhara Y., Fujiyama M. Synthesis of 4-dinitronaphthalic acid. // *Chem. Abstr.* –1957. –V.51. –P.8050 (*J. Soc. Organ. Synth. Chem., Jpn.* – 1956. – V.14. – №6. – P.394-398).
102. Дашевский М. М. К синтезу нафталимида. // *Журн. общ.химии.* – 1955. –Т.25. – Вып.13. –С.2485-2488.
103. Fedorova O., Fedorov Yu., Oshchepkov M., Dobrovolskaya M. Analysis of benzodiazacrown-15-crown-5 ether derivative binding properties by potentiometric and optical methods // *J. Phys. Org. Chem.* – 2012. – V. 25, №10. – P. 835-839.
104. Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Vedernikov A.I., Gromov S.P., Yescheulova O.V., Alfimov M.V. Thiacrown ethers substituted styryl dyes: synthesis, complex formation and multiphotochromic properties // *J. Phys. Chem. A.* – 2002. – V. 106, № 25. – P. 6213-6222.
105. Gokel G.W., Korzeniowski S.H. In *Macrocyclic Polyether Synthesis* // Berlin: Springer-Verlag. – 1982. – 156p.
106. Krakowiak K.E., Bradshaw J.S., Zamecka-Kraskowiak D.J. Synthesis of aza-crown ethers // *Chem. Rev.* – 1989. – V.89. – P. 929-972.
107. Bradshaw J.S., Krakowiak K.E., Izatt R.M. *Aza-crown Macrocycles* // New York: Wiley. – 1993.– 873p.
108. Elwahy A.H.M. New trends in the chemistry of condensed heteromacrocycles Part A: Condensed azacrown ethers and azathiacrown ethers // *J. Heterocycl. Chem.* –2003. – V.40. – P.1-23.
109. Dix J.P., Vogtle F. Ionenselektive Kronenether-Farbstoffe // *Angew. Chem.* – 1978. – V.90. – P. 893-894.

110. Dix J.P., Vogtle F. Ion-selective crown ether dyes // *Chem. Ber.* 1980. - V. 113. - P. 457-470.
111. Ощепков М.С., Перевалов В.П., Кузьмина Л.Г., Анисимов А.В., Федорова О.А. Высококонцентрационная макроциклизация подандов в синтезе азакраун-эфиров и бензокриптандов // *Изв. АН, Сер.хим.* – 2011. – Т.3. – С. 468-475.
112. Fedorova O., Fedorov Y., Oshchepkov M. Complexes of Di- and Triazacrown Ethers with Heavy Metal Ions in Water Solution // *J. Electroanalysis.* – 2012. – V.8. – P.1739-1744.
113. Федоров Ю.В., Федорова О.А., Громов С.П., Бобровский М.Б., Андрюхина Е.Н., Алфимов М.В. Моделирование оптического отклика на комплексообразование краунсодержащих 2-стирилбензотиазолов с щелочно-земельными металлами // *Изв. АН. Сер.хим.* – 2002. С.727-733.
114. Subat M., Konig B. N-Arylation of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecanes // *Synthesis.* – 2001. – P.1818-1825.
115. Witulski B. Palladium-Catalyzed Synthesis of N-Aryl- and N-Heteroaryl-aza-crown Ethers via Cross-Coupling Reactions of Aryl- and Heteroaryl Bromides with Aza-crown Ethers // *Synlett.* – 1999. – P. 1223-1226.
116. Beletskaya I.P., Averin A.D., Bessmertnykh A.G., Denat F., Guillard R. Synthesis of 1,8-bis(cyclam) and 1,8-bis(azacrown) substituted anthracenes by palladium-catalyzed arylation of cyclam// *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V.43. – P.1193-1196.
117. Leska B., Schroder G., Gierczyk B. // *Models in Chem.* – 1996. – V.133. – P.461.
118. Gierczyk B., Leska B., Nowak-Wydra B., Schroder G., Wojciechowski G., Bartl F., Brzezinski B. 15N NMR and FTIR studies of 2,4-dinitroanilines and their salts // *J. Mol. Struct.* – 2000. – V.524. – P. 217-225.
119. Collins G.E., Choi L.-S, Callahan J.H. Effect of Solvent Polarity, pH, and Metal Complexation on the Triple Fluorescence of 4-(N-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecyl)benzotrile// *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V.120. – P.1474-1478.
120. Koike T., Gotoh T., Aoki S., Kimura E., Shiro M. A new macrocyclic tetraamine, 2,4-dinitrophenylcyclen (1-(2,4-dinitrophenyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane):synthesis, cation reporter properties, and recognition of 1-methylthymine by its zinc(II) complex // *Inorg. Chim. Ada.* – 1998. – V.270. – P. 424-432.
121. Topal G., Demirel N., Toğrul M., Turgut Y., Hoşgören H. Facile synthesis of mono and dibenzo N,N'-disubstituted diaza 18-crown-6 derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* – 2001. - V. 38. – № 281. – P.281-284.

122. Abakumova N.I., Kolenko I. P., Petrov L. A., Novoselova A. A., Gus'kova L. M. Studies in the crown ether series 3. catalytic activity of crown ethers and their "heterogenated" analogs // *Izvestiya Akademli Nauk SSSR, Seriya Khimlcheskaya*. – 1988. – № 1. – P. 137-139.
123. Федорова О. А., Ведерников А. И., Баронова И. Е., Ешеулова О. В., Чудинова Е. А., Громов С. П. Синтез формильных производных бензодиазакраун-эфиров и бензокриптантов // *Изв. АН. Сер.хим.* – 2004. – № 2. – С. 381-388.
124. Федорова О. А., Громов С. П., Алфимов М. В. Краунсодержащие стироловые красители. Спектральные эффекты и исследование комплексообразования хромогенного 15-краун-5-эфира методами ЯМР ^1H и УФ-спектроскопии // *Докл. АН.* – 1995. – № 341. – С. 219.
125. Abramov A. A., Averina N. V., Iofa B. Z., Samoshin V. V., Ivanova N. A., Sapozhnikov Yu. A., Zefirov N. S. Study of the extraction of strontium(II) and lead(II) by crown and dithia crown ethers // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1997. – V.33. – № 8. – P. 982-985.
126. Oshchepkov M.S.; Perevalov V.P. Kuz'mina, L.G. Anisimov, A.V.; Fedorova O.A. // *Russ. Chem. Bull.* – 2011. – V.3. – P. 468.
127. Fedorova O.A., Vedernikov A.I., Yescheulova O.V., Tsapenko P.V., Pershina Y.V., Gromov S.P. // *Russ. Chem. Bull.* – 2000. – V.49. P. 1853.
128. Sakurai Y., El-Merzabani M.M. Carcinostatic activity of several new derivatives of sulfonic acid esters of some aminoglycols // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1965. – V.13. – P.1363-1368.
129. Descalzo A. B., Martinez-Manez R., Radeaglia R., Rurack K., Soto J. Coupling Selectivity with Sensitivity in an Integrated Chemosensor Framework: Design of a Hg^{2+} -Responsive Probe, Operating above 500 nm // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – P. 3418-3419.
130. Massimo Boiocchi, Luigi Fabbrizzi, Maurizio Licchelli, Donatella Sacchi, Miguel Vázquez, Cristina Zampa. A two-channel molecular dosimeter for the optical detection of copper(II) // *The Royal Society of Chemistry*. – 2003. – P.1812 – 1813.
131. Красовицкий Б. М., Хотинская Е. Е. // *Труды научно-исследовательского института химии и химического факультета Харьковского университета*. 1954. – Том II. – С. 151.
132. Луговский А.П., Рачкевич В.С., Эрдман М.И. Синтез 4-алкиламинонафталимидов и изучение их люминесцентных и ориентационных свойств в жидкокристаллической матрице // *Журн. орган.химии.* – 1988. – Том XXIV. – Вып.3. – С.625-628.
133. Fernández-Barbero A., Suárez I.J. , Sierra-Martín B., Fernández-Nieves A., Javier de las Nieves F., Marquez M., Rubio-Retama J., López-Cabarcos E. Gels and microgels for

- nanotechnological applications // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2009. – V. 147-148. – P. 88–108.
134. Davies M.L., Murphy S.M., Hamilton C. J., Tighe B.J. Polymer Membranes in Clinical Sensor Applications. III. Hydrogels as Reactive Matrix Membranes in Fibre Optic Sensors // *Biomaterials*. – 1992. – V.13. – P. 991-999.
135. Anzenbacher Jr P., Yuan-li Liu, Kozelkova M. E. Hydrophilic polymer matrices in optical array sensing // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2010. – V. 14. – P. 693–704.
136. Ashokkumar P., Weisshoff H., Kraus W., Rurack K. Fluorometrischer Nachweis von Fluorid in wässriger Lösung mittels Teststreifen und einem BODIPY-Wasserstoffbrückenrezeptor-Konjugat // *Angew. Chem*. – 2014. – V.126. – P. 2257–2261.
137. Zyryanov G. V., Palacios M. A., Anzenbacher J. P. Titelbild: Rational Design of a Fluorescence-Turn-On Sensor Array for Phosphates in Blood Serum // *Angew. Chem*. – 2007. – V.119. – P.7995–7998.
138. Zapata F., Caballero A., Molina P., Alkorta I., Elguero J. Open Bis(triazolium) Structural Motifs as a Benchmark To Study Combined Hydrogen- and Halogen-Bonding Interactions in Oxoanion Recognition Processes // *J. Org. Chem*. –2014. – V.79. – P.6959-6969.
139. Huston M. E., Akkaya E. U., Czarnik A. W. Chelation enhanced fluorescence detection of non-metal ions // *J. Am. Chem. Soc.*– 1989. – V.111. – P.8735-8737.
140. Teulade-Fichou M. P., Vigneron J. P., Lehn J. M. Detection of organic anions in water through complexation enhanced fluorescence of a macrobicyclic tris-acridine cryptand // *J. Chem. Soc. Perk.*– T. 2. – 1996. – P.2169-2175.
141. Silva A. P., Gunaratne H. Q. N., Veigh C. Mc, Maguire G. E. M., Maxwell P. R. S., O'Hanlon E. Fluorescent signalling of the brain neurotransmitter γ -aminobutyric acid and related amino acid zwitterions // *Chem. Commun*. – 1996. – P. 2191-2192.
142. Sinha N., Stegemann L., Tan T. T. Y., Doltsinis N. L., Strassert C. A., Hahn F. E. Turn-On Fluorescence in Tetra-NHC Ligands by Rigidification through Metal Complexation: An Alternative to Aggregation-Induced Emission // *Angew. Chem. Int. Ed*. – 2017. – V.56. – P. 2785-2789.
143. Amendola V., Bergamaschi G., Buttafava A., Fabbrizzi L., Monzani E., Recognition and Sensing of Nucleoside Monophosphates by a Dicopper (II) Cryptate // *J. Am. Chem. Soc*. – 2010. – V.132. – P.147-156.
144. Ngo H. T., Liu X., Jolliffe K. A. Anion recognition and sensing with Zn(II)-dipicolylamine complexes // *Chem. Soc. Rev*. – 2012. – V.41. – P.4928-4965.

145. Zapata F., Sabater P., Caballero A., Molina P. A case of oxoanion recognition based on combined cationic and neutral C–H hydrogen bond interactions // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V.13. – P. 1339-1346.
146. Krapcho A.P., Kuell C.S. Mono-protected diamines. N-tret-butoxycarbonyl- α,ω -alkanediamines from α,ω -alkanediamines // *Synthetic communications.* – 1990. – V.20(16).– P. 2559-2564.
147. Vonlanthen M., Finney N. S. Thioureas as Reporting Elements for Metal-Responsive Fluorescent Chemosensors // *J. Org. Chem.* –2013. – V.78. – P. 3980 – 3988.
148. König S. G., Oz S., Kramer R. A polyamine-modified near-infrared fluorescent probe for selective staining of live cancer cells // *Chem. Commun.* – 2015. – V.51. – P.7360-7363.
149. Bazzicalupi C., Bencini A., Bianchi A., Danesi A., Giorgi C., Valtancoli B. Anion Binding by Protonated Forms of the Tripodal Ligand Tren// *Inorg. Chem.* – 2009. – V.48. – P.2391-2398.
150. Agafontsev A.M.; Shumilova T.A.; Panchenko, P.A. Janz, S.; Fedorova O.A.; KataevE.A. Utilizing a pH-sensitive dye in selective fluorescent recognition of sulfate // *Chem. - Eur. J.* – 2016. – V.22. – 15069–15074.
151. Gans P., Sabatini A., Vacca A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs // *Talanta* –1996. – V.43. – P. 1739-1753.
152. Panchenko P. A., Fedorova O. A., Fedorov Y. V. Fluorescent and colorimetric chemosensors for cations based on 1,8-naphthalimide derivatives: design principles and optical signalling mechanisms // *Russ. Chem. Rev.* – 2014. – V.83. – P.155-182.
153. Berry S. N., Soto-Cerrato V., Howe E. N. W., Clarke H. J., Mistry I., Tavassoli A., Chang Y. T., Perez-Tomas R., Gale P.A. Fluorescent transmembrane anion transporters: shedding light on anionophoric activity in cells // *Chem. Sci.* – 2016. – V.7. – P.5069-5077.
154. Fei Z. F., Zhu D. R., Yang X., Meng L. J., Lu Q. H., Ang W. H., Scopelliti R., Hartinger C. G., Dyson P. J. An Internal Fluorescent Probe Based on Anthracene to Evaluate Cation–Anion Interactions in Imidazolium Salts // *Chem-Eur. J.* – 2010. – V.16. – P.6473-6481.
155. Portnyagin I.A.; Lunin V.V.; Nechaev M.S. New organogermanium cations [RGe(OCH₂CH₂NME₂)₂]⁺ with intramolecular N→Ge coordination bonds // *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.*– 2007. – V.56. – P.926-934.
156. Yam V.W.-W.; Pui Y.-L.; Li W.-P.; Lo K.K.-W.; Cheung K.-K.J. Synthesis, photophysics and electrochemistry of copper(I) diimine complexes containing thia-, seleno- and

- tellura-crowns. A spectrochemical and luminescence ion probe for soft metal ions // Chem. Soc. Dalton Trans. – 1998. – V. 21. – P. 3615-3622.
157. Wilson J. M., Giordani F., Farrugia L. J., Barrett M. P., Robins D. J., Sutherland A. Synthesis, characterisation and anti-protozoal activity of carbamate-derived polyazamacrocycles. // Org. Biomol. Chem. – 2007. – V.5. – P.3651– 3656.
158. Mishra A., Chatal J. Synthesis of macrocyclic bifunctional chelating agents: 1,4,7-tris(carboxymethyl)-10-(2-aminoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane and 1,4,8-tris(carboxymethyl)-11-(2-aminoethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane. // New J. Chem. – 2001. – V.25. – P.336-339.
159. Khuthier, Abdul-Hussain; Al-Kazzaz, Abdul-Khalik S.; Al-Rawi, Jasim M. A.; Al-Iraqi, Mohammed A. Studies of Tertiary Amine Oxides.4.Thermal Rearrangement of N-Aryl Amine Oxides to O-Arylhydroxylamines // J.Org.Chem. –1981. – V 46. – P.3634-3638.
160. Arundhathi, Racha; Kumar, Desitti Chaitanya; Sreedhar, Bojja. C–N Bond Formation Catalysed by CuI Bonded to Polyaniline Nanofiber // European Journal of Organic Chemistry. – 2010. – №19. – P. 3621 – 3630.
161. Tian, Maoqun, Ihmels, Heiko. Selective Colorimetric Detection of Hg²⁺ and Mg²⁺ with Crown Ether Substituted N-Aryl-9-aminobenzo[b]quinolizinium Derivatives // European Journal of Organic Chemistry. –2011. – № 22 – P. 4145 – 4153.
162. Pervin Deveci, Bilge Taner, Zafer Üstündag, Emine Özcan, Ali Osman Solak, Zeynel Kılıç. Synthesis, enhanced spectroscopic characterization and electrochemical grafting of N-(4-aminophenyl)aza-18-crown-6: Application of DEPT, HETCOR, HMBC-NMR and X-ray photoelectron spectroscopy. // Journal of Molecular Structure. – 2010. – №982. – P.162 – 168.
163. Enzo Terreno, Patrizia Boniforte, Mauro Botta, Franco Fedeli, Luciano Milone, Armando Mortillaro, Silvio Aime. The Water-Exchange Rate in Neutral Heptadentate DO3A-Like GdIII Complexes: Effect of the Basicity at the Macrocyclic Nitrogen Site // Eur. J. Inorg. Chem. – 2003. – №, –P.3530 – 3533.
164. Sağlık B.N., Özkay Y., Özkay Ü.D., Gener H.K. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Dithiocarbamate Derivatives // Journal of Chemistry. – 2014. – 9p. (Article ID 387309)
165. Liu Y., Wang H., Chen G., Xu, X., Ji S. Synthesis and Properties of Novel ‘Ethyne-Linked’ Compounds Containing Carbazole and 1,8-Naphthalimide Groups // Australian Journal of Chemistry. – 2009. – V.62. – №.8. – P.934-940.

166. Grabchev I., Moneva I., Bojinov V. and Guittonneau S. Synthesis and properties of fluorescent 1,8- naphthalimide dyes for application in liquid crystal displays // J. Mater. Chem. – 2000. – V.10. –P.1291-1296.
167. Schulz, Anja; Mohr, Gerhard J.; Wotschadlo, Jana; Heinze, Thomas Fluorescent nanoparticles for ratiometric pH-monitoring in the neutral range // Journal of Materials Chemistry. – 2010. – V.20. – №8. – P.1475 – 1482.
168. Lakowicz J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. – New York: Springer, 2006. – 954 p.