



На правах рукописи

АКЧУРИН ИГОРЬ ОЛЕГОВИЧ

**СИНТЕЗ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ
ФЛУОРОФОРОВ – ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ГЕТАРЕНОКУМАРИНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

доктор химических наук, профессор
Травень Валерий Фёдорович
декан высшего химического колледжа РАН
профессор кафедры органической химии
Российского химико-технологического
университета имени Д.И. Менделеева

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

доктор химических наук, профессор
Томилов Юрий Васильевич
заведующий Лабораторией химии
диазосоединений №6 Института органической
химии имени Н.Д. Зелинского РАН

кандидат химических наук
Хорошутин Андрей Васильевич
старший научный сотрудник кафедры Химии
нефти и органического катализа МГУ имени
М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

**Институт элементоорганических соединений
имени А.Н. Несмеянова РАН**

Защита состоится «17» мая 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева по адресу: 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9, в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева (<http://diss.muctr.ru/author/283/>). Автореферат диссертации размещен на официальном сайте РХТУ имени Д.И. Менделеева и на официальном сайте ВАК.

Автореферат диссертации разослан «6» марта 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212.204.04

Бухаркина Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Важным направлением развития химии гетероциклических соединений является молекулярный дизайн, синтез и изучение свойств органических молекул, находящих применение в различных областях науки и техники. Значительное внимание при этом уделяется и развитию химии кумарина (2*H*-хромен-2-он). Различные соединения, содержащие фрагмент кумарина, показали себя эффективными флуорофорами, а многие из них известны как лазерные красители. Они обнаруживают интенсивную флуоресценцию в растворах, имеют высокие квантовые выходы флуоресценции и большие Стоксовы сдвиги.

Интерес к флуоресцентным производным кумарина обусловлен широким спектром их практического применения. Они способны выступать в роли компонентов жидкостных и полимерных активных сред перестраиваемых лазеров, красителей для органической электроники в качестве фоточувствительной добавки при создании электродов на основе TiO₂ солнечных батарей (DSSC), применяются как флуоресцентные метки при биохимических исследованиях.

Несмотря на то, что многие флуорофоры на основе кумарина изучены весьма подробно и ряд из них нашли широкое применение, производные, аннелированные с различными гетероциклическими фрагментами по лактонному кольцу, до настоящего времени оставались практически неизученными. В то же время для таких производных можно предполагать высокие значения квантовых выходов флуоресценции, батохромные сдвиги максимумов полос поглощения и флуоресценции, а также высокую светостойкость.

Многие производные кумарина отличаются также и биологической активностью. Среди них известны лекарственные средства – варфарин, гимекромон, карбохромен, новобиоцин, псорален и т.д. Этот факт еще больше повышает актуальность работ в области химии кумарина.

Цель работы заключается в синтезе и изучении фотофизических свойств представителей нового ряда производных кумарина, конденсированных по лактонному кольцу – производных фуру-, тиено- и пирролокумаринов.

Для достижения названной цели в ходе выполнения работы были поставлены и решены следующие **основные задачи**:

- разработать оптимальные методы синтеза фуру-, тиено- и пирроло-[3,2-с]кумаринов, построенных по принципу *push-pull* π-электронных систем, т.е. содержащих электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7 кумаринового фрагмента и электроноакцепторные группировки в аннелированном гетероароматическом цикле;

- изучить спектральные свойства производных кумарина, аннелированных по лактонному кольцу;
- разработать схемы синтеза нового класса BODIPY-производных, аннелированных с кумариновым фрагментом, и установить влияние строения на их спектральные свойства;
- дать предварительную оценку биологической активности новых гетероароматических производных кумарина.

Научная новизна и практическая значимость работы.

1. Разработаны эффективные методы синтеза производных фууро- и тиено-[3,2-с]хромен-4-онов, хромено[4,3-б]пиррол-4-она, а также соответствующих интермедиатов.
2. Предложен универсальный двухстадийный метод синтеза 3-формилкумаринов, который значительно упрощает получение эффективных флуорофоров в ряду 3-замещённых кумаринов.
3. Показано, что ряд новых 3,4-гетаренокумаринов (и, прежде всего, производные BODIPY-красителей) обладают ценными фотофизическими свойствами, превосходящими свойства известных аналогов.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликованы 4 статьи в журналах из перечня ВАК, 2 статьи в сборнике «Успехи в химии и химической технологии» и 6 тезисов докладов на научных конференциях.

Апробация работы. По материалам диссертации были представлены доклады на следующих научных конференциях и симпозиумах: International Symposium Advanced Science of Organic Chemistry (Miskhor, Crimea, 2010); Вторая международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); V Молодёжная конференция ИОХ РАН (Москва, 2012); Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых учёных: химические науки» (Уфа, 2015); XIX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2018).

Личный вклад автора состоял в анализе литературных данных, постановке и реализации локальных задач, проведении синтетических экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 14-03-31720 и № 17-03-00907-а).

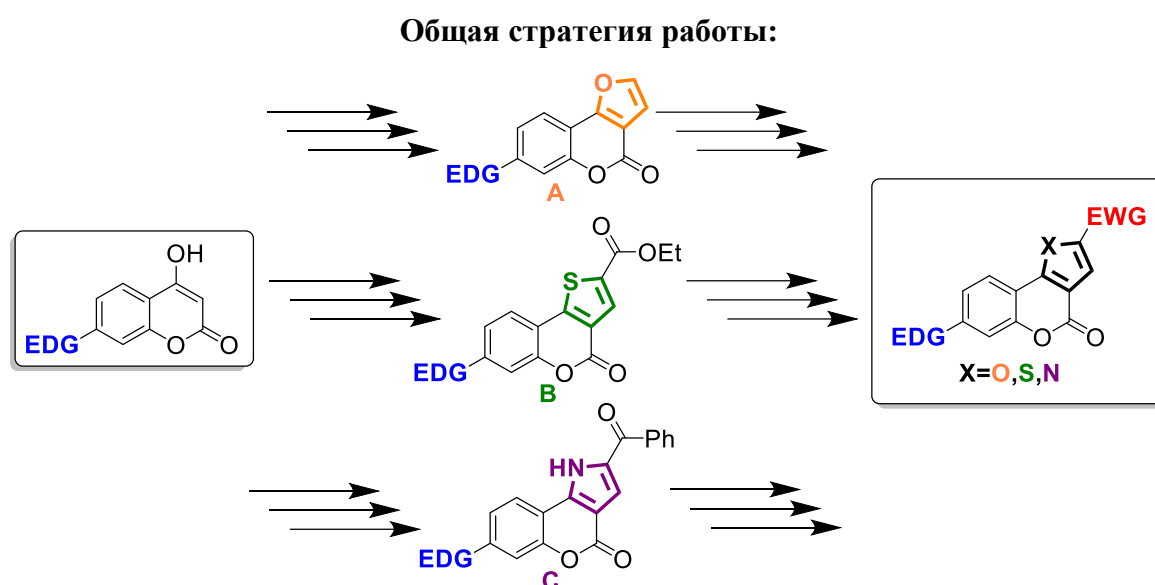
Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на **142** страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение

результатов, экспериментальную часть и выводы, содержит **108** схем, **13** таблиц и **20** рисунков. Список цитированной литературы содержит **222** литературных ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

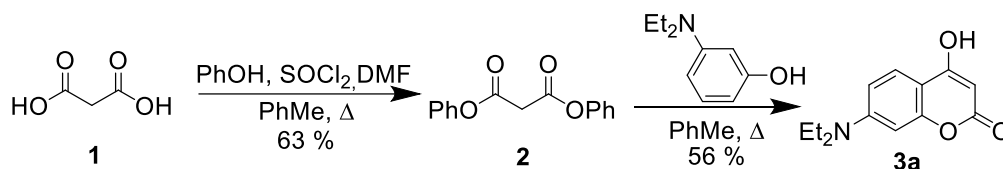
Полагая, что аннелирование производных кумарина с пятичленными гетероциклами (фуран, тиофен и пиррол) по лактонному кольцу позволит повысить их фотофизические характеристики, мы разработали оптимальные схемы синтеза конденсированных кумаринов, содержащих в положении 7 кумарина электронодонорную группу (**EDG**), а в положении 2 гетаренового фрагмента – электроноакцепторный заместитель (**EWG**). Целевые структуры и ключевые интермедиаты показаны на схеме 1.

Схема 1



На начальном этапе работы проведена оптимизация ранее описанной в литературе методики синтеза 7-(диэтиламино)-4-гидрокси-2H-хромен-2-она (**3a**) (схема 2):

Схема 2

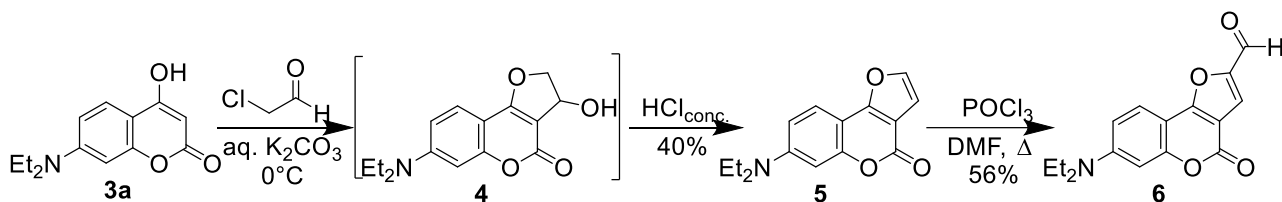


Мы разработали удобный метод синтеза дифенилмалоната в мультиграмовых количествах малоновой кислоты и фенола в толуоле в присутствии хлористого тионила. Метод даёт воспроизводимые результаты и более высокие выходы по сравнению с описанными в литературе (нагревание малоновой кислоты и фенола в присутствии хлорокиси фосфора без растворителя).

1. Синтез производных 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]хромен-4-она

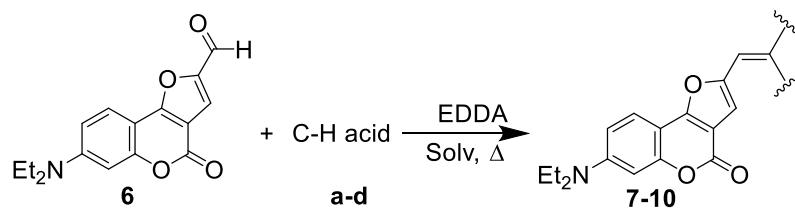
Для получения 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]хромен-4-она (**5**) мы модифицировали известную схему синтеза незамещённого фууро[3,2-с]хромен-4-она: в режиме *one-pot* реакции без выделения промежуточного спирта **4**. Присутствие в субстрате **5** электроноизбыточного фуранового цикла и сильной электронодонорной диэтиламиногруппы в положении 7 фрагмента кумарина позволило провести формилирование по Вильсмайеру-Хааку с хорошим выходом (схема 3).

Схема 3



Альдегид **6** открывает широкие возможности синтеза на основе фууро[3,2-с]хромен-4-она с применением реакций нуклеофильного присоединения. Для получения новых *push-pull* флуорофоров, содержащих сильные электроноакцепторные заместители в качестве нуклеофилов, выбраны разнообразные С-Н-кислоты и илиды фосфора. Были проведены конденсации Кнёвенагеля с малондинитрилом (**a**), цианоуксусным эфиром (**b**), роданином (3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-оном) (**c**) и водорастворимой солью 4-(2-метилбензо[d]-тиазол-3-иум-3-ил)бутан-1-сульфонатом (**d**) (схема 4, таблица 1):

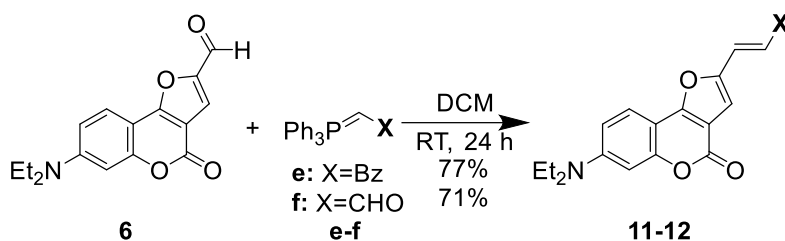
Схема 4

Таблица 1 – Условия конденсации по Кнёвенагелю соединения **6** с С-Н кислотами

С-Н acid	Продукт	Растворитель	Выход	С-Н acid	Продукт	Растворитель	Выход
a	<chem>NC#CC#N</chem>	7	EtOH	70		10	AcOH
b	<chem>NC#CC(=O)OCC</chem>	8	EtOH	63			
c		9	EtOH	89			

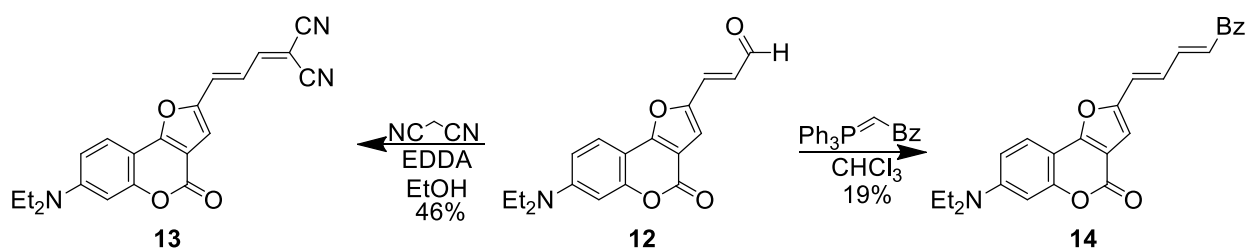
Реакция Виттига была проведена с участием 1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этанона (**e**) и 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетальдегида (**f**) (схема 5): реакцию проводили в DCM при комнатной температуре в течение суток.

Схема 5



Взаимодействием вновь полученного альдегида **12** с малондинитрилом (**a**), а также реактивом Виттига – 1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этаном (**e**) получены соединения **13** и **14** (схема 6) с удлинённым π -электронным линкером, связывающим донорный и акцепторный фрагменты.

Схема 6

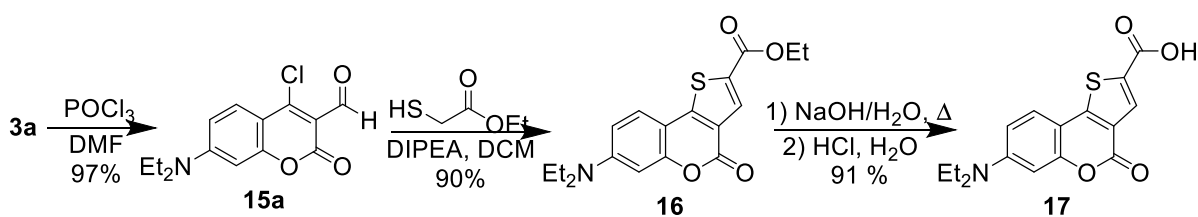


Согласно данным спектров ЯМР ¹H полученные продукты конденсации (**8**, **10**, **11-14**) имеют *E*-конфигурацию двойных связей, что подтверждается высокими значениями констант спин-спинового взаимодействия (KCCB), характерными для *транс*-ориентации протонов: 14.5 – 15.6 Гц.

2. Синтез производных 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она

Для формирования тиофенового ядра применили конденсацию 7-диэтиламино-4-хлор-3-формилкумарина с тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром (схема 7).

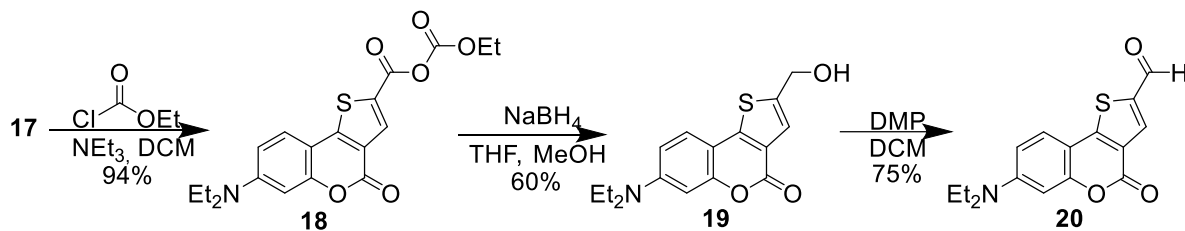
Схема 7



Из литературы хорошо известна возможность мягкого восстановления сложных эфиров – производных гетероциклических соединений в спирты действием борогидрида натрия в метаноле. Однако в таких условиях восстановления этоксикарбонильного

производного тиенокумарина **16** не происходит, был выделен продукт переэтерификации, а при замене растворителя на этанол реакция не протекает вовсе. По этой причине мы применили подход, основанный на восстановлении смешанного ангидрида **18** (схема 8).

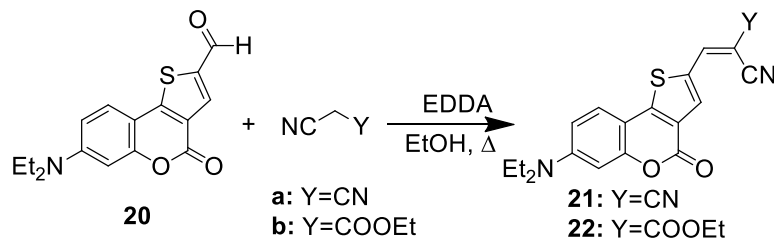
Схема 8



Применение активированного оксида марганца (IV) для окисления спирта **19** до альдегида **20** в различных условиях дало трудноразделимую смесь продуктов окисления, а выход целевого продукта при этом не превысил 10%. По этой причине мы применили реагент Десс-Мартина (Dess-Martin periodinane – *DMP*). Реакция протекала при комнатной температуре в течение двух часов и позволила получить альдегид **20** с высоким выходом.

Для получения новых *push-pull* хромофоров на основе 7-(диэтиламино)тиено-[3,2-с]хромен-4-она был применен подход, аналогичный фурокумариновым производным. (схема 9).

Схема 9

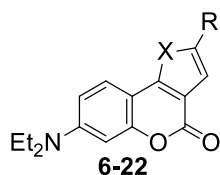


Строение всех представленных в работе производных 7-(диэтиламино)гетероарено[3,2-с]хромен-4-она подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

3. Изучение спектральных характеристик производных 7-(диэтиламино)фуро-[3,2-с]хромен-4-она и 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она

Спектральные свойства полученных соединений исследованы в растворителях различной полярности и приведены в таблице 2. Из данных таблицы следует, что Стоксовы сдвиги альдегидов **6** и **20** в растворителях различной полярности имеют более высокие значения по сравнению с неаннелированным аналогом: альдегид **6** в DCM имеет Стоксов сдвиг равный 2813 см^{-1} (77 нм), в то время как 7-(диэтиламино)-3-формилкумарин - всего лишь 1600 см^{-1} (33 нм).

Таблица 2 – Спектральные свойства 7-(диэтиламино)-3-формилкумарина и производных 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]хромен-4-она и 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она



Соединение			Растворитель	λ_{abs} (nm)	ε ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm^{-1})	ϕ_F^a
№	X	R						
			<i>PhMe</i>	437	53 700	460	1144	0.41
			<i>DCM</i>	442	49 600	471	1600	0.44
			<i>DMF</i>	412	34 500	486	2048	0.019
6	O		<i>PhMe</i>	398	27 400	428	1761	0.49 ^d
			<i>DCM</i>	401	29 800	478	4017	0.87 ^d
			<i>DMF</i>	390	24 700	500	5641	0.72 ^d
7	O		<i>PhMe</i>	492	21 300	552	2209	0.27 ^b
			<i>DCM</i>	500	24 800	599	3306	0.35 ^b
			<i>DMF</i>	494	28 600	641	4642	0.15 ^b
10	O		<i>DCM</i>	600; 368 (s)	17 400	743	3208	0.12 ^c
			<i>DMF</i>	556; 376 (s)	28 700	760	4828	0.01 ^c
12	O		<i>PhMe</i>	428	63 000	485	2746	0.51 ^b
			<i>DCM</i>	426	25 400	544	5092	0.91 ^b
			<i>DMF</i>	422	47 800	571	6183	0.66 ^b
13	O		<i>PhMe</i>	522	36 530	603	2573	0.14 ^c
			<i>DCM</i>	522	28 700	660	4006	0.29 ^c
			<i>DMF</i>	512	35 400	729	5814	0.04 ^c
20	S		<i>PhMe</i>	430	32 900	459	1469	0.88 ^e
			<i>DCM</i>	436	37 800	493	2652	0.97 ^e
			<i>DMF</i>	436	41 900	515	3518	0.45 ^d
21	S		<i>PhMe</i>	510	37 800	556	1622	0.07 ^d
			<i>DCM</i>	520	28 300	602	2619	0.47 ^c
			<i>DMF</i>	514	24 300	647	3999	0.31 ^c
22	S		<i>PhMe</i>	488	60 500	538	1904	0.13 ^d
			<i>DCM</i>	492	47 000	586	3260	0.53 ^c
			<i>DMF</i>	490	45 300	626	4434	0.47 ^c

Примечание: λ_{abs} , и λ_{em} – максимумы полос поглощения и флуоресценции, соответственно; ε – коэффициент молекулярной экстинкции; $\Delta\bar{\nu}$ – Стоксов сдвиг (в cm^{-1}); ϕ_F – квантовый выход флуоресценции; ^a – квантовые выходы флуоресценции определены с использованием в качестве стандартов: ^b – родамин 6G, ^c – крезил фиолетовый, ^d – кумарин 6; ^e – 9,10-дифенилантрацен.

Данные таблицы 2 также показывают, что сдвиг максимумов длинноволновых полос поглощения производных 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]кумарина **5-13** относительно производных 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]кумарина **16, 20-22** составляет 3-30 нм в красную область (рис. 1). Факт батохромного сдвига максимумов полос поглощения и флуоресценции тиофеновых производных **20-22** относительно фурановых аналогов оказался вполне

ожидаемым. Аналогично, расширение π -сопряжённой системы введением дополнительного этилиденового мостика (соединения **7** и **13**) привело к батохромному сдвигу максимумов поглощения и флуоресценции, а также углублению цвета от красного к фиолетовому (рис. 2).

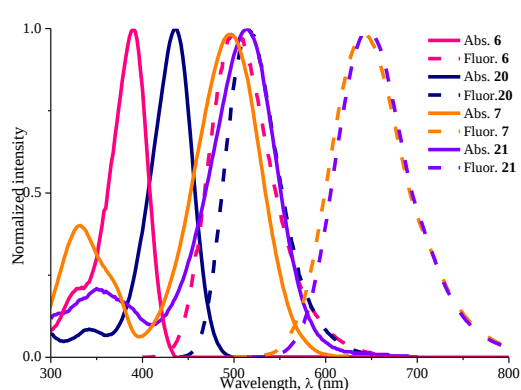


Рис. 1. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции некоторых производных фура- и тиено[3,2-с]-кумаринов в DMF

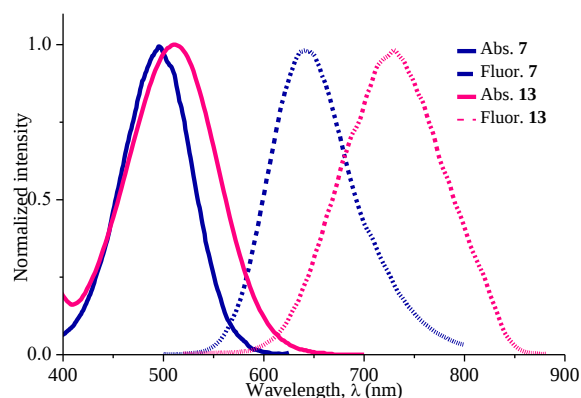


Рис. 2. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции малонитрильных производных **7,13** в DMF

Таким образом, электронные спектры поглощения всех новых соединений в различных растворителях характеризуются длинноволновым поглощением с максимумами полос в ближней УФ-области. Как и ожидалось, положение полосы поглощения в значительной степени определяется природой электроноакцепторной группы, связанной с пятичленным гетероциклом, поскольку все красители содержат электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7 кумарина. Например, благодаря превращению формильной группы в более сильный акцепторный α,β -ненасыщенный малонитрильный фрагмент, максимум полосы поглощения смещается батохромно на 99 нм – $\lambda_{\text{abs}} = 401$ нм у альдегида **6** по сравнению с $\lambda_{\text{abs}} = 500$ нм у производного **7** в DCM. Более того, введение α,β -ненасыщенного 2-бензотиазольевого фрагмента в том же положении гетероцикла (соединение **10**) вызывает сдвиг максимума полосы поглощения в красную область на 199 нм ($\lambda_{\text{abs}} = 600$ нм) (рис. 3).

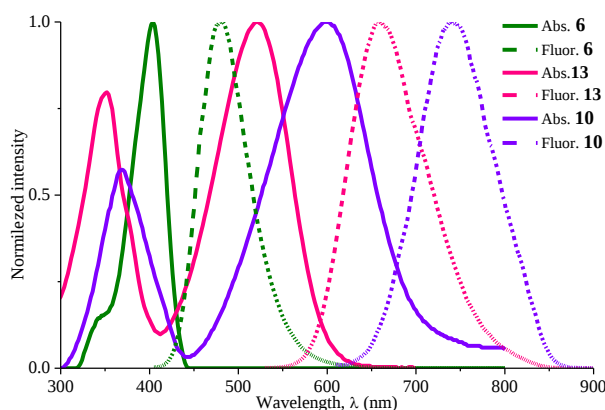


Рис. 3. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции соединений **6, 10, 13** в DCM

4. Синтез BODIPY-красителей на основе производных хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она

BODIPY-красители занимают особое место среди органических флуорофоров благодаря сочетанию ценных свойств. Для этих красителей характерны высокие молярные коэффициенты поглощения (до $3 \times 10^5 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$), высокие квантовые выходы флуоресценции (обычно в интервале от 0.4 до 1), чистота цвета (узкие полосы поглощения и флуоресценции), отсутствие влияния полярности среды на спектральные свойства, а также химическая инертность и высокая светостойкость. Среди различных направлений химической модификации BODIPY-производных, ведущее место в последнее время занимает дизайн красителей, в которых фрагмент BODIPY аннелирован с π -циклическими системами.

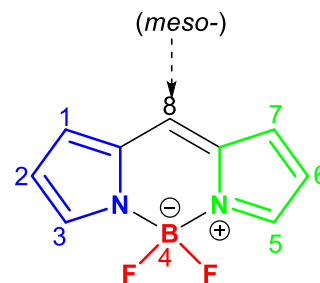
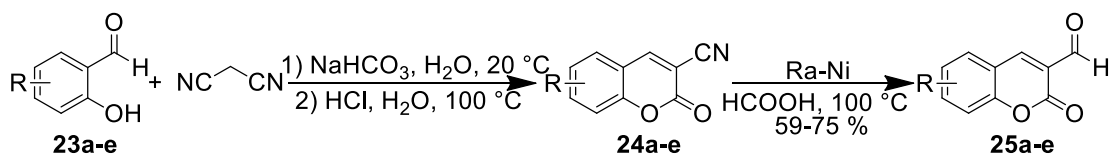


Рис.4. Структура BODIPY

Формирование пиррольного цикла, аннелированного по положению 3,4 кумарина, позволило нам синтезировать BODIPY-красители, в которых остов 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-*s*-индацена (рис. 4) аннелирован с кумариновым фрагментом. Ранее в литературе сообщалось о производных BODIPY-красителей, содержащих фрагмент кумарина, однако они не являются конденсированными π -системами. Мы разработали удобный двухстадийный метод синтеза 3-формилкумаринов, содержащих различные заместители в положении 7, на основе коммерчески доступных салициловых альдегидов. На первой стадии взаимодействием малонитрила с салициловыми альдегидами с высокими выходами получены 3-цианокумарины **24b-e**; например, 3-циано-7-(диэтиламино)кумарин (**24a**) был получен из соответствующего альдегида и этилцианоацетата. Последующее восстановление нитрилов **24a-e** на никеле Ренея при кипячении в муравьиной кислоте даёт замещенные 3-формилкумарины с высокими выходами **25a-e** (схема 10).

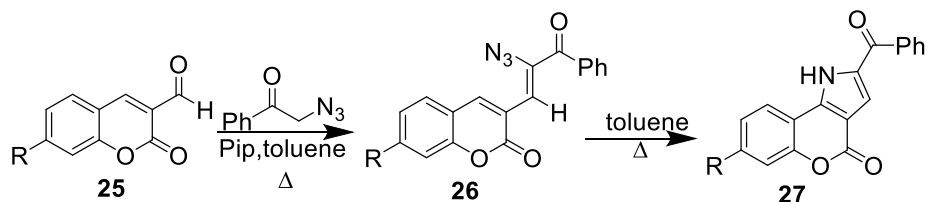
Схема 10



23-25a: R=NEt₂;
23-25b: R=H;
23-25c: R=OH;
23-25d: R=OMe;
23-25e: 5,6-benzo.

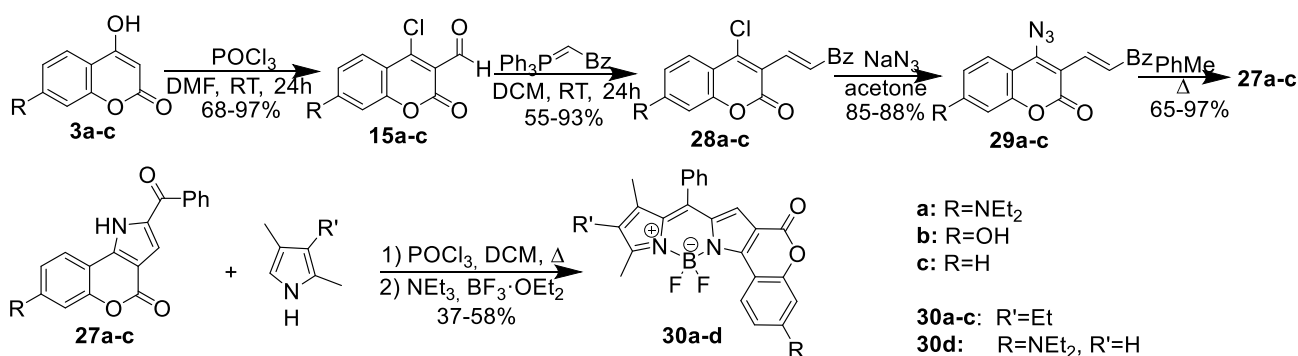
Подход, основанный на конденсации 7-замещённых-3-формилкумаринов с весьма неустойчивым азидацетофеноном и последующей циклизацией, оказался пригодным только для получения кетопиррола, содержащего 7-диэтиламиногруппу (схема 11). С другими субстратами реакции протекали с плохой воспроизводимостью и сопровождались низкими выходами продуктов.

Схема 11



Мы разработали альтернативный путь, основанный на формилировании 7-замещённых-4-гидроксикумаринов по Вильсмайеру-Хааку с промежуточным образованием 4-хлор-3-формилкумаринов (**15a-c**). Формирование ацилвинилового фрагмента проводили реакцией Виттига, а замещение атома хлора в положении 4 - реакцией с азидом натрия в ацетоне. Реакционноспособные 4-азидо-3-(2-бензоилвинил)кумарины (**29a-c**) при кипячении в толуоле легко циклизуются с образованием пирролокурмаинов **27a-c** (схема 12). Таким образом, предложенный нами способ позволяет синтезировать соответствующие 2-бензоилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-оны (**27a-c**) в четыре стадии, исходя из соответствующих 4-гидроксикумаринов (**3a-c**) с высокими выходами, и может быть применён к получению 2-ацил-, 2-карбонил-, 2-алкил- и 2-арилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов на основе легко доступных реактивов Виттига.

Схема 12



Последним этапом синтеза целевых красителей **30a-d** является формирование BODIPY-фрагмента двухстадийным превращением альдегидов **27a-c** без выделения промежуточного дипиррометена (схема 12). По причине низкой реакционной способности соединений **27a-c** первая стадия образования дипиррометена требует нескольких дней. Вторая стадия – комплексообразование – протекает с высокой скоростью. В целом, выходы красителей **30a-d** оказались вполне удовлетворительными.

Для соединения **30a** проведено рентгеноструктурное исследование, которое показало, что его кристаллическая структура образована одной кристаллографически независимой молекулой $C_{30}H_{30}BF_2N_3O_2$ (рис. 5), находящейся в общей позиции. Пентациклический фрагмент имеет приблизительно плоское строение: максимальный выход неводородного атома из его усредненной плоскости не превышает 0.16 Å (атом C(9)). Атомы азота N(6) и N(7) характеризуются плоскими конфигурациями, суммы валентных углов при этих атомах соответственно равны 359.9 и 359.8°, выходы атомов азота N(6) и N(7) из плоскости связанных с ними атомов составляют 0.03 Å. В то же время конфигурация атома N(6) несколько менее плоская, выход атома N(6) из плоскости атомов C(1)C(20)C(22) равен 0.14 Å, сумма валентных углов при атоме N(6) составляет 357.4°. С плоскостью фенильного цикла C(28)C(29)...C(33) плоскость пентацикла образует двугранный угол 102.1°. В молекуле реализуются BBC C(3)-H(3)...F(1) и C(3)-H(3)...F(2) с параметрами: C(3)...F(1) 3.279(3) Å, H(3A)...F(1) 2.54 Å, C(3)...F(2) 3.019(3) Å, H(3A)...F(2) 2.32 Å (суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов равны соответственно: C...F 3.17 Å, H...F 2.67 Å (рис. 6).

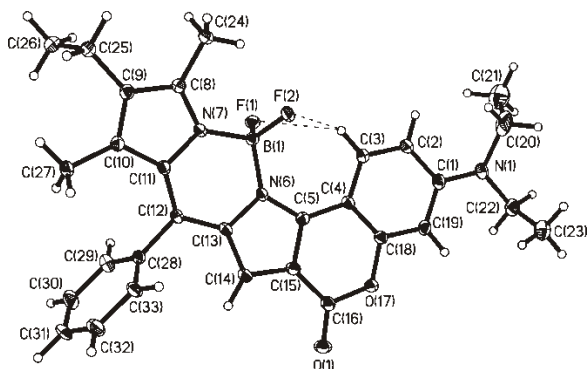


Рис. 5. Молекулярное строение BODIPY-производного **30a**

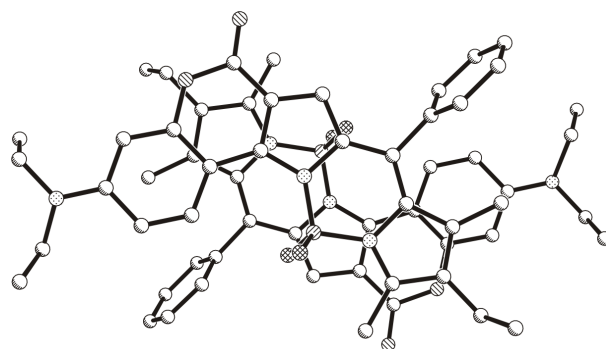
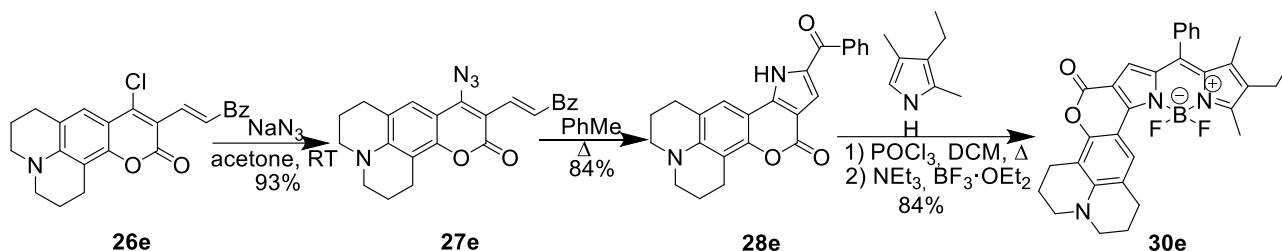


Рис. 6. Перекрывание молекул в стопке BODIPY-производного **30a**

Поскольку вследствие вращения 7-диэтиламино-группы возможны безызлучательные потери энергии возбуждённого состояния молекулы красителя (что ведёт к гашению флуоресценции), мы получили BODIPY-краситель, в котором атом азота в положении 7 кумарина зафиксирован в юлолидиновом фрагменте: из 8-гидроксуюлолидина был получен 4-гидроксипирано[3,2-g]юлолидин-2-он, который последовательно превращён в целевое BODIPY-производное **30e**, содержащее фиксированный атом азота (схема 13).



5. Изучение спектральных характеристик BODIPY-красителей на основе производных хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она

Спектры поглощения и испускания, а также квантовые выходы флуоресценции новых BODIPY-красителей изучены в растворителях различной полярности и представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Спектральные свойства новых BODIPY-красителей

Соединение	Растворитель	λ_{abs} (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{em} (nm)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	ϕ_F^a
30c	DCM	516	36 000	546	1065	0.66 ^b
	MeOH	504	— ^d	542	1391	— ^e
	DMF	510	29 600	551	1459	0.18 ^b
30b	PhMe	548	52 200	578	947	0.71 ^b
	DCM	530	46 200	567	1231	0.64 ^b
	MeOH	530	49400	579	1597	0.55 ^b
	DMF	538	66 800	595	1781	0.15 ^b
30a	CyH	620	68 500	643	577	0.86 ^c
	PhMe	632	62 700	672	942	0.62 ^c
	DCM	602	59 400	697	2264	0.41 ^c
	MeOH	590	46 000	720	3060	0.06 ^c
	DMF	606	43 900	748	3133	0.04 ^c
30d	CyH	620	— ^d	642	553	— ^e
	DCM	606	59 100	706	2337	0.31 ^c
	MeOH	594	— ^d	724	3023	— ^e
	DMF	608	41 600	752	3150	0.03 ^c
30e	PhMe	648	30 980	723	1601	— ^e
	DCM	630	26 200	751	2611	— ^e
	DMF	659	36 800	809	2814	— ^e

Примечание: λ_{abs} и λ_{em} – максимумы полос поглощения и флуоресценции, соответственно; ϵ – коэффициент молекулярной экстинкции; $\Delta\bar{\nu}$ – Стоксов сдвиг (в см⁻¹); ϕ_F – квантовый выход флуоресценции; ^a – квантовые выходы флуоресценции определены с использованием в качестве стандартов: ^b – родамин 6G, ^c – крезил фиолетовый, ^d – вследствие крайне низкой растворимости образца измерение не представляется возможным, ^e – значения квантовых флуоресценции пренебрежимо малы.

Сравнение спектральных свойств полученных BODIPY-красителей со свойствами 1,3,5,7-тетраметил-2,6-диэтил-8-фенил-BODIPY обнаруживает следующие закономерности: максимумы полос испускания в метаноле сдвинуты в синюю область на

4 нм, а в DMF в красную область на 5 нм. Как оказалось, аннелирование BODIPY-красителя с кумарином мало влияет на положение полос поглощения, однако существенно сдвигает в красную область полосы испускания, вследствие чего Стоксовы сдвиги соединений **30a** и **30d** в полярных растворителях (MeOH и DMF) оказались одними из самых высоких среди всех известных BODIPY-красителей. Большинство BODIPY-красителей, флуоресцирующие в глубокой красной или ближней ИК-области спектра ($\lambda_{em} > 650$ nm) с большими Стоксовыми сдвигами ($\Delta\bar{\nu} > 1500$ см⁻¹), имеют низкую эффективность эмиссии ($\phi_F < 0.1$). Известно также, что 3,5-диолитиенил-BODIPY-производные имеют довольно высокие Стоксовы сдвиги и характеризуются умеренными квантовыми выходами флуоресценции. Синтезированные нами BODIPY-красители **30a** и **30d** показали хороший баланс между Стоксовыми сдвигами и квантовыми выходами флуоресценции в растворах DCM ($\Delta\bar{\nu} = 2264\text{--}2337$ см⁻¹, ϕ_F 0.31–0.41), что является исключительным для BODIPY-красителей в ближней ИК-области спектра (рис. 7). Максимумы полос поглощения соединения **30e**, имеющего фиксированный атом азота, в сравнении со всеми остальными соединениями серии сдвинуты в красную область, а максимумы полос испускания – в ближнюю ИК-область (рис. 8).

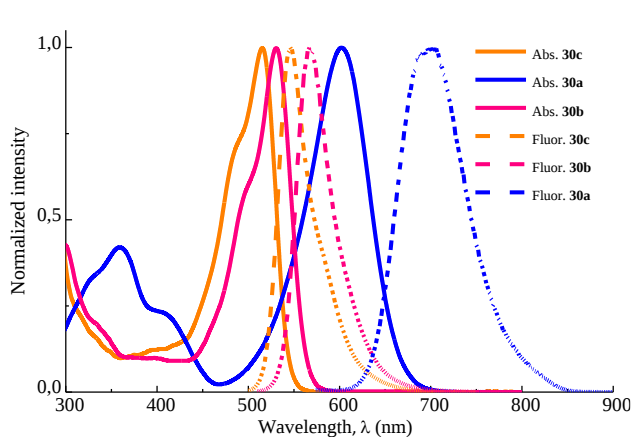


Рис. 7. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции соединений **30a-d** в DCM

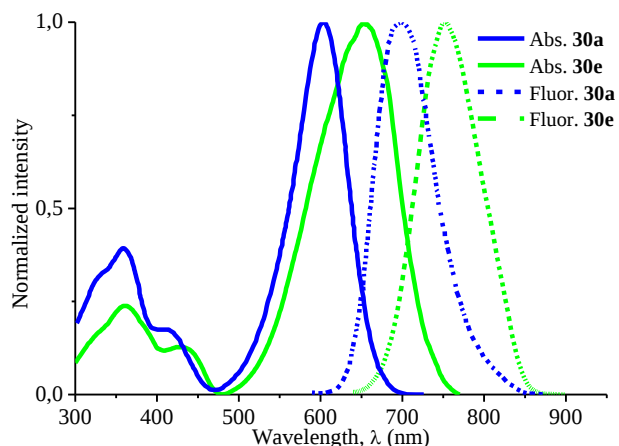


Рис. 8. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции соединений **30a** и **30e** в DCM

6. Изучение биологической активности полученных BODIPY-производных, содержащих кумариновый фрагмент

Противовирусная активность полученных BODIPY-красителей (соединения **30a** и **30b**) изучена в Институте медицинских исследований (проф. J. Balzarini, проф. D. Schols, Католический Университет г. Левен, Бельгия). С применением MTS-теста получены количественные характеристики противовирусной активности: минимальная цитотоксическая концентрация (МСС) и полумаксимальная эффективная концентрация для

снижения вирусной цитопатогенности (EC_{50}).

В отношении вируса гриппа А (штамм H1N1), культивируемого на линии клеток MDCK, соединение **30a** показывает высокую активность. В то же время, в отношении вируса гриппа А (штамм H3N2), культивируемого на линии клеток MDCK, соединение **30b** показывает гораздо более высокую активность – полумаксимальная эффективная концентрация 1.4 μM при значении $EC_{50}=0.4 \mu\text{M}$ занамивира (метод CPE) и $EC_{50}=0.2 \mu\text{M}$ (метод MTS). Соединение **30b** демонстрирует низкую цитотоксичность (таблица 4). Оба производных неактивны в отношении вируса гриппа В и имеют низкую цитотоксичность для культуры клеток ($CC_{50}>20\text{-}100 \mu\text{M}$).

Таблица 4 – Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **30a** и **30b** на культуре клеток MDCK

Соединение	Цитотоксичность		$EC_{50}, \mu\text{M}$					
	$CC_{50}, \mu\text{M}$	MCC, μM	Influenza A/H1N1 A/Ned/378/05		Influenza A/H3N2 A/HK/7/87		Influenza B/ B/Ned/537/05	
			Визуальный метод CPE	MTS	Визуальный метод CPE	MTS	Визуальный метод CPE	MTS
30a	>100	>100	20	20.3	>100	>100	>100	>100
30b	>100	>20	>100	>100	1.4	0.8	>100	>100
Занамивир	>100	>100	0.8	0.2	0.4	0.2	0.4	0.1
Рибавирин	>100	>100	4	1.6	6.8	1.8	2.6	1.4
Амантадин	>200	>200	4	1.9	1.6	0.8	>200	>200
Римантадин	>200	>200	2.4	3.8	0.5	0.8	>200	>200

Кроме того, соединение **30a** проявляет высокую противовирусную активность – подавляет репликацию цитомегаловируса в культуре клеток лёгкого человека (линия HEL). Значение полумаксимальной эффективной концентрации составило 0.36 μM , в то время как цитотоксическая концентрация более чем в 300 раз превосходит уровень противовирусной активности (таблица 5).

Таблица 5 – Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **30a** и **30b** на культуре клеток HEL

Соединение	Цитотоксичность		Антивирусная активность $EC_{50}, \mu\text{M}$	
	$CC_{50}, \mu\text{M}$	MCC, μM	AD-169 strain	Davis strain
30a	>100	100	>100	0.36
30b	>100	20	>100	>100
Ганцикловир	>350	>350	10.52	2.56
Цидофовир	>300	>300	0.95	0.23

Выводы

1. Синтезированы новые флуорофоры – производные кумарина, конденсированные по лактонному кольцу – фуру-, тиено- и пирролокумарины, содержащие электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7 кумаринового фрагмента и электроноакцепторные заместители в пятичленном цикле.
2. Разработаны эффективные методы получения ключевых интермедиатов для синтеза новых флуорофоров:
 - 7-(диэтиламино)-4*H*-фуро[3,2-с]хромен-4-она;
 - этилового эфира 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты;
 - 2-бензоилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она и его 7-замещённых аналогов;
 - 3-формилкумарина и его производных.
3. Показано, что новые флуорофоры – производные фуру-, тиено- и пирролокумаринов – обладают интенсивной флуоресценцией в растворителях различной полярности.
4. Впервые синтезированы BODIPY-красители, аннелированные с фрагментом кумарина. Новые красители имеют ценные фотофизические свойства в растворителе умеренной полярности (DCM): интенсивное поглощение ($5.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$), флуоресценцию в ближней ИК-области (697–706 нм) и большие Стоксовы сдвиги (95–100 нм) в сочетании с высокими квантовыми выходами (0.31–0.41). В растворителях высокой полярности максимум полосы испускания достигает 750 нм, обеспечивая Стоксов сдвиг до 3150 см^{-1} .
5. Производные BODIPY-красителей, аннелированные с кумариновым фрагментом, содержащим гидрокси- или диэтиламиногруппу в положении 7, показали противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (штаммы H1N1 и H3N2), а также в отношении цитомегаловируса и могут рассматриваться в качестве соединений-лидеров.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Bochkov A. Y., Akchurin I.O., Dyachenko O.A., Traven V.F. NIR-fluorescent coumarin-fused BODIPY dyes with large Stokes shifts // Chemical Communications. 2013. Т. 49. №. 99. С. 11653-11655.
2. Bochkov A. Y., Akchurin I. O., Traven V. F. A new facile way for the preparation of 3-formylcoumarins // Heterocyclic Communications. 2017. Т. 23. №. 2. С. 75-78.
3. Akchurin I. O., Yakhutina A. I., Bochkov A. Y., Solovjova N. P., Traven V. F. Synthesis of novel push-pull fluorescent dyes–7-(diethylamino) furo [3, 2-*c*] coumarin and 7-(diethylamino) thieno [3,2-*c*] coumarin derivatives // Heterocyclic Communications. 2018. Т. 24. №. 2. С. 85-91.

4. Akchurin I. O., Yakhutina A. I., Bochkov A. Y., Solovjova N. P., Medvedev M. G., Traven V. F. Novel push-pull fluorescent dyes–7-(diethylamino) furo-and thieno [3,2-c] coumarins derivatives: structure, electronic spectra and TD-DFT study // *Journal of Molecular Structure*. 2018. T. 1160. С. 215-221.
5. И.О. Акчурин, А.Ю. Бочков, В.Ф. Травень. Синтез новых флуоресцентных производных 7-N,N-диэтил-аминофуоро[3,2-с]кумарина // *International Symposium Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC– Crimea 2010)*, Крым, Мисхор, 2010.
6. Акчурин И.О., Бочков А.Ю., Травень В.Ф. Синтез и спектральные свойства 7-(диэтиламино)-2-(метилендиметил)фуоро-[3,2-с] кумаринов // *Вторая международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*: сб. тезисов докл. конф. Железноводск, 2011. С.98.
7. Акчурин И.О., Бочков А.Ю., Травень В.Ф. Новые ИК-флуоресцентные аннелированные с кумарином BODIPY-красители // *XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*, Волгоград, Россия, 2011, С.95-96.
8. Акчурин И.О., Бочков А.Ю., Травень В.Ф. Новые ИК-флуоресцентные BODIPY красители с необычно большим стоксовым сдвигом // *Успехи в химии и химической технологии*. 2011. Т. 25. №. 11. С.127.
9. И.О. Акчурин, А.Ю. Бочков, В.Ф. Травень. Новые флуоресцентные красители на основе фуоро[3,2-с]кумарина // *V Молодёжная конференция ИОХ РАН*: сб. тезисов докл. конф. М., 2012. С. 63-64.
10. Акчурин И.О., Бочков А.Ю., Талалаев Ф.С., Травень В.Ф. Новый подход к синтезу хромено [4, 3-b] пиррол-4-онов // *Успехи в химии и химической технологии*. 2014. Т. 28. №. 2. С.151.
11. Акчурин И.О., Якутина А.И., Бочков А.Ю., Травень В.Ф. Синтез новых флуоресцентных красителей в ряду фуоро[3,2-с]кумарина // *Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых учёных: химические науки»*: тезисы докладов. Уфа, 2015. С. 136–137.
12. Якутина А.И., Акчурин И.О., Бочков А.Ю., Травень В.Ф. Синтез 3,4-конденсированных тиенокумаринов и изучение их спектральных свойств // *XIX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке»*: материалы. Томск, 2018. С. 253-255.