

УДК 547.863.1

ПРОСТРАНСТВЕННО-ЭКРАНИРОВАННЫЕ ХИНОКСАЛИНФЕНОКСАЗИНЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ КРАУН-ЭФИРНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2020 г. Е. П. Ивахненко^a, А. А. Коваленко^{a, *}, В. А. Кузьмин^b, В. И. Минкин^a

^a Научно-исследовательский институт физической и органической химии
ФГАОУ ВО «Южного федерального университета»,
344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2
*e-mail: nastya73.94@mail.ru

^b ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», 119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина 4

Поступила в редакцию 06 сентября 2020 г.

После доработки 17 сентября 2020 г.

Принята к публикации 20 сентября 2020 г.

Синтезированы новые интенсивно люминесцирующие производные пространственно-экранированных хиноксалинфеноксазинов, включающие краун-эфирные группы. Полученные гетеропентацены представляют интерес как потенциальные биомаркеры процессов ионного обмена.

Ключевые слова: гетеропентацены, хиноксалинфеноксазины, краун-эфиры, люминесценция, биомаркеры.

DOI: 10.31857/S0514749220120186

Флуоресцентные сенсоры, сочетающие в своей структуре флуорофор, домен связывающий исследуемый катион и механизм переключения между двумя состояниями, нашли широкое применение для изучения важной роли ионов металлов в биологических процессах [1, 2]. В настоящее время известно большое число хемосенсоров на ионы различных металлов, в частности, на катион калия полученный на основе оксазиновой структуры [3]. Требования, предъявляемые к таким сенсорам, весьма высоки и определяются, в основном, характером люминофора (поглощение в красной области спектра, высокий квантовый выход, наличие домена способного связывать катион металла, отсутствие автофлуоресценции), а также структурная жесткость несущей молекулярной системы [2, 4].

Задачей настоящей работы было получение потенциальных хемосенсоров на ионы щелочных

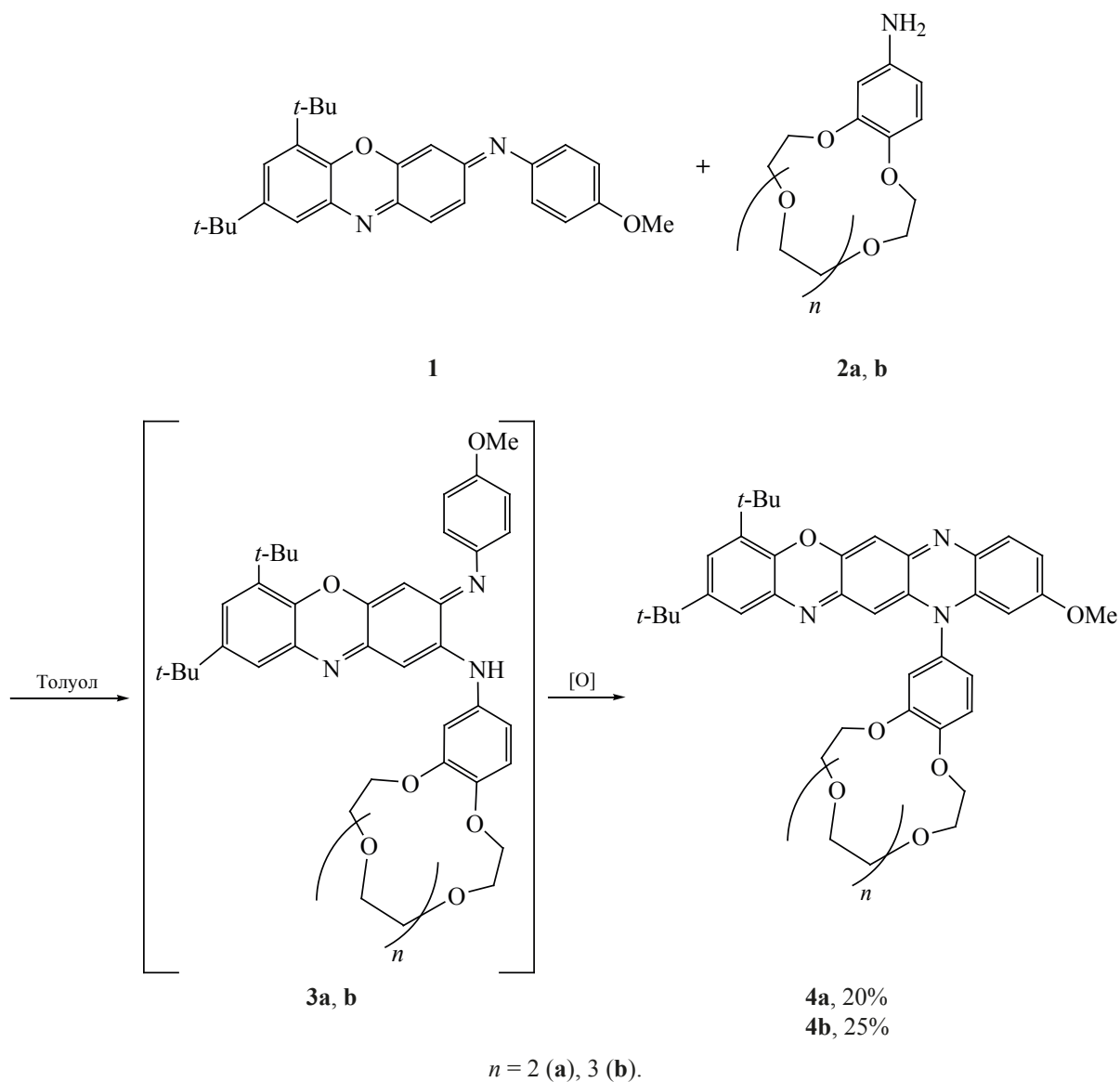
и/или щелочноземельных металлов на основе содержащей оксазиновое ядро жесткой гетеропентаценовой системы хиноксалинфеноксазина. Пространственно-экранированные хиноксалинфеноксазиновые системы хорошо растворимы как в полярных, так и в неполярных растворителях, а их растворы демонстрируют стабильную, интенсивную люминесценцию в красной области спектра, что может свидетельствовать о возможности использования таких соединений в качестве перспективных биолюминесцентных маркеров для флуоресцентной спектроскопии. Разработан удобный способ получения новых люминофоров на основе пространственно-экранированных хиноксалинфеноксазиновых систем, функционализированных краун-эфирным фрагментом, служащим комплекссообразующим звеном на ионы K^+ , Na^+ и Li^+ [5–8].

Ранее нами [9] был описан способ получения пространственно-экранированных производных

хиноксалинфеноксазинов, включая реакцию (*E*)-*N*-(6,8-ди-*трет*-бутил-3*H*-феноксазин-3-илиден)-4-метоксианилина **1** с ароматическими аминами. Оказалось, что данный подход может быть распространен на введение краун-эфирных фрагментов в π -сопряженную хиноксалиновую систему. В качестве таких заместителей были выбраны бензо-15-краун-5 и бензо-18-краун-6. Процесс получения соединений **4a** и **4b** представлен на схеме 1, первая стадия которого включает реакцию нуклеофильного замещения (*E*)-*N*-(6,8-ди-*трет*-бутил-3*H*-феноксазин-3-илиден)-4-метоксианилина **1** с 4'-амино-бензо-15-краун-5 **2a** (4'-амино-бензо-

18-краун-6 **2b**) в среде неполярного растворителя (толуол) в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты. Реакция проводилась при кипячении реакционной массы с обратным холодильником в течение 6–8 ч. Принимая во внимание общую схему получения хиноксалинфеноксазинов [9], можно предположить, что получение целевых продуктов **4a–b** происходит через стадию образования малостабильного продукта **3a–b**. Окисление, которого кислородом воздуха приводит к внутримолекулярной циклизации приводящей к получению **4a–b** (схема 1).

Схема 1.



Особенностью полученных хиноксалинфеноксазинов является длинноволновая красная флуоресценция, которая наблюдается при УФ/видимом облучении (200–800 нм) их растворов. Спектры поглощения и флуоресценции соединения **4b**, изображенные на рис. 1 и 2, демонстрируют bathochromный сдвиг полосы поглощения с наибольшей длиной волны и соответствующую флуоресценцию при переходе от неполярного (гексан) к полярному (этанол) растворителю.

2,4-Ди-трет-бутил-10-метокси-12-(2,3,5,6,8,9,11,12-октагидро-1,4,7,10,13-бензопентаоксациклопентадецин-15-ил)-12H-хиноксалин[2,3-*b*]феноксазин (4a). К раствору 0.146 г (0.35 ммоль) (*E*)-*N*-(6,8-ди-трет-бутил-3*H*-феноксазин-3-илиден)-4-метоксианилина в 15 мл толуола добавляли при перемешивании 0.100 г (0.35 ммоль) 4'-аминобензо-15-краун-5 и 5 мг *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6–8 ч. Затем упаривали растворитель, и очищали методом колоночной хроматографии на Al₂O₃ (элюент – CH₂Cl), выделяя фракцию фиолетового цвета (с ярко-малиновой флуоресценцией), *R*_f ~ 0.24. Растворитель отгоняли в вакууме, кристаллизовали гексаном. Выход 0.048 г (20%), темно-фиолетовые кристаллы, т.пл. 172–175°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2948.8, 2920.6, 2905.0, 2863.9, 1555.6, 1507.3, 1480.3, 1451.5, 1419.2, 1322.1, 1289.8, 1253.9, 1234.3, 1207.3, 1169.8, 1121.0, 1033.1, 988.1, 821.3,

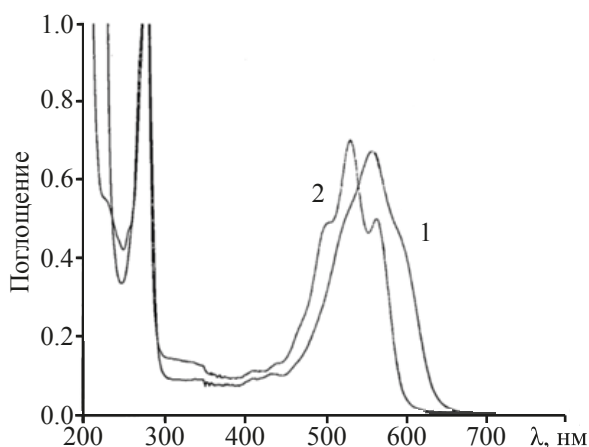


Рис. 1. Спектры поглощения соединения 4-ди-трет-бутил-12-(2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-декагидро-1,4,7,10,13,16-бензогексаоксациклооктадецин-18-ил)-10-метокси-12*H*-хиноксалин[2,3-*b*]феноксазин **4b** в растворах этанола (1) и гексана (2).

797.9. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.25 с (9H, *t*-Bu), 1.41 с (9H, *t*-Bu), 3.65 с (3H, OCH₃), 3.78–4.20 м (16H, OCH₂), 5.45–7.05 м (10H_{аром}). Найдено, %: С 70.60; Н 7.32; N 6.03. С₄₁Н₅₁Н₃О₇. Вычислено, %: С 70.56; Н 7.37; N 6.02.

2,4-Ди-трет-бутил-12-(2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-декагидро-1,4,7,10,13,16-бензогексаоксациклооктадецин-18-ил)-10-метокси-12*H*-хиноксалин[2,3-*b*]феноксазин (4b). К раствору 0.146 г (0.35 ммоль) (*E*)-*N*-(6,8-ди-трет-бутил-3*H*-феноксазин-3-илиден)-4-метоксианилина в 15 мл толуола добавляли при перемешивании 0.121 г (0.35 ммоль) 4'-аминобензо-18-краун-6 и 5 мг *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6–8 ч. Затем упаривали растворитель, и очищали методом колоночной хроматографии на Al₂O₃ (элюент – CH₂Cl), выделяя фракцию фиолетового цвета (с ярко-малиновой флуоресценцией), *R*_f ~ 0.13. Растворитель отгоняли в вакууме, перекристаллизовывали гексаном. Выход 0.065 г (25%),

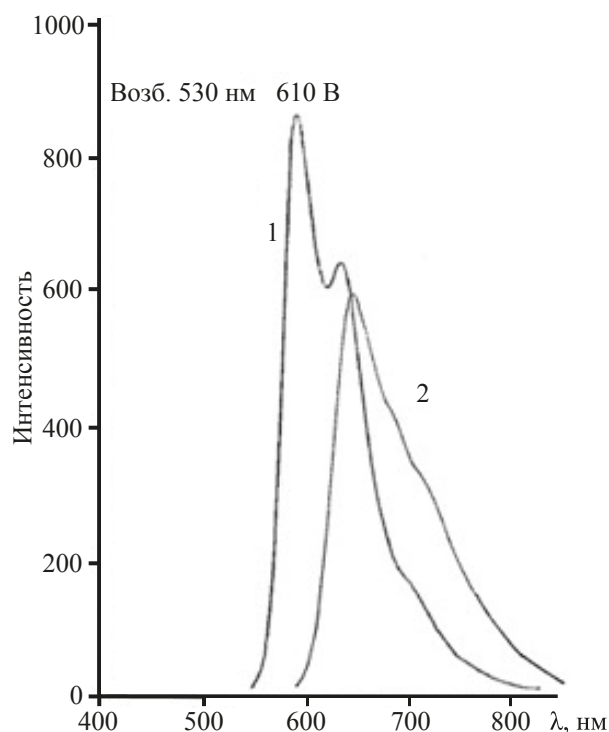


Рис. 2. Эмиссионные спектры соединения 4-ди-трет-бутил-12-(2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-декагидро-1,4,7,10,13,16-бензогексаоксациклооктадецин-18-ил)-10-метокси-12*H*-хиноксалин[2,3-*b*]феноксазин **4b** в растворах гексана (1) и этанола (2).

темно-фиолетовые кристаллы, т.пл. 195–198°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2949.8, 2922.3, 2903.3, 2863.8, 1553.1, 1507.9, 1479.1, 1445.4, 1423.2, 1322.0, 1257.1, 1236.6, 1207.8, 1170.0, 1120.6, 1106.7, 1034.6, 991.6, 826.7. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.25 с (9H, *t*-Bu), 1.41 с (9H, *t*-Bu), 3.65 с (3H, OCH_3), 3.72–4.23 м (20H, OCH_2), 5.44–7.42 м (10H_{аром}). Найдено, %: С 69.83; Н 7.17; N 5.70. $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 69.80; Н 7.22; N 5.68.

Все реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker Avance (600 МГц) в растворах CDCl_3 , сигналы были отнесены к сигналам остаточных протонов дейтеро-растворителей (7.24 м.д.), измерены значения δ с точностью 0.01 промилле. Измерения ИК спектров осуществлялись на спектрометре Bruker Vertex 70 в геометрии ATR (Attenuated total reflectance) с использованием МСТ-детектора и приставки Bruker Platinum ATR. Элементный анализ проводили классическим методом микроанализа. Электронные спектры поглощения и эмиссии регистрировали на спектрофотометрах Cary Scan 100 (Varian) и Cary Eclipse (Varian).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-33-90056).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Ed. J.R. Lakowicz. **2006**, 1–26. doi 10.1007/978-0-387-46312-4
2. Wu D., Sedgwick A.C., Gunnlaugsson T., Akkaya E.U., Yoo J., James T.D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7105–7123. doi 10.1039/c7cs00240h
3. Dhammika Bandara H.M., Hua Z., Zhang M., Pauff S.M., Miller S.C., Colby Davie E.A., Kobertz W.R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8199–8205. doi 10.1021/acs.joc.7b00845
4. Suganua S., Vermathi S. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 7231–7268. doi 10.1002/slct.201801222
5. Gokel G.W., Leevy W.M., Weber M.E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723–2750. doi 10.1021/cr020080k
6. Takagi M., Ueno K. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *15*, 39–65. doi 10.1007/3-540-12821-2_2
7. Ast S., Schwarze T., Mueller H., Sukhanov A., Michaelis S., Wegener J., Wolfbeis O. S., Korzdorfer T., Durkop A., Holdt H.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14911–14917. doi 10.1002/chem.201302350
8. Gokel G.W., Negin S., Cantwell R. *Compr. Supramol. Chem. II.* **2017**, *3*, 3–48. doi 10.1016/B978-0-12-409547-2.12519-3
9. Ivakhnenko E.P., Romanenko G.V., Kovalenko A.A., Revinskii Yu.V., Knyazev P.A., Kuzmin V.A., Minkin V.I. *Dyes Pigm.* **2018**, *150*, 97–104. doi 10.1016/j.dyepig.2017.11.009

Sterically Crowded Quinoxalinophenoxazines Including Crown Ether Fragment

E. P. Ivakhnenko^a, A. A. Kovalenko^{a, *}, V. A. Kuzmin^b, and V. I. Minkin^a

^a *Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University,
344090, Russia, Rostov-on-Don, ul. Stachki 194/2*

**e-mail: nastya73.94@mail.ru*

^b *N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, 119334, Russia, Moscow, ul. Kosygina 4*

Received September 6, 2020; revised September 17, 2020; accepted September 20, 2020

New intensely luminescent derivatives of sterically crowded quinoxalinophenoxazines, including crown ether groups, have been synthesized. The obtained heteropentacenes are of interest as potential biomarkers of ion exchange processes.

Keywords: heteropentacenes, quinoxalinophenoxazines, crown ethers, luminescence, biomarkers