

# Современные подходы к синтезу и перспективы использования цианиновых красителей, содержащих функциональные группы в N-заместителях

М.В.Фомина, А.С.Никифоров, С.П.Громов

Центр фотохимии Российской академии наук  
Россия, 119421 Москва, ул. Новаторов, 7а, корп. 1

В обзоре рассмотрены методы синтеза моно-, три-, пента- и гептаметиновых цианиновых красителей, содержащих функциональные группы в N-заместителях. Представлены подходы, позволяющие получать как симметричные, так и несимметричные красители. Приведены примеры практического использования цианиновых красителей этого типа в качестве флуоресцентных меток и зондов в биологии и медицине, компонентов фотоактивных супрамолекулярных структур, фотосенсибилизаторов, фото- и электролюминофоров.  
Библиография — 106 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	684
II. Монометиновые красители	685
III. Триметиновые красители	688
IV. Пентаметиновые красители	692
V. Гептаметиновые красители	695
VI. Заключение	698

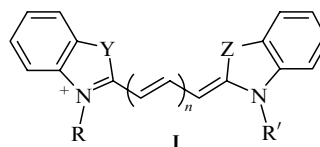
## I. Введение

Цианиновые красители — известный класс органических красителей. Эти соединения имеют разнообразные структуры, что позволяет синтезировать красители с заданными фотофизическими свойствами. Они обладают интенсивной флуоресценцией в видимой и ближней инфракрасной областях спектра. Цианиновые красители нашли широкое применение в качестве фотосенсибилизаторов в фотографии,<sup>1</sup> люминесцентных меток и зондов,<sup>2–6</sup> фото- и электролюминофоров,<sup>7–9</sup> записывающей среды в оптических дисках.<sup>10,11</sup> Они способны к формированию супрамолекулярных струк-

тур, димеров, J-агрегатов, образуют комплексы включения с такими кавитандами, как циклодекстрины и кукурбитурилы.<sup>12–18</sup>

К настоящему времени опубликован ряд обзорных работ, посвященных синтезу и свойствам цианиновых красителей,<sup>19–27</sup> однако сведения о получении красителей, содержащих функциональные группы в N-заместителях, в этих публикациях ограничиваются лишь отдельными примерами. Поэтому на сегодняшний день нет сколько-нибудь полных сведений по интересующей нас теме.

### Структуры I



Y, Z = S, CMe<sub>2</sub>, O, NR', Se, CH=CH; n = 0–3;  
R, R' — заместители, содержащие функциональные группы

**М.В.Фомина (M.V.Fomina).** Кандидат химических наук, старший научный сотрудник Центра фотохимии РАН.

Телефон: +7(495)936–3850,

e-mail: mv\_fomina@mail.ru, fomina@photonics.ru

**А.С.Никифоров (A.S.Nikiforov).** Инженер-исследователь того же центра.

Телефон: +7(495)936–3850, e-mail: 2post@inbox.ru

Область научных интересов авторов: органическая химия, методы синтеза гетероциклических соединений, синтез и свойства цианиновых красителей, супрамолекулярная химия.

**С.П.Громов (S.P.Gromov).** Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, руководитель того же центра.

Телефон: +7(495)935–0116, e-mail: spgromov@mail.ru

Область научных интересов: супрамолекулярная химия, органический синтез, комплексообразование, фотоактивные соединения и материалы, краун-эфиры, кукурбитурилы, циклодекстрины.

Дата поступления 1 июля 2015 г.

Между тем цианиновые красители с терминальными функциональными группами (структуры I) особенно перспективны в биологических и медицинских исследованиях, а также для создания на их основе супрамолекулярных систем. Наличие функциональных групп позволяет красителям образовывать прочные комплексы с биомолекулами или ковалентно связываться с ними, поэтому особенно активно проводятся исследования, направленные на разработку синтеза и использование таких красителей в качестве флуорес-

центных меток. Цианиновые красители в целом химически устойчивы, демонстрируют стабильную флуоресценцию, минимально изменяющуюся во времени. В качестве флуоресцентной метки они действуют как «маячок», идентифицируя наличие или пространственное положение молекулы, с которой связаны. Кроме того, чувствительность флуоресценции цианиновых красителей к окружению позволяет использовать их и в качестве флуоресцентных зондов, т.е. соединений, изменяющих флуоресценцию, чаще всего интенсивность или время жизни, при взаимодействии с другими молекулами. Таким образом, флуоресцентный зонд передает информацию о среде, в которой он находится. К этому необходимо добавить, что введение заряженных функциональных групп в цианиновые красители увеличивает их растворимость в воде, что важно для практического применения.

В обзоре описаны методы синтеза цианиновых красителей с различными гетероциклическими фрагментами и с терминальными функциональными группами в N-заместителях, содержащих 1, 3, 5 и 7 атомов углерода в полиметиновой цепочке. Кратко обсуждаются примеры взаимодействия таких цианиновых красителей с биологическими макромолекулами, а также их использование в качестве фотоактивных компонентов супрамолекулярных структур.

## II. Монометиновые красители

В монометиновых цианиновых красителях хромофор состоит из двух азотсодержащих гетероциклических фрагментов, соединенных метиновым звеном.

Подход к синтезу монометинцианинов II (схема 1) основан на взаимодействии метиленового основания (гетероцикла III) с гетероциклической солью IV, содержащей легко уходящую группу Y. Метиленовое основание генерируют *in situ* из четвертичной соли 2- или 4-метилпроизводного гетероциклического соединения V под действием основания (B) (например, пиридина или триэтиламина). Наиболее легко конденсация протекает в тех случаях, когда в качестве уходящей группы Y выступает алкилтиогруппа.

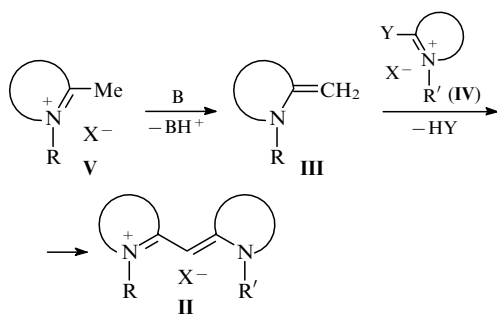
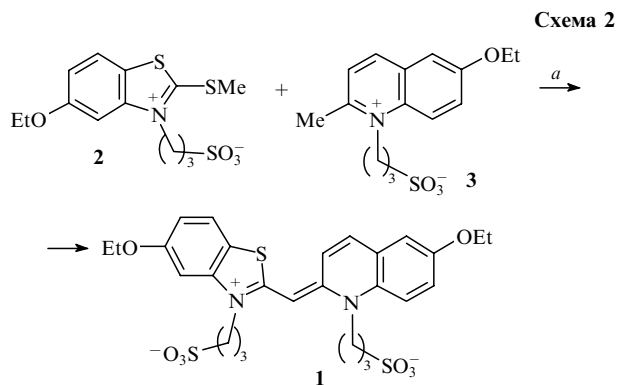


Схема 1

В работе<sup>28</sup> описан синтез несимметричного монометинового красителя 1 с двумя сульфопропильными заместителями у атомов азота. Взаимодействие бетаина бензотиазолия 2, содержащего 2-метилсульфанильную группу, с бетаином хиолинния 3, имеющим в положении 2 активную метильную группу, приводит к образованию красителя 1 (схема 2). Реакция протекает в присутствии триэтиламина, выход красителя 1 авторы работы не приводят.

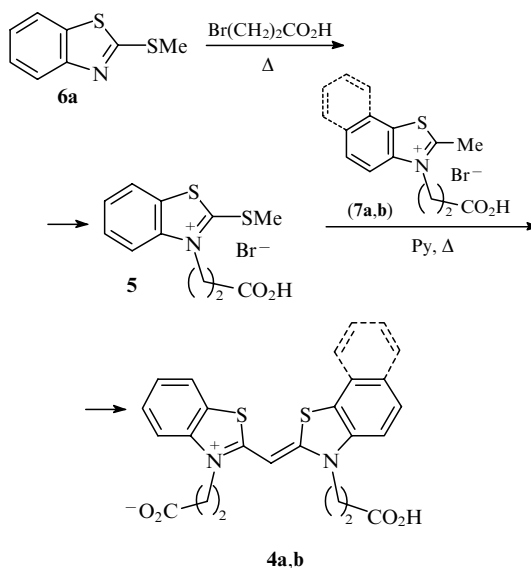
Аналогичным способом получены монометиновые красители 4a,b (схема 3).<sup>29</sup> Соль бензотиазолия 5 синтезируют кватернизацией 2-метилсульфанилбензотиазола (6a) β-бромпропионой кислотой. Затем полученную соль 5 вводят в реакцию конденсации с солью бензотиазолия 7a или β-нафто-



a — 1) Et<sub>3</sub>N, EtOH, Δ; 2) NaOH

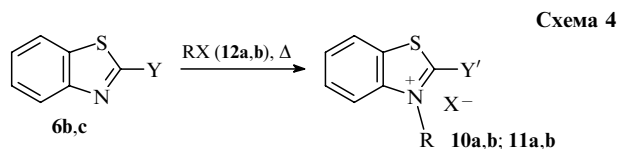
тиазолия 7b. Реакцию проводят в пиридине (Py). Выходы красителей 4a,b в статье не приведены.

Схема 3

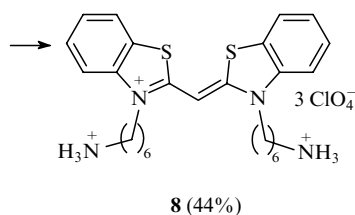
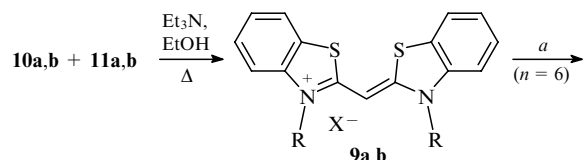


С использованием алкилсульфанильных производных солей бензотиазолия авторами обзора был синтезирован симметричный монометиновый краситель 8 с аммонийными заместителями у атомов азота (схема 4).<sup>30, 31</sup> Цианиновый краситель, содержащий терминальные аммонийные группы в N-заместителях, не удается получить прямой конденсацией четвертичных солей гетероциклических оснований, содержащих аммонийные группы. В основной среде аммонийная группа депротонируется до аминогруппы, которая затем участвует в побочных реакциях циклизации и конденсации. Поэтому в качестве полупродуктов были синтезированы красители 9a,b, содержащие фталимидные защитные группы, что позволило избежать нежелательных побочных процессов. Необходимые для синтеза красителей четвертичные соли бензотиазолия 10a,b и 11a,b были получены кватернизацией соответственно 2-сульфанилбензотиазола (6b) и 2-метилбензотиазола (6c) фталимидоалкильными производными 12a,b. Монометиновые красители 9a,b ряда бензотиазола, содержащие фталимидоалкильные заместители у атомов азота, были синтезированы конденсацией гетероциклических солей 10a,b и 11a,b в этиловом спирте под действием триэтиламина.

Целевой цианиновый краситель 8, содержащий аммонийные заместители при гетероциклических атомах азота, был получен после удаления защитных групп под



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NPhth; **6**: Y = SH (**b**), Me (**c**); **10**: Y' = SR, X = TsO;  
n = 3 (**a**), 6 (**b**); **11**: Y' = Me; X = Br, n = 3 (**a**); X = TsO, n = 6 (**b**);  
**12**: n = 3 (**a**), 6 (**b**); Ts = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, NPhth — фталимидо

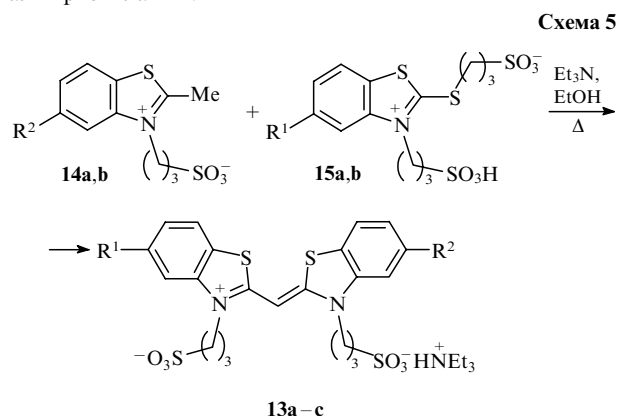


**9**: X = Br, n = 3 (**a**), X = ClO<sub>4</sub>, n = 6 (**b**);  
a — 1) MeNH<sub>2</sub>, EtOH, Δ; 2) HClO<sub>4</sub>

действием раствора метиламина в этаноле с последующей обработкой реакционной смеси HClO<sub>4</sub>.

Было исследовано образование супрамолекулярных комплексов красителя **8** с бис(18-краун-6)стильбеном. Эти соединения образуют двух- и трехпалубные комплексы состава 1 : 1 и 1 : 2, в которых аммониевые группы красителя связаны посредством водородных связей с краун-эфирными фрагментами стильбена.<sup>32</sup>

При использовании алкилсульфанилпроизводных гетероциклических солей в качестве побочных продуктов реакции выделяются токсичные, летучие алкантиолы. Предложена модификация описанного выше метода, в которой вместо 2-алкилсульфанилпроизводных солей бензотиазолия в синтезе красителей применяют сульфоалкилсульфанильные производные, образующие нелетучие побочные продукты.<sup>33</sup> Монометиновые красители ряда бензотиазола **13a–c** были получены конденсацией бетаинов 2-метилбензотиазолия **14a,b** и бетаинов 2-сульфопропилсульфанилбензотиазолия **15a,b** (схема 5). В качестве конденсирующего агента использовали триэтиламин.

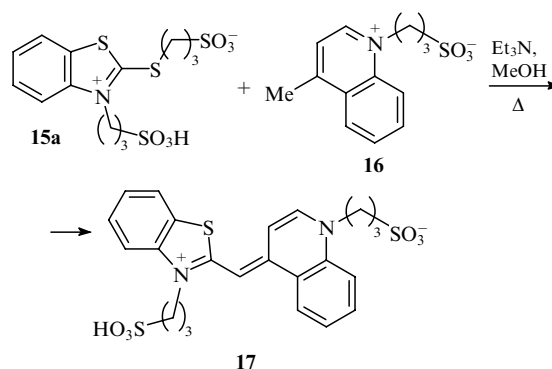


**13**: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**a**, выход 61%); R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = H (**b**, 28%);  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl (**c**, 30%); **14**: R<sup>1</sup> = H (**a**), Cl (**b**); **15**: R<sup>2</sup> = H (**a**), Cl (**b**)

Монометиновые красители способны образовывать комплексы включения с циклодекстринами и кукурбитурилами. Так, исследовано комплексообразование монометинового красителя **13a** и β-циклодекстрина (β-CD) в воде.<sup>34</sup> Было найдено, что основной вклад в устойчивость комплекса включения вносит образование водородных связей и гидрофобные взаимодействия между молекулами «гостя» и «хозяина».

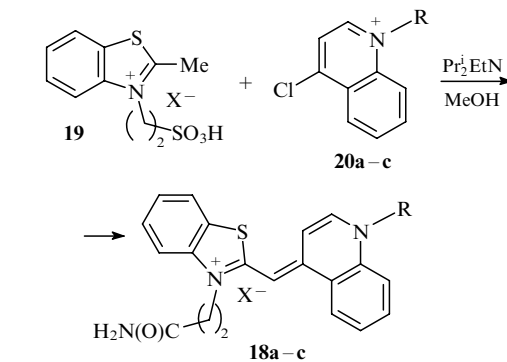
Аналогично конденсацией бетаина 4-метилхинолиния **16** и бетаина 2-сульфопропилсульфанилбензотиазолия (**15a**) был получен несимметричный краситель **17** (схема 6).<sup>35</sup> В качестве конденсирующего агента использовали триэтиламин, выход красителя **17** авторы статьи не приводят.<sup>35</sup>

Схема 6



Для синтеза монометиновых красителей можно использовать соли гетероциклических оснований, содержащие атом хлора в качестве уходящей группы. Этот метод также позволяет избежать образования в виде побочных продуктов летучих алкантиолов; кроме того, исходными соединениями в нем служат более доступные 2-хлорпроизводные гетероциклических солей вместо алкилсульфанилпроизводных. Метод применили для синтеза ди- и трикатионных монометиновых красителей с различными функциональными группами. Так, дикатионные красители **18a–c** были получены в метаноле конденсацией четвертичных солей бензотиазолия **19**, содержащих активную метильную группу, и солей 4-хлорхинолиния **20a–c** (схема 7).<sup>36–39</sup> Реакцию проводили при комнатной температуре под действием пространственно затрудненного основания диизопропил(этил)амина.

Схема 7

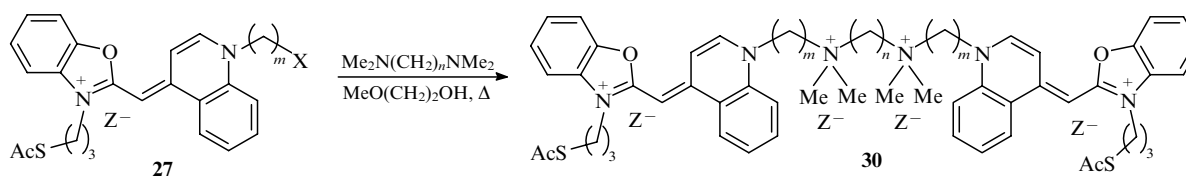


**18**: R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub> Br<sup>-</sup>, X = I (**a**, выход 93%);

R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-I<sup>-</sup>, X = ClO<sub>4</sub> (**b**, 77%); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>Et<sub>3</sub> I<sup>-</sup>,  
X = I (**c**, 52%)

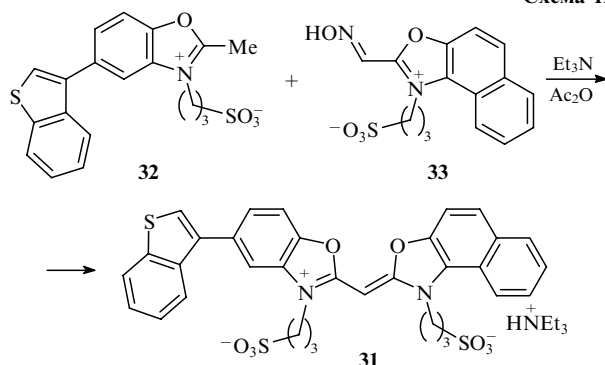


Схема 11



X = Br, I; Z = I, ClO<sub>4</sub>; n = 3, 6; m = 3, 5

Схема 12



### III. Триметиновые красители

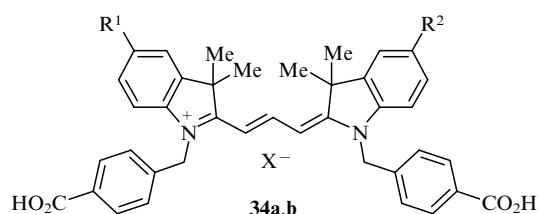
Подход к синтезу триметиновых красителей основан на взаимодействии четвертичной соли гетероциклического основания с электрофильным реагентом, служащим источником центрального атома полиметиновой цепи красителя. Так, конденсация четвертичных солей гетероциклических оснований **VI**, содержащих в положении 2 активную метильную группу, с ортоэфирами карбоновых кислот приводит к образованию симметричных триметиновых красителей общей формулы **VII** (схема 13). Реакцию проводят в пиридине или уксусном ангидриде в присутствии триэтиламина. Четвертичные соли **VI** получают кватернизацией соответствующих гетероциклических оснований (**6с** и др.) галогенпроизводными или эфирами *n*-толуолсульфокислоты.<sup>29, 44–58</sup>

Этим методом был получен широкий ряд триметиновых красителей **VII**, перспективных для применения в качестве оптических сенсibilizаторов в фотографии. Наличие у атомов азота заместителей, содержащих функциональные группы, дает возможность варьировать физико-химические свойства получаемых соединений. Например, введение карбоксильных или сульфоалкильных групп позволяет увеличивать растворимость цианиновых красителей в водных средах. Присутствие гидроксильных заместителей у атомов азота в триметиновых красителях способствует образованию J-агрегатов, что в свою очередь увеличивает их эффективность в качестве фотосенсibilizаторов.

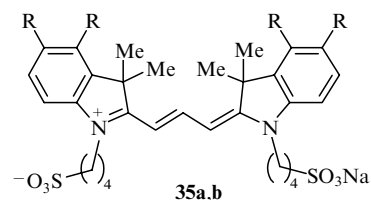
Помимо использования в качестве фотосенсibilizаторов, триметиновые красители перспективны для применения в медицинских и биологических исследованиях. Триметиновые красители хорошо подходят для колориметрической и флуоресцентной визуализации в живых клетках.<sup>59</sup>

Так, методом, аналогичным описанному выше, были получены красители **34a,b**.<sup>44, 60, 61</sup>

Структуры 34, 35

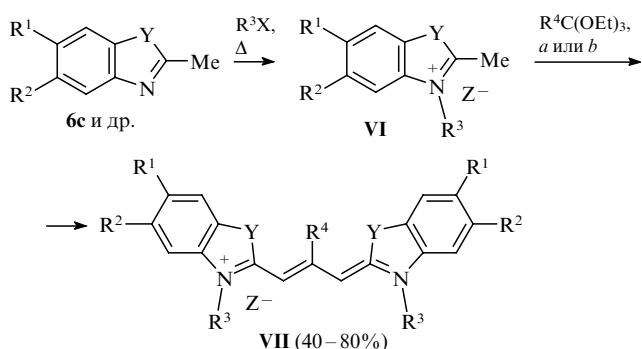


R<sup>1</sup> + X<sup>-</sup> = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, R<sup>2</sup> = SO<sub>3</sub>K (**a**, выход 40%);  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, X = Cl (**b**, 60%)



R–R — бензо (**a**, 53%), H (**b**)

Схема 13

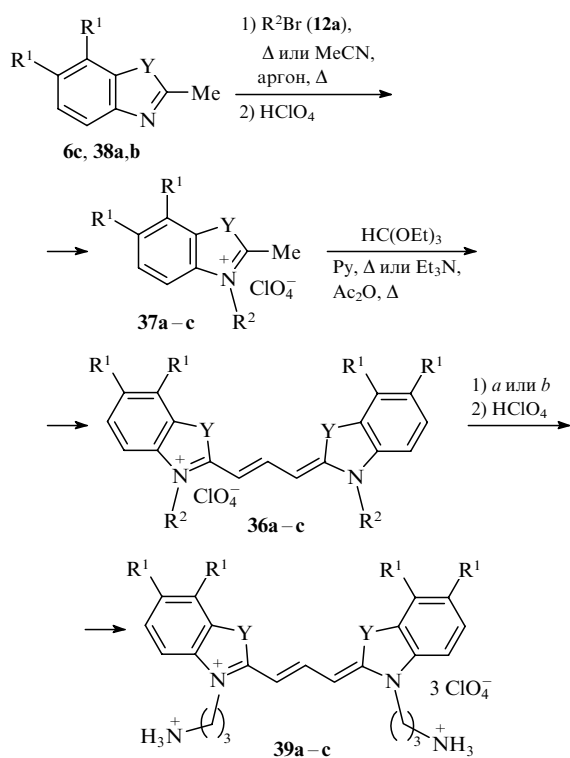


Y = O, S, Se, CMe<sub>2</sub>, CH=CH, NEt; R<sup>1</sup> = H, Me, SO<sub>3</sub>K, Br;  
R<sup>2</sup> = H, Me, Ph, Cl, CN; R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H (n = 1, 2, 4, 5),  
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>Ac,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHAc, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHAc, CH<sub>2</sub>C(O)NHSO<sub>2</sub>Et,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NHSO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>C(O)NHSO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(O)NEt<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na,  
CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H-4, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup>;  
R<sup>4</sup> = H, Me, Pr<sup>n</sup>; X, Z = Br, I, OTs; a — Py, Δ; b — Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ

Оказалось, что краситель **34a** может быть использован для флуоресцентного детектирования ДНК; кроме того, он образует комплекс включения с β-CD и представляет интерес в качестве компонента для построения супрамолекулярных систем.<sup>60</sup> Триметиновый краситель **35a** на основе бензиндола исследован в качестве реагента для флуоресцентной визуализации при операциях на сетчатке глаза.<sup>61</sup> Краситель **34b** предлагается использовать в качестве фотосенсibilizатора для солнечных батарей на основе наночастиц TiO<sub>2</sub>.<sup>62</sup> Краситель закрепляется на поверхности наночастиц за счет терми-

нальных карбоксильных групп. Краситель **35b** образует комплекс включения с кукурбит[7]урилом (CB[7]) состава 1 : 1.<sup>12, 13, 63</sup>

Симметричные триметиновые красители **36a–c**, содержащие фталимидные защитные группы, получают конденсацией четвертичных солей **37a–c** с триэтилортоформиадом. Реакцию проводят в пиридине или уксусном ангидриде в присутствии триэтиламина (схема 14). Четвертичные соли **37a–c** синтезируют кватернизацией гетероциклических оснований **6c**, **38a,b** *N*-(3-бромпропил)фталимидом (**12a**) с последующей обработкой концентрированной HClO<sub>4</sub>. Удаление фталимидных защитных групп происходит в результате гидразинолиза или под действием других более мягких нуклеофильных реагентов, таких как метиламин в этаноле. Последующая обработка реакционной смеси HClO<sub>4</sub> позволяет получить симметричные триметиновые красители **39a–c**, содержащие терминальные *N*-аммиопропильные группы, с выходом до 45%.<sup>30, 31</sup>

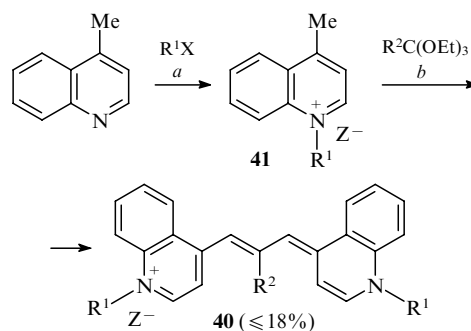


R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NPhth; **38**: Y = CMe<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H (**a**), R<sup>1</sup>–R<sup>1</sup> — бензо (**b**);  
**36**, **37**, **39**: Y = S, R<sup>1</sup> = H (**a**, выход **39** 17%); Y = CMe<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H (**b**, 45%);  
 R<sup>1</sup>–R<sup>1</sup> — бензо (**c**, 25%); *a* — MeNH<sub>2</sub>, EtOH, Δ; *b* — N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O,  
 MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Полученный триметиновый краситель **39b** индоленинового ряда образует с бис(18-краун-6)стильбеном супрамолекулярные комплексы двух типов: бимолекулярный и тримолекулярный; в последнем молекула красителя располагается между двумя молекулами стильбена. Комплексообразование происходит посредством связывания аммониевых групп красителя с краун-эфирными фрагментами стильбена.<sup>30</sup>

Аналогично описанному выше методу конденсацией с ортоэфирами карбоновых кислот были синтезированы красители **40** (схема 15). Исходные соли **41** были получены кватернизацией 4-метилхиолина галогенпроизводными кислоты, спирта, эфира, амида и др.<sup>44, 48–50</sup>

Схема 15

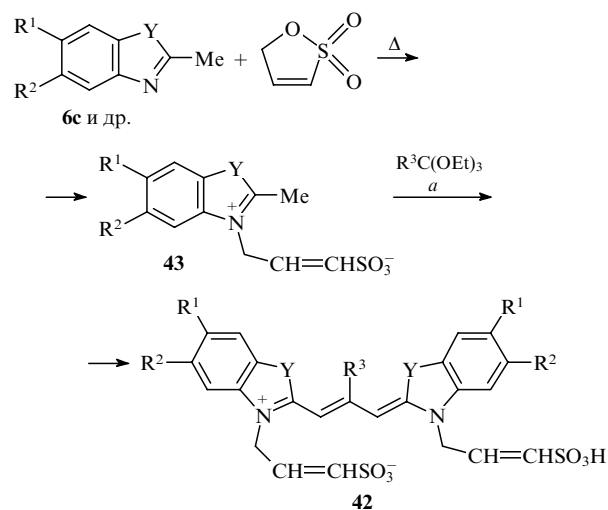


R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(O)NEt<sub>2</sub>;  
 R<sup>2</sup> = H, Me; X, Z = Br, I, Cl; *a* — 1) Δ, 2) KI, H<sub>2</sub>O;  
*b* — Py, Δ; или Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или AcONa, Ac<sub>2</sub>O, Δ

Схема 14

Красители **42**, содержащие сульфопропильные группы, синтезируют конденсацией бетаинов **43** с ортоэфирами карбоновых кислот (схема 16). Исходные бетаины **43** были получены кватернизацией соответствующих гетероциклических оснований (**6c**, **29** и др.) пропенсульфоном.<sup>64</sup> Выходы красителей **42** авторы работы не приводят.

Схема 16

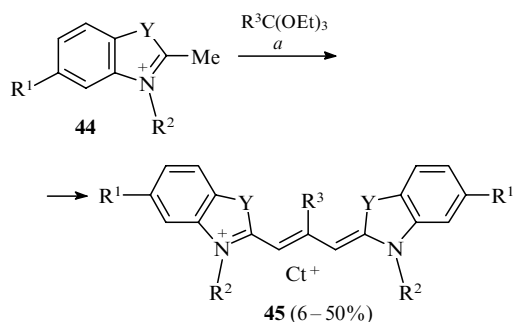


Y = S, O; R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, Me, Ph; R<sup>3</sup> = H, Me;  
*a* — *m*-крезол, Δ; или Py, Et<sub>3</sub>N, Δ; или Ac<sub>2</sub>O, *m*-крезол, Δ

Аналогично конденсацией четвертичных солей **44** с ортоэфирами карбоновых кислот был получен ряд симметричных красителей **45**, являющихся спектральными сенсбилизаторами фотографических эмульсий (схема 17).<sup>45, 64–69</sup>

Существуют различные модификации представленного выше метода синтеза триметиновых красителей. В работе<sup>70</sup> описан подход, в котором триметиновый краситель **46** получают конденсацией метиленового основания **47** с ортомуравьиным эфиром (схема 18). Метиленовое основание **47** было выделено в качестве индивидуального соединения подщелачиванием водного раствора четвертичной соли **48** с последующей экстракцией диэтиловым эфиром.

Краситель **46** может быть использован в качестве флуоресцентного молекулярного сенсора на углеводы. Так, в щелочной среде этот краситель находится в анионной форме **46'** и может взаимодействовать с молекулой моносахарида с образованием комплекса состава 1 : 1, который

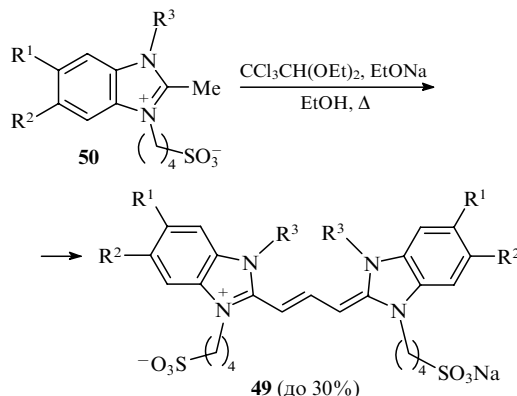


Y = S, O, CM<sub>2</sub>, NPh; R<sup>1</sup> = H, Cl, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> (n = 2–4),  
CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-4; R<sup>3</sup> = H, Me, Et;  
Ct = H, Et<sub>3</sub>NH, PyH, K, Na; a — *m*-крезол, Δ; или Py, Δ; или Py,  
Et<sub>3</sub>N, Δ; или Py, Et<sub>3</sub>N, AcOH, Δ; или PhNO<sub>2</sub>, Δ

Схема 17

Вместо ортоэфиров в качестве донора центрального атома триметиновой цепи в синтезе красителей могут быть использованы ацетали. Так, при получении красителя **49** бетаин **50** конденсировали с диэтилацеталем хлорала (схема 20). Реакцию проводили в спирте с этилатом натрия в качестве основания.<sup>71, 72</sup>

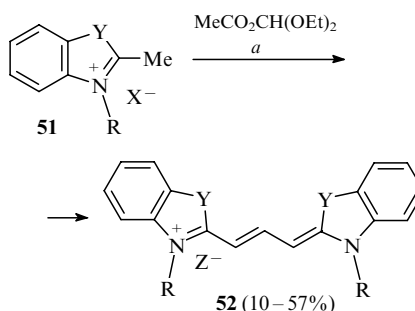
Схема 20



R<sup>1</sup> = H, Cl; R<sup>2</sup> = Cl, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = Me, Et

Донором центрального атома триметиновой цепи может служить диэтоксиметилацетат (схема 21). Этим методом из четвертичных солей **51** был получен ряд красителей **52**.<sup>73, 74</sup>

Схема 21



Y = S, CM<sub>2</sub>, ; R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ac, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=NNHPh,

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>-2,5, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OEt)<sub>2</sub>-2,5;  
X, Z = Br, OH, ClO<sub>4</sub>; a — Py, Δ; или 1) AcONa, Ac<sub>2</sub>O; 2) NaClO<sub>4</sub>

Этим же способом синтезирован краситель **53**, который является фотосенсибилизатором.<sup>75</sup> Четвертичную соль **54** получают в две стадии. На первой стадии реакция 2,3-дихлорхиноксалина с 2-аминоэтанолом приводит к промежуточному соединению **55**, которое циклизуется под действием диэтоксиметилацетата в соль хиноксалиния **54** (схема 22).

Для получения триметиновых красителей, содержащих заместитель в *мезо*-положении триметиновой цепи, в качестве донора центрального атома могут быть использованы и другие подходящие электрофильные реагенты, способные вступать в конденсацию с метиленовым основанием. Так, в синтезе триметинового красителя **45a**, содержащего метильную группу в *мезо*-положении, источником центрального фрагмента служит метилдитиоацетат (схема 23).<sup>76</sup>

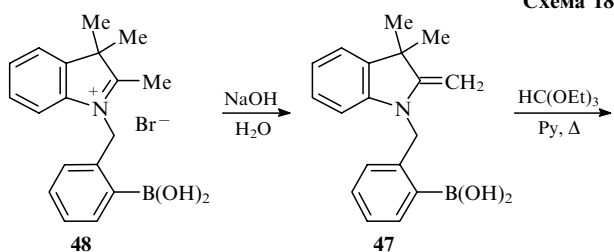


Схема 18

имеет циклическое строение. При этом значительно возрастает интенсивность флуоресценции красителя, что связано с увеличением жесткости его молекулы в комплексе (схема 19).

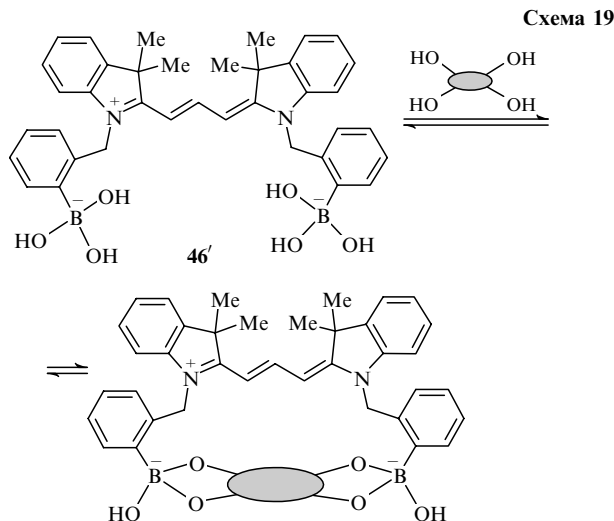
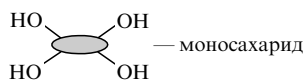
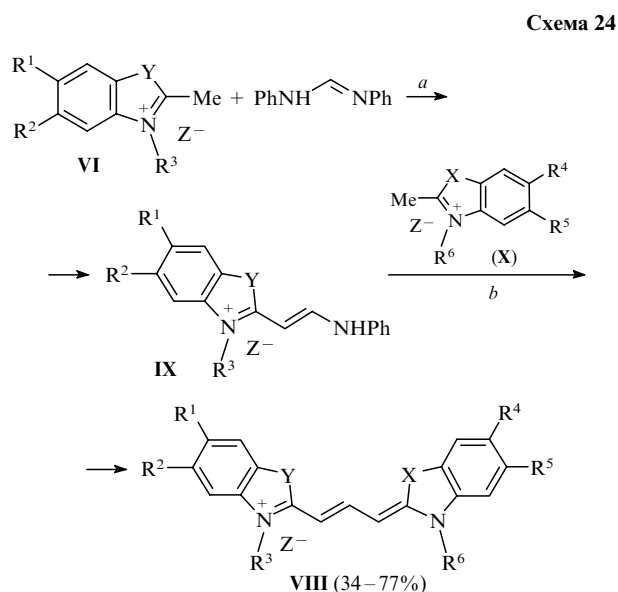
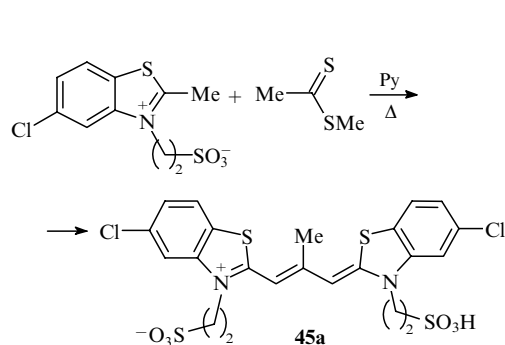
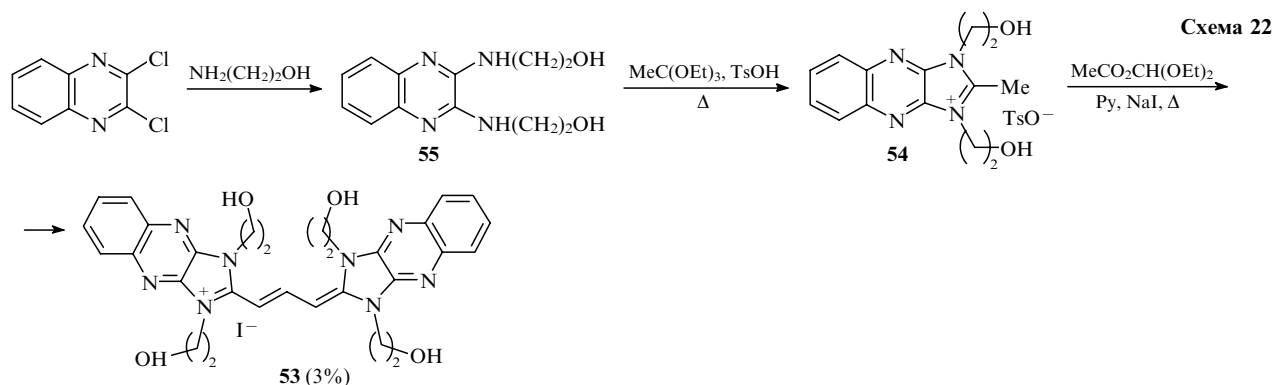


Схема 19





Другой распространенный подход к синтезу триметиновых красителей заключается в конденсации солей гетероциклических оснований с дифенилформамидином. Этот метод чаще используют для получения несимметричных красителей. В этом случае продукт конденсации с 1 моль одной соли может быть выделен и введен в реакцию с другой солью, что приводит к образованию несимметричного красителя с различными гетероциклическими фрагментами.

Несимметричные триметиновые красители общей формулы **VIII** (схема 24) были синтезированы конденсацией четвертичных солей **VI** с дифенилформамидином с образованием полупродуктов **IX**, которые затем вводили в реакцию конденсации с другими четвертичными солями гетероциклических оснований **X**.<sup>29, 47, 70, 76–80</sup> Для получения этим методом симметричных красителей на первой стадии добавляют избыток соли **VI**, что приводит сразу к целевым красителям.

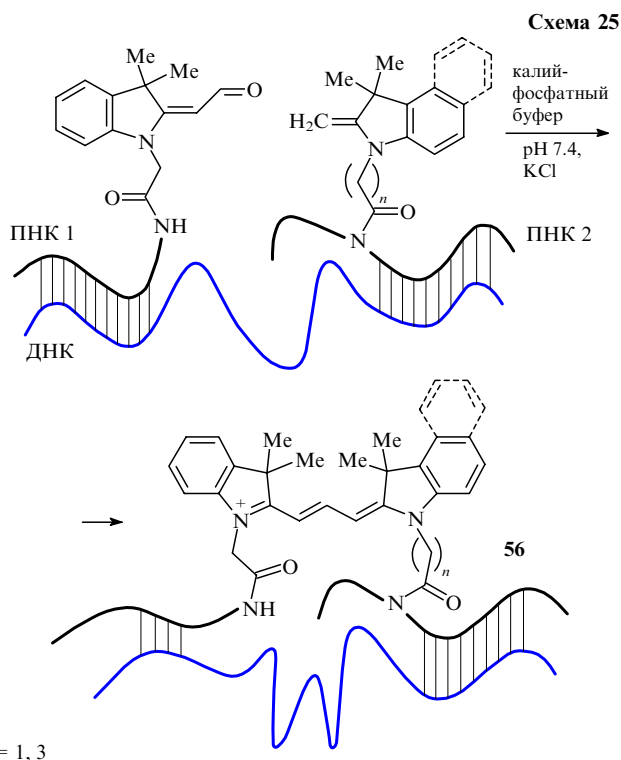
Триметиновые цианиновые красители используются в качестве флуоресцентных меток и зондов в биологии и медицине. Такие соединения должны удовлетворять ряду требований. Кроме интенсивной флуоресценции и высокого коэффициента экстинкции, они должны быть фотостабильными, хорошо растворяться в воде, быть нетоксичными и содержать химически активные группы для специфического связывания с биомолекулой. В этом отношении синтезированные цианиновые красители **VIII** являются подходящими объектами. Однако все цианиновые красители имеют существенный недостаток — склонность к образованию димеров, вследствие чего происходит тушение флуоресценции. Этот недостаток преодолевается введением в молекулу красителя заряженных заместителей. Как правило, для этих целей используют сульфогруппу или остаток фосфорной кислоты,<sup>78–80</sup> который при определенных значениях pH раствора может нести два отрицательных заряда, что в еще большей степени способствует дезагрегации красителя и увеличивает его растворимость в воде.

Y = O, CMe<sub>2</sub>; X = O, S, Se, CMe<sub>2</sub>, CMe(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, NEt;  
 R<sup>1</sup> = H, Me, OMe, P(O)(OH)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H; R<sup>2</sup> = H, SO<sub>3</sub>H;  
 R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHAc; R<sup>4</sup> = H, Me, Cl, P(O)(OH)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H; R<sup>5</sup> = H, Me, Cl,  
 SO<sub>3</sub>H; R<sup>6</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H-4,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H; Z = Br, I, OH; a — Ac<sub>2</sub>O, Δ;  
 или DMF, Δ; или AcOH, Δ; или Ac<sub>2</sub>O, AcOH, Δ; или Py, Ac<sub>2</sub>O, Δ;  
 b — Py, Δ; или Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или Py, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или AcOH, Ac<sub>2</sub>O,  
 Py, Δ; или AcOH, Δ

Описан синтез триметиновых красителей **56** с участием в качестве темплата одноцепочечной молекулы ДНК, способной образовывать G-квадруплекс (схема 25).<sup>81</sup> Две короткие цепи пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), комплементарные терминальным одноцепочечным фрагментам ДНК, были функционализированы остатками производных индоленина. При образовании G-квадруплекса ДНК два фрагмента становились предорганизованными для реакции конденсации с образованием хромофора красителя **56**. Протекание реакции контролировали с помощью флуоресцентной спектроскопии. Данный подход к формированию хромофора красителя может быть использован для создания флуоресцентных меток на полипептиды заданной последовательности.

Первоначально интерес к триметиновым красителям возник в связи с развитием цветной фотографии: цианиновые красители использовали в качестве сенсibilizаторов галогенсеребряных эмульсий в цветной фотопленке. В настоящее время триметиновые красители применяются в основном в

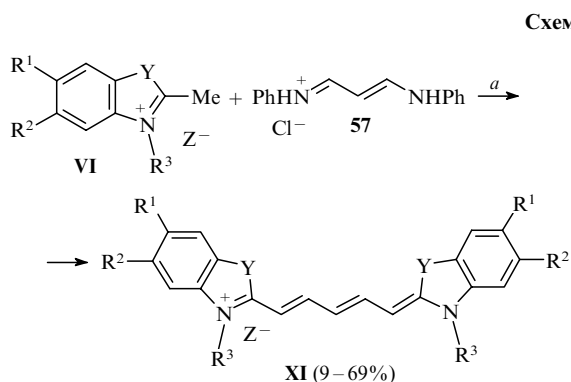




качестве флуоресцентных меток и зондов в биологии и медицине.

#### IV. Пентаметиновые красители

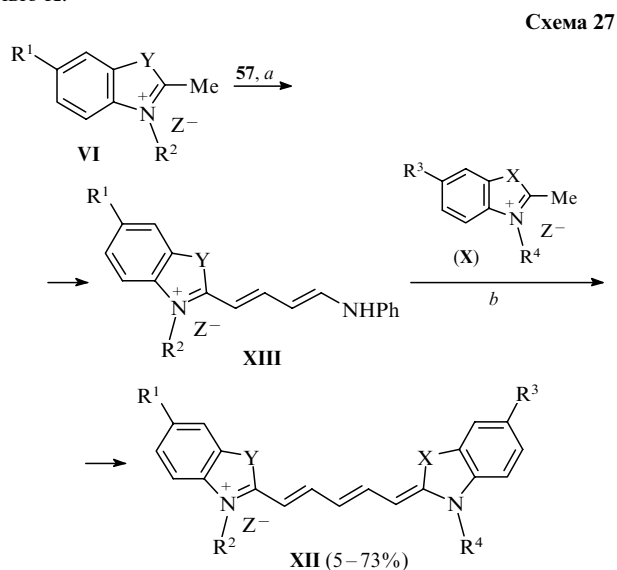
Один из основных методов синтеза пентаметиновых красителей заключается в конденсации соли гетероциклического основания VI, содержащей активную метильную группу, с гидрохлоридом дианила малонового диальдегида (57). Этим методом был получен ряд симметричных пентаметиновых красителей общей формулы XI (схема 26), которые используют в качестве сенсibilizаторов и флуоресцентных меток. Четвертичную соль VI конденсируют с гидрохлоридом дианила 57 в присутствии основания.<sup>29, 47–49, 57, 58, 78, 82</sup>



Y = S, CMe<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, P(O)(OH)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub><sup>-</sup>; R<sup>2</sup> = H, Cl;  
R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H-4, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHAc; R<sup>3</sup> + Z<sup>-</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-4;  
Z = Br, I, OH; a — пиперидин, Δ; или Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или Et<sub>3</sub>N,  
EtOH, Δ; или Et<sub>3</sub>N, Py, Δ; или Py, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или AcONa, Ac<sub>2</sub>O, Δ

Применение гидрохлорида дианила малонового диальдегида (57) позволяет получать как симметричные, так и несимметричные пентаметиновые красители. Для синтеза

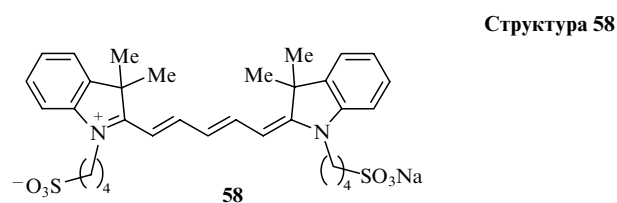
несимметричных пентаметиновых красителей общей формулы XII (схема 27) соль гетероциклического основания VI вводят в реакцию конденсации с гидрохлоридом дианила 57, образовавшийся полупродукт XIII конденсируют с другой солью X.<sup>58, 76, 77, 83–86</sup>



Y = CMe<sub>2</sub>, CMe(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, CMe(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H; X = S, CMe<sub>2</sub>,  
CMe(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, CMe(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H; R<sup>1</sup> = H, SO<sub>3</sub>H; R<sup>1</sup> + Z<sup>-</sup> = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>;  
R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(2-Th); R<sup>3</sup> = H, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H, P(O)(OH)<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H; Z = Br, I, OH; Th — тиенил;  
a — AcOH, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или AcOH, Δ; или Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ;  
b — Py, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или Py, Ac<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, Δ; или Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ;  
или AcONa, AcOH, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или Py, AcOH, Ac<sub>2</sub>O, Δ

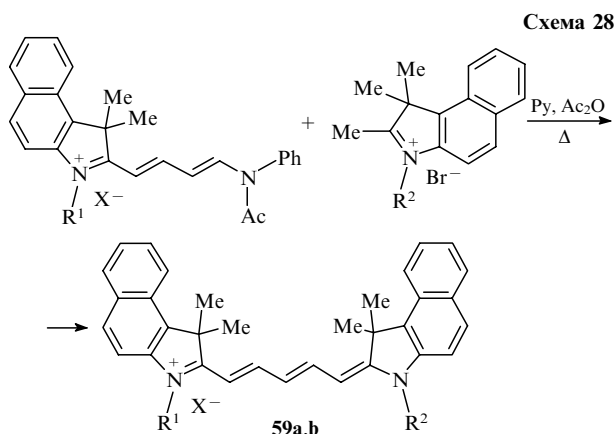
Пентаметиновые красители типа XII используют в биологических исследованиях в качестве флуоресцентных меток и зондов.<sup>58, 76–78, 83–85</sup> Большое количество сульфогрупп в молекуле красителя увеличивает растворимость в воде и уменьшает склонность к агрегации.

Краситель 58 с сульфобутильными группами образует комплекс включения с кукурбитурилом CB[7] состава 1 : 2: две молекулы CB[7] связаны с одной молекулой красителя. При формировании комплекса наблюдается увеличение квантового выхода флуоресценции почти в 2 раза.<sup>12, 13</sup>



Описанным выше методом получены водорастворимые несимметричные пентаметиновые красители 59a (см.<sup>82</sup>) и 59b (см.<sup>83</sup>) на основе бензидола (схема 28), максимумы полос флуоресценции которых лежат в ближней инфракрасной области спектра. Эти красители перспективны в качестве флуоресцентных меток при секвенировании ДНК.<sup>87–89</sup>

Разнообразие красителей, обладающих различными физико-химическими свойствами, достигается благодаря варьированию заместителей. Но иногда применяемые реагенты и условия получения цианиновых красителей несовместимы с реакционноспособными группами. В таких случаях используют подходящие защитные группы и функционализации подвергается уже синтезированный краситель.



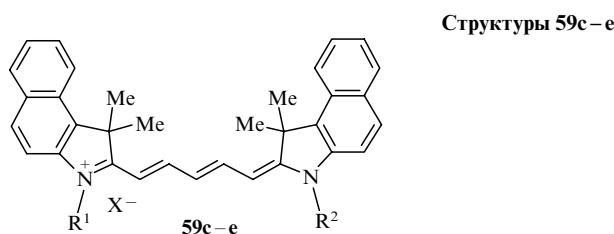
$R^1 + X^- = (CH_2)_3SO_3^-, R^2 = (CH_2)_5CO_2H$  (**a**, выход 80%);  
 $R^1 = (CH_2)_5CO_2H, R^2 = (CH_2)_4NPhth, X = Br$  (**b**, 82%)

Так, фталимидная защитная группа в красителе **59b** снимается под действием гидразингидрата с образованием красителя **59c**, содержащего терминальную аммониевую группу в N-заместителе. Краситель **59c** был получен в качестве полупродукта и использован без детального исследования. Наличие аммониевой группы позволяет проводить дальнейшую функционализацию красителя для изменения его гидрофобно-гидрофильных и фотофизических свойств. Карбоксильная группа остается при этом свободной для ковалентного связывания с биомолекулой.<sup>87–89</sup> Так были получены красители **59d,e**.

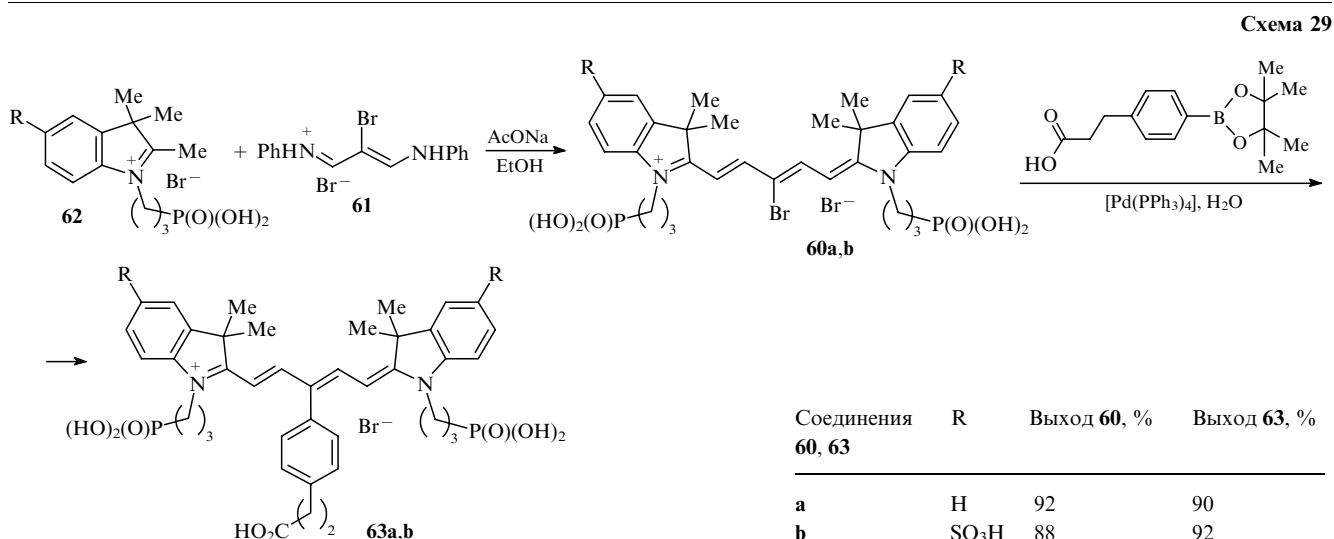
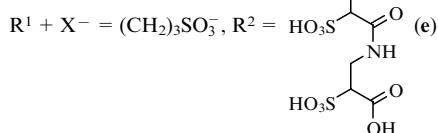
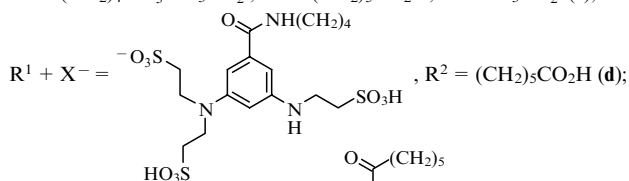
Для синтеза *мезо*-бромзамещенных пентаметиновых красителей **60a,b** (схема 29) используют гидробромид бромпроизводного дианила глутаконового альдегида **61**.<sup>90</sup> Четвертичную соль **62** конденсируют с гидробромидом дианила **61** под действием ацетата натрия в этаноле. Затем полупродукты **60** модифицируют по *мезо*-положению, и полученные красители **63a,b** применяют в биомедицинских исследованиях в качестве визуализирующего агента в костных тканях.

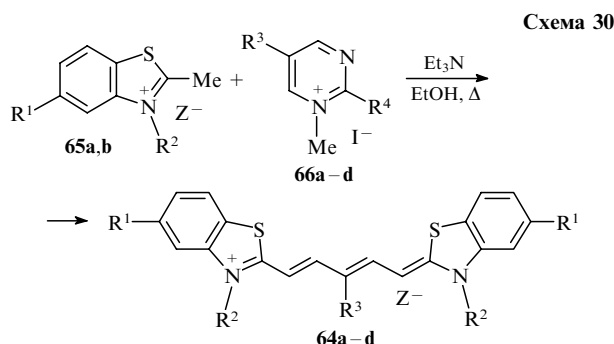
Другой подход к синтезу симметричных пентаметиновых красителей предусматривает использование производных пиридина, которые являются донорами трехуглеродного фрагмента. Красители **64** были получены конденсацией четвертичных солей **65a,b** с солями 2-метилсульфанилпиридиния **66a–c** и 2-аминопиридиния **66d**, в качестве конденсирующего агента применяли триэтиламин (схема 30).<sup>91</sup>

Аналогичный подход был использован в синтезе симметричных пентаметиновых красителей **67a,b** с N-аммонийными заместителями в гетероциклических фрагментах (схема 31).<sup>30,31</sup> Сначала конденсацией четвертичных солей **37b, 68a,b** с перхлоратом 2-амино-1-метилпиридиния в качестве полупродуктов были получены пентаметиновые красители **69a–c** с фталимидными защитными группами. Реакцию проводили в пиридине или уксусном ангидриде в присутствии триэтиламина. Четвертичные соли **37b, 68a,b** получали кватернизацией гетероциклических оснований **6c, 38a** N-(3-бромпропил)фталимидом (**12a**) или N-(4-бромбутил)фталимидом (**12c**) с последующей обработкой HClO<sub>4</sub>. Фталимидные защитные группы удаляли путем гидразинолиза или действием спиртового раствора метиламина; последующая обработка реакционной смеси HClO<sub>4</sub> позволила получить пентаметиновые красители **67a,b**, содержащие терминальные аммониевые группы, с выходом до 51%.



$R^1 = (CH_2)_4NH_3^+ CF_3CO_2^-, R^2 = (CH_2)_5CO_2H, X = CF_3CO_2^-$  (**c**);





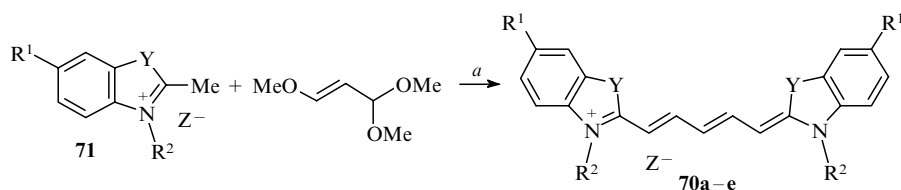
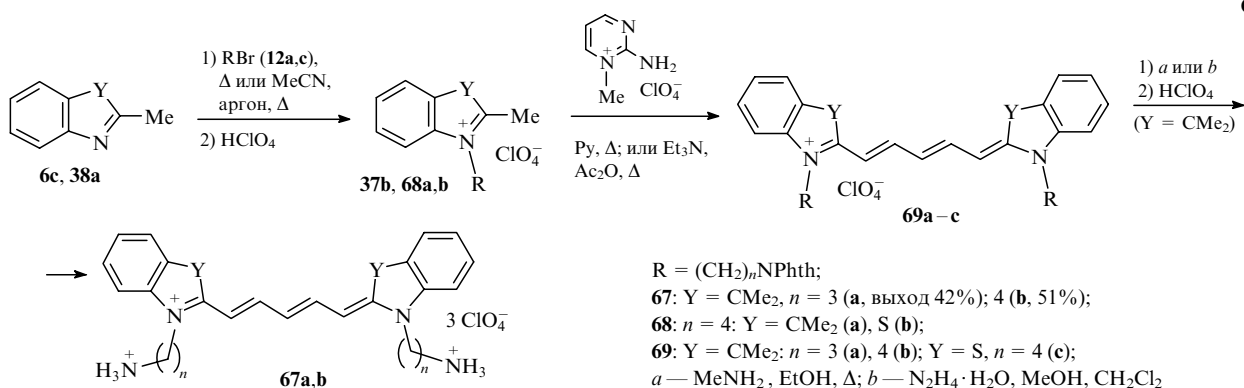
**65:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (a); R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (b);  
**66:** R<sup>4</sup> = SMe; R<sup>3</sup> = Me (a), Ph (b), Bu<sup>n</sup> (c); R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = NH<sub>2</sub> (d)

Соединение <b>64</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Выход, %
<b>a</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Me	SMe	I	67
<b>b</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Ph	SMe	I	58
<b>c</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Bu <sup>n</sup>	SMe	I	27
<b>d</b>	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	NH <sub>2</sub>	OH	52

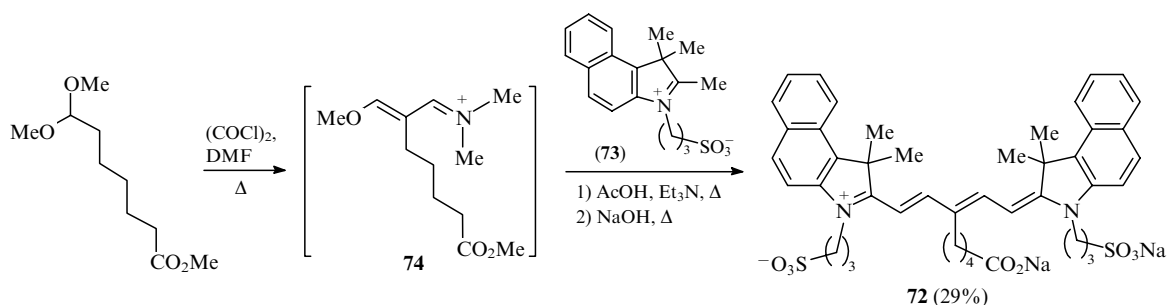
Пентаметиновые красители **67a,b** индолининового ряда с N-аммиоалкильными заместителями образуют с бис(18-краун-6)стильбеном не только бимолекулярные, но и тримолекулярные комплексы, в которых молекула красителя располагается между двумя молекулами стильбена. Движущей силой образования тримолекулярных комплексов, по-видимому, являются стерические напряжения в бимолекулярных комплексах из-за геометрического несоответствия расстояний между центрами связывания молекул красителя и стильбена.<sup>32</sup>

С целью получения красителей с улучшенными фотофизическими характеристиками были синтезированы симметричные пентаметиновые красители **70a–e** конденсацией солей гетероциклических оснований **71** с 1,3,3-триметоксипропеном (схема 32).<sup>58,73</sup> В этом ряду красителей особый интерес представляет производное **70a**, содержащее сульфогруппы в бензольных циклах. Данный краситель имеет высокий квантовый выход флуоресценции, хорошо растворим в воде, а терминальная карбоксильная группа позволяет превратить его в активную форму — сукцинимидный эфир, который легко связывается с биомолекулами, содержащими аминогруппы.

Еще один способ синтеза симметричных пентаметиновых красителей описан в работе<sup>92</sup>. Краситель **72**, содержащий в *мезо*-положении карбоксибутильную группу, получен кон-



**71:** Y = CMe<sub>2</sub>, S, Se; Z = Br, I, ClO<sub>4</sub>; **70:** Y = CMe<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> + Z<sup>-</sup> = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H (**a**, выход 75%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ac, Z = Br; Y = S (**b**, 29%), Se (**c**, 38%); Y = S, R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OEt)<sub>2</sub>, Z = ClO<sub>4</sub> (**d**, 57%); R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=NNHPh, Z = I (**e**, 6%);  
a — AcOK, MeOH; или AcNMe<sub>2</sub>, Δ; или Py, PhCN, MeCN, Δ; или 1) AcNMe<sub>2</sub>, Δ; 2) NaClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O



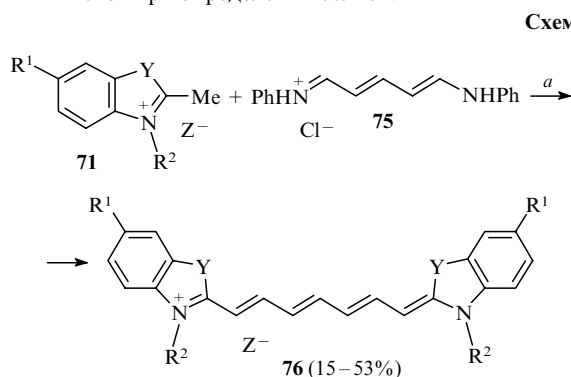
денсацией бетаина **73** с высокореакционноспособным промежуточным соединением **74**, которое образуется *in situ* при амидоформилировании метил-7,7-диметоксигептаноата оксалилхлоридом в ДМФА (схема 33).

Ранее пентаметиновые красители находили применение в фотографических материалах. В настоящее время основная область их использования — биологические исследования, в которых красители служат флуоресцентными метками и зондами. Благодаря введению различных терминальных функциональных групп красители могут присоединяться к биомолекуле как ковалентными связями, так и посредством нековалентных супрамолекулярных взаимодействий.

## V. Гептаметиновые красители

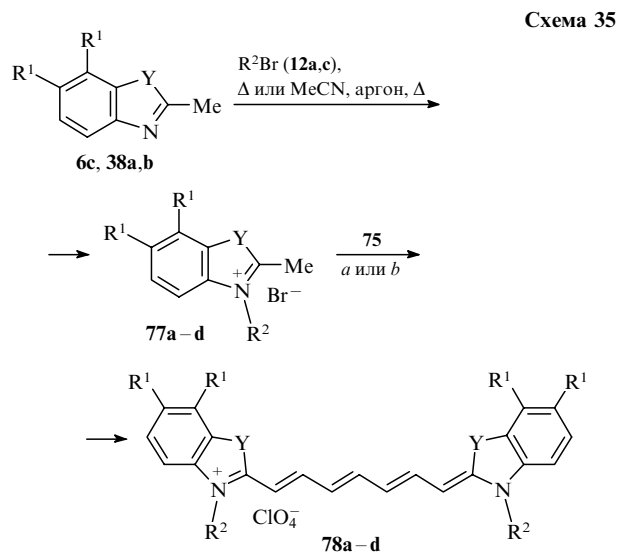
Основным методом синтеза как симметричных, так и несимметричных гептаметиновых красителей является конденсация соли гетероциклического основания с гидроклоридом дианила глутаконового альдегида (**75**).

Конденсация бетаинов **71** с гидроклоридом дианила **75** приводит к симметричным красителям **76** (схема 34),<sup>44, 93, 94</sup> которые имеют максимумы поглощения в ближней ИК-области спектра, хорошо растворимы в воде и находят применение в качестве фотосенсибилизаторов<sup>58</sup> и флуоресцентных меток при определении белков.<sup>93, 94</sup>



Y = S, CMe<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H; R<sup>1</sup> + Z<sup>-</sup> = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>;  
 R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OEt, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H;  
 R<sup>2</sup> + Z<sup>-</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-4; Z = Br, I;  
 a — пиперидин, EtOH, 0°C; или пиперидин, EtOH, 10°C;  
 или Py, Ac<sub>2</sub>O, Δ; или Ac<sub>2</sub>O, AcOH, Δ

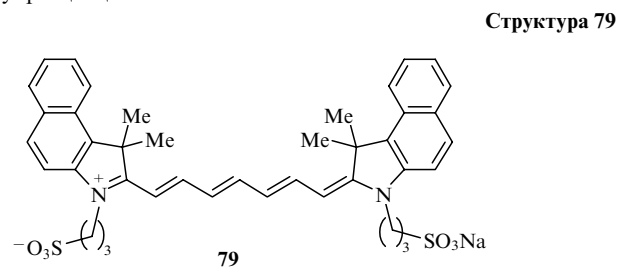
Аналогично конденсацией четвертичных гетероциклических солей **77a–d** с гидроклоридом дианила **75** были синтезированы симметричные гептаметиновые красители **78a–d** с двумя фталамидоалкильными группами у атомов азота (схема 35).<sup>30</sup> Реакцию проводили в присутствии основания.



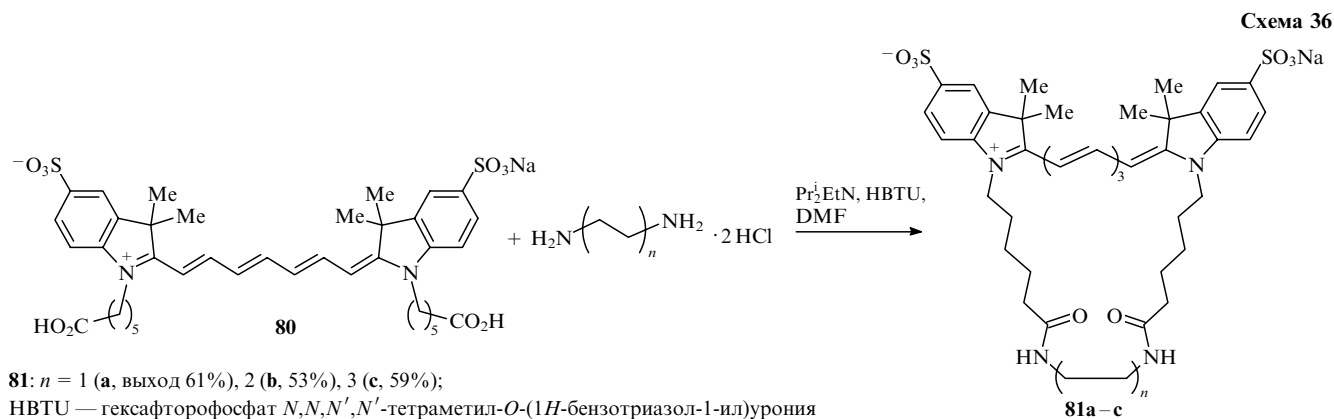
R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NPhth; **78**: Y = S, R<sup>1</sup> = H: n = 3 (**a**, выход 53%),  
 4 (**b**, 63%); Y = CMe<sub>2</sub>, n = 3: R<sup>1</sup> = H (**c**, 87%),  
 R<sup>1</sup>–R<sup>1</sup>—бензо (**d**, 45%); a — 1) пиперидин, MeOH, –10°C;  
 2) NaClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; b — 1) Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, Δ; 2) HClO<sub>4</sub>

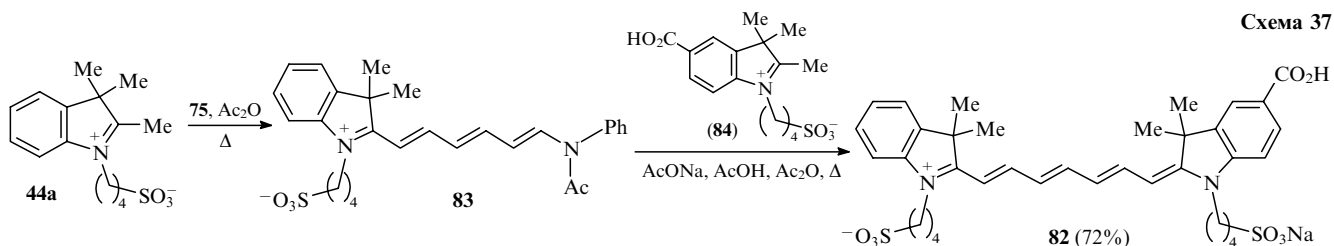
Четвертичные соли **77a–d** получали кватернизацией гетероциклических оснований **6с, 38a,b** фталамидными производными **12a,c**.

Комплексообразование гептаметинового красителя **79** с β-циклодекстрином изучено в работе<sup>18</sup>. В водном растворе этот краситель склонен к димеризации. По данным спектрофотометрического и флуоресцентного титрования найдено, что соединение **79** образует с β-CD преимущественно комплекс состава 1 : 1, что сопровождается увеличением интенсивности полосы поглощения мономера и разгоранием флуоресценции.



На основе красителя **80** с карбоксипентильными группами конденсацией с дигидрохлоридами диаминоалканов получены макроциклические соединения **81a–c** (схема 36).<sup>95</sup>



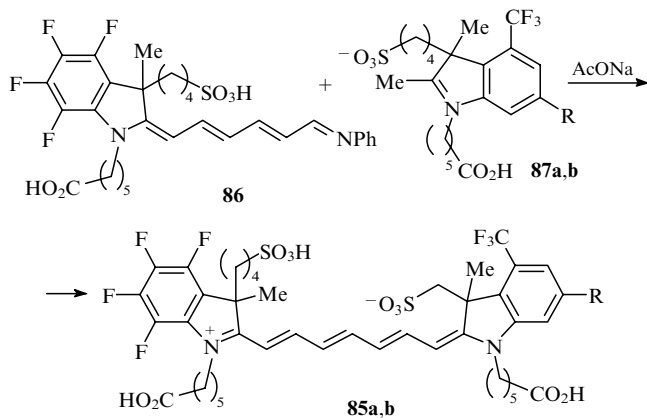


В красителях **81a–c** затруднена *транс-цис*-изомеризация полиметиновой цепочки, что приводит к увеличению их термо-, фотостабильности и интенсивности флуоресценции.

Для синтеза несимметричного гептаметинового красителя **82** гидрохлорид дианила **75** конденсируют с гетероциклической солью **44a** ( $Y = \text{CMe}_2$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_4\text{SO}_3^-$ ) с образованием полупродукта **83**, который затем вводят в реакцию конденсации с другой гетероциклической солью **84** (схема 37). Полученный краситель используется в качестве флуоресцентной метки для гормона соматостатина, связывание с которым происходит в результате образования амидной связи между карбоксильной группой красителя и терминальной аминогруппой белка.<sup>85</sup>

В работе<sup>96</sup> описаны несимметричные полифторзамещенные красители **85a,b**, синтезированные из полупродукта **86** и гетероциклических солей **87a,b** (схема 38). Для получения соединения **86** также использован гидрохлорид дианила **75**. Фотостабильность и склонность к дезагрегации у соединений **85a,b** выше по сравнению с их нефторированными аналогами. Эти красители перспективны в качестве флуоресцентных меток в ближней ИК-области спектра.

Схема 38

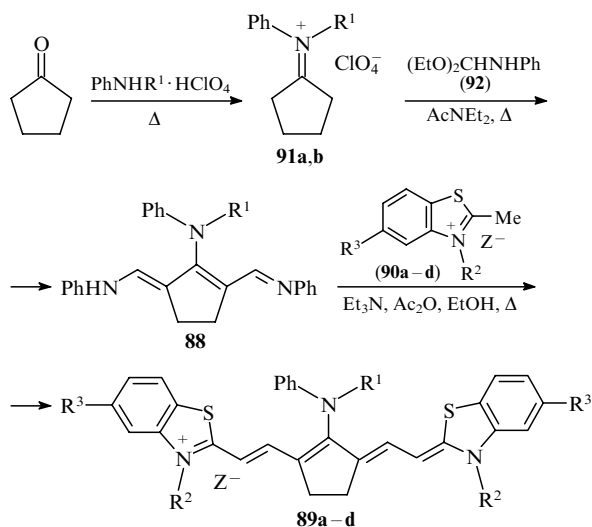


$R = \text{CF}_3$  (**a**),  $\text{H}$  (**b**)

Основное ограничение для использования гептаметиновых красителей по сравнению с другими цианиновыми красителями связано с их относительно низкой фотостабильностью. Введение в полиметиновую цепочку структурно жесткого электронодонорного фрагмента увеличивает фотостабильность этих красителей.<sup>97</sup> Для получения гептаметиновых красителей, содержащих донорные заместители в *мезо*-положении полиметиновой цепи, используют структурные аналоги дианила глутаконического альдегида, например соединения **88**. Так, симметричные гептаметиновые красители **89a–d** (схема 39), содержащие аминогруппу в *мезо*-положении,<sup>98,99</sup> синтезированы конденсацией четвертичных гетероциклических солей **90a–d** с дианилами **88** под действием триэтиламина. Соединения **88** получают в две стадии из циклопентанона: сначала циклопентанон взаимодействует с

гидроперхлоратом метилфенил- или дифениламина, а затем образовавшиеся иминиевые соли **91a,b** вводят в реакцию с аминокеталем **92**.

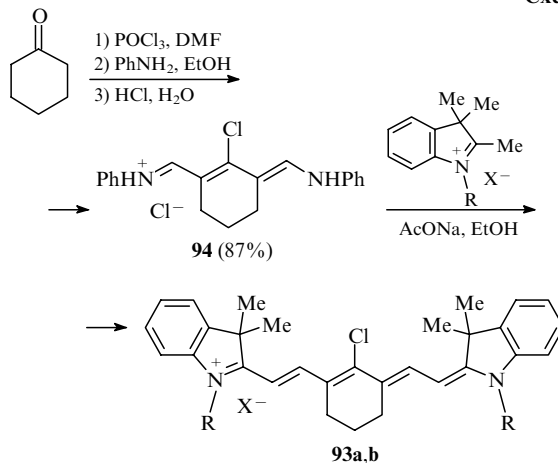
Схема 39



**89, 90:**  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $R^2 + Z^- = (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2^-$ ,  $R^3 = \text{Cl}$  (**a**, выход **89** 63%);  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ,  $Z = \text{ClO}_4$  (**b**, 43%);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $R^2 + Z^- = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^-$ ,  $R^3 = \text{Cl}$  (**c**, 17%);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{SO}_3^- \text{NHEt}_3^+$ ,  $R^2 + Z^- = (\text{CH}_2)_3\text{SO}_3^-$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**d**, 5%); **91:**  $R^1 = \text{Ph}$  (**a**),  $\text{Me}$  (**b**)

Наличие атома хлора в *мезо*-положении полиметиновой цепи гептаметиновых красителей **93a** (см.<sup>100</sup>) и **93b** (см.<sup>101</sup>) позволяет вводить различные заместители с помощью реакций нуклеофильного замещения.<sup>87, 100, 101</sup> Водорастворимые

Схема 40

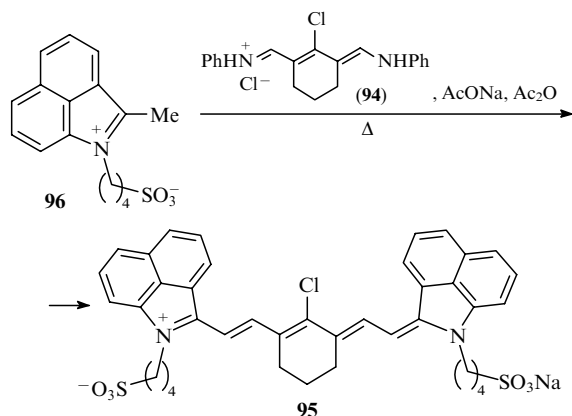


**93:**  $R + X^- = (\text{CH}_2)_3\text{SO}_3^-$ ,  $R = (\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$  (**a**, выход 52%);  $R = (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $X = \text{Br}$  (**b**, 43%)

красители **93a,b** были получены реакцией конденсации с использованием гидрохлорида дианила **94** (схема 40). Последний синтезировали из циклогексанона последовательной обработкой  $\text{POCl}_3$  в диметилформамиде, анилином в спирте и водным раствором  $\text{HCl}$ .

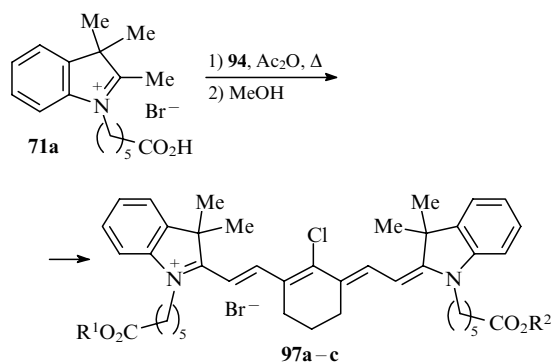
Описан<sup>102</sup> аналогичный синтез красителя **95** на основе бензо[*c,d*]индоля конденсацией бетаина 2-метилбензо[*c,d*]индола **96** и гидрохлорида дианила **94** в уксусном ангидриде под действием ацетата натрия (схема 41).

Схема 41



Небольшая модификация этого метода позволяет получать также несимметричные красители.<sup>103</sup> При обработке метанолом реакционной смеси после конденсации четвертичной соли **71a** ( $\text{Y} = \text{CMe}_2$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$ ) и гидрохлорида дианила **94**, помимо симметричного красителя **97a** с двумя карбоксиалкильными группами, образуются также краситель **97b** с двумя сложноэфирными группами и несимметричный краситель **97c** с одной сложноэфирной группой (схема 42). Смесь красителей **97a–c** разделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле. Красители с одной и двумя сложноэфирными группами способны селективно накапливаться в опухолевых клетках, что позволяет использовать их для диагностики и визуализации опухолевых тканей напрямую, без ковалентного пришивания к молекулам-рецепторам.

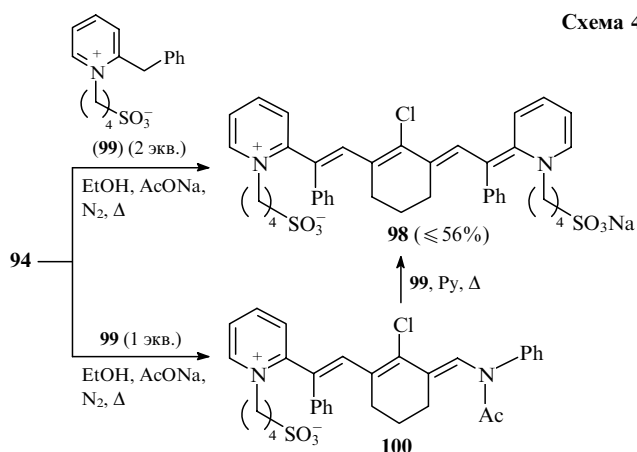
Схема 42



**97:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  (**a**, выход 20%);  $\text{Me}$  (**b**, 15%);  
 $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**c**, 30%)

Предложено два способа синтеза красителя **98** на основе бетаина **99** (схема 43).<sup>104</sup> Первый метод заключается в конденсации бетаина **99** (2 экв.) с гидрохлоридом дианила **94** (1 экв.) в спирте в присутствии ацетата натрия с образованием красителя **98**. Второй подход включает две стадии: на первой получают соединение **100** в результате взаимодействия эквимольных количеств бетаина **99** и гидрохлорида

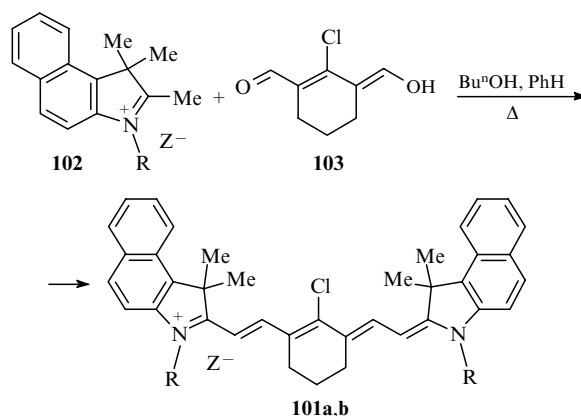
Схема 43



дианила **94** в спирте в присутствии ацетата натрия, а затем полупродукт **100** вводят в реакцию с бетаином **99** в пиридине. Краситель **98** показал высокую антибактериальную и противопухоловую активность.

Описан новый метод синтеза *мезо*-хлорпроизводных гептаметиновых красителей **101a,b** на основе бензиндола (схема 44) и их аналогов на основе индола.<sup>105</sup> Четвертичные соли гетероциклического основания **102** с активированной метильной группой конденсируют с диальдегидом **103**. Реакцию проводят в смеси *n*-бутанола и бензола без катализатора. Вода, образующаяся в ходе конденсации, отгоняется в виде азеотропной смеси.

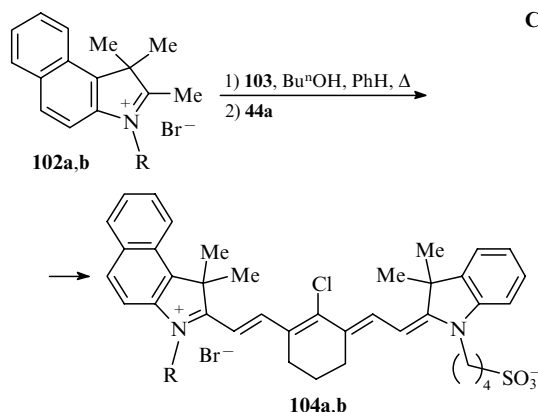
Схема 44



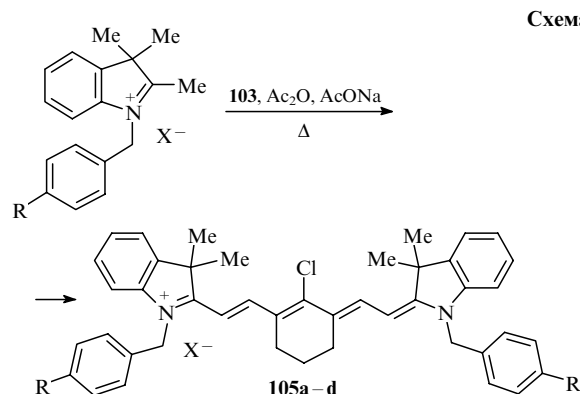
**101:**  $\text{R} + \text{Z}^- = (\text{CH}_2)_4\text{SO}_3^-$ ,  $\text{R} = (\text{CH}_2)_4\text{SO}_3\text{H}$  (**a**, выход 82%);  
 $\text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{NH}_3^+\text{Br}^-$ ,  $\text{Z} = \text{Br}$  (**b**, 95%)

Этот метод применим также для синтеза несимметричных красителей.<sup>105</sup> Смесь четвертичной соли **102a** или **102b** и диальдегида **103** в соотношении 1:1 кипятят в смеси *n*-бутанола и бензола, затем в реакцию вводят бетаин **44a**, что приводит к образованию в качестве основного продукта несимметричных красителей **104a,b** (схема 45). Таким образом, метод позволяет получать несимметричные красители без выделения промежуточного соединения.

Описан<sup>106</sup> также синтез ряда гептаметиновых красителей с использованием диальдегида **103** в качестве донора центрального фрагмента полиметиновой цепи в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия (схема 46). Исследование фотостабильности полученных красителей **105a–d** показало, что введение *N*-заместителей с электроакцепторными группами в бензольных циклах уменьшает скорость выцветания красителей.



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> Br<sup>-</sup> (**a**, выход 95%), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NPhth (**b**, 55%)



**105**: X = Cl: R = CO<sub>2</sub>H (**a**, выход 52%), Me (**b**, 31%),  
F (**c**, 25%); R = NO<sub>2</sub>, X = Br (**d**, 27%)

Гептаметиновые красители, как и рассмотренные выше группы цианиновых красителей, применяются прежде всего в качестве флуоресцентных меток и зондов для биомолекул. В то же время гептаметиновые красители представляют особый интерес, так как их полосы флуоресценции, как правило, расположены в ближней ИК-области спектра, а излучение ИК-диапазона хорошо пропускают живые ткани.

## VI. Заключение

В представленном обзоре обобщен материал по методам синтеза моно-, три-, пента- и гептаметиновых цианиновых красителей, содержащих функциональные группы в N-заместителях. Для их синтеза используют конденсацию четвертичных солей гетероциклических оснований, имеющих активную метильную группу в положении 2 или 4, с C-электрофилами.

Функциональные группы в N-заместители вводят на стадии синтеза четвертичных солей реакцией кватернизации гетероциклических оснований соответствующими алкилирующими агентами или реже в ходе образования самих гетероциклов. С помощью реакций конденсации четвертичных гетероциклических солей с C-электрофилами получены разнообразные цианиновые красители, содержащие в основном сульфо-, гидроксид-, ацетокси-, ацетил- и карбокси-алкильные N-заместители. Если заместители активны по отношению к реагентам или условиям получения красителей, функционализации подвергаются уже синтезированные красители. По этой причине известны единичные примеры синтеза цианиновых красителей с терминальными азотсодержа-

щими группами. В целом это направление синтеза остается до настоящего времени мало разработанным, хотя цианиновые красители, содержащие терминальные аммонийные заместители при атомах азота гетероциклических фрагментов, перспективны для практического использования. Благодаря своей способности ковалентно связываться с биомолекулами по аминогруппе эти красители, обладающие флуоресценцией в видимой и ближней ИК-областях спектра, могут найти применение в качестве флуоресцентных меток и зондов для визуализации и изучения свойств нуклеиновых кислот, белков и биологических мембран.

Наличие первичных аммониевых групп, способных к образованию водородных связей, обуславливает также возможность самосборки красителей в фотоактивные супрамолекулярные комплексы с разнообразными органическими молекулами, в том числе биомолекулами, имеющими в качестве гетероатомов электронодонорные атомы кислорода и азота. Такое взаимодействие благодаря кооперативному эффекту множественных водородных связей может привести к возникновению высокоустойчивых супрамолекулярных комплексов.

Большое структурное разнообразие моно-, три-, пента- и гептаметиновых цианиновых красителей и наличие N-заместителей с различными функциональными группами предоставляют также широкие возможности для тонкой регуляции свойств фотоактивных супрамолекулярных систем на их основе.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-13-00076) и Российской академии наук (раздел, посвященный гептаметиновым цианиновым красителям).

## Литература

- И.И.Левкоев. *Органические вещества в фотографических процессах*. (Избр. труды). Наука, Москва, 1982
- S.A.Soper, Q.L.Mattingly. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3744 (1994)
- L.Strekowski, M.Lipowska, G.Patonay. *J. Org. Chem.*, **57**, 4578 (1992)
- G.Patonay, J.Salon, J.Sowell, L.Strekowski. *Molecules*, **9**, 40 (2004)
- M.S.T.Gonçalves. *Chem. Rev.*, **109**, 190 (2009)
- E.M.S.Stennett, M.A.Ciuba, M.Levitus. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1057 (2014)
- А.В.Ванников. *Рос. хим. журн.*, **45** (5–6), 41 (2001)
- Патент РФ 2261890 (2003)
- A.Ehret, L.Stuhl, M.T.Spitler. *J. Phys. Chem. B*, **105**, 9960 (2001)
- L.A.Bottomley, J.E.Coury, P.N.First. *Anal. Chem.*, **68**, 185 (1996)
- J.Fabian, H.Nakazumi, M.Matsuoka. *Chem. Rev.*, **92**, 1197 (1992)
- W.M.Nau, J.Mohanty. *Int. J. Photoenergy*, **7**, 133 (2005)
- A.L.Koner, W.M.Nau. *Supramol. Chem.*, **19**, 55 (2007)
- S.Gadde, E.K.Batchelor, A.E.Kaifer. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 6025 (2009)
- N.Kh.Petrov, D.A.Ivanov, D.V.Golubkov, S.P.Gromov, M.V.Alfimov. *Chem. Phys. Lett.*, **480**, 96 (2009)
- G.V.Zakharova, D.A.Zhizhimov, V.G.Avakyan, S.K.Sazonov, S.P.Gromov, A.K.Chibisov. *High Energy Chem.*, **48**, 76 (2014) [*Химия высоких энергий*, **48**, 104 (2014)]
- G.V.Zakharova, D.A.Zhizhimov, S.K.Sazonov, V.G.Avakyan, S.P.Gromov, H.Görner, A.K.Chibisov. *J. Photochem. Photobiol., A*, **302**, 69 (2015)
- T.C.Barros, S.H.Toma, H.E.Toma, E.L.Bastos, M.S.Baptista. *J. Phys. Org. Chem.*, **23**, 893 (2010)
- F.M.Hamer. *The Cyanine Dyes and Related Compounds*. (*The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 18*). (Ed. A.Weissberger). Wiley-Interscience, New York, 1964
- L.Berlin, O.Reister. In *Methoden der Organischen Chemie*. (*Houben-Weyl*). Vol. 5/1d. (Ed. E.Müller). Georg Thieme, Stuttgart, 1972. P. 227

21. Г.Е.Фикен. *Химия синтетических красителей. Т. 4.* (Под ред. К.Венкатарамана). Химия, Ленинград, 1975
22. D.M.Sturmer. In *Special Topics in Heterocyclic Chemistry. Vol. 30.* (Eds A.Weissberger, E.C.Taylor). Wiley-Interscience, New York; London, 1977. P. 441
23. В.И.Шапино. *Russ. Chem. Rev.*, **63**, 231 (1994) [*Успехи химии*, **63**, 243 (1994)]
24. Z.Zhu. *Dyes Pigm.*, **27**, 77 (1995)
25. A.Mishra, R.K.Behera, P.K.Behera, B.K.Mishra, G.B.Behera. *Chem. Rev.*, **100**, 1973 (2000)
26. M.Mojzycz, M.Henary. In *Heterocyclic Polymethine Dyes. Synthesis, Properties and Applications. (Topics in Heterocyclic Chemistry. Vol. 14).* (Ed. L.Strekowski). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2008. P. 1
27. M.Panigrahi, S.Dash, S.Patel, B.K.Mishra. *Tetrahedron*, **68**, 781 (2012)
28. Patent GB 1096406 (1967)
29. Patent US 2238231 (1941)
30. Патент РФ 2472822 (2013)
31. S.P.Gromov, M.V.Fomina, A.S.Nikiforov, A.I.Vedernikov, L.G.Kuz'mina, J.A.K.Howard. *Tetrahedron*, **69**, 5898 (2013)
32. M.V.Fomina, A.S.Nikiforov, A.I.Vedernikov, N.A.Kurchavov, S.P.Gromov. *Mendeleev Commun.*, **24**, 295 (2014)
33. Е.А.Горкина, А.Ю.Николаев, А.Ю.Гервальд, С.К.Сазонов, Э.Ю.Булычев. *Вестн. МИТХТ*, **8** (1), 81 (2013)
34. W.Huang, Sh.Wang, H.Yang, Q.Gong, G.Xu, J.Xiang, C.Chen, W.Yan. *J. Chem. Phys.*, **117**, 6614 (2002)
35. Patent WO 2005056689 (2005)
36. N.I.Gadjev, T.G.Deligeorgiev, S.H.Kim. *Dyes Pigm.*, **40**, 181 (1999)
37. T.Deligeorgiev, A.Vasilev, K.-H.Drexhage. *Dyes Pigm.*, **73**, 69 (2007)
38. T.Deligeorgiev, A.Vasilev, K.-H.Drexhage. *Dyes Pigm.*, **74**, 320 (2007)
39. J.Kabatc, J.Paczkowski. *Dyes Pigm.*, **86**, 133 (2010)
40. A.Vasilev, T.Deligeorgiev, S.Kaloyanova, S.Stoyanov, V.Maximova, J.J.Vaquero, J.Alvarez-Builla. *Color. Technol.*, **127**, 69 (2011)
41. T.Deligeorgiev, N.Gadjev, A.Vasilev, K.-H.Drexhage, S.M.Yarmoluk. *Dyes Pigm.*, **70**, 185 (2006)
42. T.Deligeorgiev, N.Gadjev, A.Vasilev, K.-H.Drexhage, S.M.Yarmoluk. *Dyes Pigm.*, **72**, 28 (2007)
43. B.A.Armitage. *Top. Curr. Chem.*, **253**, 55 (2005)
44. Patent US 2231658 (1941)
45. Patent US 6280921 (2001)
46. R.E.F.Boto, A.S.Olivera, L.F.V.Ferreira, P.Almeida. *Dyes Pigm.*, **48**, 71 (2001)
47. Patent GB 904332 (1962)
48. Patent CA 400408 (1941)
49. Patent US 2213238 (1940)
50. Patent US 2776280 (1957)
51. Patent GB 886270 (1962)
52. Patent GB 886271 (1962)
53. Patent US 3156685 (1964)
54. Patent US 3424586 (1969)
55. Patent GB 1044734 (1966)
56. Patent US 3264110 (1966)
57. L.Wang, X.Peng, R.Zhang, J.Cui, G.Xu, F.Wang. *Dyes Pigm.*, **54**, 107 (2002)
58. R.B.Mujumdar, L.A.Ernst, S.R.Mujumdar, Ch.J.Lewis, A.S.Waggoner. *Bioconjug. Chem.*, **4**, 105 (1993)
59. S.H.Sinha, E.A.Owens, Y.Feng, Y.Yang, Y.Xie, Y.Tu, M.Henary, Y.G.Zheng. *Eur. J. Med. Chem.*, **54**, 647 (2012)
60. L.Q.Wang, L.Zhao, W.W.Nie, L.H.Zheng, J.D.Wang, Q.R.Li, J.Zhai, Z.W.Liu, X.J.Peng. *Chin. Chem. Lett.*, **19**, 739 (2008)
61. C.Haritoglou, M.Kernt, P.Laubichler, H.Langhals, K.Eibl, A.Varja, S.Thaler, A.Kampik. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **250**, 829 (2012)
62. X.Chen, J.Guo, X.Peng, M.Guo, Y.Xu, L.Shi, C.Liang, L.Wang, Y.Gao, S.Sun, S.Cai. *J. Photochem. Photobiol., A*, **171**, 231 (2005)
63. Patent US 7511284 (2009)
64. Patent GB 1077611 (1965)
65. Patent GB 654690 (1951)
66. Patent US 2503776 (1950)
67. Patent GB 1091739 (1967)
68. Patent GB 1020295 (1966)
69. Zh.-H.Peng, L.Qun, X.-F.Zhou, S.Carroll, H.J.Geise, B.-x.Peng, R.Dommissie, R.Carleer. *J. Mater. Chem.*, **6**, 559 (1996)
70. M.Takeuchi, T.Mizuno, H.Shinmori, M.Nakashima, S.Shinkai. *Tetrahedron*, **52**, 1195 (1996)
71. Patent GB 1020295 (1955)
72. Patent US 2912329 (1959)
73. Patent US 3854956 (1974)
74. Patent US 3649266 (1972)
75. Patent US 3431111 (1969)
76. Patent US 7511155 (2005)
77. Patent US 6977305 (2005)
78. M.V.Reddington. *Bioconjug. Chem.*, **18**, 2178 (2007)
79. Y.Xu, Y.Liu, X.Qian. *J. Photochem. Photobiol., A*, **190**, 1 (2007)
80. F.Song, L.Wang, X.Qiao, B.Wang, S.Sun, J.Fan, L.Zhang, X.Peng. *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 4249 (2010)
81. K.Meguelli, G.Koripelly, S.Ladame. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 2738 (2010)
82. L.Wang, J.Fan, X.Qiao, X.Peng, B.Dai, B.Wang, S.Sun, L.Zhang, Y.Zhang. *J. Photochem. Photobiol., A*, **210**, 168 (2010)
83. Patent US 20060223076 (2006)
84. Patent WO 2008139206 (2008)
85. K.Licha, C.Hessenius, A.Becker, P.Henklein, M.Bauer, S.Wisniewski, B.Wiedenmann, W.Semmler. *Bioconjug. Chem.*, **12**, 44 (2001)
86. L.I.Markova, I.A.Fedyunyayeva, Y.A.Povrozin, O.M.Semenova, S.U.Khabuseva, E.A.Terpetschnig, L.D.Patsenker. *Dyes Pigm.*, **96**, 535 (2013)
87. C.Bouteiller, G.Clavé, A.Bernardin, B.Chipon, M.Massonneau, P.-Y.Renard, A.Romieu. *Bioconjug. Chem.*, **18**, 1303 (2007)
88. B.Chipon, G.Clavé, C.Bouteiller, M.Massonneau, P.-Y.Renard, A.Romieu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8279 (2006)
89. A.Romieu, D.Brossard, M.Hamon, H.Outaabout, Ch.Portal, P.-Y.Renard. *Bioconjug. Chem.*, **19**, 279 (2008)
90. H.Hyun, H.Wada, K.Bao, J.Gravier, Y.Yadav, M.Laramie, M.Henary, J.V.Frangioni, H.S.Choi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 10668 (2014)
91. Patent GB 870633 (1961)
92. F.Shao, H.Yuan, L.Josephson, R.Weissleder, S.A.Hilderbrand. *Dyes Pigm.*, **90**, 119 (2011)
93. H.Wang, W.-R.Li, X.-F.Guo, H.-Sh.Zhang. *Anal. Bioanal. Chem.*, **387**, 2857 (2007)
94. W.-R.Li, H.Wang, T.-X.Yang, H.-Sh.Zhang. *Anal. Bioanal. Chem.*, **377**, 350 (2003)
95. V.E.Sherшов, M.A.Spitsyn, V.E.Kuznetsova, E.N.Timofeev, O.A.Ivashkina, I.S.Abramov, T.V.Nasedkina, A.S.Zasedatelev, A.V.Chudinov. *Dyes Pigm.*, **97**, 353 (2013)
96. Patent US 20060239922 (2006)
97. F.Song, X.Peng, E.Liu, R.Zhang, X.Chen, B.Song. *J. Photochem. Photobiol., A*, **168**, 53 (2004)
98. Patent US 3671648 (1972)
99. Patent US 3482978 (1969)
100. J.H.Flanagan Jr., Sh.H.Khan, S.Menchen, S.A.Soper, R.P.Hammer. *Bioconjug. Chem.*, **8**, 751 (1997)
101. Patent US 5453505 (1995)
102. M.Henary, M.Mojzycz, M.Say, L.Strekowski. *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 84 (2009)
103. M.Henary, V.Pannu, E.A.Owens, R.Aneja. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 1242 (2012)
104. A.A.Fadda, R.E.El-Mekawy. *Dyes Pigm.*, **99**, 512 (2013)
105. N.Narayanan, G.Patonay. *J. Org. Chem.*, **60**, 2391 (1995)
106. X.Chen, X.Peng, A.Cui, B.Wang, L.Wang, R.Zhang. *J. Photochem. Photobiol., A*, **181**, 79 (2006)