

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Южный федеральный университет»**

**Химический факультет
Кафедра органической химии**

Суржикова Яна Игоревна

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ
СВОЙСТВА ПРОСТРАНСТВЕННО-
ЭКРАНИРОВАННЫХ 2,4-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-10Н-
ФЕНОКСАЗИНОВ**

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

по специальности 04.05.01 – Фундаментальная и прикладная химия

**Научные руководители –
проф. д.х.н. Ивахненко Евгений Петрович
асп. Коваленко Анастасия Андреевна**

**Рецензент –
ст. науч. сотр. к.х.н. Симаков Владимир Иванович**

Ростов-на-Дону – 2021

Содержание

Введение	3
Глава 1 Феноксазины	5
1.1. Строение	5
1.2 Биологические свойства	6
1.2.1 Люминесцентные датчики.....	8
1.3 Фотофизические свойства.....	10
1.3.1 Материалы для солнечных батарей.....	12
1.3.2 Фотокатализаторы.....	16
1.4 Получение феноксазинов	18
Глава 2 Обсуждение результатов	25
2.1 Постановка задачи	25
2.2 Синтез модельных и целевых соединений	26
2.3 Изучение строения целевых соединений	30
2.4 Исследование структуры методом спектроскопии ЯМР.....	31
2.5 Рентгеноструктурное исследование	34
2.6 Спектрофотометрические исследования.....	36
2.7 ЭПР-исследования.....	42
Глава 3 Экспериментальная часть	45
3.1 Материалы и методы	45
3.2 Методика синтеза модельных и целевых соединений	46
3.3 Данные рентгеноструктурного исследования.....	49
Выводы	50
Список литературных источников	51
Приложение	56

Введение

Дизайн и разработка небольших молекул, обладающих широким спектром свойств, являются привлекательными задачами для химиков-синтетиков. С этой точки зрения интересным представляется важный класс гетероциклических соединений – феноксазины (рис. 1), получаемые в одну стадию из доступных реактивов и демонстрирующие разнообразную биологическую активность [1], служащие красителями для сенсibiliзируемых красителем солнечных батарей [2], светодиодами [3], эффективными каркасами для улавливающих радикалы антиоксидантов [4] и окислительно-восстановительными лигандами для ряда комплексов переходных металлов, представляющих интерес для катализа и спинтроники [5].

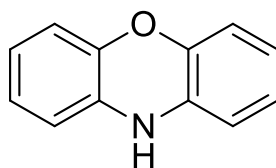


Рисунок 1 - Структурная формула 10*H*-феноксазина

Уникальные свойства феноксазинов как липофильных красителей и флуоресцентных хромофоров перспективно для мечения биомолекул [6,7]. Чтобы обеспечить их связь с целевыми объектами они должны быть должным образом функционализированы группой-рецептором. Ранее было показано, что эффективный способ связывания молекул на основе феноксазина с белками и ДНК заключается в карбоксилировании боковой цепи феноксазиновых красителей или в использовании их легко гидролизуемых эфиров [8]. В этом отношении интерес могут представлять производные феноксазина, содержащие карбоксильные группы, непосредственно связанные с ароматическими кольцами.

Помимо наличия группы-рецептора, феноксазиновая система должна обладать полной или частичной растворимостью в воде, возбуждением в

видимой области и интенсивной флуоресценцией. Редкий пример феноксазина, проявляющего сильную флуоресценцию при наличии в его молекуле одного электроноакцепторного заместителя, является 1-циано-7,9-ди-*трет*-бутил-феноксазин [9]. Алкильные группы в ариловом кольце способствуют повышению растворимости полярного гетероциклического соединения в неполярных растворителях, а благодаря наличию донора электронной плотности и акцептора в сопряженной цепи (Push-Pull эффект) такие соединения проявляют высокие сольватохромные эмиссионные свойства. Эти данные позволяют ожидать, что структурно сходные карбоксильные производные феноксазинов могут проявлять флуоресцентные свойства. Также вероятно значительное усиление флуоресценции при введении дополнительных доноров электронной плотности вместо иминного протона. Помимо этого, функционализация феноксазина донорными гидрофобными и акцепторными гидрофильными группировки позволяет добиться амфифильности соединения, что важно для создания нанопленок Ленгмюра-Блоджетт [10]. Молекулы в этих пленках строго ориентированы в пространстве, благодаря чему вещества начинают обладать уникальными свойствами, неприсущими растворам. Это широко применимо в оптике, электронике, фотовольтаике, фотокатализе и солнечной энергетике [11].

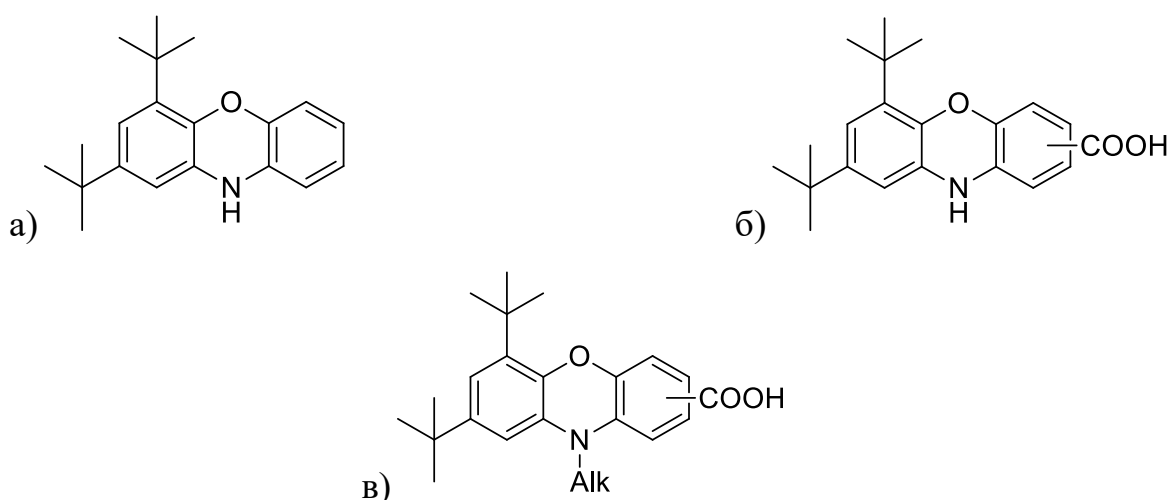


Рисунок 2 - Структурные формулы целевых феноксазинов

Глава 1. Феноксазины

1.1 Строение

Феноксазин представляет собой трициклическое соединение (рис. 3), состоящее из оксазинового кольца, конденсированного между двумя бензольными кольцами. Ряд соединений с интересными биологическими или фотофизическими свойствами содержат феноксазиновое ядро, где аминогруппа либо функционализована, либо окислена до соответствующего имида.

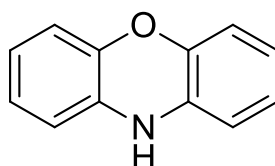


Рисунок 3 - Структурная формула незамещенного феноксазина

Гетероциклический атом кислорода феноксазинового ядра накладывает определенные ограничения на ароматичность кольцевой системы. Дипольный момент феноксазина равен 1,93 Д (бензол), что указывает на непланарность молекулы [12]. Протон или заместитель при атоме азота может располагаться как между плоскостями двух боковых колец, так и вне их. Большинство феноксазинов и их производных имеют температуры плавления ниже 200 °С и стабильны, за исключением тех, которые замещены в пара положении к мостиковому атому азота гидроксигруппой или аминогруппами, которые легко окисляются [13].

Феноксазиновая система представляет собой хромофорную часть встречающихся в природе молекулярных структур, которые имеют желто-красный цвет. Например, феноксазин является центральным ядром дактиномицина, природного антибиотика и химиотерапевтического препарата, используемого для лечения некоторых типов рака. Красители нильский синий и нильский красный, а также старейший индикатор рН лакмус, извлеченный из лишайников, также основаны на феноксазиновом ядре (рис. 4) [14].

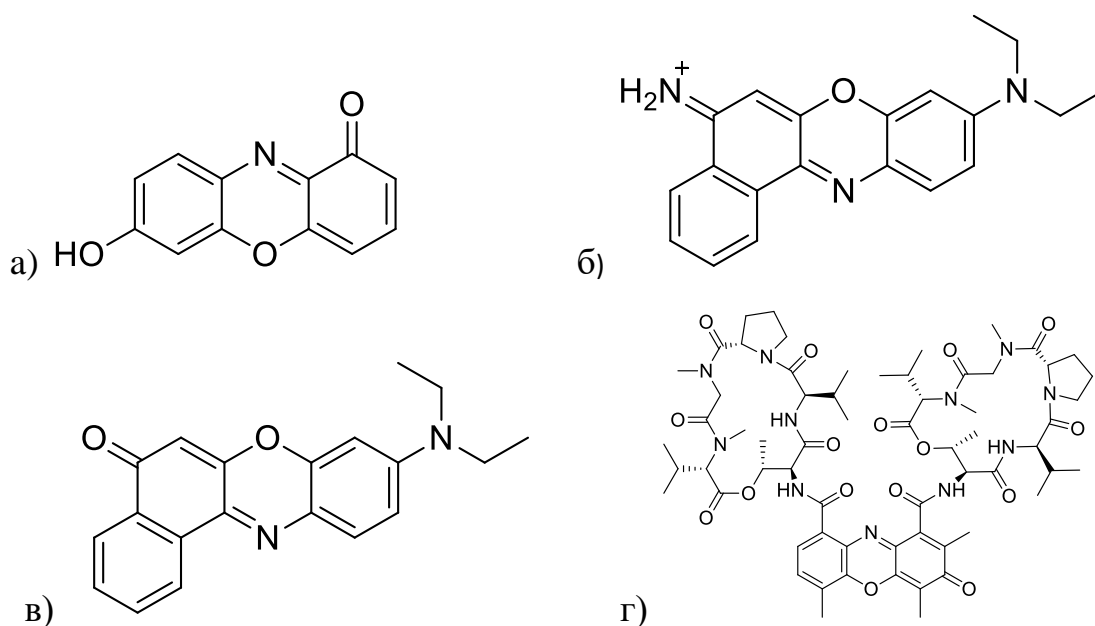


Рисунок 4 - а) лакмус; б) нильский синий; в) нильский красный; г) дактиномицин.

Многие полициклические соединения, содержащие феноксазиновое кольцо, используются в качестве биологических красителей [7], красителей для тканей [9] и светоизлучающих материалов в лазерах на красителях [15].

Производные феноксазина могут проявлять противоопухолевую [1,16], антиоксидантную [4], нейропротекторную активности [17], применяться как хемосенсоры [18], полупроводники и сенсibilизаторы для сенсibilизированных красителем солнечных элементов [2].

1.2 Биологические свойства

Потенциал гетероциклических соединений в медицинских и биомедицинских целях зависит от особенностей химического строения. Мостиковые бисарилимины (феноксазин, фенотиазин и т.д.) с одной NH-связью являются превосходными нейропротекторами и могут быть перспективными для рациональной разработки лекарств [19].

Одним из широко распространенных явлений в патологии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [20], болезнь Паркинсона [21] и амиотрофический боковой склероз [22], является окислительный стресс. Смерть нейронов может провоцировать эти заболевания. Поэтому нейропротекторы – антиоксиданты – считаются многообещающими для замедления развития болезни. В работе [23] были исследованы различные аминные и иминные соединения, в т.ч. феноксазин. Показано, что эти соединения обладают отличным цитопротекторным потенциалом и предотвращают окислительную гибель клеток нейронов (для феноксазина полумаксимальная эффективная концентрация равна 0,2 μM , что делает его на несколько порядков эффективнее, чем стандартные фенольные антиоксиданты). Кроме того, *N*-производные феноксазина являются антагонистами рецептора P_2X_4 , что потенциально в лечении нейропатической боли и ингибиторами агрегации бета-амилоидов, пептидов, образующих амилоидные бляшки у больных Альцгеймером [20,24].

В другой работе [25] была синтезирована серия из 30 *N*-замещенных феноксазинов, способных специфично взаимодействовать с АТФ связывающим сайтом протеинкиназы Б, тем самым блокируя доступ АТФ и ингибируя работу протеинкиназы. Протеинкиназа Б замедляет апоптотические процессы и повышает выживаемость клеток, что при неправильной работе может привести к раку. Следовательно, некоторые *N*-замещенные феноксазины обладают противораковой активностью.

В литературе известны другие исследования различных механизмов противораковой активности соединений, содержащих феноксазиновое ядро. Некоторые *N*-алкил производные феноксазина ингибируют фермент ПИМ-2, играющего роль в росте клеток и регуляции передачи сигналов [26]. Другие производные с *N*-метоксифенильным и *N*-цианофенильным заместителями проявляют антипролиферативную активность за счет связывания с тубулином, мишенью для противоопухолевых препаратов [16]. Под излучением актиномицин генерирует свободные радикалы (супероксиды), которые

участвуют в окислении фосфолипидов и оснований ДНК и приводят к гибели раковой клетки [27,28].

1.2.1 Люминесцентные датчики

Цинк в виде катиона в человеческом теле заключен в белках в качестве структурного и каталитического кофактора. Цинк является эффективным иммуностимулятором. Оказывает противовоспалительное, ранозаживляющее, антиоксидантное и антибактериальное действие. Известно, что нарушение метаболизма Zn^{2+} тесно связано с неврологическими и психическими болезнями [29].

Ионы калия находятся в печени, почках, сердце, костной ткани, мышцах, крови и в мозге. Калий играет важную роль в физиологических процессах сокращения мышц, нормальном функционировании сердца, в проведении нервных импульсов, в обменных реакциях. Благодаря этому элементу поддерживается электрическая активность мозга, нормально функционирует нервная ткань и сокращаются скелетные и сердечные мышцы.

Натрий находится большей частью в межклеточной жидкости клеток (примерно в 15 раз больше, чем в цитоплазме клетки). Ионы натрия содержатся в сыворотке крови, спинномозговой жидкости, глазной жидкости, пищеварительных соках, желчи, почках, коже, костной ткани, легких, мозге. Около 40% ионов натрия, содержащихся в костной ткани, участвует в обменных процессах. В организме человека натрий находится в виде растворимых солей, в основном виде хлорида ($NaCl$), фосфата (Na_3PO_4), гидрокарбоната ($NaHCO_3$). Совместно с калием натрий выполняет следующие функции:

1. обеспечивают постоянство кислотно-щелочного равновесия;
2. поддерживают стабильный состав клеточной жидкости;
3. участвуют в регулировании межклеточных контактов;

4. поддерживают биоэлектрическую клеточную активность;
5. участвуют в регулировании нервно-мышечной проводимости;
6. активируют многие ферменты;
7. обеспечивают мембранный транспорт.

Детекция этих катионов важна не только для мониторинга биологических процессов в организме и диагностики заболеваний, но и для изучения многих механизмов жизнедеятельности, связанных с переносом и обменом катионов в организме. Например, для изучения потенциала действия нейронов и нервной системы в целом, где непосредственно задействованы ионы калия и натрия [30,31].

Для детекции катионов используются флуоресцентные селективные датчики. Однако существует ряд ограничений при применении сенсоров для обнаружения катионов в биологических образцах. Во-первых, большинство датчиков, о которых сообщают в литературе, должны быть возбуждены УФ-светом, который может вызвать повреждение живых клеток. Во-вторых, их флуоресценция находится в видимой области, которая не может достаточно глубоко проникнуть в ткани человека. Датчики с длинноволновой областью поглощения или излучения (650-900 нм) привлекли большее внимание исследователей, т.к. автофлуоресценция и фотоповреждения живых клеток снижены в этой области.

На основе бензо[а]феноксазиния, содержащего звено N,N-ди(2-пиколил)этилендиамина (рис. 5), полностью растворимого в воде, удалось создать хемосенсор на цинк с длинноволновой эмиссией [18].

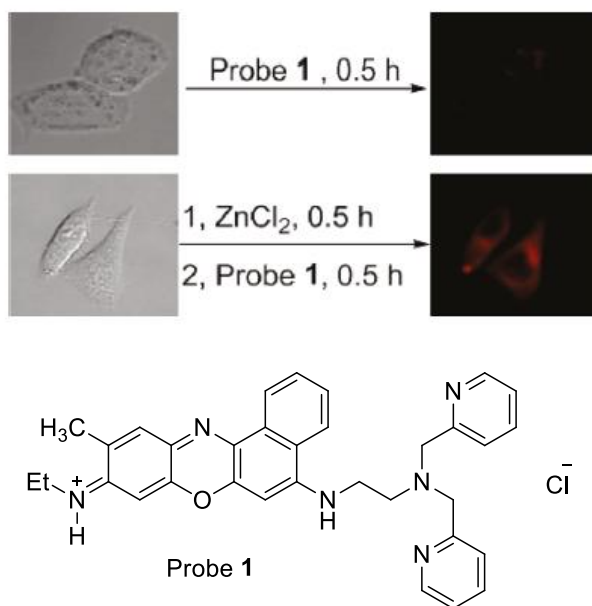


Рисунок 5 - Демонстрация работы флуоресцентного датчика на цинк

1.3 Фотофизические свойства

Феноксазины обычно имеют высокий квантовый выход люминесценции и известны как эффективные лазерные красители, которые используются в качестве строительных блоков в современных материалах OLED. Кроме того, химическая структура феноксазина напоминает структуру трифениламина, который широко используется в качестве органического материала с дырочной проводимостью (полупроводники р-типа [32]). Таким образом, полимеры/олигомеры, содержащие феноксазиновое звено, могут быть перспективными проводящими и флуоресцентными материалами [33,34].

Сопряженные сополимеры, построенные из производных феноксазина и диалкилфлуорена, хорошо известны как полупроводниковые полевые транзисторы, а также как электролюминесцентные инструменты.

Функционализация феноксазина донорными и акцепторными группировками позволяет получить интересные физико-химические характеристики. Прежде всего, перспективными являются «пуш-пульные» (от англ. push – «толкать» и pull – «тянуть») хромофоры. Благодаря наличию

донора электронной плотности и акцептора в сопряженной цепи такие соединения проявляют высокие сольватохромные эмиссионные свойства.

Сольватохромия - изменение спектра поглощения соединений при изменении сольватирующей способности растворителя. Различают 2 вида взаимодействия соединений с растворителями: неспецифическое (универсальное), обусловленное в основном взаимодействием диполей молекул растворенного вещества и растворителя, и специфическое, за счет межмолекулярных водородных связей. Если при возбуждении светом молекулы соединения равновесие между ее неполярной и полярной формами смещается в сторону последней, то увеличение полярности растворителя приводит к батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения (в область длинных волн) и углублению окраски (положительная сольватохромия). Если основное состояние молекулы растворенного вещества более полярно, чем возбужденное, наблюдается гипсохромный сдвиг (в область коротких волн) и повышение окраски (отрицательная сольватохромия) [35].

Небольшой органический хромофор на основе феноксазина (рис. 6) является сольватохромным. Красное смещение и уширение спектров (рис.7, а) свидетельствует о том, что сопряжение хорошо простирается между акцепторным фрагментом -CN и донором -NH- фрагмент через систему внутреннего ароматического бензольного кольца [9].

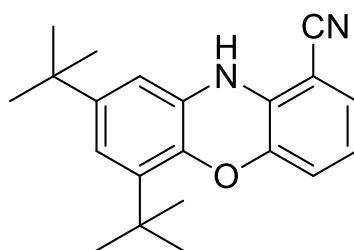


Рисунок 6 - Хромофор на основе феноксазина с донорным и акцепторным фрагментами

Сольватохромные свойства обеспечивают чувствительность к небольшим вариациям диэлектрической проницаемости внутри биомолекулярного микроокружения. Это в совокупности с

комплексообразованием с биомолекулой позволяют использовать данный хромофор для эффективного распознавания циркулирующей опухолевой ДНК (фрагментированная ДНК в кровотоке, которая не связана с клетками) за счет изменения положения максимумов поглощения [9].

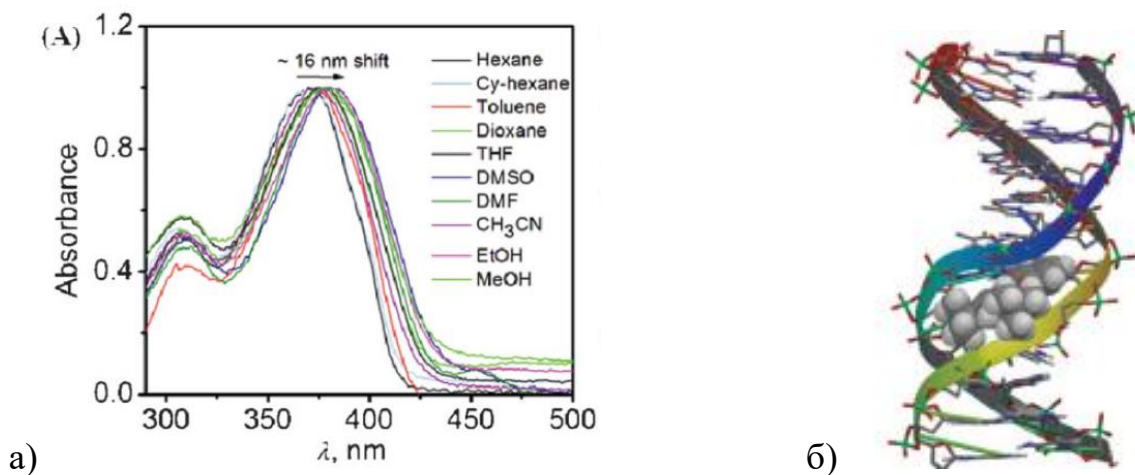


Рисунок 7 - а) батохромный сдвиг донорно-акцепторного хромофора при переходе от неполярных к полярным растворителям; б) комплексообразование хромофора с молекулой циркулирующей опухолевой ДНК.

1.3.1 Материалы для солнечных батарей

Большое количество современных исследований направлено на использование альтернативных источников энергии, поскольку озабоченность долгосрочными проблемами дефицита увеличивается с каждым годом. Обилие энергии, исходящей от солнца, делает солнечные батареи очень привлекательной альтернативой основным источникам энергии, используемых сегодня. Однако стоимость производства солнечных элементов на основе кристаллического кремния все еще слишком высока, чтобы реально конкурировать с традиционными источниками энергии на рынке.

Сенсибилизированные красителем солнечные элементы (ячейка Гретцеля) могут быть очень привлекательными для эффективного преобразования солнечной энергии, поскольку требуют более низких

производственных затрат. В общем случае они состоят из широкополосного полупроводникового фотоанода, якорного молекулярного сенсibilизатора, окислительно-восстановительного электролита и встречного электрода [36].

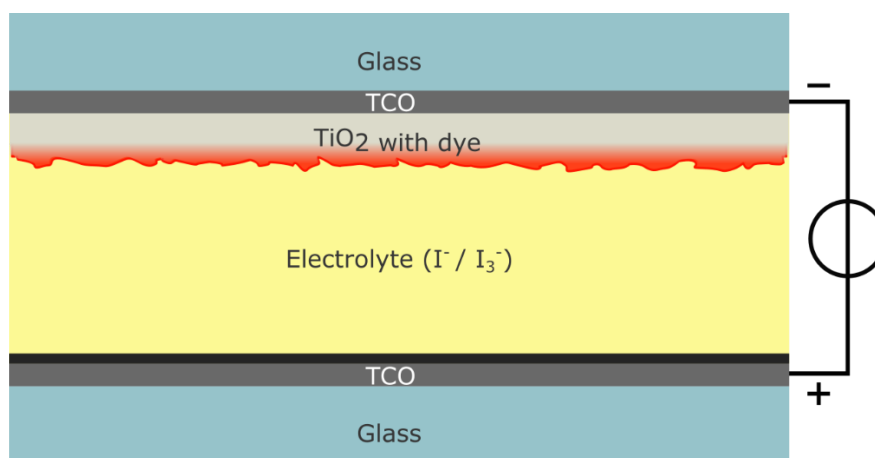


Рисунок 8 - Схематическое изображение сенсibilизированных красителем солнечных элементов (ячейка Гретцеля)

Современная ячейка Гретцеля n-типа состоит из пористого слоя наночастиц диоксида титана, покрытого молекулярным красителем, поглощающим солнечный свет, как хлорофилл в зеленых листьях (рис. 8). Диоксид титана погружается под раствор электролита, над которым находится катализатор на основе платины. Как и в обычной батарее, анод (диоксид титана) и катод (платина) помещаются с обеих сторон жидкого проводника (электролита).

Принцип работы n-типа ячейки Гретцеля можно обобщить в нескольких основных шагах. Солнечный свет проходит через прозрачный электрод в слой красителя, где он может возбуждать электроны, которые затем поступают в полосу проводимости полупроводника n-типа, диоксида титана. Электроны из диоксида титана затем направляются к электроду, где они собираются для питания чего-либо, присоединенного к цепи. После протекания через внешнюю цепь они вновь вводятся в ячейку на металлическом электроде на задней стороне, также известном как встречный электрод, и текут в электролит. Электролит затем переносит электроны обратно в молекулы красителя и регенерирует окисленный краситель.

Среди этих компонентов сенсibilизирующий краситель играет большую роль. Разработка новых сенсibilизаторов для ячеек Гретцеля очень важно для улучшения общей эффективности ячейки. В первые годы исследований ячеек основное внимание уделялось в основном на металлокомплексы в качестве сенсibilизаторов. В последнее время больше внимания уделяется безметалловым органическим красителям из-за их высоких коэффициентов молярной экстинкции, простого синтеза и возможности структурных модификации, а также меньших экологических проблем по сравнению с комплексами на основе тяжелых металлов [37].

Многие виды органических красителей, например, кумарин, индолин, трифениламин, карбазол, гетерантрацен и тетрагидрохинолиновые красители описаны в литературе как сенсibilизаторы для сенсibilизируемых красителем солнечных элементов [2]. Особое внимание уделяется феноксазиновым красителям благодаря простоте их синтеза, а также высоким выходам люминесценции. Кроме того, Хаке и его коллеги сообщили, что антенная группа материалов с дырочной проводимостью (полупроводники p-типа) может замедлить рекомбинацию между фотоинжектированными электронами и окисленным полупроводником p-типа за счет пространственного отделения дырок от электронов в полупроводнике и, таким образом повысить эффективность солнечных элементов [38]. В связи с этим сенсibilизаторы с феноксазиновым электронодонорным ядром и группой-антенной являются многообещающими и демонстрируют лучшую производительность, чем многие широко распространенные красители (рис. 9).

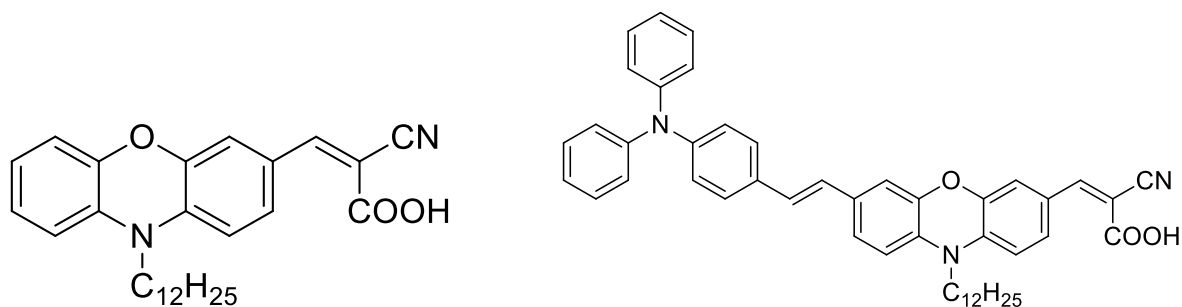


Рисунок 9 - Сенситизаторы на основе электронодонорного феноксазинового ядра с группой-акцептором

Солнечные батареи на основе выше указанных сенситизаторов с жидким электролитом показали общую эффективность преобразования 7.4% [33].

При функционализации феноксазина донорными гидрофобными и акцепторными гидрофильными группировками можно также добиться создания нанопленки Ленгмюра-Блоджетт (ЛБ пленки). Они представляют собой стопки мономолекулярных слоев амфифильных веществ, перенесенных с водной поверхности на твердую подложку (рис. 10). Эти пленки являются квазидвумерными частично упорядоченными структурами и обладают уникальным набором электрических, магнитных, оптических и других свойств [10].

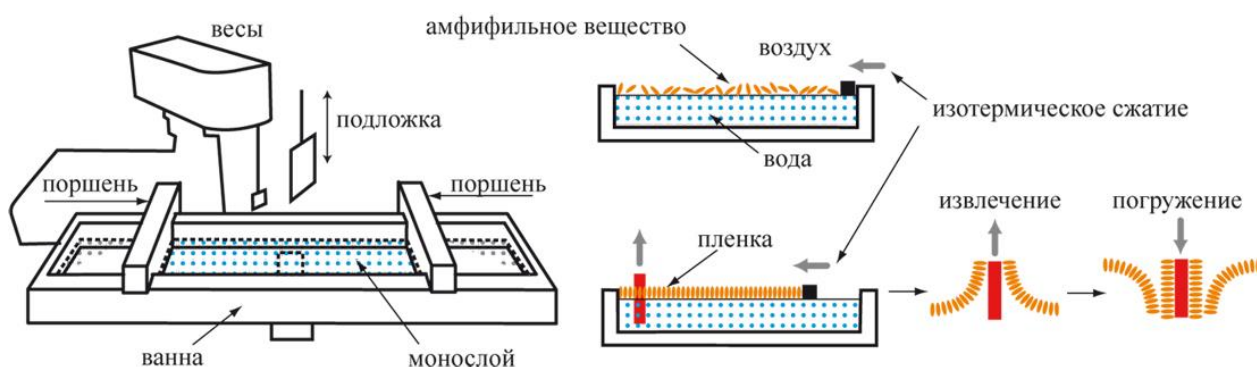


Рисунок 11 - Технология нанесения нанопленок Ленгмюра-Блоджетт на подложку

ЛБ пленки имеют следующие важнейшие особенности:

а) они составлены из отдельных монослоев, толщина которых задана размером органической молекулы и ее ориентацией с точностью до долей ангстрема;

б) пленки обладают резко выраженной анизотропией упорядочения молекул, их свойства сильно различаются для продольного и поперечного направлений относительно нормали к пленке;

в) молекулярный состав различных монослоев можно варьировать по желанию экспериментатора и таким образом создавать сложные молекулярные ансамбли, в которых каждая молекула имеет свое функциональное назначение.

Весьма оптимистически оцениваются возможности нанопленок ЛБ в области преобразования солнечной энергии в электрическую. Одним из путей реализации этого преобразования является фоторазложение воды на кислород и водород; при этом фотокатализатором могут служить поверхностно-активные комплексы некоторых металлов. Другой путь преобразования энергии заключается в создании солнечных батарей по аналогии с полупроводниковыми p–n переходами. В данном случае могут применяться твердые лэнгмюровские мультислои, образованные донорными и акцепторными соединениями, а также электролитические ячейки, в которых лэнгмюровские монослои нанесены на твердую подложку с оптически прозрачным электродом. Квантовый выход фототока таких элементов может достигать 12–16%. Для сбора световой энергии можно использовать принцип «фотонной воронки» с помощью комбинации красителей в схеме преобразователя с электролитической ячейкой; это дает заметный выигрыш в эффективности преобразования [11].

1.3.2 Фотокатализаторы

Фотоокислительный катализ представляет собой стратегию химической трансформации в мягких условиях через генерацию активных катализаторов с открытой оболочкой путем фотовозбуждения. Работы в этой области в значительной степени сосредоточены на полипиридальном рутении и комплексах иридия, поскольку такие комплексы металлов эффективно поглощают видимый свет, обладают достаточно длительным временем жизни в возбужденном состоянии в результате переноса заряда от металла к лиганду и имеют регулируемые окислительно-восстановительные свойства. Однако опасения, связанные с загрязнением металлов и устойчивости металлического иридия или рутения мотивируют на использование органических фотоокислительных катализаторов.

Показано, что 10-фенил-10*H*-феноксазин (рис. 11) является эффективным фотоокислительным органическим безметалловым катализатором для радикальной полимеризации алкилбромидов с переносом атома. В результате получаются полимеры с низкой дисперсностью [34].

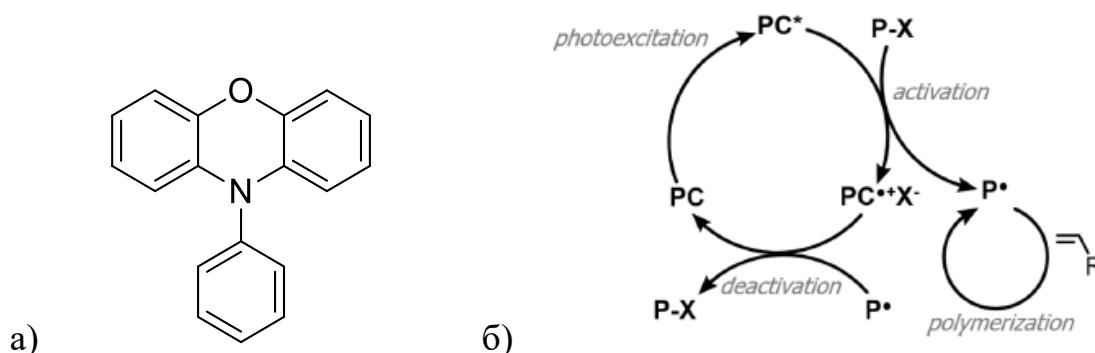


Рисунок 11 - а) структура 10-фенил-10*H*-феноксазин; б) схема радикальной полимеризации с переносом атома (PC - фотоокислительный катализатор, P-X – алкил галогенид)

Проведение химических и фотохимических реакций с соединениями-реагентами, молекулы которых строго ориентированы в пространстве (как в случае нанопленок ЛБ), дает экспериментатору существенно больше «степеней свободы», чем при работе с изотропными растворами. В ориентированном состоянии можно включить в реакцию новые молекулярные фрагменты. Для таких химических реакций можно использовать различные

границы (между монослоем и подложкой, монослоем и внешним окружением, а также границы между монослоями). В результате появляется возможность изменять не только скорости протекания химических реакций, но и продукты их выхода.

1.4 Получение феноксазинов

Немецкий ученый Август Бернтсен провел первый синтез феноксазина более чем 100 лет назад [39]. Он использовал в качестве исходных реагентов пирокатехин и орто-аминофенол (схема 1).

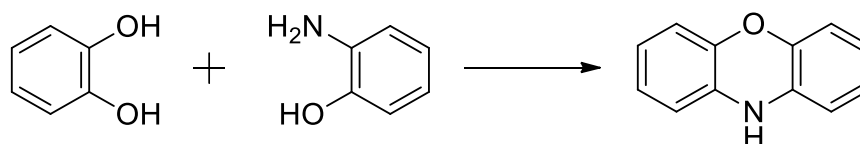


Схема 1

С тех был подобран ряд других синтетических путей к его получению:

- 1) образование феноксазиновых звеньев посредством межмолекулярного связывания двух различных ароматических субстратов с двумя соседними реакционноспособными заместителями на каждом фенильном кольце с последующей внутримолекулярной циклизацией;
- 2) арилирование или алкилирование гетероциклических ядер.

Обычный синтез феноксазинов (по пути 1) реализуется с помощью подходящих орто-дизамещенных бензолов, у которых оксазиновый скелет получается закрытием кольца. Кроме того, в состав исходных соединений могут быть введены заместители. Тогда продуктами будут являться замещенные феноксазины (схема 2).

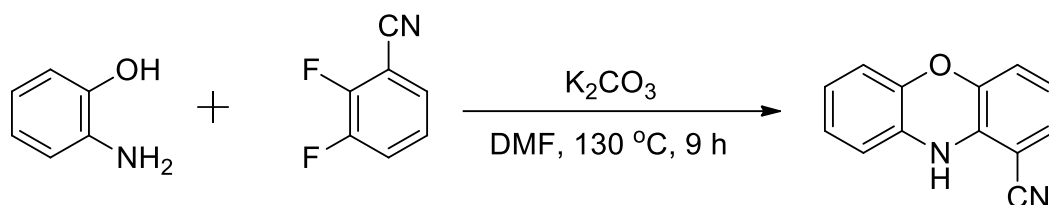


Схема 2

Этот путь получения реализуется без использования катализаторов на основе переходных металлов в довольно мягких условиях и протекает через перегруппировку Смайлса (схема 3) [40].

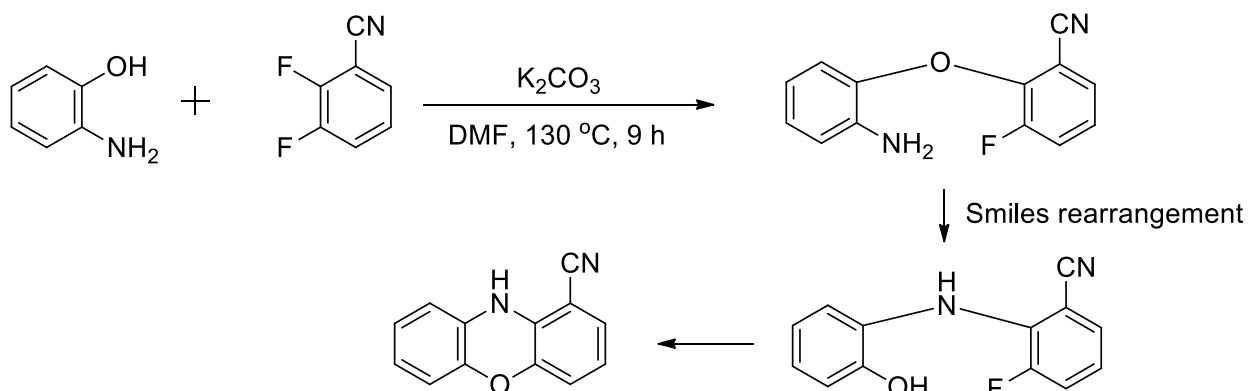


Схема 3

На схемах 4 и 5 представлены другие примеры реакций получения замещенных феноксазинов из дизамещенных бензолов. Во всех случаях авторы сообщали о том, что электроноакцепторными группами реакции протекали с хорошими выходами (>70%), а при попытке их замены на электронодонорные группы реакции протекали плохо или не протекали вообще [41].

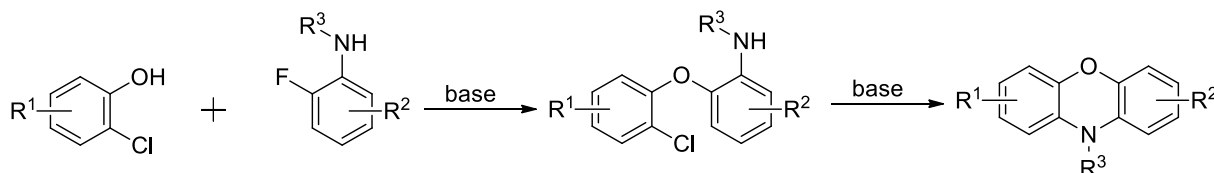


Схема 4

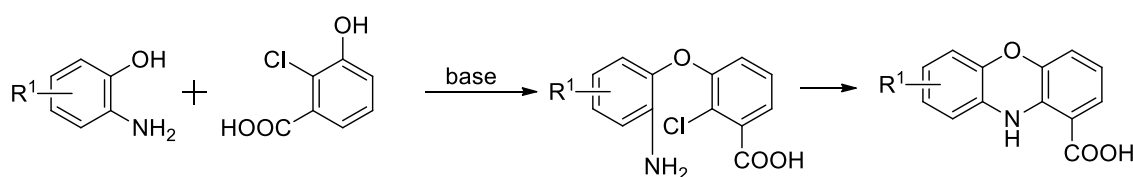


Схема 5

Реакция связывания арилгалогенидов с получением феноксазинов протекает при катализе медью (схема 6).

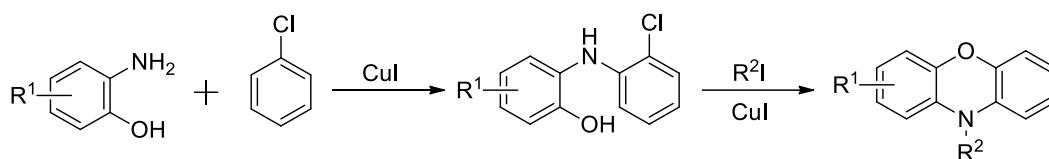


Схема 6

Выделяют 3 этапа протекания реакции (схема 7):

- 1) Cu-катализируемое межмолекулярное N-арилирование между о-аминофенолом и хлорбензолом;
- 2) Cu-катализируемое межмолекулярное N-арилирование между продуктом конденсации и йодбензолом;
- 3) Cu-катализируемое внутримолекулярное O-арилирование.

O-арилирование с помощью хлороароматических соединений в качестве арилирующих реагентов для замены бром- или йодоароматические соединения в синтезе ариловых эфиров было названо как одна из «реакций мечты» компанией «ACS GCI Pharmaceutical Roundtable» в 2005 г, что делает предложенный подход очень перспективным [42].

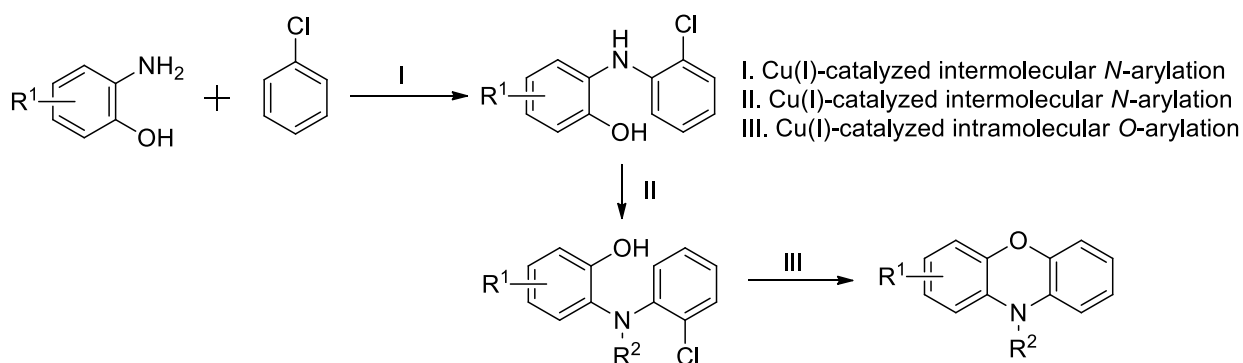


Схема 7

Другой подход для получения феноксазинов заключается в реакции циклизации арилоксианилидов (схема 8).

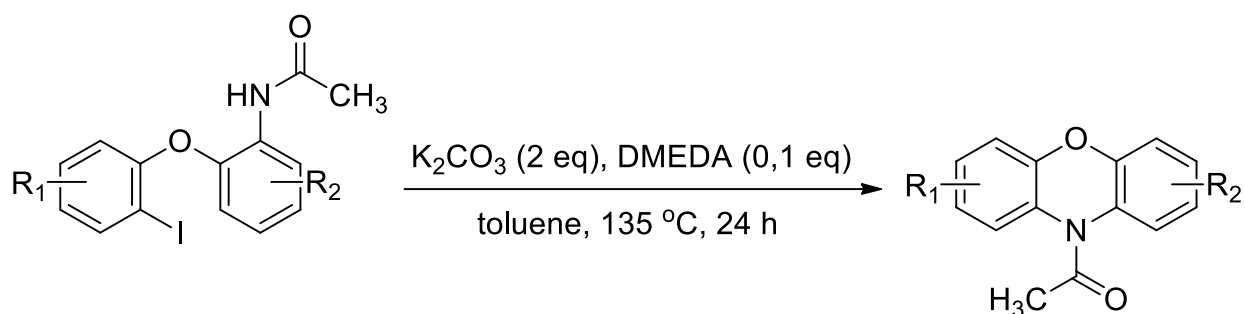


Схема 8

Катализируемые DMEDA (N,N'-диметилэтилендиамин) образования внутримолекулярных связей C-N с K_2CO_3 в качестве основания, приводящих к широкому спектру ацетилированных производные феноксазина, описаны в работе Том и ее коллег [43]. Наличие йода в исходном соединении, диамина (DMEDA) и поташа играют ключевую роль в протекании реакции. В отсутствие DMEDA исходное соединение не циклизуется, а реакция с N-[2-(3-йодфенокси)фенил]ацетамидом, где йод находится в мета-положении относительно кислорода, не протекает. Также наблюдаются хорошие выходы при введении в систему электронодонорных заместителей (R_1 , R_2 – на схеме 8).

Кроме того, образование связей C-N между арилгалогенидами и первичными аминами возможно при использовании палладиевого катализатора. Такое превращение позволяет осуществить синтез феноксазина и его производных с широким спектром заместителей из легкодоступных прекурсоров (схема 9) [44].

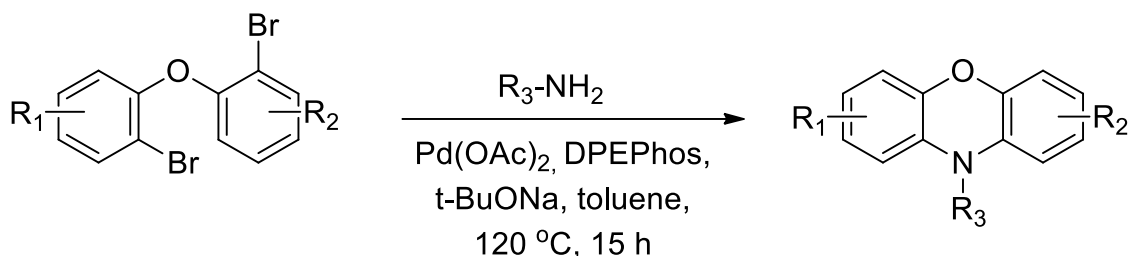


Схема 9

Также известен формальный синтез феноксазина (схема 10) без переходных металлов с использованием орто-замещенного диарилового эфира, полученного O-арилацией йодфенола несимметричным N-ацетилированным арилоксианилидом, который был циклизован до ацетилфеноксазина [45].

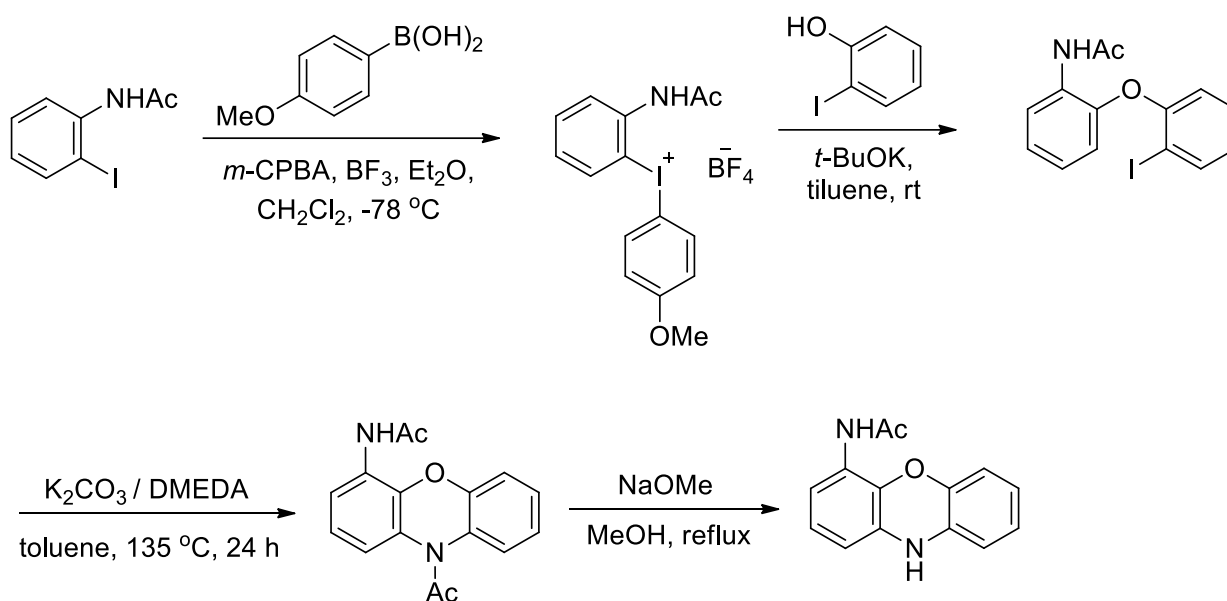


Схема 10

Феноксазины могут быть сконструированы одностадийно из хиначетофенонов и анилинов (схема 11). При этом реакция не останавливается, а продолжается с присоединением анилина по второй гидроксильной группе.

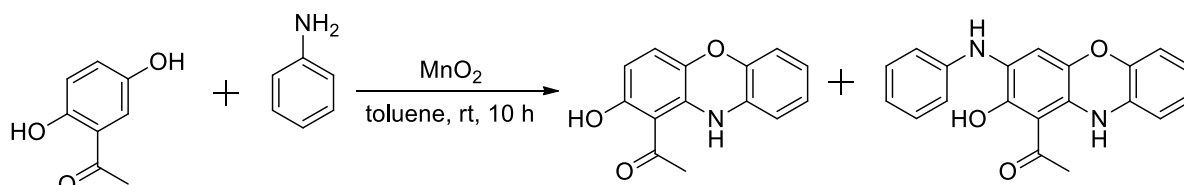


Схема 11

На схеме 12 представлен наиболее вероятный механизм реакции на основе исследований ESI-MS через равные интервалы во время реакции [46].

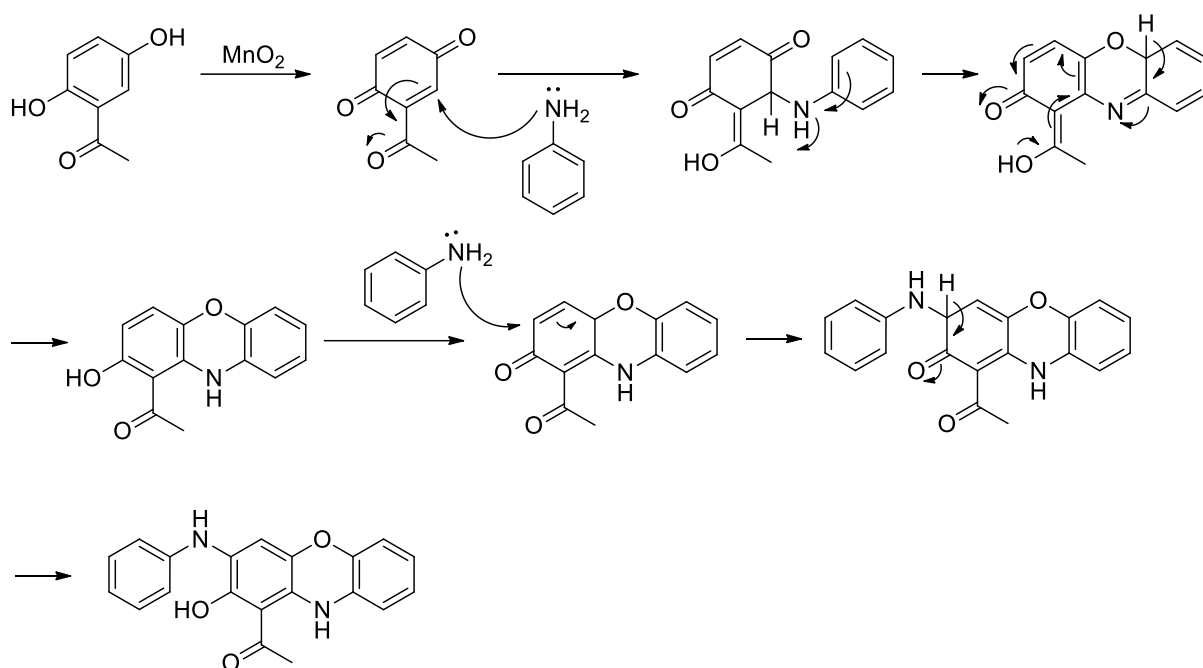


Схема 12

Получение феноксазина из N-ацетильного производного возможно с помощью селективного гидрогенолиза, катализируемым KOH/BEt_3 (схема 13) [47].

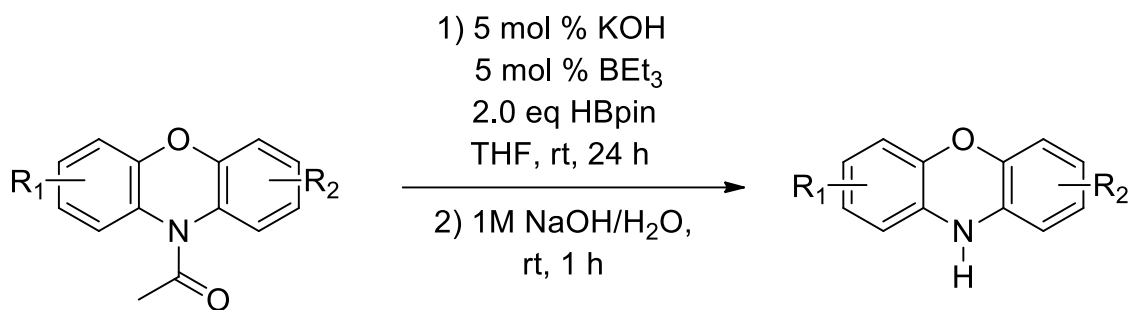


Схема 13

Механизм гидрогенолиза представлен на схеме 14.

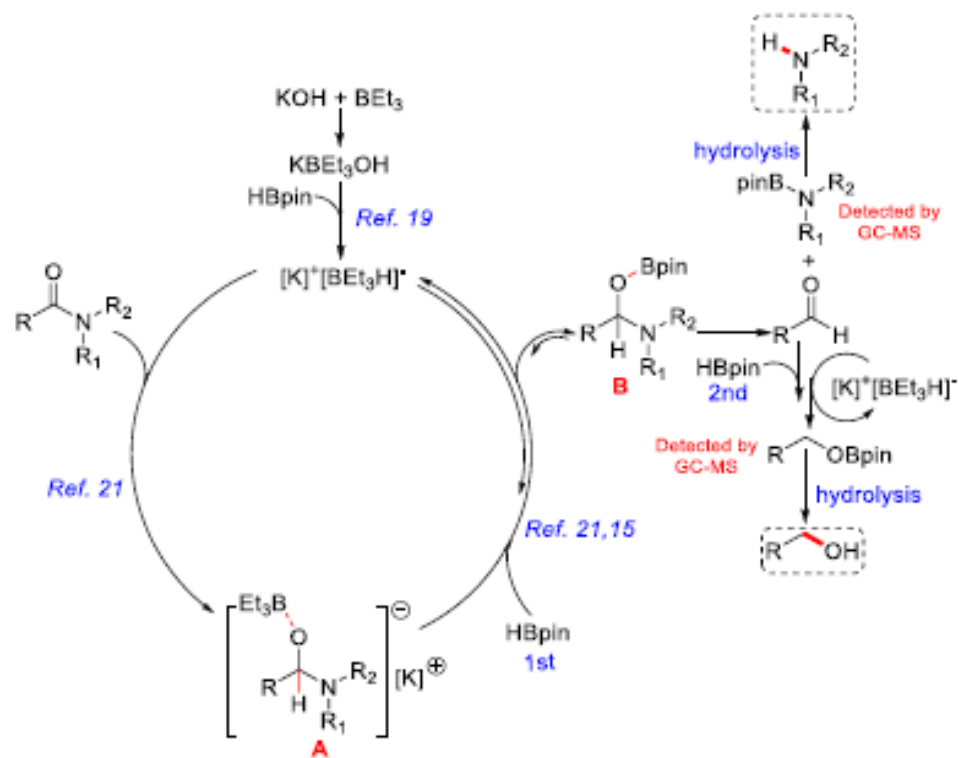


Схема 14

Глава 2 Обсуждение результатов

2.1 Постановка задачи

Американские ученые в 1972 году исследовали флуоресцентные свойства незамещенного 10*H*-феноксазина и 10-фенил-феноксазина [48].

Как видно из таблицы 1 квантовый выход незамещенного феноксазина невысок. Однако функционализация феноксазина приводит к значительному улучшению флуоресцентных свойств. В частности, введение донорных и акцепторных группировок ведет к возникновению пуш-пульного эффекта. Благодаря наличию донора электронной плотности и акцептора в сопряженной цепи такие соединения проявляют высокие сольватохромные эмиссионные свойства. Известны примеры применения подобных соединений в качестве сенсбилизаторов для сенсбилизруемых красителем солнечных батарей, фоторезисторов и фотокатализаторов [2]. Введение донорной гидрофобной и акцепторной гидрофильной группировок позволяет добиться амфифильности вещества, что важно для создания нанопленок Ленгмюра-Блоджетт [10]. Благодаря строгой ориентации молекул такие нанопленки способны с большей эффективностью преобразовывать солнечный свет в электрическую энергию относительно изотропных растворов.

Таблица 1 Квантовый выход флуоресценции Φ_{fluo} и время жизни флуоресценции τ_{fluo} феноксазина (ФН) и 10-фенилфеноксазина (ФФН).

Соединение	Растворитель	Φ_{fluo} (298 К)	τ_{fluo} (298 К), нсек	Φ_{fluo} (78 К)
ФН	Этанол	0.023±0.004	1.1±0.1	0.108±0.010 (ИДЭ)
ФН	Толуол	0.027±0.004	1.5±0.1	0.064±0.07 (3-МП)
ФФН	Этанол	0.040±0.004	2.9±0.1	0.12±0.02 (ИДЭ)
ФФН	Толуол	0.047±0.004	3.2±0.2	0.082±0.09 (3-МП)

Функционализация феноксазина группой-рецептором перспективна для создания люминесцентных датчиков на биологически важные катионы.

Кроме того, феноксазиновое ядро известно своими противоопухолевыми [16], антиоксидантными и нейропротекторными свойствами [4].

Целью данной работы стало получение карбоксильных и *N*-алкильных производных пространственно-экранированных феноксазинов, а также изучение их строения и люминесцентных свойств.

Основные задачи:

1. Провести и оптимизировать синтез карбоксильных и *N*-алкильных производных феноксазина.
2. Выполнить исследования оптических характеристик полученных соединений (спектры поглощения и фотолюминесценции, квантовые выходы).
3. Провести синтез модельного незамещенного феноксазина; изучить влияние заместителей (-COOH, *N*-Alk) на люминесцентные свойства.
4. Продемонстрировать изменение люминесцентных свойств при связывании катиона калия карбоксильным производным феноксазина.

Целевые феноксазины могут найти свое применение в медицине [1], биологических исследованиях [6], фотовольтаике и солнечной энергетике [2].

2.2 Синтез модельных и целевых соединений

Незамещенный модельный феноксазин может быть получен взаимодействием 2-аминофенола с 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохиноном в присутствии кислотного катализатора. Карбоксилсодержащие производные феноксазинов **1-5** могут быть получены конденсацией 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона с *пара*- или *орто*-аминобензойной кислотой в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты или *пара*-толуолсульфокислоты (ПТСК), которая связывает воду из первичных продуктов конденсации. В простом случае присоединения 1:1 образуется

продукт **1**, либо нециклическая его форма **2**, полученная на базе лаборатории ранее. Если к бензохинону присоединяется три молекулы *n*-аминобензойной кислоты образуется феноксазин **3**, также описанный в нашей лаборатории ранее [49].

Экспериментальным путем были определены оптимальные условия проведения реакции. При взаимодействии 3,5-ди-*tert*-бутил-*o*-бензохинона с эквивалентным количеством *n*-аминобензойной кислоты в изопропиловом спирте удалось выделить феноксазины **1**, **2** и **3** (схемы 15-17). Поэтому были подобраны условия с целью относительно селективного получения конкретного продукта. Результаты собраны в таблице 2.

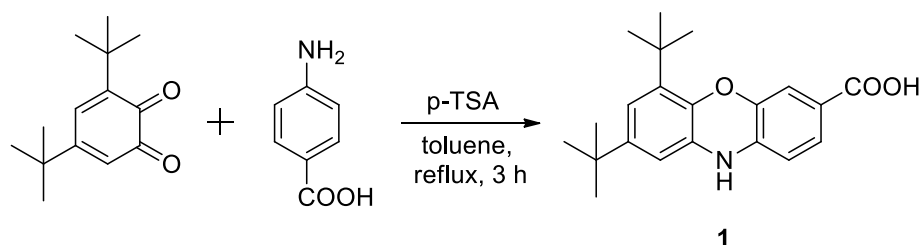


Схема 15

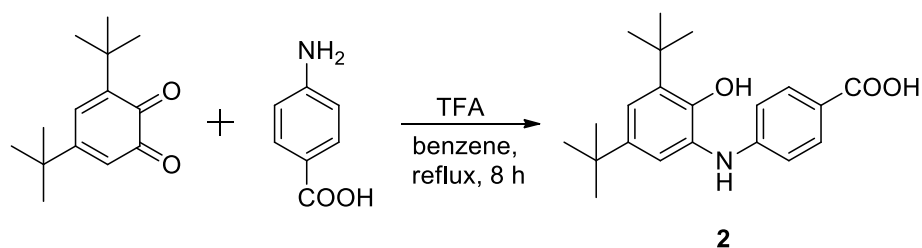


Схема 16

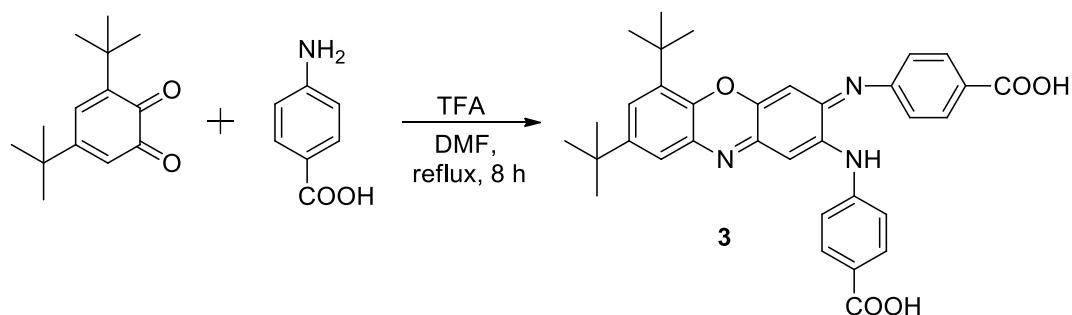


Схема 17

Использование хроматографической колонки позволяет преимущественно выделить кислоту **1**, либо **2** при увеличении времени проведения синтеза и использовании трифторуксусной кислоты вместо *n*-толуолсульфокислоты. Продукт конденсации **3** разрушается на SiO₂. Его выделение возможно при промывке осадка, полученного из синтеза, горячей водой и изопропиловым спиртом с дальнейшей перекристаллизацией из изопропилового спирта.

Таблица 2 Условия проведения реакции получения феноксазинов **1, 2, 3**

№	Соотношение исходных компонентов	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход 1 , %	Выход 2 , %	Выход 3 , %
1	1:1	Изопропиловый спирт	ПТСК	82	3	35	24	30
2	1:1	Изопропиловый спирт	ПТСК	82	8	5	32	51
3	1:1	Толуол	ПТСК	110	3	60	-	25
4	1:1	Бензол	CF ₃ COOH	110	8	-	41	48
5	1:3	ДМФА	CF ₃ COOH	153	8	-	32	62

При взаимодействии 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона с эквивалентным количеством *о*-аминобензойной кислоты в бензоле или толуоле удалось выделить феноксазин **4** (схема 18) и **5** (схема 19). Результаты собраны в таблице 3.

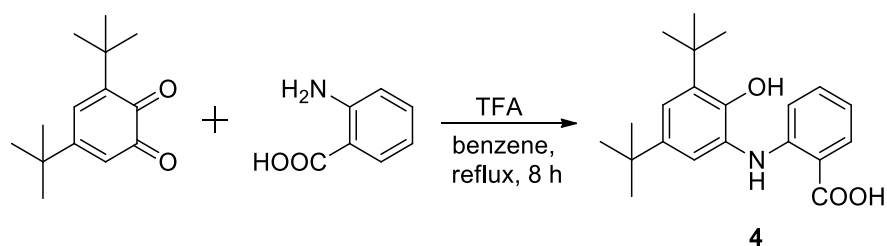


Схема 18

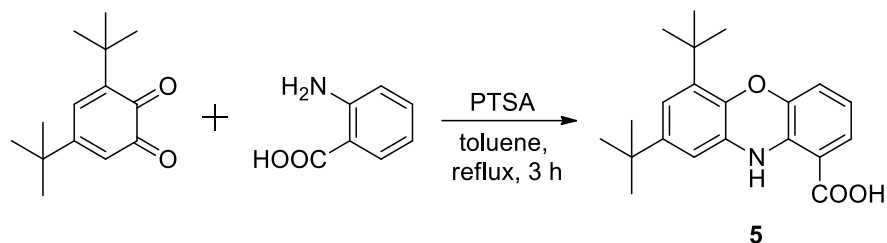


Схема 19

Таблица 3 Условия проведения реакции получения феноксазинов **4, 5**

№	Соотношение исходных компонентов	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход 4 , %	Выход 5 , %
1	1:1	Изопропиловый спирт	ПТСК	82	3	22	44
2	1:1	Изопропиловый спирт	ПТСК	82	8	30	32
3	1:1	Толуол	ПТСК	110	3	20	54
4	1:1	Бензол	CF ₃ COOH	110	8	53	-

Предполагаемый механизм получения феноксазина **2** заключается в активации трифторуксусной кислотой кето-группы бензохинона, атаке электронной пары атома азота аминокислоты положительно заряженного углерода с дальнейшим отщеплением воды (схема 20).

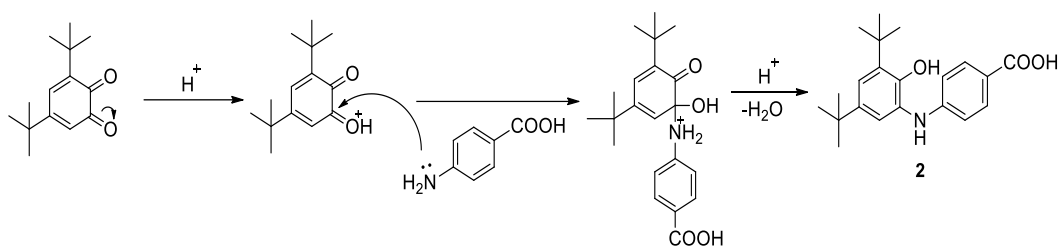


Схема 20

Феноксазин **1** образуется при использовании менее кислотного катализатора *n*-толуолсульфонокислоты при кипячении 3 часа, вместо 8. Вероятно в этом случае образуется интермедиат **1a**, который циклизуется в продукт **1**. В условии кипячения при высокой температуре наиболее вероятны отщепление карбоксильной группы и атака двух молекул аминобензойной кислоты внешнего незранированного *трет*-бутильными фрагментами бензольного кольца. В результате образуется феноксазин **3** (схема 21).

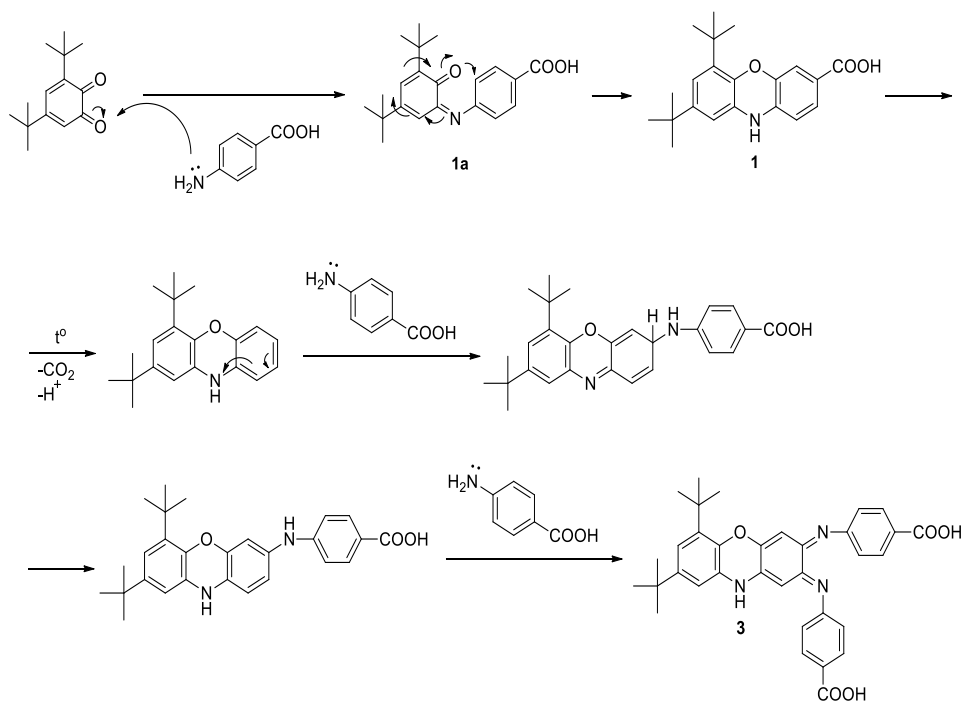
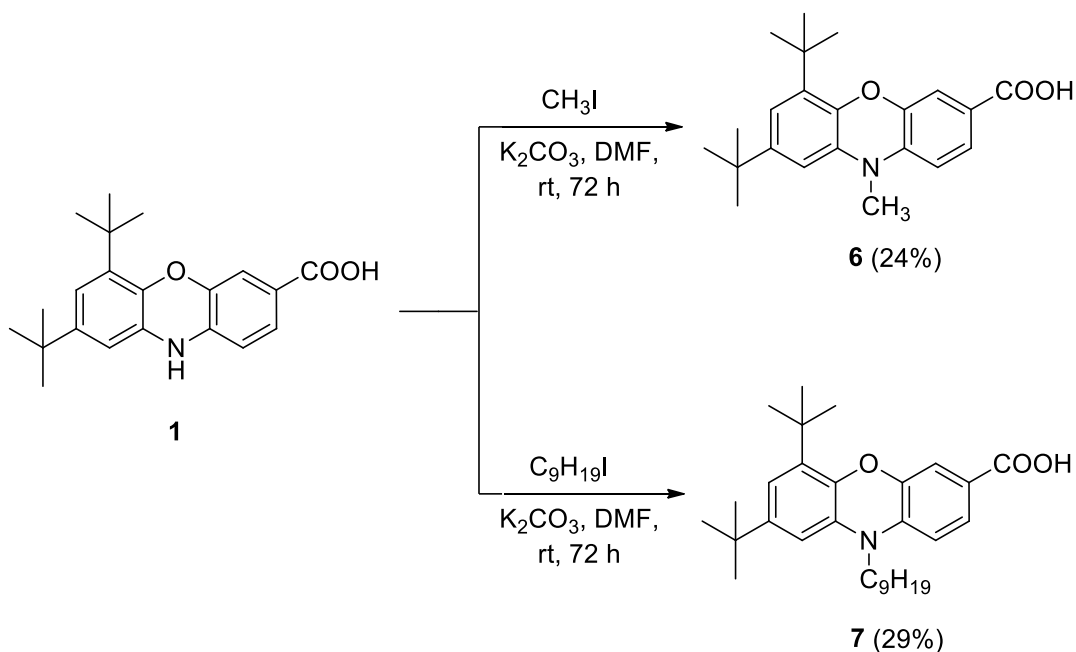


Схема 21

Феноксазины **4** и **5** предположительно образуется по тому же механизму, что и феноксазины **1** и **2**.

N-производные **6-7** получены взаимодействием феноксазина **1** с йодистым метилом или йоднаном в присутствии поташа в ДМФА (схема 22).



При попытке алкилировать соединение **1** в отсутствие щелочного агента реакция не протекает. А при использовании сильного основания – гидроксида калия – наблюдается деструкция соединения **1**. Оптимальным оказалось использование поташа, что приводит к относительно хорошим выходам соединений **6** и **7**.

2.3 Изучение строения целевых соединений

Структура полученных соединений была исследована методами ИК, ЯМР и Масс-спектропии. Для **1** и **4** также проведены исследования строения монокристаллов методом РСА. В ИК спектрах карбоксильных производных феноксазинов (**1-7**) были обнаружены полосы поглощения, соответствующие связи $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{H}$ ($3453\text{-}3354\text{ см}^{-1}$), $\text{N}-\text{H}$ ($3354\text{-}3354\text{ см}^{-1}$), а также связи $\text{C}=\text{O}$ ($1680\text{-}1650\text{ см}^{-1}$). Для соединений **1**, **2**, **4**, **6** и **7** проводились исследования методом масс-спектропии.

2.4 Исследование структуры соединений в растворах методом спектроскопии ЯМР

В спектрах всех синтезированных соединений **1-7** присутствуют два синглетных девятипротонных сигнала от двух *трет*-бутильных групп в сильнополюсной области (1.19-1.37 м.д.). Протон гидроксильной группы в спектрах феноксазинов **2** и **4** проявляется в виде синглетного сигнала (7.80-8.32 м.д.).

В спектрах соединений **1-5** присутствует синглетный сигнал от N-H (8.17-9.05 м.д.), а в спектрах *N*-алкилированных производных феноксазина **6** и **7** этот сигнал отсутствует, но наблюдается синглетный трехпротонный сигнал *N*-CH₃ группы в спектре феноксазина **6**, а в спектре феноксазина **7** - девятнадцатипротонный мультиплетный сигнал от *N*-C₉H₁₉.

В спектрах феноксазинов **1-7** в диапазоне 8.72-12.78 м.д. присутствует синглетный сигнал карбоксильной группы.

Сигналы характеристических групп протонов феноксазинов **1, 2, 4-7** описаны в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 Сигналы характеристических групп протонов соединений **1, 5-7**

	1	5	6	7
1-Н	6.48 (д, J=8.4 Гц, 1H)	-	6.49 (д, J=3 Гц, 1H)	6.50 (д, J=8.4 Гц, 1H)
2-Н	7.36 (д, J=8.1 Гц, 1H)	7.32 (д, J=8.1 Гц, 1H)	7.38 (д, J=9 Гц, 1H)	7.38 (д, J=9 Гц, 1H)
3-Н	-	6.64 (т, J=14.4 Гц)	-	-
4-Н	7.09 (с, 1H)	6.89 (д, J=6 Гц, 1H)	7.09 (с, 1H)	7.09 (с, 1H)

Продолжение таблицы 4 Сигналы характеристических групп протонов соединений **1, 5-7**.

	1	5	6	7
7-Н	6.63 (с, 1H)	6.74 (с, 1H)	6.63 (с, 1H)	6.63 (с, 1H)
9-Н	6.44 (с, 1H)	6.59 (с, 1H)	6.44 (с, 1H)	6.44 (с, 1H)
N-H	8.65 (с, 1H)	8.86 (с, 1H)	-	-
N-CH₃	-	-	3.75 (с, 3H)	-
COOH	12.46 (с, 1H)	13.18 (с, 1H)	8.72 (с, 1H)	8.72 (с, 1H)
6-<i>t</i>-Bu	1.33 (с, 9H)	1.33 (с, 9H)	1.32 (с, 9H)	1.32 (с, 9H)
8-<i>t</i>-Bu	1.19 (с, 9H)	1.19 (с, 9H)	1.19 (с, 9H)	1.19 (с, 9H)

Таблица 5 Сигналы характеристических групп протонов соединений **2 и 4**.

	2	4
2-Н	6.67 (д, J=8.4 Гц, 1H)	-
3-Н	7.69 (д, J=8.7 Гц, 1H)	7.85 (д, J=6.6 Гц, 1H)
4-Н	-	6.65-6.82 (м, 1H)
5-Н	7.69 (д, J=8.7 Гц, 1H)	7.26-7.28 (м, 1H)
6-Н	6.67 (д, J=8.4, 1H)	6.27 (д, J=2.4 Гц, 1H)
4'-Н	7.05 (с, 1H)	7.06 (с, 1H)
6'-Н	6.99 (с, 1H)	7.03 (с, 1H)
N-H	8.65 (с, 1H)	9.15 (с, 1H)
COOH	12.13 (с, 1H)	Не проявилось
OH	7.80 (с, 1H)	8.32 (с, 1H)
6-<i>t</i>-Bu	1.37 (с, 9H)	1.37 (с, 9H)
8-<i>t</i>-Bu	1.22 (с, 9H)	1.22 (с, 9H)

2.5 Рентгеноструктурные исследования

Структура соединений **1** и **4** в кристаллах была определена в ходе рентгеноструктурного исследования. Кристаллы были получены из растворов соответствующих соединений в гексане.

Было выявлено, что соединения **1** и **4** являются моноклинными кристаллами (рис. 11 и 12). Структура соединения **4** также содержит гидроксид-анион у протона, соседствующего с *трет*-бутильной и иминной группами.

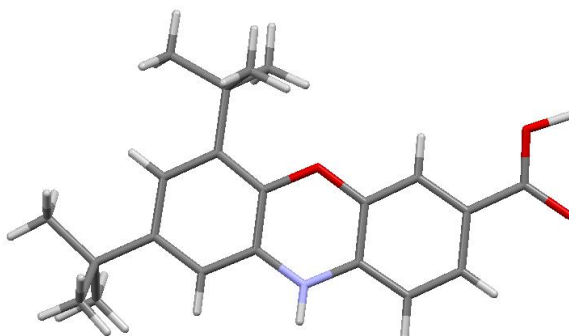


Рисунок 12 - Структура молекулы соединения **1**

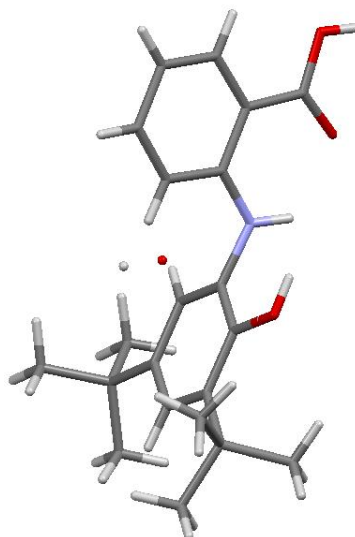


Рисунок 13 - Структура молекулы соединения **4**

Углы между средними плоскостями аннелированных циклов соединения **1** составляют 0.03° , что говорит о полноте сопряжения их π -

систем. Длина связи О-Н в карбоксильной группе феноксазина **1** равна 1.08 Å, в то время как стандартное значение 0.89 Å. Это говорит о повышенной кислотности соединения и подвижности протона, что перспективно для проведения обменных процессов с катионами.

В структуре соединения **4** угол между среднеквадратичными плоскостями двух бензольных колец, связанных NH составляет 122.81°. В свою очередь они повернуты друг относительно друга на 67°, что говорит о непланарности молекулы.

На рис. 14 и 15 представлена упаковка соединений **1** и **4** соответственно в кристаллах.

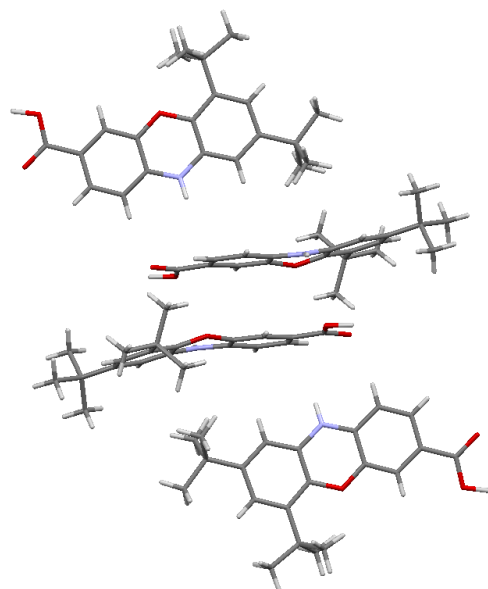


Рисунок 14 - Упаковка соединения **1** в кристаллах

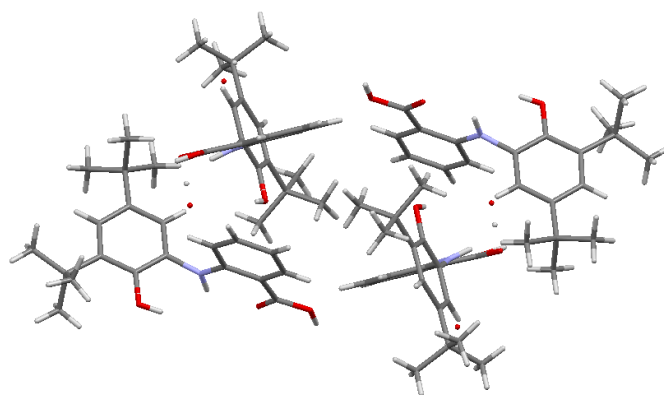


Рисунок 15 - Упаковка соединения **4** в кристаллах

2.6 Спектрофотометрические исследования

Соединения **1**, **2**, **4**, **5**, **6** и **7** проявляют интенсивную флуоресценцию в растворах как полярных, так и неполярных растворителей. Феноксазины **1**, **6** и **7** флуоресцируют в твердом виде.

Для соединений **1**, **6**, **7** (рис. 16-21) были проведены спектрофотометрические исследования (спектры поглощения и фотолуминесценции, квантовые выходы).

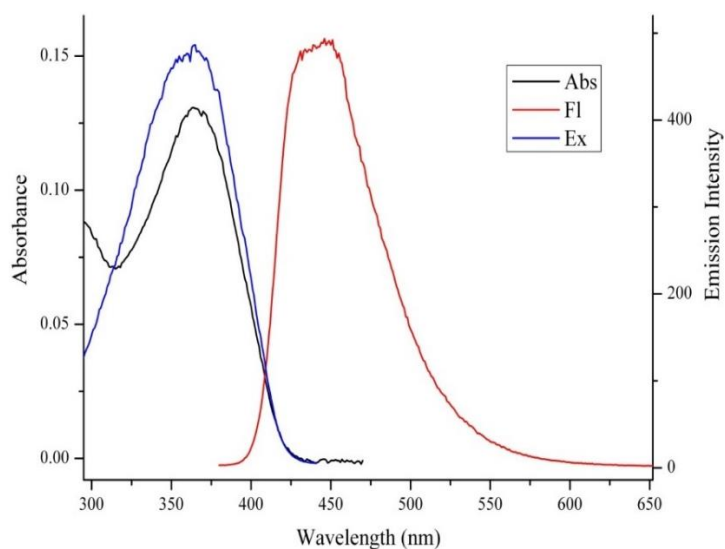


Рисунок 16 - Спектры поглощения (Abs), эмиссии (Fl) и возбуждения флуоресценции (Ex) соединения **1** в толуоле при комнатной температуре

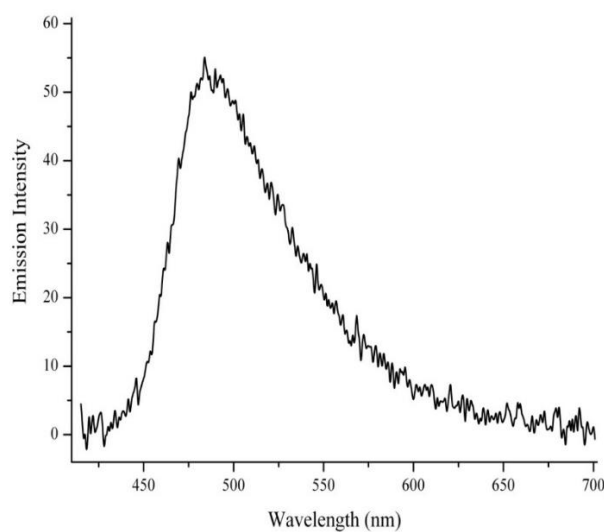


Рисунок 17 - Эмиссионный спектр соединения **1** в твердом состоянии при комнатной температуре

Для исследования влияния водородных связей на люминесценцию была добавлена трифторуксусная кислота (ТФУ) в толуольный раствор соединения **1** и сняты спектры поглощения и люминесценции (рис. 18, а).

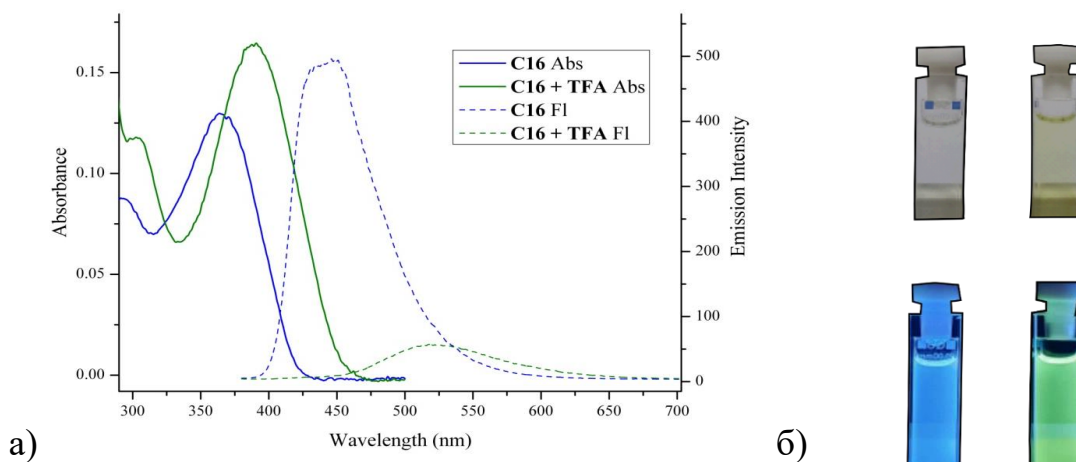


Рисунок 18 - а) спектры поглощения (Abs) и эмиссии (Fl) соединения **1** и соединения **1+ТФУ** в толуоле при комнатной температуре; б) соединение **1** и **1+ТФУ** до и во время УФ излучения

При добавлении ТФУ наблюдается батохромный сдвиг и гиперхромный эффект в спектре поглощения и батохромный сдвиг, но гипохромный эффект в эмиссионном спектре. Вероятно, батохромный сдвиг связан с увеличением цепи сопряжения до карбоксильной группы, что реализуется при подавлении водородных связей.

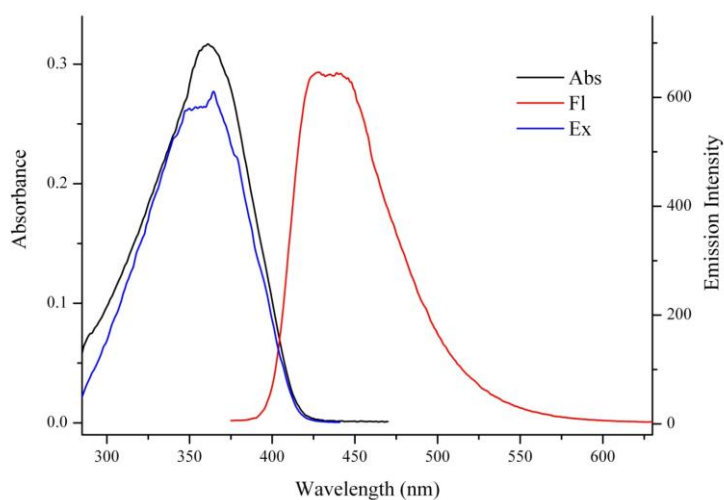


Рисунок 19 - Спектры поглощения (Abs), эмиссии (Fl) и возбуждения флуоресценции (Ex) соединения **6** в толуоле при комнатной температуре

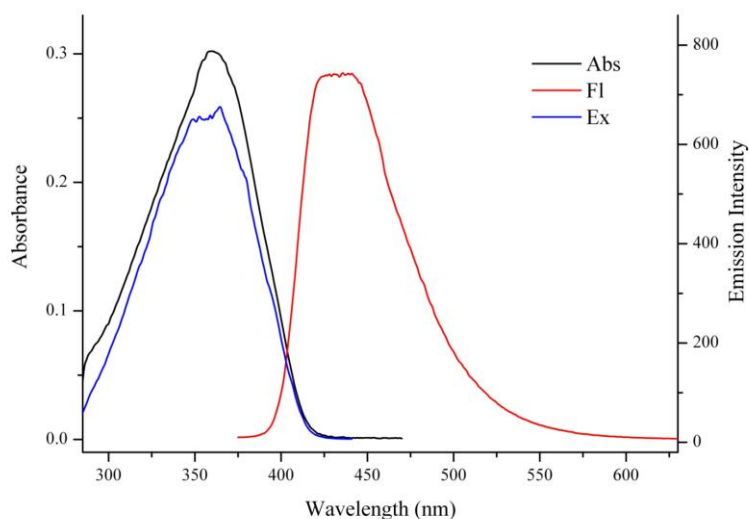


Рисунок 20 - Спектры поглощения (Abs), эмиссии (Fl) и возбуждения флуоресценции (Ex) соединения **7** в толуоле при комнатной температуре

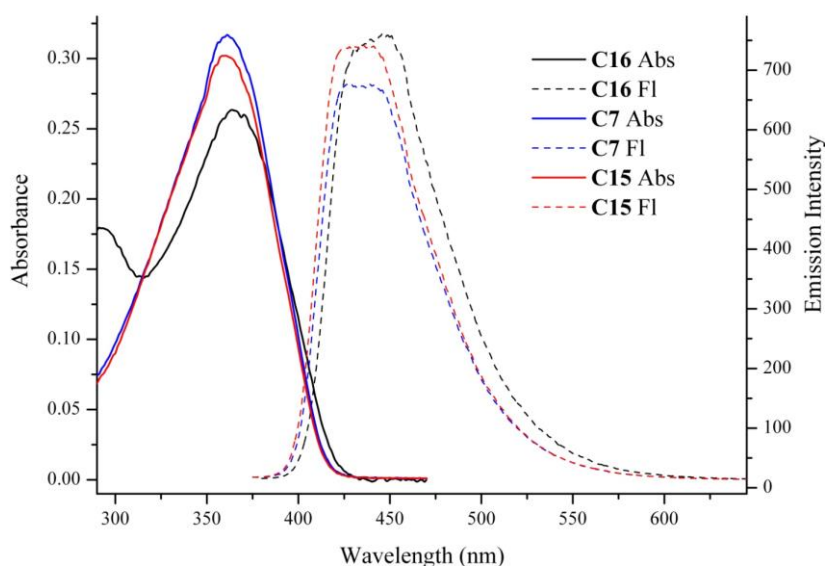


Рисунок 21 - Спектры поглощения (Abs), эмиссии (Fl) и возбуждения флуоресценции (Ex) соединений **1 (16)**, **6 (7)**, **7 (15)** в толуоле при комнатной температуре

В таблице 6 собраны результаты спектрофотометрических исследований. Показан гиперхромный эффект при переходе от N-H к N-Alk. Наибольший квантовый выход (0.68) продемонстрирован у соединения **6** (N-Me).

Таблица 6 Характеристики спектров поглощения и фотолюминесценции

Соединение	Поглощение λ_{\max} , нм (ϵ , $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Фотолюминесценция (раствор/твердое состояние)		
		Возбуждение λ_{\max} , нм	Эмиссия λ_{\max} , нм	Φ_{Fl}
1	364 (6.49)	364	446/484	0.63/0.038
1+ГФУ	390 (8.25)	388	517	0.06
6	360 (7.94)	360	439	0.68
7	359 (7.55)	360	439	0.61

Ранее в нашей лаборатории были проведены спектрофотометрические исследования соединений **2** и **4** (рис. 22-25) [49].

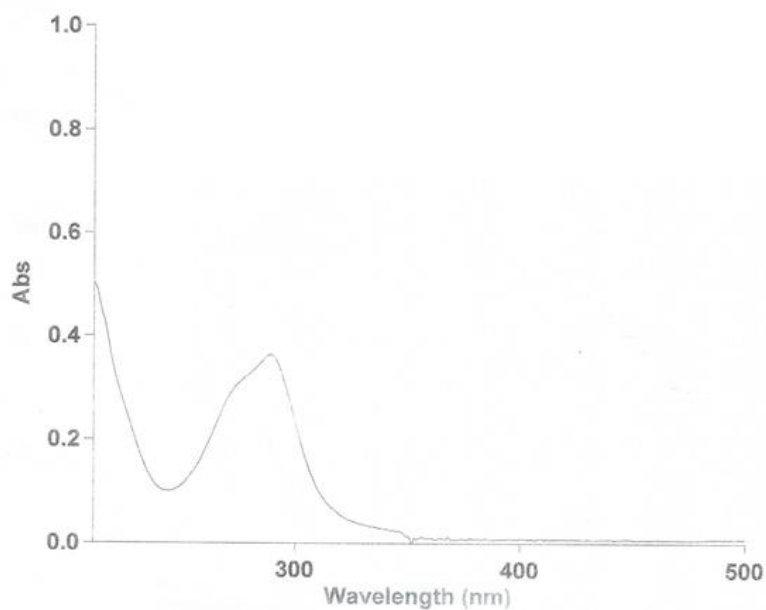


Рисунок 22 - Абсорбционный спектр соединения **2** в гексане при комнатной температуре

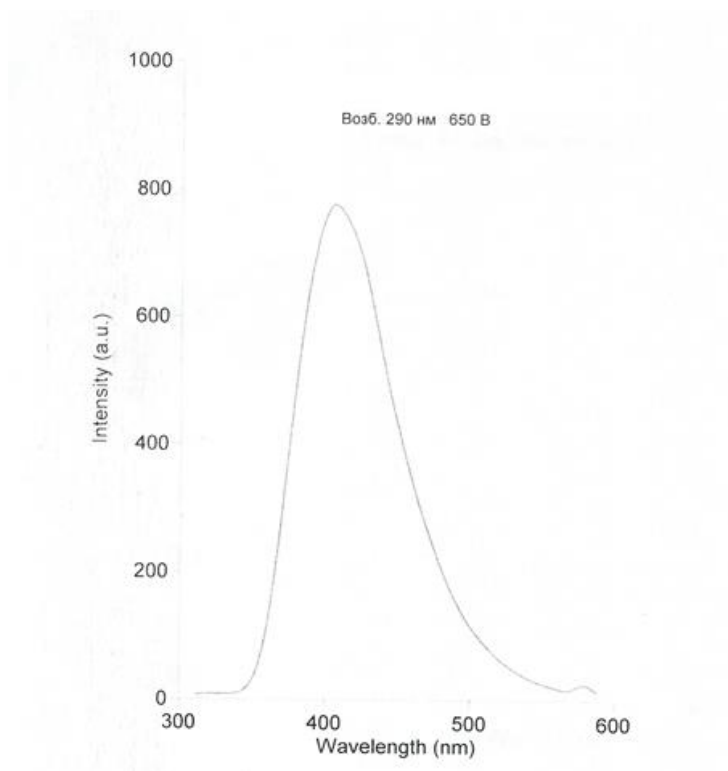


Рисунок 23 - Эмиссионный спектр соединения **2** в гексане при комнатной температуре

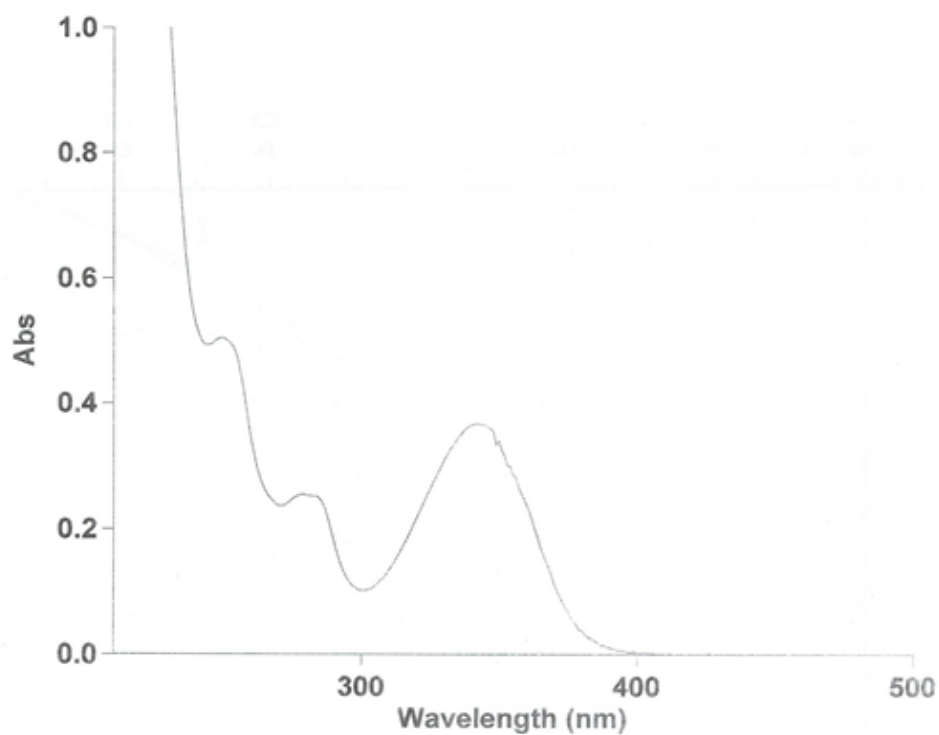


Рисунок 24 - Абсорбционный спектр соединения **4** в гексане при комнатной температуре

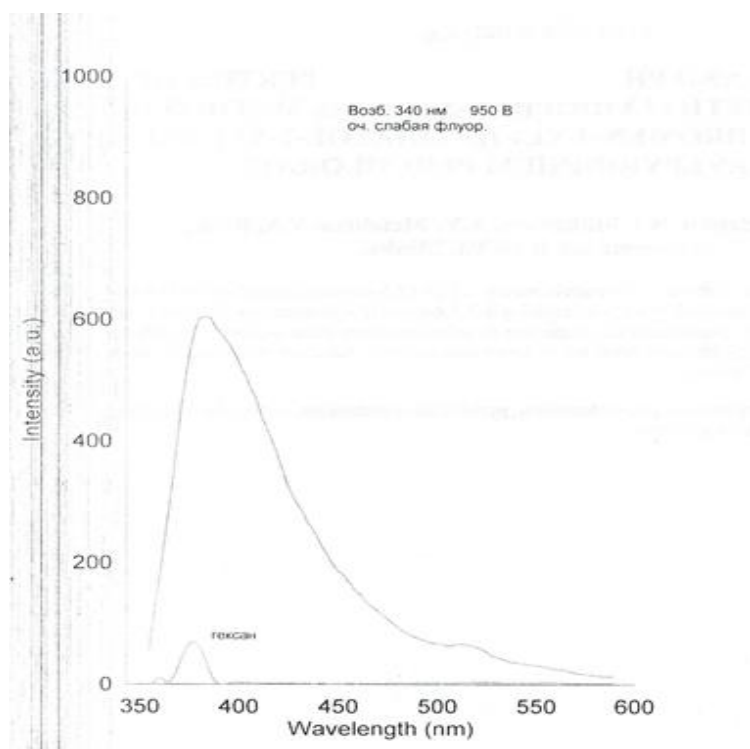


Рисунок 25 - Эмиссионный спектр соединения **4** в гексане при комнатной температуре

Как видно из таблицы 7 циклическая форма феноксазина **1** демонстрирует батохромный сдвиг и значительный гиперхромный эффект максимумов поглощения по сравнению с открытыми продуктами конденсации **2** и **4**.

Таблица 7. Сравнение фотолюминесценции соединений **1, 2, 4**

Соединение	Поглощение λ_{max} , нм (ϵ , $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Фотолюминесценция (раствор)
		Эмиссия λ_{max} , нм
1	364 (6.49)	364
2	283 (0.36)	405
4	342 (0.37)	384

В сочетании с ярко выраженными флуоресцентными свойствами хорошая растворимость этих соединений в неполярных растворителях может быть полезной для изучения липидов. А изменение люминесценции

соединения **1** при солеобразовании с катионами калия перспективно для создания сенсора (рис. 26).



Рисунок 26 - Соединение **1** и **1+KBr** в ДМСО до УФ излучения (а) и после (б)

2.7 ЭПР-исследования

Соединение **1** при облучении светом в УФ диапазоне в растворе хлороформа образует катион-радикал (схема 23), который зарегистрирован методом спектроскопии ЭПР (рис. 27). Спектр образован взаимодействием неспаренного электрона с атомом азота ($I = 1$) и пятью неэквивалентными атомами водорода ($I = \frac{1}{2}$), один из атомов водорода, связанный с азотом, имеет константу расщепления равную константе расщепления азота, что свидетельствует о катион-радикальной структуре.

При препаративном окислении PbO_2 в растворе толуола соединение **1** депротонируется по азоту с образованием радикала (схема 24). Спектр ЭПР радикала представлен на рисунке 28.

Соединение **5** в отличие от **1** при УФ-облучении в растворе толуола не показывает образование катион-радикала, а депротонируется по азоту с образованием радикала (схема 25). Сверхтонкая структура спектра ЭПР соответствует взаимодействию электрона с атомом азота, двумя эквивалентными и двумя неэквивалентными атомами водорода (рис. 29).

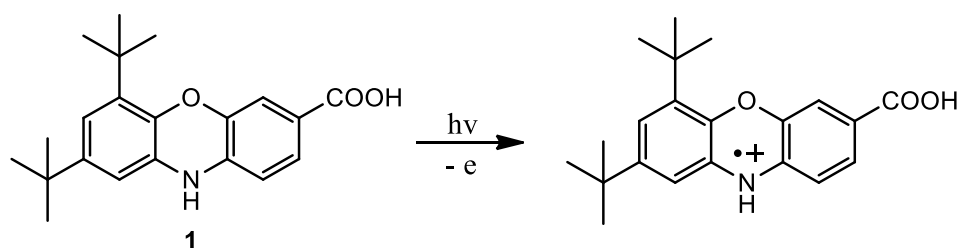


Схема 23

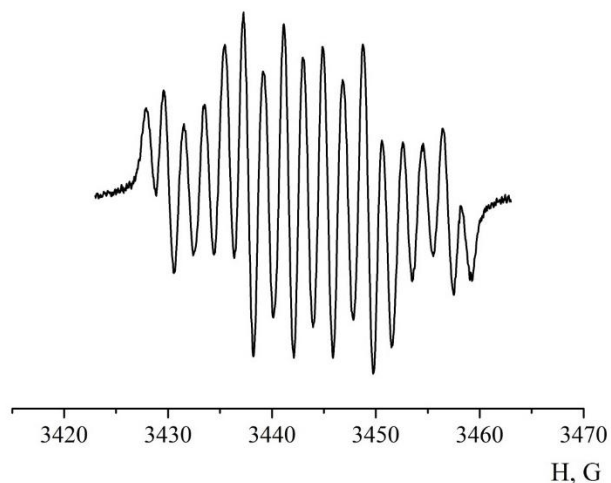


Рисунок 27 - Спектр ЭПР катион-радикала соединения **1** при УФ-облучении (хлороформ, $T = 300$ К, $g = 2.00$, $a^N = 7.45$ Гс, $a^H = 3.79$ Гс, $a^H = 2.10$ Гс, $a^H = 7.45$ Гс, $a^H = 1.77$ Гс, $a^H = 0.55$ Гс)

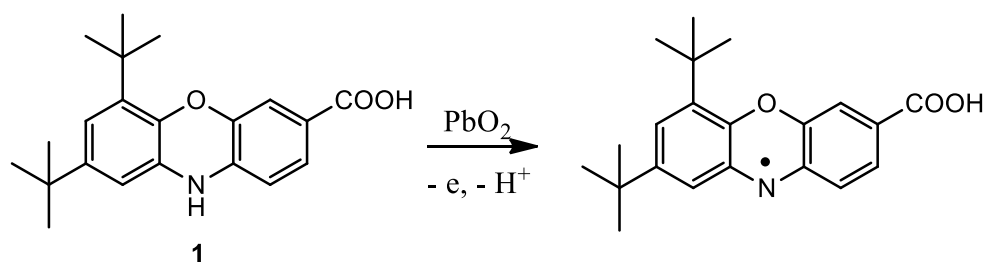


Схема 24

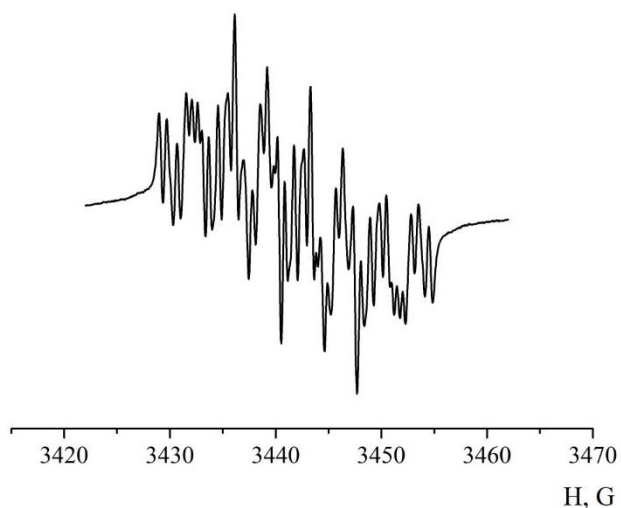


Рисунок 28 - Спектр ЭПР радикала соединения **1** при взаимодействии с PbO_2 (толуол, $T = 300$ К, $g = 2.00$, $a^N = 7.19$ Гс, $a^{2H} = 3.02$ Гс, $a^H = 2.72$ Гс, $a^H = 1.60$ Гс, $a^H = 0.75$ Гс)

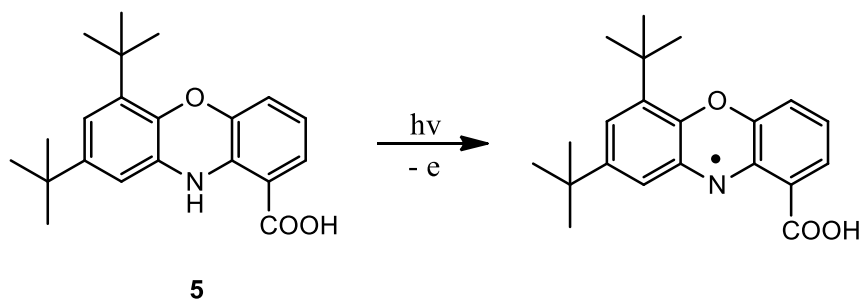


Схема 25

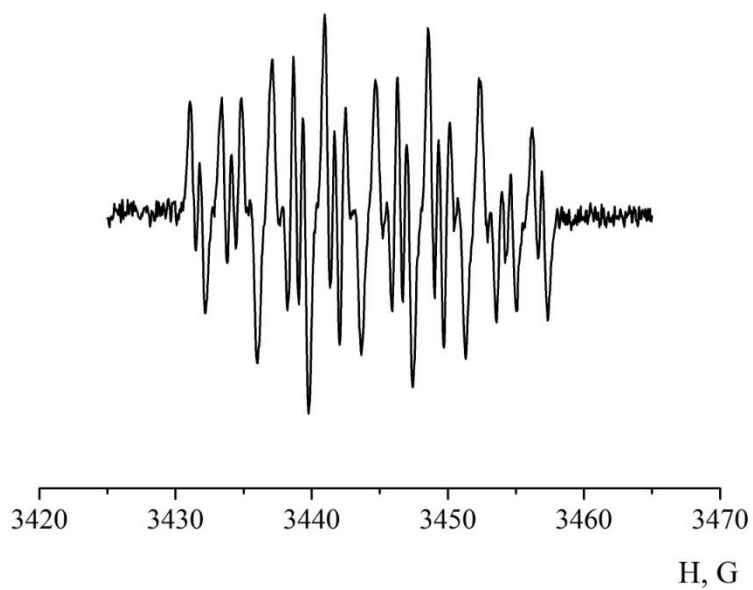


Рисунок 29 - Спектр ЭПР радикала соединения **5** при УФ-облучении (толуол, $T = 295 \text{ K}$, $g = 2.00$, $a^{\text{N}} = 7.62 \text{ Гс}$, $a^{2\text{H}} = 3.84 \text{ Гс}$, $a^{\text{H}} = 2.29 \text{ Гс}$, $a^{\text{H}} = 0.67 \text{ Гс}$)

Глава 3 Экспериментальная часть

3.1 Материалы и методы

Все реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker Avance (600 МГц) в растворе DMSO-d_6 (лаборатория ядерного магнитного резонанса НИИ физической и органической химии ЮФУ). Величина химических сдвигов определена относительно остаточных протонов дейтерированного растворителя. Измерения ИК спектров осуществлялись на спектрометре Varian Excalibur 3100 FT-IR с использованием метода частичного внутреннего отражения.

УФ спектры записывали для раствора $2,0 \times 10^{-5}$ М на спектрофотометре Agilent 8453. Фотолюминесцентные спектры записывали для раствора $2,0 \times 10^{-5}$ М на флуоресцентном спектрофотометре Varian Cary Eclipse. Все спектры записаны с использованием стандартной кварцевой кюветы 1 см в толуоле при комнатной температуре. Квантовые выходы флуоресценции определены относительно бисульфата хинина в $0,05$ М H_2SO_4 в качестве стандарта ($\Phi_{\text{F}} = 0,52$); возбуждение на 365 нм [50]. Фотолюминесцентные спектры в твердом состоянии регистрировали на спектрометре абсолютного квантового выхода Hamamatsu C11347-01. Абсолютный квантовый выход фотолюминесценции (ФЛ) определяли с помощью интегрирующей сферы спектрометра Hamamatsu C11347-01 (возбуждение при 390 нм).

Исследование образцов методом спектроскопии ЭПР было проведено в X-диапазоне на спектрометре Bruker EMX Plus при комнатной температуре в анаэробных условиях. Ампулы с растворами образцов вакуумировались при перемораживании. Экспериментальные спектры были расшифрованы с использованием программного обеспечения Bruker Simfonia.

Хроматографирование проводили на силикагеле марки L 100/250 («Chemapol») и Al_2O_3 . За ходом реакции и чистотой продуктов следили с помощью ТСХ на Al_2O_3 и силикагеле, проявляли парами йода.

Температуры плавления измеряли в запаянных капиллярах на приборе приборе Фишера–Джонса Fisher Scientific.

Растворители очищали по стандартным методикам.

3.2 Методика синтеза модельных и целевых соединений

6,8-ди-*трет*-бутил-10*H*-феноксазин-3-карбоновая кислота (1)

220 мг (1 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона растворили в 20 мл толуола, затем добавили 137 мг (1 ммоль, 1 экв.) *p*-аминобензойной кислоты и 5 мг *p*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего упарили на воздухе. Полученное твердое вещество пропустили через хроматографическую колонку на сорбенте SiO_2 , элюент – хлороформ. Собрали фракцию с сине-зеленой люминесценцией, $R_f=0.1$. Затем упарили растворитель и кристаллизовали осадок из гексана. Выход 205 мг, 60%, ярко-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 260-262 °С. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3399 (C(O)O-H), 3354 (N-H), 2954-2853 (C-H), 1670 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО - d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.19 (с, 9H, 8-*t*-Bu), 1.33 (с, 9H, 6-*t*-Bu), 6.44 (с, 1H, 9-H), 6.48 (д, J=8.4, 1H, 1-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 7.09 (с, 1H, 4-H), 7.36 (д, J=8.1, 1H, 2-H), 8.65 (с, 1H, N-H), 12.46 (с, 1H, COOH). HRMS: $MH^+=339.1731$, расчетный: 339.1811.

4-((3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)амино)бензойная кислота (2)

880 мг (4 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона растворили в 20 мл бензола, затем добавили 850 мг (6 ммоль, 1,5 экв.) *n*-аминобензойной кислоты и 0,3 мл трифторуксусной кислоты. Реакцию проводили при кипячении в течение 8 часов. Затем растворитель упарили при комнатной температуре и

нанесли на хроматографическую колонку на SiO₂, элюент хлористый метилен. Собирали фракцию с желто-зеленой люминесценцией, R_f=0.15. Затем упарили растворитель, кристаллизовали осадок из гексана, после чего повторно из метанола. Выход 560 мг, 41%, бледно-розовые кристаллы, T_{пл} 219-220 °С. ИК спектр (ν , см⁻¹): 3364 (O-H, C(O)O-H), 3352 (N-H), 2951-2867 (C-H), 1651 (C-O). ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.22 (с, 9H, 3-t-Bu), 1.37 (с, 9H, 5-t-Bu), 6.67 (д, J=8.4, 2H, 2-H, 6-H), 7.01 (с, 1H, 6'-H), 7.05 (с, 1H, 4'-H), 7.69 (д, J=8.7, 2H, 3-H, 5-H), 7.80 (с, 1H, O-H), 8.17 (с, 1H, N-H), 12.10 (с, 1H, COOH). HRMS: MН⁺=341.1598, расчетный: 341.2002.

(Z)-4-((6,8-ди-*трет*-бутил-2-((4-карбоксифенил)амино)-3*H*-феноксазин-3-илиден)амино)бензойная кислота (3)

220 мг (1 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона растворили в 40 мл изопропилового спирта, добавили 411 мг (3 ммоль) *п*-аминобензойной кислоты и 5 мг *п*-толуолсульфокислоты. Кипятили раствор в течение 6 часов. Затем растворитель упарили, осадок промыли легким петролейным эфиром от остатков исходного 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона, затем горячей водой от остатков *п*-аминобензойной кислоты. Полученное твердое вещество растворили в минимальном количестве изопропилового спирта и отфильтровали не растворившийся осадок красного цвета. После чего осадок кристаллизовали из метанола. Выход 350 мг, 62%, красные кристаллы, T_{пл} 343-345 °С. ИК спектр (ν , см⁻¹): 3297 (N-H), 3074 (C(O)O-H), 2951-2853 (C-H), 1687 (C-O). ЯМР ¹H (DMCO - d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.25 (с, 9H, 8-t-Bu), 1.36 (с, 9H, 6-t-Bu), 6.14-8.00 (м, 11H, H_{аром}), 9.06 (с, 1H, N-H), 12.78 (с, 2H, COOH).

2-((3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)амино)бензойная кислота (4)

880 мг (4 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона растворили в 20 мл бензола, затем добавили 850 мг (6 ммоль, 1,5 экв.) *о*-аминобензойной кислоты и 0,3 мл трифторуксусной кислоты. Реакцию проводили при кипячении в течение 8 часов. Затем растворитель упарили при комнатной температуре и нанесли на хроматографическую колонку на SiO₂, элюент хлористый метилен.

Собрали фракцию с желтой люминесценцией, $R_f=0.18$. Затем упарили растворитель, кристаллизовали осадок из гексана. Выход 724 мг, 53%, бледно-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 228-230 °С. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3453 (O-H, C(O)O-H), 3333 (N-H), 2949-2864 (C-H), 1661 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО - d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.22 (с, 9H, 3-t-Bu), 1.37 (с, 9H, 5-t-Bu), 6.27 (д, J=2.4, 1H, 6-H), 6.65-6.82 (м, 1H, 4-H), 7.03 (с, 1H, 6'-H), 7.06 (с, 1H, 4'-H), 7.26-7.28 (м, 1H, 5-H), 7.85 (д, J=6.6, 1H, 3-H) 8.32 (с, 1H, O-H), 9.15 (с, 1H, N-H). HRMS: $MH^+=341.1588$, расчетный: 341.2002.

6,8-ди-*трет*-бутил-10H-феноксазин-1-карбоновая кислота (5)

220 мг (1 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-о-бензохинона растворили в 20 мл толуола, добавили 109 мг (1 ммоль, 1 экв.) о-аминобензойной кислоты и 5 мг *n*-толуолсульфокислоты. Реакцию проводили при кипячении в течение 3 часов. Затем растворитель упарили при комнатной температуре и нанесли на хроматографическую колонку на SiO_2 , элюент хлористый метилен. Собрали фракцию с желтой люминесценцией, $R_f=0.26$. Затем упарили растворитель, кристаллизовали осадок из гексана. Выход 172 мг, 54%, коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 262-265 °С. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3365 (C(O)O-H), 2952-2866 (C-H), 1665 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО - d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.19 (с, 9H, 8-t-Bu), 1.33 (с, 9H, 6-t-Bu), 6.59 (с, 1H, 9-H), 6.64 (т, J=14.4, 1H, 3-H), 6.74 (с, 1H, 7-H), 6.89 (д, J=6, 1H, 4-H), 7.32 (д, J=8.1, 1H, 2-H), 8.86 (с, 1H, N-H), 13.18 (с, 1H, COOH).

6,8-ди-*трет*-бутил-10-метил-феноксазин-3-карбоновая кислота (6)

100 мг (0,3 ммоль) соединения **1** растворили в ДМФА, содержащем 5 мг поташа, затем добавили 0,2 мл (3 ммоль, 10 экв.) йодистого метила и оставили на 72 ч при $T=4$ °С. Затем растворитель упарили и нанесли на хроматографическую колонку на Al_2O_3 , элюент толуол. Собрали фракцию с ярко-желтой люминесценцией, $R_f=0.85$. Упарили растворитель при комнатной температуре. Выход 26 мг, 24%, ярко-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 102-104 °С. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3309 (C(O)O-H), 2952-2868 (C-H), 1680 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО - d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.19 (с, 9H, 8-t-Bu), 1.32 (с, 9H, 6-t-Bu), 3.75 (с, 3H, N-Me), 6.44 (с, 1H, 9-H), 6.49 (д, J=3, 1H, 1-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 7.09 (с, 1H, 4-H), 7.38

(д, J=9, 1H, 2-H), 8.72 (с, 1H, COOH). HRMS: $MH^+ = 353.1824$, расчетный: 353.2014.

6,8-ди-*трет*-бутил-10-нонил-феноксазин-3-карбоновая кислота (7)

100 мг (0,3 ммоль) соединения **1** растворили в ДМФА, содержащем 5 мг поташа, затем добавили 1 мл (3 ммоль, 10 экв.) 1-йоднонана и оставили на 72 ч при $T=4^\circ C$. Затем растворитель упарили и нанесли на хроматографическую колонку на Al_2O_3 , элюент толуол. Собрали фракцию с ярко-желтой люминесценцией, $R_f=0.83$. Упарили растворитель при комнатной температуре. Выход 40 мг, 29%, ярко-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 134-136 $^\circ C$. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3345 (C(O)O-H), 2953-2854 (C-H), 1678 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО - d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 (т, J=12, 3H, C-CH₃), 1.19-1.33 (м, 32H, 6,8-*t*-Bu, (-CH₂-)₇), 4.17 (т, J=12.9, 2H, N-CH₂), 6.44 (с, 1H, 9-H), 6.50 (д, J=8.4, 1H, 1-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 7.09 (с, 1H, 4-H), 7.38 (д, J=9, 1H, 2-H), 8.72 (с, 1H, COOH). HRMS: $MH^+ = 465.3135$, расчетный: 465.3221.

3.3 Данные рентгеноструктурного исследования

Соединение **1**. Эмпирическая формула – $C_{21}H_{25}NO_3$, 339.42 г/моль, кристаллы ярко-желтого цвета. Размер монокристалла – 0.32×0.24×0.20 мм. Пространственная группа $P2_1/c$, параметры элементарной ячейки: $a=15.7842(5)$, Å; $b=12.0011(3)$, Å; $c=10.6723(3)$, Å; $\beta = 103.574(3)^\circ$; объем ячейки - 2021.63 Å³. $Z=4$. Вычисленная плотность - 1.147 г/см³. Коэффициент поглощения (ν)=0.608. $F(000)=728$. Общее количество рефлексов – 4111, количество независимых рефлексов – 3195. R-фактор – 0.05.

Соединение **4**. Эмпирическая формула – $C_{21}H_{27}NO_3$, 341.44 г/моль, кристаллы бледно-желтого цвета. Размер монокристалла – 0.28×0.20×0.22 мм. $C2/c$, параметры элементарной ячейки: $a=28.544(3)$, Å; $b=9.5450(6)$, Å; $c=16.0112(10)$, Å; $\beta = 105.53(8)^\circ$; объем ячейки - 4203.58 Å³. $Z=8$. Вычисленная плотность - 1.250 г/см³. Коэффициент поглощения (ν)=0.078. $F(000)=1680$. Общее количество рефлексов – 23136, количество независимых рефлексов – 5549. R-фактор – 0.074.

Выводы

Нами были синтезированы новые интенсивно люминесцирующие производные пространственно-экранированных феноксазинов, включающие карбоксильные и алкильные группы. Полученные соединения представляют интерес как потенциальные люминесцентные сенсоры процессов ионного обмена [6] и красители для сенсibiliзируемых красителем солнечных батарей [2].

Основные выводы:

1. Получен ряд карбоксильных и *N*-алкильных производных пространственно-экранированных феноксазинов. Их структура подтверждена методами ЯМР, ИК и Масс-спектрометрии.

2. Для соединений **1** и **4** получены структуры методом РСА. Показана высокая поляризация связи О-Н в феноксазине **1** (1,08 Å по сравнению со стандартными 0,89 Å). Это объясняет подвижность протона, что делает соединение **1** подходящим для обменных процессов с катионами (натрий, калий). А благодаря высокому квантовому выходу (0.63) соединение **1** интересно в качестве сенсора на калий.

3. Выполнены исследования оптических свойств феноксазина **1** (в растворе и твердом состоянии) и феноксазинов **6-7** (в растворе). Показан гиперхромный эффект максимума поглощения при переходе от *N*-Н к *N*-Alk производным. Наибольший квантовый выход (0.68) продемонстрирован у *N*-метильного производного **6**.

4. Показан батохромный сдвиг и гиперхромный эффект максимума поглощения соединения **1** при протонировании трифторуксусной кислотой.

5. Методом ЭПР-спектроскопии зарегистрированы катион-радикал и радикал соединения **1**. Соединение **5** в отличие от **1** при УФ-облучении в растворе толуола не показывает образование катион-радикала, а депротонируется по азоту с образованием радикала.

Список литературных источников

- 1 Katsamakas S., Zografos A.L., Sarli V. Advances of Phenoxazines: Synthesis, Reactivity and Their Medicinal Applications // *Curr. Med. Chem.* - 2016. - Vol. 23, - № 26. - P. 2972–2999.
- 2 Karlsson K.M. et al. Phenoxazine Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells: Relationship Between Molecular Structure and Electron Lifetime // *Chem. – Eur. J.* - 2011. - Vol. 17, - № 23. - P. 6415–6424.
- 3 Pandey P. et al. Imine-Linked Microporous Polymer Organic Frameworks // *Chem. Mater.* - 2010. - Vol. 22, - № 17. - P. 4974–4979.
- 4 Farmer L.A. et al. Phenoxazine: A Privileged Scaffold for Radical-Trapping Antioxidants // *J. Org. Chem.* - 2017. - Vol. 82, - № 19. - P. 10523–10536.
- 5 Antipin M.Yu. et al. Adducts of cobalt(ii) bis(salicylaldimines) and redox-active phenoxazin-1-one: synthesis, structure, and magnetic properties // *Russ. Chem. Bull.* - 2013. - Vol. 62, - № 8. - P. 1744–1751.
- 6 Jose J., Burgess K. Benzophenoxazine-based fluorescent dyes for labeling biomolecules // *Tetrahedron.* - 2006. - Vol. 62, - № 48. - P. 11021–11037.
- 7 Jose J. et al. Intracellular imaging of organelles with new water-soluble benzophenoxazine dyes // *Org. Biomol. Chem.* - 2010. - Vol. 8, - № 9. - P. 2052.
- 8 Frade V.H.J., Gonçalves M.S.T., Moura J.C.V.P. Synthesis and fluorescence properties of side-chain carboxylated 5,9-diaminobenzo[a]phenoxazinium salts // *Tetrahedron Lett.* - 2005. - Vol. 46, - № 30. - P. 4949–4952.
- 9 Bag S.S. et al. Solvatochromic fluorescent cyanophenoxazine: design, synthesis, photophysical properties and fluorescence light-up sensing of ct-DNA // *RSC Adv. The Royal Society of Chemistry,* - 2013. - Vol. 3, - № 16. - P. 5374–5377.
- 10 Velázquez M.M. et al. Langmuir-Blodgett Methodology: A Versatile Technique to Build 2D Material Films // *Two-dimensional Materials - Synthesis, Characterization and Potential Applications.* IntechOpen, - 2016.

- 11 Nicolini C. et al. Langmuir–Blodgett based lipase nanofilms of unique structure–function relationship // *Biosystems*. - 2008. - Vol. 94, - № 3. - P. 228–232.
- 12 Müller P., Buu-Hoï N.P., Rips R. Preparation and Some Reactions of Phenoxazine and Phenoselenazine // *J. Org. Chem.* - 1959. - Vol. 24, - № 1. - P. 37–39.
- 13 Sridhar M.A. et al. Structural Studies of Some Phenoxazine Derivatives // *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. Mol. Cryst. Liq. Cryst.* - 1999. - Vol. 326, - № 1. - P. 189–214.
- 14 Phenoxazine // *Wikipedia*. - 2021.
- 15 Schröder F.A.Y.N. et al. Transforming Benzophenoxazine Laser Dyes into Chromophores for Dye-Sensitized Solar Cells: A Molecular Engineering Approach // *Adv. Energy Mater.* - 2015. - Vol. 5, - № 9. - P. 1401728.
- 16 Prinz H. et al. N-Benzoylated Phenoxazines and Phenothiazines: Synthesis, Antiproliferative Activity, and Inhibition of Tubulin Polymerization // *J. Med. Chem. American Chemical Society*, - 2011. - Vol. 54, - № 12. - P. 4247–4263.
- 17 Martinez V., Henary M. Nile Red and Nile Blue: Applications and Syntheses of Structural Analogues // *Chem. – Eur. J.* - 2016. - Vol. 22, - № 39. - P. 13764–13782.
- 18 Yang X.-B. et al. Benzo[a]phenoxazinium-Based Red-Emitting Chemosensor for Zinc Ions in Biological Media // *Org. Lett.* - 2011. - Vol. 13, - № 10. - P. 2710–2713.
- 19 Simonian N.A., Coyle J.T. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases | *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [Electronic resource]. URL: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.pa.36.040196.000503> (accessed: 27.05.2021).
- 20 Gaetke L.M., Chow-Johnson H.S., Chow C.K. Copper: Toxicological relevance and mechanisms // *Arch. Toxicol.* - 2014. - Vol. 88, - № 11. - P. 1929–1938.

- 21 Neuroprotective actions of selegiline - Ebadi - 2002 - Journal of Neuroscience Research - Wiley Online Library [Electronic resource]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jnr.10148> (accessed: 27.05.2021).
- 22 Oxidative stress and motor neurone disease - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9989458/> (accessed: 27.05.2021).
- 23 Moosmann B. et al. Protective Activity of Aromatic Amines and Imines against Oxidative Nerve Cell Death // Biol. Chem. - 2001. - Vol. 382, - № 11.
- 24 Afantitis A. et al. Ligand - based virtual screening procedure for the prediction and the identification of novel β -amyloid aggregation inhibitors using Kohonen maps and Counterpropagation Artificial Neural Networks // Eur. J. Med. Chem. - 2011. - Vol. 46, - № 2. - P. 497–508.
- 25 Thimmaiah K.N. et al. Identification of N10-Substituted Phenoxazines as Potent and Specific Inhibitors of Akt Signaling // J. Biol. Chem. - 2005. - Vol. 280, - № 36. - P. 31924–31935.
- 26 Zhao Y. et al. Characterization of HJ-PI01 as a novel Pim-2 inhibitor that induces apoptosis and autophagic cell death in triple-negative human breast cancer // Acta Pharmacol. Sin. - 2016. - Vol. 37, - № 9. - P. 1237–1250.
- 27 Avendaño C., Menéndez J.C. Anticancer Drugs Acting via Radical Species, Photosensitizers and Photodynamic Therapy of Cancer // Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Elsevier, - 2008. - P. 93–138.
- 28 Gao S. et al. A novel phenoxazine derivative suppresses surface IgM expression in DT40 B cell line: Immunosuppressive effect of phenoxazine derivative // Br. J. Pharmacol. 2002. - Vol. 137, - № 6. - P. 749–755.
- 29 Krężel A., Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions // Arch. Biochem. Biophys. - 2016. - Vol. 611. - P. 3–19.
- 30 Sodium - Element information, properties and uses | Periodic Table [Electronic resource]. URL: <https://www.rsc.org/periodic-table/element/11/sodium> (accessed: 27.05.2021).

- 31 Potassium in Biological Systems | SpringerLink [Electronic resource]. URL: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4614-1533-6_224 (accessed: 27.05.2021).
- 32 Полупроводники с дырочной проводимостью [Electronic resource]. URL: <https://digteh.ru/foe/semicond/p/> (accessed: 27.05.2021).
- 33 Tian H. et al. Tuning of phenoxazine chromophores for efficient organic dye-sensitized solar cells // Chem. Commun. - 2009. - № 41. - P. 6288.
- 34 Pearson R.M. et al. Organocatalyzed Atom Transfer Radical Polymerization Using *N*-Aryl Phenoxazines as Photoredox Catalysts // J. Am. Chem. Soc. - 2016. - Vol. 138, - № 35. - P. 11399–11407.
- 35 Каприанов А.И. Успехи химии [Electronic resource]. URL: https://www.chemport.ru/data/chemipedia/article_3489.html (accessed: 27.05.2021).
- 36 Sharma K., Sharma V., Sharma S.S. Dye-Sensitized Solar Cells: Fundamentals and Current Status // Nanoscale Res. Lett. - 2018. - Vol. 13, - № 1. - P. 381.
- 37 Boschloo G. Improving the Performance of Dye-Sensitized Solar Cells // Front. Chem. Frontiers, - 2019. - Vol. 7.
- 38 Haque S.A. et al. Supramolecular Control of Charge Transfer in Dye-Sensitized Nanocrystalline TiO₂ Films: Towards a Quantitative Structure-Function Relationship // Angew. Chem. Int. Ed. - 2005. - Vol. 44, - № 35. - P. 5740–5744.
- 39 Bernthsen A. Ueber ein neues Chromogen, das Phenazoxin // Berichte Dtsch. Chem. Ges. - 1887. - Vol. 20, - № 1. - P. 942–944.
- 40 Eastmond G.C. et al. Cyano-activated fluoro displacement reactions in the synthesis of cyanophenoxazines and related compounds // New J. Chem. - 2001. - Vol. 25, - № 3. - P. 385–390.
- 41 Blank B., Baxter L.L. Synthesis and antiinflammatory screening of phenoxazine-1-carboxylic acids // J. Med. Chem. - 1968. - Vol. 11, - № 4. - P. 807–811.

- 42 Liu N. et al. A general route for synthesis of N-aryl phenoxazines via copper(I)-catalyzed N-, N-, and O-arylations of 2-aminophenols // RSC Adv. - 2014. - Vol. 4, - № 93. - P. 51133–51139.
- 43 Thomé I., Bolm C. Transition-Metal-Free Intramolecular N-Arylations // Org. Lett. - 2012. - Vol. 14, - № 7. - P. 1892–1895.
- 44 Zhang L. et al. Pd-Catalyzed double N-arylation of primary amines to synthesize phenoxazines and phenothiazines // Org. Biomol. Chem. - 2017. - Vol. 15, - № 30. - P. 6306–6309.
- 45 Kervefors G. et al. Metal-free formal synthesis of phenoxazine // Beilstein J. Org. Chem. - 2018. - Vol. 14. - P. 1491–1497.
- 46 Hu C. et al. Yellowish and blue luminescent graphene oxide quantum dots prepared *via* a microwave-assisted hydrothermal route using H₂O₂ and KMnO₄ as oxidizing agents // New J. Chem. - 2018. - Vol. 42, - № 6. - P. 3999–4007.
- 47 Yao W. et al. Combined KOH/BEt₃ Catalyst for Selective Deaminative Hydroboration of Aromatic Carboxamides for Construction of Luminophores // Org. Lett. - 2020. - Vol. 22, - № 20. - P. 8086–8090.
- 48 Huber J.R., Mantulin W.W. Emission properties of aromatic amines in solution. Phenoxazine system // J. Am. Chem. Soc. - 1972. - Vol. 94, - № 11. - P. 3755–3760.
- 49 Ivakhnenko E.P. et al. The carboxyl derivatives of 6,8-di-(tert.-butyl)phenoxazine: Synthesis, oxidation reactions and fluorescence // Tetrahedron. - 2019. - Vol. 75, - № 4. - P. 538–544.
- 50 Meech S.R., Phillips D. Photophysics of some common fluorescence standards // J. Photochem. - 1983. - Vol. 23, - № 2. - P. 193–217.

ПРИЛОЖЕНИЕ

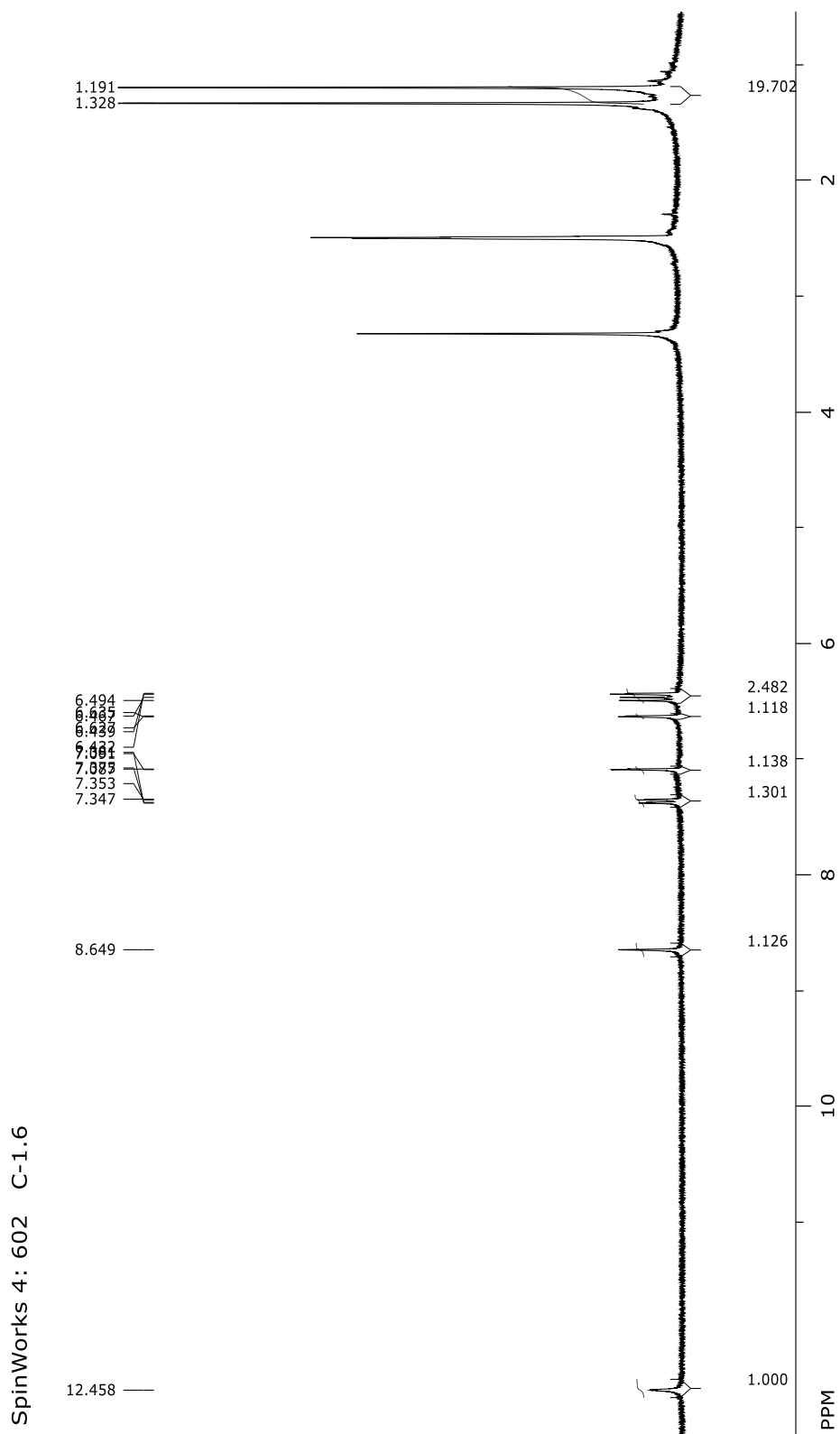


Рисунок 30 - ЯМР ¹H спектр соединения 1

SpinWorks 4: 587 C-6

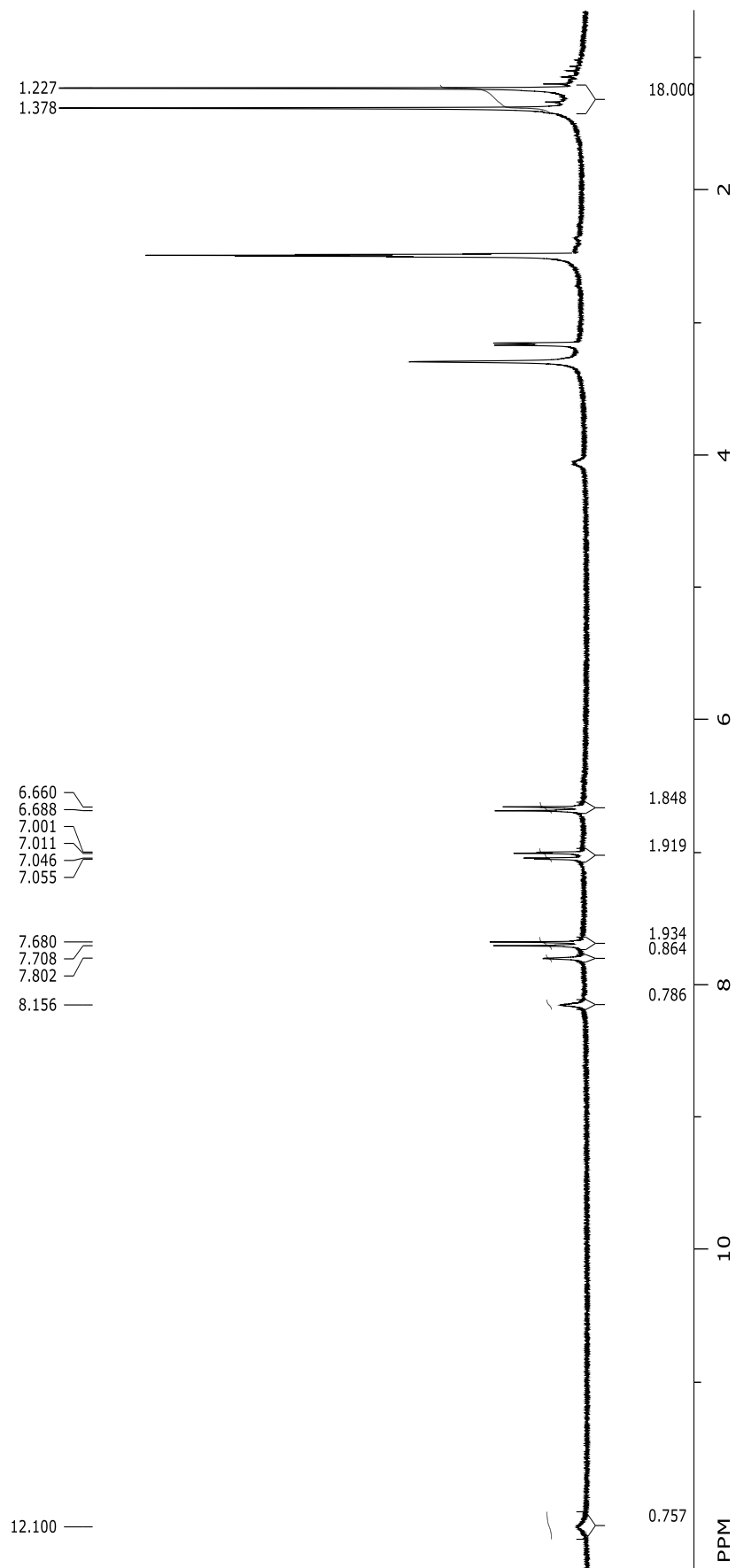


Рисунок 31 - ЯМР ¹H спектр соединения 2

SpinWorks 4: 525 C-1.2a

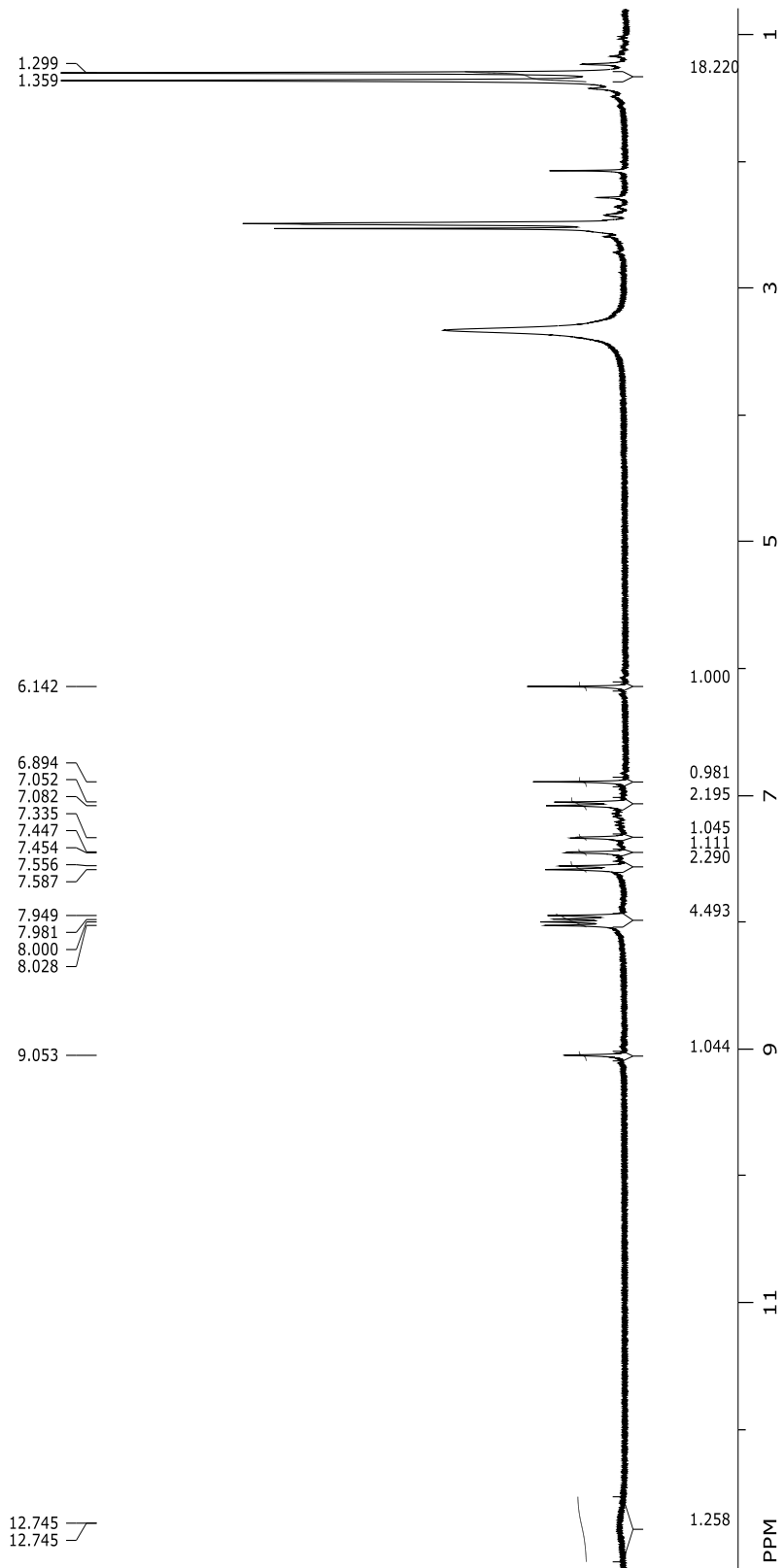


Рисунок 32 - ЯМР ¹H спектр соединения 3

SpinWorks 4: 604 C-14.2

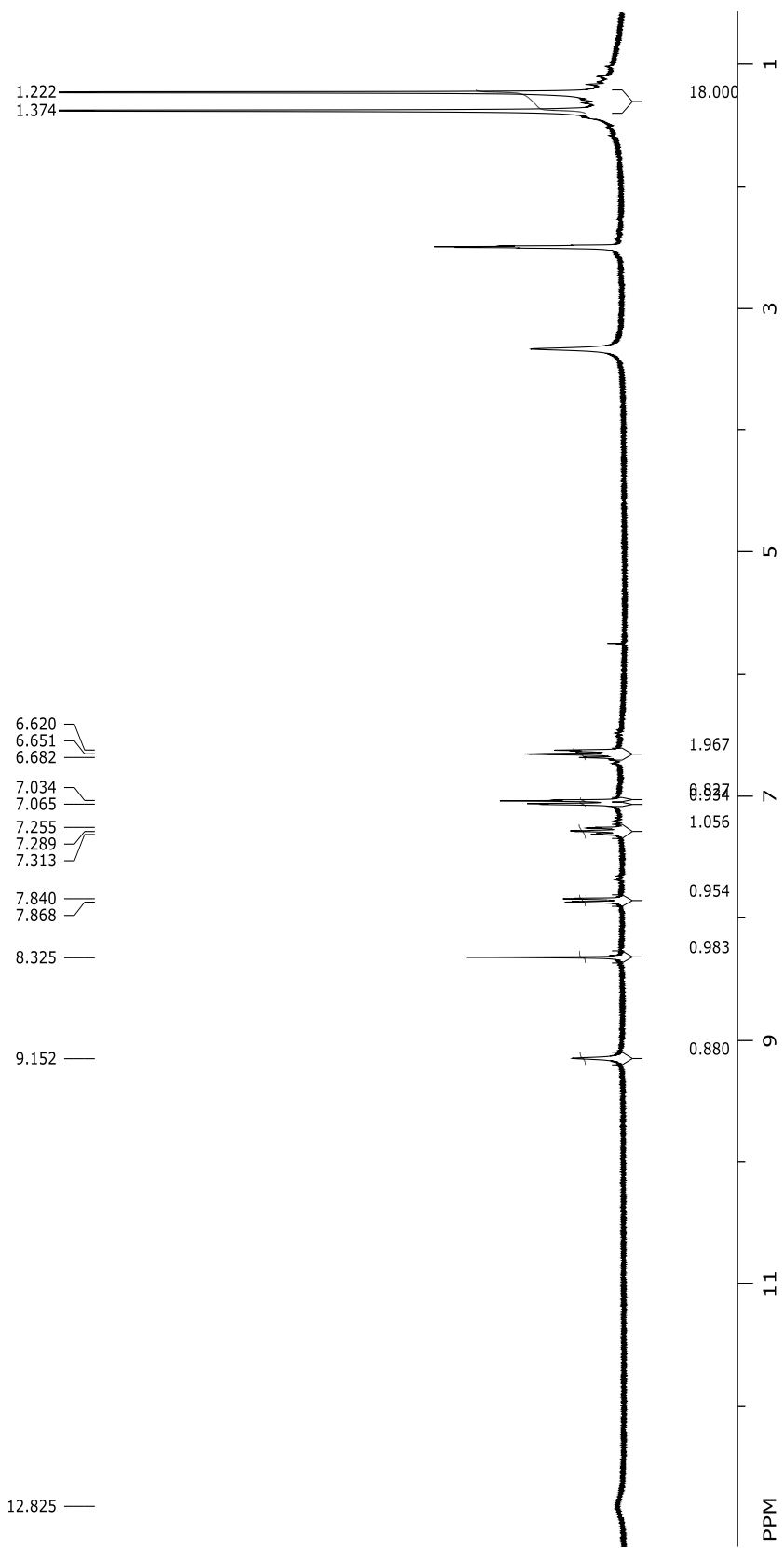


Рисунок 33 - ЯМР ¹H спектр соединения 4

SpinWorks 4: 623 C-14.3a

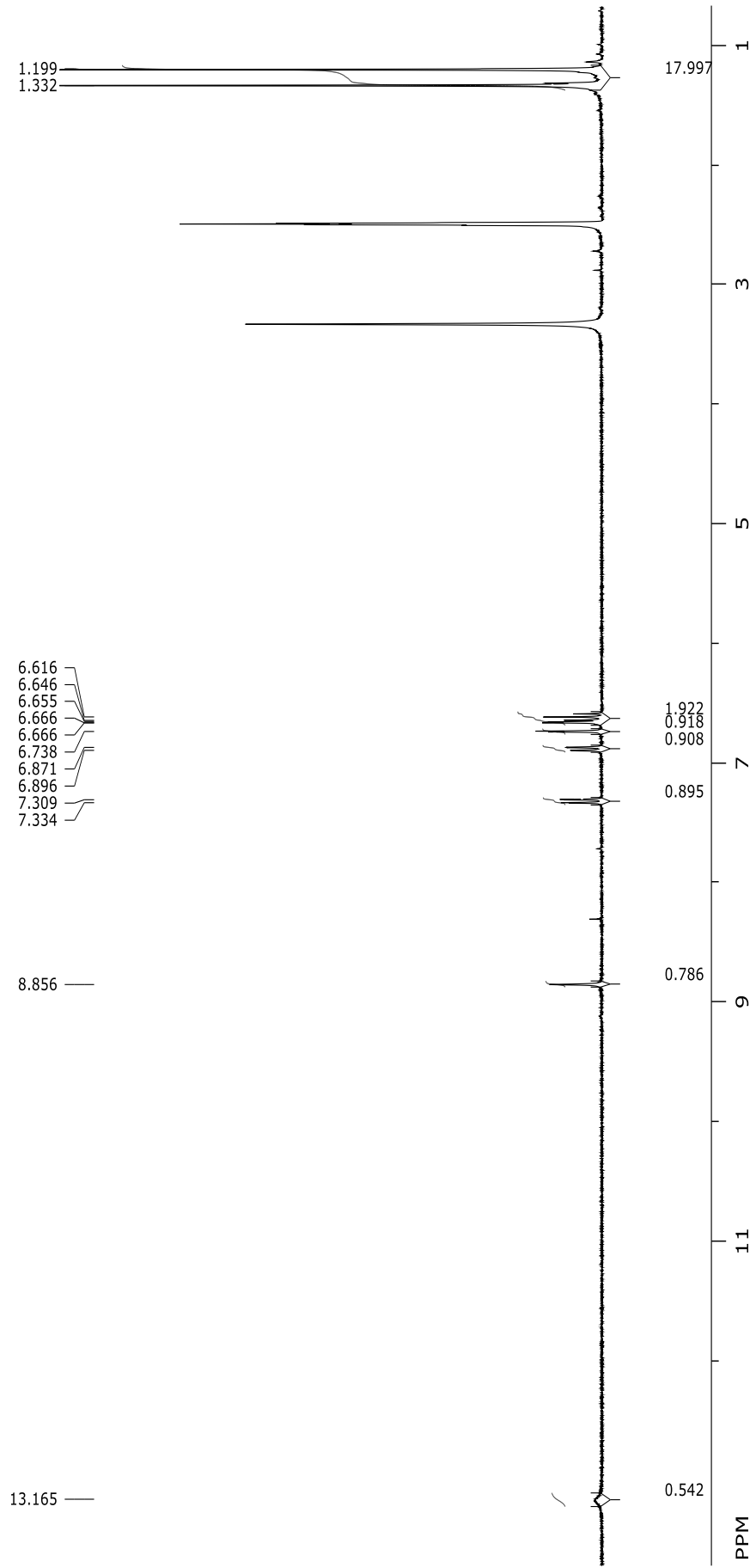


Рисунок 34 - ЯМР ^1H спектр соединения 5

SpinWorks 4: 593 C-7

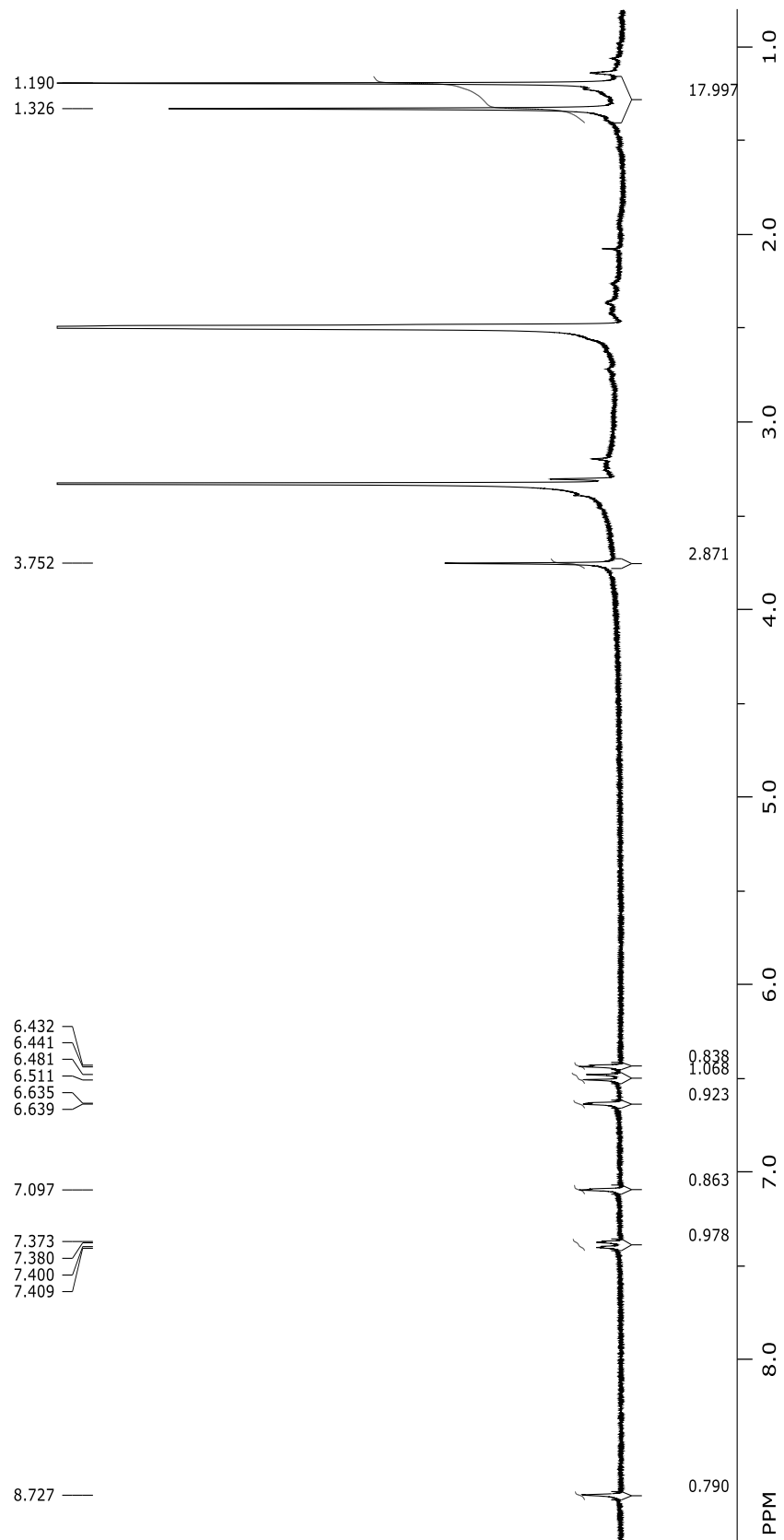


Рисунок 35 - ЯМР ¹H спектр соединения 6

SpinWorks 4: 606 C-15

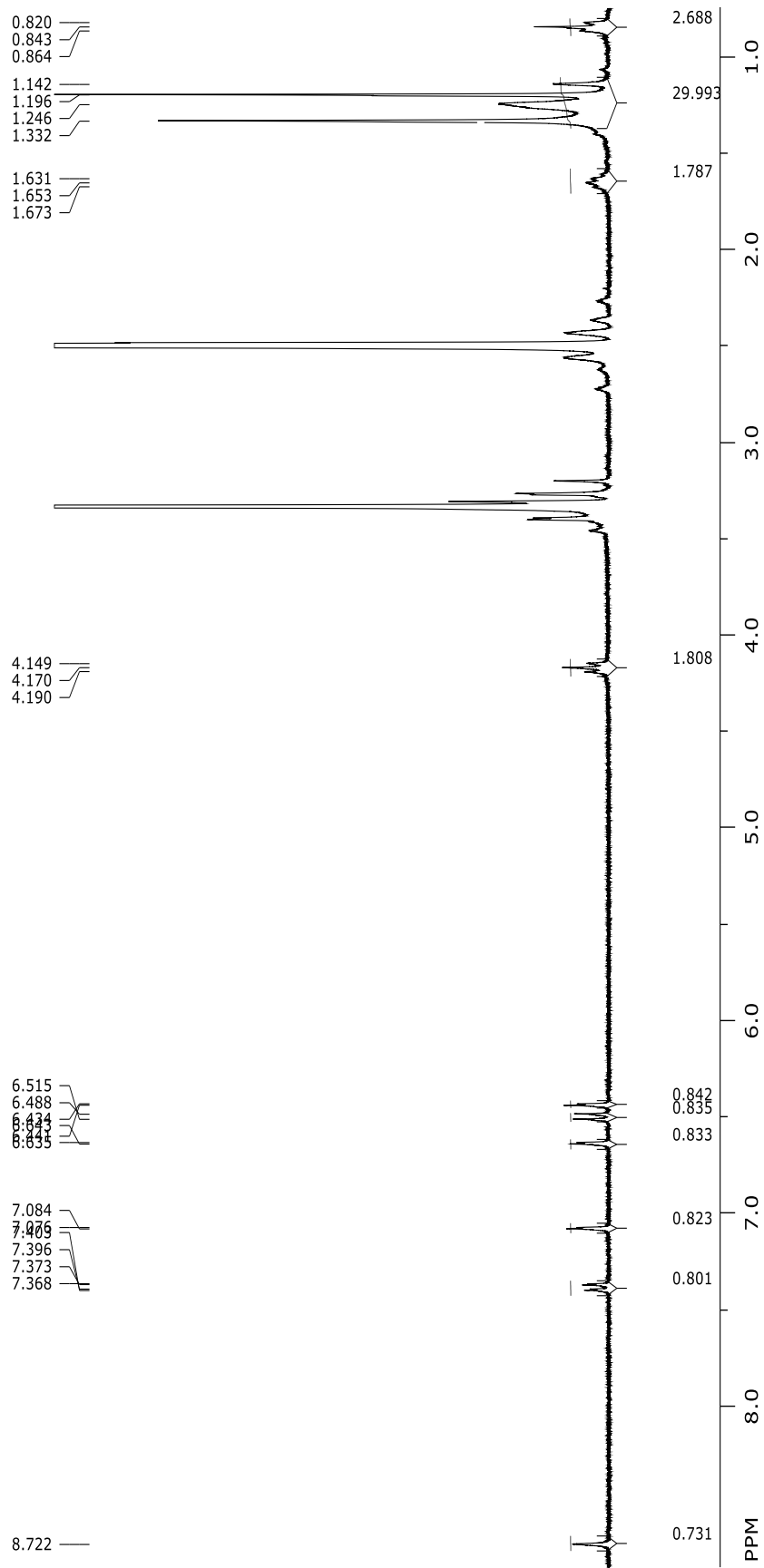


Рисунок 36 - ЯМР ¹H спектр соединения 7

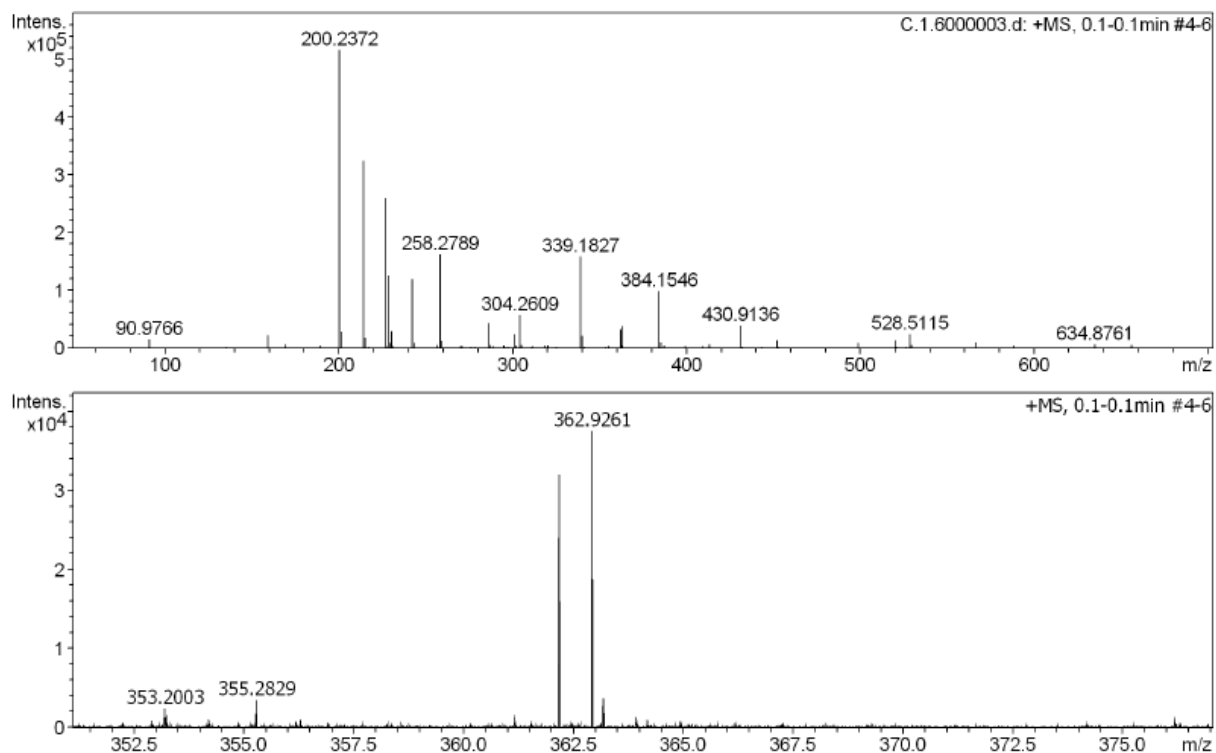


Рисунок 37 - Масс-спектр соединения 1

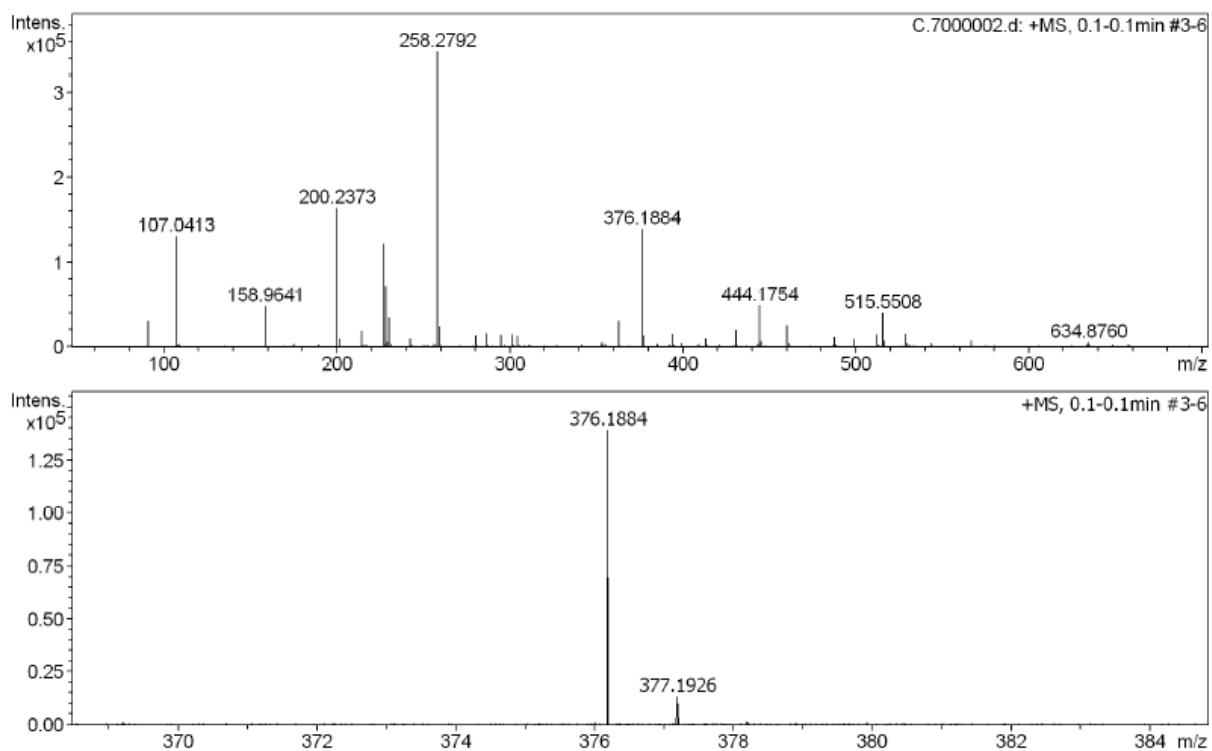


Рисунок 38 - Масс-спектр соединения 6

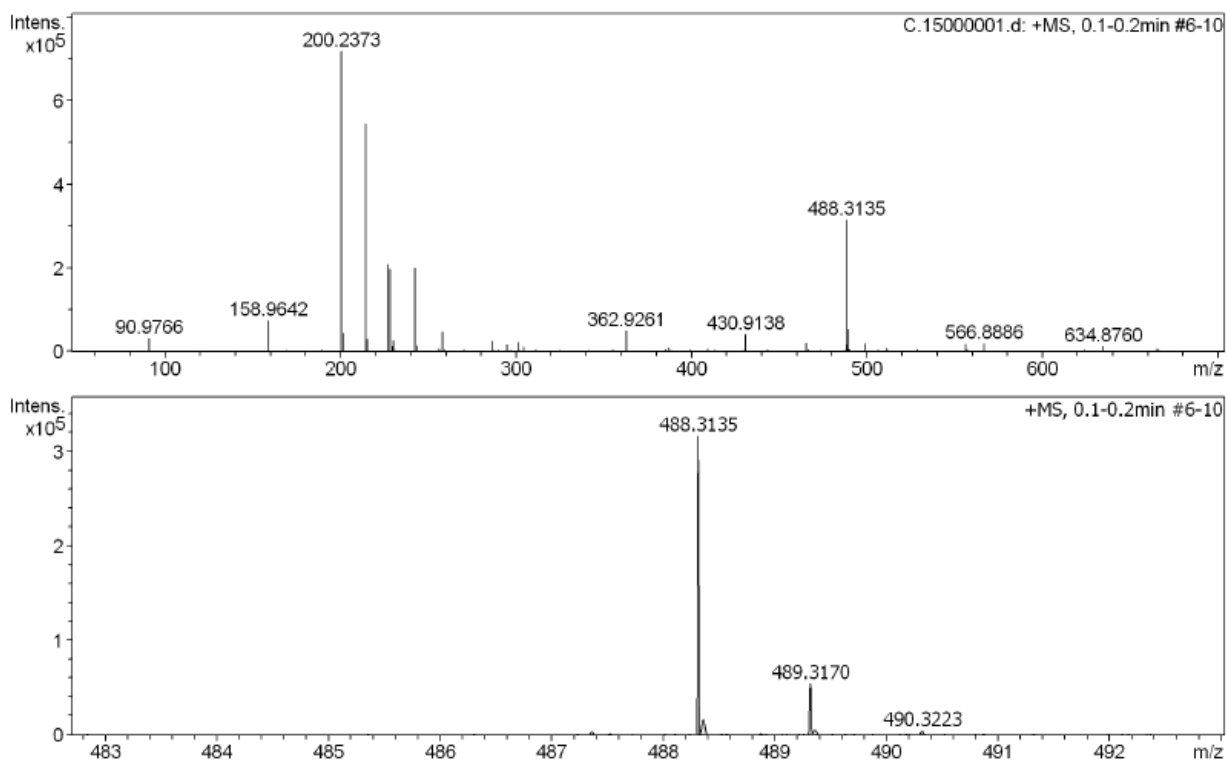


Рисунок 39 - Масс-спектр соединения **7**