

ПРОСТОЙ И УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СПИНОВОГО ЗОНДА – ФОСФОНАТНОГО ПРОИЗВОДНОГО СТАБИЛЬНОГО РАДИКАЛА ТРИС(ТЕТРАТИААРИЛ)МЕТИЛЬНОГО РЯДА

© 2021 г. О. Ю. Рогожникова, Д. В. Трухин*, Н. Б. Асанбаева, В. М. Тормышев

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9
*e-mail: trukhin@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 15.02.2021 г.

После доработки 21.02.2021 г.

Принята к публикации 24.02.2021 г.

Взаимодействие триарилметанола – диамагнитного предшественника радикала типа Finland – с трифторуксусной кислотой приводит к образованию триарилметильного катиона. Нуклеофильное гашение полученного катиона триэтилфосфитом сопровождается генерацией тритильного радикала, содержащего диэтилфосфонатную группу. Омыление фосфоната до фосфоновой кислоты обеспечивает получение многофункционального кислород- и pH-чувствительного спинового зонда.

Ключевые слова: стабильные триарилметильные радикалы, ЭПР, фосфонаты, спиновые зонды

DOI: 10.31857/S0514749221060045

ВВЕДЕНИЕ

Стабильные радикалы трис(тетратриаарил)метильного ряда (ТАМ, тритилы), вошедшие недавно в практику химических, биомедицинских и спектроскопических исследований [1], быстро нашли применение в качестве источника парамагнитных меток и зондов нового поколения, ориентированных на использование импульсных методик электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). На основе радикалов этого типа были получены спиновые метки, предложенные для исследования строения и функциональных особенностей объектов биологической природы, например, олигонуклеотидов [2, 3], белков [4–6] и супрамолекулярных белково-нуклеиновых комплексов [7]. Тритильные спиновые зонды обеспечили высокую чувствительность и точность в измерении концентрации кислорода у теплокровных *in vivo*, давая информацию, важную для успешной

диагностики и терапии онкологических заболеваний [8].

Значительный интерес представляют мультифункциональные спиновые агенты, позволяющие получать набор количественных сведений о характеристиках исследуемого объекта или участка исследуемого объекта, в том числе о содержании молекулярного кислорода, pH- и редокс-статусе и информацию о других параметрах, значимых для современной биомедицинской диагностики [9–13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Типичный представитель новых мультифункциональных спиновых зондов тритильного ряда, содержащий pH-чувствительную фосфоновую группу, – ТАМ 1 – бис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*])бис[1,3]дитиол-4-ил)-моно(8-фосфоно-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-

d;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метил (рис. 1). Указанный зонд обладает хорошей водорастворимостью и отличается высокой чувствительностью при определении концентрации растворенного кислорода, рассматриваемой в качестве количественного индикатора ряда опасных заболеваний [12, 13]. Кроме того, регистрируемое в ЭПР-спектре радикала **1** расщепление сигнала, порожденное сверхтонким взаимодействием (СТВ) электронного спина с ядром ^{31}P , предоставляет сведения о кислотно-основных свойствах среды в физиологически значимом интервале величин pH 6.5–7.5. Радикал стабилен по отношению к окислителям и восстановителям биологической природы и дает узкие и интенсивные сигналы в спектрах ЭПР, что облегчает их детекцию в ходе спектроскопического эксперимента. Сочетание

этих свойств позволяет рассматривать ТАМ **1** в качестве материала, ценного для разнообразных биомедицинских приложений, включая 3D ЭПР-томографию высокого разрешения [9–13].

Подход [13], предложенный для синтеза спинового зонда ТАМ **1**, базируется на недавно обнаруженном эффекте генерации монозамещенных тритильных производных в результате реакции диамагнитных карбокатионов трис(тетратиарил)метильного ряда с разнообразными нуклеофилами, включая Р-центрированные нуклеофилы [14–16]. На первой стадии (схема 1) с использованием водных растворов ТАМ **2** и гексахлориридата калия K_2IrCl_6 в реакции одноэлектронного окисления радикала **2** получают триарилметильный катион **4** {трис(8-карбокситетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метильный ка-

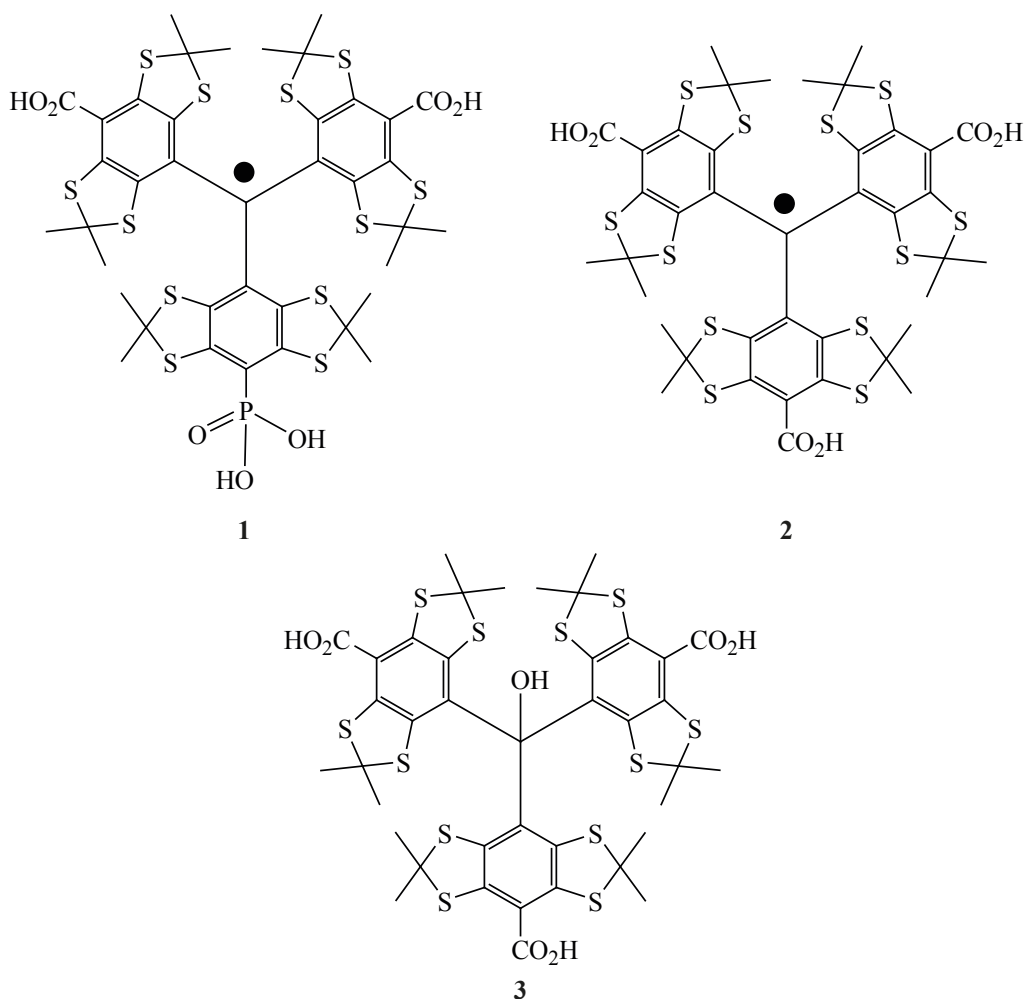
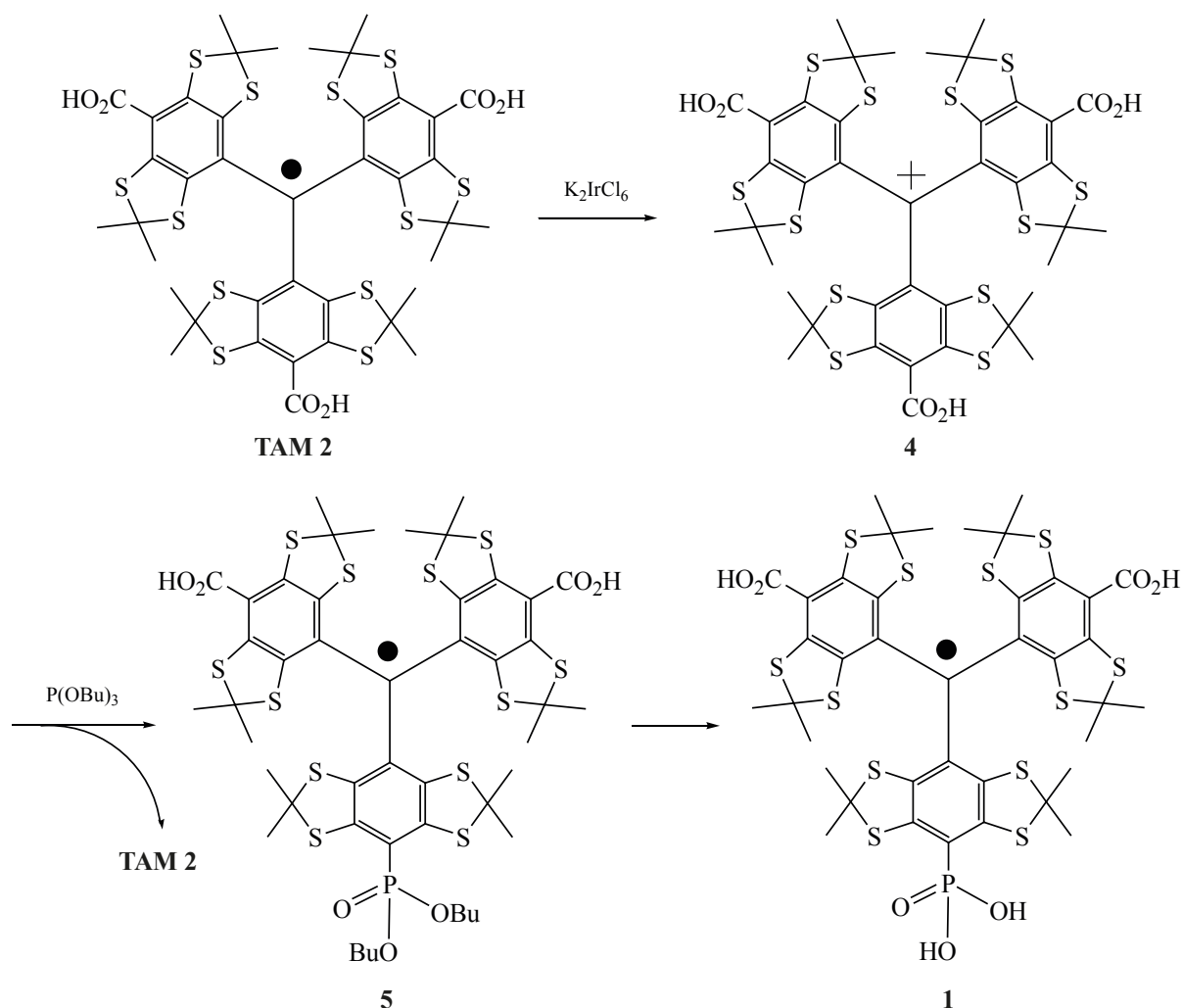


Рис. 1. Многофункциональный спиновый зонд ТАМ **1**, тритильный радикал типа Finland (ТАМ **2**) и триарилметанол **3** (диамагнитный предшественник тритила **2**)

Схема 1. Синтез pH-чувствительного монофосфонатного тритильного зонда **1** [13]

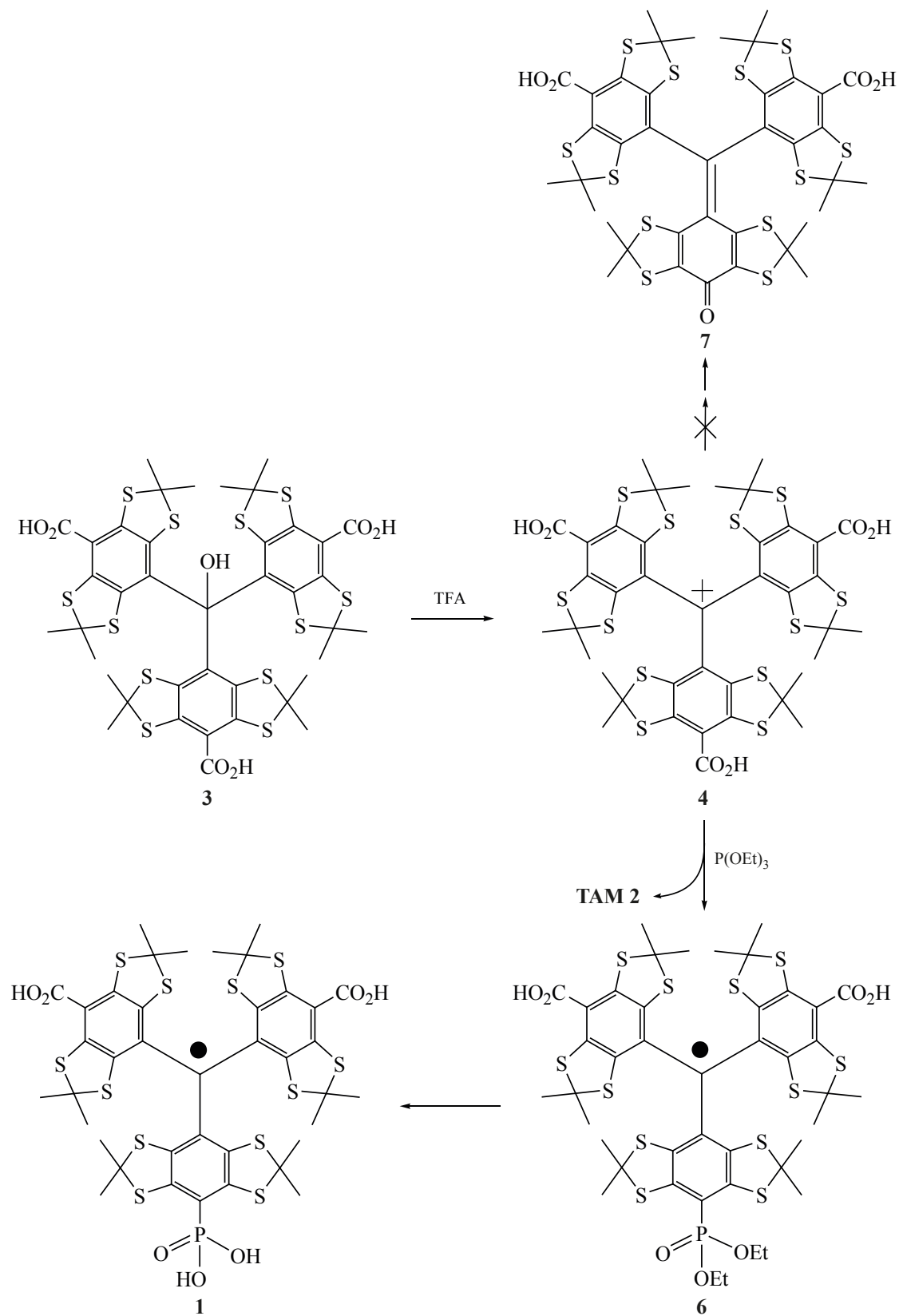
тион}. Добавление к катиону трибутилфосфита приводит к получению смесей симметричного TAM **2** и монозамещенного TAM **5**. Разделением указанных смесей с последующим переводом дибутилфосфонатной группы тритила **5** в фосфоновую кислоту достигается получение целевого TAM **1**.

Для реализации указанного многостадийного процесса использован роботизированный реактор проточного типа [13], в котором каждая синтетическая и аналитическая операция проводится под контролем ЭПР- и УФ-детекторов в строго определенной области системы. Методика предполагает использование дорогостоящих инструментов и реактивов, что затрудняет воспроизведение процедуры при ее выполнении в условиях обычной химической лаборатории и тем самым ограничивает

доступность тритильного радикала **1** для массовых исследований.

В связи с изложенным настоящая работа направлена на разработку простого и удобного в реализации альтернативного метода синтеза монофосфонатного спинового зонда **1**. Мы исходили из посылки, что генерация карбокатиона **4** может достигаться дегидратацией триарилметанола **3** под действием сильных кислот (схема 2) [15, 17]. Для проверки этой гипотезы к бесцветной суспензии триарилметанола **3** в дейтерохлороформе добавляли трифторуксусную кислоту (ТФУ), что вызвало немедленное превращение исходного гетерофазного материала в гомогенный раствор, окрашенный в глубокий зеленовато-коричневый цвет. В этом превращении ТФУ играет двойную роль: сильной кислоты и эффективного растворителя. В

Схема 2. Альтернативный метод синтеза TAM 1



УФ-спектре полученного раствора регистрируется широкий сигнал при 805 нм (см. экспериментальную часть), что близко к опубликованным в литературе характеристикам катиона **4** (744 нм), полученного в водном растворе одноэлектронным окислением ТАМ **2** гексахлориридатом калия, и резко отличается от положения полосы поглощения тритила **2** (469 нм) [18].

Кардинальные изменения претерпевает спектр ЯМР ^1H : группа из четырех равных по интенсивности синглетных сигналов, соответствующих неэквивалентным по свойствам магнитного окружения метильным группам исходного триарилметанола **3** [17], трансформируется в набор, представленный двумя высокопольными синглетами (1.93 и 2.00 м.д., см. экспериментальную часть). Указанное изменение хорошо согласуется с ожидаемой для катиона **4** структурой, описывающей расположение центрального атома углерода и трех атомов углерода C_{Ar}^1 ароматических колец в составе одной общей плоскости. В этой структуре арильные группы выведены из состояния копланарности вследствие стерических ограничений, накладываемых объемными боковыми заместителями ароматических колец, что приводит к формированию системы типа трехлопастный молекулярный пропеллер с центральной осью симметрии

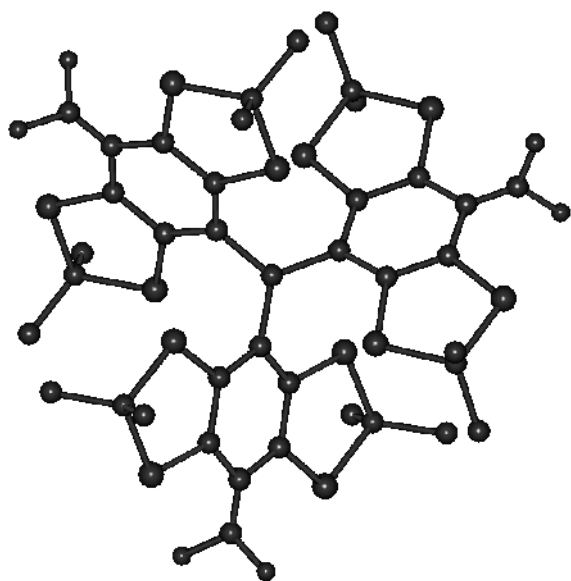


Рис. 2. Строение катиона **4**. Представлена конформация типа М-пропеллер, оптимизация геометрии выполнена с использованием методов молекулярной механики

C_3 -типа [19, 20]. Отсутствие планарности порождает магнитную неэквивалентность геминальных метильных групп, размещенных в боковых гетероциклах, и, следовательно, различие в химических сдвигах соответствующих сигналов. Результаты оптимизации геометрии катиона **4** методами молекулярной механики (рис. 2) и *ab initio* полностью согласуются с описанными выше структурными особенностями.

Отличительная черта предложенного нами подхода – отказ от водных сред в процессе генерации карбокатиона. Исключение воды и использование ТФУ в качестве компоненты бинарного растворителя нацелено на подавление реакции карбокатиона **4** с нуклеофилами, в том числе с трифторацетатным анионом, и тем самым – на обеспечение сохранности катиона. Потенциально эта нежелательная реакция могла бы приводить в последующей серии превращений к получению диамагнитного хиноидметида **7** в качестве трудноотделяемой компоненты в сложной смеси продуктов [15]. Действительно эксперимент показывает, что катион **4** в бинарном растворителе ТФУ– CDCl_3 стабилен и не склонен давать продукты нуклеофильного гашения в течение длительного времени. Это заключение базируется на сравнительном анализе спектра ЯМР ^1H свежеприготовленного раствора катиона, а также спектров катиона, записанных по прошествии 3 и 6 ч с момента его генерации (см. экспериментальную часть). Заметим для сравнения, что в водных средах время жизни катиона **4** не превышает 15 мин [18]. Отмеченный эффект падения стабильности катиона в присутствии воды известен и вызван протеканием реакции нуклеофильного гашения карбокатиона, дающей сложно-разделяемую смесь ТАМ **2** и хиноида **7** [15].

Успешная генерация катиона **4** в виде стабильного интермедиата позволяла рассчитывать на возможность его выделения в индивидуальном виде, в частности с целью последующего его включения в реакцию с участием Р-центрированного нуклеофила. Однако твердый материал, полученный после удаления в вакууме летучих составляющих раствора (ТФУ и дейтерохлороформа), обнаружил признаки глубокой деструкции. На это указывало появление в спектре ЯМР ^1H группы интенсивных низкоразрешенных сигналов, регистрируемых в

высокопольной области 1.62–1.86 м.д. и относящихся к метильным группам, замещающим боковые гетероциклы.

Опыт предшествующих работ подсказывает, что деструкция вызывается реакцией катиона с противоионом CF_3CO_2^- , причем этот процесс становится особенно заметным в процессе длительного хранения раствора или в ходе его концентрирования, связанного с отгонкой растворителя [15]. Остановить процесс деструкции или минимизировать его вклад можно пытаться введением «запрета» на нуклеофильное гашение катиона противоионом.

Очевидно, что сохранность катиона при выделении его соли в индивидуальном виде будет достижима при весьма полной замене трифтороацетата на анион, демонстрирующий существенно сниженную нуклеофильность. В качестве аниона, обладающего этой особенностью, может быть предложен тетрафторборат [21, 22]. Введение этого аниона в систему легко достигается использованием тетрафторборной кислоты. Разумно предположить, что присутствие этой сильной кислоты может дать требуемую замену анионов непосредственно в процессе испарения низкокипящей трифторуксусной кислоты, не затрагивающего NBf_4 . Для проверки этой гипотезы, мы генерировали катион **4**, дополнив описанный выше подход процедурой добавления тетрафторборной кислоты (1.5 мольных экв в пересчете на исходный триарилметанол **3**). Концентрирование раствора в вакууме привело к формированию твердой пленки. Регистрация спектра ЯМР ^1H раствора полученного твердого материала в бинарном растворителе ТФУ– CDCl_3 показало отсутствие сколько-нибудь заметной деструкции катиона **4** (см. экспериментальную часть), тем самым убедительно подтвердив верность высказанных выше предложений.

В основу препаративного синтеза диэтилфосфоната **6** было положено использование низконуклеофильных сред и реагентов на этапе генерации карбокатиона **4**, что вытекает из представленных выше результатов и направлено на поддержание стабильности катиона. Для этого триарилметанол **3** растворяли в ТФУ. Добавление NBf_4 и последующее удаление летучих компонент раствора в вакууме приводили к получению соли катиона **4**,

выделенной в виде твердой пленки. Добавлением хлористого метилена и обработкой реакционной массы ультразвуком перевели материал в состояние тонкой суспензии, которая в реакции с триэтилфосфитом дала смесь ТАМ **2** и **6**, выделенных в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. Примечательно, что в составе продуктов описанного превращения практически отсутствует хиноид **7** (схема 2). Тритильный радикал **6**, полученный с выходом 43%, в спектре ЭПР дает характерный дублет, порожденный сверхтонким взаимодействием неспаренного электрона с ядром ^{31}P (константа СТВ 0.372 мТл).

Для перевода диэтилфосфоната в монофосфоную кислоту (схема 2) использовали реакцию тритила **6** и триметилсилилбромид в присутствии триэтиламина. Последующее добавление метанола привело к получению ТАМ **1**. Для выделения радикала раствор был упарен досуха в вакууме. Полученный твердый материал был растворен добавлением водного раствора NaOH . Фильтрация и последующее подкисление раствора позволили получить тритильный радикал **1** в индивидуальном виде.

ТАМ **1** стабилен как в кристаллическом состоянии, так и в виде растворов в средах различной полярности. В пределах погрешности метода ЭПР, при комнатной температуре, в последних обеспечивается постоянство концентрации растворенного парамагнитного материала по меньшей мере в течение 2 недель. Радикал хорошо растворим в органических растворителях (первичные спирты, ДМФА, ДМСО) и дает характерный дублетный сигнал в спектрах электронного парамагнитного резонанса. Так в метаноле регистрируется константа СТВ, равная 0.370 мТл. Ширина сигнала (11.5–12.5 мкТл в деоксигенированных растворах) вполне сопоставима с характеристиками ранее описанных тритильных радикалов [2, 3, 14, 15].

ТАМ **1** растворим в воде при pH 4.0–11.0 с получением достаточно концентрированных (до 10 мМ) растворов, при этом обнаруживается ожидаемая зависимость спектра ЭПР от pH среды. При высоких значениях pH (выше 10) в спектре регистрируется расщепление сигнала с константой a_p 3330 мГс, при снижении pH до 4.5 константа СТВ увеличивается до 3610 мГс. Указанное

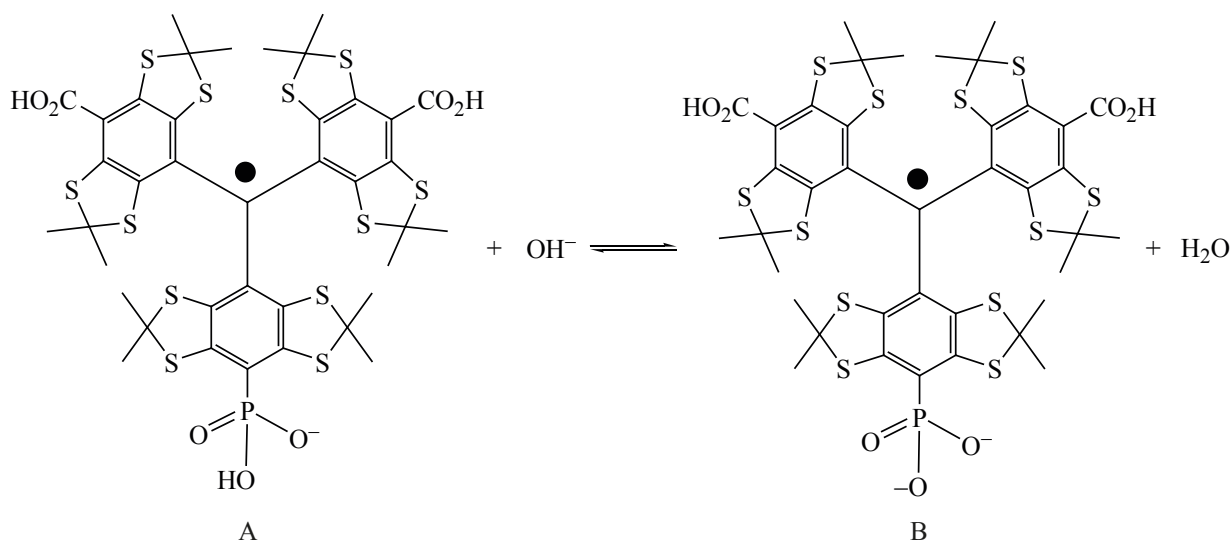


Рис. 3. Кисотно-основное равновесие с участием ТАМ 1, представленного в форме кислоты А и основания В

обстоятельство позволило детально исследовать кислотно-основное равновесие, представленное на рис. 3. Титрование водного раствора ТАМ 1 с синхронной регистрацией спектров ЭПР и изменением рН привело к выявлению характера зависимости распределения форм А (кислота) и В (основание) от кислотных характеристик среды (рис. 4). Эта зависимость хорошо согласуется с ранее опубликованными сведениями о поведении полидейтерированной формы ТАМ 1 в условиях кислотно-основного равновесия [12]. Полученное по результатам титрования значение pK_a для кис-

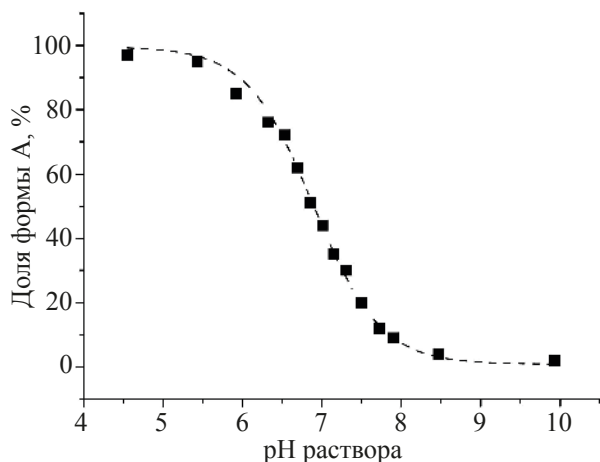


Рис. 4. Зависимость доли кислотной формы А ТАМ 1 от рН среды (представлены квадратами). Пунктиром представлена кривая титрования, соответствующая значению pK_a 6.90 для монокислоты А и дающая наименьшее средноквадратичное отклонение от массива экспериментальных точек

лоты А составило 6.90 ± 0.08 , что совпадает со сведениями, опубликованными в литературе для дейтерированного аналога [12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов индивидуальных соединений в CDCl_3 и в $\text{DMSO}-d_6$ (концентрация 0.1–5 масс %) регистрировали на спектрометре Bruker AM 400 (ФРГ) (рабочая частота 400.13 МГц для ^1H) и Bruker AV 600 (ФРГ) (рабочая частота 600.30 МГц для ^1H и 150.97 МГц для ^{13}C). В качестве внутренних стандартов при записи спектров ЯМР ^1H использованы остаточные сигналы CHCl_3 (δ_{H} 7.26 м.д.) и DMSO (δ_{H} 2.50 м.д.), а при записи спектров ЯМР ^{13}C – сигнал CDCl_3 (δ_{C} 77.16 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией пробы электрораспылением (ЭС-МС) регистрировали на спектрометре Bruker micrOTOF-Q (ФРГ) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при использовании метанола в качестве растворителя. Масс-спектры высокого разрешения с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией зарегистрированы с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра Autoflex Speed (Bruker Daltonik, ФРГ) под управлением программного пакета flexControl 3.3 в отражательном (рефлекторном) режиме с генерацией положительно заряженных ионов. Для ионизации молекул использовали лазер smartbeam-II с частотой 2 кГц и энергией 3–4 мВт (150–200 мкДж/импульс). В качестве матрицы ис-

пользовали раствор 2,5-дигидроксибензойной кислоты (2,5-DHB) (20 мг/мл) в смеси ацетонитрил–вода (30:70 v/v). Масс-спектрометр калибровали по внешнему стандарту масс Peptide calibration standard II (Part No. 222570, Bruker Daltonics, ФРГ) (при калибровке использовали моноизотопные массы ионов). Обработку зарегистрированных спектров проводили с использованием программного пакета flexAnalysis 3.3 (Bruker Daltonik, ФРГ). Спектры поглощения в ультрафиолетовой и видимой области регистрировали на спектрофотометре Varian Cary 5000 UV/Vis/NIR (США) на образцах с концентрацией 1 мМ. Использовались кварцевые кюветы с длиной оптического пути 0.1 см. ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (ФРГ) при стандартных условиях в диапазоне 4000–400 см⁻¹ при разрешении 1 см⁻¹. Образцы готовили в виде таблеток с КВг. Спектры ЭПР регистрировали с помощью ЭПР-спектрометра Bruker ELEXSYS E540 (ФРГ) в X-диапазоне частот. Температуру плавления измеряли на нагревательном столике Voëtius (ФРГ) и не корректировали. Описание геометрии катиона **4** получено методом молекулярной механики с помощью программного пакета HyperChem (Bio+Charmm) [23]. Дальнейшее уточнение геометрии методом DFT (функционал PBE [24], базис L1 (Λ01 [25]) не приводил к заметным изменениям геометрических характеристик. Для титрования ТАМ **1** приготовлен его раствор (концентрация 0.1 мМ) в 1 мМ растворе NaOH, содержащем NaCl в концентрации 1 мМ. Титрование проводилось при комнатной температуре (20°C) с использованием pH-метра Mettler Toledo Seven Compact (США) и водного раствора HCl (концентрация 10 мМ). Обработка спектров ЭПР и количественное определение долей форм А и В проводились по аналогии с исследованием [12].

Используемые растворители чистили перегонкой. Глубину протекания реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (Россия). Используемые растворители квалификации «Ч» и «ОСЧ» очищали по стандартным методикам с последующей их перегонкой. В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Sigma» (США) и «Acros Organics BVBA» (Бельгия) с чистотой 98–99%.

Триарилметанол 3 {трис(8-карбоксил-2,2-,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метанол} получен по методике [17]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.59 с (9H, CH₃), 1.62 с (9H, CH₃), 1.69 с (9H, CH₃), 1.71 с (9H, CH₃), 6.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.52 (CH₃), 28.60 (CH₃), 31.42 (CH₃), 33.94 (CH₃), 60.74 (SCS), 60.85 (SCS), 83.60 (COH), 122.08, 133.40, 138.31, 139.86, 140.58, 140.94, 166.04 (CO₂H).

Генерация, спектры УФ, ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C карбокатиона 4 {трис(8-карбоксил-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)-метильного катиона}. Триарилметанол **3** (0.0103 г, 0.0101 ммоль) и дейтерохлороформ (0.100 мл) поместили в пробирку Эппендорф (2.0 мл). Добавили трифторуксусную кислоту (ТФУ, 0.900 мл), что привело к образованию гомогенного раствора, окрашенного в глубокий зеленовато-коричневый цвет. Раствор выдержали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем разделили на две части.

Первая аликвота (0.100 мл) была разбавлена ТФУ (0.900 мл) для получения раствора катиона **4** в бинарном растворителе ТФУ–CDCl₃ (100:1, концентрация катиона 1.01 мМ). УФ-спектр, нм: 415 (lgε 4.14), 805 (lgε 3.88).

Оставшаяся часть раствора была перенесена в стандартную ампулу для регистрации спектров ЯМР. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ТФУ–CDCl₃, 9:1), δ, м.д.: 1.93 с (18H, CH₃), 2.00 с (18H, CH₃) 11.63 с (CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C (150.97 МГц, ТФУ–CDCl₃, 14:1), δ, м.д.: 31.51 (CH₃), 35.04 (CH₃), 65.06 (SCS). Спектр ЯМР ¹H не претерпевает заметных изменений при хранении растворенного образца в течение 3 и 6 ч при комнатной температуре.

Генерация и спектр ЯМР ¹H карбокатиона 4 при совместном использовании ТФУ и HBF₄ в качестве кислоты. Выделение карбокатиона 4 в виде твердой соли. Триарилметанол **3** (0.0112 г, 0.011 ммоль) поместили в одnogорлую колбу (5.0 мл). Добавили трифторуксусную кислоту (ТФУ, 0.5 мл) а затем раствор HBF₄·2Et₂O в ТФУ (0.530 мл, концентрация HBF₄ 0.03 М, 1.5 экв HBF₄). Полученный гомогенный раствор выдер-

жали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем упарили досуха в вакууме водоструйного насоса. Полученный твердый материал растворили добавлением ТФУ (0.900 мл) и дейтерохлороформа (0.100 мл) для регистрации спектра ЯМР ^1H . Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ТФУ– CDCl_3 , 9:1), δ , м.д.: 1.93 с (18H, CH_3), 1.99 с (18H, CH_3), 11.48 с (CO_2H).

Бис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)моно(8-диэтилфосфоно-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метил (6). В одногорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл поместили триарилметанол **3** (0.514 г, 0.506 ммоль). Добавление ТФУ (6 мл) приводит к получению гомогенного раствора интенсивного зеленовато-коричневого цвета. Добавили раствор эфирата тетрафторборной кислоты ($\text{HBF}_4 \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$, 0.090 г, 0.560 ммоль, 1.1 экв) в хлористом метиле (6 мл). Выдержали раствор в атмосфере сухого аргона в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем упарили досуха в вакууме водоструйного насоса. Добавили безводный хлористый метилен (20 мл). Смесь обработали ультразвуком до получения тонкой суспензии, к которой добавили раствор триэтилфосфита (0.672 г, 4.05 ммоль, 8 экв) в безводном хлористом метиле (4 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Отогнали растворители в вакууме водоструйного насоса. Растворили полученную пленку добавлением воды (10 мл) и водного раствора NaOH (2М, 3 мл). Раствор глубокого зеленого цвета фильтровали через короткий столбик хлопковой ваты, а затем подкислили полученный фильтрат водным раствором HCl (2М, 5 мл). Образовавшийся при подкислении осадок выдерживали в течение 2 ч, затем отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуум-эксикаторе до постоянной массы. Смесь продуктов реакции разделяли колоночной хроматографией (силикагель, элюент – градиент метанола в дихлорметане 0–50 объемных процентов). ТАМ **6** выделен в виде черного порошка, 0.238 г (0.218 ммоль, 43%), т.пл. > 225–235°C (с разл). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2958, 2922, 2858, 1572, 1485, 1452, 1435, 1385, 1365, 1309, 1290, 1230, 1167, 1149, 1051, 1018, 733, 690, 647. Масс-спектр (ЭС-МС), m/z : 1089.969 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{PS}_{12}$. [$M - \text{H}$] $^-$ 1089.971. Масс-спектр

(MALDI-TOF), m/z : 1091.005 [M] $^+$. $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{PS}_{12}$. [M] $^+$ 1090.979. ЭПР спектр (0.5 мМ раствор в освобожденном от растворенного кислорода метаноле): ширина линии 11.4 мкТл, α_p 0.372 мТл, g_{iso} 2.00303.

В качестве побочного продукта разделения смеси получен ТАМ **2** (0.188 г, 37%).

Бис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)моно(8-фосфоно-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метил 1. В одногорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили ТАМ **6** (0.219 г, 0.20 ммоль). Добавили безводный хлористый метилен (10 мл), триэтиламин (0.061 г, 0.60 ммоль) и раствор триметилсилилбромида $\text{BrSi}(\text{CH}_3)_3$ (1.224 г, 8.0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране. В течение 72 ч перемешивали реакционную смесь в темноте при комнатной температуре в атмосфере аргона. К темно-коричневому раствору добавили метанол (10 мл). Перемешивали полученный раствор глубокого зеленого цвета в течение 3 ч. Удалили растворители в вакууме водоструйного насоса и растворили полученную пленку добавлением воды (20 мл) и водного раствора NaOH (2М, 4 мл). После добавления насыщенного водного раствора NaCl (10 мл) и выдерживания смеси в течение 1 ч фильтровали ее через короткий столбик хлопковой ваты. Ярко-зеленый фильтрат подкислили добавлением 2М HCl (8 мл). Выпавший в виде черного осадка продукт выделяли трехкратным центрифугированием (9000 оборотов в мин, 20 мин), сопровождающимся декантированием водного раствора и промыванием взмученного продукта водным раствором HCl (0.01 М, 10 мл). Влажный осадок растворили в метаноле (10 мл), раствор фильтровали и упарили до постоянного веса. Тритил **1** выделен в виде черного порошка. Выход 0.182 г (88%), т.пл. > 230–245°C (с разл). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2958, 2923, 2914, 2860, 1683, 1487, 1452, 1385, 1365, 1284, 1227, 1167, 1147, 1111, 1041, 717. Масс-спектр (ЭС-МС), m/z : 1033.913 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PS}_{12}$. [$M - \text{H}$] $^-$ 1033.909. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 1035.040 [M] $^+$. $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{PS}_{12}$. [M] $^+$ 1034.916. ЭПР спектр (0.5 мМ раствор в освобожденном от растворенного кислорода метаноле): ширина линии 12.0 мкТл, α_p 0.370 мТл, g_{iso} 2.00297.

ВЫВОДЫ

Описан простой и удобный метод синтеза тритильного радикала **1** – мультифункционального парамагнитного зонда, предназначенного для проведения количественных измерений содержания кислорода и кислотных характеристик водных растворов в физиологически значимых интервалах значений указанных параметров. Показано, что нуклеофильное гашение триэтилфосфитом диамагнитного карбокатиона **4** – топологического аналога Finland TAM – приводит к получению асимметричного тритильного радикала, содержащего диэтилфосфонатную группу. Единственный дополнительный продукт этой реакции – ранее описанный TAM типа Finland, представляющий самостоятельный интерес. Последующим переводом диэтилфосфитной группы в фосфоновую кислоту достигается получение тритильного радикала **1**. Одновременно в данном исследовании на примере конверсии диамагнитного предшественника Finland TAM предложен и реализован подход к получению долгоживущих карбокатионов трис(тетрааарил)метильного ряда. Найдены условия для генерации триарилметильного катиона в условиях долгой жизни, как в растворе, так и в виде твердой соли. Показано, что использование низконуклеофильных сред и реагентов – ключевое условие поддержания стабильности карбокатиона.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного финансирования по государственному заданию НИОХ СО РАН (ВМТ) и гранта Министерства образования и науки (грант № 14.W03.31.0034, ОЮР, ДВТ, НБА).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tidwell T.T. *Triarylmethyl and Related Radicals. Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-* ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 6 2021

2. Shevelev G.Y., Gulyak E.L., Lomzov A.A., Kuzhelev A.A., Krumkacheva O.A., Kupryushkin M.S., Tormyshev V.M., Fedin M.V., Bagryanskaya E.G., Pyshnyi D.V. *J. Phys. Chem. B.* **2018**, *122*, 137–143. doi 10.1021/acs.jpcc.7b10689
3. Shevelev G.Y., Krumkacheva O.A., Lomzov A.A., Kuzhelev A.A., Rogozhnikova O.Y., Trukhin D.V., Troitskaya T.I., Tormyshev V.M., Fedin M.V., Pyshnyi D.V., Bagryanskaya E.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9874–9877. doi 10.1021/ja505122n
4. Tormyshev V., Chubarov A., Krumkacheva O., Trukhin D., Rogozhnikova O., Spitsina A., Kuzhelev A., Koval V., Fedin M., Godovikova T., Bowman M., Bagryanskaya E.G. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2705–2712. doi 10.1002/chem.201904587
5. Yang Z.Y., Bridges M.D., Lopez C.J., Rogozhnikova O.Y., Trukhin D.V., Brooks E.K., Tormyshev V.M., Halpern H.J., Hubbell W.L. *J. Magn. Res.* **2016**, *269*, 50–54. doi 10.1016/j.jmr.2016.05.006
6. Joseph B., Tormyshev V.M., Rogozhnikova O.Yu., Akhmetzyanov D., Bagryanskaya E.G., Prisner T.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11538–11542. doi 10.1002/anie.201606335
7. Krumkacheva O.A., Shevelev G.Yu., Lomzov A.A., Dyrkheeva N.S., Kuzhelev A.A., Koval V.V., Tormyshev V.M., Polienko Y.F., Fedin M.V., Pyshnyi D.V., Lavrik O.I., Bagryanskaya E.G. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47*, 7767–7780. doi 10.1093/nar/gkz620
8. Epel B., Maggio M.C., Barth E.D., Miller R.C., Pelizzari C.A., Krzykawska-Serda M., Sundramoorthy S.V., Aydogan B., Weichselbaum R.R., Tormyshev V.M., Halpern H.J. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2019**, *103*, 977–984. doi 10.1016/j.ijrobp.2018.10.041
9. Taguchi A., DeVience S., Driesschaert B., Khramtsov V.V., Hirata H. *Analyst.* **2020**, *145*, 3236–3244. doi 10.1039/d0an00168f
10. Gorodetskii A.A., Eubank T.D., Driesschaert B., Poncelet M., Ellis E., Khramtsov V.V., Bobko A.A. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 12093–12093. doi 10.1038/s41598-019-48524-3
11. Bobko A.A., Eubank T.D., Driesschaert B., Khramtsov V.V. *J. Vis. Exp.* **2018**, *133*, e56624. doi 10.3791/56624
12. Dhimitruka I., Bobko A.A., Eubank T.D., Komarov D.A., Khramtsov V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5904–5910. doi 10.1021/ja401572r
13. Driesschaert B., Khramtsov V.V. *Международная заявка WO2019/018655 A1. C.A.* **2019**, *170*, 157767.

14. Trukhin D.V., Rogozhnikova O.Y., Troitskaya T.I., Vasiliev V.G., Bowman M.K., Tormyshev V.M. *Synlett*. **2016**, 27, 893–899. doi 10.1055/s-0035-1561299
15. Tormyshev V.M., Rogozhnikova O.Yu., Bowman M.K., Trukhin D.V., Troitskaya T.I., Vasiliev G.V., Shundrin L.A., Halpern H.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 371–380. doi 10.1002/ejoc.201301161.
16. Decroos C., Pranger T., Mansuy D., Boucher J.L., Li Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4805–4807. doi 10.1039/c1cc10426h
17. Rogozhnikova O.Yu., Vasiliev V.G., Troitskaya T.I., Trukhin D.V., Mikhailina T.V., Halpern H.J., Tormyshev V.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3347–3345. doi 10.1002/ejoc.201300176
18. Decroos C., Li Y., Soltani A., Frapart Y., Mansuy D., Boucher J.-L. *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, 502, 74–80. doi 10.1016/j.abb.2010.07.002
19. Tormyshev V.M., Genaev A.M., Sal'nikov G.E., Rogozhnikova O.Yu., Troitskaya T.I., Trukhin D.V., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Halpern H.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 623–629. doi 10.1002/ejoc.201101243
20. Driesschaert B., Robiette R., Le Duff C.S., Collard L., Robeyns K., Gallez B., Marchand-Brynaert J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6515–6525. doi 10.1002/ejoc.201200801
21. Grabowski S.J. *Crystals*. **2020**, 10, 460–472. doi 10.3390/cryst10060460
22. Beck W., Suenkel K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1405–1421. doi 10.1021/cr00089a017
23. *HyperChem® Release 7 for Windows®. Tools for Molecular Modelling*. HC 70-00-01-00. Hypercube Inc. Gainesville, USA, **2002**.
24. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865–3868. doi 10.1103/PhysRevLett.77.3865
25. Laikov D.N. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 416, 116–120. doi 10.1016/j.cplett.2005.09.046

A Facile and Convenient Method of Synthesis of Multifunctional Spin Probe – a Phosphonate Derivative of Persistent Tris(tetrathiaaryl)methyl Radical

O. Yu. Rogozhnikova, D. V. Trukhin*, N. B. Asanbaeva, and V. M. Tormyshev

*N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
prosp. Akademika Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia
e-mail: trukhin@nioch.nsc.ru

Received February 15, 2021; revised February 21, 2021; accepted February 24, 2021

Treatment of triarylmethanol – the diamagnetic precursor of Finland trityl- with trifluoroacetic acid resulted in formation of triarylmethyl cation. Nucleophilic quenching of the cation with triethyl phosphite led to generation of trityl radical substituted by diethyl phosphonate group. Conversion of phosphonate to phosphonic acid gives the multifunctional oxygen and pH-sensitive spin probe.

Keywords: persistent triarylmethyl radicals, EPR, phosphonates, spin probes