

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования

КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

им. В.П. АСТАФЬЕВА

(КГПУ им. В.П. Астафьева)

Факультет биологии, географии и химии

Выпускающая кафедра: физиологии человека и методики обучения биологии

Тропина Дарья Алексеевна

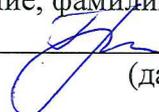
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема: **Синтез и свойства люминофоров на основе нафто[1,2,3-*cd*]индол-
6(2*H*)-она. Разработка факультативного курса «Люминофоры»**

Направление подготовки 44.04.01 «Педагогическое образование»

Магистерская программа «Теория и методика естественнонаучного образования»

ДОПУСКАЮ К ЗАЩИТЕ:

Заведующий кафедрой
к.п.н., доцент, Горленко Н.М.
(ученая степень, ученое звание, фамилия, инициалы)
16.05.2018 
(дата, подпись)

Руководитель магистерской программы:
д.п.н., профессор, Смирнова Н.З.
(ученая степень, ученое звание, фамилия, инициалы)
16.05.2018 
(дата, подпись)

Научный руководитель
к.х.н., доцент, Лаврикова Т.И.
(ученая степень, ученое звание, фамилия, инициалы)
16.05.2018 
(дата, подпись)

Обучающийся Тропина Д.А.
(фамилия, инициалы)

16.05.2018 
(дата, подпись)

Красноярск 2018

Согласие
на размещение текста выпускной квалификационной работы
обучающегося
в ЭБС КГПУ им. В. П. Астафьева

Я, Тропина Дарья Алексеевна
(фамилия, имя, отчество)

разрешаю, КГПУ им. В. П. Астафьева безвозмездно воспроизводить и размещать (доводить до всеобщего сведения) в полном объеме и по частям написанную мною в рамках выполнения основной профессиональной образовательной программы выпускную квалификационную работу бакалавра / специалиста / магистра / аспиранта

(нужное подчеркнуть)

на тему: Синтез и свойства люминофоров на основе нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она. Разработка факультативного курса «Люминофоры»

(название работы)

(далее – ВКР) в сети Интернет в ЭБС КГПУ им. В. П. Астафьева, расположенном по адресу <http://elib.kspu.ru>, таким образом, чтобы любое лицо могло получить доступ к ВКР из любого места и в любое время по собственному выбору, в течение всего срока действия исключительного права на ВКР.

Я подтверждаю, что ВКР написана мною лично, в соответствии с правилами академической этики и не нарушает интеллектуальных прав иных лиц.

8.06.2018

(дата)



подпись

Отчет о проверке на заимствования №1

Автор: Тропина Дарья dary_a_tropina@mail.ru / ID: 3053439

Проверяющий: Тропина Дарья (dary_a_tropina@mail.ru / ID: 3053439)

Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»- <http://www.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 30
Начало загрузки: 14.06.2018 14:06:23
Длительность загрузки: 00:00:01
Имя исходного файла: Синтез и свойства люминофоров на основе нафто_1,2,3-од_индол-6(2H)-она. Разработка факультативного курса _Люминофоры_
Размер текста: 2661 кБ
Символов в тексте: 90297
Слов в тексте: 11296
Число предложений: 1140

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)
Начало проверки: 14.06.2018 14:06:25
Длительность проверки: 00:00:02
Комментарии: не указано
Модули поиска:

ЗАИМСТВОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
16,83%	0%	83,17%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.
Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты: общеупотребительные выражения, фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.
Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.
Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.
Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.
Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.
Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	2,76%	2,76%	Программа спецкурса «Акта...	http://refdb.ru	22 Мая 2016	Модуль поиска Интернет	13	13
[02]	0%	2,64%	Раздел III. Химические теори...	http://lib.znaite.ru	раньше 2011	Модуль поиска Интернет	0	12
[03]	1,47%	2,04%	Сборник_Химическая наука...	http://kspu.ru	10 Янв 2017	Модуль поиска Интернет	20	33

Еще источников: 17
Еще заимствований: 12,57%

Научной руководитель:
к. х. н., доцент



Отзыв научного руководителя
на магистерскую диссертацию магистранта
по направлению 44.04.01 «Педагогическое образование»,
магистерская программа «Теория и методика естественнонаучного
образования»

Тропиной Дарьи Алексеевны,
выполненной на тему «Синтез и свойства люминофоров на основе
нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она. Разработка факультативного курса
«Люминофоры»

Исследование Тропиной Дарьи Алексеевны является продолжением темы, которой она занималась при выполнении выпускной квалификационной работы. Поэтому её диссертация получилась полной, большой по объёму и значению.

Тропиной Д.А. были получены новые интересные соединения, являющиеся люминофорами, доказано их строение. Испытания их в ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина в лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток показали, что некоторые из них обладают высокой биологической активностью и в далёком будущем могут быть использованы в качестве лекарств.

При выполнении работы Тропина Д.А. освоила основные методы тонкого органического синтеза, научилась работать с научной литературой, расшифровывать спектры и делать правильные выводы.

Методическая часть работы Тропиной Д.А. освещает тему «Люминофоры», которой в школьных курсах химии, биологии и физики уделяется незаслуженно мало времени.

Ей разработан элективный курс для учащихся 10-11 классов, позволяющих расширить кругозор школьников.

Дарья Алексеевна серьёзная, исполнительная, аккуратная студентка. Эти качества позволили ей сделать хорошую работу, отвечающую всем

требованиям, предъявляемым к магистерским диссертациям.

Считаю, что Тропина Дарья Алексеевна заслуживает ей высокой оценки и присвоения ей степени магистр по направлению подготовки «Педагогическое образование».

Научный руководитель

к.х.н., доцент

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Lavr', is positioned between the text of the supervisor and the name of the supervisor.

Лаврикова Т.И.

Рецензия

на магистерскую диссертацию студентки 2 курса
факультата биологии, географии и химии
направление подготовки 44.04.01 «Педагогическое образование»,
магистерская программа «Теория и методика естественнонаучного
образования»

Тропиной Дарьи Алексеевны

выполненную на тему: «Синтез и свойства люминофоров на основе
нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она. Разработка факультативного курса
«Люминофоры»

Работа Тропиной Дарьи Алексеевны посвящена синтезу и изучению свойств очень интересных и практически важных веществ. Люминесцирующие соединения, к которым относится пирролантрон и некоторые его производные, сегодня используются в самых различных областях – это лекарственные, аналитические реагенты, катализаторы и т.д.

Известно, что некоторые производные антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2*H*)-онов, модифицированные по атому азота, применяются в качестве противоопухолевых препаратов. Пирролантроны являются гетероаналогами антрапиразолов, поэтому функционализация этих соединений по пиррольному циклу является перспективной в плане поиска новых биологически активных веществ.

В результате выполнения данного исследования автором были получены новые, неизвестные ранее соединения.

Так при взаимодействии пирролантрона с 1,4-дибромбутаном был синтезирован 2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он, а реакцией хлорпропилпирролантрона с сульфитом натрия был получен хорошо растворимый в воде продукт – 3(-нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфонат натрия, что является важным условием, предъявляемым к лекарственным средствам.

Интересные результаты были получены в реакциях пирролантрона с 1,2-дихлор- и 1,2-дибромэтаном. Физико-химическими методами было установлено, что синтезированные продукты содержат в своем составе непредельные остатки, которые также способны к функционализации.

Основные результаты работы Тропиной Д.А. были опубликованы в сборниках материалов конференций, проходивших в Новосибирске, Томске, Красноярске. Она является соавтором зарубежных статей.

Разработанный Дарьей Алексеевной факультативный курс «Люминофоры» для профильных классов старшей школы познакомит школьников с удивительным миром люминофоров и на практике покажет, как можно в лабораториях синтезировать некоторые из этих веществ.

Считаю, что Тропиной Дарьей Алексеевной была проделана большая работа, её диссертационное исследование отвечает всем предъявляемым требованиям, а автор заслуживает присвоения степени магистр по направлению подготовки «Педагогическое образование».

Рецензент:

директор МАОУ СШ № 153



Р.В. Митрохин
Р.В. Митрохин

Реферат

магистерской диссертации Тропиной Дарьи Алексеевны
«Синтез и свойства люминофоров на основе нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она.
Разработка факультативного курса «Люминофоры»

В работе изучена реакция нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онов с 1-амино-, 1-формиламино-9,10-антрахиноном, 7-диоксо-2,7-дигидро-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-1-диазония, N-(9,10-антрахинон-1-ил)метансульфонамидом.

Получен нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он на основе 1-амино-9,10-антрахинона. Осуществлена функционализация пирролантрона по атому азота пиррольного цикла.

В ходе работы были синтезированы 2-(1,2-дихлорвинил)-, 2-винил-, 2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оны и 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфонат натрия. Строения соединений были подтверждены физико-химическими методами.

Были изучены спектры поглощения и флуоресценции пирролантрона и его производных в различных растворителях.

Проведен анализ охвата темы «Люминесценция» в школьном курсе биологии, химии и физики.

На основе анализа материалов учебников предметов естественнонаучного цикла, был сделан вывод о том, что тема «Люминесценция» на данных предметах представлена недостаточно полно и не отражает всей сути данного явления.

В связи с этим разработан факультативный курс на тему «Люминофоры», с использованием гетероциклических производных антрахинонов, для профильных классов старшей школы.

Объем работы составляет 84 страниц, включая 40 схем, 11 рисунков, 3 таблицы, 2 приложения. Использовалось 52 литературных источников, из них 6 - к методической части.

16.05.2015 

Abstract

Master's thesis by Tropina Darya Alekseevna

«Synthesis and properties of phosphors based on naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one. Development of an optional course «Luminophores»

The reaction of naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-ones with 1-amino, 1-formylamino-9,10-anthraquinone, 7-dioxo-2,7-dihydro-3*H*-naphtho[1,2,3-*de*]quinoline-1-diazonium, N-(9,10-anthraquinon-1-yl)methanesulfonamide.

Naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one was prepared on the basis of 1-amino-9,10-anthraquinone. Functionalization of pyrrolanthron at the nitrogen atom of the pyrrole ring was carried out.

In the course of this work, 2-(1,2-dichlorovinyl)-, 2-vinyl-, 2-(3-bromobutyl)naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-ones and 3-(naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one-2-yl)propylsulfonate sodium. The structure of the compounds was confirmed by physicochemical methods.

The absorption and fluorescence spectra of pyrrolanthron and its derivatives in various solvents have been studied.

The coverage of the topic «Luminescence» in the school course of biology, chemistry and physics was analyzed.

Based on the analysis of the materials of the textbooks of subjects in the natural science cycle, it was concluded that the subject «Luminescence» on these subjects is not fully represented and does not reflect the whole essence of this phenomenon.

In this regard, an optional course was developed on the topic «Luminophores», using heterocyclic derivatives of anthraquinones, for profile classes in high school.

The amount of work is 84 pages, including 40 schemes, 11 drawings, 3 tables, 2 applications. 52 literature sources were used, 6 of them to the methodical part.

16.05.2018 

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор	7
1.1. Синтез гетероциклов на основе антрахинонов	7
1.2. Общие представления о явлении люминесценции и люминофорах	11
1.3. Классификация органических люминофоров	14
1.4. Синтез и применение флуоресцеина.....	15
1.5. Применение люминофоров	16
1.6. Применение нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-онов в биологии и медицине	16
Глава 2. Обсуждение экспериментальных данных	23
2.1. Синтез нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-онов на основе 1-амино-, 1- формиламино-9,10-антрахинонов, 2,7-диоксо-2,7-дигидро-3H-нафто[1,2,3- cd]хинолин-1-диазония, N-(9,10-антрахинон-1-ил)метансульфонамидов.....	23
2.2. Синтез нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-она на основе 1-амино-9,10- антрахинона	29
2.3. Функционализация нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-она.....	30
2.4. Функционализация нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-она по 2-му положению пиррольного кольца	35
2.5. Спектральные свойства нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-она и его производных в растворителях различной полярности.....	46
2.6. Фотохимические превращения нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-она	52
Глава 3. Экспериментальная часть	53
Глава 4. Методическая часть	59
4.1. Анализ охвата темы «Люминесценция» в школьном курсе.....	59
4.2. Анализ программ и учебников по физике средней (полной) общеобразовательной школы, содержащих информацию о теме «Люминесценция».....	60

4.3. Общие сведения о факультативных курсах	62
4.4. Общие сведения о профильном обучении.....	64
4.5. Пояснительная записка.....	66
Список литературы	73
Список литературы к методической части	78
ПРИЛОЖЕНИЯ	79

Введение

Химия 9,10-антрахинона давно выделилась в самостоятельную и обширную область исследования. Причина тому – большое теоретическое и практическое значение производных антрахинона. Наряду с традиционным направлением использования этих соединений как красителей, они находят применение в качестве промежуточных продуктов для органического синтеза, лекарственных препаратов, компонентов жидкокристаллических композиций, катализаторов, аналитических реагентов [4, 17, 18, 27, 40, 46].

Особый интерес представляют производные антрахинона, содержащие конденсированный гетероцикл в положениях 1,9, что связано с разнообразием их химических свойств, а также наличием среди них физиологически активных соединений [33], люминофоров и красителей [31].

Интерес к нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онам обусловлен, в первую очередь, их люминесцентными свойствами. В ряде работ, опубликованных в последнее время [21-23], пирролантроны предложены в качестве компонентов электролюминесцентных композиций. Причём в большинстве случаев используются нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оны, функционализированные по гетероциклу. Кроме того, пирролантроны являются гетероаналогами антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2*H*)-онов. Последние, модифицированные по атому азота, находят применение в качестве противоопухолевых препаратов [6, 34-36, 43]. Поэтому функционализация пирролантронов по пиррольному циклу представляется актуальной в плане поиска новых продуктов, обладающих биологической активностью [42].

Целью данной работы является поиск путей функционализации нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она по атому азота пиррольного цикла.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Анализ литературных источников, содержащих информацию о различных видах люминесценции, люминофоров и их применении, способах получения пирролантрона;

2. Получение производных нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онов, обладающих люминесцентными свойствами;

3. Поиск путей синтеза растворимых в воде производных пирролантронов, обладающих люминесцентными свойствами;

4. Установление строения синтезированных веществ физико-химическими методами анализа;

5. Изучение состояния исследуемой проблемы, ее отражение в теории и практике химического образования на основе анализа философской, психолого-педагогической и методической литературы;

6. Разработка факультативного курса «Люминофоры» с использованием гетероциклических производных антрахинонов для профильных классов старшей школы», который позволит развить познавательную и интеллектуальную способность учащихся, умений самостоятельно приобретать знания, а также расширить и углубить знания учащихся о структуре органических соединений сложного строения.

Основные результаты работы отражены в статьях и опубликованы в сборниках:

1. Тропина Д.А. Синтез функционализированных 6*H*-6-оксонафто[1,2,3-*cd*]индолов и нафтохиноназолов / Горностаев Л.М., Васильева С.В., Лаврикова Т.И., Нуретдинова Э.В., Тропина Д.А., Халявина Ю.Г. // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященная 110-летию со дня рождения академика Николая Николаевича Ворожцова. – Новосибирск, 3-9 июня 2017. – с. 67;

2. Тропина Д.А. Синтез и люминесцентные свойства новых производных нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онов / Тропина Д.А., Лаврикова

Т.И., Бутикова С.С., Ивашкевич Т.С. // Химическая наука и образование Красноярья: материалы X юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 18-19 мая 2017. – с. 38-43;

3. Tropina D.A. DNA fluorescent labeling with naphtha[1,2,3-*cd*]indol-6(2*H*)-one) for investigation of protein-DNA interactions / Vasilyeva S.V., Kuznetsov N.A., Kuznetsova A.S., Khalyavina J.G., Tropina D.A., Lavrikova T.I., Kargina O.I., Gornostaev L.M. // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – №12. – P.268-272;

4. Тропина Д.А. Из опыта работы по изучению темы «Люминофоры» в курсе химии для 10-11 классов профильной школы / Тропина Д.А., Лаврикова Т.И. // Инновации в естественнонаучном образовании: IX Всероссийская (с международным участием) научно-методическая конференция. – Красноярск, 27 октября 2017. – с. 190-194;

5. Tropina D.A. Spectroscopic behavior of pyrrolanthrone and its derivative in aprotic and protic solvents / Merezhko A.G., Gerasimova M.A., Gornostaev L.M., Tropina D.A., Slyusareva E.A. // XIII International Conference on Atomic and Molecular Pulsed Lasers. – Tomsk, 16 April 2018.

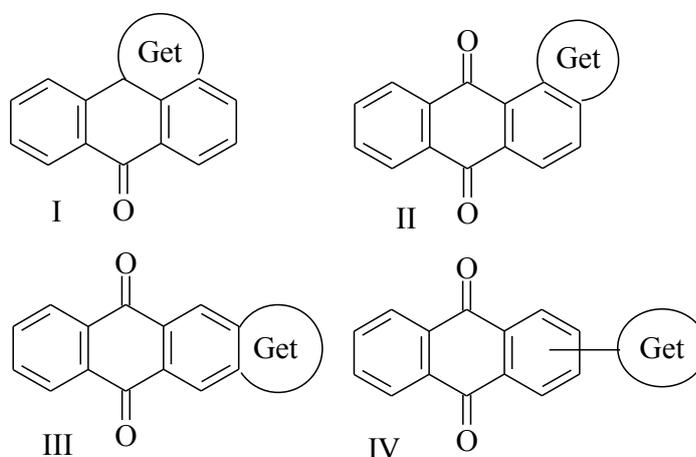
6. Тропина Д.А. Люминофоры в школьном и вузовском курсе химии / Тропина Д.А., Лаврикова Т.И. // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XI Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. – Красноярск, 17-18 мая 2018. – с. 126-131.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Синтез гетероциклов на основе антрахинонов

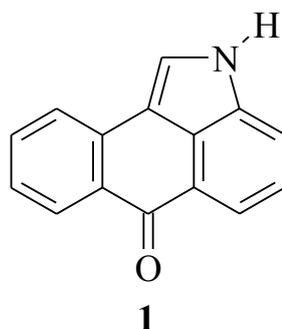
Интерес к подобным реакциям проявляется уже более 100 лет и был обусловлен перспективами использования гетероантрахинонов в качестве красителей. Далее обнаружилось всё более новые области применения этих продуктов.

Гетероциклические производные антрахинонов можно разделить на несколько групп:



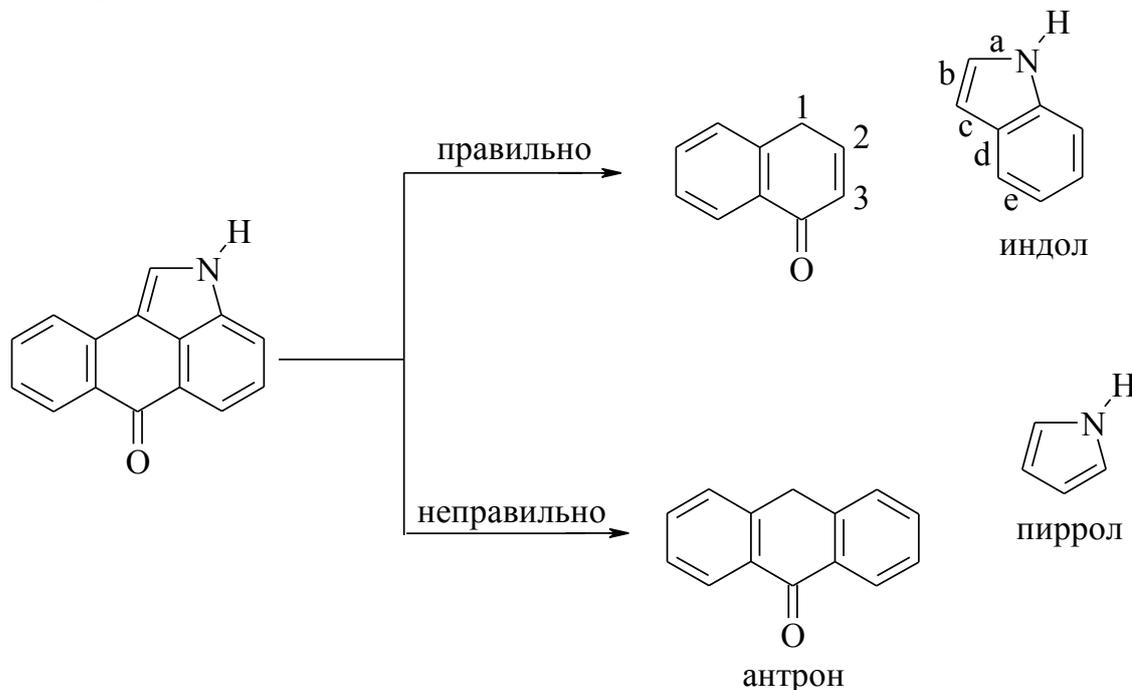
В группах веществ I гетероцикл конденсирован с остатком антрахинона по положениям 1,9; в веществах II – по положениям 1,2; а в веществах III – по положениям 2,3. В веществах IV гетерокольцо соединено с антрахиноном только одной связью, т.е. гетероцикл в продуктах IV не конденсирован с антрахиноидным остатком.

Простейшим представителем веществ I группы является пирролантрон.



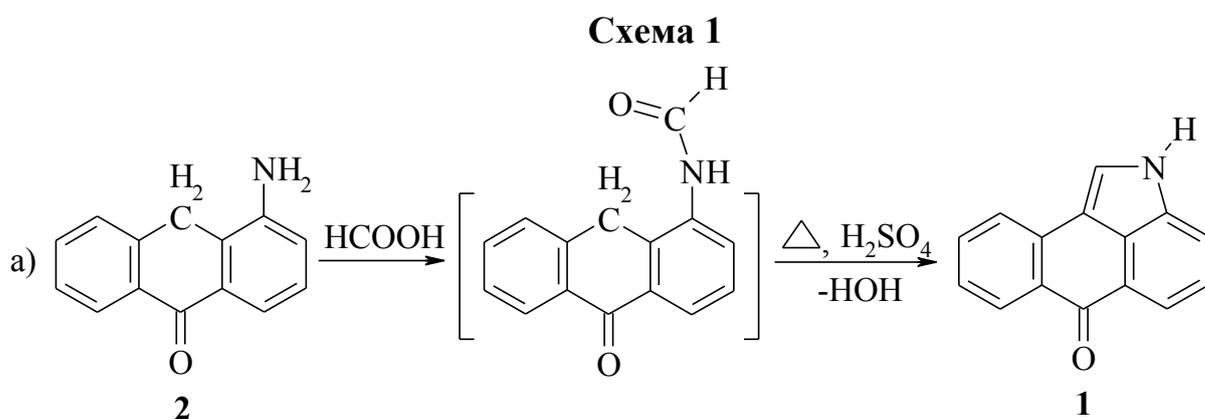
В соответствии с принципами IUPAC это вещество называют нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он.

Согласно этим же принципам, сложную молекулу мысленно расчлняют таким образом, чтобы одним фрагментом был наиболее сложный гетероцикл, за который в номенклатуре IUPAC сохранилось тривиальное название:



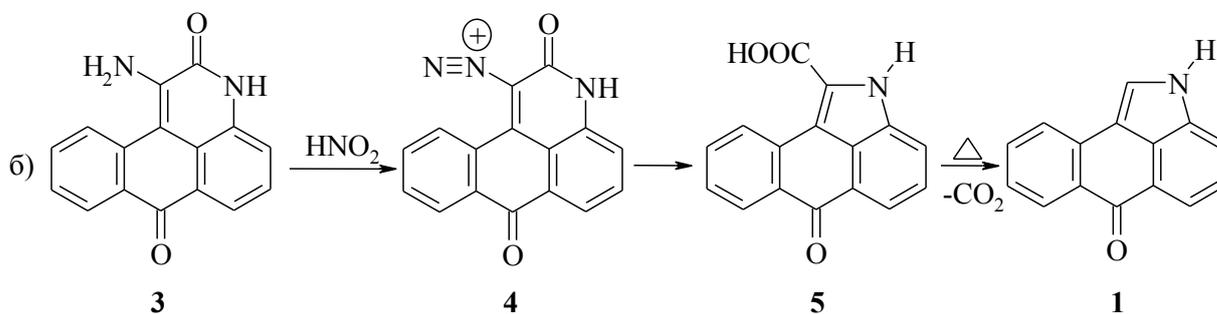
Иными словами, пирролантрон представляется продуктом сочленения производного нафталина и индола [8].

Пирролантрон и его производные интересны своими люминесцентными свойствами и поэтому перспективны для практического использования. Пирролантрон можно получить несколькими способами:



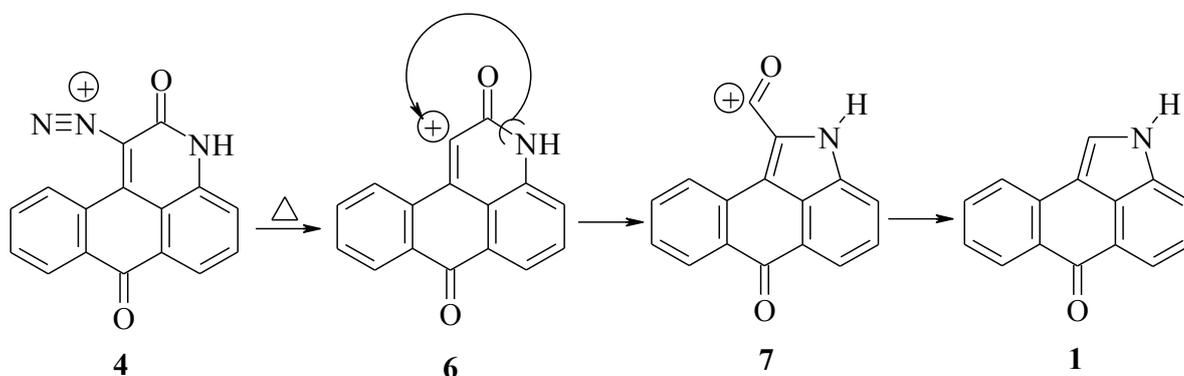
Недостатком этого способа является использование на первой стадии труднодоступного 4-аминоантрона (2).

Схема 2



Данный способ отличается многостадийностью, поскольку исходный аминоантрапиридон (3) получают из 1-амино-9,10-антрахинона в 3 стадии. Таким образом, общее число стадий, позволяющих превратить соединение 3 в пирролантрон (1) равно 6. Обратим внимание на переход катиона диазония (4) в пирролкарбоновую кислоту (5). В ходе этой реакции происходит сужение цикла:

Схема 3

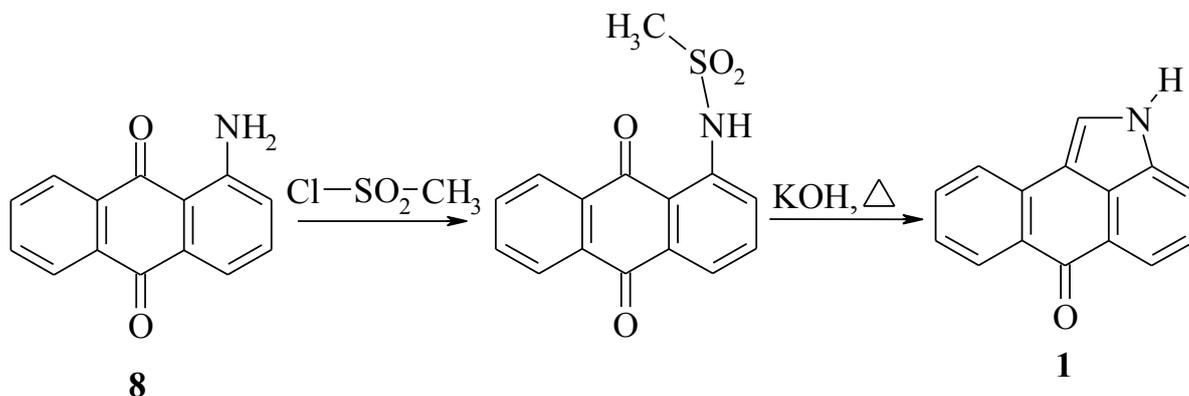


Механизм превращения эндоциклического карбокатиона (6) в экзоциклический катион (7) подобен механизмам перегруппировок Бекмана, Шмидта, Вольфа, Курциуса. Как известно, в ходе этих и других подобных перегруппировок на одной из стадий к атомам углерода или азота, содержащим всего шесть электронов на внешнем уровне, происходит

миграция фрагмента, находящегося в β -положении к электрофильному центру.

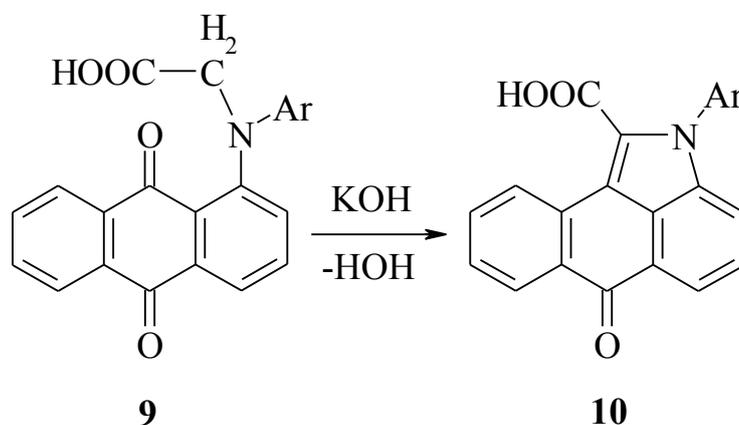
Более перспективным является следующий способ получения пирролантрона:

Схема 4



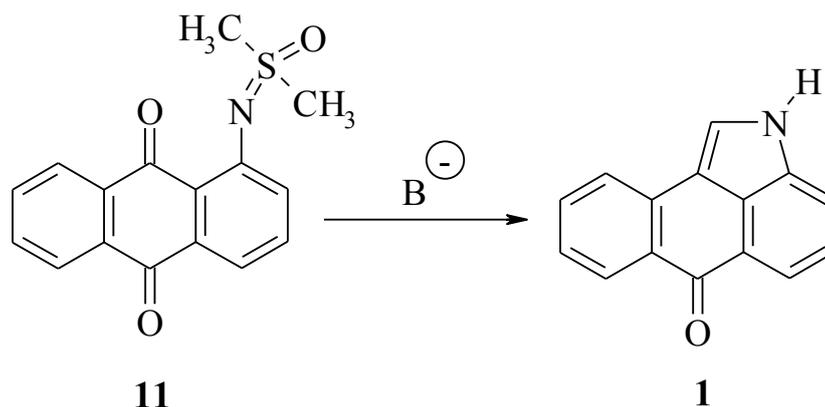
Некоторые пирролантроны, содержащие заместители в пиррольном цикле, оказываются более доступными, чем незамещенные нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оны:

Схема 5



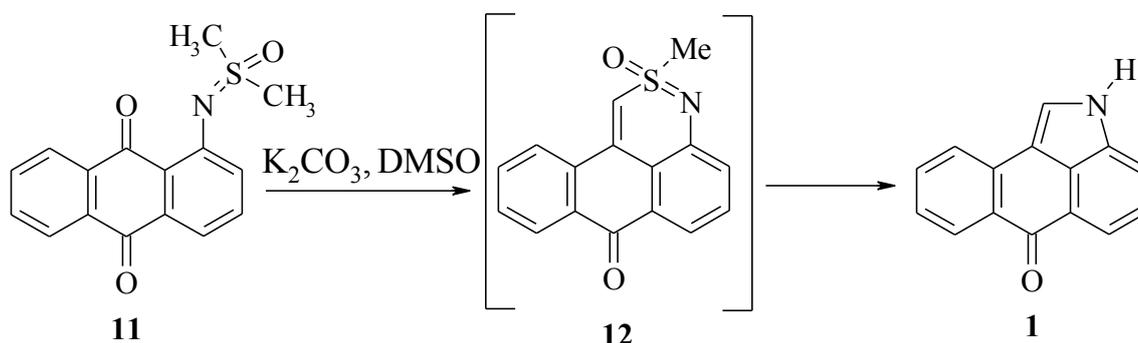
К нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онам (1) приводит внутримолекулярная циклизация 1-*S,S*-диметил-*N*-(9,10-антрахинон-1-ил)-сульфоксимидов (11):

Схема 6



Авторами найдено, что *S,S*-диметил-*N*-(9,10-антрахинон-1-ил)сульфоксимид (**11**) при непродолжительном нагревании в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната калия практически количественно циклизуется в пирролантрон (**1**). Вероятно, реакция идет через стадию образования циклического сульфоксимида (**12**) [2]:

Схема 7



1.2. Общие представления о явлении люминесценции и люминофорах

Давно известен ряд явлений лучеиспускания, резко отклоняющихся от законов термического излучения. В ряде случаев вещества начинают испускать свет при температурах настолько низких, что излучение не может быть объяснено переходом тепловой энергии в световую. К этому классу относятся явления так называемого «холодного свечения», например свечение светлячка или краски, покрывающей циферблаты светящихся в

темноте часов, и т.п. По предложению Э. Видемана подобное свечение получило название люминесценции [11].

Люминесценцией (от лат. *luminis* - свет) называется свечение вещества, возбуждаемое каким-либо источником энергии [12].

В зависимости от вида возбуждения различают:

- фотолюминесценцию – свечение веществ, вызываемое действием света;

- ✓ флуоресценция – разновидность люминесценции, характеризующаяся быстрым затуханием свечения после прекращения возбуждения.

- ✓ фосфоресценция – люминесценция, продолжающаяся значительное время после прекращения возбуждения (в отличие от флуоресценции).

- хемилюминесценцию – свечение под действием химической реакции;

- биолюминесценцию – хемилюминесценция, протекающая в живых организмах (свечение насекомых, червей, рыб). Связана с окислительными процессами, как правило, регулируемые организмом.

- рентгенолюминесценцию – свечение под действием рентгеновских лучей;

- катодолюминесценцию – свечение под действием быстрых электронов (катодных лучей);

- радиолюминесценцию (сцинтилляцию) – свечение под действием радиоактивных излучений;

- триболюминесценцию – свечение при растирании;

- т.д.

Вещества, способные люминесцировать под действием различного рода возбуждений, называют люминофорами. Известно два типа

люминофоров – органические (органолуминофоры, торговое название люминоры) и неорганические (кристаллофосфоры, торговое название светосоставы). Люминесценция кристаллофосфоров определяется особенностями строения их кристаллической решетки. Разрушение кристаллов ведет к изменению или исчезновению люминесценции. У органолуминофоров за люминесценцию ответственна структура индивидуальной молекулы, поэтому перевод вещества из твердокристаллического состояния в расплав или пар, либо растворение его не приводит во многих случаях к исчезновению люминесценции [19].

Часто применяется термин фосфóр, ведущий свое начало ещё со времени открытия явлений фосфоресценции. Для отличия от элемента фосфора ударение ставится на последнем слоге. Более удобны с описательной точки зрения термины: фосфóр – только для люминофоров с преобладающим процессом фосфоресценции – и флуорофор – для веществ с процессом флуоресценции [11].

Существует распространённый миф о том, что Артур Конан Дойль совершил серьёзную химическую ошибку, написав о том, что собака Баскервилей из одноимённой повести была намазана фосфором. Ведь в реальности шерсть животного загорелась бы на свету, а если бы собака его слизала языком, то немедленно отравилась бы (1мг на 1 кг животного - смертельная доза).

На самом деле, писатель был медиком по профессии и химиком-любителем. Конечно же, он был осведомлён о высокой токсичности данного вещества. Мог ли Конан Дойль допустить такую ошибку?

«Я дотронулся до этой светящейся головы и, отняв руку, увидел, что мои пальцы тоже засветились в темноте. - Фосфор, - сказал я». (Перевод Н. Волжиной). Но «фосфор» в русском переводе - это ошибка переводчика. По-английски фосфор (химический элемент) - phosphorus, что можно проверить в любом словаре, хоть англо-русском, хоть русско-английском. В оригинале

же «Собаки Баскервиль» фигурирует не phosphorus, а phosphor. Английский термин «phosphor» переводится на русский как «люминофор» (светящееся вещество) или, точнее, фосфóр (ударение на втором слоге): Phosphor - люминофор, фосфóр.

Таким образом, в оригинале не фосфор, а какое-то светящееся вещество (substance), которому в русском соответствует фосфóр. Это, кстати, подтверждается словами Холмса: «Да, и какой-то особый препарат, - подтвердил Холмс, потянув носом. - Без запаха, чтобы у собаки не исчезло чутье». И далее «А вот эта паста в жестянке - тот самый светящийся состав». Фосфóр - слово несколько устаревшее как в английском, так и в русском. В научной и технической литературе чаще применяют термин люминофор, но используют и фосфóр. Возможно, что это даже не ошибка переводчика, просто переводчик написал фосфор с ударением, а постепенно ударение исчезло при редактировании или переизданиях.

1.3. Классификация органических люминофоров

Химическое строение органических люминофоров отличается большим разнообразием: их молекулы включают структурные группировки, в основе которых в большинстве случаев лежат ароматические или гетероциклические соединения.

В зависимости от химического строения люминофоры можно разделить на следующие классы:

I. Ароматические углеводороды и их производные:

- a) полифенильные углеводороды;
- b) углеводороды с конденсированными ароматическими ядрами;
- c) углеводороды с арилэтиленовой и арилацетиленовой группировками.

II. Соединения, содержащие гетероциклы:

- a) производные пятичленных гетероциклов;

- б) производные шестичленных гетероциклов.
- III. Соединения с карбонильной группой.
- IV. Соединения с двумя и более флуорофорами.
- V. Комплексы металлов с органическими лигандами.

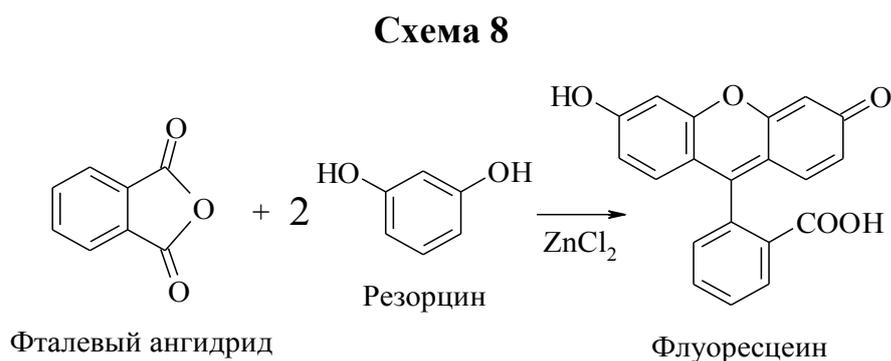
1.4. Синтез и применение флуоресцеина

В 1871 году знаменитый немецкий химик Адольф Байер сообщил о синтезе интенсивно флуоресцирующего красителя, названного флуоресцеином. С тех пор более ста тридцати лет этот краситель и его производные относятся к числу наиболее широко применяемых в самых различных областях химии и сопредельных наук [20].

Флуоресцеин (диоксифлуоран, уранин А) - яркий органический краситель, который представляет собой оранжевые (или красные) кристаллы, плохо растворимые в воде, лучше - в спирте и водных растворах щелочей (за счет образования соли).

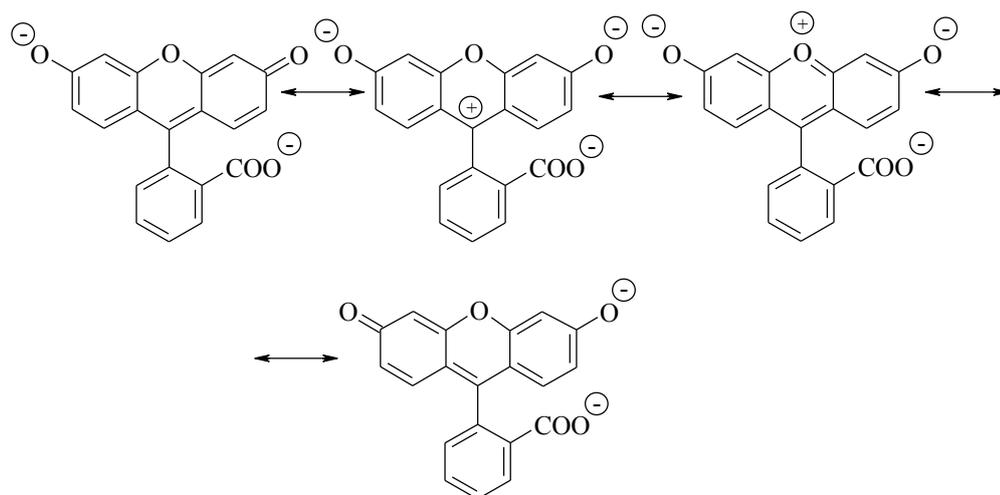
По причине лучшей растворимости флуоресцеин нередко используют в виде динатриевой соли (уранин).

Флуоресцеин получают нагреванием резорцина с фталевым ангидридом:



Такой универсальной популярностью и самим названием флуоресцеин обязан своей яркой зеленой флуоресценции в растворах в полностью диссоциированном состоянии; формула образующегося двухзарядного аниона представлена ниже в виде нескольких граничных структур:

Схема 9



1.5. Применение люминофоров

Люминофоры находят достаточно широкое применение не только в биологии, химии и медицине, но и в других отраслях. Например, их используют как дневные флуоресцентные пигменты и краски, люминесцентные красители для пластмасс и синтетических волокон, оптически отбеливающие вещества, материалы для люминесцентной дефектоскопии, компоненты хемилюминесцентных и электрохемилюминесцентных композиций; в аналитической химии (флуоресцентный анализ, флуоресцентные индикаторы); в биологии (обнаружение веществ, количественное определение, изучение структуры веществ и их активности, исследование мембран) [19].

*1.6. Применение нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-онов в биологии и медицине*

Высокий квантовый выход люминесценции, а также полициклическая структура пирролантронов, позволяет рассматривать их в качестве флуоресцентных меток, а структурное сходство пирролантронов с известными противоопухолевыми препаратами стимулирует интерес к изучению их биологической активности.

Известно, что соединения, содержащие в своем составе индольный фрагмент, обладают широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительной и противораковой. Среди производных индола, которые нашли применение в качестве противоопухолевых лекарственных препаратов, можно выделить следующие – индометацин, митомицин и эллиптицин [41]. Нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оны содержат в себе индольный фрагмент, что позволяет их рассматривать в качестве лекарственных и противораковых препаратов.

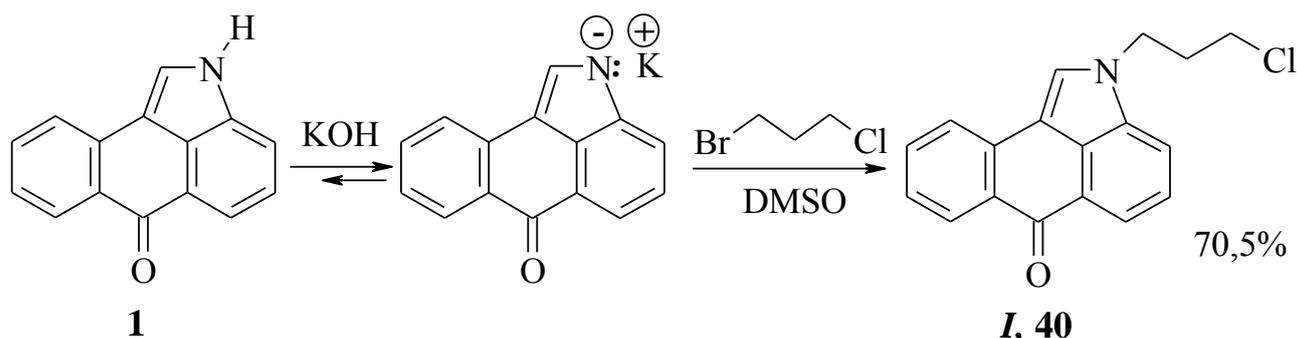
Как известно, люминесцентные методы в биологии можно разделить на две группы.

Первая группа предполагает изучение собственной флуоресценции объекта (флуоресцентные белки, липиды, содержащиеся в живых организмах).

Вторая группа предполагает введение люминесцентной метки (датчика или репортёра), позволяющей следить за поведением объекта. Причем биохимический объект может быть связан с люминесцентной меткой ковалентно или другими способами (кислотно-основное взаимодействие, межмолекулярные водородные связи и др.) [8]. Очевидно, производные пирролантронов можно рассматривать в качестве биолюминесцентных меток.

Ранее мы сообщали о получении 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она, ключевого продукта для его дальнейшей модификации [30]. Хлорпропилпирролантрон был получен по следующей схеме:

Схема 10

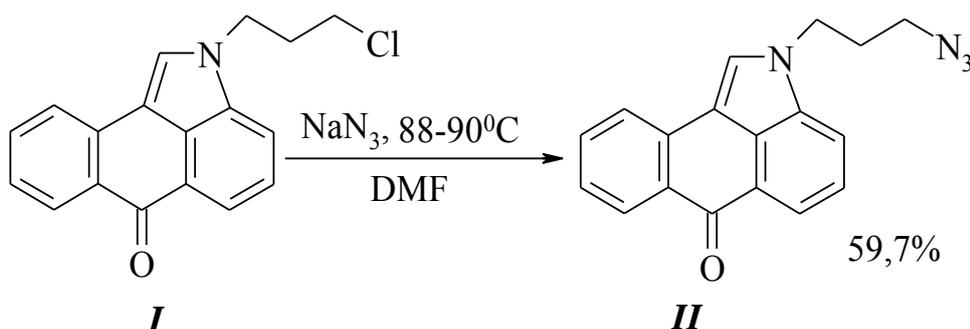


Пирролантрон вводили в реакцию с КОН, растворенным в водном растворе ДМСО. Затем по каплям добавляли 1-бром-3-хлорпропан, нагревали при 60-70°C в течении 1 часа. В реакционную массу добавили воду, осадок темно-желтого цвета отфильтровали, промыли спиртом. Конечным продуктом является 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он, который был получен с выходом 70,5%.

В качестве примеси образовывалось небольшое количество продукта, в котором сохранялся атом брома, т.е. нуклеофильной атаке подвергся атом хлора, а не атом брома.

Далее из хлорпропилпирролантрона и азидата натрия был синтезирован 2-(3-азидопропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**II**) по следующей схеме:

Схема 11



Известно, что пирролантроны, содержащие азидогруппу, способны к ковалентному связыванию с объектом, содержащим терминальную алкинильную группу. Такие реакции носят название клик-реакций [8].

Клик-реакции (click-reaction) – это химические реакции, приспособленные для быстрого и надёжного получения химических веществ путём соединения между собой отдельных маленьких элементов. Классическим примером клик-реакции может служить азид–алкиновое циклоприсоединение с образованием 1,2,3-триазолов:

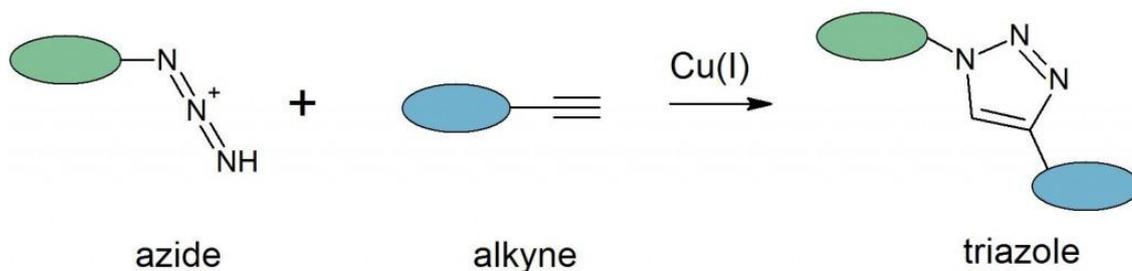


Рис. 1. Катализируемый медью синтез 1,4-триазола.

Особо ценен тот факт, что алкины, азиды и триазолы (компоненты клик-реакции) никогда не встречаются в живых организмах и инертны к веществам, которые присутствуют в биологических средах. Поэтому если в природную молекулу А ввести ацетиленовый фрагмент, то органический азид будет присоединяться исключительно к этой молекуле. При этом фрагмент Б сыграет роль метки — например, такой, которая флуоресцирует в ультрафиолетовом свете.

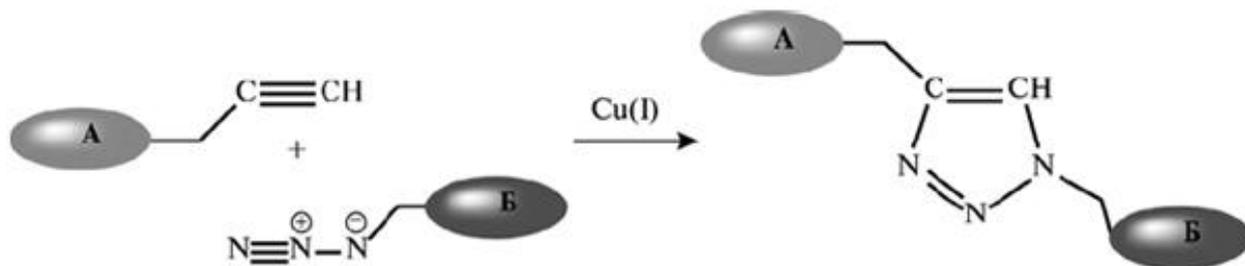
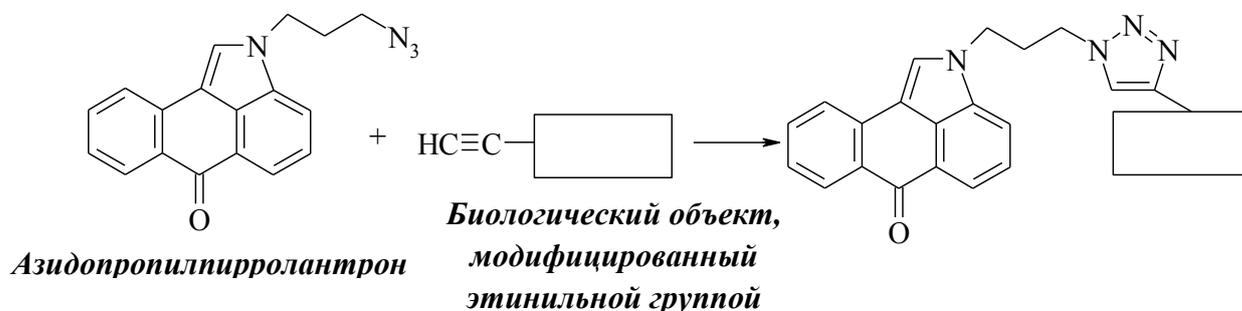
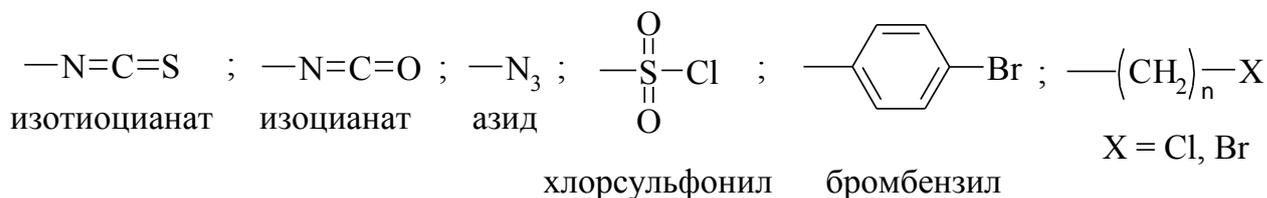


Рис. 2. Триазольный цикл как метка для наблюдения за молекулами

Схема 12



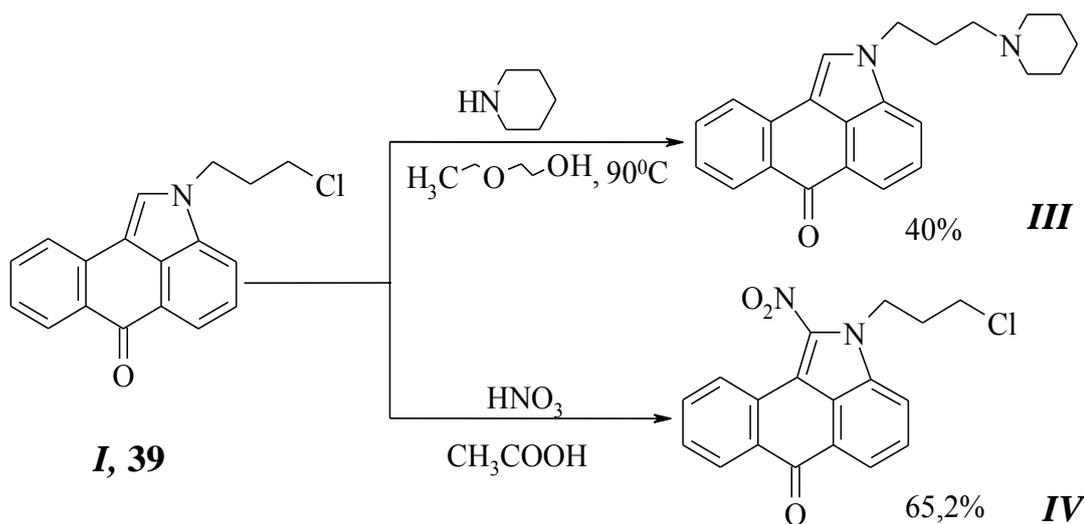
При этом продукт клик-реакции сохраняет флуоресцентные свойства с довольно высоким квантовым выходом. Среди групп, обеспечивающих ковалентное связывание, можно выделить следующие:



Специалисты по клик-реакциям называют эти соединения молекулами-репортерами — они следят за объектом и при этом не нарушают идущие в нем процессы (в отличие от обычной жизни, где репортеры часто мешают заниматься делом). Клик-реакции нашли множество применений: зондирование и ингибирование ферментов, наблюдение за синтезом белков и ДНК [44], прикрепление флуоресцентных меток к вирусам и многое другое.

Ранее с использованием продукта **I** нами синтезированы производные пирролантрона (**III** и **IV**), причем 2-(3-пиперидино)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**III**) синтезирован путем нуклеофильного замещения хлора в субстрате **I** пиперидином и выделен хроматографически чистым.

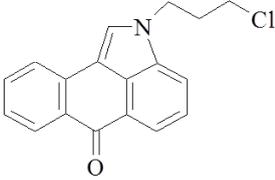
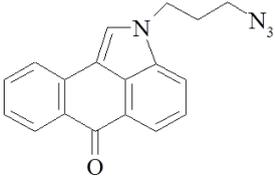
Схема 13



Синтезированные нами вещества *I*, *II*, *III*, *IV* были отправлены на испытания цитотоксичности, и было доказано, что полученные соединения обладают выраженной цитотоксической активностью, в частности, вызывают гибель опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки человека (соединения *I*, *II* и *III*) и хронического миелоидного лейкоза (*IV*) в субмикромольных концентрациях. В приложении 1, 2 показаны результаты биологических исследований, выполненных в НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра сотрудниками лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток под руководством заведующего лабораторией Штиля Александра Альбертовича. Из 4 представленных нами веществ, наибольшую противоопухолевую активность проявило соединение под номером *IV* (1-нитро-(2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он)). Однако не меньший интерес представляют соединения под номером *II* (2-(3-азидопропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он) и *IV* (1-нитро-2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он).

Таблица 1

Результаты испытания цитотоксической активности производных нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она

Номер соединения	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
I		5.67+0.01
II		2.74+0.01

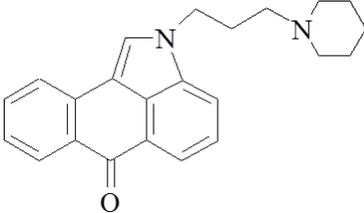
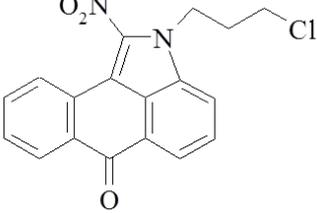
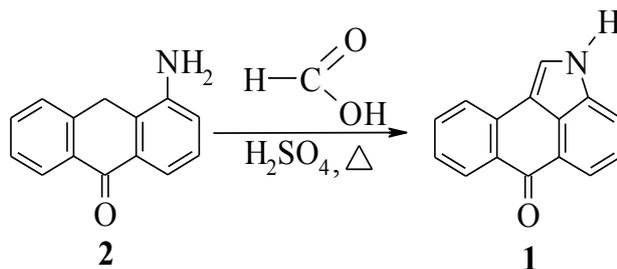
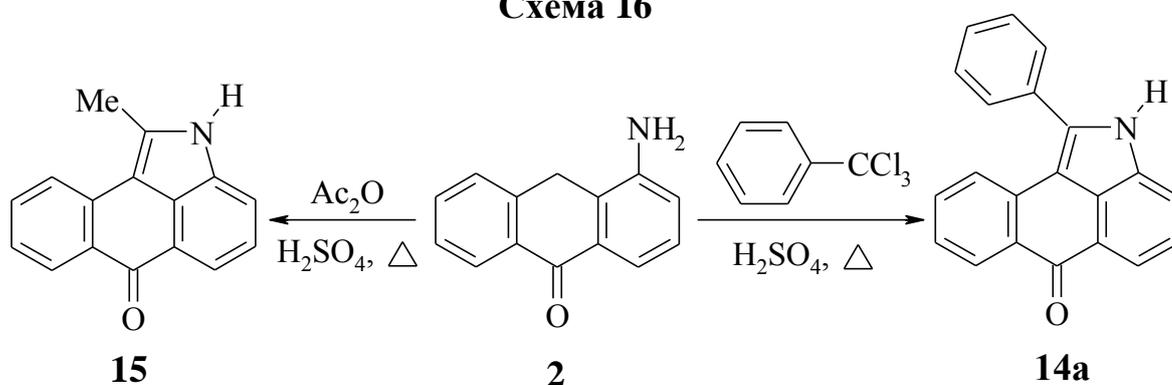
III		0.765+0.01
IV		0.42+0.01

Схема 15



Для получения 1-метил- (**15**) и 1-фенилпирролантронов (**14a**) также был использован 1-аминоантрон (**2**), уксусный ангидрид, бензотрихлорид и серная кислота.

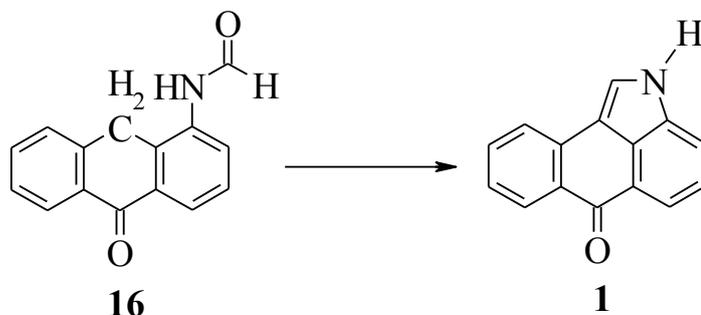
Схема 16



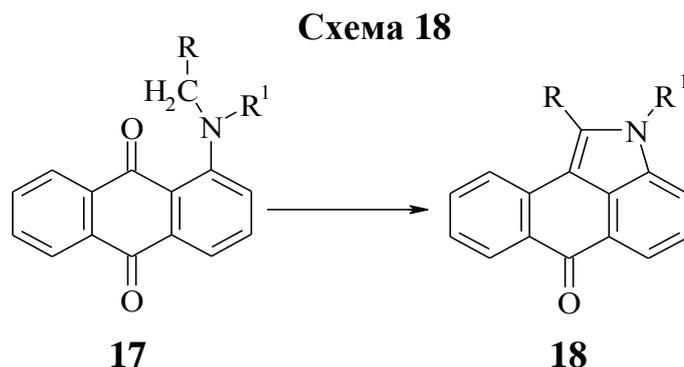
Недостатком этого способа является то, что он ограничивается малой доступностью 1-аминоантронов [25, 39].

Пирролантрон (**1**) можно получить путём внутримолекулярной циклизации 1-формиламино-10-антрона (**16**):

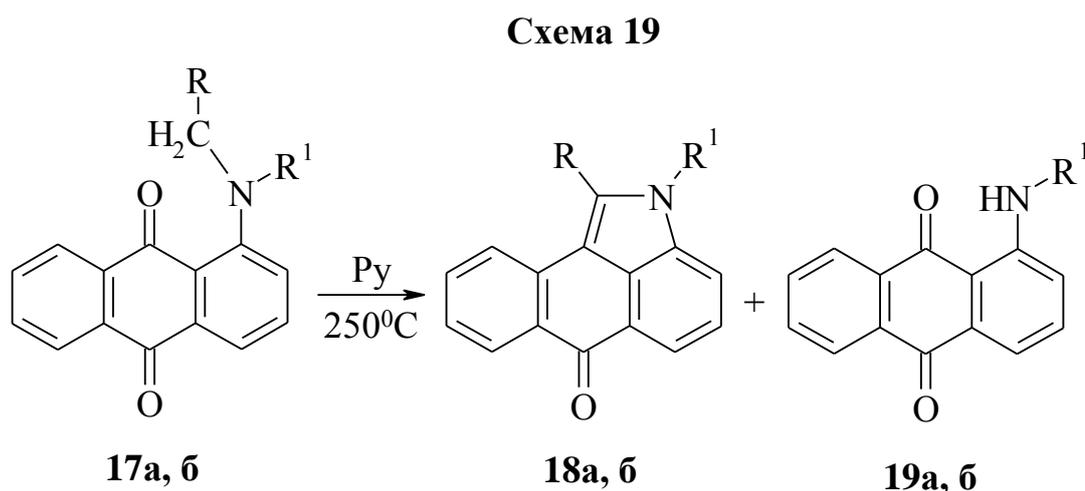
Схема 17



Замыкание пиррольного цикла формально может быть осуществлено в 1-алкил(диалкил)амино-9,10-антрахинонах (**17**, **18**):



Действительно, в работе [10] показано, что при термоллизе 1-диалкиламиноантрахинонов (**17а**, **б**) в полярных растворителях образуются пирролантроны (**18а**, **б**) и соответствующие 1-моноалкиламиноантрахиноны (**19а**, **б**):

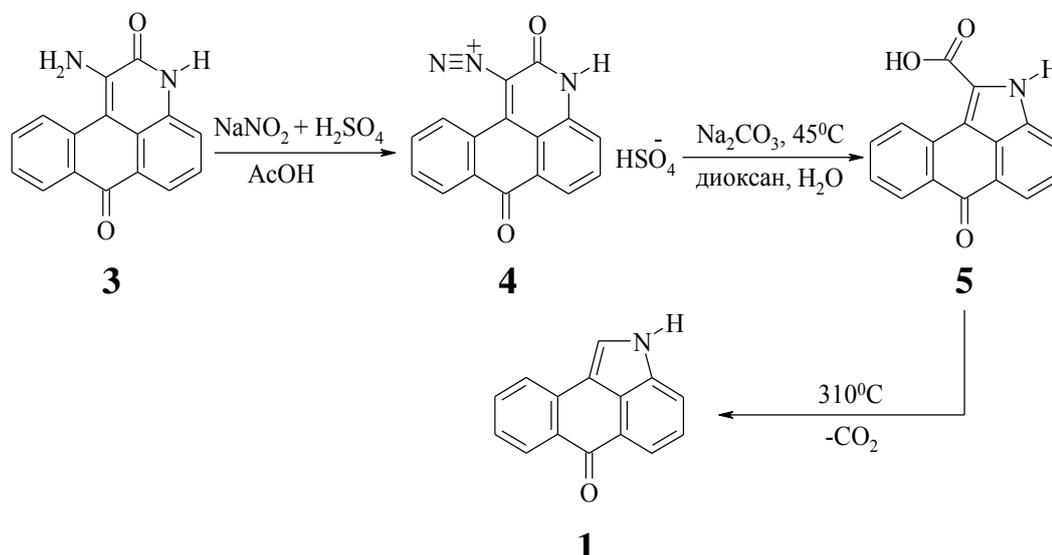


17, **18**, R = H, R¹=Me (**а**); R= Me, R¹=Et (**б**); **19**, R¹=Me (**а**), Et (**б**)

В 1977 году в работе [15] предложен новый способ получения пирролантрона (**1**) из 1-аминоантрапиридона (**3**). Было установлено, что при диазотировании продукта (**3**) нитрозилсерной кислотой образуется устойчивая соль антрапиридонил-1-дiazония (**4**), которая при растворении в воде превращается в пирролантрон-1-карбоновую кислоту (**5**). Реакция (**4**→**5**) ускоряется добавлением щелочей, нагреванием, облучением дневным или УФ светом и интерпретируется как перегруппировка Зюсса [13]. Дальнейшее

превращение пирролантрон-1-карбоновой кислоты (**5**) до пирролантрона (**1**) осуществляется нагреванием первой в вакуумном сублиматоре при 310°C.

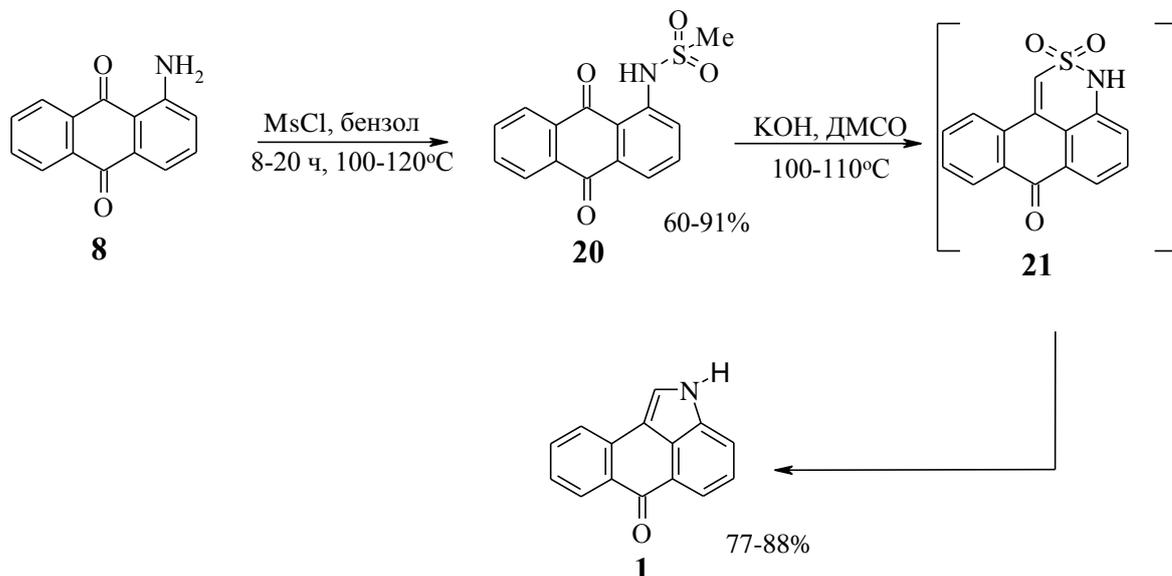
Схема 20



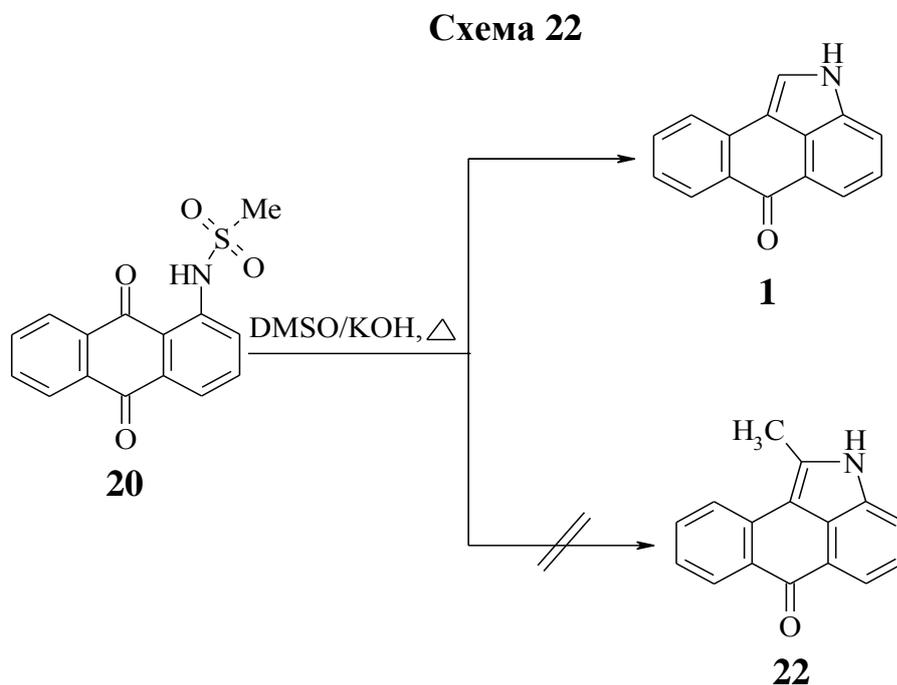
Недостатком этого способа является многостадийность и невысокий суммарный выход пирролантрона (**1**).

Другой способ получения пирролантронов из N-(9,10-антрахинон-1-ил)метансульфонамидов (**20**), полученных в свою очередь из 1-аминоантрахинонов (**8**), был предложен в работе [5]. При нагревании соединения (**20**) в ДМСО с гидроксидом калия с количественным выходом выделяли пирролантрон (**1**):

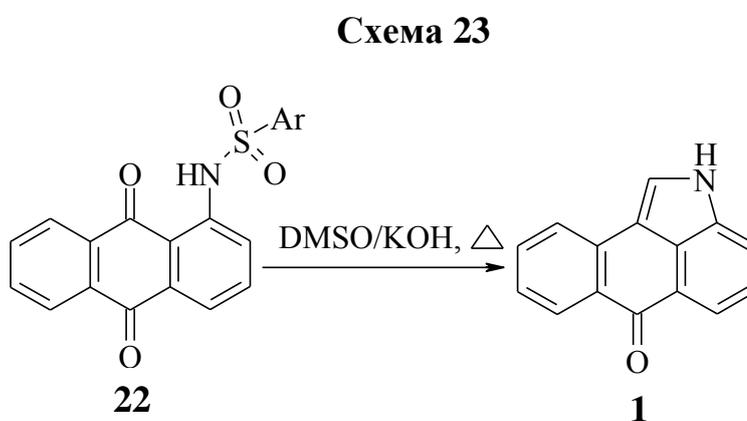
Схема 21



Нагревание 1-этилсульфиламиноантрахинон (**20**) в системе KOH-DMCO приводит не к ожидаемому 1-метилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-ону (**22**), а к незамещенному пирролантрону (**1**):

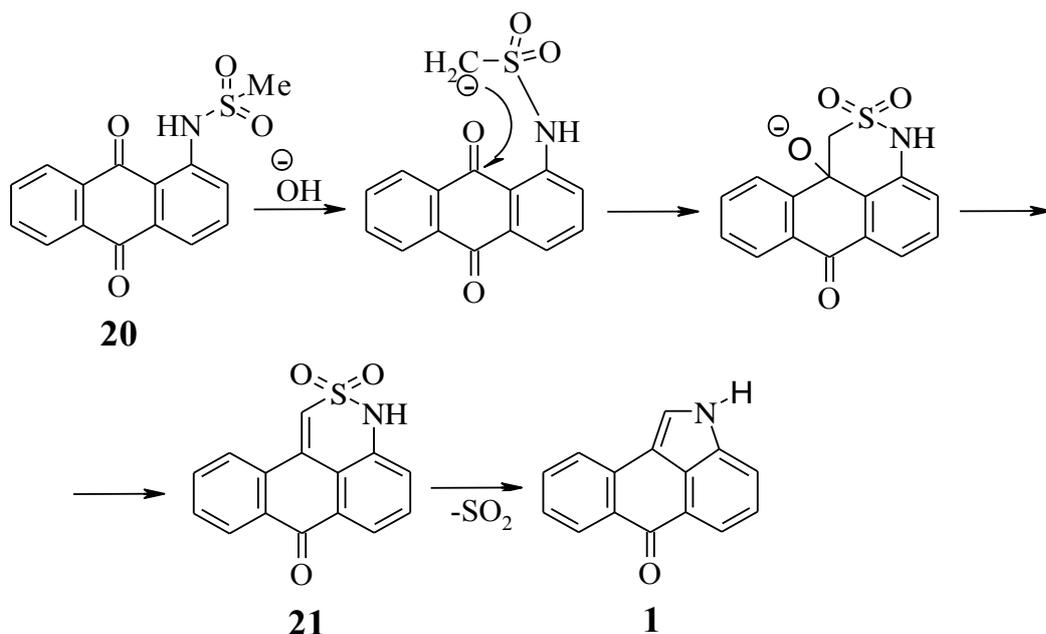


Подобным образом в данных условиях вели себя и 1-арилсульфиламиноантрахиноны (**23**):



Авторы работы предполагают, что образование данного пирролантрона (**1**) из сульфида (**20**) может протекать по следующей схеме [2]:

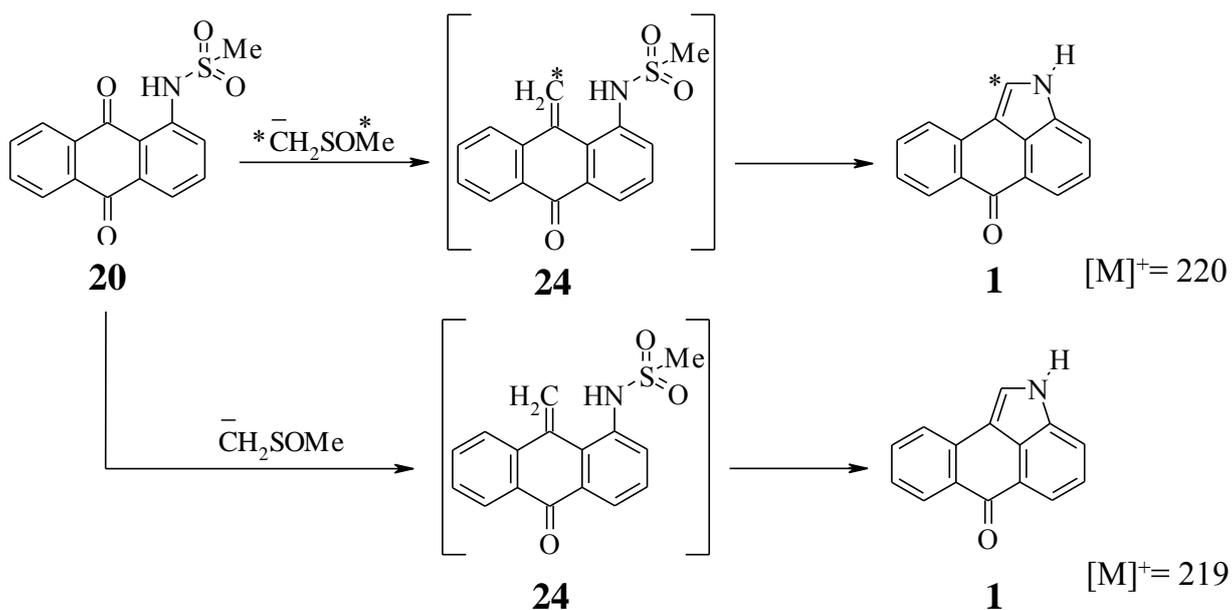
Схема 24



Авторам удалось доказать [1], что циклизация (**20**→**1**) включает промежуточное образование *3H,7H*-антра[1,9-*cd*]-[1,2]тиазин-7-он-2,2-диоксидов (**21**), которые были выделены и идентифицированы. Недостатком этого способа, однако, является невысокая доступность сульфонамидов (**20**).

Методом меченых атомов было установлено, что формирование пиррольного цикла в реакции (**20**→**1**) происходит с участием ДМСО, в результате нуклеофильной атаки димсил-анионом карбонильной группы сульфонамидов и последующей циклизации хинонметидов (**24**). Масса молекулярного иона пирролантрона (**1**), полученного в ДМСО- ^{13}C была больше на 1 а.е., чем у продукта, полученного в немеченом ДМСО.

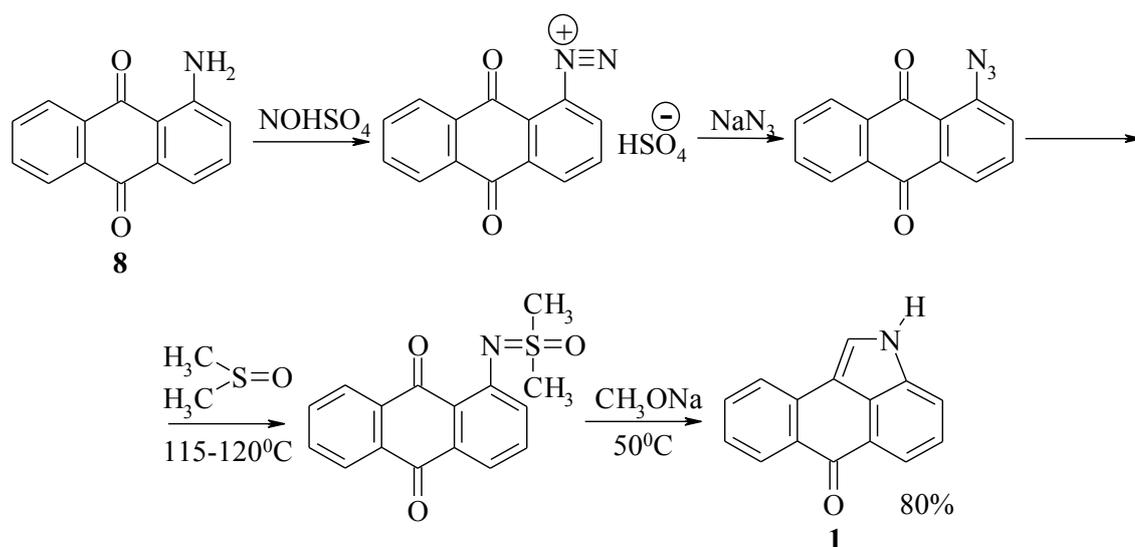
Схема 25



2.2. Синтез нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она на основе 1-амино-9,10-антрахинона

Для получения исходного нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она нами был избран способ, разработанный [7] и усовершенствованный [6] на кафедре химии КГПУ им. В. П. Астафьева:

Схема 26

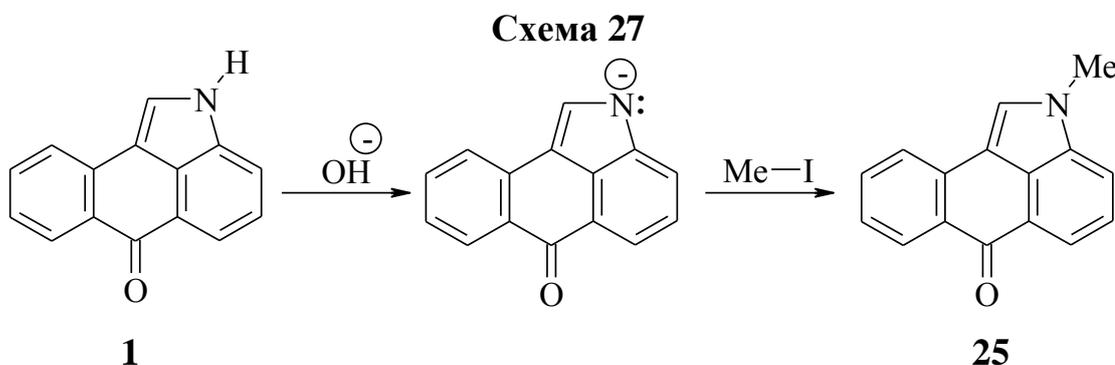


В качестве исходного соединения использовался 1-амино-9,10-антрахинон, который вводили в реакцию с нитрозилсерной кислотой, в результате чего получали соль диазония. Далее к этой соли мы небольшими порциями добавляли азид натрия. К полученному 1-азидо-9,10-антрахинону приливали ДМСО и нагревали до 115-120°C. По окончании реакции реакционную смесь охлаждали до 50°C, добавляли раствор метилата натрия при перемешивании. Конечным продуктом является нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он. Достоинством этого метода является то, что данный синтез является простым, сокращенным по времени и материальным затратам.

2.3. Функционализация нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она

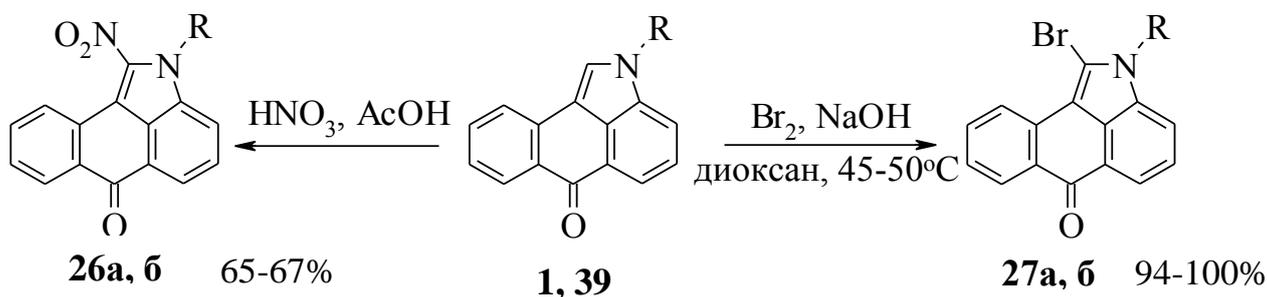
Поскольку интерес к нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онам (**1**) обусловлен, в первую очередь, их люминесцентными свойствами, причем в большинстве случаев используют пирролантроны, модифицированные по гетероциклу, представлялось интересным исследовать пути их функционализации. Стоит также отметить, что пирролантроны являются гетероаналогами антра[1,9-*cd*]пирозол-6(2*H*)-онов, функционализированных по атому азота, которые находят применение в качестве противоопухолевых препаратов [34-36, 41, 43].

Было показано [14], что в щелочных растворах пирролантрон (**1**) переходит в анионную форму, которая легко подвергается алкилированию, например, йодистым метилом или диметилсульфатом и уже при комнатной температуре с высоким выходом образуется 2-метилпирролантрон (**25**):



Из работ [2, 16] известно, что незамещенный пирролантрон достаточно легко вступает в реакцию электрофильного замещения по положению 1. Электрофильное замещение при атоме углерода протекает в мягких условиях и избирательно приводит к 1-замещённым пирролантронам [37]. Так, при взаимодействии пирролантрона (**1**) с азотной кислотой, бромом в органических растворителях образуются соответствующие 1-замещённые пирролантроны (**26**, **27**):

Схема 28

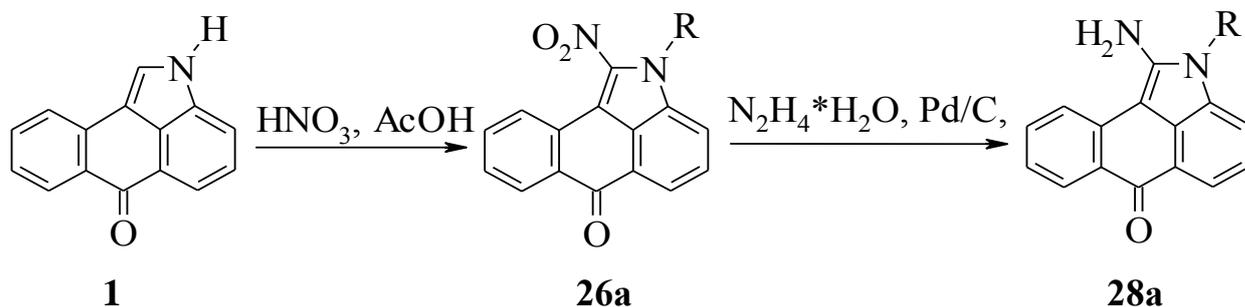


1, 26a, 27a, R = H

26б, 27б, 39, R = Me

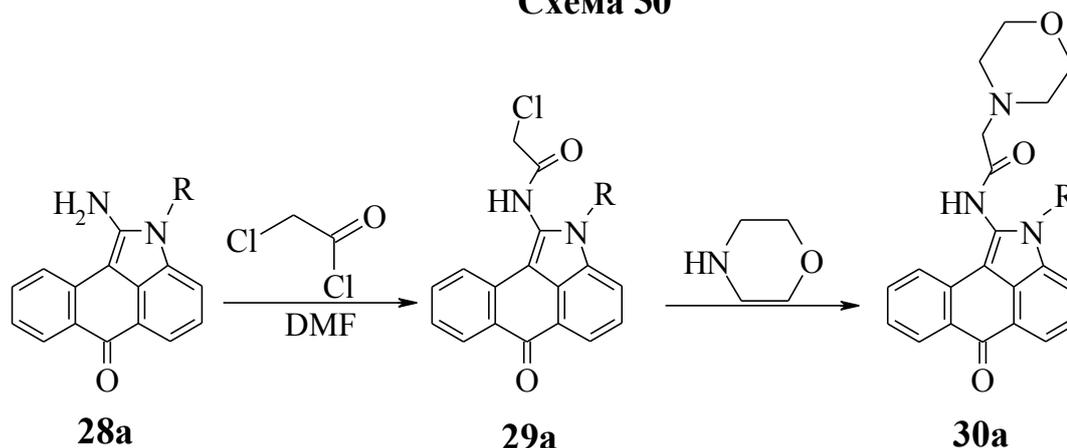
Пирролантрон (**1**) подвергался нитрованию по методике [16] и выделенный 1-нитронафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**26a**) при кипячении в этаноле с гидразин-гидратом в присутствии палладиевого катализатора восстанавливался до аминопроизводного (**28a**).

Схема 29



Далее соединение **28a** авторы вводили в реакцию с хлорацетилхлоридом и далее аминировали [2]:

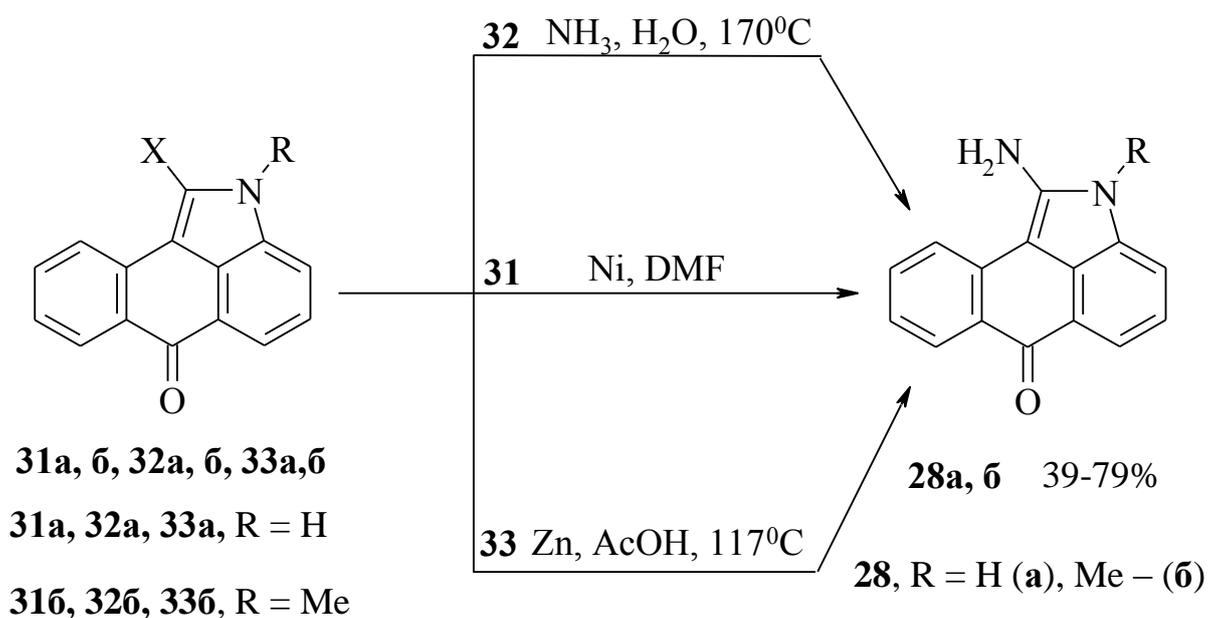
Схема 30



28a - 30a, R = H

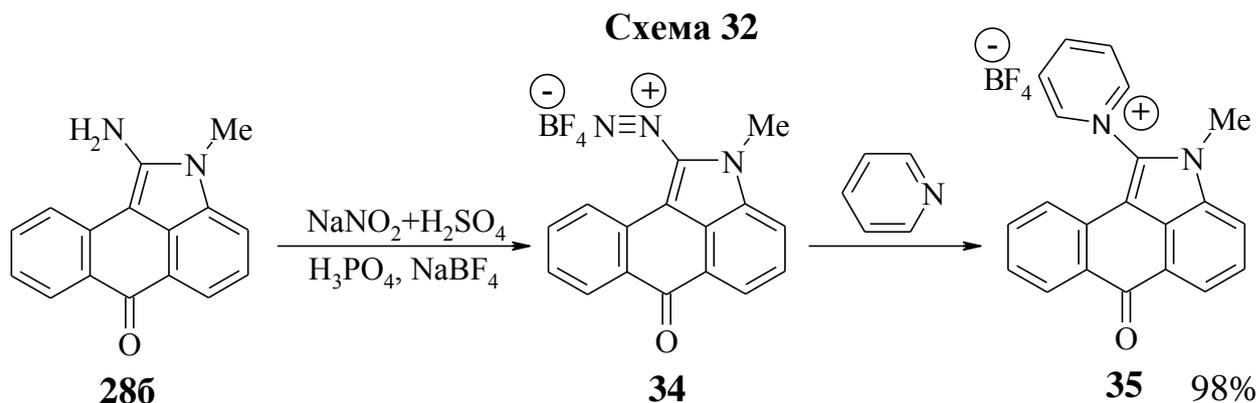
1-Нитро- (**31a, б**), 1-бром- (**32a, б**) и 1-(2,4-динитрофенилазо)пирролантроны (**33a, б**) также могут быть превращены в 1-аминопирролантроны (**28a, б**):

Схема 31

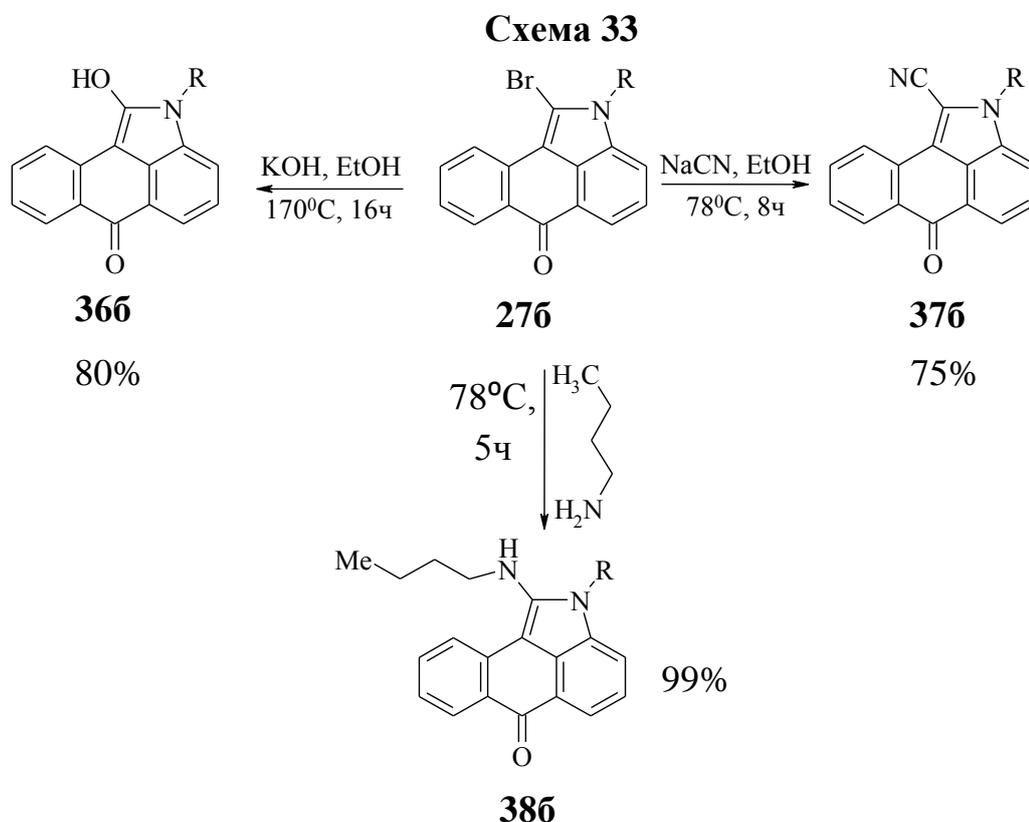


Авторами установлено, что 1-замещенные пирролантроны достаточно легко можно превращать в различные интересные продукты. Например, при обработке соединения **28б**, нитрозилсерной кислотой [13] в среде фосфорной кислоты и последующим действием тетрафторбората натрия получен тетрафторборат 1-метил-5*H*-нафто[1,2,3-*cd*]индол-5-он-10-диазония (**34**),

который при комнатной температуре с пиридином образует тетрафторборат *N*-(1-метил-5*H*-нафто[1,2,3-*cd*]индол-5-он-10-ил)пиридиния (**35**):

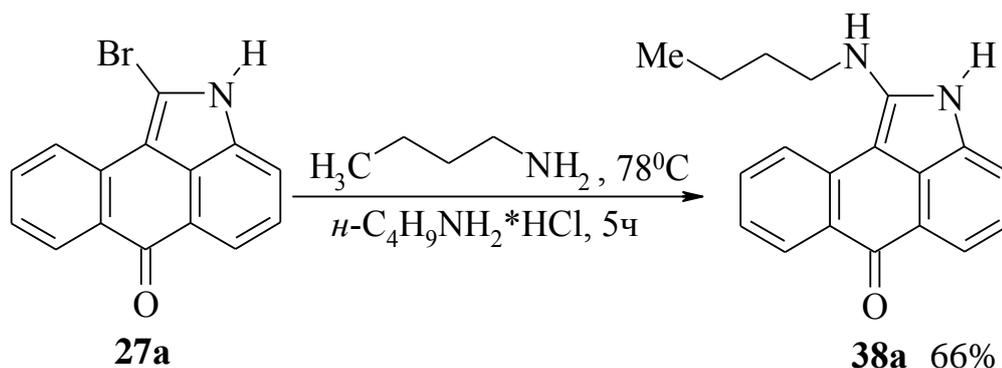


1-Бромнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**27а, б**), благодаря высокой нуклеофильной подвижности атома брома, может быть превращен кипячением с 5%-ым спиртовым раствором гидроксида калия, с 10%-ым спиртовым раствором цианистого натрия и *n*-бутиламино в соответствующие 1-гидрокси-2-метил- (**36**), 1-циано-2-метил- (**37**) и 1-*n*-бутиламино-2-метилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оны (**38**):



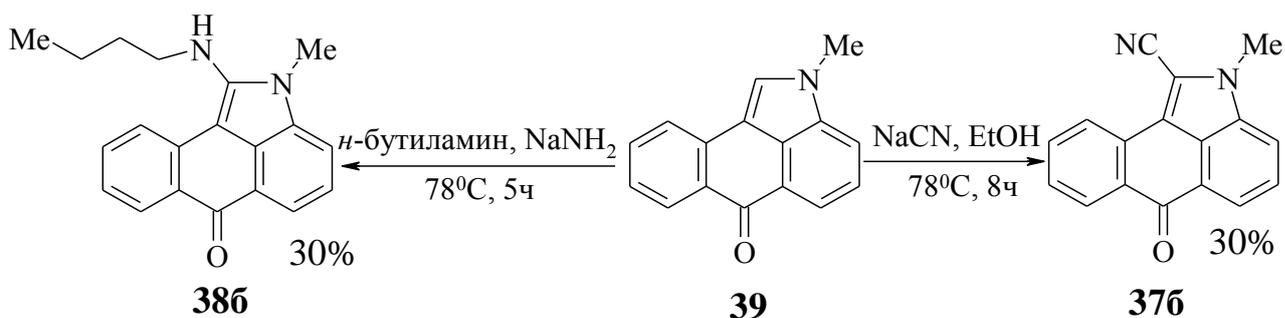
Однако, нуклеофильное замещение в пирролантронах, не содержащих заместителя при атоме азота, сильно затруднено ионизацией, поэтому соединение **27a** не реагирует с гидроксидом натрия или цианистым натрием. Интересным является то, что взаимодействие 1-бромпирролантрона (**27a**) с *n*-бутиламином удается осуществить, но только в присутствии кислоты:

Схема 34



Незамещенный 2-метилпирролантрон, как и замещенный, подвергается реакции нуклеофильного замещения в 1 положение. Например, соединение **39**, в *n*-бутилаmine в присутствии амида натрия дает 1-*n*-бутиламинафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**38b**), а с цианистым натрием – 1-цианонафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**37b**).

Схема 35



Нам было интересно осуществить функционализацию пирролантрона не по положению 1 пиррольного цикла, а по атому азота или α -положению пиррольного цикла, поскольку никаких данных в литературных источниках нами найдено не было.

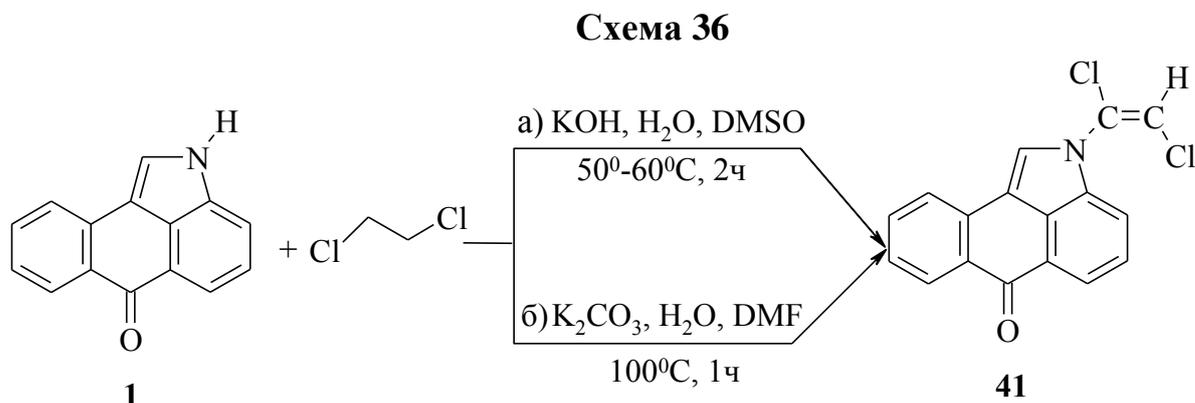
2.4. Функционализация нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она по 2-му положению пиррольного кольца

Ранее мы сообщали о получении 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**I**, **40**), ключевого продукта, и его производных: 2-(3-азидопропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**II**) и 2-(3-пиперидинопропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**III**) [30].

В настоящее время нами проведены синтезы по получению 2-(1,2-дихлорвинил)- (**41**), 2-винил- (**42**), 2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**43**) и 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфоната натрия (**44**).

2.4.1. Алкилирование нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она 1,2-дихлорэтаном

Алкилирование пирролантрона (**1**) дихлорэтаном проводили в разных растворителях и при разной температуре. В результате нами было получено новое вещество, которым оказался 2-(1,2-дихлорвинил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оном (**41**):



В первом случае пирролантрон вводили в реакцию с дихлорэтаном в ДМСО в присутствии щелочи и при $50^\circ\text{--}60^\circ\text{C}$. Во втором случае – в ДМФА в присутствии поташа при 100°C [28].

Строение полученного соединения подтверждено физико-химическими методами (рис. 3,4).

В слабом поле в области 7.54 м.д. обнаруживается сигнал протона одной метиновой группы. В области 7.56-8.36 м.д. наблюдаются сигналы семи ароматических протонов антрахинонового ядра, а при 8.67 м.д. располагается синглетный сигнал протона пиррольного кольца.

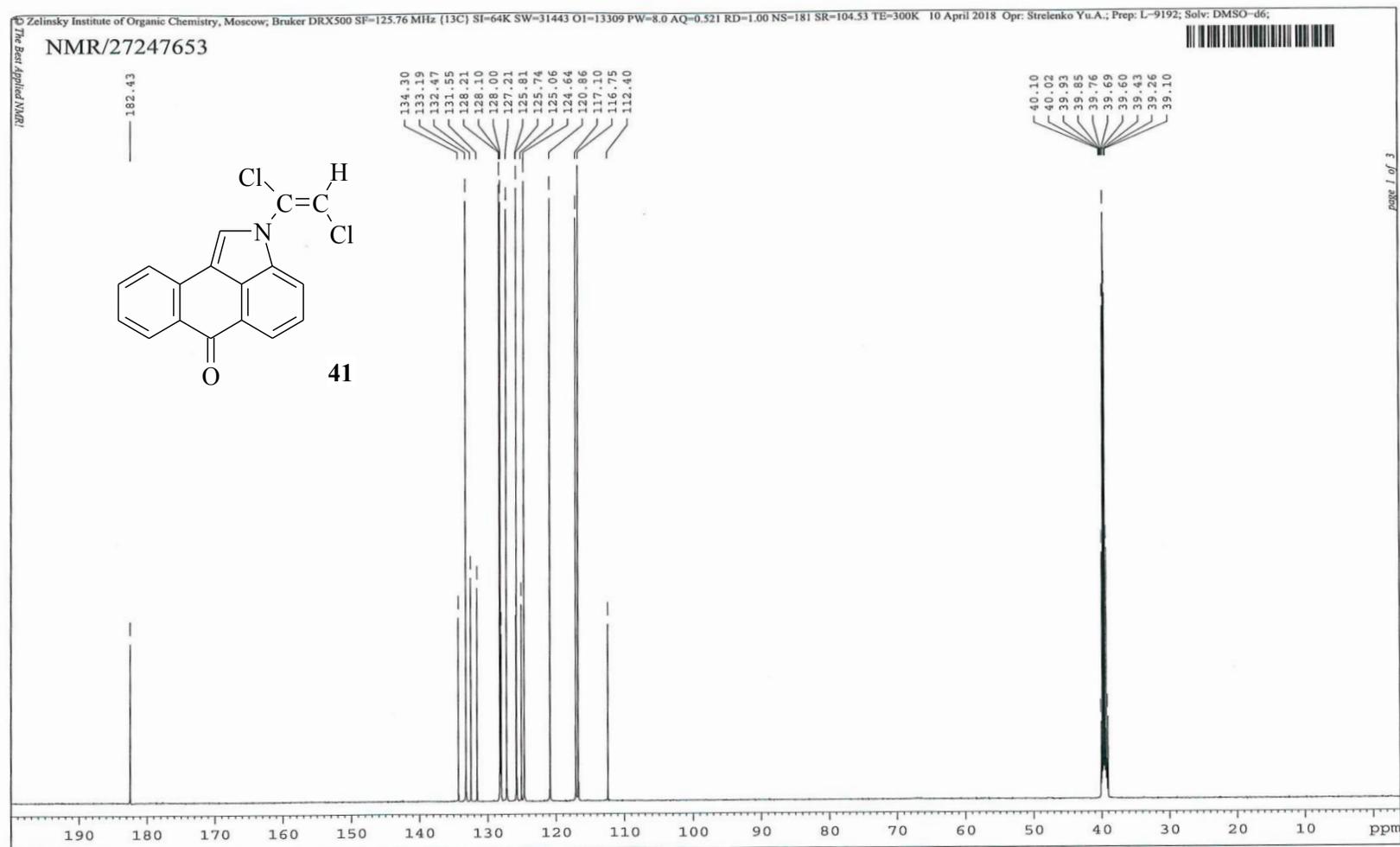
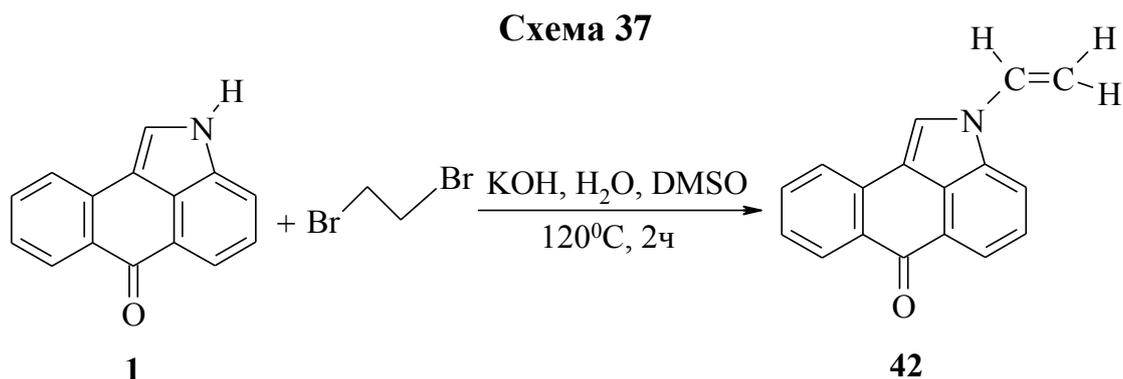


Рис. 4. ЯМР¹³С-спектр 2-(1,2-дихлорвинил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (41)

2.4.2. Алкилирование нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она 1,2-дибромэтаном.

Алкилирование пирролантрона (**1**) осуществлялось по схеме 37. В качестве реагента выступал дибромэтан, растворитель щелочной раствор ДМСО, температура 120°C. За ходом реакции следили методом ТСХ. В результате нами было получено новое вещество, которым оказался 2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он:



К растворенному в водном щелочном растворе ДМСО и пирролантрону прикапывали дибромэтан и нагревали при 120°C в течение 2 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ~200 мл воды со льдом при перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Конечным продуктом является 2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**42**) [28].

Строение вещества было подтверждено физико-химическими методами (рис. 5,6).

В сильном поле в области 5.03, 5.67 м.д. обнаруживаются сигналы протонов двух метиновых групп. В слабом поле в области 7.65-7.71 м.д. наблюдается дублет-дублетный сигнал протона одной метиновой группы. В области 7.63-8.32 м.д. наблюдаются сигналы семи ароматических протонов антрахинонового ядра, а при 8.90 м.д. располагается синглетный сигнал протона пиррольного цикла.

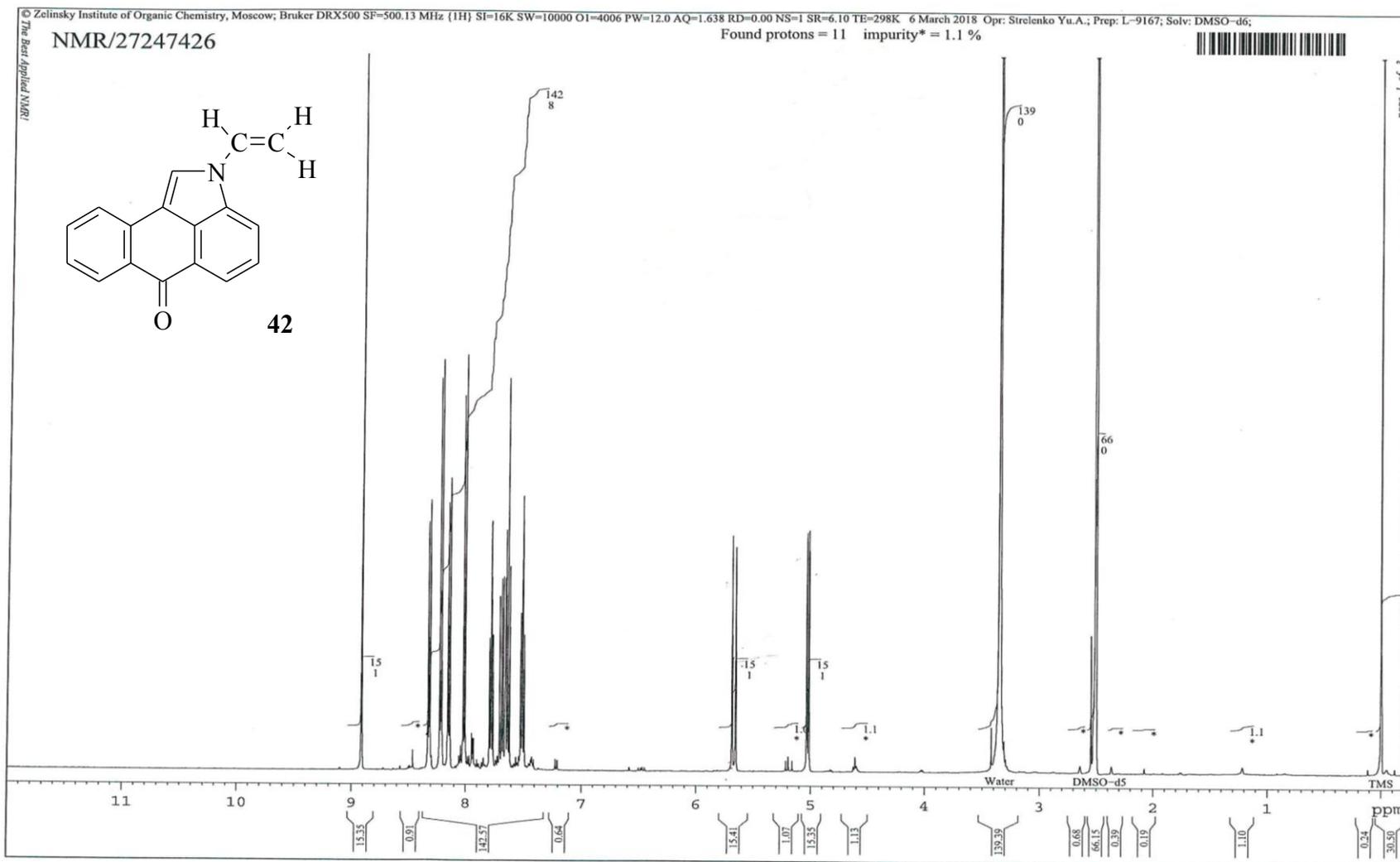


Рис. 5. ЯМР¹H-спектр 2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**42**)

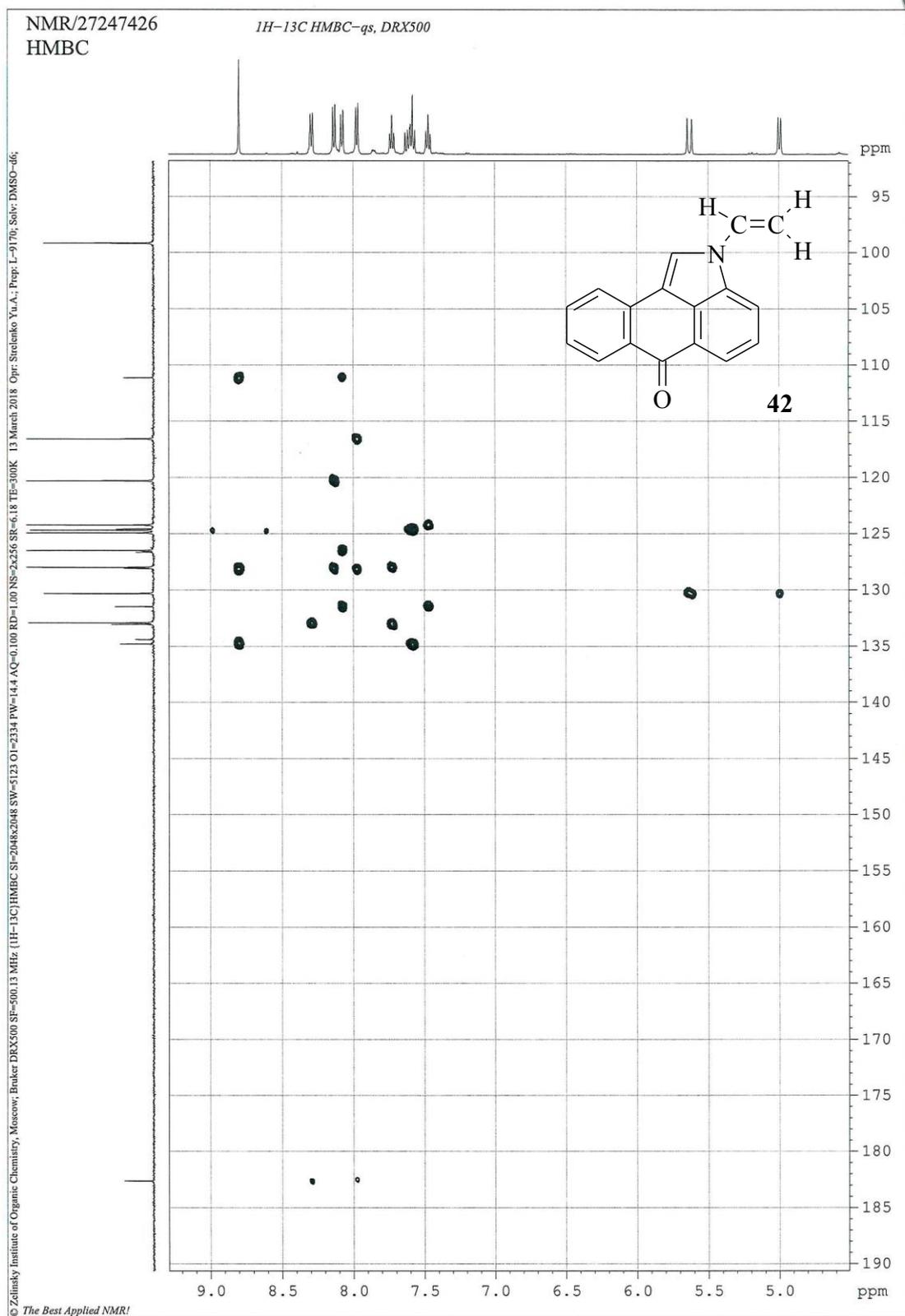
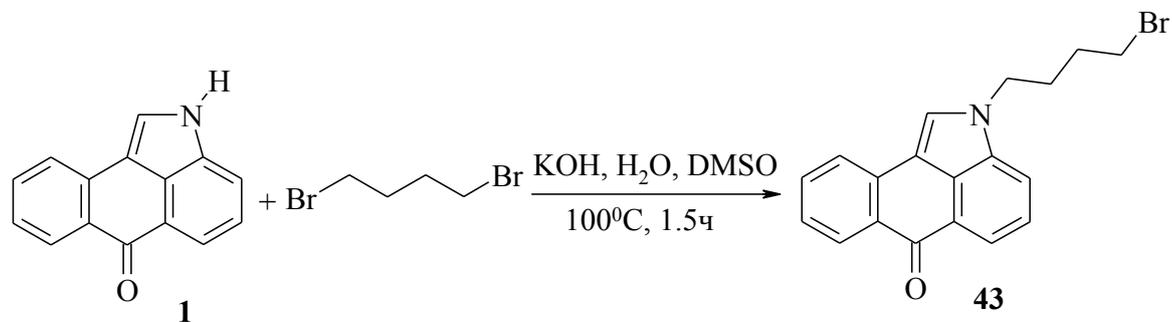


Рис. 6. НМВС-спектр 2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**42**)

2.4.3. Алкилирование нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-она 1,4-дибромбутаном.

Алкилирование нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-она 1,4-дибромбутаном осуществляли по следующей схеме:

Схема 38



Алкилирование пирролантрона (**1**) дибромбутаном проводили в водном ДМСО в присутствии КОН при 100°C. В результате чего было получено новое вещество, которым оказался 2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-он (**43**). Строение вещества было подтверждено физико-химическими методами (рис.7).

В сильном поле в области 1.82–1.88 м.д. и 2.00–2.05 м.д. наблюдаются мультиплетные сигналы протонов двух метиленовых групп, 3.58 м.д., 4.43 м.д. – триплетные сигналы протонов, связанных с атомами азота и брома соответственно. В области 7.43–8.30 м.д. наблюдаются сигналы семи ароматических протонов антрахинонового ядра, а при 8.48 м.д. располагается синглетный сигнал протона пиррольного кольца.

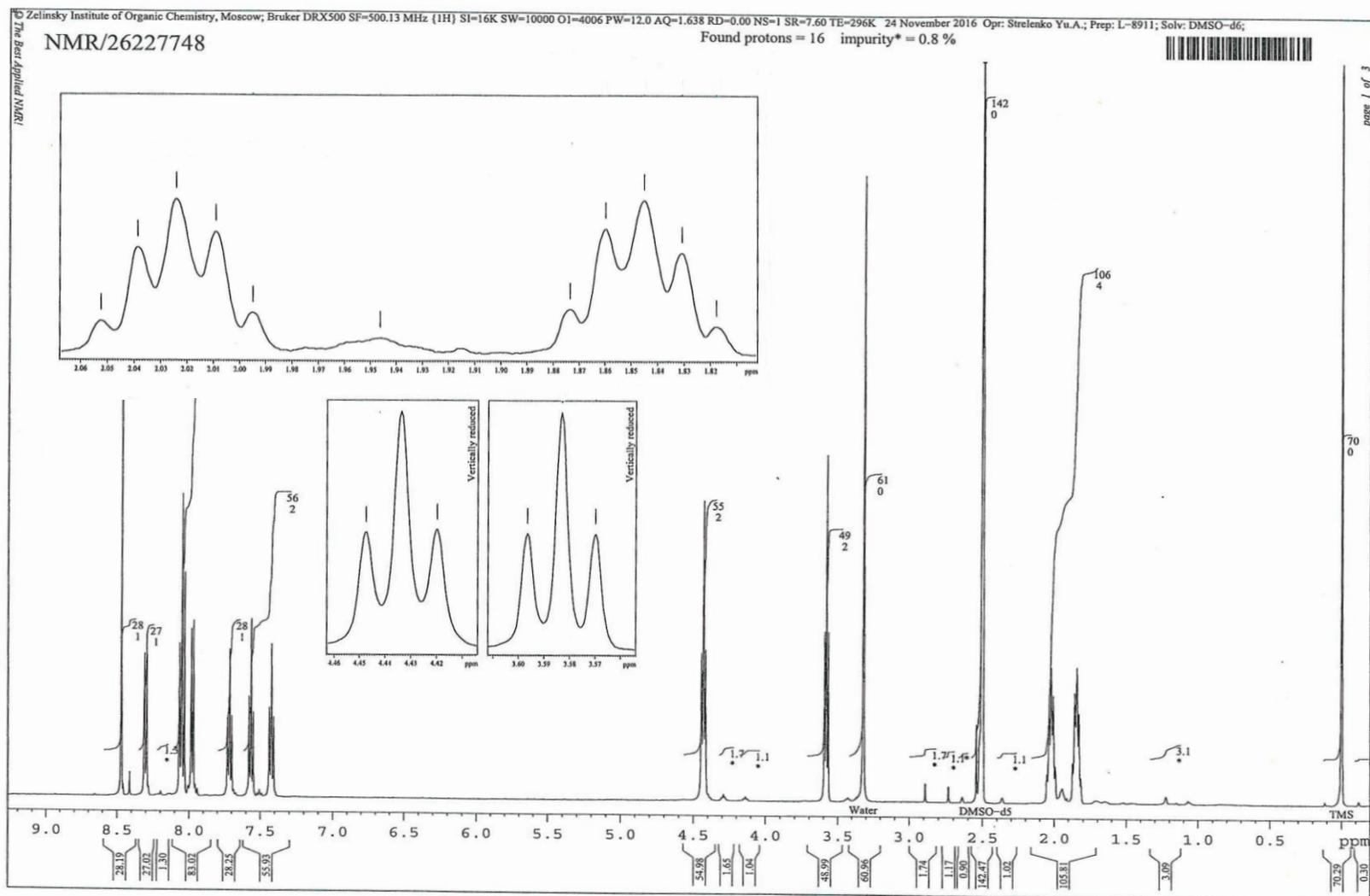
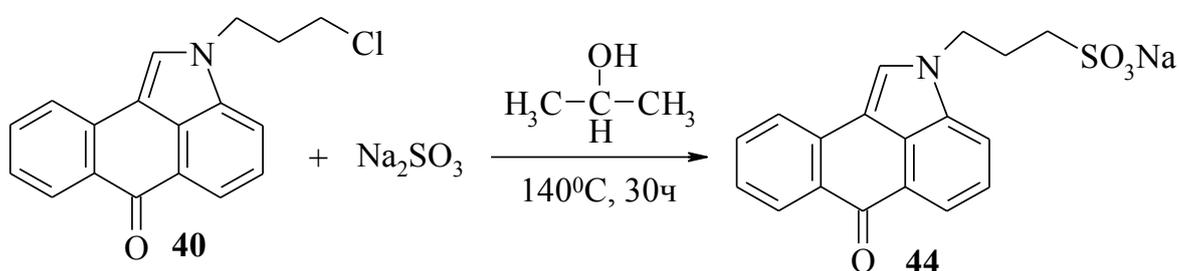


Рис. 7. ЯМР¹H спектр 2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (43)

2.4.4. Нуклеофильное замещение атома хлора в 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оне сульфитом натрия

Особый интерес вызывают производные пирролантрона, хорошо растворимые в воде. Поэтому нами изучено взаимодействие хлорпропилпирролантрона (**40**) с сульфитом натрия. Реакция проводилась в водном пропанол-2 при многочасовом кипячении. Продукт реакции, в отличие от исходных и побочных веществ, имеет очень малое значение R_f , поэтому ход реакции легко отслеживается методом ТСХ [29].

Схема 39



Строение 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфоната натрия (**44**) подтверждено методом ПМР (рис. 8).

В сильном поле в области 2.18, 2.50, 4.51 м.д. обнаруживаются сигналы протонов трех метиленовых групп. В области 7.41–8.30 м.д. наблюдаются сигналы семи ароматических протонов антрахинонового ядра, а при 8.47 м.д. располагается синглетный сигнал протона пиррольного кольца.

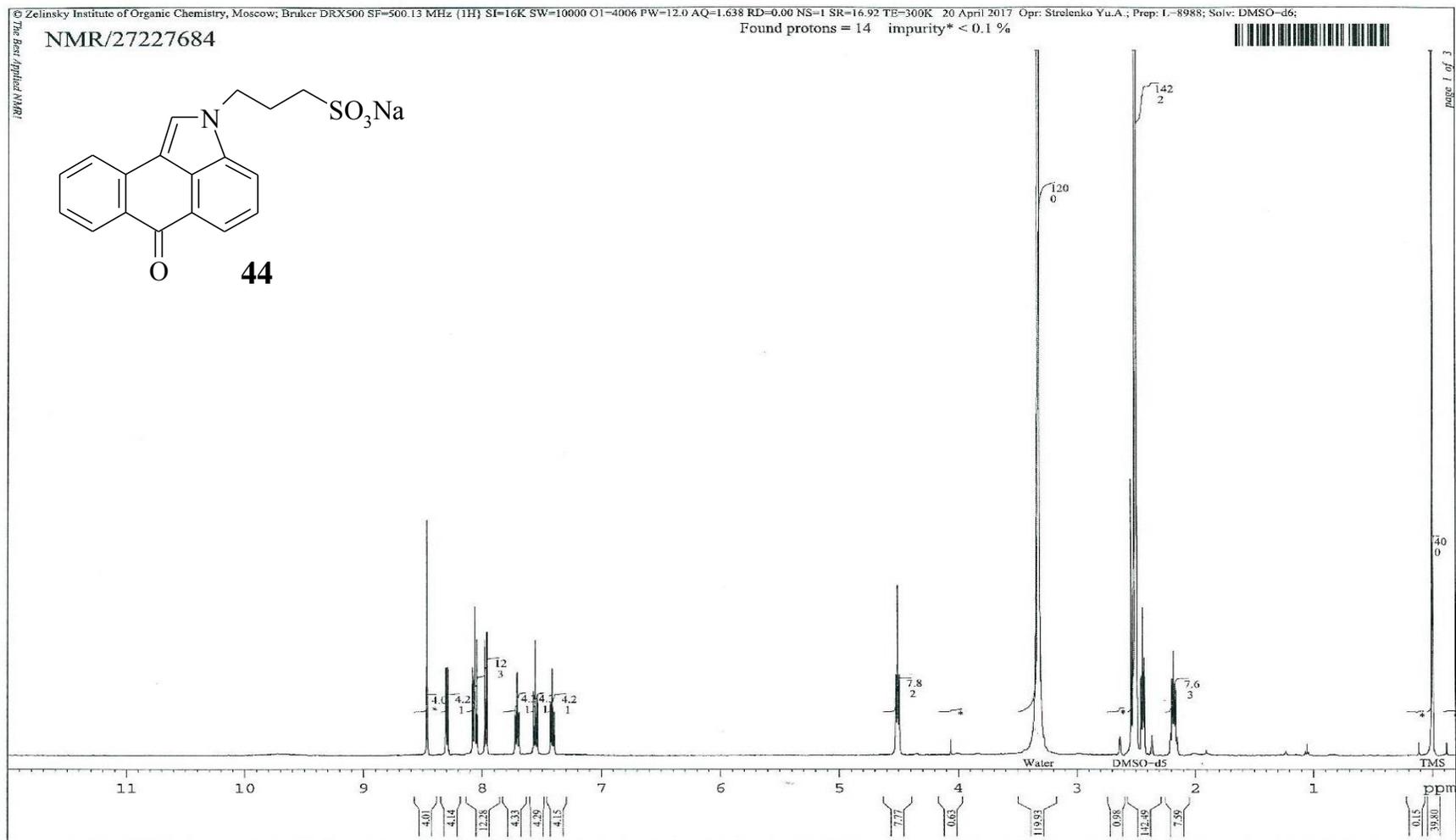
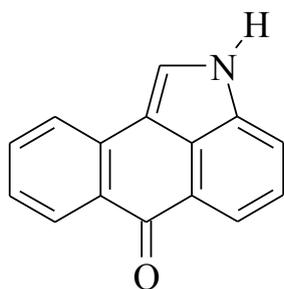


Рис.8. ЯМР¹H спектр 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-он-2-ил)пропилсульфоната натрия (**44**)

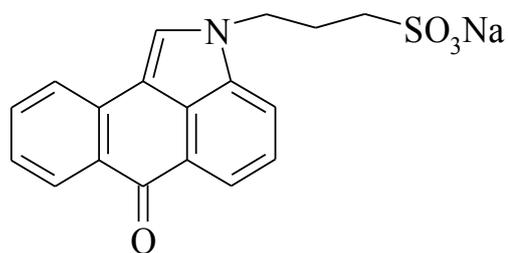
2.5. Спектральные свойства нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она и его производных в растворителях различной полярности

Нафто [1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (пирролантроны) и его производные являются очень перспективными как люминофоры [38], лазерные красители [37] и оптические сенсбилизаторы [23]. Структурное сходство пирролантронов с известными противоопухолевыми препаратами (антра [1,9-*cd*]пирозол-6(2*H*)-он) стимулирует интерес к синтезу и изучению его новых производных.

Нерастворимый в воде нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**1**) был синтезирован по методике, описанной ранее [35](Тропина диплом). Его водорастворимое производное 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфонат натрия (**44**) был получен из 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она [44].



нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (**1**)



3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфонат натрия (**44**)

Спектры флуоресценции для веществ были записаны в Институте инженерной физики и радиоэлектроники СФУ на кафедре фотоники и лазерных технологий.

Спектры поглощения и флуоресценции нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**1**) и его производного, 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфоната натрия (**44**), измеряли в апротонных (толуол, этилацетат, дихлорметана, N, N-диметилформамид (DMF) и смеси толуол-DMF) и протонных (2-пропанол, этанол, метанол и этанол-вода)

растворителях. Все используемые растворители были прозрачными и не флуоресцирующими в изученном диапазоне возбуждения и излучения. Спектры поглощения регистрировали с использованием спектрофотометра Lambda 35 (Perkin Elmer), а спектры флуоресценции регистрировали с использованием спектрофлуорометра Fluorolog 3-22 с дополнительным модулем FluorHub B (Horiba Jobin Yvon). Все измерения проводились при комнатной температуре, поддерживая концентрацию соединения очень низкой, чтобы избежать реабсорбции.

Были изучены спектры поглощения и флуоресценции пирролантрона (**1**) и его водорастворимого производного (**44**) в апротонных и протонных растворителях. Установлено, что спектральные свойства соединений **1** и **44** очень чувствительны к природе растворителя. Как показано на рисунке 9, положение и форма полос поглощения и излучения зависят от типа растворителя. Спектры поглощения пирролантрона (**1**) демонстрируют разрешенную вибронную структуру в апротонных растворителях, которые исчезают в более полярных растворителях.

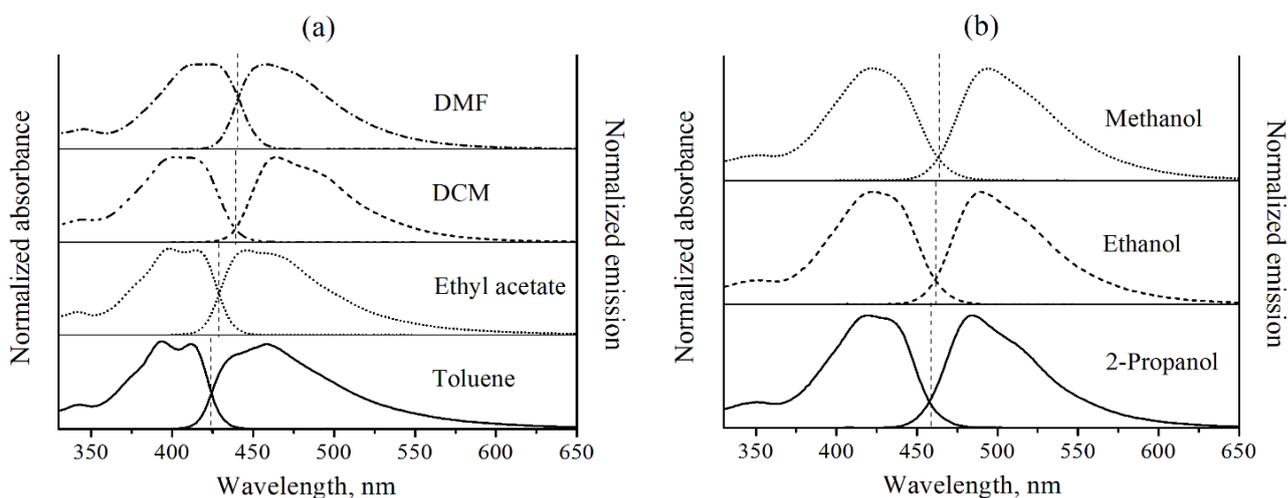


Рис. 9. Спектры поглощения и флуоресценции нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**1**) в апротонных (а) и протонных (б) растворителях.

Батохромные сдвиги в спектрах флуоресценции и поглощения наблюдались с увеличением полярности растворителя.

На рисунке 9 показаны измеренные квантовые выходы флуоресценции и время жизни пирролантрона (**1**) и его производного (**44**) в растворителях в широком диапазоне диэлектрических постоянных. Тип растворителей существенно влияет на флуоресцентные свойства исследуемых соединений. Например, выход флуоресценции и время жизни пирролантрона увеличиваются с 5% и 1 нс в толуоле до ~ 90% и ~ 13 нс в спиртах.

Флуоресцентные свойства 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфоната натрия в спиртах аналогичны, но выход флуоресценции и время жизни в апротонных растворителях превышают параметры для пирролантрона (51% и 5,4 нс в толуоле). Квантовый выход люминесценции соединения **44** в водном растворе не превышает 70% [45].

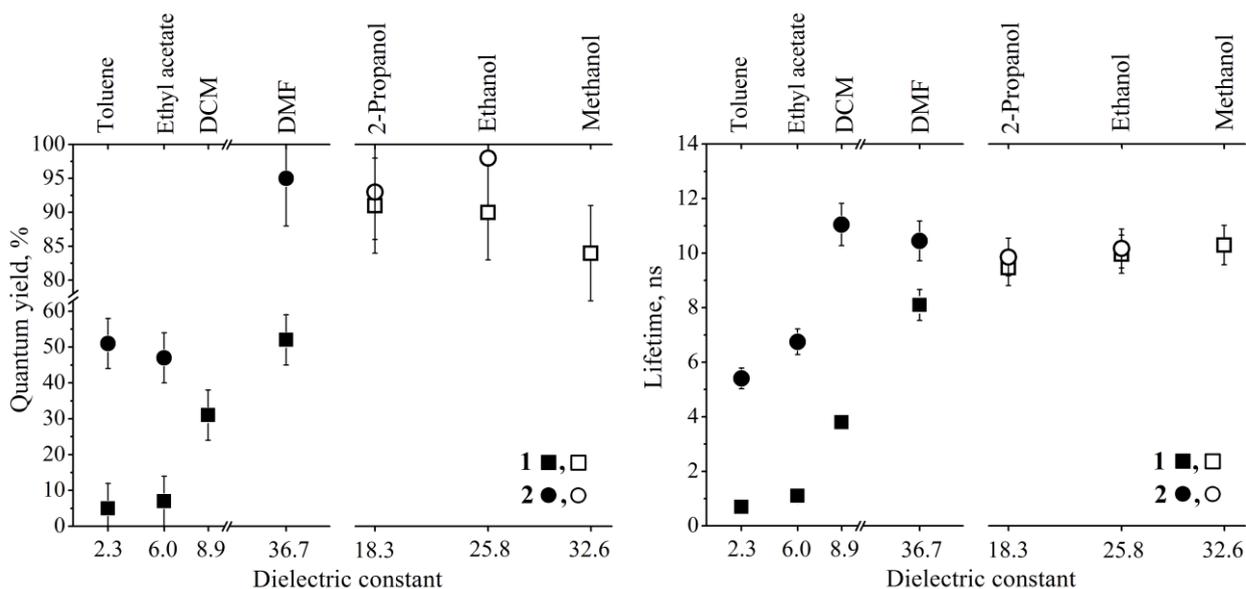
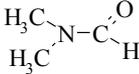


Рис. 10. Квантовый выход люминесценции и время жизни пирролантрона (**1**) (квадрат) и его производного (**44**) (круг) в апротонных (заполненных) и протонных (пустых) растворителях.

Таблица 2

Свойства нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она в растворителях различной полярности

	Название	Химическая формула	ϵ^1	τ^2 , нс	КВ ³ , %
Апротонные	Толуол	C ₇ H ₈	2,3	0,7	2
	Этилацетат	C ₄ H ₈ O ₂	6,0	1,1	7
	Дихлорметан	CH ₂ Cl ₂	8,9	3,8	31
	ДМФА		36,7	8,1	52
Протонные	2-Пропанол	C ₃ H ₈ O	18,3	11,5	91
	Этанол	C ₂ H ₅ OH	24,3	12,1	90
	Метанол	CH ₄ O	32,6	12,5	84

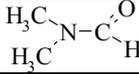
ϵ^1 – диэлектрическая проницаемость растворителя при 25°C

τ^2 , нс – время жизни люминесценции

КВ³, % - квантовый выход люминесценции (погрешность измерения не более 10%)

Таблица 3

Свойства 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфоната натрия в растворителях различной полярности

	Название	Химическая формула	ϵ^1	τ^2 , нс	КВ ³ , %
Апротонные	Толуол	C ₇ H ₈	2,3	5,4	51
	Этилацетат	C ₄ H ₈ O ₂	6,0	6,8	47
	Дихлорметан	CH ₂ Cl ₂	8,9	3,8	-
	ДМФА		36,7	10,7	95
Протонные	2-Пропанол	C ₃ H ₈ O	18,3	9,9	93
	Этанол	C ₂ H ₅ OH	24,3	10,1	99
	Метанол	CH ₄ O	-	-	-

ε^1 – диэлектрическая проницаемость растворителя при 25°C

τ^2 , нс – время жизни люминесценции

КВ³, % - квантовый выход люминесценции (погрешность измерения не более 10%)

Полученные нами продукты **40-42** так же обладают флуоресцентными свойствами, причем спектры поглощения и испускания мало отличаются от аналогичных характеристик исходного нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она (**1**). Во всех случаях разность между длинноволновым тах поглощения веществ **40-42** и тах излучения составляет ~20-25 нм., что свидетельствует о малом влиянии различных заместителей, находящихся у атома азота на Стоксов сдвиг (рис. 11).

Заметим, что Стоксов сдвиг для незамещенного пирролантрона составляет около 50 нм., т.е. вовлечение непредельных фрагментов в сопряжение с остатками пирролантрона (дихлорвинилпирролантрон (**41**) и винилпирролантрона (**42**)), как и проявление положительного индуктивного эффекта хлорпропилпирролантрона (**40**), по разному влияет на тах поглощения и испускания исследуемых веществ по сравнению с исходным веществом **1**. С одной стороны наличие винильной и ω -хлорпропильных групп приводит к батохромному сдвигу в спектрах поглощения (~15 нм.). В тоже время 1'2'-дихлорвинильная группа наоборот приводит к гипсохромному сдвигу (~10 нм.). Гипсохромный сдвиг в этом случае можно объяснить выводом дихлорвинильного остатка из сопряжения с пирролантроновым фрагментом за счёт стерического влияния атома хлора. С другой стороны, электроноакцепторное влияние атома хлора на этот же фрагмент также может приводить к гипсохромному сдвигу. Следовательно, примерно одинаковая величина Стоксового сдвига для этих веществ вполне объяснима.

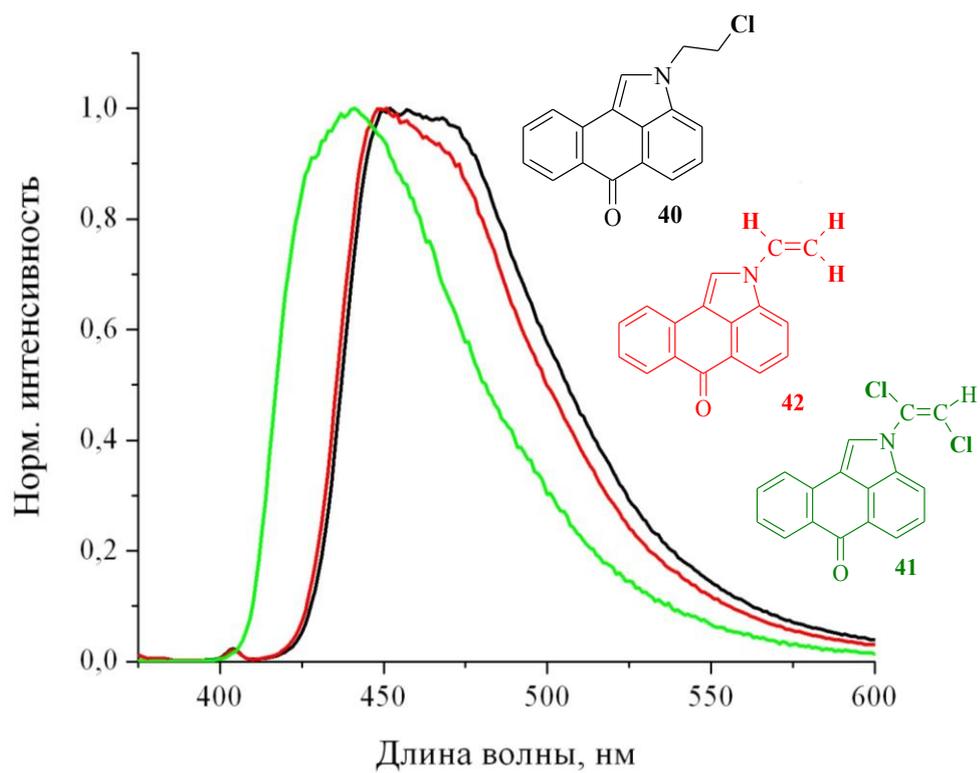
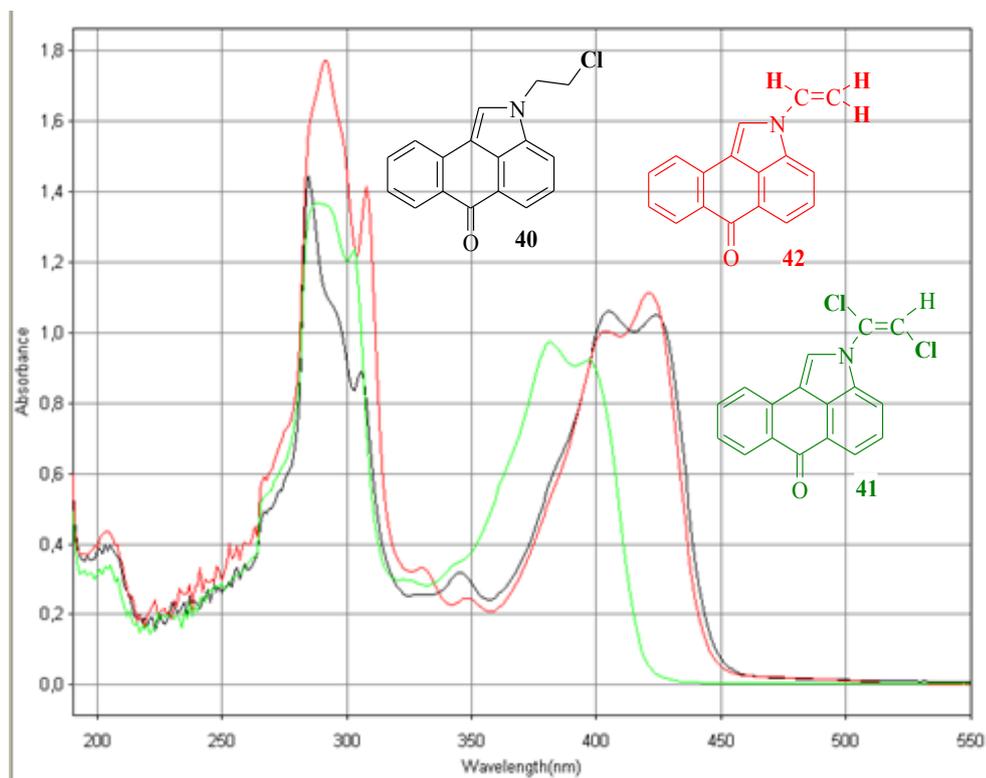
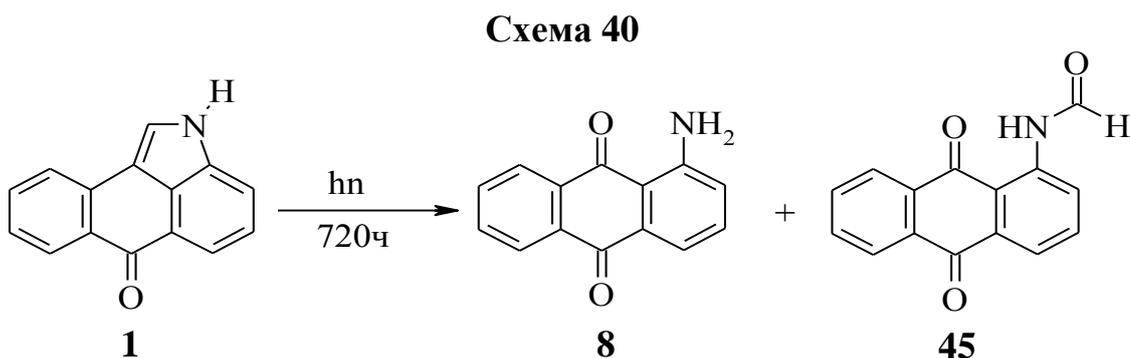


Рис. 11. Спектры поглощения и люминесценции производных нафто[1,2,3-cd]индол-6(2H)-онов в апротонном растворителе (толуол)

2.6. Фотохимические превращения нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-она

Известно, что многие производные антрахинонов, несмотря на хорошие колористические свойства, оказались непригодными для использования в качестве красителей [5, 21]. Это связано с фотохимическими превращениями, протекающими для данных веществ при взаимодействии с кислородом, при облучении обычным видимым или ультрафиолетовым светом. Известны фотохимические реакции [32], приводящие к разрушению антрахиноидных систем до низкомолекулярных неокрашенных продуктов. Авторы работы [16] доказали, что незамещённый пирролантрон (**1**) при многочасовом выдерживании в бензоле на солнечном свете или при облучении полным спектром лампы ДРЛ-1000 превращается в основном в 1-амино- (**8**) и 1-формиламино-9,10-антрахиноны (**45**):



Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H и ЯМР¹³C записаны на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Химические сдвиги ¹H и ¹³C приведены в м.д. в шкале δ.

Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°C.

Электронные спектры поглощения зарегистрированы на спектрофотометре Evolution 300 в толуоле при толщине слоя 1 см и концентрации 1×10⁻⁴ моль/л.

Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius.

Ход реакции и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol с использованием системы растворителей ацетон-толуол, 1:4.

2-(1,2-дихлорвинил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-он (41)

А) 1.5 г (0.026 моль) КОН внесли в колбу с 10 мл H₂O и 25 мл ДМСО при перемешивании. После растворения щелочи небольшими порциями добавили 2.19 г (0.01 моль) нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-она. После того, как раствор в колбе покраснел, прилили 0.79 мл (0.01 моль) дихлорэтана и нагревали при 50°-60°C с обратным холодильником 2 часа. Контроль реакции

осуществляли методом ТСХ. Для полного завершения реакции добавили ещё 0.76 г (0.014 моль) КОН, 5 мл H₂O и 0.81 мл (0.01 моль) дихлорэтана.

По окончании реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ~150 мл воды со льдом при перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали фильтратом, затем водой, разбавленной соляной кислотой (1:10), водой. Осадок представляет собой кристаллы темно-коричневого цвета, массой 2.42 г.

Полученный сухой продукт массой 2.42 г кипятили в ~30 мл дихлорэтана при перемешивании. После того, как большая часть растворилась, реакцию массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали дихлорэтаном. Получили 0.16 г. Более растворимые в дихлорэтано продукты, оставшиеся в фильтрате, разделяли методом колоночной хроматографии, элюент – дихлорэтан.

Первым был выделен 2-(1,2-дихлорвинил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он, второй продукт - нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он, третий продукт – не идентифицирован.

Целевой продукт представляет собой ярко-желтые кристаллы. Выход: 0.69 г. (28.51%). Тпл = 233-235°C.

Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 7.56 т (1H, H⁸⁽⁹⁾, *J* 7.50 Гц), 7.71 т (1H, H⁴, *J* 7.76 Гц), 7.80 т (1H, H⁹⁽⁸⁾, *J* 7.62 Гц), 7.88 д (1H, H³, *J* 7.96 Гц), 8.10 д (1H, H⁵, *J* 7.48 Гц), 8.21 (1H, H¹⁰, *J* 7.58 Гц), 8.36 д (1H, H⁷, *J* 7.08 Гц), 8.68 с (1H, H¹).

УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 288 (1.366), 303 (1.237), 382 (0.972), 397 (0.921).

Спектр ЯМР¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 116.75 (1C, -C_{Cl}=C_HCl), 125.06 (1C, -C_{Cl}=C_HCl), 112.40 (1C, C¹¹), 117.10 (1C, C³), 120.88 (1C, C⁵), 124.64 (1C, C¹⁰), 125.00 (1C, C^{11'}), 125.74 (1C, C⁴), 125.81 (1C, C^{10'}), 127.21 (1C, C⁸), 128.00 (1C, C^{5'}), 128.10 (1C, C⁷), 128.21 (1C, C¹), 132.47 (1C, C^{6'}), 133.19 (1C, C⁹), 134.30 (1C, C^{2'}), 182.43 (1C, C⁶). Найдено, *m/z* 335.9946 [M+Na].

Вычислено, m/z 335.9953. $C_{17}H_9NOCl_2$. M 314.17. Вычислено, % С 64.99; Н 2.89; N 4.46; O 5.09; Cl 22.57 .

Б) 0.5 г (0.004 моль) K_2CO_3 внесли в колбу с 20 мл ДМФА и 2 мл воды при перемешивании. После растворения поташа, небольшими порциями добавили 0.5 г (0.002 моль) нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она. После того, как раствор в колбе покраснел, прилили 0.80 мл (1.01 моль) дихлорэтана и нагревали ~ 1 час при 100°C с обратным холодильником. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ.

По окончании реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ~200 мл воды со льдом при перемешивании. Подкисляли разбавленной соляной кислотой (1:10) (рН=3). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Осадок темно-коричневого цвета, массой 0.62 г.

Полученный сухой продукт массой 0.30 г кипятили в ~30 мл дихлорэтана при перемешивании. После того, как большая вещества часть растворилась, реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали дихлорэтаном. Масса осадка 0.002 г. Более растворимые в дихлорэтане продукты разделяли методом колоночной хроматографии, элюент – дихлорэтан.

Первым и единственным продуктом был выделен 2-(1,2-дихлорвинил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он.

Целевой продукт представляет собой ярко-желтые кристаллы, массой 0.031 г. Выход: 10.33%.

$C_{17}H_9NOCl_2$. M 314.17. Вычислено, % С 64.99; Н 2.89; N 4.46; O 5.09; Cl 22.57 .

2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (42)

9 г (0.16 моль) КОН внесли в колбу с 20 мл H₂O и 50 мл ДМСО при перемешивании. После растворения щелочи небольшими порциями добавили 4.38 г (0.02 моль) нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она. После того, как раствор в колбе покраснел, прилили 6.97 мл (0.08 моль) дибромэтана и нагревали ~ 2 часа при 120°C с обратным холодильником. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ.

По окончании реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ~200 мл воды со льдом при перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Целевой продукт представляет собой кристаллы темно-коричневого цвета, массой 4.31 г.

Полученный сухой продукт массой 1 г. кипятили в ~30 мл хлороформа при перемешивании. После того, как большая часть растворилась, раствор охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. Масса осадка 0.58 г. Лучше растворимые в дихлорэтано побочные продукты, оставшиеся в фильтрате, разделяли методом колоночной хроматографии, элюент – дихлорэтан.

Первым был выделен 2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он, вторым - нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он, третий продукт – не идентифицирован.

Целевой продукт представляет собой желто-оранжевые кристаллы, массой 0.24 г. Выход 24.00%. Тпл = 170-172°C.

УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 292 (1.771), 308 (1.413), 404 (1.004), 421 (1.113).

Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 7.51 т (1H, H⁸⁽⁹⁾, J 7.46 Гц), 7.63 т (1H, H⁴, J 7.77 Гц), 7.78 т (1H, H⁹⁽⁸⁾, J 7.21 Гц), 8.02 д (1H, H³, J 7.49 Гц), 8.15 д (1H, H⁵, J 7.78 Гц), 8.22 (1H, H¹⁰, J 7.95 Гц), 8.32 д (1H, H⁷, J 7.84 Гц), 8.90 с (1H, H¹).

C₁₇H₁₁NO. M 245.2. Вычислено, % C 83.25; H 4.52; N 5.71; O 6.52

2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он (43)

1.5 г (0.026 моль) КОН внесли в колбу с 10 мл H₂O и 25 мл ДМСО при перемешивании. После растворения щелочи небольшими порциями добавили 2.19 г (0.01 моль) нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она. После того, как раствор в колбе покраснел, прилили 2.79 мл (0.02 моль) дибромбутана и нагревали ~ 1.5 часа при 100°C с обратным холодильником. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ.

По окончании реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водным раствором спирта. Осадок представляет собой кристаллы темно-коричневого цвета, массой 2.86 г.

Полученный сухой продукт массой 0.75 г кипятили в ~20 мл спирта и ~5 мл ДМФА при перемешивании. После того, как большая часть растворилась, проводили горячее фильтрование. Масса осадка, оставшегося на фильтре 0.06 г. Фильтрат оставили на сутки в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным раствором спирта. Выделили ещё 0.01 г осадка. Фильтрат перемешивали при нагревании с ~50 мл воды, отфильтровывали, промывали водой. Целевой продукт представляет собой темно-желтые кристаллы, массой 0.07 г. Выход 9.33%. Тпл=115-117°C.

Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 4.43 д (CH₂CH₂CH₂CH₂, *J* 6.87), 1.82 – 1.88 м (CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.00 – 2.05 м (CH₂CH₂CH₂CH₂), 3.58 т (CH₂CH₂CH₂CH₂, *J* 6.66), 7.43 т (1H, H⁴, *J* 7.53 Гц), 7.57 т (1H, H⁸⁽⁹⁾, *J* 7.7 Гц), 7.72 т (1H, H⁹⁽⁸⁾, *J* 7.45 Гц), 7.98 д (1H, H³, *J* 7.76 Гц), 8.02 д (1H, H⁵, *J* 13.83 Гц), 8.05 д (1H, H¹⁰, *J* 8.67), 8.30 д (1H, H⁷, *J* 7.94 Гц), 8.48 с (1H, H¹).

C₁₉H₁₆BrNO. *M* 354.25. Вычислено, % С 64.42; Н 4.55; N 3.95; О 4.52; Br 22.56.

3-(Нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфонат натрия
(44)

0.90 г (0.003 моль) 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она кипятили с 0.76 г (0.003 моль) сульфита натрия ($\text{Na}_2\text{SO}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$) в растворе, состоящим из 20 мл пропанола-2 и 10 мл воды в течение 30 часов с обратным холодильником. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ. После полного исчезновения исходного вещества (пропилпирролантрона) к реакционной смеси прибавляли 200 мл горячей воды (40-50°C), тщательно размешивали, нагревали до 60-70°C, проводили горячее фильтрование, фильтрат упаривали под вакуумом до объема ~20 мл, выпавший осадок, промывали 20~25 мл этанола. Выход полученного продукта: 0.61 г, светло-коричневые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = >300^\circ\text{C}$).

Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 2.18 м (CH₂CH₂CH₂), 2.50 т (CH₂CH₂CH₂), 4.51 т (CH₂CH₂CH₂), 7.41 м (1H, H⁴, J 7.5 Гц), 7.56 т (1H, H⁸⁽⁹⁾, J 7.5 Гц), 7.71 м (1H, H⁹⁽⁸⁾, J 7.5 Гц), 7.98 д (1H, H³, J 7.5 Гц), 8.04 д (1H, H⁵, J 7.5 Гц), 8.06 д (1H, H¹⁰, J 7.5 Гц), 8.30 д (1H, H⁷, J 7.5 Гц), 8.47 с (1H, H¹, J).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NSO}_4\text{Na}$. M 363.37. Вычислено, % С 59.20; Н 3.88; N 3.85; O 17.61; S 8.82 .

Глава 4. Методическая часть

4.1. Анализ охвата темы «Люминесценция» в школьном курсе

Природа люминофоров и их люминесценция является интересной и познавательной темой, поэтому мы решили выяснить, изучается ли данное явление в школьном курсе.

Люминесценция — это одно из самых красивых явлений. Оно относится к тем явлениям, которые человечество наблюдает уже очень много лет, хотя объяснять научилось совсем недавно. К люминесценции относится северное сияние, свечение светлячков, свечение морской воды относится к люминесценции проживающего там планктона. И все эти явления человечество наблюдает практически все время своего существования.

Более широкое распространение люминесценции связано, конечно, с тем, что ей, наконец, нашли применение.

Вещества, способные люминесцировать под действием различного рода возбуждений, называют люминофорами [3], которые в свою очередь также находят достаточно широкое применение в жизни человека.

Для изучения данной темы нами выбраны такие предметы, как биология, химия и физика, поскольку данное явление изучается на дисциплинах естественнонаучного цикла.

При анализе программ и учебников по биологии и химии выяснено, что тема люминофоры и явление люминесценции упоминается на этих дисциплинах лишь вскользь, без особого углубления в саму суть данного явления. Только на уроках физики данная тема рассматривается довольно широко, по сравнению с вышеперечисленными предметами, поэтому нами проведен анализ учебников и программ по физике средней (полной) общеобразовательной школы.

4.2. *Анализ программ и учебников по физике средней (полной) общеобразовательной школы, содержащих информацию о теме «Люминесценция»*

Тема «Люминесценция» изучается на уроках физики в 11 классе.

**Учебник Касьянова В.А. «Физика 11 класс» (профильный уровень)
[2]**

В данном учебнике тема «Люминесценция» изучается в разделе 2 «Электромагнитное излучение», тема 8 «Квантовая теория электромагнитного излучения вещества», §78 «Поглощение и излучение света атомом».

Новые понятия в тексте выделены курсивным шрифтом. Есть понятие «люминесценция», но нет определения. Приведены виды излучения (с объяснением понятий): катодо-, фото-, хемилюминесценция, флуоресценция, фосфоресценция. Дано определение понятию «люминофор». В конце параграфа имеется один вопрос, касаемый темы «Люминесценция».

Учебник Мякишева Г.Я., Буховцева Б.Б., Чаругина В.М. «Физика 11 класс» (базовый и профильный уровни) [4]

В данном учебнике тема «Люминесценция» изучается в разделе 3 «Оптика», глава 10 «Излучение и спектры», §80 «Виды излучения. Источники света». Новые понятия в тексте выделены полужирным шрифтом. В теме не встречаются понятия «люминесценция» и «люминофор». Даются виды люминесценции с объяснением: электро-, катодо-, хеми-, фотолюминесценция. После параграфа нет вопросов для самоконтроля, по теме «Люминесценция».

**Учебник Тихомировой С.А., Яворского Б.М. «Физика 11 класс»
(базовый и профильный уровни) [6]**

В учебнике тема «Люминесценция» изучается в разделе 2 «Физика XX века», глава 8 «Атом», §63 «Понятие о люминесценции».

Данный параграф полностью посвящен вопросам, касающимся люминесценции. Тема начинается со стихов С.А. Есенина (Не с того ль, Как лампы с абажуром, Светятся медузы из воды?). Новые понятия в тексте выделены полужирным шрифтом. Понятие «люминесценция» дано без определения. Внизу страницы, как сноска, дается лишь разбор этого слова на части и их пояснение. Приводятся примеры видов люминесценции с пояснением: электро-, катодо-, хими-, фотолюминесценция. Нет понятия «люминофор». В конце параграфа даются вопросы и задания для самоконтроля.

В результате анализа данных учебников, были установлены следующие выводы:

1. Наиболее полно тема «Люминесценция» освещена у Тихомировой С.А., Яворского Б.М. На изучение данной темы отводится целый параграф (1 час). Хуже данная тема освещается в учебниках у Мякишева Г.Я., Буховцева Б.Б., Чаругина В.М. В теме не встречаются понятия «люминесценция» и «люминофор», даются только виды люминесценции.

2. Основные понятия, касающиеся явления люминесценции, которые встречаются в параграфах данной темы: люминесценция, люминофор, флуоресценция, фосфоресценция, катодо-, фото-, хими-, электролюминесценция.

3. Учебник Мякишева Г.Я., Буховцева Б.Б., Чаругина В.М. не содержит ни одного вопроса для самоконтроля, учебник Касьянова В.А. содержит один вопрос, учебник Тихомировой С.А., Яворского Б.М. содержит по данной теме вопросы и задания (3 вопроса, 2 задания).

Таким образом, проанализировав материалы учебников предметов естественнонаучного цикла, мы пришли к выводу, что тема «Люминесценция» на данных предметах представлена недостаточно полно и не отражает всей сути данного явления.

В связи с этим разработка факультативного курса «Люминофоры», с использованием гетероциклических производных антрахинонов, для профильных классов старшей школы является актуальной.

4.3. Общие сведения о факультативных курсах

Деятельность учащихся в школе не ограничивается выполнением обязательной для всех учебной работы. Запросы школьников, увлекающихся химией, значительно шире. Поддержать такой интерес, закрепить и развить его – задача учителя. Однако в рамках учебных занятий это трудно сделать, поэтому проводится внеклассная работа, которая является добровольной.

Занятия, которые осуществляются учащимися добровольно, по их желанию и интересу, называют внеклассными занятиями.

Внеклассные занятия есть форма различной организации добровольной работы учащихся вне урока под руководством учителя, для возбуждения и проявления их познавательных интересов и творческой самодеятельности в расширение и дополнение школьной программы по определенному предмету.

Особый вид групповых внеклассных занятий – факультативы.

Факультативный курс (фр. *Facultatif*, лат. *Facultas* — «возможность») — необязательный учебный курс (предмет), изучаемый в образовательной организации по выбору обучающегося.

Курсы по выбору должны отвечать следующим требованиям:

- у ученика должен быть выбор (один из одного – это не выбор);
- наполнение курсов по выбору должно меняться, как минимум, 2 раза в год;

- содержание курсов по выбору профильной подготовки должно:
 - ✓ знакомить учащихся со способами деятельности, необходимыми для успешного освоения программы того или иного профиля и профессии (например: работа с текстами, анализ источников, проведение эксперимента);
 - ✓ включать материал, выходящий за рамки школьной программы (например, различного рода практикумы и т.д.).

Факультативные занятия в общеобразовательной школе введены для развития индивидуальных способностей учащихся старших классов, проявляющих повышенный интерес к тому или иному учебному предмету, для расширения и углубления знаний и навыков, которые они получили ранее на обязательных занятиях. Факультативные занятия дают возможность проявить самостоятельность как в овладении научно-теоретическим материалом, так и в практической творческой работе.

Целью факультативных занятий является углубление знаний, развитие интересов, способностей и склонностей учащихся, их профессиональное самоопределение.

Факультативные занятия в школе организуются в соответствии с:

- ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в РФ» (ст. 34, п.1, пп.5);
- приказом Министерства образования и науки РФ от 18.07.2002 № 2783 «Об утверждении концепции профильного обучения на старшей ступени общего образования»;
- приказом Министерства образования РФ от 09.03.2004 № 1312 «Об утверждении Федерального базисного учебного плана и примерных учебных планов для образовательных учреждений РФ, реализующих программы общего образования»;
- постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 декабря 2010 г. N 189 г. Москва "Об

утверждении СанПиН 2.4.2.2821-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях».

Факультативные курсы представлены программами, рассчитанными на весь учебный год (минимум – 34 ч) (2 раза в неделю в течение полугода или 1 час в неделю в течение года).

Факультативные курсы, как правило, вынесены за основную сетку занятий и проводятся 7–8-ми уроками или даже в свободный от занятий день, например, в субботу при пятидневной учебной неделе.

В «Концепции профильного обучения» предложено следующее примерное соотношение объемов базовых, профильных курсов и курсов по выбору: 50% - 30% - 20%.

4.4. Общие сведения о профильном обучении

Личностно-ориентированный подход к обучению предполагает учет индивидуальных психологических особенностей учащихся, их интересов, стремлений и профессиональной ориентации. Один из путей реализации этого подхода – профильное обучение.

Переход к профильному обучению преследует следующие цели:

- обеспечить углубленное изучение отдельных учебных предметов программы полного общего образования;
- создать условия для существенной дифференциации содержания обучения старшеклассников с широкими и гибкими возможностями построения школьниками индивидуальных образовательных программ;
- расширить возможности социализации учащихся, обеспечить преемственность между общим и профессиональным образованием, более эффективно подготовить выпускников школы к освоению программ высшего профессионального образования [5].

Профильное обучение отличается от существующих сейчас во многих школах классов с углубленным изучением предметов. В таких классах отдельный учебный предмет (основной) изучается на углубленном уровне, а все остальные – по традиционным программам для средней школы без учета специфики класса и особенностей учебно-познавательной деятельности учащихся. В результате возникает перегрузка школьников.

Система профильного обучения предлагает совершенно особый набор учебных курсов:

- базовые общеобразовательные курсы – курсы, обязательные для всех учащихся всех профилей обучения;
- профильные курсы – курсы повышенного уровня, определяющие направленность каждого конкретного профиля обучения;
- элективные курсы – обязательные курсы по выбору учащихся, входящие в состав профиля обучения.
- факультативный курс — необязательный учебный курс (предмет), изучаемый в образовательной организации по выбору обучающегося.

Таким образом, профильное обучение за счет перераспределения учебного времени исключает перегрузку учащихся и способствует наиболее полной реализации их индивидуальных образовательных траекторий.

Обучение химии в профильных классах ставит следующие задачи:

- изучение основ химии – важнейших понятий, законов, теорий и методов химической науки во взаимосвязи с профильными предметами;
- формирование у учащихся целостной системы химических знаний как компонента единой естественнонаучной картины мира;
- развитие мышления учащихся, формирование умений самостоятельно приобретать и комплексно применять знания по химии для объяснения наблюдаемых явлений и закономерностей;

- формирование познавательного интереса к химии как к одной из естественных наук, развитие творческих способностей учащихся и осознанных мотивов к изучению химии [1].

При этом важно учитывать, что учащиеся классов естественнонаучного профиля, вероятно, продолжат обучение в соответствующих вузах, поэтому они должны изучать теоретический материал по химии более глубоко, интегрируя химическое содержание с содержанием других естественнонаучных дисциплин, в частности биологии.

Выполнение вышеперечисленных задач может осуществляться как на уроках химии, так и в рамках факультативного курса в профильных классах. Нами разработан факультативный курс «Люминофоры» с использованием гетероциклических производных антрахинонов для учащихся 10 - 11 классов профильного уровня обучения.

4.5. Пояснительная записка

Факультативный курс «Люминофоры» с использованием гетероциклических производных антрахинонов актуален, так как объяснение этого явления затрагивает не только область химии, но и физики и биологии.

Люминесценция – одно из самых удивительных и завораживающих явлений природы. Явление люминесценции встречается не только в природе (полярное сияние, хемилюминесценция обитателей подводного мира океанов и морей, гниущее дерево, свечение бактерий, жуков, различных природных минералов), но и находит широкое применение в различных сферах деятельности человека, таких как медицина, криминалистика, промышленность и др. Несмотря на это, данной теме уделяется мало внимания. В учебной программе нечетко определено содержание этого вопроса, а в учебниках приводятся весьма краткие сведения о люминофорах и явлении люминесценции, не отражающие существа современного учения о них, и их применении на практике. На уроках, в школьном курсе физики и

химии, изучить на достаточном уровне вопросы, касающиеся люминофоров, не предоставляется возможным из-за отсутствия времени. Факультативный курс позволяет дополнить знания школьников о люминофорах и сформировать полное представление о физической картине мира.

Данный курс предназначен для учащихся 10-11 классов, проявляющих интерес к химии и собирающихся продолжить образование в учебных заведениях естественнонаучного профиля (химико-технологические, медицинские, сельскохозяйственные вузы).

Целью данного курса является формирование у учащихся устойчивого познавательного интереса и мотивации к изучению основ химической науки, путем расширения и углубления знаний школьников о способах получения данных веществ, их химических свойствах и применении люминесцентных органических соединений.

Курс рассчитан в первую очередь на учащихся, обладающих прочными знаниями основных химических и физических законов, и способных к творческому и осмысленному восприятию материала. Одно из практических занятий проводится в лаборатории тонкого органического синтеза КГПУ им. В.П. Астафьева, на котором школьники изучают способы получения веществ, обладающих люминесцентными свойствами, разработанные на базе данной лаборатории.

Содержание данного курса предусматривает достаточно подробное теоретическое изучение люминофоров органической и неорганической природы и явления люминесценции, которые в школьном курсе органической химии не изучаются. Особое внимание уделяется применению веществ, обладающих люминесцентными свойствами, а также их синтезу.

Задачи курса:

- развитие познавательных и интеллектуальных способностей учащихся, умений самостоятельно приобретать знания;

- расширение и углубление знаний учащихся о структуре органических соединений сложного строения, химических реакциях в органической и неорганической химии, а также понимания роли химической науки в разработке, производстве и применении различных органических соединений;

- удовлетворение интересов учащихся, увлекающихся вопросами органической химии при изучении люминофоров и явления люминесценции, истории открытия данного явления и применения люминофоров различного строения.

В конце изучения данного курса предполагается, что учащиеся должны:

- ✓ знать: понятие люминофоры, явления люминесценции, историю открытия явления люминесценции, классификацию люминесцирующих веществ, названия известных люминофоров органической и неорганической природы, области применения явления люминесценции и люминофоров в природе и деятельности человека.

- ✓ уметь: отличать люминофоры от веществ, не обладающих люминесцентными свойствами, находить и обрабатывать научную информацию, грамотно выражать свои мысли, используя химический язык.

- ✓ владеть: навыками проведения химического эксперимента; приемами очистки, разделения и идентификации веществ; первичными навыками установления структуры органического соединения.

Содержание курса рассчитано на 17 часов и состоит из следующих модулей:

1. Явление люминесценции
2. Теория люминесценции
3. Применение люминофоров

Занятия данного факультатива проводятся в нескольких формах: лекции, семинары, конференции, практические занятия и включают в себя словесные, наглядные и практические методы.

**Учебно-тематическое планирование факультативного курса
«Люминофоры» с использованием гетероциклических производных
антрахинонов для профильных классов старшей школы.**

№ п/п	Тема	Кол-во часов	Форма проведения	Образовательный продукт
I	<i>Явление люминесценции</i>	3		
1.1	Введение в тему «Люминесценция»	1	Лекция с учебным видеофильмом	Опорный конспект
1.2	История открытия явления люминесценции	2	Семинар	Таблица
II	<i>Теория люминесценции</i>	7		
2.1	Виды люминесценции	2	Семинар	Выступление с докладами и презентацией
2.2	Неорганические люминофоры	1	Мультимедиа-урок	Конспект
2.3	Органические люминофоры	1		
2.4	Получение и применение флуоресцеина	1	Лекция с учебным фильмом	Опорный конспект
2.5	Люминесцирующие вещества	2	Практическое занятие в лаборатории тонкого органического синтеза на базе КГПУ им. В.П. Астафьева	Отчет
III	<i>Применение люминесценции и люминофоров</i>	7		
3.1	Люминесценция в жизни человека	2	Конференция	Стендовая сессия (создание и защита проектов)
3.2	Люминофоры в жизни человека	3	Семинар	Выступление с докладами и презентацией
3.3	Итоговое занятие	2	Контрольная работа	Решение контрольной работы

Содержание факультативного курса «Люминофоры» с использованием гетероциклических производных антрахинонов

Модуль №1. Явление люминесценции (3 часа)

Тема 1. Введение в тему «Люминесценция» (1 час)

Виды источников света. Понятие люминесценции. Понятие «Люминесценция». Квантовый процесс люминесценции. Характеристика люминесценции. Область применения люминесценции.

Тема 2. История открытия явления люминесценции (2 часа)

Открытие Брандом фосфора. Открытие биолюминесценции; хемилюминесценции; катодолюминесценции; фотолюминесценции; электролюминесценции. Открытие флуоресцеина. Открытие Стокса.

Модуль №2. Теория люминесценции (7 часов)

Тема 1. Виды люминесценции (2 часа)

Хемилюминесценция. Биолюминесценция. Фотолюминесценция. Триболюминесценция. Электролюминесценция. Радиолюминесценция.

Тема 2. Неорганические люминофоры (1 час)

Понятие «люминофоры», «неорганические люминофоры». Способы получения. Физические и химические свойства. Области применения.

Тема 3. Органические люминофоры (1 час)

Понятие «люминофоры», «органические люминофоры». Способы получения. Физические и химические свойства. Области применения.

Тема 4. Получение и применение флуоресцеина (1 час)

Способы получения. Физические и химические свойства. Области применения. Интересные факты.

Тема 5. Люминесцирующие вещества (2 часа)

Лабораторные способы получения люминесцирующих веществ на примере гетероциклических производных антрахинонов (пирролантронов). Область применения нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она и его производных.

Модуль №3. Применение люминесценции и люминофоров (7 часов)

Тема 1. Люминесценции в жизни человека (2 часа)

Явление люминесценции в повседневной жизни. Применение люминесцентного анализа в различных областях деятельности человека: криминалистика, диагностика заболеваний, обнаружение горных пород, анализ подлинности драгоценных камней, анализ питьевой воды, анализ пищевых продуктов, определение содержания вредных веществ в воздухе.

Тема 2. Люминофоры в жизни человека (3 часа)

Органические люминофоры в хемилюминесцентных и электрохемилюминесцентных композициях. Люминофоры в биологии и медицине. Люминофоры в аналитической химии. Дневные флуоресцентные пигменты и краски. Материалы для люминесцентной дефектоскопии, оптически отбеливающие вещества.

Тема 3. Итоговое занятие (2 часа)

Люминесценция. Основные характеристики. История открытия явления люминесценции. Люминофоры. Основные области применения люминесцирующих веществ. Значение люминесценции и люминофоров в жизни человека.

Выводы

1. Проведен анализ литературных источников, содержащих информацию о способах получения пирролантрона;
2. Установлено, что взаимодействие нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она с 1,2-дихлорэтаном в разных условиях приводит к образованию 2-(1,2-дихлорвинил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-ону;
3. Доказано, что взаимодействие нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-она с 1,2-дибромэтаном приводит к образованию 2-винилнафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-ону;
4. Синтезирован 2-(3-бромбутил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он при взаимодействии пирролантрона с 1,4-дибромбутаном в водном растворе ДМСО в присутствии КОН;
5. Получен 3-(нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он-2-ил)пропилсульфонат натрия замещением хлора в 2-(3-хлорпропил)нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оне сульфитом натрия;
6. Структура всех полученных продуктов доказана физико-химическими методами анализа;
7. Разработан факультативный курс «Люминофоры», с использованием гетероциклических производных антрахинонов, для профильных классов старшей школы, рассчитанный на 17 часов и состоящий из трех блоков.

Список литературы

1. Береснев, В.А. Особенности циклизации 1-алкил(арил)сульфониламино-9,10-антрахинонов в нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-оны [Текст] / В.А. Береснев, Л.М. Горностаев . – ЖОрХ. – 2008. – Т.44. – Вып. 10. – С. 1531-1533;
2. Береснев, В.А. Синтез 2,6-дигидронафто[1,2,3-*cd*]индол-6-онов [Текст]: дис... канд. хим. наук: 02.00.03: защищена 23.06.2010/Береснев Вячеслав Александрович – Красноярск, 2010. – 122 с. - Библиогр.: с. 40.
3. Вацуρο, К.В. Именные реакции в органическом синтезе [Текст] / К.В. Вацуρο, Г.Л. Мищенко. – М.: Химия, 1976. – 528 с.;
4. Венкатараман, К. Химия синтетических красителей [Текст] / К. Венкатараман. Т.2. Пер. с англ. / Под ред. Н.С. Вульфсона. – Л.: Химия, 1957. – 860 с.;
5. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных [Текст] / М.В. Горелик. – М.: Химия, 1983. – 296 с.;
6. Горностаев Л.М. и др. Патент 2552416 РФ, С2 С07D 209/92. Способ получения нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2H)-онов [Текст] / Горностаев Л.М., заявитель и патентообладатель КГПУ им. В.П. Астафьева - №2013146994/04; заявка 27.04.2015, опубликовано 10.06.2015. Бюл. №16;
7. Горностаев, Л. М. «Синтез 6-оксо-6H-нафто[1,2,3-*cd*]индолов» [Текст] / Л.М. Горностаев, В.А. Береснев, Т.И Лаврикова, И.Л. Мезрина. – ЖОрХ. – 2004, 40 (4), С. 555-556;
8. Горностаев, Л.М. Прикладная химия хинонов и хиноидных соединений [Текст]: монография; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2016. – 114 с.;
9. Горностаев, Л.М. Простой путь к 2,6-дигидронафто[1,2,3-*cd*]индол-6-онам [Текст] / Л.М. Горностаев, В.А. Береснев. – ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – Вып. 4. – С. 632 – 633;

10. Денисов, В.Я. Термолиз 1-диалкиламиноантрахинонов – новый путь синтеза производных антра[1,9-*cd*]пиррола [Текст] / В.Я. Денисов, Л.Н. Анишина, Е.П. Фокин. – ХГС. – 1975. – №10. – С. 1360-1363;
11. Жиров, Н.Ф. Люминофоры (светящиеся твердые составы) [Текст] / Н.Ф. Жиров. – М.: ГИОП, 1940. – 486 с.;
12. Захаров, И.А., Тимофеева, В.Н. Люминесцентные методы анализа [Текст] / И.А. Захаров, В.Н. Тимофеева – Л., 1979. – 90 с.;
13. Казанков, М.В. N-Арилирование пиридина солями диазония [Текст] / М.В. Казанков, Н.П. Макшанова, Е.Г. Садовых. – ЖОрХ. – 1995. – Т. 31. – Вып. 3. – С. 453-457;
14. Казанков, М.В. Реакции замещения пирролантронов [Текст] / М.В. Казанков, Е.Г. Садовых. – ХГС. – 1978. – № 10. – С.1356-1360;
15. Казанков, М.В. Сужение гетероцикла в 1-диазоантрапиридоне [Текст] / М.В. Казанков, Н.П. Макшанова, Е.Г. Кузнецова. – ХГС. – 1977. – №8. – С. 1103-1105;
16. Каргина, О. И. Внутримолекулярная циклизация 1-*S,S*-диалкил(арил)-*N*-(9,10-антрахинон-1-ил)сульфоксимидов в нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-оны [Текст]: дис... канд. хим. наук: 02.00.03: защищена 22.05.2013 / Каргина Ольга Ивановна – Красноярск, 2013. – 113с.;
17. Каталог активных лазерных сред на основе растворов органических красителей и родственных соединений [Текст] / Под ред. Б.И. Степанова. – Минск: Институт физики АН БССР, 1977. – 239 с.;
18. Коренман, И.М. Органические реагенты в неорганическом анализе [Текст] / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1980. – 448 с.;
19. Красовицкий, Б.М., Болотин, Б.М. Органические люминофоры [Текст] – 2-е изд. перераб. / Б.М. Красовицкий, Б.М. Болотин. – М.: Химия, 1984. – 336 с., ил.;

20. Мчедлов-Петросян, Н.О. Флуоресцеиновые красители в растворах – хорошо изученные системы? [Текст] / Н.О. Мчедлов-Петросян // Вісник Харківського національного університету. 2004. № 626. Хімія. Вип. 11 (34);
21. Органические фотохромы [Текст] / В.А. Брень [и др.]; под. ред. проф. А.В. Ельцова. – Л.: Химия, 1982. – 288 с.;
22. Пат. №200683 (Яп.) Organic el elenement [Текст] / Н. Takahashi, Y. Iizumi // Jpn. Futaba corp. С. А. – 2000. – Vol. 133. – No. 12 220 t.;
23. Пат. №260565 (Яп.) Organic el elenemen [Текст] / Н. Takahashi, Y. Iizumi. – Jpn. Futaba corp. – 2000;
24. Пат. №279198 (Герм.) Verfahren zur Darstellung von stickstoffhaltigen Kondensationsprodukten der Anthrachinonreihe [Текст] // Hoechst Farb. – 1914;
25. Пат. №593417 (Герм.) Verfahren zur Darstellung von 1-amino-10-anthronen [Текст] / G. Kränzlein, A. Wolfram, W. Broeker. – I.G. Farbenind. – 1934;
26. Пат. №594168 (Герм.) Verfahren zur darstellung von kondensationsprodukten der anthrachinonreihe [Текст] / G. Kränzlein, A. Wolfram, W. Broeker // I.G. Farbenind. – 1934;
27. Степанов, Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей [Текст] / Б.И. Степанов. – М.: Химия, 1977. – 488 с.;
28. Тропина Д.А. Люминофоры в школьном и вузовском курсе химии [Текст] / Тропина Д.А., Лаврикова Т.И. // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XI Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Красноярск, 17-18 мая 2018 г. / отв. ред. Л.М. Горностаев; ред. кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2018. – С. 126-131;
29. Тропина, Д.А. Синтез и люминесцентные свойства новых производных нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онов [Текст] / Тропина Д.А.,

Лаврикова Т.И., Бутикова С.С., Ивашкевич Т.С. // Химическая наука и образование Красноярья: материалы X юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 18-19 мая 2017 г. / отв. ред. Л.М. Горностаев; ред. кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. Красноярск, 2017 – С. 38-43;

30. Тропина, Д.А. Синтез функционализированных нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-онов [Текст] / Д.А. Тропина, Т.И. Лаврикова // Химическая наука и образование Красноярья: материалы IX Межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, 26-27 мая 2016 г. / отв. ред. Горностаев; ред. кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2016. – С. 72-76;

31. Файн, В.Я. 9,10-Антрахиноны и их применение [Текст] / В.Я. Файн. – М.: Центр Фотохимии, РАН, 1999 – 92 с.;

32. Химия синтетических красителей / Под. ред. К. Венкатарамана, 1971; пер. с англ. под. ред. проф. Л.С. Эфроса. – Л.: Химия, 1975. – Т. 4. – С. 386;

33. 8,11-Dihydroxy-6-[(aminoalkyl)amino]-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ones with activity in multidrug-resistant cell lines: Synthesis and antitumor evaluation [Текст] / Stefanska B. [и др.]. – J. Med. Chem. – 1999. – Vol.42. – P. 3494-3501;

34. Anthrapyrazole anticancer agents. Synthesis and structure-activity relationships against murine leukemias [Текст] / H.D. Hollis Showalter [и др.]. – J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 30. – P. 121 – 131;

35. Anticancer anthrapyrazoles. Improved syntheses of clinical agent CI-937, CI-941, and piroxantrone hydrochloride [Текст] / V.G. Beylin, [и др.]. – J. Heterocyclic Chem. – 1989. – Vol. 26. – P. 85 – 96;

36. Antitumor aza-anthrapyrazoles: biophysical and biochemical studies on 8- and 9-aza regioisomers [Текст] / C. Sissi [и др.]. – Biochem. Pharmacol. – 2004. – Vol. 67. – P. 631 – 642;

37. Arai, S. Synthesis of naphth[1,2,3-*cd*]indol-6(2H)-ones derivatives and their fluorescence properties [Текст] / S. Arai, [и др.]. – Bull. Chem. Soc. Jap. – 1991. – Vol. 64. – No. 11. – P. 3417 – 3421;
38. Arai, S., Yamagishi, T, Hida, M. A new method for the preparation of substituted pyrroloanthrone [Текст] / S Arai, T. Yamagishi,, M. Hida. – Chem. Lett. –1981. – P. 1789–1792;
39. Prinz, H. Syntheses of anthracenones. 1. Sodium dithionite reduction of perisubstituted anthracenediones [Текст] / H. Prinz, W. Wiegrebe, K. Müller. – J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61. – No. 8. – P. 2853-2856;
40. Remers, W.A. The chemistry of Antitumor Antibiotics [Текст] / W.A. Remers. – v.1. – New York – Chicheser, Wiley, 1979. – P. 63-132;
41. Showalter Hollis, H.D. 5-[(Aminoalkyl)amino]-substituted anthra[1,9-*cd*]pyrazol-6(2H)-ones as novel anticancer agents. Synthesis and biological evaluation [Текст] / H.D. Hollis Showalter, [и др.]. – J. Med. Chem. – 1984. – Vol. 27. – P. 253 – 255;
42. Sundberg, R.J. Indoles [Текст] / R.J. Sundberg. – London: Academic Press Limited, 1996. – P. 175;
43. Synthesis and antitumor evaluation of 2,5-disubstituted-indazolo[4,3-*gh*]isoquinolin-6(2H)-ones (9-Aza-anthrapyrazoles) [Текст] / A.P. Krapcho [и др.]. – J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 5429 – 5444;
44. Tropina D.A. DNA fluorescent labeling with naphtha[1,2,3-*cd*]indol-6(2H)-one) for investigation of protein-DNA interactions [Текст] / Vasilyeva S.V., Kuznetsov N.A., Kuznetsova A.S., Khalyavina J.G., Tropina D.A., Lavrikova T.I., Kargina O.I., Gornostaev L.M. // Bioorganic Chemistry. – 2017. – №12. – P. 268-272;
45. Tropina D.A. Spectroscopic behavior of pyrrolanthrone and its derivative in aprotic and protic solvents [Текст] / Merezhko A.G., Gerasimova M.A., Gornostaev L.M., Tropina D.A., Slyusareva E.A. // XIII International Conference on Atomic and Molecular Pulsed Lasers. – Tomsk, 16 April 2018;

46. Ullman's Enzecclopedie der technischen Chemie. 4-te Aufl., Weinheim, Vergal Chemie, Bd.7. – 1974. – P. 720

Список литературы к методической части

1. Актуальные проблемы методики обучения химии в школьном курсе. Лекция №3 / Е.Я. Аршанский // Журнал «Химия» [Электронный ресурс]: <http://him.1september.ru/article.php?ID=200601902>;

2. Касьянов, В.А. Физика. 11 кл. Профильный уровень: учеб. для общеобразоват. учреждений / В.А. Касьянов. – 8-е изд., дораб. – М.: Дрофа, 2011. – 448 с.: ил., 7 л. цв. вкл.;

3. Красовицкий, Б.М., Болотин, Б.М. Органические люминофоры [Текст] – 2-е изд. перераб. / Б.М. Красовицкий, Б.М. Болотин. – М.: Химия, 1984. – 336 с., ил.;

4. Мякишев Г.Я. Физика. 11 класс: учеб. для общеобразоват. организаций с прил. на электрон. носителе: базовый и профил. уровни / Г.Я. Мякишев, Б.Б. Буховцев, В.М. Чаругин; под ред. Н.А. Парфентьевой. – 23-изд. – М.: Просвещение, 2014. – 399 с., [4] л. ил. – (Классический курс);

5. Об утверждении Концепции профильного обучения на старшей ступени общего образования [Электронный ресурс]: <http://docs.cntd.ru/document/901837067>;

6. Тихомирова С.А. Физика. 11 класс: учеб. для общеобразоват. учреждений (базовый и профильный уровни) / С.А. Тихомирова, Б.М. Яворский. – 3-е изд., стер. – М.: Мнемозина, 2012. – 303 с.; ил.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России

Лаборатория механизмов гибели опухолевых клеток

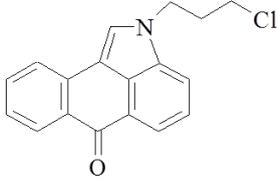
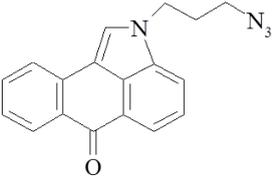
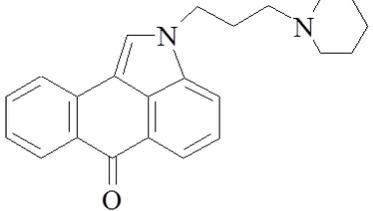
Москва 115478, Каширское шоссе, 24, тел. 499-612-7834

Акт испытаний цитотоксичности соединений (Красноярск)

Соединения растворяли в ДМСО до концентрации 10 мМ). Из этих растворов готовили серийные разведения для внесения в культуру клеток.

Клетки линии НСТ116 (рак толстой кишки) рассеивали на 96-луночные планшеты (Costar, США) в концентрации $5-10 \times 10^3$ клеток в 190 мкл культуральной среды. В лунки вносили исследуемые соединения до конечных концентраций, указанных на графике. Объем вносимого вещества не превышал 5% объема среды в лунках. Культуры инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% содержанием CO₂ в течение 72 часов.

По окончании инкубации в лунки вносили 20 мкл водного раствора МТТ (Sigma, США), и планшеты помещали в CO₂-инкубатор на 2 часа. О жизнеспособности клеток судили по цветной реакции, развивающейся при восстановлении МТТ в формазандегидрогеназами митохондрий (МТТ-тест). Окраску регистрировали на спектрофотометре при длине волны возбуждения 571 нм. При вычислении процента выживших клеток при той или иной концентрации исследуемых вещества оптическую плотность в лунках, где клетки инкубировались только с растворителем (контроль), принимали за 100%.

Номер соединения	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
I		5.67+0.01
II		2.74+0.01
III		0.765+0.01

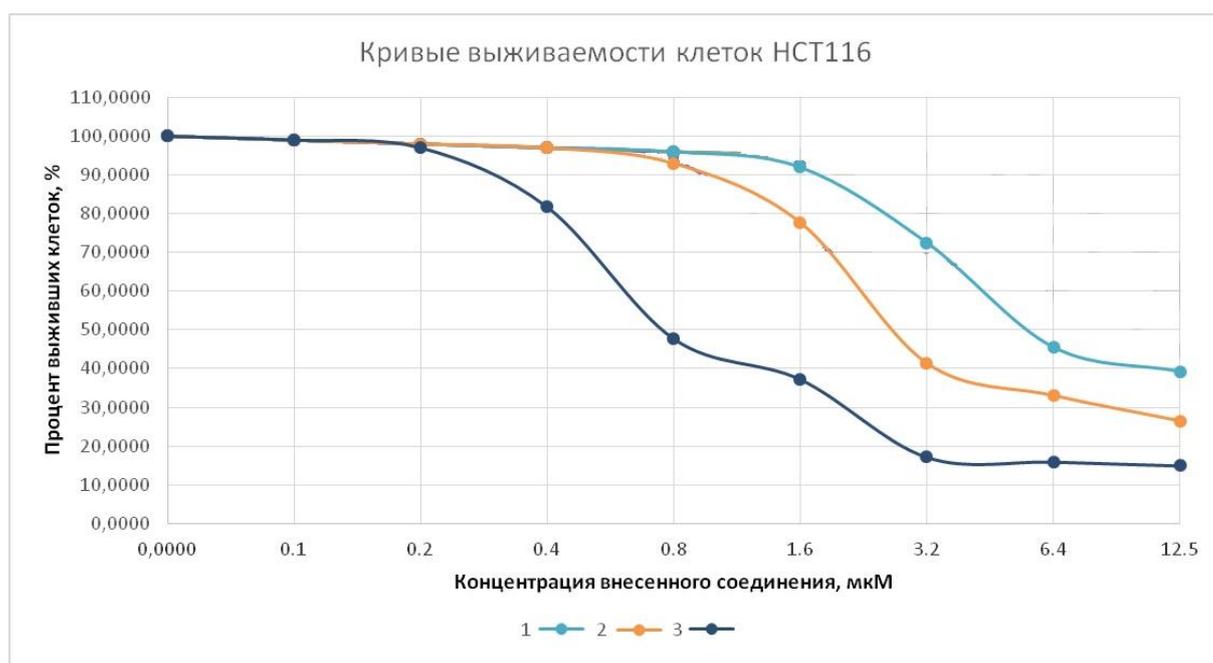


Рис. 1. Кривые выживаемости клеток НСТ116 (соед. I-III).

На рис.1 каждое значение – среднее 3-х измерений (погрешность в пределах 10%).

Наиболее активным оказалось соединение 1602-Gor-3 (IC₅₀=0,765 мкМ).

Эксперименты выполнил:

Шунаев А. В.

Заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток
доктор медицинских наук:

Штиль А.А.

ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России

Лаборатория механизмов гибели опухолевых клеток

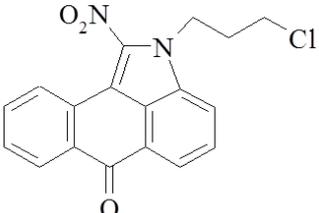
Москва 115478, Каширское шоссе, 24, тел. 499-612-7834

Акт испытаний цитотоксичности соединений (Красноярск)

Соединения растворяли в ДМСО до концентрации 10 мМ). Из этих растворов готовили серийные разведения для внесения в культуру клеток.

Клетки линии К-562 (хронический миелоидный лейкоз) рассеивали на 96-луночные планшеты (Costar, США) в концентрации $5-10 \times 10^3$ клеток в 190 мкл культуральной среды. В лунки вносили исследуемое соединение до конечных концентраций, указанных на графике. Объем вносимого вещества не превышал 5% объёма среды в лунках. Культуры инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% содержанием CO₂ в течение 72 часов.

По окончании инкубации в лунки вносили 20 мкл водного раствора МТТ (Sigma, США), и планшеты помещали в CO₂-инкубатор на 2 часа. О жизнеспособности клеток судили по цветной реакции, развивающейся при восстановлении МТТ в формазандегидрогеназами митохондрий (МТТ-тест). Окраску регистрировали на спектрофотометре при длине волны возбуждения 571 нм. При вычислении процента выживших клеток при той или иной концентрации исследуемых вещества оптическую плотность в лунках, где клетки инкубировались только с растворителем (контроль), принимали за 100%.

Номер соединения	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
IV		0.42±0.01

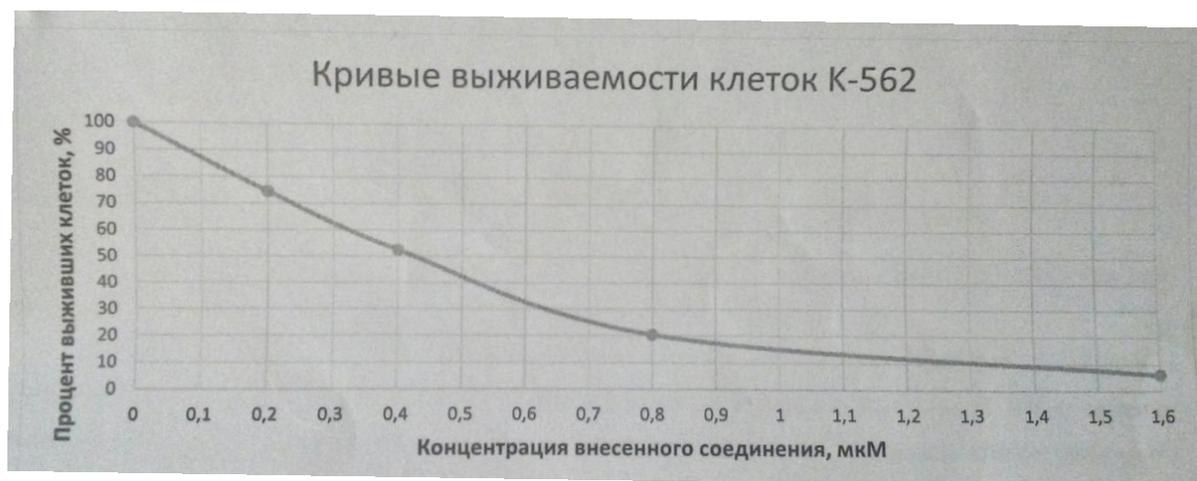


Рис. 2. Кривые выживаемости клеток K-562 (соед. IV).

На рис.2 каждое значение – среднее 3-х измерений (погрешность в пределах 10%).

Наиболее активным оказалось соединение 1602-Gor-3 (IC₅₀=0,765 мкМ).

Эксперименты выполнил:

Шунаев А. В.

Заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток
доктор медицинских наук:

Штиль А.А.